

KLINICKÁ ONKOLOGIE PRO MEDIKY

**Solidní nádory, nádory dětského věku
a hematologické malignity**

**IGOR KISS, RADIM NĚMEČEK,
MICHAEL DOUBEK, ROSTISLAV VYZULA
A KOLEKTIV AUTORŮ**

3., PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

KLINICKÁ ONKOLOGIE PRO MEDIKY

**Solidní nádory, nádory dětského věku
a hematologické malignity**

**IGOR KISS, RADIM NĚMEČEK,
MICHAEL DOUBEK, ROSTISLAV VYZULA
A KOLEKTIV AUTORŮ**

3., PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

Editoři

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
MUDr. Radim Němeček, Ph.D.

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

Autoři

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.
MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
MUDr. Ondřej Bílek
MUDr. Simona Bořilová
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
MUDr. Peter Grell, Ph.D.
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
MUDr. Miloš Holánek
MUDr. Andrea Jurečková
MUDr. Petr Karásek, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
doc. MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
MUDr. Radim Němeček, Ph.D.
MUDr. Jiří Novák
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
MUDr. Lukáš Pochop
MUDr. Tomáš Pokrivčák
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Mgr. Jiří Šána, Ph.D.
MUDr. Jiří Šedo, Ph.D.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
MUDr. Štěpán Tuček, Ph.D.
MUDr. Jiří Vyskočil
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
MUDr. Mária Zvaríková

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
MUDr. Libor Červinek, Ph.D.
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
MUDr. František Folber, Ph.D.
MUDr. Štěpán Hrabovský
MUDr. Tomáš Kabut
MUDr. Zdeněk Král, CSc.
prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.
MUDr. Martin Krejčí
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.
MUDr. Zuzana Nováková
MUDr. Anna Panovská, Ph.D.
MUDr. Natálie Podstavková
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.
MUDr. Viera Sandecká, Ph.D.
MUDr. Lukáš Semerád
MUDr. Barbora Weinbergerová
MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.

Klinika hematoonkologie FN Ostrava

MUDr. Juraj Ďuraš
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
MUDr. Michal Kaščák
MUDr. Milan Navrátil

Oddělení klinické hematologie FN Brno

MUDr. Alena Buliková, Ph.D.
MUDr. Jarmila Kissová, Ph.D.
prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

MUDr. Monika Bratová
MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D.
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

prof. MUDr. Jaroslav Štěřba, Ph.D.

Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ Brno

doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.

MUDr. Lukáš Sirotek

doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.

MUDr. Ondřej Zapletal

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.

MUDr. Renata Červená

MUDr. Hana Doleželová, Ph.D.

MUDr. Ludmila Hynková, Ph.D.

doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.

MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

MUDr. Denis Princ

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D.

Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.

Oddělení onkologické patologie MOÚ Brno

MUDr. Pavel Fabián, Ph.D.

Úsek klinické psychologie MOÚ Brno

Mgr. Radka Alexandrová

Transfuzní a tkáňové oddělení FN Brno

MUDr. Hana Lejdarová

**Komplexní onkologické centrum Nemocnice
Nový Jičín**

MUDr. Viktor Maňásek

Recenzenti:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc. (1. LF UK Praha)

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA (FN UK Plzeň)

Obsah

Epidemiologie zhoubných nádorových onemocnění v ČR	7
Prevence a skríníng nádorových onemocnění	12
Organizace onkologické péče v České republice	16
Základy nádorové biologie	19
Onkologická diagnostika: histopatologie, cytologie, nádorové markery	33
Onkologická diagnostika: staging, zobrazovací metody, prognostické a prediktivní faktory	40
Základní principy onkologické léčby a hodnocení léčebné odpovědi	45
Chirurgické postupy v onkologii	52
Radioterapie	62
Systémová protinádorová léčba.....	76
Nežádoucí účinky protinádorových léčiv.....	102
Management nádorové bolesti	120
Nutriční péče v onkologii.....	129
Psychologické aspekty onkologické péče	136
Komunikace s onkologickým pacientem	144
Akutní stavy v onkologii.....	150
Infekční komplikace u onkologicky nemocných, příčiny a léčba	171
Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění	175
Principy paliativní léčby a péče v onkologii	183
Změny koagulačních parametrů v průběhu maligního onemocnění	194
Transfuzní přípravky a krevní deriváty v klinické praxi	214
Transplantace krvetvorných buněk	219
Žilní přístupy a komplikace periferních a centrálních kanyl a portů a léčba těchto komplikací	228
Nádory hlavy a krku	235
Nádory jícnu a gastroesofageální junkce.....	239

Nádory žaludku.....	243
Karcinom tlustého střeva a konečníku	246
Karcinom anu.....	254
Primární zhoubné nádory jater, žlučníku a žlučových cest	257
Nádory slinivky břišní	264
Nádory plic, mediastina a pleury.....	268
Nádory kůže.....	281
Sarkomy kostí a měkkých tkání	290
Karcinom prsu.....	300
Gynekologické nádory	307
Nádory penisu a varlat	317
Karcinom prostaty	322
Nádory ledvin	328
Karcinom močového měchýře.....	332
Nádory CNS (primární a sekundární).....	336
Nádory štítné žlázy	342
Nádory neznámé primární lokalizace	347
Sekundární nádory – metastázy	352
Hereditární nádorová onemocnění	361
Nejčastější nádory dětského věku.....	373
Akutní myeloidní leukémie.....	413
Akutní lymfoblastická leukémie dospělých	420
Chronická lymfocytární leukémie.....	424
Myelodysplastický syndrom	429
Ne-Hodgkinovy lymfomy	433
Hodgkinův lymfom	442
Monoklonální gamapatie	446

Myeloproliferativní neoplázie	458
Doporučená literatura	468

Epidemiologie zhoubných nádorových onemocnění v ČR

Jiří Novák

Úvod

Zhoubné nádory (ZN; dále zkráceně jen nádory) představují z pohledu epidemiologie velmi významnou skupinu civilizačních chorob. Výrazně se podílejí na úmrtnosti obyvatelstva ve vyspělých zemích světa i v České republice. Lze říci, že četnost zhoubných nádorových onemocnění v populaci stoupá úměrně rozvoji civilizace.

Vedle nemocí kardiovaskulárního systému, které jsou u nás i ve vyspělých státech světa nejčastější příčinou úmrtí (a způsobují téměř polovinu všech úmrtí), představují zhoubná nádorová onemocnění druhou nejčastější příčinou úmrtí a na mortalitě obyvatel České republiky se podílejí zhruba 26 %. Ukazují to data za období před pandemií koronaviru.

Rizikové faktory pro vznik zhoubných nádorů

Nádorové onemocnění je způsobeno genetickými změnami na buněčné úrovni. Ke genetickým změnám, které mohou vést ke vzniku zhoubného nádorového bujení, dochází vlivem vnějších a vnitřních faktorů. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je u většiny zhoubných nádorových onemocnění věk, nejvíce ZN je diagnostikováno v 6. a 7. deceniu. Pouze některé skupiny nádorových onemocnění (např. testikulární nádory a nádory děložního čípku) jsou charakteristické pro mladší věkové kategorie. ZN u dětí a dospívajících (ve věku 0–19 let) tvoří méně než 1 % všech malignit. Epidemiologické studie posledních desetiletí ukázaly, že hlavní příčinou zhoubných nádorových onemocnění jsou zevní faktory, především pak životní styl — kouření, alkohol, složení a způsob stravy, kancerogenní látky, infekční agens, ionizující záření, UV záření atd. Rizikové faktory s prokázaným vztahem k jednotlivým skupinám nádorových onemocnění jsou podrobněji popsány v příslušné kapitole speciální onkologie.

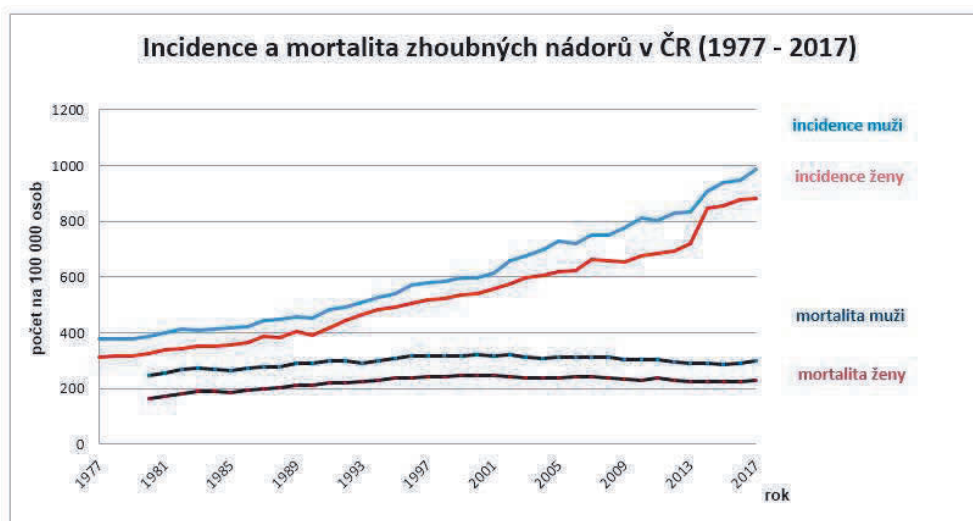
Dědičné (hereditární) formy zhoubných nádorových onemocnění tvoří jen asi 5–10 % všech onkologických onemocnění. Na dědičnou formu onemocnění je třeba myslet vždy, když se setkáme se zhoubným nádorem u pacienta ve výrazně nižším věku, než je pro sporadický výskyt daného typu a primární lokalizace nádoru obvyklé.

Zhoubná nádorová onemocnění v populaci České republiky

Incidence a mortalita

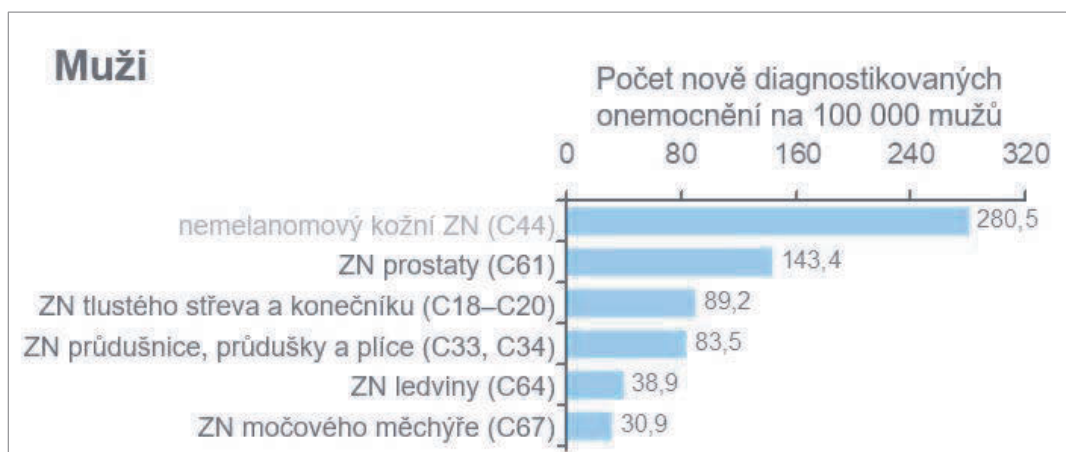
V současnosti je u nás ročně diagnostikováno téměř 90 000 zhoubných nádorových onemocnění. V souvislosti se zhoubným nádorem ročně umírá v České republice cca 28 000 osob. Zatímco trend incidence má trvale rostoucí charakter, trend mortality vykazuje za poslední léta stagnaci, resp. tendenci k poklesu – viz obr. č. 1.

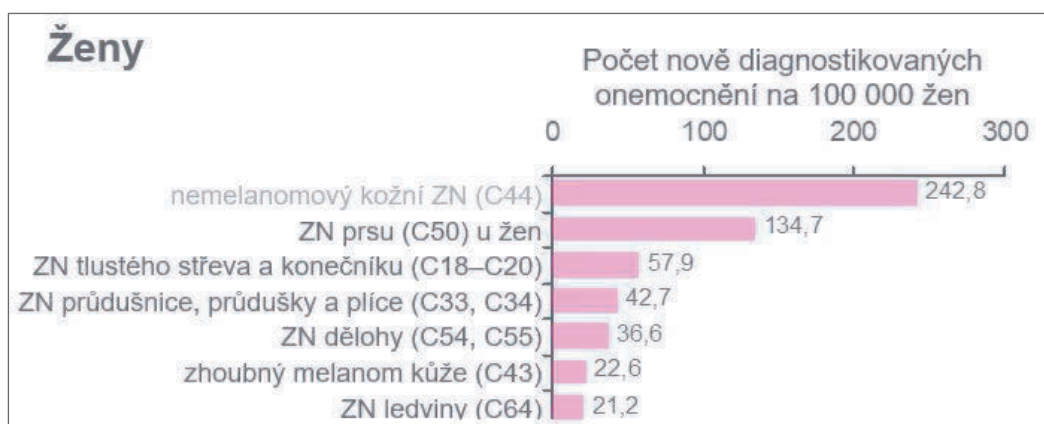
Obr. č. 1 Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorových onemocnění v ČR



Nejpočetnější skupinu zhoubných nádorů představují ne-melanomové nádory kůže (což jsou v 90 % bazocelulární karcinomy/bazaliomy), které se do některých epidemiologických přehledů nezahrnují. U mužů jsou pak nejčastěji diagnostikovány zhoubné nádory prostaty, tlustého střeva a konečníku – viz obr. č. 2. U žen pozorujeme nejčastěji ZN prsu, ZN tlustého střeva a konečníku a ZN plic následované gynekologickými malignitami (zejména nádory dělohy) – viz obr. č. 3.

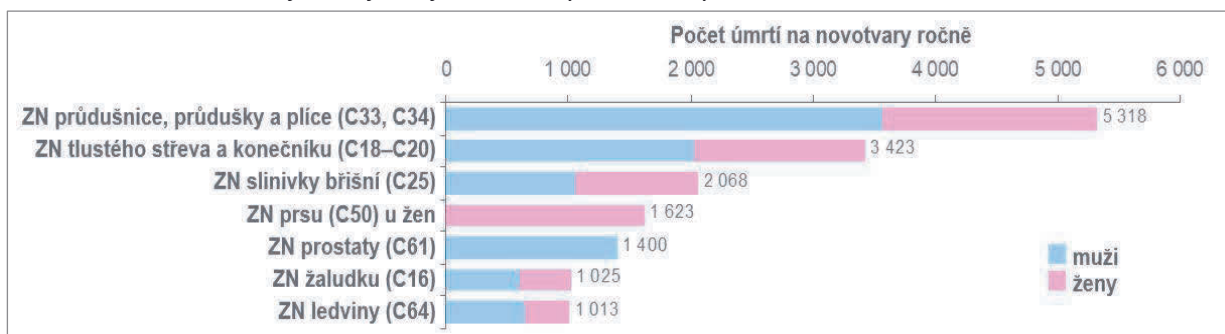
Obr. č. 2 a 3 Přehled nejčastějších zhoubných nádorových onemocnění u mužů a u žen v letech 2014–2018





Trend rostoucí incidence pozorujeme téměř u všech nádorových lokalizací. Výjimku, tj. pokles incidence, pozorujeme dlouhodobě pouze u ZN žaludku a v posledních letech rovněž u ZN plic mužů. Stagnující incidence je zaznamenána u Hodgkinovy choroby. Na úmrtnosti v důsledku onkologických onemocnění se nejvíce podílejí u obou pohlaví zhoubné nádory plic, tlustého střeva a konečníku, slinivky břišní a ZN prsu u žen – viz obr. č. 4.

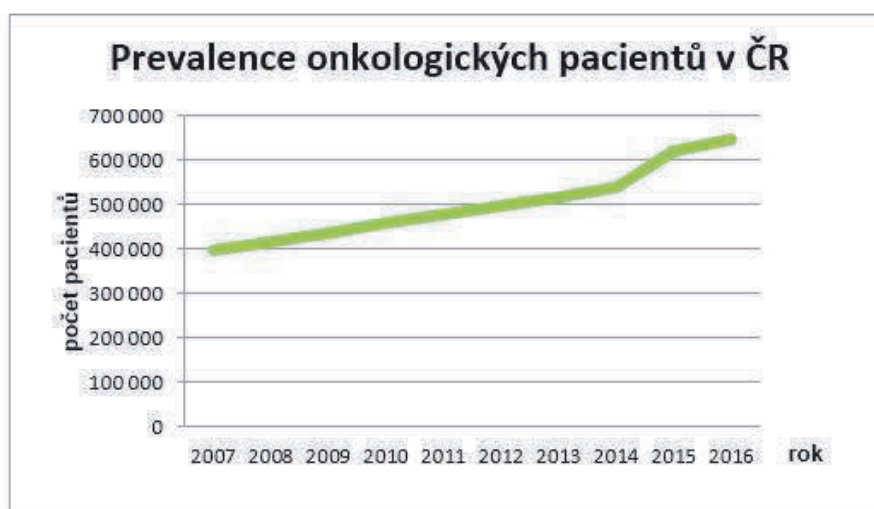
Obr. č. 4 Mortalita související s nejčastějšími zhoubnými nádorovými onemocněními v letech 2014–2018



Prevalence a přežívání onkologicky nemocných

Přežívání onkologicky nemocných se u jednotlivých skupin nádorových onemocnění výrazně liší. Závisí zejména na primární lokalizaci nádoru, histologickém typu, rozsahu onemocnění v době diagnózy a efektu léčby. Např. hodnoty pětiletého přežívání jsou nejvyšší u nádorů štítné žlázy (95 %) a testikulárních nádorů (přes 90 %). Nejméně příznivé výsledky přežívání pozorujeme u nádorů slinivky břišní, jater, žlučových cest a plic (méně než 10 %). Zlepšující se možnosti včasné diagnostiky a léčby přispívají k prodlužujícímu se přežívání onkologických pacientů. Zvyšující se podíl dlouhodobě přežívajících nemocných se promítá do rostoucích hodnot prevalence, jak ukazuje obr. č. 5:

Obr. č. 5 Prevalence onkologických onemocnění v ČR



Mezinárodní porovnání

Základní epidemiologické ukazatele onkologických onemocnění v České republice odpovídají situaci ve vyspělých zemích. V mezinárodním porovnání má Česká republika prvenství v incidenci ZN ledviny. Rovněž incidence nádorů kolorekta je v naší populaci jedna z nejvyšších v porovnání s Evropou i se světem.

Zdroj údajů

Údaje o zhoubných nádorových onemocněních jsou do r. 2018 k dispozici z Národního onkologického registru (NOR) České republiky, který pokrývá celou populaci a dlouhodobě shromažďuje údaje z onkologických hlášení. Onkologické hlášení do NOR je povinné pro každého lékaře, který se podílí na zdravotní péči o onkologického pacienta.

Shrnutí

Zhoubná nádorová onemocnění představují významnou skupinu civilizačních chorob, která zaujímá 2. místo v úmrtnosti obyvatel ČR. Téměř u všech skupin ZN incidence dlouhodobě roste, což přímo souvisí se stárnutím populace a s řadou zevních faktorů životního stylu. Díky pokroku ve včasné diagnostice a léčbě se u většiny nádorů daří prodloužit přežívání onkologicky nemocných, což se příznivě promítá do trendu úmrtnosti (stagnace, resp. mírný pokles). Až na výjimky (např. ZN čípku děložního, testikulární nádory) se ZN vyskytují převážně ve vyšším věku. Při zjištění ZN v nižším věku, než je u dané lokalizace a typu obvyklé, je nutno myslet na dědičnou formu onemocnění. Zhoubné nádory dětí a adolescentů tvoří necelé 1 % všech malignit a představují specifickou skupinu onemocnění, lišící se od ZN dospělých spektrem primárních lokalizací i ostatními charakteristikami.

Kromě ne-melanomových nádorů kůže (bazaliomů) jsou u nás nejčastější nádory tlustého střeva a konečníku (u obou pohlaví), nádory prostaty a plic u mužů, u žen pak ZN prsu a čípku děložního. Spektrum nejčastějších nádorů je obdobné i v ostatních zemích Evropy a Severní Ameriky, zatímco v rozvojových zemích a na ostatních kontinentech je poměrné zastoupení nádorových lokalizací odlišné. Např. velmi vysoká incidence primárních nádorů jater je v řadě zemí Asie, nádorů jícnu v Číně, nádorů žaludku v Japonsku a v Jižní Koreji.

Odkazy:

Grafické výstupy z dat Národního onkologického registru ČR jsou dostupné na internetových stránkách Systému vizualizace onkologických dat – <https://www.svod.cz/>.

Přehledy z dat Národního onkologického registru ČR jsou publikovány na stránkách Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR – <https://www.uzis.cz/>, (v sekci statistické výstupy/souhrnné reporty / novotvary).

Prevence a skrining nádorových onemocnění

Jan Žaloudík

Prevence je nedílnou součástí komplexní onkologické péče a zásadně ovlivňuje celkové výsledky boje se zhoubnými nádory i nákladovou efektivitu onkologie. Pro všechny lékaře je důležité uplatňovat **onkopreventivní myšlení, které má čtyři různé úrovně** realizované v oblasti prevence primární, sekundární, terciární, a dokonce i kvartérní.

Primární prevence má za cíl, aby invazivní nádor vůbec nevznikl. V této oblasti je to jednak trvalá obecná osvěta v boji proti kouření a ostatním toxikomaniím a podpora zdravé stravy a zdravého životního stylu. Z konkrétních opatření sem patří také systematické odstraňování a léčba prekanceróz-slizničních dysplazií a polypů, uroteliálních papilomů, rizikových névů, chronických lézí a zánětů. Nověji se již plošně uplatňuje očkování proti některým virům asociovaným s nádory jako je zejména vakcinace proti papilomaviru u mladých žen pro prevenci karcinomu hrdla děložního nebo proti viru hepatitidy B, neboť terén chronické virové hepatitidy a cirhózy disponuje ke vzniku hepatocelulárního karcinomu.

Celkově jsou však metody úplného předcházení zhoubným nádorům dosti omezené.

Sekundární prevence znamená vlastně úsilí o záchyt invazivního nádoru v co nejčasnějším, lokálně omezeném stadiu, tedy ve fázi, kdy dosud klinicky nemetastazoval. Je nepochybné, že záchyt všech solidních nádorů v I. klinickém stadiu umožňuje velkou většinu takto nemocných zcela vyléčit, často jen operací, bez větší následné zátěže a poměrně levně. Pro sekundární onkologickou prevenci jsou nejvhodnější oblasti, tkáně a orgány, které lze snadno a neinvazivně vyšetřovat. Riziko výskytu nejčastějších malignit se zvyšuje s věkem již po čtyřicátém roce, markantní nárůst však zaznamenáváme od padesáti let a preventivní vyšetření je tak třeba ve vhodných intervalech až do senia opakovat. Rovněž je nutné se aktivně ptát na hereditární rizika četnosti a závažnosti výskytu nádorů u pokrevně příbuzných a varovné příznaky nádorových onemocnění, jako jsou přítomnost krve v tělesných sekretech. Z cílených vyšetření jde o vyšetření celého kožního krytu pohledem, palpační vyšetření lymfatických uzlin, standardní vyšetření krve a moče, vyšetření stolice na okultní krvácení a kolonoskopii, mammografické a kompletní gynekologické vyšetření u žen, specifického prostatického antigenu (PSA) v krvi u mužů, snímek plic u rizikových zaměstnání a kuřáků, nově navrhuje také preventivní sonografické vyšetření jater, podjaterní krajiny, pankreatu a ledvin, neboť nádory těchto orgánů mají zpravidla velmi pozdní symptomatologii ve stadiu již nevyléčitelném. Těžištěm sekundární prevence jsou ambulance praktických lékařů, gynekologů, urologů a dalších ambulantních specialistů, případně specializovaná

onkopreventivní pracoviště jako je třeba síť center skríníngové mammodiagnostiky nebo preventivní kolonoskopie.

Terciární prevence si klade za cíl, aby u případu nádorového onemocnění, které již bylo úspěšně léčeno, byla případná lokální recidiva nebo metastatická progresse zachycena včas a ve stále dobře léčitelném stadiu. Jiné označení téhož je dlouhodobá dispenzarizace onkologického pacienta, kterou zajišťují v různé míře jak specializovaná onkologická pracoviště, kde byl nemocný léčen, tak i ambulance v terénní praxi. Protože stále více pacientů po léčbě nádorů dlouhodobě přežívá a časem se mnozí dožívají po letech vzniku další nové nádorové diagnózy, takzvané duplicity, případně i triplicity, nesmí se při cílené dispenzarizaci zaměřené na již léčenou diagnózu zapomínat v dalších letech ani na celkovou prohlídku, aby se nepřehlédlo a nepropáslo případné jinde vznikající nádorové onemocnění. Frekvence duplicit může v delším sledování dosáhnout až 15–20 % a s nárůstem prevalence onkologických případů v populaci se tento problém stává stále naléhavější výzvou pro celou organizaci zdravotních a onkopreventivních služeb.

Kvartérní prevence je zdánlivý protimluv, protože se týká případů pokročilých a nevléčitelných nádorů, zpravidla ve IV. klinickém stadiu s metastatickým rozsevem. I zde je však nutné předvídat další vývoj nemoci a zejména možné komplikace, které nádor svojí další progresí pravděpodobně způsobí a zvýší tak utrpení nemocného po zbytek života, který se může počítat nejen v týdnech, ale nejčastěji měsících a občas i letech. Jde o to umět včas předejít patologickým frakturám ve staticky významných částech skeletu, včas zajistit derivaci trávících, žlučových nebo močových cest, než dojde k neprůchodnosti afagií, ileem, ikterem nebo hydronefrózou nebo zajistit analgetickou léčbu na potřebném stupni dříve, než bolesti působí utrpení. Významnou součástí je také odhad potřeby a včasné zajištění psychologické, ovšem i sociální podpory a pomůcek pro mobilitu či ošetrovatelskou péči doma.

Zpravidla se nejvíce hovoří o prevenci primární a sekundární, terciární prevence jakoby již splývá jen s prací onkologů a nejméně se myslí na prevenci kvartérní, která je někdy zaměňována pouze s pasivní paliací. Přitom schopnost předcházet problémům a komplikacím v pokročilých stadiích a jejich důsledné komplexní řešení, byť po omezený čas zbylého života, je nejetičtější odpovědí na návrhy zavádění euthanasie. Nejen v onkologii musí mít podle prof. Tannenbergera „eubiozie“, tedy dobré žití, trvalou přednost před řešením euthanazií, tedy dobrou smrtí, když navíc možnosti pro podporu kvality zbytku života u nevléčitelně nemocných se spíše rozšiřují.

Onkopreventivní vyšetření lze aplikovat u dosud zdravého jedince, zatíženého různou mírou věkového, genetického nebo profesního rizika, jeho **celkovou preventivní onkologickou prohlídkou** a jeho účastí v **celoplošných skríníngových programech**. Náplň preventivní onkologické prohlídky stanoví vyhláška MZd ČR, v roce 2016 je inovována jako nejnověji platná verze vyhlášky č. 70 z roku 2012. Prohlídka má

být prováděna u praktických lékařů a některých ambulantních specialistů. Nabízejí ji také některá komplexní onkologická centra, z nichž po řadu let jde příkladem hojně navštěvovaný program preventivních onkologických prohlídek v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Komplexní onkologická prohlídka by měla vyloučit nebo včas zachytit některé z asi 15 nejčastějších zhoubných nádorových onemocnění, které představují 85–90 % celkové nádorové incidence. Nepostihuje tedy vzácnější nádory, kde se záchyt odvíjí až od symptomatologie. Má být v případech specifického hereditárního rizika věkově, náplní nebo frekvencí účelně modifikována.

Podobně jako v jiných vyspělých zemích jsou v ČR realizovány také tři celoplošné skrínigové programy pro časný záchyt nádorů prsu, nádorů hrdla děložního a nádorů kolorekta. Skrínigové jsou tak podchyceny jen tři nádorové diagnózy u žen a jedna u mužů. Účast v těchto programech je však jen součástí a podmnožinou vyšetření prováděných v rámci komplexní preventivní onkologické prohlídky, která má u dosud zdravého jedince vyloučit časnou přítomnost oněch až 15 nejčastějších nádorových diagnóz. **Mamografický skrínig** je v ČR velmi úspěšně rozvíjen od roku 2002, je k dispozici ženám od 45 let ve dvouletých intervalech a je poskytována na zhruba sedmdesáti specializovaných mamodiagnostických pracovištích rovnoměrně rozložených napříč republikou. Cílovou skupinou je tedy přes dva miliony žen. Ročně skrínig nyní navštěvuje asi 600 000 žen, tedy již asi 60 % cílové populace a je stálá snaha účast zvyšovat. Z více než 7000 karcinomů prsu je ročně zachyceno již 3200 ve zcela asymptomatické fázi mamografickým skrínigem, stadia T1 a Tis zde tvoří plných 80 %. V běžné neskrínované populaci jsou stadia T1 a Tis zachycena jen v jedné třetině případů, a proto i celkové léčebné výsledky budou v obou skupinách odlišné z hlediska přežití, zátěže nemocného, složitosti léčby i nákladů. Pomocí mammografického skrínigu se v poslední dekádě podařilo zcela změnit proporce klinických stadií, takže nyní jednoznačně dominuje příznivé I. stadium, a významně přispěl k redukci mortality, a to i při dosud rostoucí incidenci karcinomu prsu, skrínigem neovlivnitelné. **Skrínig rakoviny hrdla děložního** se týká všech žen, je plně v gesci gynekologů a cytodiagnostických laboratoří, má dlouholetou tradici, ale účastní se v něm setrvale jen asi polovina žen. Incidence karcinomu čípku děložního je asi šestkrát nižší než karcinomu prsu a je rozložena do dvojnásobného věkového období. **Skrínig kolorektálního karcinomu** je k dispozici ženám i mužům od 50 let a má buď podobu primární kolonoskopie u endoskopujícího gastroenterologa nebo ročních testů stolice na okultní krvácení u praktika, kdy v případě positivity následuje rovněž kolonoskopie. Intervaly mezi preventivními kolonoskopiemi jsou upravovány individuálně podle nálezu, při zcela negativním je další doporučována až po deseti letech, v případě nálezu a odstranění polypů, respektive adenomů se doporučený interval liší podle histologických charakteristik, je třeba roční u dysplastických adenomů, a třeba až pětiletý u polypů pouze zánětlivých. Přestože kolorektální skrínig je v moderní formě zaváděn již asi deset let

a přináší už i statisticky příznivé výsledky, účastní se v něm stále jen 20–30 % cílové populace, což je dosud málo. V případě kolorektálního skríningu jde nejen o redukci mortality časnějším zachytem karcinomů, ale je možná i redukce jejich incidence, budou-li včas a v dostatečné míře preventivně endoskopicky odstraňovány adenomy, které by časem malignizovaly, jak je u těch větších zcela obvyklé. Kolorektální skrínig tak zahrnuje cíle prevence sekundární i primární.

Kapitolu lze uzavřít ujištěním, že preventivní metody jsou nedílnou součástí praktické onkologie a včasný záchyt nádoru je zároveň nejlepším zárukou úspěšné léčby.

Organizace onkologické péče v České republice

Igor Kiss, Rostislav Vyzula

Onkologická péče je v podmínkách České republiky realizována na několika úrovních. Základem je primární péče zajištěná prostřednictvím praktických lékařů. Následuje onkologická péče regionálních onkologických pracovišť (ROP). Vysoce specializovaná péče je poskytována v komplexních onkologických centrech (KOC). Od roku 2017 je zaveden status Národních onkologických center (NOC). NOC jsou koncipována jako koordinační vědecko-výzkumné instituce s rozšířenými možnostmi mezinárodní spolupráce v síti KOC. NOC v dané oblasti působí zejména jako národní kontaktní body pro mezinárodní spolupráci, a nenahrazují působnost a kompetence odborných společností, ani sítě komplexních onkologických center.

Do systému onkologické péče patří také mobilní a lůžkové hospice, které jsou zaměřeny na podpůrnou a paliativní péči o pacienty v pokročilých a konečných stadiích nemoci (<http://www.onconet.cz>).

Prevence a skríníng

V režii praktických lékařů je důraz kladen na sekundární prevenci nádorových onemocnění, která vychází ze zákona o zdravotních službách, podle § 120 zákona č. 372/2011 Sb.

- Všeobecné preventivní prohlídky se provádí vždy jednou za 2 roky. Obsahem je anamnéza a základní fyzikální a laboratorní vyšetření.
- Preventivní onkologické programy: skríníngové vyšetření na kolorektální karcinom u osob nad 50 let (www.kolorektum.cz), u žen od 45 let skríníng karcinomu prsu (www.mamo.cz).
- Registrující gynekologové zajišťují skríníng nádorů děložního čípku. Každá žena ve věku od 15 let má v České republice nárok na preventivní gynekologickou prohlídku, která je jednou ročně hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Ve věku od 25 let na tuto prohlídku adresně zvou zdravotní pojišťovny (www.cervix.cz).

Regionální onkologická pracoviště

V regionálních onkologických pracovištích je diagnostika, léčba a dispenzarizace prováděna většinou ambulantně. Dle velikosti a personálního obsazení některá tato pracoviště mají i lůžkové zázemí. Tato regionální onkologická pracoviště spolupracují s KOC v daném regionu: doporučují pacienty k rozvaze a léčbě v KOC, aplikují jednodušší formy chemoterapie (bez cílené léčby vázané na KOC). Významně se podílejí na dispenzarizaci všech onkologických pacientů, včetně pacientů z KOC po ukončení léčby.

Komplexní onkologická centra

Specializovaná onkologická péče je soustředěna do komplexních onkologických center (KOC). V ČR je v současné době 13 KOC, některá se skládají z více pracovišť. Nádory krve se léčí v 6 centrech a solidní i hematoonkologické nádory u dětí se léčí jen ve 2 centrech v Brně a v Praze.

KOC jsou zdravotnická zařízení či jejich sdružení, která v rámci péče o onkologické pacienty splňují odborná kritéria deklarovaná Českou onkologickou společností (ČOS). Z materiálně technického vybavení musí disponovat:

- minimálně 2–3 lineárními urychlovači, přístrojem pro brachyterapii a dalším zázemím (plánovací (3D) systém, zařízení pro dozimetrii, modelová laboratoř, vybavením pro speciální techniky radioterapie (IMRT, TBI),
- kompletními diagnostickými možnostmi i pro systémovou léčbu s možností stanovení doporučených prediktivních parametrů,
- centrálním ředěním cytostatik, kompletně vybaveným stacionářem s návazností na JIP.

Do komplexních onkologických center je soustředěna nákladná léčba, ať již se jedná o zmiňované lineární urychlovače či tzv. biologickou léčbu a imunoterapii. Důvodem je maximální a racionální využití s možností koncentrace pacientů vhodných k takové léčbě na straně jedné, na straně druhé je to koncentrace odborníků z jednotlivých odborností, které společně tvoří specializované týmy na léčbu jednotlivých onemocnění, založenou na mezioborové spolupráci.

Týmy zaměřené na jednotlivé diagnostické skupiny vytváří diagnosticko-léčebné standardy v rámci daného centra na základě doporučených postupů odborných společností a mezinárodních doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu. V KOC tak působí např. tým pro léčbu nádorů zažívacího traktu, tým mammární, tým pro léčbu sarkomů, tým pro léčbu plicních nádorů apod. V rámci týmu se připravují i koordinují vědecko výzkumné projekty.

Z jednotlivých týmů vychází mezioborové indikační komise, složené z odborníků – specialistů v dané problematice: radiologa/intervenčního radiologa, onkologa/radiačního onkologa, onkochirurga/ /onkourologa/onkogynologa, gastroenterologa, specialistů nukleární medicíny (v diagnostice – PET/CT, PET/MRI, ale i léčbě – léčebná aplikace izotopů). V těchto komisích se na základě diskuse jednotlivých odborností stanovuje optimální individualizovaný léčebný postup pro konkrétního pacienta, tj. nejen jaké jednotlivé léčebné metody budou použity (např. chirurgická resekce, chemoterapie nebo radioterapie), ale i jejich sekvence.

Nedílnou součástí jsou i podpůrné týmy: paliativní tým složený z odborníků na paliativní léčbu a léčbu bolesti, nutriční specialisté zajišťující dostatečnou nutriční péči u onkologických pacientů.

Kromě nákladných léčebných metod jako je např. radioterapie, jsou v centrech koncentrovány i nákladné, nejmodernější diagnostické technologie — PET/CT či PET/MRI. Cílem je co nejpresnější diagnostika rozsahu onemocnění, od něhož se následně odvíjí i optimální léčebný postup pro pacienta.

Dalším charakteristickým rysem vysoce specializovaných onkologických center je dostupnost specializovaných metod v oblasti patologie, včetně molekulárních a prediktivních vyšetření nádorů. Tato vyšetření jsou v současné době v některých případech nezbytná pro správnou indikaci biologické léčby, např. vyšetření RAS při indikaci EGFR inhibitorů v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, amplifikace HER-2 k indikaci léčby antiHER-2 apod. Nutná je i dostupnost genetických vyšetření k diagnostice dědičných forem nádorových onemocnění, testování různých nádorových syndromů a ke genetickému poradenství.

Pro uchování nádorové tkáně jsou součástí těchto center banky biologického materiálu (BBM), kde se uchovávají dlouhodobě zamražené nebo jinak zpracované tkáně a další humánní biologický materiál onkologických pacientů především pro výzkumné projekty onkologického výzkumu. Využití lidských nádorových vzorků umožňuje průkaz vhodných biomarkerů primárně testovaných v experimentálních výzkumných studiích. Přístup k takto archivovanému materiálu a jeho klinickým datům může usnadnit a urychlit translaci laboratorních poznatků do klinické praxe. Jednotlivé biobanky při komplexních onkologických centrech vytváří společnou síť biobank v rámci České republiky, které budou dlouhodobě uchovávat biologický materiál pacientů za standardizovaných a akreditovaných podmínek. Tato síť je součástí panevropské infrastruktury výzkumu BBMRI (Biobanking and biomolecular resources research infrastructure).

Základy nádorové biologie

Ondřej Slabý, Marek Svoboda, Jiří Šána

Úvod

Poznání v oblasti molekulární patologie nádorů narůstalo několik desítek let exponenciálně. Byl popsán bezpočet molekulárních změn a poškození spojených s fenotypem nádorové buňky i s chováním nádoru jako komplexní tkáně. Přestože se u různých nádorů konkrétní buněčné a molekulární procesy liší, vedou vždy ke stejnému cíli. Syntézu těchto poznatků provedli v roce 2000 Hanahan a Weinberg a na jejím základě definovali v práci, kterou publikovali v časopise Cell, šest vlastností maligního nádoru. Tyto vlastnosti jsou aplikovatelné na naprostou většinu nádorových onemocnění nezávisle na konkrétních molekulárních alteracích, které k nim vedou.

Kancerogeneze

Kancerogeneze je vysoce komplexní proces, při kterém dochází k maligní transformaci buněk a následně ke vzniku nádoru na základě vnitřních (spontánní mutace, genomová nestabilita) a vnějších faktorů (chemických, fyzikálních a biologických), které vedou ke změnám na úrovni DNA kódující onkogeny a nádorové supresory. Tyto faktory se vzájemně kombinují a ovlivňují a v každém individuálním případě mohou hrát jednotlivé faktory různě významnou roli. Existuje řada genetických a epigenetických změn, ke kterým může v průběhu kancerogeneze docházet. Tento model kancerogeneze je aplikovatelný na všechny tři překrývající se kategorie nádorových onemocnění: sporadické (asi 70 % případů), familiární (15–25 %) a hereditární neboli dědičné (5–10 %), přičemž směrem od familiárních k hereditárním formám se mnohonásobně zvyšuje riziko výskytu daného typu nádorového onemocnění, což je z hlediska kancerogeneze dáno pouze přítomností různě závažných predisponujících mutací na úrovni onkogenů a supresorů.

Na vzniku tzv. **sporadických nádorů**, tedy nádorů bez prokazatelného dědičného základu, se významně podílejí především faktory zevního prostředí. Tyto faktory lze rozdělit dle jejich povahy na kancerogeny **chemické** (např. PAHs, polycyklické aromatické uhlovodíky), **fyzikální** (např. radiace) a **biologické** (např. onkogenní viry jako lidský papilomavirus). Společnou vlastností kancerogenů je jejich schopnost působit genetické změny, na jejichž podkladě dochází k aktivaci onkogenů nebo inaktivaci nádorových supresorů. Od faktorů, které mají schopnost vyvolat genetickou změnu, je třeba odlišit faktory pomocné, již zmíněné promotory, které nepřímo zvyšují kancerogenní účinek stimulací proliferace, nebo kokarcinogeny, které přímo zvyšují kancerogenní účinek, např. indukci biotransformačních enzymů,

a obojí obecně mají schopnost nasměrovat nebo potencovat důsledky genetických změn ve prospěch maligní transformace. Tak jako existují zevní faktory vedoucí ke vzniku nádorů, existují také faktory, které jejich riziko snižují, označujeme je jako chemoprotektanty. **Chemoprevencí** nádorů potom rozumíme cílenou konzumaci těchto látek, přirozených nebo i syntetických, které působí preventivně vůči vzniku nádorů.

Nicméně i v prostředí, kde nejsou žádné kancerogeny přítomny, dochází ke **spontánním mutacím** v důsledku nepřesnosti v replikaci DNA a poruch mechanismů podílejících se na opravách DNA. Dokonce se zdá, že kancerogeny přítomné v prostředí jsou zodpovědné pouze za menší podíl mutací souvisejících s vývojem nádorů a ani jejich úplné odstranění by nás nezabavilo rizika vzniku nádorů. K těmto mutacím samozřejmě nedojde najednou, ale objevují se postupně, obvykle v průběhu mnoha let. Určitou roli v celém procesu hraje také pořadí, v jakém k mutacím dochází. Z toho důvodu jsou nádory typickou nemocí vyššího věku a průměrný věk v čase diagnózy nádorového onemocnění je 65 let, přičemž k maligní transformaci dochází v důsledku celoživotní akumulace genetických změn. Z hlediska pravděpodobnosti lze říci, že pokud bychom žili dostatečně dlouho, tak nádorem onemocní každý z nás.

Existují ovšem mechanismy, které umožňují celý proces urychlit. Pro většinu nádorových buněk je charakteristická **genomová nestabilita**, která vede k významně zvýšené rychlosti vzniku mutací. Genetická nestabilita je považována za nutný předpoklad vzniku a rozvoje nádorů. Genetické změny, které vedou k vývoji nádorů, postižené buňky zvýhodňují v soutěži se sousedními buňkami. Přirozenou selekcí jsou pak vybírány buňky, které nesou mutace posilující proliferaci a přežívání bez ohledu na sousední buňky. Takto zvýhodněná buňka pak prochází procesem označovaným jako **klonální expanze (obr. č. 1)**. Růstově zvýhodněná populace roste a dále se vyvíjí. Rychlejší proliferace je spojena s vyšší mutační frekvencí, objevují se tak další mutace a přirozeným výběrem je vždy selektována populace buněk nejsilnější z hlediska přežívání a proliferace. Genomová nestabilita společně s vlnami klonálních expanzí pak vyvrcholí vznikem plně maligního klonu buněk.

Obr. č. 1 Klonální expanze – monoklonální původ nádoru



Geny kritické pro vývoj nádoru

Existují dvě hlavní třídy genů, které přispívají ke kancerogenezi: onkogeny a nádorové supresory. Často bývá samostatně zmiňována ještě třetí skupina genů, a sice genů zapojených do opravných procesů DNA, ale i tyto geny lze ze systematického hlediska klasifikovat jako onkogeny nebo nádorové supresory.

Onkogeny

Onkogen lze definovat jako patologicky aktivovaný normální gen, který prodělal mutaci vedoucí buď k navýšení hladin jeho proteinového produktu (onkoproteinu), nebo ke kvalitativní změně spojené s jeho zvýšenou aktivitou. Mutace onkogenu jsou aktivační a dominantní a k dosažení efektu stačí jejich přítomnost pouze v jedné z alel daného genu. V naprosté většině případů dochází k mutacím onkogenů v somatických buňkách. Normální forma takového genu se označuje jako protoonkogen. Tyto geny se za fyziologických podmínek podílejí na regulaci procesů, jako jsou buněčná proliferace a diferenciace. Přeměna protoonkogenu na onkogen se označuje jako aktivace protoonkogenu. Existuje mnoho mechanismů aktivace protoonkogenů. Např. mutací protoonkogenu nedochází k navýšení jeho hladin, ale k významnému posílení jeho aktivity. Oproti tomu amplifikace protoonkogenu mu sice zanechá jeho původní aktivitu, ale vede k jeho významné nadprodukci. Chromozomální přestavba a vznik fúzního genu pak mohou být spojeny s vysokou nadprodukcí onkogenu s normální aktivitou nebo s chimérickou produkcí proteinu se zvýšenou aktivitou ve srovnání s původním proteinem. Pod aktivitou onkoproteinu si můžeme představit např. kinázovou aktivitu tyrozinkinázového receptoru nebo afinitu transkripčního faktoru k promotorové oblasti cílového genu. Onkogeny tradičně klasifikujeme podle funkce příslušného onkoproteinu do pěti základních kategorií:

- onkogeny kódující růstové faktory,
- onkogeny kódující receptory pro růstové faktory,
- onkogeny kódující nerekceptorové proteinkinázy,
- onkogeny kódující transkripční faktory a
- onkogeny kódující faktory buněčné signalizace (transdukční, regulační faktory), přičemž některé z onkogenů mohou být zařazeny do více kategorií, např. onkogen Raf je nerekceptorová kináza a současně faktor buněčné signalizace. Funkční charakterizace řady onkogenů bude detailně probrána v dalších kapitolách.

Nádorové supresory

Popis nádorových supresorů byl spojen s pozorováním, že některé typy nádorů vykazují u dědičných (hereditárních) a nedědičných (sporadických) forem rozdílný průběh. Vysvětlení pro tento fenomén našel v roce 1971 Alfred G. Knudson, který vytvořil model, nazývaný se po něm **Knudsonův model dvou zásahů**. Knudson sledoval děti trpící retinoblastomem, nádorem tvořícím se z prekursorových nervových buněk v oční sítnici. Pro sporadickou formu je typický jeden nádor v jednom oku při průměrném věku postižených dětí 30 měsíců. Pro hereditární formu retinoblastomu je zase typický výskyt více nádorových ohnisek v jednom, případně v obou očích (v průměru tři nezávislé nádory) při průměrném věku dítěte v době diagnózy 14 měsíců. Knudson se domníval, že existuje-li gen, který je za toto onemocnění zodpovědný, musí mít jedinec s hereditární formou tohoto onemocnění již od narození inaktivovanou jednu z jeho alel. Pro rozvoj onemocnění je tedy již potřeba jen jeden „zásah“ vedoucí k inaktivaci zbývající funkční alely daného genu. Naproti tomu u sporadické formy je zapotřebí zásahů dvou a k rozvoji onemocnění dochází až po postupné inaktivaci obou alel genu v příslušných somatických buňkách.

U hereditárních forem tak logicky dochází k rozvoji nádoru dříve. Inaktivovaná alela se navíc vyskytuje ve všech buňkách postiženého jedince, často jsou proto pozorovány vícečetné nádory. Ukázalo se, že tento model lze úspěšně aplikovat na nádorový supresor, retinoblastomový gen (RB1), ačkoliv od formulování Knudsonovy hypotézy do klonování a identifikace genu RB1 musela uběhnout ještě dlouhá doba.

Nádorový supresor (antionkogen) lze potom definovat jako gen, jehož proteinový produkt brání vzniku a rozvoji nádoru a jehož inaktivace přispívá k procesu maligní transformace. Mutace nádorových supresorů jsou recesivní, protože pro dosažení efektu musí být odstraněny nebo inaktivovány obě alely příslušného genu. Po mutaci první alely a navození heterozygotního stavu musí proběhnout mutace nebo ztráta i druhé alely, tzv. **ztráta heterozygotnosti** (LOH – loss of heterozygosity). Nádorové supresory se podílejí především na regulaci buněčného cyklu, apoptózy nebo opravných mechanismů DNA. Často užívané je rovněž funkční dělení, které v roce 1997 zavedli Kenneth Kinzler a Bert Vogelstein, kteří rozdělili nádorové supresory na tzv. **gatekeepers** (vrátné) – nádorové supresory, které přímo regulují buněčný růst – a **caretakers** (strážce) – supresory podílející se na opravách DNA.

Typy genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze

Z předchozích informací o faktorech, které jsou kritické pro vznik a rozvoj nádorového onemocnění, vyplývá, že klíčové události v patogenezi nádorového procesu představují genetické změny neboli mutace, ke kterým může docházet na úrovni jednotlivých nukleotidů (bodové mutace), nebo mohou být

tak rozsáhlé, že je lze prokázat i vyšetřením karyotypu (rozsáhlé delece, amplifikace, chromozomální translokace či inverze).

Rozsahem nejmenší mutací, i když může funkčně ovlivnit kódovaný protein, je **bodová mutace**, která je způsobena záměnou bazí v sekvenci DNA. V případě protoonkogenů může vést tato mutace k jejich konstitutivní aktivaci, v případě nádorových supresorů potom k inaktivaci. Tento typ mutací je nejčastěji důsledkem neopraveného poškození DNA způsobeného např. zářením nebo chemickým činidlem.

Geny nebo i větší segmenty chromozomů mohou být ztraceny (**delece**) nebo zmnoženy (**amplifikace**), což má za následek ztrátu nebo navýšení buněčných hladin funkčně nepozměněného proteinového produktu. Delece jsou častější u solidních nádorů, přičemž vliv na funkci daného genu může variovat od snížení funkce po jeho kompletní ztrátu, zejména v závislosti na funkčnosti nemutované alely. Analogicky může docházet ke ztrátám nebo amplifikaci celých chromozomů a docházet k **aneuploidii**.

Části DNA mohou být rovněž přemístěny z jednoho chromozomu na jiný (**translokace**), což může vést k tvorbě fúzních proteinů sloučením kódujících sekvencí dvou různých genů nebo k umístění původního genu pod nové kontrolní sekvence (promotory či enhancery). Nádorově specifické translokace se vyskytují zejména u nádorů krve tvorných orgánů, sarkomů, ale také např. karcinomu prostaty, štítné žlázy či ledviny. Jednou z nejdéle známých patogeneticky specifických a také diagnosticky a terapeuticky využívaných translokací je translokace tzv. filadelfského chromozomu (Ph) u chronické myeloidní leukemie (CML). Tento chromozom je pojmenován podle města, ve kterém byl v roce 1960 poprvé popsán Peterem Nowellem a Davidem Hungerfordem. Jde o balancovanou translokaci mezi chromozomem 22 a chromozomem 9 – t (9;22) (q34;q11) vedoucí ke vzniku fúzního genu BCR-ABL.

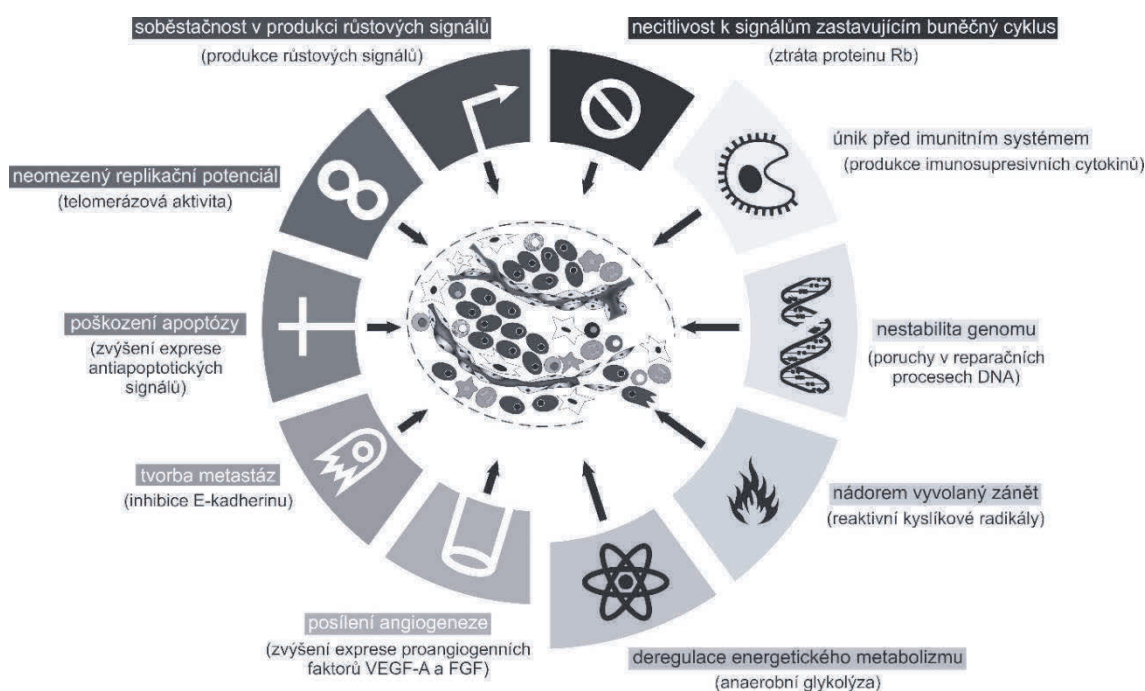
Další významnou skupinu poruch na úrovni DNA představují tzv. **epigenetické změny**. Jde o reverzibilní změny genové exprese, které nejsou způsobeny změnou v sekvenci DNA. V kancerogenezi se z epigenetických mechanismů nejčastěji uplatňuje aberantní metylace DNA na sekvencích CpG. Oblasti genomu bohaté na sekvence CpG se označují jako CpG ostrůvky a míra metylace těchto ostrůvků ovlivňuje transkripci genů v příslušných oblastech. Hypermetylace CpG-ostrůvků v promotorových oblastech je spojena se zastavením transkripce daného genu, hypometylace s obnovou transkripce. V průběhu kancerogeneze se metylace DNA uplatňuje především ve formě aberantní hypermetylace a následné inaktivace nádorových supresorů.

Znaky umožňující vznik maligního nádoru

Jak bylo řečeno již v úvodu, východiskem pro naše pojetí molekulární patologie nádorů se stala práce Hanahana a Weinberga publikovaná v časopise Cell, definující tzv. získané znaky maligního nádoru.

V revizi jejich práce z roku 2011 definují autoři osm získaných znaků, a navíc dva znaky umožňující vznik maligního nádoru, přičemž získané znaky maligního nádoru, které si budeme dále definovat, jsou majoritně, nikoliv nezbytně, umožněny právě existencí dvou znaků umožňujících: genomovou nestabilitou a nádorovým zánětem (obr. č. 2). Z těchto znaků je zásadní především **genomová nestabilita**, kvůli které dochází k akcelerovanému vzniku náhodných mutací včetně chromozomálních přestaveb či aneuploidie, což ve svém důsledku umožní rozvoj dalších získaných znaků maligního nádoru. Druhým umožňujícím znakem je **zánět**, který je asociovaný buď s premaligní lézí, nebo již s maligním nádorem, je řízen buňkami imunitního systému a pomocí řady mechanismů může podporovat progresi nádorové choroby.

Obr. č. 2 Hlavní znaky maligního nádoru (upraveno dle Hanahan, Weinberg, 2011)



Genomová nestabilita a mutace

Genom buněk našeho organismu je kontinuálně vystaven působení různých druhů mutagenů (UV a ionizující záření, metabolity, reaktivní formy kyslíku a další chemické látky). Podstatou odolnosti buněk proti mutagenním vlivům je jejich schopnost poškození DNA rozpoznat a tato poškození opravit, případně indukovat senescenci (stav, kdy buňka zůstává metabolicky aktivní, ale dále neproliferuje) či apoptózu v situaci, kdy jsou poškození příliš rozsáhlá. Existuje řada molekulárních mechanismů vytvářejících bariéry, které chrání stabilitu genomu, např. kontrolní body buněčného cyklu a bod restrikce, kontrolní mechanismy poškození DNA nebo kontrola stavby dělicího (mitotického) vřeténka. Pokud má buňka tyto ochranné bariéry porušené, případně ztratí nebo má narušenou schopnost

reparace DNA, obvykle přechází do senescence nebo do apoptózy v důsledku akumulace rozsáhlých poškození DNA. Může ovšem dojít ke vzniku mutací, které buňku zvýhodní v prorůstových vlastnostech a vzniká zárodek maligního klonu. Selhání ochranných bariér (kontrolních mechanismů) a frekvence mutací daná genomovou nestabilitou dále umožní vznik dalších tzv. **driver mutací** a postupný zisk znaků maligního nádoru. Vznik genomové nestability představuje jeden z určujících momentů patogeneze nádorových onemocnění.

K destabilizaci genomu dochází jednak (i) na úrovni opravných mechanismů DNA: opravy chybného párování bazí (MMR – mismatch repair, mikrosatelitní nestabilita), nukleotidové excizní opravy, excizní opravy bazí nebo opravy dvouřetězcových zlomů DNA, a (ii) na úrovni chromozomální: chromozomální nestabilita a aneuploidie.

Nádorový zánět

Pro zapojení zánětu do patofyziologie nádorových onemocnění svědčí řada epidemiologických studií, které ukazují, že chronický zánět je predispozicí k rozvoji různých typů nádorů. Existuje mnoho možných spouštěčů chronického zánětu, které zvyšují riziko vzniku nádorů. Mohou to být mikrobiální infekce (např. infekce *H. pylori* je spojena s rozvojem karcinomu žaludku a lymfomů žaludku nebo HBV s hepatocelulárním karcinomem), autoimunitní onemocnění (např. nespecifické střevní záněty – Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou spojeny s rizikem kolorektálního karcinomu) anebo záněty neznámého původu (např. prostatitida je spojena s rozvojem karcinomu prostaty). S tím souvisí i snížená incidence některých nádorových onemocnění v důsledku používání nesteroidních protizánětlivých látek. Nádorový zánět disponuje řadou mechanismů, kterými podporuje růst a progresi nádorové choroby, přičemž znaky zánětu jsou pozorovatelné téměř u všech nádorů, i u těch, u kterých kauzální zapojení zánětu do kancerogeneze ještě nebylo dostatečně prokázáno.

Získané znaky maligního nádoru

Weinberg a Hanahan definovali v roce 2000 šest získaných znaků definujících maligní nádor. Patří sem:

- nezávislost na růstových faktorech,
- poškozená regulace buněčného cyklu,
- neomezený replikační potenciál,
- poškozené mechanismy apoptózy,
- indukce angiogeneze,

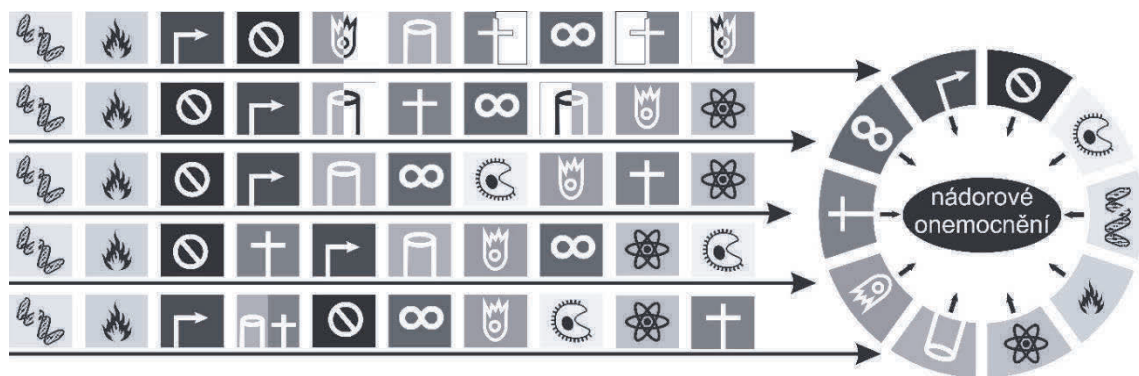
- invazivita a metastazování.

Takto nadefinované hlavní znaky maligního nádoru byly po dlouhou dobu široce akceptovány a postupně se z nich staly informace učebnicového charakteru. Nicméně pokrok v oblasti nádorové biologie v posledních deseti letech vedl k tomu, že stejní autoři revidovali v roce 2011 tuto zásadní práci a doplnili ji o další čtyři znaky:

- deregulace buněčné energetiky,
- únik před imunitním systémem,
- genomová nestabilita a mutace,
- nádorový zánět.

přičemž poslední dva označili jako znaky „umožňující“ maligní nádor (obr. 2). Znaky označené jako deregulace buněčné energetiky a únik před imunitním systémem přesahují rámec této kapitoly, ostatní znaky jsou popsány dále. V rámci koncepce mnohostupňového modelu kancerogeneze je získání osmi znaků maligního nádoru podmíněno znaky umožňujícími maligní nádor. Pořadí, počet zásahů a konkrétní postižené geny v rámci získávání jednotlivých znaků maligního nádoru jsou pro každý nádor individuální (obr. č. 3).

Obr. č. 3 Individuální průběh kancerogeneze (upraveno dle Hanahan, Weinberg, 2000)



Nezávislost na růstových faktorech

Nádorové buňky disponují několika obecnými mechanismy, kterými si zajišťují soběstačnost a nezávislost na vnějším přísunu růstových faktorů. Prvním způsobem je produkce vlastních růstových faktorů, a tedy autokrinní signalizace. Kromě toho mohou nádorové buňky ovlivnit proliferaci na úrovni receptorů – buď jejich zvýšenou expresí, nebo strukturními změnami, které zvýší afinitu k příslušnému ligandu či jejich patologickou aktivaci. Častou strategií jsou také poškození v rámci vlastních signalizačních kaskád. Typickým příkladem je onkogen RAS, u něhož dochází strukturní mutací k trvalé

aktivaci a navození kontinuálního přenosu signálu bez předchozí stimulace nadřazeného receptoru ligandem.

Signalizace epidermálního růstového faktoru (EGF – epidermal growth factor) představuje důležitý model demonstrující, jak signál extracelulárního růstového faktoru může být transdukován do buňky, regulovat genovou expresi a aktivovat buněčnou proliferaci. Tento model je tedy jedním ze základních stavebních kamenů teorie molekulární patogeneze nádorových onemocnění. Vybrané komponenty této dráhy také představují terapeutické cíle, proti nimž úspěšně byla nebo je vyvíjena moderní cílená léčba.

Poškozená regulace buněčného cyklu

Průchod různými fázemi buněčného cyklu je řízen a regulován skupinou proteinů označovaných jako **cykliny** a jejich asociovaných efektorových **cyklin-dependentních kináz (CDK)**. Název cykliny vychází ze skutečnosti, že v průběhu buněčného cyklu dochází k cyklickým změnám jejich koncentrace v důsledku měnící se míry jejich exprese a řízené degradace. Cykliny představují regulační podjednotky příslušných CDK a jejich párování s CDK je vysoce specifické. Po navázání cyklinu k CDK dochází ke konformační změně v její katalytické podjednotce a odkrytí jejího aktivního místa. Na rozdíl od hladin cyklínů, hladiny CDK se v průběhu buněčného cyklu nemění. Komplexy cyklin-CDK naplňují svou funkci fosforylací cílových proteinů na serinu a threoninu. Příklady takových proteinů představují kondenziny, jaderné laminy, protein GM 130 Golgiho aparátu, slavný transkripční regulátor p53, nádorový supresor **retinoblastomový protein (RB)**, transkripční faktory E2F a SMAD3 (regulační protein signalizace TGF- β).

Různé komplexy cyklin-CDK jsou aktivní v různých bodech buněčného cyklu a jsou významnými regulátory nevratných přechodů mezi jeho jednotlivými fázemi. Proces buněčného dělení podléhá víceúrovňovému a redundantnímu systému kontrol a regulací, který zajišťuje tkáňovou homeostázu. Má-li nádorová buňka docílit nekontrolované proliferace, musí nejdříve poškodit tento systém a vyřadit z funkce jeho klíčové komponenty. Inaktivace klíčového proteinu restriktivního bodu, nádorového supresoru RB, mutací jeho genu má také vliv na vznik řady nádorů, např. karcinomu prsu, malobuněčného karcinomu plic nebo karcinomu močového měchýře. Signální dráhy, které stimulují buněčnou proliferaci, vedou k navýšení syntézy cyklinu D a následně k aktivaci CDK4/6, které zajistí fosforylací proteinu RB a progresi buněčného cyklu směrem k S-fázi. Tento systém je pufován inhibitory CDK, proteiny rodiny p16 a p21. Poškození jakékoliv komponenty těchto drah představuje prorůstový benefit pro nádorovou buňku. Např. geny kódující cykliny D jsou amplifikovány u řady nádorů. Aktivační poruchy komplexu cyklin D/CDK4/6 jsou u nádorů poměrně častou událostí.

Neomezený replikační potenciál

Všechny chromozomy jsou zakončeny nekódujícími repetitivními sekvencemi označovanými jako **telomery**, jejichž ztráta neovlivňuje životaschopnost individuálních buněk, ale fungují jako evolučně vyvinutý „metr“, jehož postupné zkracování v buněčných cyklech vede ve výsledku ke ztrátě schopnosti se dále dělit. V rámci organismu musí mít některé buňky zachovanou schopnost dělit se neomezeně – jedná se samozřejmě o buňky zárodečné a některé kmenové. Za tímto účelem tyto buňky exprimují enzym **telomerázu** neboli lidskou telomerickou reverzní transkriptázu (hTERT), jejíž součástí je vlastní RNA templát a která na telomerických zakončeních přidává repetitivně telomerické sekvence *de novo*. U somatických buněk je telomeráza nedetekovatelná. Nádorové buňky se chovají odlišně. Přibližně 90 % nádorů vykazuje vysokou expresi telomerázy, případně je schopno dosyntetizovat telomery tzv. alternativním prodlužováním telomer (ALT – alternative telomere lengthening), a tak získat neomezenou replikační schopnost a trvale proliferovat.

Poškozené mechanismy apoptózy

Apoptóza je způsob aktivně řízené buněčné smrti, při které dochází k sériové aktivaci proteáz a endonukleáz a destrukci buňky, kterou provázejí typické morfologické změny. Existují dvě hlavní apoptotické dráhy: vnitřní a vnější. **Vnitřní dráha**, někdy označovaná jako mitochondriální, je aktivována na podkladě intracelulárních stresových stimulů, jako jsou např. poškození DNA, oxidační stres nebo aktivace onkogenů, a ústřední roli v její regulaci hrají proteiny rodiny Bcl-2, kterých je známo již více než 20 a jejichž hlavní funkcí je udržování mitochondriální integrity. Oproti tomu **vnější dráha** je spouštěna extracelulárně pomocí tzv. faktorů smrti patřící mezi ligandy rodiny tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), jako jsou např. TNF- α , TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) nebo Fas (FASL/CD95L), se vážou na příslušné transmembránové receptory rodiny TNF (receptory smrti), jakými jsou receptor pro TNF (TNFR1), receptor pro TRAIL (TRAILR1) nebo receptor pro Fas (CD95R). Ačkoliv jsou obě tyto dráhy spouštěny různými signály, mohou konvergovat a aktivovat nefunkční formy proteáz, které v důsledku vedou k progresivní proteolytické destrukci buňky. Tyto proteázy, které označujeme jako **kaspázy**, fungují jako molekulární nůžky, které štěpí intracelulární proteiny na aspartátových zbytcích, a jsou centrálními efektorovými proteiny obou apoptotických drah.

Nádorová buňka produkuje řadu signálů, např. v důsledku poškození DNA nebo aktivace onkogenů, které by za normálních okolností vedly k indukci apoptózy. V průběhu kancerogeneze ovšem získala takové mutace, které jí umožňují na tyto signály nereagovat, unikat před apoptotickou odpovědí, dále přežívat a proliferovat, a především akumulovat další mutace. Poškození apoptózy proto představuje jeden z hlavních získaných znaků nádorové buňky. V kontextu **vnější apoptotické dráhy** jsou v nádorových

buňkách popisovány mutace na úrovni receptorů smrti, jako jsou receptory pro Fas nebo TRAIL. Poškození na úrovni **vnitřní apoptotické dráhy** jsou u nádorů mnohem častější než poškození dráhy vnější. Klíčový příspěvek k poškození vnitřní apoptotické dráhy přinášejí mutace, které ovlivňují dráhu **nádorového supresoru p53**. Mutace vyskytující se přímo v genu pro p53 jsou nejčastějšími mutacemi pozorovanými v nádorových buňkách vůbec.

Indukce angiogeneze

Růst nádoru je tedy velice úzce spjat s jeho cévním zásobením. U vznikajícího nádoru probíhá látková výměna nejdříve prostou difúzí, přičemž difuzní limit je 100 μm , což odpovídá vzdálenosti přibližně 10 buněk, a limitní velikost nádoru tímto způsobem zásobeného je přibližně 1–2 mm^3 . Spuštění nádorové angiogeneze je přitom kontrolováno rovnováhou mezi proangiogenními a antiangiogenními faktory. Vlastní cévní zásobení má pro fenotyp nádoru dva základní dopady:

- průtok krve dodává nádorovým buňkám kyslík a živiny a nově tvořené endoteliální buňky stimulují růst nádorových buněk v okolí sekrecí růstových faktorů,
- angiogeneze umožňuje nádorovým buňkám snazší přístup do cirkulace, a tím i možnost metastatického šíření.

Proliferující nádorové buňky mají zpočátku „neangiogenní“ fenotyp, tj. nemají schopnost zakládat nové cévy, což limituje jejich schopnost expanze. Tuto schopnost získávají až v průběhu dalšího vývoje a ukazuje se, že přechod na tento „angiogenní“ stav, který se typicky odehrává v raných až středních fázích kancerogeneze, se neděje postupným vývojem, ale odehrává se skokově a označuje se jako tzv. **angiogenní switch** neboli přepnutí. Podstatou tohoto rychlého zapnutí je hypotéza rovnováhy, podle které je angiogeneze spouštěna vychýlením rovnováhy mezi aktivátory a inhibitory angiogeneze ve směru nárůstu hladin aktivačních faktorů. Faktorů, které ovlivňují spuštění angiogeneze, jsou řádově desítky. Mezi nejvýznamnější proangiogenní faktory patří určité **vaskulární endoteliální růstový faktor** (VEGF – vascular endothelial growth factor), angiopoetiny nebo bazický fibroblastový růstový faktor bFGF (viz Aktivátory angiogeneze). Z inhibitorů angiogeneze jsou nejlépe prostudovány např. **trombospondin-1** (TSP-1), angiostatin nebo endostatin (viz Inhibitory angiogeneze).

Hlavním spouštěčem procesů vedoucích k získání angiogenního fenotypu je **hypoxie**, tzn. stav snížené dostupnosti kyslíku, který má za následek stabilizaci transkripčního faktoru **HIF1 α** (hypoxií indukovaný faktor 1 α), který aktivuje expresi řady genů, jejichž hlavním úkolem je zajistit adaptaci buňky na prostředí s nedostatkem kyslíku (mimo jiné např. VEGF).

Invazivita a metastazování

Šíření nádoru z místa jeho vzniku je vysoce komplexní proces probíhající ve sledu kroků, které závisí na získávání specifických vlastností nádorových buněk v místě primárního nádoru, ale i v místě růstu metastatického ložiska, přičemž celý proces velice úzce souvisí s nádorovou angiogenezí a velikostí primárního nádoru. Proces vzniká na základě zvyšující se heterogenity nádorové populace a vzniku subklonů, které selekčním tlakem získávají vlastnosti nezbytné pro realizaci metastatického programu. Takto vybavené nádorové buňky následně podstupují sekvenci událostí označovanou jako **metastatická kaskáda**:

- migrace z primárního nádoru,
- prostoupení stěny krevní nebo lymfatické cévy (intravazace) a přežití buňky v cirkulaci, dokud nenalezne místo vhodné pro založení sekundárního nádoru (metastázy),
- vystoupení skrze cévní stěnu (extravazace),
- zahájení růstu metastatického ložiska (metastatická kolonizace).

Invazivita a migrace

Získání invazivních vlastností a schopnost nádorové buňky migrovat v sobě zahrnuje několik klíčových událostí:

- snížení nebo úplná ztráta adhezí mezi maligními buňkami – toto je realizováno např. ztrátou E- adherinu a procesem tzv. epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT) neboli přeměny fenotypu epitelové buňky na buňku mezenchymovou,
- vymanění se z vazeb na extracelulární matrix – integriny, které zprostředkovávají adhezi k extracelulární matrix a klidový diferencovaný stav buněk (např. $\alpha 2 \beta 1$), jsou potlačeny, zatímco integriny podporující migraci (např. $\alpha \beta 3$ u maligního melanomu) jsou nadměrně exprimovány),
- degradace extracelulární matrix pomocí proteáz vytvářejících cestu pro migrující buňky – proteolytické enzymy jako jsou například **matrixové metaloproteinázy** (MMP) nebo katepsiny.

Po získání všech výše uvedených vlastností dokážou nádorové buňky opustit lůžko primárního nádoru, rozrušit bazální membránu a proniknout intersticiem až k bazální membráně cév.

Intravazace, transport a extravazace

V rámci intravazace, tedy penetrace nádorové buňky nebo jejich skupin do krevní nebo lymfatické cévy, musí buňka proteolyticky rozrušit bazální membránu cévy (není u cév lymfatických) a trans-endoteliálně proniknout do cévního řečiště. Řada nádorů proto nejdříve metastazuje lymfatickými cévami

(**lymfogenní metastázy**), jejichž kapiláry jsou silně fenestrovány a prakticky bez podpůrných buněk (pericytů), do regionální lymfatické uzliny, která v počátečních stádiích onemocnění představuje něco jako filtr pro zachycení metastatických nádorových buněk. Později však postižená uzlina sama přispívá k množení a šíření nádorových buněk do dalších uzlin a do systémového oběhu. U pokročilého primárního nádoru dochází vlivem tzv. angiogenního přepnutí k tvorbě vlastní chaoticky uspořádané nádorové vaskulatury, jejíž cévy mají nedokonale vytvořené endoteliální spoje, nedokonalé krytí pericyty a další patologické vlastnosti vedoucí k jejich zvýšené propustnosti. Prostoupení těchto cév je pro nádorové buňky mnohem snazší, než je tomu u plnohodnotných cév v bezprostředním okolí vlastního nádoru. V tomto stadiu obvykle nádor začíná metastazovat i krevními cévami (**hematogenní metastázy**). Odhaduje se, že z 1 cm³ nádoru se do cirkulace uvolňuje několik milionů buněk denně. V systémové cirkulaci jich však přežije jen nepatrný zlomek (< 0,1 %). Přežití nádorových buněk závisí významně na skutečnosti, zda se v cirkulaci pohybují samostatně nebo ve skupinách jako **mikrotromby**. Metastatické buňky v rámci mikrotrombů mají nejen největší šanci přežít v podmínkách krevního oběhu díky ochraně před fyzikálními vlivy a imunitním dozorem, ale také velice dobrou šanci extravazace, tedy opuštění cévy v místě zakládání metastatického ložiska.

Metastatická kolonizace

Schopnost metastázy růst v cílové tkáni, metastatická kolonizace nebo někdy také virulence metastázy je poslední a pravděpodobně nejnáročnější etapou metastatické kaskády. Mikroprostředí hostitelské tkáně totiž nedokáže pro metastatické buňky vytvořit podmínky v podobě souboru růstových faktorů a faktorů přežívání, které umožnily rozvoj jejich progenitorových buněk v rámci primárního nádoru. Bez tohoto typu podpory metastatické buňky většinou odumírají nebo pouze dlouhodobě přežívají jako ojedinelé buňky nebo jejich shluky označované jako **mikrometastázy**, které mohou být detekovány pouze mikroskopicky. Obecně platí, že počet těchto mikrometastáz mnohonásobně překračuje počet metastáz, které dosahují velikosti umožňující klinickou detekovatelnost, tzn. více než několik milimetrů. Zatímco dřívější kroky metastatické kaskády vykonávají metastazující buňky s vysokou účinností, vezmeme-li v úvahu počet mikrometastáz, metastatická kolonizace je úspěšná pouze velice vzácně, a je proto limitujícím krokem celého procesu. Buňky tak mohou zůstat v metastáze v tzv. spícím neboli **dormantním stavu**, kdy v podstatě neproliferují. Tyto mikrometastázy ovšem představují permanentní skrytou hrozbu, protože mohou být ve vysokém množství rozestý po celém organismu a přežívat i řadu let. Nádorové buňky v rámci mikrometastáz se mohou postupem času adaptovat na nové tkáňové prostředí ve smyslu nového složení ECM, přítomnosti růstových faktorů apod. a začít proliferovat. Díky selekčnímu tlaku se postupně etablují subklony s mutacemi umožňujícími lepší adaptaci na nové mikroprostředí. I v této situaci nemusí ještě po dlouhou dobu dojít k vývoji makroskopické metastázy

díky vyváženosti proliferace a apoptotického odumírání nádorových buněk. K dalšímu růstu a rozvoji metastázy musí, stejně jako u primárního tumoru, nejdříve proběhnout tzv. angiogenní switch umožňující vytvoření cévního zásobení metastázy. Nově vzniklé makroskopické a již diagnostikovatelné metastázy se mohou dále šířit a zakládat tzv. metastázy metastáz.

Onkologická diagnostika: histopatologie, cytologie, nádorové markery

Jiří Tomášek, Pavel Fabián

Histologické, případně cytologické vyšetření je základem přesně stanovené onkologické diagnózy. Často je nezbytnou podmínkou stanovení diagnózy také molekulárně genetické vyšetření. Předpokladem kvalitního vyšetření je dobře provedený odběr materiálu a jeho adekvátní fixace. Důležitá je aktivní komunikace mezi klinikem a patologem, která začíná správně vyplněnou žádankou o vyšetření s přesnou specifikací lokalizace odběrů tkáně při vícečetných odběrech. Patologická verifikace malignity není nutná jen vzácně. Výjimku tvoří například hepatocelulární karcinom, kdy lze stanovit diagnózu pouze na základě typických znaků při radiologickém vyšetření a hladiny onkogenních markerů (AFP). Klinická diagnóza je plně dostačující u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním ve špatném výkonnostním stavu, kdy je zřejmé, že žádná protinádorová léčba by nezlepšila kvalitu života ani nevedla k prodloužení přežití. Histologická verifikace umožní odlišit některé benigní patologie, které mohou imponovat jako metastatické postižení (např. plicní sarkoidóza, jaterní hemangiomy, benigní lymfadenopatie). V případě generalizovaného onemocnění by měl být k biopsii volen co nejméně invazivní přístup. Odebraná tkáň musí být dostatečně reprezentativní s vitálními nádorovými buňkami a musí jí být dostatečný objem. Obecně vždy dáváme přednost histologickému vyšetření tkáně před cytologickým vyšetřením jednotlivých buněk. Cytologické vyšetření je ale např. základem screeningového vyšetření stěru z děložního hrdla, abraze sliznice bronchů při bronchoskopii, tenkojehlové biopsie pankreatu při endosonografickém vyšetření nebo vyšetření výpotků k průkazu malignity.

Stručně zmíníme základy klasifikace nádorů.

Klasifikace nádorů

Současná histogenetická klasifikace nádorů rozeznává tyto skupiny

- **Epitelové**, odvozené od epiteliálních buněk. Jde o nádory nejčastější.
- **Mezenchymové**, vznikající z buněk pojivových tkání – vazivových, chrupavčitých, cévních, kostních apod.
- **Hematopoetické** nádory, tj. lymfomy, leukémie, myeloproliferativní a myelodysplastická onemocnění a nádory z histiocytárních a dendritických buněk.

- **Neuroektodermální** nádory se odvozují od struktur derivovaných z *crista neuralis*: patří sem tumory z gangliových i gliálních buněk CNS, z periferních nervů, paraganglií a melanocytární nádory.
- **Germinální** nádory vznikají z teoreticky totipotentní buňky zárodečné, schopné diferencovat se v nádory podobné různým vývojovým stádiím jakékoliv lidské tkáně somatické (teratomy, embryonální karcinom, seminom) nebo extrasomatické (nádor ze žloutkového váčku, choriokarcinom).
- **Smíšené** nádory jsou vytrvale uváděné jako samostatná skupina, přestože dnes jde spíše o matoucí kategorii. Původní představa o kolizním a synchronním vzniku dvou nebo více nádorových populací, které rostou společně v rámci jedné tumorózní masy, je prakticky opuštěna. Ve většině případů se jedná o monoklonální nádor, kde vzniká více diferenciačních linií s příslušným morfologickým obrazem. Sem patří například shora zmiňované teratomy a dále nádory tradičně nazývané karcinosarkomy (jde ve skutečnosti o karcinomy s parciální sarkomatoidní diferenciací – část nádoru morfologicky odpovídá karcinomu, část má mikroskopický vzhled sarkomu). Na druhé straně se do kategorie smíšených nádorů řadí léze, v nichž pouze jedna komponenta je klonálním nádorem, zatímco druhá je nenádorovou tkání, „pasivně vtaženou“ do nádorového procesu. Typickým příkladem je mamární fibroadenom, kde neoplázií je pouze stromální komponenta.
- Konečně rozeznáváme několik tumorů **nezařaditelných** do předešlých kategorií, jako je mezoteliom, gestační choriokarcinom či nádory ze zbytků chorda dorsalis (chordom).

WHO klasifikace maligních chorob

WHO podporovaná organizací UICC pracuje na tvorbě mezinárodních histologických klasifikací pod názvem International Histological Classification of Tumors. Knihy klasifikace jsou vydávány podle orgánového systému a celosvětově jsou známy jako „modrá knížka“. Vznik nové nozologické jednotky je podmíněn naplněním vícero kritérií: nádor musí mít nejen unikátní histologický obraz, musí mít též charakteristické změny genetické a typický obraz klinický, přičemž hledisko genetické má stále vyšší váhu.

Rozdělení nádorů podle biologické povahy

Podle chování k hostitelskému organizmu dělíme nádory na maligní a benigní. Určení, zda je nádor benigní či maligní, se provádí podle čtyř hlavních charakteristik: podle diferenciace nádorových buněk, podle rychlosti růstu nádoru, podle chování k okolním tkáním a podle schopnosti zakládat dceřiná ložiska

(metastázy). Benigní nádory jsou dobře diferencované (podobné výchozím buňkám), rostou pomalu, ohraničeně a netvoří metastázy. U maligních nádorů je tomu (s četnými výjimkami) naopak. Pro tumory, které nelze podle histologického obrazu jednoznačně zařadit do těchto dvou kategorií, používáme označení potenciálně maligní/semimaligní. Jako příklad těchto potenciálně maligních tumorů může sloužit feochromocytom či některé hraniční léze melanocytární. Důkazem maligního chování je u nich až vznik metastáz.

Odhad stupně malignity nádorů

V rámci jedné nádorové jednotky obvykle existuje široké spektrum biologického chování od velmi příznivých po vysoce agresivní. V současnosti jsou vypracovány a ověřeny systémy pro určení stupně malignity (gradingu) na podkladě histologických znaků. Grading je nejčastěji třístupňový (sarkomy, karcinomy prsu), může být i čtyřstupňový (karcinomy ledviny) nebo vícečetný (karcinomy prostaty). Stále častěji se začíná uplatňovat dělení dvoustupňové na nádory „low grade“ a „high grade“ (ovariální karcinomy, kolorektální karcinom).

Molekulární klasifikace nádorů

Třídění nádorů podle určitých genetických změn je obsaženo již v samotném principu současné klasifikace nádorů. Klasifikace lymfomů je příkladem. Nádor z lymfocytů, jehož buňky mají gen cyklinu D1 translokován na gen pro těžký řetězec imunoglobulinů, z definice tvoří jednotku „mantle cell lymphoma“.

Tento přístup je v současnosti rozšířen o další pohled: snažíme se v rámci daných nozologických jednotek rozpoznat podskupiny charakterizované přítomností určitých genetických změn. Příkladem je kolorektální adenokarcinom, který se dělí podle mutačního stavu onkogenů RAS, což má přímý dopad na léčbu inhibitory EGFR (mutace RAS predikuje rezistenci k terapii).

Molekulární markery užívané v patologii je možné podle jejich využití rozdělit do 3 hlavních skupin:

- diagnostické – jejich výskyt je těsně spojen s určitou diagnózou a průkaz významně přispívá ke stanovení správné diagnózy,
- prognostické – jsou spojovány s přežitím pacientů,
- prediktivní – předpovídají odpověď onemocnění na určitý druh terapie.

Diagnostické molekulární markery

Metoda imunohistochemie (IHC) má zcela zásadní místo v onkologické histopatologické diagnostice a bez ní by nebylo možné správně diagnostikovat většinu nádorů měkkých tkání, lymfomů a mnohých dalších. Využíváme **liniově specifické znaky**, které poskytují informaci o příslušnosti k histogenetické rodině nádorů, např. pozitivita cytokeratinů je charakteristická pro epitelové nádory. Uplatnění těchto znaků v diagnostice je zejména v případech nízce diferencovaných neoplázií, kde histomorfologie neumožňuje liniové zařazení. Expres **tkáňově specifických znaků** je typická pro určité tkáně a jejich nádorové deriváty. Příkladem může být cytokeratin 20, který je charakteristický pro kolorektální adenokarcinomy, uroteliální karcinom a karcinom z Merkelových buněk, variabilně je exprimován v tumorech žaludku a pankreatobiliárního traktu. Využití je opět v bližší klasifikaci nádorů v rámci dané skupiny či lokalizace a při určování nádorů neznámého prima. **Nádorově specifické antigeny** se často překrývají s tzv. nádorovými markery detekovanými v séru. Jde o molekuly, jejichž aberantní exprese je znakem nádorového bujení. Jako příklad slouží alfa fetoprotein (AFP), který lze prokázat u germinálních tumorů a hepatocelulárního karcinomu. **Antigeny svázané s buněčným cyklem a regulací apoptózy** – Rb protein, cykliny, cyklin-dependentní kinázy a jejich inhibitory, proteiny ze skupiny bcl-2/bax, kaspázy atd. jsou typickými proteiny, jejichž exprese je významně změněna v průběhu nádorové transformace, ať již v pozitivním či negativním smyslu. Jejich praktická diagnostická aplikace je omezená, využití má například protein p16. Ztráta exprese p16 odlišuje melanomy od jejich benigních protějšků – melanocytárních nevů.

Antigeny, jejichž exprese je změněna v přímé souvislosti s klíčovou genetickou událostí v procesu nádorové transformace: jde zejména o změny v důsledku chromozomálních translokací specifických pro konkrétní typ nádoru. Jako příklad může sloužit nadměrná exprese anti-apoptotického proteinu bcl-2 u folikulárního lymfomu či pro-proliferačního proteinu cyklin D1 u lymfomu z buněk pláště. V obou případech jde o přímý následek onkogenní události, v tomto případě chromozomální translokace postihující gen pro těžký řetězec imunoglobulinu a příslušný gen kódující bcl-2 resp. cyklin D1. Chromozomální translokace, charakteristické pro lymfomy a nádory měkkých tkání, lze samozřejmě detekovat přímo na úrovni nukleových kyselin, a to zejména pomocí interfázové fluorescenční *in situ* hybridizace, případně reverzně transkriptázové PCR. Tato vyšetření jsou běžně prováděna pro účely potvrzení histologicky stanovené diagnózy, jako pomocná v diferenciální diagnostice příbuzných jednotek (např. lymfomy, karcinomy ledvin či některé sarkomy) či slouží ke sledování minimální reziduální choroby.

Markery ve vztahu k imunoterapii

Imunitní systém je jemně balancovaný mechanismus, který je zaměřený na eliminaci cizorodých patogenů, na druhou stranu musí přesně identifikovat struktury vlastního organismu, aby nedocházelo k autoimunitnímu poškození vlastních tkání. Správné fungování imunitního systému je řízeno mnoha stimulačními a inhibičními signály. Imunitní systém významným způsobem ovlivňuje také růst nádorů. Pokud jsou nádorové buňky imunitním systémem rozpoznány, mohou být zničeny. Nádor ale může kontrole imunitního systému různými mechanismy uniknout, a to buď proto, že není systémem rozpoznán, nebo sám vyvolává imunosupresivní reakci, která brání aktivaci imunitní odpovědi. Jedním z významných mechanismů úniku imunitnímu dohledu je vypnutí T-lymfocytů aktivací některého z kontrolních bodů imunitní reakce (immune checkpoints). V současné době má největší klinický význam imunomodulační receptor PD-1 (programmed death-1), který se nachází na aktivovaných cytotoxických T-lymfocytech. Pokud se na něj naváže ligand PD-L1, který exprimují nádorové buňky, dochází k inhibici protinádorové buněčné odpovědi T-lymfocytů. Bylo vyvinuto několik monoklonálních protilátek, které dokáží blokovat interakci mezi PD-1 na T lymfocytech a PD-L1 na nádorových buňkách a tím dokáží znovu aktivovat, odbrzdit zablokovanou protinádorovou reakci T-lymfocytů v nádorové tkáni. Účinnost imunoterapie je u některých nádorů závislá na **expresi PD-L1** (např. pembrolizumab pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic), v jiných případech tato závislost prokázána nebyla (např. nivolumab pro léčbu renálního karcinomu nebo nemalobuněčného karcinomu plic).

Prognostické molekulární markery

Z molekulárních markerů prognózy se uplatňují znaky spojené s invazivitou a metastazováním jako je exprese metaloproteináz, sekrece proangiogenních působků či známky epitelomesenchymální tranzice. Též zastoupení nádorových kmenových buněk v populaci je prognostickým znakem. **Genové expresní profily** umožňují podrobnější molekulární klasifikaci nádorů, které se na úrovni histopatologie imunofenotypu mohou jevit jako homogenní skupina. Takové skupiny (např. tzv. triple negativní karcinom prsu — TNBC) se při zkoumání genových expresních profilů rozpadají na několik podskupin s odlišnou prognózou a též potenciálně odlišnou terapií. **Proliferační aktivita** je obecně platným prognostickým znakem. Počítání detekovaných mitóz na jednotku plochy mikroskopického preparátu nádoru je zásadní např. pro klasifikace neuroendokrinních tumorů nebo prognostické skórování GISTů. Proliferační markery jsou molekuly těsně svázané s určitou fází buněčného cyklu. Jejich exprese ukazuje podíl buněk v dané populaci, které se nacházejí právě v této fázi buněčného cyklu. Proliferační markery jsou typicky používány jako ukazatelé rychlosti růstu nádoru a nepřímo jako ukazatele jeho agresivity. Nejvíce používaným markerem buněčného dělení je protein označovaný jako Ki-67. Stanovení indexu

Ki-67 je dnes rutinním povinným vyšetřením u karcinomů prsu, je nezbytné pro stanovení gradingu neuroendokrinních tumorů či některých mozkových nádorů.

Prediktivní molekulární markery

Jsou znaky, jejichž přítomnost předpovídá účinnost cílené léčby u daného nádoru. V zásadě jde o dvě modelové situace 1) pozitivní predikce, tedy průkaz cílové struktury pro léčivo (např. overexprese Her-2 proteinu u karcinomů prsu nebo mutovaná forma BRAF proteinu u melanomu) nebo jde o 2) negativní predikci – tedy průkaz, že lék nepřinese efekt (např. průkaz mutace v genech RAS rodiny je spojen s neúčinností inhibitorů EGFR u kolorektálního karcinomu).

<https://atlases.muni.cz/cz/index.html>

<http://library.med.utah.edu/WebPath/ORGAN.html>

Nádorové markery

Nádorové markery jsou substance přítomné v nádoru a mohou z něj být uvolňovány, nebo marker produkuje hostitel, jako reakci na přítomnost nádoru. Detekce markerů v nádorové tkáni je důležitá pro přesnou diagnostiku nádoru. Detekce solubilních nádorových markerů a sledování jejich hladin v tělních tekutinách se využívá pro diagnostiku přítomnosti a dynamiky růstu nádoru. Vyšetření markerů obvykle doplňuje další diagnostické metody a většinou to není vhodná metoda k preventivnímu screeningovému vyšetření, pokud není přímé podezření na nádorové onemocnění. Výjimkou je vyšetření prostatického specifického antigenu, který může být ve screeningu karcinomu prostaty využíván.

Markery využíváme běžně v diferenciální diagnostice u symptomatického pacienta, ke sledování efektu protinádorové léčby a k detekci návratu choroby, kdy vzestup markerů je často první známkou relapsu onemocnění. Je třeba brát v úvahu, že elevace markerů může mít také nenádorovou příčinu. Na druhou stranu nádor nemusí marker uvolňovat a výsledek je pak falešně negativní. Přehled markerů viz tab. č. 1.

Aktuální informace o nádorových markerech lze najít na stránkách www.cskb.cz, (<http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2014/2014-1/KBM-2014-1-Dopor-TM-22.pdf>).

Tab. č.1 Vybrané nádorové markery

Marker	Typické malignity	Vybrané nemaligní příčiny zvýšení hladin markerů
Karcinomembryonální antigen, CEA	Kolorektální karcinom a další nádory trávicího traktu, karcinom prsu	Zánětlivé choroby jater, renální selhání, pankreatitida, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, kuřáctví
Ca 19-9	Karcinom pankreatu, nádory tlustého střeva	Pankreatitida akutní i chronická, cirhóza jater, nemoci žlučových cest, renální selhání

Ca 72-4	Karcinom, žaludku, jícnu	Benigní nádory prsu, CHOPN, léčba nesteroidními antiflogistiky, kortikosteroidy
Alfa-fetoprotein, AFP	Hepatocelulární karcinom, germinální nádory, nádory varlat	Jaterní cirhóza, hepatitidy, zánětlivá onemocnění plic, ledvin, GIT, autoimunitní onemocnění
Ca 15-3	Karcinom prsu	Jaterní cirhóza, benigní nádory prsu, plicní infekce, ovariální cysta
Lidský choriogonadotropin, HCG	Nádory varlat, germinální nádory	Gravidita, renální selhání, autoimunitní onemocnění
Prostatický specifický antigen, PSA	Karcinom prostaty	Benigní hyperplázie prostaty, záněty prostaty, mechanické dráždění prostaty
Chromogranin A	Neuroendokrinní nádory	Inhibitory protonové pumpy, chronická gastritida,
CYFRA 21-1	Nemalobuněčný karcinom plic	Jaterní cirhóza, systémové kožní onemocnění, ovariální cysta, zánětlivé onemocnění, výpotky
Ca 125	Karcinom vaječníku	Výpotky, ovariální cysty, nemoci jater, žlučníku, pankreatu plicní infekce, CHOPN.
HE4	Karcinom vaječníku	Nefropatie, výpotky, jaterní onemocnění
Beta 2 mikroglobulin	Mnohočetný myelom, non-hodgkinské lymfomy, chronické lymfocytární leukémie	Nefropatie, jaterní onemocnění, chronické záněty

Některé další markery a odpovídající nádor zmíníme jen stručně:

Kalcitonin — medulární karcinom štítné žlázy

Thyreoglobulin — diferencované karcinomy štítné žlázy

Neuron-specifická enoláza (NSE) — malobuněčný karcinom plic, neuroendokrinní karcinom, neuroblastomy

Laktát dehydrogenáza (LDH) – nespecifický marker s prognostickým významem u maligního melanomu, malobuněčného karcinomu plic, lymfomů, neuroblastomu a dalších nádorů.

Onkologická diagnostika: staging, zobrazovací metody, prognostické a prediktivní faktory

Jiří Tomášek

Po průkazu nádorového onemocnění je dalším krokem přesné stanovení jeho pokročilosti, určení klinického stadia (staging). Přesné stanovení rozsahu nádorového postižení má význam prognostický a je předpokladem pro naplánování optimálního léčebného postupu, který se v různých stadiích nemoci může zásadně lišit. Standardizovaný systém klasifikace nádorů usnadňuje komunikaci mezi lékaři, a umožňuje stanovit léčebné postupy pro jednotlivá klinická stadia a také hodnotit výsledky léčby.

TNM klasifikace

V onkologii se používá několik stagingových systémů. Nejrozšířenější je systém TNM (Tumor, Node, Metastasis), který vydává International Union Against Cancer (UICC) a který pokrývá většinu solidních nádorů. TNM klasifikace hodnotí 3 kategorie rozsahu nádoru: lokální pokročilost nádoru (T), postižení regionálních uzlin (N) a přítomnost vzdálených metastáz (M). Zjednodušený princip TNM klasifikace je shrnut v tabulce č. 1.

Tab. č. 1 Princip TNM klasifikace

T	X	Primární nádor nelze hodnotit
	0	Bez známek primárního nádoru
	is	Karcinom in situ
	1–4	Zvětšující se velikost a/nebo místní rozsah primárního nádoru
N	X	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
	0	Regionální mízní uzliny bez metastáz
	1–3	Zvětšující se postižení regionálních mízních uzlin, může být dále přesněji děleno písmeny, např. N1a, N1b, N1c
M	X	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
	0	Bez vzdálených metastáz
	1	Vzdálené metastázy

Pro každou lokalizaci existují dvě klasifikace

Klinická klasifikace, cTNM využívá nálezy získané klinickým vyšetřením, zobrazovacími metodami, endoskopií, ale i chirurgickou explorací.

Patologická klasifikace, pTNM je pooperační histopatologická klasifikace po resekci primárního nádoru a pro její stanovení je nutná skoro vždy resekce primárního nádoru a regionálních uzlin.

Po stanovení kategorií TNM je možné nádor zařadit do klinického stadia I-IV. Jedno klinické stadium může zahrnovat více jednotlivých kombinací TNM, které ale mají podobnou prognózu a pro léčbu jsou používány stejné postupy. Například u kolorektálního karcinomu zařazujeme nádory T1/T2 N1 M0 a nádory T1 N2a M0 do klinického stadia IIIA.

Vybrané symboly používané v rámci TNM klasifikace:

y: klasifikace byla provedena po proběhlé (neoadjuvantní) léčbě, například resekce po předchozí radioterapii (příklad: ypT3)

r: recidivující nádor po předchozím období bez známek nemoci

V jednotlivých případech jsou do systému zahrnuty také další parametry. Například pro TNM klasifikaci nádorů varlat je důležitá hladina nádorových markerů LD, hCG, AFP.

Klasifikace reziduálního nádoru: R-klasifikace

Přítomnost či nepřítomnost nádoru po léčbě se hodnotí symbolem R, odráží výsledek léčby a ovlivňuje další terapeutický postup.

RX: přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit

R0: bez reziduálního nádoru

R1: mikroskopicky prokázaný reziduální nádor

R2: makroskopicky patrný reziduální nádor

Další klasifikační systémy rozsahu onemocnění:

Pro gynekologické malignity (vulva, děložní hrdlo, endometrium) je kromě TNM používán systém **FIGO** (The International Federation of Gynecology and Obstetrics). Klasifikace podle **Clarka** a **Breslowa** se používá ke klasifikaci maligního melanomu.

Ke klasifikaci klinického stadia lymfomů se používá klasifikace z **Ann Arbor**.

Klasifikace výkonnostního stavu pacienta

Zásadním faktorem, který určuje prognózu a možnosti protinádorové léčby u konkrétního pacienta je jeho **výkonnostní stav**, který lze popsat různými klasifikacemi: **Karnofsky index (KI)**, **performance status (PS)**; WHO nebo ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group).

Zobrazovací metody

Základní metodou stagingových vyšetření jsou zobrazovací metody. Obecně je můžeme rozdělit na strukturální a funkční. V diagnostických algoritmech jednotlivých nádorů jsou doporučená zobrazovací vyšetření a jejich kombinace uvedeny. Nejběžněji používané metody strukturálního zobrazení jsou CT, RTG a MRI, ale třeba také mamografie. Výčet všech běžných radiologických metod a jejich indikací přesahuje rámec tohoto textu. Cílem vyšetření je v případě solidních nádorů detekovat primární nádor, metastázy v regionálních mízních uzlinách a vzdálené metastázy. Důležitý je tvar, velikost, vztah k okolním tkáním, ale také charakter vlastní nádorové tkáně, například její vaskularizace, přítomnost nekróz, cystický charakter. Senzitivitu vyšetření zvyšuje podání kontrastní látky, v případě běžného CT břicha a pánve je kontrast podáván předem perorálně a během vyšetření intravenózně. Samotné ultrazvukové vyšetření břicha je jako samostatná stagingová metoda obvykle méně vhodné, je to metoda velmi závislá na zkušenosti vyšetřujícího lékaře a na přístrojovém vybavení. V případě UZ vyšetření jater zvyšuje senzitivitu a specifitu pro detekci primárních a sekundárních nádorů podání kontrastní látky. Endosonografické vyšetření má význam např. pro diagnostiku lokálního rozsahu nádorů jícnu, žaludku, slinivky břišní nebo nádorů konečníku.

Funkční zobrazení

Metody nukleární medicíny umožňují zobrazení viabilních nádorových ložisek po i. v. aplikaci radiofarmaka. Radiofarmakum je vázáno na nosič a je vychytáváno ve vyšetřovaných orgánech, které se na přechodnou dobu stávají zdrojem záření. Toto záření je pak detekováno externím detektorem, (scintigrafická SPECT nebo PET kamera). Přehled metod nukleární medicíny využívaných v onkologii je mimo rozsah tohoto textu. Běžně se využívá **scintigrafie skeletu** k detekci kostních metastáz různých nádorů. Metastázu lze takto detekovat o řadu měsíců dříve, než jsou patrné strukturální změny například na RTG. **Pozitronová emisní tomografie (PET)** umožňuje detekovat viabilní nádorová ložiska, i když strukturální změny nejsou patrné nebo jednoznačné. PET má své místo také v diferenciální diagnostice maligních a benigních lézí. Hybridní přístroje (**PET/CT**) umožní maligní ložisko detekovat a zároveň přesně lokalizovat. Specifické metody nukleární medicíny využívají radiofarmak, která jsou vychytávána konkrétními nádory. Příkladem jsou metajodbenzylguanidin (**MIBG**), což je strukturní analog

noradrenalinu a využívá se k detekci feochromocytomů, paragangliomů a neuroblastomů, **octreoscan** je analog somatostatinu využíváný k diagnostice neuroendokrinních nádorů.

Pro praxi je zásadní dodržovat u všech zobrazovacích metod standardizované vyšetřovací postupy a diagnostické protokoly. Důležitá je komunikace mezi klinikem, radiodiagnostikem nebo lékařem nukleární medicíny, elementárním předpokladem je dobře vyplněná žádanka k vyšetření, která srozumitelně popisuje klinickou situaci a pokládá jasnou otázku.

Hodnocení odpovědi nádoru na podávanou onkologickou léčbu

Pro hodnocení účinnosti protinádorové léčby byla vyvinuta pravidla, která umožňují jednotné hodnocení léčebné odpovědi. U solidních nádorů jsou používána kritéria **RECIST** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Tato kritéria byla vyvinuta původně pro potřeby klinických studií, ale využívána jsou také v běžné klinické praxi, kde je jejich využití stále častější. Při hodnocení se vychází většinou z CT, případně MRI vyšetření. Při vstupním vyšetření před léčbou je nutné identifikovat všechny metastázy v těle pacienta, z nich si pak vybereme takzvané cílové léze, což jsou 2 metastázy v orgánu a celkem 5 metastáz v těle. Ostatní jsou označeny jako léze necílové. Cílové léze jsou přesně změřeny v nejdelším rozměru a je proveden součet těchto rozměrů. Ostatní metastázy, které nebyly vybrány jako cílové, tvoří společně s tzv. neměřitelnými metastázami (např. pleurální výpotek) tzv. necílové léze. Tyto neměříme, ale sledujeme v průběhu léčby pouze jejich přítomnost, vymizení nebo velmi hrubou progresi. Zhodnocením cílových a necílových lézí dojdeme k celkové léčebné odpovědi, která může být: kompletní remise (CR), parciální remise (PR), stabilizace nemoci (SD), progresse nemoci (PD).

Pokud chceme používat RECIST kritéria v běžné praxi, je nutná těsná spolupráce mezi klinikem a radiodiagnostikem. Radiodiagnostik například musí vědět, které vyšetření je bráno jako vstupní, musí sledovat a měřit stále stejné cílové léze, CT vyšetření musí být prováděno stále podle stejného protokolu.

Prognostické a prediktivní faktory

Prognostické faktory jsou klinické nebo biologické charakteristiky, které poskytují informaci o pravděpodobném přirozeném průběhu onemocnění u neléčeného jedince. Prognostické faktory například pomáhají poznat s vysokým rizikem relapsu nádorového onemocnění a ti mohou být kandidáty pro adjuvantní terapii s cílem toto riziko snížit. Příkladem negativního prognostického faktoru je například počet postižených regionálních uzlin u karcinomu prsu nebo kolorektálního karcinomu, s horší prognózou bývá spojena také větší velikost nádoru, jeho horší diferenciaci nebo přítomnost lymfovaskulární invaze. Prognostické faktory tedy definují prognózu pacienta, naopak **prediktivní** faktory jsou klinické nebo biologické charakteristiky, které poskytují informaci o pravděpodobnosti

účinnosti konkrétní léčby na nádor. Některé faktory mohou mít jak prognostický, tak prediktivní význam. Například pozitivita hormonálních receptorů u karcinomu prsu je spojena s lepší prognózou a zároveň predikuje vyšší pravděpodobnost účinnosti hormonální léčby. Molekulární prediktivní faktory mohou mít obecně pozitivní nebo negativní význam. Při pozitivní predikci je prokázána cílová struktura pro dané léčivo, příkladem může být průkaz overexprese HER-2 proteinu u karcinomu prsu, což predikuje účinnost trastuzumabu. Průkaz negativního prediktivního faktoru znamená, že lék nepřinese efekt a nemá význam ho používat. Příkladem negativního predikčního významu je průkaz mutace v rodině onkogenů *RAS* u kolorektálního karcinomu. Mutované onkogeny *RAS* (přítomné u 50 % pacientů) vedou k aktivaci signální dráhy nezávislé na vazbě ligandu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a léčba inhibitory EGFR proto není účinná.

Pro imunoterapii monoklonálními protilátkami, které blokují interakci mezi PD-1 na T lymfocytech a PD-L1 na nádorových buňkách je pro některé léky prediktivním markerem exprese PD-L1 (např. pembrolizumab pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic), u jiných léků a nádorů exprese PD-L1 prediktivní význam nemá (např. nivolumab pro léčbu renálního karcinomu nebo nemalobuněčného karcinomu plic).

Konkrétní prediktivní molekulární znaky se detekují různými metodami (proteiny imunohistochemicky, chromozomální přestavby či genové amplifikace in situ hybridizací, mutace sekvenováním...), někdy se tyto metody vhodně kombinují.

Užitečné odkazy

TNM klasifikace je dostupná na webových stránkách ÚZIS: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru#publikace>

RECIST kritéria jsou dostupná na webových stránkách RECIST Working Group:

<http://www.eortc.org/recist/>

Základní principy onkologické léčby a hodnocení léčebné odpovědi

Peter Grell

Cílem onkologické terapie je dosažení dlouhodobé kompletní remise (bez makroskopických známek onemocnění). Ne vždy je to ale možné. U pacientů v pokročilých klinických stádiích nebo u polymorbidních pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit dostatečně intenzivní onkologickou léčbu, je cílem prodloužení života pacienta a současně snaha o zachování nebo zlepšení kvality života.

Základní dělení onkologické léčby

Onkologickou léčbu obvykle dělíme na léčbu protinádorovou a podpůrnou péči.

Protinádorová léčba je léčba zaměřená na odstranění nádoru, jeho zmenšení, zpomalení nebo zastavení jeho růstu. Protinádorová terapie se skládá z několika léčebných modalit, které se mohou vzájemně kombinovat: chirurgická léčba, radioterapie a systémová terapie. Obecně se dá říct, že ve velice časných stádiích nemoci jsou pacienti vyléčeni pouze samotným chirurgickým výkonem – ten je základem léčby naprosté většiny solidních nádorů a bez resekce nádoru nedosáhneme vyléčení. U pokročilejších stadií je nutná kombinace několika léčebných modalit (např. operace, chemoterapie, radioterapie, hormonoterapie a biologická léčba).

Podpůrná onkologická péče je zaměřena na řešení problémů souvisejících s nádorem (dušnost, bolest, výživa, psychologická podpora atd.) nebo na řešení nežádoucích účinků samotné protinádorové léčby (léčba nevolnosti a zvracení, management hematologické toxicity, infekčních komplikací atd.). Pro komplexní podpůrnou léčbu v situaci pokročilého nádorového onemocnění se používá termín paliativní nebo rovněž paliativně symptomatická péče.

Z hlediska léčebného záměru a postavení dané léčebné modality v rámci komplexního léčebného plánu se setkáváme s následujícími termíny:

Kurativní protinádorová terapie: jedná se o léčbu, která má za cíl zcela vyléčit pacienta z onkologického onemocnění. Příkladem jsou chirurgické výkony u časných stadií nemoci, například u karcinomu tlustého střeva bez postižení lymfatických uzlin. Příkladem kurativní léčby je i aplikace chemoterapie u výrazně chemosenzitivních nádorů (např. testikulární nádory), chemoterapie u hematologických malignit, radioterapie u nádorů prostaty nebo konkomitantní (souběžná) chemoradioterapie u nádorů hlavy a krku nebo u karcinomu děložního hrdla.

Nekurativní (paliativní) protinádorová terapie: je souhrnné označení pro různé modalitty protinádorové léčby, které sice nemají potenciál pacienta zcela (navodit dlouhodobou kompletní remisi), ale mohou nádor zmenšit, zpomalit jeho růst a přechodně zabránit jeho šíření. Podání paliativní protinádorové léčby může pacientovi získat řadu měsíců až několik let života „navíc“ (oproti čistě symptomatické péči). Zmenšení nádoru může pro pacienta znamenat zmírnění potíží, které nádor způsobuje (např. bolest nebo dušnost), prevenci některých závažných komplikací (např. střevní neprůchodnost nebo patologické fraktury kosti) a může tak vést ke zlepšení kvality života. Důležitým aspektem při rozhodování o podání paliativní systémové léčby jsou možné nežádoucí účinky této léčby. V kontextu paliativní léčby je vždy třeba velmi zvažovat přínosy pro pacienta a možná rizika. Jsou klinické situace, kdy u pacienta s velmi pokročilým onkologickým onemocněním nebo u pacienta se závažnými přidruženými chorobami přináší samotná podpůrná léčba větší benefit než aplikace toxické protinádorové léčby. Při tomto rozhodování hraje samozřejmě velmi důležitou roli postoj a preference informovaného pacienta.

Adjuvantní terapie: je léčba, která následuje po chirurgickém výkonu. Koncepce adjuvantní terapie vychází z předpokladu, že i v případě malého lokalizovaného nádoru se mohou z primárního nádoru uvolňovat nádorové buňky, které se dostávají do krevních a lymfatických cév a mohou tak dát příležitost vzniku mikrometastáz a následně makrometastáz. Cílem adjuvantní terapie je právě eradikace mikrometastáz a tím zabránění diseminace a relapsu (návratu) onkologického onemocnění. Obvykle se adjuvantní terapie zahajuje u nádorů pokročilejších stadií, např. adjuvantní chemoterapie a radioterapie u karcinomu prsu s postižením uzlin, adjuvantní chemoterapie u nádorů tlustého střeva s postižením uzlin apod.

Neoadjuvantní terapie: je léčba aplikovaná před chirurgickým výkonem. Cílem této terapie je jednak (podobně jako v případě adjuvance) eradikace mikrometastáz a současně snaha o zmenšení nádoru, aby mohl být chirurgický výkon co nejméně rozsáhlý a mutilující. Typickým příkladem je neoadjuvantní chemoradioterapie u pokročilého karcinomu rekta nebo jícnu, nebo neoadjuvantní chemoterapie u karcinomu prsu. V ideálním případě je možné touto léčbou dosáhnout kompletního vymizení nádoru (patologem hodnoceno jako patologická kompletní odpověď, pCR).

Perioperační terapie: je léčba, která se aplikuje před i po operačním výkonu. Jedná se tedy o kombinaci neoadjuvantní a adjuvantní terapie. Používá se např. u lokálně pokročilých nádorů žaludku.

Indukční terapie: cílem této léčby je iniciálně co nejvíce zmenšit (cytoredukce) nebo úplně eradikovat masu nádoru, následně se pokračuje jiným typem chemoterapie nebo jinou modalitou léčby. Příkladem je indukční chemoterapie u hematologických malignit (s cílem navodit remisi onemocnění) nebo u lokálně výrazně pokročilých nádorů hlavy a krku. U solidních nádorů se však obecně využívá méně.

Konsolidační (intenzifikační) terapie: pokud se u hematologických malignit podaří indukční terapií dosáhnout remise onemocnění, pak následuje léčba konsolidační, která má za cíl zabránit návratu (relapsu) onemocnění.

Udržovací (maintenance) terapie: je aplikace chemoterapie v nízkých dávkách u pacientů, kteří dosáhli předchozí léčbou remise, s cílem prodloužení trvání remise onemocnění.

Linie léčby: je pojem používaný v léčbě diseminovaného, nevyléčitelného onemocnění. Představuje souhrn cyklů (sérií) stejného léčebného režimu systémové terapie, který je pacientovi aplikován až do doby, kdy daná léčba selže (progrese onemocnění) nebo toxicita léčby převýší její benefit. Po selhání první linie následuje druhá linie léčby, s použitím jiných cytostatik. Po selhání této linie léčby následuje další linie léčby a tak dále. Obecně lze říci, že u každé další linie nekurativní (paliativní) systémové léčby klesá pravděpodobnost léčebné odpovědi. U většiny pacientů tak postupně docházíme k momentu, kdy byly všechny rozumné možnosti kauzálního ovlivnění nádoru protinádorovou léčbou vyčerpány. U pacienta v této situaci nadále pokračuje léčba ve formě péče.

Symptomatická léčba/péče: označuje léčebný přístup u pacienta, u kterého byly vyčerpány možnosti ovlivnit nádor jakoukoliv protinádorovou léčbou. Cílem je pečlivé hodnocení a mírnění symptomů, které nádorové onemocnění způsobuje (např. bolest, dušnost, malnutrice atd.). Pojem symptomatická péče se do značné míry překrývá s konceptem paliativní péče (podrobněji viz kapitola Paliativní péče).

Hodnocení léčebné odpovědi

Abychom zjistili, zda je konkrétní léčba u pacienta účinná, musíme v průběhu protinádorové terapie pravidelně provádět přehodnocování jejího efektu (tzv. restaging neboli **přeshetření**). Pokud je pacient po kurativní léčbě, např. po resekci tumoru, pak podstupuje přeshetření v doporučených časových intervalech s cílem zachytit časný relaps onemocnění (tzv. sledování po léčbě neboli follow-up). V průběhu léčby metastatického onemocnění absolvuje pacient přibližně každé 3 měsíce kontrolní vyšetření (UZ, RTG, CT, MR nebo PET vyšetření), které nám umožní porovnat rozsah onemocnění, určit jeho dynamiku a zhodnotit odpověď na podávanou léčbu. V případě, že se nádor (nebo metastázy) zvětší o více než 20 %, nebo se objeví nová léze, mluvíme o **progresi onemocnění** (progressive disease – **PD**) a je nutná změna léčby. V případě, že se nádor zmenší o 30 % a neobjeví se nová léze, mluvíme o **parciální remisi** (partial respons-**PR**). Pokud se nádor zmenšil o méně než 30 % ale současně se nezvětšil o více než 20 %, hodnotíme odpověď jako **stabilizaci onemocnění** (stable disease-**SD**). Ve většině případů je i SD hodnocena jako velmi příznivý léčebný výsledek (zastavení progrese onemocnění). Pokud všechny léze vymizí (což je u většiny diseminovaných solidních nádorů situace velmi raritní), hodnotíme efekt jako **kompletní remise** (complete response – **CR**). V klinických studiích

používáme tzv. **RECIST kritéria** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – viz tab. č. 1. Při hodnocení se vychází většinou z CT, případně MR vyšetření. Při vstupním vyšetření před zahájením léčby je nutné identifikovat všechny metastázy v těle pacienta, z nich si pak zvolíme několik takzvaných cílových lézí, které budeme hodnotit a následně porovnávat v rámci dalších přeshetření. Cílové léze jsou přesně změřeny v nejdelším rozměru a je proveden součet těchto rozměrů. Ostatní metastázy, které nebyly vybrány jako cílové, tvoří společně s tzv. neměřitelnými metastázami (např. pleurální výpotek) tzv. necílové léze. Tyto neměříme, ale sledujeme v průběhu léčby pouze jejich přítomnost, vymizení nebo velmi hrubou progresi. Zhodnocením cílových a necílových lézí v průběhu léčby a srovnáním s předchozím vyšetřením dojdeme k výše zmíněné celkové léčebné odpovědi: CR, PR, SD nebo PD. Pokud používáme RECIST kritéria v běžné klinické praxi, je nutná těsná spolupráce mezi klinikem a radiodiagnostikem. Radiodiagnostik musí například vědět, které vyšetření je považováno za vstupní, musí sledovat a měřit stále stejné cílové léze, CT vyšetření musí být prováděno podle stále stejného protokolu atd.

Tab. č. 1 Hodnocení odpovědi dle RECIST

Hodnocení odpovědi dle RECIST	Změna velikosti rozměru cílených lézí
kompletní odpověď (complete response – CR)	vymizení všech lézí
parciální odpověď (partial response – PR)	zmenšení nádoru alespoň o 30 % a neobjevení nové léze
stabilizace onemocnění (stable disease – SD)	zmenšení nádoru menší než 30 % a zvětšení ne větší než 20 %
progrese onemocnění (progressive disease – PD)	zvětšení nádoru o více než 20 % nebo objevení se nové léze

Volba optimálního léčebného plánu

Volba optimálního léčebného plánu a sekvence jednotlivých modalit protinádorové léčby závisí na řadě faktorů:

- histologický typ nádoru a jeho lokalizace (např. nádor prsu, kolorektální karcinom...),
- stupeň diferenciacie a velikost proliferace nádoru (dobře diferencovaný, málo proliferující nádor nebo naopak nízcce diferencovaný, agresivní, rychle rostoucí nádor),
- iniciální rozsah onemocnění, tzv. staging (lokalizované onemocnění nebo diseminovaný nádor),

- senzitivita na danou terapii (existují velké rozdíly mezi nádory ve stupni chemosenzitivity, resp. radiosenzitivity),
- prognostické a prediktivní faktory (např. volba hormonoterapie u nádorů s expresí hormonálních receptorů nebo cílená terapie např. u HER2 pozitivních nádorů). V posledních letech jsme svědky posunu od čistě morfologického hodnocení nádorů (dělení dle postiženého orgánu, histologická charakteristika) také k hodnocení zaměřenému na biologickou povahu nádoru posuzovanou na základě molekulární charakteristiky (exprese různých proteinů nebo přítomnost genetických změn). Tato specifická biologie nádorů se odráží v rozdílné citlivosti k léčbě a odlišné prognóze nádorů vycházejících např. i ze stejného orgánu (např. různé podtypy karcinomů prsu mají zcela odlišnou citlivost na terapii, a tudíž i odlišnou prognózu),
- faktory na straně pacienta: výkonnostní stav (performance status-PS), přidružená onemocnění (např. přítomnost srdečního selhávání, renální insuficience atd.) věk, osobní preference, sociální a duchovní faktory.

Sledování (dispenzarizace, follow-up)

Jedná se o souhrn vyšetření, které pacient v pravidelných intervalech absolvuje po ukončení kurativní léčby. Cílem je zjistit případný relaps (návrat) onemocnění co nejdříve, aby bylo možno nabídnout opětovnou možnost vyléčení. V rámci tohoto sledování se provádí odběry krve, kontrolní UZ, RTG, CT, případně MR či PET vyšetření, event. další specifická vyšetření dle typu nádoru (mamografie u karcinomu prsu, kolonoskopie u kolorektálního karcinomu apod.). Sledování probíhá minimálně po dobu 5 let. K relapsu dochází nejčastěji v prvních dvou letech od diagnózy, resp. od ukončení primární léčby, ale výjimkou nejsou ani relapsy po deseti nebo i více letech.

Role doporučených léčebných postupů (guidelines)

Zvolit správnou léčbu pro konkrétního pacienta a jeho nádor nám pomáhají tzv. doporučené postupy (guidelines). Je to souhrn léčebných postupů založených na důkazech (dle výsledků klinických studií, tzv. „Evidence Based Medicine-EBM) pro jednotlivé typy nádorů a jejich různá stadia. Léčebná doporučení jsou vydávána mezinárodními onkologickými společnostmi a sdruženími (např. Evropskou společností pro klinickou onkologii ESMO nebo Americkou společností pro klinickou onkologii ASCO). Vzhledem k dynamickému pokroku v léčebných možnostech a přístupech jsou léčebná doporučení pravidelně aktualizována. V České republice jsou tyto doporučené léčebné postupy pro nejčastější typy solidních nádorů vydávány pod názvem Modrá kniha České onkologické společnosti (dostupné na www.linkos.cz).

Důležitou roli v rozhodování o léčbě mají multidisciplinární týmy. Jsou to týmy složené z několika odborníků, např. klinický onkolog, radiační onkolog, onkochirurg, radiolog, patolog a eventuálně další specialisté (neurolog, psycholog), kteří společně rozhodují o komplikovanějších nebo jinak složitých případech (například méně časté typy nádorů nebo případy, kdy je potřeba využít několik modalit v takovém sledu, aby byla léčba co nejúčinnější). Smyslem těchto týmů je zlepšit péči o pacienta s možností nabídnout veškerou nutnou komplexní terapii a její návaznost, soustředit náročnější léčbu do několika málo center, kde mají adekvátní zkušenost s danou léčbou a v neposlední řadě i edukovat jednotlivé členy týmu.

Klinické kazuistiky

Multimodální léčba karcinom prsu

67letá pacientka s nově diagnostikovaným karcinomem prsu, hodnocena dle TNM klasifikace jako T2 N0 M0, tedy klinické stadium IIB. Histologicky se jedná o duktální karcinom, nízce diferencovaný G3, není přítomná exprese estrogenových (ER) a progesteronových receptorů (PR), ale je pozitivita HER2 (imunohistochemie pozitivní na 3+, prokázána také amplifikace HER2 genu). U pacientky by byla indikovaná operace (parciální mastektomie se sentinelovou biopsií). Vzhledem k velikosti nádoru a jeho biologii (jedná se o agresivní nádor) by byla indikovaná adjuvantní chemoterapie (4 série režim doxorubicin+cyklofosfamid v intervalu 3 týdnů, následně aplikace paklitaxelu v týdenním režimu, celkem 12×, tedy aplikace chemoterapie celkově po dobu 24 týdnů). Vzhledem k HER2 pozitivitě je v rámci adjuvantní terapie indikována také aplikace biologické léčby trastuzumabem, který se aplikuje ve 3týdenním intervalu po dobu jednoho roku. Po chemoterapii pacientka také absolvuje adjuvantní radioterapii na oblast prsu a lymfatických uzlin (5 týdnů). Hormonální terapie se vzhledem k negativitě steroidních receptorů (ER a PR) nepodává. Po této léčbě je pacientka sledována (follow-up).

Multimodální léčba kolorektálního karcinomu

Pacientovi ve věku 54 let byl diagnostikován karcinom lienální flexury, současně zjištěny 2 jaterní metastázy umístěné periferně. I když se jedná o diseminované onemocnění, bylo by možné provést resekci primárního nádoru ale i jaterních metastáz (malý počet a vhodná lokalita), což může výrazně zlepšit přežití pacientů (oproti případu kdy by pacient dostával pouze systémovou terapii) a malé procento pacientů i vyléčit. Na základě výsledků klinických studií se doporučuje v tomto případě podat i systémovou chemoterapii. Proto pacient nejprve podstoupí chemoterapii (režimem FOLFOX v intervalu á 14 dní) po dobu 3 měsíců, následně se provede resekce primárního nádoru i jaterních metastáz. Po operaci následuje další

chemoterapie po dobu také 3 měsíců. Pacient je bez přítomnosti nádoru, a proto je dále pouze sledován. Nicméně onemocnění se po 2 letech vrací ve formě plicních a jaterních metastáz, tyto již nelze resekovat, proto se již jedná o nevyléčitelné onemocnění. Pacient zahájí první linii léčby např. režimem FOLFOX, většinou v kombinaci s biologickou léčbou. Po selhání této první linie léčby (k progresi onemocnění dochází za cca 10–12 měsíců) zahajujeme druhou linii jiným režimem, např. kombinací FOLFIRI (k progresi na druhé linii dochází časněji než u první linie, a to po cca 6 měsících). Po selhání dvou linií léčby jsou možnosti účinné léčby, která by zásadně prodloužila přežití pacienta a zlepšila kvalitu jeho života, již omezené, proto důsledně zvažujeme poměr přínosu a rizika dané terapie pro konkrétního pacienta. Většinou se již soustředíme na udržení dobré kvality života pomocí vhodné symptomatické terapie.

Chirurgické postupy v onkologii

Roman Šefr, Václav Jedlička

Úvod

Chirurgická léčba solidních zhoubných nádorů představuje klíčový úkol operačních oborů zabývajících se onkologickou problematikou. Operace s radikálním odstraněním nádoru je ve většině případů nejúčinnější metodou kombinované protinádorové terapie a dává šanci na úplné vyléčení. U časných stadií onemocnění je pak často řešením jediným a definitivním, bez nutnosti další onkologické terapie.

Operační léčba zhoubných nádorů prošla v uplynulých třech dekádách bouřlivým rozvojem, který se dotkl jak operační techniky a postupů, tak především vybavení novými technologiemi (miniinvasivní přístupy včetně operování robotickým systémem da Vinci, radionavigovaná chirurgie, ablační metody destrukce nádorů a jiné) – viz obr. č. 1. Význam operační léčby podpořila i častější detekce časnějších stadií nádorových onemocnění v důsledku úspěšných screeningových programů (karcinom prsu, kolorektální karcinom).



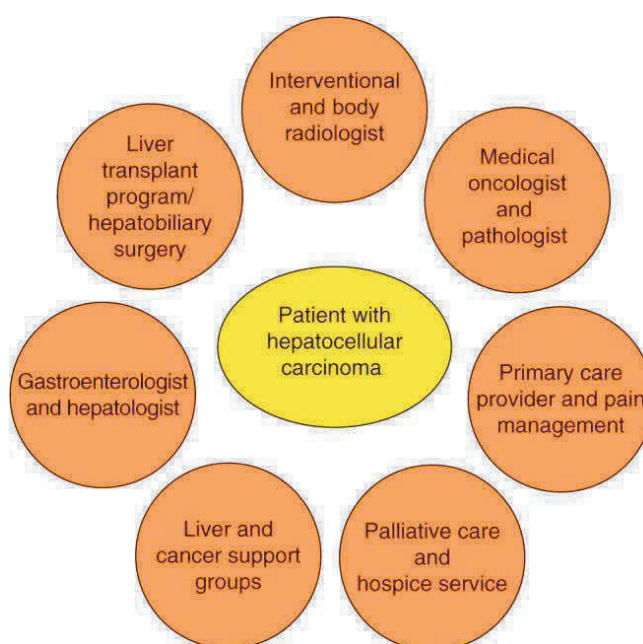
Obr. č. 1 Robotický systém poslední generace – daVinci Xi Operační nasazení

Onkochirurgie je dnes celosvětově uznávaná, dynamicky se rozvíjející odborná specializace zaměřená na operační léčbu solidních zhoubných nádorů. Onkochirurg musí mít nejen dokonalou znalost chirurgické léčby včetně dostatečných zkušeností k její praktické realizaci, ale i přehled o diagnostických metodách, patologickém hodnocení a stadiu onemocnění, stejně jako o základních postupech terapie nechirurgické (chemoterapie, biologická léčba, hormonální terapie, imunoterapie, radioterapie). To vše se zaměřením diagnostických a léčebných metod na pacienta (patient specific) a zhoubné onemocnění (cancer specific). Výrazný pokrok lze pozorovat i v mezioborové spolupráci jednotlivých operačních oborů (např. chirurgie, gynekologie, urologie) a zejména v multidisciplinárním přístupu – spolupráci jednotlivých odborností (onkochirurg, klinický onkolog, radiační onkolog, radiodiagnostik, gastroenterolog, patolog,

dermatolog aj. dle klinického zaměření komise) v multioborových indikačních komisích, které hodnotí nálezy provedených vyšetření a následně navrhnou léčbu „šitou na míru“ pro daného pacienta (tailored therapy, personalizovaná medicína). Indikační komise zaměřené podle druhu nádoru (mammární, melanomová, digestivní, urologická, gynekologická apod.) jsou nedílnou součástí každého Komplexního onkologického centra (KOC), ale stále častěji i součástí rozhodovacích algoritmů v menších (okresních) nemocnicích.

Optimální složení multidisciplinární indikační komise může být variabilní podle druhu a lokalizace projednávaného onemocnění – viz obr. č. 2.

Obr. č. 2 Příklad optimálního složení multidisciplinárního týmu u pacienta s tumorem jater



Hlavní role chirurgických oborů v onkologii

- Předoperační diagnostika a staging onemocnění
- Strategie a načasování operační léčby
- Lokoregionální terapie
- Chirurgická léčba se systémovým dopadem
- Pomocná metoda pro zajištění nechirurgické terapie nebo výživy
- Řešení komplikací onemocnění i léčby

Předoperační diagnostika a staging onemocnění

Podrobná a přesná diagnostika nádorového onemocnění je pro další plán komplexní léčby zcela zásadní. Součástí je stanovení pokročilosti a rozsahu nádoru (tzv. staging). Podílí se na ní obvykle řada spolupracujících oborů.

Neexistují univerzální diagnostické postupy zobrazovacích vyšetření pro všechna nádorová onemocnění z pohledu chirurga, např. pro karcinom jícnu je vhodné CT a endoskopický ultrazvuk (EUS), naproti tomu u karcinomu rekta je současným standardem vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Podobně u podezření na zhoubný nádor prsu jsou obvyklým vyšetřením ultrazvuk a mammografie.

Speciálním vyšetřením je pozitronová emisní tomografie (PET) nejčastěji v kombinaci s výpočetní tomografií (CT), která obvykle zpřesňuje a potvrzuje lokální nález a současně slouží k vyloučení diseminace nádorového onemocnění např. do lymfatických uzlin, mozku, plic, jater. Další vyšetření (např. scintigrafie kostí) indikovaná podle předpokládaného primárního nádoru (např. karcinom prsu, karcinom prostaty), poskytují informace o rozsahu nádorového onemocnění a zpřesňují tak staging.

Obecně jsou moderní zobrazovací vyšetření pro chirurga operujícího zhoubný nádor v dnešní době nezastupitelná. Poskytují důležité informace pro další směřování diagnostického procesu, ale i plánu operační intervence.

Pro další rozhodování v diagnostickém algoritmu je nutný odběr vzorků nádoru (biopsie) a histologické vyšetření získaných vzorků patologem. Biopsii lze provádět otevřenou operační metodou (excizní biopsie), perkutánní punkcí tenkou jehlou pod ultrazvukovou nebo CT navigací nebo bioptickým odběrem při endoskopickém vyšetření (broncho-, cysto-, gastro-, mediastino-, kolono-, torakoskopie).

Takto lze ve většině případů dosáhnout přesného předoperačního zhodnocení nádorového ložiska, a to jak z hlediska topografického, tedy jeho umístění a vztahu k okolí, vzdáleností od anatomických orientačních bodů a linií, tak z hlediska jeho složení a vlastností včetně agresivity růstu a mnoha dalších biologických charakteristik.

Onemocnění se následně klinicky klasifikuje systémem TNM (Tumor, Nodal metastases, distant Metastases) a jejich kombinací se stanoví stadium onemocnění (I–IV). Stadia jsou pro jednotlivá onemocnění přehledně uspořádána v tabulkách. I. stadium znamená včasný záchyt onemocnění, IV. stadium pak pokročilé diseminované onemocnění.

Přes pokroky v diagnostických postupech a vybavení moderní technikou zůstává pro operační obory nadále důležité a zásadní klinické vyšetření nemocného. Toto se týká jednak celkového stavu, kdy chirurg získá představu o kondici pacienta a jeho možnosti podstoupit operační výkon a také motivaci překonat nejen vlastní zákrok, ale i případné pooperační komplikace. Častým námětem diskuzí s pacientem je předpokládaný rozsah výkonu, jeho provedení (miniinvasivní nebo otevřené) i to, zda existuje stejná efektivní možnost nechirurgické léčby.

Nezbytné je vyšetření lokálního nálezu, pokud je přístupný běžnému klinickému vyšetření. V praxi se to týká např. vyšetření kůže, prsou, břicha a končetin. Operatér tak získá konkrétní představu o typu

a rozsahu výkonu, kterou posuzuje v korelaci s ostatními vyšetřeními a stadiem nádoru. Typickým příkladem je karcinom rekta, zejména jeho aborální třetiny, který bývá palpačně dosažitelný při vyšetření per rektum. Chirurg zhodnotí nejen jeho lokalizaci a vzdálenost od svěračů, ale také rozsah nádoru, jeho pohyblivost nebo fixaci vůči okolí a vytvoří si představu o možnosti (nebo nemožnosti) provést tzv. svěrač-záchovný výkon. Svůj předběžný závěr pak sdělí pacientovi s tím, že v hraničních případech zpravidla padne definitivní rozhodnutí až během operačního výkonu. Podobně u karcinomu prsu bývá velmi podrobně zvažován rozsah operační intervence, její kosmetické dopady a v indikovaných případech možnosti jejich úpravy ve spolupráci s plastickým chirurgem s cílem dosáhnout co nejpříjemnějšího estetického efektu zákroku.

Strategie a načasování operační léčby

Největší zodpovědností onkochirurga je zvolit správný druh a rozsah chirurgického výkonu pro určitého pacienta s ohledem na typ, biologické chování a stadium nádorového onemocnění. Nutné je také přihlídnout k možnostem nechirurgické léčby aplikované předoperačně (neoadjuvantně) zejména u lokálně pokročilých nádorů. Nezbytným předpokladem jsou jak teoretické vědomosti, tak praktické zkušenosti a dovednosti nezbytné pro vlastní provedení operačního zákroku.

Velmi důležité je načasování léčby. Většina onkologicky nemocných je operována elektivně, to znamená plánovaně, po předchozí přípravě z hlediska chirurgického, interního a anesteziologického. Kromě toho jsou případy, kdy pacient musí být operován akutně, bezodkladně. Nejčastěji se jedná o stavy označované jako náhlé příhody břišní (NPB). Jejich příčinou může být akutní krvácení do volné dutiny břišní (méně časté) nebo lumen trávicí trubice (častější), perforace střeva nebo střevní neprůchodnost (nejčastější NPB u onkologických pacientů). Může se jednat také o krvácení extraabdominální. Tyto klinické situace mohou nastat jako průvodní jev zhoubného onemocnění nebo jako důsledek či komplikace léčby, ať již operační nebo léčby nechirurgické a je o nich pojednáno níže.

Operační léčba může být **radikální** – s kurativním záměrem, **profylaktická** nebo **paliativní**.

Cílem kurativní operace je dosažení tzv. **R0 resekce** (odstranění nádoru bezpečně ve zdravé tkáni). Status R0 musí být potvrzen histopatologickým vyšetřením odstraněné tkáně nebo orgánu. K jeho dosažení je nutné dodržet určitý bezpečnostní lem makroskopicky zdravé tkáně kolem nádoru. Velikost bezpečnostní zóny kolísá podle typu, stadia a lokalizace nádoru a vychází z dlouhodobých zkušeností potvrzených statistickými výsledky. Dosažení R0 resekce s lemem zdravé tkáně má zásadní význam pro prevenci lokální recidivy onemocnění.

Toho dosáhnout však není vždy možné z důvodu anatomické lokalizace léze (např. slinivka břišní) nebo případného zásadního vlivu na funkční (např. karcinom dolního rekta) nebo i kosmetický (karcinom prsu) výsledek operace. Opět záleží na typu nádoru, jeho agresivitě, předléčení a také předoperačním pohovoru s nemocným s respektem k vlastnímu rozhodnutí plně informovaného pacienta.

Přítomnost nádorových buněk v oblasti resekce, zjištěné mikroskopicky, bývá označována jako **R1 resekce**, makroskopicky evidentní přítomnost nádoru v oblasti resekce nebo protětí přímo nádorové tkáně se označuje jako **R2 resekce**.

Cílem **profylaktické operace** je odstranění tkáně nebo orgánu dříve, než dojde ke konverzi v malignitu. Obvykle je operace indikována na základě molekulárně-genetického vyšetření v korelaci s klinickým nálezem a rozhodnutím pacienta. Příkladem jsou tzv. subkutánní mastektomie u BRCA 1 a 2 pozitivních pacientek, thyreoidektomie u MEN II syndromu nebo kolektomie u Lynchova syndromu.

Cílem **paliativního výkonu** je dosažení zlepšení stavu pacienta, zmírnění nebo úplné odstranění symptomů způsobených nádorem, a tím zlepšení kvality života a obvykle také jeho prodloužení. Vlastní nádor je ponechán in situ nebo jenom zmenšen. Příkladem paliativní operační léčby je tzv. cytoreduktivní chirurgie, kdy se nádorová masa neodstraní kompletně, např. u gynekologických nádorů a pacient se dále léčí nechirurgickým způsobem, nebo obejítí překážky v pasáži trávicí trubice tzv. by-passem, aby nebylo nutné pacientovi zakládat střešní vývod, ať již k derivaci nebo pro výživu nemocného (např. gastro-enteroanastomóza nebo ileo-transverso-anastomóza). Mezi cytoreduktivní výkony patří i tzv. hypertermická intraperitoneální perfuze cytostatiky (HIPEC) – viz obr. č. 3. Jejím principem je odstranění nádoru a nádorových deposit z dutiny břišní v maximální možné míře a následně její 30–90minutový proplach cytostatiky. Lokální účinek cytostatik je větší a je podporován zahřátím perfuzní tekutiny na přibližně 42 °C. Metoda se osvědčila především u maligního mesoteliomu a pseudomyxomu peritonea, ale v současnosti se indikace významně rozšiřují (ovariální karcinom, kolorektální karcinom, karcinom žaludku a další).



Obr. č. 3 Operační situace při hypertermické intraperitoneální perfuzi cytostatiky (HIPEC), v pozadí přístroj RAND zajišťující perfuzi

Před operačním výkonem je každý pacient pečlivě interně vyšetřen a zhodnocen z hlediska anesteziologického. V úvahu je třeba brát celkový stav pacienta, jeho komorbiditu, rozsah plánovaného zákroku, jeho rizika a přínos pro pacienta. Na přípravě pacienta se často podílí další odbornosti z hlediska optimalizace výživy, psychického stavu, před založením střevního vývodu plánuje jeho lokalizaci speciálně vyškolená stomasestra. Je třeba také myslet na pooperační období a situaci po propuštění z nemocnice, zda bude pacient schopen se postarat o sebe např. s pomocí příbuzných nebo bude nutná další péče doma – zajišťují s předstihem sociální pracovníci.

Pacient je vždy před výkonem podrobně poučen a podepisuje „informovaný souhlas“ s plánovanou operační intervencí. Výjimkou z tohoto pravidla mohou být tzv. operace z „vitální indikace“, kdy případné prodloužení může ohrozit pacienta na životě (např. náhlá příhoda břišní).

Lokoregionální terapie

Je doménou operačních oborů, úloha chirurgie je takto nejčastěji vnímána navenek. V obecné rovině představuje odstranění nádoru s odpovídající spádovou lymfatickou oblastí.

Vlastní technika resekčních výkonů pro zhoubný nádor se řídí především těmito doporučeními k zamezení rozsevu nádorových buněk během operace:

- preparace dostatečně daleko od nádoru (bezpečnostní lem),
- preparace ve správných anatomických vrstvách,
- vyvarovat se otevření nádoru nebo jeho obalu,

- včasná ligatura cévního zásobení nádoru,
- no touch technika,
- en bloc resekce s okolím (tzv. multiviscerální resekce u lokálně pokročilých nádorů),
- anatomicky orientovaná disekce regionálních (spádových) lymfatických uzlin nebo ověření stavu sentinelové (strážné) uzliny v indikovaných případech,
- respekt ke kvalitě života, funkčnímu nebo kosmetickému výsledku operace.

Všechna uvedená doporučení mohou být obtížně realizovatelná u pokročilých nádorů, reoperací nebo v anatomicky nepříznivé lokalizaci.

Nejčastější typy operačních výkonů pro nádorové onemocnění nebo metastázy:

- excize – kožní nádory (basaliom, melanom),
- exstirpace – ohraničené nádory z podkoží nebo retroperitonea (liposarkom),
- resekce – nádory plic, zažívacího traktu, parenchymatosní orgány,
- amputace – končetinové nádory (melanom, sarkom).

Nejčastější typy orgánově zaměřených výkonů pro primární zhoubný nádor:

- kůže – excize ± sentinelová biopsie (u maligního melanomu),
- prsní žláza – parciální, simplexní mastektomie ± biopsie sentinelové uzliny nebo disekce axily, radikální mastektomie,
- plíce – segmentální plicní resekce, lobektomie, pneumonektomie,
- trávicí trubice – resekce jícnu, resekce žaludku nebo totální gastrektomie, resekce tenkého nebo tlustého střeva, kolektomie, resekce rekta, abdominoperineální amputace rekta,
- játra – resekce jater anatomické, extraanatomické,
- slinivka břišní – pankreatoduodenektomie, levostranná pankreatektomie, totální pankreatektomie.

Nejčastější typy orgánově zaměřených výkonů pro sekundární zhoubný nádor

Chirurgie vzdálených metastáz je velmi častým operačním výkonem na specializovaných pracovištích. Týká se zejména jater a plic, spíše ojediněle např. mozku, žlučových cest, slinivky, tenkého střeva.

Nejčastějšími primárními nádory jsou kolorektální karcinom, gastrointestinální stromální nádory, karcinom ledviny, sarkomy měkkých tkání, maligní melanom. Spíše ojediněle se provádí resekce

metastáz karcinomu prsu, žaludku, slinivky. Operační výkony na uvedených orgánech se nijak zásadně neliší od operace pro primární nádor.

Podmínky kurativní operace:

- primární nádor nebo jeho recidiva je odstraněn nebo je radikálně odstranitelný,
- je možné kompletní odstranění metastáz za únosné míry rizika pro pacienta,
- neexistují ekvivalentně účinné alternativy terapie,
- informovaný souhlas pacienta s navrhovaným postupem.

Chirurgická léčba se systémovým dopadem

Jedná se o situace, v klinické praxi nečetné, kdy operační zákrok může mít systémové důsledky pro celý organismus. Nejčastěji jde o odstranění některé žlázy s vnitřní sekrecí, např. štítné žlázy, příštítných tělísek, slinivky břišní nebo nadledvin(y). Zpravidla je nutná příslušná substituční léčba.

Pomocná metoda pro zajištění nechirurgické terapie nebo výživy

Mezi důležité povinnosti chirurgů patří zajištění středně a dlouhodobého přístupu do centrálního žilního systému pro aplikaci protinádorové léčby, zejména chemoterapie. Toto se nejčastěji děje implantací tzv. portů, což jsou komůrky z inertního materiálu operačně zavedené do podkoží s katetrem zavedeným do žilního systému. Léčivo se aplikuje přes kůži do portu speciální jehlou. Alternativou jsou periferní cestou implantované centrální kanyly (PICC) nebo tzv. PICC porty, které jsou kombinací obou předchozích možností.

Méně často jsou porty využívány pro zajištění lokoregionální léčby. Příkladem je port zajišťující přístup do a. hepatica propria – viz obr. č. 4 a 5.



Obr. č. 4 Intraarteriální port do a. hepatica



Obr. č. 5 Aplikace léčiva speciální portovou jehlou

Chirurgové se nezávadně podílejí na přípravě pro některé speciální metody radioterapie peroperačním zavedením tzv. vodičů do „lůžka“ odstraněného nádoru (nejčastěji sarkomu) s následným ozařením. Metoda slouží ke snížení rizika lokální recidivy nádoru. Na odpovídajícím způsobem vybavených

pracovištích může být radioterapie aplikována také přímo během operačního výkonu na „lůžko“ odstraněného tumoru nebo jeho recidivy se stejným cílem (např. karcinom pankreatu, rekta).

Důležitá je také role chirurgie při zajištění výživy pacientů, kteří nemohou přijímat potravu perorálně vůbec nebo pouze v nedostatečném množství a složení. Týká se to zejména nemocných v pokročilém stadiu onemocnění v situacích, kdy není možno zajistit dostatečný příjem jiným způsobem. Příkladem může být pokročilý nádor jícnu nebo žaludku, kdy se operačně zakládá výživná gastrostomie nebo jejunostomie. Indikace může být buď paliativní, nebo před zahájením onkologické léčby (neoadjuvance) s následným kurativním operačním výkonem.

Řešení komplikací onemocnění i léčby

Komplikace vyžadující konzultaci nebo zákrok chirurga se u onkologicky nemocných vyskytují velmi často v různých fázích onemocnění. Nemusí však vždy souviset se základním onemocněním. K nejčastějším komplikacím patří:

střevní neprůchodnost (ileus) – velmi častá a závažná příčina morbidity i mortality onkologicky nemocných. Rozhodování o smyslu, načasování a rozsahu operace bývá často obtížné, zejména u pokročilých nitrobršních procesů nebo po řadě komplikovaných operačních výkonů. Příkladem může být pokročilý nebo recidivující ovariální karcinom, kde 2/3 pacientek zažijí minimálně jednu epizodu střevní neprůchodnosti. Podobně téměř všichni pacienti s karcinózou peritonea prochází četnými komplikacemi ze strany trávicí trubice, často chirurgicky již neřešitelnými. Kromě ovariálního karcinomu se na etiologii střevní neprůchodnosti významně podílí i kolorektální karcinom a karcinom žaludku. Tento typ střevní obstrukce se vyvíjí a nastupuje pozvolna, a pokud nehrozí perforace nebo ruptura střeva v důsledku masivní dilatace, není indikace operace obvykle urgentní.

U těchto nemocných bývá nutné založit střevní vývod (tenkostřevní nebo tlustostřevní), případně odlehčující gastrostomii k dosažení úlevy při profuzním zvracení. V některých případech je možné obejít překážku tzv. by-passem, tj. spojení přívodné a odvodné kličky za překážkou. Mortalita a morbidita spojená s maligní střevní obstrukcí je do 10 %, respektive 30 %, a průměrné přežití činí přibližně 6 měsíců.

Na straně druhé až u třetiny onkologicky nemocných může být etiologie poruchy střevní průchodnosti benigní (srůsty, adheze, kýly) nebo se může jednat o tzv. pseudoobstrukci bez mechanické překážky pasáže (střevní záněty po ozáření nebo střevní paralýza při enteritidě v důsledku systémové léčby, užívání opioidních analgetik, dlouhodobé upoutání na lůžko, poruchy elektrolytové rovnováhy). Řešení těchto příhod musí být kauzální, podle vyvolávající příčiny, zejména pseudoobstrukce nevyžaduje operační intervenci, proto je třeba na tuto možnost myslet v rámci diferenciální diagnostiky.

Krvácení – může se jednat o krvácení z chirurgické příčiny, nejčastěji pooperační nebo po biopsii, nebo o krvácení z jiné koincidující příčiny (léky ovlivňující krevní srážlivost, trombocytopenie nebo trombocytopatie, hypokoagulační stavy). Nejčastěji dochází ke krvácení z ranných ploch (např. játra po resekci), operačních ran nebo k tvorbě hematomů, např. po parciální mastektomii. Většinu krvácení se podaří zvládnout konzervativně podáváním hemostyptik, mražené plazmy nebo lokálním zákrokem (opich rány, endoskopický opich žaludečního krvácení). Při masivním krvácení je nutná bezodkladná operační revize zajišťující bezpečnou sanaci zdroje krvácení.

Perforační příhody – mohou se objevit v kterékoliv fázi nádorového onemocnění i jako vůbec první příznak. Mohou způsobit náhlou příhodu břišní otevřenou perforací, nejčastěji kličky střešní do dutiny peritoneální, nebo penetrovat do sousedních tkání a orgánů a vytvářet píštěle (ezofago-bronchiální, rekto-vaginální apod.).

Z benigních příčin, které mohou způsobit perforaci gastrointestinálního traktu, je třeba myslet především na peptický vřed gastroduodena, divertikulitidu nebo akutní apendicitidu, které nejsou u onkologických pacientů zcela výjimečné.

Mezi další akutní situace, na jejichž řešení se spolupodílejí chirurgové, patří např. obstrukce žlučových cest, syndrom horní duté žíly, perikardiální tamponáda, septické stavy (tzv. oncologic emergencies).

Závěr

Závěrem je třeba zdůraznit, že operační obory představují jeden ze 4 pilířů protinádorové léčby (radiodiagnostika, onkochirurgie, klinická onkologie, radiační onkologie). Jejich význam dále poroste se stoupající incidencí zhoubných nádorů a pokračující odbornou erudicí onkochirurgů v postgraduálních vzdělávacích programech.

Radioterapie

Pavel Šlampa, Ludmila Hynková, Denis Princ, Petr Burkoň, Hana Doleželová

Radioterapie (RT) je léčebnou metodou, která využívá ionizujícího záření k léčbě nádorových a nenádorových onemocnění. Tvoří významnou součást léčebných postupů u onkologických pacientů; 50–70 % těchto pacientů se v průběhu svého onemocnění s ozářením setká. Obor se zabývá celou oblastí onkologie včetně systémové protinádorové terapie, proto je výstižnější název **radiační onkologie**.

Podle léčebného záměru se dělí na **kurativní (radikální)** a **paliativní radioterapii**. Cílem radikální radioterapie je eradikovat nádor a vyléčit pacienta. Radioterapie je v řadě indikací primární volbou léčby nebo se může uplatnit jako stejně efektivní alternativa chirurgického (často mutilujícího) zákroku. Hlavním cílem paliativní radioterapie je odstranění či alespoň zmírnění symptomů nádorového onemocnění (nejčastěji bolesti a snížení rizika patologických fraktur). S ohledem na rozsah onemocnění a prognózu pacienta může být jejím cílem i ovlivnění lokální kontroly onemocnění, event. přežití.

Podle polohy zdroje při léčbě se radioterapie dělí na **zevní radioterapii (TRT)** a **brachyterapii (BRT)**. Při zevní radioterapii je zdroj záření mimo tělo ozařovaného pacienta a proniká do ozařovaného ložiska „přes kůži“ (teleradioterapie – TRT). Při brachyterapii je zdroj záření zaveden do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do orgánu či tkáně s nádorem či do lůžka tumoru (brachyradioterapie, BRT).

Ve vztahu k základní léčbě onemocnění, obvykle k léčbě chirurgické, se radioterapie může provádět před operací (**předoperační – neoadjuvantní RT**), kdy má za cíl zmenšení rozsahu nádoru, tzv. „downsizing“ či „downstaging“, např. u nádoru konečníku; současně při operaci (**intraoperační RT**), např. nádor prsu či sarkomy měkkých tkání, nebo po operaci, např. po parciální mastektomii pro karcinom. Pooperační rozsah choroby určuje, zda pooperační ozáření spočívá v ozáření předpokládané zbytkové mikroskopické choroby (**adjuvantní RT**) nebo zda se jedná o pooperační ozáření reziduálního nádoru s radikálním nebo paliativním záměrem.

Konformní radioterapie (3D-CRT) je technikou, při které je ozařovaný objem přizpůsobován nepravidelnému tvaru cílového objemu (nádoru, operačnímu lůžku atd.). **Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)** je vyspělejší formou konformní radioterapie. Při této technice, kromě přizpůsobení svazku záření tvaru cílového objemu, je přizpůsobována i intenzita jednotlivých částí svazku. Při IMRT je dosahováno vyšší shody mezi často geometricky složitým tvarem cílového objemu a rozložením dávky. Zejména u objemů konkávního tvaru dochází k většímu šetření zdravých struktur. Toto šetření kritických struktur umožňuje navýšení dávky v cílové oblasti. Při modulaci svazku záření může být rameno ozařovače bez pohybu a pacient je jednotlivými statickými poli ozářen z více úhlů nebo dochází

k ozařování při pohybu (rotaci) hlavičky urychlovače. **Radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (VMAT)** je v současné době technicky nejvyspělejší možností ozáření. Vychází z principu IMRT, kdy je navíc proměnlivou rychlostí rotace hlavičky přístroje (gantry), změnou dávkového příkonu či orientace multilamelových kolimátorů (MLC) umožněna další modulace svazků záření a současně výrazné urychlení ozařovacího času. Technika **4D-radioterapie (4DRT)** bere v úvahu změny cílového objemu v aktuálním čase (poloha pacienta, fyziologické pohyby orgánů), které mohou nastat v průběhu léčby. Metoda 4D-radioterapie synchronizuje záření s „měnícím se, pohybujícím se, cílovým objemem“. **Radioterapie řízená obrazem (IGRT)** využívá zobrazovacích metod v průběhu ozařování. Zobrazovací systémy umožňují v aktuálním čase zjistit možné odchylky v poloze pacienta či jeho orgánů a tkání, tyto odchylky vyrovnat a docílit tak vyšší přesnosti následného ozáření. Přesná aplikace dávky je jednou z podmínek úspěšné léčby zářením. Principem **stereotaktického ozáření** (používané zkratky: SRS, SRT, SBRT) je aplikace vysoké dávky záření do malého cílového objemu s velmi vysokou přesností. Při odpovídajícím přístrojovém vybavení lze metodu využít při léčbě nádorových ložisek v plicích, játrech, dutině břišní, pánvi či ve skeletu. Moderní lineární urychlovače umožňují aplikaci ablativních dávek záření, aniž by bylo nutné se obávat minutí cíle či poškození okolních citlivých struktur. Velkou výhodou této metody je snadný a neinvazivní přístup, absence anestezie či možnost ambulantního provedení. Používané dávky záření jsou biologicky v řadě indikací svým efektem srovnatelné s chirurgickou léčbou, proto se často hovoří o tzv. **radiochirurgii**.

Radiobiologie

Působením ionizujícího záření dochází k poškození mikroprostředí nádorů a mikroprostředí okolních tkání. Absorpcí záření dochází k ionizaci biologických struktur. Klíčovou molekulou ve vztahu k reprodukční aktivitě je poškození DNA. Při nepřímé ionizaci vznikají vysoce reaktivní volné radikály z molekul vody, které následně poškozují buněčné struktury. Při přímé ionizaci je molekula DNA přímo poškozena nabitou ionizující částicí. Oběma způsoby dochází ke vzniku jednoduchých a dvojitých zlomů. Dvojitě zlomy jsou pro reparaci obtížnější. Po poškození zářením dochází v buňce k aktivaci mnoha signálních drah, genů a proteinů řídících buněčný cyklus. Výsledkem může být:

- úspěšná oprava poškození a další pokračování v buněčném cyklu,
- neúspěšná oprava, kterou buňka rozpozná a aktivuje proces buněčné smrti (apoptózy) nebo dochází k mitotické nebo intermitotické smrti,
- neúspěšná oprava, kterou buňka nerozpozná a dochází ke vzniku mutací.

Pozorováním bylo zjištěno, že subletální nebo letální poškození buněk a jejich reparační procesy jsou odlišné u nádorových a nenádorových tkání. Na základě tohoto zjištění, byla zavedena **frakcionace** – rozdělení celkové dávky do dílčích menších dávek (frakcí). Princip frakcionace umožňuje přežití zasažených nenádorových tkání v ozařovaném objemu. Existují různá frakcionační schémata, která jsou navržena tak, aby účinek na nádorovou tkáň byl nejvyšší a na zdravou tkáň akceptovatelný. Vývoj v radioterapii umožnil geometricky přesnější aplikaci dávky s možností aplikovat vysokou dávku v jedné nebo několika málo frakcích (radiochirurgie). Zde naopak dominuje mikrovaskulární poškození s následnou nekrózou.

Nežádoucí účinky ozařování

Charakter nežádoucích účinků, jejich rozsah a riziko jsou ovlivněny těmito faktory: dávka, objem/hierarchie ozářené tkáně, technika, druh záření, jeho energie, individuální citlivost a aplikace radiopotenciačních látek (cytostatika, biologická léčba).

Systémové (celkové) radiační reakce bývají přítomny zejména při ozařování větších objemů. Nejčastěji jsou pozorovány projevy jako únava, nechutenství, nevolnost, zvracení či psychické změny. Tyto nespecifické projevy tzv. postradiačního syndromu jsou pacienty přirovnávány ke kocovině. Mechanismus vzniku těchto časných změn, při nichž dochází ke dráždění určitých tkáňových receptorů či struktur, není dostatečně objasněn. Při ozařování většího objemu kostní dřeně dochází k poklesu krevních elementů.

Lokální (místní) radiační reakce jsou lokalizovány v dané ozařované oblasti a nejčastější jsou uvedeny v tabulce č. 1.

V praxi jsou nežádoucí účinky hodnoceny jako časné, pozdní a velmi pozdní. Liší se nejen dobou nástupu, ale zejména svým mechanismem vzniku a následnou odpovědí dané tkáně (obr. 1 a-d, 2 a-b, 3 a-b, 4).

Akutní (časné) radiační reakce vznikají v průběhu ozařování a přetrvávají několik týdnů po jeho ukončení (do tří měsíců po léčbě). Jsou nejvýraznější ve tkáních s rychle proliferujícími buňkami, jako je epitel kůže, sliznice nebo hematopoetický systém. Tyto tkáně jsou charakterizovány častým buněčným dělením kmenových buněk, ze kterých vznikají diferencované funkční buňky. Ztráta funkčních diferencovaných buněk v důsledku prvotního poškození radiosenzitivních kmenových buněk vede k rozvoji akutní reakce, která nastupuje časně. Její intenzita a trvání jsou pak ovlivněny rychlostí, s jakou jsou doplněny kmenové a následně diferencované funkční buňky. Akutní změny jsou reverzibilní.

Pozdní (chronické) radiační reakce vznikají v průběhu měsíců či roků po léčbě. Vyskytují se ve tkáních s nízkým a pomalým obratem buněk, jako je podkožní tkáň, plíce, ledviny, mozek, srdce, kosti nebo svaly.

I v těchto tkáních existuje frakce buněk kmenových a frakce buněk zralých, avšak k náhradě buněk dochází velmi pomalu. K poškození kmenových buněk dochází již v průběhu ozařování. Klinicky se projeví až s odstupem týdnů či měsíců, jelikož tyto buňky mají dlouhý buněčný cyklus, a poškození se projeví, až když se poškozená buňka snaží rozdělit. Změny jsou rozmanité, charakteru atrofie, nekrózy, fibrózy nebo poškození mikrovaskulatury. Chronické změny jsou ireverzibilní. Pozdní změny mohou vznikat postupně nebo náhle. Rozvoj pozdních změn ve většině případů nelze předpokládat na základě intenzity akutních změn.

Velmi pozdní změny vznikají s odstupem let a jsou způsobené vzniklými mutacemi po ozáření. Somatické mutace jsou příčinou sekundárních malignit. Jejich výskyt je dvouvrcholový. Časně, v prvních letech po ozáření s vrcholem kolem 3. roku po ozáření, vznikají zejména hematologické malignity. Pozdě, s odstupem 10 a více let, jsou diagnostikovány solidní nádory. Gametické mutace zvyšují riziko genetických poruch s různými fenotypovými projevy, proto je třeba velmi precizně provádět léčbu zářením v dětském věku a zvažovat indikaci nenádorové radioterapie ve fertilním věku.

Tab. č. 1 Vybrané projevy radiační toxicity

Lokalita	Akutní změny/klinika	Pozdní změny/klinika
Kůže	Radiodermatitida: I. st. erytém, II. st. suchá deskvamace, III. st. vlhká deskvamace	Atrofie, fibróza, depigmentace, hyperpigmentace, teleangiektázie, epilace, alopecie
Dutina ústní	Mukozitida: I. st. erytém, edém, II. st. fibrinové povlaky, III. st. vřed Xerostomie při postižení slinných žláz	Atrofie, fibróza, polykací obtíže
Plíce	Radiační pneumonitida	Plicní fibróza
Střeva, konečník	Edém, překrvení sliznice – dysmikrobie, tenesmy, zvýšení peristaltiky, průjem	Poruchy peristaltiky, inkontinence, stenózy, píštěle, vřed, enterorhagie
Močový měchýř	Edém, klinické projevy cystitidy	Fibróza, teleangiektázie, svraštění – poruchy vyprazdňování, hematurie
Mozek	Edém, leukoencefalopatie	Edém, nekróza, kognitivní změny, porucha funkce hypofýzy

Obr. č. 1 Akutní kožní reakce

a) I. stupeň – erytém



b) II. stupeň – erytém se suchou deskvamací



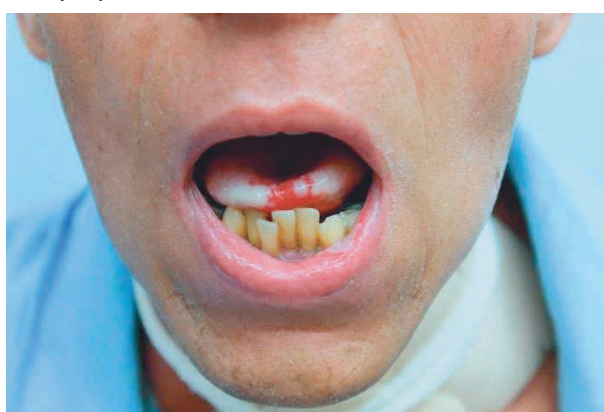
c) III. stupeň – vlhká deskvamace s počínající epitelizací



d) Akutní reakce v oblasti adnex – ztráta ochlupení



Obr. č. 2 Akutní slizniční reakce – erytém a defekt krytý fibrinovým povlakem



Obr. č. 3 Pozdní, chronické kožní změny – teleangiektázie, fibróza (a), u pacienta s původně rozsáhlým basaliomem v oblasti zad (b); postradiační vřed (c)



Obr. č. 4 Velmi pozdní změny po ozáření – sekundární malignita v ozařovaném terénu – angiosarkom, 11 let po ozáření prsu



Zdroje záření v radioterapii

Radioterapie využívá v léčbě zejména vysokoenergetické fotonové a elektronové záření. Zatím na několika pracovištích na světě nebo experimentálně se používají i další druhy záření – urychlené protony, lehké ionty, neutrony, tzv. hadronová terapie.

Základním a nejvíce rozšířeným ozařovacím přístrojem pro zevní radioterapii je v současnosti **lineární urychlovač** (obr. 5), který produkuje brzdné i elektronové záření různých energií. Hlavice urychlovače je vybavena systémem vykrývacích lamel (kolimátor), které upravují svazek na nepravidelný tvar. Přístroje s mikrokolimátorem (lamely jsou velmi jemné) provádí stereotaktickou radioterapii a radiochirurgii v oblasti celého těla. Moderní urychlovače jsou schopny polohu pacienta kontrolovat pomocí CT vyšetření přímo na ozařovacím lůžku (radioterapie řízená obrazem, IGRT). **Cyberknife®** (obr. 6) je robotický ozařovač umístěný na mobilním rameni a je vhodný pro stereotaktickou radioterapii a radiochirurgii. **Tomoterapie** má tvar „tunelu“, kde v první části je provedeno CT kontrolní vyšetření (kontrola nastavení pacienta) a v další části „tunelu“ je umístěn rotující lineární urychlovač (obr. 7). U **kobaltového ozařovače** je zdrojem záření radionuklid ^{60}Co emitující záření o energiích 1,17 MeV a 1,33 MeV s poločasem rozpadu 5,3 roku, a proto je potřeba zdroj každých 5 let vyměňovat. Kobaltové ozařovače jsou postupně vyřazovány z provozu. Izotopové gama záření z ^{60}Co zdrojů využívá i **Leksellův gama nůž** (LGN). Celkem 192 až 201 malých zdrojů ^{60}Co je fixně uloženo v hemisférické jednotce v hlavici přístroje. **Rentgenové ozařovací přístroje** pracují na principu rentgenky. Maximum dávky je v oblasti povrchu kůže a vyšší absorpce v kostní tkáni. Toho se využívá zejména v léčbě kožních infiltrací, v nenádorové radioterapii a v paliativní radioterapii. **Terapie pomocí těžkých částic, tzv. hadronová terapie**, je prováděna pomocí speciálních a velmi rozměrných urychlovačů (např. synchrotron, cyklotron). Terapie pomocí těžkých nabitých částic (protony, ionty – např. uhlíkové, heliové) využívá specifického rozložení předávané energie podél dráhy částice, kdy během průchodu prostředím částice odevzdávají velmi malou část energie a většinu energie předají až těsně před koncem své dráhy, tzv. Braggův vrchol. Tím lze omezit zatížení zdravých tkání před i za ložiskem či naopak zvýšit dávku v nádorovém ložisku. Tato výhoda je však v praxi často jen teoretická.

V léčbě nádorových onemocnění se využívá pouze několik přirozených či umělých **radionuklidových zdrojů** v podobě uzavřených či otevřených zářičů.

V brachyterapii (obr. 8) se užívá uzavřených zářičů. Ty jsou umístěny přímo do místa nádoru (intrakavitárně, intraluminálně, intersticiálně, muláž) či do jeho lůžka. Spád dávky do okolí je velmi rychlý, a tím dochází k výraznému šetření zdravých tkání. Zdroj záření může být zaveden do lůžka nádoru buď trvale – permanentní implantace, nebo jen na určitý čas – dočasná implantace. Při aplikaci

brachyterapie se využívá tzv. afterloadingová metoda, kdy se do oblasti zájmu zavedou neaktivní vodiče, do kterých se pak po kontrole postavení zavedou radioaktivní zdroje. V praxi se používají nejvíce HDR přístroje (high dose rate) s vyšším dávkovým příkonem (ozáření je kratší). U permanentních aplikací se využívá např. zdrojů zlata, jódu a paladia v podobě zrn (např. u karcinomu prostaty).

Obr. č. 5 Lineární urychlovač



Obr. č. 6 CyberKnife – robotický ozařovač



Obr. č. 7 Tomoterapie



Obr. č. 8 Brachyterapie

Klinické využití radioterapie

Radioterapie je zároveň s chirurgií základní metodou lokální terapie nádorů. Využívá se v léčbě nádorových i nenádorových onemocnění.

Zhoubné nádory kůže

Basocelulární karcinom (basaliom) – alternativou radioterapie je chirurgická exstirpace poskytující identické terapeutické výsledky. V případě recidivy po chirurgickém výkonu je vhodné zvážit léčbu radioterapií (a naopak).

Spinocelulární karcinom (spinaliom) – metodou volby je radikální chirurgický výkon nebo v případě inoperability radikální radioterapie. V některých případech je indikována pooperační radioterapie (při nedostatečném lemu zdravé tkáně).

Dávka se aplikuje nejčastěji v 10–17 frakcích na RTG přístroji nebo elektronovým svazkem urychlovače, ev. brachyterapií.

Nádory centrální nervové soustavy

Vysoce maligní (high-grade) gliomy (astrocytom G3 a glioblastoma multiforme) – základní léčebnou metodou je neurochirurgický výkon. Pooperačně je indikována konkomitantní chemoradioterapie (radioterapie se současnou aplikací temozolomidu).

Gliomy s nízkou malignitou (low-grade – astrocytomy, oligodendrogliomy) – nejdůležitější léčebnou metodou je kompletní chirurgická resekce. V některých případech (recidiva, subtotální resekce) je indikováno ozáření.

Meningeomy – ve většině případů je základní léčebnou modalitou chirurgická resekce. Stereotaktická radioterapie či radiochirurgie může být indikována v léčbě inoperabilních nebo chirurgicky těžko řešitelných tumorů.

Při stereotaktické radioterapii (SRT) se využívají akcelerovaná frakcionační schémata (např. 5 × 5 Gy; lin. urychlovače). Při stereotaktické radiochirurgii (SRS) je aplikována jednorázově vysoká dávka záření na oblast tumoru (12–18 Gy; gamanůž, urychlovače).

Další nádory CNS, u kterých se využívá radioterapie, jsou pinealocytoomy, pinealoblastomy, germinomy, chorioid plexus tumory, kraniofaryngeom, nádory hypofýzy, neurinom akustiku.

Zhoubné nádory hlavy a krku (nádory dutiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu, nasofaryngu, laryngu, slinných žláz, štítné žlázy, paranasálních dutin)

Časná stadia jsou obvykle řešena samostatným chirurgickým výkonem nebo samostatnou radioterapií. U pokročilých stadií je možným postupem radikální chirurgický zákrok s pooperační radioterapií. Individuálně je preferován postup nechirurgický s operačním výkonem ponechaným jako záchrannou léčbou. Pro lokálně a regionálně pokročilá inoperabilní stadia je konkomitantní chemoradioterapie nebo radioterapie léčbou volby. Konkomitantní chemoradioterapie u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku je efektivnější než aplikace jednotlivých způsobů léčby samostatně.

U nádorů štítné žlázy se využívá léčba radiojódem (u nádorů vychytávajících jod) nebo zevní pooperační radioterapie (medulární karcinom a jod nevyčytávající nádory).

Zhoubné nádory gastrointestinálního traktu (GIT)

Zhoubné nádory jícnu a žaludku – metodou volby je radikální chirurgický výkon s případnou adjuvantní radioterapií (či chemoradioterapií). U hraniční operability předchází operaci neoadjuvantní chemoradioterapie nebo se volí kurativní chemoradioterapie či paliativní ozáření stenózy.

Karcinomy konečníku – základní kurativní metodou zůstává radikální chirurgický zákrok. V současné době se radioterapie používá především v neoadjuvantním (předoperačním) a adjuvantním (pooperačním) podání. Cílem protrahované předoperační radioterapie (neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie v 5 týdnech) je regrese nádorového objemu (downsizing či downstaging), a tím zvýšení pravděpodobnosti zachování funkce svěrače při chirurgickém řešení.

Karcinomy anu – metodou primární volby léčby spinocelulárních karcinomů anální oblasti je konkomitantní chemoradioterapie. Většinou zachovává v přijatelné míře funkci svěrače a má srovnatelné léčebné výsledky s radikálním chirurgickým postupem (ovšem se ztrátou svěrače).

Karcinomy žlučníku, žlučových cest a pankreatu – v současné době je standardní léčebnou metodou kurativní resekce. Vzhledem k vysoké incidenci lokálních recidiv se předpokládá přínos adjuvantní radioterapie. Radioterapie má své místo i v paliativní léčbě.

Bronchogenní karcinomy a nádory mediastina

Nemalobuněčné karcinomy plic – základní kurativní metodou léčby nemalobuněčného karcinomu plic je chirurgický zákrok u nižších stadií. Radioterapie (event. chemoradioterapie sekvenční nebo konkomitantní) je hlavní léčebnou metodou pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic. Kromě zevní radioterapie je využívána intraluminální aplikace brachyradioterapie, zvláště při tumorózní obstrukci

bronchů. Radioterapie se využívá i u syndromu horní duté žíly a Pancoastova tumoru. U menších tumorů se používá stereotaktická radioterapie vyššími dávkami.

Malobuněčné karcinomy plic – systémová chemoterapie je základním léčebným postupem. Radioterapie zpravidla následuje po chemoterapii. Profylaktické ozáření mozkovny snižuje incidenci mozkových metastáz.

Karcinomy prsu

Dle lokálního rozsahu choroby, provedeného chirurgického výkonu a dalších prognostických faktorů je prováděno ozáření prsu či hrudní stěny a event. ozáření svodné lymfatické oblasti a cílené dozáření na oblast lůžka tumoru (boost) v délce 5–7 týdnů. K ozáření lůžka tumoru lze využít i brachyterapii.

Zhoubné nádory ženských pohlavních orgánů

Zhoubné nádory vulvy a pochvy – základní léčebnou modalitou je chirurgická léčba. Radioterapie může být indikována jako léčba adjuvantní, kurativní či neoadjuvantní. U nádoru pochvy se využívá brachyterie.

Nádory děložního hrdla – pro časná stadia je metodou volby chirurgická léčba s event. adjuvantní radioterapií. U pokročilejších stadií (od stadia IIB – infiltrace parametrií) je indikována kurativní konkomitantní chemoradioterapie (zevní radioterapie + chemoterapie cisplatina + brachyterie formou uterovaginální aplikace-UVAG).

Zhoubné nádory děložního těla – metodou volby je chirurgická léčba s následnou observací nebo adjuvantní radioterapií (samostatná brachyradioterapie vaginálním válcem nebo kombinace BRT se zevní radioterapií).

Zhoubné nádory mužských pohlavních orgánů

Karcinomy penisu – většina pacientů je léčena chirurgicky. V léčbě se také využívá zevní radioterapie nebo brachyradioterapie (muláže nebo intersticiální aplikace), event. kombinace obou metod.

Karcinomy prostaty – podle klinického stadia T, PSA a Gleason skóre (GS) lze pacienty rozdělit do prognostických skupin s nízkým, středním, vysokým a velmi vysokým rizikem relapsu a progrese onemocnění. U lokalizovaného karcinomu prostaty lze zvážit radikální prostatektomii nebo radioterapii (případně pečlivé aktivní sledování). U lokálně pokročilého karcinomu prostaty je preferována radioterapie + hormonální léčba.

Zhoubné nádory varlat – standardním postupem u seminomů je provedení orchiektomie inguinální cestou. Radioterapie je indikována jako adjuvantní metoda na svodnou lymfatickou oblast (paraaortální

břišní uzliny). U neseminomů je radioterapie indikována obvykle jako léčba paliativní nebo jako adjuvantní po chemoterapii.

Karcinomy ledvin – primární karcinom ledviny z renálních buněk patří mezi radiorezistentní nádory. Významné je uplatnění radioterapie v paliativní léčbě (metastázy skeletu, mozku aj.).

Karcinomy močového měchýře – radikální cystektomie je standardním postupem u infiltrujících nádorů. Cystektomie je event. doplněna pooperačním ozářením. Kurativní (chemo)radioterapie přichází v úvahu u inoperabilních tumorů nebo jako paliativní metoda.

Lymfoproliferativní choroby

Hodgkinova nemoc – počáteční a intermediární stadia jsou léčena chemoterapií s následnou IF (involved field) radioterapií (ozáření iniciálně postižených a/nebo reziduálních uzlinových oblastí) v dávce 20–30 Gy. V léčbě pokročilých stadií dominuje chemoterapie.

Nehodgkinské lymfomy

Chronická lymfatická leukémie/lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL); Folikulární lymfom – léčbou volby u časných stadií je samostatná radioterapie involved field. V léčbě pokročilých stadií dominuje chemoterapie.

Lymfomy marginální zóny (MZL) – léčba nodálních MZL je prakticky shodná s terapií folikulárních lymfomů. U MALT lymfomů (zkratka z mucosa associated lymphoid tissue) má radioterapie zásadní význam v lokalizovaném stadiu jako léčba první volby – kurativní radioterapie (např. u maltomu žaludku). Pokročilá stadia vyžadují chemoterapii.

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

Pacienti v lokalizovaném stadiu jsou standardně léčeni chemoterapií, event. V kombinaci s IF radioterapií. Pokročilá stadia se léčí chemoterapií.

Mycosis fungoides (a Sézaryho syndrom) – je onemocnění vysoce radiosenzitivní. Při velkém rozsahu postižení kůže je indikováno velkoplošné ozařování elektronovými svazky, tzv. **celotělové ozáření kůže (elektronová sprcha, TSEI – total skin electron beam irradiation)**.

Solitární plasmocytom – suverénní léčebnou metodou je samostatná radioterapie.

Mnohočetný myelom – pacienti jsou léčeni primární systémovou léčbou. Radioterapie má pouze paliativní význam, užívá se k ozáření bolestivých lokalit, resp. je indikována při známkách osteolýzy, zvláště v oblasti nosného skeletu.

Leukémie – patří mezi primárně radiosenzitivní onemocnění. Metodou volby léčby je však vždy systémová terapie. Radioterapii lze využít paliativně v léčbě bolestivých leukemických infiltrátů. Profylaktické ozáření oblasti mozkovny a prodloužené míchy se provádí u akutní lymfoblastické leukémie (ALL), méně u akutní myeloidní leukémie (AML).

Celotělové ozáření (TBI – Total Body Irradiation) se používá jako přípravný režim před transplantací kostní dřeně (celková dávka např. 10 Gy je aplikována v 5 frakcích po 2 Gy během 3 dnů nebo se aplikuje jednorázové ozáření $1 \times 4,0$ Gy; pozn. **smrtelná dávka záření je 4–6 Gy**).

Sarkomy měkkých tkání a zhoubné nádory kostí

Sarkomy měkkých tkání – chirurgická léčba je základním způsobem léčby u sarkomů měkkých tkání. V některých případech je vhodné doplnit adjuvantní radioterapii s ohledem na vyšší riziko lokální recidivy. Brachyradioterapie lůžka nádoru se užívá v kombinaci se zevní radioterapií.

Sarkomy kostí (osteosarkomy) – obvykle léčba začíná chemoterapií, pak následuje chirurgický výkon, při nemožnosti radikální resekce je indikovaná radioterapie. **Chondrosarkomy** – léčba je chirurgická (radikální resekce). Chemoterapie jen paliativně. Primární nádory kostí dospělého věku jsou radiorezistentní.

Nádory dětského věku

Léčebná strategie u nádorů dětského věku vychází z jejich vyšší citlivosti k léčbě (chemo- i radiosenzitivity). Radioterapie je jednou ze základních součástí komplexní terapie dětských malignit.

Leukémie – preventivní ozáření leptomening: při navození remise u akutních leukémií (ALL) je indikováno profylaktické ozáření mozkových obalů k eradikaci subklinické nemoci. Ozáření skrota se provádí u ALL s postižením varlat v období remise po indukční léčbě při přetrvávající pozitivní biopsii nebo při testikulárním relapsu.

Nádory centrální nervové soustavy – základním terapeutickým přístupem u většiny nádorů CNS je neurochirurgický zákrok. Chemoterapie v indikovaných případech přichází před ozářením. Radioterapie zasahuje reziduální tumor, event. mikroskopické či makroskopické metastázy.

Embryonální nádory (primitivní neuroektodermální nádory, PNET – meduloblastomy) – u těchto nádorů se zpravidla ozařuje kraniospinální osa (až po obratel S2) vzhledem k riziku diseminace mozkomíšním mokem spinální cestou.

Dále se radioterapie mozkových nádorů dětského věku využívá v léčbě kraniofaryngeomu, nádorů pineální krajiny, ependymomů a u retinoblastomů.

Neuroblastom – základem je chirurgický zákrok spolu s konvenční či intenzivní chemoterapií. Radioterapie u neuroblastomů vysokého rizika je vždy součástí léčebného protokolu.

Nefroblastom (Wilmsův nádor) – léčba využívá kombinace chirurgické léčby, chemoterapie i radioterapie. Radioterapie je indikována pooperačně. Na rozdíl od Grawitzova tumoru je tento nádor radiosenzitivní.

Sarkomy měkkých tkání – sarkomy v dětském věku se proti formám v dospělosti odlišují vyšší chemo- i radiosenzitivitou. Radioterapie probíhá zpravidla konkomitantně s podáváním chemoterapie.

Ewingův sarkom – metodou volby je chirurgický zákrok obvykle po předchozí neoadjuvantní chemoterapii nebo chemoradioterapii. Pooperačně je radioterapie indikována při neradikálním chirurgickém výkonu. Samostatná radioterapie se může indikovat v případě inoperabilního nádoru, či pokud by byl chirurgický zákrok značně mutilující. Na rozdíl od osteosarkomu je tento nádor radiosenzitivní.

Akutní stavy v onkologii

Akutně provedená radioterapie (do 48 hod.) se používá v případě nastupující **transverzální míšní léze** a lze-li provést chirurgické řešení (Pozor! Na toto se v klinické praxi často zapomíná). Dále je léčebnou možností u akutně vzniklého **syndromu horní duté žíly**. V případě **patologických fraktur** dlouhých končetin je první léčebnou možností osteosyntéza.

Radioterapie nenádorových chorob

se zpravidla používá k odstranění bolestivých symptomů při calcar calcanei („ostruha“) a artrózách a zánětech šlach (epikodylitidy). Používá se až po vyčerpání rehabilitačních a ortopedických metod léčby a není vhodná u mladých pacientů.

Radioterapii lze využít i v léčbě Dupuytrenovy kontraktury a induratio penis plastica – Peyronie's disease a při akutních povrchových tromboflebitidách.

Systémová protinádorová léčba

Simona Bořilová, Radim Němeček, Beatrix Bencsiková, Rostislav Vyzula

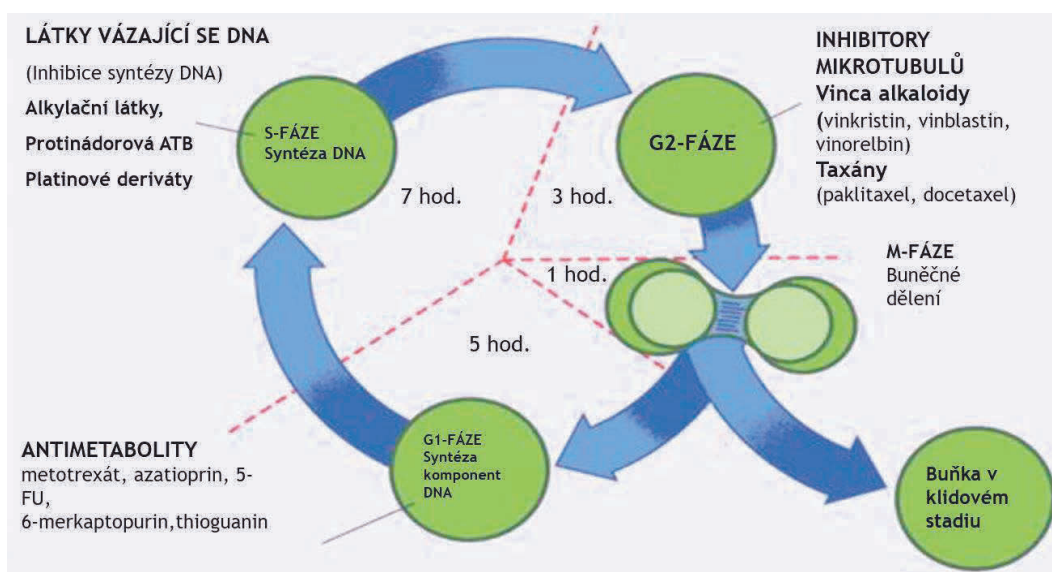
Úvod

Systémová léčba onkologických onemocnění zahrnuje široké spektrum látek s různým mechanismem účinku. Hlavní skupiny představují **protinádorová chemoterapie**, **protinádorová hormonální léčba**, **cílená (biologická) léčba (targeted therapy)** a **moderní imunoterapie**. Chemoterapie a cílená léčba zasahují přímo do metabolismu nádorových buněk a ovlivňují jejich proliferaci. Cílená léčba působí na konkrétní molekulu (receptor) na povrchu nebo uvnitř nádorové buňky a blokuje intracelulární signalizaci. Imunoterapie stimuluje imunitní systém pacienta k destrukci nádoru a na nádorové buňky působí zprostředkovaně, ovlivněním dalších buněk imunitního systému. Pokrok v oblasti molekulární biologie, genetiky, biochemie a dalších oborů facilituje vývoj nových protinádorových strategií. Poznání mechanismů kancerogeneze a patofyziologie nádorů vede ke vzniku nových léčebných postupů a nových molekul, které se však dostávají do klinické praxe až po složitém vývoji a mnohaletém testování v klinických studiích.

Protinádorová chemoterapie

Klasická chemoterapie je označení pro léky s cytotoxickým účinkem, tzv. cytostatika. Jejich cílem je poškodit nádorovou DNA a zlikvidovat nádorovou buňku. Na rozdíl od léčby chirurgické je účinek chemoterapie pozvolnější, působí zejména na buňky ve fázi dělení (tedy mimo G0 fázi buněčného cyklu), a její účinek je značně neselektivní (zasáhne i nenádorové proliferující buňky) – viz obr. č. 1.

Obr. č. 1 Působení látek s cytotoxickým účinkem v různých fázích buněčného cyklu



Farmakokinetika cytostatik

Nádorová populace obsahuje větší či menší počet neproliferujících buněk ve fázi G₀, které jsou relativně rezistentní vůči cytostatikům. Po podání cytostatik lze optimálně zničit buňky ve fázi syntézy purinových a pyrimidinových bází, resp. ve fázi zdvojení genetické výbavy před přechodem do mitózy. Proto je principem cytostatické léčby opakované podání cytostatik v předem stanovených intervalech tak, aby byly zasaženy buňky původně v klidové fázi, které se postupem času dostanou do fáze dělení, a aby v pauze mezi podáním cytostatika nedošlo k podstatnému nárůstu počtu maligních buněk. Dosažení klinické remise neznamena úplnou eliminaci nádorové populace, nejčastěji dochází pouze k poklesu počtu buněk pod cca 10⁹, tedy pod hranici detekovatelnosti běžnými zobrazovacími metodami (CT). Patologická remise se stanovuje histopatologickým vyšetřením resektátu nádoru po neoadjuvantní léčbě. Chemoterapie samozřejmě nepůsobí selektivně pouze na buňky nádorové, ale i na buňky normálních zdravých tkání, což vede k nežádoucím účinkům (hematologickým a nehematologickým).

Dávkování cytostatik je individuální, nejčastěji se dávka stanovuje dle povrchu těla (výpočet je založen na výšce a hmotnosti pacienta) nebo jen dle hmotnosti pacienta. Dávky cytostatik je nutné upravovat také podle funkce jater a ledvin, proto je důležité znát, jakým způsobem dochází k jejich metabolické přeměně a eliminaci. Snahou je dodržovat dávkovou intenzitu, tedy podat plánované dávky v předem definovaných plánovaných intervalech (léčebných cyklech). Někdy je však nutná redukce dávky podle individuální tolerance a stupně nežádoucích účinků. V průběhu léčby chemoterapií je vždy důležitá současně podávaná podpůrná léčba, která má minimalizovat toxicitu.

Aplikační cesty cytostatik – nejběžnější je aplikace intravenózní a perorální. Regionální chemoterapii lze aplikovat intraarteriálně, intravezikálně (do močového měchýře), intrapleurálně nebo intraperitoneálně, intrathekálně (lumbální punkcí nebo použitím Ommaya rezervoáru implantovaného do oblasti kalvy pod kůži), případně topicky na kůži k léčbě nemelanomových karcinomů kůže a prekanceróz.

Výběr cytostatika závisí na typu zhoubného nádoru a rozsahu nádorového onemocnění. Ohled se bere i na celkový stav pacienta a komorbiditu. Léčba se řídí dle doporučených onkologických postupů a konkrétních indikačních kritérií (viz tzv. Modrá kniha České onkologické společnosti, NCCN guidelines, ESMO guidelines). Alternativou standardní léčby je možnost zařazení pacienta do některé z probíhajících klinických studií, dostupných v onkologických centrech.

Rozdělení protinádorové chemoterapie podle mechanismu účinku:

1) Inhibice/alterace syntézy a/nebo metabolismu nukleových kyselin (NK)

Tento mechanismus je charakteristický pro **antimetabolity** (analogy NK), jejichž cytotoxický efekt může být způsoben buď inhibicí klíčových enzymů metabolismu NK v S fázi buněčného cyklu nebo mohou být tato analoga po přeměně na nukleotidy inkorporována přímo do struktury DNA/RNA, což následně vede k nefunkční výsledné DNA/RNA.

Antimetabolity se klasifikují dle substrátů, na jejichž úrovni působí:

Antifoláty (analogy kyseliny listové)

Methotrexát (MTX): inhibuje enzym dihydrofolátreduktázu, katalyzující redukci kyseliny listové na kys. tetrahydrolistovou, která je nezbytná pro syntézu nukleotidů. MTX prostupuje do normálních buněk aktivním transportem, který je v nádorových buňkách často porušen. Díky vysokým dávkám však může MTX pronikat prostou difuzí i do nádorových buněk. Podávání vysokodávkovaného methotrexátu (HD MTX) je pro všechny buňky letální, a proto musí být jeho aplikace následována podáním antidota. Antidotem je v tomto případě leukovorin (kyselina tetrahydrolistová – tedy již redukováná kyselina listová). Mechanismus selektivního neutralizačního účinku leukovorinu ve zdravých buňkách se vysvětluje právě porušeným transportním mechanismem pro foláty a antifoláty v nádorových buňkách. Díky zachovalému transportnímu systému se do nenádorových buněk leukovorin dostane snadno a neutralizuje v nich efekt MTX. MTX je využíván především v léčbě osteosarkomů, intratekálně se může podat při leptomeningeálním rozsevu nebo jako jeho prevence např. u high risk N-HL (non-Hodgkinských lymfomů). Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří především myelosuprese, slizniční toxicita a nefrotoxicita, zejména pokud není zajištěno dostatečně rychlé vylučování MTX z organismu.

Pemetrexed je nové antifolátové cytostatikum, inhibující současně několik enzymů důležitých pro syntézu purinů. Používá se především v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu.

Pyrimidinové antimetabolity

Fluorované pyrimidiny: cytotoxický efekt **5-fluorouracilu (5-FU)** probíhá na dvou úrovních. 5-FU je v buňkách metabolicky přeměňován na 5-fluorouridintrifosfát (FUTP) a 5-fluorodeoxyuridinmonofosfát (FdUMP). FUTP může být chybně inkorporován do RNA namísto uridintrifosfátu a tím je narušena syntéza RNA a následně i syntéza proteinů. Druhý produkt metabolismu 5-FU (FdUMP) tvoří pevnou vazbu s thymidylátsyntetázou – klíčovým enzymem pro syntézu thymidinu, který je jedním ze čtyř nukleotidů potřebných k syntéze DNA. Je zajímavé, že tetrahydrofolát (leukovorin), který potlačuje

cytotoxický efekt MTX, paradoxně potencuje efekt 5-FU tím, že stabilizuje komplex FdUMP s thymidylátsyntetázou. 5-FU je nejvíce využíván v léčbě nádorů GIT a prsu. Dalším cytostatikem této skupiny je **kapecitabin** – tzv. prodrug 5-FU, který se metabolizuje na účinné cytostatikum 5-FU až v nádorové tkáni. Mezi charakteristické nežádoucí účinky 5-FU patří mukositida, koronarospasmy a kapecitabinu i tzv. hand-foot syndrom.

Analoga cytidinu: do této skupiny patří **gemcitabin** a **cytarabin**. Gemcitabin je používán zejména v léčbě karcinomu pankreatu, žlučových cest nebo močového měchýře. Cytarabin se používá v léčbě leukémií a lze ho aplikovat i intratekálně. Charakteristickým nežádoucím účinkem obou preparátů je flu-like syndrom (teploty, bolesti svalů a kloubů, chřipkové příznaky).

Purinová analoga: Všechna analoga purinu se používají v léčbě leukémií a některých lymfomů. Jejich nejčastějším nežádoucím účinkem je myelosuprese.

Analoga guaninu: 6-merkaptopurin, 6-thioguanin

Analoga adenosinu: fludarabin, kladribin

Inhibitory ribonukleotidreduktázy inhibují konverzi ribonukleotidů na deoxyribonukleotidy. Nejpoužívanějším preparátem je **hydroxyurea**, využívaná hlavně léčbě hematologických malignit.

2) Poškození struktury a funkce již hotových NK může probíhat čtyřmi mechanismy:

alkylací, interkalací, inhibicí topoizomeráz a rozštěpením DNA.

Alkylace

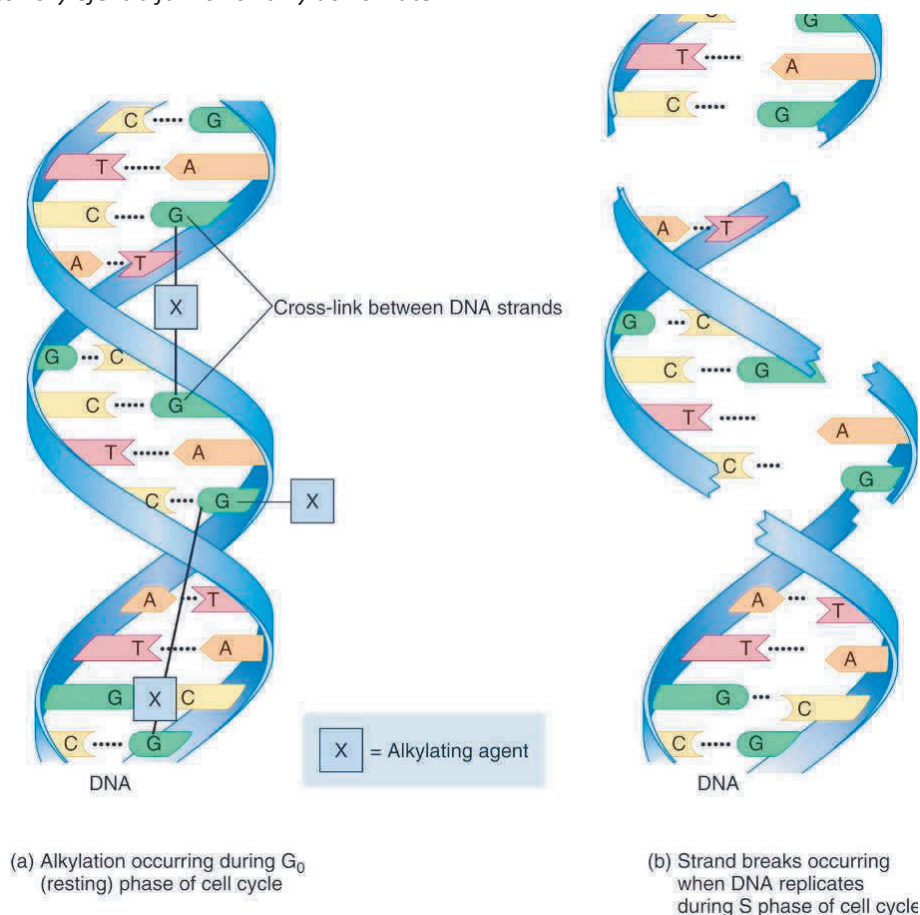
Principem **alkylace** je vznik kovalentní vazby mezi alkylačním činidlem (AČ) a nukleotidy.

AČ mohou být:

monofunkční, která mají pouze jednu alkylační skupinu. Výsledkem vazby AČ na nukleotid je nesprávné párování bází a/nebo depurinizace (uvolnění celého alkylovaného nukleosidu kvůli oslabení glykosidové vazby),

bifunkční/polyfunkční AČ, které mají dvě a více alkylačních skupin. Nejčastěji vytvářejí pevné kovalentní vazby mezi dvěma guaniny – tzv. cross-links (vazby mezi nukleotidy DNA vláken). Tyto vazby brání separaci DNA během replikace, a tudíž dochází ke zlomům DNA (obr. č. 2).

Obr. č. 2 Cytotoxický efekt bifunkčních alkylačních látek



Preparáty s alkylačním mechanismem účinku

Beta-chlorethylaminy

Chlorambucil je využíván v léčbě hematologických malignit (CLL, n-HL).

Melfalan je značně toxický preparát, využívaný v léčbě mnohočetného myelomu nebo jako součást myeloablativních režimů před transplantací kostní dřeně.

Oxazafosforiny jsou reprezentovány dvěma důležitými preparáty: **cyklofosfamidem** a **ifosfamidem**.

Využívají se pro léčbu sarkomů, testikulárních tumorů a hematologických malignit, cyklofosamid je rovněž běžně používán pro léčbu karcinomu prsu. Díky svým metabolitům vylučovaným močí způsobují urotoxicitu (hemoragickou cystitidu), a proto musí být podávány s mesnou (látkou chránící urotel).

Estery sulfonových kyselin

Busulfan je používán jako součást přípravných režimů přes transplantaci kostní dřeně.

Deriváty platiny

Cisplatina ve vodném roztoku a alkalickém pH podléhá hydrolýze a inaktivaci, která je omezená při vyšší koncentraci chloridových iontů, proto se ředí ve fyziologickém roztoku. Protože na světle vytváří neúčinný, ale značně mutagenní trans-izomer, je nutné roztoky cisplatiny chránit před světlem a plnit je do tmavých vaků. Hlavními nežádoucími účinky jsou nefrotoxicita (musí se podávat v hydratačním režimu s forsírovanou diurézou), ototoxita a neurotoxicita, navíc je výrazně emetogenní. Cisplatina je základním cytostatikem pro léčbu germinálních nádorů, karcinomu plic, cervixu, ORL a dalším solidních i hematologických malignit. Jedná se o jedno z nejúčinnějších a nejuniverzálnějších cytostatik vůbec.

Karboplatina má v porovnání s cisplatinou lepší profil toxicity. Postrádá obávanou nefrotoxicitu a je možno ji podat i pacientům s renální insuficiencí. Oproti cisplatině je však léčba provázena výraznější myelotoxicitou. Indikace jsou podobné jako u cisplatiny.

Oxaliplatin se pro svůj synergický účinek s 5-FU používá především v léčbě kolorektálního karcinomu a nádorů žaludku. Jejím charakteristickým nežádoucím účinkem je neurotoxicita – periferní (zpočátku chladové) parestezie.

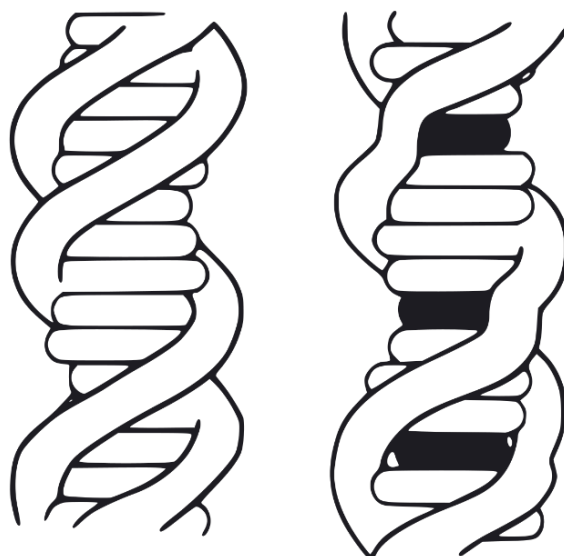
Alkylační deriváty močoviny (karmustin, lomustin, fotemustin) jsou liposolubilní. Díky této vlastnosti dobře pronikají hematoencefalickou bariérou a jsou tedy využívány v terapii mozkových nádorů.

Antibiotika s alkylačním účinkem (mitomycin C) se systémově používají omezeně – například v léčbě análního karcinomu konkomitantně s radioterapií a 5-FU. Intravesikální aplikace se využívá v adjuvantní léčbě karcinomu močového měchýře.

Interkalace

Její podstatou je vznik nekovalentních vazeb cytostatika ve struktuře DNA – cytostatikum se „zasune“ mezi řetězce DNA (obr. č. 3), čímž dojde ke změně terciárního uspořádání struktury DNA s následnou inzercí a delecí nukleotidů. Tyto změny vedou k posunu čtecího rámce a poruše DNA replikace nebo transkripce.

Obr. č. 3 Znáznornění interkalačního mechanismu účinku – černé pruhy reprezentují interkalační cytostatikum „zasunuté do struktury DNA“



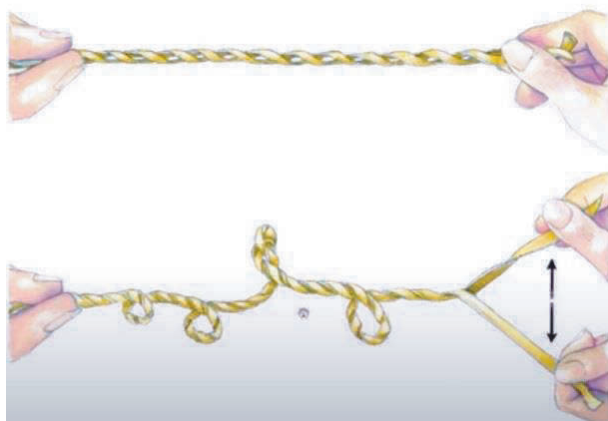
Preparáty s interkalačním mechanismem účinku

Antracyklinová antibiotika (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin) mají zpravidla kombinovaný mechanismus účinku: interkalace, inhibice topoizomerázy II a tvorba kyslíkových radikálů. Mají velmi široké uplatnění jak v terapii solidních nádorů, tak i v hematologii (terapie sarkomu, karcinomů prsu a lymfoproliferací). Jejich specifickým nežádoucím účinkem je kardiotoxicita, proto je nutné nepřekračovat maximální doporučenou kumulativní dávku (např. u doxorubicinu 450–550 mg/m²). Kardiotoxický účinek antracyklinů je způsoben vznikem kyslíkových radikálů, na které je právě myokard více citlivý než ostatní tkáň, především díky nízkému obsahu antioxidačních enzymů (superoxiddismutázy, katalázy a glutathionperoxidázy).

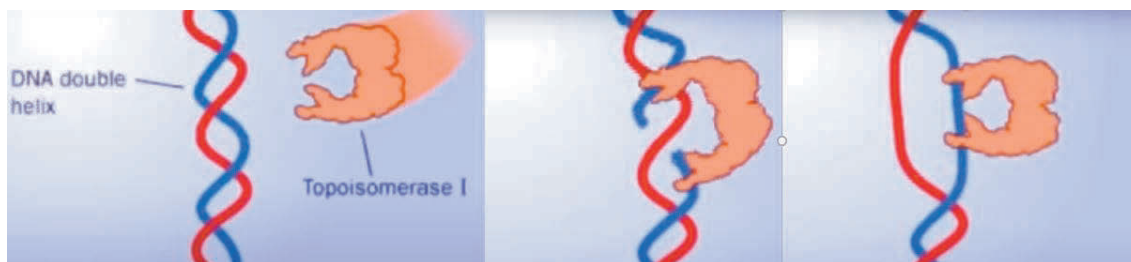
Inhibice topoizomeráz

Topoizomerázy jsou jaderné enzymy, které hrají významnou úlohu v průběhu DNA replikace. V S fázi, kdy před samotnou replikací musí dojít k rozpojení dvoušroubovice DNA, dochází během separace obou vláken dosud nerozpojené DNA k nadměrné torzi. Neuvolnění nadměrné torze vede k překroucení DNA (supercoiling) a jejímu zlomu (obr. č. 4). Enzymy topoizomeráza I a II. během replikace rozpojí DNA řetězce, uvolní torzi a následně DNA vlákno opět spojí (obr. č. 5). Topoizomeráza I se váže na jeden řetězec DNA a topoizomeráza II na oba řetězce DNA současně. Inhibitory topoizomeráz tedy způsobují poruchu transkripce, replikace a zlomy v DNA.

Obr. č. 4 Supercoiling (překroucení) vznikající při separaci 2 vláken



Obr. č. 5 Princip účinku topoizomerázy I



Inhibitory topoizomerázy I. (kamptoteciny)

Irinotekan je významné cytostatikum používané v léčbě kolorektálního karcinomu. K jeho specifickým nežádoucím účinkům patří cholinergní syndrom a průjemy.

Topotekan se používá hlavně v léčbě ovariálního karcinomu.

Inhibitory topoizomerázy II. (podofylotoxinová cytostatika)

Etoposid je účinný u rychle proliferujících malignit jako například nádory varlat, malobuněčný plicní karcinom, sarkomy a hematologické malignity. Aby bylo cytostatikum účinné, je nutné udržet jeho terapeutické koncentrace minimálně 3 dny. Proto je podání etoposidu rozloženo do více dnů (3denní nebo 5denní režimy).

Rozštěpení DNA

Cytostatika z této skupiny způsobují zlomy DNA. Tento účinek je zprostředkován kyslíkovými radikály a charakteristický pro antibiotika polypeptidové povahy – např. **bleomycin**. Pro svoji podobnost s účinkem záření se označují též jako radiomimetika. V těle je bleomycin inaktivován aminopeptidázami, jejichž nižší koncentrace v plicích a v kůži vedou k charakteristickým nežádoucím účinkům: plicní fibróza a pruhovité hyperpigmentace (obr. č. 6). Bleomycin se používá v léčbě nádorů varlat a Hodgkinovy choroby.

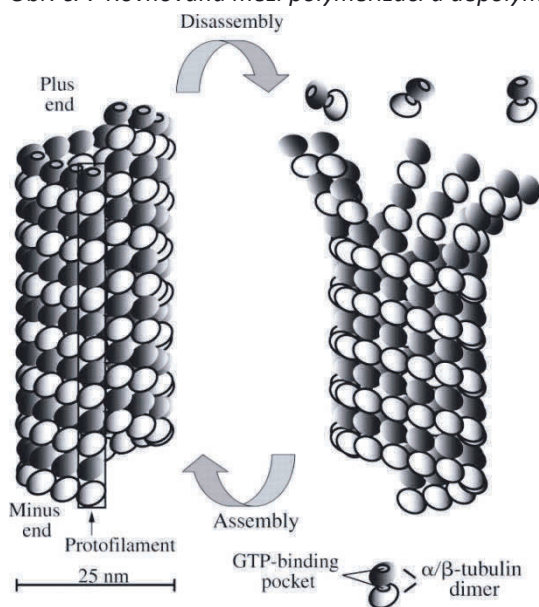
Obr. č. 6 Hyperpigmentace po bleomycinu



Alterace mikrobiálních proteinů

Označují se rovněž pojmem „mitotické jedy“. Alterace mikrotubulů poškodí funkci dělicího vřeténka, které zajišťuje správnou migraci chromozomů k pólům dělicí se buňky v průběhu mitózy. Pro správnou funkci mitotického vřeténka musí být tvorba (polymerizace) i rozrušení (depolymerizace) mikrotubulů v rovnováze (obr. č. 7). Tato cytostatika jsou fázově specifická – účinkují v M-fázi buněčného cyklu.

Obr. č. 7 Rovnováha mezi polymerizací a depolymerizací



Inhibitory polymerizace = Vinca alkaloidy (vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vinflunin)

Vazbou se na tubulin brání tvorbě mikrotubulů, čímž poškozuje dělicí vřeténko. Protože poškozuje axonální mikrotubuly, jsou neurotoxické (periferní parestezie).

Inhibitory depolymerizace = taxány (paklitaxel, docetaxel)

Na rozdíl od inhibitorů polymerizace urychlují tvorbu mikrotubulů, stabilizují je a brání jejich depolymerizaci. Tím vedou ke vzniku velkého množství nefunkčních mikrotubulů (v buňce se hromadí svazky nebo hvězdice).

Paklitaxel se používá hlavně v léčbě karcinomů prsu, plic, ovaria nebo ORL tumorů. Častým nežádoucím účinkem paklitaxelu je kromě neurotoxicity především infuzní (alergická) reakce, která je však způsobena nikoliv samotným paklitaxelem, nýbrž spíše jeho rozpouštědlem kremoforem.

Docetaxel se používá u karcinomů prsu, prostaty a plic. K vedlejším účinkům patří retence tekutin, k její profylaxi se používají kortikoidy.

Porucha syntézy proteinů

Některé nádorové buňky postrádají schopnost biosyntézy určitých aminokyselin. To je charakteristické např. pro buňky T-lymfoproliferací, které nedokáží syntetizovat L-asparagin. Jeho extracelulární deplece navozená enzymem L-asparaginázou, tedy ničí nádorové buňky. V klinické praxi se v současné době používá pouze preparát L-asparagináza, ostatní preparáty jsou nadměrně toxické.

Kombinované účinky cytostatik

Cytostatika s kombinovaným mechanismem účinku: nejčastěji se jedná o kombinaci antimetabolického a alkylačního účinku. Z běžně používaných preparátů sem patří např. **dakarbazin** (purinový antimetabolit + alkylační cytostatikum), indikovaný v léčbě sarkomů, maligního melanomu nebo Hodgkinova lymfomu. Dalším známým a často používaným cytostatikem s kombinovaným mechanismem účinku je **temozolomid**, který je podobný dakarbazinu, ale pro svůj výborný průnik přes hematoencefalickou bariéru je obvykle používán pro moderní léčbu nádorů CNS.

Rezistence na cytostatika

V průběhu cytostatické léčby dojde obvykle s přibývajícím časem k situaci, kdy již nedochází k další redukci počtu nádorových buněk. Rezistence může být tzv. primární (nádorová buňka je již iniciálně necitlivá k určitému typu cytostatika), nebo častěji sekundární (vznikající až v průběhu dané cytostatické léčby). Obecné mechanismy vzniku rezistence jsou vázány na změnu farmakokinetiky (např. snížená resorpce, zvýšené vylučování nebo zrychlený katabolismus cytostatika v nádorové buňce), změnu buněčné populace (větší část buněk přechází do G0 fáze, ve které je citlivost k chemoterapii omezená) nebo mnohočetnou lékovou rezistenci (MDR, multidrug resistance), která je charakterizována urychleným vypuzováním cytostatik ven z buňky pomocí transportních proteinů z rodiny ABC (ATP-binding cassette), z nichž nejznámější je P-glykoprotein.

Hormonální protinádorová léčba

Hormonální léčba se používá v onkologii historicky nejdéle, zejména v léčbě karcinomu prsu a karcinomu prostaty. Hormony (především steroidní) se mohou významným způsobem podílet na vzniku a progresi nádorového onemocnění a hormonální manipulací lze růst těchto nádorů ovlivnit. Cílem hormonální léčby je snížení produkce daného hormonu nebo potlačení jeho účinku na nádorovou tkáň zablokováním navázání těchto hormonů na jejich receptory. Mezi nejdůležitější skupiny hormonů podílejících se na nádorové proliferaci patří estrogeny a androgeny.

Estrogeny

Klíčovým estrogenem je **estradiol**, který aktivuje růstové faktory (EGF, TGF α , IGF1, PDGF), stimuluje expresi receptorů pro růstové faktory, podílí se na aktivaci onkogenů (ERBB2, RAS, MYC) a inaktivaci antionkogenů (p53, RB1, ...). Estrogeny rovněž urychlují přesun z G1 do S fáze svým účinkem na cyklin D1 a tím zvyšují proliferační aktivitu. Je důležité si uvědomit, že premenopauzálním zdrojem estrogenů jsou ovaria, v postmenopauze pak především tuková tkáň.

Androgeny

Z androgenů má nejvýznamnější mitogenní aktivitu **5- α -dihydrotestosteron (DHT)**. Androgeny přímo podporují proliferaci nádorových buněk a podněcují stromální buňky k výdeji mitogenních růstových faktorů (např. EGF). Mezi zdroje androgenů patří kromě varlat i kůra nadledvin produkující prekurzory, které jsou následně v periferních tkáních a v prostatě enzymaticky konvertovány na testosteron a na DHT.

Hormonální léčbu lze rozdělit do následujících 4 skupin:

1/ Ablativní léčba (kastrace)

Princip ablativní léčby spočívá v odstranění žláz produkujících inkriminovaný hormon nebo v eliminaci jejich sekrece. Tohoto efektu můžeme dosáhnout třemi modalitami:

Chirurgickou kastrací, která je prováděná u žen bilaterální adnexektomií a u mužů bilaterální orchiektomií nebo pulpektomií. Její ablativní efekt nastává okamžitě.

Radiační kastrací, kterou lze dosáhnout ozářením ovarií dávkou 15 Gy. Účinek radiační kastrace nastává většinou až za 2–3 měsíce. V současné době se však již tento postup nepoužívá.

Farmakologickou kastrací, kterou můžeme navodit aplikací agonistů (analog) gonadoliberinů (buserelin, goserelin, leuprolin) nebo antagonistů gonadoliberinů (degarelix, abarelix). Obě skupiny preparátu je nutné aplikovat dlouhodobě a jejich kastracní účinek je reverzibilní.

Fyziologicky je syntéza pohlavních hormonů regulovaná osou hypotalamus (gonadoliberiny: LHRH/GnRH) – hypofýza (gonadotropiny: FSH, LH) – ovaria/testes (estrogeny, androgeny). Pulzní vyplavování gonadoliberinů je regulováno zpětnovazebně hladinou androgenů/estrogenů. Farmakologická dávka gonadoliberinu (**agonistů gonadoliberinů**) navodí novou situaci – trvale zvýšenou hladinu gonadoliberinů. Tato situace vede přechodně ke zvýšené produkci hypofyzárních gonadotropních hormonů, následně se však hypofýza po velmi krátké době vyčerpá a dojde k útlumu sekrece. Důvodem je *down-regulace* hypofyzárních receptorů, která nastává trvalou vazbou agonistů na receptory a vede k potlačení produkce gonadotropinů a následně i k inhibici syntézy testosteronu

a estrogenů. Přechodné zvýšení produkce gonadotropních hormonů se označuje jako „flare efekt“ a může vést ke krátkodobému objevení a zvýraznění symptomů spojených s nádorem. Flare efektu lze v případně karcinomu prostaty předejít podáváním antiandrogenů. Kastrčních hladin hormonů je dosaženo za cca 30 dnů od aplikace.

Antagonisté gonadoliberinů naopak způsobí vazbou na receptory gonadoliberinů v hypofýze okamžitou blokádu výdeje pohlavních hormonů a kastrační úroveň je dosaženo již za 6–12 hodin po aplikaci, bez nežádoucího flare efektu.

Kompetitivní léčba

Spočívá v podání „antihormonů“, které znemožní vazbu příslušného hormonu na receptor.

Antiestrogeny jsou využívány především v léčbě hormonálně senzitivního karcinomu prsu. Jediným skutečně čistým antiestrogenem je **fulvestrant**, který má vysokou afinitu k estrogenovým receptorům a aplikuje se intramuskulárně. V běžné klinické praxi se však nejčastěji používají tzv. **selektivní modulátory estrogenového receptoru** (SERM, selective estrogen receptor modifiers), z nichž nejrozšířenější je tamoxifen. Nejedná se o čisté antagonisty estrogenických receptorů, nýbrž o látky s vlastní estrogení aktivitou působící agonisticky zejména na sliznici dělohy, kde mohou způsobit hyperplázii endometria s následným rizikem rozvoje endometriálního karcinomu. Z tohoto důvodu je u žen užívajících tamoxifen doporučeno gynekologické vyšetření se změřením tloušťky děložní sliznice minimálně 2× do roka. Dalším nežádoucím účinkem, na který je třeba u tamoxifenu myslet, je zvýšené riziko tromboembolické nemoci.

Antiandrogeny jsou využívány v léčbě karcinomu prostaty. Steroidní antiandrogeny (např. cyproteron acetát) byly postupně nahrazeny účinnějšími – nesteroidními antiandrogeny (jako např. flutamid, bicalutamid nebo nový preparát enzalutamid).

Inhibiční léčba

Mechanismus účinku inhibiční léčby spočívá v inhibici syntézy příslušných hormonů. U postmenopauzálních pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu jsou široce využívány tzv. **inhibitory aromatázy (AI)** – nesteroidní: anastrozol, letrozol a steroidní: exemestan). Po menopauze totiž pokračuje zbytková produkce estrogenů přeměnou testosteronu v periferních tkáních (tuk, játra, svaly) enzymem aromatázou. Je nutné si uvědomit, že tyto léky nelze podávat (samostatně) u premenopauzálních žen! Zatímco postmenopauzální ženy získávají většinu svého estrogenu z periferních tukových tkání, u premenopauzálních žen naprosto dominuje produkce estrogenů ve vaječnících. Po užití AI premenopauzální ženě poklesne produkce estrogenů z periferní tkáně, což zpětnovazebně vede ke zvýšení produkce gonadoliberinů a následně ke zvýšení produkce estrogenů

z ovarií. Pokud je tedy nutné podávat premenopauzální ženě AI, musí být tato žena uvedena do menopauzy některou z metod kastrace, nejčastěji farmakologické (viz ablativní léčba).

U karcinomu prostaty se využívá nový přípravek ze skupiny **inhibitorů androgenů – abirateron**. Tento selektivní ireverzibilní inhibitor klíčového enzymu biosyntézy androgenů (CYP17A1), dokáže potlačit zbytkovou syntézu testosteronu i u pacientů po kastraci. Využívá se tedy v léčbě metastatického karcinomu prostaty, který již neodpovídá na standardní hormonální (kastrační) léčbu.

Aditivní léčba

Mechanismus aditivní léčby je založen na podání farmakologických dávek hormonů, které blokují vazbu estrogenů na receptory a zpětnovazebně inhibují jejich další syntézu. Nejúčinnější skupinou jsou gestageny (progestiny). V praxi používáme medroxyprogesteron acetát v léčbě low grade karcinomu endometria nebo megestrol acetát na zmírnění nádorové anorexie. CAVE – terapie těmito preparáty zvyšuje riziko trombembolické nemoci

Kortikosteroidy se používají pro léčbu maligních lymfoproliferativních chorob a mají potenciál navodit apoptózu lymfomových buněk. U solidních nádorů se využívá dexamethason v rámci antiedematózní terapie u mozkových metastáz. Kortikoidy jsou také součástí antiemetické léčby a potencují účinek analgetik při léčbě nádorové bolesti.

Somatostatin a jeho analoga (oktreotid, lanreotid, a jejich depotní formy) se využívají v léčbě dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů. Uplatňuje se jejich účinek na sekreční projevy (karcinoidní syndrom), ale i účinek antiproliferativní.

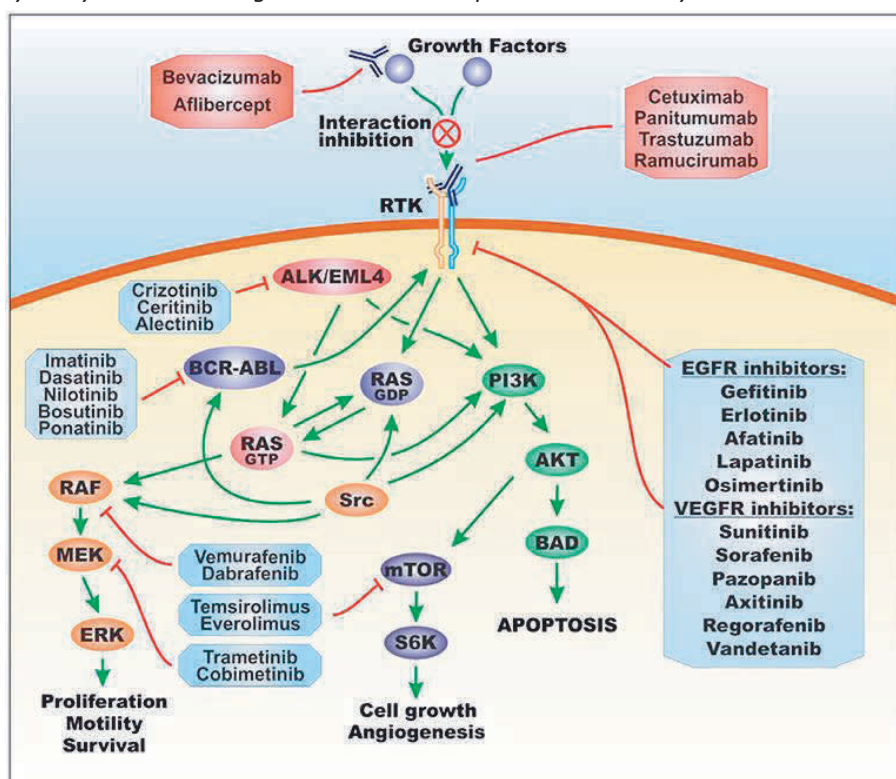
Cílená protinádorová léčba solidních nádorů

Cílená protinádorová léčba (targeted therapy) představuje nový přístup k léčbě zhoubných nádorů. Léčebný cíl zde představuje molekulární struktura, která hraje důležitou roli v patogenezi daného nádorového onemocnění. Cílená léčba bývá někdy nesprávně označována jako léčba biologická, tento termín je však poněkud zavádějící.

Mechanismus účinku je jiný než v případě protinádorové chemoterapie a odlišné je i spektrum nežádoucích účinků. Konvenční chemoterapie je zaměřena na buněčné struktury, které jsou společné všem buňkám v organismu – zdravým i nádorovým (např. na DNA). Cílená léčba naopak působí na struktury specifické pro buňky nádorové. Protože však nádorové buňky pocházejí z buněk těla vlastních, není tato specifická absolutní. I zde dochází k poškození normálních tělních buněk a z toho vyplývajících specifických nežádoucích účinků.

Klasifikace cílené léčby není přesně stanovena. V této kapitole uvádíme rozdělení na základě molekulární struktury a působení na specifické signální dráhy. Příklady mechanismů účinku zobrazuje obr. č. 8.

Obr. č. 8 Příklady cílových struktur a signálních drah cílené protinádorové léčby



Potenciální cíle cílené léčby

1) Receptory pro růstové faktory a jejich ligandy

jejichž nadměrná aktivace vede ke zvýšené proliferaci, metastazování a přežívání buněk.

2) Receptory a růstové faktory regulující angiogenezi

jejichž inhibice vede k zamezení růstu nádoru a jeho metastazování.

3) Transdukční signální molekuly

jsou součástí buněčných signálních drah a přenášejí signál např. z povrchu buňky do jádra.

4) DNA reparační mechanismy.

5) Kontrolní body buněčného cyklu (cyklin-dependentní kinázy)

jejichž inhibice vede k zástavě buněčné proliferace.

6) Receptory regulující apoptózu a proteiny apoptotické kaskády.

Dle místa působení rozdělujeme cílenou léčbu na 2 skupiny

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky jsou produkovány jedním klonem B-lymfocytů, a tudíž vykazují shodnou antigenní specifitu. Mají schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů a solubilních proteinů. Mezi nejčastější cílové antigeny patří růstové faktory (např. VEGF, IL6), receptory (EGFR/ERBB/HER, VEGFR) a membránové proteiny (např. CD20, CD52, CD33).

Protilátky po vazbě na antigen účinkují různými mechanismy. V terapii lymfomů nebo leukemií (cílovými antigeny jsou zde membránové proteiny) je odpověď na protilátky **zprostředkována imunitním systémem**, konkrétně buď na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitou (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) nebo aktivací komplementu (complement dependant cytotoxicity, CDC). Mechanismus ADCC spočívá v tom, že po navázání protilátky na nádorovou buňku je její opačný pól (tzv. Fc fragment) rozpoznán specifickým receptorem na NK buňkách (natural killers), které se následně naváží na protilátku (a tím i na nádorovou buňku) a tuto svými enzymy usmrtí. Podobným mechanismem probíhá i CDC, kdy se na monoklonální protilátku navázanou na povrchu cílové buňky naváže komplementový protein a tím se zahájí klasická cesta aktivace komplementu vedoucí k tvorbě membranolýtického komplexu a lýze buňky. Protilátky mohou vykazovat i **přímý cytotoxický účinek** nebo působit prostřednictvím **zablokování vazby ligandu na specifický receptor** (neutralizací ligandu nebo vazbou na extracelulární doménu receptoru).

Názvosloví monoklonálních protilátek je odvozeno od jejich složení. Chimérické protilátky, kde přibližně 65 % tvoří lidská protilátka, mají koncovku **-ximab**. Humanizované (>90 % tvoří lidská protilátka) končí na **-zumab** a 100 % lidské protilátky končí na **-mumab**. Charakter protilátky je důležitý pro opatření před případnými anafylaktickými reakcemi, které mohou nastat, pokud protilátka není 100 % humánní (např. alergické až anafylaktické reakce po podání cetuximabu, rituximabu atd.). Monoklonální protilátky se aplikují výhradně formou intravenózní infuze.

Snaha posílit léčebnou účinnost vedla ke konstrukci konjugovaných protilátek, u kterých je na vlastní protilátku navázán radionuklid nebo cytostatikum (konvertující systémově podaný *prodrug* na vysoce toxickou látku v místě tumoru). Příkladem konjugátu protilátka-radionuklid je **ibritumomab tiuxetan**. Ibritumomab je monoklonální protilátka, na kterou je navázán radioaktivní izotop 90-yttrium. Protilátka se váže na antigen CD20, který je na povrchu maligních a normálních B-lymfocytů. Předchozí podání rituximabu odstraní cirkulující B-buňky, což umožní ibritumomabu tiuxetanu zaměřit své radiační působení specifičtěji na B-buňky lymfomů. Příklady konjugátu protilátka-cytostatikum jsou brentuximab – vedotin (anti CD30 protilátka a tubulinový jed) a **trastuzumab emtansin** (HER2-protilátka + tubulinový

jed). Princip je podobný jako u předchozího konjugátu. Protilátka s cytostatikem navázaná na receptor je internalizována („spolknuta“) do nitra buňky, kde je buněčnými enzymy z komplexu uvolněno dosud neaktivní cytostatikum. Dokud je cytostatikum vázáno na protilátku je zcela neúčinné, lék tak cíleně působí pouze na buňky se specifickým receptorem na povrchu.

Tyrosinkinázové inhibitory (TKI)

Tyrosinkinázové inhibitory zahrnují široké spektrum molekul, které v současnosti nacházejí uplatnění především v protinádorové léčbě. Kompetitivně se navážou na vazebné místo pro makroergní fosfát ATP na intracelulární doměně receptoru a zabrání fosforylaci a přenosu signálu dále do buňky.

Tyrosinkinázy (TK) jsou enzymy katalyzující intermolekulární přenos fosfátu. Vyskytují se buď ve formě membránového receptoru s tyrosinkinázovou aktivitou (RTK), který aktivuje signální dráhu (např. receptory pro růstové faktory EGFR, VEGFR), nebo jako intracelulární tyrosinkinázy (např. Ras, Raf) předávající signál dále do buňky v rámci signální dráhy. Přítomnost patologicky aktivovaných TK vedla k vývoji jejich inhibitorů. Na rozdíl od monoklonálních protilátek, které se mohou vázat pouze na extracelulární domény RTK, jsou tyrosinkinázové inhibitory schopny ovlivňovat také intracelulární část RTK či TK samotné. Aplikují se v naprosté většině případů perorálně.

Klasifikace cílené léčby na základě molekulární struktury působení

Inhibitory receptorů pro růstové faktory a jejich ligandy

Rodina EGFR/HER (epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor) zahrnuje 4 typy receptorů: EGFR/HER1, HER2, HER3 a HER4. Zvýšená exprese nebo mutace receptorů z EGFR/HER rodiny hraje zásadní roli v maligní transformaci celé řady karcinomů.

EGFR (HER-1) inhibitory blokují růstové signály, bez kterých buňka přestává růst a umírá. Extracelulární doména EGFR receptoru může být inhibována monoklonálními protilátkami: **cetuximab** (chimérická), **panitumumab** (humanizovaná). Cetuximab i panitumumab se běžně používají v terapii metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) a cetuximab také v léčbě nádorů hlavy a krku.

Rezistence na anti-EGFR protilátky je způsobená mutací onkogenu RAS. Po aktivaci EGFR receptoru je aktivována transdukční signální kaskáda RAS-RAF-MEK-ERK, která přenáší signál od receptoru do buněčného jádra. V případě mutace onkogenu RAS je tímto mutovaným genem produkován aberantní, trvale aktivní signální protein RAS, který posílá stimulační signál dále do jádra buňky bez ohledu na stav EGF receptoru. Podání anti-EGFR terapie u RAS mutovaných pacientů s mCRC tudíž nejen že nefunguje, ale současně i pacienty poškozuje, neboť dochází ke zpětnovazebné aktivaci celé dráhy

a akceleraci růstu nádoru. V této souvislosti považujeme za nutné zdůraznit, že mutace RAS je detekována nikoliv zřídka, nýbrž u cca poloviny pacientů s mCRC!

EGFR signální dráhu lze inhibovat i přes intracelulární doménu prostřednictvím tyrosinkinázových inhibitorů. Využíváme je v léčbě nemalobuněčných plicních adenokarcinomů (NSCLC) s prokázanou EGFR mutací. Na rozdíl od mCRC zde není nutné stanovovat mutaci onkogenu RAS (je u plicních nádorů extrémně vzácná), naopak se zde stanovuje aktivační mutace samotného receptoru EGFR, která ukazuje na aktivaci celé této signální dráhy a predikuje efektivitu TKI. Aktuálně máme k dispozici 3 generace anti-EGFR TKI: 1. generace: gefitinib a erlotinib, 2. generace: afatinib a 3. generace: osimertinib. Čím vyšší generace TKI, tím je jejich účinek potentnější.

HER2 inhibitory tak jako předchozí skupina blokují růstové signály vycházející z receptoru HER2. Jsou indikovány v léčbě jak časného, tak i metastatického karcinomu prsu a metastatického karcinomu žaludku s overexpresí HER2 receptorů (overexprese = nadměrná exprese receptoru na povrchu nádorové buňky, výrazně vyšší než v normální zdravé tkáni). I zde můžeme receptor blokovat extracelulárně monoklonálními protilátkami (**trastuzumab, pertuzumab**) nebo intracelulárně prostřednictvím TKI (**lapatinib, neratinib**) anebo inovativním konjugátem protilátka – cytostatikum (**trastuzumab emtansin**). Trastuzumab emtansin se naváže na HER2, je internalizován do nitra buňky a zde je buněčnými enzymy z komplexu uvolněno velmi účinné cytostatikum (emtansin), které inhibicí vzniku mikrotubulů blokuje dělení buňky a navozuje její smrt. Trastuzumab navázaný na HER2 současně blokuje prorůstovou signalizaci z HER2 receptoru.

Mutace/přestavba genu ALK (anaplastická lymfomová kináza) vzniká inverzí a fúzí genu ALK s genem EML-4. Nově vzniklý fúzní gen EML4-ALK vede k produkci vysoce aktivního fúzního proteinu s tyrosinkinázovou aktivitou. Tato přestavba je přítomná u cca 3–5 % NSCLC a je příčinou vzniku rychle rostoucího nádoru s kinetikou růstu podobnou malobuněčnému plicnímu karcinomu. Přestavba ALK současně podporuje nádorový růst i diseminaci onemocnění. Aktivitu tohoto fúzního proteinu je možno potlačit terapií ALK inhibitory a tím dramaticky zlepšit prognózu pacientů s ALK pozitivními tumory. Aktuálně máme v klinické praxi k dispozici 3 generace ALK inhibitorů (**crizotinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib**).

Inhibitory receptorů a růstových faktorů regulující angiogenezi

Inhibice angiogeneze v nádorové tkáni může vést k regresi nádorové vaskulatury, zabránění novotvorby cév a k regresi nádoru. Angiogeneze je regulována prostřednictvím VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) a jeho ligandu VEGF (vascular endothelial growth factor). Inhibice angiogeneze může probíhat na třech úrovních:

Vazba monoklonální protilátky na VEGF vede k vyvázání ligandu a následně k nemožnosti aktivace VEGF receptoru (**bevacizumab, aflibercept**). Bevacizumab má široké využití. V kombinaci s chemoterapií je indikován u metastatického kolorektálního, ovariálního a plicního karcinomu. Aflibercept se využívá v léčbě mCRC.

Inhibice extracelulární části VEGFR monoklonální protilátkou (**ramucirumab**). Používá se v kombinaci s hemoterapií v léčbě diseminovaného karcinomu žaludku.

Inhibice intracelulární části VEGFR tyrosinkinázovými inhibitory. V naprosté většině případů inhibuje jeden preparát více intracelulárních tyrozinkinázových domén současně, a proto se tyto léky označují jako **multikinázové inhibitory**. Jedná se o velmi heterogenní skupinu léčiv, která má široké uplatnění napříč různými typy nádorů – viz tab. č. 1.

Tab. č. 1 Příklady multikinázových inhibitorů a jejich využití

Název látky	Cílová struktura	Indikace-příklady
Imatinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML, GIST
Sunitinib	VEGFR1-3, PDGFR, KIT, RET, CSF1R	Karcinom ledviny, imatinib-rezistentní GIST, dobře diferencovaný pankreatický neuroendokrinní nádor
Sorafenib	VEGFR1-3, PDGFR, RAF (včetně mutovaných BRAF), KIT, RET, FLT3	Karcinom ledviny, hepatocelulární karcinom, diferencovaný (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinom štítné žlázy, který je rezistentní na léčbu radiojódem
Nilotinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML
Dasatinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML rezistentní na imatinib
Vandetanib	EGFR/ERBB1/HER1, VEGFR	Medulární karcinom štítné žlázy
Lenvatinib	VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT	Diferencovaný karcinom štítné žlázy
Cabozantinib	VEGF, MET, RET, KIT, TIE-2	Medulární karcinom štítné žlázy
Axitinib	VEGFR-1-3, PDGFR, c-Kit	Karcinom ledviny
Pazopanib	VEGFR1-3, PDGFR, c-Kit	Karcinom ledviny, sarkomy měkkých tkání, karcinom ovaria

Inhibitory transdukčních signální molekul

RAS-BRAF-MEK-ERK signální dráha je jedna z hlavních onkogenních signálních drah, zajišťuje přenos signálu z receptoru (který je aktivován růstovými faktory) do jádra buňky a aktivace této dráhy vede k buněčné proliferaci a přežívání. BRAF mutace, která vede k patologické aktivaci dráhy, se nachází

přibližně v 50 % případů metastatického maligního melanomu, v 50 % případů papilárního karcinomu štítné žlázy a v malém procentu rovněž u mCRC (10 %) a NSCLC. K inhibici této mutace máme k dispozici BRAF inhibitory (**dabrafenib**, **vemurafenib**, **encorafenib**). Protože však při léčbě BRAF inhibitory dochází u maligního melanomu velmi rychle ke vzniku rezistence k léčbě, je nyní používána kombinace BRAF inhibitorů s MEK inhibitorem (trametinib, binimetinib). U BRAF mutovaného mCRC je BRAF inhibitor efektivní pouze při kombinaci s inhibitorem MEK a anti-EGFR monoklonální protilátkou (cetuximabem); v některých případech lze MEK inhibitor z této trojkombinace vynechat.

mTOR (mammalian target of rapamycin) je kináza, která v buňce reguluje průběh katabolických či anabolických procesů. mTOR v rámci signální dráhy PI3K/Akt hraje důležitou roli v regulaci buněčného růstu a proliferace. **Everolimus** je perorální inhibitor mTOR. Používá se v léčbě renálního karcinomu a karcinomu prsu v kombinaci s exemestanem. V transplantační medicíně je používán pro svůj imunosupresivní účinek k profylaxi rejekce transplantovaných orgánů. **Temsirolimus** je indikován v léčbě renálního karcinomu.

PI3K-AKT dráha

Signální dráha PI3K/Akt svým působením ovlivňuje řadu buněčných procesů, např. proliferaci, apoptózu, organizaci cytoskeletu a transportní procesy v buňce. Fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K) je aktivovaná buď receptorem pro růstové faktory (z rodiny EGFR), nebo aktivací receptoru pro cytokiny. Inhibitor PI3K (idelalisib) je používán v léčbě CLL.

Hedgehog signální dráha

Signální dráha Hedgehog (Hh) je jednou z významných signalizačních kaskád, které ovlivňují rozvoj a následné přežívání mnoha různých nádorů. Inhibitor této signální dráhy **vismodegib** je moderní léčbou metastatického bazocelulárního karcinomu kůže.

Inhibitory DNA reparačních mechanismů.

Buněčné reparační mechanismy musí neustále zajišťovat opravy v sekvenci DNA. Nejkritičtějšími chybami v molekule DNA jsou dvouřetězcové zlomy. I když k opravě dvouřetězcového zlomu DNA může dojít několika způsoby, pro jednoduchost bývají ve většině případů popisovány pouze dva mechanismy: oprava homologní rekombinací (homologous recombination repair – HRR) a nehomologní spojování konců (nonhomologous end joining – NHEJ). Tyto mechanismy se v buňce vzájemně doplňují a každý z nich působí optimálně za jiných podmínek. Preciznější mechanismus HRR ke svému působení vyžaduje přítomnost homologního templátu DNA, kterým ve většině případů bývá sesterská chromatida. Mechanismus HRR tedy může být využit v pozdní S fázi a v G2 fázi buněčného cyklu, kdy už došlo

k replikaci DNA. Naproti tomu mechanismus NHEJ, který může být využit během celého buněčného cyklu (protože k opravě nepotřebuje templátovou DNA) často vnáší do míst oprav delece nebo inserce. Tento druhý způsob spojování zlomů je náchylnější k chybám, protože využívá krátkých homologií, které se nacházejí v blízkosti zlomených konců chromozomů. Více o principech reparačních mechanismů DNA se dozvíte ve videu na: <https://youtu.be/vP8-5Bhd2ag>.

Nejznámější geny, které se podílejí na opravách homologní rekombinací, jsou geny **BRCA1** a **BRCA2**. A právě u pacientů s germinální BRCA1/2 mutací dnes využíváme léčbu tzv. PARP inhibitory. K pochopení mechanismu, proč PARP inhibitory fungují právě v nádorech s poškozeným reparačním mechanismem homologní rekombinace, potřebujeme znát funkci PARP proteinu. PARP neboli poly (ADP-ribose) polymeráza hraje významnou roli v opravě jednovláknových zlomů DNA mechanismem nahrazování jednotlivých bází. Pokud je enzym PARP zablokován PARP inhibitorem, zůstává jednořetězcový zlom v DNA neopravený, což následně (v průběhu replikace DNA) vyústí ve zlom dvouřetězcový (obr. č. 9).

Obr. č. 9 Vznik dvouřetězcového zlomu z jednořetězcového během DNA replikace



Pokud buňka nemá funkční reparační systém HR (např. díky mutaci genů BRCA 1 nebo 2), dochází ke kumulaci dvouřetězcových zlomů a následně k buněčné smrti (apoptóze). Buňky s funkčním HR systémem (zdravé, nenádorové buňky) jsou však schopny tyto zlomy bez problémů opravit, a tudíž pro ně inhibice PARP systému letální není. Mezi nádory s nejčastějším výskytem BRCA1/2 mutací řadíme ovariální karcinom a karcinom prsu, dále pak karcinom pankreatu a prostaty. V dnešní klinické praxi jsou PARP inhibitory (**olaparib**, rukaparib, niraparib) běžně používány v monoterapii jako udržovací léčba po předchozí chemoterapii (platinovým derivátem) u high-grade serózního karcinomu vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálního karcinomu, u karcinomu prsu a u karcinomu pankreatu s prokázanou mutací BRCA 1/2.

Inhibice kontrolních bodů buněčného cyklu (inhibitory cyklin-dependentní kinázy)

Průběh buněčného cyklu je řízený a kontrolován několika různými mechanismy. Kontrolní systém monitoruje kompletnost kroků v průběhu buněčného cyklu a v případě zjištění neúplnosti dochází k vyslání inhibičních signálů blokujících buněčný cyklus v tzv. kontrolních bodech. Molekulární

mechanismy kontrolních bodů jsou založeny na aktivaci tzv. cyklin dependentní kinázy (CDK). Pro aktivaci molekuly CDK je nezbytné navázání dalšího proteinu – tzv. cyklinu. V G1 fázi leží hlavní regulační (kontrolní) uzel buněčného cyklu, k jehož překonání buňka potřebuje růstové faktory, tzv. mitogeny či jiné vnější regulační faktory. Jakmile již buňka přejde do S fáze, může cyklus dokončit i bez přítomnosti mitogenů. Tento hlavní kontrolní bod buněčného cyklu je regulován komplexem cyklin-dependentních kináz 4/6 s cyklinem D, který po aktivaci fosforyluje retinoblastový protein, a to vede k přechodu z fáze G1 do S fáze. Inhibicí komplexu CDK 4/6 je možno dosáhnout zastavení proliferace buněk. Inhibitory CDK 4/6 (**palbociklib**, **ribociklib**, abemaciklib) jsou indikovány v kombinaci s hormonoterapií k léčbě hormonálně senzitivního pokročilého/metastatického karcinomu prsu.

Indukce apoptózy a proteinů apoptotické kaskády

Průvodním jevem většiny maligních onemocnění je deregulovaná odpověď nádorových buněk vůči některým proapoptotickým stimulům nebo porucha regulačních proteinů apoptózy, zejména zvýšená exprese antiapoptotických molekul (BCL2, FLIP, XIAP). Právě nadměrná exprese BCL-2 (B-cell lymphoma-2) vedoucí k přežití nádorových buněk a k rezistenci na chemoterapii byla prokázána v buňkách CLL. **Venetoklax** je silný selektivní inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2, v kterém se váže přímo na doménu BH3, což vede k zahájení procesu permeabilizace vnější mitochondriální membrány, aktivaci kaspáz a programované buněčné smrti.

Inhibitory proteasomu jsou skupina léčiv, které interferují s proteinovým metabolismem buňky a rovněž působí indukci apoptózy. Proteasom je multiproteinový komplex, který hraje klíčovou úlohu při degradaci ubiquitinem označených proteinů. Tímto procesem jsou z buňky eliminovány chybně přepsané, špatně složené, přestálé či jinak defektní proteiny. Inhibice proteasomů vede ke zvýšené akumulaci proteinů v buňce. Buňky maligního myelomu produkují obrovské množství patologických bílkovin (paraproteinu) a inhibicí proteasomu dochází k jejich akumulaci, což je pro myelomovou buňku letální. Díky nadprodukcii paraproteinu je pro myelomové buňky inhibice proteasomů více toxická než pro ostatní buňky, a proto se tyto léky široce využívají v léčbě mnohočetného myelomu. Kromě inhibice degradace proteinů vedou inhibitory proteasomů (**bortezomib** a carfilzomid) i k indukci apoptózy (aktivací transkripčních faktorů rodiny NFκB nebo depolarizací mitochondriální membrány s uvolněním cytochromu C).

Inhibice membránových proteinů

V onkologii nejčastějším cílem ze skupiny membránových proteinů jsou povrchové znaky nádorových, respektive lymfomových či leukemických buněk. Tyto povrchové znaky (antigeny) se označují i jako diferenciační skupina (CD, cluster of differentiation, např. CD20, CD30, CD52).

V léčbě B-NHL jsou nejvíce využívány **protilátky proti CD20**. Antigen CD20 je exprimován na zralých lymfocytech a na více než 90 % buněk B-NHL. Mezi antiCD20 protilátky patří **rituximab**, ofatumumab, obituzumab. Další monoklonální protilátka **alemtuzumab** namířená proti antigenu CD52, který se nachází na povrchu B- i T-lymfocytů, byla schválena pro léčbu nemocných s chronickou lymfatickou leukémií, kožními i ostatními T-lymfomy (CTCL). Kromě hematologické indikace je alemtuzumab využíván jako imunosupresivum v léčbě roztroušené sklerózy.

Imunoterapie

Historie imunoterapie

První zmínky o možnosti léčit nádory prostřednictvím aktivovaného imunitního systému pacienta se objevily již na konci 19. století, když americký ortoped William B. Coley popsal kompletní regresi exulcerovaného inoperabilního sarkomu po navození streptokokové infekce (*Streptococcus erysipelatis*). Díky bakteriální infekci došlo k vystimulování pacientova vlastního imunitního systému a tím ke kompletní regresi výrazně pokročilého sarkomu. I přes slibné výsledky a propracovanost metody se léčba **Coleyho toxinů** stala terčem četné kritiky, která spolu s rozvojem radioterapie a cytostatické léčby vedla k postupnému vymizení této zajímavé, i když kontroverzní a výrazně toxické léčebné metody.

V roce 1927 si americký biolog Raymond Pearl při procházení pitevních nálezů povšimnul, že u pacientů s tuberkulózou je incidence nádorových onemocnění nižší než v populaci pacientů bez TBC. Toto pozorování bylo pravděpodobně jedním z prvních kroků na cestě, která po téměř 50 letech vedla k léčbě časných stadií povrchových karcinomů močového měchýře tzv. **BCG vakcínou** způsobující nespecifickou stimulaci imunitního systému v urotelu močového měchýře. V polovině padesátých let minulého století vyslovil sir McFarlan Burnet (pozdější nositel Nobelovy ceny) hypotézu tzv. **imunitního dohledu**, podle které je fyziologickou úlohou imunitního systému rozpoznat a včas zničit transformované, tělu nebezpečné buňky (včetně buněk nádorových). Teorie protinádorového (imunitního) dohledu byla později nahrazena tzv. **teorií 3E**, dle které má nádorový proces tři fáze, které se anglicky označují jako Elimination, Equilibrium a Escape. Ve fázi eliminace imunitní systém každodenně eliminuje miliony potenciálně nebezpečných buněk (včetně buněk nádorových), které má plně pod kontrolou. Pokud však nádorová masa tuto primární imunitní kontrolu různými mechanismy „obelstí“, dochází k fázi tzv. rovnováhy (equilibrium), ve které nádorové buňky přetrvávají v těle po dobu až několika let, aniž by tím svému hostiteli způsobovaly výraznější problémy. Samotné nádorové onemocnění se rozvine tehdy, pokud se většina nádorových buněk stane k působení imunitního systému rezistentní a vymkne se imunitní kontrole/imunitnímu dohledu (Escape). Další intenzivní imunologické výzkumy na poli protinádorové imunity se datují do druhé poloviny 20. století. Dvěma na sobě nezávislým vědcům (James

P. Allison a Tasuku Honjo) se podařilo objevit mechanismy, které vedou k potlačení protinádorové imunitní odpovědi – objevili tzv. **kontrolní body imunitního systému (immune checkpoints)**. Svým objevem položili základ dnešní moderní imunoterapie (terapie checkpoint inhibitory) a za tento objev byli v roce 2018 oceněni Nobelovou cenou za medicínu a fyziologii.

Imunoterapie dnes představuje nejprogresivnější modalitu protinádorové léčby. Vyznačuje se specifickým mechanismem působení i odlišným spektrem imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Jejím cílem je obnovit a vystimulovat narušenou funkci protinádorové imunity a zapojit ji do léčby nádorového onemocnění.

Klasifikace imunoterapie

Aktivní nespecifická imunoterapie

Účinek aktivní nespecifické imunoterapie spočívá v především v aktivaci mechanismů nespecifické (vrozené) imunity, zejména monocytů/makrofágů, které hrají zásadní roli v patogenezi nádorů. Do této skupiny patří **imunomodulační cytokiny** jako **interleukin-2 (IL-2)** nebo **interferon α (INF α)**. V minulosti byly oba využívány např. v léčbě metastatického renálního karcinomu (mRCC), avšak pro jejich četné a závažné nežádoucí účinky (vysoká horečka, jaterní a ledvinná dysfunkce až syndrom generalizovaného kapilárního úniku) byly nahrazeny modernějšími preparáty s lepším profilem vedlejších účinků.

Nejvíce používaným preparátem aktivní nespecifické imunoterapie je již uvedená **BCG vakcína**. Podstata imunitní odpovědi na BCG vakcínu spočívá v internalizaci BCG vakcíny nádorem, zvýšení exprese molekul prezentujících antigen a v následném uvolnění cytokinů. Samotná protinádorová aktivita je pak zprostředkována cytotoxickými T-lymfocyty, NK buňkami, neutrofily a makrofágy. BCG vakcína se používá v adjuvantní léčbě povrchového karcinomu močového měchýře.

Aktivní specifická imunoterapie

Hlavní metodou aktivní imunoterapie jsou nádorové vakcíny. Cílem vakcinace je indukce protinádorových cytotoxických lymfocytů zvýšením exprese nádorových antigenů a/nebo MHC a stimulačních molekul. Používají se různé druhy vakcín.

Vakcíny na bázi virových vektorů

Nejdále v klinickém zkoušení je přípravek **PROSTVAC®**. Jde o terapeutickou vakcínu určenou k léčbě karcinomu prostaty založenou na rekombinantních atenuovaných virech neštovic a ptačích neštovic. Tyto viry slouží jako vektory, které exprimují gen pro prostatický specifický antigen (PSA) a tři kostimulační molekuly – B7.1, ICAM 1 a LFA 3. Mechanismus účinku spočívá v tom, že buňky pacienta jsou po nitrosvalové aplikaci infikovány tímto modifikovaným virem a stanou se tak vhodnými buňkami

prezentujícími antigen, které exprimují jak kostimulační molekuly, tak i nádorový antigen PSA. Vzhledem k tomu, že proti infikovaným buňkám se rozvíjí cytotoxická T-buněčná reakce, mohou tímto způsobem indukované cytotoxické T-lymfocyty následně lyzovat buňky exprimující PSA, tedy nádorové buňky karcinomu prostaty.

Vakcíny na bázi dendritických buněk

Dendritické buňky (DC, dendritic cells) resp. buňky prezentující antigen mají v imunitních pochodech nezastupitelnou roli. Vývoj nových technik kultivace *in vitro* umožnil produkovat velké množství dendritických buněk a jejich progenitorů (monocytů) a poté je znovu aplikovat pacientovi. Podstata metody spočívá v *ex vivo* kultivaci monocytů periferní krve získaných v průběhu leukaferézy. Ze získaných monocytů se v laboratoři připraví nezralé dendritické buňky, které jsou v dalším kroku kultivovány společně s nádorovými antigeny (buď definovanými peptidy, mRNA, apoptotickými buňkami nebo lyzáty nádorových buněk). Pohlcením nádorových antigenů jsou dendritické buňky aktivovány, maturovány a poté jako protinádorová vakcína aplikovány zpět do těla pacienta. Příkladem je vakcína **sipuleucel-T**, která je připravena *in vitro* kultivací dendritických buněk s prostatickou kyselou fosfatázou, která je silně exprimovaná buňkami karcinomu prostaty.

Profylaktické vakcíny sice neléčí onkologické onemocnění přímo, jsou však velmi účinnou formou prevence nádorových onemocnění spojených s viry: např. karcinom děložního čípku (vakcinace proti **papilomaviru**) nebo hepatocelulární karcinom (vakcinace proti hepatitidě B)

Adoptivní imunoterapie

Adoptivní imunoterapie spočívá v aplikaci leukocytů, které jsou aktivovány nebo jinak modifikovány *ex vivo* a posléze podány zpět nemocnému. V adoptivní imunoterapii mohou být použity populace leukocytů autologní i alogenní.

Chimérický antigenní receptor (chimeric antigen receptor, CAR) je rekombinantní T-buněčný receptor připravený fúzí části T-buněčného receptoru a monoklonální protilátky proti zvolenému povrchovému antigenu. Velmi důležitý je přitom fakt, že CAR-T lymfocyty ke své aktivaci nevyžadují vazbu nádorového antigenu na molekuly hlavního histokompatibilního komplexu a díky zabudované monoklonální protilátce se CAR-T lymfocyty naváží selektivně na konkrétní nádorový antigen. Terapie pomocí CAR T-lymfocytů se dnes využívá v léčbě akutní a chronické lymfoidní leukemie nebo folikulárního lymfomu.

Další formu adoptivní imunoterapie představuje **alogenní transplantace** krvetvorných buněk. Využívá se tzv. „reakce štěpu proti nádoru“ (leukemii), která má protinádorový efekt. Nežádoucí je však často současně přítomná „reakce štěpu proti hostiteli“, která je příčinou významné morbidita a mortality.

Pasivní imunoterapie

Princip pasivní imunoterapie spočívá v aplikaci **monoklonálních protilátek cílených proti některým nádorovým antigenům**. Příkladem je trastuzumab (anti-HER2), rituximab (anti-CD20) a cetuximab (anti-EGFR). I když jsou tyto protilátky vnímány především jako cílené inhibitory povrchových receptorů a navazujících signálních kaskád, jejich vazba na příslušný receptor může vyvolat i imunitně zprostředkovanou reakci (např. na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu nebo aktivaci komplementu).

Léky zasahující regulační mechanismy imunitní odpovědi – tzv. imunitní kontrolní body (checkpoint inhibitory):

Imunitní kontrolní body patří mezi mechanismy potřebné k udržení periferní tolerance. Jedním z kontrolních bodů je proteinový receptor **CTLA-4** (cytotoxický T-lymfocytární antigen typu 4), který je fyziologicky exprimován na aktivovaných T lymfocytech. Dalším kontrolním bodem je **PD-1** (receptor programované buněčné smrti č. 1), který exprimován zejména na aktivovaných T-lymfocytech, B-lymfocytech a na buňkách myeloidních. Aktivací těchto kontrolních bodů imunitní reakce dochází k útlumu imunitní odpovědi, což využívají nádorové buňky, které tímto mechanismem unikají kontrole imunitního systému. Inhibicí kontrolních bodů imunitní odpovědi pomocí monoklonálních protilátek dochází k odbrždění a vystimulování protinádorové imunity zprostředkované T-lymfocyty.

Inhibitory kontrolních bodů imunitního systému (anti-PD-1, anti-CTLA-4 a anti-PD-L1 protilátky) jsou dnes běžně používány u řady nádorů. **Ipilimumab** (monoklonální protilátka anti-CTLA-4) je indikován v léčbě metastatického melanomu jako monoterapie nebo v kombinaci s anti-PD-1 protilátkou. Monoklonální anti-PD-1 protilátky (**nivolumab**, **pembrolizumab**) se uplatňují se v léčbě metastazujícího melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu ledviny, skvamózního karcinomu hlavy a krku, uroteliálního karcinomu a Hodgkinova lymfomu.

Literatura

1. Slabý O. et al. *Molekulární medicína*. Galen 2015.
2. Klener P. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. Grada Publishing 2010.
4. Zavadová E. et al. *Onkologická imunologie*. Mladá fronta 2015.
6. Krp DD, Falchook GS. *Handbook of Targeted Cancer Therapy*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
7. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.
8. Pazdur R et al. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, 12th edition CMP Medica.
10. Svoboda M. et al. *Nové léky v onkologické praxi 2015/2016*. Ambit Media 2016, dostupné elektronicky na www.noveleky.cz

11. Hanahan D et al. *Cell* 2011;144(5):646–74.
12. Adam Z. et al. *Obečná onkologie. Galen* 2011.
13. Khleif SN et al. *Skeel's Handbook of Cancer Therapy*.
14. Büchler T et al. *Obečná onkologie. Maxdorf* 2019.

Nežádoucí účinky protinádorových léčiv

Jiří Šedo

Úvod

Prakticky všechna protinádorová léčiva mají s ohledem na mechanismus svého působení celou řadu nežádoucích účinků. To platí nejen pro klasická konvenční cytostatika, ale také pro modernější cílené preparáty, u kterých je ale profil nežádoucích účinků v mnohém odlišný.

V rámci protinádorové léčby jsou podávány kombinace a dávky léčiv, které mohou vést až k život ohrožujícím stavům a komplikacím (např. sepse při neutropenii nebo krvácení při trombocytopenii). Systematické hodnocení závažnosti nežádoucích účinků a jejich aktivní profylaxe a léčba jsou proto nedílnou součástí komplexní onkologické péče.

Většina závažných toxických účinků je závislá na dávce protinádorového léku (ale jsou i podstatné výjimky). Díky důsledné prevenci a léčbě nežádoucích účinků tak můžeme při léčbě dosáhnout vyšší dávkové intenzity a tím i větší účinnosti terapie. Velmi obecně lze říci, že u kurativní či adjuvantní terapie často pokračujeme v intenzivní léčbě i v případě výskytu závažných reverzibilních nežádoucích účinků, protože dostatečná intenzita terapie je často jedinou nadějí na úplné vyléčení pacienta. Naopak v paliativní terapii často volíme strategii zaměřenou na udržení maximální kvality života nevléčitelně nemocných pacientů, proto v případě na dávce závislých nežádoucích účinků neváháme dávkovou intenzitu individuálně upravovat (snížením jednotlivé dávky nebo prodloužením dávkového intervalu).

Klasické nežádoucí účinky většiny konvenčních cytostatik:

- hematologická toxicita (myelotoxicita),
- gastrointestinální toxicita,
- únava.

Specifické nežádoucí účinky (pouze některých protinádorových léků):

- nefrotoxicita (např. cisplatina, metotrexát, ...),
- urotoxicita (cyklofosfamid, ifosfamid),
- kardiotoxicita (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, trastuzumab ...),
- neurotoxicita (paklitaxel, docetaxel, oxaliplatina, vinkristin...),
- pneumotoxicita (bleomycin, everolimus, ...),

- hepatotoxicita (dakarbazin, irinotekan, pazopanib, vemurafenib, T-DM1, regorafenib, lapatinib, imatinib),
- kožní toxicita (5-fluorouracil, cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib...),
- akutní infusní reakce (oxaliplatina, karboplatina, paklitaxel, cetuximab, rituximab),
- nežádoucí účinky imunoterapie (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, ...).

V onkologii obvykle používáme pro nežádoucí účinky termín toxicita. Pro usnadnění komunikace a možnost porovnání mezi jednotlivými onkologickými centry používáme tzv. stupně toxicity. Grade 1 označuje nejnižší stupeň toxicity, grade 4 pak stupeň nejzávažnější. Příklady takového škálování ukazuje tabulka č. 1.

Tab. č. 1 Stupně („grading“) toxicity protinádorové léčby

Grade	0	1	2	3	4
		lehká	mírná	závažná	velmi závažná/ život ohrožující
Neutropenie <i>Počet granulocytů (neutrofilů)</i> ($\times 10^9/l$)	>2,0	1,5 –2	1,0–1,49	0–0,99	<0,5
Trombocytopenie <i>Počet trombocytů</i> ($\times 10^9/l$)	>150	7–150	50–74	25–49	<25
Anémie <i>Koncentrace hemoglobinu (g/l)</i>	>130	100–129	80–99	49–80	Život ohrožující anémie
Zvracení <i>Počet epizod za 24 h</i>	žádné	1–2	3–5	Více než 6 epizod	Život ohrožující
Průjem <i>Počet epizod nad zvyklý počet stolic za 24 h</i>	žádný	≤3	4–6	≥7	Život ohrožující

Hematologická toxicita

Hematologická toxicita, někdy též označovaná jako myelotoxicita, je společným nežádoucím účinkem většiny konvenčních cytostatik. Spíše vzácněji se s ní můžeme setkat i u některých preparátů cílené léčby, ačkoliv většinou nedosahuje takové závažnosti jako u klasických cytostatik. Nicméně například u nově nastupujících léčiv ze skupiny PARP-inhibitorů (*olaparib*, *veliparib*) jde často o limitující nežádoucí účinek.

Myelotoxicita má obvykle silnou závislost na podávané dávce, proto jí můžeme předcházet redukcí dávek cytostatik. V případě neutropenie pak ještě můžeme snížit rizika spojená s neutropenií aplikací tzv. „růstových faktorů“, preparátů stimulujících kolonie granulocytů (zkratka G-CSF, nejčastěji filgrastim). Pokles počtu neutrofilů a trombocytů nenastává ihned po podání cytostatika, ale většinou až s odstupem cca 7–10 dní po jeho podání. Důvodem je fakt, že nejtoxičtější jsou cytostatika pro dozrávající či nezralé

krevní elementy a skutečný pokles v periferním krevním obraze sledujeme až tehdy, když jsou z cirkulace na konci své životnosti odstraňovány vyzrálé neutrofily a trombocyty. Až v tomto momentu se totiž projeví absence „mladší generace“ buněčných elementů.

Leukopenie/neutropenie

Jde o nejčastější a často limitující nežádoucí účinek klasických konvenčních cytostatik. Prakticky vždy je závislý na dávce cytostatika. Pacienta ohrožuje vysokým rizikem rozvoje infekce a rychlou progresí infekce do život ohrožujícího septického stavu.

Febrilní neutropenie (FN)

je stav spojený s vysokým rizikem úmrtí definovaný kombinací dvou faktorů:

- jednorázový vzestup tělesné teploty nad 38,3 °C nebo vzestup teploty nad 38 °C po dobu nejméně jedné hodiny (definice z různých zdrojů se mírně liší),
- neutropenie s počtem neutrofilů méně než $0,5 \times 10^9/l$ a/nebo s hladinou vyšší, u které však předpokládáme rychlý pokles pod výše uvedenou úroveň.

FN je třeba považovat za závažný stav, spojený s vysokou mortalitou, a to především na pracovištích, kde s léčbou FN není dostatečná zkušenost. Riziko mortality může být sníženo na jednotky procent v případě systematického dodržování doporučených postupů pro její management.

Vstupní vyšetření zpravidla zahrnuje:

- fyzikální vyšetření včetně vyšetření tlaku krve, saturace apod.,
- vyšetření krevního obrazu, základní biochemické vyšetření včetně CRP a dalších markerů zánětu (prokalcitonin, ...), vyšetření moče, RTG hrudníku,
- kultivační vyšetření: hemokultury, moč, případně stěr z krku, nosu, ran apod.

Zásady klinického managementu febrilní neutropenie

- Hospitalizace je až na výjimky nutná, v domácím prostředí může probíhat pouze u pacientů s nízkým rizikem. V případě známek oběhové nestability či jiných komplikací je nutná monitorace na JIP.
- Zahájení antibiotické (ATB) terapie bez odkladu (tedy empiricky, bez vyčkávání na výsledek mikrobiologických vyšetření).
- V ATB terapii se řídíme doporučeními specifickými pro FN, zpravidla je nutná dvojkombinace ATB.

- U pacientů s vysokým rizikem jsou doporučována ATB s antipseudomonádovou aktivitou (např. cefepim, piperacilin-tazobactam, meropenem). Podle míry rizika a specifických klinických okolností přidáváme do kombinace aminoglykosid (amikacin nebo gentamicin) nebo ATB proti G+ kokům (např. vankomycin).
- Při přetrvávání FN u pacientů s vysokým rizikem nebo při průkazu mykotické infekce přidáváme antimykotika (např. amfotericin B, voriconazol, caspofungin).
- Empirickou ATB terapii upravujeme podle klinické odpovědi a případného pozitivního výsledku mikrobiologického vyšetření.
- Od počátku je nutná izolace pacienta a zvýšený hygienický režim.
- Je třeba dbát na dostatečnou hydrataci (většinou parenterální).
- Nutná je i pravidelná monitorace vitálních funkcí – TK, TF, diurézy.
- Zvažujeme podání růstových faktorů (G-CSF: filgrastim apod.).

Rekombinantní růstové faktory (např. filgrastim)

Rekombinantní humánní růstový faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) je určen k mobilizaci periferních kmenových (progenitorových) buněk.

Indikace jsou následující:

- profylaxe febrilní neutropenie (aplikujeme před očekávaným poklesem neutrofilů k zabránění poklesu jejich hladiny pod kritickou úroveň),
- zkrácení doby trvání neutropenie.

Růstové faktory jsou dostupné také v pegylované formě s delší dobou uvolňování (pegfilgrastim).

Z nežádoucích účinků se setkáváme nejčastěji s chřipkovitými příznaky (tzv. Flu-like syndrom), které zahrnují bolesti svalů, kloubů, zad, subfebrilie a další.

Trombocytopenie

Častý nežádoucí účinek ohrožující pacienta krvácením.

Nejčastější místa krvácení u onkologických pacientů:

- krvácení do GIT,
- krvácení z močového traktu (zvláště u pacientů s jeho postižením),
- krvácení do mozku (obzvláště v případě přítomnosti mozkových metastáz),

- krvácení z nádoru či metastázy v jakékoliv lokalizaci.

Profylaxe a terapie

Na rozdíl od neutropenie nelze v případě trombocytopenie využít aplikace růstových faktorů, proto je důležité nastavit správně dávku chemoterapie tak, aby k rizikovému poklesu trombocytů, pokud možno nedošlo. Ne vždy je to však z hlediska léčebné strategie možné. V případě, že dojde k poklesu trombocytů nebo přímo ke krvácení, je často nutné indikovat substituci trombocytů od dárce. Zde je třeba upozornit na to, že životnost trombocytů je ve srovnání s erytrocyty kratší, pohybuje se v rozmezí 3–10 dnů. To znamená, že v případě neobnovení vlastní krvetvorby pacienta jsou nutné substituce opakovaně. Zásoby těchto krevních derivátů bývají často omezené už s ohledem na to, že dárceství trombocytů je ve srovnání s dárcestvím erytrocytů v mnoha ohledech podstatně náročnějším procesem.

Indikace substituce trombocytů

- Klinicky zřejmé krvácení u pacienta s výraznější trombocytopenií (určujeme individuálně).
- Prevence krvácení u asymptomatického pacienta s hlubokou trombocytopenií (zvažujeme zpravidla při hladině trombocytů pod $10 \text{ tis} \times 10^9/\text{l}$, opět individuálně).
- Prevence krvácení u pacienta před plánovaným chirurgickým výkonem.

Anémie

Anémie se u onkologických pacientů vyskytuje velmi často a na jejím rozvoji se většinou podílí více faktorů, nikoliv pouze toxicita podávané chemoterapie. Erytrocyty mají oproti trombocytům a neutrofilům výrazně delší generační čas (cca 120 dnů) a tudíž k jejich poklesu dochází mnohem pomaleji. U nádorových pacientů jde zpravidla o typ anémie spojený s chronickým onemocněním (mikrocytární anémie spojená s redistribucí železa a s vysokou hladinou ferritinu), případně u pacientů s krvácením z nádoru o anémii poztrátovou.

Management anémie

Přístup k řešení anémie závisí na celkovém klinickém kontextu: na hladině hemoglobinu, klinické závažnosti anemického syndromu, na přidružených onemocněních, která jsou spojena s většími nároky na počet erytrocytů a hladinu hemoglobinu (např. u pacientů s ICHS, CHOPN nebo cévním onemocněním mozku bychom v průběhu léčby měli udržovat hladinu hemoglobinu nad 100 g/l) a také na rychlosti s jakou potřebujeme dosáhnout úpravy.

Možnosti řešení anemie:

- substituce železa, folátu nebo vitamínu B12 v případě průkazu jejich deficitu (k úpravě počtu erytrocytů a vzestupu Hb dochází během několika týdnů),
- transfuze erytrocytárních koncentrátů (podání 1 transfuzní jednotky obvykle vede k okamžitému navýšení hladiny Hb přibližně o 10 g/l),
- podávání erythropoetinu (ke zvýšení hladiny Hb o 10 g/l obvykle dochází za několik týdnů).

Gastrointestinální toxicita

Nevolnost a zvracení

Nevolnost (nauzeu) můžeme definovat jako pocit nutkání na zvracení. Jde zpravidla o velmi nepříjemný pocit vedoucí ke značnému distresu pacienta. Nauzeu je nutné odlišovat od nechutenství, které je spíše typické odporem k jídlu či pocitem plnosti a nauzeu zpravidla jen doprovází. Odlišení je důležité především z hlediska terapeutického přístupu. Zatímco nauzeu můžeme kauzální farmakologickou terapií ovlivnit (antiemetika), nechutenství je farmakologicky ovlivnitelné pouze velmi obtížně. Antiemetika často v léčbě nechutenství nepomáhají – můžeme se sice pokusit o ovlivnění nechutenství progestiny nebo kortikoidy, ale jejich užití je spojeno se zvýšeným rizikem závažných komplikací (tromboembolismus atd.).

Zvracení je komplexní neuromuskulární reflex, kterému zpravidla předchází nauzea. Existují však i specifické situace, kdy může vomitus nastoupit bez předchozí nauzey (typicky u nitrolební hypertenze způsobené mozkovými metastázami).

Velká část cytostatik může za určitých okolností způsobit vznik nevolnosti či zvracení. Existují však mezi nimi významné rozdíly, co do jejich emetogenního potenciálu. Podle něj řadíme cytostatika do několika skupin (viz tabulka č. 2).

Tab. č. 2 Klasifikace emetogeneze cytostatik (příklad)

Vysoce emetogenní	Středně emetogenní	Nízce emetogenní	Minimálně emetogenní
Cisplatina	Oxaliplatina	Etoposid	Vinkristin
Cyklofosfamid	Karboplatina	Gemcitabin	Vinblastin
Dakarbazin	Irinotekan	Fluorouracil, kapecitabin	Bleomycin
Karmustin	Ifosfamid	Mitomycin	Vinorelbin
	Doxorubicin	Paklitaxel	

	Epirubicin	Docetaxel	
--	------------	-----------	--

Chemoterapií indukovaná nauzea a zvracení (CINV)

Z hlediska časového vztahu nevolnosti a zvracení k podání protinádorové léčby obvykle CINV dělíme na:

- **Akutní** – 24 h od zahájení protinádorové léčby.
- **Opožděné** za 24–120 h (výjimečně i déle).
- **Anticipační** – před zahájením dalšího cyklu léčby.
- **Průlomové** – vzniká i přes optimální antiemetickou premedikaci.
- **Refrakterní** – přetrvává i přes opakované podání antiemetik.

Zatímco akutní forma CINV je spojená dominantně s aktivací chemorecepční spouštěcí zóny a na jejím vzniku se významně podílí serotoninové receptory, u opožděné formy zvracení je patofyziologický mechanismus ne zcela jasný a je i hůře ovlivnitelná farmakologicky (předpokládá se převažující podíl dopaminergního systému). Jednoznačně však platí, že adekvátní farmakoterapie ještě před nastoupením nauzey (zpravidla ještě ve fázi premedikace před chemoterapií) či aplikace potentních antiemetik při výskytu nauzey je nejlepším způsobem, jak předcházet opožděným či refrakterním formám CINV. Doporučení pro volbu antiemetické profylaxe v závislosti na emetogenicitě podané léčby je uvedena v následujících tabulkách:

Tab. č. 3 a 4 Profylaxe nevolnosti a zvracení – převzato z: Kiss et al., *Modrá kniha České onkologické společnosti, Masarykův onkologický ústav 2020, Brno*

Profylaxe nevolnosti a zvracení po jednodenní středně emetogenní chemoterapii (MEC)		
Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5-HT ₃ inhibitor	palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o. nebo ondansetron 16 mg p.o. nebo 8–12 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v.	0
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–3
± NK ₁ inhibitor	aprepitant 125 mg p.o.	80 mg p.o. dny 2–3
± benzodiazepin	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		
Profylaxe nevolnosti a zvracení po jednodenní vysoce emetogenní chemoterapii (HEC)		
Medikace	Akutní fáze (den 1)	Opožděná fáze
5-HT ₃ inhibitor (setron)	ondansetron 16–24 mg p.o. nebo 8–16 mg i.v. nebo granisetron 2 mg p.o. nebo 1 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v. nebo 0,5 mg p.o.	0
NK ₁ inhibitor	aprepitant 125 mg p.o. nebo netupitant 300 mg	aprepitant 80 mg p.o. dny 2–3
+ kortikosteroid	dexametazon 12 mg p.o. nebo i.v.	8 mg p.o. nebo i.v. dny 2–4
± olanzapin	5–10 mg p. o.	5–10 mg p.o. dny 2–4
± benzodiazepin*	alprazolam 0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.	0,25–0,5 mg p.o. po 6 hod.
± inhibitor H ₂ receptorů nebo inhibitor protonové pumpy		

*nesmí se kombinovat s olanzapinem

Pro přehlednost přikládáme i přehled vybraných antiemetik dostupných na našem trhu v následující tabulce podle skupin. Některé přípravky jsou hrazené pouze u pacientů v souvislosti s podáním chemoterapie, některé však lze využít i v jiných indikacích.

Tab. č. 5 Přehled vybraných antiemetik podle skupin

Skupina	Přípravek	Dávkování a způsob podání
Ovlivnění D2 (dopaminových) receptorů	metoklopramid	10–20 mg 3× denně, p. o., i. v.
	triethylperazin	6,5 mg 3× denně i. v., p. r., p. o.
	haloperidol	0,5–1 mg každých 6–12 hod., p. o., i. m.
Ovlivnění 5-HT3 (serotoninových) receptorů	ondansetron	8 mg 3× denně, p. o., s. l., i. v., p. r.
	palonosetron	250–500 ug 1× za 5 dní, i. v., p. o. podání
Nová antipsychotika	olanzapin	5–10 mg 1× denně, s. l., p. o. i. i. v.
Ovlivnění NK-1 (neurokininových) receptorů	aprepitant	D1 125 mg, D2-3 80 mg denně, tablety p. o.
	netupitant	t. č. dostupný ve fixní kombinaci v tbl. s palonosetronem
Kortikosteroidy	dexamethazon	8 mg 1× denně, i. v., p. o.
Anxiolytika	alprazolam	0,25 mg–0,5 mg 3–4× denně, p. o.
	bromazepam	1,5 mg á 8 h 3–4× denně p. o.

Průjem

Průjem je častým nežádoucím účinkem některých klasických cytostatik (např. **irinotekan**, **kapecitabin**) i některých nových cílených preparátů. Vzniká poškozením střevního epitelu způsobujícím poruchu resorpce a je rizikový především kvůli ztrátám vody a iontů, které při protrahovaných průjmech někdy mohou vést až k malnutrici.

Terapie toxické enterokolitidy:

- dietní opatření,
- rehydratace a iontová substituce (zejména Na, K, Cl),
- hypomotilika (loperamid, diphenoxylát) ke zpomalení střevní pasáže,
- analoga somatostatinu (oktreotrid),
- parenterální výživa u závažných případů s rizikem malnutrice.

Dysbalance střevní mikroflóry je zpravidla až sekundární, přesto nelze vyloučit přechod původně cytostatikem vyvolané enterokolitidy například až do nebezpečné formy klostridiové kolitidy spojené přemnožením *Clostridium difficile* s produkcí nebezpečného enterotoxinu. Zde je pak v případě potvrzení infekce na místě i adekvátní antibiotická terapie.

Mukozitida

Záněty sliznice nejčastěji v oblasti dutiny ústní a krku se projevují nejčastěji formou afekcí lidově nazývaných afty. Někdy však mohou přecházet v závažné formy s plošným postižením sliznic nebo s tvorbou ulcerací. Opět se jedná o toxicitu typickou pro řadu klasických cytostatik (*5-fluorouracil a další*), ale i pro některá cílená léčiva.

Terapie mukozitidy v oblasti dutiny ústní a krku:

- zvýšení orální hygieny,
- omezení rizikových potravin,
- orální antiseptika (např. Tantum Verde, Corsodyl),
- ošetření afekcí topickými preparáty,
- analgetika, výplachy dutiny ústní anestetikem (ředěný mesocain),
- při kombinaci se soorem perorální antimykotika (intrakonazol, flukonazol, clotrimazol),
- rehydratace a parenterální výživa u nejzávažnějších případů.

Únava

Únava je velmi často průvodním jevem nádorového onemocnění jako takového. Kromě toho ji ale pacienti také často udávají několik dnů po podání klasických cytostatik. Jde o zcela nespecifický nežádoucí účinek cytostatické léčby, bohužel ale i velmi výrazný a mnohdy i limitující nežádoucí účinek léčiv cílených.

V klinické praxi je třeba dbát na diferenciální diagnostiku příčin únavy. Únava sice sama o sobě léčitelná není, ale může mít celou řadu řešitelných příčin. Těmi mohou být například porucha spánku, anémie, malnutrice, poruchy funkce štítné žlázy apod.

Nefrotoxická

Cisplatina

Zatímco renální toxicita je při léčbě tímto oblíbeným cytostatikem velmi častá, u karboplatiny je riziko podstatně nižší a v případě oxaliplatiny jde pouze o raritní případy.

Nefrotoxická cisplatiny je způsobena velmi komplexním mechanismem. Léčba cisplatinou může být provázena snížením glomerulární filtrace, ale také dospět až k úplnému renálnímu selhání.

Výrazného snížení rizika toxického poškození ledvin můžeme dosáhnout aplikací masivní hydratace (3–4 litry tekutin i.v. za den) den před a po podání cytostatika ve spojení s forsírovanou diurézou pomocí aplikace manitolu.

Metotrexát

Aplikace vysokodávkovaného metotrexátu je vysoce riziková s ohledem na možnost precipitace metotrexátu v tubulech při sníženém pH, kdy může dojít velmi rychle k renálnímu selhání. Podání metotrexátu ve vysokých dávkách proto musí být provázeno kontinuální alkalizací moči pomocí intravenózního podání roztoku bikarbonátu společně s masivní hydratací.

Tumor lysis syndrom (TLS)

TLS není komplikací specifickou pro konkrétní cytostatikum. Vzniká v důsledku rychlého rozpadu velkého množství nádorových buněk po aplikaci účinného cytostatika, při kterém se do krve uvolní velké množství nitrobuňkových iontů vedoucí k hyperkalémii a hyperfosfatémii. Kromě toho však v důsledku katabolismu velkého množství DNA vzniká i hyperurikémie, která je pak hlavní příčinou akutního poškození ledvin.

Největší riziko vzniku TLS je při první aplikaci cytostatika u rozsáhlých chemosenzitivních nádorových onemocnění, což vidíme nejčastěji u hematologických onemocnění, u nádorů varlat, malobuněčných plicních nádorů, a i výjimečně i u dalších solidních nádorů.

Postižení ledvin u TLS lze předcházet především masivní hydratací a redukcí úvodních dávek cytostatika.

Až třetí v řadě je pak použití **rasburikázy** – enzymu, který má potenciál eliminovat nadbytečnou kyselinu močovou z krve. Profylakticky lze taktéž využít **allopurinol** či nový lék **febuxostat**, který přinesl nadějně výsledky v klinických studiích (podrobněji viz kapitola Akutní stavy v onkologii).

Urotoxická

V dnešní době již poměrně málo vídaný projev toxicity. Detoxifikace cyklofosfamidu a ifosfamidu je provázena vznikem jejich metabolitu **akroleinu**. Ten se při vylučování ledvinami dostává do moči a působí toxicky na urotel – vzniká tzv. hemoragická cystitida, která se projevuje v první řadě právě hematurií. Prevencí je opět především výrazná intravenózní hydratace a také před a po podání cytostatika aplikace **mesny**, která na sebe toxický akrolein naváže.

Kardiotoxická

Celá řada cytostatik včetně moderních cílených léčiv může být provázena kardiotoxicitou způsobenou různými mechanismy.

V klinické praxi se setkáváme nejčastěji s kardiomyopatií způsobenou podáním antracyklinů (**adriamycin** = **doxorubicin**, **epirubicin**, **daunorubicin**), která je způsobena především tvorbou volných kyslíkových radikálů v srdečním svalu. Je často ireverzibilní a může vést až k fatálnímu srdečnímu selhání. Toxicita preparátů se může projevit i s velkým časovým odstupem (např. za 10 či 20 let po léčbě) formou chronického srdečního selhání, a proto je nutné u pacientů s anamnézou užívání antracyklinů kardiální funkce kontrolovat i po skončení terapie.

Ve zvlášť vysokém riziku chronického srdečního selhání jsou ženy léčené pro nádor prsu. Můžeme se u nich totiž setkat s kumulací až tří různých kardiotoxických faktorů. Především jde právě o antracykliny, které jsou u nádorů prsu pro svoji efektivitu součástí většiny adjuvantních a neoadjuvantních režimů, své využití mají však i v paliativní terapii. V případě nádorů prsu se zvýšenou expresí HER2 receptorů pak využíváme i moderní cílenou terapii **trastuzumabem**. Ačkoliv poškození srdečního svalu způsobené trastuzumabem je většinou reverzibilní, jeho užití v kombinaci s antracykliny dále významně zvyšuje riziko srdečního selhání.

Třetím faktorem je adjuvantní **radioterapie**, která může rovněž zvyšovat riziko srdečního selhání a ischemické choroby srdeční v závislosti na dávce záření, kterému je srdce vystaveno. Projevuje se často až s odstupem několika dekád po dokončení ozáření. U jednostranných nádorů prsu se vzhledem k anatomickému uspořádání často nelze ozáření srdce vyhnout, proto se postupně rozšiřují speciální ozařovací techniky jako např. radioterapie omezená pouze na fázi nádechu (tzv. breath-hold technique).

Některá cytostatika mohou působit rovněž pro-arytmogenně. Jedná se jednak o nespecifický nežádoucí efekt klasických cytostatik, ale i nejnovějších tyrosin-kinázových inhibitorů (**crizotinib**, **vandetanib** a další), u nichž je popisováno časté prodloužení intervalu QTc, které může vést až k fatální arytmii typu "torsades de pointes".

5-fluorouracil a jeho perorální prodrug **kapecitabin** mohou navíc způsobovat spasmy koronárních cév podobné atace infarktu myokardu, potíže však ustoupí ihned po předrušení aplikace léčiva a následně provedená koronarografie ukazuje zcela negativní nález.

Neurotoxicita

Podání některých konvenčních cytostatik je provázeno v praxi mnohdy velmi často limitující neurotoxicitou. Z klasických cytostatik jde např. **paklitaxel** nebo **oxaliplatinu**, u kterých je určitý stupeň neurotoxicity přítomný u velké většiny pacientů. Z modernějších preparátů jde např. o bortezomib.

Projevy neurotoxicity mohou být velmi variabilní. Neurotoxicita se nejčastěji u zmíněných preparátů projevuje formou **periferní senzorické neuropatie**, kdy nemocní udávají typicky pocity brnění (parestezie) nebo ztráty citlivosti (hypestezie) zpočátku na konečcích prstů rukou i nohou, postupně se však mohou rozšiřovat proximálně, postihují propriocepci, jsou často ireverzibilní a pokud není léčba cytostatikem včas ukončena, mohou vést například až k úplné imobilizaci pacienta.

U **paklitaxelu** se kromě popsané periferní neuropatie můžeme setkat i s velmi nepříjemnými neuropatickými difuzními bolestmi svalů, nejčastěji v proximálních částech dolních končetin a zad, a to již i při prvním podání cytostatika.

Centrální neurotoxicita je vzácným až raritním úkazem, který je popisován u celé řady dalších cytostatik.

Pneumotoxicita

Pneumotoxicita je poměrně vzácným nežádoucím účinkem cytostatik.

Z klasických cytostatik stojí za zmínku především **bleomycin**, který je užíván v léčbě Hodgkinských lymfomů a germinálních nádorů. Především u pacientů s preexistujícím postižením plic je riziko závažné pneumotoxicity vysoké. Projevuje se zpravidla ve formě intersticiálního pneumonitidy a plicní fibrózy. Při léčbě bleomycinem je potřeba vyvarovat se zvláště radioterapie na oblast plic, která je sama o sobě také provázená podobným typem pneumotoxicity.

Stále častěji se však zřejmě budeme setkávat s pneumotoxicitou moderních cílených preparátů. Kromě autoimunitní pneumonitidy u imunoterapie jde například o **everolimus** a **temsirolimus**, které mohou způsobit intersticiální pneumonitidu. Pneumonitida a také tvorba hrudních výpotků je velmi častým nežádoucím účinkem **dasatinibu** a někdy taktéž **imatinibu**.

Hepatotoxicita

Ačkoliv podání většiny cytostatik do jisté míry játra zatěžuje, hepatotoxicita jako taková je relativně méně zastoupeným nežádoucím účinkem, na který je třeba u některých cytostatik pamatovat (např. steatóza jater po irinotekanu nebo sinusoidální dilatace po oxaliplatině). Z hlediska závažnosti se můžeme setkat s reakcemi na škále od pouhé elevace jaterních enzymů (transamináz, obstrukčních enzymů a bilirubinu) až po jaterní selhání. Mechanismus hepatotoxického poškození je velmi rozdílný a přesahuje rámec tohoto učebního textu.

Kožní toxicita

Kožní toxicita může mít celou řadu podob, které jsou často specifické pro jednotlivá konkrétní cytostatika. Zvláště rozmanité jsou kožní nežádoucí účinky cílených preparátů.

Níže jsou vybrány pouze ty nejčastější a klinicky nejvýznamnější.

Alopecie (plešatost)

Je při podání klasických konvenčních cytostatik častá, zdaleka se však nevyskytuje u všech cytostatik.

Hand and Foot syndrom (H-F syndrom)

H-F syndromem se rozumí změny kůže na dlaních rukou a ploskách nohou, které nejčastěji doprovází léčbu perorálním kapecitabinem nebo i (méně často) samotným 5-fluorouracilem. Vzácněji se můžeme setkat s H-F syndromem u jiných konvenčních cytostatik.

Kůže v inkriminovaných lokalitách je suchá, zarudlá, s hyperkeratózou, olupuje se, časté jsou deskvamace, někdy i puchýře, krvácení a ragády vedoucí k významnému zhoršení kvality života.

Po užití některých cílených léčiv (*regorafenib*, *sorafenib*, *vemurafenib* a další) můžeme sledovat reakce na rukou i nohou, které se svým charakterem od klasického HF syndromu liší – typická je pro ně především tvorba hyperkeratóz – často až excesivních puchýřů v místech největšího tlaku na kůži, což může u vyjádřených forem přinést výrazné omezení mobility pacienta.

Akneiformní exantém (papulopustulózní exantém)

Provází zpravidla léčbu moderními preparáty cílenými proti EGFR. Nejčastěji jde o monoklonální protilátky ***cetuximab*** a ***panitumumab*** požívané v paliativní terapii nádorů kolorekta, méně často také o ***erlotinib*** a ***gefitinib*** v léčbě nádorů plic.

Pojem „akneiformní“ napovídá, že se jedná o vizuálně stejný typ lézí, které jsou typické pro léta dospívání. Ačkoliv tyto léze vznikají zcela jiným mechanismem, lokalizace je stejná – typicky nejvíce

v obličeji a v trojúhelníku mezi rameny a processus xiphoideus (seborrhoická lokalizace), ale může se objevit také ve křtici a na celé horní polovině trupu. Nezřídka jsou u těchto preparátů přítomny i další formy kožní toxicity, například velmi bolestivé ragády konečků prstů, obtížně se hojící paronychia apod. Zvláště postižení obličeje často pro řadu nemocných znamená výraznou limitaci v sociální oblasti.

Paravenózní únik cytostatik

Některá cytostatika mohou v případě paravenózní aplikace způsobit rozsáhlé nekrózy kůže i hlubších vrstev podkožní tkáně. Jedná se především o **doxorubicin**, **mitomycin** a další. Celá řada dalších cytostatik pak může působit při paravenózní aplikaci jako iritans.

Jiným mechanismem dochází ke změnám zbarvení kůže při aplikaci **5-fluorouracilu (5-FU)**, kdy při aplikaci cytostatika do periferní žíly vznikají často velmi nepříjemné flebitidy. Alternativou je místo 5-FU využít jeho perorální prodrug kapecitabin, ale i ten má svoje limitace a nežádoucí účinky třeba právě ve formě výše uvedeného H-F syndromu nebo průjmů.

Žilní vstupy k aplikaci chemoterapie

Z výše uvedených důvodů je často nezbytné k aplikaci cytostatik zajistit bezpečný přístup do centrálního žilního řečiště, který je možné využívat dlouhodobě po dobu podávání chemoterapie.

Pro účely opakované aplikace chemoterapie (CHT) je nejrozšířenější tzv. **intravenózní port**, ale jsou dostupné i jiné alternativní přístupy – viz tabulka č. 6.

Tab. č. 6 Přehled žilních přístupů

Typ zařízení	Způsob zavedení	Použití
Implantabilní intravenózní port	Implantace v lokální anestezii (pod kontrolou RTG, nebo UZ a EKG navigací) do podkoží v oblasti podklíčku ev. na paži. Systém komůrky velikosti desetikoruny s gumovou horní částí a hadičkou zavedenou obvykle do v. subclavia. Před aplikací CHT speciální pravoúhle zahnutou jehlou propíchneme kůži nad portem, jehla projede přes gumový kryt a zarazí se o kovové dno komůrky.	Většinou u dlouhodobé terapie přesahující 6 měsíců.
PICC (peripherally implanted central catheter)	Přes periferní žílu (v. basilica či v. cephalica) zavedený katetr až do centrální žíly (v. subcl. či v. cava sup.). Konec katetru je vyvedený a uchycený ke kůži na paži.	Dlouhodobá terapie nepřesahující 1 rok. Nutná péče o katetr + pravidelné převazy, aby nedošlo k infekci.

Tunelizované centrální žilní katetry	Katetr zavedený do centrálního řečiště, část katetru je tunelizován v podkoží.	Dlouhodobější terapie zpravidla přesahující 6 týdnů
Midline katetr	8–20 cm dlouhý katetr zavedený pod UZ kontrolou do v. basilica nebo v. brachialis	Terapie v řádu týdnů

Akutní infuzní reakce

Reakce na podání infuze cytostatika jsou často označovány paušálně jako „alergické“ ačkoliv jejich patofyziologický podklad může být různorodý. Závažnost reakcí může být na stupnici od těch nejlehčích reakcí, které je možné eliminovat zpomalením aplikace cytostatika, až po fatální anafylaktické reakce vedoucí k úmrtí, na které se v této kapitole zaměříme.

Anafylaktické reakce

K anafylaktické reakci může dojít při aplikaci některých monoklonálních protilátek ale i u klasické chemoterapii.

Z konvenčních cytostatik jde především o platinové deriváty (nejčastěji **oxaliplatina a karboplatina**), dále pak o **paklitaxel, docetaxel a etoposid**, ačkoliv zde způsobují reakci obvykle ne samotná cytostatika, ale spíše vehikula, ve kterých jsou cytostatika naředěna a která zajišťují jejich stabilitu.

Z monoklonálních protilátek jde v případě solidních nádorů nejčastěji o **cetuximab** – chimérickou protilátku používanou v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, u hematologických onemocnění pak nejčastěji **rituximab** využívaný v léčbě B-buněčných proliferací.

Anafylaxe se projevuje známými symptomy: kašlem, dušností, pocitem sufokace, tachykardií, hypotenzí (někdy však naopak hypertenzí), nevolnostmi, křečemi břicha, rozostřeným viděním atd.

Především kožní symptomy jako je urtika, angioedém obličeje, očních víček a rtů, svědění a erytém jsou spolu s bronchospasmem a hypotenzí často těmi nejspecifičtějšími ukazateli skutečné anafylaktické reakce, které musí být promptně odlišeny od jiných hypersenzitivních infuzních reakcí a musí být provázeny okamžitou aktivací všech dostupných prostředků k odvrácení hrozícího fatálního průběhu.

Z medikamentů při výskytu anafylaktické reakce užíváme:

- **adrenalin** (počáteční dávka u závažných reakcí zpravidla 0,5 mg i. m. nebo i. v., 1 ampuli obsahující 1 mg adrenalinu zpravidla ředíme do 10 ml fyziologického roztoku),
- **antihistaminika** (např. bisulepin/Dithiaden/ 1–2 mg v 10 ml 5% glukózy pomalu i. v.),
- **kortikoidy** (například Hydrocortison 200 mg ve 20 ml fyziologického roztoku i. v.),

Vzniku anafylaktické reakce je možno částečně předcházet dostatečnou premedikací kortikoidy a antihistaminiky. V případě cetuximabu je však pro vyšší frekvenci anafylaktických reakcí v některých nemocnicích doporučována první aplikace léčiva za hospitalizace nebo i přímo na jednotce intenzivní péče.

Nežádoucí účinky imunoterapie

Prolomení tolerance imunity proti nádoru, které využíváme v léčbě tzv. **check-point inhibitory** (*ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab*) může být provázeno i nežádoucím prolomením tolerance vůči tělu vlastním tkáním, což vede k vedlejším účinkům, které svým charakterem odpovídají autoimunitním onemocněním. Tímto se nežádoucí účinky moderní imunoterapie zcela zásadně odlišují od nežádoucích účinků klasických cytostatik i cílené léčby.

Nežádka se u těchto látek setkáváme i s život ohrožujícími stavy, přitom symptomatologie může být zpočátku velmi nenápadná. Proto je při řešení toxicity u pacientů léčených moderní imunoterapií obzvláště nutná kooperace s onkologem, který má s tímto typem léčby dostatečné zkušenosti.

Nejčastější nežádoucí účinky check-point inhibitorů:

- kožní toxicita (vyrážka, svědění kůže),
- enterokolitida (průjmy, bolesti břicha, krev ve stolici, perforace trávicí trubice),
- endokrinopatie (projevy hypofyzitidy a tyreoiditidy, insuficience nadledvin),
- hepatopatie (elevace jaterních enzymů, projevy AI hepatitidy),
- plicní toxicita (pneumonitis).

Imunitní systém však může napadnout prakticky jakýkoliv orgán v těle (srdce, ledviny, nervový systém, oči, hematopoetický systém a další). Nežádoucí účinky se mohou objevit i s odstupem několika týdnů až měsíců po ukončení léčby.

Léčba

Obecně lze říci, že časné zahájení imunosupresivní léčby kortikosteroidy je zásadním krokem ke zvládnutí těchto nežádoucích účinků. Pokud nejsou kortikoidy dostatečně účinné, přidáváme další imunosupresiva jako např. infliximab nebo mykofenolát mofetil.

Kazuistika č. 1

50letý muž, který podstoupil operaci nádoru močového měchýře a léčí se nyní adjuvantní chemoterapií přichází do ordinace 10 dní po aplikaci 2. cyklu chemoterapie v režimu cisplatina/gemcitabin.

Subjektivně udává únavu, slabost, večer měl teplotu 39 °C se zimnicí a třesavkou.

Úplně ztratil chuť k jídlu, prakticky celou dobu měl nevolnosti a zpočátku i opakovaně zvracel a musel si brát antiemetika.

Laboratorní nálezy:

neutrofily $0,3 \times 10^9/l$, trombocyty: $24 \times 10^9/l$, hemoglobin 82 g/l, CRP: 130 mg/l, kreatinin: 145 $\mu\text{mol/l}$, Quick – INR: 1,35.

Klinické diagnózy vyšetřovaného pacienta

- Febrilní neutropenie 10. den po chemoterapii.
- Trombocytopenie Grade 4 po chemoterapii.
- Renální selhání – etiologicky možná nefrotoxicita cisplatiny + dehydratace při nevolnostech a zvracení.
- Nevolnost a zvracení po chemoterapii.
- Únava při anémii/po aplikaci chemoterapie.

Léčebná opatření

- Kultivační vyšetření: hemokultury, moč, stěr z krku, nosu ad B+C.
- RTG plic.
- Infuze, parenterální výživa, nic per os.
- Hospitalizace nejlépe na jednotce intenzivní péče s monitorací vitálních funkcí a diurézy.
- Izolace pacienta.
- Po odebrání kultivačních nálezů ihned nasazení kombinace antibiotik (v tomto případě kombinace ampicilinu potencovaného klavulanátem a ciprofloxacinu).
- Zvážení podání růstových faktorů (filgrastim).
- Podání antiemetik.

Kazuistika č. 2

56letá žena s nádorem prsu a mnohočetnou diseminací do skeletu, po 6 měsících léčby první linií chemoterapie v režimu paklitaxel. Poslední série chemoterapie aplikována před týdnem. Nyní na aktuálním CT zaznamenána výrazná progresie onemocnění ve skeletu s velkým množstvím nových ložisek. Při čekání na plánované vyšetření v čekárně zvrací, má nevolnosti. Pacientka při vyšetření udává několik dní trvající zvracení, únavu, motání hlavy. Má přitom poměrně dobrou chuť k jídlu, většinou je schopna sníst alespoň část porce, ale potom z ničeho nic přijde silné nutkání na zvracení a všechno vyzvrací. Pacientka opakovaně užila metoklopramid a ondansetron, avšak nesleduje žádný efekt.

Co se jeví jako nejpravděpodobnější příčina zvracení v tomto případě?

Co byste pacientce podali za lék s cílem úlevy od nevolnosti a zvracení a jaké byste provedli zobrazovací vyšetření?

- Vzhledem k charakteru popisovaných potíží pomýšlíme na zvracení při nitrolební hypertenzi.
- Je třeba provést CT mozku s kontrastem a neurologické vyšetření.
- Symptomatickou úlevu nejpravděpodobněji přinese podání kortikoidu (např. dexamethason 8mg i. v.), ev. v rámci antiedematózní terapie i přidání mannitolu.
- V rámci diferenciální diagnostiky je nutné rovněž vyloučit hyperkalcémii.

Management nádorové bolesti

Ondřej Sláma, Lukáš Pochop

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Léčba bolesti je nedílnou součástí onkologické péče. Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta neomezovala v jeho aktivitách a co nejméně negativně ovlivňovala jeho prožívání.

Hodnocení bolesti

Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné bolestivý stav správně zhodnotit. Základní hodnotící kritéria jsou:

- **příčina bolesti** (je bolest vyvolána nádorem, protinádorovou léčbou, nemá souvislost s nádorem?),
- **typ bolesti**: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená,
- **časový průběh bolesti**: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní,
- **lokalizace a intenzita bolesti**,
- **vliv úzkosti, deprese nebo deliria** na vnímání a způsob vyjádření bolesti.

Pro zhodnocení závažnosti bolesti je nejvýznamnějším kritériem intenzita bolesti („Jak moc to bolí“). K vyjádření intenzity lze použít několik způsobů, např. *numerickou škálu* (pacient vyjádří intenzitu na ose 0–10) nebo *slovní škálu* (pacient vyjádří intenzitu bolesti slovní kategorií: žádná – středně silná – silná – velmi silná bolest). Je vždy potřeba ověřit, zda pacient danému způsobu vyjádření bolesti rozumí. Pacienti obecně lépe rozumí slovní škále. Intenzita bolesti je velmi významně ovlivněna pacientovým psychickým stavem (úzkostí a depresí) a jeho celkovým zvládáním situace (mírou frustrace, vzteku nebo naopak pozitivní adaptace).

Léčba bolesti

Nejlepší léčbou nádorové bolesti je efektivní protinádorová léčba. Odstranění nebo zmenšení nádoru je obvykle spojeno s částečným nebo úplným ústupem bolesti. Kromě kauzální léčby je důležitou součástí managementu bolesti léčba symptomatická. V jejím rámci využíváme nefarmakologické a farmakologické postupy.

Nefarmakologické postupy

- Analgetická radioterapie kostních metastáz.
- Neuroablativní výkony (např. chemická neurolyza ganglion celiacum při viscerální bolesti u nádoru pankreatu).
- Podpůrná psychoterapie a kognitivně behaviorální terapie.
- Fyzioterapie a léčebná rehabilitace (např. při muskuloskeletálních bolestech při kostních metastázách).
- Protetické pomůcky (berle, chodítka, ortézy).
- Komplementární postupy (určitou roli v léčbě nádorové bolesti má např. akupunktura).

Farmakologické postupy

Farmakoterapie je základní modalitou symptomatické léčby nádorové bolesti.

Obecná pravidla farmakoterapie nádorové bolesti:

- Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti.
- Analgetika volíme podle intenzity bolesti. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO (viz schéma č. 1).
- Při trvalé bolesti podáváme analgetika v pravidelných časových intervalech. Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
- K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním.
- Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
- Pravidelně hodnotíme výskyt nežádoucích účinků. Objevení nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

Schéma č. 1 Analgetický žebříček WHO

I. stupeň – mírná bolest		II. stupeň – středně silná bolest	III. stupeň – silná bolest
Neopioidní analgetikum		Slabý opioid + neopioidní analgetikum	Silné opioidy +/- neopioidní analgetikum
+/- koanalgetika			

Analgetika I. stupně žebříčku WHO

- jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční somatické a viscerální bolesti, pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy,
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není během 1–2 dní dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO,
- zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale ke zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků,
- kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) je racionální a zvyšuje analgetický účinek,
- kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Tab. č. 1 Neopioidní analgetika (OD... obvyklá denní dávka, MDD... maximální denní dávka)

Látka	Aplikace	Nástup účinku	OD (mg)	MDD (mg)	Poznámka
Analgetika – antipyretika					
Paracetamol	p. o., p. r., i. v.	30 min	4 × 50–1000	4 × 1000	Při dlouhodobém užívání je nejvyšší bezpečná denní dávka paracetamolu 3000 mg/24 h. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s jaterní dysfunkcí.
Metamizol	p. o., i. v.	30 min	4 × 500	6 × 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy.
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p. o.	15–20 min	4 × 400	4 × 600	Při dlouhodobém užívání NSA je vhodné současně podávat inhibitory protonové pumpy k redukci rizika žalud. vředu (omeprazol 2 × 20 mg).

Diclofenac	p. o., p. r., i. m., i. v.	30 min	3 × 50	3 × 50	
Naproxen	p. o.	2 h	2 × 250	2 × 500	
Indometacin	p. r.	60 min	2 × 50	2 × 100	
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p. o.	30–60 min	2 × 1 00	2 × 100	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – při dlouhodobém užívání je popisováno riziko závažné hepatotoxicity.

Analgetika II. stupně žebříčku WHO („slabé“ opioidy)

- jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti, výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky,
- pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO (silné opioidy),
- v případě silné bolesti způsobené nádorem (např. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání a nervových pletení) je obvykle indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

Tab. č. 2 Přehled slabých opioidů (OD... obvyklá denní dávka, MDD... maximální denní dávka)

Látka	Aplikace	Nástup účinku	OD (mg)	MDD (mg)
Dihydrokodein	p. o.	2–3 h	2 × 60	240 mg
Tramadol	p. o., p. r., i. v., i. m., s. c.	20–30 min	4 × 50	400 mg

Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO („silné“ opioidy)

- silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti,
- silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění,
- dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků, rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku.

Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni silnými opioidy, uvádí tabulka č. 3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50 %,

- k počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické koncentrace (u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní). Lékové formy s prodlouženým účinkem proto nejsou vhodné k rychlému zvládnutí silné bolesti,
- je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky,
- není vhodné kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy,
- mezi pacienty existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých opioidů. Při výskytu závažných nežádoucích účinků, nebo vzniku tolerance na určitý opioid, je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“).

Tab. č. 3 Přehled silných opioidů (OD... obvyklá denní dávka, MDD... maximální denní dávka)

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	OD (mg)	MDD (mg)	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p. o., p. r., s. c., i. m., i. v.	20–30 min	4–6 h	10 mg à 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o.: p.r. = 1 : 1 p.o.: s.c. = 2–3 : 1 p.o.: i.v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p. o., p. r.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 ug/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transmukózní aplikaci	tablety k bukální a sublingvální aplikaci, sprej k nasální aplikaci, bukální film	5–15 min	3–4 h	Individuální: 50–800 ug (viz poznámka)	Viz poznámka	Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: nasální sprej 400 ug, tablety k bukální a sublingvální aplikaci a bukální film 800 ug
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p. o.	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 h	Není stanovena	U pacientů s výraznou zácpou vyvolanou opioidy je možné podat kombinovaný přípravek

						oxycodon + naloxon (TARGIN)
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72–84 h	35 ug/h	140 ug/h	U většiny pacientů lze náplast měnit po 84 hodinách, tedy pravidelně 2× týdně
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p. o.	3–5 h	12 h	4–6 mg à 12 h	Není stanovena	
Metadon	p. o.	30–60 min	8–12 h	1–2,5 mg á 8 hodin	Není stanovena	Metadon je nejčastěji užíván v rámci tzv. rotace opioidů (jako opioid 2. volby při intoleranci původního opioidu)
Tapentadol s řízeným uvolňováním	p. o.	3–6 h	12 h	50 mg á 12 h	400 mg/d	
Silné opiody, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti						
Pethidin Piritramid Sufentanil, Remifentanil						

Léčba průlomové (epizodické) bolesti

Jako průlomovou bolest (PB) označujeme krátkodobé epizody silné bolesti u pacientů, kteří se léčí pro chronickou bolest a ta je většinu dne dobře zmírněna zavedenou analgetickou medikací. Průlomová bolest se vyskytuje u 40–60 % pacientů s chronickou nádorovou bolestí. Podle charakteru a trvání bolesti volíme jednu z následujících strategií:

- zvýšení dávky základní pravidelné analgetické medikace,
- podání „záchranné dávky“ neopioidního analgetika (např. paracetamol 1 g, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1000 mg),
- podání „záchranné dávky“ opioidů. Při parenterálním podání (např. morfin i. v., s. c.) nastupuje analgetický účinek za 3–10 minut. Při perorálním podání opioidů (např. tramadol kapky, morfin tbl) nastupuje účinek po 20–40 minutách. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti v délce několika minut až půl hodiny obvykle nejsou perorální lékové formy účinné. K řešení epizod PB je v této situaci indikované podání preparátů transmukózního fentanylu–TMF: sprej k intranazální aplikaci a tablety k sublingvální aplikaci nebo bukalní aplikaci nebo bukalní film.

Pomocná analgetika (koanalgetika)

Jako pomocná analgetika označujeme lékové skupiny, které se podávají současně s analgetiky v léčbě určitých specifických bolestivých stavů. Podle toho bývají dělena na koanalgetika k léčbě:

- kostní bolesti,
- neuropatické bolesti,
- viscerální bolesti (při maligní střevní obstrukci),
- centrální neuropatické bolesti a bolesti při intrakraniální hypertenzi.

Tab. č. 4 Nejčastěji používaná koanalgetika

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatická bolest	Gabapentin	900–1800
	Pregabalin	150–600
	Carbamazepin	600–1600
	Duloxetin	30–60
	Amitriptylin	25–75
	Clomipramin	25–75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–24
Bolesti kostních metastáz	Clodronát	1600 mg p. o.
	Pamidronát	60–90 mg/3–4 týdny
	Zoledronát	4 mg i.v. á 3 měsíce
	Ibandronát	6 mg/3–4 týdny i. v.
	Denosumab	120 mg/4 týdny s. c.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

Management nežádoucích účinků opioidních analgetik

Nejčastějšími nežádoucími účinky (NÚ) spojenými s dlouhodobou léčbou opioidy jsou nevolnost a zvracení, celkový útlum a zácpa.

Nevolnost a zvracení. Častý NÚ v prvních 3–7 dnech po nasazení. Na začátku léčby je proto vhodné podávat profylakticky běžná antiemetika (např. metoklopramid 10 mg p. o. 3–4× denně, Haloperidol 0,5–1 mg (5–10 kapek) 3–4× denně. Po prvním týdnu nevolnost obvykle ustupuje. V případě přetrvávání nevolnosti je vhodná rotace opioidů.

Celkový útlum (sedace). Častý NÚ v prvních 3–7 dnech po nasazení a především při podávání vyšších dávek. Po prvním týdnu užívání sedace obvykle ustupuje. Riziko dlouhodobé sedace významně narůstá při současném podávání benzodiazepinů, antidepresiv a některých antipsychotik. Neexistuje specifická farmakologická intervence. V případě přetrvávání sedace je vhodná rotace opioidů.

Zácpa. U onkologických pacientů se často setkáváme s více faktory, které mohou vést k rozvoji zácpy (omezená pohyblivost, dieta s nízkým obsahem vlákniny a zbytků, dehydratace, anticholinergně působící medikace). Opioidy mohou závažnost zácpy dále zhoršit. V léčbě využíváme perorální stimulační a osmotická laxativa nebo rektální osmotická a stimulační laxativa. Transdermální opioidy působí zácpu méně než perorální. V případě přetrvávání zácpy je možné podání periferně působícího antagonisty opioidních receptorů nalexegolu (MOVENTIG) nebo rotaci na kombinovaný preparát oxycodon+naloxon (TARGIN).

Kannabinoidy

Preklinické a klinické studie z posledních let prokázaly významnou roli kanabinoidního systému v modulaci percepce bolesti. Byla popsána struktura a distribuce kanabinoidních receptorů a struktura a funkce endokanabinoidů (např. anandamin). Probíhá výzkum, který má za cíl objasnit možnosti využití fyto-kanabinoidů (látek získaných z Konopí setého – *Cannabis sativa*) k léčebným účelům. Klinický efekt konopí je vyvolán jednak přímo kanabinoidy (nejvíce jsou prozkoumány tetrahydrokanabinol – THC a kanabidiol – CBD), ale také ostatními složkami (např. flavonoidy a terpenoidy). Výsledky studií naznačují, že by léčebné konopí mohlo být u onkologických pacientů využíváno v rámci komplexní léčby bolesti, úzkosti, nechutenství a nevolnosti. V ČR je v roce 2021 léčebné konopí legálně dostupné a ve stanovených indikacích dokonce hrazené z veřejného zdravotního pojištění ve formě sušené rostliny *Cannabis sativa* s různým obsahem THC a CBD. Léčivo je určeno k inhalační aplikaci (nejčastěji pomocí vaporizéru) nebo k perorálnímu užití (magistraliter vyráběné tobolky).

Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- správné zhodnocení bolestivého stavu (podle intenzity, charakteru, časového průběhu),
- využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě,
- pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků,
- podpůrná komunikace a psychologická podpora, která zohledňuje, v jaké fázi nemoci se pacient nachází a jak se na svou situaci adaptoval,

- včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na analgetickou léčbu.

Nutriční péče v onkologii

Štěpán Tuček

Důležité pojmy, témata k samostudiu

malnutrice, kachexie, prekachexie, anorexie, sarkopenie, sarkopenická obezita, nutriční screening, antropometrie, výpočet energetické potřeby, realimentační (refeeding) syndrom, prosté hladovění a arantická podvýživa, stresové hladovění a hypoproteinémická podvýživa, kwashiorkor, sipping, sondová výživa, oligomerní/polymerní formule, parenterální výživa, domácí parenterální výživa, výživná gastrostomie/jejunostomie, PEG/PEJ, rozdíl v použití (požadovaná sterilita, rychlost podání, možnost bolusového podání), Modrá kniha ČOS.

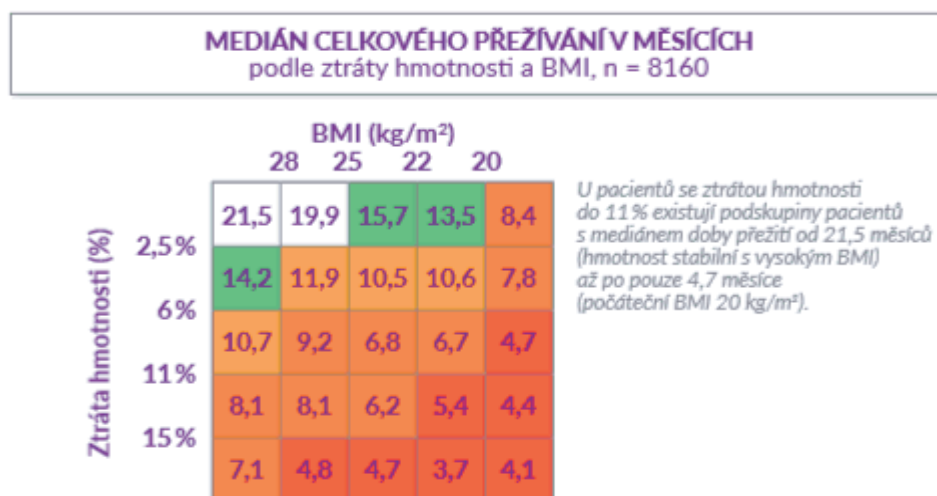
Úvod

Nutriční péče je nedílnou součástí léčby protinádorové. Malnutrice kazí další často náročnou a nákladnou protinádorovou léčbu. Vede k horším výsledkům, toleranci protinádorové léčby, horšímu hojení, většímu počtu komplikací (infekce, reoperace, delší hospitalizace).

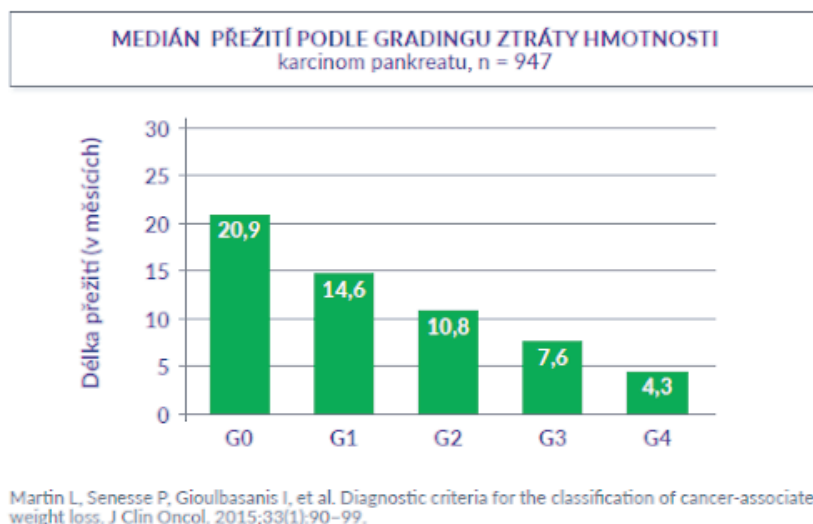
Malnutrice má přímý dopad na prognózu onkologicky nemocných. V případě hubenosti a dalšího zhubnutí při onkologickém onemocnění je doba celkového přežití nižší (viz obr. č. 1 a 2 včetně citací).

Malnutrici je mnohem snáze předcházet než léčit a v některých situacích nelze stav pokročilé malnutrice pacienta zlepšit. Proto je zásadní vyhledat pacienty již v riziku malnutrice a co nejdříve v počátku jejího rozvoje a pěstovat komplexní systém poskytování nutriční podpory pro pacienty, kteří to potřebují.

Obr. č. 1 a 2 Vliv BMI a ztráty hmotnosti na přežití onkologických pacientů



Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol. 2015;33(1):90–99.



Síť nutričních ambulancí při velkých nemocnicích v ČR dostačuje kapacitou asi na 5 % onkologických pacientů, přičemž nutriční podporu potřebuje mnohem více z nich (1).

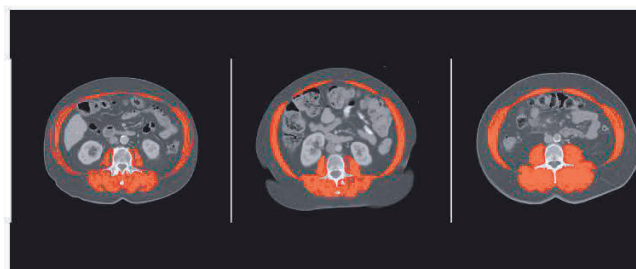
V současné době se klinické výživě věnuje i v rámci ČR několik odborných společností – Česká společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče (SKVIMP) (2), v rámci onkologické problematiky pak Pracovní skupina nutriční péče v onkologii (PSNPO) (3) při České onkologické společnosti (ČOS).

Odborná doporučení lze nalézt na stránkách Evropské společnosti pro parenterální a enterální výživu (ESPEN) (4), event. její americké obdoby (ASPEN), stručně i např. v Modré knize ČOS.

Na výklad důležitých pojmů (v úvodu) odkazujeme k samostudiu. Mezi nejdůležitější patří:

Lean body mass = beztuková (libová) tělesná hmota je metabolicky aktivní hmota, její stav rozhoduje o toleranci protinádorové terapie, určuje zásobu energie při stresovém hladovění. V současných podmínkách může být stanovení beztukové tělesné hmoty problematické, je potřeba analýza tělesného složení (klinickým vyšetřením, bioimpedančně – BIA, pomocí CT apod.). I u lidí s velkou tukovou hmotou, klinicky obézních, může být svaloviny překvapivě málo se všemi klinickými riziky.

Obr. č. 3 Pacienti s identickým BMI 30 kg/m², ale rozdílným objemem svalové tkáně. Vlevo je pacient sarkopenický, svaloviny je méně a méně kvalitní (infiltrace tukem), citace v obrázku.



Sarcopenia =
Severe muscle
depletion

BMI = 30.0 kg/m²

CT Images Martin L et al. J Clinical Oncology 2013 31(12):1539-47

Refeeding (realimentační) syndrom – stav spojený s delším trváním prostého hladovění, zejména u osob s nízkým BMI, kdy po obnovení přísunu energie a živin dochází k nastartování překotných anabolických pochodů a utilizaci živin. Ta může být v této situaci velmi rychlá, s rozvojem klinicky významné až život ohrožující hypofosfatémie, hypokalémie a dysbalance ostatních minerálů, event. rozvoji srdečního selhání a smrti. Klinická hrozba tohoto stavu spočívá v tom, že nebude rozpoznán včas a adekvátně léčen. Projevy alterace vědomí ve smyslu kvalitativních i kvantitativních poruch vědomí mohou být snadno zaměněny s jinými vyvolávajícími příčinami. Toto se nabízí zejména u starších pacientů, někdy bohužel s fatálními důsledky. Léčebně je nutné dočasné omezení rychlosti přívodu živin a masivní substituce minerálů a fosfátu (u fosfátu může jít třeba o desetinásobek denní potřeby!). (5)

Kachexie je syndrom zahrnující malnutrici a chátrání na základě působení agresivního nádorového onemocnění, je typické přítomností prozánětlivých působků a cytokinů v organismu, přítomnost anorexie. Kachexie je často refrakterní k příjmu živin, je nutné nejdříve zvládnout základní nádorové onemocnění. Pokročilá kachexie je nevratná a vede ke smrti – viz obr. č. 4.

Obr. č. 4 Kachetický pacient po 15 měsících kombinované protinádorové léčby (chemoradioterapie), až po ztrátě 45 % tělesné hmotnosti odeslán k zavedení výživné gastrostomie. Refrakterní kachexie 2 týdny před smrtí. (S laskavostí doc. MUDr. Tomášky, CSc.)



Diagnostika malnutrice

Být schopen diagnostikovat malnutrici znamená především na ni myslet! Mezi diagnostické postupy patří antropometrie (zejm. měření výšky, hmotnosti, výpočet různých indexů, měření obvodu paže, kožní řasy, funkční testy – např. měření svalové síly), odhad nebo výpočet nerovnováhy energetické potřeby a příjmu živin u pacienta, pomocná jsou i laboratorní vyšetření.

U onkologických pacientů je při zjišťování nutričního stavu zapotřebí odlišit, zda mají či nemají **otoky a výpotky** ve třetím prostoru, event. odlišit výraznou hmotu tumoru (např. splenomegalie při myeloproliferativních onemocněních). Příčinou otoků zpravidla bývá hypalbuminémie, případně výpotky způsobené přímo nádorem. Nezřídka se stává, že otoky či ascites zcela smažou hmotnostní úbytek, a tak může uniknout pozornosti i výrazný pokles aktivní tělesné hmoty.

Nutriční screening je záměrně především senzitivní nástroj pro střední zdravotnický personál, který identifikuje pacienty v riziku malnutrice, probíhá prakticky ve všech akreditovaných zdravotnických zařízeních, zpravidla na vstupu při příjmu k hospitalizaci a následně v definovaných intervalech (např. po týdnu nebo při změně zdravotního stavu). Pozitivní výsledek screeningu rizika malnutrice vede k dalšímu vyšetření.

K **diagnóze malnutrice** je zapotřebí dalšího odborného vyšetření. Nutriční screening a diagnostika malnutrice pracuje s anamnestickými daty pacienta určujícími chuť k jídlu, příjem potravy v minulosti a nyní, nechtěné zhubnutí za určitý časový úsek, další rizikové faktory ovlivňující příjem či utilizaci živin (komorbidita, infekce, systémová alterace–seps, jaterní selhání apod.), někdy je zohledněna i základní choroba (např. lokalizace primárního tumoru), přítomnost výpotků apod.

Při stanovení významného rizika stanovujeme nutriční plán podle stupňovitěho doporučení – dietní rada, sipping, až event. zavedení výživné sondy (6).

Na nutriční podpoře se podílí ošetřující personál (sestra, lékař), **nutriční terapeut**, lékař nutricionista, specializovaná péče je dostupná zpravidla v **nutriční ambulanci**.

Léčba malnutrice v onkologii

Umělá enterální výživa je indikována u pacientů, kde nelze udržet dobrý nutriční stav pomocí příjmu stravy a podpůrné léčby cílené na faktory omezující její příjem a adekvátní edukace. Jako v jiných oborech je využíváno různých přístupů k zajištění výživy–parenterální cestou dočasných i permanentních žilních katetrů či portů a enterální cestou orální či cestou zavedených nutričních sond. Jejich použití, zavádění a ošetřování se příliš neliší od jiných odborností. U intravenózních portů, v onkologii často používaných k opakované aplikaci chemoterapie, může být větší riziko infekčních a trombotických

komplikací vyplývajících z jejich stavby a zejména ze způsobu ošetřování (aspirace), pokud jsou tyto využívány pouze k parenterální výživě a neprobíhá touto cestou aplikace cystostatické léčby.

Nedílnou součástí léčby malnutrice je fungující léčba základního onemocnění, bez které nemá nutriční podpora šanci na déletrvající úspěch.

Dále nelze opomenout intenzivní **podpůrnou léčbu** směřující k odstranění vyvolávajících příčin sníženého příjmu energie tj. léčbu bolesti, nevolnosti, nechutenství, xerostomie, zácpy, průjmu a deprese a dalších (6).

V současné době k nutriční podpoře v onkologii využíváme zejména preparáty ve standardních formulacích, přípravky s omega-3 nenasycenými mastnými kyselinami a antianorektika, zejména prokinetika a megesterol acetát.

Léčebné metody – nutriční podpora

Enterální výživa probíhá standardní cestou orálně či výživovou sondou do žaludku nebo do tenkého střeva, ve standardních formulacích. Na trhu jsou dostupné mnohé přípravky, ze kterých lze úspěšně vybírat, v současnosti dominantně polymerní přípravky. Některé jsou cíleny přímo na onkologické pacienty (zejména preparáty určené k popíjení-sippingu) a například na jejich změněné vnímání chuti.

Speciální **imunonutriční** výživa obsahující omega-3 nenasycené mastné kyseliny ve formě rybího tuku (EPA-eikosapentaenová kyselina, DHA – dokosahexaenová kyselina) má za cíl snížit systémový zánět vedoucí ke kachexii, šetřit svalovou a plazmatickou bílkovinu, zlepšit chuť k jídlu, zlepšit nárůst hmotnosti a kvalitu života, některé práce poukazují i na zlepšení přežití (7, 8). Problémem může být nedobrá compliance při užívání rybího oleje v kapslové formě nebo jako součást sippingu. I vlastní sledování České onkologické společnosti potvrzuje, že většina pacientů nezvládne vypít doporučené množství sippingu.

Možnosti farmakologického ovlivnění anorexie jsou zatím velmi omezené. Prakticky se používají kortikoidy s časově omezeným efektem a megesterol acetát (v dostatečné dávce a délce podávání), větší přínos nebyl zaznamenán u kanabinoidů, ve studiích jsou další látky (ghrelin, anamorelin).

Megestrol acetát působí downregulaci prozánětlivých cytokinů a u většiny pacientů vede ke zlepšení chuti k jídlu. Běžně se používá v dávce 240–480 mg, podle SPC až 800 mg/den po dobu minimálně 3 týdnů. Vlastní efekt může být kompromitován retencí tekutin, zvýšeným rizikem trombembolismu a někdy dokonce snížením objemu svalové hmoty při poklesu cirkulujících androgenů. Ve vyšších dávkách může být výraznější efekt, ale i četnější nežádoucí účinky.

Mezi používané doplňky stravy patří např. zahušťovadla, která s výhodou použijí pacienti s poruchami koordinace polykacích svalů a paradoxně horším polykáním tekutin.

Parenterální výživa má v onkologii svá specifika. Lze ji poskytnout i v domácím prostředí (indikace a předpis k úhradě z pojištění cestou schválených center). Indikováni jsou k ní pacienti s očekávaným přežitím vyšším než 2–3 měsíce, u kterých nepostačuje příjem stravy orálně či enterálně, kteří z ní mohou mít prospěch a kteří si ji přejí. Převážná většina pacientů potřebuje parenterální výživu přechodně, malá část může profitovat i z dlouhodobé parenterální výživy. Stran složení nutrientů se zdá, že je výhodnější u kachektických pacientů používat relativně vyšší poměr lipidů, až v 50 % neproteinové energie. Ještě vyšší poměr může být výhodný u pacientů, které limituje pleurální či peritoneální výpotek (9). Stále nabývá na významu domácí doplňková parenterální výživa (lepší organizační a technické zvládnutí metody a dostupnost).

Ekonomické aspekty malnutrice a její léčby:

- normální dieta v nemocnici stojí okolo 60–100 Kč/den,
- specializovaná enterální výživa okolo 300 Kč/den,
- plná parenterální výživa okolo 3000 Kč/den,
- v malnutrici bývá nutná delší hospitalizace a častější rehospitalizace, více pacientů potřebuje specializovanou péči na JIP, více pacientů podstupuje reoperace, léčba komplikací malnutrice (infekcí, dekubitů) je drahá,
- neefektivně vynaložená léčba základní choroby/jiných chorob při současné malnutrici a snížení účinku léčby opět léčbu malnutrice neúměrně prodražuje.

Příkladem je práce hodnotící intervenci vysokoproteinovým sippingem před a po operaci u pacientů s karcinomem kolorekta (10), která vedla ke snížení výskytu komplikací, zkrácení délky hospitalizace a snížení rizika rehospitalizace a k výraznému snížení nákladů na léčbu ještě 6 měsíců po zákroku.

Zajímavosti

- Hladovění před vyšetřením či operací často není nutné, může být vyloženě nebezpečné.
- Hladovějící onkologický pacient katabolizuje a ztrácí již tak tenké rezervy. Tyto může brzy vyčerpat a může se stát, že po nutné reoperaci už nedojde ke zhojení rány a pacient pooperační období nepřežije!
- BMI nemusí zobrazit stav výživy, pozor na otoky, sarkopenii a stresové hladovění, které může i pacienta s nadváhou a vyšším BMI ohrožovat na životě.

- Sipping obsahuje ve většině případů 300–400 kcal a 12–20 g bílkovin v jednom balení, v doporučené dávce (většinou 2 balení) pokryje 20–80 % doporučené denní dávky jednotlivých vitamínů a minerálů.
- Některé nemocniční diety jsou karenní a nevhodné na delší dobu, např. „0“ tekutá misková, „4“ s omezením tuků (nižší energie, malabsorpce vitamínů), pozor na „9“ diabetickou (bývá mírně redukční).
- Pacienti s kompenzovaným diabetem nepotřebují speciální přípravky.
- V ČR je typicky malnutriční pacient (průměr i medián) v pásmu nadváhy BMI 26.
- Předpis umělé výživy s úhradou ze zdravotního pojištění je vázán na lékaře s funkční licencí ČLK F016 v oboru Klinická výživa, dále je možný na omezenou dobu 1 měsíce v omezeném množství v případě nedostupnosti nutriční ambulance i předpis onkologem, chirurgem a geriatrem.

Literatura

1. Holečková P., Mošnová V., *Nutriaction 2012- Nutriční screening pacientů při probíhající onkologické léčbě v onkologických ambulancích. XXXVII. Brněnské onkologické dny a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Sborník abstrakt, Masarykův onkologický ústav 2013, ISBN 978-80-904596-9-4: s. 131–132.*
2. www.skvimp.cz
3. www.linkos.cz
4. www.espen.org
5. Plášek J., Hrabovský V., Martínek A. *Refeeding syndrom – skrytá klinická hrozba. Interní Med. 2010; 12(9): s. 439–441.*
6. Vyzula R. et al. *Indikace nutriční podpory onkologicky nemocných. In Modrá kniha České onkologické společnosti, Brno, Masarykův onkologický ústav 2018, <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarnitym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/24-30-indikace-nutricni-podporyonkologicky-nemocnych/> (cit. 5. 7. 2018).*
7. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B et al. *Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomised control trial. Cancer 1998; 82: 395–402.*
8. Finocchiaro C, Segre O, Fadda M et al. *Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr. 2012 Jul;108(2):327–33. doi:10.1017/S0007114511005551. Epub 2011 Nov 25.*
9. F. Bozzetti et al. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-Surgical Oncology. Clinical Nutrition 28 (2009), s. 445–454.*
10. Manasek V, Bezdek K, Foltys A, et al. *Effect of Peri-operative High protein Nutritional Support on Post-operative Complications and Costs of Treatment in Patients with Colorectal Cancer, ESMO 2013.*

Psychologické aspekty onkologické péče

Radka Alexandrová

Každá nemoc vyvolává v člověku emocionální tíseň, působí stres a generuje změnu chování člověka. Velmi vážné somatické onemocnění, mezi které se onkologické diagnózy bezesporu řadí, k tomu všemu nesou ještě bazální ohrožení, tedy strach ze „ztráty sama sebe“. Jsou ohroženy seberegulační mechanismy člověka, hrozí dezintegrace osobnosti a narušení samotného fungování. Z člověka se stává „onkologický pacient“.

Vstupuje do aktivního kontaktu s lékařem, „vzdělaným profesionálem a nositelem naděje na uzdravu“, většinou s velkým očekáváním. Je velice důležité, aby společně vybudovali vztah založený na důvěře a důvěryhodnosti, který napomůže procesu léčby i překonávání zátěžových situací a komplikací. Lékař k tomu může napomoci nepředpojatým empatickým akceptujícím přístupem, porozumění pacientovi a kvalitní komunikací.

Velkou zátěž způsobenou nádorovým onemocněním člověk zpracovává a adaptuje se na ni vždy na několika úrovních:

1. Kognitivní úroveň

- nemocný přemýšlí na podkladě své osobnostní struktury a subjektivní interpretace okolí, zaujímá k nemoci specifický postoj, který předurčuje další zpracování informací a způsob chování v zátěžové situaci.

Aktivní přístup

- pacient má reálný náhled na nemoc, je schopen informace zpracovávat bez přehánění, spolupracovat s lékařem,
- pacient nemá reálný náhled, disimuluje či agravuje, soustředí se na potíže, je netrpělivý,
- pacient má tendenci od nemoci utéci, nejčastěji do práce, potlačuje myšlenky na nemoc,
- pacient vyžaduje maximální pozornost a péči okolí a lékaře, utíká do nemoci,
- pacient obrací myšlenky na nemoc vůči sobě, obviňuje sebe i okolí, nemoc je pro něj trestem, je ostražitý, nedůvěřivý,
- pacient je zlostný, nenávistný především ke zdravým lidem.

Pasivní přístup

- pacient je depresivně laděný, pesimistický, obtížně věří v uzdravení,
- pacient se pasivně podřizuje, je apatický, bez zájmu o léčbu, působí až lhostejně,
- pacient se stahuje do izolace, bojí se "stigmatizace" okolí, nemoc pro něj prezentuje ohrožení blízkých.

Lékař by měl být schopen odhadnout, jak se pacient ke své nemoci staví, nebrat si některé projevy či chování osobně, ale naopak zvolit odpovídající přístup, který by pacienta podporoval v adaptaci a zároveň motivoval k léčbě. Např. u pasivnějších pacientů podpořit více jejich vlastní kompetence a zájem na léčbě, více nabízet varianty a informace, aktivovat vlastní rozhodování, zdůrazňovat partnerství apod. U maladaptivně aktivně přistupujících pacientů je dobré více strukturovat situaci, jasně stanovovat hranice, vést pacienta k uvědomování a pojmenování si vlastních potřeb, umožnit ventilaci obav apod.

2. Emocionální úroveň

Každá nemoc vždy vyvolává emocionální reakce, jde o seberegulační proces, který je individuální u každého pacienta, je nutno počítat s různou úrovní intenzity emocí i s tím, že pacient může reagovat nepředvídatelně bez ohledu na adekvátnost situace. Emoční reakce mohou být adaptivní, ale i maladaptivní, ztěžující proces vyrovnávání se s psychickou zátěží.

Pro lékaře je důležité, aby počítal s emocemi pacienta jako s normou odpovídající obrazu onkologického onemocnění. Neměl by se emočních reakcí bát, brát si je osobně, ale naopak je vnímat jako zdroj informací o pacientovi a jako adaptivní a kompenzační mechanismus. Jejich vyjádření bývá i známkou důvěry v lékaře a ve vzájemný podpůrný vztah.

Nejčastější emocionální reakce v procesu prožívání onkologického onemocnění:

Úzkost, strach – vyskytuje se u většiny pacientů, jde o subjektivní zkušenost se strachem, hrůzou, předtuchou ztráty. Bývá v průběhu onemocnění různě intenzivní, u někoho může nabývat maladaptivní anxiózní poruchy.

Regrese – ve smyslu návratu k dětským stádiím emocionality. Tato reakce vede ke zvýšení fyzické a emocionální závislosti v průběhu nemoci.

Hněv – v rámci aktivního přístupu k nemoci jde o adaptivní reakci, pacienti potřebují svoji situaci „řešit“ a naráží na pocit beznaděje, bezmoci, který generuje zlost, často mířenou vůči situaci samotné, volí

ale občas „náhradní“ terče svého útoku. Při výrazné intenzitě může dojít k maladaptivním reakcím, kdy vztek je natolik ohrožující pro okolí, že pacient ztrácí sociální podporu.

Smutek, sklíčenost – normální a předpokládaná reakce na ztrátu, adaptivní reakce umožňuje odklonitelnost, maladaptivní formou je depresivní stav, který je patologický a prostupuje všemi aspekty života.

3. Tělesná úroveň

Kvalita života pacienta závisí na úrovni a fázi onemocnění, na průběhu léčby a na somatických reakcích na ni, pacient ztrácí sílu a energii. Každý pacient prožívá na tělesné úrovni onemocnění jinak – od popírání nemoci s pocitem, že „necítím bolest, nic mi není“ až po nutnost chorobu akceptovat při postupném zintenzivňování doprovodných symptomů, bolesti, či ztráty sebeobslužnosti. Nádorové onemocnění a jeho léčba jsou velmi často spojené se změnou tělesného schématu, které je u mnoha lidí zdrojem úrovně sebevědomí a sebeúcty. Pacienti mění svůj sebeobraz, snižuje se pocit vlastní hodnoty, s rozvojem onemocnění hrozí ztráta pocitu důstojnosti.

Pro lékaře je tato úroveň tou nejdůležitější – léčí tělo a pacient se potřebuje spolehnout na jeho odbornost a profesionalitu. Je však nutné nebrat si osobně např. pacientovu potřebu konzultovat svůj zdravotní stav s jiným lékařem či alternativním léčitelem. Je třeba o těchto potřebách s pacientem více komunikovat, vyslechnout jeho názor, podpořit pocit jeho vlastních kompetencí, možnost rozhodovat o sobě samém. Je třeba také zdůraznit důležitost citlivosti lékaře k pacientovým projevům studu a přecitlivělosti k určitým somatickým projevům.

4. Sociální úroveň

Se somatickými projevy nemoci souvisí i nutnost adaptace na změny v sociálním prostředí (pacient většinou opouští zaměstnání), změny chování, ztráta aktivity a zájmu. Změny, které jsou velkou zátěží, nastávají v oblasti blízkých vztahů i v širším sociálním okolí. Pacient mění svůj status, roli, mění se struktura systému rodiny. „Role nemocného“ je vnímaná velmi individuálně, v závislosti na premorbidním pojetí světa a vztahů, pro někoho může jít o zdroj benefitů, pro většinu pacientů jde však o stigma, které sociální vztahy komplikuje, narušuje či ohrožuje.

5. Duchovní úroveň

Nutno připomenout, že každý člověk má určitý duchovní přesah, ať již uvažujeme o spirituálním, etickém, hodnotovém či existenciálním obsahu. I tato oblast může být v rámci adaptace na závažné onemocnění zdrojem frustrace, např. věřící člověk se může „zlobit na Boha, že jeho nemoc dopustil“, jiný může ztrácet

smysl života apod. Duchovní oblast však může a často bývá i velkým zdrojem podpory a bezpečí pro možnou adaptaci na těžkou zátěž.

Řešení sociální situace, vztahů a duchovní oblasti pacienta nejsou nutně v kompetenci lékaře, je však nutné na tyto oblasti nezapomínat, protože průběh vývoje nemoci a její léčby velmi ovlivňují. Je třeba počítat s kontakty a občas i nevhodnými zásahy rodiny, a zároveň vidět i možnost velkého zdroje podpory pacienta z rodiny, možnost spolupráce např. na motivaci pacienta k léčbě a podobně. Duchovní rozměr může mít také velký vliv, pacient pracuje s tématy smyslu života, hodnotové orientace, víry a naděje, a občas může být ovlivněn velkou frustrací z prožitku beznaděje, bezmoci a ztráty smyslu.

Specifický a individuální postoj pacientů k nemoci závisí na:

- typu osobnosti pacienta,
- úrovni vlastních mechanismů zvládání (copingové strategie),
- sociálním zázemím,
- dosavadní úrovni kvality života,
- zkušenostmi se zdravotnictvím, hospitalizací a komunikací s personálem,
- věku a pohlaví.

Reaktivita a schopnost adaptability na těžkou zátěž se u pacientů mění i v průběhu procesu onkologického onemocnění.

1. Sdělení diagnózy je většinou provázeno šokovou reakcí, mnohdy na úrovni traumatické reakce bez možnosti aktivizace obran, na hranici dezintegrace.

2. Počátek léčby – většinou se pacienti začínají adaptovat aktivizací obranných mechanismů – jde o funkční mechanismus adaptace na zátěž při konfrontaci s těžkou realitou, je třeba s nimi počítat, bývají individuální v závislosti na typu osobnosti a vnímání světa.

Nejčastěji se setkáme s:

- popřením,
- vytěsněním,
- racionalizací,
- projekcí,
- projektivní identifikací,

- bagatelizací,
- rezignací,
- únikem (do fantazie, práce, aktivity apod.),
- regresem,
- agresí.

Práce s obrannými mechanismy je občas velmi namáhavá a zatěžující, pacienta však nepodpoříme tím, že obranu „prolomíme“, ale spíše tím, že budeme kvalitní komunikací prohlubovat více pocit bezpečí ve vztahu, aby pacient obranné mechanismy potřeboval méně a čerpal více z podpory zvenčí.

3. Operace, hospitalizace, průběh léčby – pacient je konfrontován s realitou, probíhá postupné vyrovnávání se, proces adaptace dle možností a limitů pacienta. Jde o aktivní fázi, kdy pacient pracuje s tématem naděje, upíná se k vyléčení.

4. Remise – velká naděje, ale i obavy z návratu onemocnění, objevují se úzkostné poruchy, je třeba legalizovat strach. Někteří pacienti se obviňují, že nedokáží „být zdraví“, jsou pod tlakem vyčerpané rodiny, která si přeje návrat vztahů do doby před nemocí, ztrácí podporu, a ještě nemají dostatečné zdroje sebepodpory.

5. Relaps (recidiva, progrese nemoci) – většinou depresivní reakce, silné emoce nebo popření.

6. Další léčba – pacienti bývají ostražitější, jsou více nedůvěřiví, obtížně hledají novou naději. Je třeba znovu budovat vztah.

7. Přejít do paliativní léčby, ukončení kurativní léčby – mění se cíle léčby, péče a léčba je zaměřena symptomaticky, na kvalitu života. Více vystupuje zřetelná tematika konce, smrti, ztráty, která ovlivňuje prožívání, chování i komunikaci pacientů, rodinných příslušníků a ve většině případů i lékařů.

„I lékař je jenom člověk“

Profese lékaře-onkologa je velice psychicky náročná, zároveň i velice obohacující. Je třeba si uvědomit, že do vztahu s pacientem vstupuje lékař hlavně jako profesionál, ale zároveň stále i jako člověk – se svými představami, zkušenostmi, vztahy, emocemi, adaptačními schopnostmi, aktuálními silami apod. Pokud má být vztah s pacientem efektivní v léčbě, je nutno budovat oboustrannou důvěru – a potom je nutné pracovat s vlastní pokorou, empatií, citlivostí, soucitem, a někdy si dovolit připustit a přijmout i vlastní emoce. Odpoutat se od pocitů vlastní omnipotence, bezchybnosti, a uvědomit si úroveň svého výkonového nastavení. Jinak při tak velké zátěži hrozí, že lékař přestane mít kontrolu nad vlastními

silami, v těžkých a obtížně řešitelných situacích začne trpět pocity selhávání, snižování vlastní hodnoty a začne pochybovat o své motivaci k práci. Hrozí syndrom vyhoření.

Co pomáhá:

- naučit se pracovat s časem, nastavit si jasné hranice, uvědomit možnosti a limity (den má pouze 24 hodin!),
- uvědomit si vlastní motivaci k práci a co mě v práci obohacuje – kde čerpám podporu,
- uvědomit a pojmenovat si vlastní rizikové faktory – vlastní emoce, vztah k nemoci, ke smrti, umírání apod., pokud lze, využít možnost sebezkušenostní práce, přijmout sebe jako člověka,
- uvědomit si, co mě limituje ve vztahu k pacientům – vlastní obavy, sympatie, antipatie, komunikační nezdatnost, pokud lze, využít komunikační kurzy,
- využít možnosti podpory v týmu – nastavení podpůrných vztahů, možnosti supervize a intervize, kazuistické semináře apod.,
- budovat mimopracovní zdroje podpory – vztahy, zázemí, zájmy apod.,
- přijmout svoje možnosti a limity a v těchto hranicích se zdokonalovat, budovat svoji sebeúctu a sebevědomí z jednotlivých dílčích úspěchů v léčbě, a případné chyby nebrat jako selhání, ale jako výzvu a motivaci k práci,
- umožnit si spolupracovat s psychologem nebo jiným odborníkem na zpracování svých problémů atd.

Pokud bude lékař pečovat o své duševní zdraví, stabilitu a psychickou integraci, bude zároveň moci i lépe léčit pacienty, pečovat o ně a podporovat je. Bude mít na svoji těžkou práci dostatek energie a psychické a fyzické síly, bude moci i lépe vnímat a zpracovávat zpětnou vazbu, bude i lépe čelit zátěžovým situacím. Nastavením vlastních hranic a uvědoměním limitů může získat i více odolnosti vůči zátěžovým situacím a zdravého profesního sebevědomí. K tomu všemu mu může pomoci kvalitní komunikace s pacientem, jeho rodinou a komunikace v týmu.

Jak se chovat a co může lékař udělat v rámci vyrovnavání se se zátěžovou situací?

Fáze vyrovnavání se se zátěží závažného onkologického onemocnění dle Elizabeth Kubler Rossové popisuje tab. č. 1.

Tab. č. 1 Fáze vyrovnávání se se zátěží těžkého onemocnění podle Elizabeth Kubler Rossové

Jaké jsou projevy, co pacient prožívá Nejčastější otázky, které si klade:	Jak se zachovat, co pro pacienta můžeme udělat?
<p>ŠOK, POPŘENÍ, NEGACE</p> <p>V okamžiku sdělení diagnózy se většinou projevuje tím, že pacient „neslyší“, i delší dobu však může tuto informaci vytěšňovat, nepřijímat, případně s touto informací nakládat bez emocí, bez prožitku, jako by se týkala někoho cizího.</p> <p>„To není možné, já ne, pro mě to neplatí, zaměnili výsledky, to je určitě omyl.“</p> <p>„Ale já tomu stejně nevěřím, co ti doktoři našli...“</p> <p>„Přece musím mít nějakou naději.“</p> <p>„Nic mi skoro není, jenom nemůžu chodit a cítím se trochu slabší, ale to se spraví.“</p>	<p>Důležité je navázat kontakt a pokusit se získat důvěru, na které by se dalo postupně budovat. Je třeba dát pacientovi čas na zpracování, několikrát trpělivě informace opakovat a ujišťovat se, že jim rozumí.</p> <p>Je třeba se připravit na různé reakce, např. na neadekvátní projevy emocí (většinou smích, zvyšování hlasu, apod.), možná dezorientace v prostoru, změna řečového projevu apod. Lékař však musí být klidný, podpůrný, a trpělivě si stát za svými pravdivými informacemi.</p>
<p>AGRESE, HNĚV, VZPOURA</p> <p>Nemocný si dovolí připustit, že diagnóza je pravdivá, informace je však ve velkém rozporu se sebeprožíváním. Tento konflikt většinou vyvolá velkou emocionální odezvu, pacient se zlobí na všechny možné příčiny své nemoci, ať již reálné či nereálné. Projevy mohou být různě intenzivní, od afektu až po obrácení agrese proti vlastní osobě. Pacient vyčítá chyby zdravotníkům, osudu, Bohu, zlobí se na okolí, stěžuje si, vyčítá, obviňuje.</p> <p>„Proč zrovna já? Kdo to zavinil? Vždyť mi nic nebylo!“</p> <p>„Co se to vlastně stalo? Jak je to možné?“</p> <p>„Sestry za mnou vůbec nechodí, neudělaly to, co měly...“</p>	<p>Tato fáze je pro lékaře velice náročná – je třeba, aby si zachoval klid a rozvahu, udržel hranice svých kompetencí, svoji autoritu, a zároveň neztratil pacientovu důvěru. Musí tedy k pacientovi přistupovat maximálně profesionálně, nebrat si jeho výlevy osobně, nepohoršovat se ani nehodnotit, naopak zdůraznit, že tyto emoce jsou v dané situaci naprosto normální, že pacientovi rozumí. Pacient potřebuje čas a prostor, aby emoce mohl vyjádřit, pustit, a pokud je prostředí a vztah s lékařem bezpečné, tak posléze i uvolnit (většinou jedna emoce přechází v druhou, vztek v pláč nebo smích).</p>
<p>SMLOUVÁNÍ, VYJEDNÁVÁNÍ</p> <p>Pacient hledá a vymýšlí všechny další možnosti, jak se k nemoci postavit. Vyměnil by „cokoli“ za zvrácení osudu, v této fázi je velice zranitelný, je ochotný uvěřit čemukoli, zázračným lékům, léčitelům, dietám, i pověrám, které údajně někomu pomohly. Prověřuje všechny dostupné informace, možnosti, slibuje, licituje, mění lékaře, léky, nabízí peníze...</p> <p>„Pane doktore, kdy půjdu na nějakou kontrolu, nemohl byste mě vzít ještě na odběry?“</p> <p>„Kdybych zaplatil nemocnici vysoký peněžní dar, našly by se pro mne lepší léky?“</p>	<p>Toto je období, kdy nejvíce pacientů přerušuje nebo ukončuje léčbu, mění lékaře nebo zdravotnická zařízení. Ošetřující lékař by neměl jednat negativně a povýšeně na odchod pacienta k „lepšímu odborníkovi“, naopak by měl projevít porozumění a být maximálně trpělivý a vstřícný a pokusit se tak upevnit stávající vztah, aby se pacient mohl k původní léčbě případně vrátit. K tomu je však třeba, aby lékař neustupoval ze svých názorů a dokázal si uhájit hranice své profesní autority, protože svojí jistotou dodává jistotu i pacientovi do budoucna.</p>

<p>DEPRESE, ZOUFALSTVÍ, SMUTEK</p> <p>Období, které většinou nastává po plném dolehnutí a pochopení nevyhnutelnosti smrti, nemocný člověk hluboce prožívá emoce adekvátní této situaci – zoufalství, smutek z blížící se ztráty, strach z budoucnosti, z neznáma, strach o nejbližší, o jejich zajištění. Deprese je podmíněná reálnou příčinou. Pacient bilancuje, ustupuje ze svých požadavků k životu, může propadat apatii, vzdává boj. Chvilé, kdy někteří žádají eutanázii.</p> <p>„Už nestojí za to za mnou chodit.“ „Nikdy už nebudu chodit. Nelepší se to.“ „Kdyby mně dali nějaký prášek, vždyť už to stejně nemá cenu.“</p>	<p>V tomto období nabývají největší hodnoty vztahy, nemocný propadá o to větší depresi a apatii, pokud je na boj s nemocí sám. Nejvíc můžeme pacientovi nyní dát svojí přítomností, kdy budeme trpělivě naslouchat, projevíme spoluúčast, porozumění. Pokud je to jen trochu možné, lékař může pomoci urovnat narušené vztahy např. v rodině nebo podpořit budování nových vztahů a ujistit tak pacienta, že až bude umírat, nebude umírat sám.</p>
<p>PŘITAKÁNÍ, SMÍŘENÍ, SOUHLAS</p> <p>Období přijetí faktu smrti, pokorného přitakání, smíření a souhlasu. Nemocný přestává bojovat, zlobit se, ale se smrtí se vyrovnává, smíruje, odevzdává se. Má potřebu se rozloučit, dokončit a řešit důležité nedokončené věci.</p> <p>Může jít o krátkou chvíli před samotnou smrtí nebo o poměrně dlouhý časový úsek, je však i řada pacientů, kteří se k této fázi nikdy nepropracují. Je to vrchol života každého člověka.</p> <p>„Dokonáno jest.“ „Chtěl by se ještě podívat domů.“ „Dneska je venku ale krásně.“ „Chtěl bych ještě oslavit narozeniny, pozval bych známé a objednal chlebičky...“</p>	<p>Mělo by být cílem zdravotníků pomoci dojít umírajícímu do této fáze smíření. Důležitá je tady lidská přítomnost, doprovázení pacienta, více než slovo zde působí neverbální podpora a dotyk, empatický přístup. Snažíme se podpořit rodinu, aby to byla právě ona, kdo pacienta doprovází, k tomu však většinou potřebuje naši pomoc a podporu, ujištění, že to dělá dobře a že to zvládne.</p>

Doporučená literatura

- Angenendt, G., Schutze-Kreilkamp, U., Tschuschke, V.: *Psychoonkologie v praxi*. Portál, Praha, 2010.
- Kubler-Ross, E.: *Hovory s umírajícími*. Signum unitalis, Hradec Králové, 1992.
- Janáčková, L.: *Bolest a její zvládání*. Portál, Praha, 2007.
- Linhartová, V.: *Praktická komunikace v medicíně*. Grada, Praha, 2007.
- Tomášek, J., a kol.: *Onkologie, minimum pro praxi*. Axonite CZ, Praha, 2015.
- Baštecká, B., a kol.: *Klinická psychologie v praxi*. Portál, Praha, 2003.
- Kupka, M.: *Psychosociální aspekty paliativní péče*. Grada, Praha, 2014.

Komunikace s onkologickým pacientem

Jana Halámková, Ondřej Sláma

S onkologickými pacienty se setká v průběhu své práce lékař jakékoliv specializace, proto musí být na komunikaci s nimi náležitě připraven. Komunikační chyba u těchto nemocných může znamenat narušení důvěry v lékaře, která se negativně promítne do dalšího vztahu s pacientem v průběhu léčby.

Zhoubný nádor je život ohrožující onemocnění. A ačkoliv nové léky zvyšují naději na vyléčení nebo prodloužení života, diagnóza zhoubného nádoru vede k výraznému strachu, úzkosti a nejistotě. Snaha pacientů získávat relevantní informace o jejich onemocnění vzrůstá a nemocní tak považují své ošetřující onkology za jeden z nejdůležitějších zdrojů jak informační, tak psychologické podpory.

Dobrá komunikace s pacientem vede ke:

- zvýšení spokojenosti pacienta a jeho rodiny,
- lepší adherenci k léčbě,
- zvýšené informovanosti pacientů,
- lepšímu přechodu pacientů k paliativní léčbě,
- snížení stresu onkologů a následnému vyhoření.

Ačkoliv mnoho pacientů má vysoké informační nároky, někteří chtějí vědět o svém onemocnění raději méně. Informační potřeby pacientů se mohou v různých fázích nemoci měnit. Pro lékaře je tak často obtížné přesně odhadnout nebo poskytnout množství nebo typ informací, které pacient požaduje. Je tedy důležité, aby se klinik zeptal, kolik informací chce pacient vlastně znát.

Komunikace mezi lékařem a pacientem je vícerozměrná a zahrnuje vlastní obsah dialogu, emoční složku a neverbální komunikaci. V onkologii jsou komunikační dovednosti základním klíčem k dosažení pozitivního vztahu mezi lékařem a pacientem.

Vztah lékař — pacient je založen na oboustranné důvěře. Pacient věří lékaři, že pro něj udělá maximum, lékař však současně důvěřuje pacientovi, že bude jeho doporučení dodržovat. Tento vztah je nesmírně křehký a lze jej velmi snadno narušit, byť i zdánlivě bezvýznamnou komunikační chybou.

Pacient žádá od svého lékaře **kompetence**, tedy odbornost, která je však pro něj samozřejmostí, ale navíc i **empatii**. Jedině souhrou obou těchto vlastností může být pacientem hodnocen jako dobrý lékař. Lékař, který má schopnost empatie, je schopen lépe se orientovat v pocitech a prožitcích pacienta

a současně tak reagovat na jeho potřeby v podobě správně volených diagnosticko-terapeutických postupů.

Komunikace s pacientem a rodinou představuje základní lékařskou dovednost, můžeme ji shrnout do **pravidla 5E**:

zapojení pacienta do léčby (**Engaging the patient**),

snaha o pacientovo porozumění situaci (**Eliciting the patient's understanding**),

informování pacienta (**Educating the patient**),

řešení emocí (**Addressing Emotions**),

získání spolupráce pacienta a rodiny (**Enlisting the collaboration of the patient and caregiver**).

Při **prvním kontaktu** s pacientem je třeba získat alespoň rámcovou představu o konkrétních znalostech pacienta o jeho onemocnění a hned na začátku je uvést na pravou míru podáním dostatečných a srozumitelných informací o cílech terapie a následující strategii postupu. Je třeba vnímat i vzájemné odlišnosti věkových skupin. **Starší pacienti** se v této nové situaci velmi špatně orientují, a pokud chybí podpora mladších členů rodiny, může to mít zásadní dopad na další lékařskou péči. U **mladších pacientů** se přidává stres z nových socioekonomických podmínek. Do té doby ekonomicky aktivní člověk se ocitá v pracovní neschopnosti nebo přímo v invalidním důchodu a najednou se stává ekonomickou „zátěží“ rodiny. Z toho pramení i velká nejistota, kterou pacient prožívá jednak ve vztahu ke svému onemocnění, ale i ve vztahu k socioekonomické situaci. Dobrý lékař by měl pacienta vnímat vždy ve světle všech těchto okolností.

Úvodní rozhovor je vždy zásadní pro vybudování dobrého vztahu mezi lékařem a pacientem. Pravdu o závažné diagnóze má lékař sdělovat citlivě a případně postupně. Tak pacient dojde k správnému porozumění situaci, svoji situaci pochopí, a nakonec i přijme. V dnešní době, se již obvykle nezabýváme tím, zda pacienta pravdivě informovat, ale **jakým způsobem to provést**.

V „Úmluvě o lidských právech a biomedicíně“ se uvádí, že každý má právo na informace, ale každý má právo i na to nebýt informován, pokud si to nepřije. Pacient by proto měl být vždy na začátku tázán, zda a jak podrobně chce být o své diagnóze informován.

I v našem právním systému je zakotvena **povinnost lékaře pacienta adekvátně informovat**, slovo „adekvátně“ tak umožňuje lékaři vždy reagovat na konkrétní individualitu pacienta a situaci, ve které se nachází. Zásadní je pacienta o cílech léčby informovat již na začátku a v případě, že onemocnění není vyléčitelné, pak realisticky, ale současně empaticky, popsat potenciál nekurativní protinádorové léčby a možnosti paliativní péče. Tam, kde pacient není pravdivě informován, dochází k nerealistickému

očekávání ze strany pacienta i jeho rodiny, které může být základem následných problémů a nedorozumění s ošetřujícím personálem.

Desatero zásad pro sdělování onkologické diagnózy

Mezinárodně uznávaným doporučením pro sdělování špatných zpráv je 6 kroků známých jako **SPIKES**:

setting (prostředí) – zajistíme sdělení informací v soukromí, vyhradíme si dostatek kvalitního času, přizveme někoho z příbuzných, pokud s tím pacient souhlasí,

perception (vnímání) – ujistíme se, že pacient ví vše potřebné o své nemoci a účelech vyšetření, případně jej informujeme,

invitation (výzva) – zeptáme se, jak mnoho informací chce pacient znát a zda si přeje znát i prognózu,

knowledge (poznání) – informace sdělujeme jednoduchým jazykem, kontrolujeme pacientovo porozumění, necháváme prostor pacientovi situaci pochopit, dáváme pacientovi možnost se na tuto zprávu připravit („Je mi líto, že vám musím oznámit...“),

emotions/emphaty (empatie) – snažíme se o empatický přístup, poskytujeme podporu,

summary/strategy (shrnutí a strategie) – shrnutí poskytnutých informací, zodpovězení otázek.

Vhodnou pomůckou, jak sdělit diagnózu onkologicky nemocnému je **Desatero zásad pro sdělování onkologické diagnózy**:

- informace o podstatě nemoci poskytuj **všem nemocným** s maligním onemocněním, ale **diferencovaně** co do obsahu a způsobu podání,
- informaci o diagnóze podává **vždy lékař**. Pacient si může určit, kdo má být při sdělování diagnózy dále přítomen (např. členové rodiny, přátelé, další lékař, zdravotní sestra, psycholog),
- informaci o nemoci a terapii podávej **opakovaně, nestačí jednorázový rozhovor**. Ujistí se o rozsahu pochopení pacientem,
- informaci podej **nejdříve pacientovi**, potom dle jeho přání členům rodiny či jiným určeným lidem. **Nemocný sám rozhoduje**, koho a do jaké míry informovat,
- s podstatou nemoci, vyšetřovacími a terapeutickými postupy seznam nemocného neprodleně, ještě **před aplikací první léčby**. Zdůrazňuj možnosti léčby, ale neslibuj vyléčení,
- odpovídej na otázky, obavy a sdílené pocity ze strany pacienta i jeho blízkých. **Věnuj čas** naznačeným, ale **nevyřčeným dotazům**,

- informace o **prognóze nemoci** z hlediska doby přežití podávej uvážlivě, **pouze na přímý pacientův dotaz**. Nikdy neříkej konkrétní datum, spíše **nastiň určitý časový rámec** vycházející ze znalosti obvyklého průběhu daného onemocnění. Zdůrazni možné odchylky oběma směry od obvyklého průběhu,
- **jednotnou informovanost** zajisti důsledným předáváním informací mezi personálem navzájem (lékařská a sesterská dokumentace),
- ujisti pacienta o svém odhodlání **vést léčbu v celém průběhu nemoci** a komplexně řešit všechny obtíže, které mu onemocnění a jeho léčba přinesou,
- svým přístupem u nemocného probouzej a **udržuj realistické naděje** a očekávání.

Poskytování špatných zpráv je pro lékaře častým a významným komunikačním úkolem. Stále se prodlužující přežití pacientů s nádorovým onemocněním znamená nejen sdělování informací o stavu onemocnění, ale také informací týkajících se nezvratných a potenciálně nevratných vedlejších účinků léčby, komplikací nemoci a limitované prognózy.

ABCDE sdělení špatné zprávy

- **Advance preparation** – připrav se na setkání s pacientem (prostuduj dokumentaci).
- **Building therapeutic relationship** – navaž s pacientem terapeutický vztah.
- **Communicating well** – dobře komunikuj (ujasni si, co ví o své nemoci, do jaké míry byl případně informován na předchozích pracovištích, omez „lékařský žargon“).
- **Dealing with reactions** – vnímej emoční reakce a poskytni realistickou naději.
- **Encouraging** – povzbud' pacienta (i symptomatická léčba je léčbou, která přinese úlevu, i když pacienta sama o sobě nevyléčí).

Kromě toho, jakým způsobem je diagnóza pacientovi sdělena, je třeba myslet i na **okolnosti** tohoto **sdělení**. Lékař by měl mít **dostatek času** na informování pacienta, vždy je třeba zachovat **soukromí pacienta**. Je nutné také individuálně zvážit přínos sdělení diagnózy a jeho negativní dopad pro pacienta. Lékař by měl umět pracovat i s tichem, které po sdělení špatné zprávy může nastat.

Vždy, pokud pacientem požadovaná léčba není v souladu s jeho onemocněním a současnými znalostmi medicíny, je vše třeba **pacientovi řádně vysvětlit**. Psychické zpracování a přijetí této zkušenosti může trvat i několik týdnů. Profesionalita zde spočívá ve **věcnosti, trpělivosti a empatii**. Pacientům nabízíme účast v klinické studii, pokud je to možné.

Model péče zaměřený na pacienta (patient centered approach) zdůrazňuje důležitost vztahu klinického lékaře s pacientem a rodinou pacienta jako terapeutického nástroje, podporuje společné rozhodování jako klíčovou součást léčby a zdůrazňuje porozumění a řešení problémů pacientů a informační potřeby jako důležité pro podporu životní pohody pacienta a kvality života.

Zatímco většina nemocných preferuje aktivní roli při rozhodování, nemocní v pokročilých stádiích mohou upřednostňovat rozhodování lékaře, a tím i určitý stupeň paternalismu v péči, protože aktivní role při rozhodování může vést k vydání více fyzické a duševní energie, než je pro pacienty únosné.

Komunikace a podpora pacientových blízkých

Kromě dobré komunikace s pacientem je třeba neopomenout ani **kontakt s rodinou**. Informace rodinným příslušníkům podáváme **pouze se souhlasem pacienta**. Pokud pacient souhlasí, pak musí být rodina pravdivě informována o prognóze a předpokládaném průběhu onemocnění (pokud lze). Lékař by měl **rodinu podpořit v péči o pacienta v domácím prostředí co možno nejdéle**.

Je velmi užitečné, aby rozhovory o závažných tématech diagnózy, prognózy a plánu další péče probíhaly současně za přítomnosti pacienta i jeho blízkých. Tento způsob podávání informací významně ulehčuje následnou komunikaci o nemoci a její léčbě v rámci pacientovy rodiny. Je také příležitostí, kdy mohou být otevřeny a diskutovány různé obavy a nedorozumění stejně jako praktické aspekty péče. Pacientům a jejich blízkým bychom měli tento „formát“ komunikace aktivně nabízet.

Komunikace s pacientem v závěru života

Fáze pokročilého onemocnění po ukončení protinádorové léčby (fáze symptomatické paliativní péče) je pro pacienty i jejich blízké velmi důležitá část závěru života. Správné porozumění vlastní situaci a prognóze ze strany pacienta má zásadní význam pro průběh a kvalitu závěrečné fáze života. Pouze pacient, který správně rozumí, že se nachází v závěru života, může dělat rozumné volby a rozhodnutí. Empatická komunikační podpora, perfektní management tělesných symptomů a dobrá koordinace péče mohou kvalitu života pacientů i jejich rodin v této fázi významně ovlivnit. Jasně formulovaný plán péče, ve kterém jsou zanesena pacientova přání, může být cenným nástrojem, který dává celému procesu strukturu. Ze strany lékařů často k otevřené komunikaci o těchto tématech nedochází buď vůbec, nebo až v posledních dnech života pacienta. Jedná se o zásadní chybu, neboť pacienti, kteří mluví se svým lékařem o svých preferencích konce života, mají v jeho závěru kvalitu života většinou výrazně lepší.

Komunikace jako naučitelná dovednost

Lékaři jsou v technikách pro sdělování špatných zpráv školeni relativně málo. Nedostatečně edukovaný lékař pak v těchto situacích častěji prožívá negativní emoce jako je úzkost, strach a pocit viny, když musí pacientům sdělit, že léčba není dostatečně efektivní. Často se tak uchýlí k falešné naději a vynechává důležité, pro nemocného relevantní informace. Význam komunikačních dovedností lékaře se zvyšuje zvláště ve vysoce nabitých emocionálních situacích jako je např. ukončení aktivní onkologické léčby či přechod pacienta na paliativní péči na konci života.

Komunikační dovednosti lékaře navíc nejsou vrozené, nemusí se nutně zlepšovat s klinickými zkušenostmi. Dlouhá léta praxe někdy mohou naopak vést pouze k zafixování nesprávných komunikačních návyků. Efektivní empatická komunikace je naučitelná dovednost. Tato dovednost by se ovšem neměla učit metodou „pokus-omyl“ na závažně nemocných pacientech, ale strukturovaným komunikačním výcvikem. V současné době existuje řada možností komunikační dovednosti získat. Je to právě efektivní komunikace, která umožní citlivě hovořit o závažných skutečnostech v časově omezeném rámci ambulantní konzultace nebo vizity u lůžka.

Pokud se komunikací s lékařem u nevyлéčitelně nemocného pacienta podaří navodit postoj: *„čas, který mi zbývá, je krátký, měl bych jej smysluplně využít“*, pak lékař dobře zvládl svoji roli.

Sdělujte špatné zprávy svým pacientům tak, jak byste chtěli, aby je jednou někdo sdělil vám.

Akutní stavy v onkologii

Marek Svoboda, Jiří Vyskočil

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome-TLS)

Úvod

Syndrom nádorového rozpadu je soubor několika metabolických komplikací vznikajících v důsledku náhlého uvolnění intracelulárních substancí z masy nádorových buněk, a to nejčastěji při jejich rozpadu po aplikaci protinádorové léčby. K jeho vzniku může dojít i spontánně. Syndrom je prezentován hyperfosfatémií, hyperurikémií, hyperkalémií, hypokalcémií (po vysrážení vápníku v kalciumfosfát) a akutním renálním selháním na podkladě urátové a/nebo kalciumfosfátové nefropatie.

Etiopatogeneze

V souvislosti s protinádorovou léčbou se TLS nejčastěji vyskytuje u nehodgkinských lymfomů vysoké agresivity (např. Burkittův lymfom), akutní lymfoblastické leukémie, akutní myeloidní leukémie, vzácněji u meduloblastomu, malobuněčného plicního karcinomu, zárodečných tumorů a dalších. Spontánní TLS syndrom je vzácný, popsán byl především u pacientů s Burkittovým lymfomem.

Kromě typu nádorového onemocnění, jeho rozsahu, rychlosti proliferace a vnímavosti k aplikované cytostatické terapii jsou dalšími rizikovými faktory vzniku TLS a jeho komplikací: renální insuficience, dehydratace, infiltrace ledvin nádorovými buňkami, aplikace nefrotoxických látek.

Klinický obraz

Ke klinicky manifestnímu TLS dochází obvykle během prvních dvou dnů, nejčastěji však v průběhu několika hodin od zahájení cytotoxické léčby. V rámci akutního renálního selhání nastává prudký pokles diurézy, projevují se příznaky urémie (nevolnost, zvracení, průjemy, slabost, apatie, změny vědomí) a retence tekutin (otoky, hypertenze). Akutní hyperkalémie a hypokalcémie mohou způsobovat závažné srdeční arytmie, které mohou být příčinou náhlé srdeční zástavy. Hyperkalémie je dále příčinou parestézií, svalové slabosti a paralýzy, areflexie. Hypokalcémie může kromě arytmií vést k projevům tetanie (parestezie, bolesti končetin, křeče svalů horních a dolních končetin – příznak porodnické ruky, kdy prsty tvoří špetku, hyperreflexie – záškuby lícního svalstva při poklepu na n. facialis, tzv. Chvostkův příznak).

Diagnostika

Oligurie v souvislosti s cytostatickou léčbou musí vždy vést k vyloučení TLS. Odebíráme kompletní biochemii (urea, kreatinin, Na, Cl, K, Mg, Ca, ionizovaná frakce Ca, P, osmolalita, kyselina močová, jaterní enzymy, albumin), vyšetříme stav acidobazické rovnováhy z arteriálního astrupu, odebereme moč na stanovení pH a přítomnost urátových krystalů, dále i krevní obraz a koagulační parametry. V diferenciální diagnostice je u onkologického pacienta s akutním renálním selháním vždy nezbytné vyloučit i další možné příčiny selhání: obstrukci vývodných cest močových tumorem, intersticiální nefritdu, hyperkalcémii a nefrokalcinózu, lékové poškození ledvin. V rámci diferenciálně diagnostického procesu je nezbytné vyloučit zejména obstrukci močových cest ultrazvukovým vyšetřením, neboť léčba TLS je založena na masivním i. v. přísunu tekutin.

Základní principy profylaxe a léčby TLS

- Dostatečná hydratace a diuréza: optimální je přísun tekutin 3 l/m²/den (4–6 litrů/den) u dospělých, případně 200 ml/kg/den u dětí s hmotností do 10 kg.
- Prevence krystalizace kyseliny močové alkalizací moči: Alkalizace moči je dnes považována za kontroverzní; vede k prohloubení hypokalcémie a zvyšuje riziko precipitace kalciumfosfátu v tubulech. Pokud je k alkalizaci přistoupeno, je nutná důsledná monitorace sérového bikarbonátu a pH moči je třeba udržovat v rozmezí 7,0–7,5. Alkalizace je možné dosáhnout přidáním cca 50–100 mmol bikarbonátu sodného do každého litru intravenózně podávaného krystaloidu.
- Redukce kyseliny močové: podávání alopurinolu (inhibitoru xantinoxidázy). Alternativním přístupem ke snížení hladiny kyseliny močové je její odstranění hemodialýzou nebo přeměnou na dobře rozpustný allantoin pomocí příslušné oxidázy – rasburikázy.
- Redukce fosfátů: resorpci fosfátu z trávicího ústrojí je možno snížit podáváním antacid obsahujících hliník (např. Maalox 15 ml každé 3 hodiny). Dále lze užít Sevelamer, nevstřebatelný iontoměnič, který snižuje hladinu fosfátu tím, že váže fosfáty v trávicím ústrojí. Efektivnějšího odstranění fosforu je dosaženo kontinuální hemodialýzou, která může vést k odstranění až 10 g fosforu během 24 hodin, přičemž při TLS může docházet k uvolnění 2 až 7 g fosforu za 24 hodin.
- Redukce draslíku: závažná nebo klinicky manifestovaná hyperkalémie musí být korigována. Redukce hladiny kálie je založena na: a) přerušení dodávky kálie p. o. a i. v., b) zvýšení přesunu kálie do buněk (glukóza s inzulinem, beta2-agonisté), c) antagonizaci kálie (calcium gluconicum), d) odstranění kálie z organismu (iontoměniče, hemodialýza).

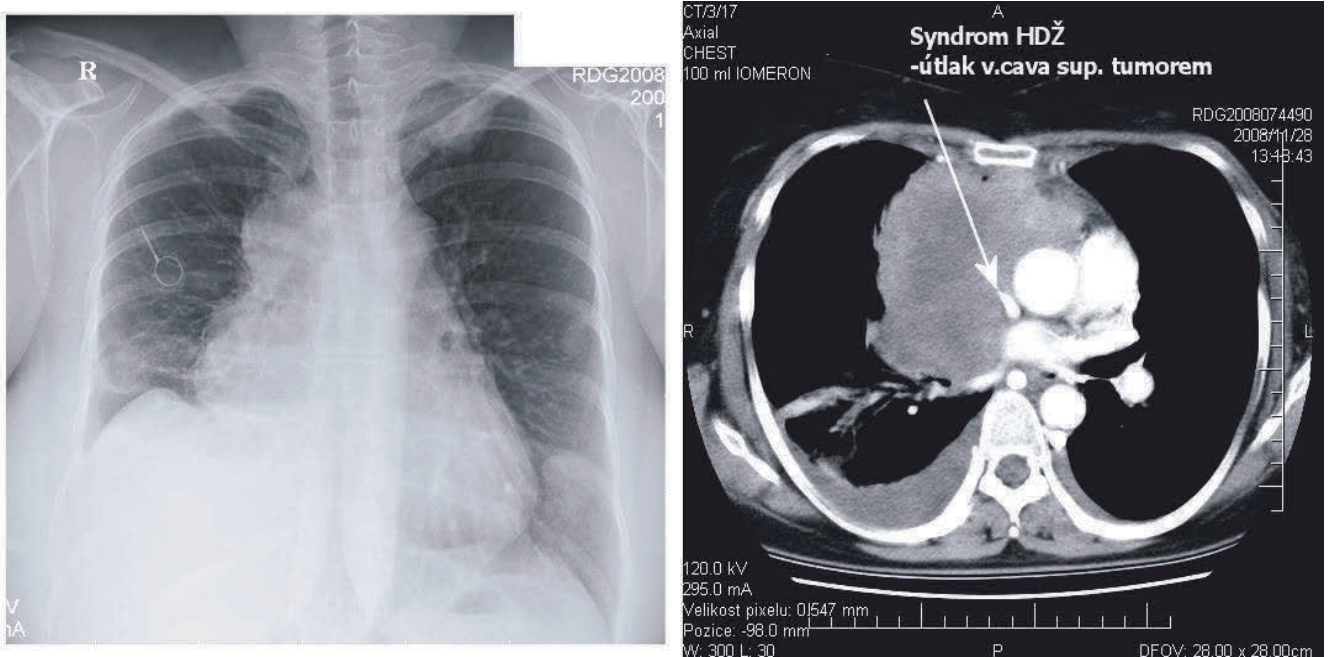
- Monitorace klinického stavu a laboratorních hodnot.
- Zabránění (snížení) aplikace nefrotoxických látek.

Syndrom horní duté žíly

Úvod

Syndrom horní duté žíly (HDŽ) je soubor symptomů vznikajících v důsledku částečné nebo kompletní obstrukce průtoku krve horní dutou žílou do pravé srdeční předsíně (*obrázek č. 1*). Obstrukce může být způsobena zevní kompresí, nádorovou infiltrací, trombózou nebo fibrózními změnami HDŽ. Bronchogenní karcinom (zejména malobuněčný typ) a nehodgkinské lymfomy patří k nejčastějším nádorům způsobujících vznik syndromu HDŽ u dospělých pacientů.

Obr. č. 1 Syndrom horní duté žíly – RTG zadopřední snímek zobrazuje rozšířené mediastinum, CT snímek zobrazuje anatomické souvislosti a místo útlaku horní duté žíly. Snímky pochází od těžce pacientky (z archivu autora).



Klinický obraz

Obstrukcí HDŽ dochází k přesměrování toku krve do pravé srdeční síně cestou kolaterálních žil, především se jedná o v. azygos, žíly stěny hrudníku a v. cava inferior. Náhlá a kompletní obstrukce HDŽ vede k prudkému zvýšení tlaku v žilním systému hlavy a krku, který se projeví zvýšením intrakraniálního tlaku, mozkovým edémem, trombózou nebo krvácením z intrakraniálních cév, případně až úmrtím pacienta. Ve srovnání s popsanou situací je ve většině případů vznik a rozvoj syndromu HDŽ pozvolný. Projevuje se pocitem zvýšeného tlaku v hlavě, poruchami zraku (edém papily zrakového nervu), kašlem, dušností, bolestí na hrudi, dysfágií, chraptím, apatií, křečovými stavy až poruchami vědomí (např.

synkopa). Mezi vůbec nejčastější projevy syndromu HDŽ patří otok obličeje, včetně otoku jazyka, krku, horní poloviny hrudníku a horních končetin. Nápadně rozšířená žilní kresba je evidentní zejména na krku, pletencích ramenních a na hrudníku, může být i jednostranně vyjádřená. Na horních končetinách může být přítomna cyanóza. Typicky dochází ke zhoršování potíží v případě, kdy je horní polovina těla pod úrovní srdce.

Diagnostika

Vzhledem k tomu, že ve 3–16 % případů syndromu HDŽ může být prostý rentgenový snímek bez patologického nálezu, je nejpřínosnější zobrazovací metodou CT hrudníku, které objasní místo obstrukce, velikost nádorové masy a její vztah k mediastinálním strukturám, případně přítomnost trombózy, útlak dýchacích cest nebo perikardiální výpotek. V případě, že nádorové onemocnění nebylo dosud diagnostikováno, přinese CT vyšetření i informaci o možnosti diagnostické punkce.

Léčba

Pacient se syndromem HDŽ by měl být polohován do pozice s vyvýšenou horní polovinou těla, k další úlevě u pacienta může pomoci oxygenoterapie a mírná sedace anxiolyticky působícími léčivy. V případě obstrukce dýchacích cest a/nebo zvýšeného intrakraniálního tlaku, je indikována léčba kortikoidy (např. dexamethason, methylprednisolon). Kortikoidy vedou ke snížení zánětlivé reakce, která se v místě tumoru nachází, a mají antiedematózní účinek. Rovněž diuretika mohou pomoci snížit překrvení a zmenšit objem tumoru.

Až u 50 % pacientů se syndromem HDŽ je přítomna parciální trombóza žíly v podobě nástěnného trombu. Profylaktické podávání nízkomolekulárního heparinu je možné zvážit u pacientů se syndromem HDŽ bez průkazné trombózy v žilním systému. Plná antikoagulační léčba by měla být zahájena pouze v případě jednoznačného průkazu trombózy HDŽ.

Kauzální léčba syndromu HDŽ závisí na chemo- a radiosenzitivitě maligního onemocnění, které obstrukci HDŽ způsobilo. V případě chemosenzitivních malignit, které tvoří až dvě třetiny případů syndromu HDŽ v dospělosti (např. lymfomy, malobuněčný plicní karcinom, germinální tumory), je jako iniciální léčba indikována chemoterapie, která může být kombinována s cílenou léčbou. Radioterapii lze iniciálně použít v případě syndromu HDŽ u pacienta: a) předléčeného chemoterapií, ať již se jedná o časný relaps onemocnění nebo o progresi onemocnění při probíhající chemoterapii; b) s chemorezistentním onemocněním; c) u kterého nejsme schopni zajistit biopsii a rychlou histologickou verifikaci jinak zjevně maligního procesu; d) s nutností urgentního řešení vzniklé situace.

Radioterapií a chemoterapií lze dosáhnout regrese symptomů do 1–3 týdnů od aplikace léčby. V urgentním případě, nebo pokud nelze protinádorovou léčbu zahájit, je možné zavést stent do HDŽ. U chemo- a radiorezistentních malignit je prognóza pacienta se syndromem HDŽ špatná.

Obstrukce horních dýchacích cest

Úvod

Obstrukce dýchacích cest nastává nejčastěji v horních cestách. Kromě nádorové příčiny může být způsobena cizím tělesem, otokem laryngu při alergické reakci, pooperační, poradiační nebo jinou pozánětlivou stenózou případně infekčním procesem. V případě nádorových onemocnění se nejčastěji jedná o primární nádory hlavy a krku (včetně štítné žlázy), nádory plic a o důsledek šíření nádorů prsu, jícnu, mediastinálních lymfomů, zárodečných tumorů, metastáz maligního melanomu a dalších malignit. Zvláštním případem je bronchospasmus indukovaný uvolněnými hormony z karcinoidu.

Klinický obraz

Prvním příznakem, který se objevuje při redukci průměru dýchacích cest, je dušnost, následovaná stridorem, pokud je průměr ≤ 5 mm. Z dalších příznaků se vyskytují zejména: tachykardie, ortopnoe a spojení pomocných dýchacích svalů. Při závažné obstrukci dochází k cyanóze, bradykardii a k úmrtí pacienta. K objasnění je nezbytné provést ORL vyšetření s laryngoskopií, RTG (nebo CT) vyšetření plic a mediastina a případně i bronchoskopii.

Léčba

K symptomatické terapii patří intravenózní aplikace kortikosteroidů (např. dexametazon 8 mg i. v.), bronchodilatancií (inhalační β -2 mimetika, např. salbutamol, nebo inhalační parasimpatolytika – ipratropium, event. i.v. aplikace β -2 mimetika terbutalinu, lze užít i syntophyllin 240 mg/250 ml FR inf. na 30–45 minut, á 6 hodin, do max. denní dávky 1500 mg), a oxygenoterapie (4 a více l/min). Vlastní zajištění dýchacích cest se odvíjí od místa obstrukce. Pokud je obstrukce v horní třetině dýchacích cest je možné založit tracheostomii, v urgentním případě pacienta intubovat nebo provést tracheotomii či koniopunkci. Intubace připadá v úvahu při řešení obstrukce horní poloviny dýchacích cest, nicméně v případě poškození centrální a spodní části trachey je indikováno použití flexibilní nebo rigidní bronchoskopie, které nabízejí možnosti balónkové dilatace trachey, implantaci tracheálního (tracheobronchiálního) stentu, nebo rekanalizaci dýchacích cest pomocí laseru či kryoterapií.

V případě obstrukce dýchacích cest způsobené anafylaxií je lékem první volby adrenalin (Adrenalin Léčiva inj., Adrenalin 1: 000 Jenafarm inj.). Iničiální dávka u dospělého je od 200 do 500 ug (0,2 ml–0,5 ml, v 1 ml je 1000 ug) subkutánně nebo intramuskulárně. Tu je možno opakovat každých 10–15 minut.

Intramuskulární podání je účinnější vzhledem k rychlejší resorpci. Adrenalin lze aplikovat za monitorace i intravenózně, v dávce 0,05 mg pomalu i.v. (1 mg Adrenalin/10 ml FR, z toho 0,5 ml).

Akutní krvácení do zažívacího traktu

Úvod

Krvácení do trávicí trubice je u onkologického pacienta nutno vždy považovat za život ohrožující stav, neboť jeho nejčastější příčinou je krvácení z cévy narušené destruktivním působením tumoru nebo z jícnových či žaludečních varixů vznikajících v důsledku portální hypertenze při masivním metastatickém poškození jater. Navíc metastatické poškození jater v kombinaci se špatným nutričním stavem onkologických pacientů často vede ke snížení krevní srážlivosti v důsledku deplece koagulačních faktorů.

Klinický obraz a diagnostika

Pokud je zdroj krvácení v oblasti jícnu, žaludku nebo duodena, mohou být příznakem krvácení hemateméza a/nebo dosahuje-li objem krve, který se dostane do tenkého střeva alespoň 100 ml – se objevuje meléna s typickým zbarvením a zápachem. Krvácení ze střeva se projeví enteroragii. Meléna se objeví přibližně za 12–24 hodin od vzniku krvácení. Pokud je krvácení z horní části GIT masivní, může se při rychlé pasáži projevit enteroragii, naopak při krvácení z tenkého střeva či orálních částí tračníku a při pomalé pasáži může být projevem tmavá stolice podobná meléně, bez jejího typického zápachu. Příznakem krvácení z tlustého střeva a konečníku je enteroragie. Vyšetření pacienta s krvácením do GIT je zaměřeno na posouzení závažnosti krvácení, odběr základní a farmakologické anamnézy a fyzikální vyšetření. V diferenciální diagnostice krvácení do GIT je nezbytné předem vyloučit krvácení v dýchacím traktu (epistaxe, krvácení z dolní části dýchacích cest), které se může projevit vykašláváním (hemoptýza) a zvracením spolykané krve nebo následně melénou. Jako meléna může vypadat stolice po požití zvířecí krve (zabijačka), borůvek, léků (např. carbo animalis, přípravky železa). Při hodnocení laboratorního nálezu musíme pamatovat, že pokles hematokritu nastává minimálně až po 24 hodinách, kdy dochází k doplnění intravaskulárního objemu. V diagnostice krvácení do GIT lze k odhalení místa krvácení využít i angiografie nebo scintigrafického vyšetření pomocí erytrocytů značených techneciem. Tyto metody však vyžadují krvácení o objemu min. 0,5 ml/min. K diagnostice jinak neobjasnitelného krvácení do GIT lze využít i endoskopické kapsle.

Léčba

Obecně jsou principy léčby akutního krvácení do trávicího traktu stejné. Léčbu zahajujeme realizací technických opatření a systémovou léčbou, tak abychom zajistili základní životní funkce pacienta. K endoskopickému vyšetření/léčbě přistupujeme po oběhové stabilizaci pacienta co nejdříve. V případě

krvácení z horní části GIT je endoskopické vyšetření urgentní. Provádíme je co nejdříve po zvládnutí šokového stavu, nejpozději do 24 hodin. Endoskopické vyšetření v případě krvácení do tlustého střeva provádíme po stabilizaci pacienta a jeho patřičné přípravě k uvedenému vyšetření, tj. po důkladném vyprázdnění střeva. Pouze rektoskopii a sigmoideoskopii můžeme realizovat dříve, neboť příprava pacienta může být pouze rektálními nálevy.

Léčebný přístup k pacientovi s krvácením do zažívacího traktu spočívá v technických opatřeních, v systémové a lokální terapii zaměřené na zastavení krvácení a udržení krevního oběhu a v další podpůrné léčbě. Následně, pokud je to možné, přistupujeme k léčbě nádorového onemocnění.

1. Technická opatření

a) Pacient by měl být hospitalizován na jednotce intenzivní péče ve zdravotnickém zařízení s možností kdykoliv provést urgentní chirurgický výkon.

b) Zjistíme krevní skupinu pacienta, případně provedeme odběr k jejímu vyšetření (STATIM), zajistíme minimálně 2–4 erymasy k okamžitému podání. Pokud neznáme krevní skupinu, použijeme krevní přípravky skupiny 0 Rh negat. Pamatujeme, že i iniciálně malé krvácení se může kdykoliv zkomplikovat.

c) Provedeme základní laboratorní vyšetření KO+diff, koagulace (INR, aPTT, fibrinogen, antitrombin III), biochemie (urea, kreatinin, ionty, jaterní enzymy, celková bílkovina, albumin, glykémie, CRP).

d) Zajistíme kvalitní žilní přístup (např. CVK kanylací v. subclavia, v. jugularis, nebo 2 periferní flexily G 18–16), připravíme se k případné potřebě podpory krevního oběhu vasopresory a k zajištění dýchání umělou plicní ventilací.

e) Zákaz jídla a pití (nic per os).

2. Systémová léčba

a) Hemostatická terapie. Základem hemostatické systémové léčby je podání vazokonstrikčního terlipresinu (Remestyp, analog vasopresinu), případně látek snižujících krevní průtok splachnickým řečištěm (např. somatostatin). Terlipresin v dávce nejčastěji 1000 µg (5–20 µg/kg) aplikujeme i. v. infúzí s FR po dobu 20–40 min, lze i bolusově, aplikaci opakujeme po 4–6 hodinách, léčba trvá 24–48 hodin, dokud není krvácení kontrolováno. V případě krvácení z jícnových varixů zahajujeme bolusem 2 mg. Během léčby terlipresinem je třeba pečlivě sledovat krevní tlak, srdeční frekvenci a bilanci tekutin. U rizikových pacientů s hypertenzí, onemocněním srdce a starých nemocných je možné zahájit léčbu dávkou 500 µg. Při léčbě krvácení do horní části gastrointestinálního traktu je možné aplikovat somatostatin formou intravenózní kontinuální infúze (6 mg/24 hodin v kontinuální infuzi rychlostí 250 µg/hod.), které předchází bolusová dávka 3,5 mikrogramů/kg (tedy 1 ampule o obsahu 250 µg

pro pacienta o hmotnosti 75 kg). Bolus je podáván pomalu nitrožilně po dobu nejméně 1 minuty. K ředění používáme FR. V průběhu léčby somatostatinem je nutné pravidelně monitorovat glykémii. Z dalších látek se používají látky pozitivně ovlivňující agregaci krevních destiček (etamsylát – Dicynone) a působící proti fibrinolýze (acidum aminomethylbenzoicum/Pamba). Dicynone podáváme v iniciační dávce 500 mg i.v. bolus ve 20 ml FR nebo případně neředěný i.m., a dále 250 mg každých 4–6 hodin tak dlouho, dokud trvá riziko krvácení. Pambu podáváme při akutním fibrinolytickém krvácení v dávce 50–100 mg i. v. (ve 20 až 100 ml FR jako pomalý bolus nebo infuze) nebo 100 mg i. m. Další dávky se řídí klinickými projevy. Pambu je možno podávat i formou kontinuální infuze i.v. v dávce a rychlosti 100 mg/h (2 ampule Pamba inj.) ve fyziologickém roztoku. Lze použít i kyselinu tranexamovou (Exacyl) v dávce 2–4 g za 24 hodin ve 2–3 dávkách. Při masivním krvácení a/nebo při koagulopatii je nutná substituce koagulačních faktorů včetně transfúzí čerstvě zmražené krevní plasmy.

b) Infuzoterapie a transfúzní léčba k udržení krevního oběhu. Při krevní ztrátě vedoucí k oběhové nestabilitě zahajujeme rychlou infuzí krystaloidů. Můžeme také podat náhradní koloidní roztoky, např. hydroxyetylderivát škrobu (doba účinku 3–4 hodin), polyželatiny (Haemaccel). Hydroxyetylderiváty škrobu (např. HAES-Steril 10% 500 ml) podáváme v maximální denní dávce 18 ml/kg (tj. 1350 ml/75 kg), infuze 500 ml po dobu 1–2 hodin, přičemž prvních 10–20 ml je aplikováno velmi pomalu vzhledem k riziku rozvoje anafylaktického šoku při alergické reakci na tuto látku. Při ztrátě nad 35 % cirkulujícího objemu krve provádíme navíc krevní převody, přičemž na 2–3 erymasy podáváme 1 mraženou plasmu a 10 ml 10% kalcium glukonátu, neboť krevní konzervy obsahují citrát vyvazující vápník.

c) Inhibitory protonové pumpy. U krvácení vzniklých na podkladě hyperacidit erudující žaludeční sliznici podáváme látky tlumící sekreci HCl. Např. omeprazol v úvodní dávce 80 mg ve 100–250 ml FR i. v. infúzí cca 20 min., následované infúzí dávky 8 mg/h po dobu 48–72 hodin a dále 20 mg á 12 hodin.

d) Katecholaminy. Nelze-li dosáhnout normalizace stabilizace oběhů infuzní terapií, je nutno přistoupit k podpoře oběhu katecholaminy (Noradrenalin v dávce 0,01–3 µg/kg/min, nejčastěji 2–12 µg/min).

3. Lokální léčba

a) Je-li to technicky možné, provádíme **urgentní endoskopii** k identifikaci zdroje krvácení a k jeho stavění. Pomocí endoskopu můžeme stavět krvácení buď: i) injektáží vasokonstričních (adrenalin v ředění 1:10 000) nebo sklerotizačních látek (polidocanol, 98% alkohol) nebo tkáňových lepidel (N-butyl-2-cyanoakrylát, fibrinová lepidla), ii) mechanicky klipováním nebo ligací, iii) použitím termokoagulačních metod, a to nejčastěji koagulací laserem, argonovou plasmou nebo bipolární elektrokoagulací. Injektáž je nutné opakovat v odstupu 4–6 dnů a následně po 7–14 dnech, neboť najednou lze aplikovat pouze omezené množství používaných látek. Endoskopicky lze zastavit většinu

krvácení. Není-li endoskopická intervence u krvácení z horní části GIT možná nebo úspěšná, zavádíme **Sengstakenovu sondu**. V případě akutního krvácení do tlustého střeva provádíme kolonoskopii až po stabilizaci pacienta a jeho patřičné přípravě. To se nevztahuje na endoskopické vyšetření rekta a rektosigmoidu.

b) Není-li endoskopická intervence možná nebo úspěšná, stejně tak v případech, kdy nelze provést chirurgický výkon, nebo při kontraindikaci vazopresinu, můžeme se pokusit o **akutní angiografii s embolizací cévního řečiště**. Embolizace je indikována při krvácení z pyloroduodenální oblasti, ze žaludečních vředů a ze žlučových cest. V ostatních oblastech klesá její úspěšnost, neboť cévní řečiště je zde buď velmi bohaté s četnými kolaterálami, nebo embolizace přináší riziko závažného poškození cévního zásobení jednotlivých orgánů.

c) **Chirurgické řešení**. K chirurgickému řešení přistupujeme tehdy, dochází-li k rozvoji těžkého šoku, přesahuje-li objem transfúze 2 litry krve/24 hod. nebo nedaří-li se do 24 hodin krvácení zastavit konzervativním postupem nebo lokální léčbou. Kromě resekce postižené části trávicí trubice (např. parciální nebo totální gastrektomie, hemikolektomie), připadá u varikózního krvácení v úvahu i snížení tlaku v portálním systému pomocí splenokavální a splenorální dekomprese. Spojení portálního a systémového cévního řečiště lze dospět i katetrizační technikou. Jedná se o tzv. **TIPS** (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), při kterém se vstupuje do jaterní žíly katetrem zavedeným punkcí v. jugularis interna vpravo. Z jaterní žíly se jehlou punktuje v. portae, vzniklý kanál se dilatuje a do něj se implantuje metalický stent. Při indikaci chirurgické intervence (včetně TIPS) pečlivě zvažujeme na straně jedné obecně vysokou letalitu doprovázející stavy krvácení do GIT, na straně druhé pak prognózu daného pacienta s maligním onemocněním.

4. Podpůrná léčba

Podpůrná léčba se odvíjí od závažnosti krvácení, vznikajících komplikací a od přidružených onemocnění. Nejčastěji spočívá v podávání parenterální výživy a vasopresorů (Noradrenalin v dávce 0,01–3 µg/kg/min, nejčastěji 2–12 µg/min). Součástí podpůrné léčby je rovněž oxygenoterapie (4–6 l/min), tlumení bolestí a neklidu. K léčbě bolesti je vhodný např. tramadol (Tramal) 100 mg/20 ml i. v. bolus, maximálně po 4 hodinách do denní dávky 600 mg, nebo piritramid (Dipidolor) v jednotlivé dávce 15–30 mg i. m. nebo s. c., nebo 7,5–15 mg i. v., maximálně 3× denně. Zásadně nepodáváme NSAID. Z anxiolytik používáme benzodiazepiny, a to jak krátkodobě (např. midazolam/Dormicum v dávce 2–2,5 mg i. v. rychlostí 1 mg za 30 sekund), tak i dlouhodobě (např. diazepam/Apaurin v dávce 5–10 mg /100 ml 5% glu i. v. infúze 10–20 min) působící. U pacientů s poruchou jaterních funkcí je vhodné urychlit střevní pasáž natrávené krve lactulosou, abychom zabránili vzniku jaterní encefalopatie.

Masivní hemoptýza

Úvod

Hemoptýza znamená vykašlávání krve pocházející z dolních dýchacích cest. Podle původu rozlišujeme krvácení vedoucí k hemoptýze na kapilární, venózní a arteriální. Masivní hemoptýzou rozumíme, když objem krve překročí 100 ml během jedné epizody, případně 600 ml během 24 hodin. Masivní hemoptýza způsobuje aspiraci a obstrukci dýchacích cest, hypotenzi, tachykardii, dušnost, cyanózu a anemizaci pacienta. V jedné třetině případů končí bezprostředním úmrtím pacienta, přičemž riziko narůstá s objemem vykašlané krve a úmrtí nastává zejména v důsledku udušení. Nejčastější příčiny hemoptýzy u onkologických pacientů jsou nádorové onemocnění, infekce a porucha hemostázy. Bronchogenní karcinomy, především malobuněčný plicní karcinom, představují největší riziko pro vznik hemoptýzy. Přibližně 3 % pacientů s bronchogenním karcinomem umírají následkem masivní hemoptýzy. Krvácení však hrozí i u plicních metastáz, kde největší riziko představují metastázy maligního melanomu, karcinomu prsu a ledviny. Krvácení může nastat i z důvodu prorůstání nádorů jícnu do dýchací trubice. Infekce (zejména mykotické) a porucha hemostázy jsou příčinou krvácení hlavně u hematoonkologických pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně. Z dalších faktorů se na vzniku hemoptýzy může podílet i poškození plic radioterapií nebo cytostatiky.

Léčba

Postup se odvíjí od závažnosti hemoptýzy, obstrukce dýchacích cest a celkového stavu pacienta. V první řadě je nutno odlišit vykašlávání, resp. vyplivování krve pocházející z jiných oblastí – dutina ústní, nosohltan, jícen a žaludek. U pacientů s masivním krvácením způsobujícím hemodynamickou nestabilitu, těžkou dušnost s hypoxémií a respiračním selháváním, je nezbytné pacienta neprodleně zaintubovat a zahájit patřičnou podpůrnou léčbu rozvíjejícího se šokového stavu. Umožňuje-li to situace, bezprostředně po intubaci provádíme bronchoskopii s cílem identifikovat zdroj krvácení. Vlastní ošetření zdroje krvácení je možné provést okamžitě při bronchoskopii nebo až ve druhé době. Při méně závažném krvácení se provádí bronchoskopie s cílem lokalizovat zdroj krvácení a zároveň lokálně místo ošetřit. Při bronchoskopii lze krvácení ošetřit: a) aplikací hemostatických a vasokonstričních látek (trombin, fibrinogen-trombin, adrenalin, dicynone, výplach chlazeným fyziologickým roztokem), b) krvácející lézi koagulovat laserem či diatermií, c) zavedením balónkového katétru, kterým lze provést tamponádu průdušky do doby dalšího řešení stavu. Z dalších postupů je velmi účinná terapeutická embolizace angiograficky nalezené krvácející cévy. V případě recidivujících masivních hemoptýz bývá někdy nutná resekce postižené části plic. Pokud to situace umožní lze provést paliativní radioterapii na krvácející místo. Hemostyptický účinek radioterapie spočívá ve vzniku vaskulárních trombóz až nekrotizaci.

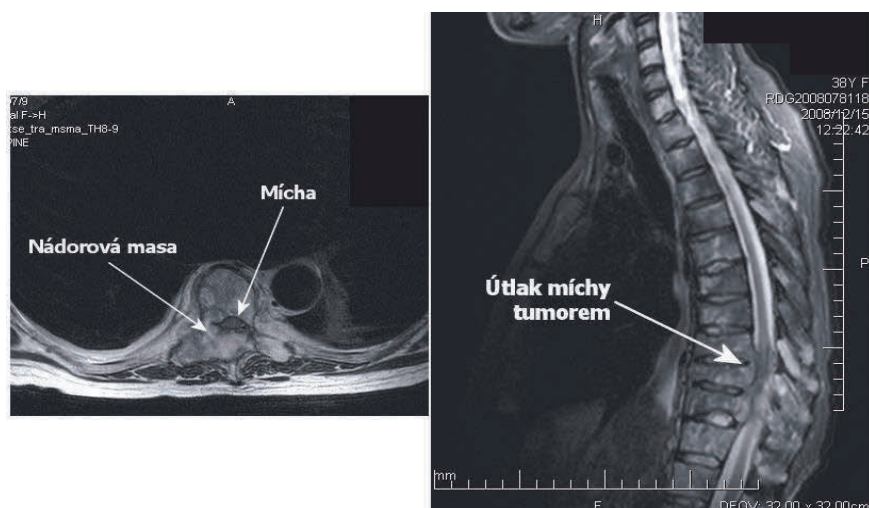
v ozařovaném poli. Konzervativní terapie hemoptýzy sestává ze systémového podávání hemostyptik – etamsylat, terlipresin, antifibrinolytika (viz kapitola „Akutní krvácení do zažívacího traktu“).

Syndrom maligní míšní komprese

Úvod

Syndrom míšní komprese je akutní stav vyžadující bezprostřední intervenci. Jakékoliv prodlení zvyšuje riziko ireverzibilního poškození míchy. Syndrom se vyskytuje u cca 1–5 % onkologických pacientů, a je v 95 % případů způsoben metastatickým postižením páteřního kanálu. Ve zbylých případech primárními tumory v oblasti míchy, včetně míšních obalů a skeletu páteře. Nejčastěji je postižena hrudní páteř (70 %), což je důležitá skutečnost, neboť páteřní kanál je v této části nejužší. Bolesti zad jsou často prvním a zároveň nejčastějším projevem útlaku míchy. Mohou i měsíce předcházet závažným neurologickým projevům. Jedná se jak o bolesti lokalizované do oblasti páteře, tak i o radikulární bolesti. Svalová slabost a senzorický deficit jsou dalšími příznaky při progresi útlaku. Ke ztrátě citlivosti dochází vždy v dermatomech pod postiženým míšním segmentem. Porucha autonomního nervového systému se projeví zácpou a močovou retencí. Nalézáme obleněnou peristaltiku, snížený tonus řitního svěrače, lze palpatovat plný močový měchýř přes břišní stěnu. K diagnostickému omylu může vést přítomnost paradoxního odchodu moči i stolice. Poruchy funkce svěračů jsou často předzvěstí ireverzibilních změn. Uvažujeme-li o syndromu míšní komprese je součástí diagnostického procesu, kromě anamnézy a fyzikálního vyšetření, i cílené neurologické vyšetření. Stran zobrazovacích metod je nezbytné provést RTG vyšetření páteře v obou projekcích, neboť většina pacientů se syndromem míšní komprese má na prostém RTG snímku páteře patrné patologické změny (např. patologické fraktury obratlů, osteolytická ložiska, atd.) Normální RTG snímek páteře však nevylučuje přítomnost syndromu míšní komprese, a proto trvá-li klinické podezření, provádíme CT nebo MRI vyšetření páteře (obr. č. 2).

Obr. č. 2 Maligní míšní komprese



Léčba

Léčba syndromu míšní komprese má za cíl zlepšit neurologické funkce, dosáhnout lokální kontroly nad nádorovým procesem, tlumit bolest a případně i stabilizovat postiženou páteř. Po stanovení diagnózy zahajujeme antiedematózní terapii kortikosteroidy, přičemž nejčastěji se používá dexametason, vzhledem ke svému dlouhému poločasu (36 h) a minimálnímu mineralokortikoidnímu účinku. Dávkování není standardizováno. Obvykle podáváme 8–16 mg dexametazonu každých 8 hodin. U pacientů se syndromem útlaku míchy, jejichž nádorové onemocnění patří mezi radiosenzitivní, můžeme kauzální terapii zahájit radioterapií. Pokud je ale nezbytné dosáhnout zároveň stabilizace páteře nebo diagnostického odběru z infiltrátu nebo pokud již pacient byl na daný úsek páteře ozařován, je nejvhodnější zvolit chirurgickou dekompresi míchy jako iniciační postup léčby. Od chirurgického výkonu na páteři je možné ustoupit v případech vícečetného metastatického rozsevu onemocnění a/nebo krátkého předpokladu přežití pacienta. Chemoterapii používáme u chemosenzitivního onemocnění do kombinace s některou další léčebnou modalitou (radioterapie, chirurgický zákrok). Samostatně je aplikována pouze tehdy, když radioterapii ani chirurgickou léčbu není možné použít.

Syndrom nitrolební hypertenze

Úvod

Syndrom intrakraniální hypertenze nastává v důsledku zvýšení intrakraniálního tlaku nejčastěji při primárních tumorech a metastatickém postižení CNS. V diferenciální diagnostice stojí na prvním místě ostatní expanzivní procesy (např. hematomy) nebo poruchy cirkulace mozkomíšního moku se vznikem hydrocefalu.

Klinický obraz a diagnostika

Syndrom intrakraniální hypertenze se projevuje: **cefaleou**, různým stupněm poruchy vědomí, nystagmem, vzácně diplopií, **zvracením typicky bez předchozí nevolnosti**, meningismem. Jeho nejzávažnější komplikací je vznik hernií mozkové tkáně do míst nejmenšího odporu (například tzv. transtentoriální herniace spánkového laloku mozku do tentoriální incisury), projevující se bezvědomím, systémovou hypertenzí a bradykardií. Při podezření na syndrom nitrolební hypertenze provádíme první CT vyšetření mozku v nativním obraze a po vyloučení čerstvého krvácení navazujeme CT vyšetřením po aplikaci kontrastní látky. MRI mozku se vzhledem k časové náročnosti vyšetření používá pouze u stabilizovaných pacientů.

Léčba

V případě urgentní situace je na místě zahájit antiedematózní terapii mannitolem a kortikosteroidy. Aplikace mannitolu (intravenózně po 6–8 hodinách) má význam pouze po dobu 3–5 dnů. Podávání kortikosteroidů je možné dlouhodobě. Nejvhodnějším přípravkem je dexametazon, který je iniciálně aplikován v dávce 8 mg i. v. á 8 hodin. Ustoupí-li příznaky, snižuje se dávka dexametazonu na 4 mg á 8 hodin, kterou ponecháváme po dobu cca 3–5 dnů nebo do doby 3 dnů od ukončení radioterapie. Poté přistupujeme k další redukci dávky.

Účinek mannitolu nastupuje již během prvních minut od zahájení, ale doba působení je krátká, přetrvává maximálně několik málo hodin. Naopak účinek kortikoidů nastupuje v intervalu několika hodin od podání a doba jejich účinnosti závisí na poločasů příslušného kortikoidu, který je v případě dexametazonu 36 hodin. Delší dobu podávané kortikoidy ve vysokých dávkách se vysazují vždy pozvolna.

Status epilepticus

Úvod

Status epilepticus (SE) je dle Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů definován jako záchvat trvající déle než 30 minut nebo intermitentní záchvaty trvající déle než 30 minut, mezi nimiž nemocný nenabude vědomí. Principiálně mohou všechny typy epileptických záchvatů (konvulzivní i nekonvulzivní) vyústit v SE. U onkologických pacientů je příčinou epileptického stavu nejčastěji progresse onemocnění v CNS. Z dalších příčin se mohou uplatnit zejména metabolické, infekční a léčbou způsobené křečové stavy. Z maligních nádorů metastazují do CNS nejčastěji nádory plic, prsu, ledviny, maligní melanom a gastrointestinální tumory.

Léčba

Cílem léčby epileptického stavu je: zajistit kvalitní cerebrální perfuzi a zabránit hypoxii, ukončit klinickou a EEG paroxyzmální aktivitu co nejdříve a zabránit opakování záchvatů, odhalit vyvolávající příčinu a případně ji odstranit, zabránit systémovým komplikacím a metabolickému rozvratu. U každého pacienta s epileptickým záchvatem by v první řadě měla být vyloučena hypoglykémie, jako příčina křečí. Dále je nutné si položit otázku, zda pacient má prokázané postižení CNS nebo epileptické stavy v anamnéze. V obou případech první aplikujeme antikonvulzivní látky ze skupiny benzodiazepinů (například Diazepam 5–10 mg naředěný do 20 ml 5% glukózy v pomalé i. v. injekci) a pokračujeme opatřeními k zajištění dýchacích cest, hemodynamické stability a bezpečí pro pacienta (postranice k lůžku, odstranění předmětů, které by mohly způsobit vážný úraz, včetně elektrospotřebičů – např. infuzní pumpy na stojanech). V případě prokázaného nádorového postižení CNS pokračujeme zahájením

nebo posílením antiedematózní terapie (nejprve aplikace mannitolu, poté kortikoidů). Ve druhém případě stanovujeme hladinu chronicky podávaného antikonvulziva, empiricky aplikujeme antiedematózní terapii v podobě mannitolu a případně i kortikoidů a provádíme CT nebo MRI vyšetření mozku. U epileptických záchvatů rezistentních k antikonvulzivní terapii je možné přistoupit k celkové analgosedaci a intubaci pacienta.

Hyperkalcémie

Úvod

Kalcium je absorbováno do těla v tenkém střevě, je skladováno v kostní tkáni a případně vylučováno ledvinami. Na regulaci metabolismu vápníku se primárně podílejí 3 hormony: parathormon (PTH), 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol) a kalcitonin. Normální plazmatická koncentrace kalcia se pohybuje v rozmezí 2,2–2,6 mmol/l. O hyperkalcémii hovoříme v případě, kdy sérová koncentrace vápníku překračuje hodnotu 2,63 mmol/l, nebo 1,2 mmol/l v případě, že se jedná o koncentraci ionizovaného (volného) vápníku.

Patofyziologie hyperkalcémie

Za hyperkalcémii jsou u nádorů zodpovědné dva základní mechanismy: a) vlastní či zprostředkovaný destrukční účinek nádorových buněk infiltrujících skelet (osteolytické metastázy), b) autokrinní produkce různých hormonů a cytokinů nádorovými buňkami, které mohou přímo či nepřímo regulovat metabolismus vápníku. V prvním případě jsou nádorové buňky přítomny v kostní tkáni, kde především aktivací osteoklastů, ale i vlastním růstem, destruuje kost, ze které je uvolňováno volné kalcium. Ve druhém případě závisí na charakteru a biologické funkci produkovaného působku. Nejčastěji se setkáváme s produkcí PTH-rP (parathormonu podobný peptid/parathyroid hormone-related peptide), vlastního PTH a kalcitriolu.

Klinický obraz

Nejčastěji se hyperkalcémie klinicky manifestuje po překročení hodnoty sérové koncentrace kalcia 3,0 mmol/l. U pacienta můžeme pozorovat **nevolnost, zvracení, změnu chování** (např. zpomalenost, netečnost, částečnou dezorientaci), **celkovou a svalovou slabost, polyurii**, bolesti hlavy, břicha, zad (v oblasti ledvin), zácpu, na ekg pozorujeme zkrácení QT intervalu event. deprese úseku ST. Objevit se může rovněž hypertenze. V závažných případech (koncentrace kalcia $\geq 3,5$ mmol/l) hrozí srdeční arytmie a těžká porucha vědomí.

Léčba

Způsob vedení léčby hyperkalcémie se odvíjí od celkového stavu pacienta a hladiny kalcémie. Zejména u pacientů asymptomatických nebo s lehkými příznaky hyperkalcémie a do sérové hladiny kalcia 3,0 mmol/l, může léčba probíhat ambulantní formou. Základem léčby symptomatické hyperkalcémie je důkladná **hydratace** pacienta. Podáváme **4–6 litrů krystaloidů během 24 hod.** Vzhledem k vysokému množství podávaných tekutin je nezbytné bedlivě monitorovat jejich výdej a případně forsírovat diurézu kličkovými diuretiky (např. **furosemid** 20–40 mg). Nepodáváme thiazidová diuretika, která mohou zvyšovat resorpci kalcia. Prevence objemového přetížení krevního oběhu je důležitá zejména u starších osob a kardiaků, u kterých může vést k závažným komplikacím. Další léčebné postupy provádíme až po dostatečné rehydrataci pacienta a musí být zaměřeny na příčiny vzniku hyperkalcémie. V případě paraneoplastické hyperkalcémie podáváme v první fázi látky inhibující aktivitu osteoklastů (**bisfosfonáty** zoledronát nebo ibandronát nebo monoklonální protilátku denosumab). Snížení kalcémie dosáhneme i aplikací **kortikoidů**, např. Dexamethason 8 mg. V případě hyperkalcémie nad 4,5 mmol/l, nebo u hyperkalcémie neodpovídající na léčbu, a/nebo u pacientů se závažnou srdeční chorobou nebo s těžkou poruchou renálních funkcí, u kterých nelze podávat větší množství tekutin iv, je indikována **hemodialýza**. Na první fázi léčby symptomatické hyperkalcémie by měla navazovat protinádorová léčba a případně udržovací terapie bisfosfonáty.

Myelosuprese a febrilní neutropenie

Úvod

Neutropenie je závažný nežádoucí účinek systémové protinádorové léčby, limitující její podávání. Komplikace vzniklé v důsledku neutropenie jsou spojeny s nárůstem morbidity, mortality, finančních nákladů na podpůrnou léčbu a při kurativním záměru protinádorové léčby mohou nepříznivě ovlivnit její celkový výsledek. Za komplikace myelosuprese považujeme: I) febrilní neutropenii (FN), II) snížení původně plánované (relativní) celkové intenzity dávky (RDI) chemoterapie. Febrilní neutropenie je akutní stav, vyžadující promptní a správnou reakci. Za určitých okolností je vhodné těmto stavům předcházet použitím růstových faktorů myelopoézy (G-CSF), existují však i další opatření uplatnitelná v jejich primární a sekundární prevenci.

I. Definice

Febrilní neutropenie je pak definována jako stav, kdy dochází ke vzniku **horečky** a/nebo jiných známek infekce v době **poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$** (nebo $1,0 \times 10^9/l$ s předpokladem dalšího poklesu). Horečkou se rozumí **vzestup tělesné teploty na nejméně $38,3^\circ C$ (orální teplota); nebo**

teplota 38 °C a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně 38 °C dvakrát během 24 hodin. Vzhledem k rozšířenému užívání léčiv snižujících teplotu onkologickými pacienty v domácí péči a nemožnosti přesně odhadnout bezprostřední vývoj počtu neutrofilů, **je v klinické praxi akceptována definice febrilní neutropenie jako výskyt teploty 38 °C a vyšší a současně počet neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$.**

Dle WHO se rozlišují čtyři stupně neutropenie

G1 – neutrofilů v rozmezí $1,5–1,9 \times 10^9/l$,

G2 – neutrofilů v rozmezí $1,0–1,5 \times 10^9/l$,

G3 – neutrofilů v rozmezí $0,5–1,0 \times 10^9/l$,

G4 – neutrofilů v rozmezí $< 0,5 \times 10^9/l$.

Febrilní neutropenie je akutní stav, vyžadující promptní a správnou reakci, neboť přestože pacienti nemusí mít žádné klinické příznaky, ve většině případů je příčinou teploty okultní bakteriální infekce. Pokud by nedošlo k včasnému vyšetření pacienta a k zahájení empirické antibiotické léčby, případně doplněné o další podpůrnou terapii, byl by pacient vystaven vysokému riziku úmrtí. Mortalita hospitalizovaných pacientů s febrilní neutropenií se pohybuje mezi 2–37 %. Nejvyšší je u hematologických pacientů a u vysoce rizikových pacientů se závažnými komorbiditami. U nízké rizikových (definice viz dále) a nekomplikovaných případů pacientů se solidními tumory by mortalita febrilní neutropenie neměla přesahovat 4 %.

II. Výskyt febrilní neutropenie a rizikové faktory vzniku

Febrilní neutropenie vzniká nejčastěji (až 74 % epizod) **v průběhu prvních dvou sérií chemoterapie.** S ohledem na skutečnost, že k největšímu poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi (tzv. **nadir**) dochází **nejčastěji mezi 7 až 14 dnem od aplikace chemoterapie,** lze případný vznik febrilní neutropenie očekávat u pacienta až doma, tedy mimo nemocniční prostředí. Proto je nezbytné ještě před zahájením protinádorové léčby, která může vést k závažnému stupni myelosuprese, poučit pacienta o riziku febrilní neutropenie a o možných preventivních opatřeních a provést rozhodnutí o zahájení primární profylaxe FN pomocí G-CSF. Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou souviset s pacientem nebo s aplikovanou léčbou.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie:

a) související s protinádorovou léčbou:

- myelotoxické chemoterapeutické (CHT) režimy s incidencí FN ≥ 20 %,

- myelotoxické CHT režimy vedoucí k nadiru neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ a k délce trvání neutropenie $G4 > 5$ dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10 % s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$),
- předpokládaný pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$,
- konkomitantní radioterapie,
- závažné poškození slizničních a kožních bariér ($G3$ a $G4$ toxicita).

b) související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, srdeční selhávání nebo hemodynamicky nestabilní pacient, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký performance status, špatné renální funkce ($GF < 30$ ml/s), infiltrace kostní dřeně nebo předchozí radioterapie na rozsáhlou část osového skeletu, primární imunodefekt),
- věk ≥ 65 let,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- sepse/závažná infekce v období uplynulých 4 týdnů,
- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- nedostatečná compliance pacienta.

III. Vstupní vyšetření

Vstupní vyšetření pacienta s febrilní neutropenií musí obsahovat soubor následujících vyšetření.

- **Fyzikální vyšetření** popisující objektivní stav pacienta, které rozhodně nesmí opomenout: stav vědomí a neurologické potíže, stav hydratace, krvácivé projevy, stav kůže, včetně přítomnosti otevřených ran a vstupu katetrů, stav dutiny ústní, stav dýchání, vyšetření břicha a stav peristaltiky, vyšetření oblasti hráze a vyšetření končetin (flebitidy, bércové vředy).
- **Fyzikální měření:** TK a puls, teplota, pulsní oxymetrie, dechová frekvence, výška, hmotnost.
- **Laboratorní vyšetření:** KO + diff, základní biochemie (urea, kreat, ionty + Ca, bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP, LD, CRP, odhad glomerulární filtrace (GFR), albumin, celková bílkovina, základní koagulace (INR, aPTT, fibrinogen), moč + sediment.
- **Zobrazovací vyšetření:** vždy RTG S + P, UZV břicha, další vyšetření dle klinických a laboratorních projevů infekce (např. RTG PND, echokardiografie, BAL, CT apod.).

- **Mikrobiologická vyšetření:** nezbytnou součástí vstupních vyšetření je odběr **hemokultury** na aerobní a anaerobní bakterie z periferní žíly. Kromě toho odebíráme další hemokultury při výskytu febrilní špičky a/nebo zimnice/třesavky. Je-li přítomen žilní katetr (Hickman, podkožní port, a jiné), odebíráme aerobní hemokulturu z žilního katetru a aerobní a anaerobní hemokulturu z periferní žíly. Kromě hemokultur jsou součástí vstupních kultivačních odběrů i **stěry**: z kožních defektů (včetně vstupů žilních katetrů, z okolí stomií a drénů) a dále vyšetření moči. Ostatní stěry se provádí na základě klinických příznaků (stěry z rekta, odběry stolice na bakteriální toxiny u pacienta s průjmy a/nebo s bolestí břicha, stěry z hrdla, odběr sputa apod.). Stěr z nosu se u pacientů s FN paušálně neprovádí, pouze je-li zjevná infekce v oblasti paranazálních dutin.

IV. Léčba pacientů s febrilní neutropenií

Léčba pacientů s febrilní neutropenií může za příznivých okolností probíhat i v domácím prostředí. Rozhodnutí o místě a způsobu vedení léčby vychází z určení míry rizika vzniku komplikací v průběhu febrilní neutropenie. Podle toho pacienty rozdělujeme na „**low-risk**“ (pacienti s nízkým rizikem) a „**high-risk**“ (pacienti s vysokým rizikem). High-risk pacienty dělíme na pacienty stabilizované a na pacienty s projevy sepse nebo SIRS, jejichž léčba musí probíhat ve zdravotnickém zařízení na standardním oddělení (stabilizovaný pacient) nebo jednotce intenzivní péče s možností monitorace základních životních funkcí. Low-risk pacienti mohou být za určitých okolností léčeni v domácí péči. Základním předpokladem léčbu doma je spolupráce pacienta (compliance) a možnost jeho rychlého převozu do nemocničního zařízení v případě, že dojde ke zhoršení jeho zdravotního stavu.

Faktory spojené s vysokým rizikem vzniku komplikací febrilní neutropenie

a) související s protinádorovou léčbou:

- protrahovaná (> 10 dnů) neutropenie $< 0,5 \times 10^9/l$,
- pokles neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$,
- pokles CD4+ lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$ (riziko vzniku pneumocystové pneumonie).

b) související s pacientem:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS-performance status, primární imunodefekt, zmatenost),
- věk > 65 let,

- vznik FN v průběhu hospitalizace,
- přítomnost otevřené rány, dočasných katetrů a/nebo akutní infekce,
- závažné poškození slizničních bariér (toxicity G3 a G4),
- nedostatečná compliance pacienta,
- renální selhání,
- hemodynamická nestabilita,
- krvácení, DIC.

Iniciální empirická antibiotická terapie

Iniciální empirická antibiotická terapie musí být vždy „širokospektrální“, tj. zvolena tak, aby současně pokrývala významné G+ i G- patogeny. U pacientů s febrilní neutropenií je přibližně 60–70 % infekcí způsobeno G+ bakteriemi, 15 % je polymikrobiálních, 5 % mykotických. Z G+ patogenů má největší klinický význam ***Staph. aureus*** a ***Strept. viridans a pneumoniae***. Z G-patogenů ***Pseudomonas aeruginosa*** a ***Klebsiella spp.*** Lokálně se může situace lišit, minimálně co do antibiogramu. Proto by nemocnice měla mít pravidelně aktualizovaný mikrobiální přehled o spektru a citlivosti hlavních patogenů vyskytujících se v dané oblasti a v daném nemocničním zařízení. Tyto informace mohou být cenné zejména v případě neúčinnosti iniciální empirické antibiotické terapie nebo při volbě iniciální empirické antibiotické terapie u osob s vysokým rizikem komplikací či u pacientů v sepsi. Karbapenem volíme především při podezření na infekci ESBL+ kmeny, kdy selhávají beta-laktamová ATB. Při ATB léčbě je třeba dávat pozor na renální funkce a zejména na potenciaci nefrotoxicity aminoglykosidů, glykopeptidů a předchozí chemoterapie (např. platinové deriváty). Je rovněž nutné zvážit profylaxi/léčbu pneumocystové pneumonie.

Pacienti s nízkým rizikem komplikací febrilní neutropenie

Ambulantní léčba febrilní neutropenie u pacientů s nízkým rizikem musí být založena na dvojkombinaci antibiotik. Nejčastěji se používá kombinace **co-amoxicilinu** nebo co-ampicilinu, p. o., s **ciprofloxacinem** nebo levofloxacinem, p. o. V případě alergie na penicilinová antibiotika je možné je nahradit makrolidem, nebo, a to ve zcela výjimečných případech, použít pouze monoterapii ciprofloxacinem.

Stejně tak postupujeme i u hospitalizovaných pacientů, jen antibiotika na počátku léčby podáváme intravenózně. Intravenózní podání rozšiřuje počet použitelných antibiotik o možnost použití i širokospektrá antibiotika v monoterapii (např. **piperacilin/tazobactam** nebo **cefalosporiny III–IV. generace**).

Pacienti s vysokým rizikem komplikací febrilní neutropenie

U těchto pacientů probíhá léčba v nemocničním zařízení. Pokud jsou stabilizovaní a bez projevů závažné infekce nebo toxicity chemoterapie, je iniciální empirická antibiotická terapie založena na i. v. aplikaci buď dvojkombinace **co-amoxicilinu** (nebo co-ampicilinu) s **ciprofloxacinem** (nebo gentamycinem), nebo monoterapie **piperacilin/tazobactam**, nebo **cefalosporiny III–IV. generace** nebo **karbapenemy**. Pacienti s projevy závažné infekce a/nebo s projevy nebo s rizikem rozvoje toxicity protinádorové léčby a/nebo s rizikem nozokomiální nákazy jsou od počátku léčeni i. v. dvojkombinací, případně i trojkombinací. Jako první antibiotikum je buď **cefalosporin III. nebo IV. generace** (cefepim; cefotaxim, cefpiron; ceftazidim), nebo **piperacilin/tazobactam**, nebo **karbapenem** (imipenem/cilastin, meropenem, ertapenem). Jako druhé antibiotikum se volí buď **aminoglykosid** (amikacin, isepamicin, gentamicin) nebo **ciprofloxacin** (vhodný při podezření na atypické patogeny, vyšší riziko G-rezistentních bakterií). Jedná-li se o pacienta ve velmi závažném klinickém stavu, s katetrovou sepsí, těžkou mukositidou, s prokázanou G+ bakteriemií nebo s penicilin/methicilin rezistentním patogenem (např. MRSA), přidáváme ke dvojkombinaci i **vancomycin** nebo při alergii na tento preparát **teicoplanin**. V případě, že je FN manifestována septickým šokem, je iniciálně podáván **meropenem + vankomycin**. U těchto pacientů vždy konzultujeme antibiotické středisko, a to i zpětně, pokud jeho odborník nebyl svou radou k dispozici před zahájením empirické antibiotické léčby. Vstupně zahajujeme antimykotickou terapii pouze v případě odůvodněného podezření na mykotickou infekci (soor nebo mykotická infekce recentně přeléčená).

Vývoj po zavedení iniciální empirické antibiotické léčby

Celkový stav pacientů pravidelně monitorujeme. Zhodnocení účinnosti a případné rozhodnutí o změně iniciální empirické antibiotické terapie provádíme **po 3 dnech** od jejího zahájení, případně kdykoliv, když se stav pacienta výrazně zhorší nebo když se projeví toxicita léčby. Pokud je pacient po 3 dnech stabilizovaný, jeho stav se lepší a případně prokázaný původce byl citlivý na zavedenou léčbu, tu dokončíme, případně ji můžeme převést do p.o. podoby. Pokud byl pacient hospitalizován, tak může být po několikadenním afebrilním období (min. 3 dny) a po restituci neutrofilní řady propuštěn domů. Od zahájení ATB léčby k afebrilnímu období uplyne obvykle 2–7 dnů (medián 5 dnů, u pacienta s nízkým rizikem 2 dny). Pokud byl zjištěn původce, který je rezistentní na podávanou empirickou léčbu, provedeme změnu antibiotik, nová antibiotika však vždy musí pokrývat G+ i G-patogeny. Je-li pacient i po 3 dnech empirické antibiotické léčby febrilní, pak, nezhoršuje-li se jeho stav a nemá-li jiné známky infekce – pokračujeme v iniciální empirické antibiotické terapii, vždy však v i.v. podobě a případnou monoterapii změníme na dvojkombinaci. U pacientů komplikovaných, nebo s přetrvávajícími projevy infekce, provádíme opětovná kultivační vyšetření a na jejich základě upravujeme iniciální ATB terapii.

Případně tuto rozšíříme podobně jako u pacientů s vysokým rizikem (např. přidáním vankomycinu). Pokud ani po 5 dnech není pacient afebrilní, zvážíme přidání antimykotik.

Režimová opatření

U pacientů s febrilní neutropenií jsou součástí léčby i režimová opatření – izolace na samostatném pokoji, bariérové metody, vhodná strava apod.

V. Možnosti primární a sekundární profylaxe febrilní neutropenie

Profylaktickým použitím **růstových faktorů myelopoézy (G-CSF)** je možné snížit riziko vzniku těžké neutropenie G4 a zkrátit dobu jejího trvání. V důsledku použití G-CSF může být celková incidence FN významně snížena. Relativní riziko vzniku FN u pacientů, jenž měli v primární profylaxi G-CSF, je oproti kontrolní skupině nižší, a pohybuje se nejčastěji v rozmezí 0,43 až 0,67. S tím souvisí i omezení nutnosti hospitalizace pacienta, aplikace empirické antibiotické léčby a další podpůrné léčby a v neposlední řadě i vznik život ohrožujících komplikací. Na straně druhé není rutinní použití G-CSF za účelem primární profylaxe FN opodstatněné, a to zejména v případech, kdy riziko vzniku FN nepřesahuje 10 % a pacient nemá žádné rizikové faktory vzniku FN.

Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie. Obecně platí doporučení použít G-CSF k sekundární profylaxi FN v případě kurativní léčby nebo paliativní léčby prokazatelně prodlužující celkové přežití pacientů nebo dobu do progresu onemocnění.

S ohledem na cíl a možnosti onkologické léčby je racionálním řešením využít v primární i sekundární profylaxi neutropenie u paliativní léčby (zejména klade-li si za cíl pouze zmírnit symptomy nemoci) i jiné prostředky, např. redukci dávky chemoterapie nebo její odklad, případně použití jiného chemoterapeutického režimu s podobnou protinádorovou účinností ale s nižším rizikem vzniku FN.

Infekční komplikace u onkologicky nemocných, příčiny a léčba

Jiří Navrátil, Jiří Vyskočil

Onkologický pacient patří do rizikové skupiny ohrožené nejrůznějšími infekčními komplikacemi. Důvodem je nejen samotné onkologické onemocnění, ale i imunosupresivní léčba (chemoterapie, radioterapie, cílená léčba), četné žilní vstupy (flexily, PICC, port, CŽK), chronické rány s poruchou integrity kůže, permanentní močový katetr (PMK), stenty, nádorová kachexie, komorbidita a věk.

Nejčastějšími původci infekcí u onkologických pacientů jsou bakterie, méně často kvasinky, vzácněji viry, vláknité houby a oportunní patogeny. Zdrojem infekce je především pacientova vlastní mikroflóra. Mezi nejčastější lokality infekce patří **močový trakt a dýchací cesty**. Klinické projevy infekcí se u onkologických pacientů v zásadě neliší od pacientů neonkologických, ale díky alterované imunitní odpovědi na infekční agens může být jejich průběh komplikovanější a často recidivující, nebo může probíhat delší dobu asymptomaticky. Vždy se snažíme kultivačně určit konkrétního patogena včetně citlivosti k antibiotikům, nebo antimykotikům. Dle klinického nálezu provádíme většinou **odběr hemokultur při horečce, stěr z krku a odběr moči na kultivaci, při průjmu odebíráme vzorek stolice** na vyšetření střevních patogenů včetně clostridiového antigenu a toxinu). Pro detailnější informace odkazujeme na učebnice mikrobiologie a infekčního lékařství.

Vybrané infekce u onkologických pacientů

Soor (moučnivka) je typický nález u pacientů léčených dlouhodobě kortikoidy. Klinicky vidíme bělavé povlázky na sliznici v dutině ústní a ztížené bolestivé polykání. Původcem je nejčastěji *Candida albicans*. Léčbou volby jsou antimykotika, např. clotrimazol, flukonazol nebo itraconazol. Při zahájení léčby kortikoidy je důležitá prevence sooru, tedy zvýšená hygiena dutiny ústní včetně pravidelného vyplachování dezinfekční ústní vodou.

Plicní infekce

Pneumonie je zánět dolních cest dýchacích. Dříve se rozlišovaly typické a atypické bronchopneumonie, lišící se vyvolávajícím patogenem, RTG nálezem, klinickými příznaky i léčbou. V dnešní době se rozlišují pneumonie komunitní, nozokomiální, ventilátorové, pneumonie u imunosuprimovaných osob a pneumonie v ústavech sociální péče.

Nejčastěji se setkáváme s pneumoniemi komunitními, vyvolávají je bakterie a projevují se kašlem, dušností, horečkami a expektorací sputa. Nejběžnějšími původci jsou *Moraxella* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp. Provádíme RTG plic, odběr krve a sputa na kultivaci, výtěr z krku. Základem léčby jsou antibiotika, lékem volby u komunitní pneumonie jsou peniciliny (**amoxicilin/klavulanát, klaritromycin**, při alergii **cefalosporiny 2. generace**). U nozokomiálních pneumonií se řídíme dle citlivosti vyvolávajícího agens, zpravidla se jedná o multirezistentní kmeny *Klebsiella* spp. nebo *Pseudomonas* spp., vyžadující užití antibiotik vyšších řad, např. piperacilin/tazobaktam. Nesmíme také zapomenout na podpůrnou léčbu – **antipyretika, mukolytika** (přes den) a **antitusika** (na noc) a patřičnou **hydrataci**.

Méně často se můžeme setkat s atypickými pneumoniemi, klinicky se projevující pomalejším nástupem potíží, suchým kašlem, subfebriliemi ev. chřipkovými příznaky. Patogenem jsou atypická agens (chlamydie, mykoplasma, legionella, dále pak pneumocysty a viry). Typický obraz zahrnuje rozsáhlý nález na RTG v kombinaci s chudým nálezem poslechového. Léčba se řídí cíleně dle vyvolávajícího agens.

Při podezření na infekci vyvolanou **chlamydiemi** či **mykoplasmaty** se opíráme o průkaz protilátek a volíme makrolidová antibiotika či tetracykliny.

Pneumonie vyvolaná **legionellou** má závažnější průběh a zpravidla vyžaduje hospitalizaci pacienta, z antibiotik volíme erytromycin či ciprofloxacin. V diagnostice nám může pomoci průkaz legionelového antigenu v moči.

Velmi závažným stavem je **pneumocystová pneumonie**, způsobená houbou *pneumocystis jiroveci*. Klinicky jsou přítomny febrilie a dušnost, někdy suchý kašel. Většinou následně dochází k rychlé alteraci stavu s rizikem respiračního selhání. Na RTG plic vidíme rozsáhlé plicní infiltráty. Pneumocystu prokazujeme mikroskopicky ve sputu, častěji však až v **BAL** (bronchoalveolární laváž). Lékem volby je intravenózně podávaný **vysoko dávkovaný sulfametoxazol/trimetoprim** (v dávce 100/20 mg na kg/den) a kortikoidy, léčba by měla probíhat na JIP. U pacientů s dlouhodobou imunosupresivní léčbou (kortikoidy, imunosupresiva) a u pacientů s lymfopenií podáváme profylakticky sulfametoxazol/trimetoprim v dávce 480 mg 1× denně.

Virové infekce (CMV, chřipka, RSV, parainfluenza, adenoviry, EBV). S virovými infekcemi se nejčastěji setkáváme v hematologii, zvláště tam, kde je poškozena T-lymfocyty zprostředkovaná buněčná imunita, a to zvláště u transplantací. Používáme i.v. antivirotika – např. gancyklovir u CMV, oseltamivir u viru chřipky, ostatní léčíme symptomaticky.

Varicela Zoster Virus (VZV) vyvolává dvě klinicky odlišná onemocnění: varicelu a herpes zoster. Primoinfekce se manifestuje jako varicela, plané neštovice. Herpes zoster je pak projevem reaktivace viru s typickým výsevem herpetických papul a vesikul a kožními bolestmi. Virus se množí v gangliu

senzorického nervu a postihuje oblast daného dermatomu. Výsev je jednostranný a nepřechází přes mediální linii. U onkologických pacientů podáváme systémově antivirotika (aciklovir). U vysoce imunosuprimovaných pacientů se může jednat o onemocnění s vážnými až letálními komplikacemi. Nepříjemnou následnou komplikací mohou být tzv. postherpetické neuralgie, trvající i několik měsíců. Při léčbě spolupracujeme s dermatologem.

Invazivní mykotické infekce (nejčastěji mykotické pneumonie) mohou být způsobeny vláknitými houbami (nejčastěji aspergillus spp.) nebo kvasinkami (nejčastěji candida albicans). Diagnóza invazivní mykotické infekce bývá často svízelná. O přítomnosti kvasinky nás informuje běžné kultivační vyšetření z krku. Léčbu antimykotiky volíme dle citlivosti.

Na přítomnosti infekce aspergilem nás ale zpravidla upozorní až RTG či CT plic (aspergilus vytváří ložiska v plicích, zvaná aspergilomy). Klinika bývá často nespecifická – febrilie, kašel, ev. vykašlávání hlenových zátek. Provádíme mikroskopické vyšetření sputa, ev. BAL, vzácně přítomnost aspergila prokážeme až v biopsii plicního ložiska. K diagnostice nám slouží průkaz aspergilového antigenu galaktomannanu, klinické obtíže pacienta a CT nález. Lékem volby je vorikonazol. Mezi rizikové skupiny patří především hematoonkologičtí pacienti.

Infekce močových cest (uroinfekt)

Zánět močových cest, nejčastěji močového měchýře, se klinicky projevuje dysuriemi, polakisuriemi, stranguriemi ev. hematurií. Nejčastějším patogenem je E. coli, dále pak proteus spp., klebsiella spp., enterobacter spp., pseudomonas spp., enterococcus spp. a staphylococcus spp. Pro vysokou frekvenci rezistentních kmenů posíláme vždy moč na kultivaci a antibiotickou léčbu cílíme dle agens a citlivosti. Empiricky je lékem volby **nitrofurantoin**, alternativní možností pak **sulfametoxazol/trimetoprim**, amoxicilin/klavulanát nebo cefuroxim.

Rizikovým faktorem pro rozvoj močové infekce je cizí materiál v močových cestách (PMK, JJ stent, nefrostomie, epicystostomie). Opakované infekce močových cest se vyskytují častěji u pacientů s karcinomem močového měchýře a s dlouhodobě zavedenými močovými katetry.

Katetrové sepse

Jedná se o závažné komplikace pacientů s žilními vstupy, kdy se bakterie naváží na cizorodý materiál v žilním řečišti a vytvoří na jeho povrchu biofilm, ve kterém se množí a pozvolna se uvolňují do krve. Vzniká tak riziko např. infekční endokarditidy. Infekce se projevuje febriliemi se zimnicemi, někdy typicky v souvislosti s proplachem katetru. Nejčastějším patogenem jsou stafylokoky. Při infekci Staf. aureem či candidou je třeba provést extrakci katetru, v ostatních případech se u dlouhodobě zavedených speciálních žilních vstupů (port, PICC) snažíme infekci eradikovat. Do katetru aplikujeme speciální látky,

jako je např. **taurolidin** (vysoce koncentrovaný alkohol, jež má za úkol rozrušit biofilm) a podáváme antibiotika dle citlivosti. Krátkodobé centrální žilní vstupy extrahujeme. Obecně je důležitá technika proplachu katetrů systémem start – stop, kdy vytváříme při proplachu v lumen katetru turbulentní vír a minimalizujeme tak riziko rozvoje biofilmu.

Febrilní neutropenie

Je závažný stav charakterizovaný febriliemi a zároveň nízkou hodnotou neutrofilů. Typicky se objevuje jako komplikace léčby chemoterapií a lékem volby jsou antibiotika (dle lokální mikrobiologické situace a výskytu rezistencí) a růstové faktory. Důležitá je včasná aplikace růstových faktorů jako prevence vzniku febrilní neutropenie u rizikových léčebných režimů, případně úprava dávek či délky intervalu mezi aplikacemi jednotlivých cyklů chemoterapie. Detailně je zpracováno v kapitole Akutní stavy v onkologii.

Poznámka: neinfekční komplikace – pneumonitis a colitis

V souvislosti s rozvojem používání imunoterapie v onkologické léčbě se stále častěji setkáváme i s neinfekčními autoimunitními záněty. Nejčastěji se jedná onemocnění plic a tlustého střeva. Na tuto problematiku je třeba myslet v rámci diferenciální diagnostiky u pacientů léčených imunoterapií.

Klinicky se pneumonitida projevuje febriliemi, kašlem a dušností, laboratorně pak vysokým CRP a na RTG je nález pneumonie. Lékem volby jsou **kortikoidy** ev. v kombinaci s **antibiotiky** pro často nasedající bakteriální superinfekci. Vždy provádíme i CT plic.

Colitida se projevuje vodnatými průjmy s dehydratací, někdy s příměsí krve, bolestmi břicha či teplotami. Stejně jako u pneumonitidy jsou lékem volby kortikoidy. V rámci došetření příčiny je vhodné provést minimálně sigmoideoskopii (ideálně s biopsií střevní sliznice).

Ústup potíží při kortikoterapii bývá zpočátku rychlý, nicméně dávku kortikoidů je třeba snižovat pozvolna v horizontu týdnů, jinak hrozí recidiva potíží.

Zdroje

www.infekce.cz

www.pneumologie.cz

www.idsociety.org

www.ecil-leukaemia.com

Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění

Simona Bořilová, Radim Němeček

Úvod

Jako paraneoplastické syndromy označujeme příznaky, které provázejí nádorové onemocnění a nesouvisejí přímo s progresí primárního ložiska nebo metastazováním nádoru. Termín „systémové“ zahrnuje jak projevy paraneoplastické, tak i neparaneoplastické. Za neparaneoplastické projevy považujeme stavy spojené např. se zvýšenou sekrecí hormonů z nádorově transformované endokrinní žlázy. Tento rozdíl dobře ilustruje nadprodukce hormonu ACTH. U bronchogenního karcinomu je nadprodukce ACTH považovaná za paraneoplastický syndrom, a naopak u adenomu hypofýzy za systémový projev nádoru. Také např. hyperkalcémie způsobená kostními metastázami je považována za systémový projev nádoru, nikoliv za projev paraneoplastický.

V klinické praxi je nutné mít na paměti, že jeden systémový (paraneoplastický) projev nemusí souviset jen s jedním nádorem, a naopak jeden konkrétní nádor se může projevit různými syndromy. Přesto se u některých nádorů systémové (paraneoplastické) projevy vyskytují častěji nebo dokonce mohou být pro ně charakteristické a tím přispět k časnější diagnostice. Vlivem účinné protinádorové léčby často spolu s regresí nádoru ustoupí i systémové projevy.

Rozdělení systémových (paraneoplastických) příznaků

Obecné příznaky maligních chorob

Subfebrilie nebo **febrilie** mohou mít mnoho příčin a dle literárních údajů se až u 20 % pacientů vyšetřovaných pro teploty nejasné etiologie podaří odhalit maligní onemocnění. Frekvence výskytu febrilií je u pokročilých forem nádorů vyšší. Patofyziologickým mechanismem paraneoplastických teplot je zvýšená produkce endogenních pyrogenů (IL-1, IL-6, TNF- α a další), které nastavují termoregulační centrum v hypothalamu na vyšší teplotu. Výskyt paraneoplastické horečky je obvyklý u Hodgkinových (HL) i non-Hodgkinských lymfomů (nHL) a leukémií. Ze solidních nádorů febrilie často doprovázejí karcinom ledviny, pankreatu a osteosarkom.

Anorexie / úbytek hmotnosti / kachexie provází asi 50 % pacientů s nádorovým onemocněním. Už v časném stadiu onemocnění se hubnutí vyskytuje např. u karcinomů jícnu a žaludku. Naopak u karcinomů tlustého střeva nebo ledviny dochází zpravidla ke ztrátě hmotnosti až v pokročilých stadiích nemoci. Úbytek hmotnosti by tedy měl vzbudit podezření na nádorové onemocnění, ale jeho absence maligní onemocnění nevylučuje. Příčiny anorexie a posléze ztráty hmotnosti jsou podobné jako

u nádorové horečky. Produkce serotoninu a cytokinů (IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ) působící na centrum sytosti v hypothalamu navozuje nechuť k jídlu. Za závažnou ztrátu hmotnosti se pokládá **úbytek 10 % hmotnosti za posledních 6 měsíců**. Tak velký úbytek je už nepříznivým prognostickým faktorem a hematologických malignit je označován jako „**B-symptom**“.

Hematologické změny

Do této skupiny řadíme změny v počtu krevních elementů a koagulační poruchy.

a) Změny v počtu červených krvinek

Anémie patří mezi nejčastější hematologické změny související s nádorovým onemocněním. U maligních tumorů se nejvíce vyskytuje tzv. **anémie chronických chorob**. Při této poruše je železo (Fe) vychytáváno monocyto-makrofágovým systémem ve formě ferritinu, takže prakticky veškeré Fe je zablokováno v zásobní formě a není tudíž využitelné pro účinnou erythropoézu. Za příčinou těchto změn opět stojí nadprodukce cytokinů (IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β). V klinické praxi je důležité odlišit anémii chronických chorob od anémie sideropenické. Mikrocytární a hypochromní morfologie se totiž může vyskytnout i anémií chronických chorob, proto morfologie erytrocytů k rozlišení obou typů anémie nestačí. U anémie chronických chorob nacházíme obvykle nízkou koncentraci sérového Fe, nízkou koncentraci transferinu a saturaci transferinu normální nebo sníženou. Charakteristickou známkou je především zvýšená hladina ferritinu, neboť ferritin je reaktant akutní fáze a jeho hladina bývá u zánětlivých a nádorových procesů zvýšená. **Sideropenická (ztrátová) anémie** je způsobená buď nedostatečným příjmem železa nebo (častěji) zvýšenými krevními ztrátami (např. chronickým krvácením z nádorů gastrointestinálního nebo genitourinálního traktu). V laboratorním nálezu nacházíme mikrocytární, hypochromní erytrocyty, nízkou koncentraci sérového Fe, ferritinu a nízkou saturaci transferinu, naopak hladina transferinu je zvýšená. Vyšetření solubilních transferinových receptů (sTFR) je velmi přínosné v odlišení těchto dvou typů anémií, neboť u anémií chronických chorob je jeho hladina normální nebo snížená a u sideropenie naopak výrazně zvýšená. Dalším typem je **autoimunitní hemolytická anémie**, která je poměrně častá u lymfoproliferativních chorob odvozených z B-lymfocytů (např. chronická lymfocytární leukemie, CLL).

Polyglobulie je termín označující zvýšený počet erytrocytů, který nemá původ v myeloproliferativní nemoci typu polycytemia vera. Patofyziologicky může být zvýšená erythropoéza způsobená zvýšenou produkcí erythropoetinu, který je z 90 % produkován ledvinami a z 10 % játry. Mezi nádory často vyvolávající polyglobulii patří renální a hepatocelulární karcinom a nádory nadledvin, vaječníků, dělohy, plic a thymu.

b) Změny v počtu bílých krvinek

Příčinou **leukocytózy** (zvýšeného počtu bílých krvinek) může být jak infekce, tak i samostatný nádor. Leukocytóza je typická pro hematologické malignity, kde je způsobená přítomností blastů. Eosinofilní leukocytóza může provázet pokročilá stadia některých solidních nádorů (nemalobuněčný plicní karcinom, NSCLC) nebo časná některých hematologických malignit (T-lymfom, HL). Při generalizaci onemocnění s infiltrací kostní dřeně může dojít i k reaktivní lymfocytóze až leukemoidní reakci.

Leukopenie jako paraneoplastický syndrom je vzácná a setkat se s ní můžeme nejčastěji u thymomu, ale také se někdy vyskytuje u karcinomů plic a některých lymfoproliferací. Naopak leukopenie v důsledku onkologické léčby nebo infiltrace kostní dřeně nádorem je poměrně častá.

c) Změny v počtu trombocytů

Trombocytóza je poměrně častý nález u dosud neléčených nádorů nebo lymfoproliferací a při účinné léčbě se zpravidla upraví. Je způsobená nadprodukcí IL-6 a trombopoetinu. Specifickou jednotkou, která se projevuje trombocytózou, je primární trombocytémie.

Trombocytopenie u pacientů s infiltrací kostní dřeně je způsobená útlakem krvetvorby. V souvislosti s maligním onemocněním se také popisuje tzv. idiopatické trombocytopenické purpuře podobný syndrom (ITP-like syndrome), jeho mechanismus je nejasný a protilátky proti trombocytům zde nejsou prokazatelné. Uvádí se, že kortikosteroidy jsou v této situaci neúčinné, stav se však obvykle upraví po splenektomii. Na tento syndrom je nutno myslet zejména u pacientů, kteří mají trombocytopenii s normálním počtem leukocytů a erytrocytů.

d) Koagulační poruchy

Nejčastější projevem přítomnosti maligního onemocnění je tzv. **hyperkoagulační stav** s častými **trombotickými komplikacemi**. Tyto nejčastěji doprovázejí nádory plic, pankreatu a gynekologické tumory. Pro karcinom pankreatu jsou typické stěhovavé povrchové flebitidy (tzv. thrombophlebitis migrans), které mohou vznik samotného nádoru předcházet.

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) je obávaná a závažná komplikace. Naštěstí jen u malého procenta nemocných s malignitou přejde hyperkoagulační stav do DIC a téměř vždy se v těchto případech jedná o pokročilé formy nádorového onemocnění. Pro jedno onemocnění je však tato komplikace typická a tím je promyelocytární leukemie.

Neurologické příznaky

Postižení CNS nádorovým onemocněním (metastázy), jeho komplikacemi (krvácení, embolizace) nebo onkologickou léčbou je relativně časté. Naproti tomu paraneoplastické neurologické symptomy se vyskytují jen u cca 10–15 % pacientů. Mohou se projevit v mozku, mozkovém kmeni, mozečku, míše i na periferním nervstvu. Jejich vznik se vysvětluje produkcí specifických antigenů, proti nimž vznikající protilátky následně reagují s intaktní nervovou tkání. Podobně jako u jiných paraneoplastických příznaků je základem kauzální terapie maligního onemocnění, doplňkový význam pak může mít kortikoterapie, plazmaferéza nebo podání imunoglobulinů.

a) Cerebrální syndromy

Subakutní cerebelární degenerace je subakutně vznikající mozečkový syndrom vyskytující se zejména u žen nad 50 let věku. Klinicky se manifestuje pozvolna progredujícími mozečkovými příznaky (ataxie, dysartrie a poruchy stoje a chůze). V likvoru bývá přítomná lymfocytóza, zvýšená koncentrace bílkovin a IgG protilátek. Nejčastěji je asociována s ovariálním, mamárním a malobuněčným karcinomem (SCLC) a thymomem.

Limbecká encefalitida je asociována se širším spektrem protilátek a obvykle je spojena se SCLC, HL a nádory varlat. Projevuje se dominantně psychotickými příznaky a poruchami paměti, emocí a spánku, nezřídka pak i epileptickými paroxysmy.

Opsoklonus-myoklonus-ataxia syndrom je někdy označován i jako „*dancing eye dancing feet*“ (syndrom tančících očí a nohou) a je výrazem dysfunkce fastigiálního jádra mozečku a neuronů kmene. Nejčastěji je asociovaný s nádory plic a prsu, u dětí je popisován v souvislosti s neuroblastomem. Opsoklonus se klinicky projevuje mimovolným nepravidelným třesem očních bulbů a bývá doprovázen myoklonickými záškuby končetin.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie představuje rychle progredující mozkové onemocnění nejčastěji doprovázející lymfomy a leukemie. Morfologicky dochází k demyelinizaci vláken bílé hmoty mozkové. Klinicky dochází ke vzniku paréz až tetraplegií, výpadkům zrakového pole a k psychické alteraci.

b) Spinální syndromy

Nekrotizující myelitida byla popsána u Hodgkinovy choroby a malobuněčného karcinomu plic. U nemocných byly nalezeny IgG antineuronální protilátky.

c) Syndromy postihující periferní nervy

Senzitivně-motorická polyneuropatie je charakteristická pro monoklonální gamapatie, avšak může být způsobena i nádorovou kachexií, infiltrací nebo lékovou toxicitou. Hlavními příznaky jsou: atrofie svalů, periferní parézy, hyperestezie, ataxie a nevýbavnost některých reflexů.

Neuromuskuloskeletální paraneoplastické projevy

a) Neuromuskulární paraneoplastické projevy

Myasthenia gravis provází asi 50 % pacientů s thymomem, z toho asi 15 % má příznaky ještě v době před stanovením diagnózy. Příčinou je autoimunitní destrukce acetylcholinového receptoru na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. Dochází k velmi rychlé svalové únavě po opakovaných pohybech s charakteristickým nálezem na EMG vyšetření.

Eatonův-Lambertův syndrom doprovází nejčastěji malobuněčný plicní karcinom (asi 3 % pacientů se SCLC) a výjimečně i lymfomy. Patofyziologickým podkladem je přítomnost protilátek proti kalciovým kanálkům na presynaptické membráně nervosvalové ploténky. Klinicky je přítomná svalová slabost, zejména v proximálních svalových skupinách, zhoršující se po námaze. Výrazně je postižen i vegetativní systém. Diagnostický je zde opět EMG nález.

b) Neuroskeletální paraneoplastické projevy

Paraneoplastická dermatomyozitida a polymyozitida je spojena s karcinomem vaječníků, prsu, žaludku a plic. Klinicky se manifestuje slabostí svalů (nejprve proximální svaly končetin, až následně se šíří distálně) a kožními změnami. Podkladem je autoimunitně podmíněná porucha mikrocirkulace ve svalech. Diagnóza je stanovena na základě biopsie.

Paraneoplastické endokrinopatie

Tato skupina paraneoplastických projevů je způsobena ektopickou tvorbou hormonů a prohormonů nádory a jejich metastázami. Nádorové buňky mohou rovněž přeměňovat biologicky neaktivní prekurzory proteinových hormonů produkované různými (i nenádorovými) tkáněmi v aktivní hormon a působit tím klinické příznaky. Dalším mechanismem vzniku paraneoplastických příznaků je nádorová dereprese fyziologicky suprimovaných hormonů (např. medulární karcinom štítné žlázy, karcinoid).

Cushingův syndrom vzniká nadměrnou sekrecí ACTH nebo CRH (kortikotropin releasing hormone) nebo obou. Jde buď o ektopickou sekreci nebo častěji o metabolickou přeměnu inaktivního prekurzoru proopiomelanokortinu v biologicky aktivní ACTH přímo nádorovými buňkami. Tento syndrom nejčastěji

provází SCLC, v menší míře pak karcinom thymu, renální karcinom a některé lymfomy. Klinické příznaky jsou odvozené od hyperkortizolismu: hypokalemiická alkalóza, hyperglykemie, otoky, arteriální hypertenze, hyperpigmentace a svalová slabost. Některé klasické příznaky Cushingova syndromu (obezita, osteoporóza, měsíčkovitý obličej a diabetes mellitus) nemusí být vyjádřeny vzhledem k nádorové kachektizaci nebo krátkému průběhu agresivního onemocnění. V laboratorní diagnostice je pro tento syndrom charakteristická ztráta diurnální změny koncentrace ACTH, negativní dexamethasonový supresní test, hladina ACTH je vyšší než u Cushingova syndromu v důsledku hypothalamo-hypofyzární funkční poruchy.

Syndrom nadměrné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) nemusí být průvodním jevem pouze nádorového onemocnění. Vyskytuje se také po úrazech hlavy, u některých infekcí nebo po aplikaci cytostatik (vinkristin, ifosfamid, cytarabin). Z nádorových onemocnění se často vyskytuje u SCLC (3–15 % nemocných) a u nádorů ORL oblasti. Úvodním příznakem je hyponatrémie, hypochloridémie při zpětné resorpci vody, hypoosmolarita séra, nepřiměřeně hyperosmolární moč a normovolémie. Syndrom je způsoben ektopickou sekrecí ADH nebo štěpením proteinu neurofyzinu. Při poklesu Na^+ pod 120 mmol/l se objevují příznaky z intoxikace vodou (nevolnosti, bolesti hlavy, zvracení, zmatenost, případně až bulbární či pseudobulbární příznaky).

Hyperkalcemický syndrom je nejčastěji spojen s metastatickým kostním procesem. **Paraneoplastická hyperkalcémie** je způsobená zvýšenou resorpcí kosti osteoklasty aktivovanými PTHrP (parathormone related peptid), který je podobný parathormonu. Nejčastěji je PTHrP sekretován nádory plic, prsu, prostaty, ledvin, pankreatu a ovaria. U hematologických malignit vzniká hyperkalcémie většinou působením OAF (osteoklast activating factor). Klinické příznaky jsou polyurie, polydypsie, zácpa, neurologické příznaky (zmatenost), poruchy srdečního rytmu, případně až zástava srdce v systole.

Paraneoplastická hypoglykémie je průvodním příznakem inzulinomu, ale jako paraneoplastický projev je vzácná. Může se vyskytnout, pokud nádory produkují růstové faktory podobné inzulinu (inzulin-like growth factor – IGF I, IGF II). Nádory také mohou produkovat polypeptidové substance podobné inzulinu – somatomediny. Další možností vzniku hypoglykémie je porucha metabolismu glukózy v játrech při masivním jaterním metastatickém postižení případně zvýšená spotřeba glukózy při hypermetabolismu glukózy nádorem. Hypoglykémie se může vyskytnout u mezoteliomu pleury, hepatocelulárního karcinomu, fibrosarkomů a jiných mesenchymálních nádorů.

Ektopická sekrece choriogonadotropinu nebo prolaktinu se projevuje gynekomastií, galaktoreou nebo pubertas praecox. Vyvolávající příčiny bývají nejčastěji anaplastické bronchogenní karcinomy, různé germinální nádory a také nádory jater.

APUDomy představují skupinu endokrinních nádorů se schopností syntetizovat aromatické aminy. Do této heterogenní skupiny patří

- Inzulinom (vyvolává hypoglykémii),
- Glukagonom (způsobuje hyperglykémii),
- VIPom (sekreční průjmy při nadprodukci vazoaktivního intestinálního polypeptidu – VIP),
- Gastrinom (způsobuje žaludeční vřed při nadměrné sekreci gastrinu).

Serotoninový (karcinoidový) syndrom doprovází dobře diferencované neuroendokrinní nádory a rozeznáváme zde dva typy: **atypický a typický karcinoidový syndrom**. Vzácný typický karcinoidový syndrom je způsoben vyplavením serotoninu a zahrnuje periferní vasomotorické symptomy hot-flushes, sekreční průjmy a v některých případech i bronchokonstrikci. Naopak častější atypický karcinoidový syndrom vzniká vyplavením jiných mediátorů (např. histaminu, bradykininu, prostaglandinu nebo substance P) a projevuje se déletrvající (až desítky minut) atakou hot flushes a lividním zbarvením kůže.

Kožní paraneoplastické projevy

Mnohé solidní i krevní malignity vyvolávají kožní paraneoplastické změny. Většinou jde o důsledek produkce biologicky aktivních hormonů, růstových faktorů nebo imunitních reakcí s antigeny produkovánými nádory. Mezi nejčastější kožní doprovodný znak maligních lymfomů patří **pruritus** s normálním nálezem na kůži. Také **kopřivka (urtika)** může často hematologické malignity (lymfomy, leukemie, monoklonální gamapatii) doprovázet.

Acanthosis nigrans maligna se projevuje typickými hyperpigmentovanými okrsky zhrubělé kůže s epidermální akantózou v oblasti axil, třísel a pupku. Subjektivně bývá doprovázená pruritem. Tato porucha doprovází adenokarcinomy žaludku a jiné břišní nádory.

Hyperkeratosis palmaris se projevuje červeně ohraničenými hyperkeratózami souvisle pokrývajících povrch dlaní a plosek. Vyskytuje se u pacientů s karcinomy zažívacího traktu a také u mycosis fungoides nebo Sézaryho syndromu.

Nekrotizující migrující erytém je specifickým kožním paraneoplastickým projevem karcinomu pankreatu. Erytémová ložiska se postupně mění v nekrotická s krustami a následnými hyperpigmentacemi. Vyskytují se obvykle na nohou, bérkách, v gluteální oblasti a na předloktí.

Kardiální paraneoplastické projevy

Ke strukturálnímu poškození srdce a tím i ke zhoršení jeho funkce dochází

- při amyloidóze (ukládání AL depozit do myokardu zhoršuje kontraktilitu myokardu),
- při dlouhodobě neléčeném karcinoidovém syndromu („karcinoidové srdce“ – vzniká trikuspidální a pulmonální stenóza, která může vést až k pravostrannému srdečnímu selhání),
- při agresivní formě hypereozinofilního syndromu může dojít až k destrukci chlopní.

Poruchy rytmu a změny krevního tlaku často doprovázejí feochromocytom. Ne zcela jasným způsobem mohou být supraventrikulární i komorové extrasystoly případně tachykardie vyvolány i nádory ledvin, po jejichž chirurgickém odstranění tyto kardiální komplikace obvykle zcela vymizí.

Literatura

Adam Z. a kol. Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada 2003.

Adam Z. a kol. Obecná onkologie, Galén 2011.

Klener P. Klinická onkologie, Galén 2002.

Büchler T. a kol. Obecná onkologie, Maxdorf 2019.

Principy paliativní léčby a péče v onkologii

Ondřej Sláma, Lukáš Pochop

Přes všechny významné pokroky moderní onkologie zůstává reálnou skutečností, že více než třetina onkologických pacientů v přímém důsledku své nádorové nemoci zemře. Nádorové onemocnění v pokročilých stádiích může působit řasu tělesných potíží (např. bolest, dušnost, nechutenství, únavu a celkovou slabost, nevolnost, průjem, zácpu), psychických obtíží (maladaptace na skutečnost závažného onemocnění, frustrace, úzkost, deprese, zmatenost), sociálních obtíží (např. ztráta sociální role, izolace, osamocení, ztráta pravidelného příjmu a finanční obtíže) a spirituálních obtíží (např. otázky smyslu života s nemocí, pocity viny, strach ze smrti). Tyto potíže zásadním způsobem ovlivňují kvalitu života. Jako paliativní péči označujeme komplexní léčbu symptomů nemoci a podporu pacienta a jeho rodiny s cílem udržet přijatelně dobrou kvalitu života v průběhu kauzální onkologické léčby i po jejím ukončení.

Paliativní léčba a paliativní péče.

Termíny „paliativní péče“ a „paliativní léčba“ jsou v současné době užívány v různých významech a kontextech. Jako „*paliativní léčba*“ se obvykle označují léčebné postupy, které nejsou kurativní (tj. nevedou k trvalému vyléčení). V onkologii hovoříme o paliativních operačních výkonech, paliativní chemoterapii, radioterapii, cílené léčbě atd. Vliv těchto postupů na délku a kvalitu života pacientů může být velmi různý. U některých pacientů je onemocnění nekurativní (paliativní) protinádorovou léčbou udržováno pod kontrolou řadu let, u jiných diagnóz je přínos této léčby na celkovou délku přežití spíše v řádech měsíců. Termín „*paliativní péče*“ bývá tradičně užíván jako označení pro péči o pacienta v závěru života (tj. v posledních týdnech a dnech). Jejím hlavním cílem je zajištění komfortu při umírání. V posledních 20 letech ale došlo ve světě k významnému posunu v chápání obsahu paliativní péče. Především se ukazuje, že model komplexní péče zaměřené na zmírnění nepříjemných symptomů nemoci a na celkovou podporu pacienta a jeho rodiny je aplikovatelný a pro pacienta prospěšný již v mnohem časnějších stádiích závažných chronických onemocnění, a to současně s léčbou zaměřenou na ovlivnění základního onemocnění. Paliativní péče by tedy neměla být nabízena až v posledních týdnech a dnech života, když byly vyčerpány všechny ostatní léčebné možnosti. Paliativní přístupy by měly být součástí péče od okamžiku stanovení diagnózy nevléčitelného a potenciálně život ohrožujícího onemocnění. Výše popsany posun v chápání paliativní péče je obsažen v nejnovější definici paliativní péče Světové zdravotnické organizace (WHO 2007).

Definice paliativní péče dle Světové zdravotnické organizace (WHO 2007)

Paliativní péče je přístup, který usiluje o zlepšení kvality života pacientů (a jejich rodin), kteří trpí život ohrožujícím onemocněním. Jejím obsahem je prevence a mírnění utrpení cestou včasného rozpoznání, správného zhodnocení a efektivní léčby bolesti a ostatních obtíží v oblasti tělesné, psychosociální a spirituální.

Paliativní péče:

- poskytuje úlevu od bolesti a dalších obtížných tělesných symptomů,
- systematicky do péče integruje také psychologický, sociální a spirituální rozměr nemoci,
- snaží se vytvářet podpůrný systém, který by pacientovi umožnil žít co nejaktivněji až do smrti,
- snaží se nabízet podporu pro rodinu v průběhu pacientovy závažné nemoci i v době zármutku a truchlení po jeho smrti,
- vychází z úcty k životu, ale považuje umírání za přirozený proces,
- neurychluje, ale ani uměle neoddaluje smrt,
- je aplikovatelná již v časných stádiích závažné nemoci, současně s léčebnými modalitami zaměřenými na prodloužení života (např. chemoterapie nebo radioterapie). Důležitou součástí paliativní péče jsou také vyšetření, která mohou přispět k zjištění příčiny a účinné léčbě obtížných komplikací základního onemocnění.

Indikace paliativní (nekurativní) protinádorové léčby

Indikaci paliativní protinádorové léčby je třeba zvažovat z hlediska vlivu této léčby na:

- **celkovou délku přežití** (O kolik měsíců daná léčba prodlouží celkové přežití ve srovnání s kvalitní paliativní péčí bez protinádorové léčby?),
- **kvalitu života** (Povede léčba ke zmírnění symptomů nádorové nemoci? Jak velkou zátěž léčba pro pacienta představuje?).

Rozhodování o indikaci nekurativní protinádorové léčby tak není pouze odborným rozhodnutím lékaře na základě histologického typu, klinického stadia a prediktivních faktorů. Indikace by měly být výsledkem velmi otevřené a současně citlivé komunikace lékaře s pacientem o reálných cílech léčby (Je prodloužení života o několik měsíců pro pacienta v kontextu jeho života významné?) a možném přínosu a rizicích této léčby. Paliativní medicína vychází z přesvědčení, že základním předpokladem respektu k pacientově

autonomii je pacientovo adekvátní pochopení vlastní situace. Při komunikaci o nekurativní léčbě by proto pacientovi mělo být **srozumitelně sděleno, že:**

- jeho onemocnění není metodami současné medicíny vyléčitelné,
- systémová léčba mu pravděpodobně získá měsíce (spíše výjimečně několik let) života navíc ve srovnání s tím, kdyby léčbu nepodstoupil,
- systémová léčba může přechodně zmírnit některé nepříjemné projevy, které nádor působí (např. bolest, tvorbu ascitu, dušnost),
- systémová léčba může mít závažné nežádoucí účinky, které ale umíme moderní podpůrnou léčbou mírnit.

Teprve takto informovaný pacient může dělat autonomní rozhodnutí, např. podepsat informovaný souhlas s paliativní chemoterapií nebo cílenou léčbou.

V případě, že lékař vyhodnotí, že další pokračování v systémové léčbě pro pacienta prospěšné není (neprodlouží jeho přežití, neovlivní příznivě jeho kvalitu života), měl by toto hodnocení pacientovi srozumitelně sdělit a v protinádorové léčbě nepokračovat. Je důležité, aby v této fázi byla pacientovi nabídnuta a zajištěna komplexní symptomatická paliativní péče.

Léčba bolesti a dalších tělesných symptomů

Důležitou součástí komplexní paliativní péče je efektivní léčba bolesti a dalších symptomů. Hodnocení a léčbě bolesti je věnovaná samostatná kapitola v této knize. V následujícím přehledu uvádíme další nejčastější symptomy pokročilých stadií zhoubných nádorů a možnosti jejich symptomatické léčby.

Dušnost

Dušnost je subjektivní pocit nedostatku vzduchu a obtížného dýchání. Pouze částečně koreluje s objektivními parametry ventilace jako je dechový objem, dechová frekvence, pO_2 a pCO_2 . Bývá spojena s úzkostí, která pocit dušnosti dále zhoršuje.

Příčiny

- obstrukce (tumor, CHOPN, akutní infekce, bronchospasmus),
- restrikce funkčního parenchymu (tumor, stp. resekci, fibróza, infekce, pleurální výpotek, krvácení, plicní embolie),

- omezení dechových pohybů (svalová slabost, bolest, elevace bránice při ascitu, hepatomegalie, paresa n. phrenici),
- ostatní: kardiovaskulární (levostranné srdeční selhání, kardiomyopatie, perikardiální výpotek, šok, sepse, masivní krevní ztráta), anemie, úzkost.

Léčba

Kauzální léčba je indikovaná vždy, když je to možné a přiměřené klinické situaci (např. úprava kardiologické medikace, bronchodilatační medikace, punkce nebo drenáž pleurálního výpotku, krevní transfúze, podání antibiotik atd.).

Symptomatická léčba

- uklidnění pacienta, čerstvý vzduch – otevření okna, dechová a relaxační cvičení, při klidové dušnosti úprava polohy: polosed nebo sed.

Oxygenoterapie

- je indikována, pokud je pacient hypoxický. Pouze menší část nemocných potřebuje v terminální fázi oxygenoterapii. Stejnou úlevu přináší otevření okna a pohyb vzduchu vytvořený pokojovým ventilátorem. Pro domácí oxygenoterapii je vhodné využití koncentrátoru kyslíku (max. kapacita je 6 l O₂/min).

Farmakoterapie

- Bronchodilatancia: pokud je přítomna bronchiální obstrukce (CHOPN): např. salbutamol 100–200 ug (1–2 vdechy) po 4–6 h inhalačně, ipratropium bromid 20–60 ug (1–3 vdechy) po 4 h inhalačně, aminophyllin 5–7 mg/kg pomalu i. v., poté kontinuální infuze 0,4–0,6 mg/kg/h i. v.
- Opioidy: morfin 5–10 mg rychle působící lékové formy (injekce s. c., magistraliter: kapky, sirup) po 4 h, titrovat až do dosažení zmírnění dušnosti. U pacientů dlouhodobě léčených silnými opioidy pro bolest je obvykle třeba nastavenou dávku zvýšit o 30–50 %.
- Anxiolytika: diazepam 2 mg p. o. po 8 hodinách, na noc 5–10 mg, bromazepam 1,5–3 mg p. o. po 8 hodinách, alprazolam 0,25–0,5 mg 2–4× denně.
- Kortikoidy mají protizánětlivý a tím bronchodilatační účinek, je vhodné je vyzkoušet při dušnosti z mnohočetných plicních metastáz, při karcinomatózní lymfangoitidě a při pneumonitidách. Prednison 20–40 mg/d p. o., methylprednisolon 16–32 mg/d i. v., dexametason 4–8 mg/d p. o. nebo i. v. Efektivní dávku je vhodné začít po několika dnech snižovat. Pokud není během

3–5 dnů dosaženo klinicky významného snížení dušnosti, lze kortikoidy bez postupného snižování ukončit.

- Mukolytika k usnadnění expektorace: zvlhčování vzduchu, nebulizovaný fyziologický roztok, acetylcystein 10 % 6–10 ml nebulizátorem po 6–8 hodinách nebo effervescentní tbl per os.

U pacientů s těžkou dušností s projevy respiračního selhávání, u kterých s ohledem na prognózu základního onemocnění neindikujeme intubaci a umělou plicní ventilaci, lze zvážit *neinvazivní umělou plicní ventilaci*. Je však třeba individuálně zvážit, zda to přispěje k dobré kvalitě života v jeho závěru.

U pacientů s těžkou refrakterní dušností, která nereaguje na výše popsané paliativní postupy, je třeba pro zajištění komfortu v závěru života zvážit tzv. *paliativní farmakologickou sedaci*.

Maligní pleurální výpotek

Pokud je protinádorová léčba účinná, dochází obvykle k zastavení tvorby a vymizení výpotku. Refrakterní maligní nebo paramaligní výpotek bývá jedním z častých projevů selhání protinádorové léčby.

Možnosti symptomatické léčby pleurálního výpotku

- Pleurální evakuační punkce (jednorázově poprvé nejvýše 1,5 l, při dobré snášenlivosti lze najednou až 2,5 l tekutiny).
- Hrudní drenáž (vhodná pro frakcionované odpouštění objemných výpotků, a především pro vypouštění výpotku v domácím prostředí při rychle se doplňujícím fluidothoraxu.)
- Intrapleurální léčba – pleurodéza. Pleurodéza je vhodná pouze u nemocných, u nichž po jednorázové evakuaci výpotku dochází k zmírnění dušnosti. Před pokusem o pleurodézu musí být potvrzena úplná expanze plic v hrudní dutině. K intrapleurální aplikaci se nejčastěji užívá talek a bleomycin.
- Chirurgická léčba (pleurektomie) by měla být rezervována pro nemocné se symptomatickým maligním výpotkem s přetrvávajícími závažnými obtížemi, kteří jsou v dobrém celkovém stavu a jejichž očekávaná doba života převyšuje 6 měsíců.

Ascites

Volná tekutina v dutině břišní je častým projevem pokročilých stadií gynekologických nádorů a nádorů GIT. Působí tlakový břišní diskomfort, nevolnost, zvracení a dušnost. V případě peritoneální diseminace nádoru má výpotek většinou charakter exsudátu. U pacientů s masivním postižením jater s projevy portální hypertenze nacházíme výpotek charakteru transudátu.

Léčba

Účinná protinádorová léčba obvykle vede k zastavení tvorby ascitu. V pokročilých fázích nemoci musíme často postupovat symptomaticky:

- Diuretika: Spironolacton 50–200 mg/den, Furosemid 20–40 mg/den. Bývá účinný v případě ascitu při portální hypertenzi. Omezení soli ani restrikci tekutin u onkologických pacientů v paliativní péči obvykle neindikujeme.
- Punkce: Jednorázová odlehčovací punkce nebo drenáž ascitu přináší pacientovi bezprostřední úlevu. Jednorázově lze vypustit až 5 l ascitické tekutiny.
- Peritoneo-venózní shunt: tato metoda využívaná v léčbě refrakterního ascitu na některých pracovištích v zahraničí se v ČR v onkologické paliativní péči prakticky neužívá.

Kašel

Příčiny

- iritace dýchacích cest (tumor, aspirace při poruše polykání, tracheo-esofageální píštěli, gastroesofageálním refluxu, infekce, astma, retence sputa),
- postižení plicního parenchymu (infekce, infiltrace, pneumonitis, fibróza, CHOPN, plicní edém, plicní embolie),
- iritace pleury, perikardu a bránice.

Léčba

Kauzální léčba je indikovaná vždy, když je to možné a přiměřené klinické situaci.

Obecná opatření

- odstranění dráždivých pachů, polohování, čerstvý vzduch, fyzioterapie: dechová cvičení a masáže,
- usnadnění expektorace při produktivním kašli (zvlhčování vzduchu pokojovými zvlhčovači).

Léčba

- při produktivním kašli inhalace: fyziologický roztok, acetylcystein, kalium iodatum,
- při suchém dráždivém kašli: opioidy (codein 15–30 mg p. o. po 4–8 h, ethylmorfin 15–30 mg po 6–8 h, morfin 5–20 mg p. o. po 4–6 h), neopiooidní antitusika (butamirát 10–20 mg po 6–8 h),

inhalace lokálních anestetik (lidocain 1% 5 ml nebulizátorem po dobu 15–50 minut, opakovat po 4–6 h).

V případě neztížitelného kašle, který pacienta vysiluje, přidáváme k opioidům benzodiazepiny a neuroleptika s cílem navození celkové sedace.

Anorexie/kachexie

Anorexie může mít podobu nechutenství nebo trvalého pocitu sytosti s chyběním pocitu hladu. Přetrvávající anorexie vede nevyhnutelně ke ztrátě tělesné hmotnosti a sdružuje se tak s kachexií. Léčebný přístup k nemocnému s anorexií může být nutriční nebo farmakologický. Důležitou součástí je celková aktivizace a mobilizace nemocného.

- *Nutriční přístup* znamená úsilí o zvýšení příjmu energie a živin pomocí různých forem nutriční podpory, včetně použití umělé klinické výživy: nutriční poradenství a přizpůsobení diety pacientovým preferencím, sipping, enterální sondová výživa, spíše výjimečně parenterální výživa.
- Cílem *farmakologického přístupu* je pomocí léků zmírnit nebo odstranit nechutenství a současně zmírnit metabolickou zánětlivou reakci s cílem snížit ztráty energie a bílkovin. Nejčastěji užíváme megesterolacetát 480–800 mg/den, nejlépe v jedné ranní dávce, u velmi pokročile nemocných pacientů užíváme kortikoidy: prednisolon 20–40 mg/den nebo dexametazon 4–8 mg/den.

Deprese

Úzkost i deprese provázejí fyzické symptomy nevyléčitelných onemocnění a často se potkávají v jednom klinickém obraze s intenzitou v návaznosti na vývoj onemocnění. Existuje klinicky významná provázanost mezi fyzickým, psychosociálním a spirituálním stavem pacientů a pouze komplexní přístup multidisciplinárního týmu umožňuje adekvátní způsob podpory.

V léčbě kombinujeme psychoterapeutické a farmakologické postupy:

- podpůrná komunikace, podpůrná psychoterapie,
- axiolytika: benzodiazepiny: alprazolam 1,5–3 mg/d, gabapentin 900–1800 mg/d, antidepresiva: SSRI: citalopram 20 mg/d, escitalopram 10 mg/d; SNRI: venlafaxin 75–150 mg/d. Při současném výskytu poruch spánku jsou velmi výhodná antidepresiva trazodon 75–300 mg/d nebo mirtazapin 15–45 mg/d.

Psychologická a sociální péče

Pokročilé nevléčitelné onemocnění představuje pro pacienty velkou psychickou zátěž. Proces adaptace na nevléčitelné onemocnění mohou významně usnadnit následující faktory:

- podpůrná a pečující rodina pacienta,
- otevřená a empatická komunikace ze strany zdravotníků o diagnóze, léčbě i prognóze,
- stabilní ošetřující lékař („průvodce nemocí“),
- dobrá organizace a koordinace péče,
- kvalitní „hotelové“ služby v nemocnici, volný režim návštěv, krátké čekací časy při ambulantních kontrolách atd.

V některých případech je pro pacienty a jejich rodiny velmi přínosná krátkodobá podpůrná psychoterapie poskytovaná kvalifikovaným psychoterapeutem.

Nevléčitelné onemocnění má závažné důsledky pro pacientovy sociální role (konec výtěžné činnosti, omezená pohyblivost, sociální izolace, klesající schopnost zvládat běžné aktivity denního života, potřeba pomoci druhé osoby) a pro pacientovy blízké (nižší příjmy, vyšší přímé i nepřímé výdaje na péči, obava ze ztráty blízkého člověka, nutnost zajišťovat péči atd.). Pacient i jeho rodina v této situaci potřebují kvalifikovanou sociální podporu a poradenství: jaké jsou možnosti státní sociální podpory, možnosti pečovatelské a ošetřovatelské péče v domácím prostředí, půjčovny pomůcek, hospicová péče. Tuto péči je pacientům a jejich rodinám třeba aktivně nabízet a zprostředkovávat.

Spirituální aspekty paliativní péče

Spirituální oblast života se týká vrstev, ve kterých člověk hledá (a nachází) odpovědi na otázky po své pravé identitě, smyslu života, propojenosti s ostatními lidmi, se světem, s Bohem. Spiritualita je cesta, kterou člověk nachází smysl, naději a vnitřní klid. Někteří lidé žijí svou spiritualitu v rámci nějaké náboženské tradice (např. křesťanství nebo islámu). Jiní ji žijí zcela „nenábožensky“. Bylo by nesprávné redukovat spirituální péči na „uspokojování duchovních potřeb“. Paliativní péče považuje spiritualitu za důležitý zdroj inspirace, motivace a síly ke zvládnutí obtížné nemoci. V situaci pokročilého život ohrožujícího onemocnění tato témata nabývají na důležitosti. Zdravotníci by měli umět s pacienty o této oblasti komunikovat a efektivně je podporovat. Současně by měli zdravotníci znát své profesní limity a v případě potřeby pacientům zprostředkovat odbornou pomoc pastoračního pracovníka nebo nemocničního kaplana.

Péče o umírajícího pacienta

Cílem péče o umírajícího pacienta je mírnění nepříjemných tělesných projevů nemoci a dosažení maximálního možného pohodlí (komfortu).

- Všechny diagnostické a léčebné postupy by měly být přehodnoceny, zda bezprostředně přispívají ke komfortu pacienta. Postupy, které ke komfortu nepřispívají, by měly být ukončeny. Léčebné postupy bez přímého vlivu na komfort, které však vedou k oddálení smrti (např. antibiotika, parenterální hydratace a výživa, hemodialýza, umělá plicní ventilace) ve skutečnosti často pouze uměle prodlužují proces umírání a zvyšují utrpení pacienta i jeho rodiny. Jejich nasazení/ukončení je třeba individuálně rozhodnout.
- S ohledem na předpokládaný vývoj onemocnění je vhodné s pacientem včas hovořit o možných komplikacích a možnostech využití specifických život prodlužujících léčebných postupů. Přání a preference pacienta je třeba respektovat. Pokud vyjádřil svou vůli ohledně rozsahu léčebné péče formou dříve vysloveného přání, je toto třeba respektovat.
- Pokud si pacient přeje (nebo dříve vyslovil přání), aby péče probíhala v domácím prostředí, je třeba toto přání zohlednit. Pokud je pacient v terminálním stavu v lůžkovém zařízení, je třeba umožnit v maximální možné míře přítomnost pacientových blízkých u lůžka.
- U všech umírajících pacientů musí být pravidelně hodnocena a mírněna bolest, dušnost, úzkost a delirium.

Možnosti řešení nejčastějších symptomů u pacienta v terminálním stavu ukazuje tabulka č. 1.

Tab. č. 1 Možnosti řešení nejčastějších symptomů u pacienta v terminálním stavu

Symptom	Terapie	Poznámka
Bolest	Metamizol 1–2,5 g i. v. 2–3× denně Diclofenac 50–100 mg i. v., i. m., p. r. 2–3× denně Morfin 5–10 mg á 4–6 h i. v., s. c. nebo formou kontinuální infuze 30 mg/24 h s. c. nebo i. v.	Neopioidní analgetika jsou někdy výhodná pro svůj antipyretický účinek. K mírnění samotné bolesti je v terminální fázi obvykle nahrazujeme opioidy. Uvedené dávky morfinu jsou počáteční. Při nedostatečném účinku je třeba dávku zvýšit o 30–50 % denně. Pacienti dosud neléčení silnými opioidy potřebují v terminální fázi pouze výjimečně dávky vyšší než 60 mg/24 h s. c. Pacienti léčení opioidy pro chronickou bolest vyžadují někdy dávky mnohem vyšší (500–1000 mg/24 h).

Dušnost	<p>morfin 2,5–10 mg á 4–8 h s. c., i. v. 10–20 mg á 4–6 h, p. o., p. r.</p> <p>Oxygenoterapie, obvykle 3–5 l O₂/min kyslíkovými brýlemi</p>	<p>U pacientů, kteří již morfin nebo jiný silný opioid užívají pro bolest, zvyšujeme v případě dušnosti denní dávku o 30–50 %.</p> <p>Podání kyslíku má pro pacienta i jeho rodinu velký symbolický význam a pacienti udávají úlevu od dušnosti, přestože objektivní ventilační parametry ani saturace O₂ se nemění. V domácím prostředí lze využít přenosných koncentrátorů kyslíku.</p>
Úzkost	<p>midazolam 2,5 mg i. v., s. c. á 2 h nebo 20 mg/24 h kontin. i. v., s. c.</p> <p>diazepam 5–10 mg á 12 h i. m., i. v., p. r.</p> <p>alprazolam 0,5–1 mg 2–3× denně p. o.</p>	<p>Intenzita úzkosti bývá velmi různá. Dávky benzodiazepinů potřebné k dosažení komfortu jsou velmi variabilní: anxiolytické až silně sedativní. Uvedené počáteční dávky je někdy třeba několikanásobně zvýšit. Někdy je na místě pouze nefarmakologická léčba: blízkost příbuzných, empatický přístup zdravotníků či náboženské rituály.</p>
Delirium	<p>haloperidol 1–5 mg, p. o., i. v., s. c., lze opakovat po 30 min až je dosaženo efektu</p> <p>levomepromazin (TISERCIN) 25–50 mg á 6 hodin i. v., i. m.</p>	<p>Lze kombinovat s benzodiazepiny – viz Úzkost a Delirium.</p> <p>Antipsychotika jsou indikována především u agitovaného deliria. Využíváme také jejich antiemetického účinku.</p>

Paliativní sedace (PS) u pacientů v terminálním stavu

Jako PS označujeme farmakologické utlumení pacienta s cílem zmírnit refrakterní symptomy a dosáhnout komfort umírajícího pacienta. Hloubka sedace je vždy individuální a závisí na intenzitě symptomů a celkovém klinickém kontextu. U některých případů je třeba pacienta utlumit až do hloubky soporu-komatu.

- Nejčastější indikací PS jsou refrakterní dušnost, úzkost, agitované delirium. Bolest lze většinou účinně zmírnit bez výrazného ovlivnění stavu vědomí.
- K zajištění paliativní sedace používáme nejčastěji kontinuální podání midazolamu (10–200 mg/24 h i. v.), někdy současně s morfinem (10–200 mg, dle intenzity bolesti). Lze užít také propofol.

Hospicová péče

Hospicová péče je jednou z forem paliativní péče. Hospic představuje model péče určený pacientům v pokročilých a konečných stadiích nemoci (obvykle poslední týdny a dny života). Hospic integruje

postupy moderní paliativní medicíny a ošetřovatelství se sociálními aspekty péče. Péči zajišťuje interdisciplinární tým. Do hospicové péče jsou přijímáni pacienti, u kterých bylo rozhodnuto, že jediným cílem léčby je udržení dobré kvality života a zachování důstojnosti při umírání. Hospicová péče může být poskytována v lůžkovém hospici („kamenný“ hospic) nebo v domácím prostředí („domácí“ nebo „mobilní“ hospic). V roce 2021 je v ČR celkem 17 lůžkových hospiců s celkovou kapacitou 450 lůžek a cca 40 týmů mobilní specializované paliativní péče (domácí hospic). V hospicích umírá méně než 10 % onkologických pacientů. Většina (65 %) onkologických pacientů umírá na lůžkách akutní péče v nemocnicích. Podrobnější informace o hospicích v ČR včetně kontaktů na jednotlivá hospicová zařízení jsou dostupná na webu (např. www.umirani.cz).

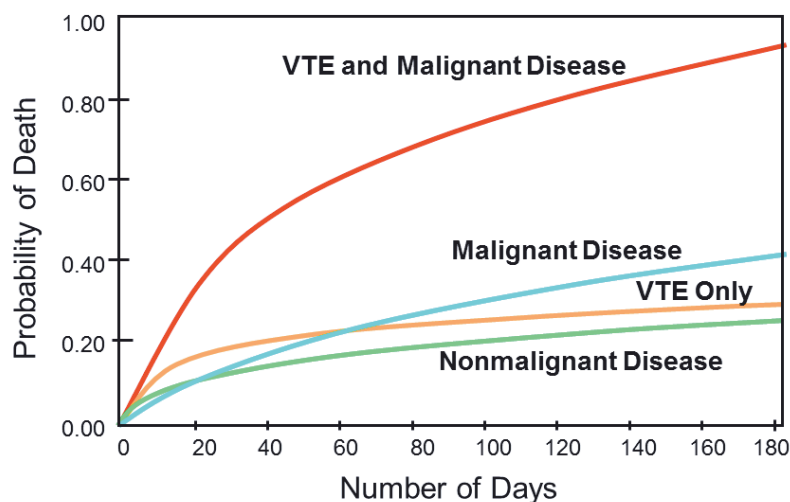
Změny koagulačních parametrů v průběhu maligního onemocnění

Jana Halámková, Miroslav Penka, Alena Buliková, Jarmila Kissová

Venózní trombembolická nemoc u onkologicky nemocných

Během svého onkologického onemocnění prodělá venózní trombembolickou nemoc (VTE) cca 20 % pacientů. Aktivní nádorové onemocnění zvyšuje u těchto nemocných riziko vzniku VTE 4,1–6,9×, společně s chemoterapií je pak toto riziko ještě vyšší (6,5–9,9×). Se stoupající incidencí nádorových onemocnění stoupá i výskyt venózního trombembolismu vznikajícího v souvislosti s nádorem. Prevence a léčba VTE je tak součástí každodenní praxe onkologa. Nejčastěji VTE doprovází hematoonkologická onemocnění, nádory CNS, GIT, prsu, plic, ovárií, dělohy. Přítomnost vzdálených metastáz společně se zavedením centrálního venózního katetru toto riziko ještě zvyšuje. Pravděpodobnost vzniku VTE se v průběhu onemocnění mění, nejvyšší je v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy, následně stoupá s případným operačním zákrokem, systémovou léčbou či hospitalizací. Pokud se pacienta podaří uvést do kompletní remise, riziko VTE klesá. Opět narůstá při relapsu onemocnění a vzniku vzdálených metastáz a následně v preterminálním a terminálním stadiu onemocnění. Onkologicky nemocný pacient má během antikoagulační terapie také 2–5× vyšší riziko rekurence VTE proti pacientovi bez malignity a současně 2–6× vyšší riziko závažného krvácení. Trombembolická nemoc je také nezávislým prognostickým faktorem úmrtí pacientů s malignitou – viz obr. č. 1.

Obr. č. 1 Pravděpodobnost úmrtí po proběhlé hospitalizaci (podle Levitan N, et al. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):285-91)



Rizikové faktory pro vznik VTE v přítomnosti nádorového onemocnění

Faktory na straně pacienta:

- vyšší věk (zejména > 65 let),
- rasa (africká > asijská),
- obezita,
- komorbidita,
- předchozí anamnéza VTE,
- dědičné protrombotické mutace,
- trombocytóza, leukocytóza, HB pod 100 g/l před léčbou.

Faktory související s nádorovým onemocněním:

- primární lokalizace nádorového onemocnění (zejména slinivka, GI trakt, mozek, plíce, gynekologické, renální, hematologické nádory),
- začátek 3 až 6 měsíců od stanovení diagnózy,
- probíhající metastazující onemocnění,

Faktory související s léčbou:

- velká operace v nedávné době,
- probíhající hospitalizace,
- centrální žilní katétr,
- aktivní chemoterapie,
- aktivní hormonální léčba,
- současná nebo recentní antiangiogenní léčba (thalidomid, lenalidomid, bevacizumab, aflibercept aj.),
- současná léčba erytropoézu stimujícími látkami (ESA).

Diagnostika venózního trombembolismu

Hlavní klinické projevy hluboké žilní trombózy (HŽT) jsou bolest končetiny, otok, barevné změny a zvýšená náplň žil. Jedná se však o nespecifické a nespolehlivé symptomy. Homansovo, případně plantární znamení, může být zavádějící. U hospitalizovaných a starších pacientů často probíhá HŽT

asymptomaticky. Na základě klinického vyšetření a anamnézy se většinou HŽT nedá diagnostikovat, proto byly vypracovány nejrůznější skórovací systémy. Lze využít např. Wellsova klinická kritéria pro diagnostiku žilní trombózy – viz tab. č. 1.

Tab. č. 1 Wellsova klinická kritéria pro diagnostiku žilní trombózy

<u>Kritérium</u>	<u>Hodnocení (body)</u>
Aktivní nádor	1
Paréza, plegie sádra, jiná imobilizace	1
Větší operace v posledním měsíci	1
Lokalizovaná bolest dolní končetiny	1
Otok celé dolní končetiny	1
Obvod lýtky >3 cm větší ve srovnání se zdravou dolní končetinou	1
Vytlačitelný otok postižené končetiny	1
Dilatace podkožních žil	1
Je pravděpodobnější jiná dg. než HŽT?	-3
<u>Počet bodů</u>	<u>Pravděpodobnost HŽT</u>
≤ 0	Nízká
2	Střední
≥ 3	Vysoká

Mezinárodní iniciativa pro trombózu a nádorová onemocnění (ITAC-CME) vytvořila mobilní aplikaci, která se zakládá na mezinárodních pokynech pro prevenci a léčbu venózní trombembolické nemoci. Jedná se o jednoduchý schématický algoritmus pro rozhodování, který pomáhá zvolit správnou léčebnou strategii a podporuje uvážlivé a odpovídající použití antikoagulancií v profylaxi a v léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním.

Vzhledem k možným tichým příznakům HŽT musí být každé klinické podezření řádně verifikováno zobrazovací metodou. Vyšetřovací metodou první volby je kompresní celokončetinová ultrasonografie, která má vysokou senzitivitu 91–97 % i specifitu 91–94 %. Jako metodu druhé volby lze využít i CT flebografii, kterou lze kombinovat s CT angiografií k vyloučení současně probíhající plicní embolie, případně flebografii magnetickou rezonancí. RTG flebografie se dnes již běžně nepoužívá. Vyšetření D-dimerů lze využít pouze k vyloučení VTE, nikoliv k potvrzení, senzitivita tohoto vyšetření je 93 %, specifita je však pouze kolem 25 %. Stanovení hladiny D-dimerů má však negativní prediktivní výpovědní hodnotu 99,5 %, v případě, že je jejich hladina v normálním laboratorním rozmezí, pak se s velkou

pravděpodobností o VTE nejedná. U onkologických pacientů s pokročilým onemocněním, je však často hladina D-dimerů zvýšená už v souvislosti se samotnou malignitou.

Z klinických příznaků **plicní embolie** (PE) se jedná nejčastěji o dušnost, bolesti na hrudníku, hypotenzi, tachykardii, případně synkopu. Kašel či hemoptýza jsou jako prvotní projev PE vzácnější. V případě hemodynamické stability pacienta s malou nebo střední pravděpodobností vzniku PE provádíme vyšetření D-dimerů. Pokud jsou pozitivní, pak stav došetřujeme provedením spirálního CT plic. U hemodynamicky nestabilních pacientů je pak spirální CT plic metodou volby. Pokud není CT dostupné, je metodou druhé volby ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie. Dalšími pomocnými vyšetřovacími metodami jsou pak RTG plic, echokardiografie srdce, EKG a vyšetření BNP, proBNP a troponinu.

Pro výpočet pravděpodobného vzniku VTE lze využít např. Prediktivní model pro vznik trombózy u nemocných léčených chemoterapií. Souhrnné skóre ≥ 3 označuje vysoké riziko (6,7–12,9% riziko vzniku VTE) u mimonemocničních pacientů s nádorovým onemocněním. Poznámka: nízké riziko (skóre 0), střední riziko (skóre 1–2) a vysoké riziko (skóre 3) – viz tabulka č. 2.

Tab. č. 2 Prediktivní model pro vznik trombózy u nemocných léčených chemoterapií

Charakteristiky pacienta	Skóre rizika
Lokalizace nádoru	
Velmi vysoké riziko (žaludek, slinivka)	2
Vysoké riziko (plíce, lymfom, ženské pohlavní ústrojí, močový měchýř, varlata)	1
Počet krevních destiček před chemoterapií $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$	1
Hladina hemoglobinu $<10\ \text{g/dl}$ nebo užívání ESA	1
Počet leukocytů před chemoterapií $>11\ 000/\text{mm}^3$	1
BMI $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1

Terapie VTE u pacientů s maligním onemocněním

Základem konzervativní léčby VTE u onkologických pacientů je podání LMWH. Trombolýza není pro onkologické pacienty metodou volby z důvodu rizika krvácení, může však být ve specifických případech zvažována. V případě kontraindikace antikoagulační terapie či recidiv i přes adekvátní antikoagulační léčbu lze zvážit zavedení kaválního filtru, ten však není indikován jako primární profylaxe VTE u onkologických pacientů. LMWH jsou preferovány pro:

- lepší biologickou dostupnost,
- delší dobu působení než UFH,

- rychlý nástup účinku,
- dobrou korelaci antikoagulační odpovědi s hmotností,
- není třeba laboratorní monitorace (pouze u pacientů s renálním selháním, těhotných, obézních, astenických či dětí),
- menší riziko heparinem indukované trombocytopenie.

Délka podání LMWH je minimálně 3 měsíce, obecně je však doporučováno 3–6 měsíců, dle tolerance, aktivity nádoru či preference pacienta. Delší terapie tj. 6–12 měsíců je indikována v případě přetrvávání vyvolávajícího faktoru VTE. U komplikovaného průběhu (např. symptomatická plicní embolie, rozsáhlá žilní trombóza) lze individuálně zvážit podávání i nad 12 měsíců (např. recidivující VTE, průkaz trombofilie). Léčba VKA (antagonisté vitaminu K) u onkologických pacientů není vhodná, protože zvyšuje riziko relapsu VTE a krvácení. Samotný nízkomolekulární heparin na rozdíl od nízkomolekulárního heparinu následovaného VKA signifikantně snižuje riziko rekurence VTE o 50 % bez současného zvýšení rizika krvácení, ale nemá žádný vliv na mortalitu.

Cíle terapie TEN:

- zábrana progresi vzniklé trombózy,
- zábrana dislokace trombu,
- prevence plicní embolie a následně chronické trombembolické plicní hypertenze,
- dosažení maximální rekanalizace žíly,
- prevence recidivy trombózy.

Role přímých perorálních antikoagulačních přípravků (DOAC) u onkologicky nemocných

Užití DOAC v léčbě a prevenci TEN onkologicky nemocných je zatím předmětem rozsáhlých analýz. V současnosti lze některé z nich (apixaban, endoxaban, rivaroxaban) použít jako alternativu k LMWH u selektovaných onkologických pacientů s nízkým rizikem krvácení, bez renálního selhání či signifikantního hepatálního postižení. Vždy je třeba myslet na jejich možné interakce při podávání hepatotoxické či nefrotoxické systémové léčby. Výhoda jejich perorálních lékových forem proti subkutánnímu podání LMWH může být i nevýhodou u emetogenní onkologické terapie. Závažnější nevýhodou je pak možnost lékových interakcí se systémovou onkologickou léčbou především indukci či inhibicí CYP3A4.

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) u nádorových chorob

Za fyziologických okolností jsou procesy krevního srážení lokalizovány na místo, kde jsou nezbytné, tedy v oblasti, v níž je nezbytná zástava nežádoucího krvácení. Je-li tento fyziologický proces hemostázy alterován ve smyslu zvýšené náchylnosti ke vzniku trombózy, může docházet k častější manifestaci této dispozice, ať již ve smyslu vzniku trombózy žilní, tepenné či mikrocirkulační. V relativně vzácných situacích je systém krevního srážení současně aktivován na více místech cévního řečiště, a to řadou možných etiologických a patofyziologických cest. Tento stav může v dalším průběhu vyústit v různě vyjádřenou trombo-hemorhagickou klinickou manifestaci, která je nejčastěji shrnována do pojmu diseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation – DIC). Nicméně je nutno vnímat skutečnost, že jde o širokou škálu různě významných patofyziologických procesů, klinických a laboratorních nálezů, která provází řadu vyvolávajících onemocnění. To činí i diagnostiku a zejména pak léčbu těchto situací komplikovanou, obtížně unifikovatelnou a každá z těchto situací si vyžaduje individuální posouzení a řešení.

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) je standardizačním výborem Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International society of thrombosis and haemostasis – ISTH) definovaná jako získaný syndrom charakterizovaný neohrazenou aktivací krevního srážení, který vzniká z různých příčin. Je pro něj charakteristické postižení mikrovaskulárního řečiště, přičemž toto postižení může být jak příčinou, tak i důsledkem celého procesu a je-li dostatečně závažné, vede k orgánové dysfunkci.

Etiopatogeneze, vyvolávající příčiny, výskyt

Vzhledem k měnícím se názorům na patofyziologické procesy, které vedou ke vzniku DIC, se mění i spektrum chorobných stavů, které jsou její možnou příčinou. Z pohledu diagnostiky je však nutné tyto příčiny jasně definovat, neboť jsou nezbytnou podmínkou diagnostického procesu. Je nutné zdůraznit, že DIC je syndrom, který nikdy nevzniká bez příčiny.

K nezpochybnitelným příčinám DIC patří sepse a některé infekce vůbec, nádorové choroby včetně leukémií, porodnické komplikace, těžké orgánové postižení jako např. akutní pankreatitida, resp. i velké cévní malformace a vliv hadích jedů. K diskutovaným příčinám patří masivní intravaskulární hemolýza ať již jakkoli navozená, fulminantně probíhající systémová onemocnění a/nebo odhojení transplantátu či těžká jaterní insuficience. Taktéž masivní krvácení, kdy se sice v úvodní fázi uplatňují odlišné mechanismy zásahu do hemostázy, může ve svém důsledku vést ke vzniku tohoto sekundárního syndromu, podobně jako velké tkáňové postižení, například při rozsáhlých operačních výkonech nebo popáleninách.

Celková prevalence DIC u hospitalizovaných pacientů není známa, protože ač existuje několik skórovacích systémů pro stanovení této diagnózy, nejsou v rutinní praxi běžně používány. Riziko DIC

je nejvyšší u septických stavů, kdy je odhadováno mezi 30 až 50 % těchto pacientů, zatímco frekvence výskytu u vybraných solidních tumorů se pohybuje okolo 10 %. Každopádně jde o závažnou komplikaci, neboť u kriticky nemocných pacientů s DIC je 28denní mortalita udávána mezi 20–50 %.

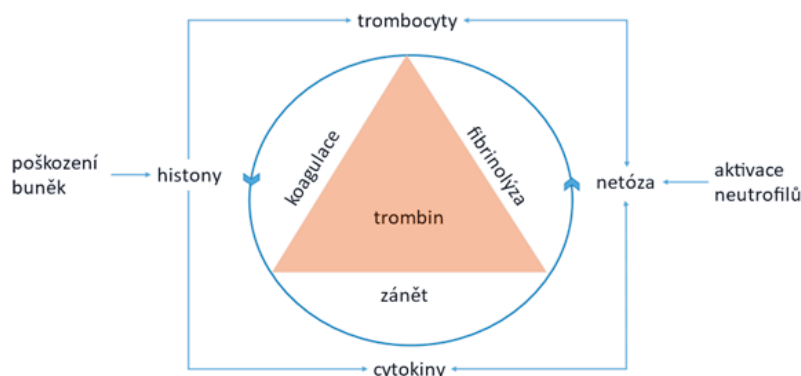
Výskyt DIC u nádorových chorob je poměrně komplikované odhadnout, neboť se zde mohou podílet jak vlastní nádorové onemocnění, tak i komplikace navozené léčebnými postupy (jako je sepsa a výraznější poškození tkání při rozsáhlém operačním výkonu). Incidence DIC u solidních nádorů je odhadována na 7 %, u nemocných hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče mezi 10–15 %, u akutních leukémií 15–20 % a toto procento se může dále navyšovat v důsledku indukční chemoterapie. Výjimkou z těchto stavů je akutní promyelocytární leukémie, kdy je DIC či jí podobná koagulopatie přítomna v 90 % případů a je součástí diagnostického a léčebného procesu.

Patofyziologie DIC

Základním patofyziologickým mechanismem DIC je neadekvátní hemostatická odpověď na vyvolávající onemocnění, která vede s masivní tvorbě trombinu na různých místech endotelu, což následně vede k orgánovému poškození. Ke spuštění této nadměrné aktivace krevního srážení dochází současnou souhrou řady patologických procesů. Jako první je nutno zmínit nadměrnou tvorbu či expresi tkáňového faktoru (TF), ať již přímo (exprese na nádorových buňkách, poškození endotelu, obsah TF v trombocytárních či endotelových mikropartikulích) nebo nepřímo díky expresi TF na endoteliích či monocitech v důsledku jejich aktivace u traumat či sepsí. Dalším momentem je snížení přirozených inhibitorů krevního srážení včetně inhibitoru cesty TF (TFPI), proteinu C a S a v neposlední řadě i antitrombinu. Všechny procesy, které za normální okolností limitují procesy krevního srážení, mohou být u DIC funkčně redukovány. U DIC může vznikat abnormální funkce systému fibrinolýzy, byť tomto případě mohou být reakce různorodé dle vyvolávající příčiny DIC. V patogenezi DIC je s největší pravděpodobností základní strukturou endotel, kdy se patogeneticky uplatňuje ovlivnění trombomodulinu, glykokalyxu či působí proteiny vedoucí k endoteliálnímu poškození. Souhrou, resp. v tomto případě spíše nesouhrou procesů imunity, inflamatorních cytokinů, procesů hemostázy, endoteliálního poškození vzniká postupně „circulus vitiosus“, který vede k dalšímu orgánovému poškození a roztáčení spirály, která vede k často fatálnímu zhroucení hemostatické rovnováhy. Relativně nedáváno se ukázalo, že důležitou úlohu v rozvoji DIC hraje tvorba extracelulárních neutrofilních pastí tzv. netóza a cirkulující extracelulární histony. Netóza patří k fylogeneticky starým mechanismům, kdy na základě řady podnětů vznikajících v důsledku přítomnosti struktur odvozených z infekčních patogenů (tzv. PAMPs – pathogen associated molecular patterns) či struktur z poškozených tkání (tzv. DAMPs – damage associated molecular patterns) dochází k rozvolnění DNA jader neutrofilních leukocytů a vlákna DNA jsou aktivním procesem buňky uvolňována do cirkulace. Ve spojení

V současné době je velká úloha v rozvoji DIC přisuzována histonům. Tyto jaderné proteiny jsou při tkáňovém poškození, ať již vzniká jakkoli, uvolňovány do cirkulace a působí jako DAMPs. Působí přímou buněčnou toxicitou, ale ovlivňují i regulační mechanismy procesů zánětu, imunity, buněčné smrti, krevního srážení a vzniku trombu. Předpokládá se, že se díky svému silnému pozitivnímu náboji váží na endotel v mikrocirkulaci vzdálených orgánů. To vede k poškození nejen endotelií, ale i buněk přilehlých parenchymatózních orgánů. Touto buněčnou destrukcí se uvolňují další DAMPs, zejména jaderný tzv. high mobility group box 1, který sám vede k dalšímu poškození vzdálených orgánů. Zasahuje i do procesů krevního srážení expresí tkáňového faktoru na monocitech a snižuje funkci trombomodulinu, čímž dále navyšuje protrombotickou tendenci. Z tohoto pohledu se zdá, že nejen mnohočetná trombotizace mikrocirkulace je příčinou multiorgánového poškození vznikajícího u DIC, ale že se uplatňuje přímá a nepřímá role cirkulujících extracelulárních histonů. Jde o velmi heterogenní skupinu na sebe navazujících patofyziologických procesů s řadou různě významných současně a následně navazujících faktorů, které se pokouší zobrazit schéma č. 2, a které působí nejen primárně, ale i jako tzv. „druhý úder“, což má za následek udržování patologického circulus vitiosus.

Schéma č. 2 Vliv cirkulujících extracelulárních histonů na „circulus vitiosus“ u patofyziologie DIC (upraveno podle Kawai CH, et al. Am J Pathol 2016)



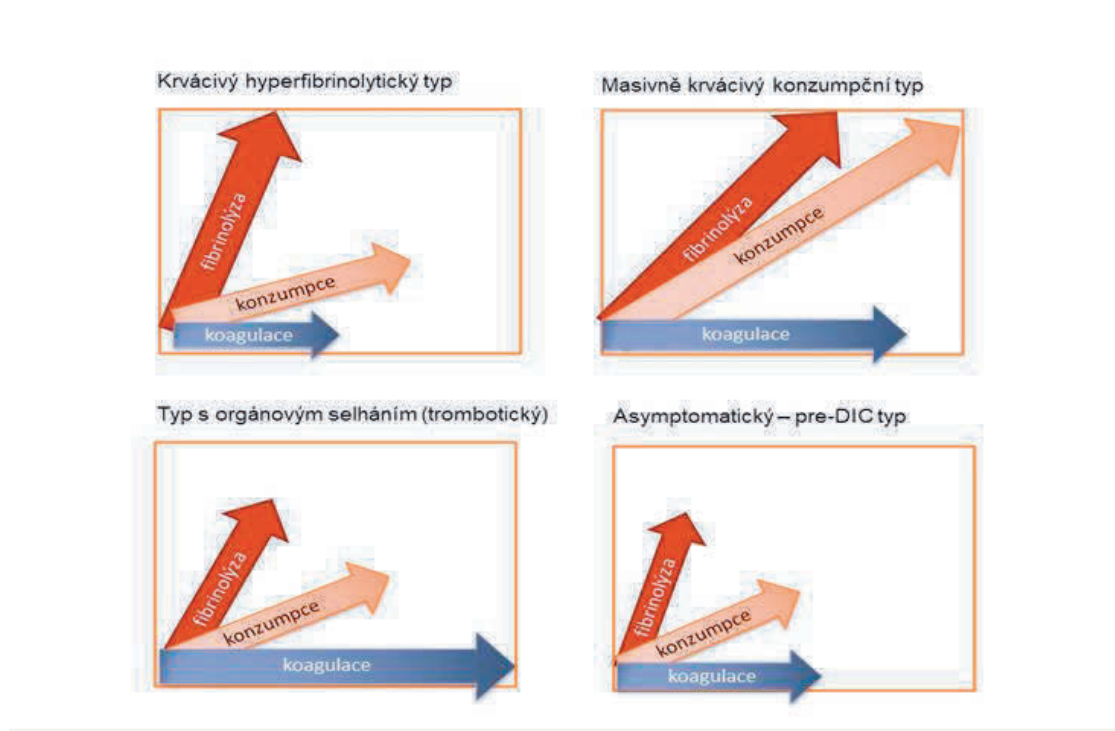
Typy DIC dle převažujícího hemostazeologického ovlivnění a klinického nálezu

Z hemostazeologického pohledu jsou v průběhu vzniku DIC ovlivněny tři základní složky krevního srážení, a to jednak aktivace koagulace, resp. celé hemostázy včetně primární (což zahrnuje jak postižení nesmáčivé funkce endotelu, tak aktivaci trombocytů), aktivace fibrinolýzy a konzumpce faktorů krevního srážení. Tyto jednotlivé složky mohou být postiženy různou měrou a různou rychlostí, nejčastěji podle vyvolávající příčiny vzniku DIC. To se projeví jak v klinické manifestaci, tak v laboratorním nálezu a rozdělení jednotlivých patofyziologicky podmíněných typů DIC má i terapeutické dopady. **Krvácivý**

hyperfibrinolytický typ DIC vzniká například u akutní promyelocytární leukémie a metastatického karcinomu prostaty. **Typ s klinicky manifestním masivním krvácením**, u nějž jsou zapojeny významně všechny složky, tj. jak fibrinolýza, trombotizace, ale dominuje konzumpce, se objevuje zejména u porodnických komplikací, především embolie plodovou vodou. **Typ trombotický**, který se manifestuje zejména trombotickými komplikacemi – a nemusí jít nutně o makrotrombózu ať již v tepenném či žilním řečišti, ale nejčastěji mnohočetnou trombotizaci v mikrocirkulaci – je typický pro septické stavy a některé typy nádorových chorob např. pro karcinom pankreatu a adenokarcinomy.

Je-li poměrně souměrným způsobem aktivována jak koagulace, tak fibrinolýza a dochází-li ke kompenzované konzumpci faktorů krevního srážení, pak jde v klinické manifestaci nejčastěji o **asymptomatický typ** (tzv. non-overt) DIC. Pacient nemá ani závažné krvácivé ani závažné trombotické projevy, ale je nutno předpokládat přechod do klinicky manifestní situace (nelze predikovat, zda krvácivé či trombotické) pod vlivem dalšího podnětu, nejčastěji operačního či jinak invazivního zákroku, bakteriální komplikace, vzniku krvácení či v důsledku řady klinických komplikací. Rozdělení přináší schéma č. 3.

Schéma č. 3 Typy DIC dle převažujícího mechanismu působení (upraveno podle Wada H, et al. Clinica chimica acta 2014)



U různých typů nádorů pak mohou uplatňovat tyto tři patofyziologické procesy v různém poměru, a z toho vychází i dominantní klinická manifestace. Přehled uvádí tabulka č. 3.

Tab. č. 3 Jednotlivé typy DIC podle typu nádoru a převažujícího mechanismu

	prokoagulační	hyperfibrinolytický	subklinický
typ nádoru	ca pankreatu, adenokarcinomy	APL, metastatický ca prostaty	většina solidních nádorů
dominující symptomy	známky tepenné ischemie – změny na kůži, digitální gangréna, CMP, periferní neuropatie, ischemická kolitis, VTE/EP, atypická non-infekční endokarditida	rozsáhlé hematomy, sufuse, krvácení ze sliznic, do CNS, plic, GIT, do míst poranění – operační rány, vstupy	obvykle jen laboratorní abnormality: tromocytopenie, hypofibrinogemie, MAHA
léčba mimo základní onemocnění	heparin, LMWH	substituční léčba transfuzními přípravky a krevními deriváty	heparin, LMWH

Ca – karcinom, APL – akutní promyelocytární leukémie, CMP – cévní mozková příhoda, VTE/EP – venózní tromboembolismus/plicní embolie, LMWH – nízkomolekulární heparin, CNS – centrální nervová soustava, GIT – gastrointestinální trakt, MAHA – mikroangiopatická hemolytická anémie

Z výše uvedeného vyplývá, že klinickými projevy manifestní DIC jsou trombóza, nejčastěji ve formě mikrotrombotizace např. kůže, mozku, parenchymatózních orgánů, zatímco typická hluboká žilní trombóza či okluze v tepenném řečišti je relativně vzácná. K průkazu mikrotrombotizace je zapotřebí sledovat zejména stav kožního, resp. slizničního krytu (postižení možné až u 70 % nemocných), stav vědomí (postižení centrální nervové soustavy) a stav parenchymatózních orgánů (nejčastěji laboratorně). Krvácivé projevy jsou obvykle nepřehlédnutelné, nejčastěji k nim dochází v oblastech locus minoris resistentiae (operační rány, vpichy, vstupy), ale u masivní krvácivé manifestace může docházet ke krvácení kamkoli bez jasné desintegrace kožní, slizniční či cévní.

Masivně krvácivý konzumpční typ je u onkologických nemocných relativně vzácný. Teoreticky k němu může dojít při narušení cévy nádorem nebo masivním krvácením do GIT, nicméně tyto stavy se v dnešní době obvykle daří postupy zavedenými pro řešení život ohrožujícího krvácení zvládnout dříve, nežli krvácením navozená koagulopatie vyústí do skutečné DIC s projevy konzumpce.

Diagnostika

Průkaz diagnózy DIC se opírá především o zvážení klinické situace, tedy zjištění, zda pacient má chorobu, která může tuto komplikaci vyvolat. Vzhledem k tomu, že DIC je považována za syndrom komplikující jinou chorobnou situaci, nelze bez jasného průkazu vyvolávající choroby diagnózu DIC stanovit. Z této skutečnosti vychází všechna skórovací schémata pro průkaz DIC a v diagnostické části u této preambule dosahují vzácné jednoty. Diagnostická kritéria pro průkaz a léčbu DIC existují jednak ve Velké Británii,

dále v Japonsku či v Itálii. Již řadu let jsou taktéž k dispozici kritéria stanovená Mezinárodní společností pro trombózu a hemostázu (International Society for Thrombosis and Haemostasis – ISTH). ISTH kritéria pro diagnostiku jednak zjevné tzv. „overt“ DIC, jednak skryté či subklinické tzv. „non-overt“ DIC shrnují tabulky č. 4 a 5.

Tab. č. 4 Diagnostické schéma zjevné tzv. „overt“ DIC. G – giga, PT – protrombinový čas, Fbg – fibrinogen

<p>Je klinická situace kompatibilní se zjevnou DIC?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ano: použij algoritmus - Ne: nepoužij tento algoritmus
<p>Proveď bazální laboratorní vyšetření:</p> <ul style="list-style-type: none"> - počet trombocytů - protrombinový čas - hladina fibrinogenu - markery degradace fibrinu (v našich podmínkách nejčastěji D-dimery)
<p>Skóruj výsledky tohoto testování:</p> <ul style="list-style-type: none"> - počet trombocytů: více než 100 G/L = 0, méně než 100 G/L = 1, méně než 50 G/L = 2 - markery degradace fibrinu(D-Dimery): žádné zvýšení = 0, střední zvýšení = 2, silné zvýšení = 3 - prodloužení PT: méně než 3 s = 0; 3–6 s = 1; více než 6 s = 2 - hladina fibrinogen: Fbg > 1,0 g/l = 1, Fbg < 1,0 g/l = 0
<p>Kalkuluj skóre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - je-li ≥ 5, je nález kompatibilní se zjevnou („overt“) DIC, opakuj denně - je-li < 5, je nález podezřelý ze subklinické („non-overt“) DIC, opakuj v intervalu 1–2 dnů

Tab. č. 5. Diagnostické schéma subklinického tzv. „non-overt“ DIC. G – giga, PT – protrombinový čas

<p>Je klinická situace, která je asociovaná s vyvoláním DIC?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ano: = 2 - Ne: = 0
<p>Hlavní kritéria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - počet trombocytů: více než 100 G/L = 0, méně než 100 G/L = 1 při opakovaném stanovení: nárůst = - 1, stabilizovaný nález = 0, pokles = 1 - prodloužení PT: méně než 3 s = 0, více než 3 s = 1 při opakovaném stanovení: pokles = 1, stabilizovaný nález = 0, nárůst = 1 - markery degradace fibrinu (D-dimery): normální = 0, zvýšené = 1 při opakovaném stanovení: pokles = 1, stabilizovaný nález = 0, nárůst = 1
<p>Specifická kritéria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antitrombin: normální = 0, snížený = 1 - protein C: normální = 1, snížený = 1

Kalkuluj skóre:

- je-li ≥ 5 , je diagnóza „non-overt“ DIC potvrzena
- je-li < 5 a klinická situace je vysoce suspektní, opakuj nálezy v intervalu 1–2 dnů

Management DIC

Léčba DIC musí být přísně individuální po zvážení příčiny vzniku této hemostatické komplikace, klinického stavu konkrétního nemocného a aktuálních laboratorních nálezů, které navíc musí být průběžně monitorovány. Načasování terapeutického zásahu má zásadní důležitost. Příliš časný zásah, ještě před vznikem DIC, může být příčinou narušení pozitivních procesů hemostázy se vznikem fyziologické imunotrombózy, která je namířena proti vzniklému poškození a působícím patogenům a může tak být potencován vyvolávající mechanismus. Proto by měla být DIC léčena po stanovení definitivní diagnózy.

Ke všeobecným principům řešení DIC patří:

- léčba vyvolávajícího onemocnění,
- náhrada chybějících hemostatických komponent,
- kontrola procesů tvorby trombu a působení fibrinolýzy.

Přestože je vyřešení onemocnění vyvolávajícího DIC zásadním milníkem léčby, nelze tento postup uplatnit rychle a bezesbytku ve všech situacích. U nádorových chorob je situace o to více komplikovaná, že účinná léčba nádorového onemocnění nemusí být vždy možná. I v těchto případech však bývá faktickým spouštěčem DIC obvykle další komplikace, např. septický stav. I po zavedení účinných antibiotik však může proces DIC po jistou dobu pokračovat, proto se v řadě případů musíme opírat o následující dva postupy – podporu hemostázy u pacientů s krvácením či v riziku krvácení a antitrombotickou medikací. Některé základní principy dle typu nádorů nastiňuje tabulka č. 1.

Substituční léčba je určena pro nemocné, kteří aktivně krvácejí, nebo je u nich riziko krvácení vysoké z původů nutného invazivního zákroku, event. i z důvodů nutnosti zavedení antitrombotické léčby při klinicky manifestní tromboembolické příhodě. Indikací je pokles trombocytů pod $50 \times 10^9/l$, pokles fibrinogenu pod 1,5 g/l a PT či aPTT prodloužené více než 1,5 R. Pro substituční léčbu je postupem volby podání čerstvě zmražené plazmy, pokud není velké riziko objemového přetížení. Podání koncentrátů fibrinogenu v této indikaci v odborné literatuře více diskutováno; v našich podmínkách je dostupný preparát dle „Souhrnu údajů o přípravku“ plně indikován a v klinické praxi dostatečně ověřen. Bude lékem volby u masivně krvácejících pacientů s hlubokou hypofibrinogenémií, neboť korekce takového nálezu by vyžadovala podávání velkého množství klinické plazmy, její podání navíc vyžaduje znalost

krvní skupiny a tím dále narůstá riziko z prodlení u akutních případů. U pacientů bez známek aktivního krvácení by pak měl být počet trombocytů udržován nad hladinou $20 \times 10^9/l$. Podání koncentrátů protrombinového komplexu je u DIC mnohem více kontraproduktivní, byť doporučení SSC ISTH malá množství takovýchto krevních derivátů považují za užitečná v případě významnější hemokoagulační poruchy. Nemají však být postupem první volby, neboť mohou potencovat trombotické komplikace.

Použití antifibrinolytik (kyselina tranexamová) je vyhrazeno pro krvácející pacienty ve speciálních indikacích; jde především o pacienty s akutní promyelocytární leukémií – tedy s hyperfibrinolytickým typem DIC, dále mohou být použity v případě chybění adekvátní reakce na substituční léčbu u gigantických hemangiomů, u možných postižení u onkologicky nemocných dále u některých poruch jater a metastatického karcinomu prostaty. Antifibrinolytika mohou být krátkodobě použita pro malá krvácení u nemocných, kteří nejsou indikováni k substituční léčbě – zde často topické podání.

Antitrombotická léčba včetně jejího event. načasování, ať již ve smyslu nasazení či naopak ukončení, by měla být průběžně zvažována u každého pacienta s DIC, a to již v asymptomatické variantě, resp. i při jen hrozících situacích – viz dále. Zahrnuje postupy jako je podání heparinu včetně jeho nízkomolekulárních variant (LMWH), podání koncentrátů antitrombinu, trombomodulinu a proteinu C.

Role heparinu, resp. v podobě heparinů nízkomolekulárních (LMWH) je u DIC neustále diskutována. Profylaktické dávky spíše LMWH jsou používány u trombotických typů DIC – zejména navozených sepsí a spojených s většinou nádorových chorob (výjimku tvoří promyelocytární leukémie a metastatický karcinom prostaty); v případě tumorů jde často o asymptomatickou formu DIC („non-overt“). U krvácivých typů DIC, tj. typů s masivní konzumpcí či s hyperfibrinolýzou, je podání heparinů v jakékoli podobě problematické; u těch, které jsou zapříčiněny traumatem, je toto podání v akutní krvácivé fázi kontraindikováno. Pacienti, kteří zjevně krváčí a současně mají jasnou trombotickou komplikaci, mohou dostat antitrombotickou léčbu jen v případě, že se u nich substituční léčbou podaří udržet náležité hemostatické hodnoty – tytéž, jaké jsou limitem pro zahájení substituční léčby, u nekrvácejících pacientů je zapotřebí hladina trombocytů nejméně $20 \times 10^9/l$. U ostatních je indikováno zavedení kavalního filtru a k antitrombotické léčbě je přistoupeno až po zástavě krvácení.

Antitrombin jako přirozený inhibitor krevního srážení v průběhu DIC klesá a míra redukce jeho hladiny odráží nepříznivou prognózu. Ačkoli koncentrát antitrombinu je dle SSC ISTH doporučen jako potenciálně příznivý, jeho použití není v řešení DIC příliš celosvětově rozšířeno. Nicméně studie, které dělaly speciální analýzu u septických nemocných, u nichž byla léčba koncentrátem antitrombinu zahájena při redukci jeho hladin, jasně prokazují příznivé ovlivnění mortality.

Trombomodulin je transmembránový glykoprotein na endotelu, který se účastní aktivace proteinu C pod vlivem trombinu. Rekombinantní lidský trombomodulin (rhTM) je SSC ISTH potencionálně doporučen k léčbě DIC, nicméně jeho širší využití je realizováno pouze v Japonsku, kde je preparát běžně dostupný. Zdá se, že příznivý vliv rhTM by mohl mít i u s nádorovým procesem spojené DIC, ať již u solidních nebo hematologických tumorózních procesů.

Protein C je důležitým přirozeným inhibitorem krevního srážení. Nicméně ve světle posledních poznatků o roli netózy v patofyziologii DIC je jeho role znovu zkoumána, neboť se ukazuje, že aktivovaný protein C je schopen inhibovat tvorbu extracelulárních neutrofilových pastí v experimentu. Proto někteří autoři spekulují, že jeho klinické využití by mohlo být otázkou jen rozpoznání správné chvíle, kdy preparát podat; tedy ne v období adaptivní tvorby imunotrombózy, ale právě ve chvíli, kdy tato přechází do trombotické fáze DIC. Naopak pacient s již převládající hyperfibrinolýzou a sklonem ke krvácení by již preparát dostat neměl.

Diferenciální diagnostika

Od DIC je nutno odlišit zejména další závažné stavy, které jsou provázeny trombo-hemorhagickou manifestací a multiorgánovým postižením. K nim patří zejména trombotické mikroangiopatie a to nejen asociované s graviditou (jako např. těžká preeklampsie resp. HELLP syndrom – hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets – což se naštěstí v onkologii příliš často neuplatní), ale i případy trombotické trombocytopenické purpury (TTP), všechny typy hemolyticko-uremického syndromu (jak klasický STEC-HUS tak atypický aHUS v široké škále jeho možných příčin), dále pak katastrofická forma antifosfolipidového syndromu (CAPS) resp. i případy heparinem indukované trombocytopenie, zejména ty, jež jsou provázeny trombózou. Základní nálezy užívané k diferenciální diagnostice přináší tab. č. 6.

Tab. č. 6 Klinické a laboratorní nálezy pro diferenciální diagnostiku DIC a trombotických mikroangiopatií

	DIC	HELLP sy	TTP	HUS	CAPS	HIT/HITT
céva	mi	mi	mi	mi	mi/ma	mi/ma
krvácení	+	+/-	+/-	+/-	-	-
anémie	+/-	++	+	++	+/-	-
CNS	+/-	-	++	-	+/-	-/+
hepatopatie	+/-	++	-	+/-	+/-	-

nefropatie	+/-	+	++	+++	+/-	+/-
schistocyty	+/-	+++	+++	++	+/-	-
trombocytopenie	+	+++	+++	++	+/-	++
prodloužené PT	+	-	-	-	-	-
prodloužené aPTT	+	-	-	-	+	-
nízký Fbg	+	-	-	-	-	-
hladina DD	+	+	-	-	+/-	-
APA	-/+	-/+	-/+	-/+	+++	-
ADAMTS 13	-/+	-/+	≤5 %	> 5 %	-/+	-

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace, HELLP sy – hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet syndrom, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, CAPS – katastrofický antifosfolipidový syndrom, HIT/HITT – heparinem indukovaná trombocytopenie/s trombózou, mi – mikro-, ma – makrotrombóza, CNS – postižení centrální nervové soustavy, Fbg – fibrinogen, PT – protrombinový čas, aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, DD – D-dimery, APA – antifosfolipidové protilátky, ADAMTS 13 - a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, proteáza štěpící velké multimery von Willebrandova faktoru Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Poruchy krevních destiček

Trombocytopenie

Trombocytopenie je definována poklesem počtu trombocytů pod $150 \times 10^9/l$. Jako vhodnější mezní hodnota k identifikaci klinicky významné trombocytopenie je často používána hranice $100 \times 10^9/l$. Dle stupně závažnosti rozlišujeme trombocytopenii lehkou (nad $50 \times 10^9/l$), středně těžkou ($30\text{--}50 \times 10^9/l$) a těžkou (pod $30 \times 10^9/l$). Pro pacienty léčené protinádorovou terapií je používán grading závažnosti trombocytopenie, dle kterého rozeznáváme stupeň závažnosti I-IV (podrobnosti viz kapitola nežádoucí účinky protinádorových léčiv). Hlavním důsledkem trombocytopenie je zvýšené riziko krvácení.

Patogeneze. Trombocytopenie může být způsobena zvýšenou destrukcí, zvýšenou spotřebou, abnormální distribucí nebo sníženou produkcí krevních destiček. Tabulka č. 7 uvádí souhrn stavů spojených s trombocytopenií dle jejich hlavního mechanismu vzniku. Nejčastější příčinou

trombocytopenie u pacientů se solidními tumory je chemoterapie, radioterapie, postižení kostní dřeně nádorovým onemocněním, diseminovaná intravaskulární koagulopatie nebo jiná poléková etiologie. Pacienti s hematologickými malignitami mají zvýšené riziko trombocytopenie, většinou z důvodu postižení kostní dřeně již v době diagnózy. Za určitých okolností navíc přispívá k heterogenitě patofyziologie trombocytopenie u hematologických malignit též diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), splenomegalie nebo imunitní trombocytopenie. Syndromy mikroangiopatické hemolytické anemie (MAHA) se vyskytují u onkologických pacientů se zvyšující se frekvencí, též v souvislosti s určitými chemoterapeutickými režimy. Nejčastější chemoterapeutické režimy spojené s MAHA zahrnují mitomycin C, cisplatinu a gemcitabin. Trombocytopenie je častou komplikací lymfoproliferativních chorob, etiologie je v tomto případě multifaktoriální a imunní trombocytopenie je zde popisována u 1–5 % pacientů.

Tab. č. 7 Stavby spojené s trombocytopenií

Abnormální tvorba trombocytů
Porucha výživy Alkoholem indukovaná trombocytopenie Hemofagocytóza Imunitní trombocytopenie Léky indukovaná trombocytopenie Gestační trombocytopenie Paroxysmální noční hemoglobinurie Aplastická anemie Megaloblastová anemie Hematologické malignity Postižení kostní dřeně při nádorovém onemocnění
Abnormální distribuce trombocytů
Hypersplenismus Hypotermie Masivní krevní transfuze Objemové přetížení
Zvýšená destrukce trombocytů
Imunní trombocytopenie Mikroangiopatické hemolytické anemie Diseminovaná intravaskulární koagulopatie S léky spojená imunitní trombocytopenie Arteficiální povrchy (hemodialýza apod.)

Diagnostika. Zejména u asymptomatických nemocných s trombocytopenií je důležité vyloučit pseudotrombocytopenii – falešně nízký počet trombocytů způsobený in vitro aglutinací trombocytů, vznikající přibližně u 2 % pacientů s trombocytopenií při odběru krve do ethylendiamintetraoctové kyseliny (EDTA). Tento jev nemá klinickou významnost, diagnózu lze potvrdit normálním počtem trombocytů při odběru krve do citrátu nebo hořčíku. V diferenciální diagnostice trombocytopenie má neocenitelnou úlohu nátěr periferní krve. Většina získaných trombocytopenií způsobených selháním kostní dřeně jsou doprovázeny cytopenií ostatních krvetvorných řad, zejména v případě aplazie kostní dřeně či postižení kostní dřeně při nádorovém onemocnění. Přechodný deficit produkce trombocytů může doprovázet některé virové infekce. U trombocytopenie způsobené zvýšenou destrukcí nebo periferní konzumpcí bývá pokles počtu trombocytů izolovaný. Abnormality v případě MAHA zahrnují kromě trombocytopenie zvýšení nepřímého bilirubinu a laktátdehydrogenázy, snížení haptoglobinu a zvýšení volného hemoglobinu v séru, v periferní krvi jsou zmnoženy fragmenty erytrocytů (schistocyty). Nezbytnou součástí diferenciální diagnostiky trombocytopenie je vyšetření koagulace. Normální nebo mírná porucha koagulace je nalézána u trombotické trombocytopenické purpury a heparinem indukované trombocytopenie (HIT), významná porucha může být u DIC. K vyloučení HIT je nutno provést průkaz protilátek proti komplexu heparin/PF4.

Principy léčby. Léčba trombocytopenie závisí na vyvolávající příčině a riziku krvácivých projevů. Všeobecně je profylaktické podávání trombokoncentrátu zvažováno při počtu trombocytů pod $10 \times 10^9/l$ z důvodu vysokého rizika krvácivých komplikací.

Trombocytóza

Trombocytóza je definována jako počet trombocytů nad horní hranici normálního rozmezí (nad $400 \times 10^9/l$); jedná se o běžný nález, který je často zachycen náhodně během rutinního vyšetření krevního obrazu. Existuje široké spektrum primárních a sekundárních příčin trombocytózy. Primární trombocytóza představuje perzistentní zvýšení počtu trombocytů z důvodu klonální krvetvorby, sekundární může být způsobena celou řadou onemocnění. Krátce trvající trombocytóza vzniká u stavů jako akutní krvácení, trauma, chirurgické zákroky, může se objevit i po větší fyzické námaze. Naopak, sekundární trombocytóza spojená s malignitou, chronickou infekcí, nedostatkem železa nebo chronickým zánětem, může perzistovat delší dobu.

Patogeneze: Sekundární nebo reaktivní příčina trombocytózy je nejběžnější etiologií, představuje asi 90 % všech trombocytóz. Nejčastější příčiny vzniku trombocytózy jsou uvedeny v tabulce č. 8. Zvýšený počet trombocytů může být spojen s maligním onemocněním jako paraneoplastický syndrom, bývá přítomen u 40 % pacientů s nádory plic a gastrointestinálního traktu, 20 % pacientů s nádory prsu, endometriálním a ovariálním karcinome a u 10 % pacientů s lymfomem. Pacienti s trombocytózou mají

s větší pravděpodobností pokročilé stadium onemocnění než pacienti bez trombocytózy. Tromboembolické komplikace jsou u reaktivní trombocytózy vzácné při srovnání s myeloproliferativními chorobami, pokud nejsou vyvolány stavy jako malignita, která sama zvýšené riziko představuje.

Klonální (primární) trombocytóza
Myeloproliferativní neoplázie Myelodysplastický syndrom (MDS s delecí 5 q) Myelodysplasticko-myeloproliferativní neoplázie (MDS/MPN-RS-T, CMML, atypická CML, MDS/MPN-U) POEMS syndrom Familiární trombocytóza
Sekundární /reaktivní trombocytóza
Infekce Zánětlivé onemocnění Tkáňové poškození Sideropenická anemie Hemolýza nebo akutní krvácení Hyposplenismus/stav po splenektomii Malignita Postoperační Léky (kortikosteroidy, adrenalin, TPO, po myelosupresivní chemoterapii) „rebound“–úprava deficitu vitaminu B 12 nebo folátu, po abusu etanolu
Nepravá trombocytóza
Kryoglobulinémie Mikrosférocyty Schistocyty Bakterie Cytoplazmatické fragmenty nádorových buněk

Přítomnost onkologického onemocnění nevylučuje jakoukoliv jinou příčinu trombocytózy. Ačkoliv reaktanty akutní fáze nejsou jako diagnostické markery ani specifické ani senzitivní, mohou podporovat diagnózu reaktivní trombocytózy. Sideropenická anemie je rovněž běžná příčina reaktivní trombocytózy, patogeneze vzniku trombocytózy zde není kompletně objasněna. Přibližně 1/3 trombocytů sídlí ve slezině, reaktivní trombocytóza může doprovázet hyposplenismus či stav po splenektomii. Jestliže je reaktivní příčina vyloučena, vyšetření kostní dřeně s ostatními diagnostickými metodami (cytogenetika, molekulární genetika) vede k vyloučení diagnózy klonální myeloidní neoplázie způsobující

primární trombocytózu. Primární trombocytóza zahrnuje myeloproliferativní onemocnění jako chronická myeloidní leukémie (CML), pravá polycytémie, primární myelofibróza, esenciální trombocytémie, dále myelodysplastický syndrom (MDS) s delecí 5 q a myelodysplasticko-myeloproliferativní neoplázie s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou (MDS/MPN-RS-T), chronickou myelomonocytární leukémií (CMML), vzácně atypickou CML. Podrobnosti stran diagnostiky těchto chorob jsou v příslušných kapitolách.

Nepravá trombocytóza je velmi vzácná a vzniká, jestliže jsou v periferní krvi započteny automatickými hematologickými analyzátory jiné struktury než trombocyty. Příkladem mohou být abnormality erytocytrů – mikrosférocyty nebo schistocyty, krystaly kryoglobulinémie, bakterie nebo fragmenty nádorových buněk.

Principy léčby. Reaktivní trombocytóza je všeobecně považována za autoregulační proces, který ustupuje s úpravou vyvolávající příčiny. Riziko trombotických komplikací u reaktivních trombocytóz je nízké, trombotické komplikace vznikají u těchto pacientů s jinými rizikovými faktory. Paraneoplastická trombocytóza nevyžaduje jinou léčbu než léčbu základního onemocnění. U klonální trombocytózy je riziko trombotických komplikací hlavní příčinou morbidity a mortality těchto nemocných. Léčba klonálních trombocytóz je diskutována v příslušné kapitole.

Transfuzní přípravky a krevní deriváty v klinické praxi

Hana Lejdarová

Hemoterapie je nezbytnou součástí léčby řady onemocnění, včetně onkologických. Vzhledem ke své biologické podstatě však představuje pro příjemce transfuze řadu rizik. Se zvyšující se úrovní onkologické léčby a rostoucí délkou přežití pacientů s nádorovými onemocněními narůstá i význam dodržování zásad účelné hemoterapie s maximálním dosažitelným stupněm bezpečnosti.

V úvodu této kapitoly si nejprve vymezíme pojmy *transfuzní přípravek* a *krevní derivát*, protože v praxi dochází často k jejich nesprávnému používání a zaměňování. **Transfuzní přípravky** jsou léčivé přípravky vyrobené z lidské krve nebo krevních složek v zařízeních transfuzní služby, a to nejvýše od 10 dárců a jsou zahrnuty mezi individuálně vyráběné léčivé přípravky. **Krevními deriváty** rozumíme hromadně vyráběné léčivé přípravky získané frakcionací lidské plazmy odebrané tisícům dárců. Jsou z tohoto důvodu povinně ošetřeny technologií redukce patogenů.

Transfuzní přípravky a jejich indikace

Mezi transfuzní přípravky řadíme erytrocyty, trombocyty, plazmu a granulocyty. Lze je získat z odběru plné krve dalším zpracováním nebo separační přístrojovou technikou, tzv. aferézou. Při každém odběru krve dárce se povinně provádí sérologické testy k průkazu známek krví přenosných infekcí (HIV, HBV, HCV, syfilis) a imunohematologická vyšetření (krevní skupina a stanovení protilátek proti erytrocytům).

Erytrocytové transfuzní přípravky se uchovávají při teplotě od +2 do +6 °C po dobu maximálně 49 dnů v závislosti na použitém konzervačním roztoku. Podávají se shodně v krevní skupině AB0 a RhD. Transfuze erytrocytů je vázána na předtransfuzní vyšetření, které se skládá ze stanovení krevní skupiny dárce a příjemce, vyšetření protilátek proti erytrocytům a zkoušky kompatibility. V urgentních situacích, kdy stav pacienta provedení kompletního předtransfuzního vyšetření neumožňuje, je možné provést zkoušku kompatibility až následně po podání transfuze. Vždy se však jedná o vysoce rizikový postup. Rozhodnutí o podání erytrocytů je komplexní a zahrnuje mnoho faktorů, kterými jsou příčina anémie, její tíže, schopnost pacienta vzniklou anémii kompenzovat, případná pokračující krevní ztráta, tkáňová hypoxie a podobně. Hodnoty krevního obrazu jsou pouze jedním z parametrů. Přesto však lze zobecnit, že při koncentraci hemoglobinu nad 100 g/l je indikace k podání transfuze málo pravděpodobná, zatímco při hodnotách 60–70 g/l je substituční léčba erytrocyty nutná téměř vždy. Očekávaný vzestup koncentrace hemoglobinu po podání jedné transfuzní jednotky u příjemce s hmotností přibližně 70 kg je minimálně 10 g/l.

Trombocytové transfuzní přípravky se skladují podstatně kratší dobu, obvykle 5 dní, při teplotě od +20 do +24 °C za nepřetržitého třepání. Dobu použití lze prodloužit na 7 dní za předpokladu kontroly sterility přípravku, nebo pokud je přípravek ošetřen metodou redukce patogenů. Doporučuje se podávat trombocyty shodné v krevní skupině ABO a RhD, test kompatibility se neprovádí. V minulosti převládal názor, že směsné trombocyty vyrobené z plné krve od 4–5 dárců jsou rizikovější z hlediska možného přenosu infekce nebo imunizace. Žádná z těchto hypotéz nebyla prokázána a v současné době platí, že oba typy trombocytů vykazují přibližně stejnou kvalitu a bezpečnost. Trombocyty se používají k profylaxi nebo léčbě krvácení u pacientů s trombocytopenií, případně trombocytopatií. Profylaktické podání transfuze trombocytů se doporučuje při hodnotách trombocytů u příjemce nižších než $20 \times 10^9/l$ v kombinaci s dalšími riziky typu infekce, horečka, renální selhání, nádorové onemocnění, sklon ke krvácení, splenomegalie apod. Při poklesu trombocytů pod $5 \times 10^9/l$ je indikováno profylaktické podání trombocytů vždy, s výjimkou trombotické trombocytopenické purpury, heparinem indukované trombocytopenie nebo potransfuzní trombocytopenické purpury. Profylaktické podání trombocytů je také indikováno před plánovanými operačními nebo jinými invazivními zákroky. Léčebné podání je indikováno v případech život ohrožujícího krvácení při poklesu k hodnotě $7 \times 10^9/l$, při závažném krvácení pak v rozmezí hodnot mezi $30\text{--}75 \times 10^9/l$. Méně závažná krvácení si obvykle vyžadají substituční léčbu trombocyty až při jejich poklesu pod $30 \times 10^9/l$. Po podání jedné terapeutické dávky destiček lze počítat se zvýšením počtu trombocytů o $20\text{--}40 \times 10^9/l$.

Plazmové transfuzní přípravky mají nejdelší dobu použitelnosti (až tři roky), protože se skladují ve zmrazeném stavu. Čerstvá zmražená plazma se podává shodná v ABO systému, na RhD není brán zřetel pro minimální obsah buněk. Transfuze plazmy je indikována zejména při krvácení v souvislosti s operačními nebo jinými invazivními výkony. V souladu se zásadami restriktivní transfuzní politiky a platnými doporučeními se od podávání čerstvé zmražené plazmy pozvolna upouští a v situacích, kde je to možné, se nahrazuje konkrétními preparáty koagulačních faktorů. Další variantou je podávání hromadně vyráběné směsné plazmy. Výhodou těchto přípravků je vyšší bezpečnost a menší výskyt komplikací.

Granulocytové transfuzní přípravky jsou připravovány zcela výjimečně pro konkrétního pacienta. Indikací k podání je neutropeni $< 0,5 \times 10^9/l$ se současnými projevy infekce, která přetrvává déle než dva dny anereaguje na standardní léčbu. S ohledem na poměrně vysokou kontaminaci erytrocyty se před podáním provádí test kompatibility. Granulocyty je nutné před podáním vždy ozářit.

Úpravy transfuzních přípravků

Transfuzní přípravky lze různým způsobem upravovat buď v samotném procesu výroby, nebo následně. Smyslem těchto úprav je zvýšení bezpečnosti produktu obecně nebo v závislosti na klinickém stavu pacienta.

Základním takovým postupem je **deleukotizace**. Představuje snížení obsahu leukocytů v transfuzním přípravku na $\leq 1 \times 10^6$ na jednotku. Jedná se o úpravu, která signifikantně snižuje imunosupresivní účinek podané transfuze, výskyt potransfuzních reakcí a mortality v souvislosti s aplikací transfuze a riziko imunizace. Z tohoto důvodu byla zrušena indikační kritéria pro použití deleukotizovaných transfuzních přípravků. Deleukotizace by měla být v současné době požadavkem téměř obligatorním, zejména pak u pacientů opakovaně transfundovaných, imunosuprimovaných, při průkazu anti-HLA nebo anti-HNA protilátek, před a po orgánových transplantacích a transplantacích krvetvorných buněk, u dětí a těhotných žen.

Ozařování γ paprsky v dávce 25–50 Gy má naopak poměrně přesně vymezené indikace, protože kromě likvidace T-lymfocytů dochází k částečnému poškození membrán efektorových buněk. Ozáření je prevencí transfuzí indukované reakce štěpu proti hostiteli (TA-GvHD), kterou jsou ohroženi zejména pacienti s poškozeným nebo nevyvinutým imunitním systémem (například nemocní s primárními nebo sekundárními imunodeficity, po orgánových transplantacích nebo transplantacích krvetvorných buněk, pacienti léčení vysokodávkovanou chemoterapií nebo celotělovým ozářením a děti do 1 roku).

U závažných projevů alergické reakce na plazmatické bílkoviny u pacienta nebo v případě selektivního IgA deficitu je na místě indikovat **promytí** transfuzních přípravků (erytrocytů a trombocytů). Jedná se o odstranění zbytkové příměsi plazmy a plazmatických bílkovin.

Patogen-redukční technologie nemají zatím ve výrobě transfuzních přípravků v České republice svoje stabilní místo, ale v některých nemocnicích jsou již takto ošetřené produkty k dispozici. Cílem těchto postupů je znemožnit replikaci nukleových kyselin případných patogenů nebo nežádoucích buněk, například leukocytů, zejména však lymfocytů. Z tohoto důvodu se transfuzní přípravky ošetřené redukcí patogenů už dále neozařují. K těmto technologiím řadíme solvent – detergent metody, fotodynamické metody a metody modifikace bází nukleových kyselin.

V situacích, kdy je žádoucí zajistit pro pacienta transfuzní přípravek v menším objemu, je možné transfuzní jednotku rozdělit, tzv. **dělení** transfuzních přípravků. Tento proces musí být proveden v laboratorních podmínkách s dodržáním tzv. uzavřeného systému výroby.

Podání transfuze

Podání transfuze by mělo být zahájeno co nejdříve od přijetí transfuzního přípravku na oddělení a musí být ukončeno nejpozději do 6 hodin od vyzvednutí z krevní banky. Za indikaci a aplikaci transfuzního přípravku odpovídá vždy lékař. Pacient musí být poučen o výhodách i rizicích transfuze a s jejím podáním musí písemně souhlasit. Lékař je povinen provést před zahájením transfuze kontrolu údajů pacienta a údajů týkajících se transfuzního přípravku, zhodnotit aktuální klinický stav pacienta a provést vizuální kontrolu přípravku (neporušenost obalu, známky hemolýzy, vířivý efekt u trombocytů). Dále provede orientační ověření krevní skupiny příjemce transfuze a transfuzního přípravku, tzv. bed side test. Po ukončení transfuze lékař zhodnotí stav nemocného a provede záznam o podané transfuzi do lékařské dokumentace.

Komplikace léčby transfuzními přípravky

Potransfuzní reakce dělíme podle tíže klinických projevů na **lehké** (odezní po zastavení transfuze a po jednoduché léčbě) a **závažné** (jsou spojeny s orgánovými poruchami, ohrožením zdraví nebo dokonce života). Podle časového odstupu od podání transfuze na **akutní** objevující se do několika hodin od aplikace a **pozdní**. Ty se mohou projevit s odstupem dnů, týdnů nebo dokonce měsíců a z tohoto důvodu jsou často nerozpoznány.

Hlavním rizikem krevní transfuze je **nebezpečí přenosu infekce** z dárce krve na příjemce. Česká republika, na rozdíl od většiny ostatních evropských zemí, zatím nepřistoupila k povinnému PCR testování známek infekce u dárců krve. Přesto však některá zařízení transfuzní služby tuto technologii zavedla, konkrétně FN Brno již v roce 2010. Vyšetření infekcí na úrovni nukleových kyselin vede ke zkrácení tzv. imunologického okna a tím zvyšuje pravděpodobnost zachytu krví přenosných chorob. Významnou roli v šíření infekcí cestou krevní transfuze v budoucnu pravděpodobně sehraje patogen-redukční technologie, které pokryjí široké spektrum patogenů.

V souvislosti s transfuzí se setkáváme také s **imunitními komplikacemi**, například hemolytickou reakcí, febrilní nehemolytickou reakcí, alergickou reakcí, akutním poškozením plic způsobeným transfuzí (TRALI) nebo již zmíněnou TA-GvHD. Patří sem i aloimunizace proti antigenům krevních buněk. Mezi **kardiovaskulární a metabolické komplikace** zařazujeme oběhové přetížení (TACO), hypotermii, hyperkalemii, hypokalcemii, potransfuzní hemosiderózu a reakce spojené s abnormalitami krevního tlaku.

Pokud se klinické projevy nežádoucí reakce objeví v průběhu podání transfuze, musí být aplikace přerušena, a to v závislosti na charakteru a rozsahu klinických příznaků. Pro vyšetření potransfuzní

reakce je nutné zajistit vak se zbytkem transfuze, vzorek krve pacienta po transfuzi a spolu s tímto materiálem odeslat na příslušnou krevní banku Hlášení o potransfuzní reakci.

Krevní deriváty a jejich indikace

Lidská plazma obsahuje proteiny, jakými jsou například koagulační faktory, albumin, imunoglobuliny a další. Na rozdíl od transfuzních přípravků je riziko přenosu infekce minimální. Kromě produktů vyrobených z lidské plazmy jsou k dispozici také rekombinantní přípravky. Jedná se o léčiva připravená synteticky a z tohoto důvodu je infekční riziko eliminováno zcela. Prvním rekombinantním koagulačním faktorem byl FVIII využívaný v léčbě hemofilie A. Celosvětová spotřeba krevních derivátů je v současné době tak vysoká, že by přípravky vyrobené frakcionací plazmy nepokryly poptávku. Nezávislost na dostupnosti dárců krve je tedy další zásadní výhodou rekombinantních krevních derivátů, kterých z tohoto důvodu stále přibývá.

Na konkrétní výčet jednotlivých skupin krevních derivátů není v této kapitole prostor. Za zmínku však stojí alespoň směsná lidská plazma ošetřená redukcí patogenů. Ačkoliv se jedná o lidskou plazmu, řadí se mezi krevní deriváty z toho důvodu, že je vyrobena ze směsi od tisíců dárců a je povinně ošetřena technologií redukce patogenů. Na rozdíl od čerstvé zmražené plazmy obsahuje koagulační faktory a přirozené inhibitory krevního srážení v definovaném množství, které je uvedeno v příbalovém letáku a vykazuje významně vyšší bezpečnost z hlediska možného přenosu infekcí a výskytu potransfuzních reakcí. Zejména alergická reakce nebo TRALI, které se v souvislosti s transfuzí plazmy vyskytují relativně často, se po podání směsné plazmy objevují pouze sporadicky. Proto by měla být směsná plazma upřednostněna alespoň u pacientů, kteří jsou léčeni opakovaně velkými objemy plazmových přípravků nebo u pacientů s těžkou alergickou reakcí na bílkoviny plazmy v anamnéze.

Shrnutí

Transfuzní přípravky je nutno indikovat uvážlivě v souladu se zásadami účelné hemoterapie, která slučuje snahu o maximální možný léčebný výsledek při minimálních rizicích pro příjemce transfuze. Součástí tohoto trendu je preference deleukotizovaných, skupinově shodných transfuzních přípravků s co nejvyšším stupněm bezpečnosti z hlediska možného přenosu infekcí z dárce na příjemce. Transfuzní přípravek by neměl být použit v případech, kdy lze pacienta léčit jinými léčebnými postupy. Výběr transfuzního přípravku pro konkrétního pacienta je do budoucna také jednou z mnoha výzev personalizované medicíny, kdy je ve vydefinovaných skupinách pacientů již v současnosti kladen stále větší důraz na co možná nejvyšší antigenní shodu mezi dárce a příjemcem.

Transplantace krvetvorných buněk

Marta Krejčí, Michael Doubek

Úvod

Transplantace krvetvorných buněk (*hematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) je efektivní léčebná procedura především pro mnoho získaných i vrozených onemocnění krvetvorby, včetně některých vzácných poruch imunitního systému a enzymatických metabolických onemocnění.

Definice HSCT: jakákoliv procedura, při které jsou hematopoetické krvetvorné buňky od kteréhokoli dárce a z libovolného zdroje podány příjemci s cílem částečně nebo úplně nahradit a obnovit jeho krvetvorbu (*Sureda 2015, Duarte 2019*).

Krvetvorné buňky mohou být získány nejčastěji z periferní krve nebo kostní dřeně. Cíl provedení HSCT by měl být stanoven předem a celá procedura musí být prováděna ve specializovaném hematotoonkologickém transplantačním centru, ještě před vlastním provedením HSCT musí být splněna celá řada odborných, klinických i etických kritérií, nezbytností jsou informované souhlasy jak u příjemce, tak i u dárce (*Krejčí 2016, Karas 2020*).

Vlastní transplantace krvetvorných buněk je intravenózní podání infuze krvetvorných buněk, kterému předchází podání přípravného transplantačního režimu (nejčastěji jde o kombinaci cytostatik, případně i celotělového ozáření), který má za cíl zničit stávající neefektivní krvetvorbu a vytvořit tak místo pro krvetvorbu novou. Aplikace přípravného režimu je někdy toxická (zejména tzv. myeloablativní režimy), tato toxicita je hematologická a nehematologická. Podání cytostatik ve vysokých dávkách by bez podání štěpu vedlo mimo jiné k dlouhodobé až ireverzibilní aplázii kostní dřeně pacienta. Hematologickou toxicitu pozitivně ovlivňuje právě podání štěpu krvetvorných buněk, k uchycení štěpu krvetvorných buněk a postupné obnově krvetvorby dochází zpravidla do 2–3 týdnů po transplantaci periferních krvetvorných buněk, u krvetvorných buněk z kostní dřeně je tento interval o něco delší.

Postavení HSCT v léčebných algoritmech se průběžně mění, zejména v souvislosti s příchodem nových cílených léků či rozvojem imunoterapeutických postupů včetně nových metod buněčné terapie zahrnujících i léčbu geneticky upravenými T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (tzv. CAR-T-lymfocyty).

Provedení HSCT s sebou nese řadu možných závažných komplikací, které mohou v některých případech vést i k úmrtí pacienta.

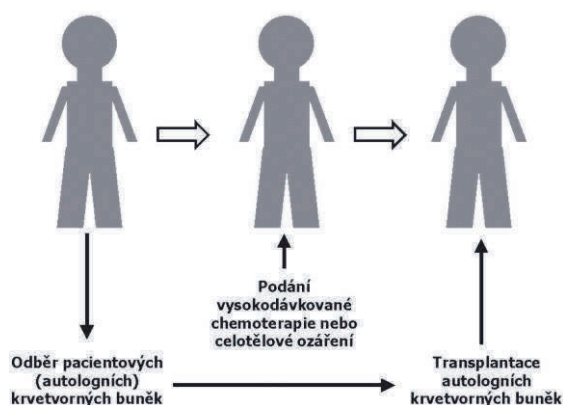
Přesto i v současné době zůstává provedení HSCT u celé řady onemocnění, především některých hematologických malignit (90 % všech indikací), nenahraditelnou terapeutickou modalitou, která umožní vyléčení či významné prodloužení celkového přežití jinak neřešitelného či smrtelného onemocnění.

Typy transplantací krvetvorných buněk

Rozlišujeme dva **základní typy transplantací** (HSCT).

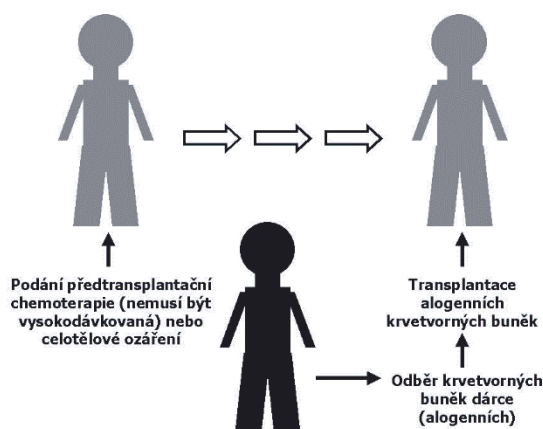
Autologní transplantace znamená, že pro transplantaci jsou použity vlastní krvetvorné buňky nemocného, odebrané zpravidla ve stadiu remise nebo minimální aktivity základní nemoci (obr. č. 1). Léčebný efekt spočívá v podání vysokodávkované chemoterapie a infúze autologního transplantátu slouží pouze k obnově vlastní krvetvorby pacienta zničené myeloablativní chemoterapií.

Obr. č. 1 Princip autologní transplantace



Alogenní transplantace znamená, že pro transplantaci jsou použity krvetvorné buňky jiného člověka, nejčastěji je HLA kompatibilní sourozenec nebo vhodný nepříbuzný dárce z registru dárců (obr. č. 2). Předpokladem je shoda důležitých transplantačních (HLA) znaků mezi dárce a příjemcem.

Obr. č. 2 Princip alogenní transplantace



Výjimečně se provádí i tzv. **syngenní transplantace**, je-li dárce jednovaječné dvojče.

Klasifikace a kategorie dárců krvetvorných buněk

Kategorie alogenní dárce zahrnuje tyto typy dárců: HLA-identický sourozenec, jiný rodinný, respektive jiný příbuzný dárce a dále vhodný nepříbuzný dárce.

Optimální alogenní dárce má s pacientem shodné všechny důležité povrchové antigeny na leukocytech (tzv. HLA-identický sourozenec nebo dobře shodný nepříbuzný dárce). V současné době se preferuje shoda 10 z 10 antigenů I. a II. HLA třídy (lokusy A, B, C, DR, DQ).

Jako dobře shodný nepříbuzný dárce (MUD, well-matched unrelated donor) je tedy definován dárce se shodou s příjemcem v 10/10 nebo 8/8 HLA antigenech při použití molekulárně-biologického vyšetření (PCR vyšetření, metoda high-resolution).

Jako nepříbuzný dárce s neshodou (MMUD, mis-matched unrelated donor) je definován dárce, který má s příjemcem alespoň jednu neshodu v antigenu či alele HLA-A, -B, -C či -DR.

Jako haploidentický dárce je definován člen rodiny pacienta, který má alespoň jeden HLA haplotyp geneticky shodný s pacientem.

Podle typu použitého dárce krvetvorných buněk tedy rozeznáváme tyto čtyři základní podtypy transplantací:

- **sourozenecká alogenní transplantace** – dárce je **HLA identický sourozenec** (bratr nebo sestra, **MSD – matched sibling donor**). Tento dárce je definován jako genotypově identický dárce,
- **alogenní transplantace od dobře shodného nepříbuzného dárce (MUD)** – shoda 10/10, shoda 8/8 nebo shoda 9/10, pokud je přítomna neshoda v DQ,
- **alogenní HSCT od alternativního dárce** – tato kategorie zahrnuje nepříbuzného dárce, který má alespoň jednu neshodu v antigenu či alele HLA-A, -B, -C či -DR, dále do této skupiny patří haploidentická transplantace a transplantace pupečnickové krve,
- **autologní HSCT** – dárce a pacient jsou jedna a tatáž osoba.

U **autologní HSCT** je protinádorový účinek zajištěn předtransplantační vysokodávkovanou chemoterapií. Vlastní transplantace (převod autologního štěpu krvetvorných buněk) neléčí, ale umožňuje podání této vysokodávkované léčby tím, že dojde k obnově fatálně poškozené krvetvorby.

U **alogenní HSCT** není transplantát kontaminován nádorovými buňkami. Navíc obsahuje T-lymfocyty dárce, schopné rozpoznat přežívající nádorové buňky příjemce, které pak jsou imunitními mechanismy likvidovány. Jde o tzv. reakci štěpu proti nádoru, tato je často spjata i s reakcí štěpu proti hostiteli (*graft-versus-host disease, GvHD*), která naopak poškozuje tkáň a orgány hostitele (nejčastěji bývá postižení

kůže, jater, sliznice gastrointestinálního traktu, dále dutiny ústní a očí, ale i jiných orgánů a tkání). Alogenní transplantace také umožňuje podání vysokodávkované terapie tím, že dojde k obnovení krvetvorby podobně jako u autologní transplantace, avšak rovněž sama o sobě má výrazný léčebný účinek. Imunokompetentní buňky dárce hrají důležitou roli v efektivitě alogenní transplantace a alogenní HSCT je *de facto* **buněčnou imunoterapií**.

Je-li potřeba provést alogenní transplantaci, je nutné na prvním místě hledat potenciálního dárce v rodině a začít u sourozenců. Zde je 25 % pravděpodobnost zdědění stejných haplotypů, a tudíž nalezení úplné HLA shody. Pokud pacient nemá HLA identického sourozence, pak je potřeba obrátit se na registry dobrovolných dárců krvetvorných buněk, v ČR existují dva národní registry, Český národní registr dárců dřeně Plzeň a Český registr dárců krvetvorných buněk Praha. Dále existuje celá řada zahraničních registrů, komunikaci s nimi zabezpečují národní registry. Většině pacientů je nalezen vhodný alogenní nepříbuzný dárce v horizontu několika měsíců.

Zdroje krvetvorných buněk

Standardními zdroji krvetvorných buněk jsou **kostní dřeň** (*bone marrow, BM*) a **periferní krvetvorné buňky** (*peripheral blood stem cells, PBSC*). U auto-HSCT se PBSC staly upřednostňovaným zdrojem s ohledem na dosažení rychlejší obnovy krvetvorby, v současné době se používají u 99 % všech autologních transplantací právě PBSC. Vlastní odběr periferních krvetvorných buněk se provádí pomocí separátorů krevních buněk. Pro mobilizaci PBSC do periferní krve se využívá většinou růstový faktor pro granulocyty filgrastim, jedná se o podkožní injekce.

Pokud jde o alo-HSCT, oba tyto zdroje krvetvorných buněk mají své výhody i nevýhody. PBSC dosahují výrazně rychlejšího obnovení krvetvorby u příjemce, což je velmi důležitý faktor. Na druhé straně po podání PBSC dochází ke zvýšeného výskytu chronické reakce štěpu proti hostiteli po jejich podání ve srovnání s kostní dření.

Dalším možným zdrojem krvetvorných buněk jsou **buňky získané z pupečnickové krve** (*cord blood, CB*). Tento zdroj je však využíván spíše v situacích, kdy není dostupný vhodný alogenní dárce kostní dřeně či PBSC nebo když situace nemocného vyžaduje rychlé provedení transplantace nedovolující prodlení nezbytné k vyhledání dárce. CB transplantace je považována za efektivní transplantační způsob zvláště u dětí, celkově představuje pouze 1–2 % všech alogenních HSCT (*Passweg 2020*).

V současné době jsou i k provádění alogenních transplantací krvetvorných buněk preferovaným typem štěpu PBSC (kolem 80–90 % všech alogenních HSCT) (*Passweg 2020*).

Přípravné předtransplantační režimy – myeloablativní a s redukovanou intenzitou

Typy předtransplantačních přípravných režimů jsou v zásadě dva:

- režimy myeloablativní,
- režimy s redukovanou intenzitou, případně nemyeloablativní.

Myeloablativní režimy jsou režimy, které odstraní v podstatě veškeré krvetvorné buňky z kostní dřeně příjemce. Tyto režimy obvykle obsahují vysoké dávky cytostatik a/nebo v kombinaci s celotělovým ozářením (*total body irradiation, TBI*) a mají za cíl odstranit maximum nádoru z kostní dřeně a vytvořit místo pro krvetvorbu příjemce. Jsou poměrně dost toxické. K základním myeloablativním režimům patří například režim cyklofosfamid + celotělové ozáření, nebo režim busulfan + cyklofosfamid a řada dalších.

Režimy s redukovanou intenzitou (*reduced intensity conditioning, RIC*) nemají za cíl odstranit většinu nádoru z kostní dřeně, ale pouze vytvořit místo pro přijetí nové kostní dřeně. Nová kostní dřeň pak efektem štěpu proti nádoru zničí zbytky nádorového onemocnění. Tyto režimy jsou méně toxické a mohou se proto podávat i starším nemocným (Sureda 2015). Příkladem takového režimu je kombinace fludarabin + amsakrin + TBI + antithymocytární globulin.

Po autologní a syngenní transplantaci dochází k plnohodnotné produkci krvetvorných buněk přibližně za 2–3 týdny od jejich podání. Jelikož při těchto transplantacích jde o vlastní krvetvorné buňky pacienta, respektive o buňky zcela shodné s pacientovými, nemusí nemocný brát žádné léky, které potlačují imunitu dárcovských buněk.

Po alogenní transplantaci dojde také k přijetí krvetvorby dárce většinou za dva až tři týdny po jejich podání, ale nemocní alogenně transplantovaní musí dostávat již nejpozději ode dne transplantace imunosupresivní léky (cyklosporin A a další), které brání rozvoji nežádoucích imunitně zprostředkovaných reakcí vzniklých kvůli rozdílům mezi buňkami dárce a příjemce. Tyto rozdíly existují, i když mají dárce a příjemce shodné HLA znaky.

Vlastní podání štěpu krvetvorných buněk: Krvetvorné buňky lze podávat nemocnému brzy poté, co jsou odebrány dárce (nativní štěp), nebo je možné je zamrazit v tekutém dusíku a podat je pak kdykoliv po rozmražení (zamražený štěp). Zamražené lze krvetvorné buňky uchovat v podstatě neomezeně dlouhou dobu.

Kategorie transplantačních indikací

Indikace k transplantační léčbě krvetvornými buňkami jsou rozděleny do čtyř základních kategorií.

Jejich definice jsou následující.

1) Standardní indikace – jde o indikace, u nichž je provedení transplantace krvevorných buněk (HSCT) standardním léčebným přístupem. Výsledky transplantační léčby jsou u těchto indikací obecně dobře doloženy (na základě klinických studií, obvykle randomizovaných) a jsou prokazatelně lepší ve srovnání s jinými léčebnými postupy.

2) Individuální indikace – klinická možnost: jde o indikace, kdy lze předpokládat, že transplantační léčba má obecně přinejmenším stejné výsledky jako jiný léčebný postup na základě publikovaných klinických studií. U některých vzácných onemocnění jsou však počty pacientů nízké a nelze proto provádět randomizované klinické studie. Provedení HSCT je v těchto případech indikováno individuálně po důkladném zvážení rizik, ale i benefitů u konkrétního pacienta.

3) Vývojové indikace, transplantace podle klinického protokolu – jde o indikace, kdy za současného stavu poznání není možné jednoznačně definovat přínos a význam transplantační léčby ve srovnání s jinými léčebnými možnostmi. Proto jsou tyto indikace označovány jako vývojové a je třeba dalšího klinického výzkumu k přesnějšímu definování role HSCT u těchto indikací.

4) Transplantace není indikována, transplantace není všeobecně doporučována – tato kategorie zahrnuje onemocnění, či jejich fáze, kdy provedení HSCT není indikováno, či není všeobecně doporučováno. Tato kategorie zahrnuje také časná stadia nemoci, kdy výsledky netransplantační, konvenční či biologické léčby neopravňují vystavit nemocného riziku transplantační mortality. Nebo situace, kdy nemoc je naopak tak pokročilá, že naděje na úspěšnost transplantace je do té míry malá, že riziko odběru krvevorných buněk u zdravého dárce je těžko ospravedlnitelné.

Vlastní indikace k transplantacím krvevorných buněk

Indikace k autologním a alogenním transplantacím krvevorných buněk vycházejí z mezinárodně platných odborných doporučení a jsou pravidelně aktualizovány a publikovány (*Krejčí 2016, Karas 2020, Sureda 2015, Duarte 2019*).

Hlavní současné HSCT indikace podle doporučení Evropské skupiny pro transplantace kostní dřeně (*European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) představují leukémie, především akutní (32 % všech indikací, z toho 96 % alogenních a 4 % autologních), dále lymfoidní malignity (především lymfomy) a mnohočetný myelom (57 % všech indikací, z toho 11 % alogenních a 89 % autologních), solidní tumory (4 % všech indikací, z toho 4 % alogenních a 96 % autologních) a nemaligní onemocnění (6 % všech indikací, z toho 91 % alogenních a 9 % autologních) (*Passweg 2015*).

Počty transplantací krvevorných buněk v Evropě a v ČR postupně stále narůstají. V ČR je v posledních letech prováděno kolem 700 HSCT ročně.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk jsou v současné době indikovány dominantně u pacientů s leukémiemi (především akutní myeloidní leukémie a akutní lymfoblastická leukémie, chronické leukémie méně často), dále u pacientů s myelodysplastickými syndromy vysokého rizika, nemocných s myelofibrózou či lymfomy, méně často pak u pacientů s imunodeficity (imunitní nedostatečností) a syndromy selhání kostní dřeně (aplastická anémie) (Passweg 2020).

Autologní transplantace se používají především v léčbě nemocných s mnohočetným myelomem a lymfomy.

Transplantace krvetvorných buněk jsou indikovány většinou u nemocných do 65–70 let věku v dobrém biologickém stavu s prognosticky nepříznivým nebo pokročilým hematoonkologickým či hematologickým onemocněním, kteří dosáhnou stabilizace nemoci (remise) ještě před vlastním provedením transplantace a u kterých nejsou přítomna žádná jiná závažná onemocnění.

Faktory ovlivňující výsledek transplantace

Výsledek HSCT je ovlivněn celou řadou faktorů. K základním faktorům patří věk, celkový klinický stav a komorbidity pacienta. Dalšími důležitými faktory jsou následující: stav základního onemocnění, doba od diagnózy do provedení transplantace. Výsledek alogenní HSCT ovlivňuje typ dárce, pohlaví dárce, prodělaná CMV infekce dárce a příjemce a věk pacienta (Karas 2020).

Komplikace transplantací a její pozdní následky

Transplantace krvetvorných buněk může být provázena řadou komplikací, časté jsou infekce, krvácivé komplikace, bolestivé poškození sliznic dutiny ústní a zažívacího traktu po chemoterapii (tzv. mukozitida) a další zdravotní problémy.

V souvislosti s provedením transplantace se uvádí úmrtnost související s provedením HSCT (*transplant related mortality, TRM*), která je u autologních HSCT nízká (obvykle 1–5 %) a u alogenních HSCT vyšší (obvykle 15–20 %), na druhé straně po autologních HSCT dochází častěji k návratu (relapsu) původního hematologického onemocnění, u alogenních HSCT je počet relapsů nižší. Celkové 5leté přežití po HSCT je individuální a závisí na řadě faktorů, obvykle se pohybuje kolem 50–60 %.

Infekční komplikace se nejčastěji vyskytují v době, než dojde k obnovení správné funkce kostní dřeně po transplantaci, než dojde k dostatečné tvorbě bílých krvinek, tedy v prvních dnech a týdnech po transplantaci. Jde o infekce bakteriální, plísňové i virové. Aby se riziko infekce co nejvíce snížilo, jsou nemocní po transplantaci hospitalizováni v dočasné izolaci na aseptické jednotce (sterilní pokoj,

tzv. ostrůvek života, *life island*), kde je nutno dodržovat řadu specifických antimikrobiálních opatření včetně speciální diety a podávání antimikrobiální profylaxe.

Časné potransplantační období je spojeno také s nedostatkem krevních destiček a červených krvinek. Nemocným je třeba po transplantaci podávat opakovaně **transfúze** erytrocytů a krevních destiček.

Během potransplantačního období, zejména po režimech myeloablativních, se může objevit i **nehematologická toxicita** podaných chemoterapeutik nebo celotělového ozáření. Tato toxicita se projevuje například poškozením funkce jater a ledvin, poškozením sliznic, pro které nemocný nemůže po přechodnou dobu jíst (mukozitida), nebo poškozením kůže.

Některé léky (například busulfan ve vysokých dávkách) negativně ovlivňují tok krve v drobných cévách jater. Této komplikaci se říká **venookluzivní nemoc (VOD)** a v některých případech může vyústit v selhání funkce jater a později i k rozvoji multiorgánového selhání. Závažnější formy VOD se objevují především po alogenních HSCT a jsou léčeny defibrotidem. Pouze po alogenní transplantaci se vyskytuje tak zvaná **reakce štěpu proti hostiteli (GvHD, graft-versus-host disease)**. Jde o komplikaci, která je vyvolána především T-lymfocyty dárce (určitá skupina bílých krvinek), které poškozují organismus příjemce. Reakce štěpu proti hostiteli se projevuje především poruchou funkce jater, poruchami zažívacího traktu (průjmy, zvracení) a poškozením kůže, GvHD bývá akutní i chronická. Je nutné ji intenzivně léčit podáváním imunosupresivních léků (cyklosporin A, kortikosteroidy, mykofenolát mofetil a další), obvykle v kombinaci.

K **pozdním následkům transplantací** patří poruchy funkce žláz s vnitřní sekrecí včetně poruch plodnosti, vznik druhotných zhoubných onemocnění, poruchy tvorby slz a slin, vznik šedého zákalu oční čočky, nebo u dětí poruchy růstu. Tyto komplikace ale naštěstí vznikají jen u menšiny transplantovaných nemocných.

Závěr

Transplantace krvetvorných buněk dlouhodobě představují významnou terapeutickou modalitu, i v současné době stále patří u celé řady hematologických nádorových i nenádorových onemocnění mezi důležité a nenahraditelné léčebné přístupy. Provedení HSCT je zatíženo celou řadou možných závažných zdravotních komplikací, proto tyto výkony spadají do kompetence vysoce specializovaných hematologických center. Provedení HSCT v indikovaných případech stále představuje jedinou léčebnou metodu s kurativním potenciálem či s významným prodloužením celkového přežití.

Literatura

1) Sureda A, Bader F, Cesaro S, et al. Indications for allo-and auto-SCT for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1037–1056.

- 2) Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 1525–1552.
- 3) Krejčí M, Sedláček P, Jindra P, et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. *Transfuze Hematol Dnes* 2016; 2: 127–150.
- 4) Karas M, Lysák D, Jindra P, et al. Autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk a přehled jejich indikací v České republice v roce 2020. In: Doubek M, Mayer J et al. *Léčebné postupy v hematologii 2020. Doporučení České hematologické společnosti JEP*, 1. vyd. Brno, Tribun EU, 2020; 439–455.
- 5) Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T cells come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 1604–1613.
- 6) Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 476–482.

Žilní přístupy a komplikace periferních a centrálních kanyl a portů a léčba těchto komplikací

Štěpán Tuček, Lukáš Sirotek, Ondřej Zapletal, Viktor Maňásek

Vhodný cévní vstup potřebuje velká část onkologických pacientů. Většinou se jedná o vstup do žilního řečiště, arteriální kanyly jsou spíše doménou intenzivní péče.

Management žilních vstupů je **komplexní problematika**, která prochází velmi dynamickým rozvojem. Po léta běžný empirický přístup vystřídala medicína založená na důkazech, vznikly této problematice se věnující specializované odborné společnosti (v ČR Společnost pro porty a permanentní katétry), konají se mezinárodní kongresy specializované na toto téma (WoCoVA), vytvářejí se odborná doporučení (guidelines) pro indikace a techniky zavádění katétrů a management komplikací.

Ke správné funkci a minimalizaci zátěže pro pacienta je třeba vybrat **vhodný vstup, správná technika zavedení vč. kontroly umístění konce katétru a možnost řešení komplikací personálem s příslušnými zkušenostmi**. Jako velmi perspektivní se jeví vznik **mezioborových cévních týmů**.

Rozdělení žilních katétrů

podle umístění konce katétru

- periferní,
- centrální.

podle doby použití

- krátkodobé (cca do 7 dní),
- střednědobé (do cca 4–6 týdnů),
- dlouhodobé = permanentní (s dobou použití v řádu měsíců a let).

Periferní žilní katétry (krátké periferní kanyly – „flexily“, mini-midline a midline katétry – délky do 30 cm) jsou nejčastější volbou. Jsou zavedeny do periferní žíly, používají se omezeně k odběrům krve a běžně k aplikaci vhodných léčiv a infúzních roztoků (tedy takových, které nemají příliš vysokou osmolaritu nebo nevhodné pH). Vzhledem k menšímu průsvitu cév a menšímu průtoku krve je zde větší riziko poškození cévní stěny mechanicky (i objemově) či chemicky a případného úniku do okolních tkání (tzv. paravazace) podávaných roztoků. Mají nižší trvanlivost–krátké periferní kanyly v řádu dní, midline možno zavést na dobu několika týdnů.

Centrální žilní katétr (netunelizovaný CŽK, tunelizovaný CŽK, PICC, port) mají distální konec umístěný při vstupu duté žíly do pravé srdeční síně (kavoatriální junkce). Toto umístění zajišťuje minimalizaci komplikací, zejména trombotických. Umožňují podání látek s vyšší osmolalitou, jakýmkoli pH a látek, které při paravazaci mohou způsobit závažné poškození tkání, včetně ireverzibilní nekrózy (např. iritanty a vesikanty) – viz obr. č. 1.

Krátkodobé katétr slouží svému účelu řádově po dobu několika dnů, při řádném ošetřování příp. několika týdnů (midline). **Tunelizace** katétru podkožím před vstupem do žíly umožňuje ošetřování na vhodnějším místě, umožňuje delší ponechání katétru in situ a snižuje riziko infekčních komplikací.

Permanentní katétr mohou být umístěny pod kůží (porty) nebo minimalizují pohyblivost katétru v místě prostupu kůží a následnému průniku bakterií speciální manžetou, do které epitelizuje a prorůstá okolní kůže (tunelizovaná CŽK – Broviacův katétr).

Obr. č. 1 Nevhodné umístění CŽK (netunelizovaný, blízko tracheostomatu s rizikem infekce, mechanické dráždění fixací tracheostomie, obtížné či nemožné ošetřování)

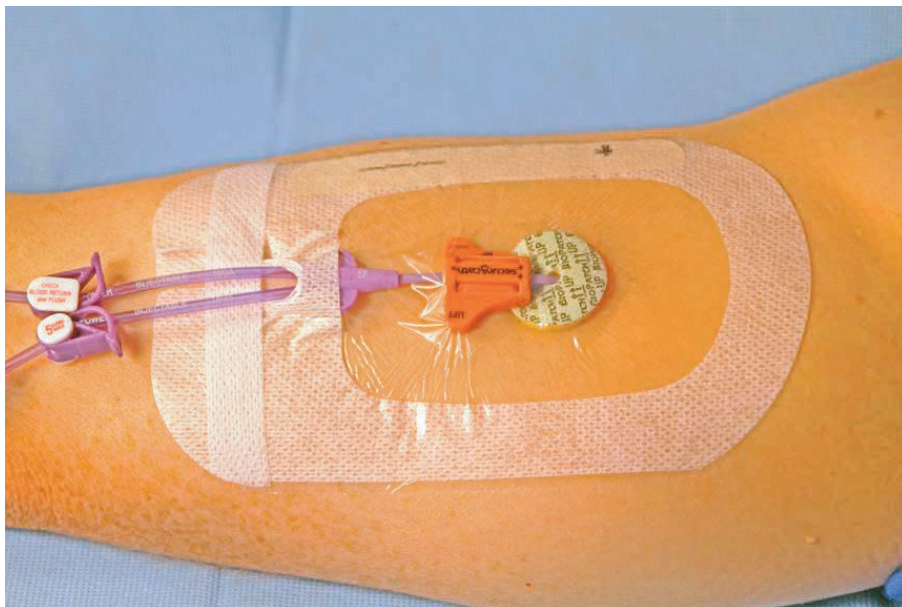


Nejčastěji indikované žilní vstupy v onkologii pro střednědobou a dlouhodobou léčbu jsou PICC a port.

PICC (z angl. „Peripherally Inserted Central Catheter“) je centrální katétr, zavedený z periferie (obr. č. 2). Nejčastěji je místo vstupu do kůže ve střední oblasti paže, může být zaveden i z oblasti větší žíly v nadklíčku/podklíčku nebo třísla, s následnou tunelizací na hrudník nebo stehno. Nezbytné je umístění konce katétru v kavoatriální junkci. PICC se používá tam, kde je potřebná délka léčby v trvání 6 týdnů až 6 měsíců (typicky pro adjuvantní chemoterapii), nicméně lze užít i pro léčbu delší. Jeho obliba ve světě

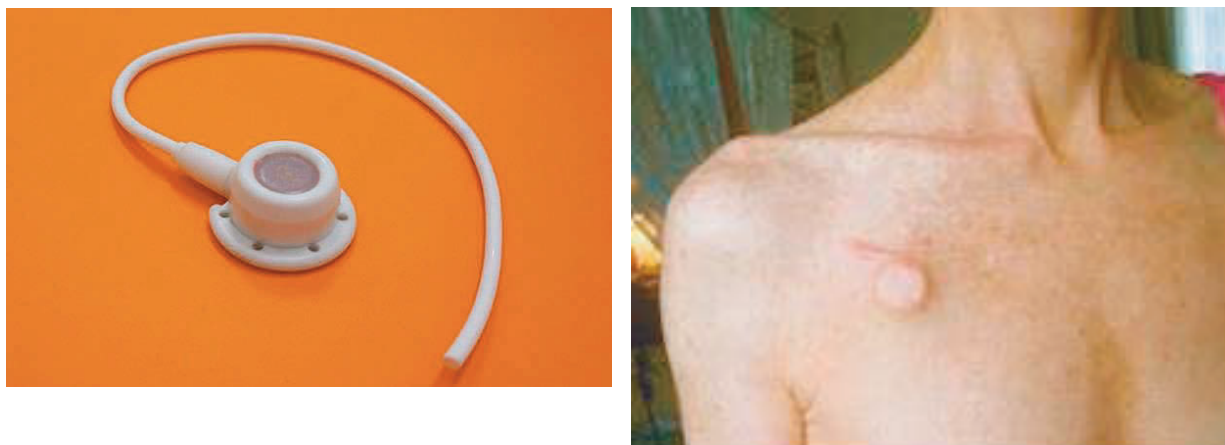
narůstá, protože zavádění má menší riziko komplikací (nehrozí pneumothorax, menší riziko krvácení i při krvácivých stavech). Nevýhodou je umístění nejčastěji na paži, kde může mechanicky překážet. Zevní část katétru je vhodně fixována a zakrytá. Ošetřuje se podle doporučení, většinou každých 7–10 dní.

Obr. č. 2 Ve středu paže zavedený PICC se 2 lumen, bezstehovou fixací (Securacath) a antiseptickým krytím, 5 F lumen umožňuje vysoký průtok (např. CT kontrast)



Port (nebo též portkatétr) je katétr, zakončený plastovou nebo kovovou komůrkou se silikonovou membránou, celý implantován pod kůži, nejčastěji do oblasti hrudníku, ale lze i v oblasti paže (tzn. pažní port nebo arm port), nebo méně často v oblasti břicha či stehna. Výhodou je krytí neporušenou kůží (menší riziko infekce, možnost např. koupání), menší potřeba ošetřování (např. proplach po 6–8 týdnech). Nevýhodou jsou větší rizika při zavádění (pneumothorax, krvácení), větší rozsah výkonu, náročnější příprava a vyšší cena. Viz obr. č. 3 a 4.

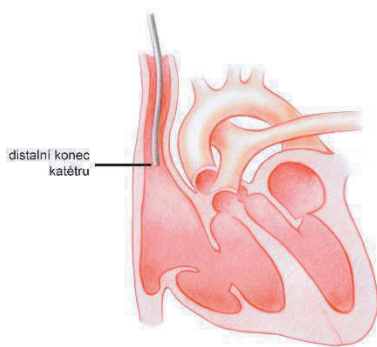
Obr. č. 3 a 4 Příklad žilního portu a umístění v podkoží podklíčku



Technika zavádění a ošetřování centrálních katétrů

V současnosti je standardem zavádění centrálních katétrů za aseptických podmínek po chirurgické dezinfekci a zarouškování operačního pole na operačním sále či zákrokovém sálku, pod kontrolou ultrazvuku (výběr vhodné cévy s dostatečným průsvitem, minimalizace poškození okolních struktur), s kontrolou umístění konce katétru do oblasti **kavoatriální junkce** (RTG, EKG metodou tzv. solného můstku, magnetickým snímačem apod.). Výhodou je bezstehová fixace (menší invazivita, menší riziko infekčních komplikací). Viz obr. č. 5–7.

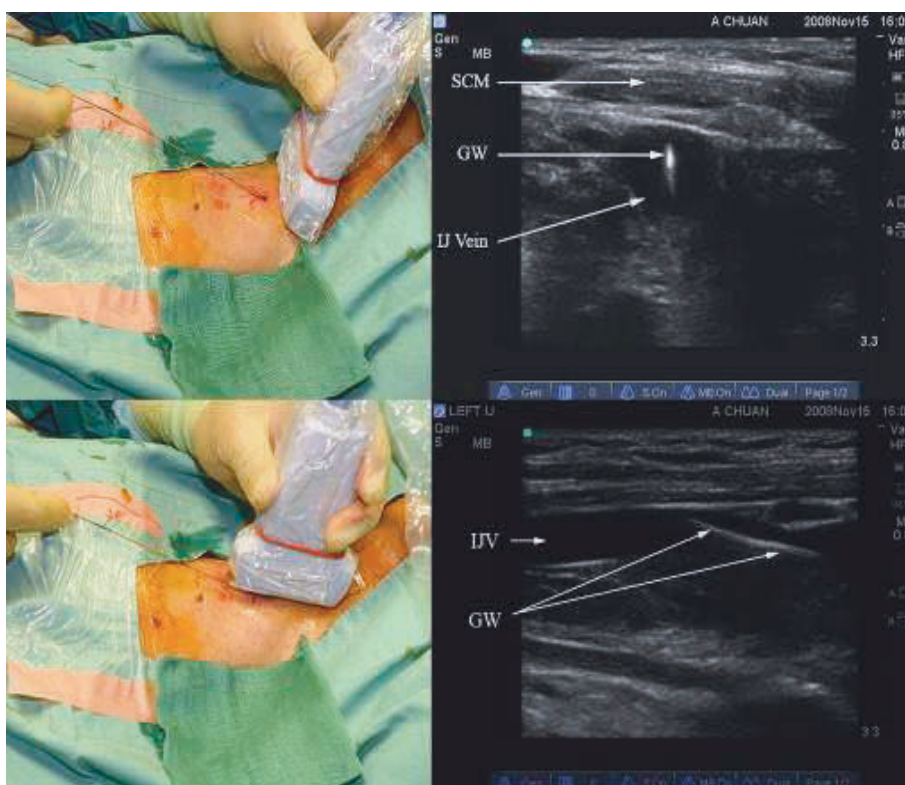
Obr. č. 5 Správné umístění konce katétru do kavoatriální junkce



Obr. č. 6 Příklad změn na EKG snímaném z katétru metodou tzv. solného můstku při proplachu fyziologickým roztokem a postupným přibližováním do kavoatriální junkce. Maximální P vlna indikuje místo kavoatriální junkce (obr. č. 3)

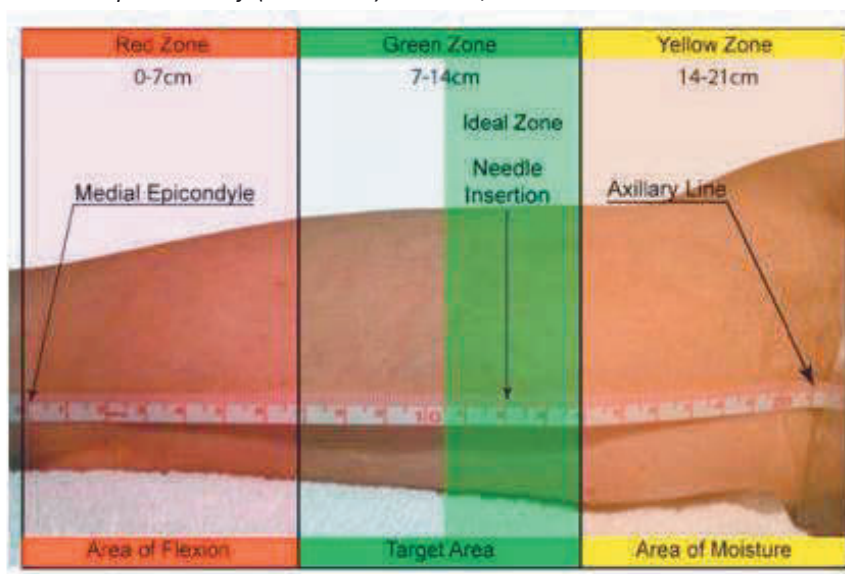


Obr. č. 7 Zavádění CŽK pomocí UZ ozřejmí okolní struktury – kývač (SCM), vodič (GW) v lumen jugulární žíly (IJ Vein), nahoře v průřezu, dole podélně

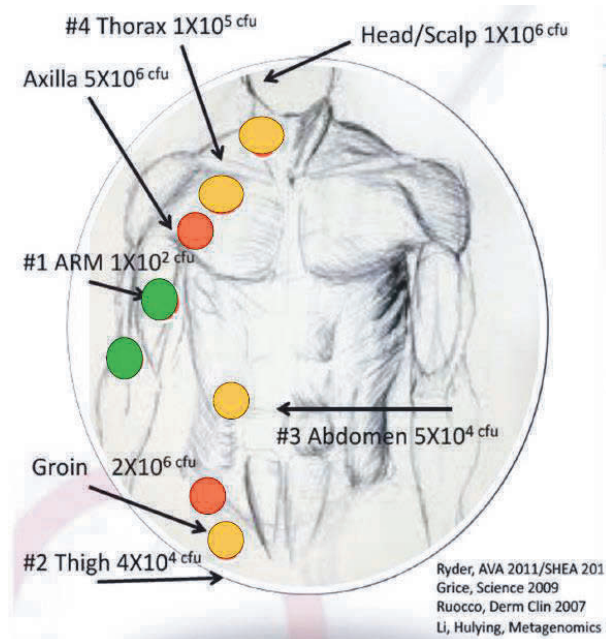


Je voleno místo minimální kolonizace kůže přirozenou bakteriální flórou (tzv. ZIM – viz níže), místo bez vousů či ochlupení, v případě nutnosti je lépe ochlupení stříhat než holit (mikrotraumatizace pokožky a riziko infekce). **Zone insertion method (ZIM)** ukazuje pomocí barev semaforu místo vhodné a nevhodné (kolonizace pokožky, mechanické namáhání, snadnost ošetřování) – viz obr. č. 8 a 9.

Obr. č. 8 Zone insertion method na paži, ideální místo vstupu do kůže je zelená, střední oblast paže, místo vstupu do cévy může být mnohem proximálnější (tunelizace). Dawson, JAMA 2011



Obr. č. 9 Příklad bakteriální kolonizace kůže, zelená zobrazuje málo kolonizované lokalizace, citace v obrázku



Zásadní metodou k udržení průchodnosti katétru a prevenci trombotických komplikací je **proplach fyziologickým roztokem pulsovitě (např. 20 ml) metodou start-stop**, která vytvoří turbulentní proudění a lépe očistí lumen katétru. Dříve používané zátky (např. s heparinem) nevedly k lepším výsledkům.

Nejčastější komplikace

při zavádění:

- krvácení, alergické reakce, punkce artérie, bolest, zavlečení infekce, trombotizace, pneumothorax apod.

během použití:

- paravazace (u perif. kanyl) – únik podané látky mimo lumen cévy, v případě látky dráždivé (iritanty) nebo zpuchýřující (vesikanty) může dojít k závažnému poškození (např. cytostatika – antracykliny, vinca alkaloidy, taxány, cisplatina, 5-FU ad.). Nejdůležitější je prevence, v případě výskytu paravazátu je léčbou snaha o minimalizaci škod, odsátí paravazátu, rozředění (např. fyziol. roztokem), aplikace antidot, chlazení nebo suché teplo (podle vyvolávající látky),
- infekce – častěji vzniká podél katétru než intraluminálně, podle způsobujícího agens se lze pokusit o sanaci in situ (Staf. koag. negativní), u infekcí způsobených Staf. aureus nebo Candida sp. je třeba katétr extrahovat. Taurolidin je alkoholový preparát vhodný k prevenci a sanaci infekcí katétrů, není na něj známá bakteriální resistance a rozpouští nežádoucí biofilm na

povrchu lumen katétru. V případě nutnosti se podávají baktericidní ATB intravenózně podle citlivosti, v dostatečné dávce a délce podání (prevence bakteriální endokarditidy),

- trombóza – velmi časté i bezpříznakové, intraluminální i extraluminální, zásadní prevence je technika správného proplachu, v případě rizika extraluminální trombózy potom antikoagulace, zvážit lze i lokální trombolýzu (např. urokinázou).

Literatura a zdroje

fotodokumentace s laskavým svolením prim. MUDr. Maňáskova

www.sppk.eu (guidelines, edukační videa, odkazy)

www.wocova.com

Maňásek V. Extravazace cytostatik – prevence a doporučené postupy. *Klin Onkol.* 2016, 29(2): 93–99.

Pittiruti M, Capozzoli G, Delfino A (eds.). *Venous access – a practical textbook*. Rome: Antonio Delfino Editore 2018.

Vokurka S, Maňásek V, Navrátilová Hrabánková D, Šípová S, Turková L, Hajnová Fukasová E, Sýkorová Z, Kozáková Š, Mazúr R, Wintnerová J. Extravasation (Paravasation) of Chemotherapy Drugs – Recommendations for Standard Care in the Czech Republic based on Consolutions between Representatives of the Supportive Care Group of the Czech Society for Oncology, Oncology Section of the Czech Nurses Association, and the Society for Ports and Permanent Catheters. *Klin Onkol.* 2019 Fall; 32(6): 463–468. English. doi: 10.14735/amko2019463. PMID: 31842566.

Charvát J et al. *Žilní vstupy dlouhodobé a střednědobé*. Praha: Grada Publishing 2016.

Nádory hlavy a krku

Renata Červená, Radka Obermannová

Epidemiologie a rizikové faktory

Nádory hlavy a krku jsou šestým nejčastějším nádorovým onemocněním. Ročně je v ČR diagnostikováno 2000–2200 pacientů, typickým věkem pro vznik onemocnění je 5. a 6. decenium. **Incidence je 2–8× vyšší u mužů než u žen.**

Nádory hlavy a krku představují heterogenní skupinu nádorů postihující řadu orgánů a důležitých struktur z hlediska životních a společenských funkcí.

Anatomicky do této skupiny řadíme nádory **rtu, dutiny ústní, faryngu, laryngu, dutiny nosní a paranasálních dutin, nádory slinných žláz, neznámého primu a mukosální melanom.**

Za rizikové faktory jsou považovány: kouření, abusus alkoholu, virová onemocnění (HPV, EBV) a fyzikální faktory jako mechanická iritace, ionizující záření, sluneční záření a profesionální vlivy. Majoritně se však jedná o nádory asociované s **kouřením.**

V posledních třech dekádách je pozorován posun v incidenci – dochází k nárůstu karcinomů asociovaných s **virovou infekcí HPV** (human papilloma virus), které se liší svojí charakteristikou: vyskytují se v mladším věku, anamnesticky bez závislosti na kouření či abusu alkoholu a typickou lokalizací je orofarynx. Z hlediska etiopatogeneze se jedná o stejný karcinom jako v případě HPV asociovaného karcinomu děložního čípku u žen. Zatím není jasné, zda bude incidence HPV pozitivních nádorů ovlivněna profylaktickou vakcinací, ale možné snížení lze v budoucnu očekávat.

Histologicky je nejčastějším nádorem hlavy a krku **spinocelulární karcinom**. Pro oblast nasofaryngu je typický **nasofaryngeální karcinom**, charakteristický endemickým výskytem a asociací s EBV (Epstein-Barrové) virosou. Častý je výskyt duplicitních či multiplicitních karcinomů v oblasti horního aerodigestivního traktu. V oblasti slinných žláz se setkáváme nejčastěji s mukoepidermoidním a adenoidně cystickým karcinomem

Screening a prevence

Standardní screening tohoto onemocnění neexistuje. Jedinou prevencí je nekouřit a střídmo konzumovat alkohol. Preventivní význam očkování proti HPV zatím nebyl definován.

Klinický obraz

V časném stadiu se nádor projevuje nebolestivou, nehojící se slizniční ulcerací nebo jen dyskomfortem s pocitů cizího tělesa. Leukoplakie se považuje za prekancerosu. Typickým příznakem nádoru glottis (laryngu) je chrapot způsobený paresou rekurentního nervu. Pokročilý nádor se projevuje bolestivou rezistencí, typická je manifestace rezistence na krku (metastatický paket lymfatických uzlin). Pozdními příznaky jsou dysfagie, odynofagie, otalgie, obstrukce dutiny nosní s patologickou sekrecí, trismus, algický syndrom vyvolaný postižením příslušné anatomické oblasti, postižení nervů se sekundární paresou. Dalším příznakem je *foetor ex ore* nebo krvácení.

Diagnostika a staging

Diagnostika směřuje k přesnému stanovení TNM klasifikace, jež se napříč nádory hlavy a krku velmi podobá, ale ne zcela shoduje. Základním je **ORL vyšetření**, panendoskopie a odběr histologie, dále CT, případně MR hlavy a krku, RTG plic; CT hrudníku doplňujeme v případě lokálně pokročilého onemocnění (pravděpodobnost metastáz do plic), UZ či CT břicha indikujeme k vyloučení diseminace při plánování radikální léčby. Alternativou je PET/CT nebo PET/MR vyšetření.

Základní principy léčby podle klinických stadií

Léčba nádorů hlavy a krku je komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, histologickém nálezu, celkovém stavu pacienta (včetně stavu nutrice), přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. O způsobu léčby rozhoduje **multidisciplinární tým** složený z otorinolaryngologa, maxilofaciálního chirurga, radiačního a klinického onkologa, radiologa a dalších odborníků. Léčebný postup je volen v závislosti na klinickém stadiu:

- časná klinická stadia I a II (cca 30–40 % karcinomů): léčebnou modalitou je **chirurgie** (radikální operace) nebo **kurativní radioterapie**, obojí jako samostatná léčebná modalita, léčebné výsledky jsou srovnatelné (rozhoduje možnost radikálního výkonu, funkční a estetický výsledek, preference pacienta),
- lokálně pokročilý karcinom operabilní: kombinace obou modalit, tedy **resekce a bloková krční disekce a pooperační – adjuvantní radioterapie**, v případě přítomnosti rizikových faktorů pooperační radioterapie v kombinaci s **konkomitantní chemoterapií** (cisplatina nebo její alternativa karboplatina),
- lokálně pokročilý karcinom – orgán zachovávající postup: (bez primární operace, s cílem nemutilovat, zachovat např. larynx – hlasivky) **kurativní radiochemoterapie s cisplatinou**

či alternativně s **cetuximabem**, následně podle efektu léčby „salvage surgery“ (záchranná operace při perzistujícím tumoru) – cílem tohoto postupu je vyléčení pacienta a vyhnutí se mutilující operaci,

- lokálně pokročilý inoperabilní karcinom – **kurativní radiochemoterapie**, kombinace radioterapie a nejčastěji cisplatiny, alternativou je cetuximab,
- V případě nasofaryngeálního karcinomu **kurativní radiochemoterapie a následně adjuvantní chemoterapie 5-FU/cisplatina**.
- Paliativní chemoterapie případně cílená léčba při diseminovaném onemocnění (IV. klinickém stadiu) – založena na kombinaci cytostatik nebo monoterapii (používaná cytostatika: **5-fluorouracil (5-FU)**, **cisplatina** nebo při kontraindikaci karboplatina, v monoterapii je možno volit metotrexát, taxany, z cílených léků cetuximab).
- Léčba imunoterapií se stává standardem, ve 2. linii paliativní léčby je možno použít anti-PD-1 protilátku nivolumab a již v první linii pembrolizumab či pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií, a to u nádorů s vysokou expresí PD-L1. Očekávají se výsledky imunoterapie v kurativní indikaci.
- Velký význam v kurativní i paliativní terapii má zajištění **podpůrné léčby**, které zahrnuje péči o chrup (sanace chrupu před radioterapií i poléčebná stomatologická péče), zajištění volných dýchacích cest (zvážení tracheostomie dle indikace ORL lékaře – v případě hrozícího otoku v průběhu CHT/RT), nutriční podporu (zajištění **PEG**, NGS a enterální výživa), terapii slizniční a kožní toxicity, podpůrnou léčbu vzniklé myelosuprese (transfúze, hematopoetické růstové faktory...), analgetickou terapii (někdy s nutností přechodné podpory opiáty při slizniční a kožní toxicitě) a psychologickou podpůrnou léčbu, případně anxiolytika a antidepresiva.

Komplexní podpůrná péče je nezbytnou podmínkou k dokončení kurativní léčby.

Prognóza

Základními prognostickými faktory jsou rozsah a lokalizace tumoru, věk, PS a komorbidita, pohlaví (lepší přežití u žen), životní styl, infekce HPV (HPV asociovaný tumor orofaryngu má lepší prognózu).

Dispenzarizace

První rok ORL vyšetření á 23 měsíce, druhý rok á 3–4 měsíce, 3.–5. rok á 6–12 měsíců, nad 5 let ročně. Po radioterapii pravidelné kontroly TSH, kontroly dentice. CT nebo MR krku za 3–4 měsíce po ukončení terapie a následně je-li klinicky indikováno.

Kazuistiky

Kazuistika č. 1

65letý pacient, kuřák, s PS1, s hypertenzí a normální funkcí ledvin, u něhož byl diagnostikován tumor laryngu T3N0M0, spinocelulární karcinom, HPV negativní.

Jakou léčebnou metodu zvolíte?

Pacient léčen konkomitantní chemoradioterapií s efektem kompletní remise.

Kazuistika č. 2

50letý pacient, nekuřák, absolvent VŠ, bez závažných interkurencí, při holení si nahmatl rezistenci na krku.

Jaké vyšetření zvolíte?

Provedeno ORL včetně panendoskopie – diagnostikován karcinom kořene jazyka, HPV pozitivní, T3N1M0.

Jakou léčbu zvolíte?

Pacient léčen konkomitantní chemoradioterapií s efektem kompletní remise.

Kazuistika č. 3

Pacient 30 let, onemocnění manifestováno poruchou sluchu, pocitem zalehnutí v uších, opakované infekty HDC.

Jaké vyšetření zvolíte?

Provedeno ORL včetně panendoskopie – diagnostikován nasofaryngeální karcinom.

Jakou léčbu zvolíte?

U pacienta zahájena konkomitantní chemoradioterapie (s cisplatinou), následně adjuvantní chemoterapie s efektem kompletní remise.

Literatura

NCCN guidelines, verze 1.2021

Modrá kniha ČOS, verze 2020

Nádory jícnu a gastroesofageální junkce

Radka Obermannová, Radim Němeček

Epidemiologie

Nádory jícnu zaujímají v Evropě devatenácté místo v incidenci a šesté místo jako příčina smrti na nádorové onemocnění. Podle údajů SVOD z roku 2018 incidence v současné době stagnuje, ročně onemocní cca 720 pacientů (tj. 6,78/100 000 obyvatel). V 75 % se vyskytují u mužů, incidence narůstá s věkem a dosahuje maxima v sedmé dekádě života. Nejčastějším histologickým typem je dlaždicobuněčný (spinocelulární) karcinom (SCC) a adenokarcinom (AC). Zprvu nízká incidence adenokarcinomu poslední dobou v některých zemích výrazně narůstá a překonává v incidenci dříve častější spinocelulární karcinom (vliv s obezitou spojeného Barretova jícnu).

Rizikové faktory

Známými rizikovými faktory SCC jsou kouření a vysoká spotřeba alkoholu, u SCC se kromě toho udává vyšší riziko v souvislosti s pitím horkých nápojů, u adenokarcinomu je naopak riziko shodné s podmínkami vedoucími k vzniku Barrettova jícnu; tedy refluxní chorobou jícnu a nadváhou. Duplicitními malignitami mohou být karcinom hlavy a krku a karcinom plic.

Screening a prevence

Rutiní screening se u nádoru jícnu neprovádí.

Klinický obraz

Onemocnění se obvykle manifestuje dysfagií či odynofagií, zvracením, anorexií, váhovým úbytkem a malnutricí. U lokálně pokročilého onemocnění může dojít k tracheo-ezofageální píštěli, případně aspiraci. Pokročilé onemocnění se projevuje lokálními i systémovými příznaky (febrilie, bolesti při diseminaci v dutině břišní či skeletu, případně ikterus při postižení jater a žlučových cest). Často je sdruženo s jinými chronickými chorobami, jako jsou ischemická choroba srdeční, hypertenze, diabetes, hepatopatie, které následně komplikují radikální záměr léčby.

Diagnostika a staging

Základním vyšetřením je provedení gastroezofagogoskopie s odběrem vzorku k histologickému vyšetření. Endoskopická sonografie slouží k upřesnění stagingu, stanovení TNM klasifikace, zejména T (hloubka

invaze) a N (postižení regionálních uzlin), standardem je CT hrudníku a břicha, případně provedení PET/CT k vyloučení vzdálené diseminace při plánování radikálního chirurgického výkonu.

Staging se popisuje TNM klasifikací:

stadium I: karcinom postihující pouze sliznici,

stadium II: karcinom invaduje přes svalovinu či postihuje max. 1–2 spádové lymfatické uzliny,

stadium III: nádor postihuje okolní struktury a mnohočetně spádové lymfatické uzliny,

stadium IV: metastatické onemocnění.

Základní principy léčby podle klinických stadií

Stadium I

Časný karcinom může být řešen endoskopicky – endoskopickou mukozální resekcí (EMR) nebo endoskopickou submukózní disekcí (ESD), či chirurgicky. Nádory invadující hlouběji do sliznice a nádory s vyšším gradem se operují stejně jako v případě II. klinického stadia.

Stadium II–III

Pětileté přežití pacientů těchto klinických stadií je při použití jedné léčebné modality nižší než 20 %, proto je preferována komplexní multimodální léčba lokálně pokročilého karcinomu jícnu. Proximální nádory jícnu (cervikální oblast) jsou zpravidla léčeny definitivní konkomitantní chemoradioterapií. Důvodem je problematická operabilita v této lokalizaci. Základem léčby u operabilního stadia nádorů středního a distálního jícnu je předoperační konkomitantní chemoradioterapie, nejčastěji na bázi 5-fluorouracilu a platinového derivátu, případně taxanu a platinového derivátu. V případě horšího klinického stavu pacienta či limitujících komorbidit je tento postup definitivní (bez operace) nebo lze uplatnit tzv. „salvage“ strategii, tedy operovat až v případě lokoregionální progresse nádoru po primární chemoradioterapii. Alternativní léčebnou metodou u adenokarcinomu gastroezofageální junkce je perioperační chemoterapie (viz karcinom žaludku). Checkpoint inhibitory (imunoterapie) jsou efektivní v adjuvantním podání po komplexní léčbě chemoradioterapií a operací.

Stadium IV

Pacienti s metastatickým onemocněním jsou dle klinického stavu léčeni paliativní chemoterapií, případně pouze nejlepší podpůrnou léčbou. Paliativní chemoterapie je založena na aplikaci 5-fluorouracilu a platinového derivátu. U adenokarcinomu stanovujeme overexpresi/amplifikaci HER2 a při její pozitivitě přidáváme k chemoterapii monoklonální protilátku proti HER2 trastuzumab, která

významně prodlužuje přežití léčených pacientů. Z dalších cytostatik můžeme použít taxany a irinotekan, z cílené léčby pak ve druhé linii protilátku proti VEGFR2 ramucirumab. Checkpoint inhibitory (imunoterapie) prodlužují přežití i u metastatického onemocnění.

Podpůrná a paliativní léčba, zahrnující zejména nutriční intervenci a analgetickou terapii, je standardní součástí péče o pacienty všech klinických stadií. Standardním výkonem k zajištění výživy je provedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) případně operační zavedení nutritivní jejunostomie nebo endoskopická implantace jícnového stentu. Pokud se však plánuje radikální resekce jícnu, je zavedení PEG kontraindikováno, neboť brání chirurgům v provedení tubulizace žaludku a následném vytvoření neojícnu.

Prognóza podle klinických stadií

Pouze pacienti s časným karcinomem jícnu mají po operaci šanci na dlouhodobé přežití. 5leté přežití lokoregionálně pokročilého karcinomu je však stále nízké – pohybuje se v rozmezí 5–30 %. Důvodem je samotná anatomická lokalizace jícnu, která komplikuje provedení radikální operace, dále pak často vyšší věk v době diagnózy, četné komorbidity limitující provedení náročné operace a vysoká pooperační morbidita.

Dispenzarizace (follow up)

Anamnéza a fyzikální vyšetření každých 3–6 měsíců po dobu 1–2 let, následně po 6 měsících po dobu 3–5 let, dále 1× ročně. Laboratorní odběry, zobrazovací metody a gastrokopické vyšetření se provádí, jsou-li klinicky indikovány.

Kazuistika

74letý pacient s anamnézou kouření 20 cigaret po dobu 24 let, abusus 1–2 piva denně, 170 cm, 85 kg, Anamnesticky – ICHS bez syndromu anginy pectoris, hypertenze; vyšetřen pro dysfagické potíže trvající cca 3 měsíce – subjektivně udával pocit váznutí sousta ve střední třetině jícnu, občas zvracení, váhový úbytek 6 kg/3 měsíce.

Jaké vyšetření je indikováno?

Diagnostika – GFS s nálezem tumoru střední třetiny jícnu, histologicky spinocelulární karcinom G3, dle endosonografie T3N1, dle doplněného PET/CT bez nálezu vzdálené diseminace.

Jaký bude léčebný postup?

Léčba – Indikována neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, následně radikální resekce (dvoudutinový výkon), poté follow up.

Komplikace – pooperační absces v dutině břišní s nutností perkutánní drenáže, délka hospitalizace 35 dní, postprandiální syndrom, refluxní choroba.

Literatura

Modrá kniha České onkologické společnosti, dostupná na WWW, <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, vision 1.2021, dostupný:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

Lordick F, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 24 (Supplement 6): vi5, dostupný na <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw329>

TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. verze, 2011.

DUŠEK L., MUŽÍK J., KUBÁSEK M., et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-7-02]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861.

Nádory žaludku

Radka Obermannová, Radim Němeček

Epidemiologie a histopatologie

Celosvětově je karcinom žaludku čtvrtým nejčastějším nádorem. Dle údajů SVOD onemocní v ČR ročně cca 1300 lidí (incidence 13/100 000 obyvatel), častěji jsou postiženi muži. Typickou věkovou skupinou jsou pacienti ve věku 70–80 let. Zatímco v asijských zemích je incidence velmi vysoká, ve vyspělých západních zemích setrvale klesá. Z anatomického hlediska však u západní populace výrazně narůstá výskyt prognosticky méně příznivých nádorů v oblasti gastroezofageální junkce a difuzních karcinomů.

Nejčastějším histologickým typem je adenokarcinom. Diferenciálně diagnosticky je nutno vyloučit lymfom (MALT), neuroendokrinní karcinom, adenoakantom, GIST (gastrointestinální stromální tumor) a spinocelulární karcinom. Adenokarcinom se dle Laurénovy klasifikace rozděluje na intestinální karcinom s lepší prognózou a difuzní karcinom s výrazně kratším přežitím (dle WHO klasifikace z r. 2010 je rovněž označován jako špatně kohezivní karcinom).

Rizikové faktory

Rizikovými faktory pro vznik karcinomu žaludku je vysoký příjem soli (konzervace potravin, uzení), kouření, abusus alkoholu (non-kardiální tumory), nízký obsah ovoce a zeleniny, vysoký obsah nitrátů ve stravě a mužské pohlaví. Z genetických faktorů je nejvýznamnější autozomálně dominantní onemocnění, jehož příčinou je mutace genu pro E-Cadherin (CDH1) vedoucí k hereditárnímu difúznímu karcinomu s výskytem ve věku pod 50 let. Etiologicky souvisí karcinom žaludku s chronickou atrofickou gastritidou, infekcí *Helicobacter pylori* a EBV.

Screening a prevence

Standardní screening se v západních zemích rutinně neprovádí. Kouření zvyšuje riziko, dalším důležitým rizikovým faktorem je infekce *Helicobacter pylori* (HP). Eradikace HP redukuje riziko vzniku karcinomu žaludku.

Klinický obraz

Symptomatologie karcinomu žaludku se shoduje s příznaky vředové choroby gastroduodena. Časným příznakem je pocit plnosti po jídle, dyspepsie horního typu, bolesti epigastria, trvalá pyróza, nauzea,

zvracení, váhový úbytek a únava. Při krvácení pak hemateméza, meléna a anémie. Diseminace v dutině břišní se může manifestovat ileózním stavem.

Diagnostika a staging

Suverénní diagnostickou metodou je gastroskopie, která umožní i odběr materiálu k histologickému a molekulárnímu vyšetření. Endosonograficky se stanovuje hloubka invaze a postižení spádových lymfatických uzlin. Standardní je CT hrudníku a břicha, případně PET/CT k vyloučení diseminace. V případě difúzního karcinomu může být PET vyšetření nepřínosné; není proto rutinní součástí diagnostiky. Stagingová laparoskopie umožní vyloučení diseminace v dutině břišní, ale na většině pracovišť není standardní součástí diagnostického postupu. Staging se popisuje TNM klasifikací (viz nádory jícnu).

Základní principy léčby podle klinických stadií

Stadium Tis a T1 může být léčeno endoskopicky – endoskopickou mukozální resekcí (EMR), resp. endoskopickou submukosní disekcí (ESD), či chirurgicky.

V případě lokálně pokročilého onemocnění (T2–4, N1–3) jsou v zásadě možné tři postupy:

- perioperační chemoterapie (chemoterapie – operace – chemoterapie) – preferovaný postup v Evropě a v USA (režim FLOT = fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina, docetaxel),
- radikální resekce žaludku s lymfadenektomií, následovaná adjuvantní chemoterapií – preferovaný postup v Asii,
- radikální operace následovaná adjuvantní chemo-radioterapií – alternativní postup k perioperační chemoterapii, preferovaný postup v USA (vedle perioperační chemoterapie).

Metastatické onemocnění (M1) je léčeno paliativní chemoterapií, případně cílenou léčbou. Z cytostatik používáme 5-fluorouracil, platinové deriváty (cisplatinu a oxaliplatinu), případně taxany či irinotekan. Z cílených léků stejně jako u adenokarcinomu jícnu v případě overexprese/amplifikace HER2 přidáváme monoklonální protilátku trastuzumab, ve druhé linii léčby protilátku proti VEGFR2 ramucirumab. Standardní součástí léčby jakéhokoliv klinického stadia je paliativní a podpůrná terapie s důrazem na dostatečnou nutrici (implantace stentu, výživová jejunostomie, případně zavedení nazojejunální sondy k zajištění enterální výživy). Pacienti po totální gastrektomii musí být suplementováni vitaminem B12.

Checkpoint inhibitory jsou součástí paliativní léčby metastatického onemocnění u vybraných skupin pacientů.

Prognóza

Pacienti I. klinického stadia mají vysokou pravděpodobnost vyléčení a až 50 % pacientů s lokálně pokročilým onemocněním dosáhne díky komplexní onkologické péči pětiletého přežití. V případě metastatického onemocnění se průměrná délka života pohybuje v rozmezí 8–16 měsíců.

Dispenzarizace (follow up)

Stejný postup jako u nádorů jícnu.

Kazuistika

Anamnesticky: 59letý pacient, nekuřák, bez komorbidit (vyjma vředové choroby gastroduodena) udává 4měsíční dyspepsie horního typu, váhový úbytek 4 kg/6 měsíců.

Jaké vyšetření je zásadní?

Diagnostika: Gastroskopie prokázala karcinom v oblasti kardie. Bylo doplněno endosonografické vyšetření a CT. Diagnóza: adenokarcinom kardie G2 T3N1M0.

Jaký bude postup léčby?

Léčba – byla zvolena perioperační chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu a cisplatiny, během operace diagnostikováno metastatické postižení peritonea, záměr léčby změněn na paliativní.

Jaké molekulární vyšetření by mělo být provedeno?

Bylo provedeno vyšetření HER2 s overexpresí 3+ a pacient zahájil paliativní chemoterapii v kombinaci trastuzumabem. Léčba byla efektivní po dobu 12 měsíců.

Literatura

Modrá kniha České onkologické společnosti, dostupná na WWW, <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric cancer, version 1.2021 dostupný z [www: http://www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Smyth EC, et al.: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 27, Issue suppl_5, 1 September 2016, Pages v38–v49, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>

TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. verze, 2011.

DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUĐÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-7-02]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861.

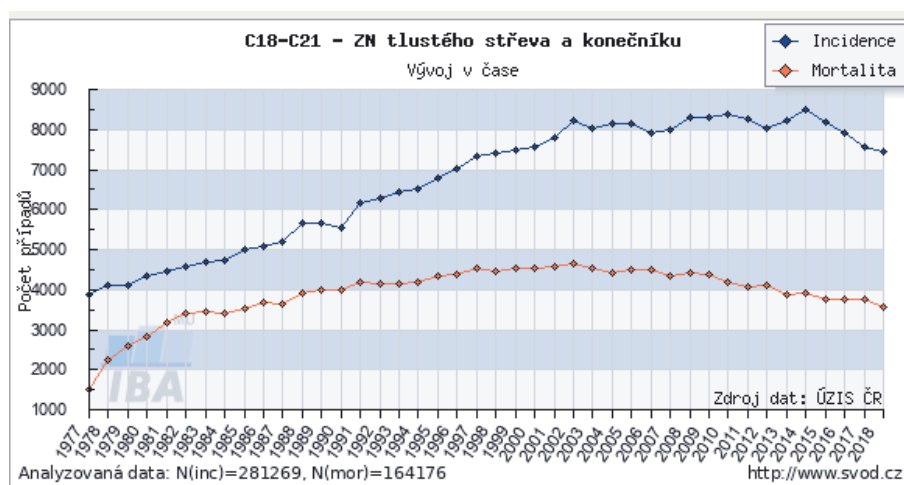
Karcinom tlustého střeva a konečníku

Igor Kiss, Ilona Kocáková, Pavel Šlampa

Epidemiologie

Karcinomy tlustého střeva a konečníku (KRK) jsou nejčastější nádory trávicího traktu a patří celosvětově mezi malignity nejčastější. Každoročně je v České republice diagnostikováno přes 7000 nových pacientů a kolem 3500 pacientů v jeho důsledku umírá – viz obr. č. 1. V posledních letech klesá především díky screeningovému programu incidence i mortalita a ČR tak již není u tohoto onemocnění na špici.

Obr. č. 1 Incidence a mortalita KRK



Etiologie

Kolorektální karcinom lze rozdělit na sporadický a hereditární.

Sporadický karcinom

Sporadický karcinom tvoří 80–90 % případů. Nemá vazbu na konkrétní dědičnou genetickou změnu, ale vzniká v důsledku postupné akumulace mutací. Incidence narůstá s věkem. Jednoznačně negativní vliv má vysoký kalorický příjem spojený s obezitou, nadměrný příjem živočišných tuků, červeného masa a uzenin. Riziko zvyšuje častá úprava masa smažením a pečením. Nádor konečníku se častěji vyskytuje u pivařů. Chronická zánětlivá onemocnění střeva (ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc) rovněž zvyšují riziko onemocnění KRK.

Mezi protektivní faktory patří tělesný pohyb, vyšší zastoupení rostlinných potravin (zejména zeleniny) v jídelníčku, příjem stravy s dostatečným obsahem vápníku a vitamínu D, kyseliny listové, vitamínu C, beta karotenu a selenu.

Hereditární formy kolorektálního karcinomu

Syndrom familiární adenomatózní polypózy (FAP) tvoří 1–2 % všech KRK a je charakteristický stovkami až tisíci polypů v tlustém střevě se 100% rizikem malignizace v průběhu života. Je to autosomálně dominantně dědičné onemocnění spojené s mutací genu APC, který patří mezi nádorově supresorové geny. Variantou FAP je **Gardnerův syndrom** charakterizovaný familiární adenomatózní polypózou s řadou extrakolických projevů (osteomy, podkožní fibromy). Polypy u **Peutz-Jeghersova syndromu** jsou tvořeny hamartomy. Také v tomto případě je vysoké riziko vzniku karcinomu, charakteristická je pigmentace oblastí přechodu sliznice a kůže (víčka, rty, nosní křídla).

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), neboli Lynchův syndrom, je autosomálně dominantně dědičné onemocnění dané vrozenou mutací genů regulujících opravu DNA (*mismatch repair genů, MMR*). Pokud tyto geny nefungují, dochází k mutacím v dalších genech a vzniká tak nestabilita genomu s tendencí ke kumulaci dalších mutací. Tento stav se označuje jako **mikrosatelitová instabilita (MSI)**. 90 % HNPCC je způsobeno mutacemi v MMR genech MLH1 a MSH2.

Klinické příznaky

Klinická manifestace kolorektálního karcinomu závisí na lokalizaci a rozsahu onemocnění. V pravé polovině tlustého střeva dochází k projevům střevní obstrukce jen vzácně. Nádory této oblasti se projevují především postupnou anemizací se známkami hypochromní anémie. V levé polovině tračníku ovlivňují karcinomy (vzhledem k tužší konzistenci stolice) průchodnost střeva, vedou ke změnám defekačního stereotypu a následně až k obstrukci se vznikem (sub)ileosního stavu. Hlavními příznaky nádorů rekta jsou krvácení, přítomnost hlenu ve stolici a tenezmy (časté a bolestivé nutkání na stolici způsobené infiltrací nervů stěny rektální ampuly prorůstajícím nádorem). Krvácení do stolice provází nádory všech oblastí tlustého střeva. U pokročilých nádorů všech lokalizací dochází pak ke ztrátě váhy a malnutrici.

Nádory colon a rektosigmoideálního spojení (C18, C19) se v několika směrech odlišují od nádorů rekta (C20). Nádory tračníku mají větší tendenci k metastazování, nádory rekta naopak k lokálnímu šíření; také v léčbě je několik rozdílů (použití radioterapie u karcinomu rekta).

Screening kolorektálního karcinomu v ČR (www.kolorektum.cz)

Screening kolorektálního karcinomu byl v ČR zahájen v roce 2009. Na screeningové vyšetření karcinomu kolorekta má právo každý asymptomatický muž či žena starší 50 let a zahrnuje test na okultní krvácení do stolice nebo screeningovou kolonoskopii. Jedinci zahrnutí do programu nesmějí splňovat kritéria vysokorizikových skupin pro karcinom kolorekta. Pro osoby s pozitivní osobní či rodinnou anamnézou

KRK jsou vypracovány podrobné dispenzární programy, které se liší dle stupně rizika onemocnění. Screening KRK je realizován prostřednictvím praktických lékařů, v případě žen navíc i registrujícími gynekology (podrobněji viz kapitola č. 2 Prevence a screening).

Diagnostické metody a staging

Fyzikální vyšetření musí vždy zahrnovat vyšetření per rectum. U nádorů rekta můžeme tímto způsobem posoudit jejich lokalizaci a fixaci k okolí. Při kolonoskopii je nádor vizualizován, přesně lokalizován a je možný odběr biopsie k histologické verifikaci. Vyšetření musí být celý tračník až do céka. Lze tak zachytit duplicitní karcinom ve stěně tlustého střeva, ale také rizikové polypy, které by měly být už při kolonoskopii nebo následně peroperačně odstraněny. Další možností vyšetření lumen tlustého střeva je CT kolonografie (tzv. virtuální kolonoskopie). Využívá počítačové tomografie k vytváření počítačově rekonstruovaných obrazů připomínajících endoskopický obraz. Lokální rozsah nádorů rekta zjistíme rektoskopií v kombinaci s MR pánve a/nebo transrektální endosonografií. K diagnostice vzdálených metastáz a posouzení stavu uzlin by mělo být standardem provedení předoperačního CT vyšetření břicha a pánve a CT nebo alespoň RTG plic zaměřené na zjištění plicních metastáz. Laboratorně je sledován CEA jako hlavní a CA 19-9 jako vedlejší nádorový marker. V případě nejasných nálezů je vhodné vyšetření PET/CT.

TNM klasifikace

Výstupem TNM klasifikace je zařazení pacientů do jednotlivých klinických stadií se specifickou léčbou a prognózou onemocnění. Pacient může být zařazen do jednoho z následujících klinických stadií:

- **stadium I:** nádor omezen pouze na sliznici (T1) nebo svalovou vrstvu (T2) stěny střeva (rekta),
- **stadium II:** nádor invaduje skrze stěnu střeva (T3–4), bez přítomnosti metastáz v lymfatických uzlinách,
- **stadium III:** přítomny metastázy v lymfatických uzlinách (N1 a více),
- **stadium IV:** přítomny vzdálené metastázy (M1).

Pro volbu léčby ve IV. klinickém stadiu je nutné znát některé prediktivní molekulární markery, které vyšetřujeme z nádorové tkáně. Tyto markery predikují účinnost některých typů protinádorových léků. Patří sem onkogeny RAS a BRAF a také vyšetření stavu mikrosatelitové instability (MSI-H), resp. defektu proteinů MMR (mismatch repair). Pojmy MSI-H i dMMR popisují stejný biologický stav měřený různými metodami.

Léčba

Před zahájením léčby kolorektálního karcinomu je nutné stanovení rozsahu onemocnění a stanovení klinického stadia (staging). Radikální chirurgická resekce je jedinou metodou vedoucí k vyléčení pacientů. Chemoterapie či cílená (biologická) léčba je modalitou s cílem dosažení operability původně inoperabilního onemocnění (neoadjuvantní indikace), snížení rizika pooperační recidivy onemocnění (adjuvance) nebo prodloužení života se zachováním nebo zvýšením jeho kvality (paliativní indikace).

Lokalizované časně stadium onemocnění (stadium I) – jen chirurgická resekce (pravostranná či levostranná hemikolektomie, u nádorů rekta nízká přední resekce rekta nebo – v případě infiltrace svěračů – abdominoperineální amputace dle Milese s vyvedením terminální sigmoideostomie. Součástí radikálního chirurgického výkonu je adekvátní lymfadenektomie s odstraněním minimálně 12 spádových lymfatických uzlin).

Lokálně pokročilé onemocnění (stadium II a III) – chirurgická resekce následovaná zajišťovací (adjuvantní) chemoterapií na bázi 5-fluorouracilu (5-FU) nebo jeho perorálního analoga capecitabinu, u pacientů stadia III v kombinaci s oxaliplatinou. V případě nádorů rekta je algoritmus složitější. Jde o kombinaci předoperační radioterapie a chemoterapie, (pokud je ozařování současně s chemoterapií, hovoříme o konkomitantní chemoradioterapii). V krátkém odstupu následuje chirurgická resekce a případně pooperační zajišťovací chemoterapie.

Metastatické onemocnění (stadium IV) – je indikována systémová paliativní chemoterapie na bázi 5-FU v kombinaci s oxaliplatinou (režim FOLFOX) nebo irinotekanem (režim FOLFIRI). Zlepšení výsledků lze dosáhnout přidáním tzv. cílené (biologické) léčby monoklonálními protilátkami proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (VEGF – bevacizumab nebo aflibercept) nebo proti epidermálnímu růstovému faktoru (EGFR – cetuximab nebo panitumumab). Před léčbou cetuximabem či panitumumabem je nutné pomocí molekulární analýzy vyloučit přítomnost mutace genu RAS, která je zodpovědná za rezistenci k anti-EGFR terapii. Mutace onkogenu RAS (KRAS či NRAS, přítomná u 50 % pacientů) vede k produkci trvala aktivní kinázy RAS, která posílá stimulační signál směrem k jádru nádorové buňky bez ohledu na zablokování receptoru EGFR monoklonální protilátkou. U pacientů s mutací BRAF lze podat inhibitor BRAF. U pacientů s defektem MMR, resp. s průkazem MSI-H má výborný účinek imunoterapie, ale to se týká jen cca 5 % pacientů.

Rozlišujeme následující situace:

- **Primárně radikálně resekabilní metastatické onemocnění** – u těchto pacientů je možné iniciálně metastázy (většinou jaterní) resekovat a následně podat pooperační systémovou adjuvantní chemoterapii nebo lze v rámci konceptu perioperační chemoterapie aplikovat

2–3 měsíce systémové chemoterapie a následně po resekci pokračovat dalšími 3 měsíci chemoterapie. V těchto případech není cílená (biologická) léčba indikována. Dlouhodobé výsledky podporují koncept perioperační chemoterapie.

- **Potenciálně resekabilní metastatické onemocnění** – metastáza je velká, je snaha ji před operací protinádorovými léky zmenšit a umožnit následnou kurativní resekci. Standardně se používají dvojkombinace cytostatik na bázi buď irinotekanu nebo oxaliplatiny (vždy s 5-FU), z biologické léčby pak bevacizumab nebo léčba EGFR inhibitory (cetuximab nebo panitumumab). **Indikace EGFR inhibitorů je podmíněna vyloučením mutace RAS**, tj. je indiována pouze u pacientů s nemutovaným RAS (tzv. wild type RAS, viz výše).
- **Neresekabilní metastatické onemocnění** – pokud jsou metastázy inoperabilní nebo pacient není schopen operace, je indikována paliativní systémová léčba. Používáme stejné režimy, které jsou zmíněny v předchozím odstavci.

Zhodnocení operability, stejně jako stanovení algoritmu léčby u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým kolorektálním karcinomem musí probíhat v rámci úzké mezioborové spolupráce (tzv. **mezioborové indikační komise**). Kromě radikální resekce metastáz (která má vždy přednost) lze zvážit i možnosti lokálních intervenčních metod, mezi které řadíme lokálně ablativní techniky (radiofrekvenční či mikrovlnnou ablací, kryoablaci anebo alkoholizaci metastáz), transarteriální chemoembolizaci (TACE), lokální intraarteriální chemoterapii nebo v poslední době stále populárnější stereotaktickou radioterapii.

Prognóza onemocnění

Prognóza pacientů koreluje s klinickým stadiem onemocnění. 5leté přežití je udáváno u pacientů ve stadiu I a II okolo 90 % a ve stadiu III 70 %. Ve stadiu IV s resekabilním oligometastatickým onemocněním je udáváno 5leté přežití v rozmezí 40–50 %, u pacientů s neresekabilním metastatickým onemocněním při současné léčbě chemoterapií s nebo bez cílené (biologické) léčby se popisuje medián přežití 24–30 měsíců. Odhadované přežití u pacientů indikovaných pouze k symptomatické terapii činí 5–6 měsíců.

Dispenzarizace (follow-up) k detekci recidivy onemocnění

- Kolonoskopie v prvním roce a následně každých 3–5 let k podchycení polypů či lokální recidivy onemocnění.
- CT hrudníku a břicha pro vysoce rizikové pacienty první 3 roky 1× ročně.
- RTG plic jednou ročně po dobu 5 let.

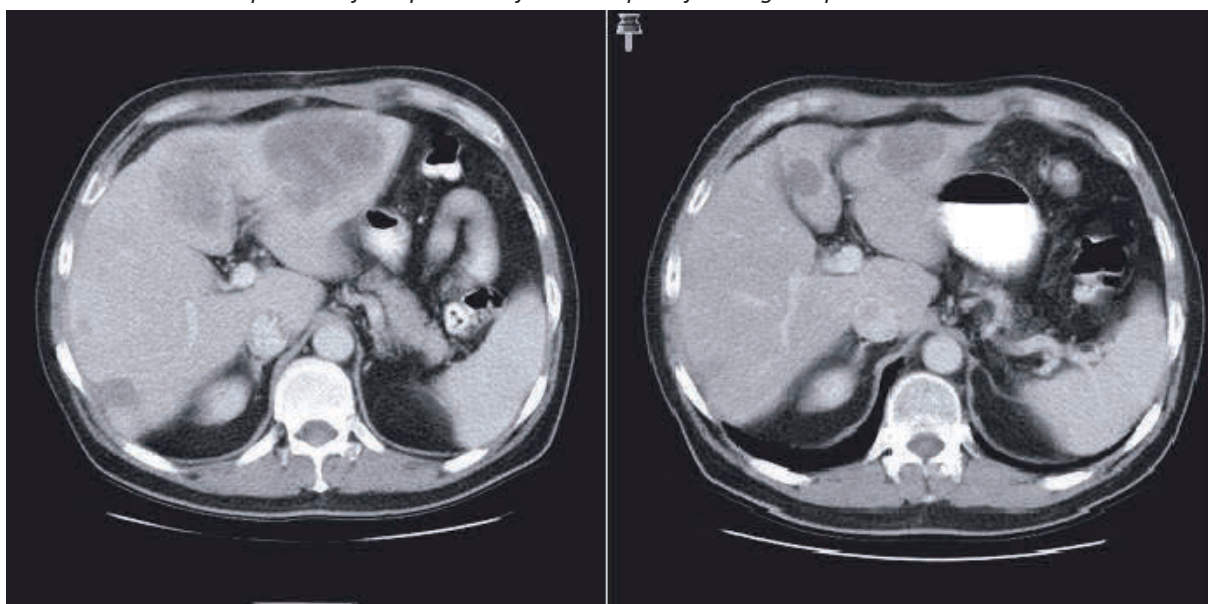
- Nádorový marker CEA každých 3–6 měsíců po dobu 3 let, následně každých 6–12 měsíců 4. a 5. rok, pokud byla hodnota před léčbou zvýšena.

Kazuistiky

Kazuistika č. 1

Muž ve věku 55 let navštěvuje svého praktického lékaře pro tři měsíce trvající bolesti břicha lokalizované do pravého podžebří provázené pocitem plnosti a nepravidelnou stolicí, intermitentně s příměsí krve. Při klinickém vyšetření je evidentní hepatomegalie, ultrazvukové vyšetření břicha dokumentuje ložiska na játrech charakteru metastáz. Následně provedené kolonoskopické vyšetření prokazuje semicirkulární nestenozující tumorózní infiltraci colon descendens. Z biopsie je verifikován tubulární adenokarcinom G2, nemutovaný RAS. Pacient je konzultován na onkologickém pracovišti. Je doplněno CT vyšetření břicha popisující mnohočetná ložiska v levém laloku jaterním a dvě metastázy vpravo. Rtg plic je negativní, hodnota CEA zvýšená. Výkonnostní stav pacienta je i přes značný rozsah onemocnění dobrý. Vzhledem k tomu, že nehrozí riziko střevní obstrukce je indikována paliativní chemoterapie (kombinace 5-fluorouracil, oxaliplatina) s biologickou léčbou panitumumab (monoklonální anti-EGFR protilátka). V průběhu léčby dochází k ústupu symptomů, regresi hepatomegalie, poklesu CEA. Po 3 měsících léčby je na kontrolním CT vyšetření prokázána výrazná regrese meta postižení (obr. č. 1, 2). Z nežádoucích účinků chemoterapie je zaznamenána periferní neuropatie oxaliplatiny a kožní toxicita panitumumabu (obr. č. 2 a 3).

Obr. č. 2 Metastatické postižení jater před zahájením terapie a jeho regrese po léčbě



Obr. č. 3 Makulopapulózní exantém při podávání panitunumabu



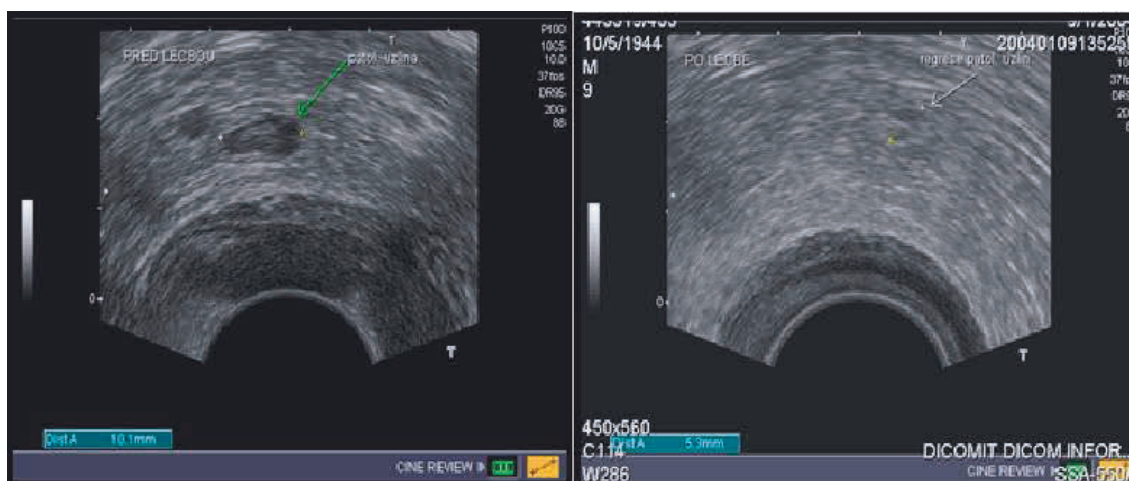
Kazuistika č. 2

58letá žena bez závažných komorbidit je odeslána ke kolonoskopickému vyšetření pro krvácení z konečníku a tenezmy. Při vyšetření je patrná tumorózní infiltrace v 7 cm od anokutánní linie, tato je prostupná pro endoskop, ostatní nález až do céka je bez patologie. Z biopsie je verifikován adenokarcinom. V rámci lokálního stagingu je provedena magnetická rezonance (MR) a transrektální ultrazvuk (TRUS), jsou patrný pararektálně patologické lymfatické uzliny. CT vyšetření plic, břicha a pánve neprokazuje vzdálenou diseminaci.

S cílem zmenšení nádoru je indikována předoperační radioterapie na oblast tumoru a regionálních lymfatických uzlin v konkomitanci s chemoterapií (capecitabin = prodrug 5-FU v tabletové formě).

Po ukončení této 5týdenní ambulantní léčby je provedeno kontrolní CT vyšetření a TRUS (obr. č. 4 a 5). Je konstatována výrazná regrese nálezu, která umožňuje provést sfinkter-záchovnou operaci. V rozstřiženém resekátu je z původně lokálně pokročilého nádoru patrné jen fibrotické reziduum (obr. č. 7). Patologem je popsána kompletní remise onemocnění bez detekce viabilních nádorových buněk (typ T0, N0), v tomto případě tedy není nutná adjuvantní chemoterapie a pacient může být dále pouze sledován.

Obr. č. 4 RUS rekta před léčbou (lokálně pokročilý karcinom rekta s patologickou regionální lymfatickou uzlinou) a po léčbě (patrná uzlina normální echostruktury)



Obr. č. 5 Po chemoradioterapii patrné fibrotické reziduum v místě původně lokálně pokročilého nádoru konečníku



Karcinom anu

Igor Kiss, Radim Němeček, Ilona Kocáková, Pavel Šlampa

Epidemiologie

Karcinom anu představuje 1–2 % všech malignit gastrointestinálního traktu. Vyskytuje se nejčastěji ve věku nad 50 let. Podle vztahu k linea dentata se karcinom anu anatomicky dělí na karcinom análního okraje a na karcinom análního kanálu.

Etiologie

V etiologii se uplatňuje vliv herpetických virů (HSV-2), **papilomavirů (HPV-16, 18)**, viru HIV, imunosuprese po orgánové transplantaci a po radioterapii na oblast pánve, chronická perianální onemocnění (anální fistuly a fisury), condylomata acuminata, intraepiteliální anální neoplazie, karcinom in situ, morbus Bowen, morbus Paget, u mužů homosexuální orientace, u žen byla nalezena signifikantní souvislost se zkušeností análního pohlavního styku do 30 let věku (nad 30 let již nesignifikantní), předchozí léčba cervikální neoplazie, anamnéza pohlavně přenosného onemocnění u partnera (gonorea, syphilis, herpes genitalis, condylomata acuminata). Důležitou roli v patogenezi karcinomu anu může hrát snížení aktivity p53 (onkoprotein E6, který je produkován virem HPV, inaktivuje antionkogen p53). Prokázaným rizikovým faktorem je také kouření cigaret.

Nejčastěji se vyskytuje **spinocelulární karcinom** (skvamózní karcinom), který tvoří 70 % všech análních karcinomů, dále kloakogenní karcinom (basaloid) tvořící 20–25 % všech análních karcinomů a mukoepidermoidní karcinom. Mezi vzácné typy nádorů patří: basaliom, adenokarcinom, melanom (3 %) a malobuněčný karcinom, lymfom a Kaposiho sarkom (často v souvislosti s AIDS), nediferencovaný karcinom a karcinoid.

Klinické příznaky

V klinickém obraze dominují obdobné symptomy jako v případě nádorů rektu: krvácení z konečníku, bolestivé ulcerace, anální dyskomfort, inkontinence, pruritus, známky lokální expanze nádoru do měkkých tkání pánve. Karcinom anu se vyznačuje časným lymfogenním metastazováním do regionálních lymfatických uzlin (třísla). Hematogenní diseminace je u tohoto nádorového onemocnění vzácnější. Metastatické postižení do jater se popisuje v 5–8 %, do plic ve 2–4 % a do kostí ve 2 %.

Diagnostické metody a staging

Mezi základní vyšetřovací metody patří vedle klinického vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření včetně vyšetření per rectum, u žen gynekologické vyšetření) především histologické vyšetření z každé suspektní afekce v oblasti anorekta, UZ vyšetření tříselných uzlin, anoskopie, transrektální sonografie (TRUS), RTG plic, CT břicha a pánve (event. MR), biochemické a hematologické vyšetření. Pro sledování dynamiky onemocnění můžeme sledovat hodnoty onkomarkeru SCC.

Prognostické faktory:

- klinické stadium (u nádorů T1 a T2 je udáváno 5leté přežití více než 80 %),
- stav regionálních lymfatických uzlin (5leté přežití u nemocných s pozitivními uzlinami je 40 %, v případě negativních uzlin je 100 %),
- grading (low grade nádory mají 5leté přežití více než 75 %),
- pohlaví (ženy mají příznivější prognózu),
- lokalizace nádoru (karcinom análního okraje znamená také příznivější prognózu),
- histologie (kloakogenní karcinom má lepší prognózu než skvamózní karcinom),
- dávka radioterapie na oblast tumoru a regionálních lymfatických uzlin.

Léčebná strategie

Před zavedením standardní konkomitantní chemoradioterapie bylo 90 % pacientů se spinocelulárním nádorem anu léčeno mutilující abdominoperineální amputací anorekta vedoucí k trvalé stomii. 5leté přežití po radikální abdominoperineální amputaci anorekta se udává u 40–75 % pacientů v závislosti na klinickém stadiu onemocnění. V současné době je v moderní onkologii metodou primární volby léčby spinocelulárních karcinomů anální oblasti (T2–T4, eventuálně i u T1) **konkomitantní chemoradioterapie** (5-fluorouracil, nebo capecitabin + mitomycin C nebo cisplatina). Většinou zachovává v přijatelné míře funkci svěrače (asi u 80 procent pacientů) a má srovnatelné výsledky s radikálním chirurgickým postupem. 5leté přežití po chemoradioterapii se popisuje v závislosti na klinickém stadiu onemocnění u 32–90 %. Při recidivě nádoru anu po aplikaci konkomitantní chemoradioterapie nebo jeho perzistenci lze v indikovaných případech provést abdominoperineální resekci (salvage terapie). Chirurgický výkon – excize – může být preferován pouze u velmi malých lézí karcinomu anu (velikostí 1–2 cm), které jsou povrchové a neinfiltrují svěrač (především Tis).

Léčba v případě análních adenokarcinomů je obdobná jako léčba adenokarcinomů rekta, je založená na abdominoperineální resekci s předoperační nebo pooperační radioterapií, případně chemoradioterapií.

Samostatnou radioterapii lze indikovat spíše výjimečně u pacientů, jejichž celkový stav nedovoluje podat chemoterapii. Jedná se o starší pacienty nebo HIV-pozitivní pacienty ve stadiu AIDS, u kterých je očekávána nižší tolerance ke kombinované léčbě.

Nežádoucí účinky konkomitantní chemoradioterapie

Systémová akutní toxicita se týká především hematopoézy (leukopenie, trombocytopenie, anémie). Lokální toxicita gastrointestinální (subjektivně průjemy, křečovitě bolesti, proktitida, tenesmy, krvavý a hlenovitý výtok). Dysurické obtíže udává asi 10–15 % pacientů po ozařování pánve (postradiační cystitida). Pravidlem je toxicita kožní, týkající se zejména kůže v oblasti kožních záhybů (inguiny, oblast genitálu, intergluteální rýha). Vysoká toxicita léčby vyžaduje samozřejmě adekvátní podpůrnou léčbu.

Dispenzarizace (follow-up) k detekci recidivy onemocnění

- Pacienti, kteří dosáhli kompletní remise by měli být sledováni každých 3–6 měsíců po dobu prvních 2 let a následně každých 6–12 měsíců do 5 let od ukončení léčby.
- Klinické vyšetření včetně vyšetření per rektum s palpací ingvinálních uzlin. Další možností je anoskopie či rektoskopie, často však po prodělané chemoradioterapii pro bolestivost nelze provést.
- Sonografie jater každých 6 měsíců v prvních 3 letech případně CT hrudníku a břicha pro vysoce rizikové pacienty první 3 roky.
- RTG plic jednou ročně po dobu 5 let.
- Nádorový marker SCC každých 3–6 měsíců po dobu 3 let, následně každých 6–12 měsíců 4. a 5. rok, pokud byla hodnota před léčbou zvýšena.

Primární zhoubné nádory jater, žlučníku a žlučových cest

Igor Kiss, Tomáš Andrašina

Úvod

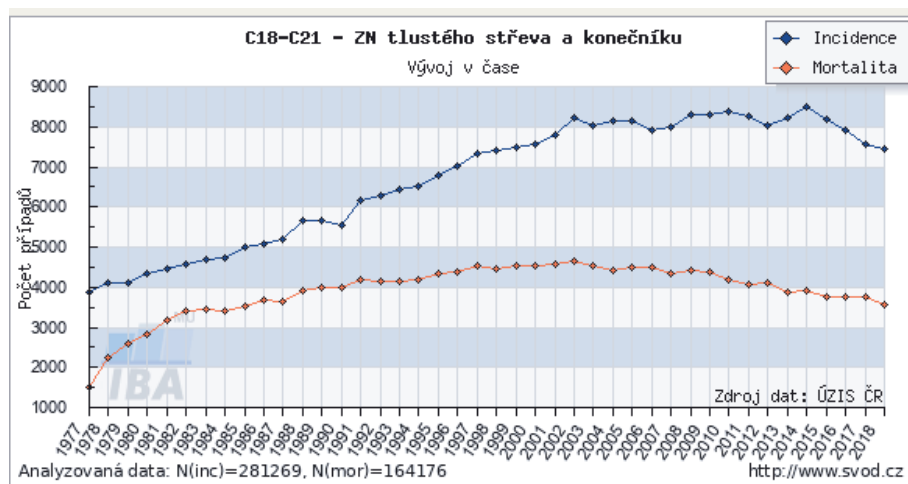
Hepatocelulární karcinom představuje 90 % všech primárních maligních nádorů jater. Zbývajících 10 % primárních jaterních nádorů tvoří cholangiocelulární karcinom a smíšený hepato-cholangiocelulární karcinom, u dětí pak hepatoblastom.

Hepatocelulární karcinom (HCC)

Epidemiologie

HCC je maligní nádor tvořený buňkami s hepatocelulární diferenciací, který se vyznačuje velkými geografickými rozdíly ve výskytu. Nejrozšířenější je v oblasti východní Asie. Incidenci a mortalitu HCC v České republice ukazuje obr. č. 1.

Obr. č. 1 Incidence a mortalita nádorů jater a intrahepatálních žlučových cest



Rizikové faktory

Rizikovým faktorem vzniku HCC je chronické jaterní onemocnění, obvykle jaterní cirhóza, vzniklá na podkladě abusu alkoholu nebo infekce virem hepatitidy B a C. Z dalších rizikových faktorů jsou to například chemické kancerogeny (hydrazin, trichloretylén, vinylchlorid), léky (steroidní hormony, fenobarbital) nebo jiné přírodní látky (aflatoxin, ricinový olej) i vzácnější chronická onemocnění jater jako například hemochromatóza, Wilsonova choroba či porphyria cutanea tarda.

Screening a prevence

Na rozdíl od plošných programů prevence některých nádorových onemocnění se skrining HCC týká jen úzce vymezené skupiny pacientů se zvýšeným rizikem: 1. pacienti s jaterní cirhózou jakékoliv etiologie, 2. pacienti s chronickou HBV infekcí (HBsAg pozitivní), 3. do skriningu mohou být zařazeni také pacienti s chronickou HCV infekcí a významnou fibrózou (stadium 3) či pacienti s fibrózou při nealkoholové steatohepatitidě. Pacienti s cirhózou a chronickou HBV i v pre-cirhotických stádiích jsou indikováni k provádění surveillance HCC – ultrazvukovému vyšetření jater v pravidelném intervalu 6 měsíců. Za provádění surveillance rizikových pacientů odpovídá dispenzarizující specialista (nejčastěji hepatogastroenterolog). Vzhledem k omezeným možnostem kurativní terapie hepatocelulárního karcinomu má prevence jeho vzniku stěžejní význam. Jde především o prevenci a léčbu virové hepatitidy B a C, alkoholismu a včasnou diagnostiku a léčbu metabolických jaterních onemocnění.

Klinický obraz

Kromě nespecifických příznaků typu anorexie, váhového úbytku, bolestí břicha, pocitu plnosti či břišního dyskomfortu může být první manifestací náhlé zhoršení klinického stavu při dekompenzaci již dříve zjištěné jaterní cirhózy. U necirhotických pacientů může být (kromě nespecifických příznaků) prvním projevem cholangitida při invazi nádoru do žlučových cest nebo Buddův-Chiariho syndrom se vznikem trombózy při invazi do jaterních žil či vena cava inferior.

Diagnostika

Při nálezů suspektního ložiska **u cirhotika** většinou následuje doplnění kontrastního CT břicha a/nebo MR jater s kontrastní látkou. V případě typického vzorce sycení a vymývání kontrastní látky v ložisku lze u pacientů s cirhózou považovat diagnózu HCC za jistou a biopsie není nutná. U nemocných bez cirhózy nelze tato neinvazivní radiologická kritéria uplatnit a ložisko by mělo být histologicky ověřeno cílenou biopsií. Alfa-fetoprotein (AFP) má význam pro odhad biologického chování nádoru a sledování efektu léčby u pacientů, u kterých byl vstupně zvýšený. Pro surveillance není vhodný a nemá být rutinně používán. Vzdálené metastatické postižení vyloučíme (kromě celkového vyšetření břicha CT či ultrasonograficky), provedením RTG či CT plic a scintigrafie kostí. Metastázy nacházíme nejčastěji v plicích, v nadledvinách či v kostech.

Léčba

Pro rozhodnutí o léčbě je důležité jak zhodnocení základních charakteristik a rozsahu tumoru pomocí TNM klasifikace, tak stavu jaterního parenchymu dle **Child-Pugha** (viz tabulka č. 1). V klinické praxi

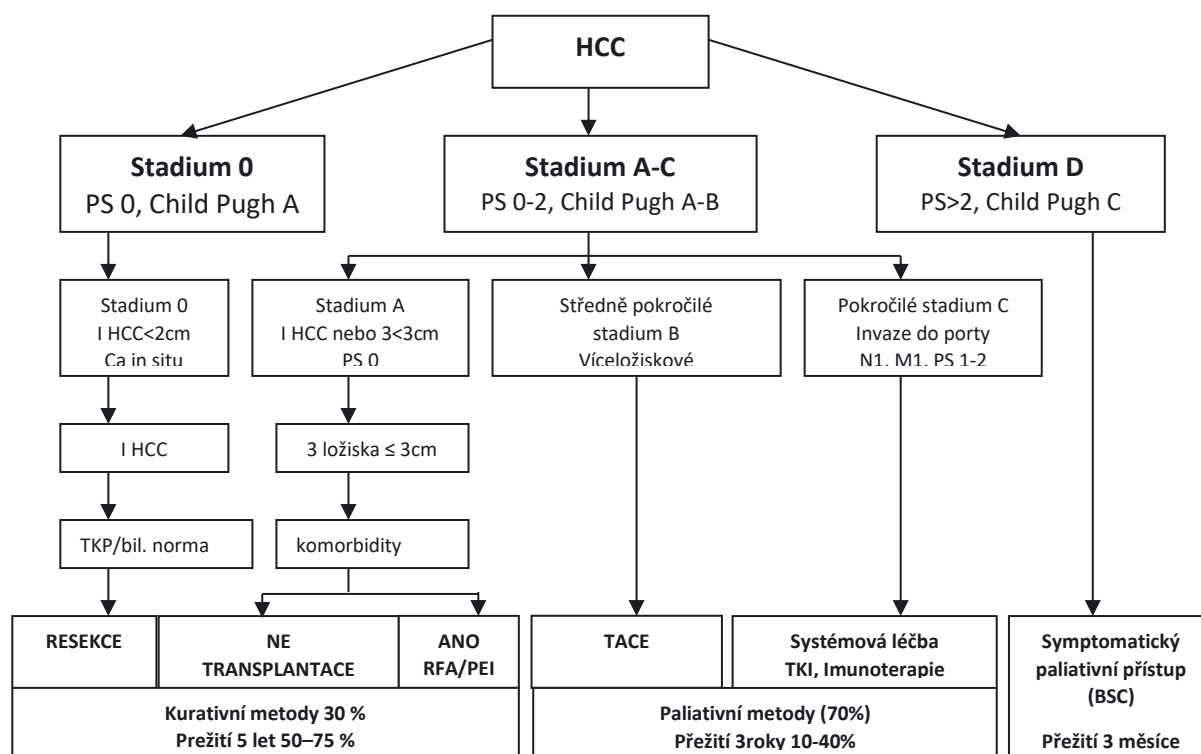
se pro rozhodnutí o léčebném postupu nejvíce využívá systém vypracovaný barcelonskou skupinou – tzv. **BCLC systém** (viz schéma č. 1).

Tab. č. 1 Child-Pugh klasifikace pokročilosti jaterní cirhózy:

body	1	2	3
bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35–50	> 50
albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
ascites	0	reverzibilní	ireverzibilní
encefalopatie	0	mírná	zřetelná
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20

Zhodnocení: třída A: 5–6 bodů/třída B: 7–9 bodů /třída C: 10–15 bodů

Schéma č. 1 Léčebné schéma HCC se zohledněním klinického stadia, funkční rezervy jater a reálný cíl léčebné metody (BCLC)



Chirurgická léčba (resekce či transplantace jater) je jedinou potenciálně kurativní metodou. Pro ostatní nemocné jsou alternativou nechirurgické postupy v podobě lokálních ablačních technik (transarteriální

chemoembolizace, radiofrekvenční ablace, alkoholizace, kryoterapie a laserová ablace). Nevýhodou těchto technik je vysoké procento lokálních recidiv a často nutnost většího množství zákroků. Standardně je prováděna embolizace či **chemoembolizace** (transarterial chemoembolization – **TACE**). Při prosté embolizaci jde o aplikaci vazookluzivního (embolizačního) materiálu do artérií zásobujících nádor, při chemoembolizaci se k vazookluzivnímu materiálu přidává cytostatikum, které se z nosiče postupně uvolňuje. K chemoembolizaci jsou volena cytostatika jako například **doxorubicin**. Další léčebnou metodou HCC je **radiofrekvenční ablace (RFA)**. Principem je nekróza buněk způsobená lokální produkcí tepla při zavedení radiofrekvenční sondy do tumoru. Podobnou možností lokálního ošetření je **alkoholizace** ložisek (percutaneous ethanol injectio – PEI), která spočívá v perkutánní injekci 96% ethanolu do ložiska, při níž dochází k denaturaci bílkovin a nekróze nádorových buněk. V první linii systémové léčby HCC lze podat tyrozín kinázové inhibitory (TKI) **sorafenib** nebo lenvatinib, při progresi lze zvažovat dobře vybraným pacientům v dobrém výkonnostním stavu ($PS \leq 1$) podání **regorafenibu** nebo cabozantinibu, ramucirumab (při $AFP \geq 400$ ng/ml) či imunoterapie. Podmínkou je předpoklad dobré spolupráce. Systémová chemoterapie vzhledem k primární chemorezistenci HCC se nepoužívá v adjuvantní a ani paliativní indikaci.

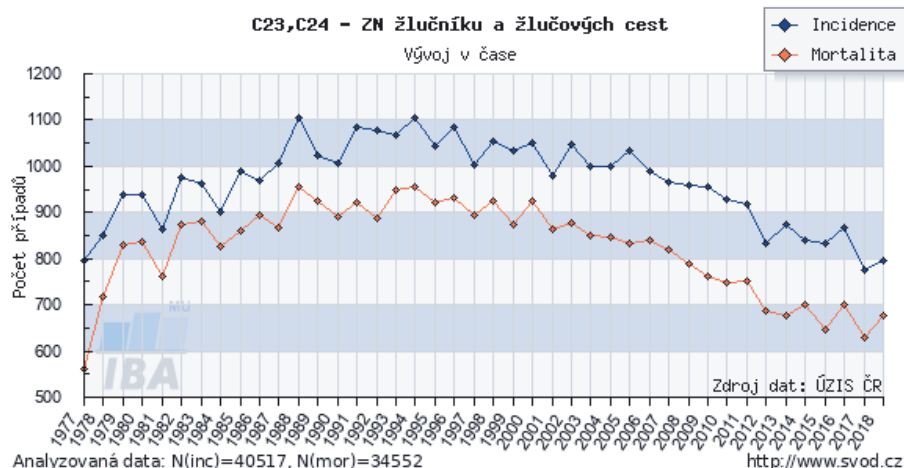
Dispenzarizace

Po resekci pro hepatocelulární karcinom: první 2 roky sonografické vyšetření jater každých 3 až 6 měsíců. Pokud byla předoperačně elevace AFP, pak je po operaci doporučeno vyšetření jeho hladiny každé 3 měsíce první 2 roky, později jednou za 6 měsíců. Pokud je zjištěna recidiva onemocnění, pak následuje vyšetřovací proces podobně jako u primárně zjištěného onemocnění. I přes pokroky v diagnostice a léčbě nepřesahuje 5leté přežití pacientů s HCC 2 %. Průměrné přežití neléčeného pacienta od doby diagnózy HCC se udává v intervalu od 1 měsíce až do 1 roku.

Nádory žlučových cest a žlučníku

Cholangiokarcinom (CCC) je druhým nejčastějším primárním nádorem jater, vychází z epitelu intrahepatických žlučodů. Dle místa vzniku se dělí na karcinomy intrahepatických žlučodů (proximálně od bifurkace ductus hepaticus), extrahepatické karcinomy žlučových cest a karcinomy žlučníku. Predilekční oblastí vzniku karcinomu extrahepatických žlučových cest je bifurkace žlučodů (tzv. **Klatskinův tumor**). Nejčastějším karcinomem žlučového traktu je **karcinom žlučníku**, který přitom ale představuje pouhých 2 % všech zhoubných nádorů. Incidenci a mortalitu ukazuje obr. č. 2.

Obr. č. 2 Incidence a mortalita nádorů žlučníku a žlučových cest



Etiologie a patogeneze

Predisponujícími faktory jsou chronická cholestáza, hepatikolitiáza, sklerozující cholangitida, anomálie žlučových cest a v neposlední řadě infekce parazity. Více než 70 % pacientů s karcinomem žlučníku má cholecystolitíazu. Za prekancerózu je považován porcelánový žlučník s intramurálními kalcifikacemi. Maligní zvrát lze předpokládat u benigních polypů.

Klinický obraz

Klinické projevy jsou obdobné jako u hepatocelulárního karcinomu, navíc se častěji objevuje **obstrukční ikterus** provázený febriliemi, zimnicí a třesavkou při cholangitidě. Karcinom žlučníku se často stanoví pooperačně, když je operace indikována pro cholecystolitíazu (tzv. incidentální nález). Při fyzikálním vyšetření u obstrukcí pod vyústěním ductus cysticus nacházíme naplněný zvětšený a nebolestivý žlučník (tzv. Courvoisierův příznak). Nejdůležitějším příznakem nádorů žlučových cest je však ikterus. Bývá provázen febriliemi v důsledku cholangitidy. Febrilie, ikterus a bolesti břicha jsou označovány jako Charcotovo trias.

Diagnostika

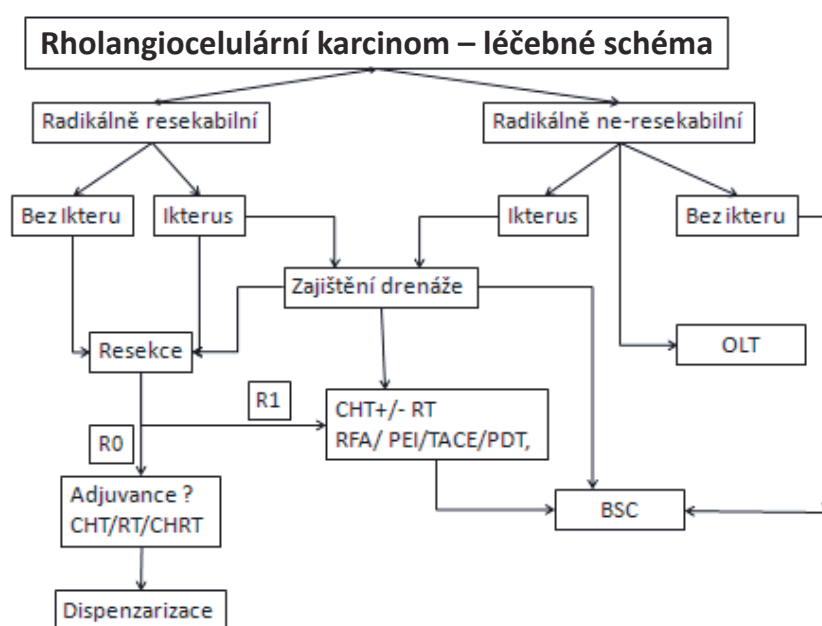
V diagnostice se uplatňuje ultrasonografie, CT, endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie (ERCP) a perkutánní transhepatální cholangiografie (PTC). Mezi nové progresivní metody patří magnetická rezonance, včetně MRCP—cholangiopankreatikografie magnetickou rezonancí. Pro monitorování nemoci vyšetřujeme nádorové markery CEA a CA 19–9. K elevaci těchto markerů často dochází i při cholestáze z benigních příčin, jejich samotná elevace tedy nedokazuje přítomnost maligního onemocnění.

Léčba

Základní terapeutickou metodou je chirurgická resekce. Chemoterapie má omezenou účinnost. Aktuálně je standardem léčby pro pacienty v dobrém celkovém stavu kombinace **cisplatina/gemcitabin**, po selhání této kombinace **oxaliplatina/5-fluorouracil/leukovorin** (FOLFOX). V současné době je přínosné i celogenomové testování těchto nádorů na případnou diagnostiku targetovatelných mutací, fúzi či aberací (nejčastěji se jedná o mutaci BRAF (1 %), HER-2 amplifikaci (1–5 %), fúzi NTRK (4 %), IDH1/IDH2 mutaci (19 %) či FGFR2 fúzi/přeskupení (10–16 %). Ve všech případech se jedná o potenciálně farmakologicky ovlivnitelné cíle.

U pacientů, kteří nejsou kandidáty intenzivní chemoterapie lze eventuálně využít gemcitabin v monoterapii stejně jako pouze symptomatickou terapii (BSC). Významný vliv na délku a kvalitu života nemocných má zajištění drenáže žlučových cest. Endoskopicky lze při **ERCP** zajistit duodenobiliární drenáž zavedením endoprotézy, kterou je pak nutno v určitých intervalech (á 3 měsíce) měnit. Pomocí perkutánní transhepatální drenáže (**PTD**) je zaváděn zevně vnitřní drén, který zajišťuje drenáž žluči do střeva, eventuálně pouze zevní drenáž. Komfortnějším řešením je perkutánní implantace biliárního stentu. Brachyradioterapií, při které je do stentu intraluminálně zaváděn zářič, lze jeho životnost prodloužit a dosáhnout tak trvalejšího paliativního účinku. V rámci klinických studií se zkouší rovněž fotodynamická léčba (PDT). Algoritmus léčby demonstruje schéma č. 2.

Schéma č. 2 Algoritmus léčby nádorů žlučových cest



Prognóza

Prognóza pacientů s cholangiogenním karcinomem je obecně nepříznivá. Resekční výkony spolu s resekcemi jater mají vysokou mortalitu. 5leté přežití po radikální resekci je udáváno v rozmezí 25–55 %.

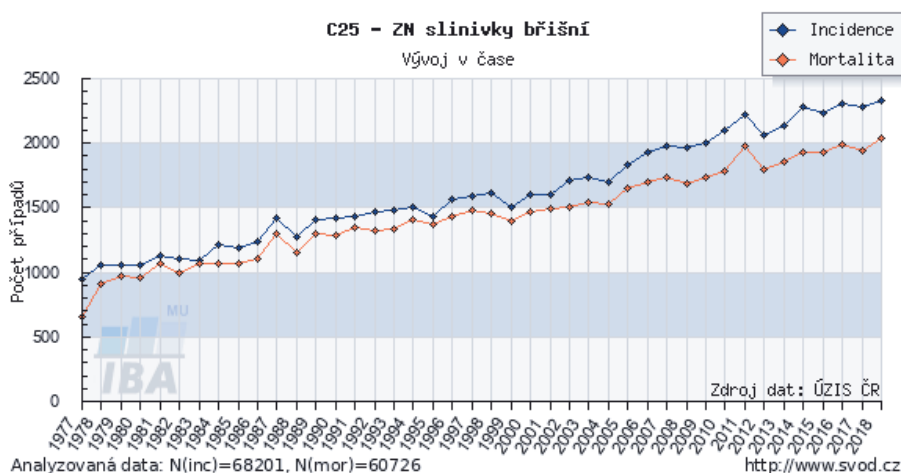
Nádory slinivky břišní

Radim Němeček, Petr Karásek

Epidemiologie

Karcinom pankreatu (KP) je celosvětově čtvrtou (v USA dokonce třetí) nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění a Česká republika (ČR) je jednou ze zemí s nejvyšší incidencí tohoto onemocnění. Incidence KP v posledních 20–30 letech kontinuálně narůstá a mortalita těsně kopíruje incidenci. V roce 2018 bylo v ČR diagnostikováno cca 2300 nových případů KP a více než 2000 pacientů v důsledku tohoto onemocnění ve stejném roce zemřelo – viz obr. č. 1.

Obr. č. 1 Incidence a mortalita nádorů pankreatu



Naprostá většina nádorů pankreatu (cca 80 %) je diagnostikována v pokročilém, inoperabilním nebo diseminovaném stadiu. V době diagnózy je jen 10–20 % nádorů lokalizovaných a primárně operabilních, 30 % lokálně pokročilých (inoperabilních) a 50–60 % primárně metastatických. Nejčastějším histologickým typem je **adenokarcinom** vyrůstající z epiteliálních buněk pankreatických vývodů. **Neuroendokrinní nádory pankreatu (NET)** tvoří méně než 5 %, jejich prognóza je však výrazně příznivější (1leté přežití je u adenokarcinomu pankreatu udáváno pod 20 %, u NET dosahuje téměř 80 %).

Rizikové faktory

Většina případů KP se vyskytuje sporadicky. U části pacientů se na vzniku nádorů pankreatu podílí známé hereditární syndromy jako např. mutace genů BRCA 2, BRCA 1, Peutz-Jeghersův syndrom, Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza a další. Vyšší riziko je popisováno rovněž u hereditární pankreatitidy. Typickým rizikovým faktorem je chronická pankreatitida, diskutuje se role diabetu mellitu, který může v některých případech karcinom pankreatu vyvolat, v jiných případech je naopak nádorem

pankreatu vyvolán sám. Mezi typické zevní rizikové faktory patří kouření, abusus alkoholu a obezita, diskutuje se role nízké hladiny vitamínu D.

Screening a prevence:

U KP neexistuje účinný populační screening. Na některých pracovištích jsou „screeningově“ vyšetřováni pacienti s chronickou pankreatitidou či hereditární predispozicí. Využívá se zejména pravidelné endosonografické vyšetření pankreatu. Rovněž účinná prevence tohoto onemocnění není známá.

Klinický obraz

Jedním z největších úskalí KP je jeho **dlouhý asymptomatický průběh**, který v podstatě znemožňuje identifikaci onemocnění v časném stadiu. Většina pacientů s nádorem hlavy pankreatu přichází s obrazem **obstrukčního ikteru**. Poměrně častým příznakem u pokročilého onemocnění je intenzivní bolest v epigastriu vyzařující do zad, způsobená **infiltrací plexus coeliacus**. Obvyklé je nechutenství, výrazný váhový úbytek, meteorismus a bolesti břicha po jídle (dyspepsie způsobené insuficiencí exokrinní pankreatické sekrece), celková únava a slabost a nevolnost, případně zvracení. Často bývá současně přítomen diabetes mellitus.

Diagnostika a staging

Základní diagnostickou metodou je kontrastní CT vyšetření břicha. V některých případech (biliární obstrukce) je onemocnění primárně diagnostikováno při ERCP, kdy se lze současně pokusit o cytologii kartáčkovou metodou (brushing). Nejvyšší výpovědní hodnotu o lokálním rozsahu onemocnění však poskytuje endosonografie, kterou lze spojit s tenkojehlovou aspirační biopsií k cytologické verifikaci (FNAB). Staging doplňujeme o RTG nebo CT plic a odběr nádorových markerů (typicky CA 19-9, případně CEA).

Staging (dle TNM klasifikace):

- **stadium I** – nádor omezený na pankreas,
- **stadium II** – nádor se šíří mimo pankreas (např. do lymfatických uzlin), ale nezasahuje do truncus coeliacus nebo do a. mesenterica superior (tj. onemocnění je potenciálně operabilní),
- **stadium III** – nádor prorůstá do truncus coeliacus nebo do a. mesenterica superior (tj. onemocnění je neresekabilní),
- **stadium IV** – jsou přítomny vzdálené metastázy.

Základní principy léčby

Pacienti s KP stadia I a II v dobrém celkovém stavu a bez významnějších interkurencí jsou indikováni k radikální chirurgické resekci. Typickou operací prováděnou u nádorů hlavy pankreatu je tzv. **Whippleova operace** neboli **HPDE (hemipankreatoduodenektomie)**. V případě nádorů těla pankreatu lze zvážit totální pankreatektomii, při nádorech kaudy může být indikována distální pankreatektomie. Ve všech případech se jedná o rozsáhlý a náročný cca 7hodinový operační výkon. Vzhledem k vysoké četnosti rekurencí je pooperačně indikována u všech pacientů v dobrém celkovém stavu adjuvantní chemoterapie režimem **FOLFIRINOX**, u pacientů v horším celkovém stavu pak režimem **gemcitabin** v monoterapii. Adjuvantní chemoterapie se podává po dobu 6 měsíců. Role adjuvantní radioterapie je kontroverzní a v Evropě se spíše nepoužívá.

Pacienti s lokálně pokročilým (st. III) a metastatickým (st. IV) onemocněním jsou léčeni systémovou paliativní chemoterapií založenou na aplikaci 5-FU nebo gemcitabinu, které v monoterapii přinášejí prodloužení celkového přežití ze 3–4 měsíců (bez léčby) na cca 6–7 měsíců (s léčbou). Nejlepších výsledků lze u pacientů ve výborném celkovém stavu, kteří jsou schopni tolerovat intenzivní chemoterapii, dosáhnout použitím 3kombinace 5-FU, irinotekanu a oxaliplatinu v režimu **FOLFIRINOX**. Tato kombinace dosahuje léčebné odpovědi (zmenšení nádoru) u cca 1/3 léčených pacientů a mediánu celkového přežití téměř 12 měsíců. Alternativou je podání kombinace gemcitabinu s nab-paklitaxelem (paklitaxelem navázaným na albumin), která dosahuje léčebné odpovědi u cca ¼ léčených pacientů a mediánu celkového přežití cca 9 měsíců. U pacientů v horším celkovém stavu, u kterých není možné ani podání monoterapie 5-FU nebo gemcitabinu, je indikována léčba symptomatická. Dojde-li u pacientů s lokálně pokročilým KP při přešetření po prvních 3 měsících léčby k regresi nádorového onemocnění, lze ve vybraných případech zvážit následné podání konkomitantní chemo-radioterapie (založené na aplikaci 5-FU nebo gemcitabinu) nebo lépe **stereotaktické radioterapie**. Hlavním cílem paliativní chemoterapie je v obou případech prodloužení života a zlepšení jeho kvality.

U **pankreatických NET** je léčba specifická a její podrobný popis přesahuje rámec této publikace. Kromě radikální resekce a chemoterapie lze zvážit i použití **analog somatostatinu** případně léčbu radionuklidy.

Dispenzarizace (follow-up)

V prvních 2 letech po provedené radikální resekci a ukončené adjuvantní léčbě jsou kontroly prováděny po 3–6 měsících, většina pacientů však bohužel zrelabuje již v tomto období. Náplní dispenzarizačních kontrol je klinické vyšetření, odběr základní laboratoře a sledování dynamiky nádorových markerů

(zejména CA 19-9), ke zvažení je CT břicha (cca á 6 měsíců). Follow-up pacientů s neuroendokrinními nádory závisí na velikosti, gradingu a rozsahu resekovaného nádoru.

Prognóza

Prognóza pacientů s KP je špatná. I po radikální resekci (která je možná jen v cca 10–20 % případů) dojde u většiny pacientů s KP k relapsu onemocnění do 2 let od ukončení adjuvantní léčby, medián celkového přežití se u této skupiny pacientů pohybuje v rozmezí 24–54 měsíců. V případně lokálně pokročilého onemocnění (cca 30–40 % pacientů) je celkové přežití udáváno v rozmezí 9–16 měsíců, u metastatického KP (cca 50–60 % pacientů) se medián celkového přežití pohybuje mezi 6–12 měsíci. Prognóza pacientů s pankreatickými NET je výrazně příznivější (1 rok přežívá cca 80 % pacientů).

Nádory plic, mediastina a pleury

Ondřej Bílek, Jana Skříčková, Bohdan Kadlec, Monika Bratová

1. Nádory plic (karcinom plic, karcinoid, benigní nádory)

Karcinom plic

Jako karcinom plic (bronchogenní karcinom) jsou označovány maligní nádory vycházející z průdušek a plicního parenchymu.

Epidemiologie

V České republice vykazuje karcinom plic třetí nejvyšší incidenci ze všech onkologických malignit po karcinomu prostaty (první u mužů), karcinomu prsu (první u žen) a kolorektálním karcinomu (druhý u obou pohlaví). Zhruba dvakrát častěji je diagnostikován u mužů, u žen však během posledních 20 let zaznamenala incidence prudký nárůst. V ČR je ročně diagnostikováno cca 6500 nových případů. Nejčastěji je diagnostikován v období mezi 60.–80. rokem věku. Karcinom plic je ve srovnání s jinými onkologickými malignitami spojen s nejvyšší mortalitou u mužů i u žen, a i celosvětově představuje nejčastější příčinu úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním.

Etiologie

Z endogenních příčin byla popsána souvislost se zvýšenou aktivitou cytochromu P450, která způsobuje zvýšenou tvorbu kancerogenů z cigaretového kouře, dále se sníženou aktivitou glutathion S-transferázy důležité pro detoxikaci aromatických uhlovodíků a sníženou aktivitou buněčných mechanismů opravujících DNA. Jsou popsány chromozomální aberace vedoucí k častějšímu výskytu např. mutace supresorického genu *p53* a další.

Z exogenních příčin je na prvním místě **kouření**. Tabákový kouř obsahuje desítky kancerogenů. Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po dobu 20 let, mají 20× vyšší riziko vzniku karcinomu plic než nekuřáci. Epidemiologické studie také prokázaly zvýšení rizika u **pasivních kuřáků**. Dalšími rizikovými faktory je expozice **radonu**, **azbestu**, anorganickým sloučeninám arzenu, sloučeninám chromu, niklu a polyvinylchloridu a také **ionizujícímu záření**.

Screening a prevence

Základním preventivním opatřením je redukce zevních rizikových faktorů, zejména **vyloučení kouření**. Screening karcinomu plic u nás zatím není zaveden. Výsledky rozsáhlých klinických studií provedených v USA (NLST) a v Evropě (NELSON) prokázaly významné snížení mortality karcinomu plic zavedením

preventivního *low dose* CT vyšetření plic u silných kuřáků. Na základě dat z těchto studií je připravován skrínig i v České republice. Zahájení se plánuje na druhou polovinu roku 2021. Bude se týkat osob ve věku 55–75 let, jejichž kuřácká minulost je 20 balíčkoroků.

Klinický obraz

Neexistují časné varovné signály, které by umožnily zachycení choroby v počátečním stadiu. Jakmile se příznaky nemoci objeví, je plicní karcinom většinou už v pokročilém stadiu. Pro přehlednost dělíme příznaky do tří skupin.

Intratorakální příznaky

- dlouhotrvající kašel u osoby netrpící chronickou bronchitidou či jinými respiračními chorobami,
- změna charakteru chronického kuřáckého kašle (větší frekvence, intenzita, úpornost, dráždivost, okolnosti výskytu),
- hemoptýza (vykašlávání krve),
- opakované záněty plic (pneumonie) na jednom místě,
- bolesti na hrudníku,
- chrapot způsobený parézou hlasivky útlakem *n. laryngeus recurrens*,
- dojde-li k invazi tumoru na pravou stranu krku nebo zvětšení tamějších uzlin, může dojít k syndromu horní duté žíly, jenž se projevuje nejprve distenzí krčních žil a později otokem obličeje a krku (Stokesův límec) s cyanózou,
- polykací potíže vznikají v rámci regionální progrese nádoru při zúžení jícnu,
- dušnost může být podmíněna růstem samotného nádoru a/nebo vznikem pleurálního výpotku.

Mimoplicní příznaky

- **Symptomy vyvolané vzdálenými metastázami** CNS (neurologické či psychické poruchy), do skeletu (bolesti, patologické fraktury) a do kostní dřeně (anémie). Naproti tomu metastázy do jater, jež bývají časté a četné, mohou dlouho zůstat klinicky němé.

Celkové příznaky

- **Kachektizace** (ztráta $\geq 10\%$ hmotnosti), **únava** atd. jsou nepříznivými prognostickými známkami.
- **Paraneoplastické příznaky** (SIADH, hypoglykemie, hyperkalcemii, teploty) jsou časté a mohou být i prvním signálem onemocnění.

Diagnostika

Fyzikální nález na hrudníku bývá často normální. Někdy se však můžeme setkat s oslabeným až vymizelým dýcháním (masa tunoru, atelektáza, výpotek), zkráceným poklepem (výpotek), trubicovým dýcháním, přízvučnými chrůpky (postobstrukční pneumonie) a/nebo jednostranným nálezem pískotů a vrzotů na straně nádoru.

Zobrazovací metody

- **Zadopřední a boční skiagram hrudníku:** Nádorová infiltrace se často zobrazuje buď jako zastínění v plicním parenchymu, nebo lokalizovaná centrálně v oblasti hilu. Obraz nádoru může být kombinován s jinými nálezy, jako je pleurální i perikardiální výpotek, obraz atelektázy, zánětlivá infiltrace plicní tkáně.
- **CT vyšetření plic a mediastina** by mělo být provedeno s použitím kontrastní látky. Je důležité pro stanovení přesného rozsahu tumoru a velikosti hilových a mediastinálních uzlin. **Magnetická rezonance hrudníku (MR)** umožňuje přesnější rozlišení nádorové infiltrace od měkkých tkání. Toto vyšetření je vhodné k posouzení prorůstání tumoru do hrudní stěny nebo ke stanovení rozsahu nádoru lokalizovaného v plicním hrotu (Pancoastův tumor).
- **Pozitronová emisní tomografie (PET)** senzitivně zobrazuje metabolickou aktivitu nádoru, postižené uzliny i vzdálené metastázy. Vyšetření je vhodné k potvrzení rozsahu onemocnění u časných a lokálně pokročilých onemocnění před plánovanou operací nebo radioterapií.
- **CT (UZ) břicha** slouží k detekci metastáz v orgánech břišní dutiny, především jater, a orgánů retroperitonea.
- **Scintigrafie skeletu** slouží ke stanovení kostních metastáz. Indikace záleží na typu bronchogenního karcinomu. U malobuněčného karcinomu je součástí základního stagingu (určení klinického stadia). U nemalobuněčného karcinomu se provádí u pacientů s klinickým podezřením na metastázy.
- **CT či MR mozku** je u malobuněčného karcinomu součástí základního stagingu. U nemalobuněčného karcinomu je indikováno až tehdy, jsou-li přítomny klinické známky postižení mozku (závratě, nevolnost, zvracení, parézy a jiné).

Metody odběru nádorové tkáně k vyšetření

- Bronchoskopie,
- Endobronchiální ultrazvuk (EBUS) s transbronchiální punkcí,

- Cílená perkutánní biopsie pod CT kontrolou,
- Pleuroskopie – miniinvasivní nahlédnutí do pohrudniční dutiny s případným odběrem tkáně,
- Operace – Videoasistovaná torakoskopie (VATS), mediastinoskopie, otevřená thorakotomie.

Laboratorní vyšetření:

- **histologie/cytologie, imunohistochemie, imunocytochemie** – slouží k určení základních typů primárních tumorů a odlišení primárních tumorů od sekundárních (plicních metastáz),
- **molekulárně-genetická diagnostika z nádorové tkáně** má význam především u neskvamózních NSCLC, především vyšetření mutací genů **EGFR** (četnost 12–15 % adenokarcinomů), **ALK** (3–7 %), **ROS1** (1–2 %) a další. K vyšetření EGFR je vhodný i materiál určený k cytologickému vyšetření,
- **vyšetření míry exprese PD-L1** z nádorové tkáně slouží jako prediktor účinku některých preparátů imunoterapie,
- **vyšetření krve** zahrnuje stanovení hladiny **nádorových markerů**: CEA (adenokarcinom), NSE (malobuněčný karcinom), CYFRA 21-1, SCC (skvamózní karcinom),
- vyšetření krve může sloužit i k molekulárně genetickému vyšetření volné nádorové DNA cirkulující v periferní krvi (**tekutá biopsie**).

Definitivní diagnóza je diagnóza morfologická založená na výsledku histologického/cytologického vyšetření.

Dělení karcinomu plic podle histologie

Karcinom plic je většinou heterogenní nádor obsahující maligní buňky v různém stupni diferenciaci nebo rozdílné histologické typy.

Pro běžnou klinickou praxi lze bronchogenní karcinom rozdělit na dvě základní skupiny – **malobuněčný bronchogenní karcinom** (SCLC, small cell lung cancer) a **nemalobuněčný bronchogenní karcinom** (NSCLC, non-small cell lung cancer). SCLC představuje asi 15–20 % a nemalobuněčné karcinomy 80–85 % onemocnění ze všech nemocných s plicními nádory.

Nemalobuněčný karcinom dělíme na další podtypy: **skvamózní (spinocelulární) karcinom** (35 %), **adenokarcinom** (45 %), **velkobuněčný karcinom** (15 %) a ostatní (5 %) např. sarkomatoidní karcinom a další.

Klinická stadia

- **Nemalobuněčný karcinom plic:** základem je TNM klasifikace, a z ní vyplývající klinické stadium I–V.
- Pro **malobuněčný karcinom plic** se nadále v klinické praxi používá zjednodušená klasifikace na základě rozsahu onemocnění. **Limitované stadium** (*Limited disease* – LD) je definováno jako onemocnění ohraničené na jedno plicní křídlo s/bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin mediastinálních nebo supraklavikulárních a s/bez stejnostranného pleurálního výpotku, které může být ozářeno v rámci jednoho ozařovacího pole. **Extenzivní stadium** (*Extensive disease* – ED) – je-li nemoc rozšířena i na druhý hemithorax nebo extrathorakálně.

Léčba

Nemalobuněčný karcinom plic

Léčba NSCLC se řídí zařazením do klasifikace TNM a klinických stadií. U cca 70 % pacientů je onemocnění diagnostikováno v pokročilém stadiu onemocnění (stadia IIIB, IIIC, IV).

Chirurgický výkon

O indikaci operace vždy rozhoduje multioborová komise. Podle charakteru postižení lze provést operaci endoskopicky – videosistovaná thorakoskopie (VATS) nebo otevřenou thorakotomií. Operace s kurativním záměrem je indikována především u pacientů s časným stadiem onemocnění s žádným nebo minimálním postižením lymfatických uzlin (stadium I a II). U pacientů s lokálně pokročilým onemocněním většího rozsahu (stadium IIIA) je situace posuzována individuálně a před případnou operací se doporučuje neoadjuvantní chemoterapie.

Radioterapie

Pokud u časných a lokálně pokročilých onemocnění není možná radikální chirurgická resekce postižení z důvodu rozsahu nebo pro celkový stav pacienta, je indikována kurativní radioterapie v kombinaci s chemoterapií. Radioterapii lze využít i např. k paliativní léčbě symptomatických metastáz (syndromu horní duté žíly, mts skeletu apod.) či metastatického postižení centrální nervové soustavy.

Systémová léčba

Pokud je nádor diagnostikován v lokálně pokročilém nebo metastatickém stadiu, je indikována systémová léčba chemoterapií, cílenou léčbou nebo imunoterapií.

1. Chemoterapie

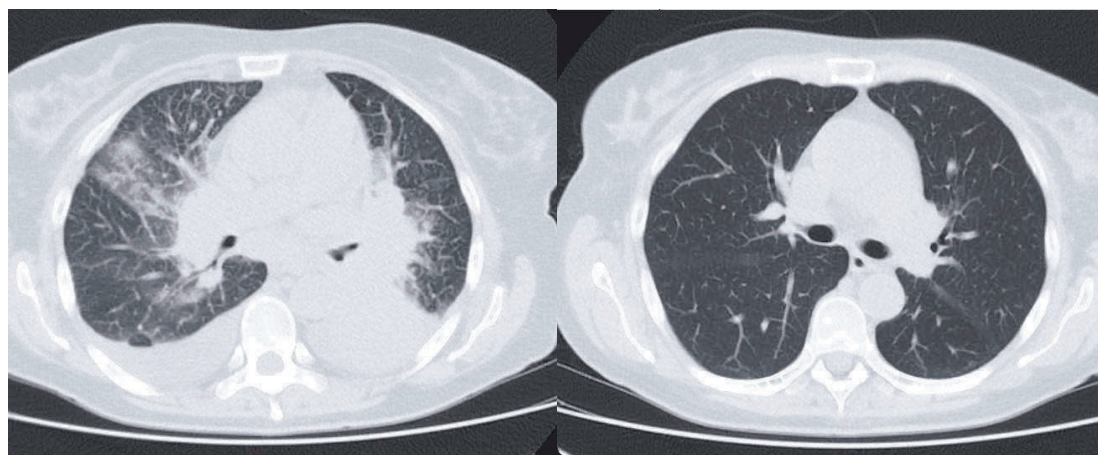
Je užívána se záměrem neoadjuvantním (s cílem zmenšení nádorové masy před plánovanou operací), adjuvantním (zajišťovací léčba po operaci), kurativním (v kombinaci s radioterapií) či paliativním u pokročilého či metastatického stadia nemoci. Základními cytostatiky pro léčbu NSCLC jsou **platinové deriváty cisplatina a karboplatina, dále paclitaxel, docetaxel, vinorelbin a gemcitabin**. V případě adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu lze podat antifolátové cytostatikum **pemetrexed** v kombinaci s platinovým derivátem.

2. Cílená léčba

Cílená léčba je indikována u pacientů s lokálně pokročilým a metastatickým NSCLC. Využívají se zejména tzv. **tyrozinkinázové inhibitory a antiangiogenní léčba**.

Tyrozinkinázové inhibitory přináší léčebný prospěch pacientům, v jejichž nádorové tkáni byla zachycena příslušná aktivační mutace/afibrace v receptorových onkogenech. Díky onkogenní mutaci je trvale aktivní receptorová tyrozinkináza a tím i celá signální dráha. Léčebný efekt spočívá v inhibici této tyrozinkinázy. Léčba tyrozinkinázovými inhibitory se aplikuje v tabletové formě každý den bez přerušení. Vyznačuje se rychlým nástupem účinku a vysokou četností léčebných odpovědí – viz obr. č. 1 a 2.

Standardně jsou k dispozici tyrozinkinázové inhibitory EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor), ALK a ROS1. Další léčebné cíle přibývají. Z **inhibitorů EGFR** je standardně používán *gefitinib, erlotinib, afatinib* a *osimertinib*. Z **inhibitorů ALK** *crizotinib, ceritinib, alectinib*. Standardním **inhibitorem ROS1** je *crizotinib*.



Obr. č. 1 a 2 CT vyšetření plic pacientky s rozsáhlým plicním adenokarcinomem, byla zachycena mutace ALK. Efekt léčby po nasazení cílené léčby **ALK tyrozinkinázovým inhibitorem ceritinibem**, došlo k úplné regresi nádoru i pleurálních výpotků.

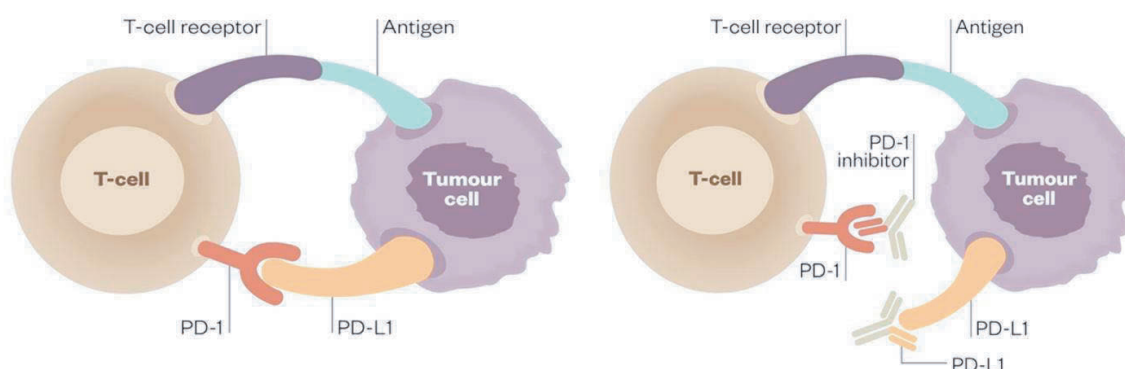
Dalším cíleným preparátem užívaným v léčbě NSCLC je **antiangiogenní léčba monoklonální protilátkou bevacizumabem**. Je to protilátka, která se váže na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a tím

inhibuje jeho vazbu na receptor (VEGFR) na povrchu endotelových buněk. Podání bevacizumabu je indikováno po určitou dobu společně s chemoterapií platinovým derivátem.

3. Imunoterapie

Imunoterapie využívá imunitní systém ke kontrole a případné eliminaci nádoru. Tento koncept je znám již dlouho, zásadním průlomem však byl objev receptorů kontrolních bodů imunitní reakce, tzv. „**immune checkpointů**“, na povrchu nádorových buněk, CD8 leukocytů (T-lymfocyty) a buněk nádorového stromatu. Check-point receptory regulují/zastavují protinádorovou reakci imunitního systému. Mezi tyto receptory patří receptor **CTLA-4** (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), který je znám nejdéle, a v praxi více používaný receptor **PD1** (programmed death protein 1) a jeho ligand PD-L1. Na tyto receptory a jejich ligandy cílíme monoklonálními protilátkami, tzv **checkpoint inhibitory**. Princip účinku checkpoint inhibitorů spočívá v blokádě inhibičních receptorů na buňkách imunitního systému nebo nádoru, co následně vede k obnovení protinádorové imunitní reakci – viz obr. č. 3 a 4.

Obr. č. 3 a 4 Mechanismus účinku checkpoint inhibitorů



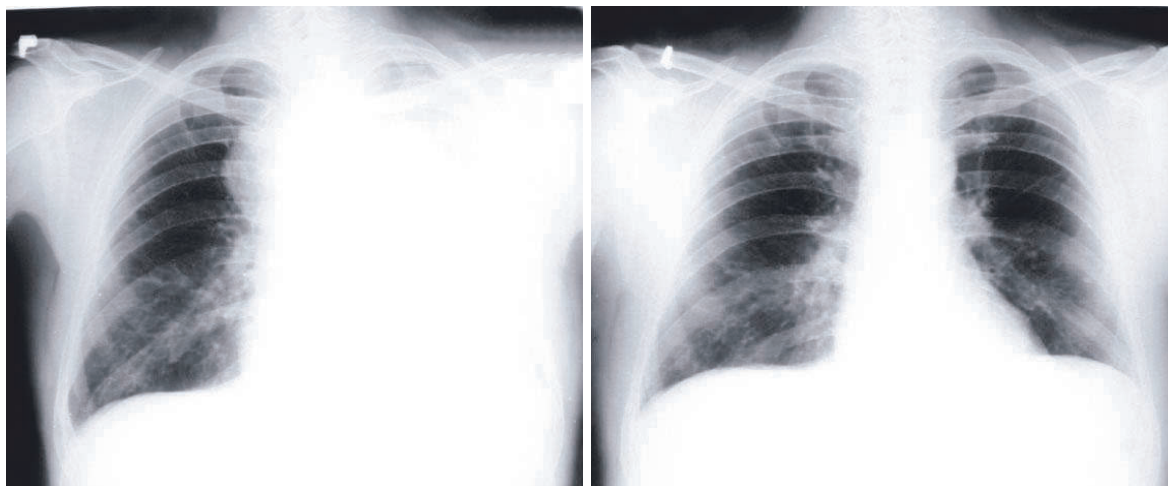
V léčbě karcinomu plic využíváme zejména protilátku proti receptoru PD-1 – **nivolumab**, **pembrolizumab** a proti jeho ligandu (PD-L1) – **atezolizumab** a **durvalumab**. Léčba checkpoint inhibitory je spojena s možnými specifickými autoimunitními nežádoucími účinky, které mohou být velmi závažné a je na ně třeba myslet nejen po celou dobu léčby, ale i po jejím ukončení.

Malobuněčný karcinom

Limitované onemocnění

U pacientů v dobrém klinickém stavu je indikována **souběžná (konkomitantní) chemoterapie a radioterapie**. Za standardní chemoterapeutický režim je považována kombinace cisplatiny nebo karboplatiny a etoposidu. U pacientů vyššího věku, horšího klinického stavu nebo u nemocných, u kterých lze předpokládat sníženou toleranci léčby, je bezpečnější **sekvenční** zařazení **radioterapie** po ukončení chemoterapie. Míra léčebná odpovědi na systémovou chemoterapii a radioterapii dosahuje

70–90 % u pacientů v limitovaném stadiu. Medián celkového přežití se pohybuje mezi 14–20 měsíci. Léčebnou odpověď na chemoterapii demonstruje obrázek č. 5 a 6.



Obr. č. 5 a 6 Malobuněčný bronchogenní karcinom limitovaného stadia před léčbou a po konkomitantní chemoterapii a radioterapii

Extenzivní stadium

Základem léčby extenzivního stadia je **kombinovaná chemoterapie**, užívají se stejná cytostatika jako u limitovaného stadia. Po selhání I. linie chemoterapie lze použít topotecan v monoterapii. Cílená léčba neprokázala efekt ve srovnání s chemoterapií. Zlepšení výsledků přináší zařazení imunoterapie do kombinace s I. linií chemoterapie (nivolumab, atezolizumab, durvalumab).

Prognóza pacientů s karcinomem plic

Prognóza plicního karcinomu závisí na celkovém stavu pacienta, rozsahu onemocnění a také na histologickém podtypu a biologické povaze nádoru. Nejlepší výsledky má léčba časných stadií nemalobuněčného karcinomu, v rámci I. stadia více než 70 % pacientů žije déle než 5 let, u pokročilejších stadií se procento přežití snižuje. V léčbě metastatického karcinomu plic bylo dosaženo významného pokroku na poli cílené léčby a imunoterapie. Cca 50 % pacientů s diagnózou karcinomu plic se však k aktivní onkologické léčbě vůbec nedostane – většinou v důsledku limitace celkovým zdravotním stavem a komorbiditami, které často souvisí s kouřením.

Karcinoid

Karcinoid je vzácný maligní neuroendokrinní tumor (NET), který tvoří 1 % zhoubných nádorů plic. Dle klasifikace WHO je karcinoid dobře diferencovaný NET, který zahrnuje typický karcinoid (Grade 1 NET) a atypický karcinoid (Grade 2 NET).

Plicní (bronchiální) karcinoidy jsou entodermálního původu a dle stupně diferenciaci se mohou projevovat jako nádory nízkého stupně malignity s indolentním klinickým chováním až po nádory agresivní. Karcinoidy mají obecně lepší prognózu než plicní karcinomy (typický karcinoid má 5leté přežití 90–98 %, atypický karcinoid pak 40–65 %) – viz tab. č. 1.

Tab. č.1 Rozdělení, charakteristika a léčba plicních NET

Klasifikace plicních karcinoidů	Dobře diferencované		Špatně diferencované
Grade	G1 (typický karcinoid)	G2 (atypický karcinoid)	G3 (karcinom - SCLC)
Ki-67 index (mitotický index)	≤2	3 --20	>20
Funkční zobrazení	Octreoscan + SPECT PET (5-HTTP, 68-Gadolinium)		FDG PET
Prognóza	Příznivá	Méně příznivá, koreluje s diferenciací	Špatná
Léčba	chirurgická pro lokalizované onemocnění	chirurgická léčba chemoterapie somatostatinová analoga everolimus	chemoterapie, radioterapie

Klinický obraz

Karcinoidy rostou často endobronchiálně, a proto mezi klinické příznaky patří **hemoptýza** a **známky bronchiální obstrukce**, zatímco **karcinoidový syndrom**, projevující se průjmy, exantémem, zčervenáním a bronchospasmem je u bronchiálních karcinoidů poměrně vzácný. Bronchiální karcinoid je nejčastějším epiteliálním nádorem bronchů u dětí a dospívajících. Projevuje se jako opakované spastické bronchitidy nebo recidivující lobární pneumonie a může být mylně považován za asthma bronchiale.

Diagnostika karcinoidu

Laboratorní diagnóza se opírá o průkaz metabolitu serotoninu – kyseliny 5-hydroxyindoloctové (5-HIOK) v moči. Dalším nádorovým markerem jsou zvýšené hodnoty chromograninu A. Nejdůležitější je histologický a imunohistochemický průkaz karcinoidu s buněčnou pozitivitou chromograninu A, synaptofyzinu a neuron specifické enolázy, které jsou společné všem neuroendokrinním tumorům. K upřesnění lokalizace karcinoidu slouží bronchoskopie, HRCT plic event. PET/CT nejlépe s izotopem gália. Část plicních karcinoidů exprimuje somatostatinové receptory, a proto je další vhodnou zobrazovací metodou OctreoScan se SPECT.

Léčba

Léčba lokalizovaného karcinoidu je chirurgická, u stopkatých forem lze využít endobronchiální odstranění. Pro nemocné s pokročilým, inoperabilním karcinoidem je možností léčby systémová chemoterapie a v případě průkazu exprese somatostatinových receptorů je možnost terapeutického využití **analog somatostatinu** i v kombinaci s radionuklidy. Zejména typický karcinoid se však vyznačuje vysokou mírou chemorezistence i radiorezistence vzhledem ke své nízké proliferativní aktivitě. Doporučenými cytostatiky jsou **etoposid, platinové deriváty**, kapecitabin, doxorubicin, cyklofosfamid, temozolomid a 5-fluorouracil. Pro progredující neresekabilní karcinoidy je indikována cílená léčba **everolimem** (mTOR inhibitorem)

Benigní nádory plic

Mezi nejčastější patří **chondrohamartomy**, dále nádory mezenchymálního původu, jako jsou **fibromy, lipomy** a další. Bývají zřídka příčinou obtíží. Jsou **lokalizovány častěji v plicích** než v dýchacích cestách, často uloženy periferně – subpleurálně. V případě endobronchiálního růstu nejsou patrné na skiagramu hrudníku, mohou se projevit kašlem či dušností a jsou diagnostikovány při bronchoskopickém vyšetření. Léčba je u symptomatických tumorů **chirurgická**, endobronchiálně rostoucí tumory lze ošetřit některou z endobronchiálních terapeutických metod (laser, elektrokauter).

2. Nádory mediastina

Nádorové postižení mediastina může být primární či sekundární. Projevuje se zejména mechanickým tlakem na okolní orgány.

Klinický obraz

Mediastinum se topograficky dělí na přední, střední a zadní. S lokalizací nádoru souvisí příslušný soubor příznaků, tzv. **mediastinální syndrom**.

Přední mediastinální syndrom bývá spojen se **syndromem horní duté žíly**.

Střední mediastinální syndrom je charakterizován poruchami funkce dýchacího ústrojí. Mezi jeho příznaky patří stridor, dušnost, kašel a nevdusnost části plicního parenchymu. Může se vyskytnout chrapot následkem postižení *n. laryngeus recurrens*, dále můžeme najít vyšší postavení jedné z bráničních kupol či škytavku při postižení nervu bráničního. Postižení nervu bloudivého pak způsobuje suchý dráždivý kašel, záchvaty dušnosti, tachy– nebo bradykardie nebo polykací obtíže.

Zadní mediastinální syndrom se nejčastěji projevuje neurologickými obtížemi z postižení páteře a míchy. Patří sem **Claude-Bernardův-Hornerův syndrom** při poškození krčního sympatiku (ptosis, miosis, enophthalmus) a **Pancoastův-Tobiasův syndrom** při postižení brachiálního plexu.

Difuzní mediastinální syndrom při generalizovaném nádorovém postižení mediastina nebo difuzní mediastinitidě zahrnuje příznaky všech výše zmíněných.

Diagnostika

Fyzikální vyšetření je základem. **Předozadní a boční skiagram hrudníku** může ukázat rozšíření stínu mediastina a změnu jeho konfigurace. **CT hrudníku** poskytne podrobné ozřejmění procesu. **Magnetická rezonance** je vhodná pro diagnostiku procesů v oblasti páteře. Dále může pomoci **PET/CT**, ale i metody jako angiografie, flebografie či lymfografie, echokardiografie, transezofageální echokardiografie a kontrastní rentgenové vyšetření polykacího aktu. **Bronchoskopie** a **endobronchiální ultrasonografie (EBUS)**, případně **operace** umožní odběr tkáně k histologickému či cytologickému vyšetření a vede ke stanovení diagnózy.

Diferenciální diagnostika

Kromě nádorů mediastina v rámci diferenciální diagnostiky zvažujeme nepravé nádory, tzv. pseudotumory mediastina (mediastinální cysty, meningokéla), záněty (tuberkulóza nitrohrudních uzlin, chronická ohraničená mediastinitida), nemoci jícnu (divertikly jícnu, achalázie jícnu, hiátová hernie), cévní abnormality, sarkoidózu a Castlemanovu nemoc.

Dělení nádorů mediastina:

- nádory thymu (thymom, thymický karcinom),
- nádory srdce (sarkomy, myxom),
- nitrohrudní struma (adenom štítnice, karcinom),
- nádory mediastinálních měkkých tkání (sarkomy),
- nádory neurogení (neurinom, neurofibrosarkom, ganglioneurom, feochromocytom a další),
- maligní lymfomy,
- extragonadální zárodečné tumory (seminom, teratom, choriokarcinom, yolk sack tumor).

Thymom

Thymom se řadí mezi vzácné nádory. Tvoří cca 20 % všech mediastinálních tumorů. Kromě symptomů předního mediastinálního syndromu je asi u poloviny nemocných spjat s paraneoplastickými projevy, nejčastěji sekundární **myasthenií gravis** (30–50 %).

Léčba

Léčba thymomu závisí na rozsahu postižení a celkovém stavu pacienta. Na prvním místě je léčba chirurgická. Pokud není radikální resekce možná, provádí se cytoredukční resekce (debulking) s následnou radioterapií a chemoterapií. Nejčastěji používanými cytostatiky jsou cisplatina, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin. Probíhají studie s cílenou léčbou. Imunoterapie byla spojena s výraznou toxicitou a nepoužívá se.

Prognóza

Prognóza závisí na rozsahu onemocnění. Pětileté přežití u časných stadií dosahuje 96 %, u nejpokročilejších se pohybuje kolem 50 %. Thymom asociovaný s myastenií gravis je považován za prognosticky lepší a s menší invazivitou. Recidiva thymomu může nastat i po mnoha letech, proto je doporučeno dlouhodobé sledování a monitorování.

3. Nádory pleury

Z nádorů pleury je nejčastější maligní mezoteliom. Ostatní maligní nádory jako např. synoviální sarkomy jsou velmi vzácné.

Maligní mezoteliom pleury

Mezoteliomy obecně vycházejí z mezenchymálních buněk pleury, peritonea, perikardu a tunica vaginalis varlete. Až 80 % mezoteliomů postihuje pleuru.

Epidemiologie

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je expozice **azbestu**. Dlouhá a odolná azbestová vlákna se dostávají s vdechovaným vzduchem do plicních sklípků a mohou cestovat až k pleuře, kde vyvolávají lokální reakci, která může vést ke vzniku nádorového onemocnění. Onemocnění se zpravidla manifestuje až desítky let po expozici. Ačkoliv se azbest v ČR téměř nepoužívá, lze ještě v následujících desetiletích očekávat zvýšený výskyt maligního mezoteliomu pleury.

Diagnostika

Z klinických symptomů může být přítomna dušnost (způsobená pleurálním výpotkem), pleurální bolest, popř. dráždivý kašel, později celková únava a hmotnostní úbytek. Fyzikálním vyšetřením se zpravidla zjišťuje ztemnělý poklep a oslabené až vymizelé dýchání v důsledku pleurálního výpotku.

Základním zobrazovacím vyšetřením je **skiagram hrudníku a CT hrudníku**, které odhalí pleurální výpotek a ztlustění pleury. MR hrudníku může být ev. nápomocna k potvrzení invaze do hrudní stěny či bránice. PET/CT k vyloučení vzdálených metastáz by bylo indikováno v případě časných stadií před zvažovanou chirurgickou léčbou.

Diagnóza je stanovena histologickým vyšetřením vzorku získaného nejčastěji operačně (explorativní thorakoskopie), ev. biopsií pleury pod CT kontrolou. K přesné diagnóze je nutné také imunohistochemické vyšetření vzorku.

Léčba

Chirurgická léčba je velmi náročná, zvažuje se vyjímečně u vybraných pacientů v časném stadiu onemocnění. Základem je **systémová léčba**. Standardem je chemoterapie ve složení **cisplatina a pemetrexed**. Druhá linie chemoterapie dosud není standardizována. Cílená léčba neprokázala lepší výsledky oproti chemoterapii. Probíhají studie s imunoterapií checkpoint inhibitory. Z paliativních metod se používá **pleurodéz**.

Prognóza

Maligní mezoteliom pleury patří mezi nejzhoubnější a nejhůře léčitelné zhoubné nádory. Bez chemoterapie se pacienti dožívají 5–8 měsíců, chemoterapií bylo dosaženo celkového přežití kolem 13 měsíců. Nejzásadnějšími prognostickými ukazateli zůstávají histologický podtyp, rozsah onemocnění v době diagnózy a celkový stav nemocného.

4. Sekundární nádory plic a pleury

Sekundární nádory plic a pleury jsou projevem metastazování jiných maligních nádorů. Nejčastěji se s nimi setkáváme u bronchogenního karcinomu, karcinomu prsu, kolorektálního karcinomu, sarkomů a lymfomu. Klinický obraz a diagnostika je stejná jako u primárních nádorů plic a pleury. Terapie spočívá v léčbě základního onemocnění a dle rozsahu postižení je možné zvážit lokální metody (resekce, cílená radioterapie). Obecně je přítomnost metastatického postižení plic a pleury spojena s horší prognózou nemoci.

Nádory kůže

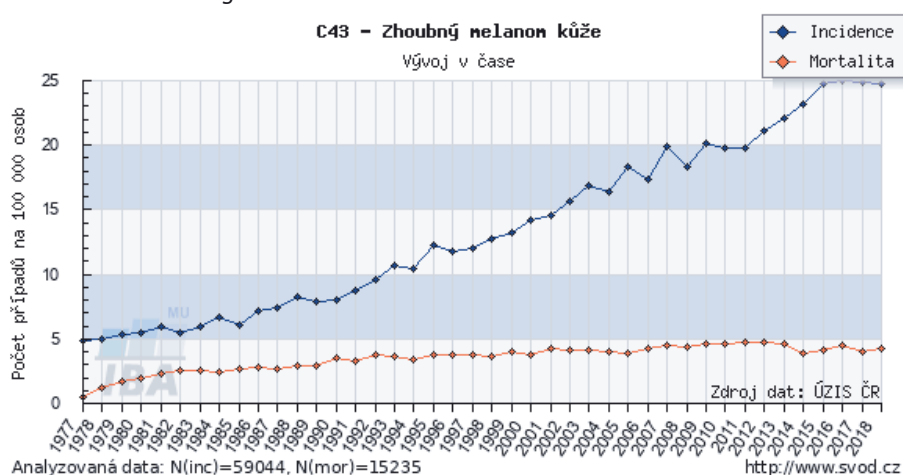
Radek Lakomý, Alexandr Poprach, Tomáš Kazda

Maligní melanom

Epidemiologie

Maligní melanom pochází z melanocytů. Nejčastěji se vyskytuje na kůži, méně často na sliznicích a v oku. Incidence melanomu dramaticky roste. Nejvyšší výskyt je v Austrálii a na Novém Zélandu. Incidenci a mortalitu maligního melanomu v ČR ukazuje obrázek č. 1 (SVOD).

Obr. č. 1 Incidence a mortalita maligního melanomu v ČR



Rizikové faktory

Na vzniku onemocnění se podílí genetické faktory a faktory zevního prostředí. K prokázaným patří mutace genů pro cyklin-dependentní kinázy (CDKN2A, CDK4), BRCA2, p16. Nejvýznamnějším zevním faktorem je UV záření. Rizikovou skupinou jsou především jedinci s kožním fototypem I a II, s četnými pigmentovými névy (> 50) nebo dysplastickými névy (> 5). Důležitá je také dávka UV záření získaná v dětství a nárazové opalování se spálením.

Screening a prevence

Rizikovní jedinci by měli být pod dohledem dermatologů (minimálně 1× ročně). Důležité je samovyšetřování a ochrana před UV zářením.

Klinický obraz

Melanom může vzniknout de novo na volné kůži nebo v již existujícím pigmentovém névu (cca 1/3 případů). Zpravidla dochází ke změně névu podle známých ABCDE kritérií (A – *asymetrie*,

B – nepravidelné ohraničení, borderline, C – skvrnité zbarvení, colour, D – průměr nad 5 mm, diameter, E – trvalé zvětšování v čase, enlargement). Může se objevit také svědění nebo krvácení při ulceraci povrchu.

Z klinického hlediska rozlišujeme několik podtypů – **povrchově se šířící melanom** (nejčastější), **nodulární melanom**, **lentigo maligna melanom** (lentigo maligna = prekurzorová in situ léze) a **akrolentiginózní melanom** (obr. č. 2–4). V úvodu se buňky melanomu šíří lymfatickými cévami, později i krevními cestami do vzdálených orgánů, symptomy se pak odvíjejí od lokalizace metastáz.

Obr. č. 2 Povrchově se šířící melanom s částečnou spontánní regresí



Obr. č. 3 Povrchově se šířící melanom s nodularitou



Obr. č. 4 Nodulární melanom na horním rtu



Diagnostika a staging

Suspektní léze jsou indikovány k radikální excizi. Histologické vyšetření poskytne informace o tloušťce nádoru v mm (**dle Breslowa**), hloubce invaze (**dle Clarka**), počtu mitóz, ulceraci a dalších faktorech. Se zavedením cílené léčby se stanovují mutace v klíčovém onkogenech (**BRAF**, případně **NRAS**, **cKIT**). V rámci stagingu provádíme standardní RTG plic, UZ vyšetření spádových uzlin a jater. U pokročilých onemocnění je vhodnější provést CT, celotělové PET/CT nebo MR vyšetření.

Základní principy léčby dle klinických stadií

U maligního melanomu rozlišujeme čtyři klinická stadia. U stadia I a II je po operačním výkonu indikována pouze dispenzarizace. U stadia III s postižením spádových uzlin a stadia IV po radikální resekci metastáz zvažujeme po operaci adjuvantní systémovou léčbu. U inoperabilního stadia III a IV je indikována paliativní systémová léčba, která ale u řady pacientů může navodit dlouhodobou kompletní remisi (kurativní potenciál moderních preparátů).

Chirurgická léčba

Základem léčby melanomu je chirurgický výkon. Od stadia IB je indikováno vyšetření první spádové lymfatické uzliny (tzv. **sentinelové uzliny**). Pokud není přítomna metastáza v uzlině, pacient je dále dispenzarizován (*stadium I a II*). Při záchytu mikrometastázy (*stadium III*) byla dříve automaticky indikována disekce spádové uzlinové oblasti. Dnes je od tohoto výkonu odklon. Odstranění uzlin zvyšuje pouze regionální kontrolu onemocnění, ale neovlivní hematogenní cestu diseminace a celkové přežití,

navíc zvyšuje morbiditu (lymfedémy končetin). Operační výkon je však individuálně zvažován při přítomnosti dalších rizikových faktorů (např. extrakapsulární růst metastázy, záchyt dvou pozitivních sentinelových uzlin). Další indikací pro disekci spádových uzlin je jejich makroskopické postižení (hmatné uzliny, viditelné na zobrazovacích metodách).

Systémová adjuvantní léčba (stadium III a IV po radikální operaci metastáz)

U rizikových pacientů po odstranění postižených uzlin (stadium III) lze zvážit adjuvantní léčbu v délce trvání 12 měsíců. U pacientů s mutací onkogenu BRAF V600 (40–50 % pacientů) lze indikovat cílenou léčbu s **BRAF a MEK inhibítorem**, kombinace dabrafenib + trametinib. Principem účinku této kombinace je blokáda aberantně hyperaktivované MAPK kinázové nitrobuňčné signální dráhy způsobené BRAF mutací. Druhou možností, bez ohledu na stav mutace onkogenu BRAF, je pooperační **imunoterapie s checkpoint inhibitory**. Jedná se o monoklonální protilátky blokující inhibiční receptory na buňkách imunitního systému (T-lymfocyty a další) nebo jejich ligandy na nádorových buňkách. K adjuvantní léčbě u melanomu dnes používáme **anti-PD-1 protilátky** nivolumab a pembrolizumab. Jak cílená léčba, tak imunoterapie dle klinických studií významně snižují riziko relapsu onemocnění. Anti-PD-1 protilátku nivolumab lze dnes podat také u pacientů po radikální resekci vzdálených metastáz (stadium IV po operaci, bez dalších metastáz).

Systémová léčba pokročilého onemocnění (inoperabilní stadium III a IV)

U pokročilých forem onemocnění (inoperabilní stadium III a stadium IV) je u pacientů s mutací onkogenu BRAF také standardem kombinovaná cílená léčba s BRAF a MEK inhibitory a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory. Aktuálně máme k dispozici tři možné kombinace BRAF a MEK inhibitorů – dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib a vemurafenib + cobimetinib. V případě imunoterapie, kterou můžeme použít bez ohledu na stav mutace BRAF, máme také více možností. Buďto volíme monoterapii, a to nejčastěji **anti-PD-1 protilátku** (nivolumab, pembrolizumab) nebo kombinaci s **anti-PD-1 a anti-CTLA-4** protilátkou (nivolumab + ipilimumab). Samotnou **anti-CTLA-4** protilátku ipilimumab dnes používáme málo často, spíše až ve vyšších liniích léčby, a to pro její nižší účinnost a vyšší toxicitu ve srovnání s anti-PD-1 protilátkami.

Léčebné odpovědi při imunoterapii mají dlouhodobý potenciál, a to i přes ukončení léčby z různých důvodů. Limitující u imunoterapie může být její specifická toxicita (irAE–imunitně podmíněné vedlejší účinky podobné autoimunitním onemocněním). Ta je častější při kombinaci anti-PD-1 a anti-CTLA-4 protilátek ve srovnání s monoterapií. Při závažné irAE je nutno léčbu přerušit nebo trvale ukončit a zahájit imunosupresivní léčbu s kortikoidy, případně dalšími imunosupresivy (např. infliximab, mycofenolát mofetil a další). Pokud nelze indikovat cílenou léčbu nebo moderní imunoterapii, nebo jsou

jejich možnosti vyčerpané, tak můžeme pacientovi nabídnout vysoce paliativní chemoterapii. K používaným cytostatikům patří dakarbazin, cisplatina, vinblastin, deriváty nitrosourey a paklitaxel. Počet léčebných odpovědí a vliv chemoterapie na délku přežití je však velmi omezený.

Radioterapie

Indikace radioterapie s kurativním záměrem je u melanomu málo častá a je vyhrazena pro situace, kdy nelze provést radikální chirurgický výkon (např. lentigo maligna melanom v obličeji). Adjuvantní radioterapie je individuálně zvažována u vybraných pacientů po disekci spádové uzlinové oblasti. Ve většině případů se jedná o paliativní radioterapii, jejímž cílem je ovlivnění symptomů onemocnění, např. potlačení bolestí z rostoucích metastáz (kůže, uzliny, kosti). Dávky záření, frakcionace a techniky jsou posuzovány ve vztahu k lokálnímu nálezu a celkovému stavu pacienta. Stále větší důraz je kladen na využití metod stereotaktické radioterapie. U mozkových metastáz je preferována cílená radioterapie (např. Gama nůž, X-nůž, Cyberknife). Paliativní ozáření celé mozkovny je indikováno pouze v případě mnohočetného postižení či leptomeningeálního rozsevu nemoci.

Prognóza

Pravděpodobnost přežití 10 let je u nádorů s tloušťkou dle Breslowa ≤ 1 mm 96 %, u 1,01–2 mm 88 %, u 2,01–4 mm 81 % a u > 4 mm cca 75 %. Horší prognózu mají pacienti s postižením spádových uzlin (10leté přežití u stadia IIIA – 88 %, IIIB – 77 %, IIIC – 60 %, IIID – 24 %). Prognóza pacientů s diseminovaným melanomem byla v době chemoterapie velmi špatná. Pětileté přežití se dožívalo jen cca 10 % pacientů. S nástupem moderní léčby jsme svědky podstatného zlepšení. Pravděpodobnost 5letého přežití se zvýšila na 30–50 %. Jak v případě imunoterapie, tak i cílené léčby lepších výsledků dosahují pacienti s méně pokročilým onemocněním.

Dispenzarizace (follow up)

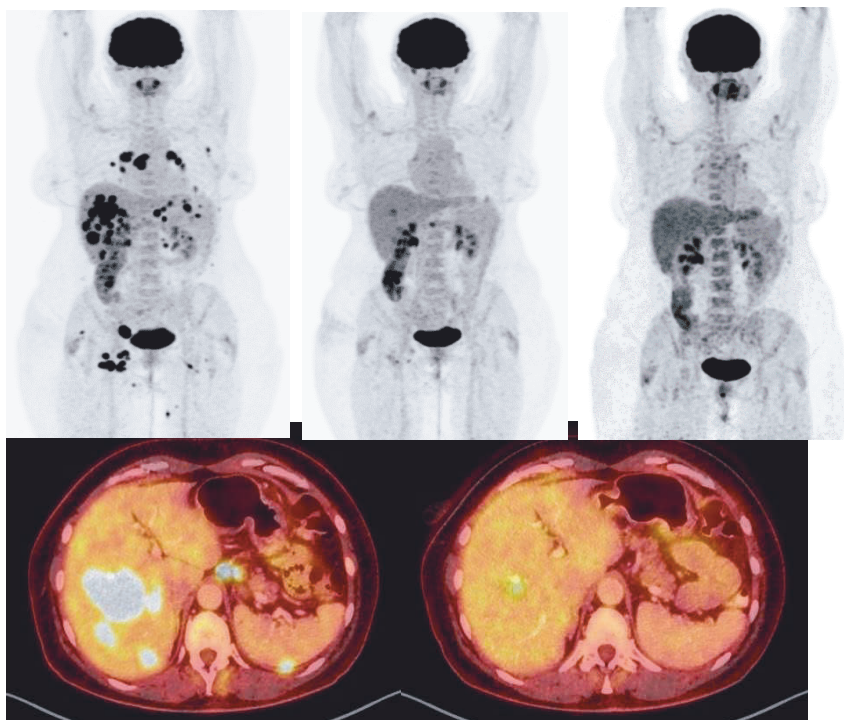
Kontroly u onkologa nebo dermatologa první 2 roky á 3–6 měsíců, další 3 roky á 6–12 měsíců, dále 1krát ročně. Zobrazovací metody a kontroly laboratoře jsou individuálně voleny dle stadia onemocnění a rizika relapsu.

Kazuistika č. 1

53letá pacientka s nodulárním maligním melanomem pravé hýždě, dg. v únoru 2018, histologicky melanom s ulcerací, Breslow 2,3 mm, Clark III, v jedné SNB z pravého třísla byla prokázána mikrometastáza 0,9 mm, pT3bpN1aM0, st. IIIC, BRAF mutace nepřítomna, bez možnosti nasazení moderní adjuvantní léčby, indikováno sledování. V lednu 2019 generalizace onemocnění – metastatické postižení plic, mediastina, rozsáhlé postižení jater, metastázy ve stěnách žaludku, střev, na bránici vlevo,

v uzlinách retroperitonea, pánve, pravém třísele, ve svaích a podkoží. V 1/2019 byla zahájena systémová léčba nivolumabem, s efektem výrazné parciální regrese ve všech lokalitách v 4/2019 a s dosažením kompletní remise ve 12/2019 (obr. č. 5–9).

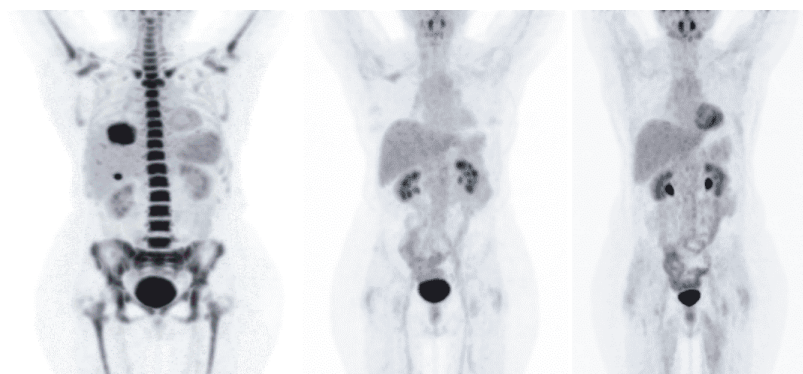
Obr. č. 5–9: Masivní generalizace melanomu do plic, mediastina, jater, uzlin (PET a PET/CT vyšetření), regrese metastáz po 12 týdnech a kompletní remise po 12 měsících léčby



Kazuistika č. 2

53letá žena s nodulárním maligním melanomem kůže zad, dg. v říjnu 2012, histologicky melanom s ulcerací, Breslow 2,1 mm, Clark IV, v jedné SNB z levé axily byla prokázána mikrometastáza 0,2 mm, pT3bpN1aM0, st. IIIC. V 10/2015 došlo k symptomatickému relapsu do plic, jater, skeletu, s febriliemi a systémovou zánětlivou odpovědí, přítomna mutace BRAF V600, zahájena cílená léčba dabrafenib + trametinib s efektem kompletní remise již po 3 měsících, trvající dosud (obr. č. 10–12).

Obr. č. 10–12 Generalizace melanomu do plic, jater a skeletu, s vystimulovanou kostní dření při systémové zánětlivé odpovědi (PET vyšetření), kompletní remise onemocnění po 12 týdnech a 12 měsících léčby

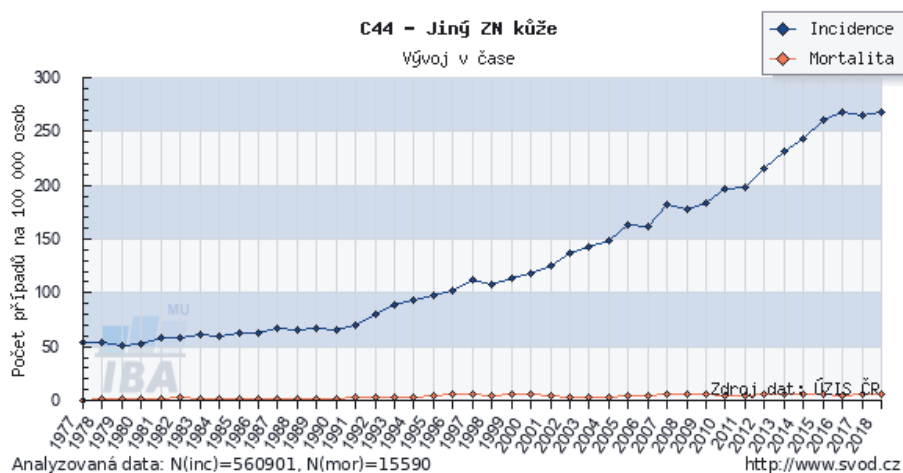


Nemelanomové nádory kůže

Epidemiologie

Nemelanomové nádory kůže jsou heterogenní skupina onemocnění s různým biologickým chováním. Incidence nemelanomových kožních nádorů celosvětově roste, jde o nejčastější nádory vůbec. Ke kožním nádorům epitelového původu patří **bazocelulární a spinocelulární karcinom**. Ke vzácným, ale agresivním nemelanomovým kožním nádorům patří **karcinom z Merkelových buněk**. Incidence a mortalita nemelanomových kožních nádorů v ČR je na obr. č. 13 (SVOD).

Obr. č. 13 Incidence a mortalita nemelanomových kožních nádorů v ČR



Rizikové faktory

K základním rizikovým faktorům patří UV záření (chronická expozice), ionizující záření, chronická imunosuprese, chemické karcinogeny, genetické faktory (xeroderma pigmentosum). U spinaliomů také chronická jizevnatá onemocnění (vředy, píštěle) a HPV infekce (nádory v anogenitální oblasti).

Screening a prevence

Preventivní prohlídky u praktických lékařů. Riziková jedinci by měli být pod dohledem dermatologů. Důležité je samovyšetřování a ochrana před UV zářením. Prevence nákazy HPV (očkování).

Klinický obraz

Bazaliomy často rostou ve formě uzlíků, po letech ulcerují (ulcus rodens) – viz obr. č. 14. **Spinaliomy** mají zpočátku vzhled tuhého hrbolatého ložiska – viz obr. č. 15. Ložisko může ulcerovat nebo naopak růst ve formě exofytu. Na rozdíl od bazaliomů mají spinaliomy větší tendenci k lymfogenní diseminaci a při pokročilých stavech se šíří i hematogenně (např. do plic). **Karcinomy z Merkelových buněk** jsou vzácné, vysoce agresivně se chovající kožní neuroendokrinní nádory. Klinicky jde často o rychle rostoucí

polokulovitou solidní rezistenci s časným šířením do regionálních uzlin a následnou generalizací (kosti, mozek, játra a plíce).

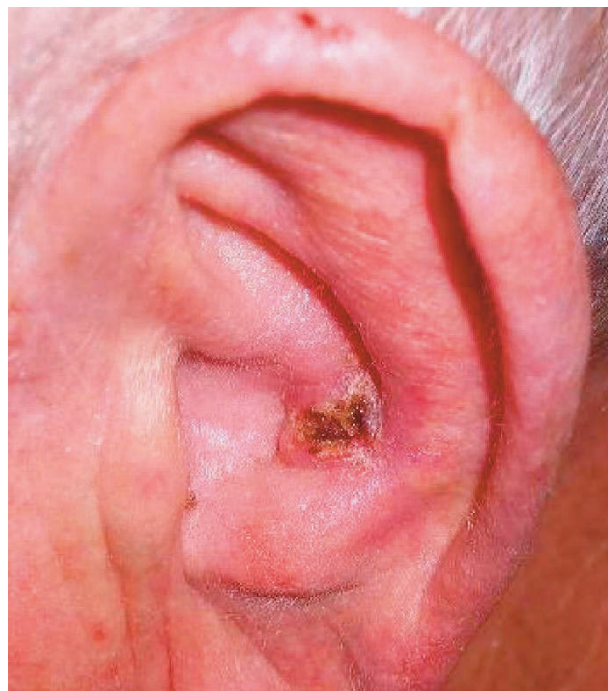
Diagnostika a staging

Základem je klinické a histologické vyšetření. U pokročilejších spinaliomů a u karcinomů z Merkelových buněk se vzhledem k riziku lymfogenní diseminace provádí UZ vyšetření spádových uzlin a dále je třeba vyloučit i vzdálenou diseminaci (UZ jater, RTG plic, případně CT, ev. PET/CT vyšetření).

Obr. č. 14 Spinocelulární karcinom na dorzu ruky



Obr. č. 15 Spinocelulární karcinom na ušním boltci



Základní principy léčby dle klinických stadií

Základní metodou je chirurgická léčba. U málo pokročilých bazaliomů nevhodných k chirurgickému řešení (oblast hlavy, mnohočetné bazaliomy) lze použít kryoterapii s tekutým dusíkem nebo kurativní radioterapii (na rozdíl od většiny onkologických diagnóz, kdy je ozařování prováděno pomocí lineárních urychlovačů, se zde s výhodou používá nízkoenergetického rentgenového ozařování). K méně častým metodám patří fotodynamická léčba. U lokálně pokročilých a metastatických bazaliomů s vyčerpanými možnostmi chirurgie i radioterapie je metodou volby cílená léčba – vismodegib (**inhibitor** hyperaktivní **Hedgehog signální dráhy**). U spinaliomů v případě diseminace používáme **anti-PD-1** protilátku cemiplimab, v případě její neúčinnosti velmi omezeně účinnou paliativní systémovou chemoterapii (cisplatina, 5-fluorouracil, paklitaxel, ifosfamid, metotrexát). U diseminovaných karcinomů z Merkelových buněk je dnes standardem léčba s **anti-PD-L1** protilátkou avelumabem.

Prognóza

Prognóza počátečních stadií bazaliomů a spinaliomů je výborná. Radikální excizí je v případě spinaliomů vyléčeno 90–95 % pacientů, v případě postižení spádových lymfatických uzlin je pravděpodobnost 5letého přežití cca 40–70 %, při vzdálené diseminaci je pravděpodobnost 5letého přežití bez použití moderní léčby do 10 %. Bazaliom metastazuje vzácně. Pacienta spíše ohrožuje lokálně destruktivním růstem, úmrtí je výjimečné. Prognóza pacientů s karcinomem z Merkelových buněk je nejistá, nádor často lokálně recidivuje, časně se šíří do spádových lymfatických uzlin a dalších orgánů. Pravděpodobnost 5letého přežití při vzdálených metastázách se dříve pohybovala kolem 40 %. S nástupem moderní cílené léčby a imunoterapie dochází u nemelanomových kožních nádorů k podstatnému zlepšení celkového přežití.

Dispenzarizace (follow up)

Pacient by měl být pravidelně sledován kožním lékařem, případně onkologem. U spinaliomů je kromě vyšetření kůže důležité kontrolovat i spádové lymfatické uzliny, u vysoce rizikových pacientů pátrat po možné vzdálené diseminaci (RTG plic). U karcinomů z Merkelových buněk je nutné intenzivnější sledování pro riziko systémové diseminace. Důležité je samovyšetřování a prevence (omezení expozice UV záření).

Sarkomy kostí a měkkých tkání

Dagmar Adámková Krákorová, Ilona Kocáková

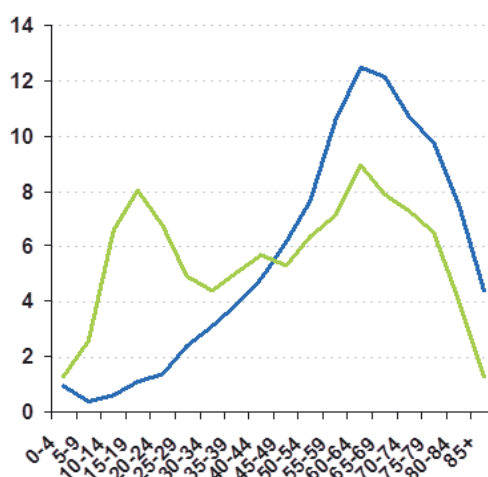
Nádory kostí

Největší skupinu nádorů v kostěném skeletu tvoří benigní kostní nádory následované metastatickým kostním postižením (tzv. sekundární kostní nádory). Primární nádory kostí (sarkomy) jsou poměrně vzácné a tvoří pouze 0,2–0,3 % všech zhoubných nádorů. Ročně bývá v ČR nově diagnostikováno do 100 případů kostních sarkomů. Klasifikační schéma dle WHO z roku 2020 popisuje více než 20 jejich subtypů. Mezi nejčastější patří **osteogenní sarkom (OSA)**, **Ewingův sarkom (ES)** a **chondrosarkom (ChoSa)**. Vzácné jsou pak špatně diferencované kostní sarkomy, chordom, adamantinom a semimaligní obrovskobuněčný kostní nádor.

Epidemiologie, biologické chování

Osteosarkom je nejčastější kostní sarkom dětí a adolescentů – viz obr. č. 1. Postihuje nejvíce oblast kolene (distální femur, proximální tibie). Má několik histologických subtypů (např. HG osteoblastický, chondroblastický, fibroblastický, teleangiektatický, dále periostální či nízce maligní parostální, centrální). Typické je časně hematogenní šíření podobně jako u **Ewingova sarkomu** (resp. nádorů rodiny Ewingova sarkomu, „ESFT“), který je typickým nádorem adolescentů či starších s o něco vyšší incidencí. ES, častěji než OSA, postihuje ploché kosti, pánev a osový skelet. Může být i v měkkých tkáních. Typická je translokace chromozomu 11/22. Nejčastějším sarkomem dospělého věku je **chondrosarkom**, postihuje končetiny i ploché kosti axiálního skeletu (pánev, lopatka). Typická je u chondrosarkomu tvorba chrupavčité matrix.

Obr. č. 1 Věková struktura (ČR 2006–2015), zeleně: sarkomy kostí, modře: sarkomy měkkých tkání, svislá osa: podíl pacientů dle věkových kategorií, vodorovná osa: věk



Rizikové faktory

Jsou známy některé predisponující faktory, familiární genetické syndromy a stavy, které mohou hrát důležitou roli v etiopatogenezi sarkomů. Uvádí se vyšší výskyt OSA i ChoSa vzniklých na podkladě původně benigní kostní léze (např. Pagetova choroba, fibrózní dysplasie, aneurysmatická kostní cysta a další) nebo po předchozí léčbě zářením (RT). Specifické genetické abnormality se vyskytují u pacientů s retinoblastomem (mutace Rb genu, výskyt OSA až 500× vyšší než v ostatní populaci). Li-Fraumeniho syndrom s sebou nese familiární mutaci p53. U ES spojitost s genetickou zátěží popsána nebyla.

Screening a prevence

Speciální screening neexistuje a prevence se neliší od obecných preventivních doporučení.

Klinický obraz

Nejčastěji bolest, intermitentní, většinou noční, lokalizovaná do hloubky, postupně se zhoršující. Později otok, zarudnutí a hmatná bolestivá rezistence, může být spojena s poruchou funkce končetiny. Prvním příznakem může být až patologická zlomenina nebo vzdálené metastázy. Pro **ES** jsou typické nespecifické klinické příznaky (teploty, leukocytóza, zvýšená sedimentace, nechutenství, úbytek na váze). **ChoSa** bývají dlouho klinicky němé (např. v oblasti pánve) a mohou tak dorůst enormních rozměrů – viz obr. č. 2–5.

Obr. č. 2–5 Osteosarkom



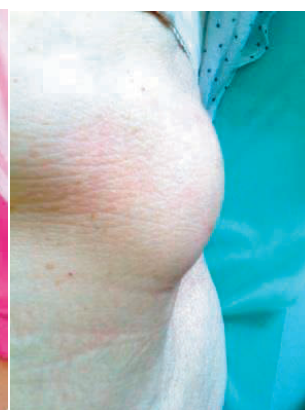
Ewingův sarkom



Ewing-like sarkom



Chondrosarkom žeber



Diagnostika a staging

Zásadní je kvalitně odebraná anamnéza, klinické vyšetření, prostý RTG snímek doplněný MR/CT vyšetřením, scintigrafie skeletu, CT hrudníku – viz obr. č. 6–11. Histologické ověření je preferováno

cestou otevřené biopsie pro zajištění odběru dostatečného množství materiálu. Pro další léčbu a prognózu nemocného je zásadní, zda je nemoc iniciálně lokalizovaná či metastatická.

Obr. č. 6–8 Osteosarkom



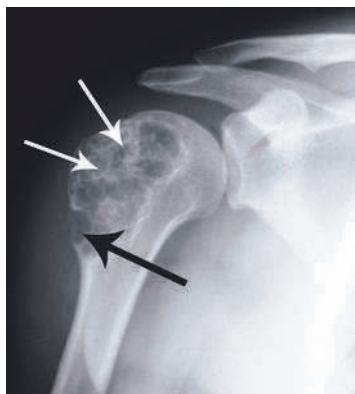
Ewingův sarkom



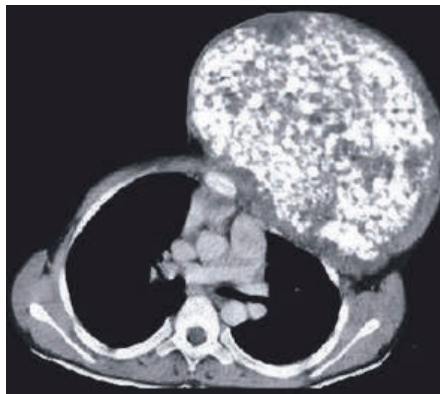
Ewingův sarkom s patologickou frakturou



Obr. č. 9–11 Chondrosarkom



znovu chondrosarkom



Obrovskobuněčný kostní nádor



Základní principy léčby

Léčba všech kostních nádorů by měla být prováděna ve specializovaných centrech v režii zkušeného mezioborového týmu, kam by měl být odeslán každý pacient s dosud negativní onkologickou anamnézou, a to již na základě prostého RTG snímku (onkologický reflex).

Osteogenní sarkom – radikální chirurgický výkon je metodou volby lokalizovaných nízcemaligních OSA.

Léčba vysoce maligních OSA je multimodální v sekvenci: **neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie – operace – adjuvantní chemoterapie**. Mezi běžně užívaná cytostatika patří doxorubicin, cisplatina a vysokodávkovaný methotrexat, ev. ifosfamid. Radikalita chirurgického výkonu je pro další osud pacienta zásadní. Obecně je preferováno provedení končetinu šetřícího výkonu. Při inoperabilním nálezu, i po předchozí CHT, je metodou lokální léčby paliativní ozáření.

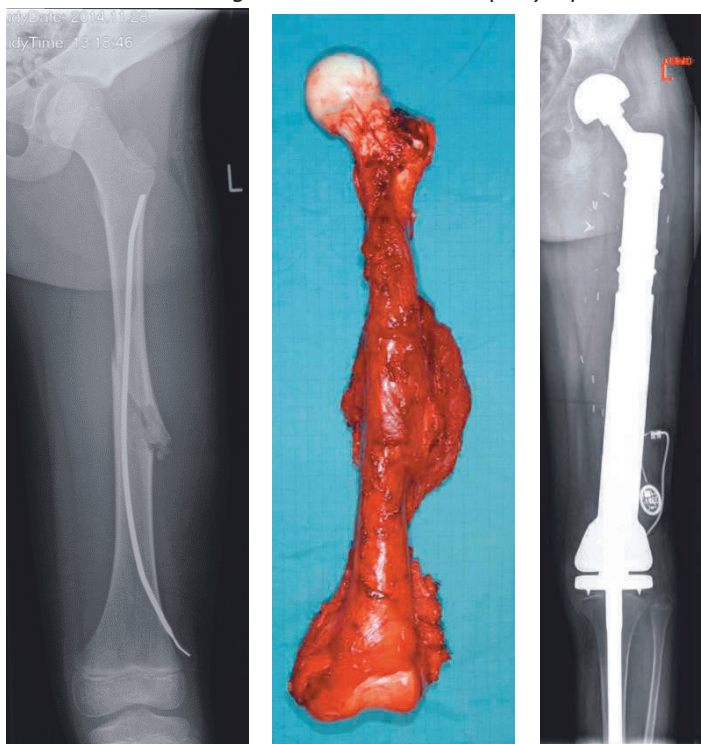
Ewingův sarkom je nádor vysoce chemo/radiosenzitivní, proto je iniciální záměr léčby vždy kurativní. Po kombinované NCHT (vinkristin, doxorubicin, cyklofosamid, etoposid, ifosfamid), následuje léčba lokální, s preferencí léčby chirurgické nad RT. Odpověď na NCHT (měřená podle % nekrózy) vykazuje korelaci s celkovým přežitím podobně jako u OSA. Po léčbě lokální následuje léčba konsolidační. Její charakter závisí na efektu předchozí léčby (CHT +/- RT).

Chondrosarkom je označován za chemo/radiorezistentní. Metodou volby je chirurgický výkon. Není-li možný, pak je možné volit paliativní RT nebo pouze symptomatickou léčbu. Prognóza metastatické nemoci je nadále extrémně nepříznivá.

Prognóza vysoce maligních OSA a ES se po zavedení multimodální léčby zlepšila. V zásadě je systémová léčba vedena dle stejných léčených protokolů u dětí, adolescentů i dospělých. Za předpokladu zachování intenzity systémové léčby mají dospělí pacienti obdobné léčebné výsledky jako je tomu u dětských pacientů. U lokalizovaných forem nemoci se dožívá 5 let kolem 70–75 % nemocných. Výsledky léčby metastatické choroby jsou nadále tristní (3 roky přežívá 30 % pacientů). Extrémně nepříznivou prognózu mají pacienti s progresí v průběhu systémové léčby, časně po jejím ukončení a pacienti s kostními metastázami. Dlouhodobé přežití nízké maligních sarkomů po radikálním chirurgickém výkonu je příznivé. Sledování po léčbě je celoživotní. Frekvence a rozsah vyšetření jsou dány typem nádoru i proběhlou léčbou.

Obr. č. 12 Patologická zlomenina v terénu osteogenního sarkomu u 9letého chlapce, chybně provedená osteosyntéza s rizikem časně hematogenní diseminace, naprostá absence onkologického reflexu

Obr. č. 13 a 14 Osteogenní sarkom makroskopicky a po adekvátním chirurgickém řešení

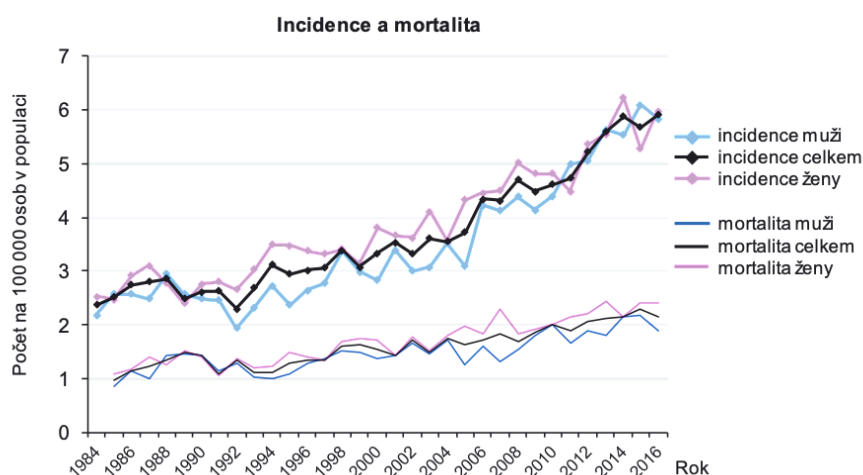


Sarkomy měkkých tkání

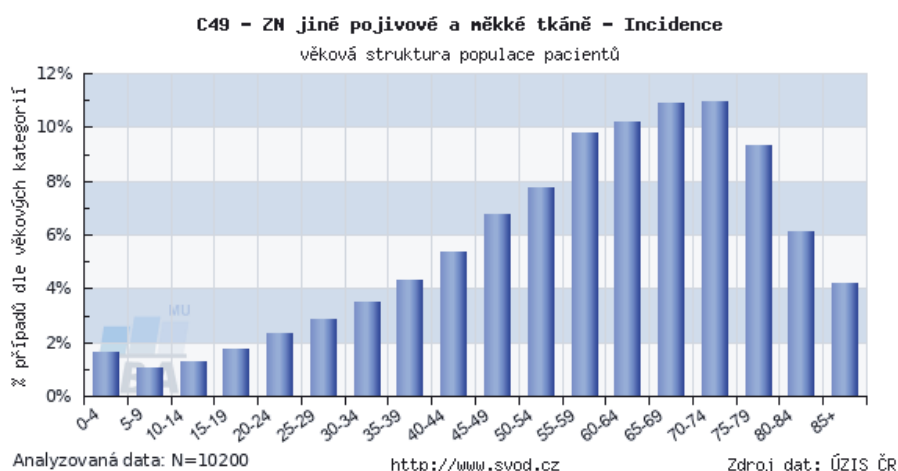
Epidemiologie

Sarkomy měkkých tkání (STS) jsou nádory vzácné – společně se sarkomy kostí tvoří asi 1 % všech nádorů. V letech 2012–2016 bylo v ČR průměrně ročně diagnostikováno 596 měkkotkáňových sarkomů – viz obr. č. 15 a 16. Jde o heterogenní skupinu nádorů, odvozených z mezenchymu, které se za normálních okolností diferencují ve svalovou nebo tukovou tkáň, vazivo, kost nebo chrupavku. Vyrůstají mohou kdekoli na těle a setkáváme se s nimi napříč všemi věkovými skupinami. Sarkomem typickým pro dětský věk je **rhabdomyosarkom (RMS)**. U pacientů dospělého věku dominují tzv. **non-rhabdomyosarkomy (NRSTS)**. Histopatologická klasifikace dle WHO z roku 2020 popisuje více než 60 subtypů. Každý subtyp představuje specifickou chorobu lišící se svým biologickým chováním i citlivostí k léčbě. Metastatické šíření je především hematogenní cestou.

Obr. č. 15 Incidence a mortalita sarkomů měkkých tkání. Zdroj: NOR ČR, ÚZIS ČR



Obr. č. 16 Věková struktura populace pacientů se sarkomy měkkých tkání



Rizikové faktory

Většina sarkomů vzniká sporadicky. Podobně jako u kostních sarkomů jsou známé predisponující faktory, familiární genetické syndromy (NF1, p53 mutace, APC mutace...) a stavy (chronický lymfedém), které mohou hrát důležitou roli v etiopatogenezi sarkomů. Radiací indukované STS tvoří přibližně 2,5 % ze všech STS, ale pouze necelé 1 % pacientů ozářených pro primární nádor onemocní sekundárním STS.

Screening a prevence

Speciální screening neexistuje a prevence se neliší od obecných preventivních doporučení.

Klinický obraz

Nejčastějším příznakem je nebolestivé zduření. V 50 % jsou postiženy končetiny, ve 40 % trup a retroperitoneum, v 10 % oblast hlavy/krku – viz obr. č. 17–19. Častá je úrazová anamnéza, která může vést k podcenění příznaků a oddálení správné diagnózy. V lokalizaci hrudní/břišní bývá často prvním příznakem až tlak nádorové masy na okolní orgány.

Obr. č. 17–19 Světlobuněčný sarkom Pleiomorfní rhabdomyosarkom Kaposiho sarkom



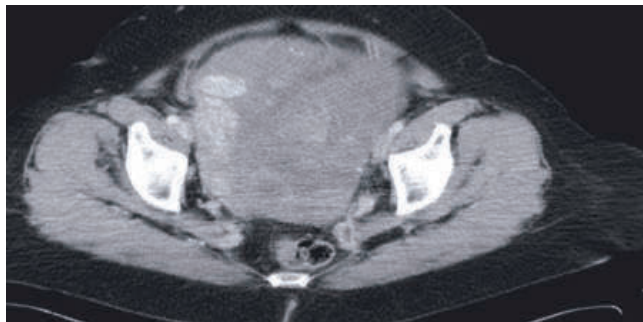
Diagnostika a staging

Každá v hloubce uložená měkkotkáňová masa, stejně jako rezistence > 5 cm (cca velikost golfového míčku!) uložená na periférii, **by měla být považována za suspektní ze STS** a pacient by měl být odeslán na specializované pracoviště, a to před jakoukoliv intervencí. Histologická verifikace otevřeně či biopsií by měla být provedena erudovaným lékařem a vyhodnocena zkušeným patologem. V algoritmu zobrazovacích metod je metodou první volby ultrasonografie s upřesněním CT/MR. Výhodou CT oproti MR je zobrazení kalcifikací v nádoru a zobrazení změn přilehlého skeletu – viz obr. č. 20–23. Pozitronová emisní tomografie (PET) není standardním vyšetřovacím postupem a u nízké maligních nádorů může být dokonce falešně negativní. Po histologickém ověření je součástí stagingu doplnění CT hrudníku, UZ/CT břicha (či CNS dle histologie), v některých případech i scintigrafie skeletu. V rámci stagingu je hodnocen rozsah a grade nádoru, stav spádových uzlin a absence či přítomnost metastáz.

Obr. č. 20–21 Leiomyosarkom jater



Dedif. liposarkom pánve



Obr. č. 22–23 MTS plicní (limitované)



Časný plicní relaps s infaustní prognózou



Základní principy léčby

Léčebná strategie se liší podle typu sarkomu – je odlišná pro skupinu RMS a NRSTS – viz obr. č. 24–26. Léčba alveolárního a embryonálního RMS je vedena dle specifických léčebných protokolů. **Předem dobře naplánovaná chirurgická léčba** má jako jediná kurativní potenciál – zásadní je přitom kvalita resekčních okrajů. **Léčba zářením** (RT) je nejčastěji indikována jako léčba adjuvantní s cílem zlepšení lokální kontroly nádoru. Svoje místo má i v léčbě paliativní (inoperabilita, recidivy). V současné době není podání neoadjuvantní či adjuvantní **chemoterapie** standardním postupem u NRSTS dospělých pacientů. Z této léčby mohou profitovat pacienti v dobrém celkovém stavu, s končetinovými sarkomy a grade III nádory, které jsou potenciálně chemosenzitivní (synoviální sarkom, leiomyosarkom, liposarkom). Spektrum účinných látek pro léčbu sarkomů je omezené (*antracykliny, ifosfamid, pazopanib...*).

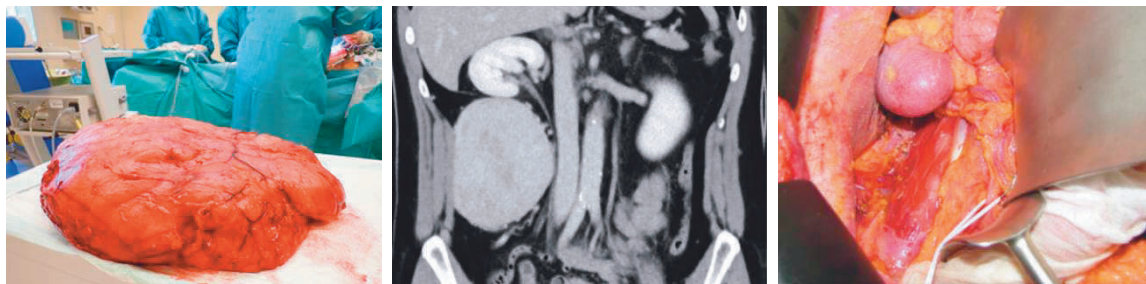
V léčbě neresekabilního/metastatického postižení (plíce, skelet, játra, vzácněji uzliny) má podání systémové chemoterapie paliativní charakter a je metodou volby. Cílem je především uspokojivá kvalita života. U starších polymorbidních pacientů s histologicky chemorezistentním typem nádoru je na místě i volba taktiky *watch and wait*. Podání předoperační CHT či RT při inoperabilním nádoru je v kompetenci zkušeného mezioborového týmu, stejně jako možnosti paliativní lokoregionální léčby (lokoreg. perfúze,

kombinace reiradiace s hypertermií apod.). Podání imunoterapie je u sarkomů stále ve fázi klinických studií.

Léčba gastrointestinálních stromálních tumorů se od ostatních subtypů STS liší. Vyjma chirurgie zlepšila prognózu pacientů především léčba thyrozinkinázovými inhibitory.

Obr. č. 24–26 Liposarkom břišní 8 kg

Solitární fibrózní tumor před a perioperační



Prognóza

5leté přežití se u dospělých pacientů pohybuje kolem 60–65 %, u dětí kolem 75 %, v závislosti na stupni biologické aktivity, velikosti, hloubce, lokalizaci a histologickém typu. Až 30 % pacientů se dočká lokální recidivy. 15–20 % pacientů má detekovány vzdálené metastázy již v době stanovení diagnózy a u téměř 50 % nemocných dochází k rozvoji metastatické nemoci následně (většinou do 5 let od stanovení diagnózy). Medián přežití se u generalizovaného onemocnění pohybuje mezi 8–20 měsíci. Výjimku představují pacienti s výskytem limitovaného plicního postižení s možností radikální resekce, u kterých může být takto dosaženo i dlouhodobého přežívání bez známek onemocnění. Sledování se řídí podobnými principy jako u kostních sarkomů.

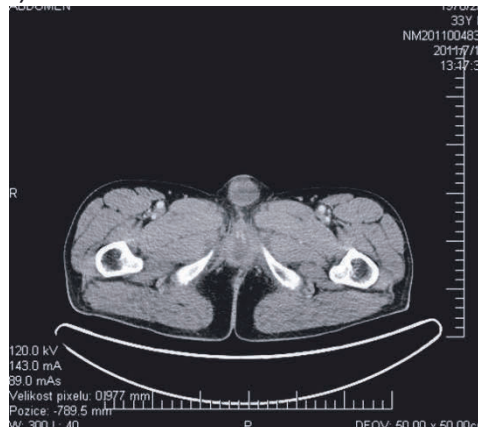
Kazuistika

33letý otec rodiny si ve 12/2009 všiml nebolestivého zduření velikosti švestky na boční straně penisu. Vyšetřován byl cestou krajského pracoviště. Na CT/MR 4/2010 byla popsána tumorózní infiltrace penisu, vycházejícího z obl. uretry, 9 × 5 × 5 cm s infiltrací obou kavernózních těles – viz obr. č. 27.

Obr. č. 27 a 28 4/2010



7/2011



Probatorní excize byla uzavřena jako malobuněčný neuroendokrinní tumor, tedy atypická histologie u mladého muže, navíc v nezvyklé lokalizaci. Druhé čtení histologie nebylo provedeno. Na urologickém pracovišti byl indikován k mutilujícímu výkonu – v 5/2010 provedena totální amputace penisu, orchiektomie vlevo, perineostomie. Histologicky, včetně 2. čtení, potvrzen extraskeletální Ewingův sarkom. Šlo o neradikální chirurgický výkon s pozitivními resekčními okraji v oblasti symfýzy. Na specializovaném pracovišti proveden restaging, včetně doplnění fúzních genů. Pacient byl léčen modifikací léčebného protokolu Euro Ewing 99 chemo- i radioterapií s efektem kompletní remise (CR), léčba byla ukončena v 5/2011 – viz obr. č. 28. V 10/2013 byl zjištěn relaps oboustranně v plicích, následovala léčba systémová, hrudní chirurgický výkon s další CHT a velkoobjemovým ozářením plic. Bylo dosaženo druhé CR. Rok poté došlo k dalšímu relapsu v mediastinu, provedena operace s následnou systémovou léčbou a stereotaktickým ozářením. Pacient umírá na progredující onemocnění v 5/2017, tedy 7 let po stanovení diagnózy. Kvalita života byla však po celou dobu výrazně limitována následky úvodem provedeného mutilujícího výkonu. Pozorný čtenář, doufejme, nepřehlédne rezervy v iniciální diagnostice a léčbě tohoto mladého muže. Ewingův sarkom je totiž nádor vysoce chemo-radiosenzitivní.

Gastrointestinální stromální nádory (GIST)

Gastrointestinální stromální nádory (GIST) jsou nejčastější mezenchymální nádory gastrointestinálního traktu. Roční incidence se odhaduje na 10–20 případů na 10⁶ obyvatel, výskyt je lehce vyšší u mužů, medián věku v době diagnózy je kolem 60 let.

Nejčastěji jsou GIST lokalizovány v **žaludku (60–70 %)** a **tenkém střevě (20–25 %)**. Méně typickými místy jsou jícen (5 %), tlusté střevo (5 %), raritní jsou případy v pankreatu, žlučníku, rektovaginálním septu, v mezenteriu a omentu.

V klinice se GIST vyskytují od malých indolentních nádorů, které jsou léčitelné pouhou excizí až po nádory maligní povahy, často dosahující desítek centimetrů. Nezřídka vedou k náhlé příhodě břišní způsobené střevní obstrukcí, perforací střeva, případně krvácením do dutiny břišní. Přibližně třetina nově diagnostikovaných nádorů je již ve stadiu přítomných metastáz, které bývají nejčastěji na játrech, omentu a peritoneu. Na rozdíl od jiných sarkomů měkkých tkání GIST vzácně metastazují do plic, lymfatických uzlin či skeletu. Zásadní význam v molekulární patogenezi GIST má detekce onkogenní aktivující mutace receptorových tyrozinkináz KIT a PDGFRA.

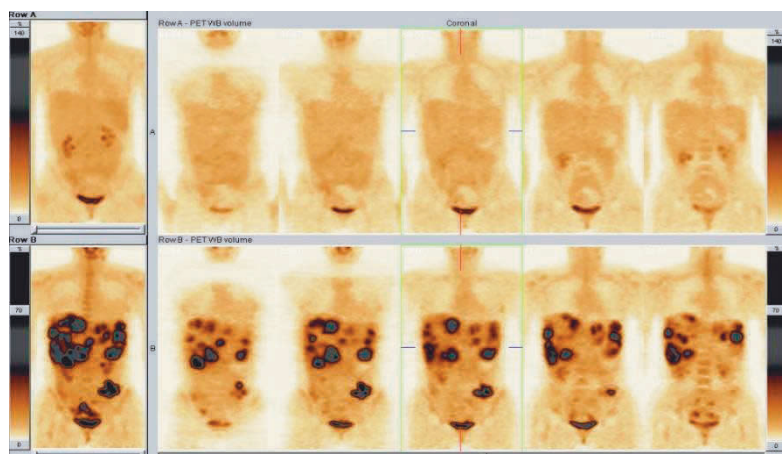
V léčbě lokalizovaného onemocnění je standardem léčby **kompletní chirurgická resekce**. U recidivujícího lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění přineslo zavedení cílené léčby **inhibitory receptorových tyrozinkináz** významné prodloužení přežití pacientů v řádu několika let. V současnosti

jsou dostupné tři léky: **imatinib**, **sunitinib** a **regorafenib**. Pro prognózu onemocnění je zásadní včasná diagnostika a zahájení adekvátní terapie, která je podávána ve specializovaných onkologických centrech.

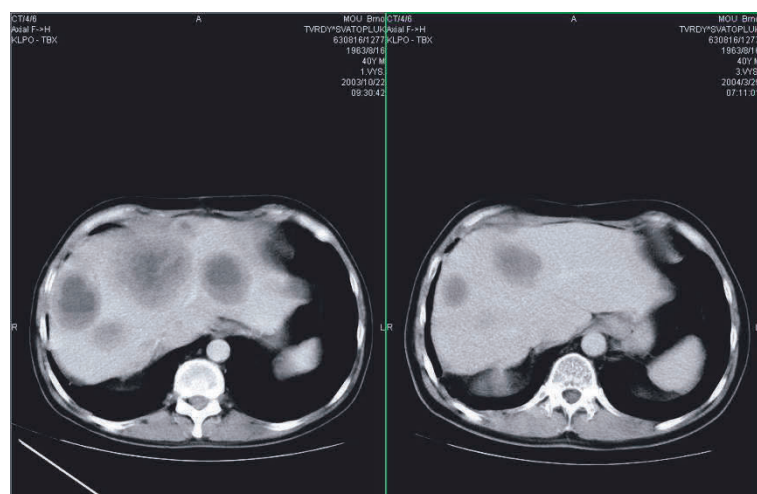
Kazuistika GIST

32letá žena přichází k svému praktickému lékaři pro progredující abdominální bolesti, pocit plnosti, nadýmání, váhový úbytek 6 kg za poslední 3 měsíce. Palpačně je evidentní hepatomegalie, počínající ascites. Pacientka je odeslána do onkologické ambulance k došetření. Laboratorně je přítomna sideropenická anemie, alterace JT, výrazná elevace LDH, panel nádorových markerů je v normě. PET/CT vyšetření prokazuje mnohočetnou generalizaci v dutině břišní. Je provedena biopsie jaterního ložiska, histologicky je verifikován vřetenobuněčný c-KIT pozitivní GIST. Je indikována léčba imatinibem (Glivec) v dáce 1tbl. denně. Po měsíci je konstatována PET kompletní remise – vymizení metabolické aktivity všech ložisek (obr. č. 29) a výrazná regrese nálezu na CT vyšetření (obr. č. 30). Došlo k normalizaci jaterních testů a ústupu symptomatologie.

Obr. č. 29



Obr. č. 30



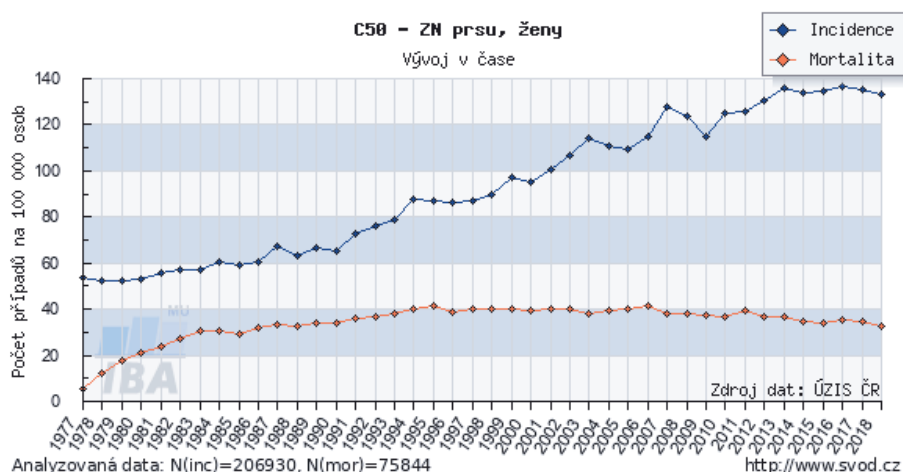
Karcinom prsu

Katarína Petráková, Miloš Holánek

Epidemiologie

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen na celém světě. Incidence karcinomu prsu stoupá, zvláště ve vyspělých zemích západní Evropy a USA. Incidence se zvyšuje s věkem – nejčastěji postihuje ženy ve věku 50 až 75 let. I přes stoupající incidenci v ČR mortalita stagnuje a v posledních letech dokonce klesá – viz obr. č. 1. Důsledkem je vyšší prevalence, tedy počet žijících žen s diagnózou karcinomu prsu, která je u této diagnózy nejvyšší ze všech solidních nádorů vůbec. Na tomto příznivém faktu se podílí časná diagnostika a účinnější léčba časných, ale i pokročilých stadií karcinomu prsu.

Obr. č. 1 Incidence a mortalita nádorů prsu



Etiologické faktory

Etiopatogeneze karcinomu prsu není zcela jasná. V dnešní době jsou však známy určité faktory, které zvyšují riziko vzniku této nemoci. Přibližně **5–10 %** karcinomů prsu je podmíněno **geneticky**. Nejčastěji pozorované mutace jsou v oblasti genů **BRCA1** a **BRCA2** – ty zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu až na 84 %. Riziko je rovněž zvýšené u pacientek s pozitivní rodinnou anamnézou, a to i bez průkazu výše uvedených genů. K dalším rizikovým faktorům patří předchozí léčba ionizujícím zářením (např. pacientky po léčbě Hodgkinova lymfomu), časný nástup menarche a pozdní nástup menopauzy (po 50. roce života), premaligní změny v prsu, hormonální substituční léčba (zejména kombinovaná substituce estrogen + gestagen), vyšší příjem alkoholu a nedostatek pohybu.

Klinické příznaky

Mezi alarmující příznaky řadíme změnu velikosti a tvaru prsu, retrakci bradavky nebo kůže, její edém (pomerančová kůže – peau d'orange, obr. č. 2), či erytém, asymetrii bradavek, ulceraci a ekzém bradavky (*Pagetova choroba*), výtok z bradavky (zejména s příměsí krve), bolest prsu, hmatnou rezistenci v prsu, eventuálně v axile či v nadklíčku. Nepřímou známkou nádoru je někdy lymfedém končetiny, který může vzniknout v důsledku postižení axilárních uzlin nádorem.

Obr. č. 2 Lokálně pokročilý nádor prsu s retrakcí bradavky a počínající inflamatorní reakcí kůže



Diagnostika a screening

Zobrazovací metody: Základním diagnostickým vyšetřením je mamografie (MG), která je při mamárním screeningu nezastupitelná – viz obr. č. 3. Mamografické vyšetření je doporučeno v rámci screeningu karcinomu prsu u žen od věku 45 let jednou za 2 roky. Její přínos se snižuje u žen s denzní žlázou (dense breast). Ultrazvukové vyšetření prsu je indikováno u žen mladých, těhotných a *kojících*, dále jako doplňující metoda k mamografickému vyšetření u denzní žlázy a při nejednoznačných nálezech. Magnetická rezonance (MR) je součástí rutinního vyšetření u žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. K vyloučení vzdálených metastáz v době diagnózy se zpravidla doplňuje UZ jater a RTG plic. U pacientek s lokálně pokročilým onemocněním je volbou i provedení CT vyšetření trupu nebo celotělového PET/CT vyšetření.

Obr. č. 3 Mamografický obraz nádoru prsu



Histologie: Každá podezřelá léze by měla být histologicky ověřena. K tomuto účelu slouží core cut biopsie, kterou se získá dostatečný váleček tkáně. Základními parametry, sloužícími k rozhodování o další léčbě, je stanovení typu karcinomu prsu, stupně diferenciace (grading), vyšetření estrogenového receptoru (ER) a progesteronového receptoru (PR), intenzity proliferace a overexprese HER2.

Nádorové markery jako je karcinoembryonální antigen (CEA) a CA 15–3 nemají místo v primární diagnostice karcinomu prsu. Slouží pro sledování dynamiky především metastatického onemocnění.

Prevence

Primární prevence, tj. předcházení karcinomu prsu redukcí rizikových faktorů, je výrazně omezená. Důležitá je životospráva – dostatek pohybu a dietní opatření. Je nutné zvažovat podávání hormonální substituční léčby, především kombinované, na dobu delší než 5 let. U žen s genetickou zátěží lze zvážit bilaterální profylaktickou mastektomii s okamžitou rekonstrukcí. Důležitou součástí primární prevence je pravidelné samovyšetřování prsu pacientkami samotnými s dalším došetřením lékařem v případě jakéhokoliv abnormálního nálezu.

Léčba

Léčba karcinomu prsu je téměř vždy multimodální v závislosti na TNM klasifikaci (klinickém stadiu nemoci) a fenotypu nádoru. Obvykle se v různé míře používá všech dostupných léčebných modalit – operace a radioterapie (jakožto metod lokoregionálních) a dále léčby systémové, tj. chemoterapie, hormonoterapie a nově i léčby cílené (targeted therapy). Při rozhodování o správné léčbě se opíráme zejména o příslušné prediktivní a prognostické faktory.

Hormonální léčba

Mezi prediktivní faktory patří stanovení ER a PR, při jejich pozitivitě můžeme očekávat odpověď na hormonoterapii. Přibližně 75 % nádorů exprimuje hormonální receptory. Na receptory se vážou estrogeny a působí jako růstové faktory. Zabráněním vazby estrogenů na receptory nebo snížením hladin estrogenů tak můžeme ovlivnit růst nádoru.

Možnosti eliminace účinku estrogenů

Jedná se v principu o následující mechanismy:

Ablativní: odstranění či vyřazení z funkce žlázy produkující příslušný hormon, tj. ovaria (chirurgické odstranění ovarií nebo použití tzv. chemické kastrace – LH-RH analogy).

Kompetitivní: kompetice o vazebné místo na estrogenové receptory buňky (tamoxifen, fulvestrant).

Inhibiční: blokáda enzymu aromatázy, který je zodpovědný za biosyntézu estrogenů v tukové tkáni; je však účinná pouze u postmenopauzálních pacientek, tedy v nepřítomnosti funkčních ovarií (inhibitory aromatázy – anastrozol, letrozol, exemestan).

Chemoterapie

Chemoterapie je indikována u agresivnějších nádorů vyššího gradu, s vyšší proliferací a s negativitou ER a PR.

Cílená léčba

Přibližně u **15 %** karcinomů prsu lze prokázat **amplifikaci HER2** genu. Tyto nádory jsou agresivnější a mají horší prognózu. V současné době je v klinické praxi dostupných několik léků, které ovlivňují přenos signálu cestou receptoru HER2. K nejvýznamnějším patří monoklonální protilátka proti HER2 **trastuzumab**, která zcela změnila prognózu tohoto onemocnění, dále pertuzumab, lapatinib a nově T–DM1 (T = trastuzumab, DM1 = emtansine, silné cytostatikum navázané na trastuzumab).

Chirurgická léčba

Cílem chirurgické léčby je kompletní odstranění nádoru s odstraněním spádových lymfatických uzlin. Přistupuje se k ní tedy v případě, kdy byly u pacientky vyloučeny vzdálené metastázy. Dnes jsou upřednostňovány chirurgické výkony šetřící prs, jako je kvadrantektomie (odstranění příslušného kvadrantu prsu s nádorem) či lumpektomie (tumorektomie), což je pouhá extirpace nádoru s lemem nepostižené tkáně. Alternativou k exenteraci axily je histologické vyšetření sentinelové uzliny (sentinel node biopsy, SNB). Jedná se o jednu uzlinu či skupinu uzlin, které jsou jako první postiženy metastatickým

procesem. Po radikální mastektomii může být indikována rekonstrukční operace prsu (v první i druhé době), a to buď vlastní tkání (autologní) nebo pomocí cizího materiálu (aloplastická).

Koncepty léčby jednotlivých stadií

Čistě neinvazivní karcinom – carcinoma in situ – stadium 0

Obyčejně se jedná o náhodný nález při screeningovém vyšetření. Ačkoliv maligní buňky jsou jednoznačně přítomny, nedochází k infiltrativnímu růstu a nádor nemá schopnost metastazování. Častěji se jedná o duktální karcinom in situ (DCIS), u kterého je indikována exstirpace, méně často o lobulární karcinom in situ (LCIS), u kterého stačí zpravidla sledování.

Klinická stadia I, IIA, IIB

Základem léčby nádorů těchto klinických stadií je prs zachovávající operace, vždy následovaná adjuvantní radioterapií. V případě N0 je indikováno peroperační vyšetření sentinelové uzliny. V případě positivity lymfatických uzlin (min. N1) je pak indikována disekce axily s histologickým vyšetřením všech odebraných uzlin. Minimálním požadavkem je 10 odebraných a vyšetřených uzlin z I. a II. etáže axily. Neoadjuvantně je chemoterapie podávána pouze ve vybraných případech, tj. u nádorů větších rozměrů, kdy částečné zmenšení nálezu umožní vyhnout se ablaci celého prsu a provést prs zachovávající operaci.

Po operaci následuje u většiny patientek **adjuvantní** systémová léčba a radioterapie. Cílem adjuvantní léčby je eradikace mikrometastáz po chirurgickém odstranění nádoru. Důsledkem je výrazné snížení počtu recidiv, pravděpodobnosti pozdějšího metastazování a prodloužení přežití patientek. Indikace léčby je založena na prognostických faktorech, na základě kterých, jsou patientky rozděleny do rizikových skupin. Vzhledem k tomu, že se jedná o kurativní léčbu, je důležité dodržet dávky a intervaly jednotlivých cytostatik i za cenu toxicity.

Adjuvantní chemoterapie je indikována u agresivnějších nádorů s vyšší proliferací a nižší pozitivitou ER. Nejčastěji jsou používány kombinace FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid), FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid), AC (doxorubicin, cyklofosfamid), CMF (cyklofosfamid, methotrexat, 5-fluorouracil), AC-T (doxorubicin, cyklofosfamid, paclitaxel), FEC-docetaxel, TC (docetaxel, cyklofosfamid).

Klinická stadia IIIA a IIIB

Ve všech případech je indikována adjuvantní systémová léčba. Chemoterapie je standardem. Hormonální léčba je vhodná u patientek s pozitivními hormonálními receptory. Při použití chemoterapie jsou nejčastěji používány kombinace FAC, FEC, AC, AC-T, TC. Podle klinických možností je možno

aplikovat nejdříve neoadjuvantní systémovou léčbu s následnou operací, adjuvantní léčbou a radioterapií. U pacientek, kterým nelze z nějakého důvodu podat systémovou léčbu, přistupujeme k operačnímu řešení a/nebo kurativní radioterapii.

Klinické stadium IV – metastatický karcinom prsu (MBC)

Pacientky s MBC jsou inkurabilní. Hlavním cílem léčby je prodloužení přežití za dobré kvality života. Neexistuje „zlatý standard“ léčby MBC. Při výběru léčebného postupu je potřeba zvažovat fenotyp nádoru, agresivitu onemocnění, věk pacientky, její komorbidity a přání. V zásadě preferujeme léčbu s minimálními nežádoucími účinky, abychom tak co nejvíce prodloužili aktivní fázi života pacientky.

U pacientek s ER pozitivním karcinomem prsu, kde lze předpokládat odpověď na hormonální léčbu, a kde se nejedná o rychle progredující agresivní onemocnění, je obecně doporučována hormonální léčba, která je dobře tolerovaná. Nověji lze u pacientek s hormonálně dependentním a HER2 negativním onemocněním podat kombinaci hormonální léčby a léčby cílené inhibitory cyklin-dependentních kináz 4/6 nebo mTOR inhibitory. Po selhání hormonální léčby potom přichází na řadu chemoterapie.

U pacientek s ER negativním karcinomem prsu lze v současné době použít k léčbě pouze chemoterapii (antracyklin, taxan, kapecitabin, eribulin, vinorelbin nebo gemcitabin v monoterapii nebo v kombinaci). Pacientky s prokázanou zvýšenou expresí HER2 proteinu by měly být léčeny kombinací chemoterapie (nejčastěji taxanem) s monoklonální protilátkou trastuzumabem a pertuzumabem, a to hned v první linii léčby.

Dispenzarizace (follow-up, sledování po léčbě)

Základním vyšetřením při sledování pacientek po léčbě karcinomu prsu je klinické vyšetření v intervalu 4–6 měsíců podle rizika relapsu. Mamografické vyšetření se provádí po 12 měsících. U pacientek léčených tamoxifenem se doporučuje gynekologické vyšetření dvakrát za rok (vyšší riziko endometriálního karcinomu). Jiná pravidelná vyšetření jako je UZ jater, RTG plic, nebo scintigrafie skeletu nejsou rutinně prováděna, což je v konsenzu s mezinárodními doporučeními.

Kazuistika

U 28leté ženy byl zjištěn nádor pravého prsu velikosti 3 cm a dle UZ i uzlina v podpaží. Vzdálené metastázy nebyly prokázány (T2N1M0). Nádor byl histologicky verifikován jako ER a PR negativní, HER2 negativní, G3, s vyšší proliferací. Vzhledem k věku pacientky bylo indikováno genetické testování a byla prokázána mutace v genu BRCA1. Pacientka byla léčena neoadjuvantní systémovou chemoterapií. Po 4 cyklech AC a následně 4 cyklech docetaxelu nádor vymizel a podle přešetření pomocí zobrazovacích

metod dosáhla pacientka kompletní remise. Před operací se pacientka vzhledem k mutaci BRCA1 a vysokému riziku druhostranného karcinomu prsu rozhodla pro bilaterální mastektomii s následnou autologní plastikou. Histologické vyšetření potvrdilo dosažení kompletní patologické remise, tedy úplné vymizení nádoru v prsu i uzlinách.

Gynekologické nádory

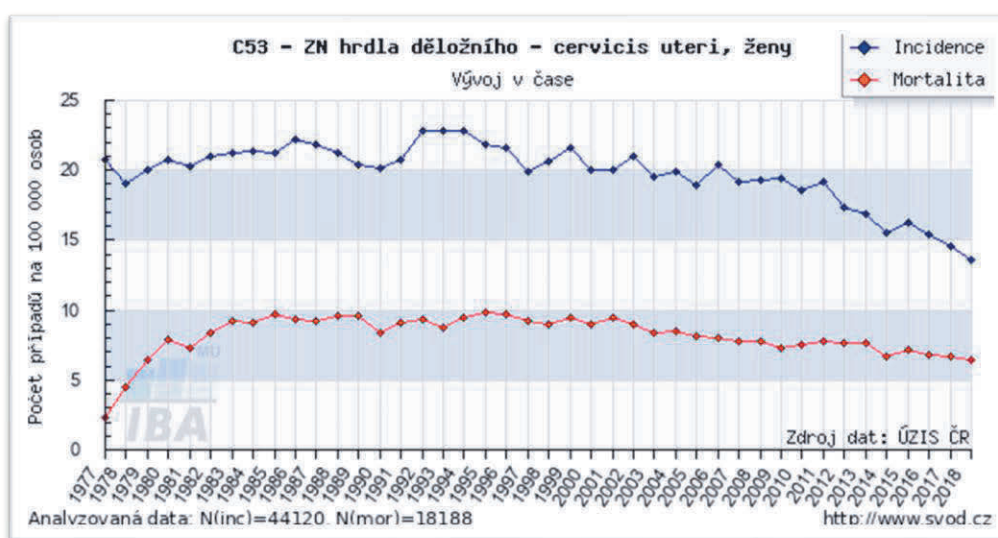
Mária Zvaríková

Karcinom děložního čípku

Epidemiologie

Incidence a mortalita nádorů děložního čípku jsou znázorněny na obr. č. 1. Téměř 80 % nádorů tvoří spinocelulární karcinomy, 15–20 % adenokarcinomy. Ostatní nádory jsou raritní a tvoří 1–2 % (clear cell, malobuněčné karcinomy, neuroendokrinní karcinomy, sarkomy atd.). Nádory děložního čípku se vyvíjí z prekanceróz, které se označují jako **cervikální intraepitelové neoplázie (CIN) I–III**. Tyto prekancerózy dělíme na změny lehkého stupně (low grade, lehká dysplasie, CIN I), které ve většině případů organizmus ženy dokáže zlikvidovat sám a změny vysokého stupně (high grade, střední a těžké dysplasie CIN II, III a karcinoma in situ), ze kterých se může vyvinout invazivní karcinom.

Obr. č. 1 Incidence a mortalita nádorů hrdla děložního



Rizikové faktory

V etiologii tohoto onemocnění se za nejrizikovější faktor považuje perzistentní (přetrvávající) infekce rizikovým (onkogenním) typem humánního papilomaviru (**HPV infekce**). Nejčastějším způsobem přenosu tohoto viru je pohlavní styk. HPV viry se dělí na dvě základní skupiny. Skupinu nízkého rizika – LR HPV (typy 6 a 11), které většinou vyvolávají tvorbu kondylomat a viry vysokého rizika – HR HPV neboli tzv. **onkogenní viry (typy 16 a 18)**, které mají schopnost integrovat se do genomu a zahájit maligní transformaci – tedy vznik prekanceróz a následně rozvoj karcinomu. Za další rizikové faktory se považuje

raný věk zahájení sexuálního života, promiskuita, multiparita, kouření, antikoncepce a poruchy imunitního systému (např. HIV, imunosuprese).

Skríning a prevence

Cílem skríningu cervikálních karcinomů je detekce prekanceróz a tím snížení incidence karcinomu. Základní skríningová metoda, cytologické vyšetření ze stěru z cervixu provedené při standardním gynekologickém vyšetření, je dnes doplňována v řadě zemí testováním stavu HPV. V rámci prevence byla zavedena **vakcinace dívek ve věku 13 let**. Na trhu jsou dnes 3 očkovací látky – SILGARD (typ 16, 18, 6, 11), CERVARIX (typ 16 a 18) a GARDASIL 9 (typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Nejvyšší efekt má vakcinace dívek před zahájením pohlavního života, kdy je prokázána téměř 100 % ochrana minimálně po dobu 10 let. Vakcíny zabrání infekci nejčastějšími typy onkogenních virů, bohužel však nechrání proti všem typům.

Klinický obraz

Časná stadia karcinomů jsou často asymptomatická. Varovnými příznaky jsou krvácení po pohlavním styku, krvácení mimo menstruační cyklus. Bolesti v podbřišku, zápachající výtok či symptomatologie ze vzdálených metastáz (ascites, fluidothorax, hematurie, rektorhagie) jsou příznaky pokročilých stadií.

Diagnostika a staging

Děložní hrdlo je snadno přístupné při gynekologickém vyšetření jak pohledem (aspekci), tak i vyšetřovacími metodami, které označujeme jako tzv. prebiptické metody (stěr onkologické cytologie, stěr na přítomnost onkogenních virů, kolposkopie). V případě podezřelých lézí musí být diagnóza invazivního karcinomu vždy potvrzena odběrem histologie – tzv. biopsií. Biopsii lze získat minibiopsií, cílenou excizi, kyretáží nebo konizací. V rámci stagingových vyšetření, které mají posoudit lokální rozsah nádoru, stav regionálních mízních uzlin a vyloučit ev. vzdálené metastatické postižení se provádí komplexní gynekologické vyšetření, expertní gynekologický ultrazvuk pánve a dutiny břišní nebo magnetická rezonance pánve a RTG skiagram hrudníku. V případě, že pomocí těchto vyšetřovacích metod nezískáme jednoznačnou informaci, je možné k upřesnění využít vyšetření jako uretrocystoskopie, rekto-/kolonoskopie, intravenózní vylučovací urografie, CT, ev. PET, stanovení nádorových markerů dle histologického typu nádoru (SCC u dlaždicobuněčných nádorů, CA125 a CEA u adenokarcinomů).

Léčba

Podle klasifikačního systému **FIGO** rozdělujeme onemocnění do dvou skupin: časná stadia – FIGO IA–IIA a pokročilá stadia IIB–IVB. Hlavní léčebnou modalitou časných stadií je operační výkon. Operace

je možno provádět laparotomicky, laparoskopicky a v posledních letech i roboticky. Pro nádory stadia IA1 (nádory s invazí do 3 mm) je dostatečným výkonem konizace. U ostatních časných stadií (stadia IA2, IB1, IB2) je indikována radikální hysterektomie se systematickou pánevní lymfadenektomií. V selektovaných případech lze pacientkám, které ještě nerodily, nabídnout radikální trachelektomii – fertilitu zachovávající výkon s odstraněním celého děložního hrdla, kraniální části pochvy a parametrií.

Radioterapie

U nádorů děložního čípku je radioterapie vysoce efektivní metodou. U časných stadií je kurativní radioterapie indikována pouze v případě kontraindikace operačního výkonu, nebo v případě, že pacientka si sama operaci nepřeje. Naopak od stadia IIB je pak radioterapie jedinou kurativní metodou. Všeobecně se využívá radioterapie samostatně nebo v konkomitanci s chemoterapií. U karcinomu děložního hrdla se využívá kombinace zevní RT (teleradioterapie) a brachyradioterapie. Přidání chemoterapie do konkomitance zlepšuje léčebné výsledky. Hlavním cytostatikem pro léčbu cervikálního karcinomu je **cisplatina**, která v případě konkomitantní léčby funguje jako radiosenzitizér.

U diseminovaného onemocnění (stadium IVB) nebo v případě rekurentního onemocnění je základní modalitou **chemoterapie**. Pacientky můžeme léčit monoterapií nebo kombinovaným režimem. Základním cytostatikem je **cisplatina**, která se v monoterapii považuje za nejúčinnější cytostatikum. Dalšími účinnými cytostatiky jsou **paklitaxel**, topotekan, ifosfamid a karboplatina. Z cílené biologické terapie lze v současné době pacientkám podat v kombinaci s chemoterapií monoklonální protilátku proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) **bevacizumab**.

Prognóza je závislá na stadiu onemocnění. Nádory omezené na děložní hrdlo vyléčíme ve více než 90 % případů, u pokročilejších stadií procento vyléčení klesá: ve II. stadiu 65–80 %, ve III. stadiu 35–45 %, ve IV. stadiu 5 %.

Dispenzarizace v našich podmínkách probíhají první 2 roky po 3 měsících, ve 3. až 5. roce po 6 měsících a od 6. roku 1× ročně. V rámci vyšetření se provádí kompletní gynekologické vyšetření, odběry krevního obrazu a biochemie a odběry nádorových markerů v případě, že byly při stanovení diagnózy zvýšené.

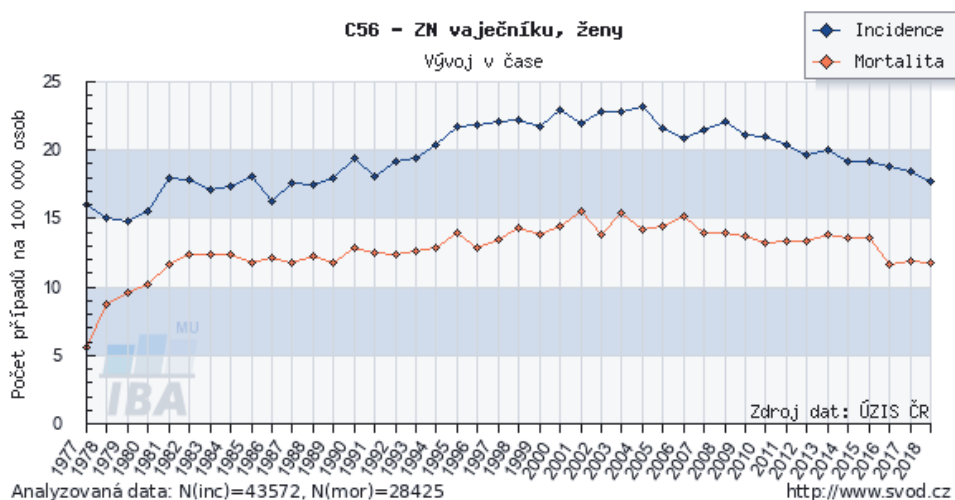
Karcinom vaječníku

Epidemiologie

Tato diagnóza je hlavní příčinou úmrtí na gynekologickou malignitu. Incidence ovariálního karcinomu stoupá s věkem a nejvyšší prevalence je mezi 6. a 7. dekádou života ženy – viz obr. č. 2. Zhoubné novotvary vaječníků představují velmi heterogenní skupinu chorob. Nádor může vzniknout z jakéhokoli typu buněk, které jsou přítomny v ovariální tkáni. **Epiteliální** nádory jsou odvozeny z epitelu povrchu

ovaria a tvoří téměř 90 % maligních nádorů ovaríí. Méně častými typy nádorů jsou **germinální** ovariální karcinomy a nádory z buněk ovariálního stromatu, které naopak postihují mladší ženy a dívky. Ostatní typy maligních nádorů se vyskytují vzácně. Maligní epiteliální nádory ovária dále členíme na karcinomy serózní, endometroidní, mucinózní, clear cell, Brennerův tumor a karcinomy nediferencované a smíšené. V souvislosti s výzkumem patogeneze a genetických alterací je v současné době obecně přijímáno dělení epiteliálních ovariálních karcinomů do 2 skupin. **Typ I** zahrnuje low grade serózní a endometroidní karcinom, mucinózní karcinom, Brennerův tumor a clear cell karcinomy. Jsou charakterizovány postupným vývojem od premaligních lézí v low grade tumory a jejich typickým znakem je aktivace signalizačních drah zahrnující protoonkogeny KRAS a BRAF. Jejich proliferace je pomalejší a 5leté přežití se udává kolem 55 %. **Typ II** reprezentují nádory z mnohem horší prognózou. Naprostou většinu nádorů typu II tvoří high-grade serózní ovariální karcinom, dále pak nediferencované karcinomy, high-grade endometroidní karcinomy a karcinosarkomy. Mezi obecné molekulární charakteristiky high-grade ovariálního karcinomu patří: 1. přítomnost vysoké genetické nestability, 2. častý výskyt mutace genu TP53 a 3. velmi nízká frekvence mutací v genech KRAS a BRAF.

Obr. č. 2 Incidence a mortalita nádorů vaječníků



Rizikové faktory

K rizikovým faktorům vzniku karcinomu ovaria patří stavy spojené s vysokým počtem ovulací (časné menarché, pozdní menopauza, nuliparita). K dalším rizikovým faktorům patří věk, rasa, hormonální terapie sterility, hormonální substituční terapie a zánětlivé procesy v malé pánvi (endometrióza, syndrom polycystických ovárií, opakované či chronické salpingitidy). Výše uvedené rizikové faktory se týkají vzniku sporadického karcinomu vaječníku. 10–15 % karcinomu ovaria vzniká na podkladě **vrozených mutací genů BRCA1 a BRCA2**. V rámci klinické manifestace rozlišujeme 3 formy: 1. syndrom karcinomu prsu a ovaria, 2. “site specific” ovariální karcinom a 3. hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (hereditary non-polyposis colorectal cancer – HNPCC), tzv. Lynchův syndrom. První dvě formy

jsou charakterizovány mutacemi ve výše uvedených BRCA 1 a BRCA 2 genech, HNPCC je spojen s vrozenou mutací genů tzv. mismatch repair systému (MMR). Celoživotní riziko vzniku karcinomu ovaria pro nosičky BRCA genů se pohybuje kolem 20–40 % a je přibližně 10–20× vyšší než u běžné populace.

Geny *BRCA1* a *2* jsou reparační geny, které se účastní opravy dvojitých zlomů DNA (DSBs) v procesu tzv. homologní rekombinace. V poslední době bylo rozpoznáno mnoho dalších genů/proteinů, které se podílejí na homologní rekombinaci a tím pádem mohou přispět k dědičnému riziku nádorů – ATM, CHEK2, BARD1, BRIP1, Mre11, RAD50, NBS1, RAD51C, RAD51D a PALB2. Mnohé z těchto genů byly poprvé spojovány se vznikem karcinomu prsu, ale v poslední době jsou geny BRIP1, RAD51C a RAD51D spojovány i s dědičným rizikem rakoviny vaječníků.

Klinické příznaky

S ohledem na lokalizaci a biologii ovariálních nádorů je diagnostika časných stadií obtížná. Pacientky v nízkých stadiích jsou často asymptomatické. Malé procento nádorů bývá objeveno náhodně v rámci gynekologických kontrol, dále při břišních operacích prováděných pro jiné onemocnění nebo z důvodu akutně vzniklé komplikace – krvácení, torze nebo infekce. U pokročilejších nádorů nastupují neurčité příznaky jako pocit dyskomfortu v dutině břišní, pobolívání břicha či pánve, nebo nadýmání a pálení žáhy. Teprve značně pokročilé onemocnění má charakteristické příznaky: zvětšování objemu břicha při tvorbě **ascitu**, hmatná intraabdominální rezistence, nauzea, zvracení, dechové potíže při fluidothoraxu.

Screening

Doposud se u ovariálního karcinomu žádná screeningová metoda neprokázala jako efektivní. Omezené možnosti časně detekce jsou příčinou vysokého procenta pokročilých forem onemocnění (až 70 %) a s tím souvisejících nepříznivých léčebných výsledků.

Diagnostika

K základním vyšetřením při podezření na ovariální karcinom patří anamnéza, komplexní gynekologické vyšetření, základní hematologické a biochemické vyšetření, nádorový marker **CA 125**, RTG snímek plic, ultrasonografické vyšetření dutiny břišní. Diagnózu je možné při nejasnostech upřesnit CT vyšetřením dutiny břišní, MR, pozitronovou emisní tomografií, cystoskopií, intravenózní urografií, rektoskopií, kolonoskopií.

Chirurgická léčba

Chirurgický výkon je hlavní léčebnou modalitou u časných a většiny pokročilých stadií nádorů ovaria. Operační výkon by měl obsahovat odsátí ascitu, hysterectomii s bilaterální adnexektomií, omentektomií, apendektomií, laváž peritoneální dutiny, biopsii peritonea a systematickou pánevní a paraaortální

lymfadenektomií. U pokročilých stadií se provádí cytoredukční operace (tzv. **debulking**) se snahou o dosažení tzv. optimálního pooperačního rezidua. Za optimální cytoredukční výkon se považuje odstranění všech makroskopických nádorových ložisek i za cenu vícečetných resekčních výkonů na střevě, strippingu nebo parciální resekce bránice, rozsáhlých peritonektomií, splenektomie, cholecystektomie, parciální resekce jater či pankreatu. Velikost ponechaného rezidua po operaci je jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů, jenž výrazně ovlivňuje dobu do progresu a celkové přežití pacientky. Alternativním postupem u velmi pokročilých onemocnění je využití neoadjuvantní chemoterapie. Tento postup je indikován u pacientek ve špatném celkovém stavu, u kterých není rozsáhlý operační výkon možný a u velmi pokročilých stadií, u kterých je malá pravděpodobnost dosažení optimálního cytoredukčního výkonu. V případě dosažení léčebné odpovědi se po 3 nebo 4 cyklech chemoterapie provádí operace (tzv. IDS – interval debulking surgery), po které pak následují další cykly pooperační chemoterapie. Využití chirurgie přichází v úvahu i jako paliativní metoda při řešení ileózních stavů.

Chemoterapie

Většina pacientek po chirurgickém výkonu absolvuje pooperační chemoterapii. Samotná observace je doporučena pro stadia Ia a Ib a nádory grade 1–2. U vyšších klinických stadií se pooperačně aplikuje adjuvantní chemoterapie. **Platinové deriváty** (cisplatina a karboplatina) a **taxany** (paklitaxel a docetaxel) patří k nejúčinnějším cytostatikům, které se používají v léčbě karcinomu ovaria. Kromě intravenózní chemoterapie lze mladším pacientkám klinického stadia III s pooperačním reziduem menším než 1 cm nabídnout kombinovanou intraperitoneální a intravenózní chemoterapii. Z cílené (biologické) terapie je možno u pacientek, které mají pooperačně přítomné makroskopické residuum nebo mají metastatické onemocnění podat kombinaci chemoterapie s **bevacizumabem**.

Léčba recidiv

V případě progresu onemocnění ještě v průběhu aplikace chemoterapie mluvíme o „platina refrakterním“ onemocnění – jakákoliv další terapie je neúčinná a pacientkám by měla být nabídnuta symptomatická terapie. Je-li po aplikaci chemoterapie dosaženo kompletní remise a k prvnímu relapsu onemocnění dochází do 6 měsíců od ukončení chemoterapie, tak se jedná o tzv. „platina rezistentní onemocnění“. Tyto pacientky je možné léčit jiným než platinovým cytostatikem (např. topotekan, lipozomální doxorubicin, gemcitabin, paklitaxel, etoposid). V současné době je schválena v této indikaci (u platina rezistentního onemocnění) i kombinace cytostatika paklitaxel s monoklonální protilátkou bevacizumab. O „platina senzitivním“ onemocnění hovoříme tehdy, když po dosažení kompletní remise dojde k recidivě onemocnění po více než 6 měsících. V tomto případě léčíme pacientky přednostně opět

platinovým derivátem v kombinaci (s taxanem, gemcitabinem, lipozomálním doxorubicinem atd.) nebo v monoterapii. I v této indikaci lze chemoterapii kombinovat s bevacizumabem

Nejnovější skupinou léků, které lze použít v terapii karcinomu ovaria jsou **PARP inhibitory** inhibitory poly (ADP-ribóza) polymerázy). Jsou určeny k terapii karcinomu ovaria, který vznikl na podkladě genetické nebo somatické mutace v BRCA1/2 genech. V našich podmínkách je schváleným preparátem **Olaparib**, ale v rámci EU jsou k léčbě patientek k dispozici i další preparáty jako Niraparib nebo Rucaparib. PARP inhibitory mohou být použité samostatně jako cytostatikum v monoterapii, ale jejich nejčastější indikací je tzv. maintenance (udržovací) terapie. V praxi to vypadá tak, že pacientka po operaci nebo při recidivě onemocnění podstoupí chemoterapii s platinovým derivátem a v případě, že po této terapii dosáhne CR (kompletní remise) nebo PR (parciální remise) onemocnění a současně je nosičkou BRCA 1/2 mutace, tak se jí nasadí tzv. udržovací terapie PARP inhibitorem. Cílem této léčby je oddálit recidivu/progresi onemocnění a s ní spojenou další linii chemoterapie a současně jsme patientkám díky této léčbě schopni výrazně prodloužit život.

Radioterapie je u nádoru vaječníků pouze paliativní léčebnou metodou s analgetickým nebo hemostyptickým záměrem.

Hormonoterapie se používá zcela výjimečně při léčbě některých vzácných typů nádoru ovaria (např. low grade serózních karcinomů) nebo u patientek s vyčerpanou možností chemoterapie. Vliv této léčby na délku přežití je ale minimální.

Prognóza

Prognóza ovariálního karcinomu závisí na řadě faktorů. Za nejdůležitější jsou považovány stadium onemocnění, histologický typ nádoru, grade, věk, celkový stav, radikalita primární operace a velikost ponechaného rezidua. Patientky v I. klinickém stadiu dosahují 5letého přežití v 70–80 %, patientky ve II. klinickém stadiu v 60 %, ve III. klinickém stadiu ve 23 % a ve IV. klinickém stadiu v méně než 10 % případů.

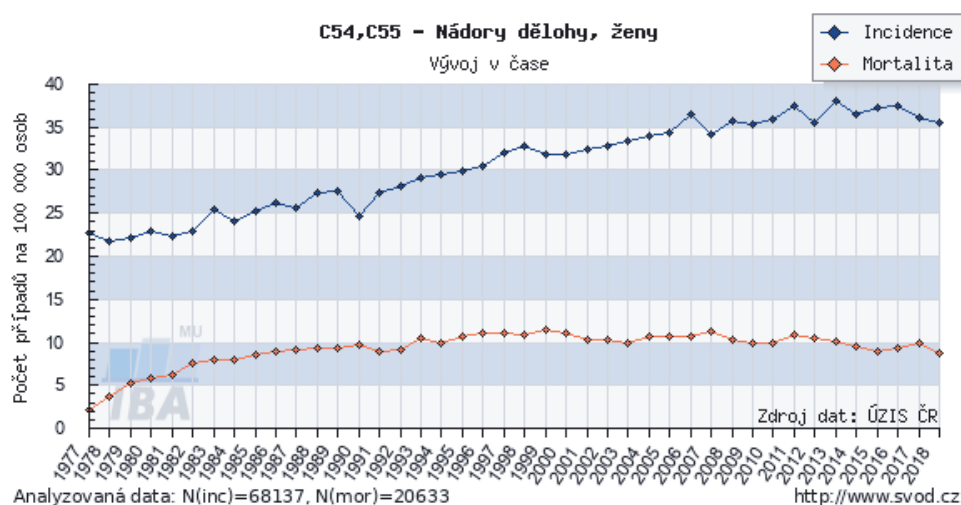
Dispenzarizace

V našich podmínkách probíhají kontroly první 2 roky po 3 měsících, ve 3. až 5. roce po 6 měsících a od 6. roku 1× ročně. V rámci vyšetření se provádí kompletní gynekologické vyšetření, odběr nádorového markeru Ca 125, event. RTG plic či UZ břicha.

Nádory těla děložního

Nádory děložního těla jsou nejčastějšími nádory ženských reprodukčních orgánů – tvoří přes 40 % všech gynekologických zhoubných nádorů. Incidence narůstá po 50 roku věku – viz obr. č. 3. Podle výchozí tkáně dělíme nádory těla děložního na **epitelové** (endometroidní, mucinózní, clear cell, serózní atd.), **mezenchymální** (endometriální stromální sarkom, leiomyosarkom atd.), **smíšené** (karcinosarkom) a **lymfoidní**. Nejčastější maligní nádory děložního těla jsou nádory endometria, které vznikají ze žlázových buněk endometria.

Obr. č. 3 Incidence a mortalita nádorů těla děložního



Rizikové faktory

Většina rizikových faktorů, které se podílí na vzniku karcinomu endometria, souvisí s absolutním nebo relativním nadbytkem **estrogenu**: časný nástup menses, pozdní menopauza, nuliparita, obezita (estrogeny z tukové tkáně), užívání hormonálních preparátů, kde je hlavní složkou estrogen, syndrom polycystických ovárií, hyperplázie endometria (prekanceróza). Vyšší riziko rozvoje nádoru nacházíme také u hereditárního Lynchova syndromu (HNPCC – hereditární nepolypózní kolorektální karcinom).

Klinické příznaky

Nejčastějším příznakem je abnormální (postmenopauzální) **krvácení** různé intenzity – od slabého špinění až po silné krvácení. Dále se může objevit hnísavý nebo krvavý výtok, bolesti v podbřišku. Nádor se také může projevit až vzdálenými metastázami.

Screening a prevence

Neexistuje žádná efektivní screeningová metoda. V rámci prevence jsou nutné pravidelné gynekologické kontroly včetně transvaginálního UZ.

Diagnostika

Při podezření na nádor děložního těla je důležitá anamnéza, kompletní gynekologické vyšetření včetně sonografie. K definitivnímu stanovení diagnózy je třeba histologické vyšetření nádorové tkáně buď cestou tzv. separované abraze, nebo hysteroskopie. Cílem dalších vyšetření je stanovit rozsah onemocnění. Mezi stagingová vyšetření patří: RTG srdce + plic a v některých případech cystoskopie a rektoskopie.

Chirurgická léčba

Je dominantní léčebnou modalitou. Nejčastěji se operace provádí laparotomicky, časná stadia je možno operovat i laparoskopicky. Nově se v indikovaných případech používá i robotická chirurgie. Základním výkonem je extrafasciální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií, laváž dutiny břišní a excize všech suspektních lézí v rozsahu peritoneální dutiny. Součástí operace může být i odstranění svodných lymfatických uzlin. Lymfadenektomie je indikována u tzv. high risk nádorů: endometroidní karcinom grade 3 a ostatní histologické typy a při prorůstání nádoru přes 50 % myometria.

Radioterapie

Radioterapii lze zvážit jako adjuvantní léčbu po primární operaci u časných stadií (I a II) v případě přítomnosti rizikových faktorů – lymfangioinvaze, vysoký grade nádoru a hloubka invaze do myometria více než 50 %. Pooperačně lze použít u těchto stadií buď pouze samostatnou brachyradioterapii nebo kombinaci brachyradioterapie a teleradioterapie. Pacientky pokročilejších stadií (III–IV) se mohou léčit samotnou chemoterapií nebo radioterapií event. kombinací obou modalit. Cílem kombinované léčby je jednak dosažení lokální kontroly nemoci radioterapií a současně snížení rizika rozvoje vzdálených metastáz podáním chemoterapie.

Chemoterapie

Chemoterapii používáme jednak pro lokálně pokročilá stadia a pro metastatické či rekurentní onemocnění. Za nejúčinnější se v současnosti považují **deriváty platiny (cisplatina, karboplatina), taxany (paklitaxel, docetaxel) a antracykliny.**

U pacientek, u kterých vznik nádoru endometria souvisí s mutací genů tzv. mismatch repair systému (MMR) – Lynchův syndrom – je další možností léčby imunoterapie s Pembrolizumabem (anti PD-L1 protilátka).

Hormonoterapie

U low grade endometroidních karcinomů (grade 1, 2) s pozitivními estrogenovými a progesteronovými receptory je další možnou léčebnou modalitou hormonoterapie (**gestageny, tamoxifen, inhibitory aromatáz**).

Prognóza

Prognóza závisí na klinickém stadiu, histologickém typu nádoru a věku pacientky. Pacientky v I. klinickém stadiu dosahují 5letého přežití v 85 %, pacientky ve II. klinickém stadiu v 70 %, ve III. klinickém stadiu ve 49 % a ve IV. klinickém stadiu pouze v 19 %.

Dispenzarizace

V našich podmínkách probíhají kontroly první 2 roky po 3 měsících, ve 3. až 5. roce po 6 měsících a od 6. roku 1× ročně. V rámci vyšetření se provádí kompletní gynekologické vyšetření, stěr na cytologii a v případě klinické symptomatologie UZ vyšetření břicha a RTG plic či další metody sloužící k došetření klinických potíží.

Nádory penisu a varlat

Tomáš Pokrivčák, Radek Lakomý, Alexandr Poprach, Tomáš Kazda

Nádory penisu

Epidemiologie

Nádory penisu jsou v Evropě vzácnější diagnózou. Časté jsou v Africe, Asii a Jižní Americe. Incidence v ČR pomalu roste, v roce 2018 byla 2,3/100 000 mužů, mortalita 0,6/100 000 mužů/rok.

Rizikové faktory

K nejčastějším rizikovým faktorům patří fimóza a špatná hygiena (retence smegmatu s kancerogeny). Stále významnějším faktorem se stává infekce lidskými papilomaviry (HPV 16, 6 a 18) a s tím spojená promiskuita a časnější zahájení pohlavního života. Vyšší incidence byla popsána také ve spojitosti s kouřením, kdy je riziko rozvoje tři až pětinasobně vyšší než u nekuřáků.

Screening a prevence

Screeningová vyšetření se neprovádí. Důležitá je edukace, hygiena a časná diagnóza. Možné je preventivní očkování mužů proti HPV infekci. Protektivní charakter má obřízka v raném dětském věku.

Klinický obraz

Nádorové onemocnění často začíná jako červená léze, která následně ulceruje a secernuje, nebo roste exofyticky – viz obr. č. 1 a 2. Nádorové buňky se v úvodu šíří lymfatickými cestami do uzlin (před symfýzou, v tříslech a pánvi), v pokročilejší fázi onemocnění pak hematogenní cestou do jater, plic a do kostí.

Diagnostika a staging

K potvrzení diagnózy je nutná probatorní excize a histologické vyšetření (spinocelulární karcinom). Následně provádíme stagingová vyšetření s cílem zjistit rozsah onemocnění (lokální nález – operabilita, přítomnost vzdálených metastáz). Používáme standardní metody (RTG plic, UZ břicha a třísel, CT, PET/CT, případně MR vyšetření, scintigrafie skeletu).

Základní principy léčby dle klinických stadií

V případě povrchových lézí lze využít lokální chemoterapii (5-fluorouracil v masti). U prvního klinického stadia je základem chirurgická terapie se snahou o zachování orgánu (lokální excize, glansektomie, případně cirkumcize). Alternativou je radioterapie (včetně brachyterapie) nebo laserová terapie.

U druhého stadia je indikována parciální nebo radikální amputace penisu (obr. 1 a 2). U nemocných ve třetím stadiu a s velmi pokročilými nálezy provádíme tzv. emaskulinizaci (perineální uretrotomie, radikální amputace penisu, odstranění varlat se skrotem, s případnou lymfadenektomií). Při postižení spádových uzlin zvažujeme pooperační (adjuvantní) radioterapii. U inoperabilních stavů a při generalizaci onemocnění (stadium IV) je veškerý postup nekurativní. Je možné zvážit paliativní radioterapii a systémovou chemoterapii (monoterapie, kombinované režimy). Z cytostatik se používají **cisplatina**, **5-fluorouracil**, metotrexát, bleomycin, vinkristin, paklitaxel. Důležité je zajištění derivace moči, kontrola bolesti, léčba infekce a dalších přidružených potíží.

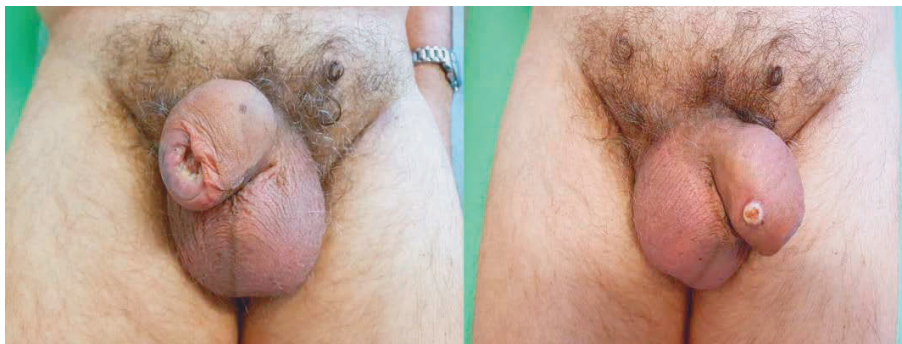
Prognóza dle klinických stadií

Prognóza je závislá na velikosti nádoru, hloubce infiltrace, a především na počtu postižených regionálních lymfatických uzlin. Tříleté přežití u stadia I–II je 93 %, u stadia IIIA 48 %, ve stadiu IIIB nebo IV pak 0 %.

Dispenzarizace (follow up)

Dispenzarizace probíhá cestou urologa, případně onkologa. Cílem je především časný záchyt řešitelné lokoregionální recidivy.

Obr. č. 1 a 2 Karcinom glans penis a předkožky před parciální amputací



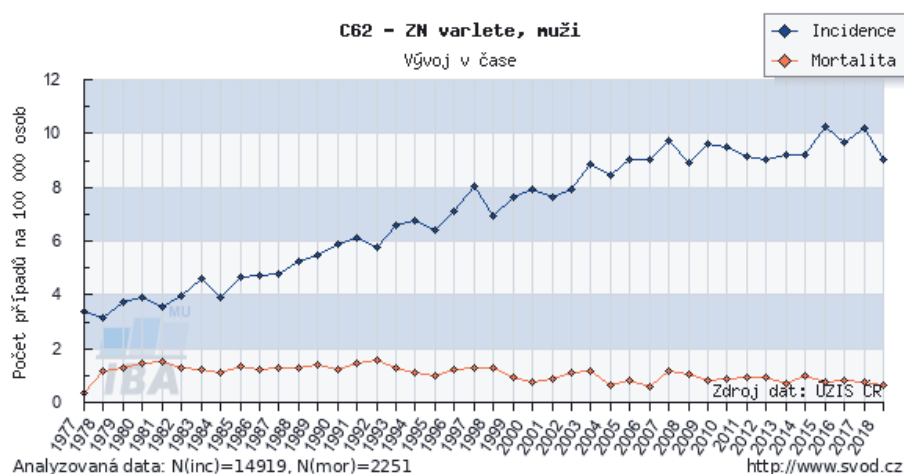
Nádory varlat

Epidemiologie

Zhoubné nádory varlat postihují především mladé muže mezi 20. až 40. rokem života, o kterých představují nejčastější solidní nádor. Vyšší výskyt je pozorován u bílé rasy a v rozvinutých zemích (Severní Amerika a Evropa). Přibližně 90–95 % testikulárních nádorů pochází z transformované zárodečné buňky (**germinální nádory**), které dělíme na **seminomy (55 %)** a **neseminomy (45 %; embryonální karcinom, choriokarcinom, yolk sack tumor, teratom, teratokarcinom a smíšené nádory)**. Méně často vycházejí

nádory ze **stromatu zárodečných pruhů** (5 %; Leydigovy, Sertoliho bb.), vzácněji jde o lymfomy a emoblastózy. Incidence je v ČR v posledních letech stacionární.

Obr. č. 3 Incidence a mortalita nádorů varlat



Rizikové faktory

Největším rizikovým faktorem je kryptorchismus a familiární výskyt. Vyšší výskyt germinálních nádorů varlat byl prokázán u mužů s Downovým a Klinefelterovým syndromem.

Screening a prevence

Screening nádorů varlat neprobíhá. Důležitá je osvěta na školách a edukace o samovyšetřování. Stran primární prevence má význam orchidopexie retinovaného varlete v raném věku (do 2 let).

Klinický obraz

V úvodu onemocnění lze asi u 90 % pacientů pozorovat lokální symptomy – změnu velikosti, tvaru či konzistence varlete. Může se objevovat pocit tlaku ve varleti, tíhy v šourku. Pouze u asi 10 % pacientů v případě pokročilejších nádorů lze očekávat potíže z metastáz – bolesti v zádech při postižení uzlin retroperitonea, dušnost a kašel při postižení plic, neurologická symptomatologie u postižení mozku. U hormonálně aktivních nádorů dochází ke zduření a citlivosti prsních žláz.

Diagnostika a staging

Základem je klinické vyšetření, UZ vyšetření varlat a odběr nádorových markerů (alfa-fetoprotein–AFP, beta-podjednotka lidského choriogonadotropinu – β HCG, laktátdehydrogenáza – LDH). Definitivní diagnóza je potvrzena histologickým vyšetřením po provedené orchiektomii. K hlavním stagingovým metodám patří CT plic, břicha a pánve. Před započatím léčby doporučujeme odběr a kryoprezervaci spermatu.

Základní principy léčby dle klinických stadií

Základním léčebným výkonem je radikální **ingvinální orchiektomie**. Další postup je pak určen histologickou diagnózou a klinickým stadiem. V případě prvního klinického stadia se u seminomů rozhodujeme podle rizikových faktorů (invaze do rete testis, velikost nádoru > 4 cm) mezi pečlivým sledováním (surveillance) a adjuvantní chemoterapií s karboplatinou (1 cyklus). V případě neseminomů volíme mezi surveillance a adjuvantní chemoterapií režimem **BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina** (1 cyklus). Za hlavní rizikový faktor je zde považována lymfangioinvaze. U II. a III. klinického stadia je u seminomů i neseminomů metodou volby kurativní chemoterapie režimem BEP (3–4 cykly). V případě rezidua po chemoterapii můžeme u PET negativních nálezů u seminomu zvolit sledování. V případě PET pozitivního nálezu je indikovaná záchranná (salvage) chemoterapie VeIP – vinblastin, ifosfamid, cisplatina nebo TIP – paklitaxel, ifosfamid, cisplatina. Reziduum u neseminomu vždy chirurgicky odstraňujeme. V případě inoperabilního rezidua volíme záchrannou chemoterapii obdobně jako u seminomů. Pokud i přesto nedosáhneme vyléčení, tak má další systémová chemoterapie jen paliativní charakter (režimy s taxany, gemcitabinem, oxaliplatinou). S paliativním záměrem lze použít také radioterapii (metastázy uzlin, kostí, mozku).

Prognóza dle klinických stadií

Germinální nádory varlat patří k dobře léčitelným malignitám. Šance na trvalé vyléčení klesají s pokročilostí onemocnění. Uváděné 5leté přežití je u I. stadia cca 98 %, u II. stadia (postižení spádových uzlin v retroperitoneu) cca 90 %, u III. stadia (vzdálené metastázy) cca 60 %.

Dispenzarizace (follow up)

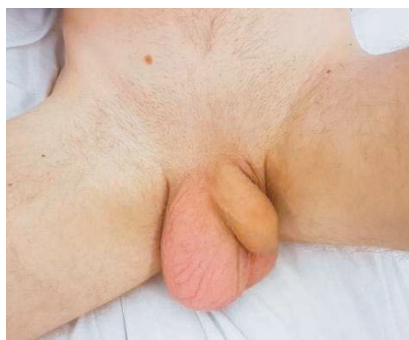
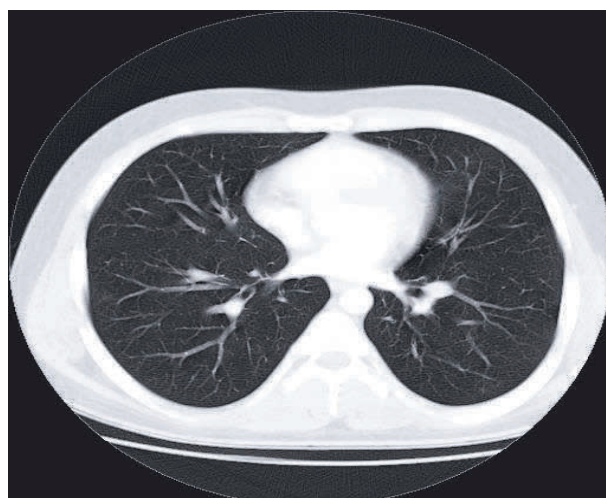
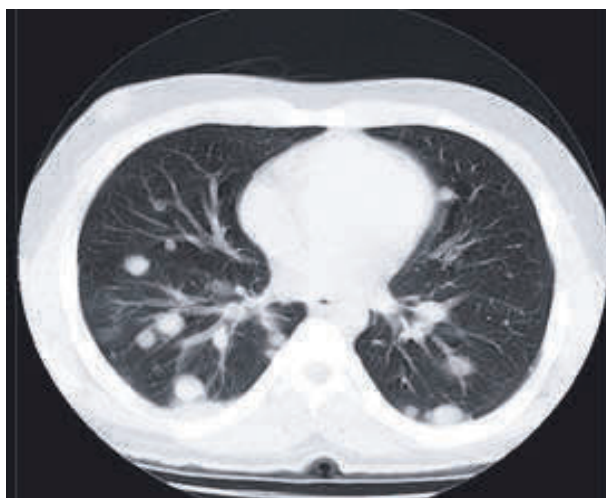
Dispenzarizace probíhá cestou onkologa. Pravidelně jsou prováděny klinické kontroly, odběry nádorových markerů, RTG nebo CT plic, CT břicha a pánve, UZ kontrola solitárního varlete. Riziko relapsu je nejvyšší v prvních 2 letech od dokončení léčby (častější kontroly).

Kazuistika

18letý muž s pokročilým neseminomem pravého varlete, s diseminací do retroperitonea, jater, plic, mediastina a mozku, s vysokou elevací nádorových markerů, vstupně klinické stadium IIIC. Po 2 liniích systémové chemoterapie (režim BEP a VeIP) a stereotaktické radiochirurgii solitární mozkové metastázy bylo dosaženo dlouhodobé kompletní remise (obr. č. 4–6), která trvá dosud.

Obr. č. 4 Pokročilý tumor pravého varlete před orchiektomií

Obr. č. 5 a 6 CT plic před zahájením léčby (masivní plicní diseminace) a po 2 měsících léčby (remise metastáz)



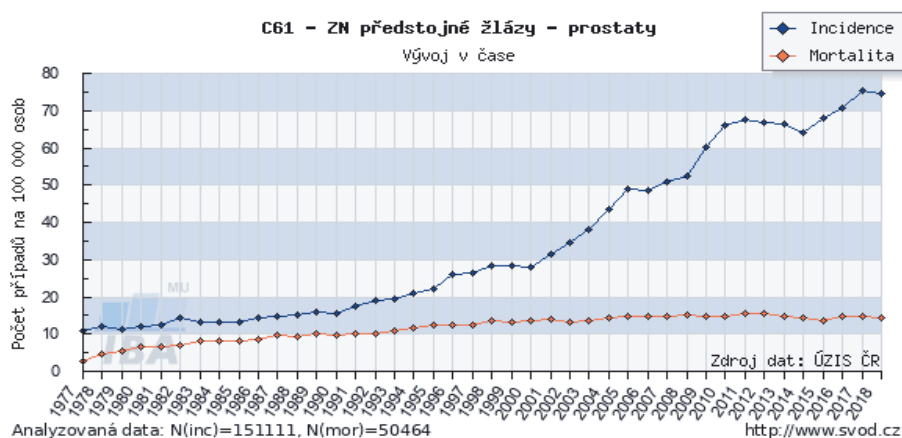
Karcinom prostaty

Ivo Kocák, Jiří Navrátil

Epidemiologie

Karcinom prostaty je nejčastější onkologické onemocnění u mužů. Ročně se v ČR diagnostikuje téměř 7000 případů. Jeho výskyt stoupá s věkem, s maximem kolem 70. roku života. Incidence a mortalita tohoto onemocnění je znázorněná na obrázku č. 1 ze SVOD.

Obr. č. 1 Incidence a mortalita nádorů prostaty



Rizikové faktory

Nádory prostaty vznikají spontánně a není znám jasný rizikový faktor. Jen malá část (do 10 %) případů vzniká na dědičném podkladě. Nejčastější příčinou je přítomnost patogenní mutace BRCA 1/2. Z dalších možných rizikových faktorů je uváděna vysoká konzumace tuků, nízká pohybová aktivita, nedostatek vitamínů ve stravě a kouření.

Screening a prevence

Organizovaný screening karcinomu prostaty není v ČR realizován. Nebyl totiž prokázán jako efektivní. Vyšetření hladiny **PSA** je doporučováno **od padesáti let** cestou praktických lékařů a urologů. Muži po 50. roce věku by také měli jednou ročně podstoupit digitální **vyšetření per rectum**.

Klinický obraz

Karcinom prostaty vzniká nejčastěji na periférii žlázy, tedy zůstává klinicky dlouho němý. V pokročilejších stádiích se může projevit stejnými potížemi jako benigní hyperplázie prostaty: nucení na močení, časté

močení, slabý proud moči. Karcinom prostaty ale na sebe může upozornit také až bolestmi zad, zapříčiněnými metastázami ve skeletu či přímo patologickou zlomeninou.

Diagnostika a staging

Základní diagnostika karcinomu prostaty se opírá o digitální vyšetření per rectum a odběr PSA. Při podezření na nádor následuje transrektální ultrasonografie (TRUS) s biopsií prostaty. Při nálezu karcinomu doplňujeme RTG plic, CT břicha a pánve, eventuálně scintigrafii skeletu. Vyšetření pánve magnetickou rezonancí provádíme před plánovanou radioterapií karcinomu prostaty k detailnímu zhodnocení poměrů v pánvi a u vybraných pacientů před radikální prostatektomií

Karcinom prostaty je třeba vždy histologicky verifikovat. Vzorek nádoru získáváme transrektální biopsií prostaty. Standardně se odebírá 8 a více (většinou 12 a více) vzorků, důvodem je heterogenita nádoru. Patolog určuje zastoupení a typ nádoru v jednotlivých bioptických vzorcích a dále biologickou agresivitu nádoru podle 5 stupňů diferenciace nádorových buněk – tzv. **Gleason score** (GS, čím vyšší číslo, tím agresivnější chování). Uvádí se dva nejčastěji zastoupené stupně diferenciace nádoru (např. GS 3+4), případně ještě nejvíce agresivní klon. Při stagingu používáme TNM klasifikaci a rozdělujeme nádory na lokalizované onemocnění (nádor je omezen na prostatu), lokálně pokročilé (nádor přesahuje pouzdro prostaty a může se šířit do okolí) a generalizované metastatické onemocnění (nejčastěji metastazuje do uzlin a skeletu). Lokalizované a lokálně pokročilé onemocnění dále dělíme dle rizika progresu na nízké, středně a vysoce rizikové nádory. Hodnotíme přitom **stupeň T, Gleason score a hodnotu PSA**. Léčba se pak odvíjí od klinického stadia a rizika.

Základní principy léčby dle klinických stadií

Terapie lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty nízké a středně rizikového (T1–2, GS 6–7, PSA do 20 ug/l)

Jelikož onemocnění je lokalizované na prostatu, je možno uplatnit kurativní přístup s lokální léčbou. To představuje **radikální prostatektomii** s případnou pánevní lymfadenektomií (RP), nebo **kurativní radioterapii** (RT) s androgendeprivační léčbou, která je zahájena před RT (neoadjuvantně), trvá v průběhu (konkomitantně) a po skončení RT (adjuvantně). Termínem androgendeprivační léčba (ADT) se rozumí nasazení LH-RH analogů (tj. LH-RH agonisty či antagonisty). Při výběru léčebné modality zohledňujeme celkový stav pacienta včetně interkurencí a preference pacienta. U pacienta ve vyšším věku, s nižší hodnotou PSA a kratší očekávanou dobou přežití, kolem 10 let, je možno pacientovi nabídnout aktivní sledování a odložení lokální léčby či pouze sledování.

Terapie lokálně pokročilého karcinomu prostaty vysoce rizikového (T3, GS 8–10, PSA nad 20 ug/l)

Termínem lokálně pokročilý karcinom prostaty rozumíme karcinom šířící se přes pouzdro prostaty. Onemocnění je přístupné kurativnímu zákroku – RP s lymfadenektomií nebo kurativní RT s androgendeprivační léčbou. Pacienti po RP musí být informováni o vysokém riziku relapsu a nutnosti následné multimodální léčby v závislosti na patologickém nálezu pT, pN a vhodnosti zahájení adjuvantní radioterapie či adjuvantní ADT.

Terapie metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

V počátečním období léčby je karcinom prostaty považován za **hormon senzitivní** onemocnění, říkáme též **kastračně senzitivní** onemocnění. Při nálezu generalizovaného onemocnění by měla být u pacienta zahájena androgendeprivační léčba (farmakologická kastrace LH-RH, nebo bilaterální orchiektomie) a u vybraných rizikových pacientů (s high volume či high risk onemocněním = kostní metastázy mimo osový skelet, či viscerální metastázy, či GS 8 a více) můžeme současně podat buď 6 cyklů chemoterapie docetaxelem, nebo moderní hormonální léčbu abirateronem a prednisonem. Vše s velmi příznivým efektem na prodloužení přežití. U adenokarcinomu prostaty se však obvykle po dvou až třech letech androgendeprivační léčby rozvíjí tzv. **kastračně rezistentní** karcinom prostaty (CRPC). Tento stav se projevuje tak, že onemocnění přestává odpovídat na androgenní deprivaci a dochází k elevaci PSA a progresi nemoci.

Léčba kastačně rezistentního onemocnění (tab. č. 1)

Léčebnými modalitami (farmakologicky nebo operačně) u pacienta udržujeme nadále tzv. **permanentní kastační stav**. V léčbě metastatického CRPC (mCRPC) se uplatňuje především systémová chemoterapie a nové hormonální léky cílené na androgenní receptor (ARTA – androgen receptor targeted agents). V podpůrné léčbě kostních metastáz se uplatňují antiresorptivní látky (bisfosfonáty, denosumab), aplikace radioizotopů či paliativní radioterapie.

Tab. č. 1 Kritéria k zahájení léčby mCRPC

dobrá celková stav, asymptomatické onemocnění	ARTA léky
dobrá celková stav, symptomatické onem. či viscerální postižení	Docetaxel
horší celková stav, algický kostní syndrom, bez průkazu viscerálních metastáz (u předléčených pacientů)	²²³ RA (viz dále)

Systémová chemoterapie

Chemoterapie je indikována u symptomatických pacientů (zde nejčastěji s kostní bolestí) a upřednostňuje se u pacientů s viscerálními metastázami. Chemoterapie prokazuje vliv na prodloužení přežití pacientů s generalizovaným onemocněním. V I. linii mCRPC je používán **docetaxel**, po jeho selhání pak možno nasadit **kabazitaxel**.

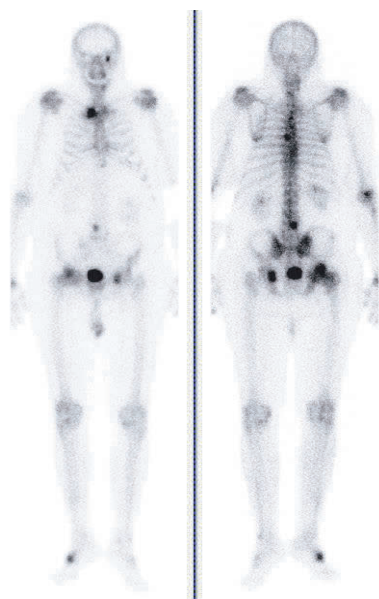
ARTA léky

Jedná se o novou skupinu antiandrogenů, které prokázaly svoji účinnost i po selhání androgendeprivační terapie, tedy u mCRPC. Řadíme sem **abirateron acetát** a **enzalutamid**. Z výsledků klinických studií vyplývá, že tyto léky lze nasadit u pacientů s mírně symptomatickým generalizovaným onemocněním před nasazením chemoterapie a tím můžeme oddálit nutnost podávání relativně toxické chemoterapie. Pro svoji nízkou toxicitu je možno je použít v sekvenční léčbě i po selhání chemoterapie. Tyto léky se podávají per os.

Kostní metastázy

Závažným problémem u generalizovaného karcinomu prostaty jsou kostní metastázy, které mohou výrazně zhoršovat kvalitu života. Jsou častým místem algického kostního syndromu a ohrožují pacienty zejména rizikem vzniku patologických fraktur (obr. č. 2, scintigrafie skeletu zobrazující kostní generalizaci do očníce, Th, L páteře, sedacích kostí, sternoklavikulárních spojení. Další místa s vyšší akumulací radiofarmaka jsou v pravém kyčelním kloubu, nártu pravé nohy – tyto mohou být degenerativní či zánětlivé etiologie).

Obr. č. 2 Kostní generalizace



V podpůrné léčbě kostních metastáz se uplatňují antiresorptivní látky, aplikace radioizotopů a zevní radioterapie

Antiresorptivní látky

Antiresorptivní látky ovlivňují kostní metabolismus, inhibují aktivitu osteoklastů a jejich přežití, současně redukuje osteoklasty zprostředkovanou kostní resorpci. Mezi zaužívané látky patří ze skupiny **bisfosfonátů** – **kyselina zoledronová**, adekvátní možností je použití monoklonální protilátky proti RANKL – **denosumabu**. Svým působením tyto léky snižují riziko vzniku patologických kostních fraktur.

Aplikace radioizotopů

Z novějších radioizotopů je v současné době k dispozici alfa zářič ²²³**radium** (²²³Ra, **alfaradin**). Přípravek je určen k léčbě pacientů s mCRPC se symptomatickými kostními metastázami. ²²³Ra-dichlorid napodobuje vápník a je selektivně vychytáván v kostech. Jako alfa zářič dokáže uvolnit vysoké kvantum energie na krátkou vzdálenost (uvádí se 100 μm), což minimalizuje poškození okolních tkání. Jedná se tedy o prostředek cíleně působící na kostní tkáň, proto není vhodný k použití u pacientů s viscerálními či většími uzlinovými metastázami. Snižuje riziko patologických fraktur, tlumí algický kostní syndrom a dokáže i prodlužovat celkové přežití pacientů.

Paliativní radioterapie

Paliativní radioterapie znamená využití zevní radioterapie s cílem potlačit symptomy onemocnění. Nejčastěji se jedná o **ozařování kostních metastáz** v místě, kde způsobují algický kostní syndrom nebo v místě osteolytické metastázy hrozící patologickou frakturou.

Prognóza dle klinických stadií

Pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty s nízkým rizikem mají šanci na 5leté přežití přes 90 %, pacienti se známkami agresivního nádoru pak zhruba přes 60 %. Pacienti s lokálně pokročilým onemocněním po komplexní léčbě mají šanci na 5leté přežití přes 70 % a u generalizovaného onemocnění pak kolem 30 %.

Dispenzarizace (follow up)

Pacienti po radikální léčbě karcinomu prostaty jsou pravidelně sledováni v 3–6 měsíčních intervalech po dobu 5 let. Provádíme kontroly PSA, digitální vyšetření per rectum ev. další zobrazovací metody. Při elevaci PSA doplňujeme kompletní staging.

Kazuistiky

Kazuistika č. 1

65letý pacient přichází k preventivnímu vyšetření, které dostal od kolegů jako dárek k odchodu do důchodu. Při preventivní prohlídce ale zjišťuje lékař tuhou rezistenci na prostatě a v laboratoři vyšší hladinu PSA 13,1 ug/l. Je doplněn TRUS (transrektální UZ) následovaný transrektální biopsií prostaty s nálezem adenokarcinomu GS 4+3. Byl doplněn kompletní staging – CT břicha a pánve, RTG plic i scintigrafie skeletu – vše bez známek vzdálené diseminace. Uzavřeno jako cT2b cN0 M0, střední riziko, II. klinické stadium. Pacient byl informován o doporučených léčebných možnostech. Buď operační

odstranění prostaty, nebo kurativní radioterapie, kterou si pacient nakonec i zvolil. Byla tedy zahájena neoadjuvantní hormonální léčba LHRH agonisty a po 4 měsících hormonální léčby podstoupil plánovanou radioterapii prostaty. Léčba proběhla bez komplikací, objevilo se, očekávaně, jen mírné nucení na močení před koncem radioterapie. Na celou léčbu docházel pacient ambulantně. Pacient je již roky pravidelně sledován v kompletní remisi, je bez subjektivních potíží, kontrolní hladiny PSA jsou dlouhodobě téměř nulové.

Kazuistika č. 2

74letý pacient byl došetřován pro stupňující se bolesti v bedrech. Na provedeném RTG snímku bederní páteře byly zjištěny četné metastázy (MTS). Byl doplněn staging, CT břicha a pánve, RTG plic, scintigrafie skeletu. Byly popsány mnohočetné osteoplastické MTS skeletu, lymfadenopatie v pánvi a zvětšená prostata, v laboratoři vysoké hodnoty PSA (390 ug/l) a hyperkalcémie. Následovala biopsie prostaty s nálezem adenokarcinomu GS 4+4. U pacienta byla zahájena androgendeprivační léčba. Po domluvě s pacientem byla provedena orchiektomie, pro hyperkalcémii a skeletální postižení také pravidelně dostával bisfosfonáty. Při první kontrole po měsíci již došlo k poklesu PSA, a to i nadále klesalo k hodnotě kolem 10 ug/l. Po roce ale začíná PSA pomalu stoupat a byl tedy definován kastračně rezistentní karcinom prostaty.

Do léčby byl proto přidán ARTA lék. Kontrolní hladiny PSA pak opět klesají a pacient je takto léčen dalších 16 měsíců. Poté si pacient začíná stěžovat na bolesti zad, na scintigrafii skeletu je potvrzena progresse, léčba ARTA lékem byla ukončena. Následovala paliativní chemoterapie režimem docetaxel každé 3 týdny. Celkem bylo podáno 10 sérií s efektem regrese MTS skeletu, vymizení bolestí a poklesu PSA. Léčba byla doprovázena přechodnými paresteziemi prstů rukou a únavou po aplikaci chemoterapie. Dále byl pacient pravidelně sledován. Po dalších 5 měsících od ukončení chemoterapie se objevují nové MTS skeletu a elevace PSA. Byla tak zahájena další linie léčby chemoterapií kabazitaxel každé 3 týdny. Celkem bylo podáno dalších 10 sérií s efektem poklesu PSA. Pro hrozící patologickou frakturu humeru a intermitentní bolesti zad, při MTS postižení skeletu bederní páteře, bylo ještě provedeno jednorázové ozáření postižených míst. Po 6 měsících po ukončení léčby kabazitaxelem se objevují nová MTS ložiska skeletu a stoupá PSA. Klinický stav pacienta se horší, objevují se i bolesti v pravé kyčli, kde je rozsáhlé MTS postižení. Pacient podstupuje další sérii paliativní radioterapie, upravují se analgetika. Další postup byl již zvolen symptomatický, pacient dále dochází do onkologické paliativní ambulance. Po dalších 4 měsících je pacient předán do domácí hospicové péče a měsíc nato umírá doma v rodinném kruhu svých blízkých.

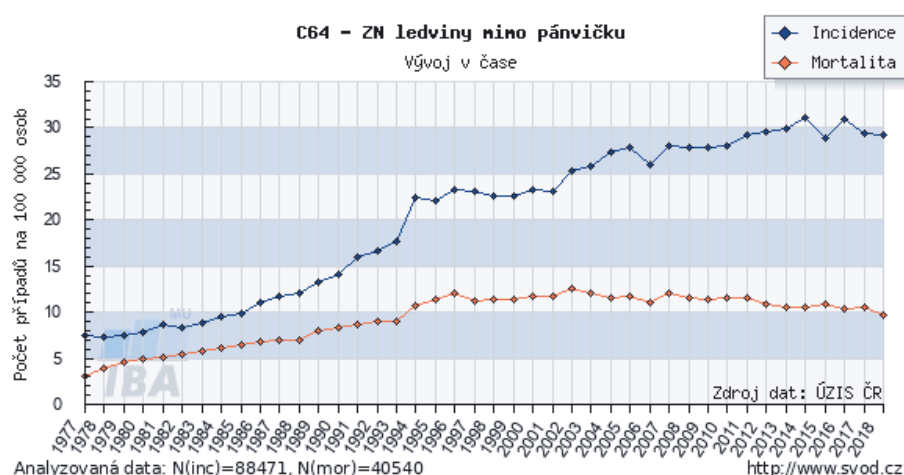
Nádory ledvin

Alexandr Poprach, Radek Lakomý

Epidemiologie

Zhoubné nádory ledvin představují cca 2–3 % všech malignit u dospělých, u dětí však tvoří až 10 % všech zhoubných nádorů. V České republice jsou incidence a mortalita jedny z nejvyšších na světě – obr. č. 1.

Obr. č. 1 Incidence a mortalita nádorů ledvin



Etiologie a rizikové faktory

Podobně jako u jiných onkologických diagnóz, ani u renálního karcinomu není etiologie známá. Rizikové faktory vzniku RCC můžeme rozdělit na faktory zevní a faktory vnitřní (genetické). Mezi zevní rizikové faktory řadíme **obezitu, kouření a arteriální hypertenzi** a její léčbu (arteriální hypertenze svým etiologickým charakterem stojí na hranici faktorů zevních a vnitřních, podobně jako terminální stadium chronické renální insuficience a dlouhotrvající dialýza). Do skupiny vnitřních rizikových faktorů řadíme některé **genetické syndromy**, jejichž genetická příčina byla více či méně rozpoznána (např. von Hippel-Lindauova nemoc, syndrom Birt-Hogg-Dubé a jiné).

Screening a prevence

Základem je eliminace rizikových faktorů (pokud je to možné) a dále vyhledávání rizikových rodin s výše uvedenými genetickými poruchami. V současné době není známo jednoznačné preventivní vyšetření, které by bylo doporučeno pro tento typ onemocnění.

Klinický obraz

Zhoubný nádor ledviny je dlouho asymptomatický. Klasickou interní triádu (**bolest, hematurie, hmatný nádor**) dnes vidíme výjimečně. Naopak s rozšířenou dostupností UZ břicha a pánve se onemocnění často zjistí v počátečních stádiích. Paraneoplastické symptomy a syndromy (např. polyglobulie a vysoká sedimentace) jsou rovněž vzácné. Onemocnění se však může projevit i vzdálenými metastázami, či jejich důsledky (bolest v zádech, patologické fraktury, ascites, fluidothorax, postižení CNS).

Diagnostika a staging

Vyšetření pacienta začínáme odběrem anamnézy, fyzikálním vyšetřením, odběrem krevního obrazu, koagulací, biochemie a moči. Dále pak provádíme UZ břicha a pánve, následované CT břicha a pánve, a RTG plic. Pokud máme podezření na uroteliální karcinom, je vhodné ještě doplnit cytologii moče a ureteroskopii. Biopsie ložiska, scintigrafie skeletu, MRI/CT mozku, PET/CT a angiografie se provádějí v indikovaných případech.

Zhoubné nádory ledvin dospělých se v současné době rozdělují na histologické podtypy dle klasifikace WHO (2016). Nejčastější je **světlobuněčný karcinom (75–80 %)**, následuje papilární a chromofobní karcinom, ostatní jsou pak velmi vzácné. Kromě určení histologického podtypu patolog dále stanovuje grading nádoru. Z mnoha různých klasifikací se zatím nejvíce používá grading dle ISUP (International Society of Urological Pathology).

Základní principy léčby dle klinických stadií

- **I. + II. stadium (T1 nebo T2, N0M0): Radikální nefrektomie** s nebo bez lymfadenektomie a adrenaektomie. V indikovaných případech nefron-šetřící techniky (např. T1a a vybraná stadia T1b, či pacienti s hereditárními karcinomy ledviny, kde hrozí rozvoj druhostranného zhoubného nádoru ledviny, dále u pacientů s renální insuficiencí, jednou ledvinou či oboustranným renálním postižením). Paliativní výkony (např. kryochirurgie, radiofrekvenční ablace, různé typy chemoembolizací) představují výkony vhodné pro pacienty odmítající, či neschopné podstoupit některou z výše uvedených modalit (u lokalizovaných nádorů mohou vést k dlouhodobé léčebné odpovědi).
- **II. + III. stadium (T1 nebo T2N1M0; T3N0 nebo N1M0): Radikální nefrektomie** nebo opět paliativní výkony (viz výše). Možno též zvážit paliativní radioterapii (bolest, krvácení). U I., II. a III. klinického stadia není indikována adjuvantní chemoterapie ani imunoterapie.

- **IV. stadium:** Pro volbu léčebného postupu u metastatického onemocnění používáme prognostické modely sestávající z různých faktorů (např. hladina hemoglobinu, celková funkční zdatnost, histologické charakteristiky nádoru), pacienty pak následně můžeme rozdělit do různých prognostických skupin (nízce, středně a vysoce rizikové např. dle Henga; tzv IMDC skóre: International Metastatic RCC Database Consortium).

Zásadní význam zde má **systémová terapie**, její cíl je ale zatím stále nekurativní (paliativní). V současné době používáme k léčbě jak tyrozinkinázové inhibitory ovlivňující především signální dráhy vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), tak i imunoterapii checkpoint inhibitory, výjimečně i mTOR inhibitory. V rámci první linie paliativní léčby máme k dispozici **pazopanib, sunitinib, kabozantinib, nebo kombinaci nivolumabu s ipilimumabem**. Do druhé linie jsou indikovány nivolumab, kabozantinib, axitinib nebo opět sunitinib (po selhání checkpoint inhibitorů). Ve třetí a vyšší linii můžeme dle stavu pacienta a předléčenosti zvážit podání opět everolimu a sorafenibu, či jiného dosud nepoužitého tyrozinkinázového inhibitoru. Do dnešní doby není známo, jaká sekvence léků je pro pacienta nejlepší. Nově se v budoucnosti předpokládá použití kombinací tyrozinkinázových inhibitorů s checkpoint inhibitory v rámci první linie paliativní léčby (např. axitinib + pembrolizumab nebo kabozantinib + nivolumab atd.).

Kromě systémové terapie pak u T4N0M0 onemocnění zvažujeme **radikální nefrektomii**, pokud je technicky možná, nebo paliativní nefrektomii (indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztížitelné krvácení). **Cytoredukční nefrektomii** indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění (např. u pacientů s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění, bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu = PS 0–1). Důvodem je občasný výskyt spontánní regrese vzdálených metastáz po tomto výkonu. **Metastazektomii** indikujeme v případě omezeného počtu metastáz (maximálně ve dvou orgánových lokalizacích) a za podmínky jejich operability. **Paliativní radioterapii** zvažujeme především u bolestivého skeletálního postižení či v případě výskytu mozkových metastáz.

Prognóza podle klinických stadií

Prognóza pacientů s renálním karcinomem je závislá na stadiu onemocnění. Pacienti v prvním stadiu mají 5letou pravděpodobnost přežití přibližně 80–85 %, ve II. stadiu pak okolo 75 % a ve III. resp. IV. stadiu přibližně 53 % resp. 15 %.

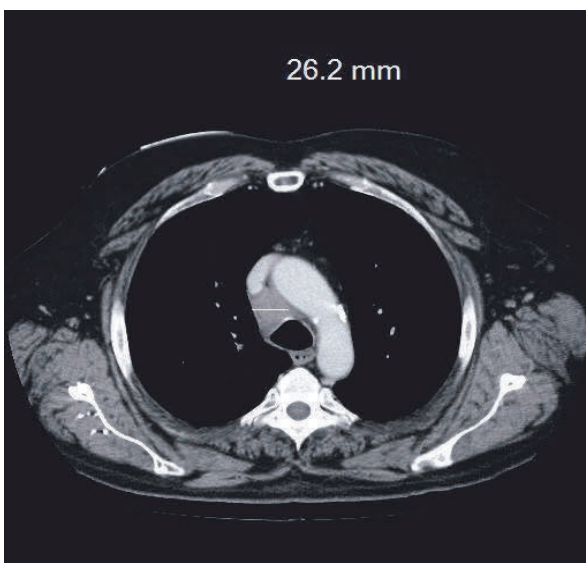
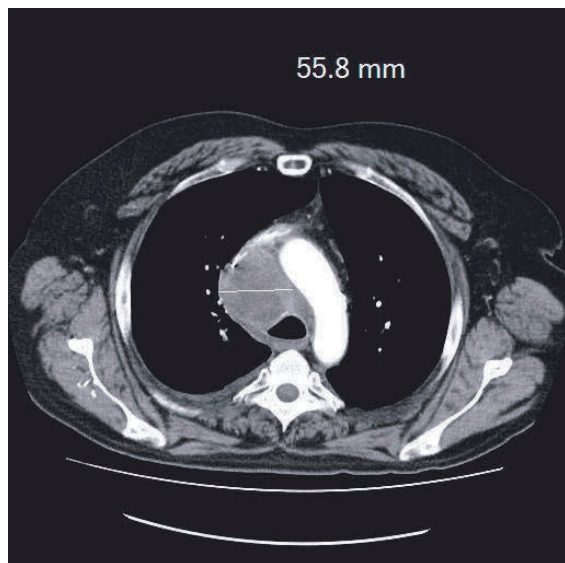
Dispenzarizace (follow up)

Jednoznačné doporučení není známo (nejvíce relapsů je v prvních 3 letech od diagnózy), frekvence kontrol se zobrazovacími metodami se odvíjí dle individuální míry rizika relapsu onemocnění (stanovení např. systémem SSIGN, stage-size-grade-necrosis). Provádíme klinické + laboratorní vyšetření (krevní obraz, biochemii, moč a sediment) a zobrazovací vyšetření (RTG plic, CT břicha a pánve, podle klinických potíží další, např. kostní scan, MRI či CT/PET).

Kazuistika

Pacient ve věku 56 let byl došetřen pro makroskopickou hematurii, v rámci stagingu jsme diagnostikovali tumor levé ledviny velikosti 12 cm a suspektní postižení uzlin retroperitonea. Pacient podstoupil radikální nefrektomii s lymfadenektomií. Patolog uzavřel histologický nález jako světlobuněčný renální karcinom, grade 3, pT3a pN1. Po 17 měsících sledování jsme při CT vyšetření zjistili metastázy na plicích, v mediastinu a retroperitoneu. V rámci první linie paliativní léčby byl indikován sunitinib, který pacient snášel zcela bez obtíží. Po třech měsících léčby však byla konstatována při přeshetření progresse onemocnění (navíc symptomatická – pacient trpěl dušností a kašlem), tehdy jsme měli v rámci EAP (expand access program) k dispozici nivolumab (moderní imunoterapie, anti-PD-1 monoklonální protilátka), který jsme pacientovi podali v rámci druhé linie paliativní léčby. Již při prvním přeshetření byla patrná výrazná regrese onemocnění (nejvíce v mediastinu – viz obr. 2 – před léčbou nivolumabem, obr. č. 3 – první přeshetření při nivolumabu), došlo i k vymizení symptomů z metastáz. Pacient byl poté léčený nivolumabem po dobu dvou let, kdy byl tento EAP ukončen. V dalších přeshetřeních byla konstatována stabilizace onemocnění, která trvá. Tolerance léčby byla u pacienta vynikající. Vyskytly se jen únava stupně 1, artralgie stupně 2 a hyperamylásemie stupně 1.

Obr. č. 2 Metastáza v mediastinu před léčbou nivolumabem Obr. č. 3 Metastáza v mediastinu po 3 měs. léčby



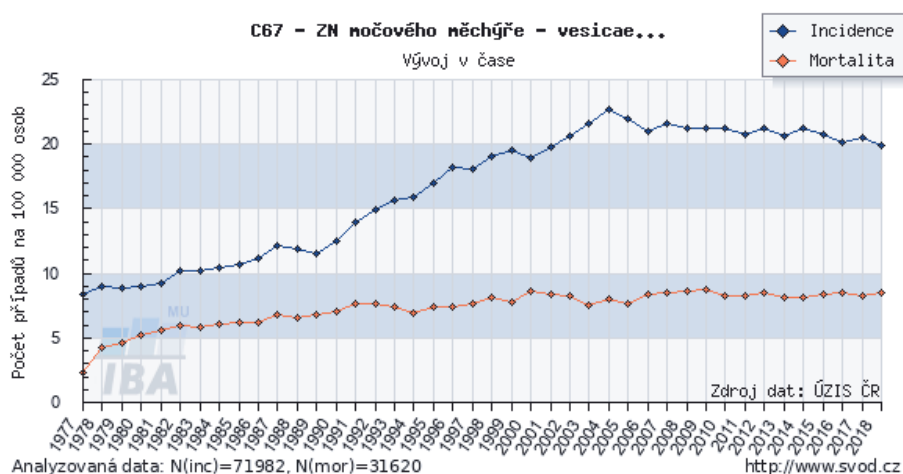
Karcinom močového měchýře

Alexandr Poprach, Radek Lakomý

Epidemiologie

V roce 2018 byly incidence a mortalita v ČR 19,9 a 8,5 na 100 000 obyvatel (viz obr. č. 1). Přibližně 2/3 onemocnění se vyskytují u obyvatel ČR ve věku nad 65 let. Muži onemocní častěji než ženy (poměr mužů k ženám 3:1).

Obr. č. 1 Incidence a mortalita nádorů močového měchýře



Etiologie a rizikové faktory

Příčina vzniku nádoru je zřejmě multifaktoriální. Byly však rozpoznány rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku zhoubných nádorů močového měchýře. Mezi zevní rizikové faktory řadíme: **kouření**, expozici **polycyklickým aromatickým aminům**, dietetické faktory (**zvýšený přísun masa a tuků**), abúzus některých léků a **chronické infekce**. K endogenním rizikovým faktorům patří pak nejrozumnější genetická onemocnění a poruchy (např. LYNCH II a jiné).

Screening a prevence

Základním preventivním opatřením je vyloučení zevních rizikových faktorů a vyhledávání jedinců s genetickou dispozicí v populaci. Do dnešní doby není známo screeningové vyšetření, které by našlo u této diagnózy uplatnění.

Klinický obraz

Nejčastějšími příznaky onemocnění jsou **hematurie** (mikro či makroskopická), potíže s močením (**dysurie** či **strangurie**). Někdy mohou být i jiné příznaky akutní cystitidy, pyelonefritidy či renální koliky (při obstrukci močového traktu s následnou infekcí). Pohmatový nález v podbřišku je známkou pokročilého onemocnění, stejně jako jiné příznaky vzdálených metastáz (kašel, bolesti v epigastriu, bolesti skeletu).

Diagnostika a staging

Majoritním histologickým podtypem je **uroteliální karcinom**, v menšině jsou pak **epidermoidní karcinom**, **adenokarcinom** a **malobuněčný karcinom** či jiné vzácné podtypy. Diagnostiku začínáme anamnézou, fyzikálním vyšetřením a vyšetřením močového sedimentu. Následuje **cystoskopie s výplachovou cytologií** a po ní pak provádíme **transuretrální resekci tumoru (TUR)**. Tento zákrok je jak diagnostický, tak i v mnoha případech terapeutický. V indikovaných případech pak zvažujeme randomizovanou biopsii močového měchýře (spodina, hrdlo, přední, zadní a boční stěny). Součástí TUR je bimanuální palpce v relaxaci při celkové anestezii. V indikovaných případech dle stupně a místa postižení močového měchýře pak jsou indikovány: i.v. CT urografie, dynamická MRI s kontrastní látkou Gd-DTPA, v rámci pátrání po vzdálených metastázách **CT břicha, plic a mediastina** (u high-grade nádorů či u svalovinu infiltrujících nádorů) a scintigrafie skeletu (při vyšší hladině ALP nebo klinických příznacích kostních metastáz).

Z terapeutického hlediska rozdělujeme karcinom močového měchýře na:

- **superficiální (svalovinu-neinvadující)** – Tis, Ta, T1,
- **invazivní (svalovinu-invadující)** – T2-4a N0,
- **metastatický** – T4b / N+ / M+.

Základní principy léčby dle klinických stadií

Superficiální karcinomy močového měchýře (Tis, Ta, T1)

Základem léčby je kvalitně provedená transuretrální resekce tumoru (**TUR**), pokud možno s kompletním odstraněním nádoru. Po každé TUR je podána jedna dávka **intravezikální chemoterapie** do 24 hod od operace ke snížení rizika recidivy (nejčastěji bývá aplikován **mitomycin C**, případně intravezikální imunoterapie **BCG vakcínou**). Na základě určitých faktorů (např. počet nádorů, velikost nádoru, grading nádoru a jiné) stanovujeme riziko relapsu nebo progresu nádoru. Následná léčba

a kontroly pacientů se řídí dle rizikových faktorů (často se provádí sekundární TURT s intravezikálními aplikacemi chemoterapie nebo BCG vakcíny).

Svalovinu a perivezikální tkáň infiltrující zhoubné nádory močového měchýře (T2, T3, cT4a)

Zde je základem léčby **radikální cystektomie s lymfadenektomií**, v indikovaných případech pak zvažujeme **neoadjuvantní chemoterapii** na bázi **cisplatiny** a **gemcitabinu**, méně často pak adjuvantní chemoterapii. Alternativami jsou „močový měchýř zachovné postupy“ – maximální TURT s následnou **konkomitantní chemoradioterapií**, nebo parciální cystektomie, které může předcházet neoadjuvantní chemoterapie. Po operaci je možné zvážit adjuvantní radioterapii nebo adjuvantní chemoterapii. Pro pacienty v celkově špatném stavu, či neschopné operace můžeme zvážit samotný TURT, konkomitantní chemo/radioterapii (CHT/RT) či samotnou radioterapii.

Pokročilé a diseminované onemocnění (T4b nebo N1–3 nebo M1)

Léčba je většinou paliativní, nejčastěji indikujeme **chemoterapii** nebo vzácně konkomitantní **chemoradioterapii**. V první linii paliativní léčby používáme režimy na bázi **cisplatiny** či karboplatiny s nebo bez **gemcitabinu**, nově můžeme zvážit léčbu moderní **imunoterapií checkpoint inhibitory** – pembrolizumab, atezolizumab (jsou indikovány u „cisplatina unfit“ pacientů – zatím však nemají v ČR úhradu ze zdravotního pojištění). V druhé a vyšších liniích jsou podávány taxany, metotrexát, vinblastin, doxorubicin, vinflunin. Checkpoint inhibitory (pembrolizumab, nivolumab a atezolizumab) dosáhly v klinických studiích velmi nadějných výsledků i v rámci druhé linie léčby.

Prognóza dle klinických stadií

Ve stadiu 0 je 5leté přežití okolo 98 %, v I. stadiu pak přibližně 88 %, ve II. stadiu okolo 63 %, ve III. pak okolo 46 %. Ve IV. stadiu je pak pravděpodobnost 5letého přežití okolo 15 %.

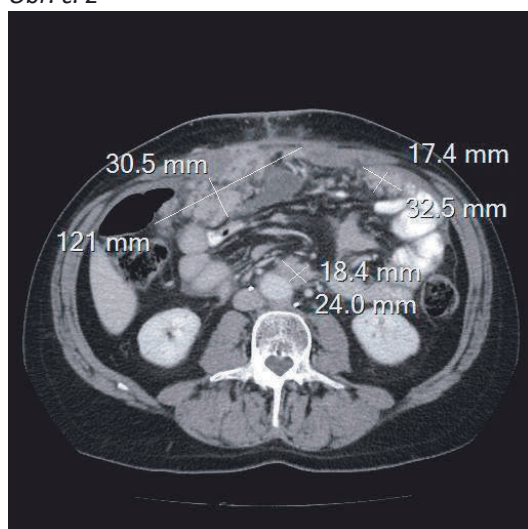
Dispenzarizace (follow up)

Liší se dle stadia onemocnění a rizikových faktorů. V počátečních stadiích je zásadní pravidelná **cystoskopie**. U pokročilejších stadií můžeme velmi orientačně postupovat následujícím způsobem: kontrola vnitřního prostředí (renální funkce, ionty, jaterní testy, krevní obraz) + cytologie moči každých 3–6 měsíců, RTG plic, CT břicha a pánve každých 3–6 měsíců první dva roky, poté dle rizika. V případech měchýř zachovných postupů: cystoskopie a cytologie moči každých 3–6 měsíců po dobu dvou let, dále dle rizika.

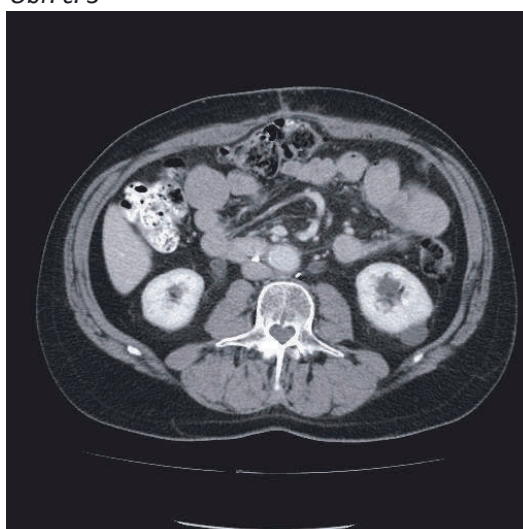
Kazuistika

Pacient se v 54 letech podrobil neoadjuvantní chemoterapii pro lokálně pokročilý high grade karcinom močového měchýře a radikální cystektomii, s následnou adjuvantní chemoterapií (tato byla indikována pro vynikající efekt neoadjuvantní chemoterapie dle histologického vyšetření resekátu – onemocnění zde bylo klasifikováno jako ypT0ypN0 – tedy úplné vymizení nádoru neboli patologická kompletní remise, před neoadjuvantní léčbou to bylo cT3cN2 postižení). U pacienta bylo zjištěno metastatické onemocnění po šesti měsících od ukončení adjuvantní léčby. Metastázy byly přítomné na peritoneu a postihovaly serózy od jater až po rektum. Pacient byl při tomto postižení algický a trpěl tenesmy. V rámci první linie paliativní léčby jsme podali taxany (cisplatina nebyla indikována pro krátký odstup od jejího podání v rámci adjuvance – 6 měsíců), první podání paklitaxelu bylo komplikováno akutním vestibulárním syndromem (MRI mozku bylo bez metastáz), což jsme uzavřeli jako toxicitu po chemoterapii. Následně jsme podali nivolumab, kdy už jsme po 3 měsících dosáhli kompletní remise onemocnění (obr. č. 2. – před léčbou nivolumabem a obr. č. 3 – první přeshetření při léčbě nivolumabem), která trvá dosud.

Obr. č. 2



Obr. č. 3



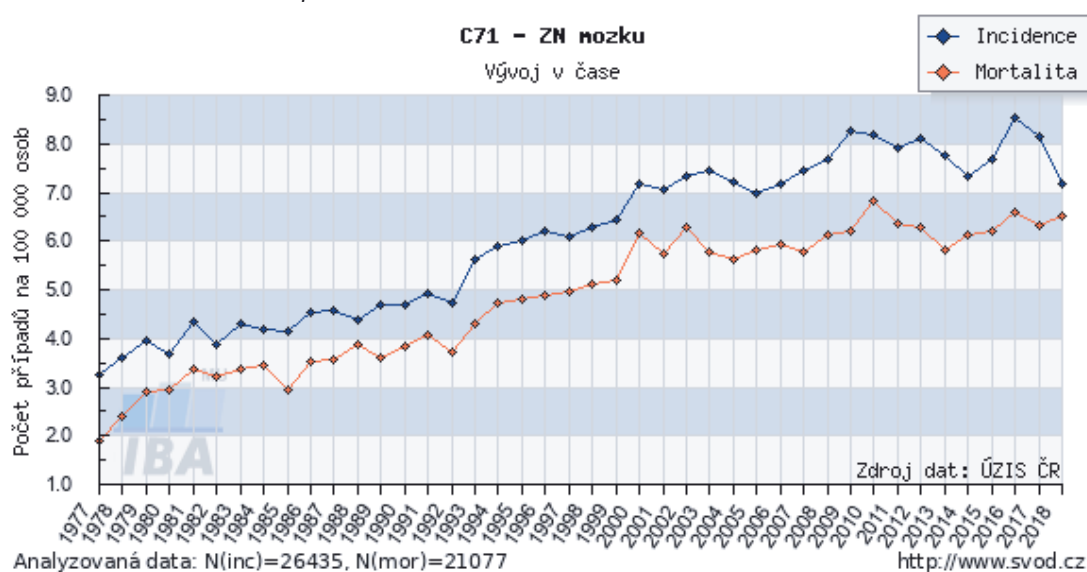
Nádory CNS (primární a sekundární)

Radek Lakomý, Tomáš Kazda, Alexandr Poprach, Pavel Fadrus, Petr Pospíšil, Pavel Šlampa

Epidemiologie

Primární nádory CNS představují jen cca 2 % ze všech nádorů. Incidence má dva vrcholy, jeden u dětí do 10 let a druhý pak po 6. dekádě. Sekundární nádory (mozkové metastázy) mají původ mimo CNS a jsou až 10× častější. Do mozku nejčastěji metastazují karcinom plic, prsu, ledviny a maligní melanom. Incidence a mortalita primárních nádorů CNS je prezentována na obrázku níže (dle SVOD).

Obr. č. 1 Incidence a mortalita primárních nádorů mozku v ČR



Rizikové faktory

Etiologie primárních mozkových nádorů je multifaktoriální. Za jasně prokázaný vyvolávající faktor je považováno ionizující záření a dlouhodobá imunosuprese (infekce HIV, imunosupresivní léčba). Riziková je také expozice aromatickým uhlovodíkům. U cca 5 % pacientů můžeme pozorovat familiární výskyt. V cca 1 % případů vznikají nádory mozku v rámci známých hereditárních syndromů (například Li-Fraumeni syndrom, Turcotův syndrom, neurofibromatóza typu 1).

Screening a prevence

Screening u mozkových nádorů se neprovádí. Sledování jsou vysoce rizikové pacienti (nositelé mutací – genetické syndromy).

Klinický obraz

Klinické projevy mozkových nádorů souvisí s jejich lokalizací, velikostí a biologickým chováním. Při **supratentoriální** lokalizaci je nejčastější senzo-motorický deficit, poruchy řeči, kognitivních funkcí a epileptické záchvaty. **Infratentoriální** nádory jsou doprovázeny mozečkovou a kmenovou symptomatologií s parézami hlavových nervů. U pokročilejších nádorových procesů může při vzestupu nitrolebního tlaku dojít k rozvoji syndromu nitrolební hypertenze, případně až s poruchou vědomí a úmrtím (temporální, okcipitální konus).

Diagnostika a staging

Základní zobrazovací metodou je magnetická rezonance (MR) a její modalita (difúzní MR, spektrální MR, perfúzní MR, funkční MR). V porovnání s CT vyšetřením poskytne lepší zobrazení mozkových struktur. K dalším diagnostickým metodám patří vyšetření očního pozadí, elektroencefalografie (EEG), pozitronová emisní tomografie (PET), angiografie.

Zásadní je však histologické vyšetření nádoru (tkáňový původ a diferenciací nádoru – grading) a dle aktuální WHO klasifikace z roku 2016 i molekulárně-genetické vyšetření (typické chromosomální aberace a genové mutace – molekulární biomarkery). Cílem této tzv. integrované diagnózy, dle WHO klasifikace mozkových nádorů, je zpřesnění diagnostiky, lepší odhad prognózy a predikce odpovědi na léčbu a přesnější stratifikace pacientů (větší homogenita souborů v klinických studiích). Dle tkáňového původu dělíme nádory mozku do několika skupin: nádory **neuroepiteliální**, nádory **kraniálních a paraspinalních nervů**, nádory **mozkových obalů**, **lymfomy a hematopoetické neoplazie**, nádory **z germinálních buněk**, nádory **selární oblasti a metastatické** nádory. Nádory CNS nejčastěji pochází z **neuroektodermu** – podpůrné mozkové tkáně (neuroglie) a nazýváme je gliomy (více jak 50 %).

Základní principy léčby

Strategie léčby závisí na biologickém charakteru nádoru (histologický typ, grading, molekulární biomarkery), na jeho velikosti, lokalizaci v mozku, věku a celkovém stavu pacienta. Léčba nádorů mozku vyžaduje multioborovou spolupráci. Léčba mozkových metastáz probíhá v kontextu léčby základního onemocnění (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie, hormonoterapie).

Chirurgie

Základním cílem neurochirurga je makroskopicky radikální resekce bez poškození funkčně důležitých struktur. Pokud resekce není možná, tak je indikována alespoň biopsie (histologická verifikace). U maligních nádorů s infiltrativním typem růstu (gliomy) je úkolem chirurga provést maximální bezpečný

debulking (zmenšení nádoru), poskytnout materiál k histologickému vyšetření a umožnit léčbu dalšími metodami jako je radioterapie a chemoterapie. Naopak u metastáz nebo jiných dobře ohraničených a přístupných nádorů je cílem radikální operační výkon. U lymfomů je úloha chirurga především diagnostická (biopsie), základní léčebnou modalitou je zde chemoterapie a radioterapie.

Radioterapie a radiochirurgie

Radioterapie (RT) je často indikována až po resekčním výkonu. U obtížně chirurgicky řešitelných nádorů je léčbou první volby. Způsob ozařování a léčebné schéma se určují podle typu onemocnění, léčebného záměru a celkového stavu pacienta. Základní radioterapeutickou metodou je standardní frakcionovaná zevní radioterapie, kdy se ozařuje nádor nebo jeho lůžko po operaci s lemem okolní tkáně (mikroskopická choroba). Celková doba léčby trvá v řádu několika týdnů (3–6 týdnů). U nádorů s možným šířením likvorovými cestami se ozařuje celá kraniospinální osa (např. meduloblastomy). Speciální technikou je **stereotaktická radiochirurgie** (jednorázové ozáření vysokou dávkou) a **stereotaktická frakcionovaná radioterapie** (ozáření vyššími dávkami v několika málo frakcích, celková doba léčby okolo jednoho týdne). Obě stereotaktické metody se používají k cílenému ozáření menších nebo pro resekci nevhodných nádorů a metastáz (jednorázová radioterapie do velikosti ložiska 2–3 cm, frakcionovaná stereotaktická radioterapie do 4–5 cm). Dnes se v radioterapii mozkových nádorů nejvíce používá fotonové záření z lineárních urychlovačů, případně kobaltových ozařovačů (gama nůž). V určitých indikacích lze použít i nové metody ozařování (protonová radioterapie, například u vybraných dětských pacientů).

Chemoterapie a podpůrná léčba

Vzhledem k hematoencefalické bariéře jsou preferována lipofilní cytostatika např. **temozolomid**, **deriváty nitrosourey** nebo prokarbazin. Významným faktorem je rozdílná citlivost nádorů mozku a metastáz k chemoterapii. K nádorům vysoce citlivým a kurabilním patří germinální nebo hematologické nádory. Naopak u gliomů je citlivost k chemoterapii podstatně menší a její úloha je téměř vždy paliativní (nekurativní). Chemoterapii lze podat současně s radioterapií (konkomitantně) nebo samotnou; po operaci (adjuvantně) nebo až při recidivě; v monoterapii či v kombinovaných režimech. Cílená léčba ani imunoterapie se u primárních nádorů mozku zatím neuplatnila, u rekurentních high grade astrocytomů se v zahraničí používá bevacizumab, vliv na celkové přežití je však otazný. Systémová léčba metastáz do mozku je založena na stejných preparátech jako léčba primárního nádoru (včetně cílené léčby a moderní imunoterapie). Součástí komplexní onkologické péče je i antiedematozní léčba při syndromu nitrolební hypertenze (dexametazon, mannitol) a antiepileptická léčba při epileptických záchvatech.

Terapie gliomů mozku (nejčastější primární nádory mozku v dospělém věku)

Astrocytomy s nízkým stupněm malignity (grade II)

Jedná se o nádory mladšího věku (průměr 30–40 let), které se často iniciálně projevují epileptickým záchvatem. Po operačním výkonu je zvažována radioterapie. Diskutabilní může být její načasování (ihned po operaci nebo až při případné recidivě). O časně indikaci radioterapie rozhoduje přítomnost více faktorů – nádorové reziduum na pooperační MR, neurologická symptomatologie, věk > 40 let, molekulární biomarkery. Pacienti s mutací genu *IDH* (isocitrát dehydrogenáza) profitují z pooperační radioterapie a následné chemoterapie (např. režim PCV – prokarbazin, lomustin, vinkristin nebo režim založený na samotném temozolomidu). Pokud není chemoterapie podána ihned po ozařování, tak ji lze nabídnout až při recidivě, po vyčerpání možností chirurgie a radioterapie. U pacientů s nepříznivými molekulárními biomarkery podobnými jako u glioblastomu (absence mutace genu *IDH*, přítomnost mutace genu *TERT*, amplifikace genu *EGFR*, trisomie chromosomu 7, monosomie chromosomu 10) je předpoklad agresivnějšího klinického průběhu a zvažujeme intenzivní léčbu založenou na konkomitantní chemoradioterapii a adjuvantní chemoterapii s temozolomidem.

Astrocytomy s vysokým stupněm malignity (grade III a IV)

Jde o nádory středního a staršího věku (průměr 60 let), které se často iniciálně projevují intrakraniální hypertenzí. Podle histologického obrazu a dle přítomnosti mutace genu *IDH* dnes rozlišujeme dvě základní skupiny. Do první patří prognosticky příznivější *IDH* mutovaný astrocytom grade III a grade IV. Do druhé, bohužel nejčastější a nejagresivnější, *IDH* nemutovaný **glioblastom** grade IV. Základem léčby je vždy maximální bezpečný resekční výkon. Pacienti s *IDH* mutovaným astrocytmem grade III jsou po operaci léčeni radioterapií a následně chemoterapií temozolomidem. U pacientů s *IDH* mutovaným astrocytmem grade IV lze použít stejný postup nebo léčbu jako u *IDH* nemutovaného glioblastomu grade IV. Zde je pooperační léčba založena na konkomitantní chemoradioterapii a adjuvantní chemoterapii s temozolomidem. U starších pacientů (>70 let) nebo u pacientů v horším klinickém stavu je po operaci většinou indikována samotná radioterapie (často hypofrakcionované režimy), možná je i samotná chemoterapie (při metylaci promotoru genu pro metylguanin metyltransferázu, MGMT). Pokud je starší pacient ve výborném stavu, bez vážných komorbidit, lze zvážit intenzivnější přístup jako u mladších pacientů – konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem. Novinkou v léčbě glioblastomu je léčba s TTF (Tumor Treating Fields, přístroj Optune) – léčba pomocí přístroje s elektrodami nalepenými na pokožku hlavy, které vysílají do nádoru střídavý elektrický proud o velmi nízké intenzitě. Negativním působením elektrického proudu na proces mitózy dochází ke snížení replikace nádorových buněk.

Oligodendrogliomy (grade II a III)

Jsou podstatně méně časté než astrocytomy. Podmínkou pro diagnózu oligodendrogliomu je přítomnost chromozomální kódelece 1p/19q a mutace genu *IDH*. Základem léčby je opět maximální bezpečná resekce nádoru. Pravidla pro indikaci pooperační radioterapie jsou podobná jako u astrocytomů. Vzhledem k přítomnosti výše uvedených biomarkerů, které jsou spojeny s dobrou prognózou a hemosenzitivitou, zvažujeme kromě radioterapie i adjuvantní chemoterapii (režim PCV – prokarbazin, lomustin, vinkristin nebo méně toxický temozolomid).

Prognóza

Prognóza pacienta je ovlivněna mnoha faktory, zásadní roli hraje histologický typ nádoru, grading, velikost, biologické chování (prognostické a prediktivní molekulární biomarkery), věk pacienta, přidružená onemocnění a léčebné možnosti. U astrocytomů grade II se medián přežití pohybuje kolem 7–8 roků, u astrocytomu grade III kolem 2–3 let, v případě mutace genu *IDH* jsou mediány celkového přežití delší. U *IDH* nemutovaného glioblastomu grade IV se délka života při komplexní onkologické léčbě (operace, radioterapie a chemoterapie) pohybuje mezi 12–18 měsíci. Pokud pacient není schopen absolvovat multimodální léčbu, je jeho prognóza horší a délka života se pohybuje řádově v měsících. Zcela jiná je situace u oligodendrogliomů, kde je medián celkového přežití nejdelší (kolem 10 let i více).

Prognóza pacientů s mozkovými metastázami je kromě jejich velikosti a počtu významně určena také typem a rozsahem primárního tumoru a jeho citlivostí k léčebným metodám. Obecně se ale pohybuje spíše v měsících než letech.

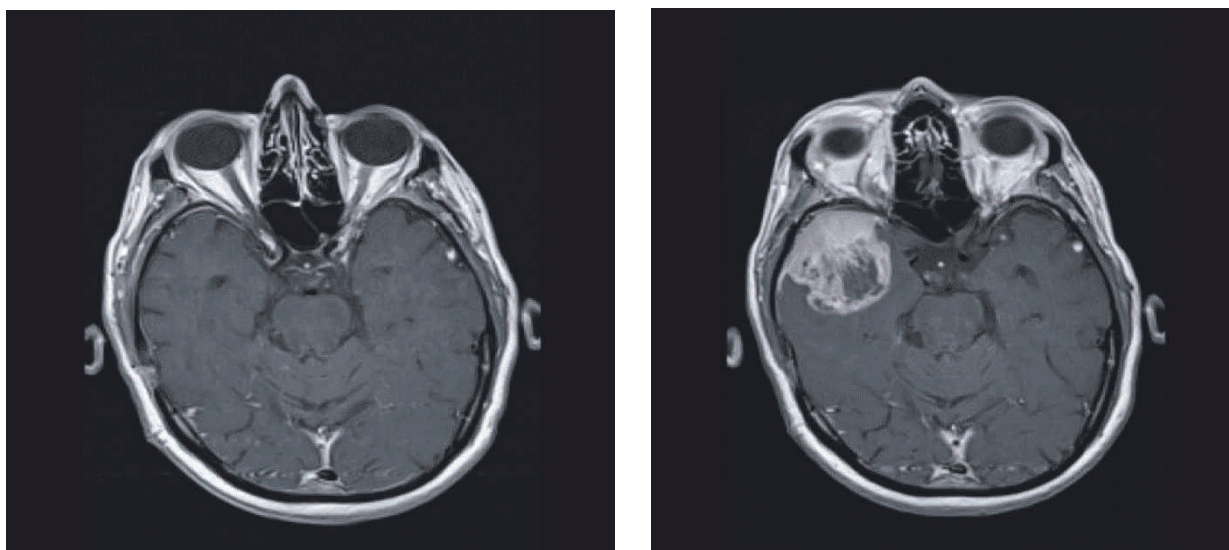
Dispenzarizace (follow-up)

Kontroly u neurologa, onkologa, případně neurochirurga. MR vyšetření probíhají v prvních 2–3 letech v intervalech po 3–6 měsících, dále každých 6–12 měsíců do 5. roku, poté každý rok. Podle klinického stavu a záchvatových projevů je prováděno EEG vyšetření, obvykle po 6 měsících.

Kazuistika

42letý muž s *IDH* nemutovaným glioblastomem grade IV, který absolvoval parciální resekci nádoru temporálně vpravo. Poté podstoupil konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem. Po 5 cyklech následné chemoterapie s temozolomidem dochází k objemné recidivě nádoru (obr. č. 2, 3). Paliativní chemoterapie s lomustinem (derivát nitrosourey) byla bohužel bez výraznějšího efektu. Po 12 měsících od operace pacient umírá.

Obr. č. 2, 3 Nález před radioterapií a objemná recidiva po chemoradioterapii a adjuvantní chemoterapii s temozolomidem



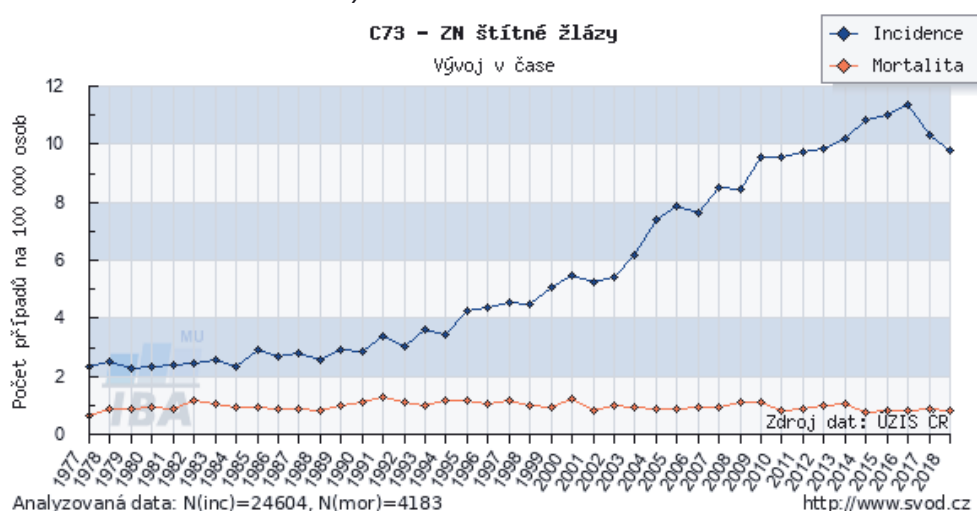
Nádory štítné žlázy

Andrea Jurečková

Epidemiologie

Nádory štítné žlázy řadíme mezi vzácné malignity. Představují 1–2 % všech zhoubných tumorů. Častější jsou u žen a s věkem jejich incidence stoupá – viz obr. č. 1.

Obr. č. 1 Incidence a mortalita nádorů štítné žlázy



Rizikové faktory

Mezi zevní faktory patří expozice ionizujícímu záření a některým chemickým látkám, nedostatečný příjem jódu ve stravě nebo viry. Nejdůležitějším faktorem vnitřního prostředí je výskyt uzlů ve štítné žláze, který je v běžné populaci velmi častý. Prevalence malignity ve štítnici s jedním uzlem se odhaduje na 5 %. Mezi další rizikové vlivy řadíme pozitivní rodinnou anamnézu, obezitu či autoimunitní onemocnění štítnice. Vzhledem k tomu, že výskyt diferencovaných karcinomů je 4× vyšší u žen než u mužů, předpokládá se úloha ženských pohlavních hormonů v jeho etiologii.

Screening a prevence

Screening nádorů štítné žlázy se neprovádí. Za zmínku stojí celoplošný novorozenecký screening vrozené hypotyreózy. V případě nalezené patologie, zejména uzlů, jsou nutné pravidelné kontroly dynamiky na endokrinologii nebo v indikovaných případech provedení aspirační cytologie.

Rozdělení nádorů

Karcinomy štítnice dělíme na diferencované karcinomy – DTC (papilární PTC, folikulární-FTC, z Hürthleho buněk), medulární karcinom – MTC a nediferencovaný (anaplastický) karcinom – ATC. Vzácně se mohou ve štítné žláze objevit také lymfomy, sarkomy nebo metastázy jiných malignit. Podle agresivity lze nádory štítné žlázy seřadit v pořadí papilární karcinom jako biologicky nejpríznivější, folikulární karcinom, medulární karcinom a vysoce maligní anaplastický karcinom.

Klinický obraz

K prvním příznakům nádorů štítné žlázy patří zvětšení štítnice, nález krční lymfadenopatie, případně projevy mechanické obstrukce – dušnost, chrapot, polykací obtíže. Vzácněji se onemocnění vstupně projeví příznaky vzdálených metastáz.

Specifický klinický obraz má velmi zhoubný anaplastický karcinom, jehož nejčastějším příznakem je rychle se zvětšující tuhý útvar na krku se zarudnutím kůže, který je fixovaný k okolí, chrapot, poruchy polykání, dušnost a jiné symptomy z mechanického útlaku okolních struktur.

Diagnostika a staging

V diagnostice se uplatňují klinické, laboratorní, zobrazovací, cytologické a imuno-histochemické vyšetřovací metody. Kromě laboratorního stanovení hormonálních hladin je velmi důležité sonografické vyšetření, které informuje o struktuře štítnice, jejím vztahu k okolním orgánům nebo přítomnosti lymfadenopatie. Za sonografické kontroly se provádí cílená aspirační biopsie štítné žlázy a lymfatických uzlin.

U diferencovaných karcinomů stanovujeme hodnoty nádorového markeru **thyreoglobulinu**.

V diagnostice medulárního karcinomu jsou nepostradatelné také metody molekulární genetiky, které odliší sporadickou a dědičnou formu. Velmi specifickým i senzitivním onkomarkerem je **kalcitonin** a hladina CEA.

Pro vyhledávání reziduí po odstranění štítnice a/nebo metastáz je u diferencovaných karcinomů používáno zobrazení pomocí **radiojódů** a následná terapeutická aplikace. V případě rezistence na radiojód je velmi přínosné provádění FDG pozitronové emisní tomografie (PET/CT). U medulárních karcinomů se uplatňuje **MIBG scan** nebo F-DOPA PET/CT.

Základní principy léčby dle typu nádoru

Diferencovaný karcinom

Papilární karcinom představuje **40–80 %**, folikulární karcinom 15 % tyreoidálních malignit, karcinom z Hürthleho buněk asi 3–5 % nádorů. Zvláštní skupinu tvoří papilární mikrokarcinomy štítné žlázy nepřesahující 1 cm v průměru. Obvykle bývají klinicky bezpříznakové a jsou náhodným nálezem. Jejich biologická povaha je velmi příznivá.

Diferencované karcinomy mají obecně dobrou prognózu, k úplnému vyléčení dospěje díky kombinované léčbě asi 85 % pacientů.

Léčba diferencovaných karcinomů je chirurgická – hemithyreoidektomie nebo častěji **totální thyreoidektomie**, případně krční disekce. Ta je prováděna při pozitivních uzlinových metastázách, detekovaných před/peroperačně. V indikovaných případech následuje po operaci **terapie radiojódem ¹³¹I** v hluboké hypotyreóze, která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití. U pacientů s DTC je nutná celoživotní terapie levothyroxinem v supresních dávkách (cílem je TSH pod 0,1).

IV. klinické stadium

Asi u 10–35 % pacientů dojde k rozvoji vzdálené diseminace (viz obr. č. 2 a 3). Metastázy jsou obvykle lokalizovány v plicích, kostech, kůži, játrech nebo mozku. Metastatický rozsev se léčí opět aplikací **radiojódu**. Přesto u 2/3 pacientů dojde v průběhu nemoci k rozvoji radiojód-refrakterního onemocnění. Onemocnění má následně agresivnější průběh. Možnosti léčby jsou limitované a 10leté přežití pacientů se snižuje. V případě solitárních ložisek nebo oligometastatického onemocnění je na prvním místě nutno zvažovat lokoregionální metody léčby: chirurgickou resekci, zevní radioterapii, radiofrekvenční ablaci (RFA), embolizaci/chemoembolizaci, stereotaktickou radioterapii či neurochirurgický výkon při postižení CNS. Chemoterapie má u diferencovaných karcinomů velmi omezenou účinnost a jen okrajový význam.

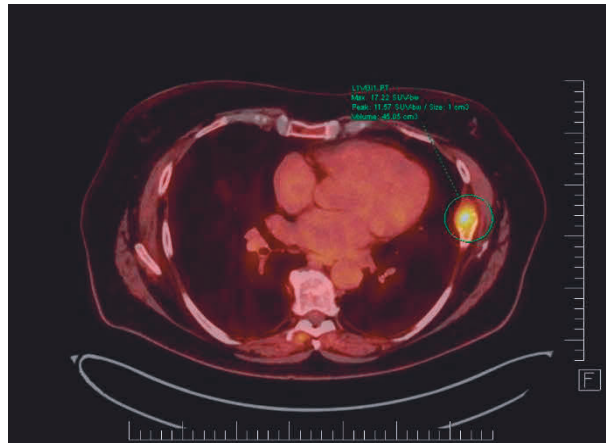
Moderní metodou léčby pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem rezistentním na radiojód je cílená léčba perorálními multikinázovými inhibitory – **sorafenibem** a **lenvatinibem**. Tato léčba je indikována u pacientů s progredujícím onemocněním během 12 měsíců nebo v případě rozvoje symptomů. Ve skupině nemocných s dlouhodobou stabilizací nebo pomalou progresí a asymptomatickým průběhem metastatického onemocnění by toxicita léčby převýšila její benefit a vedla by ke snížení kvality života nemocného. V takovém případě je tedy doporučeno sledování klinického stavu v pravidelných intervalech (6–12 měsíců).

Možnosti cílené léčby zejména papilárního karcinomu štítné žlázy rozšiřuje inhibitor NTRK (neutrophin-tropomyosin receptor kinase) larotrectinib. Papilární karcinomy vykazují přítomnost NTRK fúze v rozmezí 2–12 %, nádory štítné žlázy celkově pak v rozmezí 5–25 %.

Obr. č. 2 Plicní metastázy DTC



Obr. č. 3 Osteolytická metastáza 6. žebra DTC



Medulární karcinom

Medulární karcinomy představují **asi 8 %** malignit štítné žlázy. Vyskytují se ve formě sporadické, familiární nebo v rámci syndromu MEN 2 (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2). U familiární formy a MEN 2 je indikováno genetické vyšetření (zárodečná mutace RET protoonkogenu), včetně vyšetření rodiny v přímé linii. Incidence sporadické varianty je udávána v 70–80 % všech MTC.

Terapie MTC je chirurgická formou totální thyreoidektomie s případnou blokovou krční disekcí. Nádory neakumulují radiojód. Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

IV. klinické stadium

Medulární karcinom má agresivnější charakter než diferencované karcinomy (viz obr. č. 1). V době diagnózy bývá přítomna patologická lymfadenopatie ve více než 50 %. Medulární karcinom poměrně časně, a téměř u čtvrtiny nemocných, metastazuje do plic, jater, mediastina, kostí nebo CNS. Pro velmi pokročilé onemocnění s mnohočetným rozsevem jsou typické těžké, imperativní průjmy.

U solitárního nebo oligometastatického postižení je nutno vždy zvažovat lokoregionální terapeutické modalitty: chirurgický výkon, radiofrekvenční ablaci, embolizaci nebo chemoembolizaci jater či radioterapii.

V 1. linii léčby progresivního, inoperabilního, lokoregionálně pokročilého nebo metastatického onemocnění jsou v současné době k dispozici dva preparáty pro cílenou léčbu: tyrozinkinázové inhibitory **cabozantinib** a vandetanib.

Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost (<20 %), používá se režim s **dakarbazinem**. V neposlední řadě je nutno zmínit i možnost terapie **metajodobenzylguanidinem (MIBG)** u pacientů s kumulací radiofarmaka v nádorové tkáni.

V případě pomalu progredujícího, indolentního, asymptomatického onemocnění je indikováno sledování klinického stavu.

Obr. č. 4 Kožní metastázy medulárního karcinomu



Anaplastický karcinom

Jedná se o nejméně častý (3–5 %), avšak nejagresivnější typ nádoru štítné žlázy. Postihuje převážně starší pacienty – tvoří až 30 % karcinomů štítnice u nemocných starších 70 let. Téměř u 50 % pacientů jsou vstupně přítomny metastázy, dochází k časnému šíření do okolí, regionálních lymfatických uzlin i vzdálených orgánů. Rychlost růstu a schopnost záhy metastazovat je pro anaplastické karcinomy velice typická.

Neexistuje žádná dlouhodobě efektivní léčba ani jednotné léčebné schéma. Velký rozsah nemoci s masivním extratyreoidálním šířením vylučuje radikální operační řešení. Léčbou volby je obvykle kombinace zevní radioterapie a chemoterapie. Chirurgická léčba je indikována často jen za účelem zprůchodnění dýchacích cest nebo k úlevě polykacích obtíží. Chemoterapeutické režimy jsou nejčastěji založeny na doxorubicinu, paklitaxelu a platinových derivátech. Celkové přežití pacientů se pohybuje kolem 6–24 měsíců.

Nádory neznámé primární lokalizace

Marek Svoboda, Jana Halámková, Pavel Fabian, Ondřej Slabý

Úvod

Za nádory neznámé primární lokalizace (primum ignotum neboli nádory neznámého origa, dále jen zkratka „NNO“) jsou považovány histologicky potvrzené případy metastatického nádorového onemocnění, u kterých se standardním diagnostickým procesem nepodařilo zjistit místo jeho původního vzniku. Tvoří přibližně 1–2 % z nově diagnostikovaných zhoubných nádorů, v České republice se jedná o zhruba 600 pacientů ročně. I přes obecně narůstající incidenci nádorů, výskyt NNO postupně klesá, a to od poloviny 70. let do současnosti až o 50 %. Hlavní příčinou tohoto jevu je rozvoj diagnostických metod, a to jak zobrazovacích, tak zejména pokrok v oblasti imunohistochemie a molekulární genetiky.

Diagnostika

Cílem diagnostického procesu je prokázat malignitu, případně i stanovit její histologický původ a pravděpodobné místo vzniku nádoru. Součástí základního vyšetření je podrobná anamnéza, včetně rodinné anamnézy a cílených dotazů na expozici známými kancerogeny, důkladné fyzikální vyšetření, včetně indagace per rektum, gynekologické vyšetření u žen a urologické vyšetření u mužů. Z laboratorních vyšetření provádíme vyšetření krevního obrazu, základních biochemických parametrů (urea, kreatinin, Na, Cl, K, Ca, bilirubin, AST, ALT, GMT, ALP, LDH, kyselina močová, albumin, celková bílkovina, CRP), krevní sedimentace, moči a jejího sedimentu. Z nádorových markerů má diagnostický význam především **PSA, hCG a TSH**, s nižší specificitou i **AFP**. Naproti tomu markery jako CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA-125 jsou exprimovány celou řadou adenokarcinomů a k identifikaci primárního tumoru obvykle nevedou. Na druhé straně jejich extrémní hodnoty v klinické praxi často pomohou nasměřovat další postup a jejich sledování může být užitečné v monitoraci léčebné odpovědi. Ze zobrazovacích metod patří do „diagnostického minima“ CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve, u žen mammografie. Současně je nezbytné mít na zřeteli, že **vyšetřovat má smysl pouze ty pacienty, u nichž bude možné aplikovat protinádorovou léčbu.**

Základní dělení NNO

Při výběru dalších vyšetření, tj. nad rámec výše uvedených základních diagnostických metod, se u NNO řídíme výsledkem morfologického a imunohistochemického vyšetření bioptované nádorové tkáně, na jehož základě klasifikujeme NNO do pěti skupin:

- dobře a středně diferencované adenokarcinomy (tvoří přibližně 70 % NNO),
- špatně diferencované karcinomy a adenokarcinomy (přibližně 15 až 20 %),
- špatně diferencované maligní nádory (přibližně 5 %),
- spinocelulární karcinomy (přibližně 5 %),
- neuroendokrinní nádory/karcinomy, včetně adenokarcinomů s neuroendokrinní složkou (přibližně do 5 %).

a) Dobře a středně diferencované adenokarcinomy. Nádory uvedené histologie často postihují játra, plíce, lymfatické uzliny a skelet. Základními vyšetřovacími metodami je pravděpodobné místo vzniku nádoru identifikováno přibližně v 15–30 % případů. Použití pozitronové emisní tomografie (PET) zvyšuje počet případů s určením pravděpodobného místa vzniku adenokarcinomu na 40 %, senzitivita PET/CT v identifikaci origa může dosáhnout až 60 %. U adenokarcinomů je v první řadě nezbytné vyloučit jako místo vzniku nádoru prsní žlázu u žen, nebo předstojnou žlázu u mužů.

b) Špatně diferencované karcinomy a adenokarcinomy. Stanoví-li patolog diagnózu špatně diferencovaného karcinomu/adenokarcinomu, musíme na prvním místě opět vyloučit potenciálně léčitelnou malignitu. V daném případě zejména extragonadální zárodečný tumor, karcinom prsu a prostaty.

c) Špatně diferencované nádory. Pojem „špatně diferencovaný nádor“ neznámého origa vystihuje situaci, kdy patolog není schopen z morfologického obrazu určit, zda se jedná o karcinom, sarkom, melanom anebo o hematologickou malignitu. Přitom více než polovinu nádorů této podskupiny tvoří nehodgkinské lymfomy. Právě potenciální kurabilita lymfomů a možnost dosažení léčebné odpovědi i u některých dalších typů nádorů, které zde mohou být zastoupeny (např. c-Kit negativní gastrointestinální stromální tumor/GIST, Ewingův sarkom, extragonadální zárodečné tumory), vede k nutnosti použít u této skupiny NNO specifická imunohistochemická, cytogenetická a molekulárně genetická vyšetření, případně i elektronovou mikroskopii.

d) Spinocelulární karcinomy. K výběru zobrazovacích a dalších vyšetřovacích metod nad rámec diagnostického minima hraje důležitější úlohu určení spádové lymfatické oblasti s maximálním metastatickým postižením. Postižení horních etáží krčních uzlin by mělo vést k vyloučení primárního tumoru v oblasti hlavy a krku doplněním CT vyšetření této oblasti, ORL vyšetřením včetně přímé laryngoskopie a nasofaryngoskopie. Postižení krčních uzlin dolní poloviny krku, včetně uzlin v oblasti klíčních kostí, stejně tak postižení kterékoliv jiné oblasti lymfatických uzlin, by mělo vést k vyloučení primárního plicního tumoru. U těchto pacientů by mělo být doplněno bronchoskopické vyšetření.

Tříselná (inguinální) lymfadenopatie musí lékaře zaměřit na možnost výskytu origa tumoru v oblasti anorektální a urogenitální, a proto je nutné provést jejich důkladnou aspekci, včetně ano/rektoskopie a cystoskopie. U mužů je dále nezbytné vyšetření oblasti penisu, u žen oblasti zevních rodidel, pochvy a čípku. Pokud uvedená vyšetření nevedou k identifikaci primárního tumoru, je vhodné provést PET vyšetření, neboť se jedná o karcinomy vykazující často vysokou metabolickou aktivitu. PET vyšetření odhalí primární origo spinocelulárního karcinomu až u 30 % vyšetřovaných pacientů.

e) Neuroendokrinní nádory/karcinomy včetně špatně diferencovaných adenokarcinomů s neuroendokrinní složkou. Ve skupině neuroendokrinních tumorů neznámého origa lze identifikovat dvě základní podskupiny. První tvoří dobře diferencované (low-grade) neuroendokrinní nádory (NET), které mají většinou méně agresivní chování. Nejběžnějším z celé skupiny je neuroendokrinní nádor, dříve **karcinoid**, nacházející se nejčastěji v terminálním ileu, apendixu, rektu a pankreatu, vzácněji také v bronších, ovariu i jinde. Karcinoid poměrně pozdě metastazuje, většinou do jater, kostí, endokardu. K diagnóze u nádorů některých lokalizací, kde je typická produkce serotoninu mimo jiné slouží laboratorní průkaz zvýšeného vylučování 5-HIOK (5-hydroxyindoloctová kyselina) močí za 24 hodin. Dalším z neuroendokrinních nádorů je **feochromocytom**, který produkuje katecholaminy. Ty a jejich metabolity (metanefrin, normetanefrin) lze v nadměrné míře prokázat v séru i moči. Diagnostika je dále založena na symptomech a na průkazu nadměrného vylučování vanilmandlové kyseliny do moči. Druhou skupinu neuroendokrinních tumorů neznámého origa tvoří špatně diferencované (high-grade) neuroendokrinní karcinomy. Jedná se často o velmi agresivní nádory, které v době diagnózy postihují již několik orgánových skupin a lymfatických oblastí.

Léčba

Je-li možné na základě histologického nálezu, charakteru diseminace a z klinických projevů stanovit pravděpodobné origo tumoru, řídíme se jím ve výběru protinádorové léčby. Ta je založena na platných terapeutických standardech pro jednotlivá známá nádorová onemocnění. Pokud místo vzniku nádoru jednoznačně stanovit nedokážeme, odvíjí se léčba od histologické jednotky tumoru (viz tab. č. 1).

Podobně jako u ostatních solidních tumorů i u NNO zvažujeme před zahájením systémové léčby možnost **lokální terapie** (chirurgické řešení, radioterapie, embolizace, radiofrekvenční ablace), jedná-li se o lokalizované onemocnění a zejména nelze-li předpokládat potenciální chemosenzitivitu nádoru. Na adekvátní možnosti lokální léčby je důležité myslet především při řešení solitárních ložisek, a to včetně postižení mozku. Dle situace pak na lokální léčbu může posléze navazovat radioterapie nebo systémová léčba.

U pacientů s NNO s nepříznivou prognózou (viz kapitola prognóza) má smysl zahajovat protinádorovou léčbu jen v případě jejich dobrého fyzického stavu (PS1), v ostatních případech je indikována komplexní paliativní péče.

Tab. č. 1 Doporučená protinádorová léčba u specifických skupin nádorů nezn. origa

Histologický typ	Klinická charakteristika	Doporučená léčba
Adenokarcinom	Žena (případně i muž) s jednostrannou axilární lymfadenopatií	Léčba jako u II. nebo III. klinického stadia karcinomu prsu.
Adenokarcinom	Postižení tříselných uzlin (jedno i oboustranné)	Disekce inguiny, radioterapie při postižení 2 uzlin nebo při extrakapsulárním šíření, případně i chemoterapie.
Adenokarcinom	Muž s vysokou sérovou koncentrací PSA a/nebo metastatickým postižením skeletu osteoblastického charakteru	Léčba jako u metastatického karcinomu prostaty.
Adenokarcinom	Žena s karcinomatózou peritonea, bez prokázaného orgánového postižení. Může být přítomný ascites, elevace CA-125	Léčba jako u III./IV. klinického stadia ovariálního karcinomu.
Adenokarcinom s buňkami tvaru pečetního prstence (signet-ring cells)	Metastatické postižení dutiny břišní	Léčba jako v případě karcinomu žaludku.
Karcinom	Solitární ložisko	Lokální léčba (viz text).
Spinocelulární karcinom	Krční lymfadenopatie	Léčba jako u karcinomů hlavy a krku (lokální léčba založená na chirurgickém řešení a radioterapii, případně i konkomitantní chemoterapii s cisplatinou).
Spinocelulární karcinom	Inguinální lymfadenopatie	Inguinální disekce, u žen lze zvážit konkomitantní chemoradioterapii jako v případě léčby pokročilého karcinomu cervixu. Zajišťovací radioterapie při postižení 2 a více uzlin.

Špatně diferencovaný karcinom	Muž < 50 let, metastázy lokalizovány ve střední čáře (mediastinum, retroperitoneum) a/nebo metastatické postižení plic a/nebo prokázána zvýšená sérová koncentrace AFP a/nebo hCG a/nebo vysoká hodnota LDH	Léčba jako v případě extragonadálního zárodečného tumoru.
Špatně diferencovaný karcinom	Muž > 50 let, metastatické postižení mediastinálních a/nebo retroperitoneálních uzlin	Léčba jako v případě nemalobuněčného plicního karcinomu.
Špatně diferencovaný karcinom	Ostatní případy	Léčba založená na kombinaci platinového cytostatika s taxany (nejčastěji s paklitaxelem).
Neuroendokrinní karcinom – dobře diferencovaný	Všechny případy	Léčba jako v případě karcinoidu. U jaterních metastáz zvážit chemoembolizaci.
Neuroendokrinní karcinom – malobuněčný/špatně diferencovaný	Všechny případy	Léčba jako v případě malobuněčného plicního karcinomu – kombinace platinového cytostatika s etoposidem, případně i s paklitaxelem. V indikovaných případech analoga somatostatinu.

Prognóza

Nejlepší prognózu mají nádory neznámého origa, u kterých bylo možné určit alespoň histogenetický původ a/nebo je zařadit do některé z výše uvedených specifických skupin NNO a na základě toho vést léčbu. U nádorů vycházejících z lymfocytů nebo ze zárodečných buněk lze dosáhnout odpovídajícími chemoterapeutickými režimy dlouhodobých kompletních remisí u více než 40 % pacientů. Dobrou léčebnou odpověď s 5letým přežitím 10–20 % pacientů lze rovněž očekávat od nádorů vycházejících pravděpodobně z prsní žlázy, ovárií, prostaty a u spinocelulárních karcinomů v oblasti hlavy a krku. Ostatní NNO, u kterých nelze stanovit pravděpodobné origo a tomu přizpůsobit léčbu, mají špatnou prognózu. Obecně k pozitivním prognostickým faktorům patří, jedná-li se o onemocnění lokalizované a řešitelné chirurgicky, případně radioterapií s následnou systémovou léčbou. Použití nových molekulárních testů lze využít jak v diagnostice k určení možného origa, tak v jistých případech k odhalení možného molekulárního cíle případné cílené léčby.

Sekundární nádory – metastázy

Jana Halámková

Úvod

V klinické praxi se setkáváme s metastatickým onemocněním již při stanovení primární diagnózy nádorového onemocnění (**synchronní** metastázy) nebo s časovým odstupem v podobě recidivy, kdy byl původní nádor již předchozí léčbou odstraněn (**metachronní** metastázy). Vzácně se pak můžeme setkat s metastázami bez jasného průkazu primárního ložiska (viz kapitola Nádory neznámé primární lokalizace).

Základem diagnostiky metastatického postižení je pečlivá anamnéza, fyzikální vyšetření (nezapomínáme na **periferní lymfatické uzliny, prsa, vyšetření per rectum, varlata**), základní hematologická (krevní obraz včetně diferenciálního krevního obrazu) a biochemická vyšetření, včetně **vyšetření moči** a nádorové markery se zaměřením na jisté či předpokládané primum. Pátrání po synchronních metastázách je součástí iniciačního stagingu. Jejich výskyt automaticky znamená, že je nádorové onemocnění v nejzávažnějším, IV. klinickém stadiu. Metachronní metastázy jsou nejčastěji zjištěny v rámci dispenzarizace po předchozí léčbě, popř. v rámci přešetření v průběhu protinádorové léčby. Na přítomnost metastatického onemocnění mohou upozornit specifické příznaky (např. lokalizovaná bolest z místa metastáz) nebo nespecifické celkové příznaky např. nechutenství, úbytek na váze, slabost, únava a některé tzv. paraneoplastické syndromy (např. febrilie nejasné etiologie, hluboké žilní trombózy při hyperkoagulačních stavech, migrující tromboflebitidy, hyperkalcémie, polyglobulie nebo trombocytóza).

Klinický management nádorových metastáz probíhá vždy v kontextu komplexní onkologické léčby primárního nádoru. Následující text uvádí specifické klinické symptomy a syndromy spojené s metastázami do jednotlivých lokalizací a možnosti jejich léčby.

Metastázy do jater

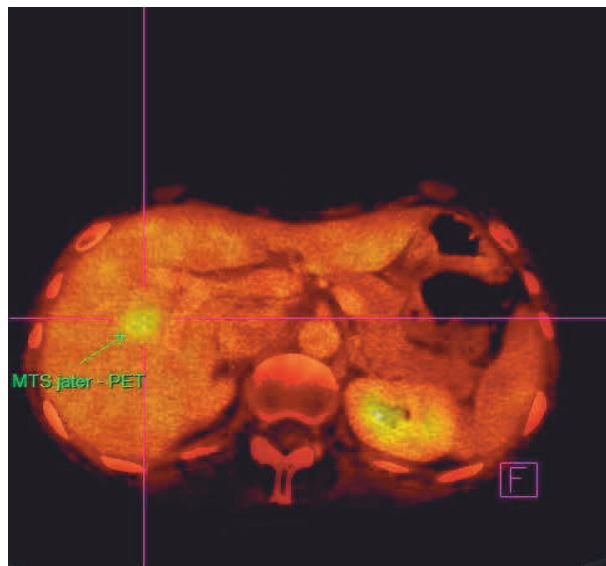
Játra představují jednu z nejčastějších lokalit metastatického rozsevu. Do jater metastazují primárně nádory gastrointestinálního traktu, prsu, plic, maligní melanom, nádory ledvin (viz obr. č. 1 a 2).

Klinicky se mohou projevovat bolestmi v pravém podžebří či bolestmi břicha, malá ložiska v játrech však bývají asymptomatická a mohou být často pouze náhodným nálezem. Hepatomegalie je známkou velmi pokročilého onemocnění, jež bývá provázeno jaterním selháváním, ikterem, ascitem a portální hypertenzí.

Obr. č. 1 Vícečetné jaterní metastázy (MR břicha)



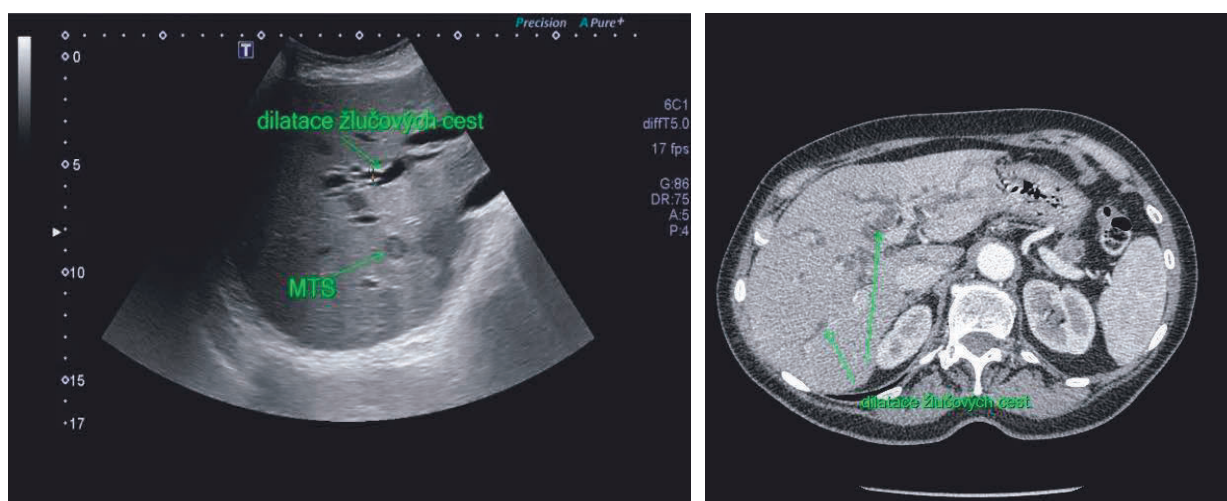
Obr. č. 2 Jaterní metastáza (vyřešení PET)



V případě ikteru je nutno diferenciálně diagnosticky stanovit o jaký typ ikteru se jedná.

- **Prehepatální ikterus** – důsledek nerovnováhy mezi zvýšenou hladinou a odbouráváním nekonjugovaného bilirubinu (např. hemolýza, neefektivní hematopoeza). U onkologických pacientů je méně častý.
- **Hepatální ikterus** – vzniká na podkladě poruchy funkce hepatocytu, nejčastěji právě z důvodů nádorové infiltrace. Laboratorně nacházíme zvýšení jak konjugovaného, tak nekonjugovaného bilirubinu, elevovány jsou transaminázy, obstrukční enzymy pak méně. Na CT či UZ prokazujeme mnohočetné jaterní postižení bez dilatace žlučových cest. Terapie spočívá v léčbě vlastního nádorového onemocnění. Léčba tohoto typu postižení je však obtížná, protože řada léčiv je metabolizována játry a v případě jaterního selhávání je jejich podání kontraindikováno. Vždy je nutno zvážit rozsah postižení, klinický stav pacienta a předpokládanou odpověď na terapii.
- **Obstrukční ikterus** – častá forma ikteru u onkologicky nemocných, doprovázená pruritem, tmavou močí a acholickou stolicí. V diagnostice využíváme UZ a CT vyšetření břicha, kdy je zjištěna dilatace žlučových cest (obr. č. 3 a 4), v biochemickém vyšetření pak převažuje elevace obstrukčních enzymů. V případě obstrukčního ikteru je indikována drenáž buď chirurgická (biliodigestivní bypass), endoskopická (cestou ERCP) nebo perkutánní (PTD). Následně po zavedení drenáže může být implantován stent, kdy lze v indikovaných případech zvážit i brachyradioterapii či intraluminální radiofrekvenční termoablaci (RFA), která umožní řešit především restenózy. Tam, kde nelze invazivně řešit obstrukční ikterus, léčíme pacienta symptomaticky terapií bolesti, pruritu (péče o pokožku, lehký oděv, antihistaminika, kortikoidy) a jaterní encefalopatie.

Obr. č. 3 a 4 Dilatace žlučových cest při obstrukci jaterními metastázami (UZ jater a CT jater)



V souvislosti s jaterním postižením a portální hypertenzí může docházet ke vzniku ascitu, který se projevuje zvětšujícím se obvodem břicha, tlakem a bolestí v dutině břišní, zažívacími obtížemi, flatulencí či meteorismem. V případě **maligního ascitu** existuje tzv. centrální forma – vzniká z důvodu jaterního selhání, ascites má charakter transsudátu, v terapii užíváme diuretika. Tzv. periferní forma je nejčastější, jejímž podkladem je nádorové postižení parietálního či viscerálního peritonea, ascites má charakter exsudátu s vysokým obsahem proteinů a diuretika jsou obvykle neúčinná. Při tzv. smíšené formě dochází ke kombinaci obou typů ascitu (podrobněji k managementu ascitu viz kapitola Paliativní péče v onkologii).

Management jaterních metastáz

V případě lokalizovaného postižení u chemosenzitivních nádorů lze solitární metastázu či malý počet ložisek v játrech řešit chirurgicky, případně některou z lokálních ablačních technik – radiofrekvenční ablace (RFA), chemoembolizace (TACE), stereotaktická radioterapie, kryochirurgie, radioembolizace atd. Chirurgické řešení je indikováno v případě, že výkon bude kurativní. U některých typů nádorů, jako např. kolorektální karcinom lze využít předoperační chemoterapie společně s cílenou léčbou k dosažení operability. Radiofrekvenční ablace spočívá v zavedení sondy do nádoru a destrukci nádorových buněk pomocí tepla, které vzniká při průchodu střídavého proudu tkáněmi. Sonda bývá zaváděna peroperačně či perkutánně pod CT či UZ kontrolou. K destrukci nádorové tkáně lze využít i laser případně kryoterapii, kdy se tkáň nádoru mrazí sondou, v níž cirkuluje kryogen, nejčastěji tekutý dusík. Při chemoembolizaci dochází k blokování průtoku arteriálním řečištěm metastázy pomocí embolizačního materiálu společně s podáním cytostatika. Využíváme buď superselektivní aplikaci suspenze lipiodolu a cytostatika nebo selektivní či superselektivní podání Drug Eluting Beads (DC Bead) s navázaným cytostatikem (např. doxorubicin, irinotecan). K lokálnímu ošetření lze využít i některou z radioterapeutických metod (např.

Cybernife, Leksellův gama nůž, stereotaktická radioterapie). V případě vícečetného postižení je indikována systémová léčba. Řada pacientů s jaterními metastázami má šanci na významné prodloužení života nebo až vyléčení, v každém případě je vzhledem k množství nejrozličnějších diagnostických a terapeutických postupů nutný multidisciplinární přístup, nejlépe formou mezioborové onkologické indikační komise se zastoupením odborníků těchto oborů, kteří se na péči o pacienta podílejí (typicky klinický a radiační onkolog, radiolog, chirurg, gastroenterolog, patolog a další).

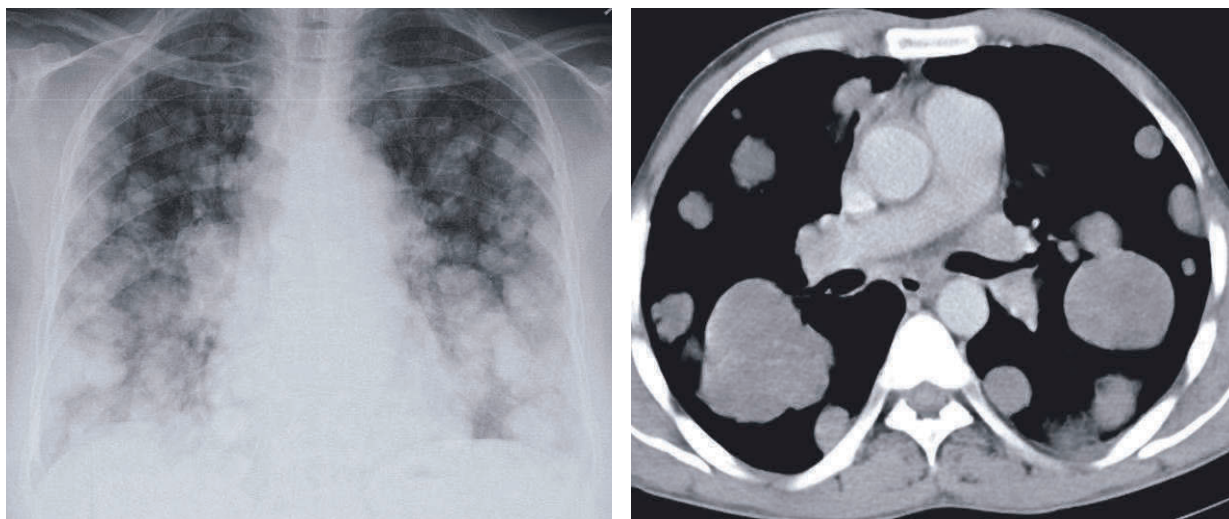
Karcinomatóza peritonea

Jako karcinomatózu peritonea označujeme rozsev četných maligních ložisek na peritoneálním povrchu. Setkáváme se s ní v rámci pokročilého nádorového onemocnění, kdy může být pouze jedním z mnoha infiltrovaných oblastí nádorem (např. nádor prsu, kolorektální karcinom) nebo je karcinomatóza jediným místem diseminace maligního onemocnění (např. nádor ovárií), případně je karcinomatóza jediný projev maligního onemocnění vycházejícího přímo z peritonea (např. mezoteliom peritonea). Základem léčby v indikovaných případech je resekce tzv. **cytoredukce**, součástí chirurgického výkonu je i intraperitoneální chemoterapie, podávaná peroperačně případně v časném pooperačním období, někdy je kombinována s hypertermií (HIPEC–hypertermic intraoperative chemotherapy), z cytostatik se užívá mitomycin, oxaliplatin, cisplatin, doxorubicin, docetaxel či paklitaxel. Další léčebnou možností je intraperitoneální aplikace cytostatik nejčastěji u nádorů vaječníků např. cisplatin či paklitaxel. Karcinomatóza peritonea je převážně doprovázena ascitem, diuretika jsou často neefektivní, symptomatickou léčbou pak bývá odlehčovací punkce. Vzhledem k preexistenci peritoneálních nádorových mas je někdy nutné zaměření místa punkce pod UZ. Symptomatická léčba spočívá v podávání analgetik (většinou opioidů a spasmolytik), antiemetik a kortikoidů. V některých případech vede karcinomatóza k rozvoji syndromu multifokální maligní střevní obstrukce. Důležitou součástí paliativního přístupu je zajištění výživy (často je nutný přechod na tekutou a kašovitou stravu, v indikovaných případech na dlouhodobou parenterální výživu).

Metastázy plicní a pleurální

Nejčastěji do plic metastazuje bronchogenní karcinom, karcinom prsu, ledviny, maligní melanom či nádory zažívacího traktu (obr. č. 5 a 6).

Obr. č. 5 Masivní metastatické postižení plic (RTG hrudníku) Obr. č. 6 Plicní metastázy (CT hrudníku)



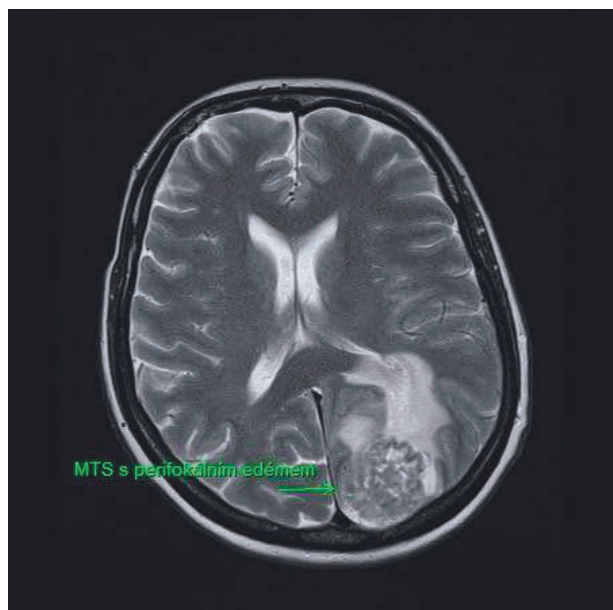
Metastatická diseminace do plic se může projevit dušností, kašlem, bolestmi na hrudi nebo hemoptýzou. Plicní metastázy se snažíme ovlivnit systémovou terapií, pouze v přísně indikovaných případech solitární metastázy či malého počtu ložisek, lze využít chirurgického řešení či stereotaktické radioterapie. Pokud jsou plicní metastázy doprovázeny dušností, je nutný kromě řešení kauzálně příčiny i symptomatický přístup. U nemocných s metastatickým postižením laryngu a dolních cest dýchacích je v terapii možno využít zevní radioterapii případně v kombinaci s brachyterapií. Součástí této endobronchiální léčby může být i zavedení bronchiálního stentu či ošetření lumen bronchu laserem či elektrokauterem s cílem obnovit průchodnost dýchacích cest a zmírnit dušnost. U pacientů s infiltrací laryngu je vždy nutné včas indikovat tracheostomii. Častou komplikací metastatického rozsevu do plic je i karcinomatózní lymfangoitida s typickým CT či RTG obrazem. V terapii jsou často efektivní kortikoidy. Tvorbu výpotku v pohrudniční dutině se snažíme ovlivnit kauzální léčbou základního onemocnění a současně symptomatickou terapií. Ta je indikována při současných symptomech jako je dušnost, kašel či bolesti na hrudi. Symptomatická terapie spočívá v pleurální punkci (torakocentéza). Tam, kde je plánována opakovaná evakuace hrudního výpotku, lze zvážit hrudní drenáž. Snížení až zastavení tvorbu výpotku lze dosáhnout navozením pleurodézy, tj. podáním látky, která vede ke spojení viscerálního listu pohrudnice s listem parietálním. K intrapleurální terapii jsou užívány látky se sklerotizujícím účinkem např. talek, doxycyklin nebo chemoterapeutika např. bleomycin. U nemocných s nedostatečnou expanzí plíce, kde je malá pravděpodobnost úspěšné pleurodézy, lze využít pleuroperitoneálního shuntu.

Metastázy do CNS

Metastázy do mozku se vyskytují asi 10× častěji než primární nádory mozku (obr. č. 7). Jejich původcem bývá často bronchogenní karcinom, karcinom prsu, ledviny či maligní melanom. Dle lokality postižení mozku se objevují neurologické příznaky, jako jsou bolesti hlavy, vertigo, kognitivní poruchy, parézy

končetin, epilepsie, časté je zvracení bez předchozí nevolnosti v důsledku rozvoje intrakraniální hypertenze. Asi u třetiny nemocných jsou mozkové metastázy asymptomatické. V klinickém vyšetření nacházíme poruchy motoriky, vizu, fatické poruchy či sensorické výpadky. V diagnostice užíváme CT či MR, která je senzitivnější a dokáže potvrdit případné meningeální postižení. Léčba v případě solitárního postižení spočívá v neurochirurgickém řešení či využití některé z metod stereotaktické radioterapie. U pacientů s mnohočetným postižením je pak indikována zevní radioterapie. Dle klinického stavu pacienta je nutno léčit i primární nádorové onemocnění. V případě průkazu edému mozku podáváme antiedematózní terapii **kortikoidy** a dále osmotické diuretikum **manitol**, který vede k rychlé redukci intrakraniální hypertenze, po 7–10 dnech však přestává být efektivní. Po dobu jeho podávání je nutno zajistit dostatečnou hydrataci vzhledem k jeho diuretickému účinku. Zpočátku vysokou dávku kortikoidů (např. **dexametazon 24 mg/den**) postupně v průběhu několik týdnů snižujeme k minimální dávce nutné pro kontrolu symptomatologie. Metastázy do mozku často provází sekundární **epilepsie**. K akutnímu zvládnutí záchvatů obvykle využíváme benzodiazepiny (nejčastěji diazepam nebo klonazepam). Při opakovaných záchvatech je neurologem indikované pravidelné podávání antikonvulziv (např. valproát, levetiracetam). Pokud dojde k difuznímu postižení měkkých mozkových plen nádorovými buňkami, mluvíme o **leptomeningeální karcinomatóze**. Nacházíme ji nejčastěji u nádorů plic, prsu, maligního melanomu či leukémií. Základním vyšetřením je MR, diagnóza je pak potvrzena vyšetřením mozkomíšního moku. Zevní radioterapie může zlepšit neurologickou symptomatologii, lze aplikovat i intrathekální chemoterapii např. methotrexat, cytarabin, thiotepa, a to formou lumbálních punkcí nebo Omayo katetrem zavedeným do intraventrikulárního prostoru.

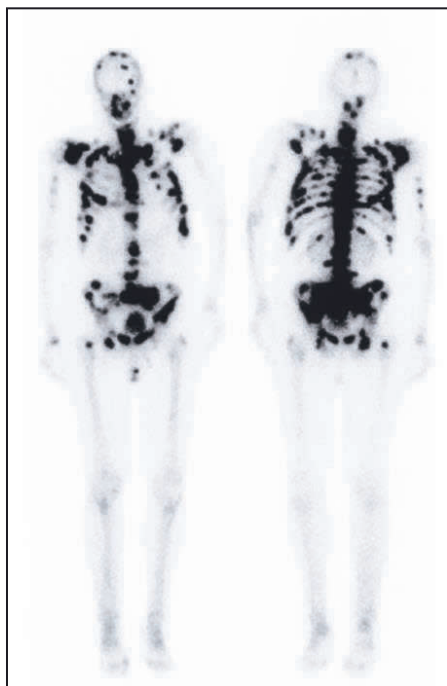
Obr. č. 7 Mozková metastáza s perifokálním edémem (MR mozku)



Kostní metastázy

Skelet patří k nejčastějším místům metastazování solidních nádorů. Do skeletu metastazují převážně karcinomy prsu, prostaty a plic, případně ledvin. Přítomnost kostních metastáz je projevem pokročilého inkurabilního onemocnění. První klinickou manifestací jsou nejčastěji bolesti zad či patologická fraktura. Metastázy do skeletu rozlišujeme na **osteolytické, osteoplastické a smíšené**, které jsou nejčastější. **Osteolytická ložiska**, kdy převažuje kostní resorpce nad novotvorbou a dochází k úbytku kostní hmoty, nacházíme u karcinomů štítné žlázy, ledvin, nadledvinek a trávicí trubice. **Osteoplastické** metastázy, kdy dochází k nárůstu kostní hmoty, která má však defektní strukturu, jsou časté u karcinomu prostaty (obr. č. 8), méně často u karcinoidu, vzácně u karcinomu močového měchýře a žaludku. **Smíšené metastázy** mívají často původ v karcinomech plic, prsu, melanomu a u gynekologických nádorů (obr. č. 9). Nejčastější kostní postižení je u mnohočetného myelomu.

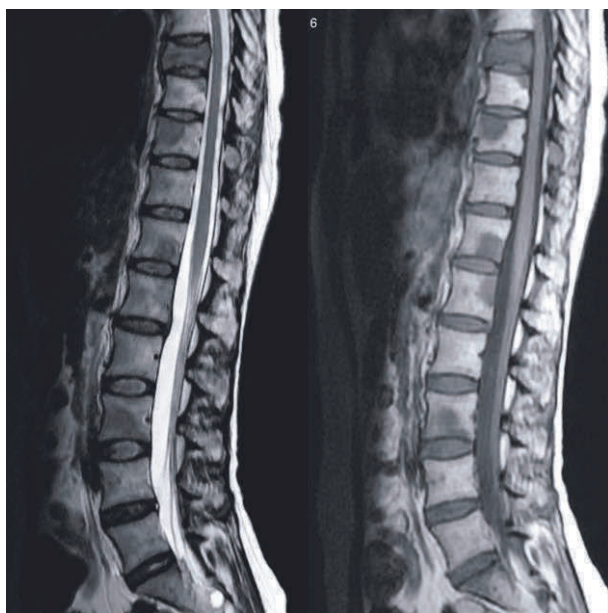
Obr. č. 8 Mnohočetné metastatické postižení skeletu při nádoru prostaty (scintigrafie skeletu)



Základem terapie je kauzální ovlivnění primárního nádoru, kdy cílená léčba, chemoterapie či hormonoterapie mohou nejen snížit bolestivost, ale i prodloužit délku přežití. Kromě nezbytné analgetické léčby využíváme paliativní radioterapii v podobě zevního ozáření či podání radionuklidů (radium-223, stroncium-153, samarium-89). Kostní hmotu se snažíme ovlivnit aplikací bisfosfonátů (kyselina zoledronová) či inhibitorů RANKL (denosumab), které jsou efektivní i v terapii hyperkalcémie působené nadměrnou resorpcí kostní hmoty metastatickým rozsevem. Kostní metastázy vedou ke snížení mechanické pevnosti kosti s následným rizikem fraktury, v takovém případě je indikováno preventivní využití rehabilitačních protetických pomůcek (např. fixační límce, Jewettova ortéza, bederní

pásky). Při hrozbě patologické fraktury, zvláště pokud se ložisko nachází v nosných kostech, můžeme volit radioterapii nebo operační zákrok po konzultaci s ortopedem. Patologická fraktura se pak ohlásí náhle vzniklou prudkou bolestí, v takovém případě je vždy nutné konzultovat ortopeda. První pomocí je zevní fixace s následnou operační vnitřní fixací, která je indikována dle charakteru a rozsahu základního onemocnění, klinického stavu pacienta a předpokládané délky přežití. V případě fraktur páteře je na místě fyzické šetření a dle lokality postižení zevní fixace ortézou. Indikace vnitřní fixace pak závisí na lokalizaci, rozsahu, prognóze pacienta a přítomnosti neurologického postižení.

Obr. č. 9 Metastázy v obratlech (MR páteře)



Vážnou komplikací patologické fraktury páteře bývá **syndrom míšní komprese**. Je způsoben vlastním tlakem nádorové tkáně či dislokací úlomků kosti. Nejčastěji je postižena hrudní páteř, následně lumbosakrální a krční páteř, jedná se o akutní stav, jehož léčba musí být zahájena do 24 hodin od nástupu symptomů (viz kapitola Akutní stavy v onkologii).

Metastázy do kůže

Metastázy do kůže bývají vzácné a doprovázejí již pokročilé onemocnění. Můžeme je vidět v případě **maligního melanomu, karcinomu prsu, nádorů ledviny či nádorů ORL oblasti**. V terapii je kromě léčby primárního nádoru možno zvážit paliativní chirurgické odstranění metastázy, jako prevenci maligní rány pak zevní radioterapii, případně lokální aplikaci chemoterapie v masti apod. (např. **5-fluorouracilu**). Pokud dojde k exulceraci kožní léze, pak je nutná správná ošetrovatelská péče na specializovaných pracovištích se zkušeností v léčbě chronických maligních ran.

Metastázy do retroperitonea

Metastázy do retroperitonea často doprovází zhoubné nádory **gastrointestinálního traktu, varlat či ledvin**. V klinické symptomatologii se setkáváme převážně s bolestí zad, která může být prvním příznakem nádorového onemocnění. Proto je třeba, v případech progredujících bolestí zad myslet i na retroperitoneální lymfadenopatii. Kromě bolestí zad se u metastáz retroperitonea či pánve setkáváme s příznaky hydronefrózy při útlaku močových cest. V takovém případě je nutné provést vyšetření renálních parametrů a UZ břicha k posouzení stupně hydronefrózy. Dle indikace urologa je pak volena buď zevní drenáž v podobě nefrostomie či vnitřní drenáž zavedením JJ stentů do ureterů.

Diagnostický postup u metastatického onemocnění je třeba plánovat rozvážně na základě histologie a lokalizace metastáz a jeho cílem by měla být identifikace léčitelných pacientů. Je třeba přihlédnout k celkovému klinickému stavu pacienta. Mělo by být vždy dopředu zřejmé, zda určité vyšetření přinese pacientovi nějaký prospěch. Při rozhodování, zda zahájíme protinádorovou léčbu nebo budeme volit jen symptomatickou terapii, se řídíme histologií, rozsahem onemocnění, celkovým stavem (performance status nebo Karnofsky index) a věkem pacienta. Ve většině případů se jedná o léčbu paliativní. Jsou však primární nádory, u kterých lze správným ošetřením solitárního či méně početného metastatického nálezu pacienta zcela vyléčit nebo mu významně prodloužit život. Diagnostikující lékař by měl vždy konzultovat metastatický nález s odborníkem (onkologem), neboť jedině ten je schopen se validně vyjádřit k indikaci případné onkologické terapie.

Hereditární nádorová onemocnění

Lenka Foretová

Epidemiologie

Příčiny vzniku nádorů jsou ve většině případů multifaktoriální. Na jejich vzniku mají podíl jak faktory vnitřního i zevního prostředí, tak genetická variabilita. Mezi nejdůležitější rizikové faktory patří **věk**. Se vzrůstajícím věkem dochází ke zvýšení četnosti nových somatických mutací, ke snižování reparační schopnosti DNA a ke snadnější kumulaci získaných chyb v DNA. Kromě toho je velkým rizikem **expozice různým mutačním agens** během života.

Většina nádorových onemocnění tedy vzniká díky náhodnému procesu kumulace somatických změn v důležitých onkogenech, tumor supresorových genech nebo DNA reparačních genech. Mnohé rodiny vykazují familiární výskyt některých nádorových onemocnění, což je ve velké většině způsobeno faktory životního stylu ale i sdílením některých mírně rizikových genetických faktorů (nízce rizikové varianty). V tomto případě se jedná polygenní a polyfaktoriální příčiny onemocnění.

Asi **5–10 %** nádorových onemocnění je **způsobenou vrozenou dispozicí**. Většinou se jedná o monogenní příčinu dispozice, způsobenou zděděnou patogenní mutací v tumor supresorovém genu, DNA reparačním genu, méně často v onkogenu. Tato mutace je přítomna ve všech buňkách organismu, u autozomálně dominantní dědičnosti je přenosná na 50 % potomků bez rozdílu pohlaví. Penetrance, klinický projev mutace, je variabilní, ovlivněn jak pohlavím, tak dalšími genetickými i negenetickými faktory. U některých vzácných syndromů je dědičnost autozomálně recesivní, nádory se vyskytují především u sourozenců, nikoliv v předchozích generacích. Nejčastěji testovanými syndromy jsou dědičné formy nádorů prsu a ovarií a dědičné formy nádorů kolorekta a dělohy. Každý typ nádorového onemocnění se může vyskytovat dědičně i sporadicky. U některých typů nádorů ještě nejsou geny vysokého rizika známy. Dosud je známo více jak 200 různých dědičných nádorových syndromů (viz tab. č. 1).

Diagnostika

Genetické testování má v současné době význam pouze u vysoce rizikových genů. Testování středně a nízce rizikových genů má limitované klinické uplatnění.

V případě rizikové osobní a rodinné anamnézy odesílá lékař pacienta ke genetické konzultaci. Genetik pak určí, zda je testování vhodné, případně jakých genů by se mělo týkat a u koho v rodině nejlépe začít. Vysvětluje výsledky testování a v případě potřeby navrhuje v rodině další testování i preventivní péči.

Vyšetření vysoce rizikových genů je nutné provádět s genetickou poradnou před i po testování. Ke genetickému testování musí pacient vždy podepsat informovaný souhlas. Navržené genetické testování se provádí z genomické DNA v akreditovaných laboratořích molekulární genetiky, pomocí nejmodernějších vyšetřovacích metod. Jedná se o metody k vyhledávání mutací nebo metody přímého Sangerova sekvenování nebo sekvenování nové generace (NGS). Pozitivní výsledek musí být vždy potvrzen na dalším nezávisle izolovaném vzorku genomické DNA.

Tab. č. 1 Některé vybrané syndromy s rizikem maligních onemocnění

Název syndromu	Mutovaný gen	Hlavní malignity
Cowdenův syndrom	<i>PTEN</i>	mnohočetné hamartomy, nádory prsu, kolorekta, folikulární nádory štítnice
familiární adenomatózní polypóza	<i>APC</i>	ca kolorekta/papil. ca štítnice, CNS, sarkomy, slinivka, žaludek, tenké střevo
Juvenilní polypóza	<i>SMAD4/BMPR1A</i>	hamartomy tlustého střeva, tenkého střeva, žaludku, ca GIT, slinivka
familiární melanom	<i>CDKN2A/p16/p14</i>	melanom, slinivka, prs
Hereditární difúzní ca žaludku	<i>CDH1</i>	difúzní ca žaludku, nádory prsu
Gorlinův syndrom	<i>PTCH</i>	basaliomy, skeletální deformity, malformace,
familiární papilární karcinom ledvin	<i>MET</i>	typ 1. papilární ca ledvin
hereditární nádory prsu/ovaria	<i>BRCA1, BRCA2</i>	prsu, ovaria/ kolorekta, žaludku, prostaty, slinivky, melanomy, žlučové cesty
hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	kolorekta, endometria, ovaria aj./ tenkého střeva, žaludku, moč. cest, hepatobiliární, melanomy, lymfomy, CNS, prsu
Li-Fraumeni syndrom	<i>TP53</i>	sarkomy, adrenokortikální ca, ca prsu, leukémie, tu mozku aj.
MEN1	<i>MEN1</i>	pituitární, paratyreoidey, slinivky
MEN2	<i>RET</i>	medulární ca štítnice, feochromocytom
neurofibromatóza 1 a 2	<i>NF1, NF2</i>	neurofibromy, schwannomy, meningeomy
Peutzův-Jeghersův syndrom	<i>STK11</i>	polypy, ca tenkého střeva, žaludku i tlustého střeva/ovaria, čípku, testes, pigmentace sliznic
retinoblastom	<i>RB1</i>	retinoblastom
tuberózní skleróza	<i>TSC1, TSC2</i>	hamartomy
Von Hippel-Lindau syndrom	<i>VHL</i>	ledvin, hemangioblastomy, feochromocytom
Wilmsův tumor	<i>WT1, WT2, WT3</i>	Wilmsův tumor
BAP1 syndrom	<i>BAP1</i>	maligní mezoteliom, melanom uveální, kožní (Spitzoidní typ), tu ledvin, prsu, ovarií aj.

Hereditární feochromocytomy a paragangliomy	<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2</i>	feochromocytom, paragangliom
Mnohočetná leiomyomatóza a renální karcinom HLRCC	<i>FH</i>	leiomyomy kožní, uteru, nádory ledvin, papilární II typu, onkocytické, tubulopapilární aj.
Birtův-Hoggův-Dubého syndrom BHDS	<i>FLCN</i>	nádory ledvin (onkocytické, chromofobní aj.), fibrofolikulomy kůže a sliznic, spontánní pneumothoraxy

Základní doporučení k indikaci genetického poradenství

Jakékoliv podezření na dědičnou příčinu nádorů, především:

- karcinomy ovarií v jakémkoliv věku, nebo opakované karcinomy prsu v rodině, bilaterální karcinomy prsu, vícečetné nádory nebo nádory prsu v mladém věku pod 45 let, nádory prsu u muže,
- opakovaně nádory kolorekta/dělohy v rodině, vícečetné nádory, metachronní nádory, nádory kolorekta nebo dělohy pod 40 let,
- opakovaný výskyt jakýchkoliv nádorů v rodině, kdy je podezření na možnou dědičnou příčinu (melanomy, mnohočetné basaliomy, difusní nádory žaludku, nádory ledvin, syndromy), vzácné typy nádorů, vícečetné malignity, časný výskyt,
- premaligní rizikové stavy jako polypóza kolorekta nebo žaludku (i v dětském věku).

Pokud jsou splněna kritéria k testování, je vhodné začít v rodině testování u pacienta, u kterého by mohla být dědičná příčina nádorového onemocnění nejpravděpodobnější. V rodinách, kde již pacient nežije, je možné postupně testovat nejbližší příbuzné. Pokud je dědičný syndrom prokázán genetickým testováním, je možné nabídnout prediktivní testování zjištěné rodinné mutace všem příbuzným v riziku.

Prevence a dispenzarizace nádorových syndromů

Každý nádorový syndrom má známé spektrum klinických projevů, předpokládaná rizika výskytu nádorů a je možné podle obecných doporučení a dle specifík osobní a rodinné anamnézy vytvořit preventivní program pro danou rizikovou osobu, která by měla být sledována v rámci onkologických center nebo jiných specializovaných center s přístupem ke špičkovým diagnostickým metodám. U většiny nádorových syndromů existují doporučení pro specializovanou preventivní péči.

V případě plánování rodičovství je možné se rozhodnout pro umělé oplodnění s preimplantační genetickou diagnostikou embryí k zamezení přenosu mutace do další generace.

Nejčastější nádorové syndromy

Hereditární syndrom nádorů prsu a ovarií

Hlavními rizikovými geny, jejichž zárodečná mutace může způsobit tento autozomálně dominantně dědičný syndrom, jsou geny **BRCA1** (lokus 17q21-q24, 24 exonů) a gen **BRCA2** (lokus 13q12-q13, 27 exonů). Jejich frekvence v západních populacích se odhaduje na **1:300 až 1:800**.

Jedná se o tumor supresorové geny, jejichž mutace velmi významně zvyšují riziko vzniku nádorů u jejich nosiček a nosičů. Tyto geny se účastní řízení regulace buněčného cyklu a apoptózy, **homologní rekombinace (HR)** a DNA reparačních mechanismů spojených s HR. Gen BRCA2 je nezbytný pro transport RAD51 proteinu do jádra. Je součástí FA komplexu (Fanconiho anemie) jako FANCD1 a podílí se na lokálních změnách struktury chromatinu.

Existují i další geny, jejichž zárodečné mutace mohou zvýšit riziko nádorů prsu (CHEK2, ATM, PALB2, NBN, BRIP1). Vyšší riziko nádorů prsu je spojeno i se syndromem Li-Fraumeni, neurofibromatózou I. typu, u Peutzova-Jeghersova syndromu, u syndromu difuzního karcinomu žaludku.

Základní kritéria k testování syndromu

Sporadický výskyt:

- bilaterální karcinom prsu, první do 50 let, nebo oba do 60 let věku,
- unilaterální karcinom prsu do 45 let (do 50 let, pokud není známá vůbec rodinná anamnéza),
- testování všech epitelových karcinomů ovarií, karcinomů vejcovodů a peritoneálních karcinomů, bez věkové limitace,
- duplicita nádoru prsu a ovaria bez věkové limitace,
- nádor prsu u muže bez věkové limitace,
- medulární karcinom (do 60 let u sporadického výskytu),
- ER-, PR-, ErbB2- tzv. triple negativní karcinom prsu (do 60 let u sporadického nádoru),
- duplicita karcinomu prsu a slinivky v jakémkoliv věku.

Familiární výskyt:

- alespoň 3 příbuzní s nádorem prsu, bez věkové limitace,
- dva příbuzní s nádorem prsu, alespoň jeden dg. pod 50 let; nebo oba pod 60 let,
- probandka s karcinomem prsu do 50 let a s přímým příbuzným s nádorem spojeným s HBOC (prostata, slinivka).

Hlavní celoživotní rizika onemocnění u nosiček a nosičů mutace v genech BRCA1 nebo BRCA2 demonstruje tabulka č. 2.

Tab. č. 2 Hlavní celoživotní rizika onemocnění u nosiček a nosičů mutace v genech BRCA1 nebo BRCA2

Nosič/ka mutace genu <i>BRCA1</i>		Nosič/ka mutace genu <i>BRCA2</i>	
Karcinom prsu do 70 let	RR = 10	Karcinom prsu	RR = 10
Metachronní karcinom prsu	až 60 %	Metachronní karcinom prsu	až 55 %
Karcinom vaječníků	RR = 30	Karcinom vaječníků	RR = 10
Kolorektální karcinom	RR = 4, 11	Karcinom slinivky břišní	RR = 3, 51
Karcinom prostaty	RR = 3, 33	Karcinom žlučníku a žl. cest	RR = 4, 97
Karcinom prsu u muže	RR = 50	Karcinom prostaty	RR = 4, 65
		Karcinom žaludku	RR = 2, 59
		Karcinom prsu u muže	RR = 100
		Maligní melanom	RR = 2, 58

Prevence a dispenzarizace

U nosiček BRCA1/2 mutace (začátek od 20–25 let, důležité jsou i údaje o nejčasnějším výskytu onemocnění v rodinné anamnéze):

- půlroční kontroly onkologem, celkové fyzikální vyšetření,
- kontroly prsou 2× ročně včetně střídavě ultrasonografie, magnetické resonance po roce (do 65 let), mamografie ve 25 letech v MLO projekci k vyloučení kalcifikací, pravidelně od 35 let 1× ročně – harmonogram střídavě UZ/MG+MR po půl roce,
- gynekologické kontroly včetně vaginálního ultrazvuku a markeru CA125 2× ročně,

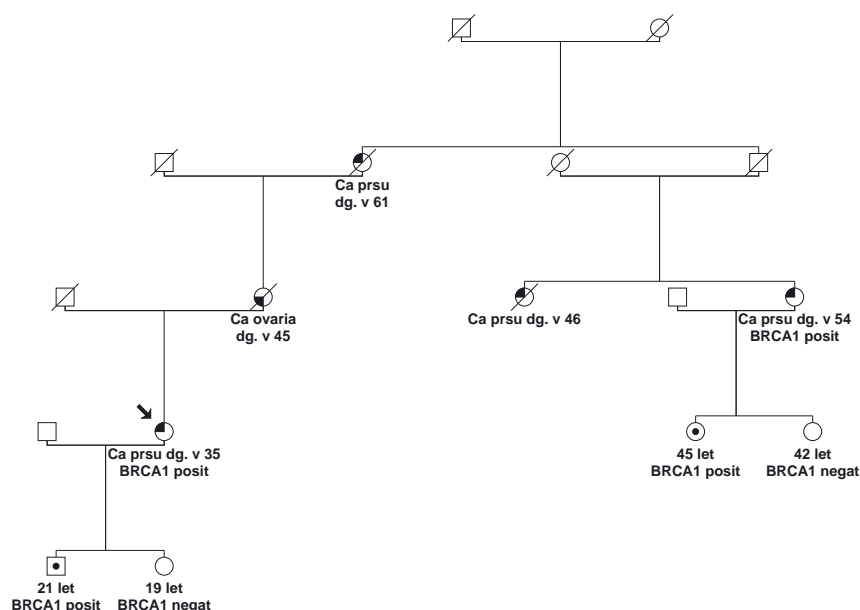
- od 40 let každoročně vyšetření krve ve stolici – hemokult test,
- od 45 let kolonoskopie, vyšetření tlustého střeva, po 3–5 letech (u BRCA2 i gastroskopie),
- ultrazvukové vyšetření břišních orgánů ročně,
- vhodné kožní a oční kontroly ročně (především u BRCA2),
- sledování žen v těhotenství a laktaci je důležité. Případy rychle rostoucích nádorů prsu právě v tomto období nejsou výjimečné. Ženy jsou kontrolovány pomocí ultrazvuku prsů.

U mužů nosičů BRCA1/2 mutace (začátek od 30 let věku):

- půlroční kontroly onkologem, celkové fyzikální vyšetření,
- kontroly prsou onkologem, UZ prsou ročně od 30 let,
- ultrazvukové vyšetření břišních orgánů ročně od 30 let,
- od 40 let každoročně vyšetření krve ve stolici – hemokult test,
- od 45 let kolonoskopie, vyšetření tlustého střeva, po 3–5 letech (u BRCA2 i gastroskopie),
- od 45 let urologické kontroly včetně PSA ročně,
- vhodné kožní a oční kontroly ročně (především u BRCA2).

Kromě sekundární prevence jsou ženy informovány i o vhodnosti profylaktické operace prsou a profylaktické adnexektomie (vhodná i hysterektomie) ke snížení extrémně vysokého rizika onemocnění (u prsou z 85 % celoživotního rizika, u ovarií z 20–60 % rizika na 1–5 %). Rodokmen ukazuje obr. č. 1.

Obr. č. 1 Rodina s hereditárním syndromem nádorů prsu a ovarií



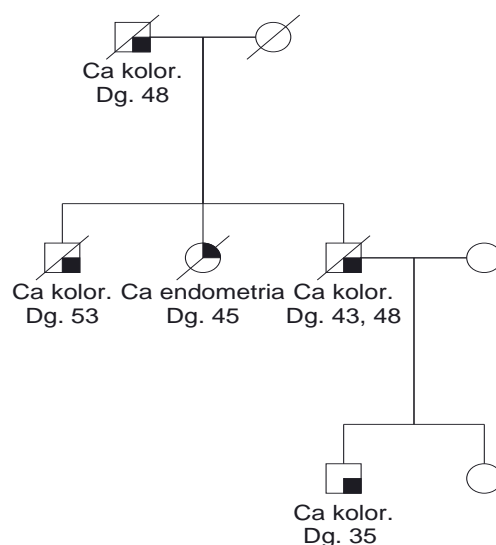
Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)

U **5–10 %** nádorů kolorekta je možné odhalit dědičnou dispozici. Screening časných nádorů kolorekta může být velice úspěšný, proto je důležité včasné odhalení vysokého rizika a dědičného syndromu. Kromě až desetinásobného rizika nádorů kolorekta je u žen zvýšené riziko nádorů dělohy a ovarií, dále jsou zvýšená rizika nádorů žaludku, tenkého střeva, žlučových cest, močového systému, slinivky, melanomů aj. nádorů. Frekvence v populaci je kolem **1:2000**. Hlavními příčinami jsou zárodečné mutace v genech MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2, ale vzácně i mutace v genech MLH3, EXO1, EPCAM. Jedná se o DNA reparační geny. Genetické testování se nabízí pacientům se sporadickým výskytem nádorů kolorekta nebo dělohy do 40 let věku, s duplicitou nádorů kolorekta a dělohy (nebo ovaria a dalšími nádory typickými pro Lynchův syndrom), vždy, pokud se nádor kolorekta/dělohy vyskytl ve více generacích, alespoň jednou pod 50 let věku – viz obr. č 2. Imunohistochemické stanovení absence proteinů MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 v nádoru může být použito jako jedna ze screeningových metod k selekci testování zárodečných mutací pro Lynchův syndrom.

Preventivní opatření

U Lynchova syndromu je nutné provádět kolonoskopie od 20 let ročně, a u žen také navrhnout profylaktickou adnexektomii a hysterektomii. Důležité jsou i kontroly žaludku, močového systému, kožní, oční kontroly, u mužů kontroly prostaty.

Obr. č. 2 Rodina s hereditárním nepolypózním kolorektálním karcinomem



Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Toto autozomálně dominantně dědičné onemocnění má incidenci asi **1:8000** a penetranci až 100 %. Jedná se o častou příčinu vysokého rizika karcinomu kolorekta, který se objevuje ve velmi mladém věku. Díky zárodečné mutaci v APC genu (lokus 5q21-22) se začínají objevovat mnohočetné adenomatózní polypy (stovky až tisíce) především v rektu a sigmoideu mnohdy již v dětském věku a hrozí časně maligní zvrhnutí (viz obr. č. 3). Velká část onemocnění vzniká „de novo“, kdy zárodečná mutace vznikla buď ve vajíčku, nebo ve spermii rodičů a onemocnění se v předchozích generacích nevyskytlo.

Podle uložení mutace je možné odhadnout i předpokládanou závažnost nemoci a možné komplikace. Atenuovaná forma s méně než 100 polypy se vyskytuje u mutací mezi kodony 1-163 a 1860-1987, nebo v exonu 9. Velmi těžká forma bývá způsobena mutacemi v kodonech 486-499 a 1249-1464, v kodonu 233. Nejtěžší příznaky jsou u kodonů 1249-1330. Vrozená hypertrofie pigmentového epitelu retiny bývá u mutací v kodonech 463-1387 a vysoké riziko desmoidů u mutací v kodonech 1445-1578. Hepatoblastom se objevuje u malých dětí, nejčastěji do 5 let věku, u mutací v kodonech 457-1307. Hereditární hepatoblastom může být způsoben i mutacemi v genech CTNNB1 a AXIN1. Součástí FAP mohou být i osteomy, zubní anomálie, polypy a nádory horního zažívacího traktu, nádor slinivky, štítnice, nádory mozku.

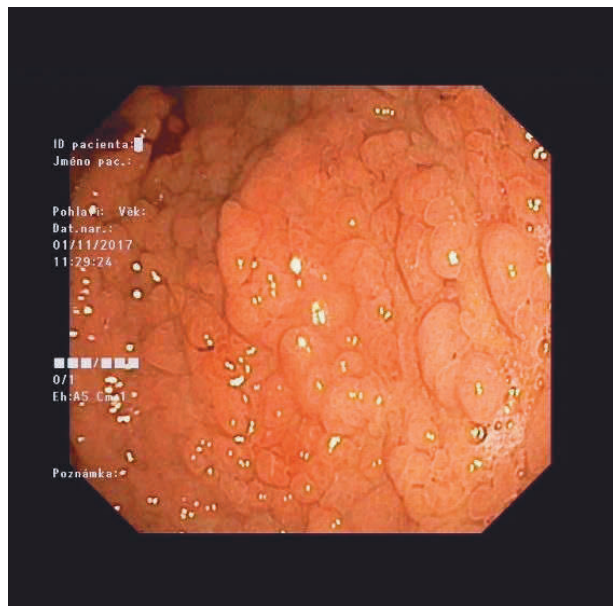
Prediktivní testování příbuzných je vhodné již v dětském věku, vzhledem k možnému hepatoblastomu co nejdříve. Prevence je zaměřena na kolonoskopie, u dětí sigmoideoskopie, odstraňování polypů, UZ břišních orgánů, gastroduodenoskopie, urologické kontroly od 40 let, oční kontroly, neurologické a stomatologické.

Obr. č. 3 FAP mnohočetná polypóza střeva, po kolektomii. Šípkami označen karcinom



Variantou FAP je syndrom GAPPS – „gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of stomach“ (viz obr. č. 4). Příčinou této masivní kobercovité polypózy fundu a těla žaludku, bez postižení antra a duodena s vysokým rizikem adenokarcinomu žaludku, je mutace v promotoru 1B APC genu, tj. v regulační oblasti APC genu. Věk prvních příznaků je velice variabilní, ale většinou je nutná gastrektomie v časném věku, jakmile je rozvinuta mnohočetná polypóza.

Obr. č. 4 Masivní polypóza žaludku u mladého pacienta při GAPPS syndromu, před preventivní gastrektomií



Syndromy s endokrinními nádory

Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 1 (MEN1)

Incidence tohoto syndromu je asi **1:50 000** s penetrancí 95 %. Hlavním příznakem bývá hyperkalcémie, mnohdy s ledvinovými kameny, další příznaky se vyvíjejí dle typu nádoru a hormonální sekrece. Tento autozomálně dominantně dědičný syndrom je způsoben mutacemi v genu MEN1 (lokus 11q13). Kromě adenomů příštítných tělísek s hyperparathyreózou jsou dalšími projevy entero-pankreatické endokrinní nádory (např. inzulinomy, gastrinomy, glukagonomy, vipomy), adenomy hypofýzy (např. prolaktinomy, somatotrofinomy), nádory kůry nadledvin, karcinoidy (thymu, bronchu, žaludku). Může dojít i k malignímu zvrhnutí nádorů.

Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2 (MEN2)

Příčinou tohoto autozomálně dominantně dědičného syndromu je mutace v RET proto-onkogenu (lokus 10q11). Různé mutace se liší fenotypovým projevem. Incidence je uváděna **1:25 000 až 1:50 000**, penetrance asi 80 %.

- MEN2A je nejčastější, hlavními příznaky jsou primární hyperparathyreóza, feochromocytomy a medulární karcinom štítnice.
- MEN2B syndrom se projevuje marfanoidním habitem, očními anomáliemi, feochromocytomy, neurinomy, ganglioneuromatózou zažívacího traktu a medulárním karcinomem štítnice.
- Familiární medulární karcinom štítnice je dalším typem onemocnění, kde se jiná onemocnění nevyskytují.

Aktivační mutace RET proto-onkogenu způsobují konstitutivní stimulaci signálních drah bez přítomnosti růstových faktorů. Prediktivní testování je nutné již v dětství. Pro vysoké riziko agresivního medulárního karcinomu štítnice je doporučována profylaktická thyreoidektomie.

Li-Fraumeniho syndrom

Charakteristickými nádory tohoto autosomálně dominantně dědičného syndromu jsou sarkomy, nádory prsu, mozku, leukémie a lymfomy a adrenokortikální karcinomy. Mohou se však objevit i jiné nádory jako Wilmsův tumor, nádory tlustého střeva, žaludku, plic, slinivky, melanomy, germinální tumory, často se objevují i vícečetné malignity. Zvýšené může být riziko jakékoliv malignity. Zárodečné mutace v genu **TP53** (17p13.1) jsou hlavní příčinou tohoto syndromu a u velké části pacientů mohou vznikat „de novo“. Asi u 50 % nosičů mutace se malignita projeví do 50 let věku. Mutace může být zodpovědná až za 1 % časných nádorů prsu a testování TP53 genu se provádí u všech pacientek s karcinomem prsu do 35 let

věku. Prediktivní testování je v dnešní době možné již od dětského věku, neboť se zásadně zlepšily možnosti preventivní péče. Provádí se fyzikální kontroly onkologem, kontroly výšky, váhy, krevního tlaku, krevního obrazu, LDH, hormonů nadledvinek, moč a sed., UZ břicha, prsů, MR mozku, prsů i celotělová magnetická rezonance, kolonoskopie i gastrokopie.

Vzácně mohou být příčinou podobných klinických příznaků jako u LFS mutace v genu CHEK2 (lokus 22q12.1). Tento gen je považován za středně rizikový gen pro nádory prsu (2–5násobné riziko) i některé jiné typy nádorů.

Molekulárně genetická diagnostika nádorových syndromů

Molekulárně genetická diagnostika je dnes postavena na metodě sekvenování nové generace (**NGS**), která umožňuje paralelní sekvenování velkého množství rizikových genů (i více jak 200 genů současně) a analýzu velkého objemu dat. Na základě genetické konzultace a vyšetření je testování indikováno lékařským genetikem. Po podepsání informovaného souhlasu je proveden odběr krve (do EDTA) a následně izolace DNA. Po provedení NGS vyšetření je nález patogenní mutace ověřen ještě další metodou, většinou Sangerovým sekvenováním. Molekulární genetik posuzuje biologickou významnost nalezené mutace, lékařský genetik potom klinickou významnost a možnost využití v léčbě a prevenci nádorů. Dále navrhuje možnost genetického testování v rodině u příbuzných.

Genetické vyšetření by mělo být provedeno v algoritmu:

- genetické poradenství a indikace testování genů lékařským genetikem,
- molekulárně genetické testování ve specializované akreditované laboratoři,
- biologická interpretace výsledků testování molekulárním genetikem a laboratorní zpráva,
- genetická konzultace a předání klinické zprávy s výsledky testování lékařským genetikem.

Tímto způsobem je možné testování správně indikovat, a především správně interpretovat jeho výsledky a doporučit další postup u probanda a v rodinách.

Preimplantační genetické testování (PGT)

Jestliže je potvrzena diagnóza dědičného nádorového syndromu s vysoce rizikovou mutací, je možné uvažovat u mladých párů, které plánují potomky, o provedení preimplantačního genetického testování ve specializovaných centrech umělého oplodnění. PGT je soubor molekulárně genetických a biologických metod, které umožňují popsat genetický stav embrya před jeho implantací v děloze. Do dělohy jsou transferována jen embrya bez prokázané sledované abnormality. PGT je **vázána na asistovanou reprodukci IVF**.

Závěr

Genetické poradenství a testování je dnes rutinní součástí onkologie jako obor umožňující personalizovanou preventivní onkologickou péči u vysoce rizikové populace a dále i k plánování nejlepšího způsobu chirurgické a onkologické léčby.

Literatura

1. *Supplementum časopisu Klinická onkologie 2006 – Hereditární nádorová onemocnění*
<http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2006-04-30-supplement/>
2. *Supplementum časopisu Klinické onkologie 2009 (ročník 22) – Dispenzarizace dědičných nádorových syndromů*
<http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2009-06-10-supplement-1/>
3. *Supplementum časopisu Klinické onkologie 2012 (ročník 25) – Hereditární nádorová onemocnění III*
<http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2012-08-15-supplement-1/>
4. *Supplementum časopisu Klinické onkologie 2016 (ročník 29) – Hereditární nádorová onemocnění IV*
<http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/detail/cislo/2016-01-15-supplementum-1/>
5. *Supplementum časopisu Klinické onkologie 2019 (ročník 32) – Hereditární nádorová onemocnění V*
<https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2019-08-18-supplementum-2/>
6. *Onkologie – minimum pro praxi. Tomášek J. a kolektiv. Asclepius 2015. ISBN 978-80-88046-01-1. Foretová L. Dědičná nádorová onemocnění s. 44–63*
7. *Molekulární genetika v onkologii. Foretová L. a kol. Nakladatelství Mladá fronta a.s. 2014. ISBN 978-80-204-3236-0*

Nejčastější nádory dětského věku

Viera Bajčiová, Jaroslav Štěrba

Dětská onkologie se zabývá diagnostikou a léčbou solidních nádorů a hematologických zhoubných onemocnění u dětí od 0 do 15 let věku a u mladistvých ve věku od 15 do 19 let. Vznik dětské onkologie byl podmíněn poznáním zásadních rozdílů mezi nádory dospělého a dětského věku. Nádory dětského věku (tzv. dětské typy nádorů) se od nádorů dospělého věku liší ve dvou hlavních oblastech:

- nositel nádoru, samotný pacient – nemocné dítě,
- typy nádorů a jejich biologické chování.

Nemocné dítě

Dítě není „zmenšená varianta dospělého pacienta“. Po narození a v průběhu dětství tělo roste a pokračuje funkční vývoj jednotlivých orgánů. Vyrávající orgány (např. mozek) často limitují výběr léčebných možností rizikem rozvoje závažných pozdních následků a komplikací protinádorové léčby. Na druhou stranu je dětský věk všeobecně charakterizován rychlejším hojením, vyšší mírou adaptace, dobrou orgánovou funkcí a vyššími kompenzačními mechanismy. Děti obvykle nemají žádné komorbidity a tolerují protinádorovou léčbu lépe ve srovnání s dospělým pacientem.

Věk hraje v onkologii významnou roli. Výskyt nádorů je věkově specifický, biologie nádorů a jejich klinické chování je rovněž věkově specifické. U mnoha dětských typů nádorů je samotný věk prognostickým a prediktivním faktorem. Navíc biologie hostitele se věkem mění, v průběhu života nastávají metabolické změny, přibývají komorbidity a vlivem faktorů životního stylu se kumulují epigenetické změny a mutace, které vedou ke vzniku kardiovaskulárních nemocí, metabolických a neurodegenerativních onemocnění a nádorů. Na buněčné úrovni tyto procesy vedou k poškození DNA, dysfunkci mitochondrií a proteazomu, reaktivaci telomeráz a poruchám regulace procesu buněčné smrti.

Vlastnosti nádoru

Nádory typické pro dětský věk, tzv. dětské typy nádorů, jsou nádory:

- vyrůstající z nediferencovaných tkání – tzv. embryonální typy nádorů (neuroblastom, nefroblastom, retinoblastom, hepatoblastom, medulloblastom atd.),
- vyrůstající z pojivové tkáně – mesenchymální typy nádorů (sarkomy).

Spektrum a zastoupení histologických typů nádorů je věkově specifické a s věkem se mění. Epiteliální nádory (karcinomy) typické pro dospělý věk jsou u dětí raritní, tvoří méně než 2 % a u dospívajících kolem 12 % ze všech nádorů.

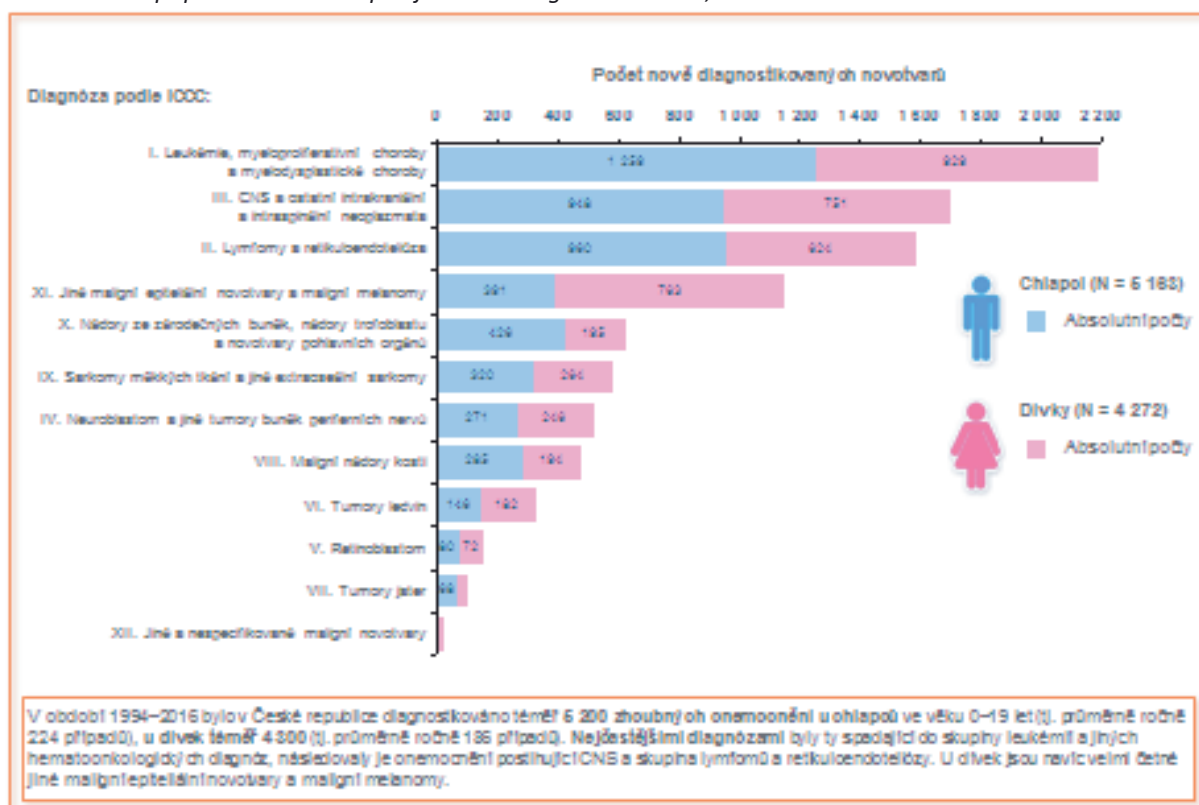
Zásadní rozdíly dětských typů nádorů od nádorů dospělého věku

Epidemiologie

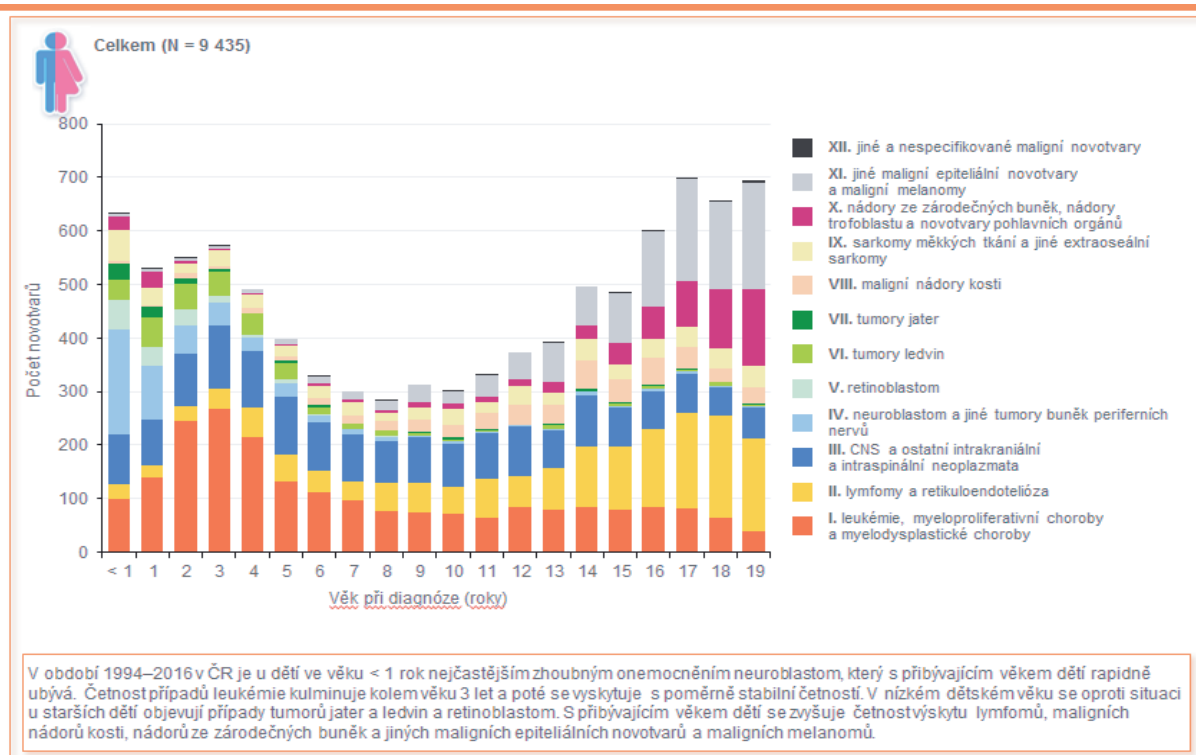
Nádory u dětí patří mezi vzácné choroby, tvoří méně než 1 % ze všech zhoubných nemocí v populaci (viz obr. č. 1 a 2). Nádozem onemocní 1 z 600 dětí do 15 let věku. Chlapci onemocní všeobecně častěji než dívky. Nejvyšší incidence je ve věkové skupině **pod 5 let věku** u obou pohlaví. Druhý vrchol výskytu je **v období puberty** a dospívání.

Trend incidence zhoubných onemocnění u dětí ve věku 0–19 let v České republice vykazuje statisticky významný dlouhodobý nárůst nových případů průměrně o 0,5 % ročně. Dle ASR-W bylo v roce 2016 zaznamenáno 184 onemocnění na 1 000 000 dětí.

Obr. č. 1 Počet případů u dětí a dospívajících dle diagnóz ICC v ČR, 1994–2016



Obr. č. 2 Věková distribuce nádorů v České republice v období 1994–2016



Etiologie a patogeneze

I přes všechny možnosti moderní onkologie nedokážeme určit příčiny vzniku u většiny dětských nádorů (80–90 %), jejich výskyt je sporadický. U 10–15 % dětských pacientů je nádor podmíněn genetickými faktory, a to buď na základě hereditárních nádorových predispozičních syndromů (např. Li-Fraumeniho syndrom, WAGR syndrom, neurofibromatosa typu I atd.) nebo na základě familiárního výskytu určitého typu nádoru. Poruchy imunity mohou rovněž při vzniku nádoru hrát důležitou roli. Na procesu tumorigeneze se významným způsobem podílejí i epigenetické změny, které lze charakterizovat jako interakci mezi genomem a faktory zevního prostředí. Zatímco vliv zevních faktorů a životního stylu na vznik nádorů dospělého věku prostřednictvím epigenetických změn je poměrně dobře znám (kouření, obezita, alkohol, stres, toxiny zevního prostředí atd.), faktory zevního prostředí mají u dětských typů nádorů většinou jen okrajový význam a jejich vliv lze označit jako nepřímý. Zevním prostředím nebo životním stylem navozené epigenetické změny však mohou být přeneseny na následnou generaci. Obojí (maternální i paternální) genomy jsou po fertilizaci demetylovány. Proces buněčné diferenciace v období časně embryogeneze v sobě obsahuje specifické epigenetické modifikace a je ukončen ještě před narozením dítěte, obvykle v prvním trimestru gravidity. Tato perioda vývoje je velmi senzitivní na expozici specifickým faktorům prostředí včetně diety a životního stylu matky a způsobu otěhotnění (přirozenou cestou nebo formou umělého oplodnění). Několik studií potvrdilo vliv kouření u matek na epigenetické změny u jejich dětí. Prenatální expozice kouření ovlivňuje u dětí metylaci DNA

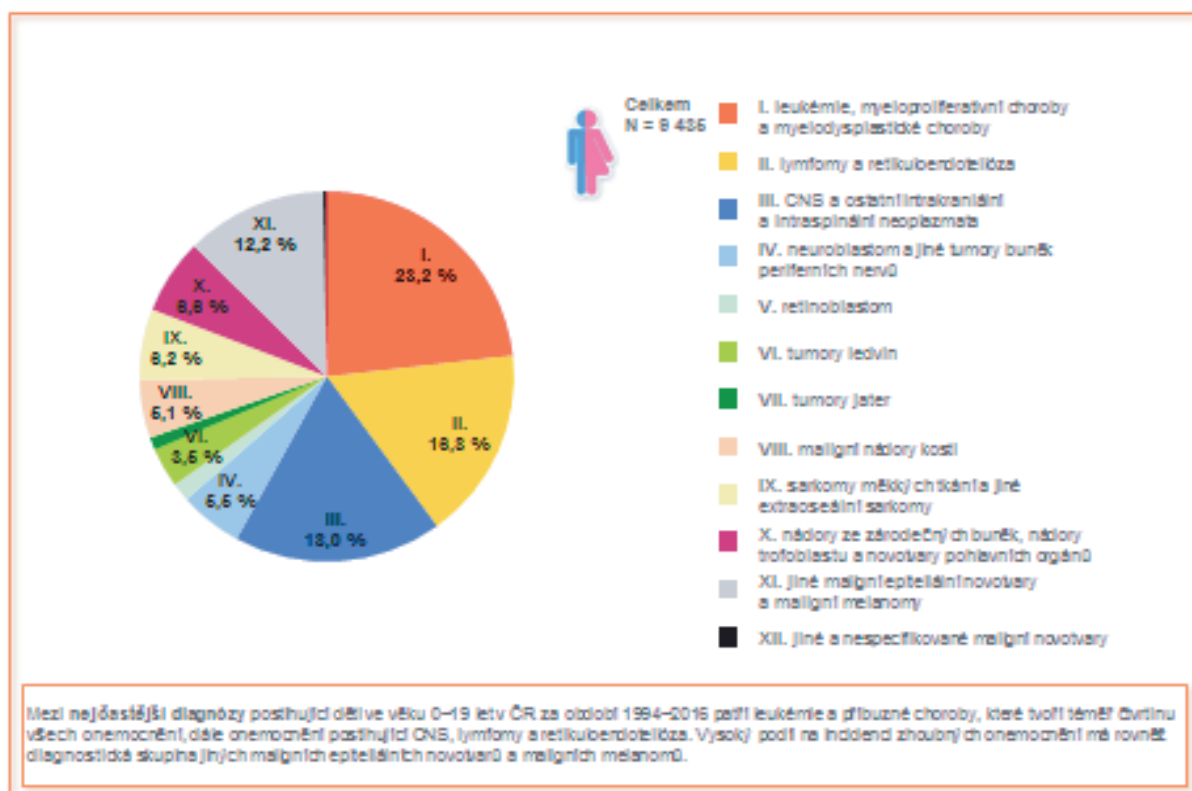
v hematologických buňkách. Podobně požívání alkoholu u těhotných žen vedlo k alteraci DNA metylace u novorozenců. Význam kojení a mateřského mléka pro imunitu dítěte je dobře znám. Nezanedbatelný je i paternální vliv na epigenom dítěte (kouření, alkohol, drogy, léky, stres, vysoký věk otce atd.). Všeobecně lze říct, že ovlivnit genetickou predispozici a genom nelze, ale zdravý životní styl rodičů a rodiny může výrazně omezit a redukovat epigenetické změny a tím i riziko nádorů u jejich dětí.

Při neznámé příčině vzniku dětských nádorů nelze definovat rizikovou skupinu, a proto se skríníng v dětské onkologii neprovádí.

Spektrum histologických typů

Spektrum je věkově specifické a liší se od zastoupení různých typů nádorů v jiných věkových skupinách (viz obr. č. 3).

Obr. č. 3 Spektrum histologických typů dětských nádorů



Biologické chování nádoru

Nádory v dětském věku jsou vysoce agresivní, obvykle rostou rostou a časně metastazují. Proliferační aktivita je vysoká, čas zdvojení počtu nádorových buněk se pohybuje řádově v hodinách až dnech. Premaligní stav (nádor in situ) se u dětských typů nádorů nevyskytuje.

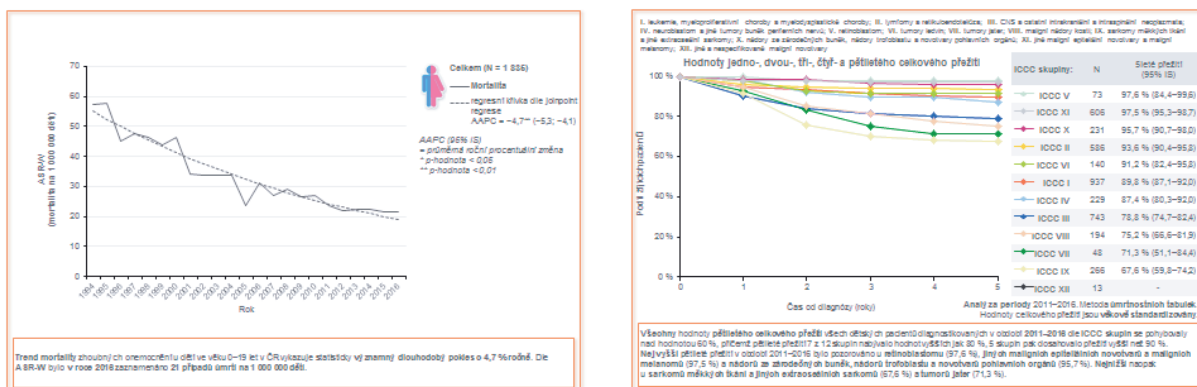
Klinická prezentace

Příznaky dětských typů nádorů jsou nespecifické a jsou ovlivněny věkem dítěte, typem nádoru, jeho lokalizací a rozsahem nemoci. Příznaky mohou být lokální nebo systémové (hubnutí, teploty, pocení, slabost...). Paraneoplastické příznaky jsou v dětské onkologii výrazně méně časté než v onkologii dospělé.

Výsledky léčby

Výsledky léčby jsou v dětské onkologii výrazně lepší než v onkologii dospělého věku. Je to dáno vysokou chemosenzitivitou a radiosenzitivitou dětských nádorů. V současnosti dlouhodobě přežívá více než 85 % onkologicky nemocných dětí (viz obr. č. 4 a 5).

Obr. č. 4 a 5 Trend mortality a celkového přežití dětských onkologických pacientů v ČR podle diagnózy v období 2011–2016



Klasifikace dětských nádorů

se liší od klasifikace nádorů dospělého věku. Nádory dospělých jsou klasifikovány dle ICD-O (International classification of Disease-Oncology) a jsou obvykle založeny na lokalizaci nádoru. Dětské typy nádorů jsou klasifikovány dle ICC (International Classification of Childhood Cancer), která je založena na morfologii nádoru.

Organizace péče v dětské onkologii

Dětská onkologie je velmi dobře organizována na národní i mezinárodní úrovni. Diagnostika a léčba je soustředěna v komplexních centrech dětské onkologie (aktuálně Praha a Brno). Ideální je jedno centrum na 5–7 milionů obyvatel.

Leukémie v dětském věku

Leukémie jsou nejčastější zhoubná onemocnění v dětském věku, tvoří přibližně **30 %** ze všech malignit. Ze všech typů leukémií je u dětí nejčastější **akutní lymfoblastická leukémie (ALL)**, tvoří až 75–80 %

leukémií, 10–15 % tvoří akutní myeloidní leukémie (AML). Chronická myeloidní leukémie (CML) je vzácná, představuje maximálně 5–10 % ze všech leukémií.

Epidemiologie

Incidence ALL je kolem 3–4:100 000 dětí do 15 let věku. V České republice onemocní každoročně ALL 80–100 dětí a AML 20–30 dětí. Častější je výskyt u chlapců. Vrchol výskytu je v předškolním věku.

Rizikové faktory

ALL vzniká opakovaným poškozením genetické výbavy lymfoidního prekursoru, které vede k zastavení diferenciaci a apoptózy a k nekontrolované proliferaci. Mezi rizikové vnitřní faktory patří genetické predispoziční syndromy se zvýšenou fragilitou chromozomů a poruchami reparačních mechanismů nukleových kyselin (Fanconioho syndrom, Bloomův syndrom, Downův syndrom, Kostmannův syndrom a další). Z faktorů zevního prostředí mohou vést ke vzniku leukémie opakované expozice radiačnímu záření (především v graviditě) a některé chemické kancerogeny (pesticidy, cytostatika).

Klinický obraz

Klinické příznaky jsou většinou nespecifické. Jako tzv. **leukemická trias** jsou označeny **krvácivé projevy, zvětšení lymfatických uzlin a organomegalie (hepatosplenomegalie)**. K dalším projevům patří zvýšená teplota, zvýšená únava, dyspnoe, bolesti dlouhých kostí a změna pohybového stereotypu, nechutenství. Mohou se objevit příznaky způsobené mediastinální masou a symptomy způsobené hyperleukocytosou a leukostázou. Trvání obtíží je většinou 2–6 týdnů. Někdy se může ALL projevit jako náhlá příhoda (multiorgánové selhání, syndrom akutní lýzy nádoru, syndrom horní duté žíly nebo hyperviskózní syndrom).

Diagnostika a staging

Zásadní pro diagnostiku je vyšetření periferního krevního obrazu a kostní dřeně. Diagnostika leukémie a jejího konkrétního podtypu zahrnuje morfologické, imunofenotypické, cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření kostní dřeně. Průkaz **více než 25 % blastů** (ALL) a **20 % blastů** (AML) v kostní dřeni je diagnostickým kritériem leukémie.

Morfologická klasifikace leukemických blastů na základě vyšetření světelným mikroskopem a imunofenotypická detekce jejich povrchových antigenů pomocí průtokové cytometrie určuje fenotyp leukémie. Cytogenetické vyšetření, resp. přítomnost fúzních genů má nejen diagnostický, ale především prediktivní a prognostický význam (např. t (9; 22), resp. gen BCR-ABL u Ph1 pozitivní leukémie). Ze zobrazovacích vyšetření je standardním postupem rentgenový snímek plic, ultrazvuk břicha a uzlinových oblastí. U chlapců je součástí vyšetření i palpační a ultrazvukové vyšetření varlat pro riziko

leukemické infiltrace. Leukemickou infiltraci CNS vyloučíme pomocí MRI mozku a vyšetřením mozkomíšního moku z lumbální punkce.

Základní principy léčby

Akutní leukémie považujeme za **chemosenzitivní** onemocnění. U většiny ALL vede systémová chemoterapie k dosažení hematologické remise. Poznatky dosažené v genetice a molekulární regulaci leukémií vedly k vytvoření současných léčebných protokolů, ve kterých jsou pacienti s ALL na základě klinických, biologických a genetických alterací rozděleni do skupiny nízkého, středního a vysokého rizika.

Léčba ALL trvá 2 roky a je rozdělena do několika fází – **indukční** fáze léčby (cílem je dosažení klinické a hematologické remise), fáze **konsolidace**, **reindukce** a fáze **udržovací** chemoterapie. V léčbě ALL jsou používány kortikoidy, vinkristin, antracykliny, L-asparagináza, metotrexát, analoga nukleotidů. V prevenci infiltrace CNS, případně k její léčbě, se podává chemoterapie intrathekálně. U přesně definovaných pacientů vysokého rizika a některých pacientů s relapsem leukémie může být efektivní myeloablativní chemoterapie s následnou allogenní transplantací kostní dřeně.

Radioterapie se používá pouze v přípravě před allogenní transplantací kostní dřeně (celotělové ozáření). Ozáření mozku v rámci profylaxe CNS infiltrace je indikováno především u T-ALL. Nevýhodou je negativní ovlivnění kognitivních funkcí.

U některých subtypů ALL a u refrakterních/relabovaných ALL vedlo použití biologické léčby (imatinib, dasatinib) ke slibným výsledkům (Philadelphia chromozom pozitivní ALL, BCR-ABL pozitivní leukemie). Užití moderní imunoterapie v léčbě dětské leukémie (CAR-T buněčná terapie) je součástí klinických studií.

Léčba AML je vedena poněkud odlišně, trvá méně než rok a je podávána ve formě několika intenzivních bloků chemoterapie. V současnosti probíhají klinické studie s použitím bispecifické CD19-CD3 monoklonální protilátky (blinatumomab) u refrakterních/relabovaných AML.

Prognóza

Akutní leukémie patří mezi chemosenzitivní a kurativní nemoci. V současnosti 5 let přežívá více než 90 % dětí s ALL a více než 85 % dětí s AML. Prognózu u leukémií ovlivňují faktory klinické a molekulárně biologické. Mezi klinické prognosticky negativní faktory patří věk (<1 rok anebo >10 let), počet leukocytů v čase diagnózy ($> 50 \times 10^9/l$), mužské pohlaví a T buněčný imunofenotyp. Chemosenzitivita a odpověď na léčbu je důležitým prediktivním faktorem. Vyšetření kostní dřeně den 15 a den 33 indukční fáze léčby je ukazatelem a mezníkem pro následnou léčebnou strategii a event. přesun pacienta do vyšší rizikové skupiny.

Nejdůležitějším prognostickým indikátorem u dětí, které mají přítomen fúzní gen, je sledování úrovně tzv. minimální reziduální nemoci (MRD) metodou flowcytometrickou nebo pomocí PCR, tedy pod úrovní detekce morfologické.

Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom je maligní lymfom charakterizovaný přítomností Reed-Sternbergových buněk nebo Hodgkinových buněk, které jsou obklopeny reaktivním infiltrátem z lymfocytů, histiocytů a dalších buněk. Pocházejí z B lymfocytů germinálního centra lymfatické uzliny, nepodléhají apoptóze.

Epidemiologie

Hodgkinův lymfom představuje 5–6 % ze všech malignit u dětí mladších 15 let. Vrchol výskytu je v období dospívání (2. nejčastější nádor v tomto věku a vůbec nejčastější nádor u dospívajících dívek). Pod 5 let je vzácný a častější u malých chlapců.

Rizikové faktory

Příčiny vzniku Hodgkinova lymfomu většinou nejsou známy, výskyt je sporadický. Vyšší riziko bylo popsáno u rodin s malým počtem dětí, s narůstajícím počtem sourozenců riziko Hodgkinova lymfomu klesá. Rovněž rodiny s vyšším socio-ekonomickým postavením mají vyšší riziko vzniku lymfomu. Není potvrzeno definitivní spojení mezi Hodgkinovým lymfomem a virovou/bakteriální infekcí. Pacienti s imunodeficiencí a pacienti na dlouhodobé imunosupresivní léčbě (např. po orgánové transplantaci) jsou v riziku rozvoje Hodgkinova lymfomu. Zvýšené riziko vzniku Hodgkinova lymfomu je rovněž u dlouhodobě přežívajících dětských onkologických pacientů jako sekundární malignita.

Klinický obraz

Klinické příznaky Hodgkinova lymfomu jsou nespecifické – především nebolestivé, v čase progredující, zvětšení lymfatických uzlin, u dětí většinou lokalizované v oblasti krku a nadklíčků, ale samozřejmě mohou být i kdekoli jinde.

Asi 25 % dětí rozvine tzv. **B symptomy** (undulující teploty > 38 °C s afebrilními periodami, noční pocení, ztráta > 10 % hmotnosti v průběhu posledních 6 měsíců + svědění), celková slabost, zvýšená únava. Někdy může být přítomen i kožní exantém.

Mediastinální lymfom může vést k suchému kašli, později k dušnosti. Syndrom horní duté žíly je u Hodgkinova lymfomu zřídka vyjádřen. Infradiafragmatické postižení je symptomatické jen výjimečně.

Diagnostika a staging

Při fyzikálním vyšetření je nutno palpačně vyšetřit všechny palpačně dostupné nodální oblasti, játra, slezinu. Při postižení Waldayerova okruhu může být asymetrické zvětšení tonsily. Postižené uzliny tvoří pakety, obvykle jsou nepohyblivé vůči spodině. Jsou na pohmat nebolestivé, ale tzv. gumovité konzistence.

Zobrazovací vyšetření (ultrazvuk, CT vyšetření plic i břicha) prokážou rozsah postižení lymfatického systému a případně extranodální nemoc. PET sken je dnes standardem a má nejen diagnostickou roli, ale rovněž je zásadní při hodnocení časné odpovědi na chemoterapii (již po 1. bloku chemoterapie). Výsledek je klíčový pro další léčebnou strategii.

Zobrazovací vyšetření a přítomnost B příznaků či jejich nepřítomnost (A) určí klinické stadium, které se u Hodgkina lymfomu určuje dle Ann Arbor klasifikace stejně jako v dospělé onkologii.

Jediným potvrzením diagnózy je histopatologické vyšetření biologického materiálu. Od roku 2008 platná klasifikace dělí Hodgkinův lymfom do 2 skupin.

Klasický Hodgkinův lymfom, který má 4 podtypy:

- lymfocytární dominance (převaha lymfocytů),
- nodulární skleróza (u dětí a adolescentů nejčastější),
- smíšená buněčnost (typický pro prepubertální věk),
- lymfocytární deplece (vzácný u dětí),
- nodulární lymfocyty predominantní Hodgkinův lymfom.

Základní principy léčby

Chirurgická léčba má pouze diagnostickou roli (odběr biologického materiálu na histologii). Výjimkou je nodulární lymfom s lymfocytární predominancí klinického stadia I, u kterého je chirurgická resekce kurativní.

Zásadní léčebnou modalitou u Hodgkina lymfomu u dětí a dospívajících je systémová chemoterapie. Léčebná strategie závisí od klinického stadia, zařazení do rizikové skupiny a časné odpovědi měřené po 1. bloku chemoterapie.

Klasickou kombinací u Hodgkina lymfomu v dětské onkologii je DBVE (doxorubicin, bleomycin, vinblastin a etoposid), pro pokročilou nemoc navíc cyklofosamid a prednison (DBVE-PC). V dětské onkologii je snaha minimalizovat indikace k radioterapii, u Hodgkina lymfomu se používá nižší dávka

(standardní dávka je 21 Gy) a redukovaný ozařovaný objem pouze na postižené uzliny (involved field radioterapie). Indikaci podání radioterapie ovlivňuje klinické stadium a časná odpověď na chemoterapii.

Hlavním cílem a důležitým aspektem léčby Hodgkinova lymfomu je předejít a minimalizovat riziko pozdních následků u dlouhodobě přežívajících pacientů, především sekundárních malignit (karcinom štítnice, karcinom prsu atd.).

Prognóza

Prognózu ovlivňuje rozsah nemoci (klinické stadium), přítomnost B symptomů, pozitivní bulky choroba a extranodální postižení, subtyp Hodgkinova lymfomu a časná odpověď na chemoterapii měřitelná na 18 FDG PET skenu. Vyšší riziko nepříznivého průběhu mají adolescentní chlapci. Pětileté přežití u Hodgkinova lymfomu dnes přesahuje 90–95 %.

Non-Hodgkinův lymfom (NHL)

Non-Hodgkinův lymfom (NHL) reprezentuje heterogenní skupinu systémových onemocnění lymfatického systému (lymfatických uzlin, thymu, sleziny, kostní dřeně, apendixu, Peyerových plaků ve stěně střevní). Nejčastější typy NHL u dětí a dospívajících jsou **lymfoblastický lymfom** (obvykle T buněčný), **Burkittův lymfom** a **velkobuněčný lymfom**. Pediatrický NHL se liší od NHL v dospělém věku epidemiologickými daty, zastoupením histologických podtypů, biologickým a klinickým chováním, léčbou a léčebnými výsledky. Prakticky všechny typy NHL u dětí jsou vysokého stupně malignity (tzv. high grade). Lymfomy nízkého stupně malignity (folikulární lymfom, MALT lymfom, primární CNS nebo kožní lymfom) jsou u dětí extrémně vzácné.

Epidemiologie

NHL je pátou nejčastější malignitou a představuje kolem 7 % ze všech zhoubných onemocnění u dětí do 15 let věku. Vrchol výskytu je u dospívajících. Častěji jsou postiženi chlapci.

Rizikové faktory

U většiny pacientů s NHL příčina vzniku není jasná. Vyšší riziko vzniku NHL mají pacienti s primárním imunodeficitem (např. Wiskott-Aldrich syndrom) a pacienti imunosuprimovaní sekundárně (po orgánových transplantacích, AIDS) nebo pacienti s genetickou predispozicí (ataxia teleangiectatica, Nijmegen breakage syndrom, konstituční mismatch repair deficiency).

Z faktorů zevního prostředí mohou hrát roli při vzniku NHL infekční faktory (Epstein-Barrové virus v koincidenci s malárií u endemického Burkittova lymfomu, HTLV-1 virus a virus hepatitidy C). Chemická agens (pesticidy, herbicidy) nehrají u dětské NHL významnější roli, vyjma předchozí léčby chemoterapií.

Klinický obraz

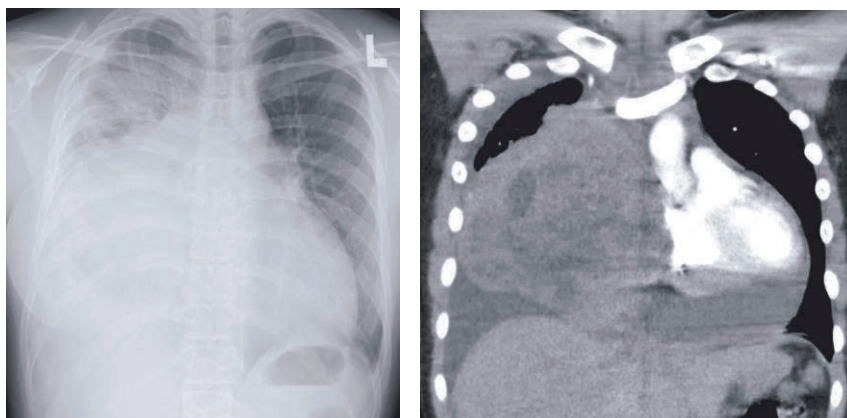
Děti s NHL mohou mít různé klinické potíže v závislosti na lokalizaci NHL. Příznaky jsou vesměs nespecifické, progredují velmi rychle v průběhu několika málo dnů. Lokální příznaky závisí od lokalizace NHL – obvykle rychle se **zvětšující nebolestivá lymfadenopatie**. Při lokalizaci v mediastinu (typické pro T-NHL, DLBCL) je prvním příznakem suchý neproduktivní kašel, dyspnoe a často syndrom horní duté žíly. U břišní lokalizace NHL (charakteristická pro B-NHL) je pocit plného břicha nebo nespecifické bolesti břicha. Často může být prvním příznakem hmatná nádorová masa nebo náhlá příhoda břišní (invaginace, obstrukční ileus). 20–30 % dětí s NHL má přítomny systémové příznaky (teploty > 38 °C, noční pocení, ztráta hmotnosti). Při rychle proliferující nemoci hrozí iniciálně velké riziko syndromu akutní lýzy tumoru s příznaky renálního selhání.

Diagnostika a staging

Při fyzikálním vyšetření je nezbytné věnovat pozornost vyšetření lymfatického systému (periferní nodální oblasti, oropharynx, játra, slezina) a jakékoli hmatné patologické mase. U chlapců je nutné vždy vyšetřit palpačně a ultrazvukem varlata pro vysoké riziko infiltrace testes lymfomem. Nejsou žádné specifické laboratorní testy svědčící pro NHL. Sérová hladina LDH může sloužit jako nespecifický marker odrážející velikost nádorové masy v organismu. Cytogenetické a molekulárně genetické studie jsou nevyhnutelné pro přesnou klasifikaci NHL. Každý podtyp NHL je charakterizován jednou nebo více mutacemi a chromosomálními translokacemi. Toto vyšetření je důležité pro sledování tzv. minimální reziduální nemoci.

Zobrazovací metody (ultrazvuk, CT/MRI) jsou nezbytné pro určení klinického stadia a další management (viz obr. č. 6). 18 FDG PET sken je důležitý pro diagnostiku aktivity nemoci, potvrzení aktivního nádoru ve srovnání s CT vyšetřením a měření odpovědi nádoru na chemoterapii.

Obr. č. 6 Rtg a CT obraz mediastinálního T NHL s pleurálním a perikardiálním výpotkem



Pro definitivní potvrzení diagnózy je nutné histopatologické vyšetření (morfologické a imunohistochemické), průtoková cytometrie na určení imunofenotypu a cytogenetická analýza (fluorescenční in situ hybridizace, FISH a PCR). Tyto testy jsou nutné nejen z odebraného vzorku nádorové tkáně, ale i z kostní dřeně a mozkomíšního moku nebo jakéhokoliv výpotku, pokud je přítomen.

Pediatrické NHL se v současnosti pro potřeby klinické praxe dělí do 4 skupin

- **Burkittův lymfom:** reprezentuje 40–50 % všech dětských NHL, nádorové buňky jsou zralé B lymfocyty, je to jeden z nejrychleji rostoucích nádorů, je výrazně chemosenzitivní, typická je abdominální lokalizace.
- **Lymfoblastický NHL:** představuje 30–35 % všech NHL u dětí, 50–70 % lymfoblastických NHL je lokalizováno v mediastinu, na krku.
- **Velkobuněčný lymfom:** reprezentuje 15–20 % dětských NHL, je to heterogenní skupina s typickým výskytem u adolescentů.
- **Low grade lymfom:** typický pro dospělý věk, je u dětí raritní.

Bilaterální aspirace a trepanobiopsie kostní dřeně je součástí vstupního vyšetření u NHL v rámci určení infiltrace kostní dřeně a určení procenta blastů. Nález více jak 25 % blastů v kostní dřeni je arbitrární hladina pro diagnózu akutní lymfoblastické leukémie. Hladina pod 25 % je hodnocena jako infiltrace lymfomem a klinické stadium IV. Rovněž přítomnost blastů v likvoru je kritériem pro zařazení do klinického stadia IV.

Základní principy léčby

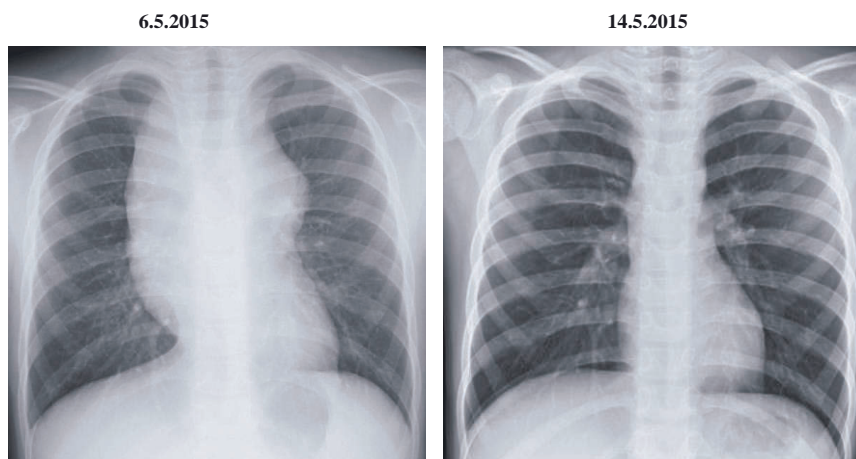
Pro výraznou klinickou a biologickou agresivitu pediatrického NHL a riziku akutních život ohrožujících komplikací (tumor lysis syndrom, syndrom horní duté žíly, akutní renální selhání, náhlá příhoda břišní) každé dítě s podezřením na NHL má být neprodleně odesláno do specializovaného pediatrického onkologického centra a má být k němu přistupováno jako k akutnímu život ohrožujícímu stavu.

Role chirurgie v léčbě NHL je limitována na diagnostický odběr biologického materiálu. Chirurgická intervence je indikována u abdominálního NHL v případě náhlé příhody břišní (střevní obstrukce, invaginace). Radikální resekce lymfomu není požadována. Pouze v případě přetrvávající reziduální masy po ukončení systémové léčby je indikována oddálená operace.

Hlavní léčebnou modalitou u NHL je systémová **chemoterapie**. Vzhledem k vysoké biologické aktivitě a proliferační aktivitě (čas zdvojení pouze 24–48 hodin) je odpověď na chemoterapii obvykle velmi dobrá a velmi rychlá (viz obr. č. 7). Intenzita chemoterapie závisí od typu NHL, klinického stadia a rizikové

skupiny. V současnosti se v léčbě NHL u dětí a dospívajících používají 2 monoklonální protilátky – **rituximab** (anti CD20) pro děti s CD20 pozitivním B-NHL a **brentuximab vedotin** (anti CD30) pro ALCL (anaplastický velkobuněčný lymfom). Radioterapie má v léčbě NHL limitovanou roli. Má svou indikaci při T-NHL s infiltrací CNS anebo v paliaci v rámci symptomatické léčby a kontroly bolesti.

Obr. č. 7 Rychlá odpověď mediastinálního T-NHL na chemoterapii



Prognóza

Prognóza pediatrického NHL se v posledních desetiletích výrazně zlepšila, většina NHL je vyléčitelných. Prognózu ovlivňuje klinické stadium, velký objem nádorové masy, přítomnost rezidua po ukončení léčby, podtyp NHL a věk pacienta > 10 let. Celkově 5 let přežívá více než 85 % dětí.

Nádory CNS v dětském věku

Nádory centrální nervové soustavy (CNS) jsou nejčastějšími solidními nádory u dětí a druhou nejčastější malignitou hned po leukémiích. Dle patologické klasifikace jde o velmi široké spektrum diagnóz se širokou škálou biologického a klinického chování, od benigních nádorů po vysoce maligní agresivní novotvary. Nejčastějšími nádory CNS u dětí jsou gliomy (astrocytomy) a tzv. embryonální nádory CNS (medulloblastomy). Ve srovnání s nádory dospělého věku převažuje **infratentoriální lokalizace** (75 %) v zadní jámě lební a lokalizace ve střední čáře. Mícha je primární lokalizací asi u 10 % nádorů CNS u dětí.

Epidemiologie

Incidence nádorů CNS se pohybuje kolem 2,5–3,5/100 000 dětí do 15 let s mírnou převahou u chlapců. Vrchol výskytu je u předškolních dětí pod 5 let věku. Distribuce a výskyt jednotlivých histologických podtypů nádorů CNS je věkově specifický. U mladších dětí převažuje výskyt embryonálních typů nádorů,

u starších dětí a adolescentů gliální nádory a nádory střední čáry (germinální nádory, kraniofaryngeom) a ependymomy.

Rizikové faktory

Nádory CNS u dětí jsou převážně sporadické, bez známé detekovatelné příčiny. Ze zevních faktorů je jediným potvrzeným faktorem expozice ionizujícímu záření (sekundární nádory CNS po předchozí radioterapii). Z vnitřních faktorů jsou to především hereditární predispoziční syndromy (např. neurofibromatosa typ I a II, von Hippel-Lindau syndrom, tuberosní skleróza, Gorlinův syndrom, kongenitální deficit mismatch repair genů atd.).

Screening a prevence

Screening se u nádorů CNS u dětí neprovádí. U predispozičních genetických syndromů je doporučena dispenzarizace na onkologii s pravidelnými klinickými, neurologickými a zobrazovacími vyšetřeními.

Klinický obraz

Klinické příznaky jsou závislé především na věku dítěte, lokalizaci nádoru, jeho velikosti a rychlosti jeho růstu. Všeobecně jsou klinické projevy nádorů způsobeny přímým poškozením mozkových struktur růstem nádoru a nepřímo útlakem okolních struktur. Mozek na jakékoliv změny či poškození reaguje **otokem**. Délka trvání příznaků závisí od typu nádoru a jeho nebo lokalizace. U kojenců a batolat převažují nespecifické příznaky (neprospívání, letargie, apatie nebo naopak zvýšená podrážděnost, psychomotorická retardace). Při pozdní diagnóze zvětšení obvodu hlavičky (makrocefalie), rozestup švů a vyklenutí velké fontanely.

K celkovým příznakům nádorů CNS u všech pacientů patří syndrom **intrakraniální hypertenze** (bolesti hlavy, ranní zvracení), u starších dětí jsou zaznamenány změny chování, zvýšená únavnost, ztráta zájmů, zhoršení školního prospěchu, poruchy růstu.

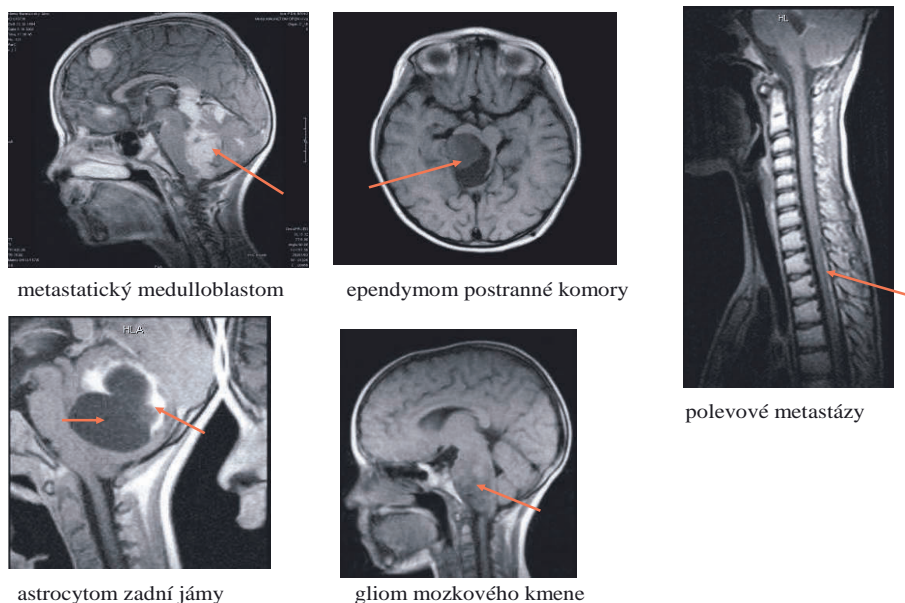
Lokální příznaky závisí od lokalizace nádoru – poruchy kortikospinálních drah (hemiparézy), poruchy mozečkových funkcí (poruchy koordinace, ataxie), poruchy hlavových nervů (poruchy vizu u gliomů optických nervů). U nádorů lokalizovaných ve střední čáře se mohou objevit endokrinologické poruchy (panhypopituitarismus, pubertas praecox, diabetes insipidus). Nádory lokalizované supratentoriálně v oblasti mozkových hemisfér se mohou projevit křečemi, poruchami chování a kognitivních funkcí.

Diagnostika a staging

Při podezření na mozkový nádor je indikováno detailní neurologické vyšetření a oční vyšetření (oční pozadí). Zásadní pro diagnostiku jsou zobrazovací vyšetření – CT a MRI mozku a míchy (viz obr. č. 8).

CT vyšetření s kontrastem je diagnostické ve většině případů, ale v případě nádorů např. v mozковém kmene může být CT falešně negativní. MRI vyšetření je metodou přesnější, která zobrazí v detailu všechny struktury mozku, mozkového kmene i prodloužené míchy. V diagnostice nádorů CNS u dětí a dospívajících je kvalitní MRI zásadní a má standardní postavení v diagnostice a sledování efektu léčby. Součástí vstupního vyšetření není pouze MRI mozku, ale rovněž **MRI míšního kanálu** pro riziko diseminace cestou mozkomíšního moku a vyšetření mozkomíšního moku cestou lumbální punkce.

Obr. č. 8 Typické obrazy nádorů mozku na zobrazovacích vyšetřeních.



U všech typů mozkového nádoru je nutná histopatologická verifikace a přesné určení typu dle aktuální WHO klasifikace z roku 2016. V moderní dětské neuroonkologii je nutná i molekulárně genetická analýza čerstvě nefixované nádorové tkáně. Výsledky molekulárně genetického vyšetření jsou základem molekulárně genetické klasifikace a zařazení do rizikové skupiny, např. u medulloblastomu. Tyto podskupiny jsou charakterizovány rozličným genetickým podpisem, rozdílným klinickým a biologickým chováním, rozdílnou strategií léčby a rozdílnou prognózou.

Základní principy léčby

Léčba nádorů CNS u dětí a dospívajících musí být centralizována v centrech s dostatečnou zkušeností, znalostmi a možnostmi moderního přístupu k tak vulnerabilnímu pacientovi, jako je onkologicky nemocné dítě. Léčebnou strategii určuje typ nádoru, jeho lokalizace, možnosti a rozsah resekce, věk dítěte a biologické znaky nádoru.

Zásadní je **chirurgická léčba** – možnost resekce a její radikalita je významným prediktivním faktorem určujícím prognózu i intenzitu následné léčby.

Radioterapie je u některých typů nádorů CNS (medulloblastom, maligní gliální nádory, ependymomy) nezastupitelná, ovšem u malých dětí pod 1 rok prakticky nepoužitelná pro velmi závažné pozdní následky a poruchy vývoje dítěte (těžká psychomotorická retardace, poruchy neurokognitivních funkcí, zástava růstu, endokrinopatie). Z tohoto důvodu se u dětí mladších 3 let přistupuje iniciálně k chemoterapii s cílem oddálit nutnou radioterapii. U pacientů s vysoce rizikovými nádory CNS (medulloblastom) se přistupuje k vysoce dávkované submyeloablativní chemoterapii s následnou autologní transplantací periferních krvetvorných buněk.

Efekt chemoterapie u nádorů CNS je negativně ovlivněn přítomností hematoencefalické bariéry, která je omezeně prostupná pro celou řadu cytostatik. Proto jsou u nádorů CNS používány především liposolubilní chemoterapeutika (cisplatina, karboplatina, karmustin, lomustin atd.), další možností je tuto bariéru obejít a dát cytostatika přímo do likvoru formou intrathekální aplikace (lumbální punkcí) nebo cestou Omayy reservoiru.

V posledních letech se především u gliomů mozkového kmene začíná používat biologická léčba. U mozkových nádorů s vysokou mutační náloží (hypermutovaných) je možností podání imunoterapie (anti PD-L1 monoklonální protilátky).

Prognóza

Prognóza nádorů CNS závisí od více faktorů – histologického typu nádoru, molekulárně biologického podpisu nádoru, jeho lokalizaci a možnosti radikální resekce, rozsahu nádoru (klinické stadium), přítomnosti metastáz a v neposlední řadě na věku dítěte.

U medulloblastomu standardního rizika je pětileté přežití 70–85 %, ale u vysokého rizika je menší než 40 %. U ependymomu grade 3 se pětileté přežití pohybuje v rozmezí 50–64 %.

Astrocytomy nízkého stupně malignity (grade 1 a 2) mají excelentní prognózu, pět let přežívá 95–100 % dětí. U anaplastických astrocytomů je už prognóza výrazně horší. Gliomy mozkového kmene patří mezi nádory s nejhorší prognózou v dětské onkologii vůbec, jsou často zcela inoperabilní. Medián do progresu je pouze několik měsíců (6–8 měsíců), méně než 10 % dětí přežívá 2 roky od diagnózy.

Nefroblastom (Wilmsův nádor)

Nádory ledvin tvoří 4–8 % ze všech maligních onemocnění u dětí do 15 let věku. Nefroblastom (Wilmsův nádor) je typický embryonální typ nádoru a nejčastější nádor ledvin u dětí, vychází z primitivního metanefrogenního blastému. Většina nádorů ledvin v dětském věku jsou maligní, pouze 4 % nádorů ledvin jsou benigní povahy.

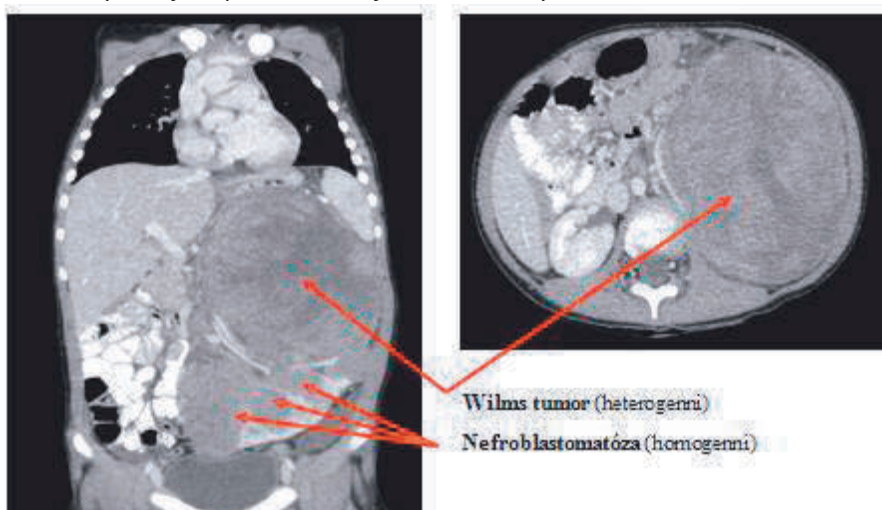
Epidemiologie

Wilmsův nádor tvoří až 87 % všech nádorů ledvin u dětí, incidence je 1:10 000 u dětí pod 15 let věku. Vrchol výskytu je do 5 let věku (medián 3,5 roku), nad 10 let je vzácný. Většinou je unilaterální, pouze v 5–10 % je výskyt bilaterální. Velmi vzácně se může Wilmsův nádor vyskytnout i v dospělém věku.

Rizikové faktory

Příčiny vzniku nefroblastomu většinou nejsou známe a výskyt je sporadický. Zvýšený výskyt a predispozice ke vzniku Wilmsova nádoru je popsána u hereditárních anomálií a syndromů (Wiedemannův-Beckwithův syndrom, WAGR syndrom, Frasierův syndrom, Denis-Drashův syndrom, hemihypertrofie) a týká se asi 1 % nefroblastomů. Cca 10–15 % Wilmsových nádorů vzniká v asociaci s vrozenými vývojovými vadami urogenitálního nebo cévního traktu. Specifickým rizikem vzniku Wilmsova nádoru, často i bilaterálně, je nefroblastomatóza (tj. přetrvání nefrogenních zbytků), 30–40 % Wilmsových nádorů vyrůstá na jejím podkladě (viz obr. č. 9).

Obr. č. 9 Wilmsův nádor vyrůstající z perilobární nefroblastomatosy



Screening a prevence

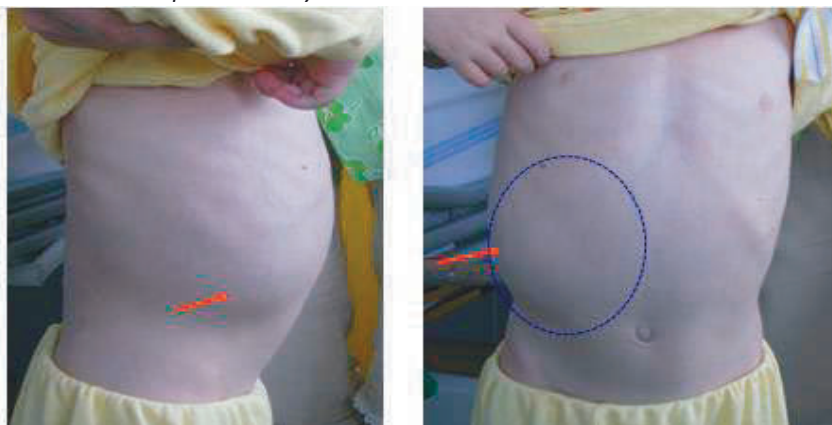
Screening nádorů ledvin se v dětském věku neprovádí, u dětí s hereditární zátěží je doporučena dispenzarizace na dětské onkologii a ultrazvukové vyšetření břicha á 6 měsíců do 7 let věku.

Klinický obraz

Wilmsův nádor je většinou klinicky němý, často se jedná o náhodný nález. Prvním příznakem je nejčastěji hmatná (často i viditelná) nádorová masa (viz obr. č. 10). Celkový stav dítěte je velmi dobrý, bez alterace. Méně než 1/3 pacientů má nespecifické příznaky (subfebrilie, únava, bledost) nebo lokální příznaky (obstipace, bolesti břicha). U 10–30 % pacientů může být přítomna mikro/makroskopická hematurie

(značí prorůstání nádoru do dutého systému ledviny). U 25 % dětí se může objevit hypertenze renovaskulárního původu.

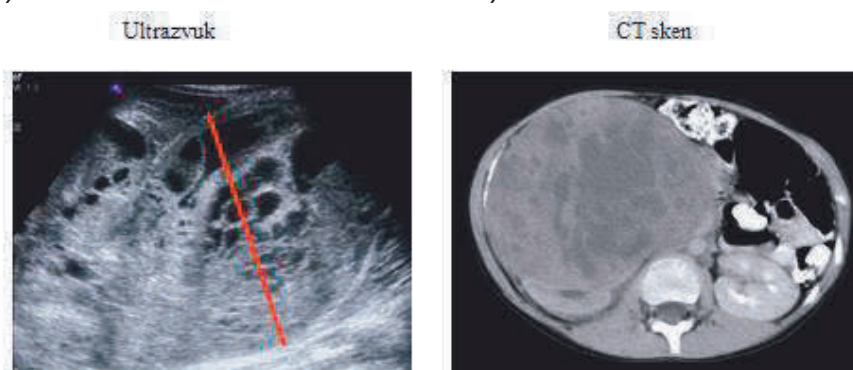
Obr. č. 10 Viditelný Wilmsův nádor pravé ledviny u 3letého dítěte



Diagnostika a staging

V anamnéze pátráme po vrozených vývojových vadách nebo genetickém syndromu. Při klinickém vyšetření je nutná velmi jemná povrchová palpace pro vysoké riziko ruptury pouzdra tumoru. V diagnostice dominují zobrazovací metody (ultrazvuk břicha, CT/MRI břicha, CT plic), fakultativně CT mozku a scintigrafie skeletu (dle histologického podtypu Wilmsova nádoru) – viz obr. č. 11. Vždy je nutné vyšetřit funkce obou ledvin a vyloučit nádorový trombus v dolní duté žíle. 18 FDG PET sken není rutinně doporučován. Wilmsův nádor neprodukuje žádný specifický nádorový marker, nespecifickým markerem může být LDH. Rozhodující je histopatologické vyšetření nádoru doplněno cytogenetickým a molekulárně genetickým vyšetřením.

Obr. č. 11 Typický obraz Wilmsova nádoru na zobrazovacích vyšetřeních



Základní principy léčby

V léčbě dominuje kombinace chirurgické léčby, chemoterapie a radioterapie dle zařazení do rizikových skupin (nízké, střední a vysoké riziko).

Chirurgická léčba (nephrektomie abdominálním přístupem) se v Evropě provádí po předchozí neoadjuvantní chemoterapii (tzv. oddálená operace). Heminefrektomie (nephron sparing operace) je povolena pouze v přísně indikovaných případech. Lumbotomický přístup je z onkologického hlediska postup non lege artis.

Načasování a zahájení systémové chemoterapie se liší v Evropě a v USA. V Evropě je iniciální neoadjuvantní chemoterapie následována operací a adjuvantní chemoterapií dle rizikové skupiny. V USA je primární operace následována adjuvantní chemoterapií dle rizikové skupiny. Indikace radioterapie v léčbě Wilmsova nádoru se výrazně redukovaly, ozáření je indikováno pouze v případě perforace (ruptury) pouzdra nádoru, postižení abdominálních lymfatických uzlin a reziduálních plicních metastáz po chemoterapii.

U bilaterálního nádoru ledvin je snaha o zachování co největšího objemu funkčního renálního parenchymu.

Biologická léčba a imunoterapie zatím není součástí standardně doporučených postupů, lze ji zvážit individuálně u rekurentních nádorů v rámci experimentální personalizované léčby.

Prognóza

Wilmsův nádor patří mezi kurabilní typy nádorů. Prognózu ovlivňuje přesný histologický typ nádoru, odpověď na neoadjuvantní chemoterapii a rozsah onemocnění.

5 let přežívá více než 90 % dětí s lokalizovanou nemocí a více než 80 % dětí s metastatickým nádorem.

Hepatoblastom a nádory jater u dětí

Epidemiologie

Nádory jater patří u dětí a dospívajících mezi vzácné nádory, představují pouze 1 % ze všech nádorů u dětí. Až 2/3 nádorů jater u dětí jsou maligní. Typ jaterních nádorů je věkově specifický. Nejčastějším zhoubným nádorem jater je **hepatoblastom**, typický embryonální nádor s vrcholem výskytu v prvních 5 letech života, a **hepatocelulární karcinom**, typický pro starší děti a dospívající. Mezi nejčastější benigní nádory jater patří hemangiom nebo hemangioendoteliom. Nejčastěji jsou játra v dětské onkologii postižena metastatickým rozsevem jiných typů nádorů (sarkomy, neuroblastom, terminální nádory).

Rizikové faktory

U hepatoblastomu etiologie většinou není známa, výskyt je sporadický. Zvýšené riziko vzniku je u dětí s nízkou porodní hmotností (< 1000 g), vrozenými růstovými poruchami (hemihyperplazie), genetickými

nádorovými predispozičními syndromy (Gardnerův syndrom, Wiedemannův-Beckwithův syndrom nebo familiární adenomatosní polyposa).

Hepatocelulární karcinom vyrůstá u mladé generace obvykle ze zdravých jater, často bez přítomnosti cirhózy. Mezi rizikové stavy patří vrozené metabolické vady (tyrosinemia, glykogenózy, deficit alfa 1 antitrypsinu), chronická hepatitida C a B, dlouhodobé užívání anabolických steroidů nebo aflatoxiny. Ve většině případů ale příčina není známa.

Screening a prevence

U dětských nádorů jater se neprovádí, pouze u dětí s vrozenou genetickou predispozicí je doporučena dispenzarizace a kontrola ultrazvukem v intervalu 6 měsíců.

Klinický obraz

Klinické příznaky nádorů jater u dětí závisí od velikosti nádoru, rychlosti jeho růstu, věku pacienta a přítomnosti metastáz. Hepatoblastom je obvykle asymptomatický, prvním příznakem bývá zvětšený objem břicha, hmatná nebo i viditelná nádorová masa. Celkový stav dítěte obvykle není alterován. Funkce jater je i při velkém rozsahu nádoru zachována, tedy ikterus, ascites nebo koagulopatie jsou velmi vzácné. Asi 20 % pacientů má iniciační příznaky z metastáz (plíce, lymfatické uzliny, mozek).

Hepatocelulární karcinom u mladé generace je rovněž dlouho klinicky němý, prvním příznakem je obvykle viditelná/hmatná nádorová masa. Nechutenství, hubnutí, celková slabost, zvýšená únava jsou vzácné, žloutenka, ascites či bolesti rovněž většinou nejsou přítomny.

Diagnostika a staging

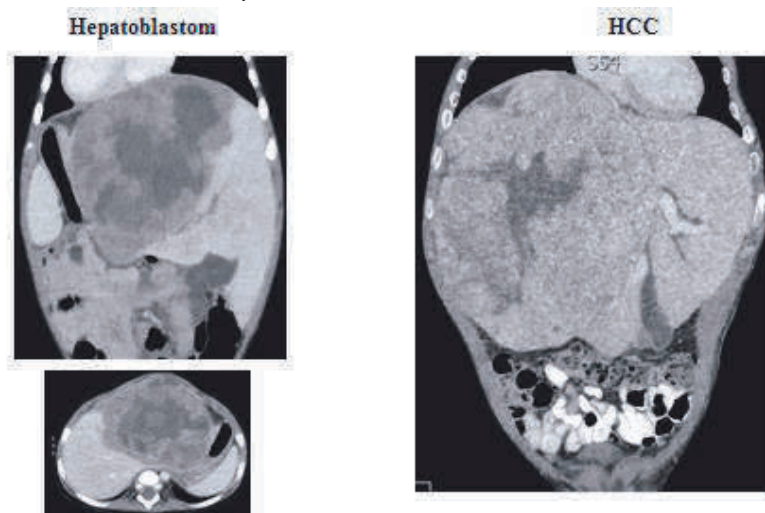
Diagnostický algoritmus je stejný pro oba nejčastější typy nádorů jater u dětí a zásadně se neliší od postupů platných v dospělé onkologii.

V anamnéze je důležité pátrat po porodní hmotnosti, vrozených anomáliích či syndromech a metabolických vadách, očkování či pobytu v rizikových oblastech.

Laboratorní diagnostika zahrnuje hematologické a biochemické vyšetření, sérologii hepatitid a nádorové markery (především AFP). U hepatoblastomu je často přítomna paraneoplastická trombocytóza.

Zobrazovací vyšetření (ultrazvuk, CT/MRI) jsou důležité pro určení přesné lokalizace a rozsahu nádoru, vztahu k hilovým strukturám, žlučovým cestám a cévnímu zásobení jater – viz obr. č. 12.

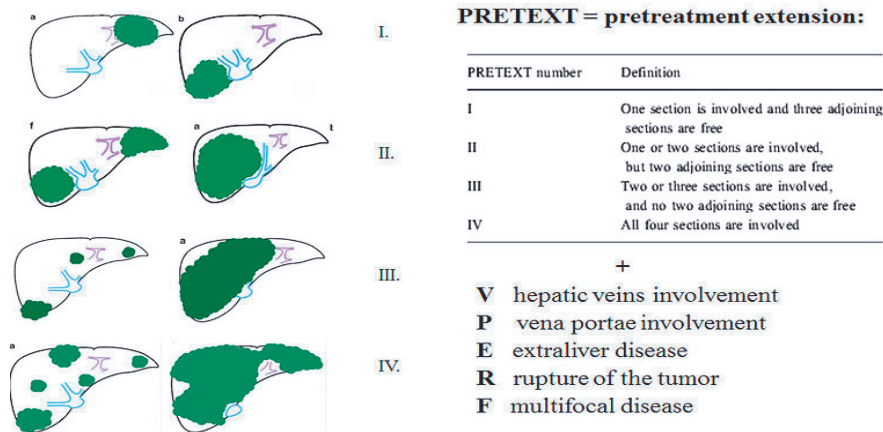
Obr. č. 12 Nádory jater na zobrazovacích vyšetřeních



Výsledky zobrazovacích vyšetření umožní zařadit a klasifikovat nádor jater dle rozsahu poškození jater a extrajaterních struktur (tzv. PRETEXT klasifikace), která je stěžejní pro určení léčebného postupu (obr. č. 13).

Definitivní diagnózu určí až histopatologické vyšetření. Cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření biologického materiálu je součástí klinických studií.

Obr. č. 13 PRETEXT systém klasifikace dětských nádorů jater



Základní principy léčby

Radikální chirurgické odstranění nádoru zůstává u obou typů nádorů klíčovým bodem. Jedině radikální resekce dává reálnou šanci na vyléčení. U inoperabilního nádoru jater lze použít lokoregionální léčbu (termoablace, chemoembolizace), při lokalizované intrajaterní nemoci u inoperabilního nádoru je indikována transplantace jater.

Systémová chemoterapie výrazně zlepšila přežívání pacientů s hepatoblastomem a zařadila jej ke kurabilním typům nádorů.

Hepatocelulární karcinom je obvykle rezistentní ke konvenční chemoterapii, při nemožnosti radikální resekce patří mezi inkurabilní typy nádorů. U pokročilého hepatocelulárního karcinomu lze použít biologickou léčbu multikinázovými inhibitory (sorafenib, regorafenib, cabozantinib) a nově i imunoterapii (anti PD-L1 monoklonální protilátky).

Radioterapie je indikována pouze jako paliace a symptomatická léčba u pokročilých nádorů (kontrola bolesti, snížení tvorby ascitu atd.).

Prognóza

Hepatoblastom patří mezi kurativní typy nádorů, 5 let přežívá > 75 % dětí. U hepatocelulárního karcinomu je prognóza výrazně horší, 5 let přežívá pouze kolem 25 % pacientů.

Neuroblastom

Neuroblastom je embryonální typ nádoru, který vyrůstá z periferního nervového systému (neuronů autonomních ganglií sympatiku, prekursorovou buňkou je neuroblastom neurální lišty). Může se rozvinout kdekoli v těle, kde jsou přítomny složky sympatického nervového systému. Neuroblastom je výrazně heterogenní nemoc, co se týče lokalizace, histopatologického obrazu, a především biologického chování (od spontánní regrese přes maturaci do obrazu benigního ganglioneuromu až po vysoce agresivní a často smrtící neuroblastom).

Epidemiologie

Neuroblastom je nejčastějším solidním extrakraniálním nádorem u dětí. Typická je jeho věkově specifická incidence. U kojenců je vůbec nejčastější malignitou. Až 90 % případů je diagnostikováno do 5 let věku. Medián věku při diagnóze je 2 roky. V České republice je ročně diagnostikováno 25–30 dětí s neuroblastomem. Podíl neuroblastomu na úmrtnosti v dětské onkologii je vysoký, protože neuroblastomy vysokého rizika jsou i přes veškeré pokroky moderní onkologie obtížně léčitelné.

Rizikové faktory

Výskyt neuroblastomu je většinou sporadický, bez známé vyvolávající příčiny. Asi 1–2 % neuroblastomů se vyskytují familiárně, většinou s autozomálně dominantním přenosem s inkompletní penetrancí. Familiární neuroblastomy se většinou vyskytují v mladším věku (medián 17 měsíců) a často jsou multifokální. Zvýšený výskyt neuroblastomu je asociován s některými genetickými predispozičními syndromy (Costellův syndrom, Li Fraumeni syndrom, Rubinstein-Taybiův syndrom atd.).

Screening a prevence

Screening se neuroblastomu neprovádí.

Klinický obraz

Neuroblastom může vyrůstat kdekoli v těle, kde jsou přítomny složky sympatického nervového systému (nadledviny, retroperitoneum, zadní mediastinum, krk, ganglia sympatiku v malé pánvi). Více než polovina neuroblastomů (65 %) vyrůstá v oblasti retroperitonea. Asi u 1 % neuroblastomů nelze určit primární lokalizaci. Příznaky z metastáz mohou být iniciálním příznakem (neuroblastom se nejčastěji šíří do regionálních lymfatických uzlin, skeletu, kostní dřeně, orbit, jater a kůže). Plicní metastázy jsou méně časté. Klinické příznaky reflektují primární lokalizaci a event. přítomnost metastáz. Iniciálně je dítě asymptomatické, pacient s pokročilou nemocí je již na první pohled unavené a velmi nemocné dítě. Klinické příznaky mohou zahrnovat palpovatelnou/viditelnou nádorovou masu, bolesti břicha, zácpu, proptózu, periorbitální zakrvácení (tzv. mývalí oči) způsobené retroorbitálními metastázami, Hornerův syndrom, celkovou slabost, hypertenzi, bolesti kostí, změny v pohybovém stereotypu (obr. č. 14). U neuroblastomů vyrůstajících v retroperitoneu z paravertebrálních sympatických ganglií může tumor prorůstat přes neurální foramina do spinálního kanálu a způsobit míšní kompresi (tzv. tumor tvaru přesýpacích hodin).

Obr. č. 14 Klinické projevy neuroblastomu



„raccoon eye“, mývalí oči



„blueberry muffin baby“ – kožní metastázy NBL

Neuroblastom se jako jeden z mála dětských typů nádorů může prezentovat přítomností paraneoplastických syndromů (hypertenze, kožní flush, opsoklonus-myoklonus-ataxia syndrom, autonomní nádorová sekrece vasoaktivního intestinálního peptidu, která působí vodnatý průjem).

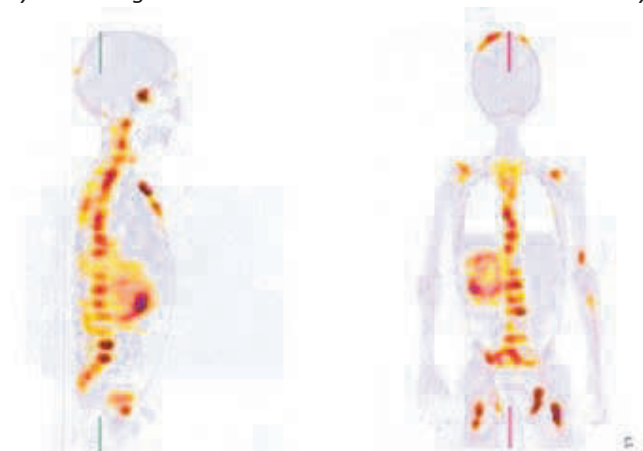
Diagnostika a staging

Všichni pacienti s podezřením na neuroblastom kromě kompletní anamnézy podstoupí i celkové fyzikální vyšetření. Z laboratorních vyšetření jsou rutinní hematologické testy a biochemické vyšetření vnitřního prostředí, renální a jaterní testy. Nádorové markery jsou výrazně nápomocné při stanovení diagnózy, především 24hodinový sběr moče na určení katecholaminů a jejich metabolitů (vanilmandlová kyselina a homovanilová kyselina, VMA a HVA). Je obvykle indikován v čase diagnózy a v průběhu léčby. Hladiny katecholaminů jsou zvýšené u více než 90 % pacientů s neuroblastomem. Mezi další markery patří NSE

(neuron specifická enoláza), ferritin and laktátdehydrogenáza (LDH). Biologické studie (genetické a chromozomální abnormality – NMYC amplifikace, delece 1p, 11q LOH; 17q gain, ploidy) jsou dnes rutinním a jedním z nejdůležitějších vyšetření, predikují klinické chování, odpověď na terapii a prognózu. Nejdůležitějším genetickým prognostickým markerem je přítomnost amplifikace NMYC.

Součástí vstupního stagingu je i vyšetření kostní dřeně a celotělový radionuklidový MIBG sken značený jodem 123 – viz obr. č. 15. Senzitivita vyšetření je kolem 90 %. Z dalších zobrazovacích vyšetření je to CT/MRI břicha a malé pánve, CT plic se dělá obvykle v případě pozitivního nebo suspektního rentgenu plic a mediastina. MRI mozku je indikováno v případě klinických neurologických potíží nebo proptózy.

Obr. č. 15 Obraz MIBG vyšetření u generalizovaného neuroblastomu s mnohočetnými kostními metastázami



Rozsah nádoru na základě zobrazovacích vyšetření je hodnocen dle stagingu INSS (International Neuroblastoma Staging System). Definitivní diagnózu a míru rizika určí až histopatologické a molekulárně genetické vyšetření.

Základní principy léčby

Moderní léčba neuroblastomu je na základě mezinárodního konsensu založena na míře rizika. Pacienti jsou na základě věku, rozsahu nemoci (klinického stadia), histologie a molekulárně genetických znaků zařazeni do 3 skupin – nízkého, středního a vysokého rizika.

Pacienti nízkého rizika s biologicky příznivou histologií, nízkým věkem po iniciální operaci, která je metodou volby pro tuto skupinu, nevyžadují žádnou další onkologickou léčbu a jsou pouze sledováni. Prognóza u této skupiny je excelentní. U novorozenců s tzv. perinatálním neuroblastomem lze vyčkat, jestli nedojde ke spontánní regresi nádoru.

Pacienti s neuroblastomem středního rizika vyžadují po radikální resekci, pokud je možná, standardní chemoterapii. Radioterapie je indikována méně často, především u nepříznivé lokalizace neuroblastomu.

Pacienti s neuroblastomem vysokého rizika starší 18 měsíců s pokročilou nemocí a nepříznivými biologickými faktory vyžadují intenzivní multimodální léčbu (operaci, intenzivní chemoterapii, vysoce dávkovanou chemoterapii s podporou autologních krvetvorných buněk, radioterapii, terapeutickou aplikací $^{122}\text{MIBG}$, biologickou léčbou 13-cis-retinovou kyselinou a použití monoklonální protilátky proti disialogangliosidu 2 (anti GD2). Prognóza skupiny velmi vysokého rizika je stále velmi vážná.

Rekurentní, relabující neuroblastomy jsou kandidáti klinických studií a experimentální léčby (monoklonální protilátky anti GD-2, kombinovaná monoklonální protilátka anti GD2/IL2 dinutuximab nebo imunoterapie vakcínou z dendritických buněk nebo CAR-T cell buněčná imunoterapie).

Prognóza

Pacienti s neuroblastomem nízkého rizika mají excelentní prognózu, 5 let přežívá téměř 100 % pacientů. Skupina neuroblastomů středního rizika má pětileté přežití 75 až 85 %. U vysoce rizikových neuroblastomů se 5 let dožívá méně než 40 % dětí.

Retinoblastom

Retinoblastom je vzácný maligní kongenitální nádor vyrůstající z embryonální retiny. Začíná maligní transformací primitivních buněk retiny před jejich finální diferenciací. Retinoblastom je nejčastější primární maligní intraokulární nádor u dětí. Jedná se o chemosenzitivní a radiosenzitivní nádor. V celosvětovém měřítku je odpovědný za 5 % dětské slepoty a 1 % dětské mortality. Retinoblastom se může vyskytovat sporadicky nebo může být kongenitální. Pacienti s kongenitálním retinoblastomem mají vysoké riziko vzniku sekundární malignity.

Epidemiologie

Retinoblastom je vzácný nádor, představuje cca 2–4 % ze všech dětských maligních nádorů. Má mírnou převahu u chlapců, průměrný věk v čase diagnózy je kolem 18 měsíců. 90 % retinoblastomů je diagnostikovaných do 5 let věku.

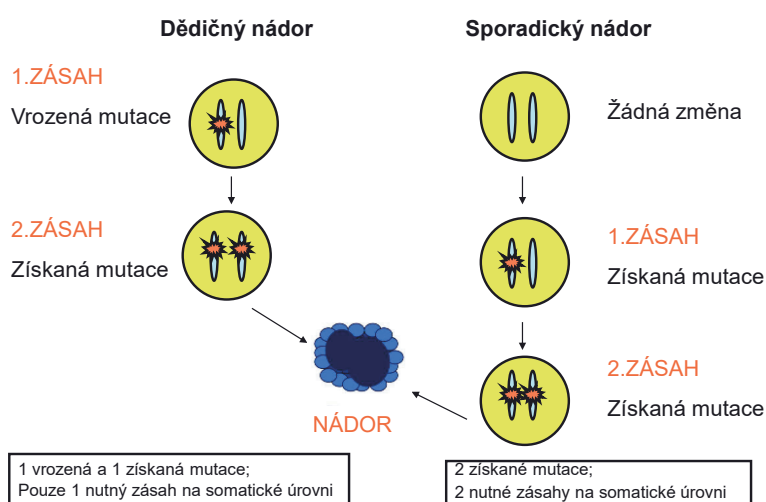
Rizikové faktory

Retinoblastom může být ve 2 formách – hereditární a nehereditární. Patogenetickou příčinou vzniku retinoblastomu je ztráta nebo mutace RB1 tumor supresorického genu.

Nonhereditární (sporadický) retinoblastom (tvoří 2/3 všech retinoblastomů). Obvykle je unilaterální a unifokální, medián věku je kolem 24 měsíců. RB1 mutace je přítomna pouze v buňkách retiny.

Hereditární retinoblastom (tvoří 1/3 of retinoblastomů) je způsoben germinální mutací RB1 genu s následnou druhou získanou mutací somatických buněk. Hereditární forma retinoblastomu se dědí autozomálně dominantně (Knudsonova teorie dvojího zásahu) a mutace je přítomna ve všech buňkách těla – viz obr. č. 17.

Obr. č. 17 Knudsonova teorie dvojího zásahu



Screening a prevence

Screening se neprovádí. Pro rodiny s hereditární formou retinoblastomu je doporučeno genetické vyšetření a prenatální skríníng RB1 mutace.

Klinický obraz

Mezi nejčastější klinické příznaky retinoblastomu patří **leukokoria** (tzv. Beerovo amaurotické kočičí oko), strabismus (většinou konvergentní), glaukom, katarakta, proptóza, ztráta vize nebo rozdílná barva duhovek, otok, bolest) – viz obr. č. 18.

Obr. č. 18 Klinická prezentace retinoblastomu



Diagnostika a staging

Cílem diagnostiky je zjistit rozsah intraokulárního postižení, lokoregionální extrabulbární šíření (šíření do orbity, optického nervu) a přítomnost vzdálených metastáz (CNS, plíce, regionální uzliny, játra, kosti, kostní dřeň). Zásadní součástí vyšetření u všech pacientů s retinoblastomem je genetické vyšetření.

Základní principy léčby

Základním cílem léčby je nejen záchrana života postiženého dítěte, ale i záchrana postiženého oka a vizu („eye-free survival“) a minimalizace pozdních následků a komplikací, včetně sekundárních malignit (především u hereditární formy retinoblastomu).

Mezi léčebné metody patří chirurgická resekce – radikální resekce znamená enukleaci, případně až exenterace orbity – viz obr. č. 19.

Obr. č. 19 Enukleace pro rozsáhlý intraokulární retinoblastom



Dle stupně postižení lze použít lokální intraokulární léčbu (kryoterapii, laser, fotokoagulaci nebo použití radioaktivních plaků). Je snaha vyhnout se externí radioterapii kvůli riziku sekundárních osteosarkomů. Chemoterapii lze podat systémově nitrožilně (chemoredukce nádoru rukou v ruce s lokální léčbou), nebo lokálně (intraarteriální chemoterapie do arteria ophtalmica nebo subtenonská aplikace).

Prognóza

Většina retinoblastomů patří mezi kurativní typy nádorů. Pětileté přežití se pohybuje v rozmezí 86–95 %. Přežití závisí od genetické zátěže (hereditární nebo sporadický retinoblastom), postižení jednoho nebo obou očí, rozsahu nádoru a přítomnosti metastáz. Při postižení optického nervu přežívá 5 let cca 6 % dětí. U trilaterálního retinoblastomu a CNS pozitivní nemoci je prognóza infaustní s mediánem přežití kolem 8 měsíců.

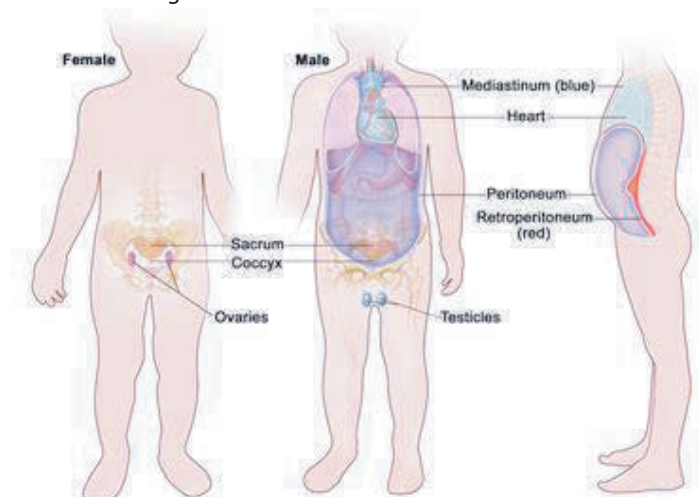
Extrakraniální germinální nádory

Germinální nádory (GCT) představují vysoce heterogenní skupinu nádorů co se týče jejich lokalizace, širokého spektra histologických typů a biologického chování.

GCT vyrůstají z primordiální pluripotentní germinální buňky a dělí dle úrovně, na které došlo k alteraci v průběhu migrace v embryonální fázi vývoje. Mohou tak často obsahovat tkáně, které jsou cizí lokalizaci, kde nádor vyrůstá.

GCT mohou být lokalizovány v gonádách (ovaria, varlata) nebo extragonadálně v průběhu střední čáry (krk, mediastinum, retroperitoneum, sakrokokcygeální oblast) – viz obr. č. 20. Jak lokalizace, tak i převažující histologický typ GCT jsou věkově specifické. Klinické a biologické chování ovlivňuje věk dítěte v čase diagnózy, lokalizace a typ nádoru.

Obr. č. 20 Lokalizace extrakraniálních germinálních nádorů



Dle produkce nádorových markerů (AFP, β -HCG) se GCT dělí na sekretorické a nonsekretorické.

Epidemiologie

GCT jsou vzácné nádory u dětí do 15 let věku, tvoří 3 až 5 % ze všech nádorů v této věkové skupině. Incidence výrazně stoupá u dospívajících a GCT u nich tvoří až 14 % všech nádorů. Testikulární germinální nádory jsou vůbec nejčastějším nádorem u dospívajících chlapců. Incidence má bimodální věkovou křivku – první vrchol výskytu je u dětí pod 3 roky věku s převahou extragonadální lokalizace, druhý vrchol je u adolescentů s gonadální lokalizací. Sakrokokcygeální teratomy jsou nejčastějším nádorem u novorozenců.

Rizikové faktory

Příčiny vzniku u většiny GCT nejsou známy a výskyt je sporadický. Vyšší výskyt GCT je popsán v asociaci s vrozenými vývojovými vadami urogenitálního systému (kryptorchismus, hydrokéla, hypospadiie) nebo

genetickými syndromy s poruchami sexuální diferenciacie (Klinefelterův syndrom, syndrom gonadální dysgeneze, Turnerův syndrom). Faktory zevního prostředí nemají na vznik GCT žádný vliv.

Screening a prevence

U germinálních nádorů se neprovádí.

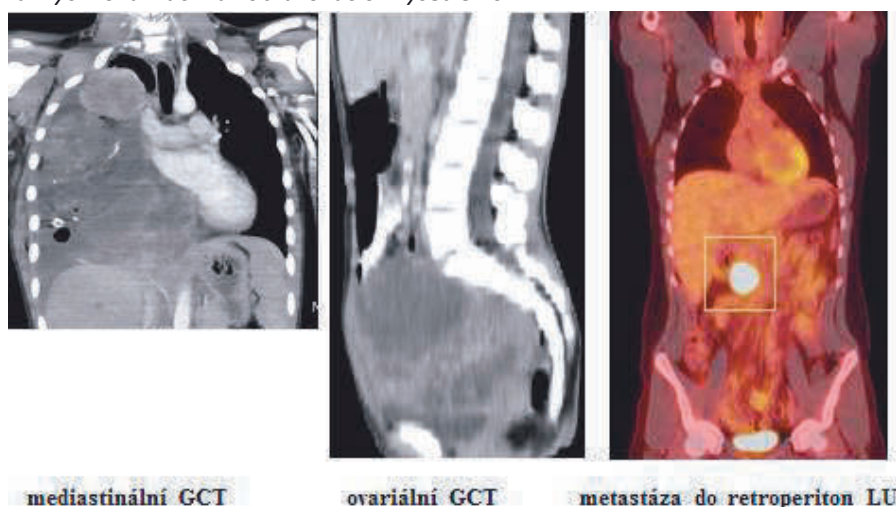
Klinický obraz

Klinický obraz záleží na lokalizaci nádoru, věku dítěte a histologickém typu nádoru. Často je nádor asymptomatický a prvním příznakem je hmatná/viditelná nádorová masa. Lokální příznaky jsou obvykle z útlaku okolních struktur a zásadní je lokalizace nádoru (obstrukce močových cest, obstrukce, nebo kašel, dyspnea, lokální bolest). Systémové příznaky (teploty, hubnutí, únava, pocení atd.) jsou u GCT vzácné. Někdy se mohou GCT projevit paraneoplastickými příznaky (např. gynekomastie u testikulárních GCT).

Diagnostika a staging

Důležitá je osobní anamnéza, především u adolescentních pacientů – průběh puberty, u dívek menarche a nepravidelnosti menstruačního cyklu. U obou pohlaví je zásadní hodnocení pubertálního vývoje dle Tannerovy škály a hormonální profil. Zobrazovací vyšetření (ultrazvuk, CT/MRI) slouží k zobrazení primární lokalizace nádoru, jeho velikosti, charakteru (cystický, solidní, přítomnost kalcifikací atd.) a vztahu k okolním strukturám – viz obr. č. 21. Jsou zásadní při plánování léčebného postupu. 18 FDG PET sken je důležitým vyšetřením při diseminaci nemoci. Zásadní roli má při přítomnosti reziduální nemoci po systémové chemoterapii k detekci vitální nádorové tkáně a jejím odlišení od fibrotického tkaniva a vyzrálých složek.

Obr. č. 21 GCT různých lokalizací na zobrazovacích vyšetřeních



Část germinálních nádorů produkuje nádorové markery – α -fetoprotein (AFP) a β -podjednotku choriového gonadotropínu (HCG). Jejich iniciační hladiny a monitoring v průběhu léčby mají prognostický význam. Mezi další (nespecifické) markery patří sérová hladina LDH (laktátdehydrogenázy), která koreluje s objemem nádorové masy.

V případě podezření na poruchy sexuální diferenciaci a různé formy gonadální dysgeneze je indikováno genetické vyšetření, karyotyp a SRY.

Základní principy léčby

Chirurgická kompletní resekce nádoru je u zralých teratomů kurativní. U ostatních typů GCT je kompletní resekce zásadní. U gonadální lokalizace je konzervativní přístup šetřící fertilitu (unilaterální salpingo-oophorektomie nebo unilaterální orchiektomie inguinální cestou) standardem.

V případě iniciačně inoperabilního nádoru je indikována oddálená operace po předchozí neoadjuvantní chemoterapii. U sakrokokcygeální lokalizace je vždy součástí operace resekce kostrče. U testikulárních nádorů není u dětí indikována disekce retroperitoneálních uzlin ani v případě jejich postižení. U přetrvávající reziduální masy po ukončení chemoterapie je indikována resekce rezidua nádoru vždy, bez ohledu na hladiny nádorových markerů.

Systémová chemoterapie má v léčbě GCT zásadní roli. Délka a intenzita chemoterapie závisí od individuální míry rizika.

Radioterapie není součástí standardní léčby první ani druhé linie, může být použita v paliativní indikaci.

Prognóza

Germinální nádory patří mezi kurabilní typy nádorů, prognóza se dramaticky zlepšila po zavedení režimu s cisplatinou. Lokalizovaný GCT má pětileté přežití více než 95 %, u pokročilé a metastatické nemoci pět let přežívá 80–90 % pacientů.

Sarkomy měkkých tkání

Sarkomy měkkých tkání (STS – soft tissue sarcomas) tvoří heterogenní skupinu nádorů vyrůstajících z primitivní mesenchymální tkáně. Představují 7 % ze všech dětských maligních nádorů. Histologický typ a primární lokalizace sarkomů jsou věkově specifické.

STS se dělí do dvou velkých skupin dle histologického typu:

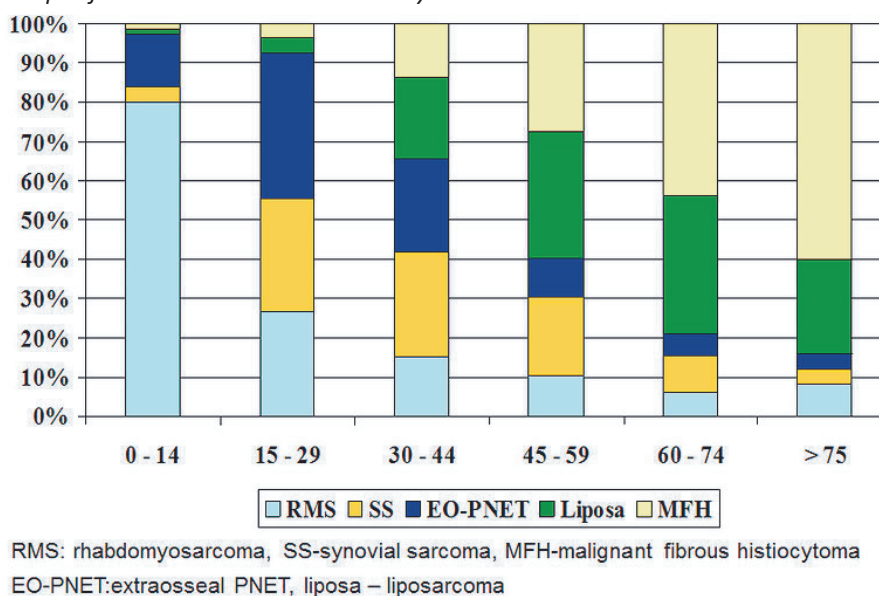
- Rhabdomyosarkomy,
- non – rhabdomyosarkomové STS (NRSTS).

Morfologicky je definováno více než 40 různých typů STS. Mohou vyrůstat kdekoli v těle a v kterémkoli věku.

Epidemiologie

Meziroční incidence sarkomů měkkých tkání u dětí je kolem 0,8 na 100 000 s mírnou převahou u chlapců. Nejčastějším a typickým pediatrickým STS je **rhabdomyosarkom**, představuje 50 až 60 % všech sarkomů u dětí 0–15 let s vrcholem výskytu mezi 2.–6. rokem věku. NRSTS tvoří pouze kolem 3 % všech sarkomů, v dětském věku je z NRSTS nejčastější synoviální sarkom, fibrosarkom nebo maligní nádor z obalů periferních nervů (peripheral nerve sheath tumor). NRSTS se vyskytují převážně v adolescentním věku. Distribuce histologický typů sarkomů je věkově specifická – viz obr. č. 22.

Obr. č. 22 Věkově specifická distribuce sarkomů měkkých tkání



Stejně tak je věkově specifická i lokalizace STS. Kojenci a batolata mají STS lokalizovány převážně v oblasti hlavy a krku (cca 40 % STS) nebo genitálu (vagína, paratestikulární lokalizace, prostata, močový měchýř). U adolescentů jsou STS lokalizovány převážně na končetinách (cca 20 % STS) a trupu (hrudní stěna, retroperitoneum).

Rizikové faktory

Přesné příčiny vzniku STS nejsou známy, výskyt je nejčastěji sporadický. Některé genetické syndromy mají zvýšené riziko vzniku sarkomů měkkých tkání (Gorlinův syndrom, Li Fraumeni syndrom, Beckwithův – Wiedemannův syndrom, neurofibromatóza typu I, mutace RB1, tuberosní skleróza a další).

Mezi faktory zevního prostředí, které mohou být asociovány se zvýšeným rizikem vzniku sarkomu cestou epigenetických změn, se řadí expozice radiačnímu záření, virové infekce (HIV, EBV) nebo expozice chemickým agens (arzén, PVC).

Screening a prevence

Screening se u sarkomů měkkých tkání neprovádí.

Klinický obraz

STS mohou být dlouho klinicky němé, bez jakýchkoliv potíží. Klinická prezentace záleží především od lokalizace nádoru, velikosti nádoru a rychlosti jeho růstu. Důležitý je i věk dítěte v čase diagnózy. Prvním příznakem je obvykle až viditelná většinou nebolestivá nádorová masa – viz obr. č. 23. Lokální problémy (bolest, začervenání, poruchy funkce a pohyblivosti) se objeví později.

Obr. č. 23 Klinické obrazy sarkomů měkkých tkání dle lokalizace



Systémové příznaky (teploty, hubnutí, celková únava, pocení) jsou méně časté.

Až 20 % pacientů má iniciálně příznaky z metastáz (kosti, kostní dřeň, plíce, lymfatické uzliny).

Diagnostika a staging

Diagnostický postup je stejný bez ohledu na histologický typ STS. Pacient s podezřením na STS by měl být neprodleně odeslán do specializovaného centra pro diagnostiku a léčbu STS.

Klinicky se vyšetřuje vždy kompletně svlečený pacient, primární nádor změříme ve 2 diametrech, hmatáme regionální lymfatické uzliny.

STS nemají specifický nádorový marker. Z laboratoří je standardem základní hematologické vyšetření, jaterní a renální testy a jako nespecifický marker pro objem nádorové masy se používá LDH. Součástí vyšetření je i aspirace a trepanobiopsie kostní dřeně.

Zobrazovací vyšetření (rentgen, ultrazvuk, CT/MRI) slouží k určení rozsahu onemocnění a počtu/ /lokalizaci případných metastáz. PET sken má u rhabdomyosarkomů senzitivitu až 83 %, specificitu až 97 %. Kromě vstupních vyšetření se využívá k posouzení odpovědi na chemoterapii a detekci progresu nebo relapsu. Scintigrafie skeletu verifikuje metastatické postižení kostí.

Nádorová tkáň a kostní dřeň je vyšetřena histopatologicky (morfologie, imunohistochemie, proliferační aktivita), nově především u pokročilých stadií i nádorové mikroprostředí a exprese PD-L1. Cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření je dnes již standardem, mnoho typů sarkomů má specifické chromozomální translokace, které jsou důležité pro přesnou diagnózu a monitoring minimální reziduální nemoci – viz tab. č. 1.

Tab. č. 1 Specifické translokace u sarkomů měkkých tkání dle histologických typů

Typ sarkomu	Translokace	Chimer. produkt	Prevalence
Alveolární RMS	t(2;13) (q35;q14)	PAX3-FKHR	60 – 80%
	t(1;13) (p36;q14)	PAX7-FKHR	10 – 20%
	t(X;2) (q13;q35)	PAX3-AFX	vzácně
Desmoplastický SRCT	t(11;22) (p13;q12)	EWS-WT1	>90%
PNET/ ES	t(11;22) (q24; q12)	EWS-FLI1	85 -95%
	t(21;22) (q22; q12)	EWS-ERG	5 – 10%
	t(7;22) (p22; q12)	EWS-ETV1	vzácně
Synoviální sarkom	t(X;18) (p11;q11)	SYT-SSX1	65%
		SYT-SSX2	35%
Alveolar softpart sarkom	t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TFE3	>90%
Clear cell sarkom	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1	> 90%
	t(2;22) (q32;q12)	EWS-CREB1	vzácně
Infantilní fibrosarkom	t(12;15)	ETV6-NTRK3	80 -90%
Myxoidní liposarkom	t(12;16)(q13;q12)	TLS-CHOP	95%
	t(12;22)(q13;q12)	EWS-CHOP	vzácně

Základní principy léčby

Léčba sarkomů je multidisciplinární a multioborová. Chirurgická resekce je metodou volby a je kurativní u lokalizovaných sarkomů nízkého stupně malignity. Pro sarkomy vysokého stupně malignity (což jsou prakticky všechny pediatrické typy sarkomů) je hlavním cílem chirurgie radikální resekce s volnými okraji (tj. bez nádorové tkáně) 1 cm. R0 resekce je cílem, ovšem ne za cenu mutilace. Pokud je sarkom radikálně neresekovatelný, je indikována iniciační biopsie a oddálená operace po neoadjuvantní chemoterapii.

Systémová chemoterapie je indikována u všech typů rhabdomyosarkomů bez ohledu na klinické stadium, liší se pouze intenzita a délka podávání chemoterapie.

NRSTS jsou méně chemosenzitivní, ale chemoterapie zlepšila celkové přežívání, proto je doporučena pro všechny pediatrické NRSTS.

Radioterapie je důležitou součástí lokální léčby sarkomů, speciálně pro IRS skupinu II s makroskopickým reziduem po operaci a IRS skupinu IV (metastatický STS). Doporučená dávka je u rhabdomyosarkomu 50 Gy a neměla by být menší než 40 Gy.

U relabovaných nebo rekurentních sarkomů je v rámci klinických studií, personalizované a experimentální léčby podávána biologická léčba dle nálezu a mutačního podpisu konkrétního nádoru (multikinázové inhibitory, mTOR inhibitory, NRTK mutované sarkomy atd.) a moderní imunoterapie (inhibitory kontrolních bodů imunity nebo vakcíny z dendritických buněk).

Prognóza

Pět let u pacientů po kompletní resekci (IRS skupina I) přežívá více jak 85 % pacientů, při makroskopickém reziduálním nádoru pouze 50 % pacientů. U metastatické nemoci je to méně než 20 % dětí.

Mezi faktory ovlivňující prognózu patří věk dítěte (nad 10 let je to nepříznivý faktor), histologický typ sarkomu, jeho lokalizace a rozsah nemoci (klinické stadium), velikost nádoru nad 5 cm a možnost radikální resekce.

Nádory kostí

Nádory kostí představují široké spektrum patologických lézí, které mohou být benigní nebo maligní. V této kapitole se nebudeme zabývat nenádorovými kostními procesy (vaskulárními, zánětlivými či pseudozánětlivými), i když je třeba brát je v potaz při diferenciálně diagnostické rozvaze.

Typy kostních nádorů, jejich lokalizace a charakter (osteolytické, osteosklerotické či smíšené) jsou věkově dependentní. Primární nádory kostí jsou šestým nejčastějším zhoubným onemocněním u dětí, představují kolem 5 % ze všech typů nádorů. U adolescentů jsou třetím nejčastějším nádorem. V dětské onkologii jsou nejčastější 2 typy kostních sarkomů – osteosarkom a Ewingův sarkom.

Kromě primárních nádorů kostí je skelet často místem metastatického šíření jiného typu nádoru (v dětském věku jsou kostní metastázy nejčastější u diseminovaného neuroblastomu, rhabdomyosarkomu nebo světlobuněčného sarkomu ledviny).

Osteosarkom

Osteosarkom je zhoubný sarkom kostí derivovaný z primitivního mesenchymu kosti, charakteristický je tvorbou kostní tkáně a osteoidu nádorovými buňkami. Osteosarkom představuje 5 % ze všech zhoubných nádorů u dětí pod 15 let.

80 % osteosarkomů je lokalizováno na končetinách na dlouhých kostech, často v blízkosti kloubu (cca 52 % distální femur, 20 % proximální tibie, 10 % proximální humerus). Nicméně osteosarkom může vyrůstat kdekoli včetně kostí pánve, ramene či mandibuly.

Epidemiologie

Osteosarkom se může vyskytnout v kterémkoliv věku, ale je vzácný u dětí pod 6 let. Nejvyšší incidence je v druhé dekádě života v období dospívání. V této věkové skupině (12–20 let) je čtvrtým nejčastějším nádorem a tvoří až 60 % kostních nádorů. O něco častější je u mužského pohlaví.

Rizikové faktory

Etiologie a patogeneze jsou obvykle neznámé a výskyt je sporadický. Pouze několik rizikových faktorů se dává do souvislosti se vznikem osteosarkomu – růstový spurt u adolescentů, benigní preexistující kostní nemoci (hereditární mnohočetné osteochondromy, fibrosní dysplasie, enchondromy...), u starších lidí Pagetova choroba. Z genetických faktorů je vysoké riziko vzniku osteosarkomu u Li-Fraumeniho syndromu, Wernerova syndromu, Bloomova syndromu, a především jako sekundární malignity u mutace RB1 genu. Genetická predispozice je příčinou asi u 10 % osteosarkomů. Z faktorů zevního prostředí je potvrzen vliv radiace (> 20 Gy), virová etiologie nebyla potvrzena. Asociace předchozího úrazu a vzniku osteosarkomu rovněž nebyla potvrzena.

Screening a prevence

Screening se u osteosarkomu neprovádí.

Klinický obraz

První příznaky osteosarkomu zůstávají obvykle nepoznány a nepozorovány. Mezi lokální příznaky patří nejčastěji popisovaná bolest v místě nádoru, iniciálně může být přerušovaná (tzv. on-off), výraznější je v noci, později se zvyrazňuje při pohybové aktivitě. Lokální zduření lze vypožorovat po několika týdnech bolestí. Později bolest a otok limitují pohyb a chůzi. Vzácně je prvním příznakem patologická zlomenina. Lymfadenopatie je přítomna jen vzácně. Dechové potíže (kašel, tachypnoe, dyspnoe) jsou příznakem metastatického postižení plic.

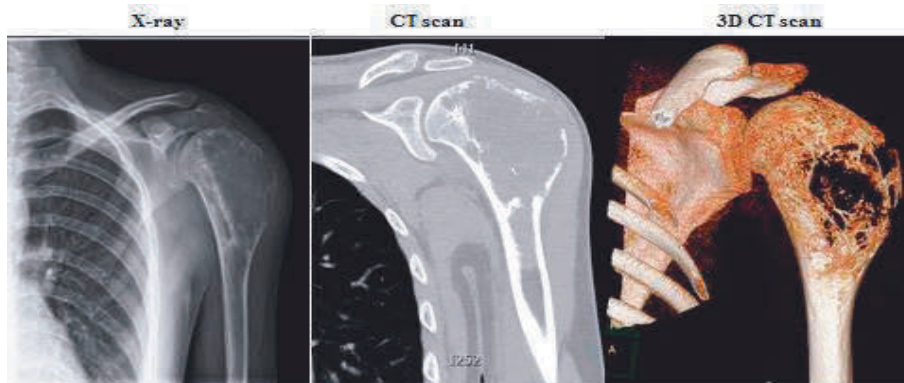
Systémové příznaky jsou u osteosarkomu vzácné a většinou nejsou přítomny, pokud ano, jsou příznakem diseminace.

Diagnostika a staging

Při klinickém vyšetření a lokalizaci na končetinách musí být vždy vyšetřeny obě končetiny a porovnána funkce a obvod obou končetin.

Na prostém rentgenovém snímku musí být popsána přesná lokalizace, ohraničení léze, typ kostní destrukce (osteolytická, sklerotická), přítomnost periostální reakce (tzv. Codmanův trojúhelník), měkkotkáňová složka nádoru a vztah k nejbližšímu kloubu. CT/MRI vyšetření prokáže detailní lokoregionální šíření nádoru a postižení měkkých tkání, což je zásadní při plánování operačního zákroku (obr. č. 24).

Obr. č. 24 Zobrazovací vyšetření osteosarkomu levého proximálního humeru



Scintigrafie skeletu má roli při určení stagingu – vyloučí vícečetné kostní léze a metastázy do skeletu. Histopatologické vyšetření vzorku nádoru by mělo proběhnout v onkologickém centru s dostatečnou zkušeností v diagnostice a léčbě muskuloskeletálních nádorů.

Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetření a výsledky laboratoře jsou zásadní pro klinický staging osteosarkomu. Všeobecně je osteosarkom dělen do dvou skupin – lokalizovaný a metastatický. Klasický TNM staging se u osteosarkomu nepoužívá.

Základní principy léčby

Na základě chemosenzitivity osteosarkomu, a ve snaze předejít amputaci končetiny je doporučen standardní postup u osteosarkomu: neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie – operace – adjuvantní chemoterapie

Hlavním cílem operace je bezpečné a kompletní odstranění nádoru. Radikální resekce nádoru (R0 resekce) je nevyhnutná pro dlouhodobé přežití. Typ a způsob operace závisí na lokalizaci a rozsahu nádoru. V zásadě jsou 2 chirurgické možnosti u nádorů lokalizovaných na končetinách – amputace nebo orgán záchovná operace (tzv. limb salvage). Limb salvage operace je standardním postupem u téměř 94 % pacientů s osteosarkomem. Nutný je zkušený a profesionální tým. Po radikální resekcí nádoru následuje rekonstrukční chirurgický proces.

Amputace je dnes nutná u asi 6 % pacientů. Je indikována v případě prorůstání nádoru nervově-cévním svazkem, přítomnosti patologické fraktury s poškozením cév a nervů a v paliativní indikaci při riziku masivního krvácení.

U pánevních osteosarkomů je radikální resekce obtížně proveditelná. Hemipelvektomie s rekonstrukcí může být indikována ve vybraných případech.

Systémová chemoterapie je založena na kombinaci několika léků (vysoce dávkovaný metotrexát, doxorubicin, cisplatina a ifosfamid). Všechny současné léčebné protokoly začínají neoadjuvantní chemoterapií a oddálená operace následuje po týdnu 10.

Histologická odpověď nádoru na chemoterapii (good responder > 90 % nekrosis, poor responder < 90 % nekrosis) je jedním z nejdůležitějších prediktivních faktorů určujících prognózu pacienta.

Radioterapie nehraje hlavní roli v léčbě osteosarkomu. Je indikována v případech, kdy není možná radikální resekce nádoru nebo k zmírnění bolesti a redukci rizika těžkého krvácení.

Biologická léčba u osteosarkomu není standardně doporučena, je stále součástí klinických studií a léčbou experimentální. Imunoterapie u rekurentních a refrakterních osteosarkomů probíhá v rámci experimentální léčby (vakcína z dendritických buněk) a klinických studií (anti PD-1 inhibitor avelumab) nebo ovlivněním nespecifické (vrozené) imunity se stimulací makrofágů u metastatických osteosarkomů podáváním mifamurtidu (muramyl tripeptid fosfatyletanolalemin).

Prognóza

Mezi klinické negativní prognostické faktory patří axiální lokalizace nádoru (pánev, lebka, páteř), velikost a objem nádoru, přítomnost patologické fraktury, věk nad 10 let a mužské pohlaví, prorůstání do měkkých tkání a přítomnost metastatické nemoci (plicní metastázy > kostní metastázy). Zásadní je odpověď nádoru na neoadjuvantní chemoterapii a počet nekrosis.

Pětileté přežití u lokalizovaného osteosarkomu je 66–70 %, u resekovatelných plicních metastáz je 55–65 %. Diseminovaný osteosarkom má velmi špatnou prognózu s pětiletým přežitím u méně než 10 % pacientů.

Ewingův sarkom / PNET nádory

Rodina Ewingova sarkomu je skupina nádorů neuroektodermálního původu, které vyrůstají z kostí nebo okolních měkkých tkání a mají společné biologické rysy.

Mezi hlavní typy nádorů PNET (primitivní neuroektodermální tumory) patří:

- Ewingův sarkom kosti (ES) – je nejčastějším představitelem PNET skupiny nádorů,

- extraoseální/extraskeletální Ewingův sarkom (EOS) vyrůstá z měkkých tkání kolem kostí,
- periferní primitivní neuroektodermální nádor (PPNET) může vyrůst z kostí nebo měkkých tkání. Pokud je lokalizován na hrudní stěně, je znám jako Askinův nádor.

ES je nejčastěji lokalizován v oblasti diafýzy dlouhých kostí (ve srovnání s osteosarkomem, který bývá lokalizován v oblasti epifýzy), výrazně častěji než osteosarkom (až 25 %) je primární lokalizací pánev a 4 % sarkomů jsou v oblasti hlavy a krku.

Epidemiologie Ewingův sarkom představuje 10–15 % primárních kostních nádorů a je druhým nejčastějším kostním sarkomem u dospívajících. Meziroční incidence je kolem 1,5–3/1 milion. Častěji jsou postiženi chlapci. Věková křivka incidence Ewingova sarkomu je bimodální – první vrchol je ve věku kolem 5 let a následně druhý vrchol v období dospívání.

Rizikové faktory Prakticky všechny Ewingovy sarkomy jsou sporadické bez známých etiologických rizikových faktorů. Nebyl potvrzen kauzální vliv faktorů zevního prostředí (radiace, expozice chemickým prvkům, dieta atd.) na vznik Ewingova sarkomu. Rovněž nebyl prokázán vliv hereditárních a genetických faktorů v etiopatogenezi tohoto nádoru. Familiární výskyt je raritní.

Screening a prevence U Ewingova sarkomu se screening neprovádí.

Klinický obraz Lokální příznaky závisí na primární lokalizaci a velikosti nádoru (obr. č. 25). Typickým lokálním příznakem je bolest, tzv. „on-off“ charakteru, lokální zduření a hmatná/viditelná nádorová masa, změny pohybového stereotypu, kulhání a porucha funkce postižené končetiny. Méně častá je patologická fraktura, při pánevní lokalizaci útlak okolních orgánů (střevo, močové cesty). Délka příznaků je obvykle několik měsíců (medián 4–6 měsíců). Systémové příznaky jsou na rozdíl od osteosarkomu časté – obvykle teploty nereagující na antibiotika, hubnutí, nechutenství, noční pocení a celková slabost. Paraneoplasticky mohou být zvýšeny parametry zánětu (FW, CRP) a LDH. Až 25 % pacientů má přítomny metastázy v čase diagnózy (plíce, skelet, kostní dřeň) s příznaky z metastáz (kašel, tachypnoe, trombocytopenie, bolesti kostí).

Obr. č. 25 Klinické příznaky Ewingova sarkomu

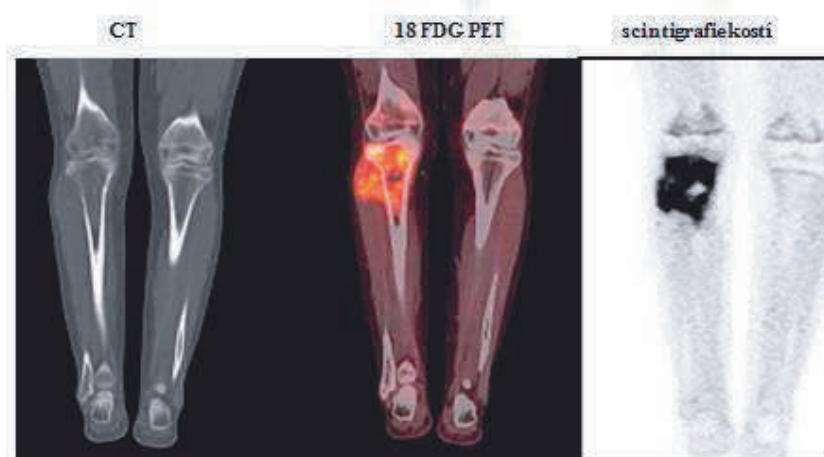


Diagnostika a staging V diagnostice je důležitá délka trvání příznaků (často několik měsíců).

Laboratorní vyšetření obvykle prokáže až stovkové hodnoty sedimentace erytrocytů, v krevním obraze je často anemie a/nebo trombocytopenie jako projev infiltrace kostní dřeně. Zvýšené jsou parametry zánětu (CRP). Vstupní sérová hladina laktátdehydrogenázy (LDH) má prognostický význam. Někdy může být zvýšena neuron-specifická enoláza (NSE). Součástí vstupního stagingu je i aspirace a trepanobiopsie kostní dřeně.

Ze zobrazovacích vyšetření je opět důležitý prostý rentgenový snímek, na kterém jsou typické smíšené lyticko-sklerotické změny v oblasti diafýzy dlouhých kostí, subperiostální reakce mající charakter cibulových slupek. Vždy je nutné, aby na snímku byl zobrazen i nejbližší kloub. CT/MRI vyšetření prokážou přesný rozsah léze, šíření ve dřeňové dutině kosti, měkkotkáňové poškození a vztah k cévně-nervovému svazku. 18 FDG PET sken je standardní součástí vstupního stagingu a aktivita na PET skenu může predikovat odpověď na chemoterapii a prognózu pacienta. Scintigrafie skeletu detekuje polyostotickou chorobu a kostní metastázy – viz obr. č. 26.

Obr. č. 26 Ewingův sarkom proximální tibie na zobrazovacích vyšetřeních



Diagnózu definitivně určí histopatologické vyšetření (morfologické, imunohistochemické).

Výsledek cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření potvrdí translokace specifické pro Ewingův sarkom (jsou pozitivní v 90–95 % případů), t(11;22)(q24;q12) EWS FLI1a t(21;22)(q22;q12) EWS FLI2. Tyto vyšetření se provádí nejen z nádoru, ale pokud jsou translokace pozitivní, tak i z kostní dřeně a periferní krve na sledování efektu léčby a monitoring minimální reziduální nemoci.

Na základě vstupních vyšetření jsou pacienti s Ewingovým sarkomem rozděleni do 3 skupin: lokalizovaná nemoc, lokálně pokročilá nemoc a metastatická choroba.

Základní principy léčby

Léčba Ewingova sarkomu vyžaduje multidisciplinární přístup a pacienti by měli být neprodleně odesláni do specializovaného centra pro muskuloskeletální nádory. Hlavním cílem léčby je eliminovat nádorovou masu, zabránit rekurenci nemoci a dle možností zachránit funkci postižené končetiny. Léčebný plán ovlivňuje lokalizace a klinické stadium (rozsah) nemoci.

Role chirurgické léčby je jednak diagnostická (otevřená biopsie nádoru) a terapeutická – radikální resekce primárního nádoru (lokální kontrola). Lokální kontrola Ewingova sarkomu je pro prognózu klíčová. Preferuje se radikální resekce, pokud je možná, před lokální radioterapií. Při končetinové lokalizaci je preferována končetinu zachovná operace. Indikace k amputaci jsou stejné jako u osteosarkomu, s výjimkou patologické fraktury, která dnes již není indikací k okamžité amputaci. Načasování radikální resekce je obvykle po 6 blocích neoadjuvantní chemoterapie.

Prognózu Ewingova sarkomu zlepšilo zavedení systémové chemoterapie. Po iniciální biopsii a stanovení diagnózy je zahájena předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie. Její výhodou je zmenšení objemu nádorové masy, eradikace případných mikrometastáz a zmenšení rizika patologické fraktury. Histologická odpověď na neoadjuvantní chemoterapii je klíčovým prediktivním a prognostickým faktorem. Intenzitu postoperační chemoterapie ovlivňuje histologická odpověď, přítomnost metastatické choroby a radikalita operace. U pacientů s metastatickou nemocí a vysoce rizikových pacientů je indikována vysoce dávkovaná chemoterapie s autologní transplantací periferních buněk hematopoiesy.

Radioterapie hraje důležitou roli v lokální kontrole Ewingova sarkomu. Může být použita v kombinaci s chemoterapií s kurativním záměrem nebo v paliaci na kontrolu bolesti nebo ozáření metastáz.

Prognóza

5 let přežívá u lokalizované nemoci 70 % pacientů, při plicní metastatické chorobě 30 %. Pacienti s masivní diseminací (kosti, kostní dřeň) mají prognózu velmi špatnou, 5 let se dožívá < 10 %.

Akutní myeloidní leukémie

Barbora Weinbergerová, Lukáš Semerád, Zuzana Nováková, Tomáš Kabut, Natálie Podstavková,

Jiří Mayer

Úvod

Akutní myeloidní leukémie (AML) je onemocnění charakteristické nádorovou transformací hematopoetické kmenové buňky a s ní spojenou ztrátou schopnosti buněčné diferenciaci. Nádorově transformované krvetvorné buňky, označované jako leukemické blasty, se v kostní dřeni nekontrolovaně množí, jejich kumulace utlačuje fyziologickou krvetvorbu a způsobuje následnou anémii, trombocytopenii a neutropenii. Klíčovým momentem v etiopatogenezi tohoto onemocnění se ukazuje kumulace mutací v genech krvetvorných kmenových buněk, které jsou důležité pro regulaci hematopoézy. Během posledního desetiletí byla popsána řada funkčních kategorií těchto genů: signální geny (*FLT3*, *KRAS*, *NRAS* a *KIT*); epigenetické geny (*ASXL1*, *DNMT3A*, *MLL*, *IDH1*, *IDH2*); gen nukleofosminu (*NPM1*); geny spliceosomového komplexu (*SRSF2*, *SF3B1*); geny komplexu kohezinu, myeloidní transkripční faktory (*RUNX1*, *CEBPA* a *GATA2*, *RUNX1-RUNX1T1*, *PML-RARA*, *MYH1-CBFB* fúze); a tumor supresorové geny (*WT1*, *TP53*).

Z epidemiologického hlediska se jedná o vzácné onemocnění, které tvoří pouze 2–4 % všech maligních nádorů. Incidence onemocnění je 2–3/100 000, zvyšuje se s věkem. Medián věku při diagnóze je 67 let, přičemž asi třetina nemocných je diagnostikována ve věku > 75 let [1].

Etiologie a patogeneze

Mezi rizikové faktory vzniku AML patří předchozí chronické onemocnění kostní dřene, které je spojené s nestabilitou genomu buněk. Jedná se o myelodysplastický syndrom, dále chronická myeloproliferativní onemocnění typu pravá polycytémie, primární myelofibróza a chronická myeloidní leukémie. AML, která vznikne na podkladě předchozího onemocnění kostní dřene, se označuje jako „**sekundární AML**“. Menší část případů AML souvisí s předchozí expozicí karcinogenům či ionizujícím záření. K nejnebezpečnějším karcinogenům patří alkylační cytostatika a inhibitory topoizomerázy II. Další skupinu nemocných s AML tak tvoří onkologičtí pacienti, kteří byli v minulosti léčeni cytostatiky nebo radioterapií pro jinou nádorovou chorobu. Tyto případy označujeme podle aktuální WHO klasifikace jako „**therapy-related AML**“. V souvislosti s rozvojem nových sekvenačních technik jsou stále častěji zaznamenávány případy **AML s vrozenou predispozicí** spojených s germinálními mutacemi [2]. AML bez prokázaného

předchozího hematologického onemocnění, onkologické léčby či vrozené predispozice se označuje jako „**primární (de novo) AML**“.

Klinické příznaky

Vznik choroby je často velmi rychlý a vyžaduje akutní léčebný zásah. Potíže nemocných jsou vyvolané útlakem fyziologické krevetvorby leukemickými blasty a v některých případech přítomností velkého počtu leukemických blastů v periferní krvi, tzv. hyperleukocytózou. Na začátku si nemocní nejčastěji stěžují na **únavu, nevýkonnost, námahovou dušnost, pocit vyčerpání**. Tyto příznaky jsou dominantně spojené s anémií. Při klinickém vyšetření nemocných je častým jevem **bledost kůže a sliznic**. Dalším příznakem bývají febrilie spojené s infekcí, nebo i bez zjevného fokusu infekce. Nejčastěji se jedná o **infekce v oblasti horních a dolních cest dýchacích**, zejména angínu a bronchopneumonii, které buď nereagují na antibiotika, nebo se opakují v krátkých intervalech po přeléčení antibiotiky. Infekce jsou spojeny s nízkým počtem neutrofilních granulocytů a poruchou buněčné imunity. Je tedy důležité, aby všichni nemocní s opakujícími se infekcemi, atypickým průběhem infekcí, či febriliemi bez zjevného fokusu infekce měli vyšetřen krevní obraz. Méně často jsou prvním příznakem AML krvácivé projevy. Zejména se jedná o kožní a slizniční krvácení, petechie, ekchymózy či epistaxe, spojené s těžkou trombocytopenií. Vzácněji se na krvácení podílí porucha koagulace. Výjimku tvoří specifický typ AML, **tzv. akutní promyelocytární leukémie, která je spojená s velmi těžkou trombocytopenií a vznikem diseminované intravaskulární koagulopatie**. Tento typ leukémie je spojen s vysokým rizikem krvácení, které může být i život ohrožující (např. krvácení do CNS). Další vzácnější projevy AML jsou hyperplázie dásní, kožní infiltráty či neurologické příznaky při postižení CNS.

Diagnostický postup

Podezření na AML je možno vyslovit již na základě **vyšetření krevního obrazu s mikroskopickým diferenciálním rozpočtem leukocytů**. Typický nález tvoří anémie a trombocytopenie různého stupně, počet leukocytů není rozhodující. AML může být spojena s leukopenií, ale i extrémní leukocytózou. Pro diagnózu AML je **charakteristická přítomnost blastů a tzv. „hiatus leucaemicus“** – nepřítomnost mladých vývojových stadií granulocytů v diferenciálním rozpočtu leukocytů. V případě nálezů blastů v periferní krvi či jiných významných odchylkách v krevním obraze následuje vyšetření kostní dřeně nejčastěji odebrané sternální punkcí. **V myelogramu je diagnostický nález $\geq 20\%$ nádorových blastů myeloidního původu** (Obrázek 1). **Myeloidní charakter blastů je potvrzen imunofenotypizačním vyšetřením**. Výjimku představují případy AML charakterizované přítomností t(15;17), t(8;21), inv(16),

nebo t(16;16), kde průkaz těchto klonálních cytogenetických změn již vede ke stanovení diagnózy AML bez nutnosti splnění početního kritéria blastů [2].

Pro stanovení prognózy onemocnění a určení vhodného markeru sledování **tzv. minimální zbytkové choroby (minimal residual disease, MRD)** v průběhu a po ukončení léčby jsou důležité techniky multiparametrické průtokové cytometrie, cytogenetické a molekulárně-genetické vyšetření kostní dřeně včetně tzv. sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS). Na základě těchto vyšetření jsou nemocní s AML kategorizováni do rizikových skupin. V praxi se nejčastěji používá kategorizace rizika podle ELN (European Leukemia Net) kritérií z roku 2017 [3]. Na základě charakteristiky AML a stanovení rizikové skupiny je možné určit prognózu onemocnění a zvolit optimální léčebnou strategii u jednotlivých nemocných.

Další vyšetření a informace nezbytné u pacientů s nově diagnostikovanou AML před zahájením léčby zahrnují:

Demografické údaje, osobní anamnézu včetně informací o předchozí expozici toxickým látkám, maligním onemocnění a jeho případné terapii, abúzus kouření, rodinnou anamnézu k určení případné myeloidní neoplázie se zárodečnou predispozicí, anamnézu krvácení k určení případné myeloidní neoplázie se zárodečnou predispozicí a trombocytopatií, performance status, zhodnocení komorbidit, biochemické vyšetření séra a moči, koagulační vyšetření, těhotenský test (u pacientek v reprodukčním věku), kryokonzervace oocytů a spermatu (pokud si přeje pacienta po důkladném zvážení rizika odkladu léčby), sérologické vyšetření hepatitidy A, B, C a HIV, RTG hrudníku, paranazálních dutin, OPG, 12svodové EKG, ECHO srdce, sonografie břicha, skrining fokusů infekce specialisty či jiné patologie – ORL, stomatologem, gynekologem u žen, lumbální punkce (při podezření na infiltraci CNS), případně další vyšetření v závislosti na klinickém stavu pacienta.

Léčba

Před zahájením léčby AML je důležité stanovit správnou léčebnou strategii. Je zřejmé, že dosud zdravý mladý pacient bude léčen jinak než 75letý pacient s četnými komorbiditami. Obecně nemocní mladší 65 let a nemocní mezi 65–74 let bez významných komorbidit v dobrém klinickém stavu jsou léčeni intenzivně s kurativním záměrem. U nemocných starších 60–65 let jsou klíčovými faktory určujícími volbu intenzivního nebo neintenzivního léčebného postupu: performance status, komorbidit a cytogeneticko-molekulární ELN riziko. Navíc existuje řada prediktivních modelů napomáhajících rozhodnutí pro volbu léčebné strategie [4].

Intenzivní léčba

Intenzivní léčba má dvě fáze – indukční a postremisní. Cílem **indukční fáze** je intenzivní chemoterapií dosáhnout aplázie kostní dřeně a poté regenerace pouze fyziologické krvetvorby. Indukční léčba je úspěšná, pokud v kontrolním myelogramu po regeneraci krvetvorby prokážeme < 5 % blastů. Standardní indukční terapií je 3denní intravenózní aplikace **antracyklinů** (daunorubicinu, event. idarubicinu nebo mitoxantronu) v kombinaci se 7denní kontinuální intravenózní infúzí **cytarabinu** (100–200 mg/m²/den), **tzv. režim „3+7“**. V případě FLT3 mutované AML se standardní indukční chemoterapie kombinuje s **FLT3 inhibítorem – midostaurinem**, v případě CD33 pozitivní AML v příznivé a střední cytogenetické skupině je léčba kombinována s **humanizovanou anti-CD33 monoklonální protilátkou konjugovanou s cytotoxickým kalicheamicinem – gemtuzumab ozogamycinem** [5, 6]. Tyto léky zlepšují výsledky léčby AML. Úspěšnost navození kompletní remise po podání jednoho nebo dvou cyklů indukční terapie se pohybuje mezi 60–80 %. Pokud je dosaženo kompletní remise, následuje postremisní léčba. V opačném případě, pokud trvá aktivita choroby i po dvou cyklech indukční terapie, se jedná o **tzv. primárně refrakterní AML** a je možno pokusit se navodit kompletní remisi **tzv. záchranným (salvage) režimem** založeným na vysokých dávkách cytarabinu (1–2 g/m²/den). Navíc u FLT3 pozitivních refrakterních/relabujících AML je možné použít nově registrovaný **FLT3 inhibitor – gilteritinib**. Pro pacienty s primárně refrakterní AML však představuje jedinou léčbu s kurativním potenciálem alogenní transplantace krvetvorných buněk (human stem cell transplantation, HSCT). V případě nedosažení alespoň parciální remise onemocnění po záchranném režimu jsou další možnosti intenzivní léčby v podstatě vyčerpány a pacienty je možno léčit v rámci klinického hodnocení nových léčiv, či standardně dostupnou paliativní léčbou. Léčbou by mělo být dosaženo tzv. kompletní remise nemoci (méně jak 5 % blastů v kostní dřeni, restitucí krevního obrazu a nepřítomností extramedulárního postižení; ideálně s dosažením negativy MRD) [3].

Indukcí navozená kompletní remise by nebyla dlouhodobě udržitelná bez **postremisní léčby**. Nemocní spadající do **příznivé prognostické skupiny** dle ELN 2017 jsou léčeni v rámci postremisní léčby konzolidační chemoterapií bez alogenní transplantace krvetvorných buněk. Standard konzolidační chemoterapie představuje podání **2–4 cyklů vysokodávkovaného cytarabinu (1–3 g/m²/den)**. Stejně jako v případě indukční chemoterapie se také konzolidační léčba kombinuje s midostaurinem u FLT3 pozitivní AML a s gemtuzumab ozogamycinem v případě CD33 pozitivní AML [5, 6]. Alogenní transplantace krvetvorných buněk u příznivé skupiny nemocných je rezervována pro případ relapsu choroby, či při trvalé pozitivitě minimální zbytkové choroby po ukončení postremisní léčby. **Alogenní transplantace krvetvorných buněk je v rámci první linie vždy zvažována u nemocných v nepříznivé a střední rizikové skupině dle ELN 2017, dále v případě tzv. hyperleukocytární AML, kdy počet leukocytů**

přesahuje při stanovení diagnózy $100 \times 10^9/l$. Alogenní transplantace krvetvorných buněk je v současnosti nejúčinnější léčebná metoda, která je však spojena s cca 30 % peritransplantační mortalitou. V ČR je indikována pro nemocné v dobrém klinickém stavu ve věku do cca 65 let. Možnost použití méně toxických přípravných režimů s redukovanou intenzitou zlepšilo výsledky transplantací zejména u starších nemocných.

Léčba relapsu AML závisí na věku pacienta v době relapsu, trvání první kompletní remise, cytogenetickém nález, předchozí léčbě. U relabujících nemocných bez předchozí alogenní HSCT s léčebnou odpovědí po záchranné léčbě (včetně použití gilteritinibu u FLT3 mutované AML) by měla být následně provedena alogenní HSCT. Prognóza relabovaných pacientů po alogenní HSCT je velmi nepříznivá.

Dřeňová aplázie navozená chemoterapií je spojena s **extrémním rizikem vzniku oportunních infekcí** (Obrázek 2). Účinná antimikrobiální profylaxe a časná diagnostika a léčba oportunních infekcí má tak velký význam pro úspěšnost intenzivní chemoterapie a transplantace krvetvorby u pacientů s AML. Není nezajímavé, že zásadní zlepšení přežití nemocných s AML v posledních 25 letech nepřinesla nová cytostatika, nýbrž nová antimikrobiální léčiva, zejména potentní antimykotika.

Infekční profylaxe a podpůrná terapie

- Profylaxe pneumocystové pneumonie (sulfametoxazol/trimetoprim)
- Profylaxe mykotických infekcí (posakonazol nebo flukonazol)
- Substituce imunoglobulinů (0,4 g/kg i.v.) při infekční komplikaci a současné koncentraci IgG < 5 g/l

Důležitou součástí léčby je rovněž substituce transfúzními přípravky a krevními deriváty. Specifickou péči vyžadují nemocní s hyperleukocytární AML, která je spojena s projevy syndromu leukostázy. Tento život ohrožující stav vzniká většinou až při leukocytóze $> 100 \times 10^9/l$ a je nutno jej urgentně řešit léčebnou leukaferézou.

Paliativní léčba

Pro polymorbidní nemocné a nemocné starší 70 let je intenzivní léčba nepřípustně toxická, proto jsou tito nemocní léčeni paliativní chemoterapií, či pouze symptomaticky. Případně je v každém případě zvažována léčba v rámci klinického hodnocení nových léčiv. Zlatým standardem paliativní chemoterapie jsou **azacytidin nebo nízkodávkovaný cytarabin**. Cílem paliativní léčby je udržení dobré kvality života nemocných v domácím prostředí a v některých případech i prodloužení přežití.

Nové léky u AML

V posledních letech se pro léčbu AML objevila řada nových léků s potenciálem dosažení vyšší četnosti léčebných odpovědí a prodloužení přežití pacientů. Vedle již zmíněného midostaurinu, gilteritinibu a gemtuzumab ozogamycinu představuje velmi nadějný lék s potenciálem zlepšení přežívání pacientů s AML BCL-2 inhibitor venetoclax, který však zatím nemá pro léčbu AML registraci v ČR. Dalšími novými léky pro léčbu AML jsou CPX-351 – liposomálně enkapsulovaná fixní kombinace cytarabinu a daunorubicinu; glasdegib – inhibitor „hedgehog dráhy“; ivosidenib – inhibitor IDH1 (isocitrátdehydrogenázy 1); enasidenib – inhibitor IDH2.

Postižení CNS

Postižení CNS se u pacientů s de novo AML vyskytuje pod 5 %. V léčbě se používá i. t. aplikace cytarabinu 2–3× týdně společně s dexamethasonem do vymizení blastů v likvoru a následně ještě 3 dávky ve stejném složení. U nemocných s recidivou AML v CNS je doporučena radioterapie krania eventuálně v kombinaci s i. t. aplikací cytarabinu.

Myeloidní sarkom

Myeloidní sarkom (extramedulární myeloidní tumor) může předcházet AML, může se vyskytovat současně s de novo AML anebo může jít o blastickou transformaci MDS/MPN. Myeloidní sarkom by měl být léčen jako AML s případným následným „involved field“ ozářením místa postižení.

Prognóza

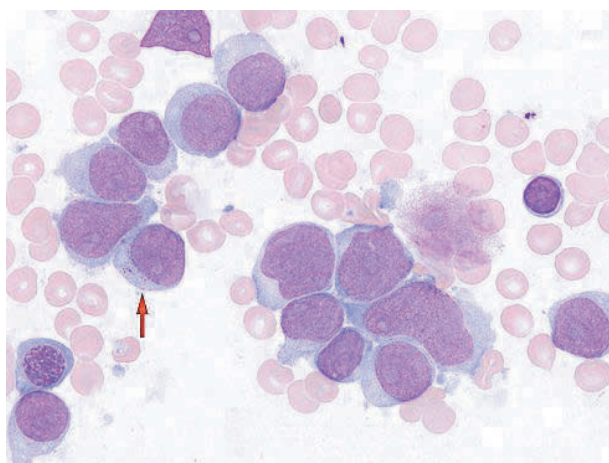
Prognóza pacientů s AML je velmi závažná. Obecně je dána typem cytogenetické a molekulárně genetické abnormality a věkem pacienta. Nejlepší prognózu má akutní promyelocytární leukémie spojená s translokací chromozomů 15 a 17 a přítomností fúzního genu *PML/RARA*, 5leté přežití je zde dosaženo až u 95 % nemocných. U ostatních typů AML mají relativně dobrou prognózu nemocní s translokací chromozomů 8 a 21 a přítomností fúzního genu *RUNX1-RUNX1T1* a s inverzí chromozomu 16 a přítomností fúzního genu *CBFb/MYH*, zde je dosahováno 5letého přežití cca u 50–60 % nemocných. Naopak velmi špatnou prognózu a 5leté přežití kolem 10 % mají nemocní s komplexními změnami karyotypu. Špatnou prognózu mají také nemocní se sekundární AML a AML spojenou s předchozí protinádorovou léčbou [4, 5]. Potenciál zlepšení přežití pacientů s AML představuje právě nová cílená léčba.

Literatura

1. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 2019;17:721–749.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
3. Döhner H, Estey EH, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-447.
4. Sustkova Z, Semerad L, Weinbergerova B, Mayer J. How to select older patients with acute myeloid leukemia fit for intensive treatment? *Hematol Oncol.* 2020. doi: 10.1002/hon.2798.
5. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(11):1368-1398.
6. Doubek M., Mayer J. Léčebné postupy v hematologii 2020. Doporučení ČHS ČLS JEP. ISBN 978-80-270-8240-7.

Obrázky

Obr. č. 1 Myeloblasty u pacienta s akutní myeloidní leukémií NOS, bez maturace (červená šipka). Snímek MUDr. Libor Červínek, Ph.D.



Obr. č. 2 Invazivní zygomykóza s nekrózou patrového mukoperiostu u pacientky s akutní myeloidní leukémií po alogenní transplantaci krevetvorných buněk. Snímek z archivu IHOK LF MU a FN Brno



Akutní lymfoblastická leukémie dospělých

Štěpán Hrabovský, František Folber, Michael Doubek

Definice a epidemiologie

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je vysoce agresivní maligní lymfoproliferativní onemocnění kostní dřeně typické pro dětský věk s relativně nízkým výskytem v dospělé populaci. Incidence u dospělých v České republice činí 1,2 případu na 100 000 obyvatel. ALL tvoří asi 20 % všech akutních leukemií. Incidence klesá s věkem u adolescentů a mladých dospělých, druhý vrchol výskytu přichází u nemocných ve věku nad 50 let. Lehce převažují muži nad ženami (1,4:1).

Příznaky

Klinické příznaky pacientů bývají většinou značně nespecifické, podobně jako u jiných leukemií. Nejčastějšími potížemi jsou slabost, únava a dušnost z anémie, kožní a slizniční krvácení při těžké trombocytopenii, recidivující infekty špatně reagující na antibiotika, bolesti břicha, zvětšené lymfatické uzliny či bolesti svalů a kloubů. Mohou se objevit příznaky z postižení jiných orgánů – hepatomegalie, splenomegalie, mediastinální tumor, infiltrace centrálního nervového systému nebo kůže.

Etiopatogeneze

ALL vzniká bez zjevné příčiny. Výjimku tvoří některé dědičné choroby, například Downův syndrom, Fanconiho anémie a neurofibromatóza, kde je incidence ALL vyšší. Druhým případem jsou u nás vzácné lymfomy a leukemie způsobené virem Epstein-Barr (EBV) a lidským T-lymfotropním virem typu I (HTLV I), které se vyskytují endemicky v Africe a východní Asii.

Akutní lymfoblastická leukemie vzniká maligní transformací kmenové hematopoetické buňky lymfoidní řady, která v určité fázi vývoje zastavuje svoji diferenciaci a pokračuje v proliferaci nezralého prekursoru.

Diagnostika

V periferní krvi obvykle nacházíme anémii, trombocytopenii a leukocytózu. Diferenciální rozpočet leukocytů odhalí lymfoblasty. Není však výjimkou nález normálního počtu všech krvinek, samotné leukocytózy nebo i pancytopenie. Vyšetření kostní dřeně prokáže infiltraci lymfoblasty.

Imunofenotypizační vyšetření (flowcytometrie) je schopné velmi rychle (v řádu hodin) stanovit definitivní diagnózu a fenotyp blastů.

Cytogenetické vyšetření odhalí asi u 3/4 pacientů nějakou patologickou aberaci. Negativní prognostický význam mají u dospělých zejména filadelfský (Ph) chromosom s translokací $t(9;22)$ a změny genu *MLL* na 11. chromosomu. Metody molekulární genetiky umožňují odhalit tyto i jiné změny s daleko vyšší citlivostí. Jejich dalším přínosem je využití pro sledování minimální zbytkové nemoci pomocí specifických přestaveb genů pro gamaglobuliny (IgH) a receptor T lymfocytů (TCR).

Diferenciální diagnóza

V úvodu vyšetřování je na místě diferenciální diagnostika febrilií, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, krvácivých stavů a dalších nespecifických příznaků akutní leukemie. Morfologické a imunofenotypizační vyšetření periferní krve a kostní dřeně však diagnózu leukemie stanoví rychle a spolehlivě.

Rozpaky přicházejí v případech hraničních stavů mezi podobnými onemocněními:

Lymfoblastický lymfom (častěji z T lymfoblastů, T-LBL) patří mezi vysoce agresivní nonhodgkinské lymfomy. Diagnóza je stanovena z histologie lymfatické uzliny, počet blastů v kostní dřeni nedosahuje 20 %.

Burkittův lymfom/leukemie (BL, dříve zralá B-ALL) rovněž patří mezi lymfomy. Diagnostika spočívá v histologickém nebo imunofenotypizačním vyšetření kostní dřeně a lymfatické uzliny.

Lymfoblastický zvrát chronické myeloidní leukemie (CML, CML-BC) můžeme rozpoznat z historie onemocnění a rychlosti rozvoje potíží.

Akutní bifenotypická leukemie, akutní myeloidní leukemie a jiné leukemie musí splnit platná diagnostická kritéria, při nejasnostech nejvíce pomůže podrobné imunofenotypizační vyšetření.

Principy moderní léčby ALL dospělých

ALL dospělých je v současnosti léčena moderními protokoly inspirovanými pediatrickými režimy. Protokoly jsou založené na kombinacích řady chemoterapeutik, kortikoidů a v současnosti i nových biologických léčiv (viz níže). Po indukčních cyklech terapie následují cykly konsolidační. Léčba ALL, není-li prováděna alogenní transplantace krvetvorby, by měla trvat alespoň 2 roky. Jen to zajišťuje snížení výskytu relapsů a trvalou eradikaci minimální zbytkové nemoci (MRN), detekované molekulárně biologickými metodami, která je v současnosti považována za nejsilnější prognostický faktor onemocnění (Šálek et al., Červená kniha České hematologické společnosti JEP, 2020).

Nová léčiva pro ALL

Do léčebných režimů ALL se stále častěji dostávají tzv. cílené léky, k nimž se řadí monoklonální protilátky a jejich konjugáty (například blinatumomab nebo inotuzumab), inhibitory kináz (TKI: imatinib, dasatinib, ponatinib – používané v léčbě Ph pozitivní ALL) či zcela nové postupy adoptivní imunity založené na genetické manipulaci pacientových T-lymfocytů (CAR T-lymfocyty, T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem) – viz obrázek 1. Léčba cílenými léky má navíc oproti léčbě standardními cytostatiky zpravidla nižší toxicitu.

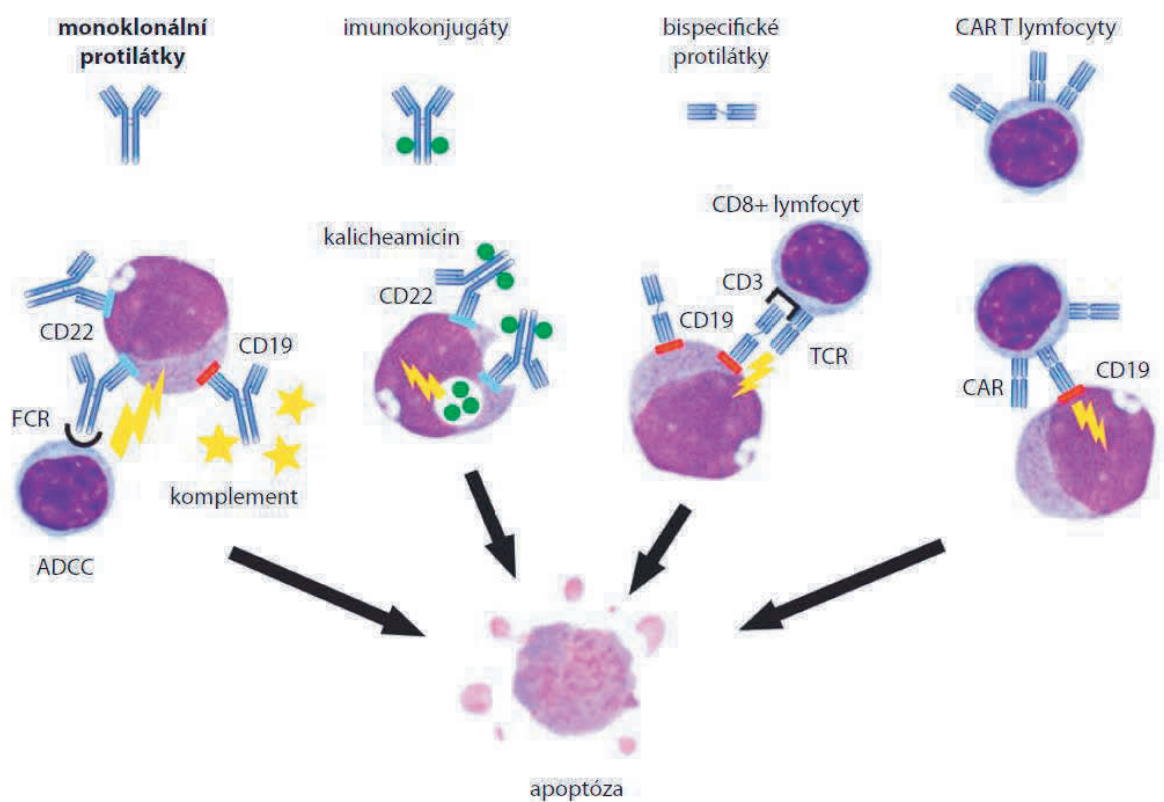
Nedořešené otázky

Z pacientů ve věku 18–55 let dosáhne po indukci kompletní remise asi 90 %, ale jen 55 % se dožívá 5 let od stanovení diagnózy. Nemocní ve věkové skupině 55–70 let dosahují při léčbě chemoterapeutickými režimy 3letého celkového přežití 30 %. Pacienti léčení paliativně mají velmi špatnou prognózu a celkové přežití v řádu týdnů až několika málo měsíců.

Relapsy ALL jsou hlavní příčinou rozdílu mezi relativně vysokým procentem iniciálně dosažených kompletních remisí a nižším procentem dlouhodobě přežívajících dospělých pacientů. Nové léky (viz výše) sice léčbu ALL zlepšují, ale celkové výsledky ještě stále nejsou uspokojivé. Část těchto nemocných nadále profituje z alogenní transplantace krvetvorby. Ta je v případě relapsu ALL dospělých stále považována za jedinou léčebnou modalitu s kurativním potenciálem (i když ji v některých indikacích budou nahrazovat CAR T-lymfocyty).

Většina nových léčiv, které jsme zmínili, je určena pro léčbu ALL z B buněk. Bohužel pacientům s T ALL lze většinou stále nabídnout jen standardní léčbu a alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Výzkum léčby toho podtypu ALL zaostává, což je dáno především nižším výskytem ve srovnání s ALL z B řady.

Obr. č. 1 Typy imunoterapie ALL. B-ALL – akutní lymfoblastická leukemie vycházející z prekurzorových buněk B lymfoidní řady, ADCC – na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita, FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab, TCR – receptory T buňky, CAR – chimerický antigenní receptor. Podle: Hrabovský a kol. 2019.



Chronická lymfocytární leukémie

Anna Panovská, Michael Doubek

Úvod

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je charakterizována akumulací CD5+ B-lymfocytů v lymfoidních tkáních, kostní dřeni a periferní krvi. Základním patofyziologickým defektem v CLL je rezistence patologických buněk k programované buněčné smrti, apoptóze.

CLL představuje nejčastější leukémii bělochů v dospělé populaci – incidence v České republice se pohybuje okolo 6 případů na 100 000 obyvatel za rok. CLL je onemocnění starších pacientů, incidence roste s věkem, medián věku při stanovení diagnózy se pohybuje mezi 65. až 72. rokem, jen zcela raritně postihuje osoby mladší 35 let.

Stanovení diagnózy CLL

Pro diagnózu CLL je dostačující vyšetření krevního obrazu s manuálním diferenciálním rozpočtem a průtoková cytometrie periferní krve, s typickým nálezem **více než $5 \times 10^9/l$ klonálních lymfocytů** typického fenotypu – CD5, CD19 a CD23. Expres povrchových imunoglobulinů i antigenu CD20, CD79b je nízká, antigen FMC7 zpravidla není exprimován.

Vyšetření kostní dřene či lymfatické uzliny tedy není k stanovení diagnózy nutné; vhodné je například v diferenciální diagnostice pancytopenie, při nejednoznačných nálezech či suspekci na agresivnější lymfoproliferaci.

Lymfom z malých lymfocytů (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) má identický imunofenotyp jako CLL. Jediným rozdílem od CLL je nesplnění kritéria periferní lymfocytózy. Aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace uvádí CLL a SLL jako společnou jednotku CLL/SLL.

V diferenciální diagnostice je nutno odlišit monoklonální lymfocytózu z B-lymfocytů (MBL), která je definována přítomností pro CLL typických klonálních B-lymfocytů **pod $5 \times 10^9/l$ a zároveň nepřítomnosti cytopenie, lymfadenopatie či splenomegalie**, dále je třeba odlišit prolymfocytární leukémii, leukemizovaný mantle cell či folikulární lymfom, vlasatobuněčnou leukémii.

Vyšetření u všech nemocných s nově diagnostikovanou CLL

U pacienta s nově zjištěnou chronickou lymfocytární leukémií cílíme **anamnézu** na přítomnost B-symptomů, obtíže způsobené útlakem uzlin, hepatosplenomegalií. Dále je vhodné pátrat po

přítomnosti lymfoproliferativních onemocnění v rodině. Při **fyzikálním vyšetření** je vhodné zaznamenat velikost uzlin – nutné je zaznamenat dvourozměrné zaměření, vyšetřujeme uzliny submandibulární, cervikální, supra a infra-klavikulární, axilární, inguinální, fermorální, uzliny Waldeyerova okruhu, dále případnou hepato/splenomegalii.

Z laboratorních vyšetření jsou klíčovými vyšetřeními – zhodnocení krevního obrazu s manuálním diferenciálním rozpočtem leukocytů a retikulocyty, vyšetření přímého a nepřímého antiglobulinového (Coombsova) testu, z biochemických nálezů periferní krve nesmíme opomenout LDH, β 2-mikroglobulin, kvantitativní vyšetření imunoglobulinů.

Již na základě fyzikálního vyšetření a krevního obrazu lze stanovit klinické stadium – u chronické lymfocytární leukémie využíváme skórovací systémy dle Raie či Bineta (tab. č. 1 a 2).

Tab. č. 1 Klinická stadia CLL – modifikovaná klasifikace podle Raie

	Modifikovaný Rai	Původní Rai	Medián OS [měsíce]
nízké riziko (LR)	pouze lymfocytóza	0	> 150
střední riziko (IR)	lymfocytóza, lymfadenopatie /splenomegalie /hepatomegalie	I–II	101 (I), 71 (II)
vysoké riziko (HR)	Hb < 110 g/l a/nebo plt < $100 \times 10^9/l$	III–IV	19

Tab. č. 2 – Klinická stadia CLL – modifikovaná klasifikace podle Bineta

	Binet		Medián OS [měsíce]
A	Hb ≥ 100 g/l a plt $\geq 100 \times 10^9/l$	0–2 postižené oblasti	nedosažen
B	Hb ≥ 100 g/l a plt $\geq 100 \times 10^9/l$	3 a více oblastí	84
C	Hb < 100 g/l a/nebo plt < $100 \times 10^9/l$	libovolný počet	24

Vyšetření prognostických faktorů CLL

CLL je onemocnění s velmi heterogenním průběhem. Ačkoliv medián celkového přežití (*overall survival*, OS) těchto pacientů se pohybuje kolem 10 let, individuální prognóza jednotlivých pacientů se může výrazně lišit, a to i u pacientů ve stejném klinickém stadiu dle Raie či Bineta.

K upřesnění individuální prognózy jednotlivých pacientů, eventuálně k predikci refrakterity na některé typy terapie nám slouží řada prognostických faktorů. Jejich vyšetření je proto významné zvláště

u mladších nemocných, u nichž je zvažována intenzivnější terapie, případně allogenní transplantace či zařazení do některých z klinických studií.

K prognostickým faktorům chronické lymfocytární leukémie řadíme tyto markery:

1. **Vyšetření genetických aberací fluorescenční in situ hybridizací (FISH) z periferní krve**, kdy cytogenetické léze detekujeme u 80 % nemocných. S nepříznivou prognózou CLL je spojena především delece 17p.
2. **Stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu** – nemutovaný IgVH (bez somatických hypermutací) je prognosticky zásadně horší.
3. Z genetických prognostických markerů, jimž je nyní na poli CLL věnována značná pozornost, je nutno zmínit především **mutace TP53 genu**, které jsou spojené s velice nepříznivým průběhem choroby.

Indikace k léčbě CLL

Léčba CLL není indikována u všech nemocných, pouze u pacientů s:

- **pokročilým onemocněním (stadium III podle Raiie nebo stadium C podle Bineta),**
- **středně pokročilým onemocněním (Rai I, II či Binet B)** – pouze při průkazu aktivity CLL (masivní lymfadenopatie, masivní splenomegalie, autoimunitní anémie nebo trombocytopenie, B symptomy).

Léčba CLL

Léčba pacientů s CLL by měla být **individuální** s přihlédnutím ke všem okolnostem aktuálního stavu nemocného, komorbiditám a samozřejmě přání pacienta. Vzhledem k tomu, že pouze klinický výzkum vede ke zlepšování výsledků léčby, měla by být každému vhodnému nemocnému s CLL **nabídnuta účast v některé z klinických studií** probíhajících v České republice.

Základem pro léčbu CLL bez delece 17p nebo bez defektu *TP53* genu je chemoimunoterapie – režimy **FCR** (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab), **BR** (bendamustin, rituximab), **Obi-Clb** (obinutuzumeb, chlorambucil).

V případě nemocných s defektem *TP53* či 17p delecí jsou indikovány nové cílené léky: **ibrutinib** (inhibitor signalizace B buněčného receptoru), **venetoklax** (inhibitor Bcl-2), **idealalisib** (inhibitor signalizace B buněčného receptoru). Tato léčiva jsou indikována rovněž u nemocných s relabovanou a refrakterní CLL.

V léčbě CLL hraje významnou roli rovněž podpůrná terapie (substituce imunoglobulinů; vakcinace – proti chřipce, SARS-CoV-2; transfuzní terapie).

Transformace CLL do jiné lymfoproliferace (Richterův syndrom, RS)

K transformaci do lymfoproliferace vyšší malignity (difuzní velkobuněčný B lymfom) či do Hodgkinovy nemoci může dojít u CLL zejména u pacientů s rezistencí na chemoimunoterapii a defekty *TP53* genu. Léčba transformace je svízelná, používají se především režimy pro léčbu lymfomů.

Sekundární malignity

U CLL je 2–5krát vyšší riziko vzniku sekundárních malignit. Časté jsou zejména kožní nádory, karcinom prostaty, plicní a kolorektální karcinom. Ve spolupráci s praktickým lékařem je vhodné provádět pravidelný onkologický screening: 1) vyšetření stolice na okultní krvácení, 2) kontroly PSA u mužů, 3) gynekologické vyšetření a mamografie u žen a 4) dermatologické vyšetření

Minimální reziduální nemoc

Díky novým účinným léčebným možnostem dochází u velké části nemocných k poklesu leukemických buněk pod hranici detekce běžnými metodami – přítomnost zbytkové leukemické populace, jež je definována jako MRN – minimální reziduální nemoc (*MRD = minimal residual disease*), může u některých pacientů být sledována pomocí moderních metod (vícebarevné průtokové cytometrie či CR) a slouží k upřesnění prognózy nemocných, odhadnutí doby do progresu. Vyšetření je proto vhodné u mladších pacientů léčených intenzivními režimy a při zvažování allogenní transplantace krvetvorby.

Literatura

Doubek, M. (ed.): *Chronická lymfocytární leukemie. Transf hematol dnes* 16 (suppl. 1), 2010: 120 s.

Doubek M, Mayer J, Obrtlíková P, et al. *Modern and conventional prognostic markers of chronic lymphocytic leukaemia in the everyday haematological practice. Eur J Haematol* 2011, 87: 130–137.

Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, et al. *Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. Blood* 2011, 117(6): 1817–1821.

Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. *Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol* 20 (suppl 4), 2009, iv102–iv104.

Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, et al. *Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. J Clin Pathol* 1998, 51: 364–369.

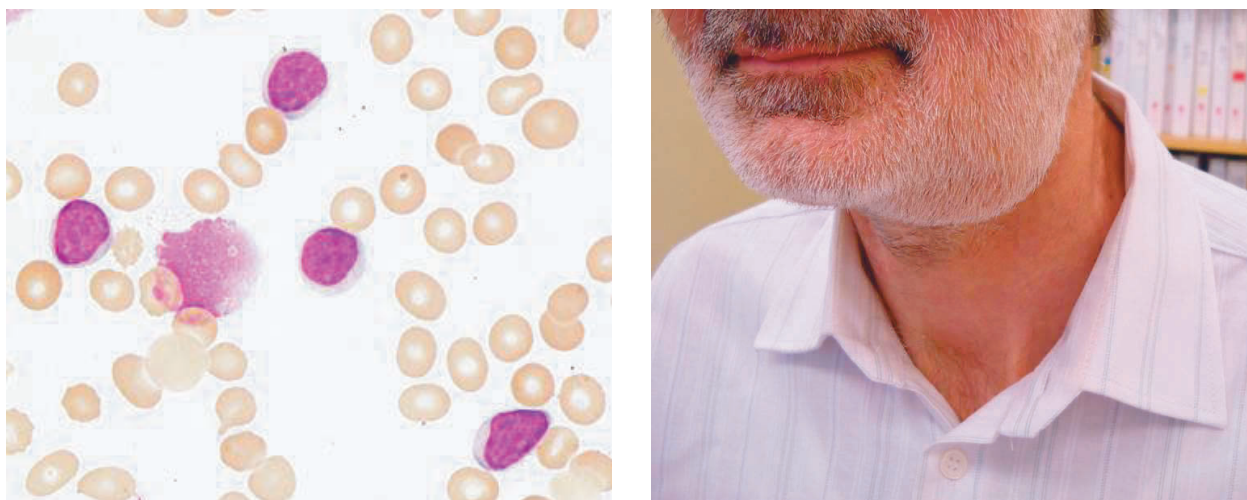
Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. Blood* 111, 2008: 5446–5456.

Panovská A, Brychtová Y, Mayer J, Doubek, M. *Chronická B-lymfocytární leukemie. Postgrad. Med* 2011, 13: 294–301.

Panovská A, Doubek M, Brychtová Y, Mayer J. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematological practice. Recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymph Myeloma Leukemia* 2010, 10(4): 297–300.

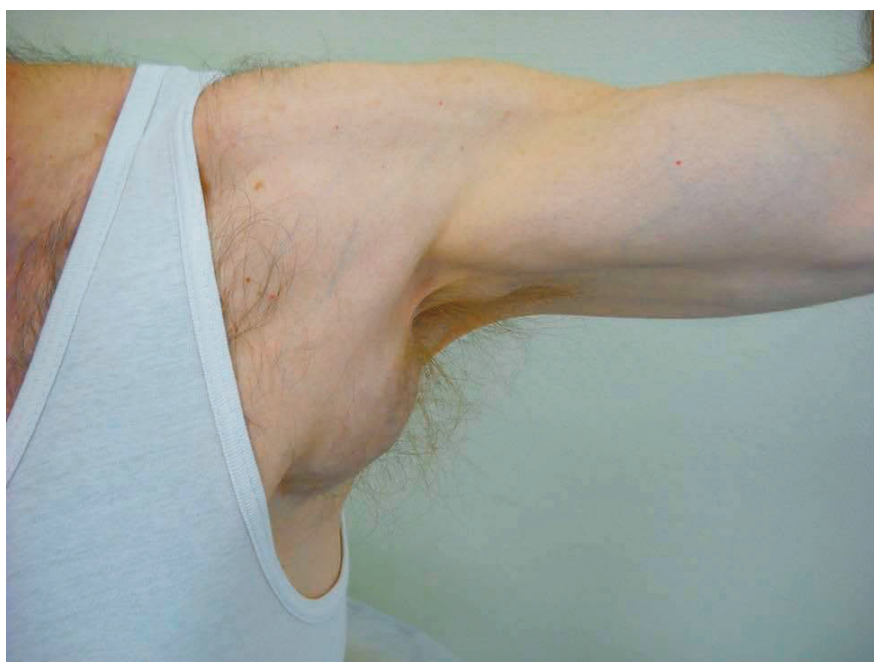
Obrázky

Obr. č. 1 Lymfocyty u CLL. Snímek MUDr. A. Buliková, Ph.D.



Obr. č. 2 Submandibulární uzliny u pacienta s CLL Snímek prof. MUDr. M. Doubek, Ph.D.

Obr. č. 3 Axilární uzliny u pacienta s CLL. Snímek prof. MUDr. M. Doubek, Ph.D.



Myelodysplastický syndrom

Libor Červínek, Michael Doubek

Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) je řazen mezi klonální onemocnění kostní dřeně. Onemocnění můžeme definovat jako maligní onemocnění kmenových buněk, charakterizované neúčelnou krvetvorbou s dysplaziemi v myeloidní řadě vedoucí k cytopenii v periferní krvi a u části pacientů progredující do akutní myeloidní leukémie. U MDS nacházíme **dysplazie v myeloidní linii** (granulocytární, erytroidní, megakaryocytární) v kostní dřeni.

Epidemiologie

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

Patofyziologie

Přesná patofyziologie MDS není dosud plně objasněna. Primární postižení se soustřeďuje na kmenové buňky v kostní dřeni. U nemocných s MDS jsou kmenové buňky prvotně poškozeny různým patogenním činitelem (toxin, záření, expozice mutagenu). Postižení kmenových buněk vede k aktivaci přirozené smrti buňky, tedy k apoptóze. Následně dochází ke kumulaci poruch genomu kmenové buňky. Tyto změny jsme u některých pacientů schopni detekovat jako postižení části chromosomu (např. delece 5 q, 20 q) či chybění celých chromosomů (chybění chromosomu 7, chybění chromosomu y). V počátku onemocnění je obvykle hyperplazie a dysplazie kostní dřeně, jež kontrastují s nízkým počtem krvinek v periferní krvi. V dalším průběhu onemocnění dochází k nárůstu nezralých buněk krvetvorby (blastů) v kostní dřeni a následně i v periferním krevním obraze.

Diagnostická vyšetření u MDS

1. Krevní testy

V periferní krvi nacházíme cytopenie (anémie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie).

2. Vyšetření kostní dřeně

Sternální punkce nebo trepanobiopsie prokazují abnormality vývojových stadií buněk krvetvorby v kostní dřeni (vyšetření tvaru buněk + cytochemie na metabolismus železa) a také umožňuje odběry k diagnostice chromosomálních odchylek (cytogenetika). Vyšetření umožňuje posoudit dysplazie jednotlivých linií a zjistit počet blastů (u MDS mohou být zmnoženy až do 20 % jaderných buněk dřeně).

Klasifikace onemocnění

Heterogenita MDS způsobuje, že průběh onemocnění se u jednotlivých pacientů značně odlišuje jak stran klinického obrazu, tak i stran prognózy nemoci. Mezinárodní prognostický skórovací systém IPSS posuzuje onemocnění podle agresivity nemoci a prognózy pacienta. Onemocnění je děleno podle WHO klasifikace (Světová zdravotnická organizace).

Vybrané jednotky klasifikace Světové zdravotnické organizace WHO:

Refrakterní cytopenie s unilineární dysplazií (RCUD). Podle typu postižení krevní řady v rámci této skupiny rozlišujeme tři následující podtypy: **refrakterní anémii, refrakterní neutropenii a refrakterní trombocytopenii.** Nejrozšířenějším podtypem je refrakterní anémie (RA), která patří do skupiny MDS nízkého rizika. Nemocní jsou léčeni podpůrně (vitaminy, erytropoetin), ale často jsou postupně odkázáni na krevní převody. Následně při známkách přetížení železem je indikována chelatační léčba.

Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS) se rovněž řadí do skupiny málo agresivních typů MDS a označení vychází z nálezu sideroblastů (typy červených krvinek), které obsahují granula železa kolem jádra (prstenčité sideroblasty). Ke zlepšení anémie opět mohou přispět vitaminy, léčba erytropoetinem nebo je nutné podávání transfuzí.

Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD). Do této skupiny MDS patří ti pacienti, u nichž je v krevním obraze přítomno snížení několika krevních řad (neutropenie, trombocytopenie, anémie). Tento typ je opět léčen podle převažujících změn v krevní obraze a potíží nemocného podpůrnou léčbou.

Refrakterní anémie s nadbytkem blastů (EB-1 a EB-2). Tato kategorie je rozdělena na dvě dílčí podskupiny, které se liší počtem blastů v kostní dřeni. Pacienti s podtypem RAEB-1 mají 5 až 9 % blastů v kostní dřeni a pacienti s RAEB-2 mají hodnoty blastů v kostní dřeni mezi 10 až 19 % blastů. K oběma podtypům musíme přistupovat jako k rizikové formě MDS. U mladších nemocných by měla být vždy zvážena indikace alogenní transplantace. Z dalších léčebných možností se nabízí léčba azacytidinem nebo chemoterapií.

MDS s izolovanou delecí 5q- (5q minus syndrom). Pacienti s 5q-syndromem mají refrakterní anémii, která vyžaduje podpůrnou péči. V současné době v léčbě tohoto typu MDS začíná být k dispozici léčba lenalidomidem.

Mezinárodní prognostický skórovací systém

Prognóza pacientů s MDS je určována podle počtu blastů v kostní dřeni a periferní krvi, podle počtu cytopenií a na základě cytogenetického vyšetření.

Léčebné možnosti u MDS

Léčbu pacientů s MDS je nutné vždy přísně individualizovat v závislosti na potížích nemocného, na stadiu onemocnění, věku nemocného, přidružených chorobách pacienta a na rizikosti onemocnění podle stanoveného IPSS. Je nutné zdůraznit, že vždy konečné slovo při rozhodnutí o druhu léčby má pacient, kterému musí být poskytnuty všechny dostupné informace a současně dán čas na zvážení nabídnutých léčebných možností.

Pacienti s nízkým a středním-1 rizikem MDS

Observace. Toto je možné pouze pro pacienty s mírnými změnami v krevním obraze zpravidla na počátku choroby, kdy není nutný žádný léčebný přístup.

Podpůrná léčba. Úkolem podpůrné léčby je především snížit nebo odstranit příznaky vyplývající z choroby a zlepšit tak kvalitu života pacienta. Podpůrná léčba však chorobu nemůže definitivně vyléčit. Součástí podpůrné léčby jsou převody červených krvinek a destiček, protiinfekční a chelatační léčba.

Transfuze červených krvinek

Podávání transfuzí se neřídí konkrétní hodnotou hladiny hemoglobinu, ale vždy klinickým stavem, věkem pacienta a přítomností přidružených chorob. Hladiny hemoglobinu, při kterých lékař indikuje podání transfuzí, se proto mohou u různých pacientů značně lišit.

Transfuze krevních destiček

Podávání krevních destiček je indikováno při krvácivých projevech pacienta s těžkou trombocytopenií. V některých případech jsou podávány krevní destičky podpůrně před plánovanými chirurgickými či stomatologickými výkony.

Protiinfekční léčba (antibiotická a antimykotická)

U pacientů, kteří mají snížené hodnoty leukocytů a neutrofilů, často dlouhodobě preventivně podáváme antibiotika a antimykotika. V případě rozvoje infekce je u pacientů s MDS zapotřebí razantní protiinfekční

terapie. U pacientů s MDS je vždy nutno pomýšlet na méně obvyklé původce infekcí a tímto směrem i upravit antiinfekční léčbu.

Chelatační léčba

Pacienti, kteří jsou závislí dlouhodobě na transfuzní léčbě, mohou být ohroženi rozvojem přetížení železem.

Imunomodulační terapie

Léčba lenalidomidem (Revlimid) se u MDS pacientů s izolovanou delecí 5q prokázala jako velmi účinná.

Pacienti se středním-2 rizikem a vysokým rizikem MDS

Pacienti ze skupiny s rizikem střední-2 a vysoce rizikové skupiny podle IPSS mají vyšší pravděpodobnost, že jejich onemocnění přejde do akutní leukémie. Z tohoto důvodu je u těchto pacientů hlavním léčebným cílem oddálení progresu choroby a zlepšení přežití nemocných.

Indukční chemoterapie

Indukční chemoterapie představuje intenzivní chemoterapii kombinací cytostatik, která jsou shodná s cytostatiky užívanými při léčbě akutních leukémií.

Nízkodávkovaná chemoterapie

Podávání nízkých dávek cytosinarabinosidu je alternativou léčby pacientů MDS s vyšším rizikem u starších pacientů nebo pro nemocné s přidruženými chorobami, kteří nejsou kandidáty alogenní transplantace.

Hypometylační látky

Léčba hypometylačními preparáty a inhibitory histon deacetylázy je novým trendem v terapii MDS, která je schopna ovlivňovat genové procesy podílející se na vzniku choroby. Z této léčebné skupiny je v současné době k dispozici preparát azacytidin (Vidaza), který se podává ve formě podkožní injekce jednou denně po dobu 7 dnů každé 4 týdny.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace krvetvorných buněk je indikována u nemocných mladších 60 (65) let věku v dobrém celkovém biologickém stavu, bez závažných přidružených chorob.

Ne-Hodgkinovy lymfomy

Juraj Ďuraš, Michal Kaščák, Milan Navrátil, Roman Hájek

Definice a etiopatogeneze

Maligní lymfomy jsou nádorová onemocnění vznikající z lymfatické tkáně, tedy z B- nebo T-lymfocytů anebo z NK buněk.

Historicky se dělí na samostatně vyčleňovaný Hodgkinův lymfom a skupinu **ne-Hodgkinových lymfomů** (NHL), která zahrnuje všechny ostatní klinické jednotky.

Incidence NHL v České republice je cca 14–15 případů na 100 000 obyvatel za rok. U většiny klinických jednotek incidence narůstá s věkem, až 2/3 pacientů jsou v době diagnózy starších 60 let.

Etiopatogeneze NHL není úplně objasněná. Obecně dochází k vzniku patologického klonu lymfoidních buněk schopných autonomní proliferace, které unikají apoptóze s následnou kumulací nádorových buněk v lymfatické tkáni uzlin, případně i extranodálně.

Určitou roli sehrávají pravděpodobně vrozené genetické faktory, častější výskyt NHL je pozorován u pacientů s autoimunitními chorobami, imunosupresí (vrozené poruchy imunity, imunosupresivní léčba, infekce HIV). V onkogenezi se dále mohou uplatňovat infekční agens – MALT lymfomy žaludku a okulárních adnex jsou asociovány s chronickou infekcí *Helicobacter pylori*, resp. *Chlamydia psittaci*, infekce *Epstein-Barrové virem* se vznikem některých agresivních lymfomů, častější výskyt maligních lymfomů byl pozorován i u pacientů s chronickou virovou hepatitidou C.

U některých nemocí bývá přítomná specifická chromozomální translokace zahrnující protoonkogeny (např. t(14;18) – gen *bcl-2* u folikulárního lymfomu, t(8;14) – gen *c-myc* u Burkittova lymfomu a t(11;14) – gen pro cyklin D1 u lymfomu z plášťových buněk). Na molekulární úrovni byly identifikovány mutace u celé řady dalších genů.

Klasifikace

Aktuálně platná klasifikace maligních lymfomů podle Světové zdravotnické organizace (**WHO**) z roku **2016** vychází z kombinace morfologického nálezu, imunofenotypu maligních buněk, rekurentních genetických změn a klinického obrazu.

Obecně dělíme onemocnění na skupinu prekursorových lymfoidních neoplázií (lymfoblastické leukémie/lymfomy), skupinu zralých B-lymfoproliferací a skupinu zralých T-lymfoproliferací. B-buněčné

lymfomy jsou daleko častější, představují až 85 % všech onemocnění. Zjednodušenou formu klasifikace s nejčastějšími klinickými jednotkami uvádí tabulka č. 1.

Z praktického hlediska je významné **dělení maligních lymfomů podle obvyklého klinického průběhu na níže agresivní (indolentní), agresivní a vysoce agresivní maligní lymfomy**. Neléčené indolentní onemocnění probíhá řádově několik let, u agresivních lymfomů měsíce, kdežto u vysoce agresivních lymfomů je medián přežití bez léčby pouze několik týdnů. V rámci každé klinické jednotky existuje ale určitá variabilita – viz tab. č. 1.

Tab. č. 1 WHO klasifikace 2016 lymfoidních malignit – zjednodušeně

Prekurzorové lymfoidní neoplázie	
Akutní B lymfoblastová leukémie/lymfom	
Akutní T lymfoblastová leukémie/lymfom	
Zralé B-buněčné neoplázie	Zralé T a NK-buněčné neoplázie
B chronická lymfatická leukémie/lymfom z malých lymfocytů	T-prolymfocytární leukémie
B-prolymfocytární leukémie	Extranodální NK T lymfom – nazální typ
Leukémie z vlasatých buněk	Enteropatický T-lymfom
Lymfom z buněk plášťové zóny (mantle cell lymfom)	Mycosis fungoides
Folikulární lymfom	Sézaryho syndrom
Difúzní velkobuněčný B lymfom	Periferní T-lymfom, blíže nespecifikovaný
Primární mediastinální B lymfom	Angioimunoblastický T-lymfom
Burkittův lymfom/leukémie	Anaplastický velkobuněčný lymfom ALK pozitivní
Extranodální lymfom z marginální zóny z MALT	Anaplastický velkobuněčný lymfom ALK negativní
Nodální lymfom z marginální zóny	další jednotky (zde neuvedené, vzácně se vyskytující nádory z T- a NK buněk)
Splenický lymfom marginální zóny	
Lymfoplazmocytární lymfom	
Mnohočetný myelom/plazmocytom	
další jednotky (zde neuvedené, vzácné nádory z B-buněk)	

Klinická manifestace a laboratorní nálezy

Klinické projevy maligních lymfomů jsou pestré, principiálně je lze rozdělit na a) projevy z lymfadenopatie, b) příznaky z postižení kostní dřeně, resp. některého extranodálního orgánu a c) systémové projevy nemoci.

Lymfadenopatie je u maligních lymfomů typicky nebolestivá a postupně progredující. U indolentních onemocnění může ale někdy v časných stádiích docházet i k přechodné spontánní regresi. Lymfadenopatie může být asymptomatická, při objemnějším postižení bývají přítomny projevy z útlaku okolních tkání – při postižení hrudních uzlin kašel, dušnost, nespecifické bolesti na hrudi, syndrom horní duté žíly, při postižení v dutině břišní – bolesti břicha, zad, dyspeptické potíže, poruchy pasáže, obstrukce močových cest, při útlaku žilních struktur je možný vznik žilní trombózy. Objemné postižení (obvykle 10 cm a více) se označuje termínem „bulky disease“.

U indolentních lymfomů je objemné postižení zpravidla projevem déle probíhající, pokročilé nemoci, kdežto u agresivních a vysoce agresivních nemocí není vzácností rychlý nárůst tumoru v průběhu dnů až několika málo týdnů.

Kromě uzlinového postižení může maligní lymfom postihovat prakticky kterýkoliv orgán a vést k jeho dysfunkci, klinické projevy pak vyplývají z konkrétní situace.

Relativně časté jsou serózní **výpotky** – pleurální výpotek charakteru exsudátu při postižení pohrudnice, ascites při postižení peritonea. Porušení lymfatických cest nádorem může vést k chylothoraxu.

Postižení sleziny může být ložiskové anebo difuzní se splenomegalií. Při větším rozsahu bývají přítomny projevy z útlaku horní části zažívacího traktu (pocit plnosti, časného nasycení, bolesti v levém podžebří. Splenomegalii může provázet pancytopenie (anémie, trombocytopenie, leukopenie) z hypersplenizmu (typicky u leukemie z vlasatých buněk).

Infiltrace kostní dřeně může být asymptomatická, při výraznějším postižení dochází k rozvoji anémie, trombocytopenie, případně i neutropenie.

Někdy je přítomné ložiskové **postižení skeletu** s osteolýzou a rizikem vzniku patologických zlomenin a hyperkalcémií.

Postižení centrálního nervového systému (CNS) se manifestuje nejčastěji fokálním neurologickým deficitem, fatickou poruchou, poruchami kognitivních funkcí a změnou chování, bolestí hlavy, méně často projevy intrakraniální hypertenze.

Systémové příznaky onemocnění - tzv. **B-symptomy** – zahrnují **teploty bez vysvětlitelné příčiny, výrazné noční pocení a hmotnostní úbytek přesahující 10 % původní hmotnosti během 6 měsíců**. V době

diagnózy bývají přítomny asi u třetiny nemocných s agresivními lymfomy, u indolentních onemocnění se vyskytuje obvykle až při pokročilém onemocnění s větším rozsahem postižení.

Lymfomy (zejména indolentní) mohou v některých případech tvořit **paraprotein**. Monoklonální imunoglobulin pak může vést k dalším klinickým projevům (neuropatie, koagulopatie, kryoglobulinémie, poškození ledvin, u Waldenströmovy makroglobulinémie i k projevům hyperviskozity).

Laboratorní nález je obvykle nespecifický, v krevním obraze je někdy anémie, trombocytopenie, reaktivní neutrofilní leukocytóza, v případě infiltrace kostní dřeně s leukemizací může být přítomna lymfocytóza. U části pacientů je nalézána paraneoplastická elevace CRP. V pokročilejších stadiích indolentních onemocnění a u agresivních lymfomů bývá častým nálezem elevace laktátdehydrogenázy (LDH) a kyseliny močové v séru. Rychle narůstající hodnoty těchto parametrů by měly vždy budit podezření na agresivní maligní lymfom.

Diagnostika, stanovení rozsahu nemoci a rizika

Pro stanovení diagnózy maligního lymfomu je nezbytné **histologické vyšetření** tkáně tumoru, pro určení správné diagnózy je zásadní **extirpace** dostatečně velkého vzorku tkáně. **Punkční aspirační cytologie je v diagnostice maligních lymfomů nevhodná metoda** s nízkou výtěžností, při podezření na maligní lymfom by neměla být indikována. Punkční (core-cut) biopsii z ložiska pod USG nebo CT kontrolou možno volit v případě postižení v chirurgicky obtížně přístupné lokalitě nebo u pacientů vysoce rizikových k chirurgickému výkonu. Cennou pomocnou metodou zejména u T-buněčných lymfomů může být analýza části biotického vzorku pomocí průtokové cytometrie.

V stážování nemoci je preferovanou zobrazovací metodou **PET/CT** u většiny jednotek kromě lymfomu z malých lymfocytů, lymfoplasmocytárního lymfomu, lymfomu marginální zóny a časných stadií kožních T lymfomů. V případě nedostupnosti časného vyšetření lze alternativně použít CT (případně USG) vyšetření krku, **CT vyšetření** hrudníku, břicha a pánve. Další vyšetření (USG, MR vyšetření, endoskopická vyšetření, ORL vyšetření apod.) jsou pak indikována individuálně podle konkrétní klinické situace.

Základní metodou pro posouzení infiltrace **kostní dřeně** je histologické vyšetření vzorku odebraného při trepanobiopsii a vyšetření aspirátu kostní dřeně průtokovou cytometrií.

U všech vysoce agresivních lymfomů a ve vybraných případech agresivních lymfomů s rizikovým profilem je k vyloučení leptomeningeálního postižení indikována **lumbální punkce s vyšetřením mozkomíšního moku** cytologicky a průtokovou cytometrií. Lumbální punkce a MR vyšetření mozku by kromě uvedených případů měly být provedeny vždy při nejasné neurologické symptomatologii.

Při podezření na kostní postižení lze kromě CT a PET vyšetření využít klasickou ^{99m}Tc-scintigrafii skeletu.

V rámci zhodnocení funkčního stavu zejména před kardiotoxickou léčbou (antracyklinové režimy) je indikována **echokardiografie a ekg vyšetření**.

Vstupní **laboratorní vyšetření** zahrnuje vyšetření obdobné jako u Hodgkina lymfomu (viz tabulka č. 1 v kapitole Hodgkinův lymfom), navíc je vhodné vyšetření hladiny sérových imunoglobulinů a elektroforézy séra.

Na základě provedených vyšetření je podobně jako u Hodgkina lymfomu určováno **klinické stadium** nemoci podle **klasifikace z Ann Arbor** – viz obrázek č. 1 v kapitole Hodgkinův lymfom.

Pro rizikovou stratifikaci byla navržena celá řada **prognostických indexů**, mezi nejvíce používané patří IPI – mezinárodní prognostický index (vhodný zejména pro agresivní lymfomy) a FLIPI, resp. FLIPI2 – mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy (vhodný pro indolentní lymfomy), MIPI – mezinárodní prognostický index pro lymfom z plášťových buněk, PIT skóre – prognostický index pro periferní T-lymfomy. Podrobnější charakteristika jednotlivých prognostických ukazatelů přesahuje rámec této publikace.

Indolentní maligní lymfomy

Pro indolentní lymfomy je charakteristický relativně pomalý růst nádoru, onemocnění může probíhat i několik let asymptomaticky. U řady klinických jednotek této skupiny nemoc ale časně diseminuje – v době diagnózy je často již v pokročilejším klinickém stadiu (stadium III a IV dle Ann Arbor) i u zcela asymptomatických jedinců. Přestože má léčba potenciál navodit kompletní remisi, jsou tyto nemoci alespoň v pokročilém stadiu pokládány za konvenční léčbou nevyléčitelné a po různě dlouhém období remise opětovně relabují. Léčba je tedy obvykle indikována až v situaci symptomatické nemoci. S opakovanými relapsy se zkracuje trvání navozené remise a stoupá rezistence onemocnění. U časných lokalizovaných stadií onemocnění, jako u teoreticky vyléčitelné nemoci, je po důkladném vyloučení latentního vzdáleného postižení léčba indikována naopak obvykle ihned.

Folikulární lymfom (FL) je druhým nejčastějším maligním lymfomem u nás, představuje asi pětinu všech NHL. Medián věku v době diagnózy je 60let. Jedná se o malignitu z B-buněk, typický je nález translokace t(14;18) vedoucí k overexpresi antiapoptotického proteinu bcl-2. Podle histologického obrazu – buněčného složení nádoru lze u folikulárního lymfomu stanovit grade. Klinický průběh FL grade 1, 2 a 3a se nijak neliší, důležité je odlišení FL grade 3b, který je biologickým chováním agresivní nemocí typu difuzního velkobuněčného B-lymfomu a jako tento je i léčen.

Klinická manifestace odpovídá obecně indolentním lymfomům, v 80–85 % případů se v době diagnózy jedná o onemocnění klinického stadia III–IV.

Léčba. Lokalizovaná stadia jsou obvykle léčena **radioterapií involved field** v dávce 24 Gy samotné nebo v kombinaci s **rituximabem** (anti-CD20 monoklonální protilátka). V léčbě pokročilých onemocnění je u asymptomatické nemoci s nevelkým rozsahem nádorového poškození standardním postupem observace do progresu (tzv. watch and wait). Indikacemi k zahájení léčby jsou: B-symptomy, cytopenie v důsledku infiltrace kostní dřeně (granulocyty $< 1,5 \times 10^9/l$, hemoglobin $< 100g/l$, trombocyty $< 100 \times 10^9/l$), objemná lymfadenopatie působící klinické potíže, narůstající aktivita LDH v séru jako projev progredující nemoci. U symptomatické nemoci je léčba v současnosti založená na **kombinaci chemoterapie s rituximabem** nebo nověji **obinutuzumabem**. Nejčastěji používanými režimy chemoterapie jsou **CHOP** (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), bendamustin, u fragilních a komorbidních pacientů režim **COP** (cyklofosfamid, vinkristin, prednison). U pacientů, kteří dosáhnou po indukční léčbě alespoň parciální remise, je následně doporučována udržovací léčba anti CD20 protilátkou po dobu 2 let, která vede k prodloužení doby do další progresu nemoci. V situaci relapsu lze použít opět výše uvedené režimy. U mladších pacientů, zejména v situaci agresivního chování nemoci, je k zvážení léčba vysokodávkovanou chemoterapií s autologní nebo ve vybraných případech i alogenní transplantací krvetvorby. Z novějších možností je velmi efektivní léčba kombinací lenalidomidu s rituximabem, dále lze použít inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (idelalisib). Do budoucna se jako velmi perspektivní léky jeví protilátka proti CD19 tafasitamab a inhibitor EZH2 metyltransferázy tazemetostat, buněčná terapie CART lymfocyty (geneticky modifikované lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem).

Prognóza. Průběh onemocnění je ve většině případů dlouholetý, asi u 20 % pacientů onemocnění ale nereaguje dobře na léčbu nebo časně relabuje s mediánem přežití kratším než 5 let od doby diagnózy. V průběhu nemoci dochází u části pacientů k transformaci do maligního lymfomu s vyšším stupněm malignity (nejčastěji DLBCL), což je spojeno s obecně nepříznivou prognózou.

Nodální lymfom marginální zóny a B-lymfom z malých lymfocytů jsou další, vzácnější, indolentní NHL, jejichž klinický průběh i obecná pravidla léčby jsou podobné jako u FL.

MALT lymfomy jsou indolentní B-NHL postihující primárně extranodální tkáň zažívacího traktu, slzných a slinných žláz a plic. Vznikají v terénu chronického zánětu, v patogenezi se uplatňuje chronická infekce *Helicobacter pylori* (MALT lymfomy žaludku), *Chlamydia psittaci* (slzné žlázy) nebo autoimunita (Sjögrenův syndrom a MALT lymfom slinných žláz). Onemocnění relativně dlouho zůstává lokalizováno, později disseminuje do jiných extranodálních lokalit a uzlin a podobně jako u ostatních indolentních nemocí může docházet i k transformaci do agresivního lymfomu.

Nejčastější formou je gastrický MALT lymfom, který se může manifestovat jako exofytický tumor, ulcerace nebo intramurálně rostoucí tumor stěny žaludku.

Vyléčení lokalizovaného *H. pylori* pozitivního onemocnění může být dosaženo eradikací infekce *H. pylori* antibiotiky, u nemocných *H. pylori* negativních nebo při selhání eradikační léčby se používá radioterapie případně rituximab. Léčba pokročilých stadií se řídí pravidly používanými u FL. V rámci sledování po léčbě jsou doporučeny opakované endoskopické kontroly.

Splenický lymfom marginální zóny (splenický lymfom s vilózními lymfocyty) je vzácný typ lymfomu projevující se splenomegalií a u části pacientů postižením kostní dřeně, uzlinové postižení je vzácné a menšího rozsahu. Onemocnění má ve většině případů výrazně indolentní průběh. Léčebné možnosti zahrnují splenektomii, rituximab. Chemoterapie v kombinaci s rituximabem bývá indikována při velkém rozsahu nemoci. V terapii relabujících a rezistentních lymfomů marginální zóny lze volit obdobné postupy jako u FL, další možností je ibrutinib, inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (inhibice signalizace v dráze B buněčného receptoru).

Indolentní T-lymfomy jsou vzácná onemocnění zahrnující především některé formy kožních T-lymfomů, z nichž nejčastější je **mycosis fungoides**. Léčba se odvíjí od stupně postižení a může zahrnovat topické steroidy, psoraleny s UVA nebo UVB zářením, interferon alfa, bexaroten, radioterapii, chemoterapii.

Agresivní maligní lymfomy

Pro agresivní lymfomy je typický rychlý růst s přežitím bez léčby řádově v měsících. Ve srovnání s indolentními NHL bývá častěji přítomná B-symptomatologie a velká masa s projevy útlaku. Přes agresivní průběh je řada nemocí vyléčitelná konvenční chemoterapií.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) a příbuzné jednotky. Velkobuněčné B-lymfomy představují skupinu onemocnění charakterizovanou histologicky proliferací velkých lymfoidních buněk s difuzním růstem. Podle histologického nálezu, imunofenotypu a klinického obrazu je v rámci skupiny rozeznáváno několik samostatných klinických jednotek, přičemž nejčastější formou je difuzní velkobuněčný B-lymfom blíže neurčený (DLBCL NOS).

DLBCL je u nás nejčastějším typem maligního lymfomu vůbec. Medián věku v době diagnózy je kolem 60 let. Onemocnění může vznikat de novo nebo transformací z indolentního B-NHL. Ve více než polovině případů se jedná o onemocnění klinického stadia I-II dle Ann Arbor, nádor může postihovat primárně i extranodální tkáně (trávicí trakt, kůže, varle, centrální nervový systém). Molekulárně biologicky je možno v rámci nemoci rozeznat 2 základní podtypy: tzv. GCB a ABC subtyp s odlišnou biologii nádoru i prognózou. Toto členění bude mít v budoucnu pravděpodobně i význam z hlediska léčby. K rizikové stratifikaci onemocnění je v klinické praxi používán prognostický index IPI, resp. některá z jeho modifikací.

Základem léčby v současnosti je imunochemoterapie R-CHOP. Tento režim vede k vyléčení u časných stadií s nižším klinickým rizikem až u 80 % nemocných. Výsledky léčby u pacientů vysokého rizika jsou bohužel neuspokojivé s trvalou kompletní remisí dosahovanou jen asi u 40 % pacientů. V situaci relapsu/refrakterní nemoci jsou používány režimy na bázi platiny (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP) zakončené konsolidací vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorby u nemocných reagujících na léčbu. V případě nedostatečné odpovědi na záchrannou léčbu nebo opětovného relapsu je prognóza onemocnění obecně nepříznivá. Novými léčebnými možnostmi u relabujících/rezistentní nemoci je polatuzumab vedotin, terapie CART lymfocyty, předmětem výzkumu jsou dále tzv. bispecifické protilátky.

Primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom je specifický typ velkobuněčného B-lymfomu vycházejícího z B-buněk thymu. Častěji postihuje mladší ženy. Typicky se onemocnění projevuje objemnou masou v mediastinu, často s projevy syndromu horní duté žíly, dušnosti, někdy i tvorbou pleurálního výpotku. Šíření mimo hrudník je vzácné v době diagnózy. Léčba je opět založena na chemoterapii s následnou radioterapií na oblast rezidua. Prognóza nemocných odpovídajících na primoléčbu je dobrá.

Lymfom z plášťových buněk je vzácnější B-NHL postihující převážně starší pacienty (medián věku 65–70 let). Pro onemocnění je typická translokace t(11;14) vedoucí ke zvýšené expresi cyklinu D1, který pak spouští maligní transformaci. Ve většině případů je nemoc diagnostikována v pokročilém stadiu dle Ann Arbor, často s extranodálním postižením. V první linii jsou u mladších pacientů využívány režimy s vysokodávkovaným cytosinarabinosidem s následnou konsolidací vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací, u starších pacientů obvykle rituximab v kombinaci s režimem CHOP nebo bendamustinem. U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, přináší významný benefit následná udržovací terapie rituximabem. Přesto nemoc zůstává nevyléčitelná – přes obvykle dobrou iniciální odpověď na léčbu je průběh nemoci charakterizován opakovanými relapsy s postupně narůstající rezistencí k léčbě. V léčbě relabujících onemocnění se uplatňuje ibrutinib.

Vysoce agresivní lymfomy

Burkittův lymfom je vzácně se vyskytující vysoce agresivní B-lymfom. Onemocnění charakteristicky postihuje extranodální tkáň. Typické je postižení dutiny břišní, kde může působit poruchy pasáže či perforaci střeva. Časté je postižení kostní dřeně a tendence k šíření do CNS. Neléčené onemocnění probíhá velmi agresivně s rychlým nárůstem nádoru (typicky dny), proto diagnostika musí být velmi rychlá. Léčba je založena na krátké indukční chemoterapii doplněné o léky s průnikem do CNS. Prognóza u pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise je ale obecně dobrá.

Lymfoblastický lymfom představuje skupinu vzácných vysoce agresivních prekursorových lymfoidních malignit vycházejících z B- nebo T-lymfoblastů. Onemocnění představuje „uzlinovou obdobu“ akutní lymfoblastové leukémie, se kterou sdílí stejný morfologický nález, imunofenotyp i biologické chování. Onemocnění může kromě uzlin a sleziny postihovat játra a další extranodální tkáně včetně CNS. Pro T- lymfoblastický lymfom je typické rozsáhlé postižení mediastina, nezřídka s projevy syndromu horní duté žíly. Podobně jako u Burkittova lymfomu je urychlená diagnostika nutností. Léčba vychází z protokolů pro léčbu akutní lymfoblastické leukémie.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon 2016.
2. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2015;26 (suppl 5): v116-v125.
3. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2016;27 (suppl 5): v83-v90
4. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. *Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial*. *Lancet* 2011;377(9759):42-51.
5. Bachy E, Seymour JF, Feugier P et al. *Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study*. *J Clin Oncol*. 2019 37:31, 2815-2824
6. *The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. *N Engl J Med*. 1993;329: 987-94.
7. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*. *Blood* 2004;104: 1258-1265.
8. Dreyling M, Campo E, Hermine O et al. *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* *Ann Oncol* 2017;28 (suppl 4): iv62–iv71.
9. Zucca E, Arcaini L, Buske C et al. *Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2020; 31(1): 17-29.
10. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L et al. *Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2015;26 (suppl 5): v108-v115.
11. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. *Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T- cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial*. *Lancet* 2019;393(10168):229-240.

Hodgkinův lymfom

Juraj Ďuraš, Michal Kaščák, Milan Navrátil, Roman Hájek

Definice a etiopatogeneze

Hodgkinův lymfom je maligní onemocnění krvevotvorby, vycházející z B-lymfocytů germinálního centra zahrnující 2 odlišné jednotky: **klasický Hodgkinův lymfom** a **nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí**. V obou případech je onemocnění charakterizováno histologicky nálezem typických diagnostických buněk v prostředí reaktivního nenádorového zánětlivého infiltrátu.

Hodgkinův lymfom (HL) je relativně vzácným typem nádoru s udávanou incidencí 2–3 případů/100 000 obyvatel za rok. Až dvě třetiny nemocných tvoří mladší dospělí s maximem výskytu v 2.–3. decénium s mírnou prevalencí mužského pohlaví (poměr muži : ženy = 3 : 2). Druhý, menší vrchol výskytu, je pozorován kolem 55–60 let věku.

Etiopatogeneze onemocnění není plně objasněná, na vzniku onemocnění se pravděpodobně podílí kombinace genetické predispozice a vnějších faktorů, úlohu mohou hrát virové infekce – častější výskyt HL byl pozorován u jedinců, kteří prodělali infekční mononukleózu (pozitivní serologie EBV).

Klasifikace a histologický obraz

Podle aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2016 jsou u Hodgkinova lymfomu rozeznávány 2 základní klinické jednotky s odlišným histologickým obrazem, klinickým průběhem i léčbou: 1) klasický Hodgkinův lymfom a 2) nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí.

Klasický Hodgkinův lymfom představuje až 95 % všech případů onemocnění, morfologicky je charakterizován přítomností nádorových Hodgkinových a Reedové-Sternbergových (H-RS) buněk v prostředí reaktivního, nenádorového zánětlivého infiltrátu s variabilním zastoupením lymfocytů, makrofágů, eozinofilů, neutrofilů, plazmatických buněk, fibroblastů a vaziva, kde nádorové buňky zpravidla tvoří méně než 1 % všech buněk nádoru. Imunohistochemicky jsou tyto buňky typicky CD15, CD30 pozitivní.

U klasického HL jsou dále histologicky podle složení reaktivního infiltrátu obklopujícího nádorové buňky rozeznávány 4 subtypy onemocnění: **nodulární skleróza**, **smíšená buněčnost**, **subtyp bohatý na lymfocyty** a **subtyp s deplecí lymfocytů**. Členění na uvedené podtypy nemá ale v současnosti větší klinický význam.

Nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí představuje pouze asi 5 % všech případů nemoci. Na rozdíl od klasického HL jsou histologicky nalézány typické "popcorn cells" na pozadí tvořeném převážně B-lymfocyty a histiocyty, naopak H-RS buňky chybí, odlišný je i fenotyp buněk s typickou pozitivitou CD20 a dalších lymfoidních znaků, naopak znaky CD15 a CD30 jsou negativní.

Klinická manifestace

Onemocnění se projevuje nejčastěji nebolestivým zvětšením lymfatických uzlin. Typicky jsou postiženy krční, nadklíčkové a hrudní uzliny, v pokročilejším stadiu nemoci pak i uzliny v dutině břišní, slezina a játra a případně extranodální tkáně (kostní dřeň, štítná žláza, plíce, pleura).

Zejména v časných stádiích nemoci může být lymfadenopatie zcela asymptomatická. Při větším rozsahu postižení bývají přítomny projevy z útlaku – u více než poloviny nemocných je v době diagnózy přítomna mediastinální masa, která může působit kašel, dušnost, syndrom horní duté žíly a asi u třetiny pacientů jsou vyjádřeny B-symptomy – intenzivní noční pocení, horečky neinfekčního původu, hmotnostní úbytek (pokles o > 10 % hmotnosti za posledních 6 měsíců). Častým nespecifickým příznakem je zvýšená únava. Další možné projevy zahrnují svědění kůže, vyrážku, hepatopatii – obvykle cholestatického rázu. Za specifický, ale velmi vzácný příznak, se udává bolestivost uzlin po požití alkoholu.

Laboratorně v krevním obraze může být nález anémie, nejčastěji mikrocytární, eozinofilie, někdy leukocytózy s neutrofilii a lymfocytózou nebo lymfopenií. Častým nálezem je zvýšená až vysoká hodnota sedimentace a zánětlivých parametrů (CRP), zejména v případech s vyjádřenou B-symptomatologií.

Diagnostika, stanovení rozsahu nemoci a rizika

Pro stanovení diagnózy je nevyhnutelné histologické vyšetření odebrané lymfatické uzliny, resp. jiné tkáně nádoru. Aspirační cytologie je u maligních lymfomů zpravidla nedostačujícím a nevýtěžným vyšetřením, a proto by tato metoda při podezření na maligní lymfom neměla být indikována.

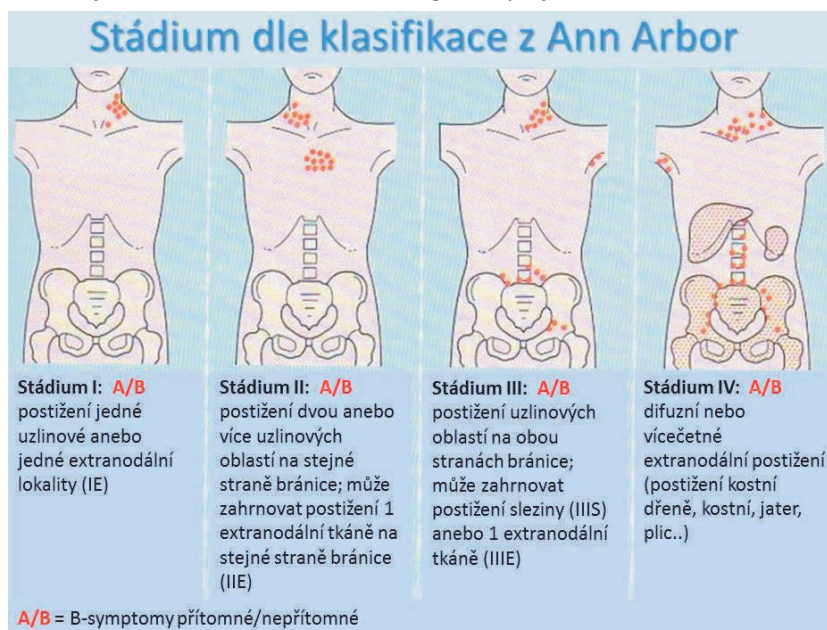
Před zahájením léčby je nutné doplnit vyšetření:

- 1) ke stanovení rozsahu nemoci (zobrazovací metody),
- 2) zhodnocení funkčního stavu před léčbou,
- 3) u mladších nemocných dále opatření k zachování fertility.

Klinické stadium nemoci je určováno na základě zjištěného rozsahu postižení podle **klasifikace z Ann Arbor** – viz obrázek č. 1. Pro stanovení léčebného postupu je rozhodující **určení tzv. rizikové skupiny**, dané kombinací klinického stadia a přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů nemoci.

Definice rizikových faktorů se liší mezi jednotlivými pracovními skupinami, nicméně vychází z věku nemocného a rozsahu onemocnění.

Obr. č. 1 Ann Arbor klasifikace klinického stadia maligních lymfomů



Principy léčby klasického Hodgkina lymfomu

Nově diagnostikované onemocnění

Léčba časných a intermediárních stadií onemocnění je založena na kombinaci krátkodobé chemoterapie a radioterapie na oblast vstupního postižení. Pokročilá stadia jsou léčena chemoterapií, radioterapie je zde využívána jako adjuvantní metoda na oblast reziduí po léčbě chemoterapií. Základním používaným režimem je **ABVD** (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin). U intermediárních stadií neodpovídajících dobře na režim ABVD a u pokročilých stadií u mladších pacientů v dobrém stavu léčebné výsledky dále zlepšilo zavedení intenzivnějšího režimu – eskalovaný **BEACOPP** (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison). U fragilních pacientů ve špatném biologickém stavu lze použít paliativní režim COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison).

Relaps

U malé části pacientů s pozdním relapsem nemoci, zejména původně časných stadií, lze dosáhnout dlouhodobé kontroly pouze konvenční léčbou, případně u lokalizovaného pozdního relapsu radioterapií na oblast postižení.

U většiny pacientů je indikována záchranná chemoterapie na bázi platinových derivátů, gemcitabinu, cytosinarabinosidu a ifosfamidů, resp. bendamustinu (režimy ICE, DHAP, GDP, BeGEV a další) s následnou konsolidací vysokodávkovanou chemoterapií s podporou autologní transplantací krvetvorby u pacientů, kteří zareagovali na uvedenou léčbu. U starších pacientů nevhodných k vysokodávkované chemoterapii lze volit režimy na bázi gemcitabinu, případně etoposidu.

V situaci opakovaného relapsu nebo nemoci nereagující na léčbu druhé linie lze využít brentuximab vedotin – konjugát protilátky proti znaku CD30 s monomethylauristatinem (mikrotubulární jed) a anti-D1 protilátky nivolumab, resp. pembrolizumab (immune checkpoint inhibitory).

Principy léčby nodulárního Hodgkinova lymfomu s lymfocytární predominancí

Časná stadia, která tvoří většinu případů onemocnění, jsou léčena radioterapií, v případě lokalizované, kompletně extirpované nemoci lze volit jen observaci. Léčba zřídka se vyskytující pokročilých stadií je založená na chemoterapii režimem ABVD nebo CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) v kombinaci s rituximabem.

Prognóza a sledování po léčbě

Hodgkinův lymfom patří k nejlépe léčitelným nádorovým onemocněním s dosažením trvalého vyléčení asi u 80–85 % pacientů v závislosti na klinickém stadiu.

S ohledem na dlouhodobé přežívání pacientů po léčbě tak do popředí vystupuje problematika dlouhodobé toxicity léčby (kardiální a plicní toxicita, tyreopatie, poruchy fertility, sekundární malignity včetně sekundárních akutních leukémií a myelodysplastického syndromu). Z těchto důvodů je u pacientů po léčbě indikováno dlouhodobé sledování i v případě dlouhodobé remise.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon 2016.
2. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M et al. *ESMO Guidelines Committee (2018) Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 2018; 29(Suppl. 4): 19–29.
3. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma*. Version 2.2020. dostupné na http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
4. Fanale M. *Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment?* *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013 (1): 406–413.
5. Šmardová L, Huser M, Král Z, Crha I. *Ochrana reprodukce u nemocných s Hodgkinským lymfomem*. *Onkologie* 2010;4(3):159–161.

Monoklonální gamapatie

Zdeněk Adam, Luděk Pour, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Viera Sandecká, Zdeněk Král

Úvod

Monoklonální gamapatie tvoří skupinu nemocí charakterizovaných přítomností klonálních plazmatických buněk případně lymfoplazmocytárních buněk v kostní dřeni, které produkují **kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu** (složenou z těžkých a lehkých řetězců) **a/nebo jeden typ volných lehkých řetězců kappa nebo lambda** detekovatelných v séru.

Pokud bychom měli jmenovat jeden společný biochemický parametr pro většinu případů, tak je to **vysoká hodnota celkové bílkoviny**, a proto by vyšetření celkové bílkoviny a albuminu mělo být vždy součástí základního biochemického vyšetření. Pokud se setkáme s hodnotou bílkoviny přesahující horní hranici normy, tak příčinou je vždy zvýšená koncentrace imunoglobulinů, ať již monoklonálních nebo polyklonálních. V případě vysoké koncentrace imunoglobulinů bývá **vysoká hodnota sedimentace erytrocytů**, obvykle přesahující 100 za hodinu, zatímco hodnota **CRP může být normální**.

Výjimkou z tohoto pravidla jsou monoklonální gamapatie tvořící volné lehké řetězce lambda nebo kappa (*FLC – free light chain*), ale netvořící kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu složenou z těžkých a lehkých řetězců.

Nemoci ze skupiny monoklonálních gamapatií se vyznačují změnami v oblasti imunoglobulinů, obvykle vysokou koncentrací imunoglobulinů jedné třídy a případně snížením koncentrace imunoglobulinů ostatních tříd, výjimečně snížením všech tří základních tříd imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM).

Klonální plazmatické či lymfoplazmocytární buňky tvoří také četné cytokiny, které způsobují projevy těchto nemocí. Ale také kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu nebo klonální volné lehké řetězce mohou poškozovat lidský organismus, a proto jsou klinické projevy těchto nemocí velmi různorodé. Ta samá nemoc může svoji přítomnost signalizovat různými příznaky.

Cílem následujícího textu, který je určen pro nehematology, je pomoci časnému rozpoznání nemoci. Proto je text zaměřen na projevy těchto nemocí a o léčbě bude informovat jen stručně. Projevy těchto nemocí se totiž v průběhu desetiletí nijak nemění, zatímco léčba se mění poměrně rychle. Podrobnější informace lze pak nalézt v citovaných doporučeních České myelomové skupiny.

Monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru či v moči je poměrně častý fenomén, postihuje 3,2 % osob ve věku > 50 let. Izolované zvýšení pouze jednoho typu volného lehkého řetězce imunoglobulinu kappa či lambda je detekováno u 0,7–0,8 % osob starších 50 let.

Většina osob s průkazem monoklonálního imunoglobulinu splní kritéria takzvané „monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS)“. Slova „nejistého významu“ říkají, že se neví, zda tato odchylka v dalším čase ovlivní či neovlivní zdraví a délku života svého nositele.

MGUS je definován koncentrací monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l, počtem plazmocytů v kostní dřeni < 10 % a absencí projevů mnohočetného myelomu či jiné lymfoproliferativní nemoci anebo absencí jakéhokoliv poškození organismu klonálními plazmocyty nebo samotným monoklonálním imunoglobulinem. U části osob s MGUS se postupně vyvine přes asymptomatický nakonec symptomatický myelom, anebo jiné maligní lymfoproliferativní onemocnění, vyžadující léčbu. Proto je MGUS považován za jeden z nejčastějších premaligních stavů s průměrným rizikem transformace v maligní chorobu 1 % za rok. Z monoklonální gamapatie typu IgG a IgA se může vyvinout mnohočetný myelom. Z monoklonální gamapatie lehkých řetězců se může vyvinout nejen mnohočetný myelom z lehkých řetězců, ale také onemocnění typu AL-amyloidózy (lineární depozita obvykle z volných lehkých řetězců lambda) a *light chain deposition disease* (zde český název není zažit, proto používáme anglický) u níž substrátem nemoci jsou amorfní depozita obvykle lehkých řetězců kappa, která poškozují nejčastěji ledviny. Z monoklonální gamapatie typu IgM se může vyvinout Waldenströмова makroglobulinémie nebo jiná lymfoproliferace, vzácně mnohočetný myelom typu IgM.

MGUS však svého nositele neohrožuje jen zvýšeným rizikem transformace v mnohočetný myelom či v jinou závažnou hematologickou chorobu. Premaligní klon plazmocytů v kostní dřeni způsobuje změny v kostní dřeni, které mají přímé dopady na postižené osoby. U osob s MGUS je častější výskyt osteoporózy a zvýšené riziko fraktur oproti průměrné populaci. Osoby s MGUS mají také zvýšené riziko bakteriálních infekcí a tromboembolických komplikací ve srovnání se stejně starou populací bez MGUS.

U osob s laboratorní odchylkou zvanou MGUS, (není to nemoc, je to jen prekanceróza) se doporučuje sledování, jehož cílem je včas podchytit nejen transformaci do symptomatického mnohočetného myelomu či jiné závažné maligní nemoci, ale také vznik dále zmíněných komplikací typu „*monoclonal immunoglobulin related disease*“.

Také pacienty s asymptomatickým myelomem je většinou doporučeno pouze sledovat a léčbu zahájit až po zjištění některého ze symptomů mnohočetného myelomu.

***Monoclonal immunoglobulin related disease* neboli monoklonálním imunoglobulinem mediovaná choroba**

Klonální plazmatické buňky, které jsou podkladem MGUS, mohou v některých případech produkovat pro organismus toxický monoklonální imunoglobulin, který může poškozovat člověka svoji autoprotilátkovou aktivitou, vazbou na určité antigeny (například nemoc chladových aglutininů), anebo svými depozity v orgánech (například poškození ledvin) či svými fyzikálními vlastnostmi (například kryoglobulinémie), případně se vázat na antigeny kůže a stimulovat tvorbu mucinu (skléromyxedém) nebo na struktury epidermis jako takzvaný IgA pemphigus.

V těchto případech – kdy plazmocelulární proliferace splňuje kritéria MGUS, ale jsou známky poškození organismu pouze a jen monoklonálním imunoglobulinem, používáme opět anglického termínu „*monoclonal immunoglobulin related disease*“. Do češtiny lze převést jako „*Monoklonálním imunoglobulinem mediované onemocnění*“. Tento typ poškození člověka patří mezi velmi vzácná onemocnění.

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom je onemocnění, vyznačující se klonální nekontrolovatelnou proliferací abnormních neoplastických elementů (patologických plazmocytů, které se nazývají myelomové buňky), provázené produkcí monoklonálního imunoglobulinu prokazatelného v moči nebo v séru, s projevy orgánového poškození (anémie, případně trombocytopenie, osteolytické změny skeletu, renální insuficience). Dříve se myslelo, že pouze některé formy se vyvíjejí z MGUS, zatímco jiné vznikají de novo. Později bylo prokázáno, že u všech pacientů s mnohočetným myelomem předcházela monoklonální gamapatie splňující kritérium MGUS.

Mnohočetný myelom tvoří asi 10 % všech hematologických malignit, jeho incidence se pohybuje mezi 4–5/100 000 a má vzestupnou tendenci, jako u většiny maligních chorob. Medián věku při stanovení diagnózy je kolem 66 let a pouze 2 % osob jsou v době stanovení diagnózy mladších 40 let. Etiologické souvislosti vzniku této nemoci nejsou známy. Někteří autoři soudí, že zvýšená antigenní stimulace může zvýšit riziko vzniku této nemoci.

WHO klasifikace krevních chorob 2008 rozeznává následující formy plazmocelulárních malignit:

- mnohočetný myelom,
- solitární kostní plazmocytom,
- primárně extramedulární (mimokostní) plazmocytom.

Příznaky mnohočetného myelomu

Klasickou trojicí příznaků tvoří **únava, bolesti kostí a opakované infekce**. Nutno zdůraznit, že téměř u všech pacientů při pečlivém rozboru anamnézy lze zjistit velmi důležitý diferenciálně diagnostický údaj, totiž že bolest se v průběhu času zintenzivňuje, čímž se liší od bolestí způsobených degenerativními změnami skeletu, kde narůstání intenzity bolesti v čase většinou nebývá a intenzita bolestí má spíše kolísavý vývoj.

Nejčastějším příznakem nemoci jsou **bolesti v zádech**, případně v jiných částech skeletu. U 70 % nemocných je v době stanovení diagnózy přítomna **anémie**, asi u 20 % je v době stanovení diagnózy výrazně **zvýšená koncentrace kreatininu** a u 10–20 % chorých jsou v době stanovení diagnózy přítomny i příznaky **hyperkalcémie** (polyurie plynoucí z poruchy koncentrace, omezení motility trávicího traktu, zvracení, alterace psychiky).

Ojedinele mnohočetný myelom způsobuje systémové zánětlivé projevy, které se projeví subfeбриemi či feбриemi, nočním pocením. Pokud však chce lékař zjistit přítomnost subfeбриí, je lépe zeptat se, zda nemocný nemá pocit chladu v místnosti, kde ostatním je příjemně, zda se nemusí oblékat tepleji než ostatní, protože při subfeбриi si lidé teplotu obvykle neměří. Zánětlivé projevy způsobené maligní chorobou se laboratorně projeví vzestupem CRP při obvykle nezvýšeném prokalcitoninu, vzestupem ferritinu, fibrinogenu a poklesem albuminu (4, 5).

Klinické projevy mnohočetného myelomu

Cytokiny, produkované myelomovými buňkami, indukují ložiskovou nebo difúzní osteolýzu.

- Osteolytická ložiska nebo difúzní osteoporóza nebo jejich kombinace.
- Postupně se zhoršující bolesti páteře nebo dlouhých kostí, vznikají patologické fraktury
- Možné poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem (kompletní molekulou či volnými lehkými řetězci).
- Myelomová nefropatie: a) retence dusíkatých látek, b) nefrotický syndrom, c) tubulární poruchy.
- Neuropatie: senzitivní i motorické poruchy, neuropatické bolesti.
- Narušení agregace trombocytů, případně hypo nebo hyperkoagulace.
- AL amyloidóza.
- Kryoglobulinémie.
- Cytopenie: anémie, trombocytopenie, neutropenie a odpovídající příznaky.

- Imunosuprese: defekt funkčních B- a posléze i T-buněk a z toho plynoucí časté infekce.

Bolesti páteře a dalších kostí

Prvním signálem přítomnosti této nemoci mohou být postupně se zhoršující bolesti v zádech či v dlouhých kostech. Pokud dojde k extramedulárnímu šíření myelomových hmot do páteřního kanálu, nebo pokud dojde k dislokaci obratlů, objevuje se iradiace bolesti do příslušných oblastí a později neurologické funkční poruchy. V případě, že dojde k útlaku nervu v intervertebrálním kanálku (podobně jako u diskogenní komprese), tak si pacienti všimnou, že manévry zvyšující žilní, a tedy i likvorový tlak (kašel, kýchnutí, zatlačení na stolicí), zesilují bolest. Zvýšením žilního tlaku se zvýší tlak na již komprimované nervové vlákno a pacient pocítí bolesti v oblastech inervovaných tímto nervem (Haedovy zóny). Na to je třeba se cíleně zeptat. V případě podezření na kompresi nervového kořene je třeba co nejdříve realizovat zobrazení magnetickou rezonancí a identifikovat příčinu (4, 5).

Poškození ledvin

Kompletní molekula imunoglobulinu (a stejně tak monoklonálního imunoglobulinu) neprochází neporušenou glomerulární membránou, zatímco lehké řetězce i při jejich fyziologických nízkých koncentracích volně procházejí intaktní glomerulární membránou a jsou v proximálních tubulech vstřebávány. Poté, co se lehké řetězce dostanou z tubulů do nitra buňky, jsou intracelulárně hydrolyzovány na aminokyseliny, a ty se zpět dostávají do oběhu.

V případě mnohočetného myelomu, kdy je v séru kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu i zvýšená koncentrace klonálních lehkých řetězců, či kdy jsou přítomny pouze klonální lehké řetězce, přechází přes glomerulární membránu do proximálních tubulů zvýšené množství lehkých řetězců. Tubulární buňky se je snaží vstřebat, což při překročení jejich resorpční kapacity není možné, a tak se volné nevstřebané lehké řetězce dostávají do dalších částí nefronu a objevují se v moči. Zvýšená koncentrace lehkých řetězců v proximálním tubulu však ve svém důsledku poškozuje tubulární buňky, což vede k poruchám tubulárních funkcí.

V případě vysoké koncentrace lehkých řetězců v distální části tubulu dochází k jejich precipitaci spolu s Tammovým-Horsfalovým proteinem a vznikají tak odlitkové válce, které závažně poškozuji funkci nefronu a způsobí renální selhání s retencí dusíkatých látek. Selhání ledvin může mít tedy příčinu v krevní nemoci typu mnohočetného myelomu

V některých případech monoklonální imunoglobulin poškozuje také glomerulární membránu. To vede k neselektivní proteinurii s přítomností nejen lehkých řetězců, ale i kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu.

Takže mnohočetný myelom může mít jako první příznak renální selhání s retencí dusíkatých látek, anebo nefrotický syndrom dle toho, které místo v ledvině je myelomem poškozeno více. Ale někdy u těchto pacientů nemusí docházet k poškození kostí a jediným příznakem je urémie (4, 5).

Snížení počtu erytrocytů, trombocytů, neutrofilů

Dalšími projevy může být anémie, trombocytopenie, neutropenie, trombocytopatie a koagulopatie způsobená monoklonálním imunoglobulinem. Při hodnotách celkové bílkoviny nad 110 g/l mohou být koncentrace monoklonálního imunoglobulinu tak vysoké, že způsobují projevy hyperviskozity (4, 5).

Stanovení diagnózy a léčba mnohočetného myelomu

Diagnóza mnohočetného myelomu se stanovuje na základě vyhodnocení morfologických, zobrazovacích a laboratorních údajů a jejich srovnání a přijatými kritérii pro tuto nemoc viz tabulka 1–3 a schéma 2.

Dostupné léčebné postupy mají potenciál dosáhnout remise nemoci, ne ji však zcela eradikovat. Proto, podobně jako u dalších nemocí, u nichž současná medicína umí pouze navodit remisi, ne je zcela eradikovat, je zahájení léčby indikováno až v případě, kdy nemoc svojí přítomností svému nositeli zřetelně ubližuje neboli má symptomy. Pacienti s asymptomatickou formou se pouze sledují a léčba se u nich zahajuje až při zřetelných symptomech nemoci.

Typ léčby se odvíjí od věku a celkového stavu nemocného. Úvodní léčba se skládá obvykle z kombinace alkylačních látek (cyklofosamid nebo melfalan), nárazových vysokých dávek glukokortikoidů (dexametazon 20–40 mg) a některého z nových necytostatických léků pro tuto nemoc. Počet nových léků pro mnohočetný myelom v posledním desetiletí se výrazně zvýšil. Zatímco v devadesátých letech se nemoc léčila dominantně chemoterapií, v roce 2020 je k dispozici řada biologických léčiv a další jsou ve fázi klinického testování.

Ze schválených léků zmíníme inhibitory buněčné organely zvané proteazom (bortezomib, karfilzomib a ixazomib, z nichž poslední je v perorální formě), imunomodulační léky (thalidomid, lenalidomid a pomalidomid). A nově jsou hrazené monoklonální protilátky, které se váží na antigen plazmatických buněk (CD38), což nastartuje destrukci těchto plazmatických buněk. K dispozici máme daratumumab a elotuzumab. I přes expanzi těchto nových biologických léků je i v roce 2020 pro osoby mladší 65 let případně 70 let používána **vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk** jako základ léčby.

Po ukončení iniciační léčby jsou pacienti pak pravidelně sledováni. Po ukončené léčbě chodí nemocní na kontroly v 1–2měsíčních intervalech. Další léčba je zahajována až při klinických známkách recidivy

nebo progresu nemoci. Pokud je k dispozici štěp krvetvorné tkáně, lze použít vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací opětovně i při relapsu nemoci (5).

Radioterapie

Radioterapie je pravidelnou součástí léčby mnohočetného myelomu. Radioterapie v kurativní dávce (30–40 Gy) má potenciál zničit myelomové buňky v ozařovaném ložisku. To způsobí zastavení osteolýzy a někdy může převážit novotvorba kosti po záření. Projeví se to jako osteosklerotické ohraničení myelomového ložiska. Kurativní záření považujeme za vhodné pro všechna velká ložiska potencionálně ohrožující nosnost skeletu. Pokud stav pacienta nedovolí použít kurativní záření, je vhodné paliativní či analgetickou dávkou (10–15 Gy při aplikaci 2–3 Gy na frakci) zmenšit intenzitu bolesti. Nižší dávky záření sice nemají tumoricidní efekt, ale výrazně zmenšují intenzitu bolesti v ozařovaném místě (5).

Podpůrná léčba

Hematolog, který ošetřuje pacienty s myelomem, musí mít vždy spolupracující tým dalších odborníků, z nichž na prvním místě jmenujme traumatologa či ortopeda, prostě operátora, který je schopen provádět vnitřní fixace patologických fraktur či preventivní operační zpevnění, pokud dle zobrazovacího vyšetření je zřejmé, že hrozí fraktura.

U značné části pacientů dochází v průběhu nemoci k poškození ledvin a někdy i nutnosti zařazení do chronického dialyzačního programu. Proto nefrolog je nedílnou součástí týmu, stejně jako lékaři specializovaní na léčbu bolesti (algesiologové), kteří pomáhají zvládat intenzivnější bolesti (5).

Příznaky, u nichž je diferenciatně diagnosticky nutno zvažovat mnohočetný myelom

Progresivně se zhoršující bolesti ve skeletu nebo bolesti v páteři trvající déle než měsíc, subfebrilie či febrilie nejasného původu, příznaky anémie, hypokoagulace či hyperkoagulace (trombembolické komplikace) renální insuficience, hyperkalcémie (nevolnost, zvracení, zácpa, dehydratace).

Laboratorní vyšetření u lékaře prvního kontaktu: krevní obraz, celková bílkovina, imunoglobuliny kvantitativně. Pokud je z těchto parametrů cokoli patologické, odeslání na hematologii

Waldenströмова makroglobulinémie

Waldenströмова makroglobulinémie je definována přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a průkazem lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni. Incidence se udává 0,3–0,4/100 000 obyvatel, takže asi 10× vzácnější než mnohočetný myelom. Choroba má indolentní průběh, léčba se zahajuje až v okamžiku, kdy nemoc začne poškozovat svého nositele.

Příznaky nemoci jsou způsobené buď masivní infiltrací kostní dřeně, která potlačí normální krvetvorbu, takže pacienti přicházejí s příznaky nedostatku červených krvinek, trombocytů a někdy také chybí funkční imunoglobuliny, takže nemocní mají časté infekce.

Asi u 60 % pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií způsobuje maligní klon chronickou zánětlivou reakci s odpovídajícími laboratorními změnami (vzestup CRP, ferritinu, fibrinogenu, sedimentace erytrocytů a pokles albuminu) a klinickými příznaky (subfebrilie, febrilie, noční pocení, patologická únava) aniž by byla přítomna infekce.

Prvními příznaky ale mohou být také jen důsledky vysoké koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM, a tedy i celkové bílkoviny. Při hodnotách celkové bílkoviny nad 100 g/l již hrozí hyperviskozita, která je viditelná na očním pozadí (*fundus paraproteinemicus*). Hyperproteinemie s hyperviskozitou může způsobovat epistaxi či krvácení z dásní, bolesti hlavy a snížení duševní výkonnosti.

Pokud při zahájení léčby je přítomna cytopenie, není dobré podávat myelotoxickou léčbu, která dlouhodobě prohloubí současnou cytopenii, ale volit léčbu, jejíž myelotoxicita je úměrná cytopenii. Při závažné cytopenii je vhodné podat monoklonální protilátku antiCD20 (rituximab apod.) v monoterapii, lépe však s dexametazonem, anebo i s thalidomidem případně s bortezomibem.

V roce 2020 se za standardní iniciální léčbu považuje kombinace biologické léčby, monoklonální protilátky namířené proti znaku CD20, který je přítomný na lymfoplazmocytyárních buňkách, v kombinaci s cytostatickou léčbou (cyklofosfamid, bendamustin či jiné) a glukokortikoidy.

Doporučení pro léčby relapsu se odvíjí od trvání léčebné odpovědi. Pokud léčebná odpověď trvala alespoň dva roky, lze použít stejný léčebný postup jako v iniciální léčbě. Je-li trvání léčebné odpovědi kratší než 2 roky, je vhodné použití vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorné tkáně, pokud vzhledem k věku a komorbiditám přichází v úvahu.

Alternativním řešením by byla léčba ibrutinibem v monoterapii dle genetického profilu.

AL-amyloidóza

Amyloidóza je skupinové označení pro nemoci, způsobené depozicí patologické bílkoviny s lineární prostorovou strukturou. Obecnou histochemickou vlastností depozit patologických proteinů v lineární (amyloidové) struktuře je charakteristické zelené zbarvení v polarizovaném světle po histochemickém barvení konžskou červení. V elektronovém mikroskopu jsou zřetelné jako nevětvené fibrily průměru 7,5–10 nm. Jejich názvy jsou tvořeny tak, že před název „amyloidóza“ se vloží pojmenování bílkoviny, ze které je amyloid vytvořen. Dnes je známo přes 30 různých bílkovin, které se mohou ukládat jako amyloidová depozita. Jednotlivé typy amyloidóz se liší ale zásadně svým výskytem. Nejčastějším typem

amyloidózy je amyloidóza z lehkých řetězců. Ta je řazena do kategorie monoklonálních gamapatií, protože její příčinou jsou klonální plazmocyty tvořící patologické, amyloidotvorné lehké řetězce. Další, relativně častější příčinou amyloidózy, je bílkovina tvořící se při zánětu, takzvaný amylopeptid A. Tento typ amyloidózy se nazývá AA-amyloidóza. Etiologií AA-amyloidózy je chronické zánětlivé onemocnění, například autoimunitní onemocnění pojiva, autoinflamatorní onemocnění nebo i chronická osteomyelitida. Podstatou léčby této formy je zastavení zánětlivé reakce. Třetí nejčastější příčinou vzniku amyloidózy je mutovaný transthyretin. Tento typu amyloidózy se nazývá ATRA-amyloidóza. Léčbou volby této formy je transplantace jater, v nichž se mutovaný transthyretin tvoří. Senilní amyloidóza pak vzniká z ukládání nemutovaného transthyretinu.

Jak poslední zmíníme beta2-mikroglobulinovou amyloidózu, která byla popsána u dlouhodobě dialyzovaných osob.

Tento obecný úvod uvádíme proto, aby bylo zřejmé, že pro terapeutický plán je zásadní správná typizace amyloidogenních proteinů, protože omyl může mít tragické následky, například provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací kostní dřeně u pacienta, který má amyloidózu tvořenou mutovaným transthyretinem, u něhož je naopak vhodná léčba transplantací jater.

Po tomto základním úvodu se podrobněji věnujeme amyloidu z lehkých řetězců, zkratkou AL-amyloidu (*Amyloid Light Chain*), který je důsledkem tvorby monoklonálních lehkých řetězců se specifickou mutací, která způsobuje odlišnou prostorovou konfiguraci jejich molekul. Díky této odchylné struktuře amyloidogenní lehké řetězce spontánně agregují a vytvářejí oligomery, a ty pak vytvářejí depozita amyloidových fibril ve stabilní lineární struktuře. Tyto řetězce mají určitý tropismus, takže v konkrétních případech poškodí nejvíce ten či onen orgán či tkáň.

V případě AL-amyloidózy jsou amyloidogenní lehké řetězce produkovány monoklonálními plazmatickými buňkami kostní dřeně případně sleziny, obvykle v nevelkém množství a odtud se dostávají do oběhu. S pomocí krevního oběhu se pak dostávají k cílovým orgánům, v nichž se usazují díky zatím neznámým interakcím s matrix jednotlivých tkání (s glykosaminoglykany a s molekulami buněčných membrán). Tyto interakce mohou potencovat tvorbu oligomerů klonálních lehkých řetězců, které již mají cytotoxické vlastnosti a konečné formování amyloidového depozita. To, v kterém orgánu dojde k nejmasivnějšímu poškození, je determinováno strukturou amyloidogenního lehkého řetězce.

Klinické projevy jsou velmi pestré, nejčastější je:

- nefropatie s nefrotickým syndromem,
- hypertrofická kardiomyopatie a srdeční selhání,

- postižení trávicího traktu včetně jazyka (makroglosie),
- infiltrace jater a sleziny často vedoucí k vychytávání koagulačního faktoru X na amyloidová depozita a vzniku krvácivého stavu,
- neuropatie, hlavně s poškozením viscerálních vláken (autonomní neuropatie),
- může být však poškozen kterýkoliv orgán či tkáň.

Incidence primární systémové AL-amyloidózy je v USA odhadována na 0,5–1,2 případů na 100 000 obyvatel, zatímco v západní Evropě se udává incidence 0,4–0,8/100 000, takže asi 10× vzácnější než mnohočetný myelom.

Vzácnost této diagnózy je příčinou, proč se většina nemocných dostává k léčbě až v hodně pokročilém stavu, kdy díky orgánovému poškození jsou velmi křehcí a často zmírají již v průběhu prvních měsíců léčby, protože časné příznaky byly (jak pacienti, tak i lékaři) přehlíženy a nebylo při nich zahájeno pátrání po jejich příčině. Je opravdu problém, jak neprošvihnout diagnózu AL-amyloidózy: Pokud se objeví některé z výše uvedených příznaků, tak by se měla provést biochemická vyšetření přítomnosti klonálních volných lehkých řetězců lambda a kappa v séru a také detekce monoklonálního imunoglobulinu imunofixační elektroforézou v séru a v moči, ale také je nutno odebrat kousek tkáně k histologickému průkazu amyloidu.

Nejčastěji se odebírá sliznice z rekta při rektoskopii. Patologové zdůrazňují, že je nutno, aby odběr šel dostatečně do hloubky, aby obsahoval cévky, v jejichž stěnách lze často prokázat depozita amyloidu. Další alternativa je odběr břišního tuku a některá pracoviště dělají biopsii malých slinných žlázek.

Po odběru se provádí klasický průkaz amyloidu barvením konžskou červení. Tento obecný průkaz amyloidu provede snad každé oddělení patologie. Jenže histologickým průkazem amyloidu diagnostika nekončí. Je nutno najít pracoviště, které umí a je ochotno provést další vyšetření, která vedou k pojmenování té patologické bílkoviny, která tvoří podstatu amyloidu. A to umí opravdu jen ojedinělá pracoviště v ČR. V sousedním Německu pro vzácnost těchto případů vytvořili speciální amyloidové centrum v Heidelbergu, kde probíhá jak diagnostika, tak i léčba těchto pacientů. Podobně fungující centrum jako v Heidelbergu však v ČR nemáme.

Cílem léčby AL-amyloidózy je odstranit tvorbu patologických volných lehkých řetězců. Po úspěšném dokončení léčby (kompletní biochemické remisi) dochází k postupnému odbourávání a odstraňování amyloidu v místech jeho depozit (orgánová léčebná odpověď), jejíž maximum je až několik měsíců od dosažení kompletní remise.

Proto cílem léčby u AL-amyloidózy musí být u dosažení kompletní hematologické remise (normalizace poměru a koncentrace volných lehkých řetězců a vymizení patologických klonálních plazmocytů z kostní dřeně. Dosažení parciální remise se nepovažuje za dostatečné, protože neumožní reparační pochody v amyloidem poškozených tkáních a orgánech. Pro léčbu AL-amyloidózy je používána obdobná léčba jako pro léčbu mnohočetného myelomu.

Problémem je skutečnost, že se zvyšující se mírou poškození orgánů a tkání amyloidem se snižuje tolerance nežádoucích účinků léčby. Proto je zásadní, podobně jako u mnohočetného myelomu, stanovit tuto diagnózu v nejranějších fázích nemoci, kdy malé poškození tkání a orgánů umožní podat agresivní léčbu a kdy v případě kompletní remise může dojít ke kompletní orgánové léčebné odpovědi. V případech klinicky velmi závažného poškození není možné již podat účinnou léčbu, která by eliminovala tvorbu lehkých řetězců, takže orgánové změny pokračují až do fáze, kdy jsou neslučitelné se životem. V případě, že se dosáhne kompletní remise nemoci, tak tyto remise mají podstatně delšího trvání než u mnohočetného myelomu a mnozí naši pacienti jsou bez recidivy nemoci více než 10 let (11–8).

Literatura

1. Ščudla V, Minařík J, Pika T, et al. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií z pohledu klinické praxe. I. Maliní monoklonální gamapatie *Interní medicína pro praxi* 2017; 19 (5): 274-278.
2. Král Z, Adam Z. Histiocytární neoplazie a další vybrané velmi vzácné krevní nemoci. Praha, Grada 2020, 280 s 3. Gavriatopoulou M, Musto P, Hájek R. et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018; 32 (9): 1883-1898.
4. Doporučení pro časně rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu Vypracovala Česká myelomová skupina ve spolupráci se specialisty z oborů: neurologie, ortopedie, revmatologie, zobrazovacích metod a biochemie. *Vnitřní lékařství* 2006; 52 (Suppl. 2) S 1-85.
5. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou. *Transfuze a hematologie dnes* 2018 (Suppl. 1) s. 1-150.
6. Kaščík, M., Hájek, R., Minařík, J., et al.: Diagnostika a léčba aldenströmovy makroglobulinemie. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy: Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti, Kooperativní lymfomovou skupinou, Lymfomovou sekcí České hematologické společnosti. *Transfuze a hematologie dnes* 2019; 19 (Supplementum 1): 71 s.
7. Adam Z, Hájek R, Krejčí M. et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinemie : doplněk č. 1 k doporučení z 9/2012, *Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu*". *Transfuze a hematologie dnes* 2014;20 (suppl 1).
8. Adam Z, Koukalová R, Krejčí M. et al. Chronická recidivující kopřivka, bolesti kostí i kloubů, horečka nejasného původu a monoklonální imunoglobulin typu IgM = syndrom Schnitzlerové *Transfuze a hematologie dnes* 2018; 24 (2): 88-103.
9. Pika T Flodr P, Novák M. et al. Klinická problematika IgM monoklonálních gamapatií. *Klinická biochemie a metabolismus* 2014; 22 (2): 61-64.
10. Pika, T., Kurčová, S. Familiární amyloidová polyneuropatie – klinický obraz, diagnostika a léčba. *Farmakoterapeutická revue* 2018; 2018(5): 477-484.

11. Pika, T., Hegenbart, U., Flodrová, P., et al. First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: few responses, poor tolerability, and short survival. *Blood* 2018; 131(3): 368–371.
12. Pika, T., Heřmanová, Z., Flodrová, P. Laboratorní aspekty systémové AA amyloidózy. *Klinická biochemie a metabolismus* 2017; 25(2): 56–58.
13. Pika, T., Látalová, P., Hůlková, H., et al. Familiární amyloidová polyneuropatie – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2015; 78(6): 710–714.
14. Kufová, Z., Ševčíková, S., Hájek, R.: Detekce hereditárních amyloidóz. *Klinická biochemie a metabolismus* 2014, 22(2): 64–68.
15. Pika, T., Lochman, P., Vymětal, J., Metelka, R., Flodr, P., Minařík, J., Látalová, P., Zapletalová, J., Bačovský, J., Ščudla, V.: Význam stanovení kardiálních biomarkerů ve stratifikaci a sledování nemocných s AL-amyloidózou – zkušenosti jednoho centra. *Vnitřní lékařství* 2013; 59(9): 776-781.
16. Pika, T., Lochman, P., Minařík, J., et al. et al.: Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy: Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG) a myelomovou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP. *Transfuze a hematologie dnes* 2013; 19(Supplementum): 60 s.
17. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Praha: Maxdorf, 2013. ISBN 978-80-7345-341-1.
18. Pika, T., Vymětal, J., Metelka, R., et al: Postižení srdce při AL amyloidóze. *Interní medicína pro praxi* 2008; 10: 466-469.

Myeloproliferativní neoplázie

Daniela Žáčková, Miroslav Penka

Myeloproliferativní choroby jsou dány dysregulací myeloidní krvinek. Lze je dělit na Ph pozitivní (chronická myeloidní leukémie – CML) nesoucí tzv. Filadelfský chromozom (Ph-chromozom) s hybridním genem *BCR-ABL1* a Ph negativní, kam patří všechny další myeloproliferativní choroby. Jejich výčet dle klasifikace WHO z roku 2008 uvádí tabulka č. 1.

Tab. č. 1 WHO klasifikace myeloproliferativních chorob

Chronická myeloidní leukémie, <i>BCR-ABL1</i> pozitivní
Chronická neutrofilní leukémie
Polycythemia vera
Primární myelofibróza
Esenciální trombocytémie
Chronická eozinofilní leukémie NS
Mastocytóza
Myeloproliferativní neoplázie, nezařaditelná

Chronická myeloidní leukémie

Definice a epidemiologie onemocnění

Chronická myeloidní leukémie (CML) je klonální myeloproliferativní onemocnění charakterizované přítomností tzv. Filadelfského chromozomu (*Chromosome Philadelphia*; Ph1), vzniklého reciprokou translokací mezi chromozomy 9 a 22, a fúzního genu *BCR-ABL1* z translokace rezultujícího. Konstitutivně aktivovaná tyrozinkináza Bcr-Abl1, která je genem *BCR-ABL1* kódována, je zodpovědná za nekontrolované množení krvinek a z toho vyplývající projevy onemocnění.

CML se může vyskytnout v každém věku, nicméně její výskyt u dětí do 16 let je velmi řídký. Věkový medián nemocných se pohybuje kolem 50–55 let věku a frekvence výskytu lehce narůstá směrem k vyšším věkovým skupinám. Celková incidence se pohybuje mezi 1,0 a 1,5 novými případy na 100 000 obyvatel za rok. V zásadě se jedná o poměrně vzácné onemocnění, které představuje asi 15–20 % všech leukemií. Víme sice, že CML vzniká jako důsledek unikátní genetické abnormality, ale příčinu vzniku této abnormality, a tedy ani přesnou příčinu vzniku CML neznáme.

Klinický obraz a diagnostika CML

Podezření na CML je zpravidla vysloveno na základě patologického krevního obrazu (KO) a diferenciálního rozpočtu leukocytů (dif). V KO dominuje leukocytóza, mnohdy až extrémní, může být přítomna trombocytémie, někdy i velmi významná, vzácněji pak trombocytopenie. Rovněž v červených krvinkách můžeme nacházet odchylku ve smyslu erytrocytózy či naopak většinou mírné až středně těžké anémie. V diferenciálním rozpočtu leukocytů nacházíme tzv. posun doleva s vyplavením všech vývojových stadií granulocytů. Typicky bývá přítomna eozinofilie a bazofilie. Vyšetření aspirátu kostní dřeně (KD) odhalí zvýšenou buněčnost se zvýšením podílu bílé složky na úkor erytroidní linie (G:E 10:1 až 25:1). Dominují granulocyty různého stupně zralosti, je přítomna eozinofilie a bazofilie. Výše popsany nález přísluší nejčastější chronické fázi CML; obraz v akcelerované fázi a blastické krizi je modifikován dominantně ve smyslu nárůstu podílu blastických elementů na úkor vyzrávajících buněk. V klinickém obraze bývá přítomna splenomegalie a z ní plynoucí subjektivní obtíže (bolesti v levém podžebří, pocity plnosti po jídle), dále můžeme být svědky projevů zvýšeného metabolismu (pocení, únava, sub až febrilie, váhový úbytek), mohou být přítomny krvácivé projevy. Asi 40 % pacientů nemá žádné příznaky onemocnění, které je u nich většinou zachyceno náhodně, např. při vyšetření KO z jiného důvodu.

Zásadním pro potvrzení diagnózy CML je průkaz Ph1-chromozomu cytogenetickým vyšetřením KD. U asi 5 % pacientů nelze Ph1-chromozom detekovat; v tom případě je možno prokázat gen *BCR-ABL1* pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) buněk KD nebo periferní krve (PK) nebo transkript *BCR-ABL1* pomocí kvalitativní polymerázové řetězcové reakce s využitím reverzní transkriptázy (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*; RT-PCR) rovněž v obou kompartmentech, tedy KD i PK.

Klinický průběh CML je trifázický: rozlišujeme chronickou fázi (*chronic phase*; CP), ve které je diagnostikováno 90 % pacientů, dále pak akcelerovanou fázi (*accelerated phase*; AP) a blastickou fázi (*blast phase*; BP), označované jako tzv. pokročilé fáze choroby.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika CML je zásadně vymezena nutností průkazu positivity Ph1-chromosomu a/nebo *BCR-ABL1* genu. Ostatní případy leukocytózy *BCR-ABL1* negativní mohou zahrnovat atypickou CML (*BCR-ABL1* negativita, chybění bazofilie, dysplastické změny ve vývojových řadách buněk KD), Ph1-negativní myeloproliferace typu polycytemia vera, esenciální trombocytémie nebo chronická primární myelofibróza (*BCR-ABL1* negativita, typický obraz v histologickém vyšetření KD, pozitivita mutace JAK-2), akutní leukemie (jasný nález ≥ 20 % blastů v KD a/nebo PK, krom zralých elementů chybění jednotlivých vývojových buněčných stadií, *BCR-ABL1* negativita, vyjma případů Ph1-positivní akutní lymfoblastické leukemie), chronickou myelomonocytární leukemii (*BCR-ABL1* negativita,

monocytóza $> 1 \times 10^9/l$, dysplastické změny, chybění bazofilie), jiné příčiny leukocytózy (např. infekce či záněty).

Léčba CML

Léčba CML doznala za posledních 20 let zcela zásadní změny díky zavedení specifických inhibitorů patologicky aktivované tyrozinkinázy Bcr-Abl1 (inhibitory tyrozinkináz, TKI) do klinické praxe. Předpokládaný medián přežití pacientů diagnostikovaných v CP a léčených prototypem TKI, imatinibem, je odhadován na více než 25 let, tedy se dá říci, že léčbou dobře kontrolované onemocnění nezkracuje přirozenou délku života jeho nositelů. Pro situace, kdy léčba TKI v první linii selhává či není tolerována, jsou k dispozici ještě účinnější přípravky z řady TKI 2. a 3. generace (nilotinib, dasatinib, ponatinib). Léčebnou variantou je i alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-TKB), která ač posunuta do dalších linií léčby CML, zůstává stále jedinou metodou s prokázaným kurativním potenciálem.

Cílem léčby CML je zpočátku normalizace patologických nálezů v kostní dřeni a krevním obraze a současně úleva od obtěžujících příznaků nemoci včetně normalizace velikosti sleziny, dále pak úbytek až úplné vymizení buněk nesoucích Ph1-chromozom, respektive gen *BCR-ABL1*, nejprve na úrovni cytogenetické (kompletní cytogenetická odpověď, *complete cytogenetic remission*, CCyR) a posléze na úrovni molekulární, kdy je cílem dosáhnout poklesu hladiny *BCR-ABL1* transkriptů $\leq 0,1$ % na mezinárodní škále (*International Scale*; IS), čili tzv. velké molekulární odpovědi (*major molecular response*; MMR).

Zejména v úvodu terapie CML mohou být použity prostředky cytoredukční léčby, tj. hydroxyurea (Litalir), anagrelid (Thromboreductin), a případně i přístrojové metody, jakými jsou leukocytaferéza, resp. trombocytaferéza. Hydroxyurea rovněž nachází uplatnění v paliativní indikaci. Interferon- α , dřívější zlatý standard konzervativní léčby CML, má své místo ve specifických situacích, jakými je léčba CML v graviditě či při selhání nebo intoleranci všech dostupných TKI a nemožnosti provedení transplantace. Pozměněná, ale stále významná pozice alo-TKB v léčbě CML již byla zmíněna výše.

TKI je doporučeno podávat dlouhodobě, pokud je jimi dosahováno optimální léčebné odpovědi. Kontrolované vysazení TKI je v současnosti možné jen v rámci klinických studií či ve výjimečných individuálních případech, jakými je například gravidita.

Monitorování efektu léčby CML

Za téměř automatické je možno považovat paralelní vyšetřování krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu leukocytů (KO + dif.) s každým odběrem periferní krve na kvantitativní molekulární analýzu, v úvodu léčby pak ještě častěji (a týden až 14 dní) do stabilizace krevního obrazu či zvládnutí zejména

v úvodu časté hematologické toxicity TKI. Následně se účinnost léčby monitoruje pomocí cytogenetických a molekulárně genetických metod.

Prognóza

Prognóza pacientů s CML diagnostikovanou v CP doznala v éře TKI radikální změny směrem k lepšímu. Pětileté přežití bez progresu choroby u pacientů, kteří dosáhli po roce léčby imatinibem nejen kompletní cytogenetické odpovědi, ale i velké molekulární odpovědi, se blíží 100 %. Prognóza v případě pokročilé fáze onemocnění však zůstává i v éře TKI závažná – medián celkového přežití pacientů v myeloidní BC se v souvislosti se zavedením imatinibu do terapie CML prodloužil pouze na necelých 8 měsících.

Ph negativní myeloproliferativní choroby (Ph-MPN)

Natálie Podstavková, Barbora Weinbergerová

Ph negativní myeloproliferativní neoplázie představují heterogenní skupinu vzácných onemocnění s incidencí 1–2/100 000 obyvatel [2]. Postihují hematopoetickou kmenovou buňku s následnou nekontrolovanou proliferací buněk myeloidní krevní řady, která se projevuje zvýšenou tvorbou funkčních erytrocytů, trombocytů a/nebo granulocytů. Do této skupiny řadíme tři nejčastěji se vyskytující onemocnění – pravou polycytémii (PV), esenciální trombocytémii (ET) a primární myelofibrózu (PMF). Na patogenezi jejich vzniku se podílí porucha regulace dráhy JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription), která slouží k přenosu signálu z Janusových kináz na signální přenašeče a aktivátory transkripce. Mutace aktivující tuto dráhu, tzv. „driver mutace“, zodpovídají za fenotyp onemocnění. Dominantně se jedná o mutaci *JAK2 V617F*, v menším procentu se vyskytuje mutace v genu pro kalretikulin (*CALR*) a mutace v genu pro trombopoetinový receptor (*MPL* – myeloproliferative leukemia virus oncogene), frekvenci výskytu u 3 nejčastějších MPN ukazuje tabulka č. 2 [3]. Existuje i malá část pacientů (10–15 %), u kterých není prokázána ani jedna z těchto tří mutací, *JAK2*, *CALR* a *MPL*, tzv. „trojitě negativních“.

Tab. č. 2 Frekvence výskytu „driver“ mutací u 3 nejčastějších Ph-MPN [3]

	JAK2 V617	JAK2 exon 12	CALR	MPL	„Trojitě negativní“
PV	~ 95 %	~ 5 %			
ET	~ 60 %		~ 20 %	~ 5 %	~ 15 %
PMF	~ 60 %		~ 25 %	~ 5 %	~ 10 %

Skupinu Ph-MPN pojí kromě společné patogeneze i obdobný klinický obraz (B symptomy a splenomegalie), zvýšený výskyt trombotických a krvácivých komplikací a riziko fibrotické a leukemické transformace. Cílem správně vedené terapie je prevence vzniku těchto příhod snižujících celkovou dobu

přežití. V zásadě je důležité přesné odlišení jednotlivých typů Ph-MPN na základě kombinace molekulárně-biologického a histologického vyšetření kostní dřeně s cílem stanovení rizika progresu do myelofibrózy a sekundární leukémie a následné volby odpovídající léčebné strategie.

Medián věku pacientů v době diagnózy PV, ET a PMF se pohybuje v rozmezí 60–65 let, PV a PMF se vyskytuje o něco častěji u mužů, ET mírně frekventněji u žen [2].

Pravá polycytémie (PV)

Pravá polycytémie je charakteristická zvýšením především parametrů červené krevní řady, jako nejcitlivější ukazatel je považována zvýšená hodnota hematokritu. Téměř ve všech případech prokazujeme mutaci *JAK2 V2617F* nebo *exon 12*).

Onemocnění je provázeno zvýšením viskozity krve s řadou kožních a slizničních projevů zvýšeného překrvení (rubeosis faciei, palmární a plantární erytém, erytromelalgie), přetížením krevního oběhu s tachykardií a hyperkinetickou cirkulací, trombotickými tepennými i žilními příhodami. K typickým subjektivním obtížím patří bolesti hlavy, poruchy vidění, závratě a svědění kůže.

V objektivním nálezu pozorujeme výše zmíněné mikrovaskulární projevy začervenání (rubeosis faciei, palmární a plantární erytém), dále tachykardii, zvýšení krevního tlaku, spleno a/nebo hepatomegalii a příznaky vyplývající z trombotické diatézy.

Diagnostika PV

U pacientů s PV dominuje v krevním obraze polyglobulie (hodnota hematokritu se pohybuje mezi 50–70 %). Počet retikulocytů většinou mírně přesahuje fyziologickou hodnotu. Dále můžeme pozorovat leukocytózu (obvykle do $30 \times 10^9/l$) a trombocytózu. Z biochemického rozboru krve je typické snížení koncentrace erythropoetinu, které přetrvává i po normalizaci hematokritu, což je způsobené proliferací erytroblastů bez závislosti na stimulaci erythropoetinem. Nezbytně nutným vyšetřením ke stanovení diagnózy PV je vyšetření mutace *JAK2 V617F*, mělo by být provedeno i histologické vyšetření hostní dřeně (trepanobiopsie).

Při negativě mutace *JAK2 V617F* u polyglobulie musíme v diferenciální diagnostice v první řadě pátrat po možné příčině sekundární erytrocytózy (relativní erytrocytóza při snížení plazmatického objemu, CHOPN, cyanotické srdeční vady, kouření, karcinom ledvin, ledvinné cysty, závažné stenózy renálních tepen atd.). Pokud není prokázána příčina vedoucí k sekundární erytrocytóze, pak je vhodné pátrat po vzácných vrozených erytrocytózách.

Prognostická stratifikace PV

Pacienty s PV rozdělujeme dle rizika tromboembolických komplikací, a to na základě věku nad 60 let a trombózy v anamnéze, do nízké a vysoko-rizikové skupiny. Vyšší riziko trombembolie lze očekávat také u mladších pacientů s vyšším počtem leukocytů ($\geq 15 \times 10^9/l$) a/nebo souběžnými kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Terapie PV

V současné době neexistuje kurativní léčba PV. Cílem léčby těchto pacientů je zmírnění průvodních příznaků, a především snížení rizika tromboembolických komplikací bez zvýšení rizika krvácení. U všech pacientů cílíme k dosažení úpravy hladiny hematokritu (pod 45 %) a tím k přiměřené viskozitě krve. Nejčastěji jsou využívány venepunkce (odběr 350–500 ml krve s náhradou fyziologickým roztokem), výjimečně k rychlému snížení hematokritu možno použít erytrocytaferézu. U pacientů ve vysokém riziku je dále nutno nasazení specifické cytoredukční terapie, nejčastěji hydroxyurea, interferon alfa, obzvláště v jeho lépe snášené pegylované formě a u pacientů rezistentních na terapii hydroxyureou JAK 2 inhibitor ruxolitinib. Jako jediný z této skupiny léčiv má pouze interferon alfa prokázaný efekt na navození molekulární odpovědi a zpomalení progresy onemocnění do sekundární myelofibrózy, proto je preferován především u mladších nemocných a lze jej využít i v graviditě. Nedílnou součástí terapie je antiagregační léčba (nejčastěji kyselina acetylsalicylová), která je indikována u všech pacientů bez zvýšeného rizika krvácení. U pacientů s prodělanými trombotickými událostmi v anamnéze je nutnost trvalé antikoagulační terapie.

Přežívání pacientů s PV je ve srovnání s běžnou populací zkráceno, medián se pohybuje kolem 14 let, odvíjí se od trombotických komplikací, přechodu do sekundární myelofibrózy nebo akutní myeloidní leukémie. Riziko pozdní progresy do postpolycytemické myelofibrózy a akutní leukémie je 20 % a 4 % [3].

Esenciální trombocytémie (ET)

Esenciální trombocytémie je charakterizovaná v první řadě klonální trombocytózou. Trombocyty jsou funkčně abnormální, což vede ke zvýšenému riziku trombotických a zároveň i krvácivých komplikací. Obdobně jako u ostatních nemocí ze skupiny Ph-MPN mohou být zvýšené i počty krvinek ostatních linií krvetvorby.

Esenciální trombocytémie bývá u množství pacientů dlouho asymptomatická a prvním příznakem, který nás může na tuto diagnózu upozornit, mohou být až trombotické (hluboké i arteriální žilní trombózy, plicní embolie, uzávěry mozkových a koronárních tepen) a krvácivé příhody nebo dokonce obojí. Na tuto

diagnózu je nutno obzvlášť myslet při zjištění trombózy ve splanchnické oblasti, jelikož se jedná o její nejčastější příčinu (30–50 %). U přibližně třetiny pacientů můžeme pozorovat vazomotorické příznaky (bolesti hlavy, synkopy, akrální parestzie, poruchy zraku, erytromelalgie).

Diagnostika ET

V krevním obraze dominuje trombocytóza a zpravidla také mírná leukocytóza (do $20 \times 10^9/l$). K potvrzení diagnózy je nutné provedení molekulárně-genetického vyšetření k průkazu mutace *JAK2 V617F*, *CALR* nebo *MPL*, přičemž u 10–15 % pacientů není prokázána ani jedna z těchto mutací. Na potvrzení diagnózy ET a především na její odlišení od prefibrotické fáze PMF je nutná trepanobiopsie s histologickým vyšetřením válečku kostní dřeně, což je nutné vzhledem k jejich obdobnému laboratornímu obrazu, ale výrazně odlišné prognóze, a tím i léčebné strategii.

V rámci diferenciální diagnostiky při negativitě molekulárně-genetického vyšetření nutno pomýšlet na reaktivní trombocytózu provázející jiné chronické onemocnění, infekce, krvácení nebo malignity.

Terapie ET

Terapie ET obdobně jako PV nemá kurativní záměr a jejím cílem je zmírnění symptomů nemoci a prevence trombotických událostí, které přispívají k morbiditě a mortalitě těchto pacientů, nikoliv primárně snížit trombocyty na fyziologické hodnoty. Obdobně jako u pacientů s PV je využívána antiagregační terapie, která se ale nasazuje pouze pacientům s vysokým IPSET score. V rámci specifické cytoredukční terapie se používá nejčastěji hydroxyurea, interferon alfa, především v jeho pegylované formě nebo anagrelid, případně jejich kombinace.

Přežívání pacientů s ET není v porovnání s běžnou populací významně zkráceno, medián se pohybuje kolem 20 let. Desetileté riziko leukemické či fibrotické transformace u ET je velmi nízké (pod 1 %), pacienti jsou nicméně ohroženi zvýšeným rizikem trombotických komplikací, které mohou přispívat k zvýšené morbiditě a posléze i mortalitě těchto pacientů [2].

Primární myelofibróza (PMF)

Primární myelofibróza má ze tří nejčastějších klasických Ph-MPN nejhorší prognózu, je charakteristická progredující fibrózou kostní dřeně vedoucí k neefektivní hematopoéze, extramedulární hematopoéze, cévním a zánětlivým komplikacím a riziku leukemické transformace. Pacienti s PMF mají vysoké hladiny cirkulujících prozánětlivých cytokinů odpovědných za výrazné konstituční symptomy.

Klinická symptomatologie je bohatší než u předchozích onemocnění, jedná se zejména o splenomegalii dosahující až extrémní velikosti a celkové projevy (noční pocení, hubnutí, svědění kůže, bolesti kostí)

a dále narůstající problémy díky prohlubující se pancytopenii. Obdobně jako u předchozích diagnóz z této skupiny je PMF spojena se zvýšeným výskytem trombotických a krvácivých událostí.

Diagnostika PMF

V krevním obraze bývá normální až lehce zvýšený počet leukocytů (obvykle kolem $20 \times 10^9/l$), v krevním nátěru dominuje anizopoikilocytóza, mohou být přítomny i blastické elementy (většinou do 10 % leukocytů). Počet trombocytů a erytrocytů je v prefibrotickém stadiu ve většině případů zvýšený, při progresi nemoci dochází k postupnému poklesu parametrů krevního obrazu. V biochemickém vyšetření je typické zvýšení laktátdehydrogenázy odrážející aktivitu nemoci. Pro diagnózu PMF je nezbytná trepanobiopsie se zhodnocením stadia fibrózy kostní dřeně.

V diferenciální diagnostice je nutno pomýšlet na sekundární fibrotizaci kostní dřeně způsobenou toxickými vlivy (benzén, rtg záření) nebo jinými onemocněními (karcinom prsu nebo prostaty, systémový lupus erythematosus, mykobakterií).

Léčba PMF

Primární myelofibróza postihuje převážně starší pacienty, kteří mohou být často vzhledem ke klinickému stavu a komorbiditám léčeni pouze paliativní terapií s cílem zmírnění příznaků nemoci a zlepšení jejich kvality života. Jedinou léčbou s kurativním potenciálem představuje alogenní transplantace hematopoetických krvetvorných buněk, která však sebou nese vysoké riziko život ohrožujících komplikací a mortality, proto je nutná pečlivá selekce vhodných pacientů, v reálné klinické praxi transplantujeme pouze do 5 % pacientů s PMF.

Základem cytoredukční terapie je obdobně jako u předchozích Ph-MPN hydroxyurea nebo interferon alfa, který je užíván především u mladších nemocných v prefibrotické fázi PMF. Při symptomatické splenomegalii a konstitučních symptomech je indikován JAK 2 inhibitor, ruxolitinib, který vede k výraznému zmenšení splenomegalie a rychlé kontrole konstitučních symptomů. V současné době existuje také řada dalších JAK 2 inhibitorů (mometinib, fedratinib, pacritinib), které jsou v různých fázích klinického zkoušení. Splenektomie je v dnešní době indikována již zcela výjimečně, vzhledem k vysokému riziku komplikací a perioperační mortality.

Důležitou součástí terapie v pozdních fázích nemoci je substituční terapie transfuzními přípravky a podpůrná terapie včetně nutriční podpory.

Literatura

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013, 122(6):872-884.

Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006, 108: 1809–1820.

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; 113:2895–2901.

Cortes J, Goldman JM, Hughes T. Current issues in chronic myeloid leukemia: monitoring, resistance, and functional cure. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10 Suppl 3 :S 1-S13.

Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz>.

Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006, 355: 2408–2417.

Keohane C, Mesa R, Harrison C. The Role of JAK1/2 inhibitors in the treatment of chronic myeloproliferative neoplasms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 33: 301–305.

Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90(11): 850–858.

Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118:686–692.

Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007, 370: 342–350.

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4):966-984.

Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006, 108: 28–37.

Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369: 2379-2390.

Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F, et al. JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations. *Leukemia* 2011; 25(2): 218–225).

Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115: 1703–1708).

Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes *Blood* 2014; 123(10): 1544–1551).

Schwarz J, Penka M, Campr V, a kol. Diagnostika a léčba bcr/abl-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska CZEMP Vnitřní lékařství, 2011; 57/2:189–213.

Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984, 63(4): 789–799.

Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A, et al. Follow-up examinations including sequential bone marrow biopsies in essential thrombocythemia (ET): a retrospective clinicopathological study of 120 patients. *Am J Hematol*. 2002;70(4):283-291.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis, *N Engl J Med* 2012;366:799-807.

Yin CC, Medeiros LJ, Bueso-Rames CE. Recent advances in the diagnosis and classification of myeloid neoplasms – comments on the 2008 WHO classification. *Review. Int J Lab Hematol*, 2010; 32: 461-476.

Žáčková D. Chronická myeloidní leukemie. In: Tomáš BÜCHLER. Speciální onkologie. 2. aktual. a dopl. vyd. Praha: Maxdorf, 2020, s. 185–191. ISBN 978-80-7345-651-1.

Faber E., Žáčková D., Bělohávková P., et al. Chronická myeloidní leukemie (CML). In: Léčebné postupy v hematologii 2020. Editoři Doubek M. a Mayer J. První vydání. Brno: Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2020. s. 85-100, 16 s. ISBN 978-80-270-8240-70.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2312–405.

Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev*. 2020;42:100706.

Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124:250–2513.

Doubek M., Mayer J. Léčebné postupy v hematologii 2020. Doporučení ČHS ČLS JEP. ISBN 978-80-270-8240-7.5.

Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32:1057–1069.

Doporučená literatura

Pro hlubší seznámení s problematikou klinické onkologie lze využít následující publikace.

Webové odkazy

České léčebné doporučené postupy (Modrá kniha České onkologické společnosti):

<http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>

Americké doporučené léčebné postupy (NCCN Guidelines) www.nccn.org

Evropské doporučené léčebné postupy (ESMO Guidelines) <http://www.esmo.org/Guidelines>

Epidemiologická data o nádorových onemocněních v ČR: www.svod.cz

Monografie

Tomášek, J. a kol. Onkologie. Minimum pro praxi. Axonite, 2015, 445 s.

Šlampa, P. a kol. Radiační onkologie. Maxdorf, 2021.

DeVita V., Lawrence, ST., Rosenberg SA. Principles and Practice of Oncology, 11 vydání, Wolters Kluwer, 2018, 2432 s.

KLINICKÁ ONKOLOGIE PRO MEDIKY

Solidní nádory, nádory dětského věku a hematologické malignity

Igor Kiss, Radim Němeček, Michael Doubek,
Rostislav Vyzula a kolektiv autorů

Vydala Masarykova univerzita,
Žerotínovo nám. 617/9, 601 77 Brno,
ve spolupráci s Masarykovým onkologickým ústavem
3., přepracované a doplněné elektronické vydání, 2021

ISBN 978-80-210-9908-1

