



ONKOLOGIE

Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK

Renata Soumarová
Martina Kubecová
a kolektiv

© 2019, Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta,
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV



ISBN: 978-80-87878-37-8 (online: pdf)
2. zcela přepracované vyd.

Vedoucí autorského kolektivu:

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.

Seznam spoluautorů:

- MUDr. Miloslav Ambruš
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Tomáš Blažek
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Milan Brychta
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. PharmDr. Jan Dvořák
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Marie Fischerová
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Tereza Fučíková
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Eva Kindlová
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Marián Liberko
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Kateřina Licková
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Ludmila Loukotková
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.
MULTISCAN, Radiační centrum Pardubice, Krajská nemocnice, Kyjevská 44, Pardubice
- MUDr. Klaudia Regináčová
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Lenka Rušínová
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Jiří Švec, PhD.
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Markéta Šejdová
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
- MUDr. Svatava Urbanová
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což nemusí být zvláštním způsobem vyznačeno. Postupy a příklady uvedené v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory nevyplývají žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmí být žádným způsobem reprodukována, ukládána či rozšiřována bez písemného souhlasu autorů a vydavatele.

Obsah

Předmluva	11
------------------------	-----------

OBEČNÁ ONKOLOGIE

1 PREVENCE A SKRÍNING V ONKOLOGII	13
--	-----------

Renata Soumarová

Primární prevence	14
Sekundární prevence.....	14
Terciární prevence.....	15
Kvartérní prevence	15

2 BIOLOGIE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ	16
---	-----------

Marián Liberko

2.1 Nádorový růst.....	16
2.2 Mechanizmy řízení buněčné proliferace	16
2.3 Mechanizmy řízení buněčného cyklu	17
2.4 Buněčný cyklus	17
2.5 Imunitní dohled.....	17
2.6 Apoptóza	18
2.7 Reparační mechanizmy	19
2.8 Rezistence nádorových buněk	19

3 POSOUZENÍ ROZSAHU ONEMOCNĚNÍ A ODPOVĚDI NA LÉČBU.....	21
--	-----------

Eva Kindlová, Martina Kubecová

3.1 Posouzení rozsahu onemocnění – staging	21
3.2 Klasifikační systém TNM	21
3.3 Určení zbytkové nádorové populace	21
3.4 Posuzování léčebné odpovědi.....	22
3.5 Trvání efektu léčby.....	23

4 ZÁKLADY RADIČNÍ ONKOLOGIE	24
--	-----------

Karel Odrážka, Tomáš Blažek

4.1 Historie	24
4.2 Radiologická fyzika	25
4.2.1 Ionizující záření.....	25
4.2.2 Interakce elektronového záření (beta -) s hmotou	25
4.2.3 Interakce záření gama a X s hmotou	26
4.2.4 Fyzikální veličiny popisující záření	26
4.2.5 Zdroje ionizujícího záření v radioterapii	27
4.3 Radiobiologie	29
4.3.1 Působení ionizujícího záření na buňky.....	29
4.3.2 Účinek ionizujícího záření na nádory	30
4.3.3 Účinek ionizujícího záření na zdravé tkáně.....	31
4.4 Toxicita radioterapie.....	32
4.4.1 Formy radiační toxicity	32
4.4.2 Projevy radiační toxicity ve tkáních a orgánech	34
4.4.3 Možnosti ovlivnění radiační toxicity	37
4.5 Klinické využití radioterapie	38
4.5.1 Kurativní a paliativní radioterapie.....	38
4.5.2 Plánování a provedení radioterapie.....	39
4.5.3 Techniky ozáření	42

4.6	Brachyterapie.....	44
4.6.1	Fyzikální aspekty brachyterapie.....	44
4.6.2	Klinické aspekty brachyterapie.....	46
5	SYSTÉMOVÁ TERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ	48
	<i>Milan Brychta</i>	
5.1	Chemoterapie.....	48
5.2	Hormonální terapie.....	56
5.3	Biologická léčba.....	57
5.4	Podpůrná terapie.....	59
6	IMUNOLOGICKÁ LÉČBA V ONKOLOGII	61
	<i>Jan Dvořák</i>	
6.1	Anatomie imunitního systému.....	61
6.1.1	Primární (centrální) lymfatické orgány.....	62
6.1.2	Sekundární lymfatické orgány.....	62
6.2	Vrozená a adaptivní (získaná imunita).....	62
6.2.1	Vrozená imunita.....	63
6.2.2	Získaná (adaptivní) imunita.....	63
6.3	Fáze imunitní odpovědi.....	64
6.4	Protinádorová imunitní odpověď.....	67
6.5	Léčba.....	68
6.6	Závěr.....	68
7	NAUZEJA, ZVRACENÍ.....	69
	<i>Lenka Rušínová</i>	
7.1	Patofyziologie.....	69
7.2	Nauzeja a zvracení indukované chemoterapií.....	70
7.2.1	Typy nauzey a zvracení.....	70
7.2.2	Emetogenita cytostatik.....	70
7.3	Léčba nevolnosti a zvracení.....	70
7.3.1	Setrony.....	71
7.3.2	Antagonisté neurokininových receptorů NK 1.....	71
7.3.3	Kortikosteroidy.....	71
7.3.4	Antagonisté dopaminových D2 receptorů.....	71
7.3.5	Benzodiazepiny.....	72
7.4	Nauzeja a zvracení u radioterapie.....	72
8	LÉČBA BOLESTI	73
	<i>Marie Fischerová</i>	
8.1	Definice a dělení bolesti.....	73
8.2	Vyšetření bolesti.....	74
8.3	Hodnocení bolesti.....	74
8.4	Obecné zásady léčby bolesti v onkologii.....	74
8.5	Farmakoterapie bolesti.....	75
8.6	Radioterapie v léčbě nádorové bolesti.....	80
8.7	Využití otevřených zářičů v léčbě nádorové bolesti.....	81
9	ŽILNÍ TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ	82
	<i>Jiří Švec</i>	
9.1	Rozdělení, rizikové faktory a etiopatogeneze tromboembolie v onkologii.....	82
9.2	Diagnostika TEN.....	83
9.3	Zásady profylaktické antikoagulace u onkologických pacientů.....	84
9.4	Antikoagulační terapie TEN.....	84
9.5	Specifické situace.....	85

9.6 Kontraindikace antikoagulační terapie	86
9.7 Stručná charakteristika vybraných antikoagulancií	86
9.8 Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)	87
10 VÝŽIVA U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH	88
<i>Tereza Fučíková</i>	
10.1 Hodnocení stavu výživy	88
10.2 Nutriční intervence u onkologických pacientů	88

SPECIÁLNÍ ONKOLOGIE

11 ZHOUBNÉ NÁDORY HLAVY A KRKU	92
<i>Kateřina Licková, Miloslav Ambruš</i>	
11.1 Etiologie	92
11.2 Klinické příznaky, symptomatologie	93
11.3 Diagnostika	93
11.4 Diferenciální diagnostika	93
11.5 TNM klasifikace	94
11.6 Léčebné možnosti	95
11.6.1 Jednotlivé léčebné modalities	95
11.6.2 Léčebné modalities dle jednotlivých lokalit	97
12 NÁDORY PRSU	102
<i>Milan Brychta</i>	
12.1 Epidemiologie	102
12.2 Etiologie	102
12.3 Symptomatologie	103
12.4 Diagnostika	103
12.5 Diferenciální diagnostika	105
12.6 Patologie	105
12.7 Terapie	107
12.8 Poléčebné komplikace	109
12.9 Dispenzarizace	110
12.10 Prognóza	110
13 ZHOUBNÉ NÁDORY PLIC	111
<i>Jan Dvořák, Tomáš Blažek</i>	
13.1 Epidemiologie	111
13.2 Etiologie	111
13.3 Symptomatologie	112
13.4 Diagnostika	113
13.5 Diferenciální diagnostika	116
13.6 Patologie	116
13.7 Terapie	118
13.7.1 Přehled léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC):	118
13.7.2 Přehled léčby malobuněčného plicního karcinomu SCLC	120
13.8 Poléčebné komplikace	121
13.9 Dispenzarizace	123
13.10 Prognóza	123
14 ZHOUBNÉ NÁDORY POHRUDNICE	124
<i>Jan Dvořák</i>	
14.1 Epidemiologie	124

14.2 Etiologie.....	124
14.3 Symptomatologie	124
14.4 Diagnostika.....	124
14.5 Diferenciální diagnostika	124
14.6 Patologie	125
14.7 Terapie.....	125
14.8 Poléčebné komplikace	126
14.9 Dispenzarizace	126
14.10 Prognóza	126
15 ZHOUBNÉ NÁDORY JÍCNU	127
<i>Markéta Šejdová, Marián Liberko</i>	
15.1 Epidemiologie	127
15.2 Etiologie.....	127
15.3 Symptomatologie	127
15.4 Diagnostika.....	127
15.5 Diferenciální diagnostika	128
15.6 Patologie	128
15.7 Terapie.....	128
15.8 Poléčebné komplikace	129
15.9 Dispenzarizace	129
15.10 Prognóza	129
16 ZHOUBNÉ NÁDORY ŽALUDKU	130
<i>Markéta Šejdová, Marián Liberko</i>	
16.1 Epidemiologie	130
16.2 Etiologie.....	130
16.3 Symptomatologie	130
16.4 Diagnostika.....	130
16.5 Diferenciální diagnostika	131
16.6 Patologie	131
16.7 Terapie.....	131
16.8 Dispenzarizace	132
16.9 Prognóza	132
17 ZHOUBNÉ NÁDORY JATER, ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST	133
<i>Markéta Šejdová, Marián Liberko</i>	
17.1 Hepatocelulární karcinom.....	133
17.1.1 Epidemiologie.....	133
17.1.2 Etiologie	133
17.1.3. Symptomatologie.....	133
17.1.4 Diagnostika.....	133
17.1.5 Diferenciální diagnostika	134
17.1.6 Patologie.....	134
17.1.7 Terapie	134
17.1.8 Komplikace	134
17.1.9 Dispenzarizace.....	134
17.1.10 Prognóza.....	134
17.2 Karcinom žlučníku a žlučových cest.....	135
17.2.1 Epidemiologie.....	135
17.2.2 Etiologie	135
17.2.3 Symptomatologie.....	135
17.2.4 Diagnostika.....	135
17.2.5 Diferenciální diagnostika	135

17.2.6 Patologie.....	135
17.2.7 Terapie.....	136
17.2.8 Komplikace.....	136
17.2.9 Dispenzarizace.....	136
17.2.10 Prognóza.....	136
18 ZHOUBNÉ NÁDORY SLINIVKY BŘIŠNÍ.....	137
<i>Markéta Šejdová, Marián Liberko</i>	
18.1 Epidemiologie.....	137
18.2 Etiologie.....	137
18.3 Symptomatologie.....	137
18.4 Diagnostika.....	137
18.5 Diferenciální diagnostika.....	138
18.6 Patologie.....	138
18.7 Terapie.....	138
18.8 Dispenzarizace.....	139
18.9 Prognóza.....	139
19 KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM.....	140
<i>Markéta Šejdová, Marián Liberko</i>	
19.1 Epidemiologie.....	140
19.2 Etiologie.....	140
19.3 Symptomatologie.....	140
19.4 Diagnostika.....	140
19.5 Diferenciální diagnostika.....	141
19.6 Patologie.....	141
19.7 Terapie.....	141
19.8 Poléčebné komplikace.....	143
19.9 Dispenzarizace.....	143
19.10 Prognóza.....	143
20 ANÁLNÍ KARCINOM.....	144
<i>Martina Kubecová, Markéta Šejdová</i>	
20.1 Epidemiologie.....	144
20.2 Etiologie.....	144
20.3 Symptomatologie.....	144
20.4 Diagnostika.....	144
20.5 Diferenciální diagnostika.....	144
20.6 Patologie.....	145
20.7 Terapie.....	145
20.8 Poléčebné komplikace.....	145
20.9. Dispenzarizace.....	145
20.10 Prognóza.....	145
21 KARCINOM LEDVINY.....	146
<i>Eva Kindlová</i>	
21.1 Epidemiologie.....	146
21.2 Etiologie.....	146
21.3 Symptomatologie.....	146
21.4 Diagnostika.....	147
21.5 Diferenciální diagnostika.....	147
21.6 Patologie.....	147
21.7 Terapie.....	147
21.7.1 Lokální léčba.....	148
21.7.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny.....	148

21.8 Poléčebné komplikace	150
21.9 Dispenzarizace	150
21.10 Prognóza	150
22 ZHOUBNÉ NÁDORY VARLAT	151
<i>Eva Kindlová</i>	
22.1 Epidemiologie	151
22.2 Etiologie.....	151
22.3 Symptomatologie	151
22.4 Diagnostika.....	152
22.5 Diferenciální diagnostika.....	152
22.6 Patologie	152
22.7. Terapie.....	153
22.8 Poléčebné komplikace	155
22.9 Dispenzarizace	155
22.10 Prognóza	155
23 KARCINOM PROSTATY	156
<i>Eva Kindlová, Renata Soumarová</i>	
23.1 Epidemiologie	156
23.2. Etiologie.....	156
23.3. Symptomatologie	156
23.4. Diagnostika.....	157
23.5. Diferenciální diagnostika.....	158
23.6 Patologie	158
23.7 Terapie.....	158
23.8 Poléčebné komplikace	161
23.9 Dispenzarizace	161
23.10 Prognóza	162
24 ZHOUBNÉ NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE	163
<i>Eva Kindlová</i>	
24.1 Epidemiologie	163
24.2 Etiologie.....	163
24.3 Symptomatologie	163
24.4 Diagnostika.....	163
24.5 Diferenciální diagnostika.....	164
24.6 Patologie	164
24.7. Terapie.....	164
24.7.1. Léčba neinvazivních karcinomů močového měchýře	164
24.7.2. Léčba invazivních karcinomů močového měchýře.....	165
24.7.3 Stadium IV – lokoregionální pokročilé nádory Tx N1-3, M0.....	166
24.7.4 Léčba generalizovaného karcinomu močového měchýře - Tx Nx M1	166
24.8 Poléčebné komplikace	166
24.9 Dispenzarizace	167
24.10 Prognóza	167
25 PRIMÁRNÍ ZHOUBNÉ NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU.....	168
<i>Svatava Urbanová, Ludmila Loukotková</i>	
25.1 Epidemiologie	168
25.2 Etiologie.....	168
25.3 Symptomatologie	168
25.4 Diagnostika.....	169
25.5 Diferenciální diagnostika.....	169
25.6 Patologie	169

25.7 Terapie.....	170
25.8 Poléčebné komplikace	170
25.9 Dispenzarizace	171
25.10 Prognóza	171
26 SEKUNDÁRNÍ ZHOUBNÉ NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU	172
<i>Tomáš Blažek</i>	
26.1 Epidemiologie	172
26.2 Etiologie.....	172
26.3 Symptomatologie	172
26.4 Diagnostika.....	173
26.5 Diferenciální diagnostika.....	173
26.6 Terapie.....	174
26.6.1 Terapie mozkových metastáz.....	175
26.6.2. Systémová terapie mozkový metastáz.....	176
26.6.3. Profylaktická iradiace neurokrania (Prophylactic Brain Irradiation)	176
26.6.4. Terapie leptomeningeálních metastáz	177
26.7 Metastatická míšň komprese	177
26.7.1 Intramedulární metastázy (ISCM)	179
26.8 Poléčebné komplikace	180
26.9 Dispenzarizace	180
26.10 Prognóza	180
27 NEMELANOMOVÉ KOŽNÍ NÁDORY	181
<i>Jan Dvořák</i>	
27.1 Epidemiologie	181
27.2 Etiologie.....	181
27.3 Symptomatologie	181
27.4 Diagnostika.....	181
27.5 Diferenciální diagnostika.....	182
27.6 Patologie	182
27.7 Terapie.....	183
27.8 Poléčebné komplikace	186
27.9 Dispenzarizace	187
27.10 Prognóza	187
28 MALIGNÍ MELANOM	188
<i>Jan Dvořák</i>	
28.1 Epidemiologie	188
28.2 Etiologie.....	188
28.3 Symptomatologie	188
28.4 Diagnostika.....	189
28.5 Diferenciální diagnostika.....	189
28.6 Patologie	189
28.7 Rozsah onemocnění.....	190
28.8 Terapie.....	190
28.9 Poléčebné komplikace	191
28.10 Dispenzarizace	191
28.11 Prognóza	191
28.12 Prevence.....	191
29 SARKOMY	192
<i>Marián Liberko</i>	
29.1 Epidemiologie	192

29.2 Etiologie.....	192
29.3 Symptomatologie	192
29.4 Diagnostika.....	192
29.5 Terapie.....	193
29.6 Další typy sarkomů.....	195
29.7 Poléčebné komplikace	195
29.8 Dispenzarizace	196
29.9 Prognóza.....	196
30 ZHOUBNÉ NÁDORY DĚLOŽNÍHO HRDLA	197
<i>Martina Kubecová, Klaudia Regináčová</i>	
30.1 Epidemiologie	197
30.2 Etiologie.....	197
30.3 Symptomatologie	197
30.4 Diagnostika.....	197
30.5 Diferenciální diagnostika.....	198
30.6 Patologie	198
30.7 Terapie.....	198
30.8 Poléčebné komplikace	200
30.9 Dispenzarizace	200
30.10 Prognóza	200
31 ZHOUBNÉ NÁDORY DĚLOŽNÍHO TĚLA.....	201
<i>Martina Kubecová, Klaudia Regináčová</i>	
31.1 Epidemiologie	201
31.2 Etiologie.....	201
31.3 Symptomatologie	201
31.4 Diagnostika.....	201
31.5 Diferenciální diagnostika.....	201
31.6 Patologie	201
31.7 Terapie.....	202
31.8 Poléčebné komplikace	204
31.9 Dispenzarizace	204
31.10 Prognóza	204
32 ZHOUBNÉ NÁDORY VAJEČNÍKŮ	205
<i>Martina Kubecová, Klaudia Regináčová</i>	
32.1 Epidemiologie	205
32.2 Etiologie.....	205
32.3 Symptomatologie	205
32.4 Diagnostika.....	205
32.5 Diferenciální diagnostika.....	205
32.6 Patologie	206
32.7 Terapie.....	206
32.8 Poléčebné komplikace	207
32.9 Dispenzarizace	207
32.10 Prognóza	207

PŘEDMLUVA

Vážený studente,

onkologie je velmi široký obor, který se zabývá komplexní léčbou solidních zhoubných nádorů. V posledním desetiletí zažívá onkologie obrovský rozvoj spojený s novými léčebnými možnostmi, což vede k prodloužení přežití našich nemocných. Proto jsme se rozhodli pro vás napsat aktuální studijní materiál, který tento rozvoj odráží.

Onkologie je obor, který zahrnuje léčbu s kurativním cílem, léčbu paliativní, symptomatickou a podpůrnou. Zabývá se také poléčebným sledováním nemocných. Klíčbě jsou využívány jak nejmodernější techniky radioterapie, tak léčba systémová.

Naše učebnice by vás měla seznámit se základy léčby nejčastěji se vyskytujících zhoubných solidních nádorů. Celý text je rozdělen do několika kapitol, z nichž úvodní popisují principy a indikace léčby zářením a léčby systémové. Zařadili jsme i kapitoly, které se zabývají léčbou podpůrnou. Principy chirurgické léčby se budou zabývat jiné předměty.

Na obecné kapitoly navazují kapitoly věnující se jednotlivým diagnózám. Ty zpracovávali lékaři zabývající se danou problematikou a rozdělili je zpravidla do několika okruhů:

- Epidemiologie
- Etiologie
- Symptomatologie
- Diagnostika
- Diferenciální diagnostika
- Patologie
- Terapie
- Poléčebné komplikace
- Dispenzarizace

Ve formě tohoto materiálu jsme se vám snažili předat nejnovější informace, které budete potřebovat nejen ke zkoušce z onkologie, ale také v dalším studiu i ve své lékařské praxi. Bohužel statistika je neúprosná (více v kapitole o prevenci a skríningu) a s pacienty s nádorovým onemocněním se pravděpodobně setkáte všichni.



doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.

OBEČNÁ ONKOLOGIE

1 PREVENCE A SKRÍNING V ONKOLOGII

Renata Soumarová

Onkologická prevence je důležitým bodem Národního onkologického programu (NOP) České republiky, který byl zpracován na základě podmínek a potřeb ČR a v souladu se závěry Světové zdravotnické organizace (WHO) přijatých ke kontrole nádorových onemocnění.

Cíle Národního onkologického programu ČR směřují ke snižování výskytu a úmrtnosti nádorových onemocnění, ke zlepšování kvality života onkologicky nemocných a k racionalizaci nákladů na diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění v ČR. Program je pod garancí České onkologické společnosti rozepisován celé řadě institucí, které mohou mít na plnění kteréhokoliv bodu sebemenší vliv. Instituce jsou vyzývány k podpisu programu a ke spoluodpovědnosti za jeho plnění.

K základním cílům NOP patří:

- snižování incidence a mortality nádorových onemocnění,
- zlepšení kvality života onkologicky nemocných,
- racionalizace nákladů na diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění v ČR.

Hlavní úkoly NOP jsou:

- Na školách odborná podpora výuky prevence nádorů. Na veřejnosti popularizace primární prevence nádorů. Snižit zejména kouření mládeže a žen. Pomáhat kladným změnám ve výživě a v životním stylu.
- Zajistit dlouhodobé fungování a audit programů pro skrínink karcinomu prsu, karcinomu hrdla děložního a karcinomu tlustého střeva.
- Zlepšit časnou diagnostiku zhoubných nádorů, zejména ve spolupráci s praktickými lékaři. Inovovat náplň preventivních prohlídek, integrujících záchyt onkologických, kardiovaskulárních a metabolických onemocnění.
- Pojmenovat síť center komplexní diagnostiko-léčebné onkologické péče, akreditovaných ČOS na principu čtyř kompetencí: kvalifikace, vybavení, sebeevaluace a komunikace.
- Prosazování ekvity čili pokrytí populace srovnatelnými onkologickými službami a přístupem k informacím o prevenci, diagnostice a léčbě onkologických onemocnění.
- Zajistit ukotvení a stabilitu zařízení pro paliativní a terminální péči. Podpořit rozvoj domácí péče. Sledovat stav kvality života a léčby bolesti nemocných s pokročilými zhoubnými nádory.
- Podpora kontinuity, stabilizace, modernizace a praktického využívání databáze Národního onkologického registru ČR pro řízenou preventivní a diagnosticko-léčebnou péči v onkologii.
- Podpora aplikovaného onkologického výzkumu a inovací. Zavádění principů HTA (health technology assessment) v onkologii. Podpora vzdělávání v onkologii.

Jedině koncentrací vysoce specializované onkologické péče do příslušných zdravotnických zařízení lze dosáhnout toho, aby pacientům byla poskytována nejkvalitnější možná péče.

Česká onkologická společnost ČSL JEP v roce 2005 institucionalizovala vznik **Komplexních onkologických center** akreditovaných ČOS na principu čtyř kompetencí: kvalifikace, vybavení,

sebeevaluace a komunikace. Komplexní onkologická centra spoluvytvářejí síť onkologických služeb v regionech ve spolupráci s dalšími odděleními nebo ambulancemi zúčastněnými na onkologické péči.

Obecně výskyt resp. počet nově zjištěných onkologických onemocnění (**incidence**) narůstá, úmrtnost (**mortalita**) je lehce nižší (graf), jasně však roste **prevalence**, tzn. počet žijících pacientů, kteří prodělali nádorové onemocnění. **Každý 3. obyvatel České republiky v průběhu svého života onemocní rakovinou a každý čtvrtý na ni zemře.** Každoročně onemocní v České republice více než **96 500 lidí** zhoubným novotvarem (data za rok 2016), z toho 49 302 případů u mužů a 47 198 případů u žen. V roce 2016 celkem žilo v ČR téměř **562 329 osob**, u kterých bylo v daném roce nebo dříve diagnostikováno onkologické onemocnění. V roce 2016 zemřelo v České republice na rakovinu **27 261 lidí**, úmrtnost na zhoubné nádory vykazuje v absolutních číslech spíše stagnaci! V počtu onkologických onemocnění zaujímáme v Evropě přední místa.

Mezi nejčastější diagnózy vyjma nádorů kůže patří karcinomy tlustého střeva a konečníku, zhoubné nádory prostaty u mužů, karcinomu prsu u žen a nádory průdušnice, průdušek a plic.

Hlavními důvody vysokého výskytu malignit jsou:

- **stárnutí populace** – většina nádorů postihuje pacienty ve středním a vyšším věku, ovšem varovný je i narůstající výskyt nádorů u lidí mezi dvaceti a třiceti lety,
- **změna stravovacích a pohybových zvyklostí, vyšší výskyt fyzikálních a chemických kancerogenů**, který je způsobený mimo jiné **znečištěním životního prostředí**,
- **ale i zlepšená diagnostika a kvalita lékařské péče, která vede právě k prodloužení života.**

PRIMÁRNÍ PREVENCE

Většina prokazatelných nebo pravděpodobných rizik vede ke vzniku rakoviny až po určité době. Takže čím dříve se jim začneme vyhýbat, tím větší máme šanci, že jejich vliv na náš život nebude fatální. Pouze asi 5 % rakoviny je dědičné, nejméně třetina nádorů je tzv. preventabilních. K nim patří např. kolorektální karcinom, karcinom čípku děložního, prsu, plic, kůže, ORL nádory.

Cílem primární prevence v onkologii tedy je:

- snížení incidence maligního onemocnění,
- snížení nežádoucích účinků léčby,
- snížení mortality.

Jelikož mezi hlavní prokázané příčiny vzniku nádorových onemocnění patří kouření, alkohol a nadváha, je podstatou primární prevence zejména změna životního stylu a stravovacích návyků.

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Sekundární prevence neboli **skrining** je zaměřena na záchyt zhoubných nádorů v časném stadiu, které je nejlépe léčitelné. Skrining je celoplošný, ale současně zaměřený na definovanou část populace (např. pravidelná opakovaná mamografická vyšetření u žen nad 45 let). Indikátory úrovně sekundární prevence jsou poměr lokalizovaných stádií nádorů k ostatním pokročilejším stádiím a vývoj úmrtnosti

na zhoubné nádory. V ČR existují tři základní skriningové programy: mamografický skrining, který byl zahájen v roce 2002, skrining cervikální (rakovina děložního hrdla), zahájen v roce 2008 a v roce 2009 byl zahájen skrining kolorektálního karcinomu. O všech typech skriningu si můžete více přečíst na stránkách České onkologické společnosti.

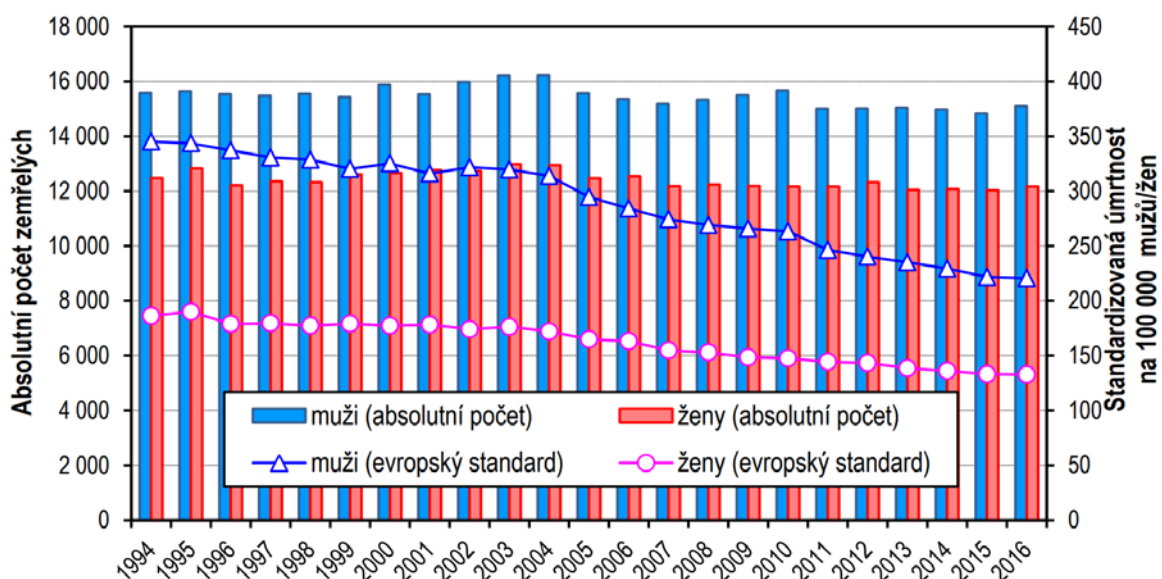
TERCIÁRNÍ PREVENCE

Terciární prevence v onkologii si klade za cíl zachytit případný návrat nádorového onemocnění po primární léčbě a bezpříznakovém intervalu včas, a tedy ve stále ještě léčitelné podobě. Pacienti s onkologickým onemocněním jsou doživotně sledováni (**dispenzarizováni**). Cesta ke zlepšení terciární prevence vede především přes lepší organizaci dispenzární péče a lepší komunikaci mezi odbornými specialisty a praktiky. Problémem dispenzárních vyšetření je však často zaměření se pouze na původní diagnózu či orgán. Pacienti s vyléčeným nádorem jsou ohroženi kromě relapsu také vznikem dalších (druhotných) nádorů – **second primaries**. Druhotné primární nádory se staly třetí nejběžnější nádorovou diagnózou. Incidence mnohočetných primárních nádorů je v ČR více než 11 % a stále roste.

KVARTÉRNÍ PREVENCE

Kvartérní prevencí v onkologii je myšleno předvídání a předcházení důsledkům progredujícího a nevléčitelného nádorového onemocnění, které mohou zkracovat zbytek života nebo snižovat jeho kvalitu. Patří sem např. myslet na zajištění a dostupnost analgetické léčby a odborné algeziologické péče ještě dříve než se bolest plně rozvine. Je také třeba předvídat a včas řešit výživová opatření, psychologickou podporu i sociální zázemí při omezené soběstačnosti. Indikátorem kvality kvartérní prevence je především soustavné vyhodnocování dotazníků kvality života, přizpůsobených danému typu onemocnění.

Graf 1 Vývoj úmrtnosti na zhoubné nádory u mužů a žen v ČR v letech 1994 – 2016



2 BIOLOGIE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Marián Liberko

2.1 NÁDOROVÝ RŮST

Za normálních podmínek buňky našeho organismu podléhají cyklické obnově, která zahrnuje nahrazení starých, poškozených, nebo mutovaných buněk buňkami novými. Tento proces je pod kontrolou řady mechanismů. Řízení tohoto procesu je hierarchické: mechanismy řízení buněčné proliferace, mechanismy řízení buněčného cyklu, buněčný cyklus. Hlavní charakteristikou maligních nádorů je selhání těchto kontrolních mechanismů (mutace), které vedou k jejich nekontrolovatelnému růstu, rezistenci vůči apoptóze, důsledkem čeho je lokální, lokoregionální růst a zakládání vzdálených metastáz, které bývají hlavní příčinou úmrtí pacientů. Příčinou mutací genů účastnících se kontroly buněčné proliferace, apoptózy jsou jednak faktory vnějšího prostředí (fyzikální, chemické, biologické), jednak faktory vnitřního prostředí (hormony).

2.2 MECHANIZMY ŘÍZENÍ BUNĚČNÉ PROLIFERACE

1. **Protoonkogeny** – jsou geny, jejichž produkty jsou růstové faktory, receptory pro růstové faktory, signální transduktory, transkripční faktory. Vlivem mutací může dojít ke změně protoonkogenu v onkogen, který v konečném důsledku nadměrně a nekontrolovaně stimuluje proliferaci. Příkladem může být nadměrná produkce růstových faktorů, aktivační mutace receptorů, intracelulárních přenašečů signálů, chimerické (fúzní) geny a jiné. Mutace protoonkogenů mají dominantní charakter, tj. již mutace jedné alely se projeví ve fenotypu. Příklady: k-ras, n-ras, b-raf, Her2-neu.
2. **Tumor-supresorové geny** – jsou geny, jejichž produkty mají antiproliferační účinek, účastní se oprav DNA, indukují apoptózu. Jejich mutace má recesivní charakter, tj. je nutná mutace obou alel, aby se mutace ve fenotypu projevila. Heterozygoti s vrozenou mutací v některém z tumor-supresorových genů mají větší riziko inaktivace těchto genů (a rozvoje nádorového onemocnění) z důvodu dostačující mutace jedné zbylé funkční alely genu. Příklady: p53, BRCA1, BRCA2, Rb, FAP.
3. **Miss-match repair geny** – jsou geny, jejichž produkty se účastní reparace chybného párování bazí, ke kterým dochází při replikaci DNA, nebo vlivem faktorů prostředí. Jejich mutace mají recesivní charakter.

Izolované mutace jednoho protoonkogenu, tumor-supresorového genu, miss-match repair genu zpravidla nevedou k rozvoji maligní transformaci buňky. Je potřeba několik desítek těchto mutací v různých genech, aby došlo k maligní transformaci normální buňky přes premaligní léze. Tento proces trvá zpravidla měsíce, roky. Navíc většina těchto mutací je včas opravena reparačními mechanismy a tedy se neprojeví.

2.3 MECHANIZMY ŘÍZENÍ BUNĚČNÉHO CYKLU

Buněčný cyklus je přesně kontrolovaný proces, který je pod vlivem faktorů vnitřního a vnějšího prostředí. Mechanizmy regulace buněčného cyklu – cykliny a cyklin-dependentní proteinkinázy jsou pod kontrolou mechanismů regulace buněčné proliferace (viz výše).

Cykliny jsou proteiny, které nemají vlastní enzymatickou aktivitu. Jejich koncentrace v buňce v jednotlivých fázích cyklu stoupá a klesá.

Cyklin-dependentní proteinkinázy jsou proteiny, které mají vlastní enzymatickou aktivitu, nicméně aktivní je pouze komplex cyklin/cyklin-dependentní proteinkináza, které řídí progresi jednotlivými fázemi buněčného cyklu.

Existuje řada těchto komplexů, které jsou do jisté míry specifické pro jednotlivé fáze buněčného cyklu. Příklady: cyklinD/Cdk4,6 – v G1 fázi cyklu, resp. přechod G1/S. Jejich průběžnou aktivací a inaktivací je řízený pohyb jednotlivými fázemi buněčného cyklu.

2.4 BUNĚČNÝ CYKLUS

Buněčný cyklus je doba od vzniku buňky do jejího rozdělení na dvě buňky dceřiné. Je pod kontrolou mechanismů řízení buněčné proliferace a mechanismů regulace buněčného cyklu (viz výše). Je tvořen fázemi G₀, G₁, S, G₂, M.

- G₀ fáze – většina buněk organismu, klidová fáze.
- G₁ fáze – po mitogenní stimulaci je zahájen růst buňky, zvyšuje se počet, velikost buněčných organel, příprava na replikaci DNA v S fázi, syntéza potřebných proteinů. G₁ fáze obsahuje hlavní kontrolní bod cyklu: G₁/S checkpoint.
- S fáze – časově nejdelší z celého buněčného cyklu. Pro danou buňku ale konstantní. Každý chromozom je zkopírován podle předlohy.
- G₂ fáze – buňka dále roste, syntetizuje struktury, proteiny pro dceřinou buňku, syntetizují se proteiny a struktury mitotického aparátu. Tato fáze obsahuje druhý hlavní kontrolní bod cyklu: G₂/M checkpoint.
- M fáze – představuje vlastní rozdělení chromozomů a následně i buňky na dvě identické dceřiné buňky. M fáze je kontrolovaný proces tvořený fázemi: profáze, prometafáze, metafáze, anafáze, telofáze.

2.5 IMUNITNÍ DOHLED

Významnou roli v procesu kontroly maligní transformace a nádorového růstu hrají rovněž buňky imunitního systému. Je to vysvětlováno tzv. teorií imunitního dohledu, kdy nádorové buňky jako buňky těla cizí jsou z organismu většinou včas odstraňovány. Dle teorie imunitního dohledu existují 3 fáze: elimination – equilibrium – escape. Někdy bývá označována jako 3E teorie. Ve fázi eliminace jsou nádorové buňky včas rozpoznány a odstraněny buňkami imunitního systému a k rozvoji maligní onemocnění nedochází. V průběhu času se nádorové buňky začínají bránit. Jednak snižují expresi povrchových antigenů, dle kterých jsou rozpoznávány, jednak produkují cytokiny, které inhibují buňky

imunitního systému a nastává období rovnováhy (equilibrium), kdy nádor je přítomen, zpravidla subklinického rozsahu a existuje rovnováha mezi vznikem a odstraňováním nádorových buněk. Ve fázi úniku (escape) převáží inhibiční mechanismy nádorových buněk vůči hostiteli a dochází k další progresi nádoru, zpravidla již klinicky detekovatelného. Tato 3E teorie dává základ úspěšné aplikaci imunoterapie v léčbě řady onkologických onemocnění. Princip spočívá v re-aktivaci buněk imunitního systému k boji s nádorem. Možnosti jsou: aktivace aktivačních receptorů a inhibice inhibičních receptorů imunitních buněk.

2.6 APOPTÓZA

Za normálních podmínek existuje rovnováha mezi proliferací buněk a apoptózou. Oba tyto procesy jsou přísně kontrolovány. U nádorových onemocnění se setkáváme nejčastěji s dysregulací obou procesů. Výsledkem je akcelerovaná, nekontrolovaná proliferace a současně porucha v apoptóze. V časných stádiích nádorových onemocnění je příčinou růstu nádoru exponenciální proliferace nádorových buněk, která se v době klinické manifestace zpomaluje. Velikost nádoru se přes to zvětšuje, zejména z důvodu rezistence nádorových buněk vůči apoptóze.

Apoptóza je fyziologický děj, aktivní proces, kterým jsou odstraňovány staré, poškozené, mutované buňky s cílem udržení homeostázy organismu. Porucha apoptózy je typická pro nádorová onemocnění. Stejně jako všechno v organismu, je i proces apoptózy přesně řízen. Hlavní roli hrají proteiny rodiny BCL2. Jednak jsou to inhibitory apoptózy: BCL2, jednak aktivátory apoptózy: BAX, BAK, BOK. Existují dvě základní dráhy apoptózy: zevní a vnitřní, které pak konvergují ve společné dráze.

Zevní (extrinzická) dráha spočívá v interakci tzv. receptorů a ligandů smrti (Fas-FasL, TNF-TNFR, TRAIL-TRAILR). Je to hlavní cesta apoptózy zprostředkována buňkami imunitního systému. Po vazbě ligandů na receptory smrti je signál předán do buňky a vede k aktivaci zevní dráhy apoptózy. Dochází k aktivaci prokaspázy 8 na kaspázu 8, která dále pak aktivuje prokaspázu 3 na kaspázu 3 což je již kaspáza společné dráhy.

Vnitřní (intrinzická) dráha je spouštěna tzv. genotoxickým stresem, tj. poškozením DNA mutací, chemoterapií, radioterapií a jinými faktory. Takové poškození vede k aktivaci p53, který následně zastaví buněčný cyklus takto poškozené buňky. Vlivem p53 pak dále dochází ke zvýšené expresi proapoptotických proteinů a naopak ke snížené expresi antiapoptotických proteinů. Ve výsledku tak převáží signalizace vedoucí k indukci apoptózy. Iniciací této dráhy probíhá na mitochondriích, proto se tato dráha někdy označuje jako mitochondriální. Dochází ke zvýšené permeabilitě mitochondriální membrány a uvolnění cytochromu c do cytoplazmy, kde společně s proteinem Apaf-1 a prokaspázou 9 vytvářejí komplex apoptosom, který aktivuje prokaspázu 9 na kaspázu 9. Kaspáza 9 pak dále aktivuje prokaspázu 3 na kaspázu, tj. na kaspázu společné dráhy apoptózy.

Společná dráha apoptózy tedy začíná aktivací prokaspázy 3 na kaspázu 3, která může být aktivována jak zevní, tak vnitřní dráhou. Efektorová kaspáza 3 následně iniciuje kondenzaci chromatinu, fragmentaci DNA, rozpad organel, zmenšování buňky a vznik apoptotických tělísek, které jsou následně fagocytovány buňkami imunitního systému bez rozvoje zánětu.

2.7 REPARAČNÍ MECHANIZMY

Poruchy (mutace) v genech, které se účastní regulace buněčné proliferace, mohou být organizmem rozpoznány a reparovány, co se děje v naprosté většině případů. Buňka má několik možností jak vzniklou mutaci opravit. Většina těchto reparací je iniciována rozpoznáním mutace proteinem p53, který následně přes spolupracující proteiny zastaví buněčný cyklus a umožní reparačním systémům opravu poškození. Pokud oprava není možná je indikována apoptóza. Při selhání reparačních mechanismů je mutace fixována a zvyšuje se riziko maligní transformace buňky.

Reparační systémy buňky jsou: base excision repair, nucleotide excision repair, miss-match repair, systém reparace jednořetězcových zlomů, systém reparace dvouřetězcových zlomů: nehomologní spojování konců a homologní rekombinace.

Base excision repair – spočívá v rozpoznání a excizi chybné base a její náhradu bazí komplementární. Nucleotide excision repair – spočívá v rozpoznání a excizi celého špatně zařazeného nukleotidu a jeho náhradu. Miss-match repair systém – opravuje chybné párování bazí při replikaci DNA. Porucha tohoto systému vede k mikrosatelitní instabilitě. Systém reparace jednořetězcových zlomů – zlom je opraven dle komplementární předlohy, kterou je druhé vlákno DNA. Systém reparace dvouřetězcových zlomů – tento systém zahrnuje jednak tzv. nehomologní spojování konců, jednak homologní rekombinaci. Nehomologní spojování konců je reparační proces, který je rychlý, nicméně náchylný na chyby. V průběhu reparace dvouřetězcového zlomu je tento zlom opraven náhodným doplněním chybějících bazí, nukleotidů co může vést k poruše protoonkogenu, tumor supresorového genu v případě, že zlomy nastaly v místě tohoto genu.

Homologní reparace jako druhá možnost reparace dvouřetězcových zlomů je proces zdouhavější, ale opraví dvouřetězcový zlom bezchybně. Oprava probíhá podle komplementárního templátu, kterým je zkopírovaný identický chromozom během S-fáze, kdy buňka má 2x 46 chromosomů. Tzn. homologní rekombinace probíhá v S-fázi a G2-fázi buněčného cyklu, kdy každý chromosom v buňce je zduplikován. V G1-fázi cyklu, kdy buňka nemá k dispozici kopii každého chromosomu, se uplatňuje reparace systémem nehomologního spojování konců.

2.8 REZISTENCE NÁDOROVÝCH BUNĚK

Nádorová onemocnění vzhledem k příčině, což jsou mutace řady genů, jsou velmi obtížně trvale vyléčitelná. V léčbě se uplatňují různé modalities s cílem navodit dlouhodobou trvalou remisi onemocnění při přijatelných vedlejších účincích onkologické léčby. Častou příčinou perzistence, relapsu onemocnění bývá rezistence nádorových buněk vůči terapii.

Nádory jsou již v časných stádiích svého vývoje heterogenní populací různých buněk, s různou citlivostí vůči naší terapii. Populaci nádoru kromě vlastních nádorových buněk tvoří také nádorové stroma, vaskulatura, buňky imunitního systému. Vlivem léčby dochází ke zmenšování nádorové populace, ideálně s navození kompletní remise dle zobrazovacích metod. Nicméně vzhledem k heterogenitě nádorové populace existuje určité malé procento buněk populace nádoru, které jsou vůči léčbě rezistentní – tzv. primární rezistence. Těmito buňkami bývají často tzv. nádorové kmenové buňky, které mají řadu mechanismů jak se bránit poškození chemoterapií, radioterapií a dalšími modalitami onkologické léčby. I při kompletní remisi dle zobrazovacích metod, právě tyto primárně

rezistentní buňky bývají příčinou relapsu nádorového onemocnění. Primární rezistence je tedy „vrozená“.

V průběhu léčby se setkáváme častěji se sekundární rezistencí vlivem naší léčby. Vlivem selekčního tlaku dochází k eradikaci buněk citlivých a perzistenci buněk rezistentních. Přežívající nádorové buňky vlivem selekčního tlaku terapie podléhají dalším mutacím, čím se dále zvyšuje jejich agresivita a rezistence vůči terapii. Dříve nebo později dochází k selhání původně účinné terapie a progresi onemocnění. Při změně terapie na další linii je opět část populace nádorových buněk eradikována. Účinnost každé další linii léčby, ale klesá současně s rostoucí rezistencí buněk právě díky tzv. sekundární rezistenci, která je „získaná“.

3 POSOUZENÍ ROZSAHU ONEMOCNĚNÍ A ODPOVĚDI NA LÉČBU

Eva Kindlová, Martina Kubecová

3.1 POSOUZENÍ ROZSAHU ONEMOCNĚNÍ – STAGING

Důležitým faktorem určujícím nejen prognózu onemocnění, ale i výběr léčebných modalit je **rozsah onemocnění**. Jeho exaktní určení je rovněž důležité pro vypracování léčebných standardů, možnost srovnávání léčebných výsledků jednotlivých pracovišť, pro vyhodnocování epidemiologických dat apod.

Na základě dohod mezinárodních i národních onkologických společností byla vypracována jednotná klasifikace umožňující jednoduchý a poměrně přesný popis rozsahu onemocnění u většiny solidních nádorů. Tato klasifikace, zvaná **TNM systém**, byla celosvětově přijata a je závazná i pro ČR. Kromě TNM klasifikace existuje rovněž „Mezinárodní histologická klasifikace nádorů“, v praxi se však více užívá mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii. „ICD-O-WHO“

3.2 KLASIFIKAČNÍ SYSTÉM TNM

Třídění podle systému TNM je založeno na stanovení – T (tumor), N (noduli) a M (metastáza).

- **T-tumor** – určuje rozsah primárního nádoru. Číslice 1–4 připojené k písmenu T, určují rozsah (velikost) primárního ložiska. Je stanoveno klinickým a diagnostickým vyšetřením. V případě, že nelze primární ložisko dostupnými vyšetřeními zjistit, je používán symbol T0; pokud nelze určit velikost nádoru, nebo nebyla provedena dostupná vyšetření ke zjištění primárního ložiska, používá se symbol TX; k označení carcinoma in situ – symbol TIS.
- **N-noduli** – stav regionálních mízních uzlin. Je přesně stanoveno, které uzliny jsou pro danou nádorovou lokalizaci regionální – spádové. Také zde popisují připojené číslice jejich přesnou charakteristiku. N1–N3 značí narůstající postižení regionálních mízních uzlin, N0 znamená negativní nález, NX vyjadřuje, že nález na uzlinách nelze spolehlivě určit.
- **M-metastáza** – popisuje přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz, včetně metastáz v mízních neregionálních uzlinách. Kategorie M1 může být dále upřesněna podle lokalizace (PUL – plicní metastázy, OSS – kostní, HEP – jaterní).

Na tomto místě je nutno zdůraznit, že jednou stanovená klasifikace TNM se u pacienta již nesmí měnit! Na základě dalších operačních vyšetření či histologie se však může doplnit – označuje se jako patologická klasifikace – se symbolem p – pT pN pM.

3.3 URČENÍ ZBYTKOVÉ NÁDOROVÉ POPULACE

Zatímco stanovení rozsahu onemocnění má význam pro stanovení léčebného postupu při zahájení léčby, k ukončení léčby či při jejím pokračování potřebujeme informaci o existenci tzv. zbytkové nemoci. Zbytková nádorová populace se může stát východiskem budoucí recidivy či generalizace

onemocnění. Až donedávna byly možnosti určení zbytkové nemoci velmi omezené, teprve metody molekulární biologie a genetiky umožňují v některých případech stanovit rezidua nádorové populace.

3.4 POSUZOVÁNÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI

Stejnou důležitost jako stanovení stadiu má i posouzení **odpovědi na léčbu**. O sjednocení různých návrhů k posuzování léčebné odpovědi se pokusila komise odborníků Světové zdravotnické organizace (WHO).

Objektivní léčebná odpověď se podle tohoto návrhu posuzuje 4 stupni:

- **Kompletní odpověď (CR – complete response)** je vymizení všech měřitelných známek onemocnění, zjištěné dvěma pozorováními v průběhu nejméně 4 týdnů. U měřitelných ložisek se udávají, pokud možno 2 rozměry, a to nejdelší průměr a největší na něj kolmý rozměr.
- **Částečná odpověď (PR – partial response)** znamená 50 % a větší ústup měřitelných změn, opět v rozmezí 4 týdnů. Navíc se v tomto období nesmí objevit žádné nové projevy nádorového onemocnění v jiných lokalizacích.
- **Žádná změna (NC – no change nebo SD – stable disease)** odpovídá buď ústupu nádorových změn o méně než 50 %, nebo jejich progresi o méně než 25 %.
- **Progrese onemocnění (PD – progressive disease)**, znamená zvětšení nádoru nebo existujících měřitelných patologických změn o více než 25 %, popřípadě objevení se nové, dříve nepoznané léze.

V současnosti nepoužívanější systém pro hodnocení odpovědi u solidních tumorů je RECIST verze 1.1 z roku 2009. Nejzásadnějšími změnami proti WHO je měření pouze jednoho největšího rozměru, definice měřitelných lézí a specifikace jejich maximálního počtu.

Subjektivní léčebná odpověď se posuzuje podstatně obtížněji. Existuje řada doplňkových hledisek jako ústup bolesti, zlepšení chuti k jídlu atd., ale ty nelze přesně vyhodnotit a srovnat. Jednotné hledisko se používá jen pro vyhodnocení stavu tělesné výkonnosti. Nejčastěji je používána škála výkonnosti navržená Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a hodnocení výkonnosti podle Karnofského.

Posuzování tělesné výkonnosti podle bodovací škály WHO ve srovnání s hodnocením výkonnosti podle Karnofského.

Stupeň WHO	Odpovídající stav tělesné aktivity	Karnofsky (%)
0	Schopen normální tělesné aktivity	90–100
1	Neschopen těžké fyzické námahy, ale může vykonávat lehčí práci	70–80
2	Soběstačný, ale neschopen práce. Tráví více než 50 % denní doby mimo lůžko	50–60
3	Omezeně soběstačný. Upoután na lůžko více než 50 % denní doby	30–40
4	Odkázán na cizí péči. Trvale upoután na lůžko	20–30
-	Moribundní nemocný	0–20

3.5 TRVÁNÍ EFEKTU LÉČBY

Trvání efektu léčby vedle odpovědi nádoru je parametrem, kterým se hodnotí efekt léčby. Mezi nejdůležitější a nejpoužívanější v klinických onkologických studiích (zpravidla sloužící ke srovnání nové léčby s tou stávající) patří:

- **celkové přežití, OS** (*overall survival*) – doba do úmrtí (bez ohledu na příčinu úmrtí);
- **specifické přežití** (*cause-specific survival*) – doba do úmrtí na sledované onemocnění, úmrtí z jiné příčiny se nezapočítává;
- **přežití bez nemoci, DFS** (*disease free survival*) – doba, po kterou pacient je pacient živ a nemá známky choroby po předchozí úspěšné léčbě primárního nádoru (operace, u některých nádorů radioterapie);
- **přežití bez progresu, PFS** (*progression free survival*) – doba, po kterou pacient je pacient živ a nemá známky progresu nádoru, užívá se u pacientů s neoperovaným a/nebo metastatickým onemocněním;
- **doba do progresu, TTP** (*time to progression*) – hodnotí se podobně jako PFS, avšak bez započítání pacientů, kteří zemřou z jiných příčin bez progresu nádoru.

4 ZÁKLADY RADIAČNÍ ONKOLOGIE

Karel Odrážka, Tomáš Blažek

4.1 HISTORIE

Radioterapie je obor využívající biologické účinky ionizujícího záření pro léčebné účely. Ve velké většině se jedná o terapii nádorových onemocnění – **radiační onkologie**, v menší míře se pomocí záření léčí i některá **degenerativní či zánětlivá postižení**.

Radioterapie patří mezi nejmladší medicínské obory. Její rozvoj byl umožněn objevem paprsků X **Wilhelmem Conradem Röntgenem**. Stalo se tak 8. listopadu 1895, kdy při svých pokusech s katodovou trubicí, kterou ten večer z neznámých pohnutek obalil černým papírem, zpozoroval, že luminiscenční stínítko s vrstvou kyanidu platino-barnatého světélkuje i při takto zakryté trubici, a to i když mezi trubicí a stínítko vložil tlustou knihu. Teprve když vložil kovový předmět, na stínítku se objevil stín. A když vložil mezi trubicí a stínítko ruku, spatřil na stínítku slabé obrysy kostí. Zjistil, že záření vyvolá zčernání fotografické desky a sám pořídil historicky první rentgenový snímek, a to ruky své ženy i s prstenem. Svůj objev oznámil 23. 1. 1896 na schůzi vědecké společnosti ve Würzburgu. V roce 1901 za něj obdržel první Nobelovu cenu za fyziku. Cenu převzal, finanční odměnu 50 000 švédských korun přenechal univerzitě ve Würzburgu.

Brzy se zjistilo, že záření X se dá použít i k léčebným účelům. První pokusy byly již několik let po objevu rentgenových paprsků s léčbou rakoviny kůže a prsu. V roce 1903 publikoval C. L. Leonard článek o léčbě nádorů pomocí rentgenových paprsků, v němž kromě paliativního efektu popsal i případy úplného vyléčení rakoviny.

Dalšími důležitými mezníky pro rozvoj radioterapie byly objev přirozené radioaktivity **Henri Becquerelem** roku 1896 a objev rádia a polonia **Marií Curie-Sklodowskou** roku 1898.

Jako samostatný lékařský obor se radioterapie vymezila roku 1922, kdy **Coutard** a **Hautant** referovali na Mezinárodním onkologickém kongresu v Paříži o tom, že pokročilý karcinom hrtnu je možné vyléčit zářením, aniž by došlo k rozvoji těžkých komplikací.

První polovina dvacátého století byla érou ortovoltážních rentgenových přístrojů (napětí kV), které produkovaly záření o nízké energii, což mělo za následek depozici dávky v povrchových vrstvách zejména v kůži a podkoží. Proto se tyto přístroje se s výhodou využívaly v léčbě kožních nádorů a povrchově uložených nádorů. V terapii v hloubi uložených nádorů však ortovoltážní rentgenové přístroje nacházely limitace díky výše uvedeným fyzikálním aspektům absorpce dávky. Teprve s nástupem vysoko energetických „mega-voltážních“ zdrojů záření, byl umožněn rozvoj léčby hlouběji uložených nádorů. Mezi první přístroje toho druhu patřily kobaltové ozařovače, které byly instalovány v počátcích padesátých let. Další vývoj se ubíral cestou lineárních **urychlovačů**. V roce 1953 byl v Anglii poprvé použit lineární urychlovač. V současné době patří lineární urychlovače mezi standardní zdroje záření pro zevní radioterapii.

4.2 RADIOLOGICKÁ FYZIKA

4.2.1 Ionizující záření

Ionizující záření je takové záření, jehož kvanta mají natolik vysokou energii, že jsou schopna vyrážet elektrony z atomového obalu a tím látku ionizovat. Pro běžné druhy záření fotonového (γ a X), elektronového (β^-) a α se za energetickou hranici ionizujícího záření bere energie 5 keV.

Z hlediska interakce záření s hmotou se ionizující záření rozděluje na dvě skupiny:

- **přímo ionizující záření** – záření, jehož kvanta nesou elektrický náboj, proto přímo vyrážejí či vytrhávají Coulombovskými elektrickými silami elektrony z atomů; patří sem záření α , β^- , β^+ , protonové záření p^+ a další jako např. těžké částice – uhlíková jádra
- **nepřímo ionizující záření** – záření, jehož kvanta nejsou elektricky nabitá, v látce předávají svou kinetickou energii nabitým částicím, většinou elektronům, a ty teprve působí sekundární ionizaci; do této skupiny patří záření rentgenové, γ záření a záření neutronové

V radioterapii se používá nejčastěji elektromagnetické (fotonové) záření γ resp. X a záření elektronové. Proto budou v dalším textu probrány pouze interakce těchto typů záření s hmotou. Záření γ a X mají stejnou fyzikální povahu (fotonové záření), liší se však způsobem svého vzniku.

Fotonové záření emitované z atomových jader radio-aktivních prvků se nazývá **záření γ** (i v případě, když má nízkou energii několika keV). Typickým zdrojem γ záření je ^{60}Co . Záření vznikající přeskoky elektronů v atomovém obalu a brzdné záření vznikající při dopadu urychlených elektronů na brzdný terčik z těžkého kovu se nazývá **záření X** (rentgenové záření).

4.2.2 Interakce elektronového záření (β^-) s hmotou

Částice β^- , záporně nabitý elektron, při průletu kolem atomů působí elektrickými odpuzivými silami na elektrony, kterým předává část své kinetické energie. Je-li energie elektronu malá, stačí pouze na přeskok elektronu na vyšší energetickou slupku = **excitace**. Excitovaný stav atomu je nestálý, elektron záhy přeskočí zpět na nižší energetickou hladinu a rozdíl energie je vyzářen ve formě kvanta elektromagnetického záření, resp. fotonu. Při excitaci elektronů na vnějších slupkách je emitováno viditelné světlo, na středních UV záření, při excitaci na vnitřních slupkách pak fotony charakteristického rentgenového záření. Je-li energie procházející částice dostatečná, může dojít k předání takového množství energie, které stačí k uvolnění elektronu z vazby k mateřskému atomu – nastane **ionizace** atomu. Vyražený elektron podléhá stejným interakcím jako původní, může po své dráze dále ionizovat – **sekundární ionizace**. Kromě excitace a ionizace může docházet k **rozptylu** – na elektron při průletu kolem jádra působí elektrické Coulombovské a jaderné síly, které ho vychylují z dráhy. Rozptyl může být pružný, kdy dochází pouze ke změně směru, kinetická energie elektronu se nemění. Naproti tomu nepružný rozptyl se vyskytuje u elektronů s vysokou energií a bývá provázen excitací nebo ionizací atomů.

4.2.3 Interakce záření γ a X s hmotou

Fotony záření γ a záření X nemají elektrický náboj, jsou však kvantem rychle kmitajícího elektrického a magnetického pole, takže mohou předat elektromagnetickou energii jiným částicím, které působí sekundární ionizaci. Možné interakce jsou tyto:

Fotoefekt – foton se srazí s elektronem vázaným v atomovém obalu, předá mu veškerou svou energii a zanikne; uvolněný elektron vyletí s předanou kinetickou energií, která je dána rozdílem energie záření a vazebné energie elektronu v atomu; dále se chová jako záření β , působí excitace a ionizace; na místo po vyraženém elektronu přeskočí elektron z vyšší slupky atomového obalu, přičemž energetický rozdíl se vyzáří ve formě kvanta elektromagnetického záření – charakteristické rentgenové záření; fotoefekt nastává nejčastěji u záření γ s nižšími energiemi a v látkách s velkým protonovým číslem Z, při energiích nad 1–2 MeV je pravděpodobnost fotoefektu minimální.

Comptonův rozptyl – foton záření γ se srazí s elektronem volným nebo jen slabě vázaným, předá mu část své energie, pružně se odrazí a bude pokračovat ve svém pohybu ve změněném směru a s nižší energií; čím větší bude úhel rozptylu, tím více energie foton ztratí (a tím více jí získá elektron); urychlený elektron bude opět působit sekundární ionizaci; pravděpodobnost Comptonova rozptylu roste s protonovým číslem a klesá s rostoucí energií fotonů; Comptonův rozptyl je nejčastější interakcí při radioterapii lineárním urychlovačem.

Tvorba elektron-pozitronových párů – pokud do látky vletí foton záření γ o dostatečně vysoké energii (větší než 1,022 MeV), pak při průletu kolem atomového jádra se může přeměnit na dvojici částic elektron + pozitron; z této dvojice zůstává v látce jako trvalá částice jen elektron, pozitron po zabrzdění anihiluje s některým z dalších elektronů za vzniku dvou fotonů záření γ o energii 511 keV, které vylétají z místa anihilace v protilehlých směrech pod úhlem 180°; proces tvorby elektron-pozitronových párů se nejvíce uplatňuje při vysokých energiích záření gama a u látek s vysokým protonovým číslem.

4.2.4 Fyzikální veličiny popisující záření

energie E – kinetická energie, kterou získá náboj jednoho elektronu v elektrickém poli při urychlení potenciálovým rozdílem jednoho voltu je 1 eV (elektronvolt), přičemž $1 \text{ eV} = 1,602 \times 10^{-19} \text{ J}$; v radioterapii zhoubných nádorů se užívá záření o energiích 4–20 MeV.

aktivita A – vyjadřuje počet radioaktivních přeměn v určitém množství radionuklidu za časovou jednotku; jednotkou je 1 Bq (becquerel), tj. 1 rozpad za 1 sekundu.

dávka D – energie záření absorbovaná v látce o určité hmotnosti; jednotkou je Gy (gray), přičemž $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$; povrchová dávka je dávka na povrchu ozařovaného objemu; maximální dávka je nejvyšší dávka v ozařovaném objemu, u vysokoenergetického záření je v určité hloubce pod povrchem v závislosti na energii záření (vliv sekundárních elektronů); hloubková dávka – dávka na centrálním paprsku v určité hloubce pod povrchem, většinou se vyjadřuje jako procentuální hloubková dávka;

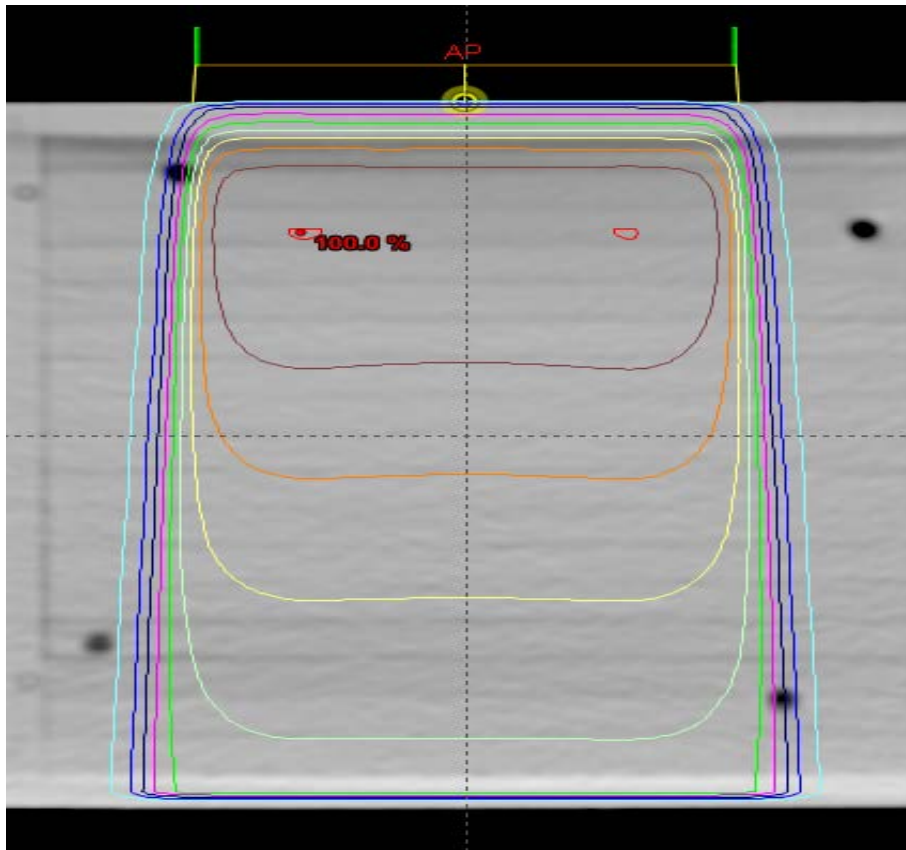
izodozy jsou křivky spojující body se stejnou hodnotou dávky, mají typické rozložení podle druhu a energie záření (Obr. 1).

dávkový ekvivalent H – vyjadřuje biologický účinek různých druhů ionizujícího záření; jde o součin absorbované dávky ve tkáni a jakostního faktoru (udává kolikrát je daný druh záření biologicky

účinnější než referenční záření fotonové o energii 200 keV); jednotkou je 1 Sv (sievert), přičemž 1 Sv = 1 J/kg.

lineární přenos energie LET – energie předaná ionizujícím zářením do absorbujícího prostředí na určité dráze; jednotkou je 1 keV/μm.

Obr. 1 Izodozové křivky fotonového záření o energii 18 MeV



4.2.5 Zdroje ionizujícího záření v radioterapii

Pro léčebné aplikace ionizujícího záření a zvýšení hloubkové dávky (tj. zabránění absorpce dávky na povrchu v kůži a podkoží), je nutné použít částice urychlené na vysoké kinetické energie. Uměle urychlit lze pouze elektricky nabitě částice – elektrony, protony, jádra helia a jádra těžších prvků. Fotony elektromagnetického záření, které nemají korpuskulární povahu a nemají náboj, získáváme sekundárně – interakcí urychlených částic (obvykle elektronů) s vhodným materiálem (s vysokým protonovým číslem). Urychlovače částic pracují na principu elektrického pole, magnetické pole se využívá pouze ke změně dráhy nabitých částic (případně k indukci elektrického pole k urychlení).

Terapeutické rentgenové ozařovače

Ortovoltážní RTG přístroje produkují záření X s energií 10–300 keV, užívají se pro terapii povrchových kožních nádorů, pro paliativní terapii povrchově uložených metastáz a pro nenádorovou terapii. Ozařuje se z minimální vzdálenosti (obvykle kratší než 50 cm), dávka má prudký spád do hloubky s maximem na povrchu. Zdrojem záření je **rentgenka** – vakuová elektronka zapojená v obvodu

s vysokým napětím. Žhavená katoda emituje elektrony, které jsou přitahovány k anodě a urychlovány silným elektrickým polem.

Při dopadu na anodu se prudce zabrzdí, čímž se část jejich kinetické energie přemění na brzdné elektromagnetické záření – záření X se spojitým spektrem.

Kobaltový ozařovač

Kobaltová bomba využívá jako zdroje záření radioaktivního **kobaltu 60**. Celková aktivita typického zdroje o průměru 15–20 mm je cca 5–10 tisíc Ci. Poločas rozpadu je 5,3 roku; kobalt uvolňuje záření gama o energii 1,17 a 1,33 MeV. Maximum dávky je v hloubce 5 mm, 50 % dávky je v hloubce cca 10 cm. Zdroj je umístěn v hlavici, která je stíněná ochuzeným uranem. Záření je spuštěno přesunem zdroje v hlavici z klidové do pracovní polohy tzn. nad výstupní otvor. Svazek záření je z výstupního otvoru vymezen (kolimován) dvěma páry primárních clon. Kobaltový ozařovač slouží v současnosti především pro paliativní radioterapii, ovšem u vybraných nádorových lokalit je přípustné jeho použití i v kurativní radioterapii (např. karcinomy hlasivky).

Lineární urychlovač

Základním přístrojem pro zevní radioterapii je v současnosti lineární urychlovač (obr. 2). Dnes využívanou modalitou jsou vysokofrekvenční urychlovače, kde jsou urychlovací elektrody připojeny ke střídavému napětí. Elektrony jsou urychlovány vždy mezi elektrodami, které jsou se správnou



frekvencí přepólovány. Urychlování probíhá ve vlnovodu, rozděleném na řadu rezonančních dutin, napojeném na generátor vysokofrekvenčního proudu (klystron nebo magnetron). Ve vlnovodu se vytváří vysokofrekvenční střídavé elektromagnetické pole ve formě postupné nebo stojaté elektromagnetické vlny. Pokud se v poli této nosné vlny nabitá částice pohybuje synchronizovaně, působí na ni stálá urychlující síla daná elektrickou složkou elektromagnetické vlny.

Obr. 2 Lineární urychlovač

Částice (elektrony) jsou vstřikovány z iontového zdroje či elektronové trysky (pro představu např. žhavené vlákno žárovky emituje elektrony) v pulzním režimu, v přesné elektronické synchronizaci s urychlujícím vysokofrekvenčním polem. Urychlené elektrony dopadají na wolframový terčik za vzniku vysokoenergetického fotonového záření X. Svazek fotonů vystupující z hlavičky přístroje je tvarován clonami **kolimátoru**. Kromě fotonového svazku (obvykle 6 MeV a/nebo 18 MeV) lze získat a využívat také urychlené elektrony o různých energiích (obvykle v rozmezí 6–20 MeV). Centrální osa svazku záření míří při jakékoliv poloze gantry do jednoho bodu – **izocentra**, které je obvykle ve vzdálenosti 100 cm od zdroje záření (tzn. že gantry se pohybuje po povrchu pomyslné koule o poloměru 100 cm). Izocentrum se většinou lokalizuje do centra ozařovaného objemu, abychom po nastavení pacienta do izocentra mohli přecházet od jednoho pole k druhému beze změny polohy pacienta.

Pro moderní metody radioterapie je nemyslitelná práce bez dalších doplňků lineárního urychlovače – dálkově ovládaný polohovatelný stůl, zaměřovací lasery na stěnách, klínové a kompenzační filtry, individuální vykrývací bloky, tubusy pro elektronový svazek, dynamické klíny, vícelistový kolimátor (MLC – multileaf collimator), fixační pomůcky.

Lineární urychlovač má oproti kobaltovému ozařovači řadu výhod:

- menší polostín = vyšší přesnost ozáření na okrajích polí, možnost přesnějšího napojení na okrajích ozařovaných polí,
- vyšší hloubková dávka = možnost ozáření v hloubi uložených nádorů s šetřením povrchově uložených tkání, zejména kůže, snížení rizika fibrosy a iradiačních změn na kůži,
- možnost využití fotonů i elektronů, možnost modulace fluence fotonů, vyšší radiační bezpečnost). Lineární urychlovač je standardním přístrojem pro **kurativní radioterapii**.

Moderní lineární urychlovače poskytují fotony (záření X) i elektrony. **Fotony** šetří kůži a maximum dávky je v hloubce 15–25 mm při energii 6–18 MeV. Používáme je k ozařování nádorů uložených v hloubce těla. **Elektrony** mají sice maximum na kůži, ale jejich výhodou je omezený dosah do hloubky (v řádu několika cm podle energie). Používají se k ozařování nádorů uložených na kůži nebo v podkoží, přitom dochází k ušetření tkání uložených hlouběji pod nádorem.

4.3 RADIOBIOLOGIE

Účinky záření na živé organizmy zkoumá **radiobiologie**. Jak plyne z názvu ionizujícího záření, je hlavním mechanismem účinku ionizace. Ta v případě ozáření složitých organických sloučenin vyvolá uvolnění chemických vazeb, disociaci molekul, vznikají vysoce reaktivní radikály, které dále reagují s molekulami látky, přičemž mohou vznikat i nové sloučeniny.

4.3.1 Působení ionizujícího záření na buňky

Proces efektu ionizujícího záření na živou tkáň probíhá ve čtyřech etapách:

- **fyzikální stádium** – ionizace a excitace, tento proces je velmi rychlý, prakticky okamžitý (zlomky sekund),
- **fyzikálně-chemické stádium** – sekundární procesy interakce iontů s molekulami, disociace molekul a vznik volných radikálů radiolýzou vody; rovněž velmi rychlý proces (zlomky sekund),
- **chemické stádium** – reakce s důležitými organickými molekulami, změna jejich složení a funkce; typickou poruchou jsou zlomy vláken DNA (single-strand, double-strand break), atypické vazbové můstky uvnitř dvoušroubovice DNA, lokální denaturace; trvá od tisícín sekund až do několika jednotek sekund,
- **biologické stádium** – rozvoj funkčních a morfologických změn; může se projevit již po několika desítkách minut při vysokých dávkách záření, při středních během několika dní – akutní poškození či nemoc z ozáření, při nízkých dávkách je latence až několik let nebo i desítek let.

Klíčovou molekulou z hlediska biologického účinku záření je DNA. Ta může být poškozena fotony přímo, mluvíme o **přímém účinku** záření. Tyto interakce jsou relativně vzácné, avšak vedou

k výraznému poškození DNA včetně dvojitých zlomů. Častější (asi 70 %) je **efekt nepřímý**, vznikající působením **volných radikálů**, které jsou vlivem záření tvořeny zejména z molekul vody (hydroxylový radikál, peroxidy).

Kritickými lézemi pro další osud buňky jsou dvojitě zlomy. Některé mohou být opraveny, jiné zůstanou neopraveny v důsledku saturovaného reparačního procesu, nedostatečného času pro reparaci nebo chybné reparace.

Reakcí buňky na ozáření může být smrt buňky, zástava buněčného dělení nebo změna genetické informace, předávaná na další generace buněk – mutace. Smrt buněk může být přímá, která nastává vlivem vysoké dávky záření v interfázi (**intermitotická smrt**). Častější je **smrt mitotická**, která nastává během buněčného dělení. Buňky jsou na ozáření nejcitlivější na přechodu G2-M fáze a G1-S fáze. Relativně radiorezistentní jsou buňky v G0 a S fázi. Proto buňky, které se rychle dělí, vykazují vyšší radiosenzitivitu.

4.3.2 Účinek ionizujícího záření na nádory

Nádory se liší různou citlivostí na záření (**radiosenzitivita**). Prakticky jsou všechny nádory ozářením vyléčitelné, problémem zůstává přítomnost okolních limitujících zdravých tkání, které brání dodání dostatečné letální dávky. Extrémně citlivé na záření (k eradikaci nádoru stačí poměrně nízká celková dávka) jsou lymfomy, leukémie a nádory ze zárodečných buněk. Středně citlivé jsou karcinomy, relativně radiorezistentní jsou zejména gliomy a sarkomy. Radiosenzitivitu nádoru ovlivňují především následující faktory.

- **hypoxie** – nedostatek kyslíku ve tkáních snižuje účinek záření; kyslík totiž ve tkáni váže volné elektrony a prodlužuje tak dobu působení hydroxylových radikálů.
- **podíl klonogenních buněk** – proliferující buňky jsou více citlivé k záření, poněvadž je vyšší pravděpodobnost, že se nacházejí v procesu buněčného dělení.
- **reparace radiačního poškození** – schopnost opravit poškození DNA je rozdílná pro různé nádory a v porovnání se zdravými tkáněmi je prakticky vždy omezená.

Radiosenzitivita ovšem neznamená zároveň radiokurabilitu, např. lymfomy jsou na ozáření velmi citlivé, ale často relabují v neozářených oblastech, oproti tomu např. karcinom děložního čípku je středně radiosenzitivní, ale ozářením vyléčitelný.

Pravděpodobnost vyléčení nádoru koreluje s **celkovou dávkou záření**, protože každá dávka zabíjí fixní procento buněk. Mikroskopické poškození může být s velkou pravděpodobností eradikováno dávkou 50 Gy, pro makroskopické nádory jsou nutné dávky 60 Gy a více.

Pro popis účinků záření na organismus resp. živou tkáň se používá tzv. **lineárně-kvadratický model** (LQ model). Jedná se o fyzikální výpočet vyjadřující vztah resp. závislost přežívání buněčné populace na výši aplikované dávky. Z biologické povahy tkáně nejsou homogenní, ale skládají se z různých buněčných elementů, které se liší svojí růstovou aktivitu, schopností dělení i reparace. Zatím co slizniční epitelie, kostní dřev, nádorová tkáň vykazuje poměrně vysokou růstovou frakci a buněčné dělení, pojivová tkáň, svalovina, glie jsou tkáně s malým buněčným obratem resp. dělením. Tyto skutečnosti jsou v LQ modelu zohledněny pomocí **parametru alfa/beta**. Parametr **alfa** zohledňuje buněčnou populaci ve tkáni, která reaguje na ozáření letálním poškozením, tzn. množství usmrcených

buněk přímo úměrné aplikované dávce záření (klesá lineárně). U buněčné populace **beta** je pokles elementů nelineární, to znamená, že buňky jsou rezistentní do určité dávky záření a jsou schopny opravovat změny po ozáření díky reparačním mechanismům. Záření způsobuje subletální poškození. Teprve po aplikaci vyšší dávky dochází k usmrcení buňky. Pokles v buněčné populaci je kvadratický tzn. úměrný druhé mocnině dávky. Poměr **alfa/beta** je různý pro různé tkáně (zdravé i nádorové). Tkáně s alfa/beta >10 (většina tumorů, sliznice) reagují již během ozařování a jsou málo citlivé na změnu jednotlivé dávky záření. Důležitá je celková aplikovaná dávka. Tkáně s alfa/beta <5 (karcinom prostaty, nervová tkáň) reagují na ozáření pozdními změnami, díky větším podílu beta populace a schopnosti reparace buněčného poškození (viz subletální poškození). Proto jsou velmi závislé nejen na celkové aplikované dávce, ale především na výši jednotlivé aplikované dávky (frakce).

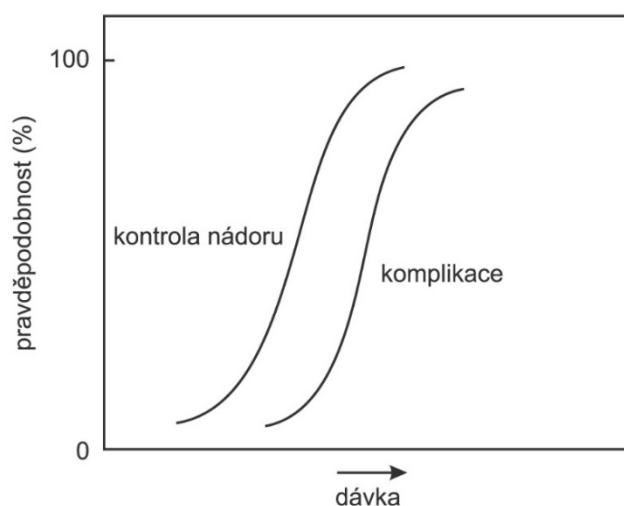
4.3.3 Účinek ionizujícího záření na zdravé tkáně

Při ozařování nádoru dochází vždy k ozáření zdravých tkání v těsném sousedství s tumorem. Stupeň poškození zdravých tkání ovšem neodpovídá stupni poškození nádoru, protože **schopnost reparovat radiační poškození je v nádorové tkáni defektní**. Na této skutečnosti je založeno terapeutické využití ionizujícího záření.

Cílem radioterapie je vpravit do oblasti nádoru dávku záření, která dokáže nádor zničit a současně minimálně poškodit okolní zdravé tkáně. Výše celkové dávky aplikované do oblasti nádoru je závislá na toleranci zdravých tkání. Je třeba zvolit optimální formu ozáření (zevní radioterapie nebo brachyterapie), druh záření (fotony, elektrony), energii záření, frakcionaci (celkovou dávku a dávku na frakci), počet polí, tvarování polí, vykrytí zdravých tkání, polohu pacienta a fixační pomůcky. To vše tak, aby byla minimalizována rizika radiačního poškození zdravých tkání a doručena co nejvyšší možná dávka do oblasti nádoru. Terapeutické možnosti dokumentuje **Patersonův graf** (Obr. č. 3), který znázorňuje závislost relativního počtu usmrcených nádorových buněk na dávce (křivka a) a závislost rizika ireverzibilního poškození zdravé tkáně na dávce (křivka b). Pokud je nádor radiosenzitivní, je křivka a posunuta více vlevo, je-li radiorezistentní, posunuje se křivka doprava, blíže ke křivce poškození zdravých tkání. Poměr letální nádorové dávky a toleranční dávky zdravé tkáně se nazývá **terapeutický poměr**. Odpověď nádoru a zdravých tkání na záření ovlivňuje řada faktorů, které se souhrnně označují jako **modifikátory odpovědi na záření**.

- **faktory zesilující účinek záření** – záření o vysokém LET (Linear Energy Transfer – jeho efekt je minimálně ovlivněn hypoxií nádoru), chemoterapie, hormonální terapie, hypertermie; výsledný efekt je obvykle aditivní, vzácně potenciační,
- **faktory zeslabující účinek záření** (chránící zdravé tkáně) – konformní radioterapie (pokročilé techniky radioterapie – IMRT, IGRT umožňující cílené ozáření nádoru), radioprotektiva (farmaka chránící zdravé tkáně, nikoliv nádor, např. amifostin).

Obr. 3 Patersonův graf



vlevo pravděpodobnost kontroly nádoru (křivka a),
vpravo pravděpodobnost komplikací (křivka b)

4.4 TOXICITA RADIOTERAPIE

4.4.1 Formy radiační toxicity

Vedlejší účinky radioterapie mohou být:

- **lokální** – jsou omezeny na ozařovanou oblast, mají typické přesně lokalizovatelné projevy závislé na místě ozáření,
- **systemové** – bývají nespecifické, celková únava, malátnost, nechutenství, nauzea, zvracení; objevují se hlavně při ozařování velkých objemů, zejména v oblasti břicha; lze k nim řadit i komplikace hematologické plynoucí z ozáření kostní dřeně.

Podle doby nástupu reakce rozlišujeme 2 formy radiační toxicity:

- **akutní radiační toxicita** – je definována jako nežádoucí účinek RT projevující se během 90 dnů od zahájení RT. Typicky se manifestuje v průběhu ozařovací série; týká se hlavně rychle proliferujících tkání, jako jsou kůže, sliznice nebo hematopoetický systém; jsou to tkáně s častým buněčným dělením kmenových buněk – reagují na ozáření rychle, ale poměrně rychle dochází opět k reparaci; morfologicky jde o různou formu akutní zánětlivé reakce; časná toxicita je obvykle plně reverzibilní, jen velmi vzácněji přecházejí v toxicitu pozdní
- **chronická radiační toxicita** – objevuje se po skončení ozařovací série v odstupě obvykle s latencí (měsíce, roky); týká se pomalu proliferujících tkání, tkání s pomalou obměnou buněčné populace jako jsou játra, ledviny, srdce, plíce, CNS, svaly, podkoží; pozdní reakce má charakter atrofie, fibrózy, tvorby teleangiektázií, v případě parenchymatózních orgánů snížení funkce; jedná se o chronickou zánětlivou reakci s typickou nadprodukcí kolagenu a radiační fibrózou, podstatou vzniku je poškození mikrovaskulatury; změny ve tkáních jsou trvalé, klinické projevy se v čase mohou měnit (zhoršení i zlepšení).

Historicky při užívání ortovoltážní RTG terapie byla kůže hlavní rizikovou strukturou limitující výši celkové aplikované dávky záření. Důvodem byla pozdní toxicita ve formě fibrózy a chronických defektů. Při využití fotonů o vysoké energii s efektem šetření kůže již nejsou kožní reakce tak závažné a limitujícími se staly především vnitřní orgány. Toxicita akutní i chronická je hodnocena podle různých škál, nejčastěji používaná je RTOG/EORTC stupnice (Tab. 1 a 2). Toxicita je zde hodnocena v několika stupních (0–4 resp. 5), přičemž nejvyšší stupeň je spojen s fatálními následky. Při správné indikaci a správném provedení radioterapie se závažná toxicita objevuje u méně než 5 % pacientů, proto se s řadou níže popsaných vedlejších účinků ozáření v praxi již nesetkáváme.

Tab. 1 Kritéria pro hodnocení akutní toxicity podle RTOG/EORTC pro vybrané tkáně a orgány

Stupeň	0	1	2	3	4
Kůže	beze změn	nevýrazný erytém, epilace, suchá deskvamace, snížené pocení	jasný erytém, nesplývající vlhká deskvamace, střední edém	splývající vlhká deskvamace, výrazný edém	ulcerace, krvácení, nekróza
Sliznice	beze změn	zduření, mírná bolest nevyžadující analgetik	splývající mukositis, seropurulentní sekrece, mírná bolest vyžadující analgetikum	splývající fibrinózní mukositis, silná bolest vyžadující opiáty	ulcerace, krvácení, nekróza
hltan, jícen	beze změn	mírná dysfagie či odynofagie, vyžadující lehkou dietu, lokální anestetika či neopioidní analgetika	střední dysfagie či odynofagie vyžadující opiáty, mletou či tekutou dietu	těžká dysfagie či odynofagie s dehydratací nebo ztrátou hmotnosti > 15 %, vyžadující NG sondu, i.v. hydrataci nebo parenterální výživu	kompletní obstrukce, ulcerace, perforace, pištěl
CNS	beze změn	normální funkční stav s lehkým neurologickým nálezem, bez nutnosti medikace	neurologický nález vyžadující pomoc druhé osoby, medikace steroidy nebo antikonvulzivy	neurologický nález vyžadující hospitalizaci	závažný neurologický deficit – paralýza, kóma, křeče >3x za týden i při medikaci
dolní GIT	beze změn	častá stolice nebo změna charakteru stolice nevyžadující medikaci, rektální dyskomfort nevyžadující analgetika	průjem vyžadující parasymptolytika, sekrece hlenu nevyžadující vložky, rektální nebo abdominální bolest vyžadující analgetika	průjmy vyžadující parenterální hydrataci, odchod hlenu nebo krve vyžadující vložky, hladinky na RTG	akutní nebo subakutní obstrukce, pištěl, perforace, krvácení vyžadující transfuzi, bolesti nebo tenesmy vyžadující stomii
leukocyty (x 1000)	≥ 4.0	3.0 – < 4.0	2.0 – < 3.0	1.0 – < 2.0	< 1.0

Stupeň	0	1	2	3	4
trombocyty (x 1000)	≥ 100	75 – < 100	50 – < 75	25 – < 50	< 25 nebo spontánní krvácení
hemoglobin (g/l)	≥ 110	95 – 110	75 – < 95	50 – < 75	-

Tab. 2 Kritéria pro hodnocení chronické toxicity podle RTOG/EORTC pro vybrané tkáně a orgány

Stupeň	0	1	2	3	4	5
kůže	žádná	lehká atrofie, pigmentace, částečná ztráta ochlupení	nesplývající atrofie, střední teleangiektázie, totální ztráta ochlupení	viditelná atrofie, velké teleangiektázie	ulcerace	smrt v přímé souvislosti s chronickou radiační toxicitou
sliznice	žádná	lehká atrofie a suchost	střední atrofie a teleangiektázie, suchost	viditelná atrofie s úplnou suchostí sliznic, těžké teleangiektázie	ulcerace	
jícen	žádná	střední fibróza, lehké obtíže s polykáním tuhé stravy	neschopnost polknout tuhou stravu, nutnost polotuhé, možné dilatace	těžká fibróza, polkne pouze tekutiny, bolestivé polykání, nutné dilatace	nekróza, perforace, pištěl	
CNS	žádná	lehké bolesti hlavy, mírná letargie	střední bolesti hlavy, výrazná letargie	těžké bolesti hlavy, těžká dysfunkce (částečná ztráta hybnosti, dyskineze)	křeče, paralýza, kóma	
střevo	žádná	mírný průjem, křeče, stolice 5x denně, lehký rektální dyskomfort nebo krvácení	střední průjem a koliky, stolice > 5x denně, odchod hlenu z konečníku nebo intermitentní krvácení	obstrukce nebo krvácení vyžadující chirurgický výkon	nekróza, perforace, pištěl	

4.4.2 Projevy radiační toxicity ve tkáních a orgánech

Kůže

Časná reakce na kůži se označuje jako akutní radiodermatitida. Nejprve se objevuje **erytém**, poté začíná olupování (**suchá deskvamace**), po úbytku buněk bazální vrstvy dochází k **vlhké deskvamaci**. Nejzávažnější je vznik **časného vředu**, který se často druhotně infikuje a špatně hojí. Pozdní (**chronická**) **toxicita** se manifestuje v odstavu měsíců až let po zhojení akutních reakcí. Kůže je atrofická, tenká, suchá, někdy lehce šupinatá, objevují se teleangiektázie, hyperpigmentace, fibróza až fibroskleróza podkoží, dočasná nebo trvalá alopecie a epilace. Vlasy znovu narůstají po 1–3 měsících,

dávka pro trvalou alopecii je individuální. Nejtěžší formou pozdní kožní radiační toxicity je chronický nehojící se ulcus s nekrózou spodiny.

Sliznice dutiny ústní a ORL oblasti

Akutní změny se manifestují jako enantém, edém, exsudace, přecházejí v epitelolýzu s fibrinovými povlaky, ložiska mohou splývat v konfluentní mukozitidu. Akutní reakce větší než 2. stupně na sliznicích má typický vzhled tzv. špekovité reakce. V rámci pozdních změn dochází k postižení chuťových pohárků s postupnou ztrátou chuti. Důležitá a kvalitu života měnící je pozdní toxicita v oblasti slinných žláz, která se manifestuje formou xerostomie. Díky technickým pokrokům současné možnosti radioterapie výrazně snižují rizika rozvoje závažnější xerostomie.

Gastrointestinální systém

Akutní reakce v oblasti **jícnu** je obdobná postižení sliznic dutiny ústní, projevuje se bolestmi při polykání, pyrózou, ezofagitidou. V terapii se uplatňují antitykotika, chladivé mléčné nápoje, antacida, inhibitory protonové pumpy, prokinetika zvyšující tonus dolního jícnového svěrače, či lokální anestetika v sirupové formě. Pozdní toxicita ve formě striktury se objevuje výjimečně. Nejcitlivější z GIT je **tenké střevo**, kde již po nízkých dávkách dochází k překrvení a edému sliznice, postižení resorpce a zrychlení peristaltiky v kombinaci s dysmikrobií mají za následek rozvoj průjmovitých stolic, které dobře reagují na Imodium, Reasec a Smectu. Při ozáření vyššími dávkami mohou vznikat slizniční ulcerace, které v krajním případě mohou způsobit perforaci stěny střevní kličky.

Pozdní toxicita postihuje podslizniční vazivo a stěnu střeva, což má za následek tvorbu stenóz, píštělí, intraperitoneálních adhezí, které mohou být příčinou náhlé příhody bříšní s poruchou pasáže při ileu (obstrukční, strangulačním). **Tlusté střevo a rektum** jsou orgány s nepatrně vyšší tolerancí vůči dávkám záření. V akutní fázi se toxicita může projevovat formou tenesmů, dráždivého tračniku, čtenějších stolic a nutkání na stolici. Typickým příkladem pozdní toxicity je radiační proktitida obvykle manifestovaná 1,5–2 roky po ukončení RT. Podkladem je zánětlivě změněná sliznice, překrvená, snadno krvácející. Zdrojem krvácení jsou teleangiektázie a ulcerace. V tomto terénu je zvýšené riziko tvorby stenózy či píštělí.

Játra jsou poměrně radiosenzitivním orgánem, zejména při ozařování vysokými dávkami jako např. u stereotaktické radioterapie hrozí rozvoj RILD (Radiation Induced Liver Disease). Jedná se projev toxicity na pomezí akutní a pozdní vyskytující se u pacientů 3–4 měsíce po ukončení RT. Klinicky se manifestuje slabostí, váhovým přírůstkem, hepatomegalií, ascitem s nebo bez ikteru, elevací jaterních enzymů zejména ALP. V některých případech může končit fatálně.

Plíce

Akutní toxicita se manifestuje formou radiační pneumonitidy obvykle za 1–3 měsíce po skončení ozařování formou kašle, horečky, dušnosti imponující jako bronchopneumonie. Fyzikální nález je chudý, radiologický nález upřesní diagnózu. Na RTG jsou popisovány více-ložiskové infiltráty nebo atelektáza či výpotek, přičemž změny jsou lokalizované v ozařovaném terénu. V léčbě se používají kortikoidy, antibiotika, klid na lůžku. Pozdním následkem ozáření je fibróza v ozařovaném objemu, která se objevuje za 6–12 měsíců.

Urogenitální systém

Mezi radiosenzitivní tkáně řadíme **ledviny**, u nichž se akutní toxicita projevuje formou radiační nefritidy. V klinickém obrazu dominuje anémií, hypertenze, albuminurie, bolesti – lumbalgie a únava.

V rámci pozdní radiační toxicity dochází k atrofii renálního parenchymu, glomerulosklerose a rozvoji chronické renální insuficience. **Močový měchýř** je naopak poměrně radiorezistentní. Akutní toxicita se projevuje při ozáření celého objemu močového měchýře nižšími dávkami, a/nebo při ozáření menšího objemu vyššími dávkami. Pacienti udávají dysurické až strangurické potíže, urgo-frekventní mikci.

V terapii obvykle dostačují spasmolytika, spasm-analgetika (Metamizol–Algifen, Novalgin). Akutní toxicita na sliznicích dolních cest močových cest snižuje odolnost vůči patogenům, což může vést k vyššímu riziku rozvoje uroinfektu. Proto při klinicky významných potížích nesmí být opomíjeno vyšetření kultivace moči a při pozitivním nálezů sanace uroinfektu dle citlivosti ATB. Významná a terapeuticky obtížně zvládnutelná je pozdní radiační toxicita v oblasti močového měchýře. Rozvíjí se zejména po radikální RT pro Ca močového měchýře či Ca prostaty. Typickými projevy jsou snížení kapacity, frekventní resp. urgo-frekventní mikce. Atrofie stěny s tvorbou teleangiektázií, povrchových slizničních erozí a chronickým krvácením. Poslední ze jmenovaných nežádoucích účinků může eskalovat do fáze hematurie refrakterní na farmakologickou terapii. V cystoskopickém obrazu obvykle není nalezen jednoznačný zdroj krvácení, který by bylo možné ošetřit. Krvácení je kapilární, difusní z oblasti teleangiektázií. Stav může vyústit v refrakterní hematurii, způsobující těžkou anemizací pacienta. V takových případech je efektivní léčebnou modalitou radikální cystektomie. Současné metody ozařování s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) a přesné zacílení záření s vyžitím obrazem naváděné RT (IGRT) v praxi eliminovaly pozdní toxicitu v oblasti močového měchýře.

Varlata patří k nejcitlivějším tkáním, k trvalé sterilitě tedy poruše spermiogeneze dochází již po ozáření dávkou 5 Gy. Podpůrné Leydigovy buňky jsou poměrně rezistentní a s tím souvisí i zachování produkce testosteronu i po aplikaci vyšších dávek záření (desítkách Gy). U žen může k trvalé sterilitě dojít po frakcionovaném ozáření 6–8 Gy, dávka 20 Gy vyřadí i hormonální produkci ovarií, čehož se v minulosti hojně využívalo k radiační kastraci (v rámci hormonální léčby karcinomu prsu). V současnosti je častěji využívána tzv. farmakologická kastrace LHRH analogy.

Nervový systém

Mozková tkáň je relativně radiorezistentní. Akutní radiační toxicita může mít formu lehkého vazogenního edému, což se může projevit u pacientů bolestmi hlavy. V terénu pooperačních změn může akutní toxicita zvýšit práh citlivosti k rozvoji epiparoxysmů pokud se objevily již před operací. Pozdní toxicita RT mozkové tkáně má formu radionekrózy bílé hmoty, zejména u stereotaktické radioterapie, kdy jsou aplikovány velmi vysoké dávky záření (> 60 Gy) v krátkém časovém intervalu do dobře definovaného malého cílového objemu mozkové tkáně. **Mícha** – oproti mozkové tkáni je toleranční dávka související s rozvojem pozdní toxicity tzn. myelopatie nižší (> 45 Gy).

Příznakem časně myelopatie je tzv. Lhermittův syndrom – pocity parestezií (mravenčení) či výbojů s ovlivněním motoriky horních končetin při předklonu hlavy. Nejvyšší stupeň toxicity je inkompletní či kompletní transverzální léze míšni.

Ze smyslových orgánů je nejvýznamnější postižení **očí**. Oční čočky jsou radiosenzitivní a již malé dávky záření iniciují rozvoj katarakty v odstupu několika let po ozáření. Vyšší dávky záření (> 50–55 Gy) mohou působit změny na sítnici, rohovce či spojivce charakteru makulární degenerace, retinopatie s tvorbou teleangiektázií, korneálních ulcerací či konjunktivitidy.

Krvetvorný systém

Kostní dřeň patří k nejcitlivějším tkáním k záření díky rychlé proliferaci buněčné populace krevních elementů. V danou chvíli jsou v kostní dřeni zastíženy buněčné elementy v různé fázi buněčného cyklu dělení resp. v radiosenzitivních fázích (G1-S a G2-M). Této citlivosti k RT se využívá v terapii hematologických malignit při tzv. myeloablativním celotělovém ozařování, kdy je nutné kompletní odstranění kostní dřene pacienta před transplantací. Aplikovaná dávka v této indikaci je 12 Gy frakcionovaně po 1,2–1,5 Gy/den. Toxicita resp. deplece krevních elementů narůstá s velikostí ozařovaného objemu. Projevem je anemie, leukopenie, trombocytopenie. Po celotělovém ozáření jako první v krevním obrazu klesá počet lymfocytů v odstupu několika hodin.

4.4.3 Možnosti ovlivnění radiační toxicity

- **výše dávky a časový faktor** – celková výše dávky souvisí se vznikem časných i pozdních reakcí; u časných reakcí má význam doba ozařovacího kurzu, tzn. celková doba trvání léčby. V případě pozdní toxicity musí být důkladně vedená dokumentace o výši aplikované dávky a rozvoji pozdních efektů RT. V průběhu let může docházet k reparaci poškození, nicméně reiradiace v dříve ozářeném objemu je vždy riskantní.
- **velikost ozařovaného objemu** – ovlivňuje časnou i pozdní reakci; při velkých ozařovaných objemech může akcentace akutních reakcí limitovat celkovou léčbu, proto je snaha objem minimalizovat, nikoliv ale za cenu nedostatečného ozáření (v případě kurativní léčby).
- **technika ozáření** – počet a konfigurace polí, technika ozáření, vykrývání zdravých tkání,
- **frakcionace** – **konvenční frakcionace** znamená 1,8 – 2,0 Gy denně, 5 dnů v týdnu; **hyperfrakcionace** (menší dávka častěji např. 2x denně 1,2 Gy v odstupu 6 – 8 hod.) zhoršuje rozvoj a stupeň akutní reakce, ale nezvyšuje pozdní reakce; **hypofrakcionace** (větší dávka méně často) sníží akutní reakci, ale má více reakcí chronických; matematicky tuto radiobiologickou skutečnost popisuje LQ model, který umožňuje stanovit ekvivalentní biologické dávky různých frakcionačních schémat podle poměru alfa/beta,
- **modifikátory odpovědi na záření** – viz výše,
- **léčebný režim a celkový stav pacienta** – péče o ozařovanou pokožku (šetrné omývání vodou, bez kosmetických přípravků, vzdušné bavlněné prádlo, nevystavování pokožky slunci), dostatečná strava, podpůrná léčba k omezení nežádoucích účinků tak, aby bylo možno pokračovat v radioterapii (při přerušení radioterapie dojde k reparaci poškozených zdravých tkání, ale také k repopulaci nádorových buněk).

4.5 KLINICKÉ VYUŽITÍ RADIOTERAPIE

4.5.1 Kurativní a paliativní radioterapie

Kurativní radioterapie

Záměrem kurativní (radikální) radioterapie je kompletní eradikace nádoru a vyléčení pacienta. Proto je aplikována maximální dávka záření zohledňující radiobiologii nádorové populace s cílem její kompletní eliminace. Výše dávky je však limitována citlivostí resp. tolerancí okolních zdravých tkání k záření. Akceptovatelná je míra závažných komplikací, způsobených zářením **méně než 5 %**. Kurativní dávka záření se u většiny solidních nádorů pohybuje ≥ 60 Gy v 6 týdnech.

- **Primární (samostatná) radioterapie** – eradikuje makroskopický nádor, postižené uzliny a potenciální mikroskopickou chorobu; používá se u řady nádorových lokalit s lepším léčebným efektem než chirurgie (lymfomy), lepším funkčním efektem než chirurgie (karcinom hrtanu), jako alternativa chirurgického výkonu (karcinom prostaty) nebo tam, kde lokálně pokročilý nádor již není operabilní (karcinom čípku děložního).
- **Pooperační (adjuvantní) radioterapie** – eradikuje zbytkovou mikroskopickou chorobu, kterou chirurgická léčba nedokáže odstranit. Adjuvantní RT zvyšuje lokální kontrolu, případně snižuje riziko diseminace (karcinom prsu, rekta), aplikované dávky jsou nižší než u primární radioterapie a pohybují se kolem 50 Gy v 5 týdnech.
- **Předoperační (neoadjuvantní) radioterapie** – funguje na stejném principu jako adjuvantní RT. Indikována je v předoperační léčbě se záměrem downsizingu tumoru, ohraničení a umožnění operability, eliminace mikroskopické choroby a snížení rizika rozsevu nádorových buněk při manipulaci s tumorem během operace. Své hlavní uplatnění nachází v terapii lokálně či lokoregionálně pokročilých tumorů (karcinom rekta, sarkomy měkkých tkání), primárně inoperabilních. Šance na dosažení radikální operability se po absolvování RT zvyšují.
- **Radioterapie s konkomitantní chemoterapií (chemoradioterapie)** – přidání chemoterapie k radioterapii má obvykle potenciační účinek, tzn. vykazuje o něco vyšší účinek než samostatná radioterapie (ovšem za cenu vyšší toxicity).

Existuje více schémat pro podání konkomitantní chemoterapie, např. kontinuálně, 1x týdně, 1x za 3 týdny. Využívá se u řady nádorových lokalit, ať již v indikaci kurativní – radikální RT-CHT (nádory ORL, děložního čípku, plicní karcinomy, karcinom močového měchýře) nebo neoadjuvantní (karcinom rekta, jícnu) či adjuvantní (nádory ORL, jícnu, rekta, žaludku, pankreatu, plic, primární mozkové nádory, nádory žlučových cest)

Paliativní radioterapie

Cílem paliativní radioterapie je zmírnění obtíží v situaci, kdy vyléčení nádoru není reálné. Se zmírněním obtíží souvisí zlepšení kvality života. V praxi to znamená několik situací:

- Dosažení analgetického efektu způsobeného např. nádorovou infiltrací nervových pletení, osteolýzou skeletu při mts postižení, prorůstáním TU do hrudní stěny.
- Zmírnění lymfedémů končetin způsobených bloádou lymfodrenáže paketem patol. LU - typické lokalizace v pánvi a inguinách, axila a nadklíčkové oblasti.

- Kontrola (zástava) krvácení a anemizace u krvácejících tumorů močového měchýře, rekta, anu, endometria, děložního čípku, plicních či ORL tumorů.
- Zmírnění dušnosti související s obstrukcí dýchacích cest tumorosní infiltrací – efekt RT může zprůchodnit hlavní dýchací cesty, provzdušnit atelektatické segmenty či laloky plicní.
- Terapie neurologických symptomů – epiparoxysmů, cefaley, parézy při mts postižení CNS nebo mts míšní kompresi.
- Terapie symptomů souvisejících s lokálně pokročilými TU v oblasti HaN – polykací potíže, recidivující infekce, krvácení, bolesti.

Používané celkové dávky jsou nižší než při kurativní radioterapii (obvykle do 30 Gy/10fr. tj. ve 2 týdnech nebo 20 Gy/5fr. v 1 týdnu), přitom nepřekračujeme toleranční dávky rizikových orgánů. Regrese nádoru je pouze sekundárním efektem, stejně jako ovlivnění přežití.

4.5.2 Plánování a provedení radioterapie

Plánování a provedení radioterapie probíhá v několika na sebe navazujících krocích, kde informace o pacientovi, jeho poloze, cílových strukturách a ozařovacích podmínkách jsou v digitální formě přenášeny do softwaru pro plánování a následně do ovládacího systému urychlovače. Radioterapie je přísně individuální, obecné podmínky jsou vždy upraveny pro konkrétního pacienta.

Imobilizace, lokalizace a plánovací CT

Jeden z velmi důležitých faktorů na úplném začátku plánování radioterapie, je volba optimální polohy pacienta. Musí být dobře a snadno reprodukovatelná, tzn. nesmí činit pacientovi potíže, měla by být pro něho pohodlná. V rámci volby optimální polohy musí být zohledněna lokalizace tumoru a příslušná technika RT, v místě ozař. polí nesmí být překážka (např. prevence kolize gantry s končetinami při rotaci kolem pacienta). Poloha by měla rovněž umožnit vizuální kontrolu ozařované oblasti a zároveň zabránit ozáření zdravých tkání či jiných částí těla mimo cílový objem. (např. pacient nesmí mít ruce na hrudi v případě ozařování plicních tumoru či TU mediastina. V takovém případě musí být horní končetiny elevovány).

K zajištění reprodukovatelnosti polohy se používají různé **fixační pomůcky** podle topografie nádoru (termoplastické masky k fixaci hlavy a krku, podložky pro hrudník a ruce u nádorů prsu, vakuové podložky pro ozařování břicha a pánve, vakuové či pěnové podložky pro fixaci dolních končetin). **CT simulátor** slouží k získání CT obrazu té části těla, kterou budeme ozařovat. Přístroj odpovídá diagnostickému CT, ale navíc je vybaven lasery pro zaměření ve 3 rovinách (x, y, z). Pacient je snímkován ve stejné pozici, v jaké bude ozařován včetně imobilizačních pomůcek. Na kůži nebo fixační pomůcky se vyznačí výchozí koordináty (nulový bod) pro CT skenování. Získaný CT obraz je přenesen do plánovacího systému. **RTG simulátor** je skiaskopický diagnostický rtg přístroj, který je schopen napodobovat ozařovací podmínky. Jeho mechanické a geometrické parametry odpovídají ozařovači. Na RTG simulátoru lze provést předběžnou lokalizaci cílového objemu podle kostěných struktur. Mimoto je možné přímo nastavit pole pro jednoduché techniky paliativní radioterapie (např. ozáření mts skeletu obratlových těl, pánve, whole brain RT při mts postižení). RTG simulátor nenahradí plánovací CT. Proto v současnosti dáváme přednost CT simulátoru pro jeho univerzálnost.

Plánování radioterapie

Plánování radioterapie se provádí v **plánovacím systému**, což je software, který dokáže vypočítat 3D distribuci dávky záření v těle pacienta. Podkladem pro výpočet je trojrozměrná rekonstrukce vycházející z jednotlivých transversálních CT řezů. Plánovací systém dokáže zohlednit rozdíly v absorpci záření v závislosti na denzitě tkání a orgánů podle HU jednotek z plánovacího CT.

Proces plánování začíná **konturováním** oblasti nádoru (cílový objem) a rizikových orgánů v jednotlivých CT řezech. Podle doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) č. 50 jsou definovány tři základní **cílové objemy**.

- **GTV** (*gross tumor volume*) – makroskopický nádor (viditelný na plánovacím CT v korelaci s klinickým nálezem, fyz. vyšetřením a dalšími pomocnými zobrazovacími vyšetřeními (MR, PET/CT) Plánovací systém umí provést fúzi zobrazení plánovacího CT s diagnostickým MR či PET/CT. Definice TU postižení je potom velmi přesná.
- **CTV** (*clinical target volume*) – GTV plus lem pro potenciální mikroskopické šíření nádoru (mikroskopickou chorobu na CT nevidíme, ale máme důkazy o tom, že mikroskopické šíření nádoru kolísá v závislosti na histologii od několika mm až několika cm)
- **PTV** (*planning target volume*) – CTV plus lem na internal margin + setup margin.
 - **Internal margin** = lem kompenzující pohyby cílového objemu v závislosti na fyziologických pohybech, např. pohyby plicního tumoru při dechových exkurzích, peristaltické vlny, rozdílné náplně močového měchýře a rekta v průběhu ozařování.
 - **Setup margin** = pohyby pacienta během RT a nepřesnost nastavení během ozařovací série. V praxi první případ může nastat v indikaci paliativní RT, kdy pacient obtížněji toleruje ozařovanou polohu pro bolesti, lymfedém, dušnost. V těchto případech hovoříme o tzv. intrafrakčních pohybech. Druhým případem jsou chyby v nastavení, kde velkou roli hraje přesnost, s jakou je pacient uložen do ozařované polohy ošetřujícím personálem (radiologickým asistentem) a jak je uložení pacienta reprodukováno každý den.

Zásadní je korekce odchylek v chybném nastavení s využitím zobrazovacího zařízení na urychlovači, kdy jsou před ozářením zhotoveny RTG snímky či con beam CT a definitivní poloha pacienta je korigována s maximální přesností. (Pozn. princip IGRT – obrazem naváděné radioterapie viz níže.)

Velikost lemů se pohybuje přibližně od 5 mm do několika cm.

Proces plánování pokračuje volbou vhodné **ozařovací techniky** (viz – techniky ozáření) se snahou ozářit celý objem PTV požadovanou dávkou a vyhnout se rizikovým orgánům. Je zvoleno vhodné uspořádání a počet polí, která lze tvarovat pomocí vícelistového kolimátoru (MLC) nebo individuálních olověných bloků. K modifikaci svazku záření mohou být použity klínové nebo kompenzační filtry. Plánovací software je schopen spočítat dávku v jednotlivých místech těla podle denzity tkání (HU jednotek) na CT skenech (údaje vstupně zadané do programu). Proto k výpočtu dávky musí být vždy použito CT. Ostatní zobrazovací vyšetření jako MRI nebo PET-CT poskytují v některých situacích přesnější informace o tumoru a jeho šíření a jsou tak využívány k zakreslení cílových objemů, viz výše

definice GTV. Pomocí fúze obrazů MR, PET/CT s plánovacím CT je výsledný rozsah tumoru zakreslen s maximální přesností. Dávka záření se většinou specifikuje do izocentra, které bývá přibližně ve středu ozařovaného objemu. Normalizuje se na hodnotu 100 %, přičemž doporučené kolísání dávky v PTV je 95–107 %. Hodnocení plánu se provádí pomocí **dávkově-objemového histogramu DVH** (*dose-volume histogram*), jehož křivky ukazují parametry ozařovaného plánu – závislost dávky a objemu ozářených rizikových orgánů a především pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou.

Simulace

Simulace znamená **přenesení ozařovacího plánu** na pacienta. Provádí se na CT simulátoru (virtuální simulace) nebo na RTG simulátoru (konvenční simulace). Ozařovací plán, vytvořený v plánovacím systému, obsahuje koordináty (x, y, z) izocentra. Pacient je na simulátoru nejprve nastaven podle značek na kůži/fixačních pomůckách zakreslených při lokalizaci na nulový bod. Jedná se obvykle křížek či olovený brok umístěny na kůži/fix. pomůcku při lokalizaci a plán. CT.

Poté je posunem v osách x, y a z (podle údajů v ozařovacím plánu) vůči nulovému bodu zaměřeno izocentrum, tzn. stůl dojde s pacientem do přesné ozařované polohy. Poloha izocentra je na pacientovi zakreslena na kůži nebo fix. pomůckách novými simulačními značkami, čarami, které se protínají v jednotlivých rovinách – (laterální, longitudinální, vertikální.) Poloha stolu s koordinátami je uložena do verifikačního systému a elektronicky sdílána pro ovladovny v ozařovnách. Správnost zaměření izocentra se ověřuje porovnáním simulačních CT řezů s referenčním CT z plánovacího systému. Pokud pracujeme na RTG simulátoru, porovnáváme skiaskopické obrazy polí s referenčními obrazy z plánovacího systému (digitálně rekonstruované rentgenogramy DRR vytvořené z plánovacího CT).

Ozařování a verifikace

Na ozařovně je pacient nastaven laserovými zaměřovači na značky na kůži (fixačních pomůckách) do požadované polohy. Lineární urychlovač podle údajů z verifikačního systému automaticky nastaví parametry ozáření u konkrétního pacienta. Ozáření se spustí pouze tehdy, když všechny ukazatele souhlasí. K ověření správnosti nastavení slouží snímky získané na ozařovači (**verifikační snímky**). Snímky se zhotoví pomocí malé diagnostické dávky brzdného záření z hlavičky urychlovače zachycené na detektoru pod pacientem – portálu. Výsledný snímek odpovídá RTG snímku ovšem podstatně horší kvality vzhledem k energii použitého záření. Kontury skeletu v takto zhotoveném snímku jsou porovnány s referenčními skelet. konturami na tzv. DRR obrazu (*digital reconstructed radiograph*) rekonstrukce z plánovacího CT. Novější metodou je systém OBI (*on board imaging*), který umožňuje získat přímo na urychlovači RTG snímek nebo CT snímky v digitální podobě, které jsou porovnány s referenčními obrazy. Případná odchylka polohy je korigována posunem stolu tak, aby bylo dosaženo správné polohy. Čím přesnější je nastavení pacienta při každé frakci ozáření, tím menší bezpečnostní lem pro PTV můžeme zvolit (další šetření zdravých tkání v okolí). K radikální radioterapii patří také pravidelná dozimetrická kontrola, která poskytuje spolehlivé údaje o dodané dávce záření.

4.5.3 Techniky ozáření

Konvenční radioterapie

Využívá jednoduché konfigurace ozařovacích polí, kdy ozařovaný objem je vnímán v jedné rovině, ne jako trojrozměrný objekt. Pole mohou být tvarována jednoduchým způsobem vykrývacími bloky.

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)

Ozařovací technika, kde hranice cílového objemu odpovídají trojrozměrnému zobrazení tvaru a objemu tumoru. Objevila se spolu se zavedením CT do klinické praxe v 70. letech 20. století. Umožňuje ozářit cílový objem s minimálním bezpečnostním lemem, tím snížit expozici okolních tkání a omezit toxicitu. Z toho vyplývá i možnost eskalace dávky s cílem vyšší lokální kontroly.

Stereotaktická radioterapie (SRT), stereotaktická radiochirurgie (SRS)

Principem stereotaxe je dodání radiobiologicky velmi vysoké dávky záření v krátkém časovém horizontu ve velmi malém počtu frakcí. Cílový objem je obvykle menších rozměrů, přesně definovaný. V případě SRS se jedná o aplikaci 1 frakce. V případě SRT obvykle 3–5 frakcí. Efektivita těchto modalit je vysoce lokální, tzn. lze ji připodobnit chirurgickému výkonu. Proto se hojně využívá v terapii neurinomů akustiku, očních melanomů, metastatických lézí, AV malformací, skeletálních či jaterních metastáz. Mezi nové indikace v arytmiologii přibyla stereotaktická ablace akcesorních drah.

Přístroje, které provádí SRS či SRT jsou Leksellův gama nůž a Cyber knife. Dávka záření je do cílového objemu dodána z několika různých směrů a rovin. Pozice zdroje záření jsou umístěny na hemisférické resp. sférické ploše. V ČR se provádí SRS a SRT v Nemocnici Na Homolce, která disponuje Leksellovým gama nožem (zdroj záření ^{60}Co) a ve FN Ostrava – Cyber knife (brzdné záření X lin. urychlovače) (obr. 4).

Obr. 4 Cyber Knife

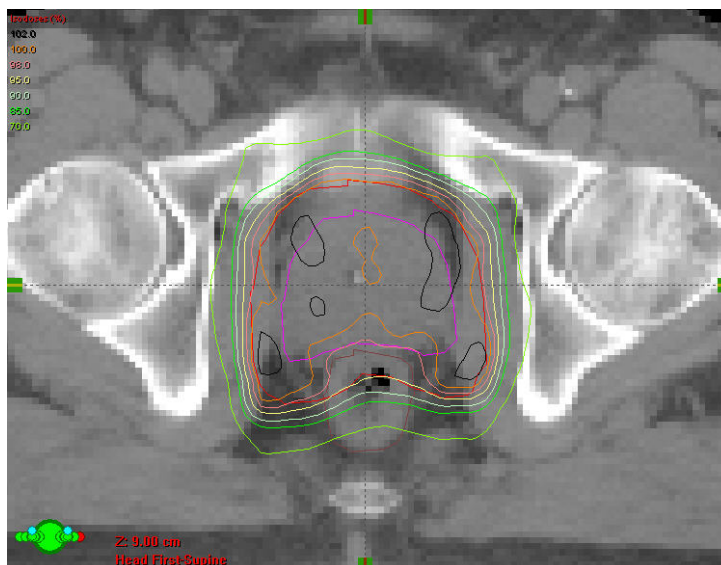


Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Podobně jako u 3D-CRT dochází k tvarování svazku záření, navíc se však mění intenzita záření na průřezu svazkem. IMRT je spojeno s inverzním plánováním, kde jsou nejprve definovány požadavky na minimální a maximální dávku v cílových objemech a maximální dávky v rizikových orgánech. Jednotlivým strukturám jsou přiřazeny priority a podle toho plánovací systém hledá cestu kudy a jak doručit dávku do cílových objemů.

Využívá přitom individuálního nastavení optimálního profilu intenzity svazku záření jednotlivých polí. Oproti 3D-CRT umožňuje IMRT lepší distribuci dávky v požadovaném objemu se strmým spádem dávky do okolí a tím menším zatížením rizikových struktur. (Obr. 5).

Obr. 5 IMRT technika u karcinomu prostaty



významné šetření rektu – izodozy 100 % a 98 % se zcela vyhýbají rektu

Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

Je nezbytnou součástí moderní radioterapie a je součástí technik IMRT nebo 3D-CRT. Technické možnosti současných lineárních urychlovačů umožňují doručit velmi vysokou dávku do cílového objemu s maximálním šetřením zdravých tkání – zejména v případě IMRT technik. S narůstající složitostí ozařovaných polí, modulovaných svazků, „ohýbání dávky“ a výsledných tvarů dávkové distribuce je však nutná vysoká přesnost doručení dávky do cílových objemů. I nepatrné odchylky mohou mít vážné následky v případě minutí cílového objemu a riziku lokálního relapsu, či ozáření zdravých tkání s rozvojem akutní či pozdní toxicity. Právě IGRT umožňuje přesné doručení dávky do cílového objemu. Základním principem této metody je dokonalé zobrazení aktuální polohy tumoru či cílového objemu těsně před ozářením nebo během ozáření a precizní korekce odchylek v nastavení pacienta. K tomuto zobrazení se používá tzv. OBI (*on board imager*), což je rentgenka či nízko-dávkové CT připevněné na gantry lineárního urychlovače. Po uložení pacienta na stůl lineárního urychlovače a nastavení na značky na kůži, následuje vyhotovení RTG snímků skeletu ve 2 kolmých projekcích (AP a boční). V lepším případě je možné provedení low dose CT tzv. *con beam CT* (CB-CT). V ovladově jsou tyto snímky z OBI vyhodnoceny a v případě odchylek je provedena korekce polohy pacienta tak, aby odpovídala referenční poloze z plánovacího CT. Minimalizuje se tak riziko chybného ozáření. IGRT se používá ve spojení s IMRT, popřípadě s 3D-CRT.

Speciálními variantami IGRT je tzv. *tumor tracking* – ozáření pohyblivého cíle. Typickým představitelem je Cyber Knife, který využívá online zobrazení polohy RTG kontrastních markerů v tumoru během stereotaktického ozáření. Další možností IGRT je tzv. *gating* – ozáření jen v určité poloze tumoru. Např. respirační gating u plicních karcinomů lokalizovaných v dolním laloku, kde

s dechovými exkursemi dochází k velkým pohybům tumoru v kranio-kaudálním směru. Ozáření je realizováno pouze v určité fázi dechového cyklu, obvykle v nádechu.

Obdobně tomu je při ozáření prsu v hlubokém nádechu, díky čemuž lze výrazně snížit dávku na myokardu a zabránit tak pozdní kardiální toxicitě (ICHS, AIM, kardiomyopatii).

4.6 BRACHYTERAPIE

Zatímco v zevní radioterapii je zdroj záření v určité pevně stanovené vzdálenosti od pacienta, brachyterapie je pravým opakem. Jedná se techniku, při které je **zdroj ionizujícího záření** umístěn přímo do oblasti tumoru, resp. do **těsného kontaktu s nádorem**, případně je umístěn do **lůžka nádoru**. Brachyterapie plně využívá fyzikálních aspektů záření absorpce dávky ve tkáni v závislosti na vzdálenosti od zdroje záření. S rostoucí vzdáleností od zdroje klesá dávka záření strmě **s druhou mocninou vzdálenosti (m^2)**. (Např. vzroste-li vzdálenost mezi zdrojem a ozař. objemem 2x, dojde k 4násobnému poklesu dávky.) V praxi to znamená, že lze v krátkém čase aplikovat do nádoru velmi vysokou dávku záření a při tom šetřit okolní zdravé tkáně. V porovnání se zevní RT je jednoznačný benefit eskalace dávky v cílovém objemu a šetření okolních zdravých tkání. V indikaci radikální léčby Ca prostaty či Ca cervicis uteri je dávka dodaná brachyterapií několikanásobně vyšší v porovnání se zevní RT.

4.6.1 Fyzikální aspekty brachyterapie

Přístroje pro brachyterapii

Dříve se pracovalo přímo s radioaktivními jehlami nebo se do blízkosti nádoru zaváděly aplikátory a do nich se následně manuálně vsunuly radioizotopy (manuální afterloading). Jako izotop bylo využíváno především rádium ^{226}Ra . Metoda znamenala pro personál jistou radiační zátěž při manipulaci se zdroji záření. Od 2. poloviny 60 let minulého století se začala rozvíjet metoda zvaná **automatický afterloading**, která se dnes prakticky výhradně používá. Zdroj záření nejčastěji iridium ^{192}Ir je umístěn ve speciálním stíněném pojízdném kontejneru, který je umístěn na brachyterapeutickém sále (obr. 6). Sál je konstruován podobně jako ozařovna. Stíněním, dozimetrickou kontrolou a uzavíratelnými dveřmi musí splňovat kritéria radiační ochrany. Funkce afterloaderu lze ovládat ze vzdálené plochy v ovladovně, tak aby byla zajištěna radiační ochrana aplikujících odborníků.

Obr. 6 Automatický afterloading pro brachyterapii



Brachyterapie patří mezi invazivní metody, proto je nutné v první fázi zavést do blízkosti nádoru neaktivní aplikátory (jehly, sondy, vaginální válce a ovidy, endoluminální katetry). Následuje rekonstrukce jejich pozic v prostoru (ortogonální rtg snímky, CT, MRI), a v plánovacím systému se podobně jako u zevní radioterapie připraví a vypočítá ozařovací plán.

Po schválení plánu lékařem a radiologickým fyzikem je provedeno napojení afterloaderu k aplikátorům pomocí speciálních plastových propojovacích trubic. Těmito trubicemi bude posléze vjíždět zdroj záření do aplikátorů (jehel, sond, vaginálních válců, ovidů, endoluminálních katetrů) a ozařovat cílový objem v daných pozicích vypočítaných v plánovacím systému v souladu s ozařovacím plánem. Po zapojení a finální kontrole je ponechán pacient na brachyterapeutickém sále za kontinuální monitorace (kamerovým systémem, vizuálně, monitor vitálních funkcí, ...). Jakmile se uzavřou stíněné dveře sálu, může být zahájeno ozařování. V ovladovně je aktivován afterloader pomocí ovládací konzoly, a skrze propojovací trubice začne automaticky do aplikátorů vjíždět zdroj záření (^{192}Ir) bez nutnosti přítomnosti personálu u pacienta. Po skončení léčby přístroj automaticky vysune zdroj záření z těla pacienta a uloží jej zpět do stíněného pojízdného kontejneru. Radiační zátěž personálu je tak redukována na minimum. Brachyterapie s automatickým afterloadingem znamená **dočasnou aplikaci**. Zdroj záření v pacientovi nezůstává nikdy trvale, ale pouze po určitou dobu ozařování. Poté je vsunut zpět do přístroje.

Existuje však i indikace, kdy je aplikace zdrojů záření trvalá. Hovoříme o tzv. **permanentní brachyterapii**. Tato indikace našla své uplatnění v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty, kde dosahuje jedinečných výsledků a minimálních nežádoucích účinků. V porovnání s radikální operací je zachována erektilní funkce a kontinence u vysokého procenta pacientů. Lokální kontrola a celkové přežití jsou přitom stejné jako u radikální operace. Technicky je tento výkon náročnější a vyžaduje manuální zručnost, jelikož zdroje záření (radioaktivní zrna ^{125}I) jsou za sonografické kontroly umísťovány do přesné polohy v prostatě pomocí speciálních aplikačních jehel. Vzhledem k manipulaci se zdrojem záření v jehlách dochází k ozařování zdravotního personálu, avšak pouze v malé míře. Při dodržení všech pravidel radiační ochrany hodnoty obvykle nepřesahují limity pro aplikující odborníky.

Rozdělení brachyterapie podle dávkového příkonu

- **Low-dose rate (LDR) brachyterapie** – dávkový příkon 0,4–2,0 Gy/hod, léčba trvá řádově desítky hodin, většinou se podává v jediné frakci. (*Permanentní BRT Ca prostaty* ¹²⁵I.)
- **High-dose rate (HDR) brachyterapie** – dávkový příkon vyšší než 12 Gy/hod, léčba trvá řádově minuty. Díky veliké síle resp. příkonu je nutné aplikovat dávku frakcionovaně k zamezení rozvoje nekrózy, či pozdních komplikací ve smyslu toxicity. Pacienta je možné léčit ambulantně.

V současnosti se v klinické praxi používá především HDR brachyterapie. Krátký čas aplikace je totiž spojen s řadou výhod (možnost ambulantní léčby, lepší fixace aplikátorů). LDR brachyterapie se využívá zejména v léčbě lokalizovaného Ca prostaty.

Zdroje záření pro brachyterapii

Pro LDR aplikace se většinou používá cesium 137, zatímco pro HDR aplikace je to iridium 192. Permanentní implantace karcinomu prostaty se provádí se zdroji jódu 125 nebo palladium 103.

Léčebný efekt radioizotopů používaných pro brachyterapii je zprostředkován γ zářením. Některé izotopy emitují také jiné druhy záření (α , β^- , β^+), které je odfiltrováno.

4.6.2 Klinické aspekty brachyterapie

Způsoby aplikace brachyterapie

- **Intrakavitární** brachyterapie – aplikátory jsou zaváděny do tělesných dutin (děloha, poševní pahýl, rektální válec),
- **Intraluminální** brachyterapie – aplikátory jsou zaváděny do lumina orgánů (jícen, bronchus, žlučové cesty),
- **Intersticiální** brachyterapie (implantace) – zavádění aplikátorů přímo do oblasti nádoru (dutina ústní, ret, jazyk, prs, měkké tkáně končetin po resekci sarkomů, prostata),
- **Povrchová** brachyterapie (muláž) – umístění aplikátorů na povrch nádoru (kůže v oblasti zakřivených ploch – orofaciální oblast, kalva, vertex, ušní boltce).

Klinické využití brachyterapie

Kurativní léčba

- Nádory dutiny ústní a orofaryngu – intersticiální brachyterapie u časných nádorů v oblasti hrany a špičky jazyka, rtů, spodiny dutiny ústní v kombinaci s operací nebo samostatně,
- Karcinom prsu – intersticiální brachyterapie v kombinaci s operací a zevní radioterapií k navýšení dávky záření na oblast lůžka tumoru. APB – akcelerované parciální ozáření u vybrané skupiny pacientek,
- Karcinom čípku děložního – intrakavitární brachyterapie v kombinaci se zevní radioterapií, vyléčí se tak 70 % pacientek ve stádiu II a 40 % žen ve stádiu III.,
- Karcinom endometria – intrakavitární brachyterapie v kombinaci s operací event. operací a zevní radioterapií,
- Karcinom kůže – povrchová brachyterapie v lokalitách nepříznivých pro chirurgickou léčbu,
- Karcinom prostaty – lokalizované onemocnění má excelentní výsledky v mediánu sledování > 10let.

Paliativní léčba

- Karcinom plic – intraluminální brachyterapie při bronchiální obstrukci,
- Karcinom jícnu – intraluminální brachyterapie při obstrukci,
- Karcinom žlučových cest – intraluminální brachyterapie při obstrukci.

Seznam zkratek

LET (linear energy transfer)	lineární přenos energie
MLC (multileaf collimator)	vícelistový kolimátor
LQ model	lineárně-kvadratický model
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
GTV (gross tumor volume)	makroskopický objem nádoru
CTV (clinical target volume)	klinický cílový objem
PTV (planning target volume)	plánovací cílový objem
DVH (dose-volume histogram)	dávkově-objemový histogram
DRR	digitálně rekonstruovaný rentgenogram
OBI (on board imaging)	zobrazování na urychlovači
3D-CRT (three-dimensional conformal radiotherapy)	trojrozměrná konformní radioterapie
IMRT (intensity-modulated radiotherapy)	radioterapie s modulovanou intenzitou
IGRT (image-guided radiotherapy)	radioterapie řízená obrazem
LDR (low-dose rate)	brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem
HDR (high-dose rate)	brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem

5 SYSTÉMOVÁ TERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Milan Brychta

Léčbu nádorových onemocnění rozdělujeme na léčbu lokální/lokoregionální a systémovou. K lokoregionálním postupům patří chirurgické metody a radioterapie, k systémovým chemoterapie, hormonální terapie, imunoterapie, biologická léčba, radioterapie ve formě celotělového ozařování a podpůrná terapie.

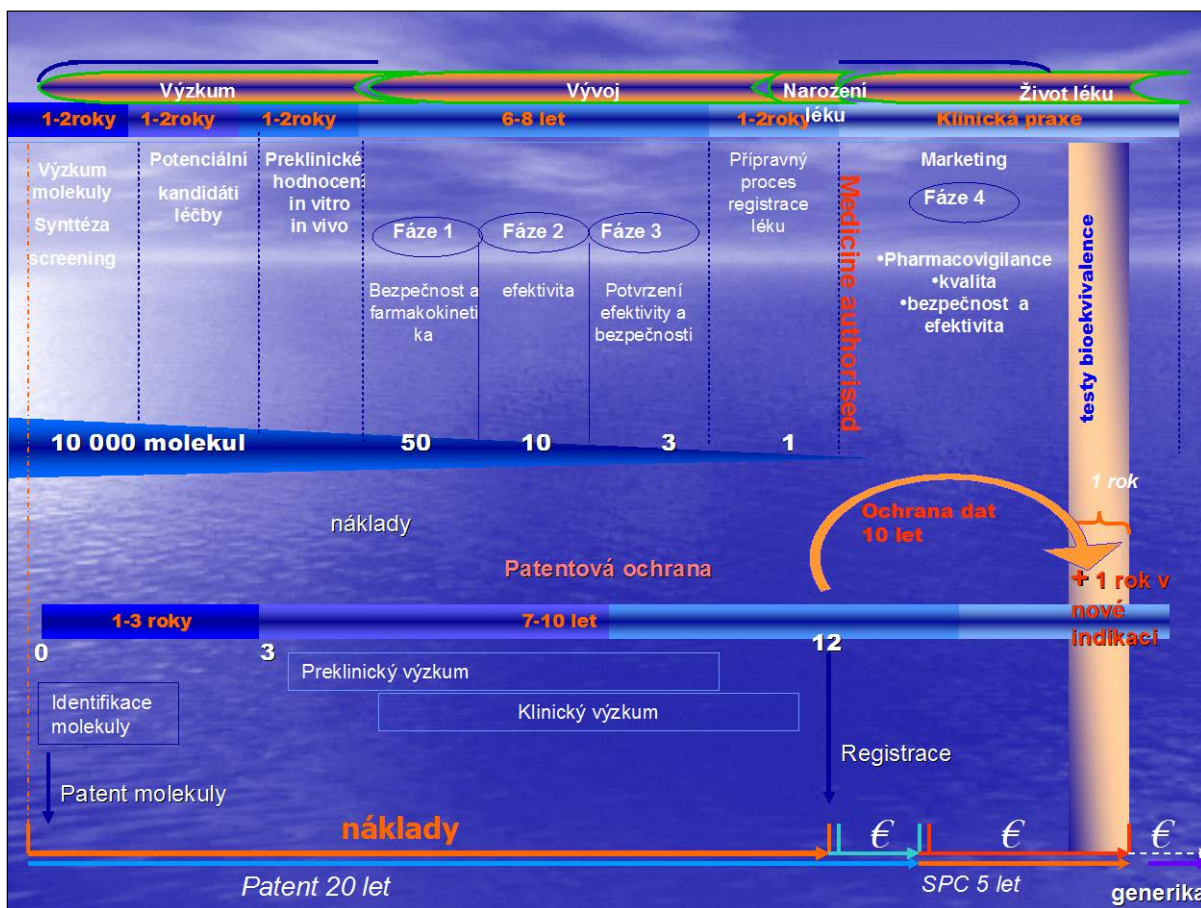
5.1 CHEMOTERAPIE

Chemoterapie je jednou ze základních léčebných modalit při léčbě zhoubných nádorových onemocnění. Společně s chirurgickými postupy, radioterapií a hormonoterapií vytváří základní pilíře moderní léčby zhoubných nádorových onemocnění.

Historie chemoterapie, tedy užití chemických sloučenin s cytotoxickými účinky, se začala psát v první polovině minulého století. Zlomem v postavení protinádorové chemoterapie se stala 40. léta minulého století. Paradoxně se o rozvoj chemoterapie zasloužila první světová válka a použití chemické látky bis(2-chlorethyl)sulfid u města Ypres, kdy svět poznal bojovou zpuchýřující látku Yperit. V rámci válečného výzkumu bojových chemických látek nahradili Američané v yperitu síru dusíkem, čímž vznikl chloralkylamin, dodnes známý pod jménem dusíkatý yperit (mustargen). Brzy byla odhalena jeho schopnost inhibovat proliferaci rychle rostoucích tkání – tedy potenciální protinádorová účinnost. Tato látka se stala první významnější chemikálií, která se začala používat v léčbě zhoubných nádorů (preparát Mustargen pod jménem TS-160). Tyto sloučeniny se užívaly ještě před dvaceti lety v léčbě Hodgkinovy choroby.

Úspěch chemikálií v ničení nádorových buněk vedl k překotnému výzkumu a vývoji nových látek. Tento vývoj je však velmi složitým, časově a finančně velmi náročným procesem. Z desetitisíce molekul, které vstoupí do výzkumu a vývoje se v klinické praxi „uchytí“ jediná látka a tento proces trvá sedm až deset let.

Složitost a náročnost výzkumu a vývoje cytostatika s jednotlivými fázemi preklinického a klinického vývoje ukazuje obrázek 1. Náklady na výzkum léku není možno uvádět, ale obecně se odhadují, že jsou srovnatelné s náklady na start raketoplánu.



Obr. 1 Fáze vývoje cytostatika

Chemoterapie má své nezastupitelné místo v léčbě nádorových onemocnění, je však nutno ji užívat uvážlivě a ve spolupráci s ostatními léčebnými modalitami.

V nedávné historii existují zlomové body – objevy nových molekul – které posunuly terapeutické možnosti onkologie. Tyto jednotlivé mezníky ukazuje tabulka 1.

Tab. 1 Mezníky chemoterapie

Časové období	Lék
40-tá léta	dusíkatý yperit, aktinomycin
60-tá léta	antimetaboly
70-tá léta	antracykliny, platinové deriváty
90-tá léta	taxany
současnost	biologická léčba
budoucnost	genová terapie, imonoterapie

Cytostatika nemají bohužel selektivní účinek. Z obecného pohledu nerozlišují ve svém působení mezi nádorovou buňkou a buňkou zdravou. To vede k limitaci jejich užití a řadě doprovodných nežádoucích vedlejších účinků.

Z hlediska **mechanismu účinku** rozdělujeme cytostatika do několika skupin:

1. **látky vedoucí k inhibici syntézy nukleových kyselin** – antimetabolity: purinová analoga – fludarabin, kladribin, pyrimidonová analoga – 5 fluorouracil, kapecitabin, analoga cytidinu – cytarabin, gemcitabin, analoga kyseliny listové – methotrexat, raltitrexed
2. **látky vedoucí k poruše struktury již hotové nukleové kyseliny**
 - a) alkylační látky: cyklofosfamid, cisplatin, karboplatin, karmustin, lomustin,
 - b) interkalární látky: antracykliny – doxorubicin, epirubicin, aktinomyciny,
 - c) inhibitory topoizomerázy I: irinotekan, topotekan,
 - d) inhibitory topoizomerázy II: etoposid, teniposid,
 - e) radiomimetika: látky štěpící molekulu DNA – bleomycin.
3. **látky alterující mikrotubulární struktury v průběhu mitózy**
 - a) inhibitory polymerace: vincristin, vinblastin, vindesin,
 - b) inhibitory depolymerace: paklitaxel, docetaxel.
4. **látky porušující syntézu proteinů**: l aspargináza,
5. **látky s kombinovanými účinky**: prokarbazin, dakarbazin, temozolomid, thalidomid.

Chemoterapie se v léčbě zhoubných nádorových onemocnění používá někdy jako metoda **samostatná**, častěji je však **kombinovaná** s ostatními léčebnými postupy (chirurgie, radioterapie, hormonoterapie). Vzhledem k náročnosti onkologické léčby a jejím vedlejším účinkům je podpůrná léčba nedílnou součástí správně prováděné onkologické terapie. Nejčastější kombinace s **chirurgickými postupy** je podávání chemoterapie jako **neoadjuvantní (předoperační)** léčba – například u karcinomu mléčné žlázy, kdy podáním chemoterapie sledujeme, kromě systémového léčebného záměru, zmenšení primárního tumoru, usnadnění chirurgického výkonu a umožnění prs šetřících chirurgických výkonů.

Pooperační chemoterapie, podávaná po chirurgickém výkonu, může být aplikována ze dvou léčebných aspektů. Jako léčba **adjuvantní** – po úspěšném chirurgickém zákroku, nebo jako léčba **paliativní**, kde chirurgický zákrok nemohl být radikální (např. zjištěním jaterních metastáz, uzlinové či intraperitoneální diseminace). Generalizované nádorové onemocnění je nevyлéčitelné a přes veškeré pokroky v léčbě není v silách onkologie takového pacienta trvale vyléčit. Na druhou stranu existují onemocnění, např. nádory mléčné žlázy, kolorektální karcinomy, zhoubné nádory vaječnicků nebo testikulární tumory, které i ve IV. klinickém stádiu jsme schopni opakovaně a dlouhodobě léčit, dovést do fáze kompletní remise onemocnění nebo dlouhodobé stabilizace. Takovýto stav onemocnění může trvat i několik let, ale nakonec bohužel přežívající agresivní klony zhoubných nádorových buněk zvítězí nad snahami lékaře i pacienta.

Pooperační aplikace chemoterapie ve smyslu adjuvantní chemoterapie nabízí pacientům největší šanci na přežití, nebo alespoň významné prodloužení doby do návratu onemocnění. Tato léčba se užívá u pacientů po radikálním chirurgickém zákroku tam, kde riziko relapsu onemocnění je vysoké. O riziku vysoké pravděpodobnosti rekurence nádoru a možnosti existující subklinické diseminace onemocnění, vypovídá přítomnost **rizikových faktorů**. Tyto faktory jsou u jednotlivých onemocnění

sice různé, ale obecně k nim patří velikost nádorového ložiska, rozsah postižení regionálních mízních uzlin, histologický typ nádoru a jeho detailní vyšetření (grading, angioinvasivita, specifické histologické znaky zjištěné imunohistochemickým vyšetřením, např. receptorové znaky aj.). Optimálním výsledkem adjuvantní chemoterapie je přežití pacienta bez známek relapsu onemocnění. U tohoto léčebného postupu nemáme k dispozici žádný klinický korelát, který by hodnotil efektivitu a smysluplnost prováděné terapie, neboť chybí přítomnost měřitelné nádorové léze.

Kombinace chemoterapie společně s **radioterapií** je druhou možností jak kombinovat obě léčebné modalit. Můžeme postupovat sekvenčně nebo konkomitantně. **Sekvenční** podání využíváme v případech, kdy existuje potřeba vysoké kontroly jak lokoregionální (tuto zajišťuje radioterapie), tak systémové (zde má větší význam chemoterapie). Obě metody se uplatní samostatně s tím, že se obvykle primárně aplikuje chemoterapie a po jejím dokončení radioterapie.

Konkomitantní, souběžné podávání chemoterapie a radioterapie je postupem pro pacienta velmi náročným. Tato metoda je spojena s vysokým výskytem vedlejších nežádoucích projevů, které se sčítají z obou metod. Užívá se v rámci předoperační radiochemoterapie u nádorů konečníku nebo u nádorů hlavy a krku.

V některých případech je chemoterapie podávána jako **samostatná** metoda a to buď za účelem kurativním, nebo za účelem paliativním.

Kurativní chemoterapie je užívána pouze u vysoce chemosenzitivních onemocnění, ke kterým patří nádory dětského věku, hematologické malignity (Hodgkinova choroba, non Hodgkinské lymfomy a některé formy leukémií) a ze solidních nádorů dospělého věku choriokarcinom, testikulární nádory a některé nádory vaječníku. U radikálně prováděné chemoterapie jsou akceptovatelné i poměrně výrazné vedlejší účinky, které mohou přechodně zhoršit kvalitu života pacientů, protože je reálná šance na jejich trvalé vyléčení.

Paliativní léčba, užívaná u pokročilých stádií onemocnění si neklade za cíl trvalé vyléčení pacienta, protože není reálné. Jejím cílem je stabilizace onemocnění, oddálení doby progresu onemocnění a oddálení úmrtí pacienta. Vedlejší účinky léčby jsou akceptovatelné úměrně s předpokládanou efektivitou léčby.

Symptomatická léčba (chemoterapie) nesleduje vliv terapie na velikost nádorového onemocnění. Jejím cílem je likvidace, zmírnění potíží (symptomů), které nádorové onemocnění pacientovi způsobuje. Vedlejší účinky léčby musí být minimální a nesmí způsobovat zhoršení kvality života nemocného v jejím průběhu.

Efektivita aplikované chemoterapie vychází ze tří limitujících faktorů:

1. počet nádorových buněk a jejich heterogenita,
2. chemosenzitivita a chemorezistence,
3. celkový stav pacienta, komorbidity onemocnění.

Počet nádorových buněk je dán velikostí vlastního nádoru. U nádorů na hranici diagnostických možností o velikosti 1 cm, se předpokládá počet buněk 10^9 . Takový nádor již prošel třiceti zdvojeními

(přičemž nádory s počtem buněk 10^6 mohou již vytvářet vzdálené metastázy). S počtem nádorových buněk roste počet rozdílných klonů buněk a tudíž jejich heterogenita. Heterogenita nádorů je pravděpodobně nejdůležitějším faktorem pro selhávání chemoterapie, existence byť jednoho rezistentního klonu způsobí „přežití“ nádorových buněk a následnou progresi onemocnění.

Chemosenzitivita a chemorezistence je primární a sekundární. Primárně existují typy nádorů k chemoterapii citlivé. Tato citlivost se může sekundárně ztrácet v průběhu života nádoru a jeho terapie (vlivem aktivní činnosti nádoru, vlivem získané rezistence – multi drug rezistence a vlivem prováděné léčby, kdy likvidační senzitivních klonů buněk se zvýrazní aktivita kmenů méně senzitivních a rezistentních).

Chemosenzitivita nádorových buněk je dána typem nádoru.

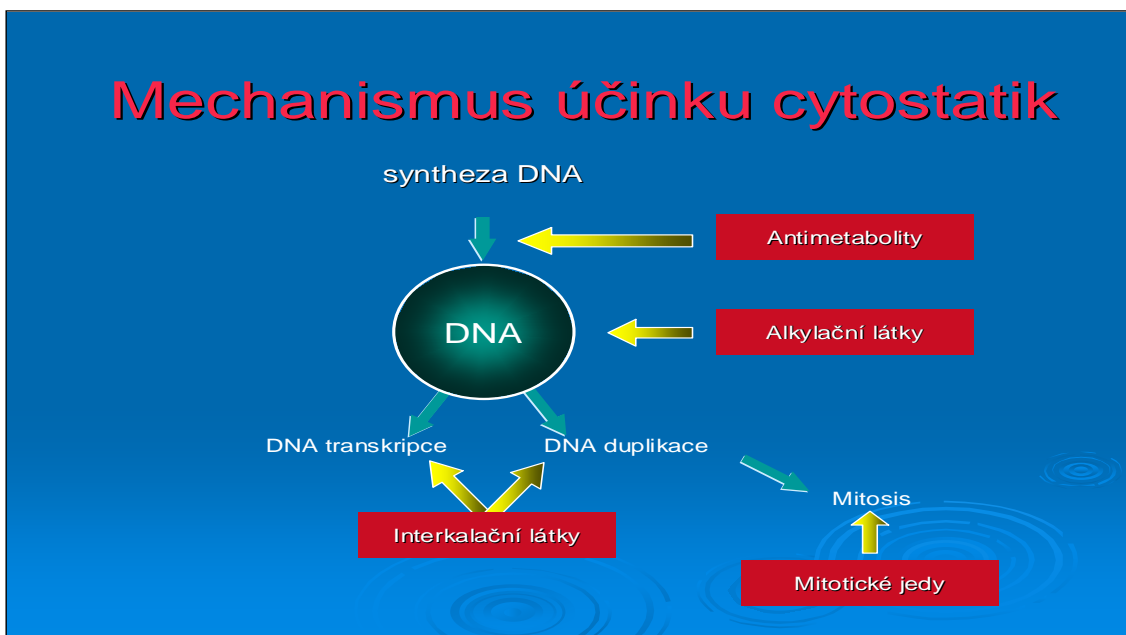
- Do **1. skupiny** nejvíce citlivých nádorových onemocnění patří všechny nádory dětského věku, hematologické malignity a ze solidních nádorů choriokarcinom a nádory testikulární.
- Do **2. skupiny** nádorů méně senzitivních k chemoterapii patří ovariální karcinomy, nádory prsu a malobuněčný plicní karcinom.
- **3. skupinu** s menší chemosenzitivitou představují nádory gastrointestinálního traktu a ORL nádory.
- Do **4. skupiny** nejméně chemosenzitivních onemocnění patří nádory štítné žlázy, slinivky břišní a nemalobuněčný plicní karcinom.

Celkový stav pacienta, jeho věk a komorbidita určuje intenzitu případné onkologické léčby.

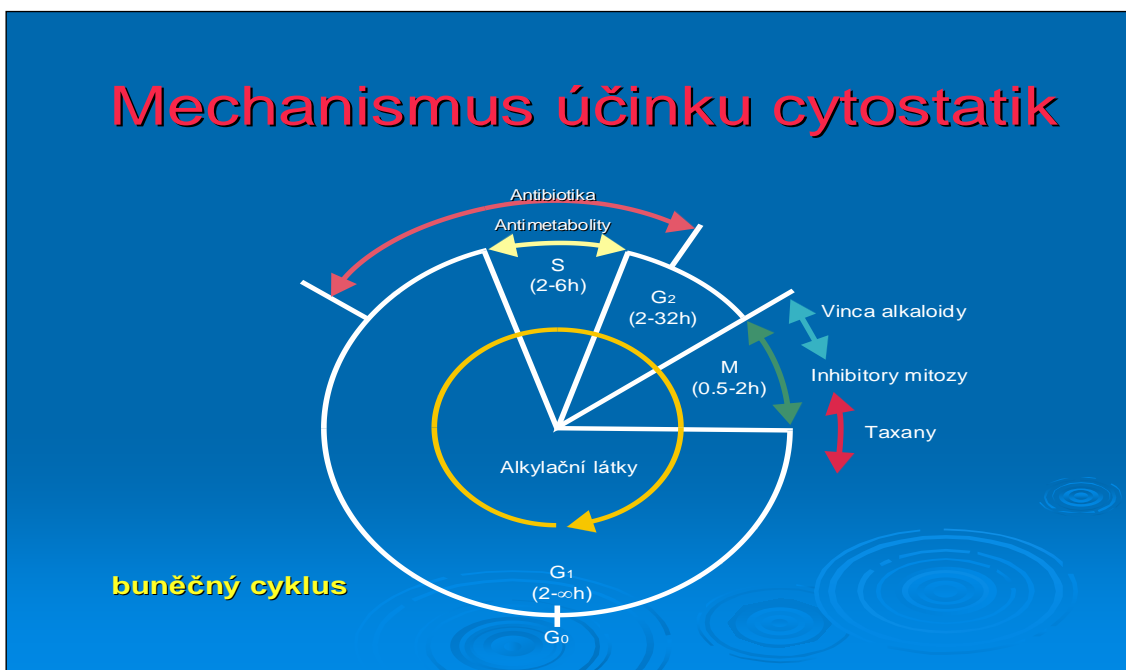
Farmakologické znalosti jednotlivých cytostatik jsou nezbytnou podmínkou pro správně prováděnou chemoterapii. Rozdělení cytostatik dle jejich mechanismu účinku je probráno výše. Nezbytné jsou pochopitelně i další znalosti jako je resorpce cytostatika, jeho případná vazba na bílkoviny a distribuce v organismu, jeho biotransformace ať již anabolická – přeměna na aktivní, účinnou látku, nebo katabolická – jeho deaktivace. Pochopitelně nesmí chybět ani znalosti o způsobu vylučování cytostatika (jaterní, ledvinou cestou), protože při zpomaleném vylučování cytostatika by sice mohla narůst efektivita léčby, bohužel zároveň a někdy mnohem více i toxicita. Detaily těchto informací obsahuje každá učebnice farmakologie a onkologické monografie.

Z mechanismu účinku jednotlivých cytostatik vyplývá, že působí na nádorové buňky jen v určité fázi jejich dělicího cyklu (vždy pouze ve fázi G_1 , M, nikoli u buněk v klidové fázi G_0). Nádorové buňky se nacházejí v různých fázích buněčného cyklu a tak je cytostatikum schopno po dobu své omezené existence v těle usmrtit pouze část buněk. Např.: antimetabolity účinkují ve fázi S trvající 2–6 hodin, antibiotika (antracykliny) na přechodu fází G_1 - S - G_2 , tedy dobu o něco delší. Mitotické jedy (vinca alkaloidy a taxany) pouze v části fáze M, která trvá 0,5–2 hodiny. Nejdéle na nádorové buňky působí alkylační látky, působící téměř po celou dobu fáze G_1 , což zaručuje sice nejdelší účinné působení na nádorové buňky, současně ale i nejdelší působení na buňky zdravé. Tak způsobují největší zejména chronickou toxicitu, protože je poškozeno největší množství citlivých – kmenových krvetvorných buněk, a to trvale. Mechanismus účinku cytostatik ukazují obrázky 2a a 2b.

Obr. 2a Mechanismus účinku cytostatik z hlediska dělení buňky



Obr. 2b Mechanismus účinku cytostatik z hlediska buněčného cyklu



Prodloužení doby působení cytostatika v organismu zvyšuje počet zabitých nádorových buněk, je však nebezpečné z hlediska dlouhodobého poškození organismu. Jak tedy zvýšit efektivitu chemoterapie?

Možností je zvýšení dávky, s předpokladem vyšší dávka = větší množství zabitých buněk. Toto neplatí absolutně. Limitem je zmíněná doba účinku cytostatika v buněčné fázi a procento buněk v této fázi. Dalším limitem je případná kapacita transportních mechanismů a anabolických aktivit cytostatika. Přesto lze pomocí různých dávkovacích schémat zvýšit efektivitu chemoterapie pomocí

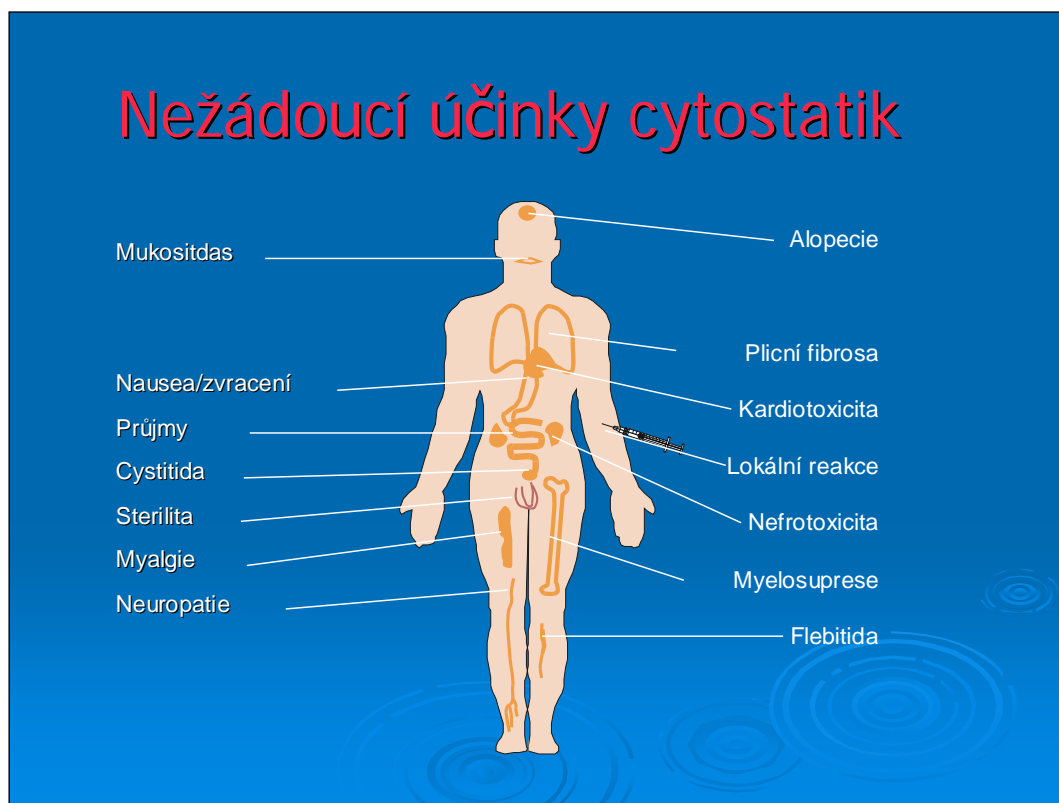
dávky cytostatika, přesněji řečeno pomocí dávkové intenzity cytostatika (dávka léku / čas působení). Dávkování v cytostatických režimech je obvykle, ať se jedná o monoterapii (použito jedno cytostatikum) nebo polychemoterapii (použito současně více cytostatik), uváděno v dávce léku na tělesný povrch pacienta udávaný v m². Druhou zásadou chemoterapeutického schématu je doba, kdy má být podána další dávka, tj. opakování cyklu. Dávkovou intenzitu můžeme zvýšit prostým zvýšením dávky, nebo zkrácením intervalu mezi jednotlivými podáními nebo obojím. V tomto posledním případě výrazně roste zejména hematologická toxicita a je nutná pečlivá a aktivní podpurná terapie.

Jednotlivé možnosti dávkové intenzity jsou schematicky uvedeny níže:

Standardní dávkování	50mg/ m ²	interval podání á 3 týdny
Eskalace dávky	75mg/ m ²	interval podání á 3 týdny
Dose denzní režim	50mg/ m ²	interval podání á 2 týdny
Dose intenzivní režim	75mg/ m ²	interval podání á 2 týdny

Neselektivita cytostatické chemoterapie způsobuje řadu **vedlejších účinků**, které souvisí s faktem, že cytostatika zabíjejí kromě nádorových buněk i buňky zdravé, zejména rychle se dělící. K těmto buňkám patří zejména krvetvorné kmenové buňky kostní dřeně a dělící se buňky povrchových epitelů sliznic – nejčastější vedlejší účinky cytostatik jsou tudíž hematologické, gastrointestinální a infekční. Jednotlivá cytostatika mají dále své specifické vedlejší účinky, které jsou pro ně typické, a je třeba s nimi počítat. Obr. 3 ukazuje typické příklady toxicity cytostatik.

Obr. 3 Toxicita cytostatik



Toxicitu chemoterapie můžeme dělit ze dvou hledisek – z hlediska časového a z hlediska orgánového postižení.

Z časového hlediska rozlišujeme vedlejší účinky **bezprostřední** (hodiny – dny po aplikaci: alergická reakce, gastrointestinální potíže – nauzea, zvracení, průjemy), **časné** (dny – týdny po aplikaci: hematologické a gastrointestinální, např. stomatitidy), **oddálené** (týdny – měsíce po aplikaci: kardiotoxicita, plicní fibróza, nefrotoxicita, hematotoxicita, neurotoxicita) a **pozdní** (měsíce – roky po aplikaci: cirhóza jaterní, katarakta, sekundární malignity).

Z orgánového hlediska jsou nejčastějšími vedlejšími účinky **hematologická** toxicita (leukopenie, trombocytopenie a anemie), toxicita **kůže a kožních adnex** (alopecie, změny nehtů a nehtových lůžek, erytém plosek nohou a rukou – hand-foot syndrom), **gastrointestinální** toxicita (průjemy, nauzea, zvracení, stomatitidy), **plicní** toxicita (intersticiální plicní fibróza po bleomycinu), **kardiotoxicita** (antracyklinová kardiomyopatie, biologická léčba – trastuzumab, lapatinib), **nefrotoxicita** typická po platinových derivátech – cis platina, cystitida (po alkylačních látkách – cyklofosamid, ifosfamid), **neurotoxicita** (poškození zejména senzitivních funkcí – parestázie při léčbě taxany, vinca alkaloidy, kapecitabinem a deriváty platiny – cis-platina a oxaliplatina), **poškození gonád** (sekundární sterilita po alkylačních látkách) a v neposlední míře **infekční komplikace** způsobené alterací imunitního systému, hematologickou toxicitou – neutropenie a gastrointestinální toxicitou - stomatitidy - narušení bariér sliznic.

Neselektivita a toxicita cytostatické léčby vede ke snaze o identifikaci nových, bezpečnějších molekul a ke snaze cílit léčbu na určitou skupinu pacientů – tak zvaný **tailoring**. Tento postup neboli výběr konkrétní léčby pro konkrétní skupinu pacientů jedné diagnózy, kteří budou nejvíce profitovat z vybrané terapie, je po úpravě dávky druhým postupem moderní onkologické terapie, který individualizuje terapeutický přístup. K vyselektování cílové skupiny pacientů nám slouží prognostické a prediktivní faktory, rozdílné u jednotlivých diagnóz. Tyto jsou v současné době stanovovány nejvíce na základě histologického rozboru (například grading, hormonální a růstové receptory, angioinvasivita, mitotický index, histologické subtypy) a biochemických parametrů (například hladina LDH, hemoglobinu, tumorosních markerů). Nedílnou součástí takového rozhodovacího procesu je pochopitelně biologický věk a stav pacienta, předchozí terapie a její průběh, interval od předchozí terapie a komorbidita nemocného. Nabízí se, že velkým pomocníkem pro tailoring léčby bude genová analýza zmiňovaných prognostických prediktivních faktorů, jak to dokládají výsledky prvních studií – analýzy 21 genů (Rotterdamská výzkumná skupina) a analýzy 70 genů (Amsterdamská skupina). Využití **genové analýzy** je v současnosti jedinou možnou alternativou zapojení genové „manipulace“ v léčbě nádorových onemocnění. Jaké budou další možnosti práce s geny a geomy nelze v tuto chvíli jednoznačně předvídat.

V současné době musíme ale využívat aktuálních, ověřených poznatků tak, abychom prováděli chemoterapii dle doporučených zásad, ke kterým patří:

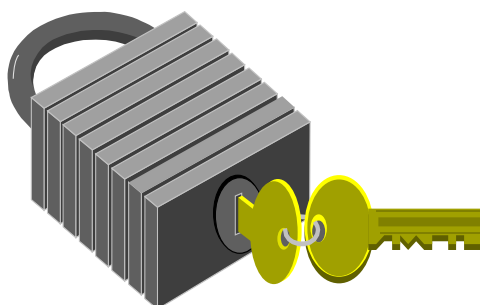
1. posouzení vhodnosti a účelnosti chemoterapie,
2. provádění chemoterapie v rámci multimodální léčby v kombinaci s ostatními léčebnými způsoby (radioterapie, chirurgie, hormonoterapie),
3. volit vhodná cytostatika nebo jejich kombinace,

4. zahájit léčbu co nejdříve a dodržovat doporučený timing (interval mezi aplikacemi) a dávkovací schémata,
5. pečlivé sledování pacienta v průběhu terapie z hlediska efektivity a toxicity léčby,
6. aktivní provádění podpůrné terapie,
7. volba alternativních chemoterapeutických režimů při ztrátě efektivity.

5.2 HORMONÁLNÍ TERAPIE

Hormonoterapie je další z onkologických systémových léčebných modalit pracujících na podobném principu jako biologická léčba – na přítomnosti specifického znaku přítomném na nádorové buňce (receptor – zámek) a jeho interakci s ligandem (hormon – klíč). Interakcí klíče se zámkem (ligandu – hormonu či léčebné látky s receptorem) se rozbíhá kaskáda přenosu informací, jejichž finálním výsledkem je proliferace nádorových buněk a růst nádoru. Schematicky ukazuje basální princip hormonoterapie obr. 4.

Obr. 4 Basální, mechanický princip hormonoterapie



Hormonoterapie jako léčebná metoda byla poprvé použita v léčbě karcinomu prsní žlázy v roce 1896 (odstranění vaječníků u pacientky s generalizovaným nádorem prsu).

Základní podmínkou fungování hormonoterapie je přítomnost receptoru na nádorové buňce a základním principem její efektivity je buď obsazení, zaslepení receptoru nebo způsobení neexistence ligandu (klíče), který by receptor stimuloval.

Hormonoterapii lze tedy úspěšně použít jen u nádorových buněk s prokázanou přítomností hormonálních receptorů. Přítomnost hormonálních receptorů v nádorových buňkách ukazuje tab. 2.

Tab. 2 Nádorová onemocnění – hormonální receptory

nádorové onemocnění	ligand - hormon	klinické využití
karcinom endometria	gestageny	ano
karcinom prostaty	androgeny	ano
karcinom prsní žlázy	estrogeny	ano
Grawitzův tumor	estrogeny	ne
hepatocelulární karcinom	estrogeny	ne
endometroidní karcinom vaječníků	FSH, LH	ne
Non Hodgkinské lymfomy	kortikoidy	ne

Klinická data prokázala efektivitu hormonoterapie pouze u nádorů endometria, karcinomu prostaty a karcinomu mléčné žlázy. U ostatních nádorových onemocnění je efektivita hormonoterapie a její terapeutické užití zanedbatelné.

Principem je vyřazení receptoru nebo zamezení kontaktu ligandu s receptorem. K tomu nám slouží postupy nejčastěji farmakologické, v menší míře užíváme chirurgické postupy a radioterapii. Přehled ukazuje tabulka 3.

Tab. 3 Postupy užití hormonoterapie

Farmakoterapie	Chirurgické postupy	Radioterapie
estrogeny	kastrace	kastrace
antiestrogeny	adrenalektomie	hypofyzektomie
androgeny	hypofyzektomie	
antiandrogeny		
gestageny		
inhibitory aromatáz		
LH-RH analoga		
glukokortikoidy		

Farmakoterapeutické působení hormonoterapie je:

- **Ablativní – vyřazení** funkce orgánu produkující ligand – hormon, např. chemická kastrace pomocí LH-RH analogů,
- **Kompetitivní – podávání** působku soutěžícího s ligandem o kontakt s receptorem, např. antiestrogeny či antiandrogeny,
- **Inhibiční – snížení** hladiny ligandu blokadou jeho tvorby, např. snížení tvorby estrogenů pomocí inhibitorů aromatáz,
- **Aditivní – podávání** vysokých dávek hormonů, ligandů, vedoucích k zaslepení receptorů, např. gestageny, androgeny, estrogeny.

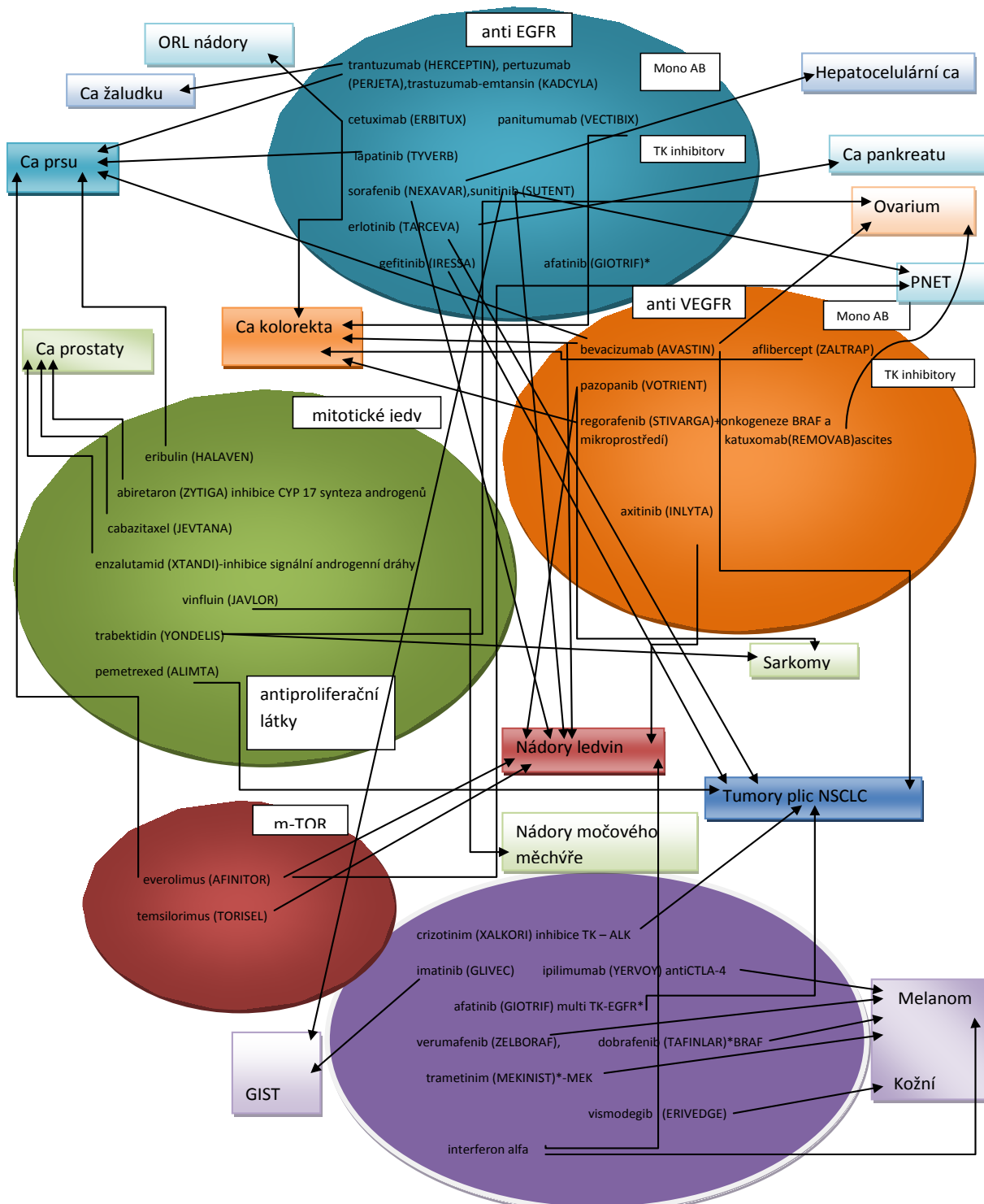
Hormonální léčbu je možné podávat jako neoadjuvantní, adjuvantní či paliativní.

5.3 BIOLOGICKÁ LÉČBA

Biologická léčba se synonymy cílená, neboli „*target therapy*“ představuje snahu o co největší selektivitu onkologické léčby, s maximálním úsilím o diferencovanost zásahu – využít rozdílné pochody mezi zdravými a nádorovými buňkami, případně identifikovat rozdílné cíle (terče) u nádorových a zdravých buněk, aby dopad terapie byl maximální na nádorové buňky a minimální na zdravé buňky. Jejím mottem je „bez viditelného terče nelze zasáhnout cíl“. Tato léčba je užívaná u velké řady zhoubných nádorových onemocnění a počet diagnóz a množství léků se neustále rozšiřuje. I když se otevírá mnoho nových možností u řady nádorových onemocnění, kde dříve byly naše terapeutické možnosti omezené, je nutno přiznat, že nejvíce indikací pro biologickou léčbu je v oblasti paliativní terapie, která se neprovádí se záměrem o vyléčení pacienta, ale pouze

o pozastavení či zpomalení průběhu onemocnění. Aktuální situaci nádorových onemocnění a jednotlivých léků ukazuje obrázek č. 5.

Obr. 5 Schéma užití biologické terapie u zhoubných nádorů



Hlavními současnými cíly biologické terapie jsou receptory a jejich komplexy na nádorových buňkách – EGFR (*epidermal grow factor receptor*) a VEGFR (*vascular endotelial grow factor receptor*), množství „terčů“ se ale neustále rozšiřuje (mTOR, CDK 4/6, PARP, PI3K/Akt BRAF, MEK, ALK).

Principem cílené biologické léčby je blokáda přenosu informací zprostředkovaných dostředivou intracelulární dráhou, která obvykle začíná navázáním ligandu na extracelulární část specifického receptoru. Tímto kontaktem se vytvoří signál přenášející se do intracelulární části receptoru, kde prostřednictvím aktivace tyrosinkinázy (jednoho z klíčových enzymů pro intracelulární přenosy) se spustí kaskáda přenosu informací vedoucích k buněčné proliferaci, diferenciaci, alteraci apoptózy, angiogenezi, metastazování a chemorezistenci.

Naším terapeutickým cílem jsou tedy nejčastěji vytipované receptory – EGFR a VEGFR a jejich dostředivé dráhy. Snahou je zasáhnout extracelulární doménu receptoru – náhrada ligandu monoklonální protilátkou, nebo je naším cílem intracelulární doména receptoru – blokáda tyrosinkinázové aktivity (TK). Nefunkčnost receptoru a intracelulární alternativní cesty aktivace jsou příčinami, proč biologická léčba není absolutně úspěšná. V současných výzkumech je stále zřetelnější snaha posunout zásah stále hlouběji do intracelulárních pochodů v buňce.

Snaha o selektivitu onkologické terapie pokračuje. V současné době je k dispozici i první lék, který kombinuje postupy biologické terapie a chemoterapie – konjugát antiHER2 preparátu trastuzumab a cytostatika emtansinu (mitotický jed) – preparát Kadcyly užívaný k léčbě metastatického karcinomu prsu. Detailnější a konkrétní použití biologické léčby je uveden u jednotlivých onkologických malignit.

5.4 PODPŮRNÁ TERAPIE

Přímo neovlivňuje přežívání nádorových buněk. Přesto má své místo v komplexu onkologické léčby. Vedlejší účinky léčby, zejména chemoterapie, mohou být tak intenzivní, že mohou bezprostředně ohrožovat život a zdraví pacienta nebo mohou způsobovat nedodržení intenzity a radikality zamýšlené onkologické léčby. Obojí se poté projeví jako selhání léčebného cíle, tj. vyléčení pacienta. Podpůrná léčba má za cíl předcházení, snížení intenzity a co nejrychlejší nápravu vedlejších nežádoucích účinků léčby.

Úkolem podpůrné terapie je likvidace nežádoucích účinků. Nejčastěji se jedná o komplikace hematologické, gastrointestinální, infekční a orgánové (plicní, srdeční a uropoetické).

Léčba **hematologických** komplikací – pokles bílých krvinek je typickým vedlejším účinkem chemoterapie. Příslušnou terapii volíme podle její závažnosti. Ta je buď profylaktická, která spočívá v preventivním podávání růstových faktorů pro hematopoetické kmenové buňky G-CSF (filgrastim – Neupogen® a jeho pegylovaná forma pegfilgrastin Neulasta®) nebo aktuální, léčebná – reagující na neutropenii. Zde užíváme buď opět G-CSF nebo kortikoidy, obvykle 20–30 mg Prednisonu denně. Po aplikaci kortikoidů dojde k vyplavení leukocytů z dřene do periferie, což v daný okamžik řeší aktuální nedostatek leukocytů v krvi. Je to ale postup ve srovnání s fyziologickou stimulací kmenových buněk pomocí G-CSF méně šetrný a může vést k vyčerpání rezervního zásobního poolu leukocytů v kostní dřeni. Aplikace vitaminů skupiny B je spíše symbolickým počinem na pomezí placebo efektu.

Léčba **gastrointestinálních** komplikací představuje širokou škálu opatření. Nejhůře ovlivnitelné jsou stomatitidy po chemoterapii, ať již profylakticky, tak aktuálně. Stomatitidy v dutině ústní lze ovlivňovat pečlivou ústní hygienou, lokální aplikací zklidňujících roztoků a profylaktickou či kurativní aplikací antimykotik. Terapie mukosítid v nižších partiích trávicího traktu je ještě svízelnější. Průjmy takto vzniklé léčíme pomocí lokálních dezinficiencí, léky zpomalující střevní motilitu a důslednou

kontrolou vodního a minerálního metabolismu. Nejlépe ovlivnitelnými gastrointestinálními vedlejšími účinky je nauzea a zvracení – donedávna nejvíce obávaný vedlejší účinek chemoterapie. Éra setronových antiemetik (ondansetron, granisetron, tropisetron a další) zcela zvrátila průběh řady chemoterapeutických režimů. Profylaktické a kurativní užití setronových antiemetik společně s kortikoidy a metoclopramidem výrazně vylepšilo kvalitu života pacientů v průběhu chemoterapie. Léčbě nevolnosti a zvracení je věnována samostatná kapitola.

Leukopenie a neutropenie má za následek zhoršení již tak nepříliš dobře fungujícího imunitního systému, a když k tomu připočteme otevřené slizniční bariéry při mukositidách je nasnadě, že procento **infekčních** komplikací v průběhu onkologické léčby je velmi vysoké. Navíc probíhají tyto infekční komplikace často atypicky s minimem doprovodných příznaků. Důsledná profylaxe a včasné nasazení širokospektrých antibiotik a antivirotik je nedílnou součástí podpůrné onkologické terapie.

Je nezbytné předcházet **orgánovému poškození** v průběhu onkologické léčby, protože definitivní poškození bývá ireverzibilní a může vést k trvalým následkům. Orgánovému poškození předcházíme:

- důslednou monitorací funkcí těchto orgánů (jaterní a ledvinné testy, echokardiografie),
- nepřekročením kumulativních toxických dávek, které jsou pro jednotlivá cytostatika a orgány známé (např. Bleomycin a plicní parenchym, antracykliny a myokard),
- podáváním antidot (např. aplikace uromitexanu jako ochrana močového měchýře při terapii holoxanem a vysokými dávkami cyklofosfamidů nebo aplikace kalcium folinátu při terapii vysokými dávkami metotrexátu, aplikace amifostinu na snížení vedlejších účinků aktinoterapie a cis platiny),
- podáváním protektiv – jediným známým protektivem v onkologii je kardioprotektivum dexrazoxan, snižující toxickou zátěž antracyklinů na myokard, aniž by ovlivňovaly cytotoxickou efektivitu antracyklinů. Je význam a tudíž i klinické využití je bohužel nejisté a tudíž relativní.

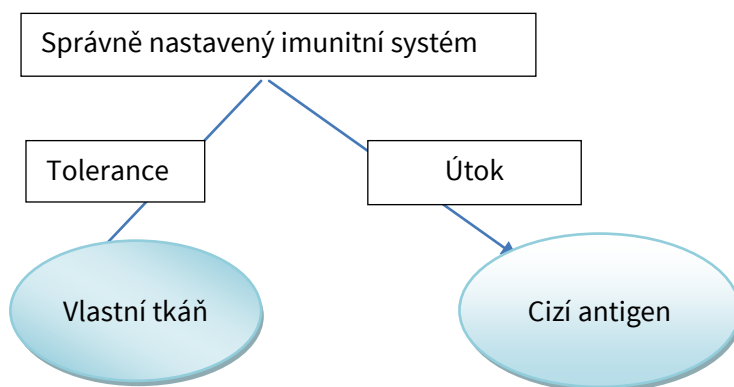
Důsledná podpůrná terapie je nezbytnou součástí i u ostatních léčebných modalit.

6 IMUNOLOGICKÁ LÉČBA V ONKOLOGII

Jan Dvořák

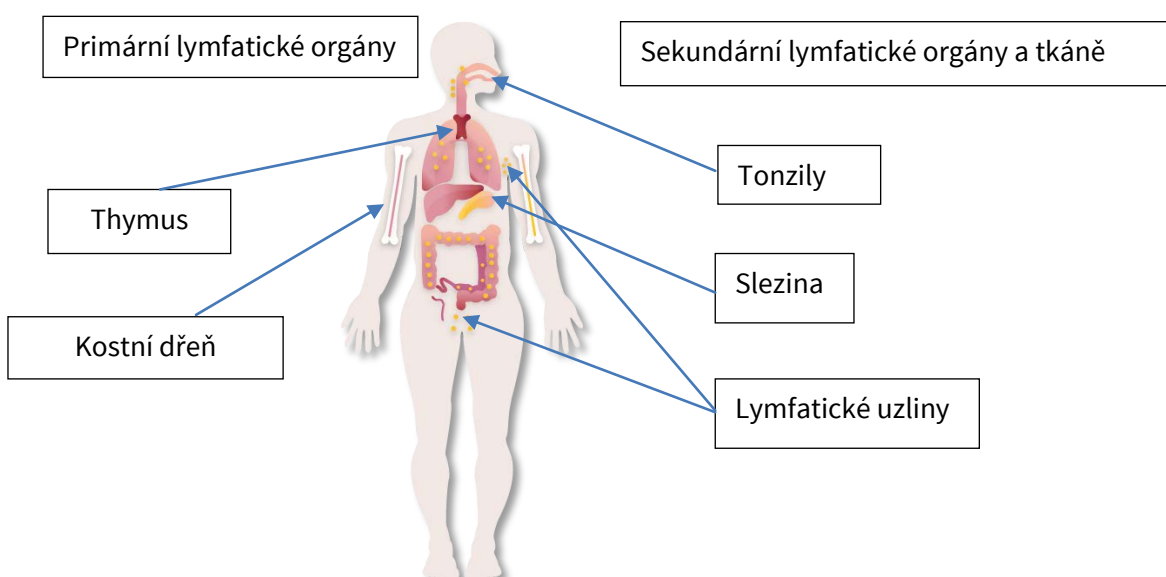
Rolí imunitního systému organismu je chránit hostitele před patogeny a nádory. Správně nastavený imunitní systém identifikuje a odstraňuje hrozby rozpoznáním cizích antigenů a současně se vyhýbá poškození vlastních tkání.

Cizí antigeny jsou molekuly rozpoznávané jako „ne-vlastní“ odvozené od patogenů, jako jsou bakterie, viry a houby, stejně jako nádory. Genetické a buněčné změny, které charakterizují rakovinné buňky, mohou být imunitním systémem rozpoznány také jako cizí, což má za následek, že imunitní systém je schopen eliminovat rakovinné buňky. Schopnost rozlišovat mezi normálními a abnormálními hostitelskými buňkami a tím detekovat a ničit abnormální buňky může pomoci zabránit vzniku rakoviny.



6.1 ANATOMIE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Imunitní systém se skládá z různých imunitních orgánů, buněk a tkání.



Upraveno podle Abbas A.K et al. *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system* 2012; Neyt K. et al. *Trends Immunol* 2012

6.1.1 Primární (centrální) lymfatické orgány

- tkáně, kde se tvoří a zrají lymfocyty.

Thymus: žlázoitý orgán, který se nachází za hrudní kostí. T lymfocyty se rozvíjejí v brzlíku z progenitorů pocházejících z kostní dřeně před migrací v těle.

Kostní dřeň: tkáň ležící uprostřed dlouhých kostí. B lymfocyty se rozvíjejí v kostní dřeni a poté migrují z kostní dřeně do oběhu.

6.1.2 Sekundární lymfatické orgány

- tkáně, kde se aktivují lymfocyty .

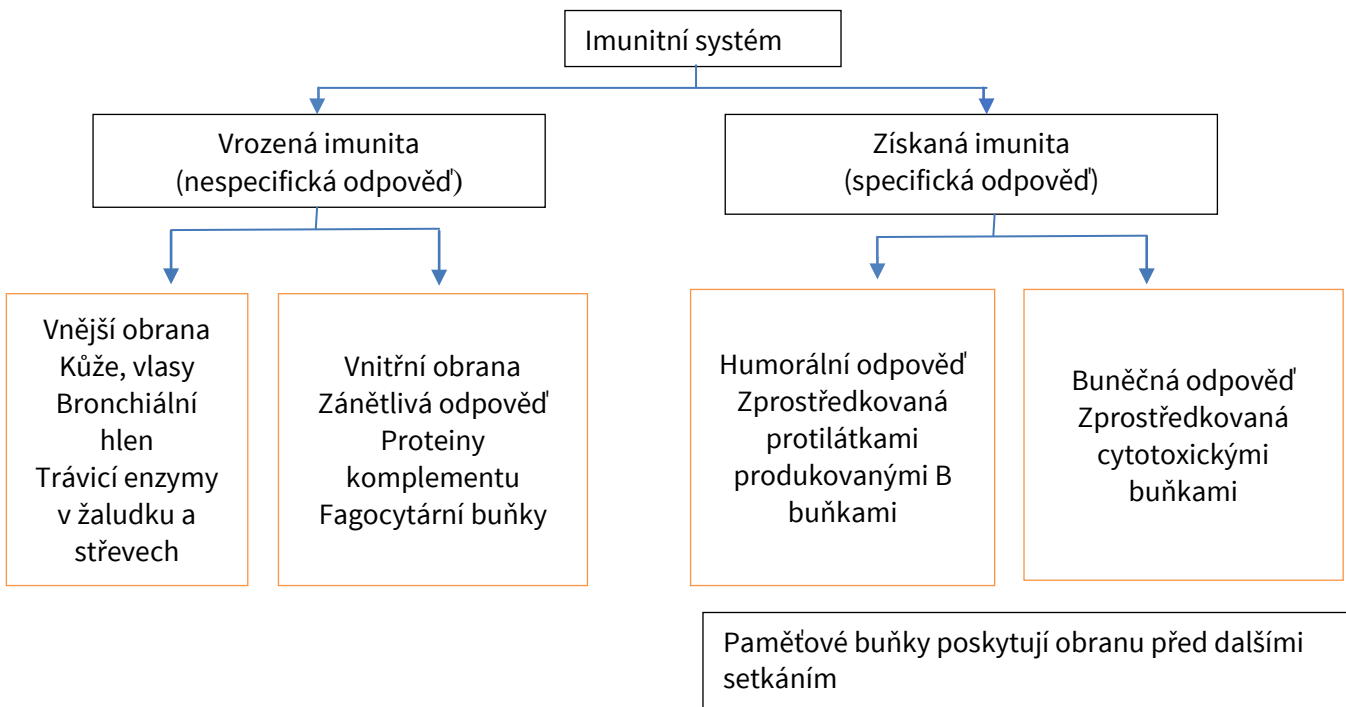
Tonzily: mohou přijít do styku s patogeny, jako jsou viry a bakterie, a poté aktivovat imunitní systém.

Slezina: uchovává buňky používané v imunitní obraně, jako jsou makrofágy a bílé krvinky, které se uvolňují do cirkulující krve.

Lymfatické uzliny: nacházejí se v celém těle, větší počet je v oblasti krku, podpaží a inguin. Extracelulární tekutina z orgánů a tkání se pohybuje do lymfatických uzlin přes lymfatické cévy. V lymfatických uzlinách se lymfatická tekutina filtruje, všechny detegované antigeny vedou k aktivaci imunitního systému.

6.2 VROZENÁ A ADAPTIVNÍ (ZÍSKANÁ IMUNITA)

Imunitní systém zahrnuje dva typy imunity, vrozenou a získanou.



Volně podle Murphy K. et al. *Janeway's Immunobiology* 2012; Abbas A.K. et al. *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system* 2012; Chen D.S. et al. *Immunity* 2013; O'Donnell-Tormey et al. *Cancer and the immune system: the vital connection* 2016

6.2.1 Vrozená imunita

- první linie obrany, je přítomná u všech jedinců od narození.

Základní charakteristiky:

Rychlá odezva: nastává mezi 0–12 hodinami po expozici antigenu.

Omezená specifická: stejná reakce je uplatňována na širokou škálu antigenů.

Omezená rozmanitost: detekuje omezený počet konzervovaných antigenů.

Žádná paměť: následné expozice generují stejnou odpověď.

Základní komponenty: Fyzikální (např. kožní a slizniční membrány) a chemické bariéry (např. žaludeční kyseliny a lysozomy)

Zánětlivé mediátory a komplement

Buňky vrozené imunity jako jsou makrofágy, neutrofilové, dendritické buňky a přirozené zabíječské buňky (NK buňky).

Makrofágy: přítomny ve všech tkáních, mohou se pohybovat mezi cévami a tkáněmi. Jejich klíčovou rolí je fagocytóza. Jsou aktivováni vazbou PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) na receptor PRR (*Pattern recognition receptor*) na makrofágu.

NK buňky (přirození zabíječi, *natural killer cell*) se vyvíjejí v kostní dřeni a cirkulují v krvi. Dokáží vyvolat apoptózu a buněčnou lýzu pomocí perforinu. Jsou pojmenovány jako „přirozený zabiják“, protože nevyžadují aktivaci, rozpoznávají a ničí buňky infikované virem nebo nádorové buňky. Tyto infikované nebo nádorově postižené buňky mají změněnou třídu I histokompatibilního komplexu (MHC) na povrchu buněk. NK buňky rozpoznávají a zabíjejí buňky, které nevyjadřují MHC třídy I.

Dendritické buňky: se vyvíjejí v kostní dřeni. Rozlišujeme dva druhy dendritických buněk, nezralé a zralé DC. Nezralé DC se nacházejí v tkáni a krvi. V lymfatické uzlině se vyskytují zralé DC. Rolí dendritických buněk je fagocytóza a prezentace antigenů. Poté když PRR (*Pattern recognition receptor*) na nezralém DC rozpozná PAMP je antigen fagocytován. Po zranění je antigen přítomen na povrchu buněk pomocí komplexů MHC. Dendritické buňky hrají klíčovou roli v interakci mezi vrozenou a adaptivní imunitou.

6.2.2 Získaná (adaptivní) imunita

Obvykle vede k trvalé imunitě. Vyskytuje se pouze u obratlovců, vyvíjí se od narození při vystavování jedince novým antigenům.

Základní charakteristiky získané imunity:

Pomalejší odezva než vrozená imunita: čas potřebný k nástupu imunitní reakce je obvykle 4 až 7 dní.

Specifická: zaměřená na specifické antigeny, které ji indukovaly.

Rozmanitá: schopnost detekovat širokou škálu antigenů, v podstatě jakoukoli cizí molekulu.

Paměť: následná expozice stejnému antigenu vyvolávají rychlejší a zesílené reakce.

Základní komponenty

Lymfocyty jsou klíčovou složkou adaptivní odpovědi.

Humorální imunita je zprostředkována **protilátkami produkovanými B lymfocyty (B buňkami)**. Je primární ochranou proti extracelulárním patogenům (např. bakteriím a cirkulujícím virovým částicím). Mechanismus eliminace je prostřednictvím cirkulujících protilátek, které váží a neutralizují antigeny a enhancují antigeny pro fagocytózu.

Buněčně zprostředkovaná imunita je zprostředkována **T lymfocyty (T buňky)**. Je primární ochranou proti intracelulárním patogenům (např. virům a plísním) a rakovině. Mechanismus eliminace zahrnuje aktivaci cytotoxických T lymfocytů, které při přímém kontaktu buněk s buňkami s cílovou buňkou vedou k lýze a smrti buněk.

T buňky: jejich vývoj probíhá v thymu a aktivují se v sekundárních lymfatických orgánech, jako jsou slezina a lymfatické uzliny. Diferencují na řadu typů efektorových T buněk, které mají tři široké funkce: zabíjení (cytotoxické T buňky), aktivace (pomocné T buňky) a regulace (regulační T buňky). Receptor T-buněk (TCR) rozpoznává antigen ve formě peptidu vázaného na molekulu hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) na povrchu buněk prezentujících antigen (APC). APC exprimují tři signály pro aktivaci T-buněk: 1) peptidy: MHC komplex -TCR, 2) kostimulační molekuly (B7.1 a B7.2) a 3) cytokiny. Aktivované T buňky proliferují a diferencují se na efektorové T buňky: cytotoxické T buňky (CD8 + T buňky), které zabíjejí své cílové buňky a pomocné T buňky a regulační T buňky (CD4 + T buňky), které hrají klíčovou funkci při aktivaci a regulaci imunitního systému.

B buňky: Vytvoří se v kostní dřeni a aktivují se v sekundárních lymfatických orgánech, jako jsou slezina a lymfatické uzliny. Produkují antigen-specifické protilátky, které neutralizují antigeny a označují antigeny pro fagocytózu. B-buněčné receptory (BCR) jsou membránou vázané protilátky, které rozpoznávají různé antigeny. BCR internalizuje a degraduje antigen a přináší první signál pro aktivaci B-buněk. Antigen se pak vrátí na povrch B-buněk vázaných na molekuly MHC třídy II, kde je rozpoznán antigenem specifickými CD4 + T buňkami, které dodávají druhý aktivační signál. Aktivované B lymfocyty procházejí mutacemi a výběrem pro vyšší afinitu, což vede k plazmatickým buňkám vylučujícím protilátky s vysokou afinitou a paměťovým B-buňkám.

6.3 FÁZE IMUNITNÍ ODPOVĚDI

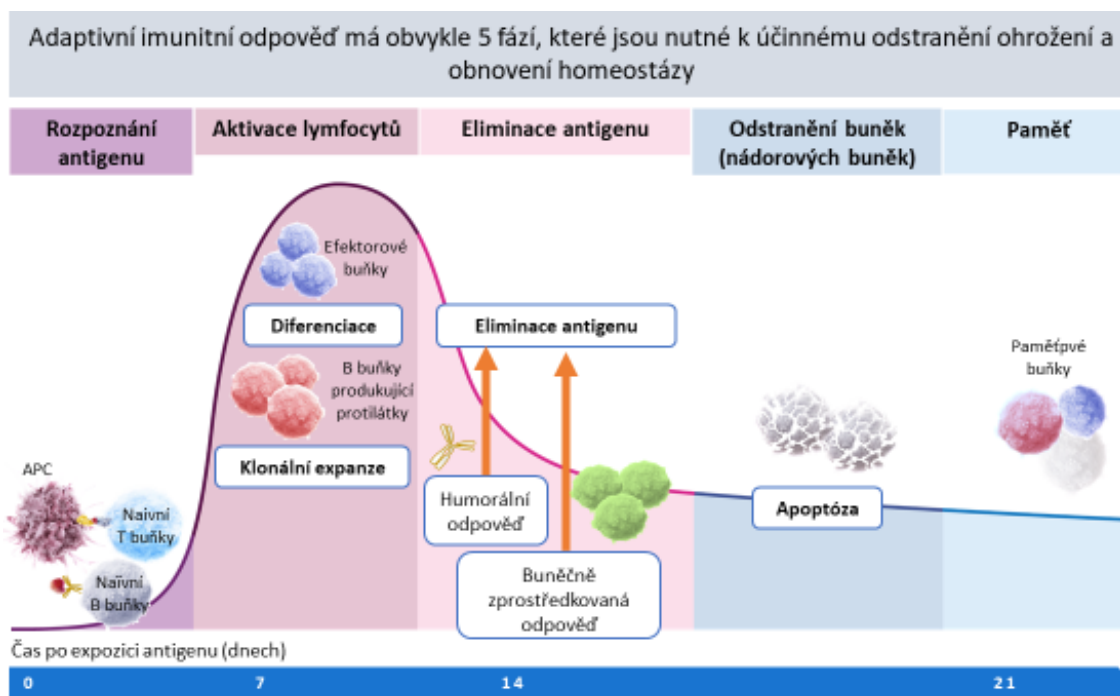
V tabulce 1 je uveden typ-fáze imunitní odpovědi a trvání odpovědi, v tabulce 2 podrobněji fáze adaptivní odpovědi.

Tab. 1 Typ fáze imunitní odpovědi

Fáze imunitní odpovědi		Trvání odpovědi
Vrozená imunitní odpověď	PRR receptory na buňkách vrozeného imunitního systému rozpoznávají společné rysy cizích patogenů a poškozených nebo mutovaných nádorových buněk: Výsledek: zánět, aktivace komplementu a fagocytóza	První odpověď: Začíná minuty po expozici antigenu a trvá několik dní

Fáze imunitní odpovědi		Trvání odpovědi
Antigenové buňky (APC) vrozeného imunitního systému, zejména dendritické buňky, interagují s buňkami adaptivního imunitního systému, což vede k jejich proliferaci a diferenciaci		
Získaná-adaptivní imunitní odpověď	Zahrnuje dva hlavní typy lymfocytů, které mají receptory na povrchu buněk schopné rozpoznat jediný specifický antigen	Sekundární odpověď je zahájena, když vrozený imunitní systém není schopen eliminovat cizí antigen nebo patogen
Imunologická paměť	Paměťové B a T buňky v důsledku adaptivní imunitní odpovědi poskytují ochranu proti reinfekci	Celoživotní odezva, Začíná dny až týdny po počáteční identifikaci cizího antigenu

Tab. 2 Fáze adaptivní imunitní odpovědi



V první fázi dochází k prezentaci antigenu. Nejdůležitějšími buňkami prezentujícími antigen jsou makrofágy, dendritické buňky a B lymfocyty.

V druhé fázi dochází k aktivaci lymfocytů pomocí stimulačních faktorů produkujících zejména antigen prezentujícími buňkami (APC). Jedná se o komplex MHC – TCR, kostimulační molekuly a cytokiny. Dochází ke klonální expanzi a diferenciaci T buněk. CD4 + T buňky se diferencují na různé typy efektorových buněk (Th1, Th2, Th17, Tfhel, Threg). Aktivované B lymfocyty procházejí mutacemi s vývojem k plazmatickým buňkám a vysoce specifickým paměťovým B lymfocytům.

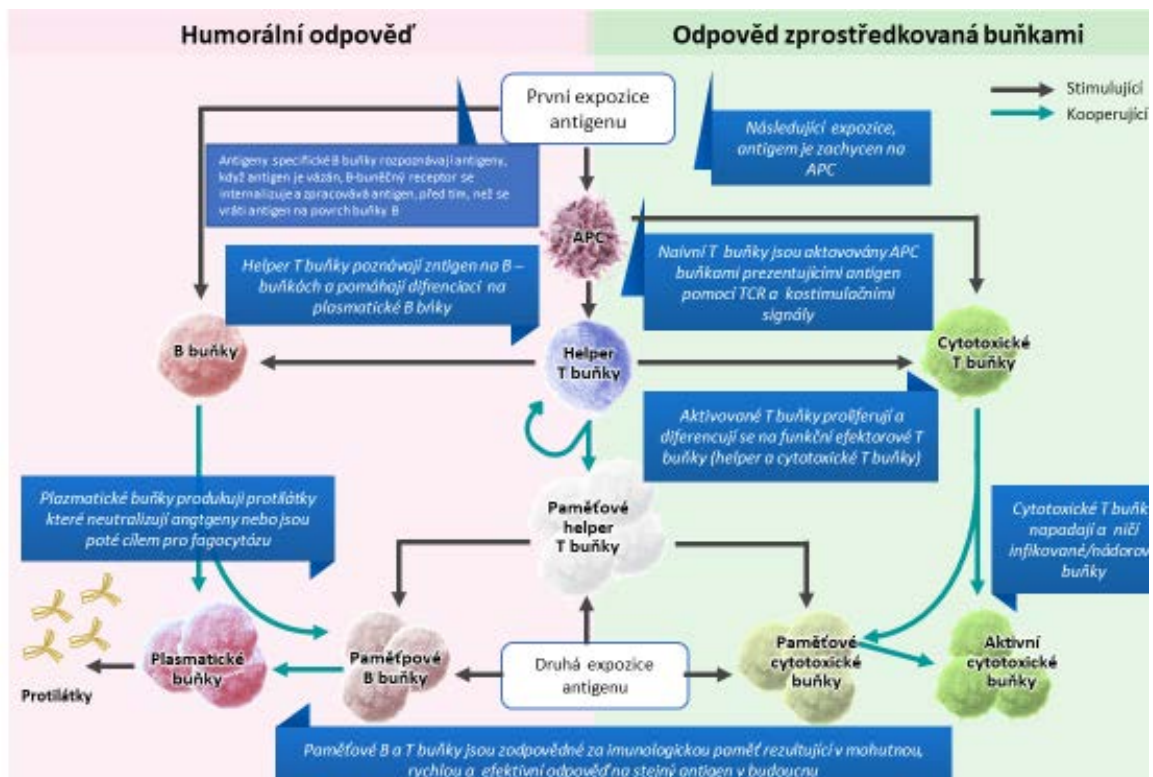
Ve třetí fázi dochází k buněčně zprostředkované imunitní odpovědi proti intracelulárním patogenům, jako jsou viry a nádorové buňky, které vykazují nádorově specifické antigeny. Na odpovědi se podílí CD8 + cytotoxické T buňky, které po interakci s MHC třídy 1 uvolňují cytotoxické granule s efektorovými molekulami (perforin, granzym, granzym, granzym, granzym). Humorální imunitní odpověď

vede k sekreci antigen-specifických protilátek plazmatickými buňkami a destrukci extracelulárních patogenů nalezených v krvi.

Ve čtvrté fázi dochází k apoptóze. Po eliminaci existuje několik mechanismů pro tlumení imunitní odpovědi na ochranu zdravých buněk. **Imunitní kontrolní body** zajišťují snížení regulace imunitní odpovědi k ochraně vlastní zdravé tkáně. Regulační T buňky (Treg buňky) potlačují odpovědi T-buněk, aby omezily imunitní odpověď a zabránily autoimunitě. Treg buňky exprimují CTLA-4 na svém povrchu, v kompetici s B7, exprimovanými na povrchu APC, a tak zabraňují adekvátní stimulaci naivních T buněk prostřednictvím CD28. Inaktivované T buňky se odstraňují programovanou smrtí buněk (apoptóza). Imunitní checkpointy jsou cesty v imunitním systému, které jsou rozhodující pro modulaci imunitní odpovědi a zabraňují autoimunitě a minimalizují vedlejší poškození. Imunitní kontrolní stanoviště zajišťují vhodnou velikost imunitní odpovědi. V současné době je ovlivnění těchto checkpointů využíváno v imunologické léčbě nádorů.

V páté fázi dochází k vytváření „imunologické paměti“. Po imunitní odpovědi zemře většina antigenů specifických T buněk a B buněk. Nicméně malé množství buněk se převede na paměťové buňky. Toto je klíčovou charakteristikou adaptivní imunity. Paměťové buňky existují ve stavu připravenosti a mají schopnost rychle se rozmnožovat. Paměťové T buňky se nacházejí v periferních tkáních a nelymfoidní tkáni. Paměťové buňky B se nacházejí ve slezině, lymfatických uzlinách a cirkulují v krvi. Vzhledem ke zvýšené afinitě mají paměťové buňky schopnost reagovat na nižší dávky antigenu ve srovnání s naivními T a B lymfocyty.

Získaná – adaptivní odpověď – souhrn



6.4 PROTINÁDOROVÁ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

Genetické a buněčné změny nádorových buněk jsou rozpoznány imunitním systémem jako organizmu nevlastní buňky:

- **Antigeny spojené s tumorem** – sdílené antigeny, nadměrně exprimované u nádorového onemocnění.
- **Neoantigeny** – pro tumor specifické imunogeny vznikající genetickými mutacemi během onkogeneze.

T- lymfocyty namířené proti tumoru jsou schopny usmrcovat nádorové buňky.

Cyklus protinádorové imunity sestává ze 7 na sebe navazujících kroků zajišťujících protinádorovou imunitní odpověď. Aby protinádorová imunitní odpověď vedla k usmrcení nádorových buněk, musí proběhnout všechny kroky cyklu.

Přerušení cyklu v jakémkoli kroku vede k inhibici aktivity T-buněk a přispívá k tumorigenezi.

Aktivace T-lymfocytů namířených proti nádoru vyžaduje sled několika procesů:

1. **Uvolnění nádorových antigenů.** Nádorové antigeny jsou uvolňovány během onkogeneze a zachyceny dendritickými buňkami.
2. **Prezentace nádorového antigenu.** Antigeny jsou transportovány do lymfatických uzlin, kde jsou prezentovány T-lymfocytům.
3. **Příprava a aktivace.** Prezentace antigenu dendritickými buňkami T-lymfocytům, aktivace T-buněk. Aktivace regulována řadou kontrolních bodů protinádorové imunitní odpovědi.
4. **Transport T buněk k nádoru.** Aktivované T-buňky cestují krevními cévami z lymfatických uzlin do místa nádoru.
5. **Pronikání T-buněk do nádoru.** Aktivované T-buňky pronikají do nádorového mikroprostředí krevními cévami – proces zahrnuje rolování a řetězení se podél endotelu.
6. **Rozpoznání nádorových buněk T-buňkami.** Aktivované T-lymfocyty rozpoznávají nádorové buňky – vazba TCR na komplex antigen-MHC-I.
7. **Usmrcení nádorových buněk.** Usmrcení nádorových buněk vede k uvolnění dalších antigenů → znovuzahájení cyklu protinádorové imunitní odpovědi.

Porucha v cyklu protinádorové imunitní odpovědi vede k úniku nádoru před imunitním dohledem

1. Zabráněním usmrcení nádorových buněk T-lymfocyty,
2. Blokádou pronikání T-buněk do nádoru a následného usmrcení nádorových buněk,
3. Blokádou tvorby a aktivace T-buněk, jejich pronikání do nádoru a usmrcení nádorových buněk.

Existují 3 imunologické fenotypy nádoru, které mohou způsobit přerušení cyklu protinádorové imunitní odpovědi. Jedná se fenotyp „bez zánětlivé infiltrace“, fenotyp „s infiltrací nádorové periferie“

a o fenotyp „se zánětlivou infiltrací“. Každý imunitní fenotyp vyžaduje specifickou aktivitu T-buněk k obnově protinádorové imunitní odpovědi. Jednotlivé fenotypy se vzájemně prolínají.

6.5 LÉČBA

V současné době se v klinické praxi využívá několik mechanismů – skupin látek:

1. **Interferony** – Interferon $\alpha 2a$ -. Používá se k zajišťující léčbě melanomu, k léčbě nádoru ledvin.
2. **Inhibitory inhibičního checkpointu CTL4 A** (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*). Jedná se o protilátky proti receptoru (anti CTL4 A). V praxi se používá ipilimumab a tremelimumab v léčbě melanomů.
3. **Inhibitory inhibičního checkpointu PD** (programové smrti). Jedná se o protilátky proti receptoru (anti PD) nebo proti ligandu (anti PD-L1). Zástupci jsou nivolumab a pembrolizumab (anti PD), atezolizumab, avelumab, durvalumab (anti PD L1). Využití u maligního melanomu, nádorů plic, nádorů ledvin, močového měchýře, hlavy a krku, Merkelova karcinomu, a dalších. V České republice je nyní hrazena léčba těmito preparáty u nádorů ledvin, melanomu a některých druhů nádorů plic.
4. **Vakcíny z dendritických buněk** – (sipuleucel T, raritně u nádoru prostaty).
5. **CAR-T lymfocyty** – upravené T lymfocyty pomocí chimérického antigenního receptoru (spíše u hematologických nádorů).

Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu za rok 2018 získal James P. Allison a Tasuku Honjo za objev rakovinové léčby „inhibiční negativní imunitní regulace“.

6.6 ZÁVĚR

Úlohou imunitního systému je chránit hostitele před patogeny a rakovinou tím, že identifikuje a eliminuje „non-self“ antigeny a současně se vyhne poškození zdravé „vlastní“ tkáně.

Imunitní systém poskytuje dva typy imunit: vrozenou a získanou.

Vrozená je rychlá, ale nespecifická reakce. Získaná, adaptivní reakce je pomalejší ale vysoce specifická. Je zprostředkována lymfocyty, které poskytují dva typy odpovědí: buněčně zprostředkovanou imunitu (T-buňky), protilátkami zprostředkovanou neboli humorální imunitu (B-buňky). Adaptivní imunita má za následek imunologickou paměť, důležitou pro rychlejší a účinnější odpověď na stejný antigen v budoucnu.

7 NAUZEJA, ZVRACENÍ

Lenka Rušínová

Nauzea a zvracení jsou poměrně častými a závažnými příznaky u onkologicky nemocných, které ve většině případů provázejí protinádorovou léčbu nebo vznikají v souvislosti se samotným nádorem. Nauzea a zvracení indukované chemoterapií patří mezi nejčastější nežádoucí účinky cytostatik a může zásadním způsobem ovlivnit kvalitu života pacientů a jejich compliance k další onkologické léčbě. Cílem moderní protinádorové terapie je prevence nevolnosti a zvracení, nikoliv až léčba již vzniklých potíží.

7.1 PATOFYZIOLOGIE

Nauzea je definována jako subjektivní nepříjemný pocit nevolnosti doprovázený vegetativními projevy jako bledost, pocení a slinění. Zvracení je náhlé, nervově řízené perorální vyloučení tráveniny ze žaludku či dvanáctníku, způsobené křečovitými stahy svalstva břicha a bránice.

Centrum pro zvracení se nachází v prodloužené míše, které dostává podněty z:

- horní části trávicího traktu,
- chemorecepční spouštěcí zóny v *area postrema* na spodině IV. mozkové komory,
- vestibulárního aparátu,
- vyšších etáží mozku včetně mozkové kůry.

Cytostatika a jejich metabolity vyvolávají zvracení drážděním chemorecepční zóny v centrální nervové soustavě, ale i drážděním periferních receptorů. Chemorecepční spouštěcí zóna je bohatá na dopaminové D2 receptory a serotoninové 5-HT₃ receptory, které se ve vysoké koncentraci také nacházejí na aferentních zakončeních nervu vagu ve střevě. Mezi další receptory ovlivňující emezi patří neurokininové, histaminové, kanaboidní a opiodní receptory, které se nacházejí v centru pro zvracení a ve vestibulárním aparátu.

Na vzniku nevolnosti a zvracení u onkologicky nemocných se mohou podílet různé příčiny, nejde zdaleka jen o nežádoucí účinky protinádorové terapie. Často můžeme u jednoho pacienta zjistit více než jednu příčinu obtíží. Příčiny nevolnosti a zvracení u onkologicky nemocných:

- gastrointestinální: obstrukce trávicího ústrojí, porucha evakuace žaludku, hepatomegalie,
- metabolické: hyperkalcémie, hyperglykémie, hyponatrémie, infekce, urémie, jaterní selhání,
- léky: cytostatika, opioidy,
- radioterapie,
- centrální: zvýšení nitrolební tlak při postižení centrální nervové soustavy (ranní zvracení bez nauzey),
- psychogenní: anticipační před dalším cyklem chemoterapie,
- chronická u pokročilého onkologického onemocnění.

Opakované zvracení může mít pro nemocného závažné důsledky, vede ke ztrátě tekutin, k hypochloremii, hypochloremické alkalóze, hypokalémií, dehydratací, omezení příjmu potravy.

7.2 NAUZE A ZVRACENÍ INDUKOVANÉ CHEMOTERAPIÍ

7.2.1 Typy nauzey a zvracení

Vzhledem k časovému vztahu od podání chemoterapie rozlišujeme několik typů nevolnosti a zvracení.

Akutní zvracení vzniká do 24 hodin od podání chemoterapie, může se objevit záhy po zahájení cytostatické léčby nebo později s odstupem několika hodin, je zprostředkováno náhlým uvolněním serotoninu vlivem cytotoxických léků a jeho vazbou na serotoninové receptory jak na periférii v zažívacím traktu, tak v oblasti chemorecepční spouštěcí zóny.

Oddálené zvracení se objevuje 2. až 5. den od podání cytostatik a to zejména po cisplatině, karboplatině, doxorubicinu. Účinnost blokátorů serotoninových receptorů u opožděného zvracení je podstatně nižší, pro prevenci a léčbu jsou účinnější kortikosteroidy, blokátory neurokininových receptorů nebo blokátory dopaminových receptorů.

Anticipační nauzea a zvracení se rozvíjí již před podáním cytostatika v souvislosti s předcházející negativní zkušeností při podávání chemoterapie, výskyt narůstá s pokračujícími cykly chemoterapie. V terapii se využívají benzodiazepiny, které mohou způsobit amnézii na podání cytostatik. **Průlomové zvracení** vzniká i přes optimální antiemetickou profylaxi. **Refrakterní nauzea a zvracení** přetrvává i po záchranné antiemetické léčbě.

7.2.2 Emetogenita cytostatik

Emetogenita protinádorové léčby závisí na emetogenním potenciálu jednotlivých léků a jejich dávce a na individuálních rizikových faktorech konkrétního pacienta. Skupinu vysokého rizika zahrnují cytostatika vyvolávající bez antiemetické profylaxe zvracení u více než 90 % nemocných, středně emetogenní cytostatika vedou ke zvracení u 30 % až 90 % nemocných, zatímco nízké emetogenní cytostatika pouze u 10 % nemocných. Více emetogenní je kombinovaná chemoterapie, než podání jednotlivého cytostatika.

Emetogenita jednotlivých intravenózních protinádorových léků:

- **vysoká** (riziko emeze 90 %): cisplatina, vysokodávkovaný cyklofosfamid,
- **střední** (riziko emeze 30–90 %): antracykliny, ifosfamid, irinotekan, karboplatina, oxaliplatin, a
- **nízká** (riziko emeze 10–30 %): docetaxel, etoposid, flurouracil, gemcitabin, paklitaxel.

Mezi individuální rizikové faktory ovlivňující emetogenitu cytostatik patří pohlaví, věk, psychický stav, dřívější zvracení po lécích, při kinetóze, abus. Zvracení po chemoterapii je častější u mladších pacientů, zejména žen nebo u nemocných, kteří trpí úzkostí. Naopak nižší výskyt zvracení nalézáme u starších pacientů a u osob pravidelně konzumujících alkohol.

7.3 LÉČBA NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ

Nevolnost a zvracení je možno léčit nebo jim předcházet léky souhrnně nazývanými antiemetika, která blokují mozgová centra odpovědná za řízení zvracení a receptory v trávicím traktu. Antiemetika mají nejvyšší účinek, pokud jsou podána preventivně, proto již od prvního cyklu je doporučena důrazná

antiemetická profylaxe podle emetogenity chemoterapie. Rozlišujeme několik typů antiemetik, které se navzájem liší mechanismem působení a spektrem nežádoucích účinků.

7.3.1 Setrony

Setrony jsou antagonisté 5-HT₃ receptorů v centrální nervové soustavě v chemorecepční spouštěcí zóně a trávicím traktu na zakončených nervu vagu. Mají dominantní úlohu v prevenci a léčbě akutního zvracení. Perorální podání v doporučené dávce je v účinnosti a toxicitě ekvivalentní intravenózní formě. Přidání kortikoidů zlepšuje účinnost antiemetického režimu obsahujícího setrony. Proti opožděnému zvracení nemají vyšší účinek než kortikoidy nebo prokinetika. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolesti hlavy, zácpa, prodloužení QT intervalu a vyvolání arytmie.

Mezi setrony I. generace patří ondansetron a granisetron, modernější setrony II. generace (palonosetron) mají vysokou afinitou k 5-HT₃ receptorům s účinkem trvajícím až 5 dnů a nižším rizikem prodloužení QT intervalu.

7.3.2 Antagonisté neurokininových receptorů NK₁

Antagonisté neurokininových receptorů NK₁ jsou inhibitory působení substance P na NK₁-receptory (neurokininové receptory 1), které jsou hojně exprimovány v area postrema na spodině IV. komory mozkové a v prodloužené míše. Na rozdíl od setronových antiemetik významně snižují výskyt opožděného zvracení a nauzey. Vzhledem k odlišnému mechanismu účinku s výhodou doplňují antiemetickou kombinaci blokátorů 5-HT₃ receptorů s kortikosteroidy. Inhibitory neurokininových receptorů jsou středně silné inhibitory CYP3A4 – mají potenciál interakcí s léky, které jsou metabolizovány tímto enzymem. Podávají se v perorální formě (aprepitant, netupitant), mají dlouhý biologický poločas. Ve fixní kombinaci s palonosetronem se podává jedna tableta pro celý cyklus chemoterapie.

7.3.3 Kortikosteroidy

Mechanismus antiemetického účinku kortikosteroidů není přesně známý, pravděpodobně se uplatňuje jejich antiedematózní vliv či inhibice tvorby prostaglandinů. V antiemetické profylaxi zesilují účinek setronů, mají ale taky významný vliv v prevenci opožděné nauzey a zvracení. Typickým nežádoucím účinkem, který vzniká i při krátkodobém podávání kortikoidů jako antiemetik, je hyperglykémie. V antiemetické profylaxi a terapii se využívá dexamethason perorálně nebo intravenózně.

7.3.4 Antagonisté dopaminových D₂ receptorů

Antagonisté dopaminových D₂ receptorů ovlivňují periferní dopaminové receptory ve střevě a centrální receptory v CNS, proto zejména u geriatrických pacientů či při současném podávání s neuroleptiky mohou indukovat extrapyramidové symptomy. Nejvíce využívaným preparátem je metoklopramid, patří do skupiny prokinetik, které kromě inhibice dopaminových receptorů posilují motilitu horní části trávicí trubice včetně vyprazdňování žaludku. Vedle antipsychotického a

sedativního účinku působí antiemeticky také neuroleptika, které ovlivňují hlavně centrální dopaminové receptory. Nejvýznamnější látky jsou thiethylperazin, haloperidol.

7.3.5 Benzodiazepiny

Benzodiazepiny nemají přímo antiemetický účinek, ale ovlivňují úzkost nemocného a zesilují účinek setronů. Mohou způsobovat amnézii na podávání cytostatik, čeho se využívá v prevenci anticipačního zvracení – preparát Alprazolam.

7.4 NAUZEJA A ZVRACENÍ U RADIOTERAPIE

Mezi nežádoucí účinky radioterapie patří také nauzea a zvracení, k tomu především dochází v případě ozařování hlavy a nadbříšku, ale i při ozáření rozsáhlejších objemů. Emetogenita je také větší u vyšší jednotlivé dávky. Profylakticky se antiemetikum podává před každou dávkou záření. Při ozařování horní oblasti břicha a kraniospinální osy se riziko emetogenity pohybuje v rozmezí 60–90 %. Při vysokém riziku emetogenity je indikována antiemetická profylaxe ve formě setronů event. kombinace s dexamethasonem. Radioterapie na oblast hrudníku, pánve, krania nebo hlavy a krku je spojená s rizikem nauzey a zvracení ve 30–60 %, podává se ondansetron nebo antagonisty dopaminových receptorů.

8.1 DEFINICE A DĚLENÍ BOLESTI

Bolest je nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkání, nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní. Adekvátní léčba bolesti má zásadní vliv na komfort pacienta a jeho náladu, kvalitu života a spolupráci při léčbě. Neléčená bolest může vést ke snížené hybnosti až imobilitě, nechutenství, malnutrici až kachexii, k sociální dysfunkci až izolaci.

Dělení bolesti podle převažujícího patofyziologického mechanismu

- **Bolest nocicepční somatická**

Je vyvolaná drážděním nervových zakončení (nociceptorů) v místě tkáňového poškození. Obvykle dobře lokalizovaná v místě poškození (kostní bolest, nádory prorůstající do měkkých tkání, exulcerované kožní nádory).

- **Bolest nocicepční viscerální**

Je bolest vyvolaná infiltrací, útlakem, zúžením, distenzí v orgánech dutiny břišní a malé pánve. Je obvykle neostře lokalizovaná, někdy tzv. přenesená bolest (nádorové postižení slinivky břišní, střev, jater, močového ústrojí).

- **Bolest neuropatická**

Vzniká v důsledku poškození periferního nebo centrálního nervového systému. Časté jsou i jiné senzomotorické poruchy (útlak nebo infiltrace nervových kořenů, plexů, míchy, axonální poškození po chemoterapii – polyneuropatie).

- **Bolest smíšená**

Má vlastnosti nociceptorové i neuropatické bolesti (nádor v malé pánvi prorůstající do kostí, svalů, destruuující nervové pleteně).

Dělení bolesti z hlediska trvání bolesti

- **Akutní bolest**

Trvá méně než 3 měsíce, po zhojení tkáňového poškození většinou zcela ustupuje (pooperační bolesti, mukozitida po chemoradioterapii).

- **Chronická bolest**

Bolest trvající déle než tři měsíce, při dlouhotrvající bolesti vegetativní a psychické změny.

- **Epizodická (průlomová) bolest**

Epizody vzplanutí bolesti u pacienta s jinak dostatečně mírněnou bolestí.

Jedná se o:

- bolest na konci dávkového intervalu – objevuje se v posledních hodinách před podáním další dávky. Považujeme ji za projev neadekvátního dávkování – nedostatečná dávka, dlouhý dávkový interval,
- incidentální bolest – vyvolaná konkrétním faktorem – např. kašel, pohyb,
- průlomová bolest bez vyvolávající příčiny.

8.2 VYŠETŘENÍ BOLESTI

Základním předpokladem úspěšné léčby je objasnění příčiny bolesti a vztahu k nádorovému onemocnění.

Součástí vyšetření bolesti je

- podrobné klinické vyšetření,
- komplexní anamnéza – typ bolesti, časový průběh bolesti, intenzita,
- fyzikální a neurologické vyšetření,
- fakultativně laboratorní a zobrazovací vyšetření.

8.3 HODNOCENÍ BOLESTI

Principem je vyjádřit komplexní prožitek bolesti souhrnnou hodnotou.

Nástroje:

- vizuální analogová škála (VAS) – úsečka od 0 po 10, kdy nula je stav bez bolesti a 10 nejsilnější bolest, jakou si pacient dokáže představit,
- numerická škála bolesti (NRS) – pacient přiřadí intenzitě bolesti číslo, zpravidla 0–10,
- verbální škála bolesti – pacient hodnotí bolest podle nabízených kategorií – žádná, mírná, středně silná, silná, nesnesitelná,
- deník bolesti – pacient pravidelně zaznamenává aktuální stav bolesti během dne,
- dotazník Brief Pain Inventory – multidimenzionální nástroj, k výzkumným účelům.

U hospitalizovaných pacientů je založen denní záznam bolesti v ošetrovatelské dokumentaci i v záznamu vizity lékaře.

8.4 OBECNÉ ZÁSADY LÉČBY BOLESTI V ONKOLOGII

Léčba bolesti je součástí komplexní onkologické léčby.

Léčbu lze rozdělit na

- **kauzální**, která spočívá ve využití postupů protinádorové léčby k odstranění či zmenšení nádoru (chirurgické řešení, chemoterapie, biologická léčba, radioterapie),
- **symptomatickou** – ovlivnění vzniku, vedení a zpracování bolestivé stimulace, zejména farmakologická léčba.

8.5 FARMAKOTERAPIE BOLESTI

Volba správného postupu vychází zejména z pacientova údaje o intenzitě bolesti, dále z charakteru bolesti.

Rozhodujícím vodítkem je třístupňový analgetický žebříček dle WHO.

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

U intenzivní akutní bolesti volíme parenterální podání analgetika, jinak upřednostňujeme neinvazivní podávání analgetik. U akutní bolesti aplikujeme postup po žebříčku shora dolů (*step down*).

- Kombinace neopioidních analgetik s opioidními má aditivní účinek.
- Aditivní efekt má kombinace analgetik s koanalgetiky podle charakteru bolesti, paracetamolu s NSA.
- Pro zvýšené riziko vedlejších účinků nekombinujeme jednotlivá NSA.
- Analgetickou léčbu individualizujeme, monitorujeme účinnost léčby a nežádoucí účinky.
- Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení analgetické léčby, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

Neopioidní analgetika

Indikována v léčbě nocicepční somatické a viscerální bolesti, do monoterapie nebo v kombinaci s opioidy. Mají definovanou maximální denní dávku, jejíž překročení nevede k posílení analgetického účinku, narůstá riziko nežádoucích účinků.

NSA jsou účinná a dobře snášená. CAVE riziko NSA gastropatie, krvácení do GIT – riziko se zvyšuje přítomností vředové choroby, věkem nad 65 let, při současném podávání kortikosteroidů, antikoagulancií, jiných NSA a vyšších dávek. Riziko lze snížit současným podáním blokátorů protonové pumpy (vždy podávat u NSA s vysokým rizikem krvácení do GIT). Renální a kardiální toxicita NSA častější u kardiaků a pacientů dehydrovaných.

Látka	Nástup účinku, aplikace	Max. denní dávka	Poznámka
Analgetika – antipyretika			
Paracetamol (Panadol, Paracetamol, Paralen, Paramax...)	30 min p.o, p.r	4x 1 000 mg	Při vyšších dávkách a u pacientů s chronickými hepatopatiemi riziko hepatotoxicity. U pacientů s jaterními metastázemi obvykle užití bezpečné. Při dávce nad 2 g /den ovlivňuje hodnotu INR u pacientů léčených warfarinem.
Metamizol (Metamizol, Algifen, Novalgin, Analgin)	30 min p.o, i.v	6x 1 000 mg	Spasmolytický účinek Kontraindikován u pacientů s leukopenií nebo rizikem agranulocytózy. Při pravidelném užívání ovlivňuje INR u pacientů léčených warfarinem.

Látka	Nástup účinku, aplikace	Max. denní dávka	Poznámka
COX -2 neselektivní NSA			
Ibuprofen (Apo-Ibuprofen, Dolgit, Ibalgin, Ibumax...)	15-20 min p.o	4x 600 mg	GIT šetrný
Diclofenac (Almiral, Apo-Diclo, Dolmina, Veral, Voltaren...)	30 min p.o, p.r, i.m, i.v	3x 50 mg	Dávka 50 mg srovnatelná se 400 mg Ibuprofenu, střední riziko krvácení z GIT, vysoké kardiovask. riziko
Naproxen (Etrixenal, Nalgesin, Naproxen)	2 hod p.o	2x 500 mg	
Indometacin	60 min p.r	2x 100 mg	Vysoké riziko krvácení do GIT, relativně časté další N.Ú z oblasti CNS (vertigo, ceflea, nauzea)
Ketoprofen (Ketonal)	p.o	3x 100 mg	Vysoké riziko krvácení do GIT
COX -2 preferenční NSA			
Nimesulid (Aulin, Nimesil, Mesulid, Nimed)	60 min p.o	2x 100 mg	Lépe tolerován pacienti

Opioidní analgetika

Slabé opioidy

Společným znakem je přítomnost klinicky významného stropového efektu. Od určité dávky dochází při jejím dalším navyšování k velmi malému nárůstu analgetického účinku. Některé nežádoucí účinky – zácpa, sedace a útlum dechového centra mohou být dalším zvyšováním dávky zesíleny.

- Výhodné je užití v kombinaci s neopioidními analgetiky. Tramadol + Paracetamol (Doreta, Zaldiar, Tramylpa, Palgotal) Tramadol + Ibuprofen, Kodein + Paracetamol (Korylan, Ultracod)
- Kombinovat slabé opioidy je nevhodné stejně jako kombinovat slabé opioidy se silnými v pravidelné dlouhodobé medikaci.

Látka	Nástup účinku, aplikace	Max. denní dávka	Poznámka
Codein	30-60 min p.o	4x 60 mg	Analgeticky poměrně slabý. Antitusický účinek, častým N.Ú je zácpa. Cca u 10 % evropské populace pro enzymový deficit neúčinný.
Dihydrocodein (DHC Continuus)	2-3 hod p.o	2-3x 120 mg	Vyšší analget. účinek oproti codeinu
Tramadol (Mabron, Tralgitt, Tramal...)	20-30 min p.o, p.r, i.v, i.m, s.c	2x 200 mg	Mnoho lékových forem Z N.Ú nauzea, závratě, navyšovat pomalu, zvláště kapkové formy Při kombinaci s SSRI popsán serotoninový syndrom – relativní KI

Silné opioidy

Léková skupina volby v léčbě silné onkologické bolesti.

- Agonisté opioidních receptorů. Patří mezi nejbezpečnější analgetika. (Buprenorfin parciální agonista na μ - receptorech a κ - antagonist.)
- Nejsou toxické pro parenchymatózní orgány, hematopoezu a nezasahují do funkce koagulačního systému.
- Je-li vysoká intenzita bolesti respektována jako jediná indikace k podání opioidů, riziko vzniku psychické závislosti u pacientů bez anamnézy abusu je nízké.
- Každý pacient dlouhodobě léčený opiody musí být považován za fyzicky závislého – hrozí riziko abstinčního syndromu při náhlém vysazení.
- Analgetický účinek závisí na dávce, dávky se srovnatelným analgetickým účinkem (ekvianalgetické) mají srovnatelné nežádoucí účinky.
- Formálně neexistuje maximální denní dávka (stropová dávka). Max. dávka u buprenorfinu TDS dle SPC 140 ug/hod má význam doporučení, nová klinická data naznačují, že lze bezpečně podat i dávky vyšší.

Látka	Nástup účinku, aplikace	Trvání účinku	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	20–30 min p.o, pr., s.c, i.v (i.v 5 min, s.c 15 min)	4–6 hod	Zlatý standart v léčbě silné nádorové bolesti Různé lékové formy Tablety nelze pūlit, drtit, nutné podávat vcelku, přechodně možno i p.r Analgeticky účinné a toxické metabolity se kumulují při renální insuficienci
Morfin s řízeným uvolňováním	3–5 hod	12 hod	
Fentanyl TTS (Durogesic, Fentalis, Dolforin)	8–12 hod	72 hod	Stabilní plazmatická koncentrace fentanylu Nižší výskyt obstipace oproti p.o Morfinu. Při renální či hepatální insuficienci nedochází k významné kumulaci.
Fentanyl transmukozní (Breakyl, Effentora, Lunaldin, Instanyl, Vellofent)	5–15 min buc. flm, slg. tbl, nas. spray,		K průlomové bolesti Forma nazálního spreje, bukální tablety, sublingvální tablety, bukální film.
Oxykodon s řízeným uvolňováním (Targin, Oxycontin)	1-3 hod p.o, p.r	8–12 hod	Analgetická účinnost u neuropatické bolesti Využitelný i u renální insuficience Lepší profil N.Ú zejména zácpy v kombinaci s naloxonem.

Látka	Nástup účinku, aplikace	Trvání účinku	Poznámka
Buprenorfin TDS (Noprex, Transtec)	10–12 hod	72–84 hod	Dobrá tolerabilita u seniorů, využitelný u renální a jaterní insuficience. Kumuluje se u obstrukce žlučových cest.
Hydromorfon s řízeným uvolňováním (Palladone, Journista)	3–5 hod p.o	12 hod, 24 hod	Využitelný u renální insuficience
Tapentadol (Palexia)			Využití u neuropatické bolesti Nízký potenciál k nežádoucím lékovým interakcím, příznivý profil N.Ú

Terapie průlomové bolesti

Cílem je rychlý nástup účinku a krátké trvání účinku.

- V případě bolesti na konci dávkového intervalu zkracujeme interval nebo navyšujeme dávku základního analgetika.
- U epizodické bolesti s vyvolávající příčinou komplexně léčíme tyto příčiny.
- U průlomové bolesti bez vyvolávající příčiny, podáváme tzv. záchrannou dávku, zvýšíme denní dávku – u opioidů o 30 %.
- U mírně až středně silně bolestivých epizod průlomové bolesti – neopiodní analgetika, kombinace paracetamolu se slabými opioidy.
- Silně bolestivé epizody průlomové bolesti – slabé opioidy – tramadol (možno i u pacientů chronicky léčených silnými opioidy), morfin s rychlým uvolňováním, transmukózní fentanyly.

Indikace k navýšení základní (pravidelné) analgetické medikace:

- U náhlých a velmi krátkých epizod průlomové bolesti, kde nejsou účinné perorální, transmukózní, parenterální lékové formy, jejich účinek nastupuje až po odeznění epizody bolesti. S výjimkou krátké epizody bolesti spojené s rehabilitačními nebo léčebnými procedurami, které lze premedikovat.
- Při zhoršení bolesti nebo vyšším výskytu epizod průlomové bolesti.
- Pokud pacient potřebuje víc než 4 záchranné dávky denně.

Rotace opioidů

Jedná se o změnu druhu podávaného opioidu. Vycházíme z toho, že každý pacient má individuální vnímavost k analgetickému účinku, ale také k nežádoucím účinkům.

Indikace k rotaci opioidů:

- nedaří se zvoleným opioidem zmírnit bolest, zvyšování dávky není možné kvůli nežádoucím účinkům (redukce ekvianalgetické dávky o 10–20 %).
- léčba působí závažné nežádoucí účinky (u nového opioidu redukuje ekvianalg. dávku o 50 %).

Morfin s.c, i.m	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Morfin i.v	7,5	15	20	25	35	40	55	70	140
TTS Fentanyl ug/hod	12,5	25		50		75	100	250	
Oxycodon p.o mg	20	40	60	80	100	120	160	200	400
TDS Buprenorfin ug/hod		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon p.o mg	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Tramadol p.o mg	150	300	450	600					
Tramadol i.m, i.v	100	200	300	400					
Dihydrocodein p.o	120	240	320						

Nežádoucí účinky opioidních analgetik

- Velmi časté (> 10%) zácpa, nauzea, sedace, únava, ospalost, suchost v ústech
- Časté (1 – 10%) zvracení pruritus, retence moči, pocení
- Méně časté (0,1 – 1%) zmatenost, halucinace, hypotenze
- Vzácné (< 0,1 %)

Adjuvantní analgetika (koanalgetika)

- primární indikací jsou stavy jiné než bolest, u neuropatické bolesti jsou tyto léky lékem první volby.

Víceúčelová koanalgetika

Působí adjuvantně u většiny typů bolesti.

- **Antidepresiva** – např. u dysestezií, neuropatických bolestí,
- **$\alpha 2$ agonisté** – clonidin – neuropatické bolesti, tizanidin (Sirdalud) – myorelaxans, u bolesti s výraznou myofasciální složkou,
- **Kortikosteroidy**
Neexistuje standardní dávkování, účinná dávka je individuální. Analgetický účinek se dostavuje rychle, pokud se nedostaví do 5–7 dní, pak obvykle je vhodné vysadit. Indikace kortikosteroidů: bolest při kostních metastázách, neuropatická bolest z infiltrace nebo komprese nervových struktur, bolesti svalů a kloubů, bolest způsobená obstrukcí dutých orgánů (ureter, střevo), bolest při napínání pouzdra (játra, ledviny), bolest hlavy při intrakraniální hypertenzi, míšní útlak.

Koanalgetika k léčbě neuropatické bolesti

▪ Antikonvulziva a gabapentinydy

Antikonvulziva první volby – Gabapentin (Gabanox, Neurontin) 300–1200 mg/den ve 3 denních dávkách, Pregabalín (Lyrica, Pragiola) 150–600 mg/den ve 2 denních dávkách, dále možno použít karbamazepin u neuralgie trigeminu, kys. valproová, klonazepam.

▪ Lokální anestetika

antiarytmika mexiletin, trimecain (v pomalé infuzi), lidocain,

- **Antidepresiva**

TCA, SSRI, NSRI, NaSSA

Koanalgetika pro muskuloskeletální bolest

- **Myorelaxancia**

Tolperison (mydocalm) 100–150 mg 3 x denně, Mephenoxalon (Dorsiflex) 200 mg 3 x denně, dále Baclofen 10–20 mg 3 x denně

- **Benzodiazepiny**

diazepam, clonazepam, tetrazepam

- **Tizanidin (Sirdalud)**

počáteční dávka 2 mg na noc, dávkování individuální

Koanalgetika k léčbě kostních metastáz

Zoledronát 4 mg i.v. á 4 týdny, Ibandronát – 6 mg i.v. á 4 týdny nebo 50 mg p.o. denně, Denosumab 120 mg s.c. á 4 týdny, Pamidronát 60 – 90 mg i.v. á 3-4 týdny, Clodronát 800 mg p.o. 2 x denně

- **Kortikoidy**

Prednison, Dexamethason, Methylprednisolon – dávkování individuální

Koanalgetika k léčbě bolesti z maligní střevní obstrukce

- **Kortikoidy**

redukce edému střevní stěny, snížení střevní sekrece

- **Scopolamin buthybromid (Buscopan)**

u kolikovitě bolesti 20 mg inj. s.c./ i.v. bolusově po 4–6 hod nebo 80 mg/24 hod kontinuální s.c. infuzí

Ostatní koanalgetika

- **Psychostimulancia**

Methylphenidát 10–20 mg 2 x denně (počáteční dávka 5 mg 2 x denně, postupně navyšovat), ke zmírnění sedace a únavy navozené vyššími dávkami opioidů

- **Kanabinoidy**

Hlavní účinnou složkou je tetrahydrokanabinol (THC) a canabidiol (CBD). Prokazatelný účinek je u nádorové bolesti a u některých neuropatických bolestí (HIV), dále antiemetický efekt, zlepšení chuti k jídlu a ovlivnění spánku. V ČR dostupné medicínální konopí – vaporizéry, p.o. ve formě kapslí.

8.6 RADIOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDOROVÉ BOLESTI

Indikace vychází ze závažnosti pacientových symptomů, nikoliv jen z výsledků zobrazovacích metod.

Příklady indikace paliativní analgetické terapie:

- bolest kostních metastáz, prevence patologické fraktury, míšní komprese, dysfagie a odynofagie u nádorů jícnu, ovlivnění intrakraniální hypertenze u mozkových metastáz, pleurální bolest a bolest hrudní stěny u nádorů plic, zmírnění bolestí u infiltrace jater, sleziny, slinivky, nádorů žlučových

cest, malé pánve. Redukce edému z cévního útlaku, lymfedému u maligní lymfadenopatie. Infiltrace kůže, mnohočetný myelom.

8.7 VYUŽITÍ OTEVŘENÝCH ZÁŘIČŮ V LÉČBĚ NÁDOROVÉ BOLESTI

Po i.v aplikaci radionuklidu (Stroncium, Samarium) dochází k jeho selektivnímu vychytávání v osteoblastické zóně obklopující kostní metastázu. Lokální absorpce způsobuje inhibici nervových zakončení a snížení produkce mediátorů bolesti.

Indikace:

- multifokální bolestivé kostní postižení, kdy je obtížné nebo nemožné provést zevní radioterapii, kostní metastázy osteoplastického nebo smíšeného typu.

9 ŽILNÍ TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Jiří Švec

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je časté potenciálně život ohrožující onemocnění a u onkologických pacientů představuje jednu z hlavních příčin morbidity a mortality. Přibližně 20 % všech případů TEN je spojeno s nádorovým onemocněním a pacienti se zhoubnými nádory mají 4–7x vyšší riziko jejího vzniku. Přítomnost TEN komplikuje a oddaluje protinádorovou terapii, je spojena s horší prognózou (zvyšuje mortalitu 2–8x) a po vlastním nádoru představuje druhou nejčastější příčinu úmrtí onkologických pacientů.

9.1 ROZDĚLENÍ, RIZIKOVÉ FAKTORY A ETIOPATOGENEZE TROMBOEMBOLIE V ONKOLOGII

Žilní tromboembolická nemoc zahrnuje:

- povrchovou žilní trombózu (tromboflebitidu),
- hlubokou žilní trombózu (flebotrombózu),
- plicní embolii,
- trombózy v ostatních lokalizacích (portální žíla v 34–40 %, mezenterická žíla, dolní a horní dutá žíla, pánevní žilní plexy),
- trombózu při centrálním žilním katetru (CŽK).

Rizikové faktory ve vztahu k:

- **pacientovi** - anamnéza trombózy, infekce, vyšší věk, obezita, komorbidity, kouření, trombocytóza, vrozené nebo získané trombofilní stavy (Leidenská mutace f.V, antifosfolipidový syndrom),
- **malignitě - histologie** (tumory mozku, pankreatu, žaludku, ledvin, dělohy, plic, ovarii, močového měchýře, varlat) a pokročilost nádorového onemocnění (metastatické stádium představuje 6-19x vyšší riziko),
- **léčbě – operace** (zejména břicha a pánve), imobilizace, přítomnost CŽK, systémová terapie (chemoterapie, modulátory extrogenních receptorů – tamoxifen, antiangiogenní preparáty - bevacizumab, thalidomid/lenalidomid + dexametason).

Vybrané trombogenní patogenetické faktory:

a) Přímý vliv nádorových buněk

- zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1, IL-6) se zvýšenou sekrecí prokoagulačních faktorů;
- uvolnění Tkáňového faktoru (TF), který stimuluje produkci trombinu;

- Cancer prokoagulant (CP) je proteináza produkovaná nádorovými buňkami (ca ledviny, žaludku, akutní promyelocytární leukémie), která aktivuje f. X;
- některé muciny, uvolněné z adenokarcinomů mohou stimulovat f. X.

b) Faktory související s léčbou

- Chemoterapie (taxany, CDDP, 5FU, MMC) vedou ke snížení hladin ATIII, proteinu C a S, zvýšení vWF poškození endotelu, uvolnění cytokinů, TF.
- Antiangiogenní léky (bevacizumab, některé TKI) – bloádou VEGF narušují funkci endotelu a tím zvyšují riziko žilní i arteriální trombózy (CMP, IM). Antikoagulační léčba při současné léčbě bevacizumabem u klinicky nezávažné TEN (subsegmentární plicní embolie, končetinové trombózy) není kontraindikována.
- EGFR inhibitory (cetuximab, panitumumab) a HT (tamoxifen, megestrol).

9.2 DIAGNOSTIKA TEN

a) Diagnostika hluboké žilní trombózy

Anamnéza, fyzikální vyšetření (unilaterální otok končetiny v 80 %, bolest v 75 %, erytém ve 26 %, otok obličeje, krku, supraklaviokulární oblasti), kompletní krevní obraz s diferencíalem, základní koagulace, biochemie. U pacientů s vysokým podezřením a bez kontraindikací lze zvážit nasazení antikoagulační terapie ještě před výsledkem zobrazovacích vyšetření (Doppler UZ, CT či MRI angiografie). D-dimery mají omezený význam u pacientů s malignitami.

b) Diagnostika trombózy splachnických žil

Až u 20–30 % pacientů s hepatocelulárním karcinomem se nachází trombóza porty v době diagnózy a tito pacienti mají signifikantně horší dobu přežívání (6 vs. 16 měsíců). Trombóza mezenterické žíly může vést k infarzaci střeva s 30 denní mortalitou až 20 %. Mezi rizikové faktory patří vrozené trombofilní stavy (deficit antitrombinu III, proteinu C a S, Leidenská mutace f.V, mutace protrombinu G20210A) a získané trombofilní stavy (malignity, myeloproliferativní choroby s JAK2F617F mutací - polycytemia vera, esenciální trombocytémie), paroxysmální noční hemoglobinurie), nitrobřišní operace, pankreatitida. Klinická manifestace zahrnuje bolest břicha, ascites, hepatomegalie, nauzea, zvracení anorexie, průjem. V diagnostice se uplatňuje USG, CT angiografie, MRI.

c) Diagnostika plicní embolie (PE)

Klinické projevy zahrnují dušnost (85 %), bolest na hrudi (40 %), tachypnoe (29 %), kašel (20 %), tachykardii, hemoptýzu, synkopu, hypoxii až kardiogenní šok. U 50–70 % je současně nalezena hluboká žilní trombóza. Asymptomatictí pacienti s náhodným nálezem PE by měli být léčeni stejně jako symptomatická PE. Provádíme základní vyšetření s EKG, RTG srdce a plic, CTAG, ventilačně-perfuzní scintigrafie, ECHO, troponin pomáhá k další stratifikaci pacientů.

9.3 ZÁSADY PROFYLAKTICKÉ ANTIKOAGULACE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

- NCCN panel (2018) doporučuje profylaktickou antikoagulaci u všech hospitalizovaných pacientů s aktivním nádorovým onemocněním a zhoršením stavu. Nejedná se o pacienty přijaté pro krátkodobou CHT či zákrok (např. biopsii).
- U pacientů po velkém chirurgickém zákroku (nitrobřišní a pánevní operace, anestezie > 2 hod., pokročilé nádorové onemocnění, věk nad 60 let, obezita, anamnéza TEN) je doporučena VTE profylaxe na 4 týdny, u menšího výkonu dostačuje 10 dní.
- Plošná profylaxe se u ambulantních onkologických pacientů nedoporučuje, lze ji zvážit u vysoce rizikové podskupiny podle Khoranova skóre.
- Není doporučena rutinní profylaxe vzniku trombózy při zavedeném CŽK či portu.

Khoranovo prediktivní skóre rizika TEN u ambulantní léčby chemoterapií:

Rizikový faktor	Skóre
Nádory s velmi vysokým rizikem TEN (tu mozku, žaludku, slinivky)	2
Nádory s vysokým rizikem TEN (tu plic, lymfomy, urogynnekologické nádory mimo prostatu, tu varlat)	1
Trombocyty $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Leukocyty $> 11 \times 10^9/l$	1
Hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Khoranovo skóre umožňuje stratifikovat ambulantní pacienty do skupin s nízkým rizikem (skóre 0), středním (skóre 1–2) a vysokým rizikem (skóre ≥ 3). Incidence TEN je u nízkého rizika – 0,3 %, středního – 2 % a vysokého – 11,1% (tito pacienti mohou být individuálně posouzeni k antikoagulační terapii).

9.4 ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE TEN

Antikoagulace brání nárůstu trombu, je prevencí fatální plicní embolie, rekurentní trombózy a posttrombotického syndromu. V iniciální terapii se doporučují nízkomolekulární heparin (LMWH), nefrakcionovaný heparin lze využít u pacientů s CHRI ($Cl_{kr} < 0,5 \text{ ml/s}$), fondaparinux u pacientů s HIT.

Úvodní terapie LMWH by měla být nejméně 5–10 dní (u ileofemorální flebotrombózy a PE za hospitalizace) a udržovací léčba LMWH (preferenčně) či warfarinem minimálně 3 měsíce, u proximální flebotrombózy nebo plicní embolie 6 měsíců. Pokud přetrvává aktivní nádorové onemocnění a rizikové faktory lze zvažovat antikoagulaci dlouhodobě s aplikací 80 % terapeutické dávky.

Antikoagulační preparáty a dávky užívané v terapii TEN:

Preparát	Terapeutická dávka
enoxaparin (Clexane)	100IU anti-Xa (1mg)/kg s.c. 2x/den
enoxaparin (Clexane Forte)	150IU anti-Xa(1,5mg)/kg s.c. 1x/den
nadroparin (Fraxiparine)	95IU anti-Xa(0,01ml)/kg s.c. 2x/den
nadroparin (Fraxiparine Forte)	190IU anti-Xa(0,01ml)/kg s.c. 1x/den

Preparát	Terapeutická dávka
dalteparin (Fragmin)	200 IU anti-Xa/kg s.c. 1x/den
nefrakcionovaný heparin (Heparin Léčiva)	5000-10000 IU i.v. bolus + kont. 1000IU/hod. s cílem aPTT 1,5-2,5 normy
fondaparinux (Arixtra)	7,5mg s.c. 1x/den

Antikoagulační preparáty a dávky užívané v prevenci TEN:

Preparát	Profylaktická dávka
enoxaparin (Clexane)	0,4ml (40mg) s.c. 1x/den
nadroparin (Fraxiparine)	0,3ml s.c. 1x/den
dalteparin (Fragmin)	5000 IU anti-Xa s.c. 1x/den
nefrakcionovaný heparin (Heparin Léčiva)	5000 IU s.c. 2-3x/den
fondaparinux (Arixtra)	2,5mg s.c. 1x/den

9.5 SPECIFICKÉ SITUACE

Trombolýza se zvažuje u plicní embolie s dysfunkcí pravé komory, masivní ileo-femorální trombózy nereagující na antikoagulaci. Používá se rekombinantní aktivátor plazminogenu tPA – altepláza (Actilyse) aplikovaná nejlépe katetrem v rámci farmakomechanické trombolýzy. Absolutní kontraindikací jsou intrakraniální krvácení, nádory CNS, iCMP v předchozích 3 měsících, nedávné úrazy a operace hlavy, probíhající krvácení.

Rekurentní TEN se vyskytne až u 10–17 % pacientů antikoagulovaných warfarinem a u 6–9 % na LMWH. Doporučuje se změna z warfarinu na LMWH nebo navýšení LMWH o 25 % dávky.

Trombocytopenie a nutnost antikoagulace – u $PLT \geq 50 \times 10^9/l$ lze podat plnou antikoagulaci, při nižším počtu destiček a nemožnosti podat jejich transfuzi lze zvážit implantaci kaválního filtru.

Kavální filtry mohou být indikovány u pacientů s proximální flebotrombózou a/nebo PE, u kterých není antikoagulace možná nebo nebyla efektivní. Dále u pacientů po opakovaných PE s těžkou srdeční dysfunkcí. Upřednostňují se extrahovatelné filtry.

Terapie povrchové tromboflebitidy – ATB, NSAIDs a v blízkosti *v. femoralis* lze zvážit antikoagulaci na 3 měsíce.

Terapie trombózy splanchických žil – plná antikoagulace u akutní trombózy, u chronické, asymptomatické a náhodně zjištěné trombózy se spíše nedoporučuje.

Antikoagulace u CHRI – u clearance kreatininu $< 0,5 \text{ ml/s}$ je nutná redukce dávky LMWH a monitorace anti-Xa aktivity (odběr za 3–4 hod. po aplikaci), u $Cl_{kr} < 0,25 \text{ ml/s}$ se LMWH nedoporučují.

Úprava dávek u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{kr} = 0,25-0,5 \text{ ml/s}$):

Indikace	Dávkování enoxaparínu
Profylaxe TEN	2000IU (20mg, 0.2ml) s.c. 1x/den
Terapie TEN	100IU/kg (1mg/kg) s.c. 1x/den

9.6 KONTRINDIKACE ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE

Absolutní:

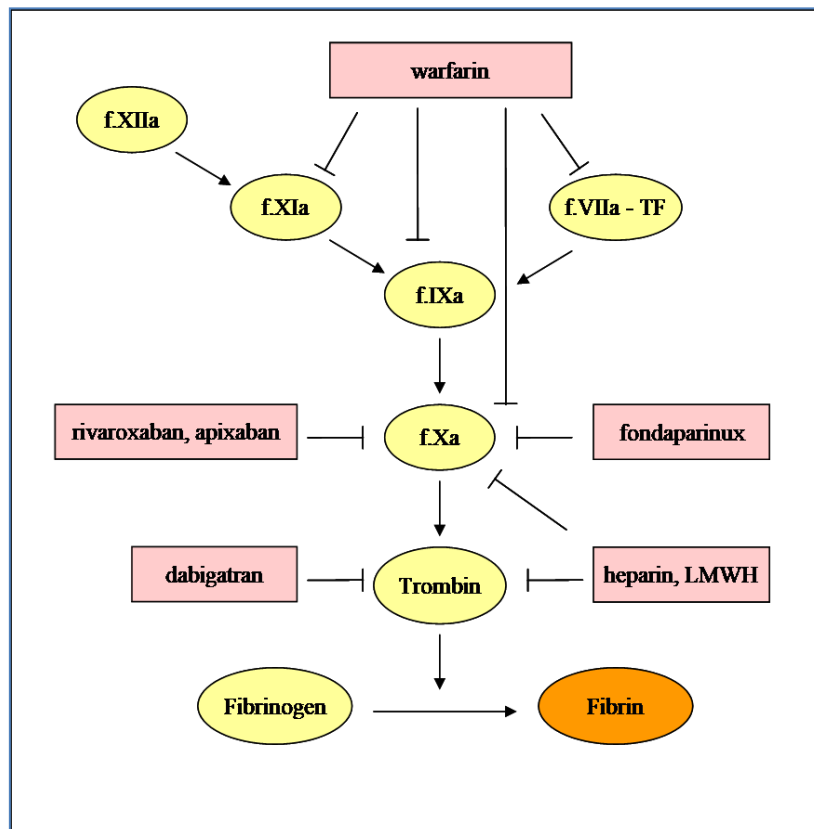
- nedávné nitrolební krvácení (mozková či míšňí léze s vysokým rizikem krvácení),
- aktivní krvácení vyžadující více než 2 TRF/24 hodin.

Relativní:

- trombocytopenie $< 50 \times 10^9/l$,
- chronické krvácení, čerstvá vředová choroba GIT,
- nedávná operace s vysokým rizikem krvácení (v posledních 3 dnech),
- riziko pádů, noncompliance,
- spinální anestezie/lumbální punkce (LMWH vysadit 12–24 hod před a opět nasadit až po 4 hod. pro riziko míšňího či epidurálního hematomu s trvalou parálýzou).

9.7 STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA VYBRANÝCH ANTIKOAGULANCIÍ

Schéma koagulační kaskády a místa účinku antikoagulačních preparátů:



Warfarin Orion 3mg a 5mg – warfarin inhibuje karboxylaci aminokyselin faktorů protrombinového komplexu (f. II, VII, IX, X) a proteinů C a S. Má poločas 20–60 hod. Do doby nastavení terapeutického rozmezí (INR 2–3) je nutné podávání současně s LMWH. Antikoagulace warfarinem je vhodná u pacientů se stabilizovaným nádorovým onemocněním, ale je zde riziko četných lékových interakcí (např. kapecitabin zvyšuje hladinu warfarinu o 57 % a INR o 91 %) a v sekundární prevenci TEN v onkologii jsou LMWH účinnější.

Heparin Léčiva 5000IU/ml – heparin je přirozeně se vyskytující směs mukopolysacharidů, jejichž aktivita je podmíněna přítomností antitrombinu III, který inhibuje faktory IIa a Xa, se kterými vytváří stabilní komplexy. Heparin jejich tvorbu asi 1 000x urychluje, nemá fibrinolytickou aktivitu. Poločas po i.v. podání je 1 hod., po s.c. asi 2 hod. Antidotem je protaminsulfát, kdy 1 mg neutralizuje 100 IU heparinu.

Clexane 2000IU (20mg)/0,2ml až 10000IU(100mg)/1ml – enoxaparin je nízkomolekulární heparin, který má vysokou anti-Xa a nízkou anti-IIa aktivitu, která je zprostředkována antitrombinem III. Má i další antitrombotické mechanismy (inhibuje f. VIIa, snižuje uvolňování vWF). Biologický poločas je 5–7 hod. U pacientů s renální insuficiencí je zvýšené riziko krvácení, proto je doporučena redukce dávky a monitorování anti-Xa aktivity. Antidotem je protamin, který je schopen neutralizovat asi 60 % antikoagulační aktivity LMWH.

Arixtra 2,5mg/0,5ml a 7,5mg/0,6ml – fondaparinux je syntetická látka, jejíž antitrombotická aktivita je výsledkem antitrombinem III zprostředkované selektivní inhibice f. Xa, kterou potencuje 300x. Neovlivňuje běžné koagulační testy, monitorace terapie se provádí pomocí anti-Xa aktivity. Poločas je 17–21 hod., je vylučován ze 70 % ledvinami v nezměněné formě, a proto by neměl být podáván u pacientů s Ckreat <0,5 ml/s. Antidotum není známo.

Nová perorální antikoagulancia (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) jsou schválena pro profylaxi a terapii TEN, ale v dosud provedených studiích byli onkologičtí pacienti zastoupeni pouze v několika procentech, a proto nejsou v onkologii dosud doporučována.

9.8 HEPARINEM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPENIE (HIT)

HIT 2. typu – vzniká asi u 1,2–2,7 % pacientů léčených heparinem obvykle mezi 5. - 10. dnem. Jedná se o imunologickou reakci, kdy se heparin a méně často LMWH váže na destičkový faktor 4 (PF4) a komplexy heparin/PF4 na povrchu destiček indukují tvorbu specifických protilátek. Tyto protilátky dále aktivují destičky, tvorbu trombinu a vedou ke konzumpční trombocytopenii a trombózám.

Diagnostika:

- pokles počtu trombocytů o 50 %,
- časová souvislost s podáním heparinu,
- trombotické komplikace (arteriální i venózní trombózy, nekrózy v místě vpichů),
- imuno hematologické testy (průkaz HIT protilátek).

Terapie:

- vysadit heparin či LMWH,
- jiná antikoagulancia – fondaparinux či přímé inhibitory trombinu, warfarin až při PLT \geq 150x10⁹/l,
- screeningová USG žil DKK.

Při terapii heparinem se doporučuje stanovit počet destiček před zahájením podání a každé 2–3 dny prvních 14 dní, dále 1x za 2 týdny.

10 VÝŽIVA U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH

Tereza Fučíková

Nutriční podpora je významnou součástí péče o onkologického pacienta. Udržení dobrého stavu výživy je důležité pro zachování výkonnostního stavu pacienta, kvality jeho života a pro možnosti aplikace onkologické terapie.

Malnutrice (podvýživa) je definována jako dlouhodobý stav výživy, který neodpovídá potřebám lidského organismu a nepokrývá jeho požadavky, a při kterém dochází k vyčerpání tělesných zásob makronutrientů i mikronutrientů. Z klinického hlediska je nejzávažnější proteinová malnutrice, při které se rozvíjí katabolismus v důsledku zánětu organismu, dochází k proteolýze zejména v kosterním svalstvu a nastává rozvoj sarkopenie. Malnutrice zhoršuje prognózu onemocnění, zvyšuje riziko toxicity protinádorové léčby, může být příčinou horších léčebných výsledků. Stupeň podvýživy ovlivňuje očekávané přežití pacientů. Výsledky nutriční intervence jsou lepší u pacientů před rozvojem manifestní malnutrice, tudíž je nutné vyhledávat nutričně rizikové pacienty a zahájit nutriční intervenci před rozvojem podvýživy.

10.1 HODNOCENÍ STAVU VÝŽIVY

Hodnocení stavu výživy a jeho monitorace v průběhu onkologické léčby je důležitou součástí práce u hospitalizovaných i ambulantních pacientů.

Jako indikátory nutričního rizika se využívají:

- **anamnestické údaje** – změna hmotnosti (ztráta $\geq 5\%$ výchozí váhy za 3 měsíce nebo $\geq 10\%$ váhy za 6 měsíců), nízký příjem stravy, nechutenství, zvracení, průjem,
- **antropometrické údaje** – BMI, obvod paže, aktuální hmotnost, šířka kožní řasy,
- **dotazník hodnocení nutričního rizika** – dotazníky pro nutriční skrining slouží k jednoduchému a včasnému odhalení nutričně rizikových pacientů nebo pacientů s rozvinutou podvýživou,
- **biochemické markery podvýživy** – celková bílkovina, albumin, prealbumin (při interpretaci sérových hladin je nutné přihlédnout ke klinickému stavu pacienta, jedná se o negativní proteiny akutní fáze),
- **nutričně riziková diagnóza** – typicky jde o nádory ORL oblasti, horní části trávicího traktu (jícen, žaludek, pankreas), generalizované nádory,
- **nutričně riziková terapie** – radioterapie na oblast polykacích cest (ORL oblast, jícen, epigastrium), konkomitantní chemoradioterapie, vysoce emetogenní chemoterapie, cytostatika vyvolávající mukositidu gastrointestinálního traktu, rozsáhlé operační výkony.

10.2 NUTRIČNÍ INTERVENCE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Vhodnou nutriční intervenci je třeba zvolit individuálně po vyhodnocení stavu výživy pacienta. Obecně platí zásada, že pokud je funkční gastrointestinální trakt, vždy volíme enterální cestu aplikace výživy, která udržuje v činnosti GIT a střevní slizniční bariéru. Při vyřazení trávicího traktu hrozí selhání střeva.

Energetická potřeba u pacientů se pohybuje v rozmezí 25–35 kcal/kg ideální tělesné hmotnosti, potřeba bílkovin činí 1–2 g/kg ideální tělesné hmotnosti s přihlédnutím ke klinickému stavu (zvýšení potřeby proteinů u akutního zánětu, u pacientů v katabolismu atd.).

Mezi možnosti nutriční intervence patří dietní doporučení, sipping, enterální sondová výživa a parenterální výživa, dále lze využít aplikace některých farmak podporujících chuť k jídlu. Důležitou roli hraje dobře nastavená podpůrná léčba v průběhu nádorové terapie.

Dietní doporučení

Pacienta se snažíme individuálně edukovat o vhodné dietě. Mezi obecné zásady patří doporučení konzumace potravin bohatých na energii a bílkoviny, jídlo konzumovat po menších porcích, vynechat intenzivní chuťové a čichové vjemy. Lze využít nutričního terapeuta, který provádí nutriční anamnézu, antropometrická měření, stanoví nutriční potřebu pacienta a vypracuje nutriční plán, edukuje pacienta.

Sipping

Sipping (název odvozen z anglického *to sip – usrkávat*) zařazujeme mezi enterální výživu. Jedná se o popíjení roztoků s definovaným kompletním složením potřebných živin. Výhodou sippingu je vysoký obsah energie a bílkovin v poměrně malém objemu. Dle individuální potřeby pacienta lze zvolit z různých přípravků (diabetické, se sníženým obsahem tuků atd.). Sipping představuje doplněk ke stravě, pokud je její množství a složení nedostatečné pro zajištění adekvátní výživy. Snažíme se udržet tělesnou hmotnost pacienta a jeho výkonnostní stav. Přípravky pro sipping je možné využít i v paliativní péči a péči o terminálního pacienta.

Enterální sondová výživa

Enterální sondová výživa znamená aplikaci definovaných roztoků výživy do zažívacího traktu pomocí různých typů sond. K aplikaci enterální výživy můžeme využívat nasogastrickou nebo nasojejunální sondu, perkutánní endoskopickou gastrostomii (PEG), chirurgickou gastrostomii nebo výživovou jejunostomii. Způsob aplikace volíme individuálně dle situace, u pacientů s předpokladem dlouhodobé závislosti na enterální nutrici preferujeme PEG nebo výživovou jejunostomii, v opačných případech volíme nasogastrickou nebo nasojejunální sondu. Enterální výživa je ve srovnání s parenterální výživou bezpečnější, levnější, přirozenější. Aplikace enterální výživy je ve většině případů dobře tolerována. Zavedení PEGu je velmi často indikováno u pacientů s nádory v ORL oblasti před zahájením kurativní (chemo)radioterapie k zabránění nežádoucí ztráty hmotnosti a s tím spojených komplikací v průběhu onkologické terapie. Kontraindikace k aplikaci enterální výživy jsou náhlé příhody břišní (ileus, krvácení do GIT, peritonitida), šokové stavy, časný stav po operacích GIT a případy s těžkou poruchou resorpční plochy GIT.

Parenterální výživa

Parenterální výživa (PV) znamená aplikaci roztoků o definovaném složení živin přímo do žilního řečiště. Nejedná se o fyziologický způsob zajištění nutrice, proto s sebou přináší vyšší riziko komplikací ve srovnání s enterální výživou. Parenterální nutrici můžeme rozdělit na totální a doplňkovou. Při totální parenterální výživě je přísun živin zajištěn výhradně žilní cestou, indikací k totální PV jsou stavy dysfunkce GIT (vč. poradiační enteritidy, těžkých průjmů, malabsorpčních stavů, obstrukce GIT). Při

doplňkové parenterální výživě je přísun nutrientů zajištěn enterální i žilní cestou, doplňková PV je indikována v případě, že enterální cestou nelze pokrýt nutriční potřeby pacienta.

Před zahájením aplikace PV je nutné zajištění adekvátního žilního přístupu. Žilní přístupy k podávání PV dělíme na periferní a centrální. Periferní žilní přístup volíme v případě krátkodobé aplikace PV (zpravidla do 7 dnů) nebo na překlenovací období před zajištěním centrálního řečiště. Při delší aplikaci periferní PV je vysoké riziko vzniku flebitidy nebo tromboflebitidy. Do periferního řečiště lze aplikovat pouze přípravky pro parenterální výživu k tomu určené (nutná je nižší osmolarita roztoku). Častěji je PV aplikována cestou centrálního žilního přístupu (tzn. distální konec katetru je uložený v oblasti kavoatriální junkce). Pro centrální aplikaci PV se využívají centrální žilní kanyly netunelizované nebo tunelizované (např. Broviac katetr), PICC (*peripherally inserted central catheter*) nebo venózní porty. Tunelizace katetru podkožím snižuje riziko katetrové infekce.

Preference centrálního žilního vstupu k aplikaci PV

Netunelizovaný centrální žilní katetr	Použití v nemocnici, kratší čas – většinou do 2 týdnů
Tunelizovaný centrální žilní katetr	Použití v domácím prostředí, dlouhodobá aplikace
PICC	Použití doma i v nemocnici, většinou aplikace po několik měsíců
Venózní PORT	U pacientů s již zavedeným portem za účelem aplikace protinádorové terapie

Při podávání PV se mohou rozvinout komplikace v souvislosti se zavedeným katetrem, mezi které řadíme katetrové sepse, trombotické komplikace. Dále mohou vzniknout metabolické komplikace jako refeeding syndrom, hyperglykémie, iontový rozvrat atd. Refeeding syndrom hrozí při neopatrné nutriční intervenci při přesunu pacienta z katabolické do anabolické fáze, kdy je potřeba zvýšená dávka kalia, magnezia a fosforu, pokud nejsou tyto nutrienty dostatečně hrazeny, vzniká riziko komplikací spojených s hypokalemií, hypofosfatémií, hypomagnezií.

Přípravky PV je možné aplikovat systémem *all-in-one*, kdy jsou všechny makro a mikronutrienty obsaženy v jednom vaku (smíchají se, ale až těsně před podáním pacientovi) nebo *multi-bottle* systémy, kde jsou jednotlivé živiny uloženy samostatně.

Podpůrná léčba

U pacientů ve vysokém nutričním riziku je důležité klást důraz na podpůrnou léčbu k řešení symptomů, které mohou interferovat s příjmem potravy. Je důležitá dostatečná analgetická terapie, terapie nauzey a zvracení po aplikaci protinádorové terapie, léčba deprese, terapie průjmu a zácpy atd.

Farmakoterapie v nutriční péči

V případě nechutenství lze zkusit nasadit hormonální přípravky ke zvýšení chuti k jídlu, například megestrol acetát, kortikosteroidy. Využít lze i některá psychofarmaka.

..

SPECIÁLNÍ ONKOLOGIE

11 ZHOUBNÉ NÁDORY HLAVY A KRKU

Kateřina Lickov, Miloslav Ambruř

Nádory hlavy a krku jsou heterogenní skupinou maligních onemocnění. Do této skupiny patří všechny zhoubn nádory v oblasti hlavy a krku mimo tumorů CNS. Nádory hlavy a krku představují 6–10 % všech maligních novotvarů (dle WHO), z toho více neř 40 % se vyskytuje v dutině ústní. Nejvtř výskyt je popisován u muř s maximem kolem 60. roku věku a to v poměru 2:1 vzhledem k výskytu u řen. Incidencí 115,7 a mortalitou 9,42 nemocných na 100 000 obyvatel se esk republika řad v obou případech na 16. msto ve světových statistikách. Incidence těchto nádorů za posledních 30 let vzrostla téměř na dvojnásobek. Tento vzestup je nejvraznjř u nádorů v oblasti orofaryngu a hypofaryngu, incidence karcinomu laryngu je prakticky stacionární.

Lze sledovat i vznamn geografick rozdíly ve výskytu – obecn jsou tyto nádory astjř v Indii a v jihovchodn Asii. V Evropě je vzrůstající trend incidence popisován ve Francii, nzk výskyt naopak ve skandinávských zemích. Dlařdicobunenn karcinomy hlavy a krku jsou spojeny s vysokou morbiditou v souvislosti s primárním onemocněním a posléze i s náročnou léčbou. Jejich biologick chování je typick agresivním lokoregionlnm řřenm a vysokou tendencí k recidivám. Ptilet přžit pacientů se dlouhodob pohybuje mezi 50–60 %.

11.1 ETIOLOGIE

Etiopatogeneze není jako u vtřiny maligních nádorů přesn známa. Na jejich vzniku se v nejvtř míře podílí konzumace alkoholu, kouřn tabáku, kariesn chrup, řpatn stav vřivy i stupeň imunity.

Při nadmrn konzumaci destilátů a u kuřáků tabáku se vyskytuje tento druh maligního onemocnění mnohem častěji neř u břn populace. S nadměrnou konzumci alkoholu míře souviset i porucha osobnosti a dalř neřdouc komplikace s tímto stavem spojen, kupříkladu nedodřovn hygienických návyků, zejména pe o chrup. Kariesn chrup je pak častým zdrojem chronick infekce v dutině ústní, která zhorřuje mořnost rozmlnvat potravu a vede k podvřiv a s tím související poruře reparačních a obranných pochodů. Relativn riziko je u alkoholiků 2–6 krt vřř neř u břn populace. U silných kuřáků míře být riziko ař 20x vřř v závislosti na počtu vykouřnch cigaret. Tyto dva karcinogeny patří mezi nejrizikovjř a při spolenm působení se jejich cinek umocňuje a riziko zvyřuje ař 40ti nsobn.

Neopomenuteln je vliv virových superinfekcí, a to předevřm lidských papilomavirů (HPV). Zejména v oblasti patrov tonzily a kořene jazyka obsahuje ař 50 % nádorových buněk papilomavirovou DNA. Dosud nebylo jednoznan vysvětleno, pro je HPV infekce nejvíce rozřřena prav v těchto oblastech. Jedna z pravděpodobných teorií předpokládá, ře hlavn příčinou je přtomonst hlubokých krypt vystlaných jednovrstevným epitelem, coř vytvr ideln plochu přístupnou virov infekci a dále toto uspořádání usnadňuje prnk k bazálním vrstvám epitelu. V těchto mstech je navíc niřř mechanick obměna epitelových buněk.

HPV-pozitivn karcinomy mají vzhledem k niřř frekvenci mutace p53 lepř prognózu neř karcinomy HPV-negativn. S ohledem na tento rizikov faktor byla přpracovna i TNM klasifikace pro nádory orofaryngu HPV negativn a HPV pozitivn.

Z dalších virových infekcí je virus EB spojen se vznikem nazofaryngeálního karcinomu.

Poměrně dost světla do problematiky rizika vzniku, především vzniku recidiv zhoubných nádoru hlavy a krku přinesla molekulární biologie. Nádorové buňky v oblasti hlavy a krku mají vysokou expresi receptoru pro epiteliální růstový faktor (EGFR) – až 95 %. Tento faktor je nositelem mutovaného KRAS genu, produkující KRAS protein, který podporuje či přímo spouští buněčnou proliferaci a tím neřízený růst buněk, což způsobuje vysokou frekvenci recidiv těchto nádorů.

11.2 KLINICKÉ PŘÍZNAKY, SYMPTOMATOLOGIE

Klinický obraz u nádorů hlavy a krku je ve většině případů charakterizován nenápadnou, postupně se rozvíjející symptomatologií. Klinické příznaky odpovídají lokalitě postižení. U karcinomu nosohltanu pacient velmi často udává zhoršené dýchání nosem, někdy krvácení z nosu, zalehlo v uších, u pokročilých stadií karcinomu nosohltanu – např. při prorůstání do očníce – dochází k protruzi očního bulbu a k dvojitému vidění. U malignit dutiny ústní je velmi často prvním příznakem pocit cizího tělesa, které zabraňuje normálnímu polykání, nebo bolestivost při polykání, která může být spojena s nadměrným zápachem z úst. U nádorů hrtanu si nemocný nejčastěji všimne poruchy hlasového komfortu, chrapotu či dráždivosti ke kašli. Velmi často je však prvním příznakem zhoubného procesu v oblasti hlavy a krku nebolestivé postupně se zvětšující zduření zevně na krku.

11.3 DIAGNOSTIKA

Diagnostický algoritmus začíná podrobnou anamnézou se zaměřením na rizikové faktory. Pomocí fyzikálního vyšetření můžeme odhalit patologické změny v dutině ústní, části orofaryngu či slinných žlázách a pochopitelně i zvětšení lymfatické uzliny na krku a v oblasti nadklíčku.

Při podezření na nádorové onemocnění je doporučeno vyšetření na specializovaném ORL pracovišti. Otorinolaryngolog pak provede komplexní vyšetření, jehož součástí je epifaryngoskopie, laryngoskopie, otoskopie, palpační a ultrazvukové vyšetření lymfatických uzlin na krku. Součástí vyšetření je odběr suspektní tkáně na histologické vyšetření. Pokud histologie potvrdí klinické podezření, je nutné doplnit vyšetření počítačovou tomografií, magnetickou rezonancí či ultrasonografií k přesnému stanovení rozsahu nádorového postižení, eventuálně u karcinomu laryngu mikroskopickou laryngoskopií. Na základě těchto vyšetření stanovíme T, neboli velikost nádoru a N tj. rozsah postižení lymfatických uzlin nádorovým onemocněním. Tento postup je nevyhnutelný především ke stanovení operability daného nálezu. Operabilita lokálního nálezu je kromě rozsahu postižení toho kterého orgánu závislá i na M, čili na metastatickém postižení vzdálených orgánů a to plic a jater, do kterých nádory hlavy a krku nejčastěji metastazují.

Základním vyšetřením pro vyloučení metastatického postižení plic je sumační snímek plic, který lze doplnit CT vyšetřením. Při podezření na metastatické postižení jater je základním vyšetřením UZ jater, eventuálně doplněným počítačovou tomografií s použitím kontrastní látky.

11.4 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Až 98 % nádorů hlavy a krku jsou dlaždicobuněčné karcinomy s různým stupněm diferenciací. Zbytek případů je vyhrazen pro maligní lymfom či uzlinový syndrom u chronické leukémie a maligního

melanomu. Vzácně se v oblasti nosohltanu vyskytuje cylindrom, který byt je nádorem benigním, chová se maligně svým destruktivním růstem.

11.5 TNM KLASIFIKACE

Diagnóza musí být především histologicky ověřena.

T – hodnotí se při komplexním ORL vyšetření, dále na základě CT vyšetření, event. MRI s histologizací patologického procesu a je charakterizován velikostí procesu a postižením okolních anatomických struktur či orgánů.

N – definice kategorií jsou shodné pro všechny lokalizace hlavy a krku s výjimkou nosohltanu a štítné žlázy. Uzliny ve střední čáře s výjimkou štítné žlázy se považují za stejnostranné. Hodnotí se na základě klinického vyšetření, CT vyšetření a UZ vyšetření krčních uzlin.

NX – regionální uzliny nelze hodnotit,

N0 – nejsou prokázány metastázy v regionálních uzlinách,

N1 – průkaz jedné metastázy v ipsilaterální mízní uzlině velikosti do 3 cm,

N2a – průkaz jedné metastázy v ipsilaterální mízní uzlině velikosti 3–6 cm,

N2b – metastázy ve více ipsilaterálních mízních uzlinách velikosti do 6 cm,

N2c – oboustranné metastázy nebo v kontralaterální lymf. uzlině do 6 cm,

N3 – metastatické postižení uzlin větší než 6 cm.

M – definice kategorií M jsou pro všechny lokalizace hlavy a krku shodné; pokročilost onemocnění stanovujeme na základě RTG plic, SONO jater.

MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit,

M0 – není známek pro přítomnost vzdálených metastáz,

M1 – přítomnost vzdálených metastáz.

Tabulka 1 Rozdělení do stádií dle TNM klasifikace

St. 0	Tis	N0	M0
St. I	T1	N0	M0
St. II	T2	N0	M0
St. III	T3	N0	M0
St. IV	T4	N0–1	M0
	T1–3	N1	M0
	TX–4	N2–3	M0
	TX–4	NX–3	M1

Rozdělení podle anatomických oblastí

- Ret, dutina ústní (C 00, C04)
- Hltan – orofarynx, nasofarynx, hypofarynx (C10, C11, C13)
- Hrtan (C 32)
- Dutina nosní, paranazální dutiny (C 31)

- Slinné žlázy (C07, C08)
- Štítná žláza (C 73)

11.6 LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

Léčba zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku se řídí lokalizací primárního nádoru, rozsahem onemocnění histopatologickým vyšetřením a celkovým stavem pacienta. Při výběru vhodného terapeutického postupu je nutná těsná spolupráce otolaryngologa, radiačního onkologa a dalších specialistů. Velký důraz je kladen na kvalitu života pacienta; poměru mezi účinkem léčby a její toxicitou.

Chirurgie společně s radioterapií představují hlavní léčebné modalit y nádorů v oblasti hlavy a krku. Obecně platí, že radioterapie ± chemoterapie je preferovaným postupem, kdykoli pacient požaduje zachování orgánu nebo je nádor nerezekovatelný nebo není možnost operačního řešení. Pro léčbu časných T-stadií (cT1 a vybrané cT2) bez postižení lymfatických uzlin (cN0) by léčba měla být monomodální (radioterapie či operační výkon), zatímco u lokálně pokročilého onemocnění (cT3-cT4 nebo jakéhokoli T, cN +) je léčba multimodální (operační výkon s následnou radioterapií ± chemoterapií). Bylo prokázáno, že konkomitantní chemoterapie (na bázi platiny) zvyšuje celkové přežití ve stádiu III a IV nádorového onemocnění. Indukční a adjuvantní chemoterapie je méně účinná než konkomitantní. Další alternativou konkomitantní léčby je kombinace s cetuximabem, inhibíto rem receptoru epidermálního růstového faktoru. Po primární radioterapii či konkomitantní radiochemoterapii je chirurgické řešení obvykle vyhrazeno pro eventuální persistenci lokoregionální nemoci. Indikace adjuvantní léčby po chirurgickém výkonu se řídí dle rozsahu a lokalizace nádoru, postižení lymfatických uzlin a rizikových faktorů. Léčba nádorů v této oblasti je multidisciplinární a každé rozhodnutí je projednáno v rámci speciálního týmu.

11.6.1 Jednotlivé léčebné modalit y

Radioterapie

- **Kurativní**

Kurativní radioterapie se provádí u nemocných s malým rozsahem onemocnění (T1, T2), kdy radioterapie je ekvivalentem chirurgické léčby ve smyslu dlouhodobého přežití. Navíc je metodou orgán zachovávající. Dále je radioterapie metodou volby u nemocných odmítajících chirurgický výkon, nebo u kterých je operační řešení pro komorbidity kontraindikované. Dávka dosahuje hodnoty 70 Gy v 7 týdnech.

- **Konkomitantní radiochemoterapie**

Konkomitantní radiochemoterapii je možné zvážit u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku (T3, 4 N+). Cílem kombinované terapie je dosáhnout dlouhodobé lokální kontroly. Kombinovaná léčba je obvykle efektivnější než použití jednotlivých léčebných modalit samostatně, ale zvyšuje míru akutních vedlejších projevů léčby (mukositida a hematologické komplikace). Tyto komplikace mohou znamenat neplánované a nežádoucí přerušení radioterapie.

Epiteliální nádory mají až 95 % pozitivitu EGFR. Proto lze efekt záření potencovat i biologickými preparáty.

▪ **Pooperační (adjuvantní)**

Pooperační radioterapie je indikována v případě těsných nebo nejistých okrajů (0,3 mm), extrakapsulárního šíření u uzlinového postižení, uzlinového postižení, u stádia pT3, pT4, pokud je přítomna angioinvaze, lymfangioinvaze, perineurální šíření. Efektivita pooperační radioterapie je významná a zvyšuje dvouleté přežití až o 30 %. Fyzikální hodnota aplikované dávky je 60–66 Gy v 6–7 týdnech.

▪ **Předoperační (neoadjuvantní)**

Cílem neoadjuvantní radioterapie je redukovat nádorovou masu a umožnit radikální chirurgické odstranění tumoru, event. provedení debulking zákroku. Cílovým objemem je zpravidla primární tumor a regionální lymfatické uzliny. Neužívá se rutinně, neboť zhoršuje proces hojení, zvyšuje krvácivost tkání při operaci a pooperační fibrózu podkoží.

▪ **Paliativní**

Indikace paliativního ozáření je individuální podle rozsahu onemocnění a stavu nemocného. Cílem paliativní radioterapie je zmírnění potíží pacienta, např. bolesti či krvácení. Paliativní radioterapie je krátká, nemusíme brát zřetel na pozdní toxicitu léčby a jedinou naší snahou je zmírnit nežádoucí projevy nádorového onemocnění a tím zlepšit kvalitu života nemocného. Používáme vyšší denní dávku záření 3–4 Gy, kupř. 10–12 frakcí à 3 Gy 5x týdně.

Frakcionace a dávka záření

Standardní frakcionace je 5x týdně a hodnota aplikované dávky činí 1,8–2,2 Gy

Technika a plánování radioterapie

Pacient při ozařování nádorů hlavy a krku leží na zádech v supinační poloze. Fixace ramen a hlavy je zajištěna termoplastickou maskou zhotovenou individuálně pro každého pacienta, tak aby ramena byla tlačena kaudálně. Masky je upevněna ke speciálně podložce, čímž je zajištěna téměř stoprocentní reprodukovatelnost polohy.

Chemoterapie

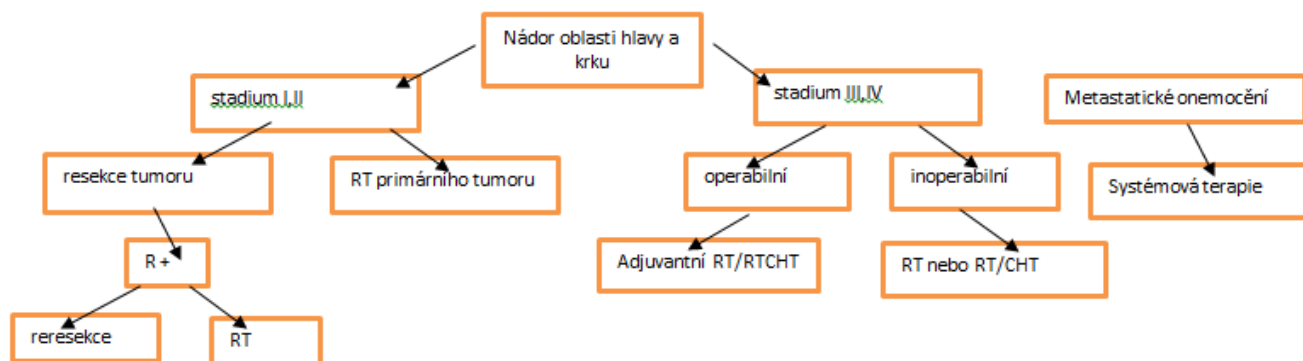
Chemoterapie se u této skupiny nádorů užívá v zásadě ve dvou základních indikacích. Za prvé jako samostatná paliativní léčba metastatického onemocnění a za druhé jako léčba lokálně pokročilých nádorů v kombinaci s radioterapií. Základem léčby jsou platinové deriváty (především cisplatina), dále 5-fluorouracil.

Biologická léčba

Biologickou léčbu využíváme u metastatického onemocnění a dále u lokálně pokročilých nádorů v konkomitanci s radioterapií. V obou případech byla prokázána velmi dobrá efektivita.

Biologická léčba spočívá v terapii látkami cílenými proti strukturám specifickým pro nádorovou tkáň. Epidermoidní karcinomy v oblasti hlavy a krku potřebují pro svůj růst epidermální růstový faktor (EGF) a jsou proto typické vysokou expresí jeho receptoru (EGFR). Monoklonální protilátka anti-EGFR (cetuximab) je schopna specificky blokovat EGFR a zabránit nádorové proliferaci.

Obr. 1 Přehled terapie nádorů v oblasti hlavy a krku



11.6.2 Léčebné modalitty dle jednotlivých lokalit

Nádory dutiny ústní

Rozdělení podle anatomických oblastí

- Zhoubný novotvar rtu,
- Zhoubný novotvar kořene jazyka,
- Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí jazyka,
- Zhoubný novotvar dásně,
- Zhoubný novotvar ústní spodiny,
- Zhoubný novotvar patra,
- Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst.

Nádory v oblasti dutiny ústní mají tendenci k lokálně destruktivnímu růstu. Šíří se především ipsilaterálně, málokdy překračují střední čáru. Do lymfatických uzlin metastazují relativně pozdě a většinou rovněž ipsilaterálně. Časná stadia se léčí operačně lokální excizí; alternativně je možné užít brachyradioterapii, protože dutina ústní je dobře přístupná intersticiální aplikaci jehel či plastových vodičů. Lokálně pokročilá operabilní stádia léčíme resekci tumoru a blokovou disekcí krčních lymfatických uzlin. V případě nálezu postižení uzlin v histologickém preparátu nebo u pozitivního okraje resekce je indikována pooperační radioterapie. Alternativou operace u lokálně pokročilých nádorů je kurativní radioterapie. Můžeme užít buď alternativní frakcionační režimy, nebo konkomitantní radiochemoterapii, případně radioterapii s cetuximabem.

Před zahájením radioterapie oblasti dutiny ústní je vždy nutná sanace chrupu.

Nádory hrtanu

Rozdělení podle anatomických oblastí

- supraglottis
 - suprahoidní epiglottis
 - aryepiglotická řasa
 - arytenoidní oblast
 - infrahyoidní epiglottis

- ventrikulární řasy (nepravé vazy hlasové) – sinus Morgagni
- glottis
 - vazy hlasové
 - přední komisura
 - zadní komisura
- subglottis

U stádií I a II supraglotické a glotické oblasti je 5-leté přežití až 95 %, u subglotického karcinomu je pouhých 40 %. Souvisí to jak s rozsahem lymfatické drenáže daných anatomických oblastí, tak s histologickým typem zhoubného nádoru a v neposlední míře i dostupností nálezu základním vyšetřením. V oblasti supraglotické a glotické se vyskytují převážně dobře diferencované dlaždicobuněčné karcinomy, v oblasti subglotické jde o méně diferencované formy, které se chovají spíše jako nádory vycházející z epitelu dýchacích cest, které jsou značně radiorezistentní.

Lymfatické zásobení jednotlivých oblastí hrtanu:

- Glotická oblast má velmi špatné lymfatické zásobení. Lymfogenní šíření je v do supra- nebo subglottis. U nádoru omezených na hlasivky je v době diagnózy incidence postižení uzlin 0 %, u T2 1,7 %, na 20–30 % se zvyšuje u stádia T3 a T4.
- Subglottis: šíří se přes krikotyroidní membránu do pre- a paratracheálních krčních uzlin v horním mediastinu a do dolních hlubokých krčních uzlin.
- Supraglottis: v době diagnózy jsou pozitivní ipsilaterální uzliny v 55 %, v 16 % bilaterální krční uzliny.

Strategie léčby je závislá na celé řadě faktorů. Kromě předpokládaného lokálního efektu léčby jsou to: např. uchování hlasu, způsobilost k operačnímu výkonu, tj. celkový stav nemocného. Velmi důležitý je předpoklad dobré spolupráce pacienta při dalším sledování.

U nádorů supraglottis rozsahu T2 může být metodou volby parciální laryngektomie nebo radikální radioterapie. U pokročilejších nálezů, T3, T4 volíme totální laryngektomii s disekcí uzlin a adjuvantní radioterapii. Pooperační radioterapie je indikována při pozitivních resekcích okrajích nebo invazi do měkkých tkání krku, chrupavky štítné, dále při šíření tumoru do oblasti subglottis a při metastatickém postižení lymfatických uzlin.

Nádory hltanu

- Zhoubný novotvar ústní části hltanu – orofaryngu,
- Zhoubný novotvar nosohltanu (nazofaryngu),
- Zhoubný novotvar hypofaryngu.

Nádory orofaryngu

Rozdělení podle anatomických oblastí

- kořen jazyka,
- spodní plocha měkkého patra,
- uvula,
- tonzily,
- fossa tonsilaris a tonzilární oblouky.

Regionální lymfatické uzliny

- subdigastrické, horní krční (nejčastěji jugulodigastrická uzlina), parafaryngeální, střední, zadní krční, submaxilární,
- nejvyšší incidenci postižení lymfatických uzlin (až 60–70 %) mají tumory fossy tonsilaris; do zadních krčních uzlin metastazují nejvíce nádory měkkého patra.

Léčebná strategie

U lokalizovaného onemocnění je metodou volby chirurgie nebo radioterapie. U vyšších stádií onemocnění kombinace obou modalit zvyšuje lokální kontrolu onemocnění. Individuálně je lze kombinovat i s neoadjuvantní chemoterapií.

Ozáření regionálních lymfatických uzlin je indikováno vždy, při průkazu postižení regionálních uzlin.

Nádory hypofaryngu

V době diagnózy onemocnění má více než 80 % pacientů hmatné krční uzliny.

Léčebná strategie

Strategie léčby závisí na lokalizaci tumoru, jeho resekabilitě a radikalitě výkonu. U operabilních tumorů T3, 4 je vhodnější chirurgický výkon s následnou radioterapií. V případě inoperability je možné uvážit aplikaci konkomitantní chemoterapie a radioterapie. V případě pozitivních uzlin ozařujeme oboustranné krční uzliny, nadklíčkové uzliny.

Nádory nosohltanu

Rozdělení podle anatomických oblastí:

- strop a zadní stěna (od rozhraní tvrdého a měkkého patra k bazi lebni),
- boční stěna (fossa Rosenmülleri),
- spodní stěna (zadní plocha měkkého patra).

V oblasti nosohltanu se mohou vyskytovat spinocelulární karcinomy, anaplastické karcinomy – lymfoepiteliomy (nejedná se o lymfom), adenoidní karcinomy, non-Hodgkinské lymfomy, vzácně sarkomy.

Regionální lymfatické uzliny

Lymfatická síť je velmi bohatá, lymfatické zásobení přechází přes střední čáru (uzliny retrofaryngeální, submastoideální, vnitřní jugulární). U pokročilejších onemocnění dochází později i k infiltraci předního a zadního krčního uzlinového řetězce a nadklíčkových uzlin. V době stanovení diagnózy až u 80 % pacientů jsou hmatné zvětšené uzliny.

Léčebná strategie

Vzhledem k anatomické lokalizaci, bohatému lymfatickému zásobení, vysoké radio a chemosenzitivitě je preferovanou metodou radiochemoterapie. Chirurgická resekce s dostatečným lemem je v této lokalitě téměř vyloučena.

Nádory vedlejších dutin nosních

Nádory těchto oblastí bývají diagnostikovány většinou v lokálně pokročilém stadiu, lymfogenní metastazování je však přítomno jen v 15 % případů. Převážná většina nádorů v této oblasti patří mezi spinocelulární karcinomy, objevují se zde i karcinomy z malých slinných žláz, melanomy a v oblasti dutiny nosní vzácně estesioneurolblastom. Léčba je obvykle kombinovaná – chirurgický zákrok s pooperačním ozářením.

Nádory slinných žláz

Maligní procesy ve slinných žlázách tvoří necelé 4 % nádorů hlavy a krku.

Histologie

- *Low grade:*
 - histologie mukoepidermoidní low grade
 - karcinom z acinárních buněk
- *High grade:*
 - mukoepidermoidní high-grade
 - smíšený (pleiomorfni adenom)
 - adenoidně cystický (tendence k perineurální invazi)
 - adenokarcinom
 - spinocelulární
 - nediferencovaný

Léčebná strategie

Chirurgie

Po nezbytné histologické verifikaci tumorózního procesu je plně indikován chirurgický výkon. U zhoubného procesu s vysokým stupněm malignity je nezbytná i radikální direkce krčních uzlin.

Adjuvantní radioterapie je indikována:

- v případě makro- nebo mikroskopického reziduálního onemocnění - u recidivujícího onemocnění,
- u high-grade onemocnění,
- v případě pozitivních krčních uzlin.

Paliativní radioterapie je indikována individuálně u pokročilých, recidivujících, inoperabilních tumorů, u pacientů ve špatném celkovém stavu.

Nádory štítné žlázy

Incidence tohoto onemocnění není vysoká, činí 0,8 % všech zhoubných nádorů a vyskytuje se ve 4 případech na 10 000 obyvatel. Histopatologicky se nádory štítné žlázy obecně dělí na nádory vzniklé maligní transformací folikulárních buněk (papilární, folikulární, karcinom oxyfilní, nebo smíšené formy) a na nádory odvozené od parafolikulárních buněk (medulární), které tvoří 5–10 % z celkového počtu malignit štítné žlázy. Pravděpodobně dediferenciací obou základních typů nádorů vznikají agresivní anaplastické karcinomy.

Základem léčby karcinomů štítné žlázy je parciální či totální thyreoidektomie. Podle povahy nádoru následuje adjuvantní nebo kurativní léčba radiojódem (papilární, folikulární karcinom, karcinom z jasných bb.) na specializovaných oddělení nukleární medicíny. U anaplastického karcinomu, event. u jód neakumulujících nádorů, lze v léčebné strategii zvážit podání chemoterapie.

Strategie léčby zářením

- **Kurativní radioterapie** je indikována při inoperabilitě či kontraindikaci chirurgického výkonu u nádorů nevyčítávajících radiojód.
- **Adjuvantní radioterapie** je indikována u dobře diferencovaných tumorů s nedostatečnou či žádnou akumulací radioaktivního jódu či v případě, že nádor infiltroval okolní pojivovou tkáň, dále při metastatickém postižení spádových lymfatických uzlin, či přítomnosti rezidua tumoru v operačním poli. Pooperační radioterapie je v každém případě indikována u anaplastického karcinomu štítné žlázy a medulárního karcinomu.
- **Konkomitantní radiochemoterapie** je zvažována vzácně. U anaplastických karcinomů je možné zevní ozáření potencovat chemoterapií.
- **Paliativní radioterapie** je indikována individuálně podle lokálního nálezu a celkového stavu nemocného.

Pozn.: Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny krční a horní mediastinální (prelaryngeální, střední a dolní jugulární, event. i horní, nadklíčkové, pre- a paratracheální, horní mediastinální).

Metastázy karcinomu na krku, primární ložisko nenalezeno

Metastatické cervikální uzliny neznámého primárního původu představují velmi heterogenní entitu. Nejčastější histologický typ je karcinom, dále adenokarcinom a nediferencovaný karcinom. Základním vyšetřením je endoskopické vyšetření ORL oblasti, CT oblasti hlavy a krku s kontrastem. Není-li primární tumor nalezen, je provedeno endoskopické vyšetření v anestézii, kdy je prováděn odběr biopsií z jednotlivých ORL lokalit – nazofarynx, stejnostranná tonsilektomie, kořen jazyka, piriformní sinus. Při negativě těchto vyšetření následuje bronchoskopie a esofagoskopie a PET/CT.

Není-li ani po výše uvedených vyšetřeních nalezena primární nádorová lokalizace, je zahájen léčebný program (50–80 % primárních nádorů se nachází v oblasti orofaryngu).

12 NÁDORY PRSU

Milan Brychta

Karcinom mléčné žlázy (prsu) je nejčastější maligní nádorové onemocnění u žen, nevyhýbá se ale ani mužské populaci. Je charakterizován vysokou variabilitou jednotlivých typů. Zejména jeho léčba je ovlivňována mnoha faktory, které umožňují výběr z řady léčebných postupů. Na jeho léčbě se podílí řada odborníků z různých medicínských oblastí. Díky včasnější diagnostice a moderním léčebným postupům, na rozdíl od zvyšující se incidence, mortalita onemocnění mírně, ale vytrvale klesá.

12.1 EPIDEMIOLOGIE

S výjimkou kožních nádorů je karcinom mléčné žlázy nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním žen v České republice. V roce 2015 bylo zjištěno 7 102 nových případů (132,4 případů na 100 000 žen), a zemřelo 1 609 žen. Míra incidence i mortality je proti roku 2016 stabilizovaná. Karcinom mléčné žlázy u mužů je onemocněním podstatně méně frekventním, incidence je zhruba o dva řády nižší než u žen a pohybuje se zhruba 1 případ na 100 000 mužů.

12.2 ETIOLOGIE

Přesný mechanismus vzniku primárního ZN prsu není znám. Nejčastějším ZN prsu je karcinom, na jehož vzniku se nejvýrazněji podílejí hormonální a genetické faktory.

Známe rizikové ale i protektivní faktory ovlivňující incidenci onemocnění.

Rizikové faktory lze rozdělit na:

1. Hormonální – časný nástup menarche před 12 rokem a pozdní menopauza, zhruba po 50 roce věku, nulliparita, věk v době prvního porodu – s rostoucím věkem v době prvního porodu roste incidence a delší užívání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie.
2. Předchozí výskyt karcinomu prsu u ženy nebo u ženských příbuzných prvního stupně, kdy výskyt u jedné ženy zvyšuje riziko dvojnásobně a u dvou žen trojnásobně. Výskyt ZN v jednom prsu zvyšuje riziko vzniku ZN v druhém prsu 5ti násobně ve srovnání s normální populací.
3. Životní styl s negativním vlivem konzumace alkoholu, kouřením a obezitou (na karcinogenezi se podílí vyšší přeměna adrostendionu v estrogen v tukové tkáni za přispění přirozených aromatáz). Negativně se projevuje i expozice radioterapií před 45 rokem života.
4. Dědičnými dispozicemi jsou zejména prokázané mutace genů BRCA1 a BRCA2, sledují se i mutace genů u ataxia teleangiectasia-ATM, genu asociovaných s transformací 53-TP53, kinázou kontrolního bodu 2-CHEK2, homolog fosfatázy a tensiominu-PTEN, kadherin 1-CDH1 a partner a lokalizátor BRCA2 –BRCA2/PALB2.

Protektivními faktory jsou zejména kojení – každých 12 měsíců kojení snižuje riziko o 4,3 % a fyzická aktivita. Nejasná je role fytoestrogenů, zde se protektivní účinek prokázal u asijské populace, zatímco u západní populace nevedl ke změně rizika.

12.3 SYMPTOMATOLOGIE

Klinické příznaky lokální

Hmatná rezistence v prsu je přítomna asi u 60 % pacientek. Bolesti, tlak, pocit napětí v prsu udává asi 20 % pacientek. Specifický je obraz pomerančové kůry (peau d'orange) s typickými vkleslinkami. Zvláštní jednotku tvoří tzv. inflamatorní karcinom (erysypeloidní, zánětlivý karcinom) vyjádřený zarudnutím kůže, kdy jeho podkladem je infiltrace kožních lymfatických cév maligními buňkami a tento nálezný (TNM–T4d) je kontraindikací k chirurgickému výkonu. Pozorovat můžeme vtažení bradavky nebo patologickou sekreci z prsu.

Klinické příznaky lokoregionální

Při posuzování lokoregionálních projevů nemoci je důležité znát specifika lymfatické drenáže prsu. Mízní pleteně začínají od dvarce a odtok lymfy je realizován několika hlavními směry. Přibližně 75–95 % lymfy odtéká cestou lymfatických uzlin (LU) axily (cca 50 uzlin) a dále do nadklíčkových uzlin a 5–25 % do parasternálních uzlin. Další drenáž lymfy jde do oblasti podklíčku. Existují spojky do uzlin mezihrudí, uzlin jater, do mezižeberních uzlin a spojky do druhostranného prsu. Axilární lymfatické uzliny jsou z praktického hlediska děleny na 3 etáže v kraniokaudálním pořadí III. (vrchol axily s nervově cévními svazky v okolí), II. (střední část axilárního tukového tělesa), I. (dolní část axily). Zvětšení lymfatických uzlin se může týkat různého počtu LU a může být různého stupně. Typická nádorově infiltrovaná LU je tuhé až tvrdé konzistence. Lokoregionálním pokročilým příznakem je spojení několika uzlin ve zvětšené tuhé uzlinové pakety.

Klinické příznaky pokročilé choroby

Znakem pokročilosti onemocnění ZN je zjištění metastatické choroby do jiných orgánových systémů, např. do kostí ve 20–60 %, plic v 15–25 %, jater v 5–15 %, mozku v 5–10 %. K lokoregionálnímu metastazování dochází ve 20–40 %, kdy v jizvách po operaci či okolí se vyskytují satelitní podkožní noduly – označované jako metastatické lentikuly.

Příznaky vzdálené diseminace jsou odvozeny od místa postižení, nejčastějšími příznaky jsou bolest určité oblasti (při postižení skeletu či jater), dušnost či kašel (při postižení plic), neurologické příznaky (například závratě, bolesti hlavy, poruchy zraku při postižení mozku).

12.4 DIAGNOSTIKA

Stanovení správné diagnózy je základem k úspěšné léčbě. Diagnostika v sobě zahrnuje posouzení lokálního rozsahu onemocnění, zhodnocení případných vzdálených projevů nemoci pomocí stagingových vyšetření, které spolu s histopatologickým vyšetřením umožní klasifikaci rozsahu onemocnění.

Anamnestické údaje

Základem je odebrání rodinné anamnézy, které může ukazovat na možnou familiární zátěž. Gynekologické údaje, např. časná menarché, pozdní menopauza, vyšší věk prvního porodu. Kojení se uvádí jako protektivní faktor. Zjištění farmakologické anamnézy je důležité např. pro možné souvislosti s užíváním kontraceptiv starší generace.

Fyzikální klinické vyšetření

Inspekce – při hodnocení prsu pohledem (v sedě, v stoje, v předklonu) sledujeme odlišnosti konfigurace prsů, tvaru a velikosti, známky kožního tahu z podkoží.

Palpace – při vyšetření hmatem vždy posuzujeme obě strany párového orgánu. Palpace prsů se zpravidla provádí metodou cirkulární nebo meandrovitou. Pohmatem rovněž vyšetřujeme oblasti obou axil, nadklíčků a krku.

Přístrojová vyšetření

Standardně je u obou prsů prováděna rentgenová diagnostická mamografie ve dvou projekcích. V typickém případě vidíme zobrazení ložiskové **cípaté léze (spikuly)** nebo obraz **shluků mikrokalciﬁkací**. Pozorovat můžeme ztluštění kožního krytu nad povrchově uloženou lézí nebo ložisko solidní denzní tkáně.

Ultrasonografie (UZ) prsů je rutinní doplňující diagnostické vyšetření k rtg. mamografii a je samozřejmostí při odebírání bioptického materiálu.

Duktografie s retrográdní instilací kontrastu může ukázat na stopy v náplni kontrastní látky v průběhu mléčných vývodů, používáme ji při patologické sekreci z oblasti prsní bradavky.

Základní stagingová vyšetření

- RTG plic, ultrasonografie jater, scintigrafie skeletu,
- CT vyšetření – fakultativní diagnostické vyšetření,
- Magnetická rezonance se provádí k detekci malých lézí, u těžkých dysplázií a při hodnocení suspektních recidiv, MR prsů je vhodná také u lobulárního karcinomu.

Vyšetření laboratorní

KO, biochemický rozbor séra, vyšetření nádorových markerů: CEA (karcinoembryonální antigen), Ca 15-3.

Vyšetření biologického materiálu

Cytologická verifikace je prováděna např. při patologické sekreci z bradavky otiskem sekretu na sklíčko s následným mikroskopickým vyšetřením.

Základním vyšetřením a nepodkročitelnou podmínkou stanovení diagnózy karcinomu prsu je histologická verifikace. Cílem je získání dostatečného množství materiálu k histopatologickému vyšetření, k imunohistochemickému (IHC) vyšetření a k molekulárně biologickému vyšetření. Odběr materiálu se provádí z punkční biopsie suspektního ložiska v prsu a nebo suspektně postižené regionální uzliny za kontroly pod UZ, CT nebo MR přístrojem (corecut biopsie) nebo provedením stereobiopické punkce. Rovněž je možno využít chirurgické lokální exstirpace materiálu z ložiska nebo peroperační získání materiálu.

Tzv. **vyšetření sentinelové lymfatické uzliny** je miniinvazivní chirurgický výkon, při kterém se získá nejbližší spádová lymfatická uzlina z blízkosti nádoru. Provádí se biopicky v rámci stanovení diagnózy onemocnění, jinak je rutinní součástí chirurgické léčby karcinomu prsu (exstirpace

sentinelové uzliny). Pokud při histologickém vyšetření je tato uzlina bez infiltrace nádorovými buňkami, nemusí být pacientka následně zatěžována rozsáhlejším výkonem v oblasti axily (exenterace). Detekce sentinelové lymfatické uzliny se provádí pomocí radiofarmaka Tc 99m nebo zabarvením pomocnou kontrastní látkou Patentblau, které se instilují peritumorálně nebo intratumorálně.

Znalost histologického typu ZN a podle rozsahu nádorového šíření zařazení pomocí klasifikace do příslušného stádia je základem pro adekvátní léčbu. V naší zemi je nejběžněji používána TNM mezinárodní klasifikace ZN.

12.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V diferenciálně diagnostickém rozhodování je nutno posuzovat jednak lokální příznaky, ale také vzdálené nálezy. **Ze všech hmatných lézí prsu tvoří v 80 % benigní rezistence, což často vede k podcenění nálezu.** Nejčastěji se jedná o adenom, prosté cystické změny, absces, lipom, epitelové hyperplasie, cystickou mastopatii, fibroadenomy, duktální papilomy, sklerozující adenózu. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat zarudnutí prsu a ihned léčit příznaky případného zánětu – mastitidy a vyloučit inflamatorní variantu karcinomu.

V běžné populaci je průměrná doba, která uplyne od zjištění neurčité rezistence prsu do zahájení léčby nádoru, uváděna v trvání 5 měsíců. Na druhé straně je nutno také vidět radiační zátěž pacientek spojenou s opakovaným mamografickým vyšetřováním pro nespecifické nálezy. Povinností je však vyšetření každé suspektní léze prsu rtg mamografií a při nejistotě provést verifikaci pomocí biopsie.

Při zduření lymfatických uzlin je nutno pomýšlet na projevy maligního lymfomu, kdy palpační nález spíše připomíná zánětlivou uzlinu měkké konzistence. Nespecifická lymfadenopatie v oblasti krku a prsu může být rovněž infekčního původu. Pozorujeme-li jako první příznak otok celé horní končetiny přecházející na hrudník a není-li přítomná lymfadenopatie, je nutno pomýšlet na syndrom horní duté žíly při pokročilém plicním tumoru.

12.6 PATOLOGIE

Mléčná žláza pochází z ektodermu a je derivátem potní žlázy. Normální dospělá mléčná žláza se skládá z epitelových a stromálních elementů. Epiteliální složku tvoří dukty (mlékovody) s přechodnou funkcí kojení. Stromální složka se skládá z tukové a fibrózní pojivové tkáně.

Vývojově založená embryonální mléčná lišta může být podkladem vzniku primárního karcinomu mléčné žlázy u žen i mužů. Vznik karcinomu z **akcesorní žlázy** je vzhledem k její histogenetické povaze a nezralosti primárních buněk příčinou značně nepříznivého průběhu onemocnění.

Prsní žláza může být místem vzniku benigních onemocnění prsu a primárních či sekundárních maligních nádorů. Mezi nejčastější **benigní onemocnění** s rizikem transformace je řazena: epitelová hyperplasie, cystická mastopatie, fibroadenomy, duktální papilomy, sklerozující adenóza. Sekundární malignity – metastázy, které se propagují do prsní žlázy, pocházejí nejčastěji z druhostranného prsu, ze štítné žlázy, generalizace maligních lymfomů.

Nejčastějšími **primárními ZN prsu** jsou epiteliální nádory – karcinomy lokalizované téměř v 50 % do oblasti horního zevního kvadrantu prsu. Mezenchymální nádory – sarkomy jsou vzácné. Může se primárně objevit také infiltrace prsní žlázy maligním lymfomem.

Histologické dělení karcinomů

První skupinu tvoří tzv. **neinvazivní (neinfiltrující) ca in situ**. Vyskytují se v přibližně 10 % ze všech karcinomů. Jedná se o **lobulární karcinom in situ (LCIS)** nebo **duktální Ca in situ (DCIS)**. Zvláštní jednotkou DCIS je intraduktální karcinom – Pagetův karcinom bradavky, kdy infiltrace vychází z ductů a šíří se do epidermis areoly.

Druhá skupina je daleko početnější s výskytem 80–85 % karcinomů. Jedná se o **invazivní (infiltrující) karcinomy**. Nejčastější varianty činí asi v 70 % **invazivní duktální karcinomy (současná klasifikace NST)**: mucinozní, tubulární, medulární, adenoidně cystický, scirhus, komedonový karcinom, dále invazivní duktální karcinom s převážně intraduktální komponentou. **Invazivní lobulární karcinom** je zastoupen v 10 %.

Inflamatorní (erysipeloidní) karcinom je zvláštní klinicko-patologická jednotka (zvětšený zarudlý prs s nádorovou infiltrací kožních lymfatických cév). **Cystosarcoma phylloides** je zpočátku ohraničený benigní fyloidní tumor, který se vyvine v maligní variantu s rychlým růstem a zvětšováním objemu nádoru.

Histologický grading: G1 - dobře diferencovaný, G2 - středně diferencovaný, G3 - málo diferencovaný, G4 - nediferencovaný (anaplastický) nádor.

Nedílnou součástí histologického vyšetření je kromě stanovení gradingu stanovení proliferační aktivity (KI-67 nebo MiB) a imunohistochemické stanovení estrogenových (ER), progesteronových receptorů (PR) a růstového receptoru cerbB2 (HER2)

Specifickým onkologicko-patologickým pohledem na histologické členění karcinomů prsu je dělení těchto nádorů na 5 biologických subtypů (viz tabulka), ve kterých jsou zohledněny histologické prognostické a prediktivní ukazatele nádorových buněk. Jednotlivé subtypy mají různou prognózu (zhoršující se v tabulce od luminálního typu A s nejlepší prognózou až k triple negativnímu subtypu s prognózou nejhorší) a zároveň predikují výběr systémové onkologické terapie.

Tab. Biologické subtypy karcinomu mléčné žlázy

Luminální typ	charakteristika
Luminální A	ER a PR pozitivní, HER2 negativní, grade 1,2, KI67 nízké (<20 %)
Luminální B HER neg	ER pozitivní PR negativní, HER2 negativní, grade 3, KI67 vysoké (> 20 %)
Luminální B -HER pozit	ER pozitivní PR jakékoli, HER2 pozitivní, KI 67 jakékoli
HER pozitivní	ER nebo PR negativní, HER2 pozitivní
Basal like - triple negativní	ER nebo PR negativní, HER2 negativní

Za pozitivitu ER a PR považujeme 10 % a více.

12.7 TERAPIE

Terapie karcinomu mléčné žlázy je co nejvíce individualizovaná s ohledem na pacientku a její onemocnění. Obvykle kombinuje v různém pořadí lokoregionální metody (chirurgie a radioterapie) a systémové metody (chemoterapie, hormonoterapie, biologická léčba). Nedílnou součástí léčby je podpůrná terapie, která ovlivňuje symptomy a nálezy způsobené onemocněními, které případně pacientku provází a vlastní onkologickou terapií. Imunoterapie není v současné době používanou modalitou, ale teoretické předpoklady a výsledky některých studií jí staví do pozice metody se slibnou perspektivou.

Stanovení terapeutického postupu probíhá cestou multidisciplinárního týmu. Při posuzování terapie je potřeba zohlednit dva základní aspekty, které formují a modifikují návrh terapie. Prvním je pacientka, její věk, celkový stav, komorbidity, předchozí a současná terapie. Druhým je nádor, jeho rozsah (staging), histopatologický nálezy a z něj vyplývající prognostické a prediktivní faktory.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je nejstarší z léčebných modalit používaných u karcinomu mléčné žlázy. Tato léčba prošla cestou od maximalizace k minimalizaci. Od Haldsedovy operace z konce 19. století při kterém byl odstraněn celý prs a prsní sval jsme se v současnosti posunuli k tumorektomiím, při kterých je odstraněno pouze nádorové ložisko s bezpečnostním lem zdravé tkáně. Podobným vývojem prošel i chirurgický zákrok v oblasti spádových lymfatických uzlin v axile. Od disekce (exenterace) axily – odstranění všech uzlin ve všech třech etážích axily jsme minimalizovali chirurgický zákrok na odstranění správně detekované sentinelové (strážní) uzliny. Současný chirurgický standard segmentektomie (synonymem je lumpektomie či tumorektomie) s odstraněním sentinelové uzliny výrazně převažuje nad radikálnějším zákrokem – ablace (mastektomie) s exenterací axily. Tyto razantnější zákroky na prsu mají ale i v současnosti své nezpochybnitelné místo, a to zejména u erysipeloidního karcinomu, u pacientek s difusními mikrokalcifikacemi ve většině prsní žlázy, u pacientek po předchozím ozáření prsu, u pacientek s nepříznivým poměrem velikosti tumoru a prsu a u pacientek s BRCA pozitivitou.

Další možností chirurgie jsou paliativní zákroky ortopedické, neurochirurgické, hrudní či břišní chirurgie k eradikaci většinou solitárních projevů metastatického onemocnění.

Radioterapie

Radioterapie (RT) karcinomů prsu je prováděna formou zevního vysokoenergetického ozáření (teleradioterapie) a také využívá metody brachyradioterapie. Pooperační adjuvantní ozáření výrazně snižuje počet lokálních recidiv. Cílovým objemem je prs po parciálním chirurgickém výkonu nebo hrudní stěna po radikální operaci. Při postižení lymfatických uzlin do cílového objemu rovněž zahrnujeme axilární uzliny, oblast nadklíčkových uzlin a event. parasternální lymfatické uzliny. Dávky pro adjuvantní teleradioterapii na hrudní stěnu nebo na prs po parciálním výkonu jsou doporučovány ve výši 45–50 Gy/ 1,8–2 Gy denně. Po parciálním chirurgickém výkonu navyšujeme dávku na lůžko po primárním tumoru a jizvu 9–12,6 Gy/ 1,8 Gy denně jako boost teleradioterapií nebo můžeme využít možnosti intersticiální punkturní brachyradioterapií. Při brachyradioterapii jsou zpravidla do oblasti lůžka po tumoru zavedeny plastické katétry nebo kovové jehly, kterými je potom zevnitř ozářen cílový objem.

Paliativní zevní ozáření je možné provést u pokročilých primárních nálezů nebo pro lokální ovlivnění metastáz, nejčastěji do skeletu, kdy jsou užívány nižší dávky. V některých případech difusního výskytu kostních metastáz lze využít systémové aplikace radioizotopů Stroncium Sr^{89} či Rhenium Re^{186} .

Hormonální léčba

Hormonální léčba (HT) je součástí komplexní onkologické léčby, jedná se o léčbu se systémovým účinkem. Základním předpokladem pro efektivní hormonální léčbu je **přítomnost hormonálních receptorů** (estrogenových a progesteronových) na povrchu nádorových buněk. Účinkem estrogenů přes estrogen-receptorový komplex dochází k transformaci a proliferaci nádorových buněk. Na karcinogenezi se rovněž podílí vyšší přeměna androstendionu v estron v tukové tkáni za přispění přirozených aromatáz (membránově vázané enzymy).

Hormonální léčba je při pozitivě estrogenových a progesteronových receptorů indikována jak v adjuvantní léčbě, tak v léčbě lokálně pokročilého či metastazujícího onemocnění. Základním lékem je antiestrogen **tamoxifen**, který působí kompetitivním mechanismem na receptorech buněk. Při intoleranci či selhání tamoxifenu se přechází na léčbu **inhibitory aromatáz** (inhibice steroidní syntézy enzymů – exemestan a nesteroidní inhibitory: anastrozol, letrozol).

Hormonální léčba u postmenopauzálních žen je zpravidla zahájena podáním antiestrogenu tamoxifen a po jeho selhání se přechází na inhibitory aromatáz.

Hormonální léčba u premenopauzálních žen je u velmi mladých rizikových pacientek zahájena podáváním LH-RH analog – goserelin (Zoladex) s reverzibilní ovariální ablací. U pacientek ve středním věku s nízkým rizikem je léčba zahájena podáváním tamoxifenu.

Z dalších hormonálních preparátů se užívá tzv. čistý antiestrogen fulvestrant (Faslodex) s vyšší protinádorovou účinností a s minimem nežádoucích vedlejších účinků.

Moderními postupy, které mají posílit efektivitu hormonoterapie jsou látky užívané na překonání hormonální rezistence, které jsou přiřazovány do skupiny látek biologické terapie (mTOR, CDK4/6).

Chemoterapie

Při léčbě chemoterapií (CHT) je s výhodou využíván její systémový účinek. Podávání cytostatik v účinných kombinacích je užíváno v neoadjuvantní indikaci (s cílem zmenšení primárního tumoru tzv. downstaging a umožnění radikální operace), také v adjuvantní indikaci (s cílem minimalizovat riziko časně diseminace) a rovněž v léčbě pokročilých stádií onemocnění s paliativním záměrem (s cílem brzdit rozvoj nádorové progresy). Mezi cytostatika s nejvyšším účinkem patří: doxorubicin (s kumulací dávky stoupá riziko kardiotoxicity), epirubicin, docetaxel, paclitaxel (riziko neuropatie), vinorelbin, metotrexát, kapecitabin, cyklofosfamid, fluorouracil, gemcitabin.

Nejčastěji používaná schémata:

- FAC: fluorouracil, adriamycin (doxorubicin), cyklofosfamid,
- AC: adriamycin, cyklofosfamid,
- TAC: Taxotere (docetaxel), adriamycin, cyklofosfamid,
- AC/T: adriamycin, cyklofosfamid, paclitaxel (nebo docetaxel-Taxotere),
- XENA: kapecitabin a vinorelbin.

Biologická léčba

Biologická léčba, správnější označení je terčová nebo cílená, neboť její snahou je cíleně a selektivně zasahovat určité „terče“ na nádorových buňkách a tím eliminovat jejich dělení. Zatímco před deseti lety byly preferovány u karcinomu prsu dva terče (receptor EGFR -HER2 a VEGF), nyní terčů přibýlo (mTOR, CDK 4/6, PARP, PI3K/Akt) a rozšířilo se spektrum zejména anti HER léků. Podmínkou biologické terapie anti-HER preparáty je imunohistochemické stanovení positivity HER2 receptorů. Terapeutická inhibice HER receptoru je prováděna na extracelulární části – trastuzumab nebo pertuzumab, případně v jejich kombinaci, nebo na intracelulární, tyrozin-kinázové části – lapatinib.

Další monoklonální protilátkou je bevacizumab s účinkem proti vaskulárnímu endotelovému faktoru.

Novými preparáty zasahující další terče (ovlivnění dalších signálních drah) jsou everolimus (ovlivnění mTOR dráhy), abemaciclib, ribociclib nebo palbociclib (ovlivnění CD4/6 kináz) a olaparib (inhibice proteinů PARP).

12.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Komplikace chirurgické léčby

Po radikálních chirurgických výkonech může dojít k rozvoji **lymfedému** příslušné **horní končetiny**. Opatření zmírňující lymfedém: vyvarovat se prudkých tepelných změn (sauna), vyvarovat se tlakových změn při počínajícím otoku (potápění, vysokohorská turistika, dlouhé cesty letadlem), dále na stejnostranné končetině: neměřit krevní tlak, nenosit prsteny a náramky, hodinky, neprovádět odběry krve, neaplikovat injekce, chránit končetinu před bodnutí hmyzem, nespát s končetinou pod tělem, nenosit v končetině břemena.

Komplikace radioterapie

Akutní změny při prováděné léčbě radioterapií se nejčastěji manifestují jako kožní změny I. stupně (erytém), II. st. (vlhká deskvamace), III. st. (nekrotické změny).

Pokud dojde k parciální akutní pneumonitidě je obvykle omezena na tu část plic, která přiléhá k ozařovanému cílovému objemu.

Pozdní změny po radioterapii:

Kožní změny vymezeny na ozařovaný objem – hyperpigmentace, fibróza kůže a podkoží, teleangiektázie.

Parciální plicní fibróza se může objevit v rozsahu ozařovaného objemu s typickým srpkovitým obrazem při CT vyšetření.

Pozdní změnou po radioterapii může rovněž být plexopatie cervikobrachiálního plexu. Jedná se o neuropatii s variabilním neurologickým deficitem.

Na lymfedému příslušné horní končetiny se podílí samotná choroba, chirurgická intervence a radioterapie. Otok může být různého rozsahu od intermitentního po monstrózní lymfedém s omezením kvality života nemocné.

Komplikace hormonální léčby

Hormonální léky jsou poměrně dobře tolerovány. Při podávání tamoxifenu se mohou vyvinout návaly horka, rozvinout tromboembolická příhoda převážně na dolních končetinách nebo nárůst děložní sliznice (riziko iniciace karcinomu endometria). Vzácně může dojít k trombocytopenii, leukopenii a projevům osteoporózy. Při aplikaci inhibitorů aromatáz se mohou objevit nespecifické příznaky typu: nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, flush, pocení. Zvýšené je riziko vzniku osteopenie.

Komplikace chemoterapie

Při správném monitoringu jsou akutní nežádoucí účinky chemoterapie (hematologická toxicita: leukopenie, trombocytopenie a nehematologická toxicita: nauzea, zvracení) zvládnány podpůrnou léčbou. V případě podávání kardiotoxických cytostatik (doxorubicin) může při sekvenční radioterapii dojít k sumaci nežádoucích účinků na srdce a perikard se snížením ejekční frakce. Po podání cyklofosfamidu se může rozvinout akutní pneumonitida. V souvislosti s aplikací paklitaxelu dochází k periferním neuropatiím.

12.9 DISPENZARIZACE

Poléčebné sledování je důležité z pohledu odhalení časně lokální recidivy nebo včasného zachycení rozvíjejícího se relapsu. Sledování zahrnuje anamnestické údaje v intervalu od poslední kontroly a fyzikální vyšetření lokoregionální a celkové po 4–6ti měsících po dobu 5ti let a následně 1x ročně. Mamologické vyšetření (MG + ultrazvuk) se provádí 1x ročně. Gynekologické vyšetření (palpační + ultrazvuk) při hormonoterapii tamoxifenem 2x ročně. Podle závažnosti rizika generalizace by se měla provádět vyšetření (rtg plic, ultrazvuk jater, scintigrafie skeletu) každých 12 měsíců v období nejvyššího rizika relapsu onemocnění, maximálně po dobu prvních pěti let po ukončení léčby. Vyšetřování nádorových markerů (CEA, Ca 15-3) je kontroverzní a výtěžnost jejich sledování je zpochybňována.

12.10 PROGNÓZA

Přežití onemocnění ZN prsu je predikováno následujícími prognostickými faktory: velikost nádoru, postižení axilárních uzlin (jejich počet a rozsah postižení), histopatologický nález (stupeň diferenciacie – grading), přítomnost či absence hormonálních receptorů, biologická aktivita – stav proliferace (ploidita, zastoupení buněk v S fázi).

Obecně platí, že se stoupajícím stádiem onemocnění stoupá riziko neúspěchu léčby vedoucí ke zkrácení života nemocné. V současnosti je uváděna prognóza přežití jednotlivých stádií onemocnění následující: při nálezu T1-3 bez postižení axilárních uzlin dosahuje 5ti-leté přežití zhruba 80 % pacientek. Pacientky s nálezem T2 a postižením N1 mají 5ti-leté přežití přibližně 70 %. Pacientky s nálezem N2, 3 dosahují 5ti-letého přežití zhruba 40 %. Medián přežití pacientek se vzdálenými metastázami je 24 měsíců s výjimkou delšího přežití u těch, kde je zjištěna generalizace pouze do kostí.

13 ZHOUBNÉ NÁDORY PLIC

Jan Dvořák, Tomáš Blažek

13.1 EPIDEMIOLOGIE

Zhoubné nádory (ZN) průdušnice a plic jsou závažným zdravotním a společenským problémem. V České republice v roce 2016 činila celková incidence 64 nových nemocných na 100 000, z toho u mužů 86/100 000 a žen 43/100 000 osob. V poslední době došlo k poklesu incidence u mužů, ale byl zaznamenán nepříznivý trend u žen. Mortalita u plicních nádorů je na prvním místě ze všech ZN. V roce 2016 byla mortalita u mužů 73/100 000 osob a 33/100 000 osob u žen. V době stanovení diagnózy je medián věku přibližně 70 let.

Karcinomy plic dělíme na dvě základní skupiny:

Každé skupině je společné přibližně podobné biologické chování klonu nádorových buněk a v důsledku toho má každá ze skupin specifická pravidla léčby.

První skupina tzv. **nemalobuněčných plicních karcinomů** (*Non small cell lung cancer - NSCLC*) tvoří cca 80 % nálezů. Je charakterizována nižší růstovou aktivitou a sklonem k postupnému lokoregionálnímu šíření lymfogenní cestou. Počáteční stádia NSCLC jsou primárně léčena chirurgicky a následnou chemoterapií a lokálně pokročilá stádia jsou léčena radioterapií, chemoradioterapií, popřípadě chirurgicky a chemoterapií (chemoradioterapií). Lokálně neřešitelná a generalizovaná onemocnění léčena systémově.

Druhou skupinu (cca 20 % nálezů) tvoří tzv. **malobuněčné plicní karcinomy** (*Small cell lung cancer - SCLC*). Jsou charakteristické vysokou růstovou aktivitou a sklonem k časně diseminaci hematogenní cestou. Základem léčby SCLC je podávání systémové chemoterapie a radioterapie.

Od roku 2015 platí nová **WHO klasifikace nádorů**, která dělí plicní nádory na epiteliální, mezenchymální, lymfohistiocytární a ektopické. Podrobněji v kapitole 13.6.

13.2 ETIOLOGIE

Ke vzniku a rozvoji plicních karcinomů je zapotřebí spolupůsobení celé řady faktorů (multifaktoriální teorie). Zcela jednoznačně byla prokázána příčinná souvislost mezi kouřením a vznikem plicních karcinomů. Je obecně přijímáno, že při kouření 20 cigaret denně déle jak 20 let stoupá riziko vzniku onemocnění 50x. Toto riziko mají také nekuřáci při dlouhodobých pobytech v zakouřených prostorech. Na vzniku nádorů se rovněž podílí mechanické částice v prostředí (např. prašné provozy), expozice chemickými látkami (těžké kovy – kadmium, chrom, nikl, azbest – podporuje vznik mezoteliomu, výroba formaldehydu a PVC) a ionizující záření (uranové doly – nemoc z povolání, přítomnost radonu v nevětraných prostorech). Chronická zánětlivá plicní onemocnění společně s oslabenou imunitou mohou vést k inicializaci nádorové transformace.

13.3 SYMPTOMATOLOGIE

Klinické příznaky dělíme na **lokální** (intratorakální), **pokročilé** (extratorakální a metastatické) a **paraneoplastické symptomy**.

Lokální příznaky (intratorakální)

Nejčastěji popisovaným příznakem (udává až 75 % pacientů) je **kašel**. Jeho formy se mohou projevat od suchého dráždivého kašle až po produktivní s expektorací sputa s příměsí hlenu, krve, nekrotických hmot. **Hemoptýza** je uváděna až u poloviny pacientů. Je různého stupně od příměsí nitek krve ve sputu po stavy masivní terminální hemoptýzy. Jedná se o negativní prognostický znak a jde o urgentní stav v onkologii vyžadující léčbu (medikamentózní – aplikace hemostatik a/nebo ozáření). **Dušnost** je nejčastěji projevem u pokročilých nálezů nebo při infekčních komplikacích z obstrukce dýchacích cest nebo při atelektáze na podkladě vznikajícího fluidothoraxu. K fluidothoraxu dochází při obstrukci hlavních lymfatických cest nebo při přímém postižení pleury nádorovým procesem (typické recidivující výpotky jsou příznakem mezoteliomu). Pohrudniční výpotky mohou být rovněž doprovázeny drážděním ke kašli a bolestmi. U centrálně uložených nádorů může být nádorová infiltrace podkladem **stridoru** (sípavé dýchání) ze zúžení hlavních dýchacích cest. Podkladem chrapotu bývá útlak *nn. recurentes* v mediastinálním průběhu, často na podkladě meta procesu v uzlinách. K poruchám polykání (**dysfagie**) může dojít při infiltraci či útlaku jícnu zvětšenými lymfatickými uzlinami.

Bolest na hrudi se projevuje podle lokalizace tumorózní infiltrace, nejčastěji při dráždění pleury či nervové pleteně interkostálních nervů nebo inervace *plexus brachialis*. Ze všech plicních tumorů se 5 % šíří prorůstáním do hrudní stěny. Při infiltraci v oblasti kupuly pleury může vzniknout tzv. **Pancoast syndrom** s postižením brachiálního nervově-cévního svazku a postižením prvních žebere (bolesti oblasti ramene). Jeho součástí může být při útlaku sympatických nervových pletení tzv. **Hornerův syndrom** (ptóza, mióza, enoftalmus). Rozsáhlý tumorózní proces v oblasti horního mediastina může vyvolat tzv. **syndrom horní duté žíly** s různým stupněm vyjádření. Podle charakteru útlaku můžeme pozorovat zvýšenou náplň krčních uzlin s rozšířenými kolaterálami na hrudníku, otok víček a prosáknutí spojivek, otok obličeje a krku zaujímající někdy horní polovinu těla. Jedná se rovněž o urgentní stav v onkologii vyžadující léčbu. Ta závisí na celkovém stavu pacienta, histologickém typu a prognóze onemocnění. U chemosenzitivního malobuněčného karcinomu bude preferovaný postup medikamentózní, tzn. aplikace kortikoidů a systémové CHT případně RT. Lze očekávat rychlý nástup účinku a cyto redukci neboli zmenšení nádorové masy působící kompresi duté žíly.

Naopak u rezistentních tumorů (NSCLC) je nástup efektu radioterapie či chemoterapie obvykle velmi pozvolný, což je v terapii akutní fáze onemocnění nedostačující. Proto je u pacientů v dobrém výkonostním stavu s očekávanou délkou přežití delší než 3 měsíce před zahájením onkologické léčby indikován intervenční výkon – zavedení expandibilního stentu do *vena cava superior* za účelem dekomprese a obnovení venózního návratu z oblasti povodí této vény.

Pokročilé příznaky (extratorakální a metastatické)

Při lokoregionální lymfogenní propagaci nádoru dochází nejčastěji k postižení nadklíčkových a skalenových krčních lymfatických uzlin. Při postižení obratlových těl prorůstáním se rozvíjejí

neurologické obtíže. Vzdálené metastatické projevy jsou nejčastěji do CNS, skeletu, jater, nadledvin. Metastatické postižení mozku je často provázeno bolestí hlavy, nevolností event. zvracením, změnou visu, nejistotou při chůzi a neurologickou symptomatikou. Pokud jsou jako první příznak onemocnění zjištěny vzdálené metastázy, jedná se prognosticky o velmi závažný stav s dobou přežití v řádu měsíců. Distanční metastázy jsou přítomny u 95 % malobuněčných karcinomů, u 80 % adenokarcinomů a u 50 % dlaždicobuněčných karcinomů.

Paraneoplastické symptomy

Více se manifestují u malobuněčných karcinomů. Mechanismus těchto projevů je často komplexní povahy. Mezi obecné příznaky řadíme únavu, úbytek váhy, nechutenství. Neurologické příznaky dělíme na centrální (mozková atrofie, psychická degenerace až demence, psychosociální degradace, poruchy koordinace činností, poruchy rovnováhy) a periferní s projevy neuropatie.

Projevit se mohou poruchy koagulace. Vyjádřeny mohou být kolagenózy. Myastenie – svalové slabosti dokreslující obraz celkové únavy. Endokrinní poruchy vznikají v závislosti na ektopické produkci hormonů, např. hyponatrémie a retence vody (SIADH syndrom), hyperkalcémie, polyurie, gynekomastie, Cushingův syndrom.

13.4 DIAGNOSTIKA

Diagnostický proces je zpravidla prováděn na interních a plicních odděleních.

Anamnestické údaje

Odebrání osobní a pracovní anamnézy nás může upozornit na možnou souvislost s rizikovými faktory. Z anamnestických dat získáme údaje o charakteru obtíží, jejich intenzitě a délce trvání příznaků.

Fyzikální klinické vyšetření

Při inspekci posuzujeme celkový stav pacienta, držení těla a horních končetin a konfiguraci hrudníku. Pohmatem kontrolujeme nadklíčkové a krční lymfatické uzliny. Provedeme poklep hrudníku a páteře. Hodnotíme bilaterální poslechový nálezh.

Funkční vyšetření

Funkční vyšetření pomocí spirometrie je standardně prováděno v rámci indikace před radikální operací.

Přístrojová vyšetření

Přehledný zadopřední RTG snímek hrudníku ve stoje je nejčastěji prvním vyšetřením, které je provedeno. Dokáže zobrazit těžší patologické nálezy – atelektázy, fluido-thoraxu či objemného tumoru. Pro přesnou diagnostiku je nutné použití CT hrudníku a nadledvin, které je dnes standardním stagingovým vyšetřením, nicméně v oblasti mediastinálních uzlin s nízkou senzitivitou i specificitou. K upřesnění nálezů se proto využívá **Pozitronová Emisní Tomografie (PET)**. Zejména v diagnostice solitárních lézí (odlišení benigních od maligních uzlů), dále ke zjištění rozsahu a určení stádia nemoci (postižení mediastina, upřesnění možností operačního řešení) a při plánování léčby zářením (např. k odlišení tumorózního postižení a zdravých struktur). MRI mozku je v rámci stagingu doporučováno provést u SCLC a pokročilejších NSCLC nádorů. Dále je v rámci kompletního stagingu doporučeno

doplnění USG břicha (k vyloučení jaterních mts či mts nadledvin) a scintigrafie skeletu k vyloučení skeletální diseminace.

Intervenční vyšetření

Provedení fibrobronchoskopie flexibilním bronchoskopem (popřípadě v kombinaci s endobronchiálním ultrazvukem EBUS) slouží k intrabronchiálnímu posouzení dolních dýchacích cest.

Při vyšetření se provádí odběr suspektního materiálu pro cytologickou či histologickou verifikaci (odsátí sekretu, brush – kartáčkový stěr, bioptická excize, transbronchiální punkce mediastinálních nebo hilových uzlin). Provedení bronchioloalveolární laváže slouží k cytologickému vyšetření, bakteriologickému a mikrobiologickému vyšetření.

Vyšetření videotorakoskopií nebo videomediastinoskopií jsou prováděna s cílem získání materiálu (nejčastěji lymfatické uzliny) k histologické verifikaci při nemožnosti použití méně zatěžující metody. K verifikaci periferně uložené léze v plicním parenchymu je používána transtorakální biopsie pod CT kontrolou.

Snahou je získat dostatečné množství histologického materiálu pro podrobné vyšetření typu nádoru a jeho molekulárních charakteristik, podle kterých bude zvolena optimální léčebná strategie.

Vyšetření laboratorní

Sedimentace, krevní obraz, biochemický rozbor séra.

Vyšetření nádorových markerů má pouze doplňkový význam, protože citlivost jednotlivých markerů kolísá mezi 25–70 %. Markery vyšetřované pro NSCLC: SCC (pro skvamózní karcinomy), CEA (karcinoembryonální antigen pro adenokarcinomy). Markery vyšetřované pro SCLC: NSE (neuron specifická enoláza), CEA, Calcitonin.

Vyšetření biologického materiálu

Cílem histologické verifikace plicních nádorů je správné zařazení onemocnění do skupiny karcinomů. Reprezentativní vzorek biologického materiálu k histopatologickému vyšetření získáme zpravidla při fibrobronchoskopii, z transtorakální biopsie nebo při videotorakoskopii event. videomediastinoskopii.

Nutné je stanovení histologického podtypu se získáním materiálu (případně zvážení rebiopsie) pro molekulární testování,

- A: Histologické podtypy: adenokarcinom, velkobuněčný karcinom a NSCLC bez dalšího určení – NOS.
 - Vyšetření aktivačních mutací EGFR, ALK, (zvážení ROS, BRAF) či exprese PD-L1 (viz imunoterapie)
- B: Skvamózní karcinom – Zvážení vyšetření EGFR a ROS u nekuřáků (*never smokers*)

Pokud není možno získat dostatek materiál k histopatologickému vyšetření, je ve výjimečných případech z důvodů nebezpečí z prodlení minimálním požadavkem pro zahájení onkologické léčby cytologické vyšetření.

Znalost histologického typu ZN a podle rozsahu nádorového šíření zařazení pomocí klasifikace do příslušného stádia je základem pro adekvátní léčbu. V naší zemi je nejběžněji používána TNM mezinárodní klasifikace ZN. V současné době je platná verze TNM 8 z roku 2017.

Stadia onemocnění:

Okultní karcinom	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1a
	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1B
IVB	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1C

Z praktického hlediska dělíme stádia u plicních nádorů následovně:

NSCLC:

- počáteční stádia: T1,2 N1 M0,
- lokálně pokročilá stádia: T1-4 N1-3 M0,
- velmi pokročilá stádia s generalizací: M1.

SCLC - u malobuněčného plicního karcinomu se rozlišují dvě stadia:

- **Limitované** onemocnění zahrnuje stádium I-III (jakékoliv T, jakékoliv N, M0) které může být bezpečně léčeno radioterapií v radikální dávce. Vyřazené jsou T3-4 s mnohočetnými plicními ložisky nebo tumor a uzliny příliš objemné, které neumožní eskalaci dávky k hodnotám radikální RT (60 Gy).
- **Extenzivní onemocnění** zahrnuje stádium IV a T3-4 s mnohočetnými plicními ložisky nebo tumor a uzliny příliš objemné k radikální radioterapii.

13.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika je z hlediska anatomických a funkčních souvislostí velmi náročná. Je nutno brát v úvahu prolínání lokálních, pokročilých i paraneoplastických příznaků. Při inspekci posuzujeme celkový stav pacienta (aktivitu, kachexii), chování pacienta (psychosociální pohody), držení těla a horních končetin, projevy příznaků (kašel, dýchání, chrapot) a konfiguraci hrudníku (vyklenutí nadklíčku při Pancoastově tumoru).

Pohmatem provedeme kontrolu nadklíčkových a krčních lymfatických uzlin s cílem odhalení patologické lymfadenopatie. Poklep hrudníku má být souměrný, případné pokleповé zkrácení je nejčastěji způsobeno výpotkem. Orientační poklep páteře může odhalit bolesti plynoucí z metastáz. Poslechový nález je často variabilní: oslabené až vymizelé dýchání (fluidothorax, tumorózní masa), trubicové dýchání, chrůpky, pískoty, vrzoty. Fluidothorax je často doprovázen dušností a bolestmi a na RTG snímku zpravidla není patrný typický obraz kostofrenického úhlu, který je zastřen tekutinou.

Výpotky nemusí být jen maligního původu (typicky u mezoteliomu), ale mohou být vyvolány různými nespecifickými nebo specifickými záněty (tuberkulóza). Hemoptýza je nejčastěji pozorována u chronické bronchitidy, dále u bronchogenních karcinomů, ale je třeba myslet i na kardiogenní původ. Při omezení hybnosti horní končetiny s úlevovým držením myslíme na Pancoast tumor, ale problematika může být neurologická či poúrazová. Při syndromu horní duté žíly s vyjádřenou lymfadenopatií se může jednat o projevy maligního lymfomu. Pokud zjistíme drobnou lézi v plicním parenchymu je nutno provést její histologickou verifikaci. Benigní léze absolutně převažují, ale malignitu ať již primární či sekundární (metastázu) je nutno vždy vyloučit. K upřesnění diagnostiky můžeme využít vyšetření PET u solitárních lézí (odlišení benigních od maligních), dále k ověření případné perzistence nemoci po léčbě nebo k posouzení nejasné recidivy.

13.6 PATOLOGIE

Plíce jsou párový orgán uložený v dutině hrudní krytý viscerální pleurou. Jsou součástí dýchacího ústrojí – dolní cesty dýchací. Lymfatická drenáž jde z příslušné oblasti plíce do stejnostranných hilových uzlin, dále oboustranně do uzlin paratracheálních a subkarinálních, mediastinálních a supraklavikulárních.

Histologická klasifikace plicních nádorů: (V současnosti je platná verze WHO z roku 2015)

Histologické typy a podtypy	
Epiteliální tumory	
Adenokarcinom	8140/3
Lepidický adenokarcinom	8250/3
Acinární adenokarcinom	8551/3
Papilární adenokarcinom	8260/3
Mikropapilární adenokarcinom	8265/3
Solidní adenokarcinom	8230/3
Invazivní mucinózní adenokarcinom	8253/3
Smíšený invazivní mucinózní a nemucinózní adenokarcinom	8254/3
Koloidní adenokarcinom	8480/3
Fetální adenokarcinom	8333/3
Enterický adenokarcinom	8144/3
Minimálně invazivní adenokarcinom	
Nemucinózní	8256/3
Mucinózní	8257/3
Preinvazivní léze:	
Atypická adenomatózní hyperplazie	
Adenokarcinom in situ-	8250/0
mucinozní	8250/2
nemucinózní	8253/2
Skvamocelulární karcinom	8070/3
Rohovějící skvamocelulární karcinom	8071/3
Bazaloidní skvamocelulární karcinom	8072/3
Nerohovějící skvamocelulární karcinom	8083/3
Preinvazivní léze - skvamocelulární karcinom in situ	8070/2
Neuroendokrinní karcinom	
Malobuněčný karcinom	8041/3
Kombinovaný malobuněčný karcinom	8045/3
Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3
Kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3
Karcinoidy	
Typický karcinoid	8240/3
Atypický karcinoid	8249/3
Preinvazivní léze	
Difúzní idiopatická plicní neuroendokrinní hyperplasie buněk	8040/0
Velkobuněčný karcinom	
Adenoskvamozní karcinom	
Sarkomatoidní karcinomy	
Pleomorfní karcinom	8012/3
Vřetenobuněčný karcinom	8560/3
Obrovskobuněčný karcinom	
Karcinosarkom	8022/3
Plicní blastom	
Jiné a neklasifikované karcinomy	

Histologické typy a podtypy	
Lymfoepiteliální – podobný karcinom	8082/3
NUT karcinom	8023/
Tumory typu slinných žláz	
Mukoepidermoidní karcinom	
Adenoidní cystický karcinom	8040/3
Epiteliálně-myoepiteliální karcinom	8200/3
Pleomorfni adenom	8562/3
Papilomy	
Skvamocelulární papilom	8940/0
Exotycký	8052/0
Invertový	8052/0
Glandulární papilom	8053/0
Smišený skvamozní a glandulární papilom	8260/0
Adenomy	8560/0
Mezenchymální tumory	
Lymphohistiocytární nádory	
Nádory ektopického původu	
Germinální nádory	
Teratom zralý	9080/0
Teratom nezralý	9080/1
Intrapulmonální thymom	8580/3
Melanom	8270/3
Meningeom, NOS	9530/0
Metastatické nádory	

Histologický grading

G1 - dobře diferencovaný, G2 - středně dif., G3 - málo diferencovaný, G4 - nediferencovaný (anaplastický) nádor.

13.7 TERAPIE

13.7.1 Přehled léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC)

U počátečních stadií je jedinou kurativní metodou léčby nemalobuněčného karcinomu plic chirurgický resekcni výkon. Typ chirurgického výkonu je úměrný rozsahu nálezu a stavu pacienta (lobektomie, pneumonektomie s uzlinovým stagingem tedy hilovou a mediastinální lymfadenektomií). Po radikálním chirurgickém výkonu je od stádia T2 ≥ indikovaná adjuvantní chemoterapie. Rovněž v případě postižení lymfatických uzlin ať již hilových (N1) či mediastinálních (N2). Pooperační radioterapie je indikována v případě postižení mediastinálních LU (N2). U neradikálního chirurgického výkonu ve smyslu mikroskopického (R1) či makroskopického (R2) rezidua, je primárně indikována re-resekcce, pokud není možná, je indikována pooperační radioterapie resp. chemoradioterapie (RT-CHT).

U lokálně pokročilých stadií je doporučována do N1 postižení pokus o chirurgický výkon s následnou chemoterapií (chemoradioterapií viz výše). U pacientů s N2, 3 postižením je standardním

postupem radikální chemoradioterapie. U vysoce selektovaných pacientů s non-bulky N2 postižením lze možno zahájit léčbu neo-adjuvantní chemoterapií a pokud dojde k regresi nálezu (*downstaging*) je cílem provedení radikální operace. Pokud nedojde k regresi po úvodní chemoterapii je pokračováno radikální chemoradioterapií (RT-CHT).

Radioterapie je hlavní **léčebnou metodou lokálně pokročilého onemocnění**. Je standardně prováděna zevním ozářením – teleteradioterapií. Jako radikální léčebný přístup je považována kombinace RT a konkomitantní CHT. Sekvenční podání tzn. nejprve aplikace CHT a po dokončení ozáření rezidua tumoru dosahuje horších léčebných výsledků v porovnání s konkomitantní aplikací (RT-CHT). Radikální RT v kombinaci s CHT je poměrně toxickým režimem a nelze ho aplikovat u všech pacientů s pokročilým onemocněním. V případě nízkého výkonnostního stavu a četných komorbidit je obvykle indikována samostatná radioterapie.

Speciální modalitou je tzv. SABRT (*Stereotactic Ablative Body Radio Therapy*). Jedná se o **radikální léčebnou modalitu**, dosahující podobných resp. jen nepatrně horších výsledků v porovnání s chirurgickou léčbou. V principu se jedná o techniku stereotaktické radioterapie (viz kapitola radioterapie). Aplikace radiobiologicky vysoké dávky záření v malém počtu frakcí (4–10) do přesně definovaného objemu. Tato metoda se používá v terapii lokalizovaného stádia NSCLC T1-2 N0 M0. Je vyhrazena pro úzce selektovanou skupinu pacientů, u kterých je kontraindikován chirurgický výkon. Tzn. pacienti s těžkými komorbiditami neúnosní výkonu v celkové anestezii, pacienti s nízkým výkonnostním stavem (KI 80–70 %), vyššího věku. Věk je jedním z faktorů, nicméně přesná hranice není definovaná, záleží na biologickém stáří pacientů. Technicky je tato metoda náročnější z důvodu aplikace biologicky vysoce efektivní dávky. Je proto nutné zabránit ozáření zdravých tkání. K tomu slouží techniky trackingu tumoru nebo tzv. ratingu (viz kapitola radioterapie). V případě trackingu jsou do oblasti tumoru umístěny RTG kontrastní markery (zlatá zrna), jejichž poloha a pohyb jsou kontinuálně monitorovány během ozáření. Tento postup využívá ozáření na Cyber knife. Metoda gatingu naopak využívá ozáření jen v určité fázi dechového cyklu (nádechu), kdy jsou minimalizovány pohyby tumoru související s dechovými exkurzemi. Tento postup se používá na lineárních urychlovačích.

Brachyterapie v léčbě plicních karcinomů nachází své uplatnění v paliativní indikaci. Provádí se u pacientů za účelem zprůchodnění dýchacích cest, uvolnění atelektázy za TU stenózou, zlepšení respiračního komfortu pacienta. Technicky je výkon založen na zavedení brachyterapeutického katetru za bronchoskopické kontroly intraluminálně do oblasti TU stenózy, resp. za ni. Technikou HDR afgeroladingu (viz kapitola radioterapie) je provedeno ozáření. Komplikací výkonu může být masivní krvácení z velkých cév po ozáření s terminální hemoptoe. Proto by neměla být metoda indikována u centrálně lokalizovaných TU obkružujících hlavní cévní svazky.

Alternativou brachyterapie je ošetření laserem s inzercí bronchiálního stentu.

Terapie **velmi pokročilých a generalizovaných stádií** je léčba individuální v závislosti na celkovém stavu pacienta. Paliativní radioterapie se využívá s cílem stabilizace lokálního nálezu, ke zmenšení nádorových ložisek v léčbě syndromu horní duté žíly, v léčbě algického Pancoastova tumoru, při hemoptýze, při známkách diseminace do skeletu, event. mozku apod. U paliativní

chemoterapie pečlivě zvažujeme léčbu kombinací cytostatik (platina based + taxany nebo vinka alkaloidy) nebo léčbu monoterapií (platina, gemcitabin, taxany). Při volbě zohledňujeme celkový stav pacienta, komorbiditu, stav nutrice. Pokud dojde k zúžení dýchacích cest útlakem z okolí (tumor, uzliny) lze při bronchoskopii zavést do dolních cest dýchacích stenty přechodně usnadňující dýchání.

Dávky zevního ozáření plic pro NSCLC:

- Konvenční RT s radikálním (kurativním) záměrem, 59,4–66,6 Gy/1,8 Gy
- Paliativní RT – zpravidla 30 Gy/3 Gy/10 frakcí nebo 40 Gy/2,5 Gy/16 frakcí
- SABRT (stereotaktická RT) – 60 Gy ve 4–10 fr. nebo 50 Gy v 5 frakcích

Systémová léčba NSCLC

Chemoterapie

Základem léčebných schémat jsou deriváty platiny (cisDiaminDichlorPlatnatý komplex – cDDP) nebo karboplatina (CBDCA) zejména v kombinaci s dalšími cytostatiky (etoposid, docetaxel, paclitaxel, gemcitabin, vinorelbin). Pro adenokarcinom je do kombinace vyčleněna látka pemetrexed.

Biologická (cílená) léčba je v současnosti prováděna zejména jako tzv. paliativní a udržovací („*maintenance*“) terapie u NSCLC. Terapie je cílena na mutované membránové receptory zapojené do signální transdukce. Rozlišujeme několik typů mutací – EGFR, ALK, ROS1. Podle typu mutace je zvolena cílená léčba. U histologických variant adenokarcinomu, velkobuněčného karcinomu a blíže nespecifikovaného NSCLC s pozitivní aktivační **mutací EGFR+** jsou používány preparáty gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib (tyrozinkinázové inhibitory EGFR kinázy). Tyto nádory však mohou také vykazovat **mutace ALK nebo ROS1**. V takovém případě je v léčbě preferován crizotinib, ceritinib, alectinib, ve fázi EMA schvalování brigatinib, tyrozinkinázové inhibitory ALK a MET kináz.

V případě absence mutací lze ve vybraných případech u pacientů v první linii léčby použít kombinaci chemoterapie a bevacizumabu (blokuje VEGF).

Nově se nyní v léčbě nemalobuněčných karcinomů plic začíná používat imunologická léčba cílená na receptor programované smrti (PD) nebo ligandu programované smrti (PD-L1), které hrají důležitou roli v protinádorové odpovědi resp. v aktivaci cytotoxických lymfocytů. Tyto léky tzv. checkpoint inhibitory jsou ve své podstatě protilátky anti-PD či anti-PDL1, které modifikují průběh imunitní odpovědi ve prospěch imunitního systému (lymfocytů Tc). Do této skupiny řadíme pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab. Dostupnost závisí na konkrétní situaci, aktuální registraci preparátu a event. možností úhrady. Viz podrobněji imunoterapie. Cílená léčba i imunoterapie mají na rozdíl od systémové CHT rozdílný profil nežádoucích účinnů viz níže (změny kožních adnex, palmo-plantární erytém – hand-foot syndrom, paronychia, stomatitidy, pneumonitidy, kolitidy, thyroiditidy).

13.7.2 Přehled léčby malobuněčného plicního karcinomu SCLC

Vzhledem k biologické povaze tohoto typu nádoru s výrazným metastatickým potenciálem je k léčbě nutno přistupovat jako k systémovému onemocnění.

Chirurgický zákrok je volen v daleko menší míře než u NSCLC. Dochází k němu zpravidla u malých lézí, kdy primárně není možno nález histologicky verifikovat. Plánovaný chirurgický výkon je indikován u pacientů s velmi limitovaným stádiem nemoci (T1 N0 M0).

U limitovaného stádia je standardem **kombinovaná léčba chemoterapií a radioterapií**. Konkomitantní chemoradioterapie je účinnější než sekvenční řazení jednotlivých modalit. Profylaktické ozáření mozku snižuje incidenci mozkových metastáz, zlepšuje bezpříznakové období i přežívání. Je doporučováno u pacientů v kompletní remisi či parciální remisi po ukončené chemoterapii s rozmezím dávek 25,2–30,6 Gy/1,8 Gy/fr.

Pacienti v primárně extenzivním stádiu nemoci jsou léčeni **systémovou chemoterapií**. Samostatně provedená teleradioterapie s paliativním záměrem je převážně využívána ke zmenšení nádorové masy, korekci syndromu horní duté žíly či ozáření metastáz do mozku a skeletu.

Dávky zevního ozáření plic pro SCLC:

- Konvenční RT s radikálním (kurativním záměrem), 50–60 Gy / 1,8 Gy.
- Paliativní RT – zpravidla 30 Gy / 3 Gy / 10 frakcí.

Chemoterapie SCLC

Základem léčebných schémat jsou opět deriváty platiny (cDDP/CBDCA). Standardní léčbou první linie pro limitované stadium je použití **platinového derivátu a etoposidu**. V dalších liniích lze použít stejný režim v případě delšího trvání odpovědi na 1. linii nebo topotecan, cyklofosamid, ifosfamid a další.

Léčba maligních výpotků, které se vyskytují u plicních karcinomů v 35 %, je uvedena v kapitole nádorů pohrudnice.

13.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Komplikace chirurgické léčby

Díky zlepšené diagnostické, pooperační a podpůrné léčbě se v posledních letech pooperační morbidita i mortalita výrazně snížila. Po plicních resekcích se až ve 25 % vyskytují srdeční arytmie. Nejčastější komplikací po operaci plicních nádorů je plicní atelektáza (20–30 %) s klinickými projevy dušnosti, tachykardie. Její prevence spočívá v dechové rehabilitaci a podávání léků mírnících bronchospazmy.

Komplikace radioterapie

Akutní vedlejší účinky záření jsou závislé na velikosti absorbované dávky (toleranční dávka plicní tkáň = 30 Gy) a citlivosti ozářených tkání (radiosenzitivitě). Citlivost plicního parenchymu k záření stoupá od hilu k periférii. Radiodermatitida nebývá výraznější komplikací při použití ozařovací techniky z více polí. Akutní esofagitida může být důvodem k přerušení, výjimečně ukončení léčby. Při radiačním poškození trachey a hlavních bronchů, např. po brachyradioterapii či stereotaktickém ozáření dochází k záchvatům suchého neproduktivního kašle. Akutní radiační pneumonitida je nejčastější komplikací radikální radioterapie u plicních nádorů. Manifestace obtíží je obvykle v rozmezí 1–3 měsíců (medián 6 týdnů) po léčbě záření a závisí na velikosti celkové dávky, frakcionaci a

velikosti objemu ozářené plicní tkáně. Mezi nejčastější příznaky patří bolesti, horečka, kašel, dušnost. Patogeneticky jde o zánětlivou reakci s překrváním sliznice bronchů a bronchiolů, s degradací lymfatických folikulů a s následnou fibrózní exsudací v důsledku zvýšené kapilární permeability. Tím dojde ke snížení respirační plochy. Rtg známky pneumonitidy (zastření na podkladě atelektázy nebo výpotku, počínající fibrotické změny) jsou zpravidla ohraničeny na ozařovanou oblast, ale mohou značně přesahovat hranice cílového objemu. Při konkomitantní léčbě chemoradioterapií je nutno počítat s výraznou eskalací toxických projevů (pneumonitida, mediastinitida, esofagitida). Léčba těchto komplikací je problematická a vyžaduje podávání kortikosteroidů, antibiotik a klidový režim.

Plicní fibróza je pozdní komplikací při léčbě záření. K projevům dochází mezi 6. - 12. měsícem (medián 6 měsíců). Typické je ohraničení změn v RTG obraze jen na oblast původního cílového objemu. Kortikoterapie zde již nemá význam.

Komplikace chemoterapie

Při správném monitoringu jsou nejčastější akutní nežádoucí účinky chemoterapie (hematologická toxicita: leukopenie, trombocytopenie a nehematologická toxicita: nauzea, zvracení) zvládnány podpůrnou léčbou.

Podávání kardiotoxických cytostatik (doxorubicin) u SCLC může vést při radioterapii k sumaci nežádoucích účinků na srdce a perikard s rizikem ICHS. Po podání cyklofosfamidu se může rozvinout akutní pneumonitida. V souvislosti s aplikací paclitaxelu dochází k periferním neuropatiím (parestázie, dysestezie, zhoršení mobility zejména dolních končetin).

Komplikace biologické léčby

- **Anti-VEGF - bevacizumab:** hemoptýza, krvácení. Vysoké riziko je u skvamocelulárních karcinomů proto je zde tento preparát kontraindikován. Pozor u pacientů s mozkovými metastázami.
- **Anti-EGFR léčba:** nejčastější kožní změny – viz obr.



- **Anti ALK léčba:** intersticiální plicní pneumonitida, prodloužení QT intervalu.
- **Anti PD léčba:** většinou toxicita nízká ale může dojít k závažným autoimunitním zánětům (myositidy, pneumonitidy, myokarditidy, encefalitidy a další).

13.9 DISPENZARIZACE

Poléčebné sledování je individuální v závislosti na typu nádoru, stádiu nádoru a proběhlé léčbě. Sledování zahrnuje anamnestické údaje v intervalu od poslední kontroly, dále CT hrudníku a fyzikální vyšetření lokoregionální a celkové zpravidla po 3 - 6ti měsících u NSCLC po dobu 2 let a následně 2x ročně po dobu 5-ti let, dále 1x ročně. V případě SCLC, kdy je riziko časného relapsu vyšší, je sledování zpravidla prováděno po 2–3 měsících v 1. roce, po 3–4 měsících ve 2. - 3. roce, po 4–6 měsících ve 4. - 5. roce a následně 1 x ročně.

13.10 PROGNOZA

Závažnost onemocnění plicními karcinomy dokládá zjištění, že pouze 20–25 % pacientů je v době stanovení diagnózy vhodných k radikálnímu operačnímu zákroku. Převážná většina nálezů je diagnostikována v pokročilých a generalizovaných stádiích. U NSCLC dosahují nejlepší prognózy pacienti v počátečních stádiích po provedeném radikálním chirurgickém výkonu a 5ti-leté přežití činí 50–80 %. U pacientů s lokálně pokročilými nálezy klesá 5ti-leté přežití na 30 % a medián přežití je v rozmezí 18–24 měsíců.

Pacienti s generalizovaným postižením v čase diagnózy mají medián přežití 12–18 měsíců. Nejhorší situace je u SCLC, kdy medián přežití u neléčených pacientů je 2–3 měsíce, při léčbě chemoterapií je medián přežití 12–14 měsíců a při kombinované léčbě chemoradioterapií se medián zvýší na 14–16 měsíců.

14 ZHOUBNÉ NÁDORY POHRUDNICE

Jan Dvořák

14.1 EPIDEMIOLOGIE

Maligní mezoteliom je jediným primárním zhoubným nádorem pleury. Jedná se o poměrně vzácné onemocnění s výskytem v 0,1 % ze všech nádorových onemocnění a se vzrůstající incidencí v posledních letech. V době stanovení diagnózy je medián věku přibližně 60 let. Výskyt u mužů je pozorován 5x častěji než u žen.

14.2 ETIOLOGIE

Vznik mezoteliomu je dáván do přímé souvislosti s inhalací mikroskopických vláken azbestu zejména v průmyslových oblastech. Doba od expozice azbestem do diagnostiky onemocnění je desítky let dlouhá (20–40 let). Kouření je rovněž považováno za rizikový faktor.

14.3 SYMPTOMATOLOGIE

Onemocnění je převážně charakterizováno vleklým průběhem s plíživými příznaky a doba do stanovení diagnózy může činit měsíce až roky. Příznaky mohou být obdobné jako u nádorů plic. Mezi dominující příznaky u mezoteliomu nejčastěji patří bolest (při infiltraci parietální a viscerální pleury a okolních struktur), dušnost a kašel (jsou na podkladě fluidothoraxu). U více než 90 % pacientů je popisována přítomnost fluidothoraxu, zpravidla hemoragického. Vzácně se objeví paraneoplastické příznaky.

14.4 DIAGNOSTIKA

Diagnostický proces je obdobný nádorům plic.

MR má význam u počínajících lokalizovaných nálezů k posouzení infiltrace hrudní stěny při zvažování chirurgického výkonu.

K histologické a imunohistochemické verifikaci je nutné dostatečné množství biologického materiálu, který se zpravidla získává videotorakoskopickou biopsií.

14.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Původ bolestí u maligního mezoteliomu může spočívat v iritaci pleury nebo v infiltraci okolních struktur (mediastinum, srdce, bránice). Pleuritické bolesti mají často zánětlivý původ, ale mohou být projevem u plicních nádorů. Při infiltraci v oblasti vrcholu mohou být projevy obdobné jako u Pancoastova tumoru event. s projevy Hornerova syndromu. Na RTG snímku pozorujeme zpravidla zastření kostofrenického úhlu v důsledku fluidothoraxu. CT skeny mohou přiblížit ztluštění pleury, výpotek, atelektázu plice, infiltraci měkkých tkání a kostí). Většinu těchto projevů můžeme pozorovat rovněž u plicních nádorů. Maligní pleurální výpotek je přítomen u plicních karcinomů (v 35 %),

u karcinomů prsu (v 25 %) a u maligních lymfomů (v 10 %). Perikardiální výpotek může mít vedle zánětlivé perikarditidy příčinu v infiltraci mezoteliomem.

14.6 PATOLOGIE

Mezoteliom se vyvíjí z mezoderálního epitelu a může mít mezenchymovou nebo epitelovou diferenciaci. Imunohistochemickým vyšetřením lze rozlišit 3 základní typy: **epiteloidní** (vyskytují se v 50 %) se vyznačují spíše přímým šířením po pleuře, výskyt výpotku bývá pravidlem, časté (až ve 40 %) jsou metastázy do mízních uzlin a dochází k infiltraci okolních struktur (hrudní stěna, mediastinum, perikard, bránice). Pro druhý typ – sarkomatózní (vyskytují se v 15 %) je typické vzdálené metastazování. Poslední je **smíšený** typ (vyskytují se v 35 %).

Charakteristicky se šíří po parietální a viscerální pleuře. Při pokročilém onemocnění je častá lymfogenní a hematogenní diseminace. Lymfogenní metastázy do mediastinálních uzlin jsou popisovány u poloviny nemocných. Hematogenní diseminace postihuje kosti, játra, nadledvinky, mozek.

14.7 TERAPIE

Chirurgická léčba

Kurativní chirurgický výkon (pleuropneumonektomie nebo pleurektomie) je možný pouze u malých lokalizovaných forem, které jsou diagnostikovány u náhodných nálezů. Tyto výkony jsou adjuvantně doplňovány chemoterapií a radioterapií.

Při pokročilejších nálezech je možné v rámci chirurgického výkonu provést paliativní výkon – dekortikaci pleury, která zamezuje tvorbě výpotku.

Radioterapie

Tato metoda neovlivní přežívání pacientů. Pro velmi omezenou radiosenzitivitu mezoteliomu je vyhrazena pro paliativní léčbu. Užívá se především k ovlivnění lokální bolestivé symptomatologie.

- **Pooperační radioterapie:** 50–60 Gy/2 Gy/25-30 fr.
- **Paliativní RT** – zpravidla 30 Gy/3 Gy/10 frakcí.

Chemoterapie

Podávání chemoterapie rovněž neovlivní přežití pacientů. Léčba systémovou chemoterapií má pro její omezenou účinnost (do 20 %) rovněž paliativní účinek. V současné době je preferovaným režimem **kombinace cisplatiny a pemetrexedu**.

Léčba maligních výpotků

Podkladem pro léčbu maligních výpotků je průkaz maligních buněk ve výpotku nebo histologická pozitivita materiálu získaného biopsií pleury. Recidivující výpotky jsou častým projevem maligního

mezoteliomu. Cílem léčby je omezení tvorby výpotku a/nebo zabránění atelektázy. Toho se snažíme dosáhnout pomocí pleurodézy (dosažení srůstů obou listů pohrudnice k sobě).

Pleurodéza se nejčastěji provádí instilací následujících látek do pleurální dutiny: talek, bleomycin, doxorubicin, BCG. U rychle se doplňujících výpotků může být alternativou k pleurodéze zavedení pleuroperitoneálního shuntu (katétr, který je veden subkutánně a odvádí transudát do peritoneální dutiny).

14.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Výskyt poléčebných komplikací závisí obdobně jako u plicních nádorů na aplikované léčbě.

Riziko pneumotoraxu stoupá při opakovaných transtorakálních punkcích výpotku.

14.9 DISPENZARIZACE

Pro poléčebné sledování lze použít obdobného algoritmu jako u nádorů plic.

14.10 PROGNÓZA

Prognóza onemocnění je závažná. Z pacientů v počátečních stádiích, kteří absolvují radikální chirurgický výkon, jich přežívá 5 let zhruba 20 %. Medián přežití od stanovení diagnózy se udává v rozmezí 8–30 měsíců v závislosti na stádiu onemocnění. Pacienti s histologicky epiteloidním typem mají průměrné přežití 22 měsíců ve srovnání se 6 měsíci u ostatních typů.

15 ZHOUBNÉ NÁDORY JÍCNU

Markéta Šejdová, Marián Liberko

15.1 EPIDEMIOLOGIE

Patří mezi méně častá nádorová onemocnění. Je až 7x častější u mužů (zejména dlaždicobuněčný karcinom), nejčastěji bývá diagnostikován v 7. dekádě života. Vzhledem k vlivům prostředí a diety je vysoká variabilita v incidenci; nejčastější je v Číně a v pásu táhnoucím se na Střední Východ. Evropa patří mezi oblasti s nižší incidencí karcinomu jícnu.

15.2 ETIOLOGIE

Karcinom jícnu je zastoupen dvěma hlavními histologickými subtypy: dlaždicobuněčným karcinomem a adenokarcinomem. Převážnou část karcinomů tvoří dlaždicobuněčné karcinomy (90 %), v posledních letech ale stoupá incidence a mortalita adenokarcinomů.

Na výskyt dlaždicobuněčného karcinomu má vliv kouření a nadměrná konzumace alkoholu, zejména destilátů. Tyto 2 faktory svůj vliv navzájem potencují. Riziko vzniku adenokarcinomu zvyšuje gastroesofageální reflex, Barretův jícen, obezita. Strava chudá na bílkoviny, bohatá na tuky a expozice nitroasaminům také zvyšují riziko vzniku karcinomu jícnu a to jak dlaždicobuněčného, tak adenokarcinomu.

15.3 SYMPTOMATOLOGIE

Časná stadia bývají bez obtíží. Později se většinou jako první objeví dysfagie; ta se projeví prakticky až je lumen výrazně stenotizováno. Dalšími příznaky jsou: odynofagie, regurgitace jídla, zvracení nenatráveného jídla, ztráta váhy, kašel, chrapot při paréze *n. laryngeus recurrens*, recidivující bronchopneumonie vzhledem častým k mikroaspiracím jídla. Metastatický rozsev se může projevit ascitem, dušností při fludothoraxu, nádorovou kachexií.

15.4 DIAGNOSTIKA

Základní diagnostickou metodou je esofagogastroskopie k vizualizaci postižení jícnu, a odběrem materiálu na histologii. Ke zjištění rozsahu onemocnění a zvláště při zvažování operačního výkonu je nutné doplnit další vyšetření – endosonografii jícnu k zhodnocení míry invaze do stěny jícnu a postižení regionálních lymfatických uzlin. K stagingovým vyšetřením patří CT hrudníku, břicha a malé pánve. Možností je doplnění PET/CT. Fakultativně lze doplnit bronchoskopii k vyloučení pístěle, zvláště u tumorů lokalizovaných v blízkosti bifurkace trachey. U pacientů zvažovaných k multimodální terapii je potřeba doplnit funkční vyšetření: spirometrii, ergometrii, ECHO srdce, zhodnocení nutričního stavu.

15.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Nutno odlišit benigní afekce – achalázie jícnu, Barrettův jícen, v případě maligního nálezu pak nutná biopsie k odhalení přesného typu nádoru.

15.6 PATOLOGIE

Dlaždicobuněčný karcinom se objevuje především v horních 2/3 jícnu a je nejčastější (90 %). Adenokarcinom – nejčastěji se vyskytuje v dolní 1/3 jícnu či oblasti gastroesofageální junkce. Mezi méně časté histologické typy patří malobuněčný karcinom, sarkom, primární lymfom či metastatické postižení z jiného primárního tumoru. Karcinom jícnu nejčastěji generalizuje do lymfatických uzlin, jater, plic.

15.7 TERAPIE

Léčba pacientů s karcinomem jícnu probíhá v rámci multidisciplinárního týmu. Rozsah onemocnění (stadium), výkonnostní stav pacienta a jeho komorbidity určují typ zvolené strategie. Léčba pacientů s nádorem jícnu se částečně liší i v závislosti na histologickém typu.

Časná stadia - cT1-2 cN0 M0

Pacienti s časným, operabilním onemocněním jsou indikováni k primární radikální operaci – transtorakální ezofagektomie. Alternativou u velmi časných stadií (T1a) jsou možné endoskopické výkony: endoskopická mukózní resekce a endoskopická submukózní disekce. U pacientů s časným karcinomem jícnu odmítajících operaci, nebo kteří jsou k výkonu kontraindikováni z důvodu komorbidit je alternativou definitivní chemoradioterapie, která dosahuje lepší výsledky než samotná radioterapie.

Lokálně pokročilá stadia – cT3-4, nebo cN1-3 M0

Samotný operační výkon není doporučován vzhledem k nízkému počtu dosažených R0 resekcí a kratšímu přežívání v porovnání s multimodální terapií.

▪ **Dlaždicobuněčný karcinom**

Standardem u pacientů v dobrém celkovém stavu je neadjuvantní chemoradioterapie s následným re-stagingem a operací. Z cytostatik se konkomitantně se zářením aplikuje cDDP/fluoropyrimidiny, CBDCA/paklitaxel, možností je potenciace režimem FOLFOX. Alternativou u pacientů odmítajících operaci, nebo kteří jsou k výkonu kontraindikováni z důvodu komorbidit je definitivní chemoradioterapie (režimy podobné jako u neoadjuvance), která dosahuje lepší výsledky než samotná radioterapie s následným sledováním pacienta a event. salvage esofagektomií.

▪ **Adenokarcinom**

Standardem u adenokarcinomů distálního jícnu a gastroezofageální junkce je perioperační chemoterapie. Možnosti jsou: 3 cykly před a 3 cykly po operaci (ECF/ECX/EOF/EOX), nebo v současnosti preferovaný režim FLOT 4 cykly před a 4 cykly po operaci, který dosahuje vyšší míry kompletních patologických remisí, R0 resekcí a prodlužuje DFS a OS. Druhou možností léčby adenokarcinomů je neadjuvantní chemoradioterapie s následnou operací. Režimy chemoterapie jsou

obdobné jako u dlaždicobuněčného karcinomu. Přímé srovnání účinnosti perioperační chemoterapie a neadjuvantní chemoradioterapie není, srovnávací studie právě probíhají.

Metastatické onemocnění a paliativní léčba

Metastatický karcinom jícnu je inkurabilní onemocnění se špatnou prognózou. Většina pacientů umírá do roku od diagnózy generalizace i přes onkologickou léčbu. Možností je paliativní chemoterapie, která je o něco s větším efektem u adenokarcinomů. Dle celkového stavu pacienta lze zvážit monoterapii ev. kombinaci cytostatik. U pacientů s adenokarcinomem gastroezofagální junkce lze za předpokladu exprese Her2 nádorem zvažovat v první linii cílenou léčbu transtuzumabem (anti-Her2) v kombinaci s cDDP/fluoropyrimidinem. V druhé linii je pak možností kombinace taxanů a ramucirumabu (anti-VEGFR). Cílená léčba je vyhrazena pouze pro pacienty v dobrém celkovém stavu: PS 0-1. U pacientů v horším celkovém stavu je indikována pouze symptomatické terapie.

K paliativní léčbě lze využít i samostatnou radioterapii (zevní či brachyterapii) při krvácejícím tumoru, bolestivých metastázách. K obnovení průchodnosti jícnu se také využívá zavedení stentu do oblasti jícnové stenózy. Vzhledem k časté pokročilosti stavů a časté nemožnosti kauzální léčby je především třeba zajistit možnost příjmu potravy. K těmto účelům se využívá možnosti zavedení stentu, zavedení PEG-u, laserové odstranění nádorových hmot uzavírajících lumen jícnu, či radioterapie (zevní či brachyterapie).

15.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Po radikální chirurgické léčbě mnohou být poruchy polykání a zhoršení příjmu potravy, po radikální radioterapii by se mohly objevit fibrózní změny jícnu a z nich vyplývající obtíže (stenózy, okluze).

15.9 DISPENZARIZACE

Po radikální léčbě každé 3 měsíce, po 2 letech interval delší, provádí se fyzikální vyšetření. Dle potíží a nálezu další vyšetření – endoskopie, zobrazovací vyšetření.

15.10 PROGNÓZA

Přežití se u pacientů zlepšilo za posledních 30 let, nicméně vzhledem k tomu, že většina pacientů je stále diagnostikována v pozdním stadiu onemocnění, přežití zůstává velmi špatné. Jen asi 1/3 pacientů po radikální léčbě (chirurgické či chemoradioterapii) přežívá 2 roky. 5-leté přežití je asi 10 %. Prognostickým faktorem je rychlost ztráty váhy, více než 10 % znamená špatnou prognózu.

16 ZHOUBNÉ NÁDORY ŽALUDKU

Markéta Šejdová, Marián Liberko

16.1 EPIDEMIOLOGIE

Zhoubné nádory žaludku patří v celosvětovém měřítku k nejčastějším onkologickým onemocněním s výraznými odlišnostmi v incidenci v jednotlivých regionech. Nejvyšší incidence je v Číně, Japonsku, východní Asii, východní Evropě a Jižní Americe. V západní Evropě a ve Spojených státech amerických, na rozdíl od jiných zhoubných onemocnění incidence klesá. Dalším zajímavým trendem je pokles v incidenci tumorů distální části žaludku a vzestup incidence proximálních adenokarcinomů kardie a gastroesofageální junkce s agresivnějším chováním a horší prognózou, incidence tohoto typu nádoru dramaticky stoupla u pacientů pod 40 let.

16.2 ETIOLOGIE

Podobně jako u jiných onemocnění jsou rizikovými faktory pro vznik karcinomu žaludku obezita, zvýšená kalorická spotřeba, dieta bohatá na tuky a s vysokým obsahem soli, strava chudá na vlákninu, nitrosaminy v potravě jsou dalším etiologickým činitelem. Spolupůsobí i nedostatečný příjem vitamínu A a C, kouření, abusus alkoholu, chronická atrofická gastritida, infekce *Helicobacterem pylori* i virem Ebstein-Barrové. U karcinomů gastroezofageální junkce se uplatňuje gastroezofageální reflux a prekancerózou je Barrettův jícen. Karcinom dále častěji vzniká v polypech a v místě anastomózy po resekčních výkonech pro vředovou chorobu. Přibližně 1–3 % nádorů žaludku je součástí dědičných nádorových syndromů: hereditární difuzní karcinom žaludku, Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza, Peutz-Jeghersův syndrom.

16.3 SYMPTOMATOLOGIE

Zhoubné onemocnění žaludku nemá typické obtíže. Nejčastějším projevem je málo charakteristický tlak až bolest v epigastriu a náhlá, nebo pozvolná ztráta chuti k jídlu, častá je nauzea. U pokročilých procesů obturujících pylorus pak zvracení nestrávené potravy při gastrektázii. Dysfagie může být prvním příznakem tumoru kardie. Projevem onemocnění může být i krvácení vedoucí k postupné anemizaci. Slabost, únava a pokles hmotnosti jsou častými celkovými projevy. Ascites, fluidothorax, nádorová kachexie jsou již projevem generalizovaného onemocnění.

16.4 DIAGNOSTIKA

Mezi obligatorní vyšetření patří ezofagogastroskopie s biopsií suspektního ložiska, ev. random biopsie žaludku při normálním endoskopickém nálezu a podezření na difuzní karcinom žaludku. Důležitou metodou je endosonografie k stanovení hloubky invaze do stěny žaludku a k posouzení regionální lymfadenopatie. Stagingovou metodou je CT hrudníku, břicha a malé pánve (zejména u žen, kde je riziko metastázy do ovaria – tzv. Krukenbergerův nádor). Důležité je stanovení hladiny nádorových markerů: CEA, Ca19-9, Ca72-4, které mají význam jak pro diagnostiku, tak později pro monitoraci efektu léčby.

Fakultativními vyšetřeními jsou scintigrafie kostí, PET/CT trupu (při obtížích budících podezření z generalizace a před zvažováním radikálního chirurgického výkonem). V některých případech je provedena explorativní laparoskopie (ev. s peritoneální laváží) k vyloučení generalizace po serózách.

16.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika jednoznačně závisí na prvních příznacích, které pacienta přivádí k lékaři. Nejdůležitější je odlišení benigního peptického vředu a benigního polypu. V případě potvrzení zhoubné povahy onemocnění je nutné přesné histologické vyšetření a určení typu nádoru, neboť pro různá onemocnění platí jiný terapeutický postup. Jedná se zejména o GIST – gastrointestinální stromální tumory (v 70 % mají origo v žaludku), primární lymfomy (nejčastěji MALT-om žaludku). Méně časté jsou nádory: dlaždicobuněčný, malobuněčný, nediferencovaný karcinom, karcinoid, sarkomy, či metastázy jiného primárního nádoru (melanom, lobulární karcinom prsu).

16.6 PATOLOGIE

90 % nádorů žaludku představuje adenokarcinom. Histologické dělení adenokarcinomů je dle Laurena: intestinální typ (vývoj často na podkladě prekancerózní arey – žaludeční atrofie a intestinální metaplazie, častěji muži, vyšší věk, infekce *Helicobacter pylori*, dietní zvyklosti), difúzní typ (bez souvislosti s prekancerózou, mladší věk, častěji ženy, hereditární faktory, horší prognóza) a smíšený typ.

Dalšími histologickými typy jsou GIST, MALT-om, karcinoid, sarkom a jiné vzácnější typy.

16.7 TERAPIE

Léčba pacientů s karcinomem žaludku probíhá v rámci multidisciplinárního týmu. Rozsah onemocnění (stadium), výkonnostní stav pacienta a jeho komorbidity určují typ zvolené strategie. Léčba pacientů s nádorem žaludku se částečně liší i v závislosti na histologickém typu. Chirurgická resekce časných stadií je potenciálně kurativní, nicméně většina pacientů po resekci má relaps onemocnění. Proto je multimodální přístup standardem pro stadium IB a vyšší.

Časná stadia cT1 N0 M0

U nádorů T1a a T1b je možností ošetření endoskopická mukózní resekce, nebo endoskopická submukózní direkce. U časných nádorů nevhodný pro endoskopické ošetření je metodou volby subtotální nebo totální gastrektomie s lymfadenektomií.

Pokročilé stadia cT>1 N1-3 M0

V případě lokalizovaného onemocnění, bez zjevných známek generalizace, za předpokladu celkově dobrého zdravotního stavu pacienta, volíme radikální léčebnou strategii – zpravidla multimodální přístup.

Dnes preferovaný postup je perioperační chemoterapie a radikální chirurgický výkon. Možnosti jsou 3 cykly před a 3 cykly po operaci (ECF/ECX/EOF/EOX), nebo režim FLOT 4 cykly před a 4 cykly po operaci.

Druhou možností přístupu k pokročilým stadiím je primární radikální chirurgický zákrok, tj. parciální nebo totální gastrektomie s odstraněním perikardiálních a perigastrických uzlin – D1 disekce, včetně velkého a malého omenta. S cílem další radikalizace výkonu je vhodné disekovat uzliny kolem *a. gastrica l.sin.*, *a. hepatica comm.*, *a. splenica* a *truncus coeliacus* – D2 disekce. Nezbytná je po výkonu adekvátní pooperační péče. Na základě definitivního histologického nálezu (hloubka invaze do stěny žaludku, postižení spádových lymfatických uzlin, pozitivní resekční okraje, reziduální nemoc) je pacient indikován k adjuvantní chemoradioterapii či samostatné chemoterapii – režimy na bázi fluropyrimidinů, platinové deriváty.

Metastatické onemocnění

Vzhledem k nespecifickým projevům velmi často pacient přichází s onemocněním inoperabilním, nebo již generalizovaným (nejčastěji játra, plíce, kosti). Dle hlavních obtíží pacienta, s přihlédnutím k celkovému stavu, zvažujeme paliativní chirurgické zákroky – paliativní spojkové operace (gastroenteroanastomóza), paliativní radioterapii, nebo paliativní chemoterapii.

Prognóza generalizovaného onemocnění je špatná, většina pacientů umírá do 1 roku od zjištění generalizace. Částečné zlepšení prognózy pacientů s metastatickým karcinomem žaludku přináší tzv. cílená léčba. U nádorů, které exprimují Her2 je možností kombinace cDDP/fluoropyrimidin a trastuzumab (anti-Her2) v první linii. V druhé linii je možností kombinace paklitaxel a ramucirumab (anti-VEGFR). V další linii je možný irinotekan – nutno ale zvažovat individuálně vzhledem k omezené efektivitě paliativní chemoterapie ve vyšších liniích a předlěčenosti, stavu pacienta. Dle celkového stavu je často volena pouze symptomatická, podpůrná péče.

16.8 DISPENZARIZACE

V 1. roce po radikální terapii sledujeme po 3 měsících pacienta klinicky, laboratorně – krevní obraz, biochemické parametry, markery: CEA, Ca19-9, ev. Ca72-4. Po 6 měsících provádíme gastrokopii; CT břicha a malé pánve, RTG plic 1x ročně. Ve 2. a 3. roce je nezbytná klinická kontrola, laboratoř, CEA a Ca19-9 po 6 měsících. Gastrokopie, CT břicha a malé pánve, RTG plic 1x ročně. V dalších letech 1x ročně výše uvedená vyšetření. Při symptomech postupujeme individuálně. Dlouhodobá substituce vitamínu B12 u pacientů po proximální nebo totální gastrektomii je plně indikována. Vhodná je spolupráce s ambulancí klinické výživy k preskripci sippingu.

16.9 PROGNOZA

Pouze u pacientů po radikálním chirurgickém zákroku s onemocněním omezeným pouze na submukózu dosahuje 5-leté přežití až 85 %. Bohužel, v tomto stadiu nemoci přichází minimum pacientů a jedná se spíše o náhodné záchyty při operačním zákroku, který byl indikován z jiné příčiny. Při invazi nádoru stěnou žaludku, i přes radikální léčebný postup, přežívá 5 let již jen asi 50 % nemocných. Při postižení lokoregionálních lymfatických uzlin procento přežívajících 5 let již klesá pod 20 % a při vzdálených metastázách 5 let nepřežívá téměř nikdo.

17 ZHOUBNÉ NÁDORY JATER, ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST

Markéta Šejdová, Marián Liberko

17.1 HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM

17.1.1 Epidemiologie

Evropa nepatří k oblastem s vysokým výskytem hepatocelulárního karcinomu na rozdíl od východní Asie, kde tvoří až 50 % všech nádorů. Incidence kopíruje oblasti s vysokým výskytem hepatitidy B a hepatitidy C. Vyšší incidence je rovněž v rozvojových zemích.

17.1.2 Etiologie

Hepatocelulární karcinom vzniká v terénu jaterní cirhózy až v 90 % případů. Mezi hlavní etiologické faktory patří hepatitida B a C, jaterní cirhóza na alkoholickém podkladě, nebo toxonutritivní etiologie. Za další etiologický faktor je pokládán aflatoxin v potravě. Riziko zvyšují rovněž některé metabolické onemocnění jako hemochromatóza, Wilsonova nemoc a porphyria cutanea tarda.

17.1.3 Symptomatologie

Symptomy onemocnění jsou nespecifické. Časná stadia mohou být zcela asymptomatické a jsou náhodným nálezem při vyšetřování jater z jiných příčin. Pokročilejší onemocnění se projeví jako bolesti břicha, břišní dyskomfort, únava, zvýšená teplota, nechutenství, ztráta váhy, ikterus, známky portální hypertenze. Ascites, encefalopatie a kachektizace jsou zpravidla již projevem generalizovaného onemocnění.

17.1.4 Diagnostika

Zobrazovací metodou první volby je ultrazvuk, který je možno využívat i jako screening rizikových skupin. K přesnějšímu zhodnocení rozsahu onemocnění a zvážení možnosti chirurgického výkonu je vhodné CT břicha a malé pánve, eventuálně MR vyšetření jater. Pro určení možnosti resekability jsou doplňována další vyšetření např. CT angiografie. Hepatocelulární karcinom je jedním z mála malignit u kterých diagnóza může být stanovena na základě pouze zobrazovacích metod (CT, resp. MR) – typické je arteriální sycení a pozdní (venózní) vymývání kontrastu. Při nejednoznačném nálezu na zobrazovacích vyšetřeních je k přesnému určení povahy léze nutný odběr biopsie k histologické verifikaci. Laboratorně vyšetřujeme alfafetoprotein, který produkuje 70 % hepatocelulárních karcinomů; nižší hodnoty ale mohou být přítomny i u prosté cirhózy. K vyloučení generalizace pak doplňujeme, event. CT hrudníku, scintigrafie skeletu, event. PET/CT. Důležitou součástí diagnostiky je i vyšetření funkčního stavu jaterního parenchymu před zvažovanými intervencemi, užívá se Child-Pughova klasifikace.

17.1.5 Diferenciální diagnostika

Ostatní onemocnění hepatobiliárního traktu (benigní i maligní) a zejména vyloučení metastatického postižení jater z jiného nádoru.

17.1.6 Patologie

Hepatocelulární karcinom je popisován jako multinodulární, velkouzlový a difúzní typ; podrobněji v učebnicích patologie.

17.1.7 Terapie

Prognostickými faktory jsou hodnota AFP, performance status a funkční stav jater (Child-Pugh klasifikace). Chirurgická léčba jako jediná má potenciálně kurativní potenciál, i když jenom malá část pacientů ji může podstoupit (zejména z důvodů rozsahu nálezu a funkčního stavu cirhotického jaterního parenchymu). Jednou z možností je provedení transplantace jater – léčí jak nádor, tak přidruženou jaterní cirhózu, nevýhodou je následná imunosuprese. Indikace k transplantaci se řídí tzv. Milánskými kritérii. Jinou chirurgickou možností jsou jaterní resekce: typické a atypické v závislosti od rozsahu onemocnění. Kontraindikací operačního výkonu i při technicky proveditelné operabilitě může být jaterní selhávání, Child-Pugh třída B a C, generalizované onemocnění.

Ostatní léčebné metody mají pouze paliativní efekt (RFA, MWA, embolizace a chemoembolizace, radioterapie, chemoterapie – má ale minimální význam). Možností systémové léčby generalizovaného hepatocelulárního karcinomu je cílená, tzv. biologická léčba. K dispozici jsou tyrosinkinázové inhibitory; v první linii sorafenib, po progresi regorafenib.

17.1.8 Komplikace

Transplantace jater může přinášet řadu komplikací od nepřihojení tkáně až po vznik dalších nádorů v důsledku podávané imunosuprese. Chirurgické výkony obecně může komplikovat krvácení, poranění okolních tkání, šokové stavy, dekompenzace neexistující jaterní léze. Chemoterapie i radioterapie je provázena nauzeou a zvracením, chemoterapie pak navíc hematologickou toxicitou; může dojít až k selhání jater.

17.1.9 Dispenzarizace

Pacienti po radikální léčbě by měli být sledováni pro jaterní funkce a zobrazovacími metodami CT nebo MR jater v intervalu 3 měsíce první 2 roky, následně v intervalu a 6 měsíců. Pacienti v průběhu paliativní léčby v intervalu 2 měsíce.

17.1.10 Prognóza

Prognostickým faktorem je velikost nádoru a jeho diferenciaci. Prognózu zhoršuje terén cirhózy, metastázy, horší performance status, vysoká hladina AFP. U pacientů, kteří podstoupí kurativní resekci je 5-leté přežití asi 20 %. Generalizace je častá – nejvíce do jater, lymfatických uzlin, plic a kostí. Většina pacientů je diagnostikována v době, kdy je resekce nemožná.

17.2 KARCINOM ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST

17.2.1 Epidemiologie

Karcinom žlučníku se vyskytuje častěji u žen, u karcinomu žlučových cest je zastoupení obou pohlaví rovnoměrné. Nejčastějším obdobím pro diagnózu je věk přes 70 let.

17.2.2 Etiologie

U karcinomu žlučníku je rizikovým faktorem cholecystolithiasa, tzv. porcelánový žlučník, polypy. Pro karcinom žlučových cest je rizikovým faktorem anomálie žlučového stromu, ulcerózní kolitida, primární biliární cirhóza, primární sklerozující cholangitida.

17.2.3 Symptomatologie

Karcinom žlučníku: časná stadia jsou obvykle asymptomatická a mohou být náhodným nálezem při cholecystektomii z jiných příčin. Pozdní stadia mohou být svými příznaky podobná benignímu onemocnění žlučníku: nauzea, zvracení, tlak v pravém hypochondriu, nechutenství, ztráta váhy, u pozdních stadií ikterus, recidivující cholangitida.

Karcinom žlučových cest: bezbolestný ikterus je nejčastějším příznakem u těchto nemocných.

17.2.4 Diagnostika

Nádory žlučníku jsou diagnostikovány často náhodně v resekátu po cholecystektomii. Před plánovaným resekčním výkonem při známém karcinomu žlučníku je doporučováno vyšetření jaterních funkcí, CT vyšetření břicha, CT vyšetření plic ke stanovení rozsahu onemocnění. Pro pacienty s ikterem či jako předoperační vyšetření u pacientů s operabilním nádorem žlučových cest je indikováno vyšetření MRCP k potvrzení operability. ERCP je metoda vhodná k získání vzorku tkáně k vyšetření či došetření stenóz nejasné etiologie, včetně řešení obstrukční žloutenky zavedením stentu. Předoperační stanovení markerů CEA a Ca19-9.

17.2.5 Diferenciální diagnostika

Nutno odlišit benigní onemocnění, což je mnohdy velmi svízelné, vzhledem ke složitosti odběru biopsie.

17.2.6 Patologie

Asi 85 % nádorů žlučníku tvoří adenokarcinomy, zbývajících 15 % může mít dlaždicobuněčnou nebo smíšenou diferenciaci. Nejdříve se tumor šíří lokálně, pak je časté postižení spádových lymfatických uzlin a jater – přímo prorůstáním nebo krevní cestou. Naprostá většina karcinomů žlučových cest jsou adenokarcinomy (90 %), vzácněji je přítomen adenoskvamózní karcinom, leiomyosarkom. Šíří se především lokoregionálně a zakládají metastázy do jater.

17.2.7 Terapie

Chirurgie

Jedinou potenciálně kurativní metodou je chirurgický výkon. Cholecystektomie je obvykle prováděna bez suspekce na maligní nádor, ale asi v 1–2 % cholecystektomií se najde maligní tumor žlučníku. U nepokročilých tumorů pT1a (šíření omezeno na sliznici) je dostatečným výkonem prostá cholecystektomie, u pokročilejších je indikována i resekce jaterního lůžka žlučníku a lymfadenektomie v oblasti porta hepatis s cílem dosáhnout R0 resekce. U karcinomů žlučových cest je resekabilita možná pouze asi u 20 % nádorů. Před chirurgickým výkonem je nutná dobrá diagnostika k vyloučení inoperability (CT, MR, MRCP). Pokud je nález inoperabilní i paliativní spojky mohou mít dobrý efekt pro pacienta. K paliativním výkonům se řadí i endoskopické metody – zavedením stentu do žlučových cest je pacient zbaven obstrukce žlučových cest cestou ERCP, nebo PTC.

Radioterapie

Role adjuvantní zevní radioterapie není jasně prokázána. Lze jí zvažovat u pokročilejších nálezů s pozitivními uzlinami a R1 resekci. Dobrý paliativní efekt může mít brachyterapie u karcinomů extrahepatálních žlučových cest (tzv. Klatskinův tumor). Zdroj záření se zavádí cestou zevní drenáže (perkutánní transhepatické) do zevních žlučových cest. Jako zdroj záření používáme gama zářič Ir ¹⁹² HDR.

Chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, gemcitabinu má omezený přínos stran prodloužení přežití. 5-leté přežití se uvádí v 5-15% případů. Může mít ale paliativní, analgetický efekt. O něco lepší výsledky jsou dosahovány kombinací obou metod, tj. chemoradioterapií. U generalizovaného onemocnění je standardem kombinace cDDP/gemcitabin.

17.2.8 Komplikace

Chirurgické výkony může komplikovat krvácení, poranění okolních tkání. Chemoterapie je provázena nauzeou, zvracením a hematologickou toxicitou. Může dojít až k selhání jater. Brachyterapie se zavedením zevně vnitřní drenáže může vést k cholangitidě.

17.2.9 Dispenzarizace

Pacient je v pravidelných intervalech sledován na pracovišti, které provádělo zásadní léčbu – na chirurgii, gastroenterologii, onkologii. Pacienti po kurativním výkonu jsou sledováni včetně markerů a CT v intervalu 3 měsíce po dobu 2 let, následně v intervalu 6 měsíců, po 5 letech lze prodloužit interval sledování na 1x ročně. V průběhu paliativní léčby je doporučeno sledování v intervalu 2–3 měsíce.

17.2.10 Prognóza

Prognóza je ovlivněna postižením uzlin a lokálním šířením. Karcinomy žlučníku postihující jen mukózu mají 5-leté přežití kolem 80 %, naproti tomu pacienti s postižením lymfatických uzlin mají 5-leté přežití 0–10 %. U pacientů s karcinomem žlučových cest je prognóza spojena s rozsahem postižení, pacienti s postižením distálních žlučových cest ji mají o něco lepší, medián přežití je 12–20 měsíců.

18 ZHOUBNÉ NÁDORY SLINIVKY BŘIŠNÍ

Markéta Šejdová, Marián Liberko

18.1 EPIDEMIOLOGIE

Zhoubné nádory slinivky břišní jsou onemocněním, které postihuje pacienty staršího věku, zpravidla nad 70 let, častěji muže. Křivky incidence a mortality stoupají prakticky současně, což je způsobeno pozdní diagnostikou, chemo a radiorezistencí onemocnění. Jedná se o jedno z nejzhoubnějších onemocnění se špatnou prognózou i v časných stádiích. Přes 2/3 nových případů jsou diagnostikovány v metastatickém stadiu.

18.2 ETIOLOGIE

Hlavním rizikovým faktorem pro vznik karcinomu pankreatu je kouření, alkohol. Nezanedbatelné je též složení stravy – zvýšené množství tuku a masa v dietě znamená zvýšené riziko, dostatek ovoce a zeleniny nižší riziko vzniku tohoto onemocnění. K dalším rizikovým faktorům se řadí diabetes mellitus I. a II. typu (často se může jednat o první manifestaci karcinomu pankreatu). Malé procento karcinomů je podmíněno geneticky. Vyšší riziko mají nosiči BRCA2 mutace, pacienti s Lynchovým, Peutz-Jeghersovým, Li-Fraumeniho syndromem a jedinci s anamnézou chronické pankreatitidy, infekcí *Helicobacter pylori*.

18.3 SYMPTOMATOLOGIE

V počátečních fázích jsou obtíže velmi necharakteristické, mohou připomínat funkční dyspeptické syndromy. Později přistupuje bolest v epigastriu s propagací doleva a do zad. Klinický obraz je charakterizován bolestmi, nechutenstvím, hubnutím a celkovým chátráním nemocného. U pokročilejších nádorů je bolest trvalá, někdy pacient zaujímá úlevovou polohu, kdy se oddaluje slinivka od retropankreatických nervových pletení (předklon, poloha na bříše, na kolenou). V případě tumorů v oblasti hlavy pankreatu může být prvním příznakem nemoci obstrukční ikterus. Často bývá přítomen ascites, metastázy jater.

18.4 DIAGNOSTIKA

Vzhledem k asymptomatickosti časných stadií a chybění screeningu bývá diagnóza určena pozdě. Často (uvádí se až ve 2/3 případů) mohou být vůbec první příznaky onemocnění způsobeny již metastázami, a to zejména v játrech, nebo obstrukcí žlučových cest při nádorech hlavy pankreatu. Pro rozhodnutí o dalších terapeutických možnostech je ale nezbytně nutné získat ucelený obraz o rozsahu onemocnění. Mezi základní vstupní, tzv. obligatorní vyšetřovací metody patří ultrazvuk břicha, endoskopický ultrazvuk k posouzení lokální pokročilosti onemocnění a odběru histologie při FNAB. Při zvažování chirurgického výkonu je nezbytně doplnit CT břicha a malé pánve, event. MR, MRCP, CT-angiografie ke zhodnocení postižení cévních struktur při zvažované operaci. Z dalších vyšetření to je rtg plic a vyšetření nádorových markerů, zejména Ca19-9 a CEA, které mají význam jak pro diagnostiku, tak později pro monitoraci efektu léčby. Dalšími doplňujícími, fakultativními

vyšetřovacími metodami jsou ERCP, PET/CT, event. explorativní laparotomie či laparoskopie (k bioptické verifikaci). Dle obtíží pacienta pak indikujeme i další vyšetření, například scintigrafii skeletu při skeletových bolestech.

18.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciální diagnostika jednoznačně závisí od prvních příznaků, které pacienta přivádí k lékaři. Při nejasných dyspeptických obtížích je nutné vyloučit jiné onemocnění gastrointestinálního traktu (zhoubné, nezhojbné). Při obstrukčním ikteru pak stenózu žlučových cest tumorem či útlakem zevně – lymfadenopatie, nádorové onemocnění okolních orgánů, obstrukci způsobenou lithiázou.

18.6 PATOLOGIE

95 % všech případů zhoubného onemocnění slinivky břišní tvoří duktální adenokarcinom vývodového typu vycházející z exokrinní části pankreatu. Typická je výrazná stromální reakce kolem nádorů, o které se předpokládá, že je příčinou chemo a radiorezistence nádoru. Vzhledem k častému perineurálnímu šíření jsou typické kruté bolesti v oblasti zad. Z ostatních typů to může být karcinom z acinárních buněk, papilární karcinom, adenoskvamózní karcinom, nediferencovaný karcinom, mucinózní karcinom, či papilárně-cystický karcinom. Mezi vzácná onemocnění patří nádory endokrinního pankreatu, tzv. neuroendokrinní tumory s lepší prognózou, odlišnou léčbou a často s produkcí specifických hormonálních působků (inzulin, glukagon, gastrin, VIP, serotonin).

Cystické neoplázie tvoří asi 10–15 % cystických lézí pankreatu. Nejčastější jsou: serózní cystadenom, intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN) a mucinózní cystická neoplázie. Mucinózní léze mají potenciál malignizace, nebo mohou být maligní již v době diagnózy. Non-mucinózní léze nemají maligní potenciál.

18.7 TERAPIE

Terapie zhoubného nádoru slinivky břišní je závislá na rozsahu onemocnění. Je nutná spolupráce rentgenologa, chirurga, gastroenterologa, onkologa a radiačního onkologa, aby byla určena optimální léčebná strategie v prostředí multidisciplinárního týmu. Onemocnění lze rozdělit na resekabilní, potenciálně resekabilní, lokálně pokročilé a metastatické.

Resekabilní onemocnění

Obecně platí, že je-li to technicky možné u časných stadií onemocnění, je pacient indikován k chirurgickému zákroku. Zpravidla to bývá ale u méně než 20 % pacientů. Provádí se resekční zákrok na pankreatu (resekce dle Whipplea, resekce dle Traverso-Longmire), spádových lymfatických uzlinách; cílem je R0 resekce. Pooperačně je indikována adjuvantní chemoterapie. Standardem je 6-ti měsíční terapie gemcitabinem. V současnosti se ukazuje jako možná alternativa v adjuvantním podání modifikovaný režim FOLFIRINOX, který se standardně používá u metastatického onemocnění u pacientů v dobrém celkovém stavu. Alternativou je adjuvantní chemoradioterapie, zvláště u R1 resekce.

Potenciálně resekabilní onemocnění

Doporučována je předoperační léčba. Možností je neadjuvantní chemoterapie (mFOLFIRINOX na 3 měsíce) pak re-staging a zvážení resekce. Preferovanou alternativou je neadjuvantní chemoterapie na 3 měsíce, pak re-staging; při odpovědi na chemoterapii se dále pokračuje chemoradioterapií s dalším re-stagingem a resekce.

Lokálně pokročilé onemocnění

Jedná se o onemocnění, které není zvažováno jako potenciálně resekabilní. Možnosti léčby jsou obdobné jako u potenciálně resekabilního onemocnění s výjimkou následného chirurgického výkonu.

Metastatické onemocnění

Přes 2/3 nemocných jsou diagnostikovány v metastatickém stadiu; nejčastěji do jater. Prognóza je špatná, většina pacientů umírá do roku od diagnózy. Medián celkového přežití je cca 8–10 měsíců. Dlouho byl standardem u metastatického karcinomu pankreatu gemcitabin v monoterapii. V současnosti je pro pacienty v PS 0-1 s normálními jaterními testy možností volby mFOLFIRINOX, který prodlužuje přežívání zhruba dvojnásobně proti gemcitabinu, ale za cenu vyšší toxicity. Další novou možností léčby je kombinace gemcitabin a nab-paklitaxel rovněž pro pacienty v dobrém celkovém stavu PS 0-1 bez patologie v jaterních testech. Po progresi na první linii paliativní chemoterapie lze zvážit léčbu další linie, ale vzhledem k agresivitě onemocnění, celkovému zpravidla ne dobrému stavu pacienta a chemorezistenci, je indikována pouze u malé části nemocných. Novou možností je také kombinace fluoropyrimidinu a nanolipozomálního irinotekanu. U pacientů již primárně ve špatném celkovém stavu PS 3-4 je indikována pouze symptomatická a podpůrná léčba.

18.8 DISPENZARIZACE

Po resekčním výkonu a adjuvantní terapii sledujeme pacienta první rok každé 3 měsíce, dále každých 6 měsíců. Součástí vyšetření je klinické vyšetření, KO, biochemie, nádorové markery, RTG plic po 6 měsících, sonografie event. CT břicha a malé pánve první rok po 6 měsících. Po paliativní léčbě u inkurabilního onemocnění kontroly podle potřeby.

18.9 PROGNÓZA

Karcinom pankreatu je chorobou zřídka vyléčitelnou. Největší šance na vyléčení existuje tehdy, kdy je nádor lokalizován pouze v pankreatu a je resekabilní. Toto stadium choroby je však zachyceno u méně než 20 % a i u kompletně resekovaných nádorů 5-leté přežití je asi jen 5 %. U nádorů menších než 2 cm bez metastáz do lymfatických uzlin a bez prorůstání přes pouzdro pankreatu činí 5-leté přežití asi 20 %. Bereme-li v úvahu pacienty se všemi stadii choroby, pak 5-leté přežití je asi 1 %, přičemž většina pacientů umírá již během jednoho roku. Bohužel, zhoubné onemocnění slinivky břišní je stále velmi špatně léčitelné onemocnění se špatnými terapeutickými výsledky, a proto je vždy léčebná strategie přísně posuzována s přihlédnutím k rozsahu onemocnění, celkovému stavu pacienta, tak aby byla pro pacienta přínosem a nezhoršovala kvalitu jeho života.

19 KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Markéta Šejdová, Marián Liberko

19.1 EPIDEMIOLOGIE

Kolorektální karcinom je druhé nejčastější onkologické onemocnění u mužů (po karcinomu prostaty) i žen (po karcinomu prsu). Incidence onemocnění je vyšší u mužů. Česká republika se řadí na přední místa v incidenci tohoto onemocnění ve světě. Riziko rozvoje kolorektálního karcinomu stoupá zhruba od 50 roku věku a nejčastější bývá diagnostikován kolem 70. roku věku. Častější jsou levostranné karcinomy.

19.2 ETIOLOGIE

Konkrétní příčina nemoci je neznámá, ale mnoho faktorů – zejména dietní zvyklosti, obezita, fyzická inaktivita, kouření, vlivy prostředí jsou spojovány se vznikem tohoto onemocnění. Zvýšené riziko vzniku znamená např. dieta bohatá na tuky, uzeniny a chudá na vlákninu, vitamíny. Rizikovým faktorem vzniku kolorektálního karcinomu je Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida v anamnéze. Dalším rizikovým faktorem je přítomnost adenomatózních polypů ve střevě. Vyšší riziko maligní transformace mají vilózní a tubulovilózní polypy. Přibližně 5–10 % kolorektálních karcinomů je podmíněno geneticky: Lynchův syndrom – hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), familiární adenomatózní polypóza (FAP), Peutz-Jeghersův syndrom, nosiči mutace BRCA1,2.

19.3 SYMPTOMATOLOGIE

Počáteční stadia onemocnění bývají bezpříznaková, někdy se objevuje neurčitý břišní dyskomfort, flatulence, změna charakteru stolice, nechutenství; příznaky obvykle přičítané jiným onemocněním (žlučník, vředová choroba gastroduodenální, dráždivý tračník). Velmi zjednodušeně lze říct, že symptomy pravostranných nádorů jsou: neurčité bolesti, tlaky břicha, únava, slabost z důvodu manifestace anemie z chronických, okultních krevních ztrát. U levostranných nádorů to je často střídání zácpy a průjmu, někdy příznaky z uzávěru střeva (ileus) – nauzea, zvracení. V oblasti rekta kromě krvácení je to pocit plnosti, tlaku, nucení na stolicí, urgence, tenesmy.

19.4 DIAGNOSTIKA

Vzhledem k vysoké incidenci onemocnění v České republice je zaveden **skríníng** kolorektálního karcinomu. Lze ho rozdělit do dvou částí. V první skupině u osob ve věku 50–54 let je možností volby test okultního krvácení ve stolici jednou ročně. Při negativním nálezu opakování testu jednou ročně. Při pozitivním testu okultního krvácení je indikována následně skríníngová kolonoskopie na akreditovaných pracovištích. Při negativním nálezu při kolonoskopii je další kolonoskopie indikována za 10 let. Při pozitivním nálezu tumoru – chirurgická a onkologická léčba. Při nálezu polypů, kontrolní kolonoskopie dle platných doporučení. V druhé skupině u osob ve věku 55 a více let je možností test na okultní krvácení ve stolici jednou za 2 roky, nebo primární skríníngová kolonoskopie. Další postup dle nálezu je obdobný jako v první skupině.

Vyšetření **per rektum** je jednoduché a může odhalit lézi ve vzdálenosti do 8–10 cm od svěrače. Vyšetření by mělo být automatickou součástí fyzikálního vyšetření. Je nenahraditelným klinickým vyšetřením, jako jediné prakticky může určit fixaci resp. nefixaci tumoru.

Kolonoskopie poskytuje informaci o sliznici celého tlustého střeva, používá se zároveň k získání bioptického vzorku k určení etiologie eventuální léze. **Histologický nález** je nutný před zahájením léčby, kromě situací, kdy je pacient akutně operován pro ileózní stav. K určení rozsahu onemocnění (stagingu) patří rentgenové vyšetření hrudníku (při pokročilejších nádorech je vhodnější CT hrudníku), CT vyšetření břicha a pánve. U tumorů rekta doplňujeme MR pánve a endosonografické vyšetření rekta k určení rozsahu tumoru, tj. hloubky invaze stěnou střevní. Kompletní odběry biochemické, krevní obraz, nádorové markery (zejména CEA, Ca 19-9) patří mezi základní vyšetření.

19.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Nutno vyloučit jiná organická postižení střeva, nemaligní – Crohnovu nemoc, ulcerózní kolitidu.

19.6 PATOLOGIE

95 % nádorů jsou adenokarcinomy; v malém procentu lze v tlustém střevu a rektu nalézt malobuněčný karcinom, dlaždicobuněčný karcinom, karcinoid, nediferencované karcinomy. Z neepiteliálních malignit jsou to lymfomy a sarkomy, slizniční melanom.

Kromě klasické histologie se nyní při vyšetřování materiálu uplatňují častěji molekulárně-biologické metody k vyšetření prognostických a prediktivních markerů onemocnění. Ve stadiu II je to vyšetření MSI, resp. MMR v nádorové tkáni. U stadia IV je při zvažování léčby nezbytně nutné znát mutační stav RAS a BRAF onkogenu, které jsou vyšetřovány metodou PCR.

19.7 TERAPIE

Kolon

Stadium 0 (Tis N0 M0)

Tumory Tis jsou indikovány (není-li jiných kontraindikací) k endoskopickým výkonům (lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáně) a sledování u gastroenterologa; adjuvantní onkologická léčba není indikována.

Stadium I (T1-2 N0 M0)

Léčba lokalizovaných, ale pokročilejších nádorů volného střeva spočívá v primární resekci s odstraněním lymfatických uzlin (rozsah výkonu je nutný dle lokalizace a velikosti nádoru). Výkony jsou prováděny zejména při laparotomii, nově i laparoskopicky, pokud rozsah nálezu tento výkon umožňuje. Chirurgická léčba je u kolorektálního karcinomu zásadní a je metodou první volby. Adjuvantní onkologická léčba není indikována.

Stadium II (T3-4 N0 M0)

Primární chirurgický výkon. Adjuvantní chemoterapie dle definitivní histologie je možná po molekulárním vyšetření MSI, resp. MMR v nádorové tkáni. Pacienti II. klinického stádia s defektem

MMR, tedy MSI-H nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů. U pacientů bez defektu MMR, tedy MSS, MSI-L je chemoterapie indikována v době trvání 6 měsíců.

Stadium III (jakékoliv T, N1-2 M0)

Primární je chirurgický výkon. Adjuvantní chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů a oxaliplatin (FOLFOX) je indikována u pacientů v dobrém celkovém stavu vždy. Standardem dlouho byla 6 měsíční adjuvantní chemoterapie. Vzhledem k značné neurotoxicitě oxaliplatin, často ireverzibilní byly hledány možnosti redukce doby podávání oxaliplatin bez negativního ovlivnění přežívání pacientů. Novým standardem alespoň u části pacientů ve stadiu III; konkrétně pT3 pN1 je 3 měsíční adjuvantní chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů a oxaliplatin (XELOX).

Stadium IV (jakékoliv T, jakékoliv N, M1)

Péče o pacienty probíhá cestou multidisciplinárního týmu. Kolorektální karcinom nejčastěji generalizuje do uzlin, jater, plic, po peritoneu. Jedná se o onemocnění inkurabilní. V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu se uplatňuje chemoterapie a cílená léčba (dle znalosti mutačního statusu RAS, BRAF). Důležitou součástí je i spolupráce s chirurgem – metastasektomie jater, plicních metastáz (primárně, nebo po předchozí neadjuvantní onkologické léčbě); dále pak jsou to metody ošetření metastáz cestou RFA, či MWA.

Spektrum cytostatik, která jsou používána při léčbě kolorektálního karcinomu (jak ve smyslu adjuvantním, tak paliativním) zahrnuje především fluoropyrimidiny: 5-fluorouracil; nebo jeho perorální derivát kapecitabin (s výhodou podání per os), dalšími preparáty široce užívanými jsou oxaliplatin, irinotekan a jejich kombinace. U značně předlěčených pacientů je možné podat nové cytostatikum: tipiracil/trifluridin.

Další možností léčby jsou preparáty tzv. cílené (biologické) terapie. Jsou to jednak monoklonální protilátky vážící se na specifické receptory (cetuximab a panitumumab: anti-EGFR, bevacizumab: anti-VEGF, aflibercept: solubilní VEGF receptor), jednak je to skupina tyrozin-kinázových inhibitorů (regorafenib – blokující řadu intracelulárních kináz a signálních drah).

U monoklonálních protilátek je nezbytné znát mutační status RAS a BRAF onkogenu, vzhledem k tomu, že anti-EGFR preparáty jsou u mutovaného RAS zcela neúčinné a navíc jejich aplikace je spojena se zhoršeným přežíváním proti samotné chemoterapii. Stran anti-VEGF preparátů, které je možno podat jak při mtRAS, tak při wild type RAS. Kombinace anti-EGFR a anti-VEGF preparátů současně se nedoporučuje z důvodu toxicity a zhoršeného přežívání nemocných léčených touto kombinací. Naopak sekvenční podání je standardem v kontinuální péči o pacienty s generalizovaným kolorektálním karcinodem. Vzhledem k pokrokům v zobrazovacích metodách, chirurgii, onkologické a podpůrné léčbě se dnes medián přežívání pacientů s generalizovaným kolorektálním karcinodem blíží 30 měsícům.

Rektum

Rektum lze rozdělit anatomicky na dolní (do 5 cm), střední (5–10 cm) a horní (10–15 cm) od análního okraje. Pro malé tumory (T1) jsou možností lokální výkony chirurgické či endoskopické. U časných, ale pokročilejších stadií (T2) je možností primární chirurgický výkon s event. pooperační chemoterapií a radioterapií dle definitivní histologie. U pokročilejších nádorů: T3 N1, hodnoceno dle MR pánve, resp. EUS je doporučována neoadjuvantní chemoradioterapie následována chirurgickým výkonem.

Vzhledem k tomu, že nádory rekta mají tendenci lokálně recidivovat, je léčebnou snahou těmto recidivám zabránit. Neoadjuvantní radioterapie, event. chemoradioterapie se ukázaly být dobrými metodami, které jsou schopny počet lokálních recidiv významně snížit. Důvodem neoadjuvantní chemoradioterapie je nižší toxicita léčby pro pacienta, možnost nádor zmenšit (downstaging tumoru) a umožnit větší počet sfinkter šetřících výkonů.

Chirurgická léčba pro nádory rekta zahrnuje resekci rekta, mesorekta od okolních struktur v malé pánvi. Tento výkon se nazývá totální mesorektální excize (TME). Zavedením tohoto typu operace v kombinaci s předoperační onkologickou léčbou byl významně snížen počet lokálních recidiv karcinomu rekta v malé pánvi. Pokud nelze provést pro nízké uložení tumoru resekci, je prováděna amputace rekta (abdominoperineální resekce – operace dle Milese) s trvalou stomií. Alternativou u pacientů odmítajících operaci, stomii, nebo k operaci kontraindikovaných z důvodů interních komorbidit, je možnost definitivní chemoradioterapie.

19.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Jsou vázány na způsob použité terapie. Chirurgická léčba může být akutně provázena krvácením, peritonitidou, šokovým stavem, poraněním důležitých orgánů. Z pozdních komplikací se pak nejčastěji vyskytuje stenóza střevní v anastomóze, srůsty a poruchy funkce svěrače. V případě nutnosti provedení subtotální, nebo totální kolektomie je typická rychlá peristaltika, časté průjmy, váhový úbytek. Pro radioterapii jsou typické, stejně jako téměř vždy při ozáření malé pánve, akutní tenesmy a průjmy, které však nejsou trvalé; po ukončení terapie odeznívají. Z pozdních komplikací se může objevit chronická enteritida/kolitida provázená opět průjmy nebo poruchy pasáže způsobené postradiační stenózou střevních kliček. Chemoterapie je provázena hematologickou toxicitou, nauzeou, zvracením a průjmy, které jsou typické pro preparáty obsahující 5-FU, neurotoxicitou u oxaliplatiny, průjmy u irinotekanu.

19.9 DISPENZARIZACE

Pravidelná dispenzarizace je nezbytná. Zpravidla jsou první dva roky po léčbě kontroly každé 3 měsíce, 3. rok pak každé 4 měsíce, 4–5. rok po léčbě každých 6 měsíců a dále pak jednou ročně. Kromě základních vyšetření, jako je klinické vyšetření, krevní obraz, biochemie a nádorové markery, jsou nutné endoskopické kontroly (kontrolní kolonoskopie rok od operace, při neúplné kolonoskopii před operací z důvodu obstrukce nebo akutní operace v ileu je doplnění kolposkopie indikováno co nejdříve). Zobrazovací vyšetření jsou indikována dle pokročilosti onemocnění.

19.10 PROGNÓZA

Je daná především rozsahem nádoru – stanovením TNM klasifikace – tj. hloubky invaze stěnou střevní (T), postižením spádových lymfatických uzlin (N) a přítomností či nepřítomností metastáz (M). Pětileté přežití se uvádí u stadia I asi 90 %, u stadia II asi 66 % a u stadia IV, tj. při generalizaci onemocnění, jen asi 10 %.

20 ANÁLNÍ KARCINOM

Martina Kubecová, Markéta Šejdová

20.1 EPIDEMIOLOGIE

Patří mezi málo časté zhoubné nádory, u nás tvoří necelé 1–2 % nádorů GIT. O něco častěji bývá diagnostikován u žen než u mužů. Incidence v České republice postupně narůstá, mortalita naštěstí stagnuje.

20.2 ETIOLOGIE

Pro etiologii nádoru je klíčovým rizikovým faktorem infekce pacienta sexuálně přenosnými lidskými papilomaviry, onkogenními HPV16 a 18. Promořenost populace je značná a infekce je prokázána až u 80 procent pacientů s análním karcinomem. Problematika análního karcinomu je aktuální a závažná, zejména proto, že je prokázána souvislost se sexuálně přenosnou infekcí, dá se přepokládat latence v řádu desetiletí od nákazy onkogenními viry po propuknutí karcinomu. Do budoucna lze očekávat snížení incidence díky rozšíření vakcinace proti HPV. Mezi další rizikové faktory se řadí imunosuprese pacienta z jakékoli příčiny, prokázáný je i vliv kouření.

20.3 SYMPTOMATOLOGIE

Přítomny jsou symptomy jako krvácení, bolest, tlak v konečníku, anální dyskomfort. Diagnóza bývá opožděna, protože tyto příznaky jsou většinou přisuzovány benigním afekcím (ať již pacientem či lékařem). V oddálené diagnostice hraje těž roli stud.

20.4 DIAGNOSTIKA

Vyšetření zahrnuje důsledné vyšetření per rektum, endoskopické vyšetření s popisem velikosti leze, posouzením, zda nádor prorůstá do přilehlých orgánů. Vyšetření zahrnuje bioptický odběr. U žen gynekologické vyšetření. Doplnujícím vyšetřením je endosonografie anorekta k posouzení hloubky invaze, event. postižení perirektálních uzlin. Ultrazvuk se využívá k posouzení inguinálních uzlin, pokud je podezření na jejich nádorové postižení, je doporučena jejich biopsie.

Dalším vyšetřením je CT pánve k určení rozsahu nálezu, zejména postižení pánevních a inguinálních uzlin.

K posouzení a vyloučení eventuálního metastatického postižení je nutno pacienta podrobit CT či ultrazvuku jater a rentgenu plic.

20.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Nutno je odlišit řadu benigních afekcí typu hemoroidy, absces a píštěl, perirektální afekce, dále pak maligní nádory, například adenokarcinom rekta s prorůstáním do análního svěrače. Definitivní odlišení pak přinese až histologické vyšetření.

20.6 PATOLOGIE

Většina análních tumorů je dlaždicobuněčný karcinom, vzácně kloakogenní karcinom, basalooidní karcinom, karcinom z přechodní zóny. Neobvyklým nálezem v anu může být malobuněčný karcinom, melanom a adenokarcinom.

20.7 TERAPIE

Chirurgická léčba

Dříve byla považována za standardní, nyní je vyhrazena pro malé povrchní leze. Abdominoperineální resekce s trvalou stomií je vyhrazena pro tumory špatně reagující na konzervativní léčbu, tj. perzistence nádoru při předchozí radiochemoterapii nebo pro lokální recidivu.

Radioterapie

Je ve většině případů metodou volby. Zevní radioterapie na oblast malé pánve a inguinálních uzlin je většinou kombinována s konkomitantní chemoterapií. Z cytostatik se využívá cisplatina, fluorouracil, mitomycin. Radioterapie využívá kombinace zevní a intersticiální techniky jako boost na oblast residuálního tumoru. Anální karcinomy dobře odpovídají na tento způsob léčby a kompletní remise očekáváme u 80–90 % pacientů, Anální karcinomy regredují postupně, kompletní remise se může dostavit za 3 měsíce i déle po skončení léčby.

20.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Akutní – v průběhu radioterapie a po jejím skončení se dostavuje nucení na stolicí a průjem a kožní akutní reakce v podobě někdy dosti rozsáhlé deskvamace a epitelolýzy se sekrecí v ozařované oblasti, zvláště u obézních pacientů. Tato reakce však rychle odeznívá.

Pozdní komplikací může být insuficience svěrače, poradiační proktitis a enteritis, respektive možné stenózy či ulcerace kliček tenkého střeva. Při nově používaných ozařovacích technikách a dodržování všech léčebných doporučení jsou však pozdní vedlejší účinky velmi vzácné. Nejhorší komplikací je však recidiva nádoru, takže je vždy nutno použít tumoricidních dávek záření, aby recidiv bylo co nejméně.

20.9 DISPENZARIZACE

Slouží k časnému odhalení recidivy či generalizace nádoru, provádí se v krátkých intervalech (3 měsíce) 2 roky po léčbě, kdy je nejvyšší pravděpodobnost relapsu onemocnění. Později mohou být intervaly kontrol delší.

Zahrnuje pečlivé vyšetření per rektum (u ženy per vaginam), palpaci inguinální oblasti, anoskopie, event biopsie suspektní recidivy, restaging onemocnění zahrnuje CT břicha a pánve, rentgen plic.

20.10 PROGNÓZA

Vždy se odvíjí od stadia onemocnění – u T1 a T2 tumorů je 5-leté přežití více než 80 %, závisí na postižení lymfatických uzlin. U onemocnění s pozitivitou spádových uzlin je 5-leté přežití asi 40 %.

21 KARCINOM LEDVINY

Eva Kindlová

21.1 EPIDEMIOLOGIE

Zhoubné nádory ledvinného parenchymu tvoří u dospělé populace 1–2 % všech zhoubných nádorů, nejčastějším je karcinom. Incidence v České republice trvale stoupá a udává se, že je nejvyšší na světě. Nádory se vyskytují ve všech věkových skupinách, ale nejvyšší výskyt je v 5.–7. dekadě. Postihuje častěji muže, a to zhruba 2x častěji než ženy.

21.2 ETIOLOGIE

Rizikovými faktory pro vznik karcinomu ledviny je obezita, kouření a léčba antihypertenzivy. Jsou známy i formy hereditárně vázaného karcinomu ledviny. Nejznámější je autozomálně dominantní choroba – von Hippel-Lindauova s familiárním výskytem karcinomu ledviny. Příčinou je ztráta genu na krátkém raménku 3. chromozomu, tzv. VHL gen.

21.3 SYMPTOMATOLOGIE

Přibližně v polovině případů je karcinom ledviny zcela asymptomatický a je náhodně zjištěn např. při ultrasonografickém vyšetření břicha. Klinické příznaky mohou být různé a lze je rozdělit na **lokální**, **lokoregionální** a **celkové**.

Lokální – mikroskopická či makroskopická hematurie je nejčastějším příznakem.

Klasická, často popisovaná, trias příznaků (makroskopická hematurie, bolest a hmatný tumor) se vyskytuje u méně než 10 % pacientů.

Lokoregionální – tyto příznaky se objevují většinou u lokálně pokročilého nádoru:

- dilatované kolaterální žíly, edémy dolních končetin,
- při obstrukci dolní duté žíly plicní embolie,
- akutně vzniklá varikokéla.

Celkové – mohou být přítomny u generalizovaného onemocnění, ale jsou také součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného onemocnění:

- únava, nechutenství, horečka, váhový úbytek až kachexie,
- anemie ale i erytrocytóza, hypertenze, jaterní dysfunkce (Staufferův syndrom),
- hyperkalcémie, amyloidóza,
- při metastatickém postižení se objevuje symptomatologie z místa postižení
 - skelet – bolesti, patologické fraktury,
 - plíce – dušnost, kašel,
 - CNS – bolesti hlavy, vertigo, nauzea, zmatenost...

21.4 DIAGNOSTIKA

Je prováděna na základě těchto vyšetření:

- a) fyzikální vyšetření
- b) vyšetření moči – chemicky + sediment
- c) KO, FW, biochemické vyšetření krve
- d) UZ – základní zobrazovací metoda – zjištění solidní expanze v parenchymu ledviny, její rozsah, odlišení od cysty, někdy i nález na renální a dolní duté žíle, nález v jaterním parenchymu
- e) CT s podáním kontrastní látky – upřesní předchozí nálezy a zhodnotí stav regionálních lymfatických uzlin a nadledvin i nález na druhé ledvině
- f) MR ve srovnání s CT nepřináší další významné informace, lze použít např. při alergii na kontrastní látku nebo zpřesnění trombu v dolní duté žíle
- g) angio-CT jen v indikovaných případech – např. při zvažování možnosti parciální resekce ledviny či nutnosti nefrektomie u anatomických odchylek – např. ren arcuatus
- h) RTG plic, event. CT plic – k vyloučení meta postižení, či scintigrafii plic – k vyloučení plicní embolie. Mělo by být provedeno u všech pokročilejších nálezů.
- i) CT mozku, scintigrafie skeletu – v případě klinického podezření na generalizaci do těchto orgánů
- j) další specializovaná vyšetření event. dle klinického nálezu

21.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V případě nejednoznačného nálezu pro karcinom ledviny lze uvažovat o jiném nádorovém onemocnění vycházejícím z dalších struktur dutiny břišní, event. metastatickém postižení např. uzlin, nelze vyloučit ani benigní tumor či cystu, zánětlivé procesy, úrazy – toto vše je však většinou možné zjistit předchozími vyšetřeními, definitivní nález pak jednoznačně určí histologické vyšetření.

21.6 PATOLOGIE

Nejčastější variantou karcinomu ledviny je světlobuněčný renální karcinom, který vychází z epiteliálních buněk proximálního tubulu – tvoří asi 75 % všech nádorů ledviny, dalšími variantami jsou papilární renální karcinom (10–15 %) a chromofóbní renální karcinom (5 %) a jiné, vzácné nádory.

21.7 TERAPIE

Základní a jedinou kurativní léčbou karcinomu ledviny je **chirurgický** výkon. V případě radikálního výkonu u lokalizovaného onemocnění není indikována žádná další léčba, jen dispenzarizace. Karcinom ledviny může zakládat metastázy – často do plic, CNS, skeletu, jater, kůže a podkoží, lymfatických uzlin, nadledvin aj. nebo může vytvořit recidivu v lůžku. Pokud je možné, pak je indikováno chirurgické odstranění metastáz a pokračování systémovou léčbou – **biologická terapie nebo imunoterapie**. U metastáz lokalizovaných zejména v CNS, skeletu nebo při recidivě v lůžku, může mít velmi dobrý paliativní efekt **radioterapie**. Důležitá je i symptomatická léčba, která může výrazně zlepšit celkový stav pacienta.

21.7.1 Lokální léčba

Chirurgická léčba radikální – u lokalizovaného onemocnění

- Radikální nefrektomie
- Lokální recidiva

Chirurgická léčba paliativní – u metastazujícího karcinomu ledviny, v případě lokální recidivy

- paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako například neztížitelné krvácení,
- cytoredukční nefrektomii před zahájením systémové léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění,
- v případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability je indikováno jejich chirurgické odstranění. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích.

21.7.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Karcinom ledviny je chemorezistentní, kromě sarkomatoidní varianty, kde lze použít chemoterapii užívanou k léčbě sarkomů. I zde je odpověď na léčbu však velmi malá.

Systémová terapie nádorů ledvin je založena na **biologické (cílené) léčbě**, kde se používají **tyrosinkinázové inhibitory TKI**:

- Sunitinib – inhibitor receptorů pro růstový faktor z destiček, receptorů pro vaskulární endoteliální RF, receptoru faktoru kmenových buněk – KIT,
- Pazopanib – silný TKI působící na více cílových místech – na receptorech pro vaskulární endotelový růstový faktor – VEGFR, inhibitor destičkového růstového faktoru PDGFR,
- Sorafenib – inhibuje aktivitu cílových receptorů přítomných v nádorových buňkách a v cévním systému tumoru,
- Cabozantinib – selektivní inhibitor tyrosinkinázových receptorů růstového faktoru cévního endotelu (VEGFR).

monoklonální protilátka:

- Bevacizumab – se váže na protein zvaný vaskulární endoteliální růstový faktor – VEGF – klíčový faktor abiogeneze, a tím inhibuje vazbu VEGF na jeho receptory na povrchu endotelových buněk – neutralizace aktivity receptoru vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru.

mTOR inhibitory:

- Temsirolimus – se váže na intracelulární protein (FKPB-12) a komplex protein/temsirolimus váže a inhibuje aktivaci mTOR, který kontroluje buněčné dělení,
- Everolimus – selektivní inhibitor mTOR.

Další velmi důležitou systémovou léčbou vhodnou u nádorů ledvin je **imunoterapie**:

- Interleukin-2 – vykazuje aktivity tzv. přirozeného lidského interferonu alfa – protivirové účinky detailní mechanismus protinádorového působení není dosud znám, např. dochází k výraznému poklesu syntézy DNA, RNA i proteinů, antiproliferační efekty různých druhů lidských nádorů,
- Nivolumab – humánní monoklonální protilátka vázající se na receptor PD-1 (receptor programové smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negativním regulátorem aktivity T-buněk a účastní se kontroly imunitní odpovědi T-buněk. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, má za následek inhibici proliferace T-buněk a blokádu sekrece cytokinů. Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk, včetně protinádorové odpovědi, blokádu vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2.

Pro karcinom ledviny se užívají různé **skórovací systémy** a podle výsledku se následně určuje zařazení pacienta do prognostické skupiny.

V první linii cílené terapie multikinázovými inhibitory a bevacizumabem se používá skórovací systém dle MSKCC z roku 2002 (Motzer a kol. 2002) – tabulka 1, pro léčbu temsirolimem pak tzv. modifikovaná MSKCC kriteria (Hudes a kol. 2007) – tabulka 2.

Tab. 1 Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI a bevacizumabem

LDH > 1,5 násobek horní hranice normy
hemoglobin < dolní hranice normy
korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Karnofsky index ≤ 70 %
interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby

Dobrá prognóza: žádný faktor

Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory

Špatná prognóza: 3 a více faktorů

Tab. 2 Skórovací systém pro temsirolimus (Hudes a kol. 2007)

LDH > 1,5 násobek horní hranice normy
hemoglobin < dolní hranice normy
korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Karnofsky index ≤ 70 %
2 a více postižené orgány
interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více faktorů

U pacientů s dobrou nebo střední prognózou máme možnost zahájit léčbu TKI inhibitory – sunitinibem nebo pazopanibem nebo inhibítorem VEGF (v kombinaci s interferonem alfa). U pacientů se špatnou prognózou pak inhibitory mTOR nebo TKI. Při progresi onemocnění je možné v současné době použít další léky – např. everolimus, kabozantinib, axitinib, sorafenib, a nově i preparát nivolumab.

21.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Stejně jako u jiných nádorů se poléčebné komplikace odvíjejí od použité léčebné modalitě a jejím rozsahu. V případě karcinomu ledviny prakticky vždy pacient podstoupí nefrektomii a solitární ledvina může být dále poškozena systémovou léčbou – imunoterapií, biologickou léčbou s rizikem vzniku renální insuficience. Tato léčba může také vyvolat leukopenii, trombopenii či anémii, změny v jaterních testech i v minerálech, alergickou reakci, hypertenzi, proteinurii, pneumonii.

Radioterapie používaná v léčbě karcinomu ledviny je používána vždy s paliativním záměrem, a proto by ke komplikacím vyvolaným touto léčbou nemělo vůbec dojít.

21.9 DISPENZARIZACE

Dispenzarizace pacientů po léčbě je trvalá. U časných stadií zpočátku 2x ročně a později 1x ročně kontrolní vyšetření, nebo v případě komplikací kdykoliv. U pokročilejších stadií jsou kontroly častější a u generalizovaných onemocnění jsou časté tak, jak vyžaduje stav pacienta.

Kontroly zahrnují anamnézu, fyzikální vyšetření, odběry – FW, KO, biochemii, vyšetření moči a ve stanovených intervalech RTG plic a CT břicha, většinou 1–2 x ročně.

Další vyšetření – jako např. scinti skeletu, CT mozku, jsou indikována podle stavu a obtíží pacienta.

21.10 PROGNÓZA

Rozhodující význam pro prognózu pacienta má klinické stadium a grading onemocnění. Dalšími faktory, které mají vliv na přežití, jsou – celkový stav nemocného, prodlení léčby od začátku diagnózy, počet metastáz a jejich lokalizace, ztráta váhy a předchozí cytotoxická léčba. Ve stadiu I – II, tj. nádory omezené na ledvinu, přežívá 5let asi 90 % nemocných. Stadium III, tj. u nádorů, které nepřesahují Gerotovu fascii nebo se šíří do duté žíly, je 5leté přežití mezi 30–75 %. Pacienti ve stadiu IV, tj. s nádory šířící se za Gerotovu fascii, metastázami ve více než jedné lymfatické uzlině nebo vzdálenými metastázami přežívají 5 let pouze v 10 %.

22 ZHOUBNÉ NÁDORY VARLAT

Eva Kindlová

22.1 EPIDEMIOLOGIE

Testikulární germinální nádory (TGN) se vyznačují významnou rasovou, geografickou a věkovou distribucí. Asi 90 % TGN je nalézáno u bílé rasy, 6,6 % u černochů a zbytek u ras ostatních. Nejvyšší incidence je v Dánsku, nejnižší na Dálném východě; v ekonomicky vyspělých zemích se incidence zvyšuje. Přibližně polovina případů je diagnostikována v úzkém věkovém rozmezí 25–30 let. Výskyt u dětí a u vyšších věkových skupin je podstatně méně zastoupen. Pro věkovou skupinu 25–30 let jsou TGN nejčastějším nádorovým onemocněním, i když se jedná o nádory vzácné. Tvoří přibližně 1 % všech zhoubných nádorů u mužů.

22.2 ETIOLOGIE

Významným rizikovým faktorem pro následný vznik testikulárního nádoru je kryptorchismus. Časně provedení orchidopexie je účinný preventivní zákrok. Z pre- a perinatálních rizik je rizikem expozice plodu dietylstilbesterolem a předčasný porod. Dále jsou to genetické faktory ve spojitosti s některými odchylkami somatosexuálního vývoje, např.: Klinefelterův syndrom, některé formy gonadální dysgeneze, atd. Udává se i vliv některých dietních faktorů – vysoký energetický příjem, vysoké množství nasycených tuků a cholesterolu.

22.3 SYMPTOMATOLOGIE

Přestože jsou varlata dostupná vyšetření, přichází více než 1/3 pacientů s pokročilým nebo diseminovaným onemocněním. Nejjednodušší metodou záchytu je samovyšetřování, ale je nutné proškolení populace, protože neznalost anatomie a stud často způsobí oddálení diagnózy i o několik měsíců.

Lokální příznaky:

- nebolestivé zvětšení varlete nebo nebolestivá rezistence ve varleti,
- bolesti při rychlém růstu,
- pocit tíže a nepohody v šourku.

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor)

- bolest dolní poloviny břicha nebo v tříselech.

Celkové příznaky (u generalizovaného onemocnění, ale mohou být i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru):

- gynekomastie,
- únava, nechutenství, horečka, kachexie,
- anémie, hypertenze, jaterní dysfunkce, hyperkalcémie, amyloidóza,
- algický syndrom při skeletových metastázách.

22.4 DIAGNOSTIKA

Je založena na těchto vyšetřeních:

- a) klinické fyzikální vyšetření šourku, třísels, prsních žláz a cervikálních a supraklavikulárních uzlin ultrazvukem,
- b) při podezření na testikulární nádor je indikována neodkladně operační revize a orchiektomie z inguinálního přístupu,
- c) Vyšetření nádorových markerů – AFP, beta-HCG, LH, biochemie a KO,
- d) CT – hrudníku, břicha, pánve k vyloučení metastáz v plicích, v lymfatických uzlinách mediastina, retroperitonea, postižení parenchymatózniích orgánů. Lze nahradit i PET/CT i. v.
- e) Bipedální lymfografie k detekci postižení lymfatických uzlin retroperitonea je v současnosti již málo používaná metoda.
- f) CT mozku a scintigrafii skeletu indikujeme pouze při klinickém podezření na metastázy v těchto lokalitách.

22.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

musíme uvažovat o zánětu, benigních nádorech, abscesech, apod.

22.6 PATOLOGIE

Germinální nádory představují 92–96 % zhoubných nádorů varlete. Podle histologického typu rozdělujeme TGN na **seminomy**, které vycházejí z částečně diferencovaných buněk semenných kanálků a **neseminomy**. Podle toho, co je jejich výchozí tkáň, neseminomy rozdělujeme na **embryonální karcinom** – vycházející z pluripotentní zárodečné buňky která je přímo nádorově transformovaná, nebo je částečně diferencovaná v trofoblastické prvky – **choriokarcinom** nebo **nádory ze žloutkového vřáčku**, nebo se pluripotentní zárodečná buňka transformuje v somatické buňky ektodermu, mesodermu a entodermu – pak se jedná o **teratokarcinom**. Čisté varianty obsahující pouze jeden typ nádorové tkáně jsou vzácné. Častější jsou smíšené formy obsahující různé procentuální zastoupení seminomů i různých druhů neseminomů.

V případě smíšeného non-seminomu, i když je pouze minimální zastoupení non-seminomové složky (např. 5 % embryonálního tu) se léčba a dispenzarizace řídí vždy non-seminomem.

Lokalizace TGN je nejčastější v testes (více než 90 %). Extragonadální lokalizace jsou nejčastější v retroperitoneu, mediastinu a pineálně. V 1–2 % mohou mít bilaterální výskyt.

Karcinoma in situ je u TGN relativně častým nálezem.

Prognostické schéma

Seminomy

Příznivá prognóza – kterákoliv primární lokalizace, kromě plic, bez viscerálních meta.

Intermediární prognóza – jakákoliv primární lokalizace s viscerálními meta (jinými než plicními).

Nepříznivá prognóza není.

Neseminy

Příznivá prognóza – primárně ve varleti/retroperitoneu (RP) – a bez viscerálních meta (kromě plicních) a následující hodnoty TM: AFP < 1 000 µg/ml, HCG < 5 000 IU/l, LDH < 1,5 x N.

Intermediární prognóza – primárně ve varleti/retroperitoneu (RP) – a bez viscerálních meta (kromě plicních) a následující hodnoty TM: AFP > 1 000 a <10 000 µg/ml, HCG > 5 000 IU/l, LDH < 10 x N.

Nepříznivá prognóza – primárně v mediastinu nebo viscerální meta jiné než plicní nebo následující hodnoty TM: AFP >10 000 µg/ml, HCG > 50 000 IU/l, LDH > 10 x N.

22.7 TERAPIE

Léčebné modality

- chirurgie
- systémová léčba – chemoterapie
- radioterapie
- paliativní, symptomatická léčba

Strategie léčby se liší u seminomů a neseminomů.

Chirurgie

- vždy je základem léčby radikální inguinální orchiektomie (OE). Ve výjimečných případech s tumorem T1 je možné provedení testes šetřícího výkonu. Výkon by měl být proveden do 24–48 hodin po stanovení diagnózy.

Radioterapie

- seminomy i non-seminomy jsou nádory radiosenzitivní, proto i používané dávky záření jsou relativně nízké – u seminomů 20–30 Gy, při recidivě či persistenci až 36 Gy, u nonseminomů je aplikovaná dávka vyšší 30–36 Gy, event. 40 Gy (5 frakcí týdně, většinou 1,8 Gy na frakci). Rozsah ozáření závisí na rozsahu onemocnění – paraaortální LU, ipsilaterální a paraaortální LU, pánevní a paraaortální LU, mediastinum, oblast metastáz (CNS, plíce...).

Systémová léčba

- vždy před zahájením systémové léčby se doporučuje kryoprezervace spermatu, zejména u mladších pacientů. Je indikována u non-seminomů vždy, pouze u stadia IA, IB je možné přísné sledování.

Používaná cytostatika: základem je platina (P), etoposid (E), bleomycin (B) – „zlatým standardem,, zůstává mnoho let kombinace BEP, ev. EP.

Při relapsu onemocnění se používají další cytostatika – paklitaxel, karboplatina, gemcitabin, oxaliplatina, vinblastin.

Léčba seminomů

Stadium IA (pT1, N0 M0, S0), IB – (pT2–pT4, N0, M0, S0)

- V 15–20 % je přítomna subklinická diseminace, obvykle v retroperitoneu.
- K rizikovým faktorům patří invaze do rete testis a/ nebo nádor větší než 4 cm.

- OE a následné přísné sledování – doporučeno pro tu pT1-3, bez RF.
- OE a adjuvantní CHT (postup je preferován) – 1–2 cykly karboplatiny.
- OE a adjuvantní radioterapie paraaortálních lymfatických uzlin (20 Gy).

Stadium IS

Předpoklad regionální uzlinové meta či vzdálené diseminace, nezjistitelné zobrazovacími metodami.

- OE a sledování nádorových markerů a opakování CT každé 2–3 měsíce.
- OE a CHT – 3 cykly BEP,
- OE a radioterapie paraaortálních lymfatických uzlin (30 Gy).

Stadium IIA – jakékoliv pT/pTX, pN1, M0, S0

- OE a radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních ilických uzlin (30 Gy),
- OE a kurativní CHT – 3x BEP nebo 4x EP.

Stadium IIB – jakékoliv pT/pTX, N2, M0, S0

- OE a radioterapie paraaortálních + ilických uzlin (36 Gy),
- OE a kurativní CHT – 3x BEP nebo 4x EP.

Stadium IIC – jakékoliv pT/pTX, N3, M0, S1 a III – pT/pTX, jakékoliv N, M1a,1b, jakékoliv S

- Good risk – OE a CHT – 3x BEP nebo 4x EP,
- Intermediate risk – OE a CHT 4x BEP nebo 4x VIP (při kontraindikaci bleomycinu).

Léčba non-seminomů

Stadium IA (pT1, N0, M0,S0), IB (pT2-pT4, N0,M0, S0)

- OE a následné přísné sledování – doporučeno pro tumory pT1, bez RF,
- OE a adjuvantní CHT (postup je preferován) - 1-2 x BEP, v Evropě přednost před RPLND (kromě teratomů),
- OE a primární nerve-sparing RPLND, následně při pN0 – sledování, pN+ - CHT - 2x BEP nebo 2x EP, sledování jen při záchytu zralého teratomu.

Stadium IS

- OE – 3x BEP nebo 4x EP, po CHT při neg. TM sledování.

Stadium IIA – jakékoliv pT/pTX, pN1, M0, S0 a IIB – jakékoliv pT/pTX, N2, M0, S0

- Negativní TM – CHT nebo RPLND,
- Kurativní CHT – 3x BEP nebo 4x EP, po CHT a neg. TM a bez residua sledování, při residuu na CT RPLND,

- Primární nerve sparing RPLND: pN0 sledování, pN1a2 – CHT – 2x EP nebo 2x BEP, sledování jen v případě teratomu, pN3 – CHT – 4x EP nebo 3x BEP,
- Pozitivní TM – primární CHT 3x BEP nebo 4x EP.

Stadium IIC a III

- IIC, IIIA – good risk – 3x BEP nebo 4x EP,
- IIIB – intermediate risk – 4x BEP nebo 4x VIP,
- IIIC – poor risk – 4x BEP nebo 4x VIP.

22.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Poléčebné komplikace závisí na typu provedené léčby.

Po CHT je časté toxické poškození plic (bleomycin), zhoršení ledvinných funkcí nebo ototoxicita (platina), neurotoxicita.

Komplikace po RT nejsou časté vzhledem k nízké aplikované dávce. Problém je v tom, že se jedná o pacienty mladé a zejména v případě kombinované léčby je možný vznik sekundárních nádorů, event. sterility (proto kryoprezervace před léčbou). Další komplikace mohou souviset s provedeným chirurgickým výkonem (retrográdní ejakulace apod.).

22.9 DISPENZARIZACE

je trvalá a její součástí je klinické vyšetření, laboratorní vyšetření markerů, CT, UZ, PET (nutné zejména při perzistenci tumoru před plánovaným chirurgickým výkonem ke zjištění viabilní neoplázie).

22.10 PROGNÓZA

Velkou část nádorů varlat lze trvale vyléčit. Rozsah onemocnění podle TNM klasifikace určuje prognózu – u nádorů T1-T2 je příznivější než u T3-4. Přítomnost peritumorózní vaskulární invaze zhoršuje prognózu stejně jako histologický nálezní embryonálního karcinomu. U metastatických nádorů je nepříznivým prognostickým faktorem vysoká hladina tumorózních markerů a přítomnost mimoplicních viscerálních metastáz.

23 KARCINOM PROSTATY

Eva Kindlová, Renata Soumarová

23.1 EPIDEMIOLOGIE

Karcinom prostaty (CAP) je druhým nejčastějším maligním onemocněním mužů. U mužů starších 50 let představuje přibližně 16 % všech zhoubných nádorů. Nádory prostaty mají významnou rasovou, geografickou a věkovou distribuci. Nejvyšší incidence dosahuje CAP u černošské populace v USA, kde u bílé rasy je poloviční a nejnižší na dálném východě. CAP byl v roce 2005 nejčastěji diagnostikovaným karcinomem. Je to vysvětlováno stárnutím populace a zlepšenou diagnostikou. Úmrtnost na CAP naopak stoupá jen mírně a v roce 2005 dokonce zaznamenala pokles.

23.2 ETIOLOGIE

Významným rizikovým faktorem jsou genetické vlivy. Rodinný výskyt zvyšuje 3x riziko při jednom postiženém, resp. 5x a 11x u dvou a více postižených. Hereditární závislost je autozomálně dominantní a CAP zde diagnostikujeme v nižších věkových skupinách. Dále se významně uplatňují výživa a dietetické návyky, udává se vliv až ve 30–40 %. Etiopatogeneze není známa.

Adenokarcinom prostaty je hormonálně závislý, dependentní nádor, ale jeho jednotlivé části se liší vnímavostí vůči androgenům. Základním hormonálním stimulem pro replikaci buňky prostaty je testosteron, resp. účinnější dihydrotestosteron. Ten vzniká konverzí testosteronu enzymem alfa-5-reduktáza. Velká část nádorů prostaty, která je hodnocena jako lokalizované onemocnění, je podhodnocena a onemocnění je generalizované – nejčastěji do skeletu nebo lymfatických uzlin, méně často do měkkých tkání.

23.3 SYMPTOMATOLOGIE

V počátečních stádiích nádoru je pacient asymptomatický, někdy se onemocnění projeví až vzdálenými metastázami. Lokální nebo lokoregionální příznaky jsou známkou pokročilého onemocnění.

Lokoregionální příznaky:

- makroskopická nebo mikroskopická hematurie,
- mikční obtíže (jímací i vyprazdňovací),
- hemosperma,
- erektilní dysfunkce,
- priapismus.

Celkové příznaky mohou být příznakem generalizovaného onemocnění, ale i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného onemocnění:

- algický syndrom při metastázách do skeletu,
- patologické zlomeniny,

- anémie při myelosupresi při skeletových metastázách,
- únava, nechutenství, febrilní stavy, kachexie,
- ileózní stavy,
- diseminovaná intravaskulární koagulace, trombózy.

23.4 DIAGNOSTIKA

Prováděná vyšetření by měla být vždy odpovídající kvalitě života pacientů, předpokládanému přežití a s tím i související možností léčby. Nemá smysl zatěžovat pacienta náročným vyšetřením, když je zřejmé, že léčba není již možná.

Vždy je však nutné provést **celkové fyzikální vyšetření**, včetně vyšetření per rektum (nádor může být hmatný od velikosti 0,2 ml), u větších nádorů hodnotíme rozsah postižení podle změn konzistence žlázy, ohraničení a pohyblivosti proti okolním strukturám, konzistenci a hladkosti povrchu.

Stanovení hodnot PSA (prostatický specifický antigen) a doplnění dalších vyšetření – hodnoty free PSA, denzitu PSA (poměr hmotnosti prostaty a hodnoty PSA). Poslední dobou je velký význam přisuzován i kinetice sérových hladin PSA (PSA velocita a doubling time). Hodnota PSA však není jednoznačným ukazatelem karcinomu prostaty – neexistuje žádná dolní hranice PSA, která by přítomnost karcinomu vylučovala.

UZ transabdominální – velikost prostaty, náplň močového měchýře, stav vývodných cest močových a ledvin, meta do jater, uzlin.

UZ transrektální (TRUS) – zhodnotí strukturu žlázy, ale bez biopsie není možno jednoznačně rozlišit karcinom od benigní hyperplazie, usnadňuje cílenou biopsii prostaty, pomáhá určit klinické T stadium – extraprostatické šíření, infiltraci semenných váčků.

Biopsie prostaty – provádí se transrektálně pod sonografickou kontrolou.

Re-biopsii indikujeme v rozmezí 3–6 měsíců v případě, že první biopsie je negativní a dochází k nárůstu PSA, suspektní nález při vyšetření per rektum. Možno provést cíleně po vyšetření MR, UZ.

CT malé pánve nezpřesňuje diagnózu, stejně tak i MR – ale může mít význam k posouzení primárního nádoru, infiltrace okolních struktur, nálezu na lymfatických uzlinách (jednoznačné posouzení postižení LU lze stanovit jen pánevní lymfadenektomií).

Scintigrafie skeletu, případně v kombinaci s rtg suspektních ložisek, slouží ke zjištění skeletových metastáz.

CT mozku, event. jiná specializovaná vyšetření (např. punkce dřene) indikujeme obvykle pouze v případě klinického podezření z postižení daného orgánu.

Cholin PET CT – v případě elevace PSA při nezjistitelném nálezu vyšetřeními jako MR, CT a scinti skeletu, při suspekce na generalizaci.

23.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Díky svým příznakům se benigní hyperplazie a rakovina prostaty často mohou zaměnit. Rovněž zánět prostaty může připomínat karcinom prostaty.

23.6 PATOLOGIE

Histopatologicky se ve více než 95 % jedná o **adenokarcinom**, který vychází z luminálních buněk prostatických acinů, (acinózní, kribriformní, solidní). Bývá většinou hormondependentní. Nádory z buněk neuroendokrinních jsou primárně hormonálně rezistentní. Ostatní varianty – dlaždicobuněčný, intraduktální, endometroidní, malobuněčný, mezenchymový nádor a lymfomy jsou vzácné a obvykle hormonálně refrakterní.

V systému TNM se rozlišují 4 stupně anaplazie dle Mostoffiho, ale v praxi se užívá Gleasonův systém, který dělí nádory podle stupně anaplazie nebo diference, do 5 kategorií. Přesnější a běžně používané je Gleasonovo skóre, které tvoří součet dvou nejvíce zastoupených stupňů diference. Skóre může být pak od 2 do 10, kdy GS větší než 7 je považováno za rizikové a je spojováno se špatnou prognózou a určuje i způsob léčby. Většinou to znamená více léčebných modalit, včetně hormonální léčby.

23.7 TERAPIE

V léčbě karcinomu prostaty se používá více léčebných modalit a v různých kombinacích. Závisí to na pokročilosti onemocnění, věku pacienta a komorbiditách a v neposlední řadě i na přání pacienta. Jedná se o sledování nebo aktivní sledování, lokální léčbu – chirurgickou léčbu a radioterapii a systémovou léčbu – hormonální léčbu a chemoterapii.

Sledování

- **watchfull waiting** – významným faktorem při rozhodování o pečlivém sledování je celkový stav pacienta a prognóza onemocnění, watchful waiting na rozdíl od „active surveillance“ neobsahuje doporučení k rebiopsiím, nýbrž jen sledování PSA a klinické vyšetření à 4–6 měsíců. Tato strategie je vhodná pro nemocné s významnými komorbiditami limitujícími celkové přežití.
- **aktivní sledování** – k aktivnímu sledování a odložené lokální léčbě je vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA ($\leq 10 \mu\text{g/l}$), nízkým GS (GS = 6) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky). Léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (např. progresse GS v rebiopsii po 4–6 měsících při PSA doubling time < 3 roky, při známkách lokální progresse) nebo dle přání pacienta.

Chirurgická léčba

- radikální prostatektomie (RAPE) – u pacientů s lokalizovaným onemocněním, předpokládanou dobou dalšího života minimálně 10 let, PSA < 20,
- pánevní lymfadenektomie – doporučována při PSA > 10, a GS ≥ 7 ,

- rozšířená pánevní lymfadenektomie (obligatorně u středně rizikového karcinomu s rizikem postižení uzlin > 5 % dle nomogramu,
- operační přístupy – otevřená, laparoskopická, robotická RAPE jsou z hlediska onkologické bezpečnosti srovnatelné,
- v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

Radioterapie

- **Kurativní radioterapie** s dávkou 76–80 Gy, záleží na rozsahu ozařovaného objemu. U lokalizovaného onemocnění – ohraničeného na prostatu, nízkém PSA a GS < 7 lze ozářit pouze prostatu a bazi semenných váčků (v dávkách 20 x 3 Gy nebo 27 x 2,5 Gy, s. v. 27 x 2,35 Gy – hypofrakcionaci, nebo v normofrakcionaci 40 x 2 Gy). Pro radikální radioterapii je nutné vždy použít nejmodernější techniky radioterapie včetně IGRT.
- **Brachyterapie** – ve formě permanentní nebo dočasné implantace, samostatně nebo v kombinaci se zevní RT. V tabulce je uvedeno možné zařazení BRT do léčebného algoritmu dle jednotlivých rizikových skupin.

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
PSA	0-10 ng/ml	10-20 ng/ml	20 ng/ml nebo více
T stádium	T+-2a	T2b	T2c-T4
Gleason skóre	6 nebo nižší	7	8 a více
Optimální management	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktivní sledování ▪ RAPE ▪ Zevní RT ▪ LDR BRT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RAPE ▪ Zevní RT +/- HT ▪ Zevní RT + HDR BRT +/- HT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zevní RT + HT ▪ RAPE +/- adjuvantní či salvage RT +/- HT ▪ Zevní RT + HDR BRT + HT

- **Zevní radioterapie** – při lokálně pokročilém karcinomu prostaty, kdy je indikace k ozáření pánevních lymfatických uzlin a prostaty a semenných váčků (dávky RT – na oblast LU malé pánve - 25-27 x 1,8 – 2 Gy za současné aplikace vyšší dávky na oblast prostaty a semenných váčků 27 x 2,5 Gy, respektive 27 x 2,35 Gy). RT lze kombinovat u pacientů se středním a vyšším rizikem s hormonální terapií – neoadjuvantně, konkomitantně i v adjuvantním podání.

Hormonální léčba

- (tzv. androgen deprivace ADT) s cílem dosažení kastrování hladiny testosteronu. Lze ji použít s RT, samostatně v adjuvantní podávání nebo v paliativní léčbě.

K hormonální léčbě patří:

- agonisté – LH-RH analoga přirozeného gonadotropin-releasing hormonu (GnRH) – goserelin (Zoladex), triptorelin (Dipherelin),
- antagonisté – antagonist gonadoliberinu (Firmagon),
- antiandrogeny – bicalutamid,
- orchiektomie.

Chemoterapie

- docetaxel – cytostatikum podporující zabudování tubulinu do stabilních mikrotubulů a zabraňující jejich depolymerizaci, což vede k výraznému poklesu volného tubulinu, narušuje mikrotubulární síť v buňkách, která je nezbytná pro vitální mitotické a interfázové buněčné funkce.
- kabazitaxel – navozuje přerušení sítě mikrotubulů v buňkách – vede je stabilizaci mikrotubulů a následně k inhibici mitotických a interfázových buněčných funkcí.

ARTA (androgen receptor target antigen):

- abirateron acetát - (Zytiga) – selektivně inhibuje enzym 17alfa-hydroxylázu, tento enzym je nutný pro biosyntézu androgenů ve tkáni varlat, nadledvin a v nádorovém tkanivu prostaty,
- enzalutamid - (Xtandi) – je silný inhibitor signalizace androgenních receptorů, který blokuje několik kroků androgenní signální dráhy.

Léčba nízké rizikového (cT1-2a a GS 6 a PSA < 10) a středně rizikového (cT2b a/nebo GS 7 a/nebo PSA 10-20) karcinomu prostaty

Léčba je volena i dle preference informovaného pacienta.

Vhodná je RT – brachyterapie i zevní radioterapie, sledování, aktivní sledování i operace (RAPE).

Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT2c-3 a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20)

RT s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí, individuálně kombinovaná zevní RT s intersticiální brachyterapií.

RAPE s rozšířenou pánevní lymfadenektomií – pacient musí být informován o vysoké pravděpodobnosti následné multimodální léčby v závislosti na definitivní histologii.

Výjimečně samostatná HT u pacientů nevhodných ke kurativní léčbě

Adjuvantní radioterapie po RAPE – je doporučována u pacientů s rizikovými faktory – vysoké GS – více než 7, pozitivní chirurgické okraje, pozitivní semenné vāčky, pozitivní uzlina/y – možná je hormonální léčba nebo radioterapie, nejčastější je kombinace obou metod.

Léčba generalizovaného onemocnění

Hormonálně senzitivního – indikovaná hormonální léčba, včasná nebo odložená, kontinuální nebo intermitentní.

Kombinovaná terapie – HT a CHT ukazuje velmi příznivé výsledky.

Onemocnění po nějaké době přechází v kastračně rezistentní, které je definováno kastročnými hodnotami testosteronu (< 50 ng/ml) a jedním z následujících kritérií: (biochemická progresse: 3 následné vzestupy PSA v odstupu minimálně jednoho týdne, nebo radiologická progresse: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí, nebo progresse v měkkých tkáních. U všech nemocných je zajištěna kastroční hladina LH RH analogy nebo chirurgickou kastročací.

V léčbě se dále používá chemoterapie – docetaxel, ve druhé linii kabazitaxel. Je možné v určitých případech využít i inhibitor androgenní biosyntézy – abirateron acetát (Zytiga) nebo inhibitor signalizace androgenních receptorů – enzalutamid (Xtandi).

V případech metastáz ve skeletu lze podávat bisfosfonáty, u nemocných se symptomatickými kostními metastázami bez známých viscerálních metastáz lze užít alfa zářič radium 223.

V indikovaných případech je vhodné použití zevní paliativní radioterapie – metastázy kostní, nebo do CNS.

Velmi důležitá je symptomatická léčba – analgetická terapie, výživa, psychologická léčba.

23.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Pooperační komplikace – vzhledem k vyspělé operační technice se počet stresové inkontinence snižuje na cca 5–10 %, stenóza hrdla se stává výjimečnou. Někdy však, v závislosti na anatomických podmínkách, je popsáno poškození nervi peronei, lumbosakrálního plexu nebo *n. femoralis*.

- Komplikace po radioterapii jsou jednak časné – v běhu nebo těsně po ozáření – dysurické obtíže, nykturie, průjmy, výjimečně hematurie. Tyto komplikace většinou velmi brzy odezní.
- Druhou skupinou komplikací, které většinou pomalu progredují, jsou tzv. pozdní komplikace, které souvisejí s GIT a močovým traktem. Nejčastější je radiační proktitida, projevující se tenezmy, krvácením, zvýšenou plynatostí a radiační cystitida – s hematurií a dysurickými obtížemi. Tyto komplikace nejčastěji vznikají po několika letech od ukončení léčby.
- Třetí skupinou jsou velmi pozdní komplikace vznikající i po desítkách let, ke kterým patří zejména vznik sekundárních karcinomů.

Hormonální léčba, kromě změn v červeném krevním obraze a v jaterních testech, vyvolává komplikace, které souvisejí s jejím léčebným efektem – tj. blokováním testosteronu a projevuje se zejména zvýšenou únavností, zhoršením sexuálních funkcí i libida, gynekomastií.

Po léčbě chemoterapií mohou se dlouhodobě vyskytovat parestázie, změny v krevním obraze

23.9 DISPENZARIZACE

U pacientů pouze sledovaných, bez léčby, se PSA kontroluje 1x za 6 měsíců spolu s vyšetřením per rektum. Rovněž by se měla 1x ročně provádět biopsie s cílem zjistit, zda se nově nevyskytují nádorové struktury s vysokým GS.

Pacienti po léčebném výkonu – radikální prostatektomii, radikální radioterapii, event. s hormonální léčbou jsou zváni na kontrolu zpočátku po 3 měsících – provádí se vyšetření PSA, fyzikální vyšetření, včetně per rektum, později 1 x za půl roku. U diseminovaného onemocnění s hormonální léčbou častěji, event. dle obtíží pacienta se doplňují potřebná vyšetření, aby bylo možno včas zahájit potřebnou léčbu.

U pacientů s hormonální léčbou je třeba kontrolovat i KO a JT.

Po radikální radioterapii se doporučuje i kontrolní UZ ledvin a kontrola ledvinných funkcí (urea, kreatinin) – pro riziko vzniku fibrózy v malé pánvi a s tím související zvýšené riziko stenózy ureteru s následnou hydronefrózou a ledvinnou insuficiencí.

U pokročilého karcinomu prostaty, i při stabilizaci onemocnění jsou nutná vyšetření kontrolující stav skeletu – scintigrafie skeletu, alkalická fosfatáza – většinou 1x ročně.

23.10 PROGNÓZA

Prognóza onemocnění je závislá na jeho rozsahu stanoveném TNM klasifikací, na Gleason skóre (GS) a předléčebné koncentraci PSA. Důležitý je také celkový stav i věk pacienta.

U časných stadií onemocnění je 10-leté přežití udáváno mezi 75–93 %. V případě generalizovaného onemocnění je přežití zpravidla 18–30 měsíců, ale díky novým preparátům se může posunout i kolem 5 let.

24 ZHOUBNÉ NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Eva Kindlová

24.1 EPIDEMIOLOGIE

V České republice tvoří nádory močového měchýře 6. nejčastěji se vyskytující nádorové onemocnění u mužů a 13. u žen. Stejně jako v dalších průmyslově vyspělých zemích incidence narůstá, zatímco mortalita zůstává prakticky na stejné úrovni.

24.2 ETIOLOGIE

Nejvýznamnějším prokázaným etiologickým faktorem pro vznik uroteliálního karcinomu je kouření cigaret. U kuřáků je 2–4x vyšší výskyt karcinomu močového měchýře než u nekuřáků a nádory mají nižší stupeň diferenciaci. K profesionálním rizikům patří kontakt s látkami ze skupiny aromatických aminů v gumárenství, v textilním průmyslu, u malířů a kadeřníků. Pro vznik epidermoidního karcinomu je nevýraznějším rizikovým faktorem schistosomóza, dále chronické dráždění, jako chronická cystitida, litiáza nebo katétr.

24.3 SYMPTOMATOLOGIE

Příznaky můžeme rozdělit na lokální, lokoregionální a celkové.

Lokální příznaky:

- **mikroskopická hematurie** se vyskytuje téměř u všech nemocných, **makroskopická hematurie** – bezbolestná a často intermitentní je nejčastějším příznakem, který upozorní na onemocnění (75–80 % pacientů),
- **různé formy mikčních obtíží** – dysurie, strangurie nebo urgence – tyto příznaky častěji doprovází pokročilé onemocnění než počáteční stadia.

Lokoregionální příznaky – přítomny obvykle až u lokálně pokročilého onemocnění:

- **lumbalgie** – bolesti z obstrukce ureterů,
- **lymfedémy** dolních končetin při masivním postižení lymfatických uzlin.

Celkové příznaky provázející pokročilé nebo generalizované onemocnění:

- únava, nechutenství, kachexie, anemie,
- algický syndrom při skeletových metastázách,
- příznaky z postižených orgánů (CNS, hepatopatie aj.).

24.4 DIAGNOSTIKA

Při podezření na onemocnění močového měchýře je nutno provést:

- Klinické fyzikální vyšetření
- Vyšetření moči – chemicky, bakteriologicky, cytologicky

- Ultrasonografie, event. CT a vylučovací urografie
- Cystoskopie diagnostická, včetně zhodnocení provedení transuretrální resekce (TUR)

V případě suspektního nálezu je nutné provést **transuretrální resekci suspektních ložisek**, které nám určí histologickou diagnózu včetně hloubky infiltrace stěny močového měchýře. Z těchto výsledků se pak odvíjí následná léčba. TUR má přesně daná pravidla – rozsah, hloubku provedené resekce, místa, ze kterých se resekuje i v případě nesuspektního nálezu na sliznicích – prostatická část uretry, tzv. random biopsie – mnohočetné biopsie z normálně vyhlížejícího urotelu při podezření na Tis (tumor in situ), ale lze ji nahradit cílenou biopsií při použití fluorescenční cystoskopie s kyselinou 5-aminolevulovou. V indikovaných případech je prováděna také druhá resekce za 2–6 týdnů (u mnohočetných a plošně rozsáhlých nádorů, při vysokém gradingu nebo není-li ve vzorku přítomna svalovina detrusoru)

Ke zhodnocení rozsahu onemocnění patří RTG plic, krevní obraz a biochemie, sono a CT břicha. V případě příznaků nebo prokazatelně pokročilého onemocnění, které vzbuzují podezření na postižení jiných orgánů, jsou nutná další vyšetření k vyloučení generalizace – CT plic, CT nebo MR mozku scintigrafie skeletu aj.

24.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Je nutné vyloučit:

- chronické záněty,
- akutní záněty,
- benigní nádory (např. papilomy),
- hematurii z jiných příčin než výše uvedených (poléková),
- poruchy krevní srážlivosti.

24.6 PATOLOGIE

Pro močový měchýř je typický nádor epiteliálního původu, který vychází z uroteliální výstelky močového měchýře. Nejčastějším typem je uroteliální karcinom (ve více než 90 %). Podstatně méně častým je epidermoidní karcinom (zde je rizikovým faktorem zejména infekce) a adenokarcinom.

Karcinom močového měchýře dělíme na **neinvazivní**, neboli povrchový (neprorůstá do svaloviny) a **invazivní** neboli infiltruující (prorůstá do svaloviny). Od toho se pak odvíjí i následná léčba.

Typický je panuroteliální charakter onemocnění (výskyt je možný v horních cestách močových, močovém měchýři i uretře) a projevem může být mnohočetný nález a častý výskyt recidiv.

24.7 TERAPIE

Je rozdílná podle toho, zda nádor infiltruje svalovinu močového měchýře či nikoliv.

24.7.1 Léčba neinvazivních karcinomů močového měchýře

Léčebné modality:

- transuretrální resekce TUR,
- intravezikální instilace – cytostatik nebo imunoterapie,
- cystektomie.

Další postup, tj. sledování nebo intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a progresu, které odhadujeme na základě prognostických faktorů:

- Rozlišení Ta (neinvazivní papilární karcinom) a Tis (karcinom in situ) T1 (nádor postihuje subepiteliální vazivo),
- Stupeň buněčné diferenciaci G1 – 3,
- Frekvence předchozích recidiv,
- Počet tumorů, plošný rozsah, případně přítomnost doprovodného ložiska Tis.

Léčebné postupy u neinvazivního uroteliálního karcinomu po TUR

- Pouze kontroly – nízké rizikové tumory – primární, solitární TaG1 a menší než 3 cm,
- Intravezikální instilace – u pacientů se středně rizikovými tumory – Ta(m) (mnohočetný) G1, TaG2, T1G1-2 ,
Používaná cytostatika – mitomycin-C, epirubicin, nebo BCG vakcína
- Cystektomie u povrchových nádorů močového měchýře je zvažována u pacientů při selhání lokální nebo intravezikální léčby u vysoce rizikových typů těchto nádorů.

24.7.2 Léčba invazivních karcinomů močového měchýře

Léčebné modalit:

- chirurgie,
- chemoterapie – neoadjuvantní a adjuvantní,
- radioterapie,
- kombinace modalit.

stadium II – nádor postihuje svalovinu, negativní LU - T2a, b, N0

stadium III – nádor postihuje svalovinu T3a, b, infiltrace prostaty, dělohy, pochvy T4a, N0

1. radikální operace – léčbou volby je radikální cystoprostatektomie s pánevní lymfadenektomií u mužů, u žen pak cystektomie, hysterektomie s adnexetomií a lymfadenektomií s derivací moči.
2. Systémová léčba
 - a. neoadjuvantní chemoterapie s cis-platinou před cystektomií – cílem je eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive down-stagingu. V současnosti je neoadjuvantní CHT preferována před adjuvantní.
 - b. adjuvantní CHT je zvažována po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a při průkazu lymfovaskulární invaze.

Používaná cytostatika – cisplatin (DDP), metotrexát (MTX), vinblastin (VBL), doxorubicin (DOXO), gemcitabin (GEM).

3. Multimodální měchýř šetřící postup – poslední dobou se v onkologii rozšiřuje používání záchranných postupů. V tomto případě po maximálním TUR následuje chemoradioterapie – cis-

platina, zevní radioterapie do dávky 45 Gy a poté se provede kontrolní cystoskopie. V případě, že jsou nalezeny nádorové buňky, je pacient indikován k chirurgickému výkonu. V opačném případě se dokončí radioterapie do radikální dávky 65 Gy a následuje dispenzarizace.

4. Radikální radioterapie – v případě operabilního nádoru, kdy však pacient není schopen (např. z interních důvodů, nebo na vlastní žádost) cystektomii podstoupit, je indikována radikální radioterapie do celkové dávky 65 Gy.
 - a. Používá se zevní radioterapie EBRT, intenzivně modulovaná IMRT – cílový objem podle rozsahu onemocnění – oblast močového měchýře anebo močový měchýř a regionální lymfatické uzliny
 - b. Používá se režim 25 -28 frakcí á 1,8–2 Gy + boost 8 -1 0x 2 Gy
 - c. V případě starších pacientů, pacientů v celkově špatném stavu, s větším množstvím komorbidit je možno frakcionaci zkrátit .

24.7.3 Stadium IV – lokoregionální pokročilé nádory Tx N1-3, M0

- neoadjuvantní chemoterapie,
- radikální chirurgická léčba u operabilních nádorů (radikální cystektomie a pánevní lymfadenektomie),
- adjuvantní systémová chemoterapie je zvažovanou možností léčby, zvláště pokud nebyla podána neoadjuvantní CHT,
- radioterapie – v případě reziduálního nádoru po cystektomii je indikována radioterapie (pokud je pacient v dobrém stavu).

24.7.4 Léčba generalizovaného karcinomu močového měchýře – Tx Nx M1

V případě celkového dobrého stavu jsou možné tyto postupy:

- systémová chemoterapie (cis-platina, karboplatiny, gemcitabin, vinflunin, paklitaxel – imunoterapie (check point inhibitory – atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab),
- chirurgická léčba – v indikovaných případech je možná jako paliativní léčba – odstranění metastáz, které působí útlak, bolesti, možná ortopedická intervence – např. při postižení páteře, (stabilizace, zmírnění tlaku tumoru na míchu),
- radioterapie – v obdobných indikacích jako chirurgie, dále krvácení z močového měchýře, meta do CNS – zevní radioterapie frakcionovaná (nejčastěji 5 x 4 nebo 10 x 3 Gy), v některých případech lze zvážit stereotaktické ozáření,
- paliativní – symptomatická léčba v případě nutnosti je třeba jako u všech onkologických onemocnění zvolit odpovídající léčbu – bolesti, ošetření hematurie (endoskopickou koagulací, embolizací, radioterapií), řešení hydronefrózy, výživa.

24.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Komplikace vyplývají z provedené léčby – hematurie, dysurie, infekce po TUR nebo intravezikálních aplikacích, klasické pooperační komplikace, metabolické komplikace po derivaci moči. Po chemoterapii pancytopenie, nauzea, únavový syndrom, parestézie. Po radioterapii komplikace

obdobné jako při záření malé pánve u karcinomu prostaty (časně a pozdní) – viz kapitola karcinom prostaty.

24.9 DISPENZARIZACE

Základem dispenzarizace pacientů s nádorem močového měchýře jsou endo-urologická vyšetření, která v případě povrchového karcinomu močového měchýře jsou dostatečná. Kontrolní VUG je indikována pouze u špatně diferencovaných povrchových nádorů. První kontrolní cystoskopie následuje 3 měsíce po TUR a další kontroly závisí na nálezů a prognostických kritériích. Pravidelné fyzikální vyšetření, odběry, CT vyšetření malé pánve a vyšetření dle obtíží pacienta.

24.10 PROGNÓZA

Prognóza závisí na stadiu onemocnění. V případě povrchových nádorů je prognóza příznivá. Největší riziko tkví v častých recidivách. Nutnost pečlivé dlouhodobé dispenzarizace vyplývá z rizika přechodu povrchového karcinomu do invazivního, kdy se prognóza výrazně zhoršuje.

25 PRIMÁRNÍ ZHOUBNÉ NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Svatava Urbanová, Ludmila Loukotková

25.1 EPIDEMIOLOGIE

Primární zhoubné nádory mozku a míchy, souhrně tedy centrálního nervového systému, představují 1–2 % všech zhoubných nádorových onemocnění, v České republice je to zhruba 700 nových případů ročně. Incidence v dospělé populaci stoupá. Křivka výskytu, vzhledem k věku, má dva vrcholy. První je v dětském věku (do 5 let) a další mezi 60–80. rokem života.

25.2 ETIOLOGIE

Rizikové faktory nejsou známy. Zhruba 5 % nádorů je dědičně podmíněno, hlavně u pacientů dětského a mladšího věku (např. neurofibromatóza – výskyt mnohočetných útvarů v průběhu nervů a podkoží). Nádory CNS vznikají z buněk mozku a míchy, z připojených tkání, mozkomíšních obalů, ze zbytků mezenchymální a epiteliální tkáně. Největší skupinu mezi nimi tvoří nádory z podpůrných buněk (astroglie, oligodendroglie) – **gliomy**, asi 50 %. Dalších 20 % pak představují nádory z obalů mozku a míchy, **meningeomy**. Jde o různorodé nádory svým původem, ale také svým biologickým chováním.

25.3 SYMPTOMATOLOGIE

Některé nádory mohou být zcela asymptomatické a jsou diagnostikovány jako náhodný nález například při kontrolním CT po pádu či autonehodě.

Syndrom nitrolební hypertenze

Pod tímto pojmem si můžeme představit soubor potíží jako je zvracení (většinou bez pocitu předchozí nevolnosti, častěji po ránu), silné bolesti hlavy, mlhavé nebo dvojité vidění, poruchy vědomí od spavosti až po bezvědomí.

Epileptický záchvat

Lehčí forma se může projevit záškuby některých končetin nebo jako stav krátkodobé nepřítomnosti (absence). Pokud je záchvat většího rozsahu, může být provázen poruchou vědomí, záškuby všech končetin, pomočením a silným stiskem čelistí s rizikem pokousání jazyka.

Ložiskové příznaky

Projevují se jako výpadky funkcí určitých částí mozku, které jsou utlačeny nebo poškozeny rostoucím nádorem. Nádor v blízkosti pohybového centra může způsobit různě intenzivní poruchy hybnosti a to od poruch minimálních (např. potíže se zapínáním knoflíků u košile) až po závažné, ve smyslu ochrnutí na celou polovinu těla. Podobně může být porušeno centrum řeči, sluchu, zraku, atd. Nádor se rovněž může projevit změnou osobnosti.

25.4 DIAGNOSTIKA

Každý pacient s výše uvedenými, třeba nevýraznými příznaky, by měl být vyšetřen neurologem. Na základě neurologického vyšetření jsou pak indikovány další diagnostické postupy. Mezi základní zobrazovací metody s největší výtěžností patří v první řadě **magnetická rezonance**, v případě nemožnosti vyšetření či kontraindikaci (např. kardiostimulátor) ev. počítačová tomografie. Na podkladě výsledku těchto vyšetření je ve většině případů možno rozhodnout o vhodnosti chirurgického řešení. V poslední době narůstá význam pozitronové emisní tomografie. Součástí komplexního vyšetření je též elektroencefalografie a vyšetření očního pozadí k vyloučení městnání. Stereotaktická biopsie je prováděna u pacientů s inoperabilním nádorem k určení histologického typu nádoru.

25.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diagnostické rozpaky v případě tumorózního onemocnění mozku nebývají příliš časté. Za předpokladu, že lékař prvního kontaktu nepodcení příznaky udávané pacientem a odešle jej na neurologické vyšetření, kde jsou indikována další nezbytná vyšetření.

25.6 PATOLOGIE

Primární mozkové nádory jsou značně různorodou skupinou. Nejčastěji vznikají z buněk podpůrné mozkové tkáně (neuroglie) – tzv. **gliomy**, tvoří více jak 50 % všech nádorů CNS. Podle určitých histologických znaků a chování onemocnění se gliomy zjednodušeně dělí na gliomy s nízkým stupněm malignity (low-grade gliomy) a gliomy s vysokým stupněm malignity (high-grade gliomy), toto rozdělení je důležité jak pro zvolení postupu terapie, tak pro zhodnocení prognózy pacienta.

Gliom s nízkým stupněm malignity (oligodendrogliom, astrocytom) – roste pomalu (léta), častěji se vyskytuje v mladších věkových skupinách (20–40 let), jeho růst však není dobře ohraničený od okolní zdravé mozkové tkáně a proto se ho často nedaří úplně operačně odstranit. Může být po léta stejný nebo se pomalu zvětšovat. Časem může v rámci dalších genetických poruch dojít k přechodu do agresivnější formy gliomu.

Gliom s vysokým stupněm malignity (anaplastický oligodendroglion/astrocytom, glioblastom) – může vzniknout 2 cestami. Buďto přirozeným vývojem cestou dalších genetických poruch z nízké maligního gliomu nebo přímo ze zdravé neuroglie. Pro tyto vysoce maligní gliomy je typický rychlý agresivní růst (týdny až měsíce), postihuje častěji starší jedince (po 50 roku věku), má neostré hranice růstu, úplné odstranění bývá spíše nemožné, často dochází k recidivám (opětovnému nárůstu v místě po operaci).

Z častých mozkových nádorů je nutné připomenout **meningeomy** – převážně benigní nádory vycházející z buněk mozkových obalů, jsou častější u žen po 50. roku věku. I přes svou „benigní povahu“ však mohou být nebezpečné svým růstem a tlakem na okolní struktury a mohou tak být příčinou velkých zdravotních potíží.

Dále nádory mozkomíšních nervů – **neurinomy**, většinou benigní. **Adenomy hypofýzy**, které se projevují poruchami hormonálních funkcí. Z nádorů především dětského věku známe

meduloblastomy a ependymomy, které se mohou šířit mozkomíšním mokem (tekutina v mozkových komorách a mezi mozkomíšními obaly).

Klasifikace

KLASIFIKACE TNM SE U NÁDORŮ MOZKU NEPOUŽÍVÁ.

TNM klasifikace nádorů mozku přijatá ve 4. vydání (1987) byla v 5. vydání TNM klasifikace (1997) vypuštěna, neboť nebyl prokázán její zásadní prognostický význam. Velikost nádoru (T) se ukázala jako mnohem méně důležitá než histologie nádoru a jeho lokalizace.

Za významné prognostické faktory se rovněž považují věk nemocného, celkový a neurologický stav a rozsah resekce. Kompletní resekce nádoru, tzv. R0 resekce je prognosticky příznivější než R1 resekce, kdy je mikroskopický či makroskopický přesah nádoru do resekčního okraje.

25.7 TERAPIE

Postup terapie by měl vycházet z rozhodnutí multidisciplinárního týmu, jehož součástí je neurochirurg, neurolog a onkolog. Základním léčebným přístupem u mozkových nádorů je **neurochirurgický zákrok**. V optimálním případě úplná exstirpace tumoru (R0 výkon). Parciální výkon má vždy horší léčebné výsledky. Inoperabilní mozkový nádor je nutno verifikovat stereotaktickou biopsií. Jen ve výjimečných případech lze onkologickou terapii (radioterapii, event. chemoterapii) indikovat u neověřených tumorů, např. při neúnosném riziku provedení bioptické punkce v oblasti mozkového kmene, a to na základě charakteristického obrazu při vyšetření mozku zobrazovací metodou (CT s kontrastem, MRI).

Radioterapie je jednou ze základních léčebných metod. Může být použita jako metoda adjuvantní po operačním výkonu nebo též jako metoda radikální, kdy operační výkon není pro lokalizaci, pokročilost nebo typ nádoru vhodný.

Chemoterapie má významný léčebný efekt pouze u některých mozkových nádorů (např. lymfomy, germinativní nádory), u většiny nádorů patří mezi metodu paliativní. Pooperační aplikace chemoterapie u nemocných dětského a adolescentního věku (PNET tumory, ependymoblastomy, pinealoblastomy) se řídí specializovanými léčebnými protokoly léčby.

Konkomitantní chemoradioterapie je využívána v terapii zejména high-grade gliomů, za předpokladu dobrého celkového stavu pacienta a pokud není jiná kontraindikace podání.

V terapii malých nádorů či drobných pooperačních residuí (1–3 cm) může být využita **stereotaktická radioterapie** (Leksellův gama nůž).

25.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Změny zdravotního stavu, které souvisí s léčbou, označujeme jako **časné** – ještě v průběhu terapie nebo do 6 měsíců od ukončení, a **pozdní**, které se objevují po více než půl roce. Během léčby může dojít k zhoršení neurologické symptomatologie – bolesti hlavy, křeče, zvracení, smyslové poruchy, poruchy hybnosti. Mezi nejzávažnější pozdní komplikace patří postiradiační nekróza mozkové tkáně.

25.9 DISPENZARIZACE

Nedílnou součástí péče o pacienta je i pravidelné sledování po ukončení terapie, tak aby byla včas odhalena recidiva onemocnění, event. minimalizovány léčebné komplikace.

Nukleární magnetická rezonance a počítačová tomografie patří opět k základním vyšetřovacím metodám, spolu s klinickým vyšetřením neurologickým a onkologickým. V prvním roce sledování pacienta s nádorem s nízkým stupněm malignity provádíme MRI vyšetření jednou za 6 měsíců, u nádorů s vysokým stupněm malignity jednou za 3 měsíce. V druhém roce sledování pacienta se termíny zobrazovacích vyšetření prodlužují na dvojnásobek.

25.10 PROGNÓZA

Mezi prognostické faktory patří:

- **Věk v době diagnózy**

Věk pod 40 let bývá spojen s delším přežitím u stejného typu nádoru než u nemocných staršího věku.

- **Celkový zdravotní stav v době diagnózy**

Délku přežití signifikantně negativně ovlivňují závažnější interkurentní onemocnění.

- **Histopatologický grading**

Významně ovlivňuje prognózu onemocnění. Obecně lze říci, že s narůstajícím počtem mitóz, buněčných atypií a s přítomností nekrotizací narůstá malignita nádoru.

- **Lokalizace a velikost nádoru v době diagnózy**

Nádory mozkového kmene nebo oblastí funkčně významných center dominantní hemisféry mohou být inoperabilní, tj. omezeně léčitelné nebo mohou poškozovat vitálně důležitá centra.

26 SEKUNDÁRNÍ ZHOUBNÉ NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Tomáš Blažek

26.1 EPIDEMIOLOGIE

Sekundární zhoubné nádory centrálního nervového systému zaujímají poměrně významné postavení v rámci malignit CNS. Incidence těchto novotvarů je až 10x vyšší v porovnání s primárními mozkovými nádory. Řadí se mezi ně metastatické nádory mozku a mozkových obalů, míchy, páteřního kanálu a obratlových těl. Výskyt těchto novotvarů je úzce spjat s léčbou primárních solidních novotvarů. Zejména pokroky v systémové léčbě solidních nádorů zlepšují celkové přežití pacientů, ale na druhou stranu zvyšují šance, že se pacienti dožijí rozvoje mozkových metastáz. Závislost výskytu těchto nádorů na věku pacientů nedosahuje konkrétního vrcholu.

26.2 ETIOLOGIE

Sekundární nádory CNS vznikají metastazováním maligních nádorů z jiných oblastí. Mezi rizikové faktory lze zařadit grading, agresivitu nádoru a především histologický typ nádoru. Karcinomy prsu, plic, melanomu a ledvin mají vysokou afinitu k metastazování do CNS, naproti tomu karcinom prostaty, pankreatu, žlučových cest či hepar metastazuje do CNS jen zřídka. Stádium nemoci a lokalizace nádoru rovněž hrají velkou roli v rozvoji metastáz. Objemné apikální plicní tumory či postižení nadklíčkových LU u plicních tumorů jsou spojeny s vyšším rizikem mozkových metastáz. Specifickým případem jsou objemné tumory jícnu nebo plicní tumory lokalizované paravertebrálně, které mohou způsobit míšní kompresi přímým prorůstáním (per continuitatem) skrze skelet obratlových těl a hrudní stěny. Z pohledu histologie jsou nejčastější metastázy karcinomů prsu, ledviny, melanomu, plic. V oblasti skeletu páteře a durálního vaku pak dominují metastázy karcinomu prostaty, prsu, plic, ledviny.

Ostatní varianty solidních tumorů jako např. kolorektální Ca, tumory pankreatobioliárního traktu či gynekologické malignity mají tendenci zakládat viscerální metastázy. Postižení CNS či páteřního kanálu není pro tyto tumory typické, nicméně není vyloučeno.

26.3 SYMPTOMATOLOGIE

Onemocnění se obvykle manifestuje podobnými klinickými příznaky jako v případě primárních nádorů CNS. Průběh má akutní charakter, ve smyslu neurologických komplikací souvisejících s intrakraniální hypertenzí a ložiskovým postižením.

Kolapsový stav, bolest hlavy, závratě, dvojité vidění, výpadků zorného pole, poruchy motoriky, poruchy stoje a chůze, hemiparéza, poruchy řeči (dysartrie, afázie) nauzea, vomitus, kvalitativní (zmatenost, dezorientace času, osobou, prostorem) i kvantitativní (somnia, sopor) poruchy vědomí.

Nezřídka jsou prvními příznaky onemocnění **epiparoxysmy**, a to formou fokálních tzn. záškuby některých částí končetin, či krátkodobé nepřítomnosti (absence) nebo s komplexní symptomatologií ve smyslu poruchy vědomí doprovázenými tonicko-klonickými křečemi s pomocnění, pokousáním ev. zapadnutím jazyka.

Bolest patří mezi průvodní symptomy. Zejména vertebrogenní algický syndrom při metastatickém postižení páteře a míšního kanálu je obvykle doprovázen torpidními bolestmi (neuropatickými), které vyžadují intenzivní analgetickou terapii. Při kompresi či infiltraci kořenů v oblasti LS páteře se mohou kořenové bolesti plíživě rozvíjet během několika týdnů ev. měsíců.

Akutní míšní komprese je jedním z urgentních stavů v onkologii. Časná diagnostika a strategie léčby je esenciální z pohledu dalšího vývoje stavu pacienta. Podrobněji viz níže. Klinický obraz se obvykle manifestuje jako náhle vzniklá hemiparéza, paraparéza, hemiplegie, paraplegie (porucha hybnosti končetin v závislosti na lokalizaci postižení).

26.4 DIAGNOSTIKA

Základem diagnostiky je fyzikální vyšetření včetně odborného neurologického vyšetření, k vyloučení jiné než onkologické etiologie potíží. Stěžejní jsou zobrazovací vyšetření, která upřesní rozsah onemocnění. CT mozku, páteře a cílené RTG snímky jsou dobře dostupné a rychlé vyšetření.

Nejvyšší výtěžnost má ovšem v diagnostice **MR mozku i páteře** a pro stanovení optimální strategie léčby je nepostradatelným vyšetřením. Umožní detailní rozlišení invaze TU do měkkých i tvrdých tkání. V případě mozkové tkáně je schopna odhalit infiltraci mening nebo metastatická ložiska velikosti jen několika milimetrů a jejich vztah k důležitým strukturám jako je mozkový kmen, *chiasma opticum*, *nn.optici* atd.

Invazivní diagnostika ve smyslu biopsie či exstirpace metastatické léze není obligatorní a závisí na více faktorech. V případě evidentního metastatického postižení a riziku zhoršení stavu či rozvoje neurologických komplikací po intervenčním výkonu je naopak verifikace kontraindikována. Indikace je konzultována s neurochirurgem.

Diagnostika leptomeningeálního postižení musí být podložena nejen MR nálezem, ale vždy cytologickým vyšetřením likvoru z lumbální punkce. Součástí komplexního vyšetření je též vyšetření očního pozadí k vyloučení městnání.

26.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Obvykle je klinický obraz v kombinaci se symptomatologií a zobrazovacími vyšetřeními přesvědčivý a není pochyb o diagnóze. Pochybnosti mohou nastat u pacientů v kompletní remisi po radikální léčbě primárního onkologického onemocnění s nejasným či nevýrazným nálezem na zobrazovacích vyšetřeních (zejména v případě menší solitární léze). Diferenciálně diagnosticky se nabízí možnosti neonkologické a onkologické. Z neonkologických lze zmínit cévní mozkové příhody, AV malformace, aneurysmata, neuroinfekce (absces, mykosa, parazit), posttraumatické změny, krvácení do CNS. Z onkologických je pak na prvním místě možnost primárního TU CNS, kterou dokáže odlišit pouze histologická verifikace z resekce či biopsie.

26.6 TERAPIE

V terapii rozlišujeme léčbu akutní fáze a následně terapii po stabilizaci akutní fáze.

Akutní fáze onemocnění: je typická neurologickými symptomy – epiparoxysmy, diplopií, výpadky zorného pole, poruchy motoriky, poruchy stoje či chůze, dysartrií, vertigem, nauzeou, cefaleou, bolestmi, poruchami vědomí...viz výše.

Terapie je cílena na zmírnění potíží, stabilizaci pacienta a zlepšení jeho celkového stavu, aby bylo možné provést diagnostická vyšetření a naplánovat další strategii léčby. Základem je antiedematózní terapie ve formě i.v. aplikace kortikoidů (Dexamed 8-10 mg) v intervalech 6-8 hod., v kombinaci s infuzí Manitolu 20 % každých 12 hod. Současně s aplikací vyšších dávek kortikosteroidů je nutné myslet na prevenci rozvoje gastroduodenálních vředů, a proto je indikována profylaxe inhibitory protonové pumpy (Loseprazol, Helicid..). Terapie epiparoxysmů probíhá ve spolupráci s neurologem, kdy lze aplikovat antiepileptika (deriváty kys. valproové) a v přísně indikovaných případech antikonvulziva (benzodiazepiny) za monitorace vitálních funkcí, vzhledem k možnosti deprese dechového centra. V antiemetické terapii obvykle dostačují prokinetika – metoklopramid (Degan, Cerucal) případně efektivnější centrálně působící – thietylperazin (Torecan).

Terapie bolestí akutní fáze je individuální podle typu bolesti a etiologie. Lehčí cefalea bude dobře odpovídat na nesteroidní antiflogistika (Ibalgin, Indometacin, Novalgin, Algifen, Panadol). V případě neuropatických bolestí při infiltraci nervových kořenů či metastatickém postižení skeletu páteře s kompresí durálního vaku je nutná kombinovaná terapie nesteroidními antiflogistiky (Diklofenac, Novalgin) a opioidy ve formě tablet či transdermálních náplastí (Palexia tbl., Transtec derm., Fentanyl derm.). Subkutánní či intravenózní aplikace opioidů není častá.

Fáze po stabilizaci a terapeutická rozvaha: po odeznění a zmírnění akutní fáze je nutné zhodnocení rozsahu postižení CNS a také zhodnocení aktivity primárního onkologického onemocnění. Za tímto účelem jsou doplněna stagingová vyšetření – MR mozku a páteře ev. CT vyš., kde se sleduje počet metastatických lézí, jejich velikost a umístění. Primární onkologické onemocnění je vyšetřeno s použitím re-staging CT či PET/CT, laboratorní diagnosticky TU markerů. V rámci stanovení další strategie léčby je zásadní zjistit, zda je primární malignita v remisi, anebo dochází k progresi i v jiných orgánech mimo CNS.

Výsledky jednotlivých vyšetření, celkový výkonnostní stav pacienta a věk jsou určujícími faktory v další strategii léčby.

Tyto faktory zohledňují tzv. **kritéria RPA (Risk Prognostic Assessment)**, ve kterých jsou pacienti rozděleni do 3 skupin dle mediánu celkového přežití po absolvování léčby. V I. skupině je medián přežití 7,1 měsíců, zatím co v III. skupině se přežívání pacientů pohybuje kolem 2,3 měsíců. Podle míry rizikovosti a skupiny, do které je pacient zařazen, je následně zvolena strategie léčby, resp. optimální léčebná modalita. Léčebný záměr musí mít maximální přínos pro pacienta s pokud možno co nejnižšími nežádoucími účinky, které by ovlivnily kvalitu života. S přihlédnutím na výše uvedené statistické výsledky přežívání pacientů je šance na vyléčení velmi nízká. V drtivé většině případů se jedná o paliativní léčbu, proto by neměla pacientovi ublížit ani zhoršit kvalitu života.

26.6.1 Terapie mozkových metastáz

V terapii mozkových metastáz jsou k dispozici 3 léčebné modalitty, které lze použít samostatně nebo je možné je navzájem kombinovat. Při volbě té konkrétní modalitty jsou hodnoceny všechny faktory tzv. multidisciplinárním týmem, kterého se účastní radiační onkolog, neurochirurg a radiodiagnostik.

Chirurgická resekce: výhodou této modalitty je maximální odstranění tumoru a získání přesného histologického vyšetření. Podmínkou je dobrý výkonnostní stav pacienta a únosnost výkonu v celkové anestezii. Resekce je optimální pro solitární povrchově uložená ložiska s objemným vazogenním edémem nebo pro ložiska způsobující blokádu likvorových cest. Kontraindikací k výkonu jsou objemné léze nebo naopak menší léze uložené hluboko, blízko důležitých center, jejichž poranění během resekce by způsobilo negativní funkční výsledky. Samostatná chirurgická resekce ložiska není nikdy definitivní léčbou pro pacienta a **musí být vždy doplněna pooperační radioterapií** (stereotaktické ozáření lůžka resekce nebo whole brain RT).

Stereo-radiochirurgie (SRS), stereotaktická radioterapie (SRT): v porovnání s chirurgií má větší indikační šíři. Umožňuje léčbu pacientů ve vyšším věku s komorbiditami, u kterých by chir. výkon v celkové anestezii znamenal vysoké riziko komplikací. Mezi další indikace patří menší léze, hluboce uložené léze v blízkosti rizikových orgánů a důležitých center.

V porovnání s chirurgickou léčbou je tato metoda vhodná pro léčbu **tzv. oligo-metastatického postižení**, kam se řadí ≤ 3 léze. A měla by být indikována vždy po resekci metastázy v rámci pooperačního ozáření lůžka. Stereotaktické ozáření je velice přesné, ale technicky náročné.

V principu se jedná o doručení velmi vysoké dávky v krátkém čase do malého, přesně definovaného cílového objemu. V případě SRS je to ve formě 1frakce, v případě SRT 3–5 frakcí. Podrobněji viz kapitola radioterapie.

K zabránění „minutí cíle“ a případnému ozáření zdravých tkání je nutná fixace hlavy stereotaktickým rámem. V případě Leksellova gamanože je tento rám fixová do kalvy pomocí šroubů. V případě Cyber Knife či Lineárního urychlovače je to neinvazivní fixace speciální maskou z termoplastické hmoty.

Whole Brain Radiotherapy (WBRT): efektivní a ověřená léčebná modalita. Spolu s chirurgickou resekci patří mezi historicky starší modalitty v porovnání se SRS a SRT. Technika ozáření je velice jednoduchá a rychlá – ozáření mozkovny ze dvou protilehlých polí. Své uplatnění nachází zejména u pacientů v horším celkovém stavu (nízkým performance status), nižším očekávaným celkovým přežitím (life expectancy). Jednoznačně je preferována u pacientů s non-oligometastatickým postižením, tzn. u všech pacientů kontraindikovaných k chirurgické resekci a u pacientů s počtem metastáz > 4 . Pooperační indikace po resekci metastázy je povolna vytlačována stereotaktickou RT (SRT). Důvodem je nižší toxicita SRT v porovnání s WBRT. Studie dokládají pokles kognitivních funkcí zejména krátkodobé výbavné paměti v mediánu 4 měsíce po dokončení RT celého neurokrania. V případě, že není možné provedení SRT je po operaci standardně vždy indikována WBRT.

Shrnutí:

- **chirurgická resekce** je preferována u solitárních metastáz, větších rozměrů, povrchově uložených. U pacientů v dobrém stavu, únosných operačního výkonu. Ideálně u pacientů s lepší prognosou tzn. s karcinomem plic nebo mammy. Pooperačně musí být vždy indikována RT (SRT nebo WBRT),
- **stereoradiochirurgie či stereotaktická radioterapie (SRS,SRT)** je indikována v terapii oligometastatického postižení $\leq 3-4$ mts, u pacientů nevhodných k chirurgickému výkonu, u ložisek uložených hluboko v blízkosti důležitých center. V současnosti preferovaná v indikaci pooperační RT po resekci metastázy. Kombinace SRT + WBRT není doporučována pro vyšší toxicitu.
- **ozáření neurokrania (WBRT)** je zlatým standardem u pacientů s mnohočetným metastatickým postižením, u pacientů ve špatném stavu s horší prognózou a kratší očekávanou délkou přežití. Je indikována pooperačně v případě nemožnosti provedení SRT

Dávky záření aplikované při WBRT jsou nejčastěji 30 Gy/10 fr. á 3 Gy event. 20 Gy/4-5 fr., 12 Gy/2 fr. s týdenní pauzou mezi 1. a 2. frakcí. V případě stereotaktického ozáření jsou dávky individuálně uzpůsobeny velikosti tumoru, lokalizaci a rizikovým orgánům. Příklady frakcionačních schémat u SRS jsou 24 Gy/1 fr., 18 Gy/1 fr. a u SRT 3–5 frakcí s dávkou 8–10 Gy na frakci.

26.6.2 Systémová terapie mozkový metastáz

Terapie mozkových metastáz pomocí chemoterapie je velmi obtížná a málo účinná. Důvodem je malá prostupnost většiny chemoterapeutik hemato-encefalickou bariérou. Jako výjimku lze zmínit kombinaci karboplatiny s etoposidem, která se hojně využívá v terapii malobuněčných plicních karcinomů.

Jinak je tomu s cílenou terapií a imunoterapií, kde jsou výsledky znatelně lepší. **Her2-neu pozitivní karcinomy prsu** s mts postižením CNS lze léčit lapatinibem, což je duální tyrosin-kinázový blokátor Her2 receptoru, který volně prostupuje hematom-encefalickou bariérou. Výsledky nových studií dokládají poměrně významnou efektivitu cílené terapie u metastatického **nemalobuněčného Ca plic s ALK + mutací**. Podobné výsledky dokládají studie terapie metastatického **maligního melanomu s použitím imunoterapie**. V obou zmíněných případech (plicního Ca a melanomu) pacienti nebyli ozařováni. Systémová terapie byla vysoce efektivní. Dá se tedy předpokládat, že pro tuto úzce specifikovanou skupinu pacientů bude možné RT alespoň v úvodní fázi léčebného algoritmu vynechat.

26.6.3 Profylaktická iradiace neurokrania (Prophylactic Brain Irradiation)

Jedná se o speciální indikaci ozáření neurokrania (WBRT) u vybrané skupiny pacientů. Léčba má za cíl snížit resp. předcházet rozvoji metastatického onemocnění v CNS. Je součástí léčebného protokolu malobuněčného plicního karcinomu, a také se používá v hemato-onkologii. V případě malobuněčného Ca plic dochází k redukci rizika rozvoje metastáz o 50 %, dle některých studií až o 80 %, což pozitivně koreluje s přežíváním pacientů. Aplikovaná dávka je 25 Gy/10 fr.

V hemato-onkologii jsou indikace ozáření neurokrania po indukční systémové CHT v terapii AML a ALL. Aplikovaná dávka se pohybuje od 12–18 Gy 5x týdně á 1,5–1,8 Gy na frakci.

26.6.4 Terapie leptomeningeálních metastáz

Metastatické postižení mening je v porovnání s ložiskovým postižením mozku méně časté. O to více je však klinický průběh onemocnění závažnější a prognóza pacientů horší. Manifestuje se různými symptomy od poruch vidění, diplopie a intenzivní cefale, špatně reagující na analgetika, až po kvalitativní i kvantitativní poruchy vědomí. V diagnostice je zásadní **MR vyš.**, které prokáže infiltraci mening. CT je v tomto případě nevytěžné. Diagnóza musí být potvrzena **cytologicky z punktátu likvoru**. Včasné terapii je podobně jako u mozkových mts indikována antiedematózní terapie, analgetika atd. Po stabilizaci akutních symptomů je indikována paliativní RT (WBRT) v dávce 30Gy/10fr. Po poslední frakci RT je provedena opětovná punkce likvoru a jeho zhodnocení. Další postup se odvíjí od celkového stavu pacienta a cytologického nálezu v likvoru.

Při **negativním cytologickém nálezu a dobrém výkonnostním stavu** je indikována intrathekální aplikace chemoterapie (metotrexátu) skrze implantovaný Omayo rezervoár. Alternativou je pokračování v RT na oblast kraniospinální osy a eskalace dávky (boost) na místa infiltrace mening. Obě možnosti jsou poměrně rizikové z pohledu nežádoucích účinků. V případě intrathekální aplikace je riziko rozvoje arachnoiditidy až u 50 % pacientů. Ozáření kraniospinální osy je naopak doprovázeno myelotoxicitou a celkovým zhoršením stavu, proto je tato varianta preferována u radiosenzitivních tumorů (lymfomy, germinální tumory). V ostatních případech je proto více preferována intrathekální aplikace CHT.

Zhoršení celkového stavu (KI < 60 %), pozitivní nález v likvoru či mnohočetné postižení jsou předurčující faktory špatné prognózy. Další terapie je limitovaná. Obvykle lze pacientovi nabídnout „limited field“ RT na oblast maxima postižení s pokusem o dávkovou eskalaci. Ve většině případů je však další postup symptomatický a na podpůrné terapii dochází k rychlé progresi nemoci a úmrtí.

26.7 METASTATICKÁ MÍŠNÍ KOMPRESIE

Míšní komprese je jedním z akutních stavů v onkologii. Prognóza pacientů s tímto onemocněním je vysoce závislá na včasném rozpoznání symptomů, přesné diagnostice a zahájení léčby. Čas hraje velice důležitou roli, jakékoli prodlení v zahájení léčby může zanechat fatální následky.

Etiologie

Metastatická míšní komprese se manifestuje přibližně u 5–14 % ze všech onkologických pacientů. Je závislá na typu malignity resp. histologii. Nejčastější diagnózy způsobující kompresi jsou karcinomy mammy (29 %), karcinomy plic (17 %) a karcinomy prostaty (14 %).

Míšní komprese může být způsobena 3 mechanismy:

- expanzí a prorůstáním metastatických obratlových mas do durálního vaku,
- rozšířením intervertebrálního foramina nádorovou masou,
- destrukcí obratlových těl nádorovou lýzou s patologickou frakturou způsobující vytlačení fragmentů do páteřního kanálu.

Všechny tři zmíněné mechanismy se mohou v patogenezi kombinovat.

Symptomatologie

Mezi typické symptomy řadíme bolest a iritační nebo zánikové neurologické symptomy. Příznaky mohou být vyjádřeny individuálně v různé míře. Bolest je obvykle lokalizovaná v místě postižení, avšak při infiltraci v oblasti lumbo-sakralních kořenů se může projíkat v kořenovém dermatomu. Intenzita bolesti je různá, od lehkých ponámahových vertebralgii až po těžké algické syndromy s neuropatickou složkou bolesti s nutností kombinované analgetizace či analgosedace.

Iritační neurologické symptomy se projevují ve formě parestézií, dysestézií, poruchami propriocepce. Pacienti udávají zhoršením stability a jistoty při chůzi (pocit chůze po mechu, ztráty pevné půdy pod nohama...) Zánikové jevy jsou typické rozvojem parézy či plegie. Obecně lze říci, že míra intenzity symptomů i jejich rychlosti nástupu, je přímo úměrná míře resp. objemu metastatického postižení.

Diagnostika

S diagnostikou se nesmí nikdy otálet. V případě míšní komprese je „každá minuta“ cenná. Základem v diagnostice je expertní neurologické vyšetření, které pomáhá určit lokalizaci léze a především je schopné odlišit nemaligní příčiny potíží.

Zlatým standardem v diagnostice je MR vyšetření páteře. Pouze MR přináší možnosti adekvátního rozlišení měkkých tkání a obraz nádorové infiltrace. Není-li možné provedení MR z jiných příčin než časových (kardiostimulátor, klaustrofobie, obezita) musí být provedeno CT vyšetření s i.v. kontrastní látkou. Nález musí být vždy konzultován s neurochirurgem! (viz terapie níže). Z neurochirurgického pohledu umožňuje zobrazení na MR vyš. posouzení závažnosti léze a technické možnosti případného operačního výkonu.

Prognostické faktory při míšní kompresi

Jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů je rychlost nástupu symptomů. **Čas od prvních symptomů** onemocnění do rozvoje motorického deficitu je nejsilnějším prediktivním faktorem zachování mobility po onkologické resp. neurochirurgické léčbě.

Rozlišujeme 3 skupiny pacientů (Rades et al):

- Group A – ztráta mobility během 1–7 dnů = pohyblivost po léčbě 35 %
- Group B – ztráta mobility během 8–14 dnů = pohyblivost po léčbě 55 %
- Group C – ztráta mobility během > 14 dnů = pohyblivost po léčbě 86 %

Z výše uvedeného vyplývá, že **rychlá diagnostika je bezpodmínečně nutná** pro dosažení nejlepších léčebných výsledků.

Terapie

Jak již bylo zmíněno výše, v terapii hraje zásadní roli čas. Akutní míšní komprese je **urgentní** stav, který musí být **léčen nejpozději do 24 hod!** Podobně jako u mozkových metastáz i u míšní komprese má kortikoterapie velký význam. Musí být zahájena co nejdříve, tzn. při prvních známkách a podezřeních na diagnózu. V terapii se aplikuje dexametazon (Dexona) v dávce 10 mg i.v. bolus a následně 6-8 mg co 8 hod. za současné gastroprotektce IPP (loseprazol, omeprazol...). Analgetická terapie je individuální podle intenzity bolesti. Lehčí bolesti dobře reagují na nesteroidní antiflogistika (Diclofenac, Indometacin, Novalgin, Algifen).

V případě intenzivních bolestí s neuropatickou složkou nebo při infiltraci nervových kořenů je nutná kombinovaná terapie nesteroidními antiflogistiky (Diclofenac, Novalgin) a opioidy ve formě tablet či transdermálních náplastí (Palexia tbl., Transtec derm., Fentanyl derm.). Subkutánní či intravenózní aplikace opioidů (Morfin) není častá.

Každý pacient musí být v rámci diagnosticko-terapeutické rozvahy konzultován s neurochirurgem.

Chirurgická intervence

Vždy by měla být preferována u symptomatických pacientů, tzn. s neurologickým deficitem. V porovnání se samostatnou radioterapií jsou totiž chirurgické výsledky jednoznačně lepší.

Dle randomizované studie fáze III Patchel et al bylo prokázáno signifikantní zlepšení motoriky v kombinaci dekompresního výkonu (laminektomie s resekci TU hmot) a pooperační radioterapie. Operační řešení je indikováno při známkách rychlé neurologické deteriorace, lokalizace léze vysoko v úrovni krční páteře a v případě unilaterální komprese.

Radiorezistence tumoru (melanom, renální Ca) je dalším faktorem pro chirurgickou intervenci. Instabilita obratlového těla a fragmenty patol. fraktury jsou vysoce rizikovými faktory a důvodem k chirurgické intervenci a stabilizaci přesto, že pacient může být asymptomatický.

Radioterapie

Radioterapie jako samostatná modalita je efektivní u pacientů asymptomatických. Tzn. s nově diagnostikovaným metastatickým postižením páteře bez neurologického deficitu. Uplatnění zde nachází jak konvenční techniky RT, tak stereotaktické ozáření. Neurochirurgická intervence může být opomenuta u radiosenzitivních tumorů (lymfomy, leukémie, mnohočetný myelom, germinální tumory), u kterých je plánována systémová terapie a očekávaná délka života je ≥ 3 měs. Podmínkou je, že neurologický deficit nesmí trvat déle jak 24 hod.!

Dojde-li však během RT k výraznému zhoršení neurologického deficitu a intenzity bolestí je vhodná opětovaná konzultace neurochirurga a zvážení operačního výkonu, jelikož se může jednat o progresi radiorezistentního tumoru během léčby.

Ve všech ostatních případech, tedy při kontraindikace k neurochirurgickému výkonu, mnohočetném postižení, masivní infiltraci či špatné prognóze pacienta a při výrazné progresi primárního onkologického onemocnění je indikováno paliativní ozáření symptomatických oblastí s analgetickým efektem.

Obvyklý frakcionační režim používaný v terapii míšní komprese je 30 Gy/10 fr. á 3 Gy. U pacientů s očekávanou délkou života < 3 měsíce lze aplikovat dávky 20 Gy/5 fr. á 4 Gy nebo 8 Gy jednorázově.

26.7.1 Intramedulární metastázy (ISCM)

Jedná se poměrně vzácnou skupinu tvořící přibližně 1 % intramedulárních tumorů. Nejčastěji se jedná o metastázy karcinomů plic (54 %) a karcinomu mammy (11 %). Nejvýznamnějším rozdílem mezi intramedulárními a extramedulárními metastázami je vysoká incidence synchronních mozkových metastáz (41 %) u pacientů s ISCM. Diagnostický a terapeutický postup je shodný s terapií u akutní míšní komprese.

26.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Komplikace během léčby sekundárních nádorů CNS nejsou neobvyklé. Často dochází k progresi onkologického onemocnění ve formě nových metastatických ložisek. Blokáda cirkulace likvoru při obstrukci cest tumorosní masou či krvácením do komorového systému je klinicky závažnou komplikací. V terapii se provádí ventrikulotomie. Další, poměrně častou komplikací je infekce ve formě arachnoiditidy u pacientů léčených intrathekální chemoterapií, a to až u 50 % pacientů. Radionekróza skeletu či mozkové tkáně je komplikací hypofrakcionovaných režimů stereotaktické RT (SRT, SRS). Mezi méně časté lze zařadit obecná rizika plynoucí z perioperačních a pooperačních komplikací.

26.9 DISPENZARIZACE

Pravidla dispenzarizace jsou úzce spjata s primární malignitou resp. hodnocením její aktivity. V případě, že je primární onemocnění v remisi, je v rámci sledování kladen důraz na sekundární postižení CNS. Podobně jako v diagnostice i dispenzarizaci jsou využívána zobrazovací vyšetření – MR, CT vyš. ev. RTG. Zásadní v indikaci restagingových vyšetření, je celkový stav pacienta, prognóza a ev. léčebné možnosti, které by se pacientovi mohly nabídnout. V případě, že je celkový stav pacienta špatný, onemocnění progreduje a léčebné možnosti jsou limitované, pak je další péče o pacienta symptomatická a restag. vyšetření jsou indikována jen v případě nových symptomů a potíží.

Naopak u pacientů s oligometastatickým postižením po radikálním ošetření metastáz a dobrém celkovém stavu s nevyčerpanými možnostmi onkologické léčby je tendence aktivně sledovat vývoj onemocnění. Z toho důvodu jsou indikována restagingová vyšetření (MR,CT) se záměrem vyloučení resp. zachycení časně progresu a zahájení další linie léčby.

26.10 PROGNÓZA

Prognóza sekundárních nádorů CNS je nepříznivá. Medián přežití se pohybuje mezi 2–10 měsíců navzdory intenzivní léčbě. Faktory předurčující dobrou prognózu jsou následující:

- Solitární ložiskové postižení,
- Tumory s příznivou histologií – Ca mammy, Lymfomy, Germinální tumory, Ca prostaty, plicní karcinomy s pozitivními aktivačními mutacemi (EGFR +, ALK+),
- V případě míšní komprese onemocnění s velmi pozvolným nástupem symptomů, které lze neurochirurgicky odstranit.,
- Primární onemocnění v remisi či parciální regresi.

Naopak prognosticky nepříznivé jsou leptomeningeální metastázy, vícečetné postižení CNS, skeletu páteře, akutní míšní komprese s rychlým nástupem neurologických symptomů během pár dnů resp. hodin. Histologicky metastázy karcinomu ledviny, plicních karcinomů bez mutací, melanomu. Celková prognóza je výrazně limitována progredujícím základním onkologickým onemocněním.

27 NEMELANOMOVÉ KOŽNÍ NÁDORY

Jan Dvořák

27.1 EPIDEMIOLOGIE

Jsou nejčastějšími zhoubnými nádory. Incidence v roce 2016 dosáhla 267 nových případů na 100 000 osob, u mužů 284 a u žen 251 na 100 000. Nejvyšší výskyt je ve vysokých věkových skupinách. Např. u žen nad 80 let je incidence 1 522/100 000 žen.

27.2 ETIOLOGIE

Významné rizikové faktory pro vznik kožních nádorů jsou:

a) chemické kancerogeny:

- 3,4 benzpyreny,
- aromatické uhlovodíky (dehet, parafínový olej),
- arzen,
- tabák.

b) fyzikální faktory:

- UF záření (složka B),
- ionizující záření (RTG),
- chronické dráždění (píštěle, jizvy, popáleniny, dekubity, lupus).

c) virová karcinogeneze:

- HPV – 5 (human papilloma virus).

d) endogenní příčiny:

- genetická predispozice fototyp I, II,
- vrozené syndromy (xeroderma pigmentosum, syndrom nevoidních bazaliomů tzv. Gorlinův syndrom),
- indukovaná imunosuprese (po transplantaci, CLL či AIDS).

27.3 SYMPTOMATOLOGIE

Kožní afekce, která se delší dobu nehojí, svědí, krvácí, zvětšuje se, má drsný, hrubý povrch nebo šupinatí, by měla být vyšetřena na dermatologickém pracovišti.

27.4 DIAGNOSTIKA

Vysoké procento záchytu a včasná diagnóza je umožněna povrchovou lokalizací kožních nádorů a jejich dobrou přístupností k vyšetření. Přesto přicházejí pacienti, hlavně starší lidé, s pokročilým onemocněním.

Diagnózu lze stanovit jen na základě histologie. Pacient by měl podstoupit základní klinické vyšetření včetně vyšetření fyzikálního k vyloučení další léze. Doplnující vyšetření jako rtg plic, USG regionálních uzlin, laboratorní vyšetření jsou indikovány v případě rozsáhlejších nádorů.

27.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Nutno vyloučit záněty, abscesy, jiné kožní afekce či prekancerózy, tj. kožní změny, ze kterých po určité době trvání mohou vzniknout zhoubné nádory.

Nejčastější prekancerózy jsou keratózy:

- solární (aktinická) keratóza, která se objevuje u starších lidí na senilně degenerované kůži, na místě vystavené světlu – na obličeji, hřbetu ruky aj.
- radiační keratóza v terénu chronické rtg dermatitidy,
- termální keratóza – po popálení, v jizvách,
- keratózy vzniklé na základě působení chemických kancerogenů – dehet, arsen, minerální oleje,
- leukoplakie, které se vyskytují na rtu, v dutině ústní, na genitálu,
- dysplastické névy (nevocelulární),
- kondylomata accuminata.

27.6 PATOLOGIE

Klasifikace kožních nádorů vychází z jejich histologicko patologické stavby. Dělíme je podle struktury, ze kterých vychází:

Epitelové

- benigní – veruky,
- maligní – bazaliomy, spinaliomy, Morbus Bowen (hrudník), Erytroplazie Queyrat, Morbus Paget, keratoakantom.

Adnexální

- trichoepiteliom (z vlasových folikulů),
- syringom (z potních žláz),
- cylindrom (z potních žláz, či vlasových folikul).

Mezenchymální

- benigní – hemangiomy, fibromy, leiomyomy, lipomy,
- maligní – sarkomy, dermatofibrosarkom, fibrosarkom, liposarkom, Kaposiho sarkom, maligní fibrozní histiocytem.

Neuroektodermové

- benigní – neurofibrom,
- maligní – neurofibrosarkom, maligní melanom, karcinom z Merklových buněk.

Nejčastější maligní novotvary kůže jsou karcinomy epitelové: bazaliom a spaliom, dále karcinom z Merklových buněk a dermatofibrosarkoma protuberans.

Bazaliom (bazocelulární karcinom) vychází z bazálních buněk epidermis a z terminálního folikulu, tvoří 75–80 % všech kožních karcinomů, 85 % z nich je lokalizováno v oblasti hlavy a krku.

Klinicky rozlišujeme superficiální bazaliom, nodulární, jizvící se, sklerodermiformní, ulcus rodens, pigmentový, cystický a hyperkeratotický. Metastazuje výjimečně, má lokálně destruktivní růst.

Spinaliom (spinocelulární karcinom) vychází z keratinocytů. Vzniká intraepiteliálně a postupně přechází v destruktivně rostoucí nádor s tendencí k metastazování. Časté je též perineurální šíření. Spinaliom tvoří 20–25 % všech kožních karcinomů. Je lokalizován nejčastěji na obličeji – na nose, boltcích, tvářích, hřbetu ruky, i na přechodu kůže a sliznice – na dolním rtu, na glans penis, vulvě a anu, kde prognóza je mnohem horší. Metastazuje do regionálních uzlin a hematogenně hlavně do plic.

Dermatofibrosarkoma protuberans je vzácný low-grade sarkom vycházející z fibroblastů. Velmi zřídka metastazuje. Je radiosenzitivní.

Karcinom z Merklových buněk je vzácné onemocnění z neuroektodermové tkáně. Vyznačuje se agresivním růstem se schopností rychlé uzlinové či vzdálené generalizace.

27.7 TERAPIE

Vysoké procento vyléčitelnosti (až 97 %) basocelulárního, spinocelulárního karcinomu a dermatofibrosarkoma protuberans je dáno jednak málo agresivním charakterem růstu a jednak jejich povrchovou lokalizací usnadňující včasnou diagnózu. Cílem léčby je dosáhnout plné lokální kontroly, dobrého kosmetického efektu při zachování plné kvality života. Horší výsledky jsou u karcinomu z Merklových buněk, kde je vždy nutná multimodální léčba.

Chirurgie

- lokální široká excize s bezpečnostním lemem,
- při postižení uzlin (dle UZ, CT, MR) jejich exstirpace s histologickou verifikací.

Radioterapie je indikována v případě nevhodnosti chirurgického výkonu nebo při pozitivních okrajích (u Merkelova karcinomu výjimka – i při negativních okrajích, často i se spádovou lymfatickou oblastí).

Je možné použít:

- teleterapii (rtg, elektrony, fotony),
- brachyterapii (povrchová, intersticiální).

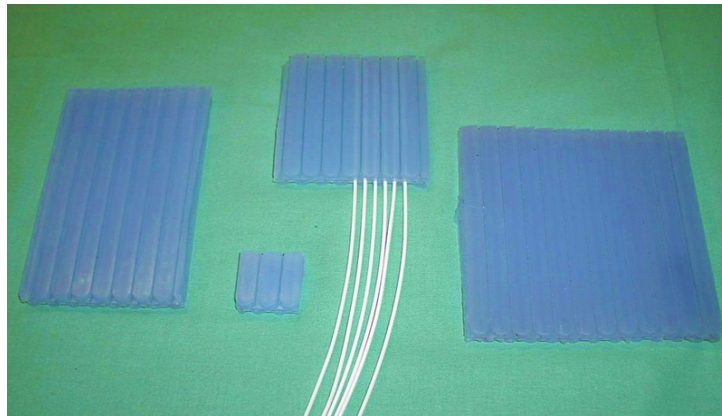
Povrchová **brachyterapie** má velmi dobré výsledky a používá se v případě plochých povrchových lézí spíše na rovném terénu. Provádí se pomocí tzv. **muláží** (obr. 1, 2), kdy se speciální nosič s katétru pro zdroj záření přiloží přímo na nádor. K ozáření používáme nejčastěji zdroj Ir¹⁹² HDR.

U nádorů, které jsou vyšší než 1 mm musíme volit jiný způsob radioterapie, buď zevní nebo brachyterapii intersticiální, kdy se přímo do nádoru zavedou jehly nebo plastické hadičky pro zdroj záření (obr. 3 a 4). Výkon je třeba provádět buď v celkové nebo lokální anestézii nebo analgosedaci.

Denní dávka a frakcionační schéma závisí na velikosti nádoru, jeho lokalizaci, histologii, věku a celkovém stavu pacienta.

Obě metody, chirurgie i radioterapie poskytují podobné léčebné výsledky.

Obr. 1 Povrchová brachyterapie – muláž



Obr. 2 Aplikace muláže na paži



Obr. 3 Pacient s nádorem dolního rtu



Obr. 4 Intersticiální aplikace při nádoru rtu



Radioterapii preferujeme při nedostatku volné kůže, u rozsáhlých infiltrujících fixovaných tumorů, při kontraindikaci anestézie, nebo jako pooperační ozáření při pozitivních okrajích exstirpátu, pokud nelze provést reexcizi a při uzlinovém postižení.

Příklad radioterapie a efektu léčby:

1/2017 pacient s 20 letou anamnézou opakovaných resekcí spinaliomu a basaliomu v oblasti tváře při zahájení radioterapie. V místě ložisek spinocelulární a basocelulární karcinom.



V průběhu radioterapie



3/2018 rok po skončení radioterapie

Chirurgickému zákroku dáváme přednost u mladých lidí, při lokalizaci tumoru ve vlasaté části hlavy, při recidivě či persistenci tumoru po ozáření, při lokalizaci na očních víčkách a v případech, že pacient již byl ozářen a možnosti radioterapie jsou vyčerpány. Výhodou je i kratší časový interval této terapie.

Další léčebné modality jsou užívány spíše v paliativní léčbě, po vyčerpání možnosti chirurgie a radioterapie. Kryoterapie, laser, fotodynamická terapie, lokální chemoterapie – fluorouracilová mast, lokálně mast s imiquimodem.

Další léčebnou možností v paliativní léčbě je podání paliativní **chemoterapie** u spinocelulárních nádorů, zejména v případě generalizovaného onemocnění. Zkoušením nyní procházejí látky na principu imunoterapie anti-PD 1 a anti CTLA-4 v této indikaci. Předpokládá se zde účinnost podobná jako u spinocelulárních karcinomů v jiné lokalizaci.

U basaliomů bez možnosti lokálního ošetření nebo při generalizaci je možné s výbornými výsledky využít **biologické léčby** pomocí vismodegibu (inhibitor SMO- Hedgehog dráhy).

U dermatofibrosarkoma protuberans po selhání lokální léčby je možnost podání imatinibu, event. paliativní chemoterapie.

U karcinomu z Merkelových buněk se používá jako systémová léčba chemoterapie (platinové deriváty, etopozid) nebo nově i možnost podání anti PDL1 preparátu avelumab.

27.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Závisejí na provedené léčbě. V souvislosti s radioterapií vznikají **akutní** kožní reakce ve formě erytému, exantému, suché deskvamace, až vlhké deskvamace (epitelolýza), vzácněji ulcus. Mezi chronické poradiační změny patří teleangiektasie, fibróza, atrofie, alopecie a vzácně poradiační ulcus. Po chirurgickém zákroku se objevují jizvy, často s keloidní přeměnou, s dehiscencemi, fibrózou kůže a podkoží.

Komplikace léčby vismodegibem jsou většinou mírné a nezávažné. Nežádoucí komplikace chemoterapie jsou identické jako u chemoterapie v jiných lokalitách. Léčba avelumabem s podobným profilem toxicity jako u jiných antiPDL1 preparátů.

27.9 DISPENZARIZACE

Je u všech maligních nádorů trvalá, s výjimkou malých solidních basaliomů, odstraněných radikálně chirurgicky. Základem dispenzarizace je klinické vyšetření. V určitém intervalu krevní obraz a biochemie, výjimečně nádorové markery (SCC), pokud byly na počátku zvýšeny. Mezi další vyšetření patří UZ lymfatických uzlin, RTG plic a UZ jater, CT vyšetření – zejména u sarkomů. Kontroly po 3 měsících se po dvou letech prodlužují, postupně až na 1 rok. Při obtížích pacienta je vyšetření zaměřeno na daný symptom.

27.10 PROGNÓZA

Kožní nádory typu basaliomů mají dobrou prognózu, protože prakticky nikdy nemetastazují. Ohrožují pacienta lokální progresí a destrukcí okolních tkání. Platí zde zásada, stejně jako u ostatních zhoubných nádorů, že prognóza pacienta se zhoršuje s pokročilostí onemocnění. Příkladem je tabulka s pravděpodobností lokální kontroly po radioterapii.

Tab. Lokální kontrola po radioterapii

Velikost nádoru	Basaliom	Spinaliom
do 1 cm	97 %	91 %
1 – 5 cm	87 %	76 %
nad 5 cm	87 %	56 %

28.1 EPIDEMIOLOGIE

V současné době se jedná o jeden z nádorů s rychlejším vzestupem incidence. Geograficky je nejvyšší výskyt u bělošského obyvatelstva severského typu, které žije v zemích s intenzivním slunečním svitem (Austrálie, Nový Zéland, Jižní Amerika). V roce 2016 se udávala incidence invazivního melanomu v České republice 24.69 na 100 000 obyvatel. U mužů je výskyt o něco vyšší než u žen. Výskyt maligního melanomu se posunuje do mladších věkových skupin a není výjimkou ani jeho výskyt v prepubertálním věku.

28.2 ETIOLOGIE

Důvod maligní transformace melanocytů není znám. Může být spontánní, především u vzácných lokalizací. U většiny kožních melanomů a pravděpodobně i u okulárních forem se jedná o změny navozené UV zářením u disponovaných jedinců. Největší riziko je u obyvatel s fototypem kůže I, II.

Za nejnebezpečnější se pokládá nadměrná expozice UV záření, obdržená v krátkém časovém intervalu (pozor na nárazové opalování se solární dermatitidou).

V patogenezi jsou významné i genetické faktory. Zde se uplatňuje několik dědičně podmíněných syndromů, jako je FAMMM (familial atypical multiple mole and melanoma), syndrom dysplastických névů, xeroderma pigmentosum. Přibližně 5–10 % melanomů se vyskytuje v rodinách s genetickou zátěží.

Dalšími predisponujícími faktory jsou velké kongenitální névy, imunosuprese vyvolaná léky nebo onemocnění HIV.

28.3 SYMPTOMATOLOGIE

Většina pacientů přichází s tím, že pigmentový névus se začal zvětšovat, krvácet, měnit barvu, svědit nebo šupinatět.

Pro vyslovení klinického podezření jsou udávána ABCDE kritéria:

- A**symetrie – nepravidelný asymetrický tvar
- B**ordeline – nepravidelnost ohraničení, cípaté okraje s výběžky a zářezy
- C**olour – nepravidelné skvrnitě zbarvení
- D**iameter – průměr ložiska nad 5 mm a trvalé zvětšování
- E**volvement – tendence k rozvoji melanomu

28.4 DIAGNOSTIKA

Primární kožní melanom je ve většině případů diagnostikován klinicky, zrakem, nutná je ale dlouhodobá zkušenost a praxe. K diferenciální diagnostice lze využít i dermatoskopii klasickou nebo počítačovou.

Součástí klinického vyšetření musí být i palpce uzlinových oblastí (ingviny, axily, nadklíčkové a krční uzliny), event. ultrazvukové vyšetření. Nutné je histologické vyšetření, kdy je nezbytné kompletní odstranění léze (nikoliv biopsie).

Mezi stagingová vyšetření patří RTG plic, ultrazvuk jater, CT hrudníku, břicha a malé pánve, podle symptomů možno doplnit vyšetření kostí (scintigrafie), mozku (CT, MR), FDG CT/PET, krevní obraz a biochemii.

28.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Nutno vyloučit benigní léze jako veruky, fibromy, hemangiomy, onychomykomy ale i jiné maligní kožní nádory (spinaliomy, basaliomy).

28.6 PATOLOGIE

Maligní melanom je neuroektodermální nádor vycházející z melanocytů. Může vzniknout teoreticky v kterékoli tkáni. V naprosté většině případů se vyskytuje na kůži, ve tkáni oka a vzácněji na sliznicích. Nejčastější formou jsou kožní melanomy. V současné době je zásadní ještě vyšetřování aktivační mutace BRAF 600 k rozhodování o možnostech další léčby.

Klinicko patologicky je lze rozdělit do několika typů:

Superficiálně se šířící melanom (SSM) – představuje asi 58 %. Je to nejčastější forma s nejvyšším kauzálním podílem UV záření. Roste pomalu, vyskytuje se nejčastěji na trupu a končetinách.

Nodulární maligní melanom (NMM) je zastoupen asi v 21 %. Je od počátku vertikálně rostoucím nádorem, s vysokou pravděpodobností metastazování.

Lentigo maligna (LMM) představuje cca 9 %. Je to pomalu rostoucí forma, často se vyskytuje na obličeji a objevuje se zejména ve vyšším věku.

Akrolentiginosní maligní melanom (ALM) je zvláštní forma melanomu, která se objevuje na distálních člancích prstu, obvykle subunguálně. Působí značné diagnostické omyly, může být považován za subunguální hematoma nebo onychomykosu. Vyskytuje se i na dlaních a ploskách dolních končetin.

Slizniční melanomy tvoří méně než 1 %. Na vzniku se UV záření nepodílí, výskyt je u všech ras stejný. Objevují se ve vagině, perianálně, v dutině ústní, v paranasálních sinech, apod. Jsou diagnostikovány pozdě, což zhoršuje jejich prognózu.

Oční melanomy jsou u dospělých nejčastějším nitroočním nádorem. Mohou vycházet z různých nitroočních struktur, z cévnatky, řasnatého tělesa nebo duhovky.

28.7 ROZSAH ONEMOCNĚNÍ

Používá se TNM klasifikace verze 8 z roku 2017. Je poměrně složitá a do hodnocení stadia jsou započítána i biochemická kritéria jako je hladina LDH.

Při posuzování velikosti nádoru patologem se ale stále používají kritéria: hloubka invaze podle histologických vrstev kůže (Clark I-V) a vertikální tloušťka nádoru v mm (Breslow).

Rizikovým prognostickým faktorem je přítomnost ulcerace, angioinvaze, lymfangioinvaze, vysoká mitotická aktivita a zvýšená hladina LDH.

28.8 TERAPIE

Chirurgická léčba – včasná totální excize s dostatečným lemem do zdravé tkáně je jedinou kurativní léčebnou metodou. V současné době platí doporučení – excize s lemem 1 cm zdravé tkáně u T1 a T2 a lem 2–3 cm u T3 a T4. Hloubka excize by měla být minimálně rovna výšce melanomu, maximálně po svalovou fascii. Pokud nádor nebyl excidován in toto, nebyl dodržen dostatečný bezpečnostní lem, či chirurgický řez procházel nádorem, doporučuje se reexcize, která by měla proběhnout do 4 týdnů od primárního zákroku. Při metastatickém postižení regionálních uzlin je indikována bloková disekce.

Pro zjišťování klinicky nedetekovatelných metastáz se používá metoda sentinelové uzliny. Využívá předpokladu, že při lymfatickém metastazování cestuje metastáza lymfou z místa primárního nádoru do spádové, strážní uzliny příslušné regionální oblasti, kde je s vysokou pravděpodobností zachycena. Je-li tato uzlina postižena, je k zvážení exenterace příslušné spádové oblasti. Není-li postižena, tumor dosud nemetastazoval a exenterace se neprovádí.

Adjuvantní léčba: Uplatňuje se **imunoterapie** interferonem alfa, který se podává u klinického stadia IIB – IIIC dle AJCC klasifikace 2011. Jeho efektivita je ale sporná, nezlepšuje OS (celkové přežití). V současnosti jsou již data na adjuvantní podání kombinace **BRAF/MEK inhibitorů** dabrafenib/trametinib u pacientů s BRAF V 600 aktivační mutací nebo **imunoterapie pomocí** anti PD protilátek nivolumabu nebo pembrolizumabu u pacientů s BRAF negativním tumorem.

V případě pozitivních uzlin se uplatňuje i adjuvantní **radioterapie**.

Paliativní léčba je indikována u generalizovaného či recidivujícího onemocnění. V současné době ustupuje do pozadí chemoterapie ve prospěch nových způsobů léčby.

Nádory s přítomností BRAF a mutací V600 je možno léčit pomocí **BRAF inhibitorů:** vemurafenib, dabrafenib, popřípadě kombinací **BRAF inhibitoru s MEK inhibitorem** dabrafenib/trametinib, či vemurafenib/cobimetinib. Dále je možno pacienty s generalizovaným maligním melanomem léčit **imunoterapií** pomocí preparátu ipilimumab (**protilátka proti CTLA-4 receptoru**) nebo s **anti PD protilátkami:** nivolumab, pembrolizumab.

Dále je možno použít **radioterapii:** u uzlinového postižení nebo u metastáz (do kostí, mozku aj.).

Zajímavým způsobem léčby u lokálního intranzitního postižení nebo rekurentního uzlinového postižení je intralezionální léčba pomocí talimogelahaerparepvec (T-VEC).

28.9 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Závisí na typu provedené léčby. Po chirurgickém zákroku se mohou vytvořit jizvy s keloidy, dehiscence. Po radioterapii může vzniknout akutní kožní reakce: erytém, exantém, edém, epiteolýza, nebo chronické změny: fibróza, teleangiektasie, lymfedém. Imunoterapie bývá provázena teplotou, chřipkovými příznaky a slizniční toxicitou (kolitidy, enteritidy) a jinými imunologickými potížemi. Při použití BRAF inhibitorů je nutná výrazná fotoprotekce.

28.10 DISPENZARIZACE

Je trvalá a zahrnuje klinické fyzikální vyšetření jizvy, regionálních lymfatických uzlin, RTG plic, sonografii jater. Další vyšetření jsou indikována dle symptomatologie pacienta. Kontroly jsou pravidelné 1x za 3 měsíce, po 2 letech se doporučují 2x ročně.

28.11 PROGNÓZA

Závisí na časnosti záchytu a velikosti nádoru. Při odstranění nádoru ve fázi radiálního šíření je metastazování prakticky vyloučeno a tyto pacienti jsou vyléčeni prostou excizí. Osvětou a prevencí lze v těchto fázích zachytit naprostou většinu případů a většina úmrtí na kožní melanom je zcela zbytečná.

Pro izolovaný primární maligní melanom existuje celá řada prognostických faktorů: věk, přidružené interní choroby, úroveň invaze tumoru do kůže dle Clarka, vertikální tloušťka nádoru (histopatologické měření maximální tloušťky nádoru dle Breslawa udávané v mm), přítomnost ulcerace, angioinvaze, lymfangioinvaze a mitotická aktivita.

28.12 PREVENCE

Souvisí s osvětou – informacemi o škodlivém vlivu UV záření, je nutné používat krémy s vysokými ochrannými faktory, hlavně u fototypu I a II. Význam má i tzv. terciární prevence, tj. trvalá dispenzarizace pacientů, kteří již byli pro melanom léčeni, s cílem zabránit či včas podchytit progresi onemocnění.

29.1 EPIDEMIOLOGIE

Sarkomy měkkých tkání tvoří heterogenní skupinu s více než 80 histologickými jednotkami. Většina sarkomů vychází z měkkých tkání (75 %), gastrointestinální stromální tumory tvoří 15 %, kostní sarkomy 10 %. Nejčastější jsou liposarkomy a leiomyosarkomy. Celkově se jedná o vzácné nádory, které u dospělých tvoří necelé 1 % zhoubných nádorů, u dětí se ale řadí k velmi častým nádorům a tvoří kolem 10 % všech dětských malignit – jsou na 3. místě po hematologických malignitách a nádorech CNS. Predilekční oblastí výskytu jsou končetiny – téměř v 50 %, nejčastěji v oblasti stehien. Na trupu a v retroperitoneu se objeví ve 40 %, v oblasti hlavy a krku v 10. Sarkomy metastazují převážně hematogenně do plic; lymfogenní metastázy bývají vzácněji. Synchronní metastázy se vyskytují u 20–25 % pacientů.

29.2 ETIOLOGIE

Sarkomy jsou nádory mezenchymálního původu. Příčina maligní transformace mezenchymových buněk není známá. V patogenezi se mohou uplatnit vrozené genetické abnormality či delece klíčových genů, jako je např. p53 u Li-Fraumeniho syndromu. Řada sarkomů vykazuje specifické chromozomální přestavby, mutace, které jsou prokazatelné molekulárně-biologickými metodami a umožňují další subtypizaci sarkomů. Dalším rizikovým faktorem je ionizující záření. Terapeutické ozáření může vést ke vzniku sekundárních malignit, jak kostních sarkomů, tak i sarkomů měkkých tkání.

29.3 SYMPTOMATOLOGIE

Symptomy onemocnění jsou ovlivněny lokalizací a velikostí tumoru. Při výskytu na končetinách je to hmatná resistence, dalšími projevy je bolest, zejména noční u kostních sarkomů, omezení hybnosti končetiny, ev. patologická fraktura při postižení kosti. U tumorů na trupu a v retroperitoneu jsou symptomy často minimální, resp. nespecifické. Při pomalém růstu se okolní tkáň a orgány dlouho přizpůsobují expanzi. I velké tumory tak mohou být náhodným nálezem při vyšetřování pro jiné onemocnění. Nejčastěji udávané příznaky jsou tlak, bolesti břicha, pocity napětí v břiše, poruchy vyprazdňování, bolesti zad, hubnutí. U gastrointestinálních stromálních tumorů, může být prvním projevem krev ve stolici, hemateméza, bolesti břicha, náhlá příhoda břišní.

29.4 DIAGNOSTIKA

V diagnostice sarkomů měkkých tkání se uplatňuje řada vyšetření. Ultrazvukové vyšetření lze považovat za základní diagnostickou metodu, která již může vést k podezření na nádor. CT vyšetření, nebo lépe pak MR poskytuje lepší informaci o rozsahu onemocnění a vztahu nádorového ložiska k okolním strukturám. Další informace nezbytné k volbě léčebného postupu poskytuje histologické vyšetření. Bližší rozlišení jednotlivých podtypů je možné pomocí imunohistochemického vyšetření a metod molekulární biologie. V případě potvrzení malignity následují stagingová vyšetření k určení

rozsahu onemocnění a volbě optimální léčebného postupu – scintigrafie skeletu, ev. PET/CT. Součástí diagnostického procesu je i vyšetření krevního obrazu a biochemických parametrů, nicméně neexistuje specifický marker pro sarkomy, který by umožňoval sledovat odpověď na léčbu a případný relaps onemocnění po léčbě.

29.5 TERAPIE

Léčba sarkomů stejně jako jiných malignit probíhá cestou multidisciplinárních týmů. Pro léčbu je možné použít všechny onkologické léčebné modalitty (chirurgický výkon, radioterapie, brachyterapie, chemoterapie, biologická léčba, hormonální léčba, hypertermie) v závislosti na histologii, rozsahu onemocnění (staging) a stavu pacienta.

Chirurgický výkon

Kvalita operace je zcela zásadní pro další osud pacienta. Cílem je dosažení R0 resekce, čili s histologicky negativními okraji. Existují tři základní typy resekce: marginální excize, široká lokální excize a radikální resekce.

Při **marginální excizi** je tumor odstraněn pouze se svojí pseudokapsulou s vysokým rizikem ponechání subklinického mikroskopického rezidua. Resekční okraje jsou menší než 1 cm. Riziko vzniku lokální recidivy v tomto případě dosahuje 80 %. V případě re-resekce, byl reziduální tumor popsán v 50 % případů.

Širokou lokální excizí je tumor odstraněn s více než 1 cm lemem zdravé tkáně v rámci jednoho svalového kompartmentu. Riziko lokální recidivy kolísá mezi 30 % a 60 %. Tento způsob excize může zajistit efektivní lokální kontrolu povrchově uložených nádorů končetin.

Radikální resekce odstraní tumor s celým svalovým kompartmentem v jednom bloku až po úpony a ve fasciálních hranicích. Riziko lokální recidivy je popisováno v 10–20 %. Často musí být odstraněny i nervové cévní svazky a postižená část kosti. Součástí této resekce je i náhrada nervovými a kostními štěpy. Velké defekty mohou být nahrazeny stopkatými laloky nebo volnými tkáňovými transplantáty. Konzervativní, končetinu šetřící přístup je stále preferován. Amputace je přijatelná jen v případě ireverzibilního poškození končetiny, nerovnováhy cévních svazků nádorem, které by i přes provedení končetinu šetřícího výkonu vedlo k afunkci končetiny. Do oblasti lůžka tumoru by měly být umístěny kontrastní klipy pro potřeby plánování radioterapie.

Chirurgie kromě resekce primárního nádoru je indikována i v rámci metastasektomie plicních metastáz – tzv. oligometastatické onemocnění; buď samostatně, nebo v kombinaci s neadjuvantní resp. adjuvantní systémovou léčbou. Kombinovaná léčba prodlužuje bezpříznakové období a celkové přežívání. Pro metastektomii jaterních metastáz existuje menší úroveň důkazů.

Zevní radioterapie

Uplatňuje se ve formě předoperační, intraoperační nebo pooperační, samostatně nebo v kombinaci se systémovou léčbou. Sarkomy se řadí mezi spíše radiorezistentní onemocnění s nutností aplikace vysokých dávek záření, což je často limitováno přítomností rizikových orgánů v blízkosti ozařovaného objemu.

Možností je předoperační radioterapie s cílem zmenšení velikosti primárního nádoru, zlepšení operability a tzv. sterilizaci okrajů. Výhodou předoperační radioterapie je nižší celkově aplikovaná dávka (45–50 Gy) a i přítomnost samotného nádoru, který do jisté míry oddaluje sousedící radiosenzitivní struktury. Po operaci je radioterapie indikována při R1 resekci, marginální resekci, vysokém grade-u, velikosti tumoru nad 5 cm a hluboce uloženém nádoru spíše u biologicky mladších pacientů. Dávky aplikované pooperačně jsou vyšší (60–65 Gy), rovněž i ozařovaný objem je větší a zahrnuje kromě rozsahu původního nádoru a pooperační změny a jizvy.

Brachyterapie

Brachyterapie je další možností, která se uplatňuje v léčbě sarkomů. Může být aplikována samostatně, nebo v kombinaci se zevní radioterapií ve smyslu navýšení dávky do oblasti lůžka nádoru, nebo při léčbě recidivujících nádorů v již ozářeném terénu. Léčba intersticiální brachyterapií může být zahájena v relativně krátkém časovém odstupu od operace na rozdíl od zevní radioterapie, která může být zahájena až po zahojení resekční rány, tzn. za 3–4 týdny. Princip spočívá v zavedení plastových katétrů během operace do lůžka tumoru a s následným pooperačním ozářením lůžka formou intersticiální brachyterapie technikou afterloadingu.

Intraoperační radioterapie

Intraoperační radioterapie (IORT) umožňuje jednorázové ozáření cílového objemu vysokou dávkou tak, aby kritické zdravé tkáně byly v maximální míře mimo ozařovaného pole. Předoperačně nebo pooperačně je možno dávku doplnit zevním ozářením. Eskalace dávky zvyšuje možnost lokální kontroly. K provedení IORT se používají mobilní rentgenové ozařovače nebo elektronový svazek lineárního urychlovače (mobilním lineárním urychlovačem nebo převozem pacienta na ozařovnu). Nevýhodou je nutnost jednorázové aplikace, obtížné stanovení dávky záření. IORT je používána zejména u retroperitoneálních sarkomů.

Chemoterapie

Sarkomy se obecně řadí mezi chemorezistentní nádory. Chemoterapii lze indikovat v adjuvantním, neadjuvantním a paliativním podání. Za nejúčinnější cytostatika se považují antracykliny (doxorubicin, epirubicin), ifosfamid, menší odpověď vykazuje dakarbazin, gemcitabin, taxany. Možnosti podání je monoterapie, případně kombinace.

Adjuvantní chemoterapie

Cílem je zlepšení lokální kontroly a prodloužení doby do vzniku relapsu onemocnění. V adjuvantním podání lze zvažovat podání chemoterapie u nádorů vyššího grade-u, velikosti nad 5 cm, uložených v hloubce, u mladších pacientů a u tzv. chemosenzitivních histologických typů: liposarkom, synoviální sarkom, částečně leiomyosarkom. Za chemorezistentní jsou naopak považovány: clear-cell sarkom, alveolární sarkom.

Neoadjuvantní chemoterapie

Může usnadnit operabilitu nádoru, umožnit konzervativní řešení bez mutilujících následků a omezit riziko diseminace. Zároveň může na základě odpovědi nádoru vybrat pacienty, kteří by mohli mít přínos z adjuvantní léčby. Procento nekroz zjištěných v nádoru po neoadjuvantní léčbě se u sarkomů měkkých tkání považuje za nezávislý prediktivní faktor.

Paliativní chemoterapie

Užívaná pro metastatické onemocnění, což jsou nejčastěji plíce. Prognóza generalizovaných sarkomů je infaustní. Cílem je zpomalení progresu onemocnění a mírnění symptomatologie metastatického rozsevu. Nejčastěji je používán doxorubicin v monoterapii nebo ifosfamid v monoterapii. Kombinované režimy vedou k prodloužení bezpříznakového období, avšak neprodlužují celkové přežití.

Biologická léčba

K léčbě vybraných subtypů sarkomů měkkých tkání (s výjimkou liposarkomu) je k dispozici tyrosinkinázový inhibitor – pazopanib. Je indikován ve 2. linii metastatického onemocnění se zlepšením bezpříznakového období a celkového přežití proti chemoterapii. Novinkou je monoklonální protilátka: anti-PDGFR alfa – olaratumab.

29.6 DALŠÍ TYPY SARKOMŮ

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) – nejčastější typ sarkomů s výrazně lepší prognózou proti sarkomům měkkých tkání a kostí. Typickým znakem je exprese CD 117 markeru. Nejčastější lokalizací je žaludek, duodenum, jejunum, ileum, tlusté střevo a rektum. Základem léčby je chirurgická resekce s cílem R0 resekce. Případná adjuvantní léčba je indikována dle přítomnosti rizikových faktorů v histologickém preparátu. V případě metastatického onemocnění je indikována paliativní léčba. GIST jsou zcela chemorezistentní nádory. V jejich léčbě, v adjuvantní i paliativní indikaci, se používá tzv. cílená léčba tyrosinkinázovým inhibitorem – imatinib.

Kostní nádory – v dospělosti velmi vzácné. High grade osteosarkomy a chondrosarkomy; v těchto případech je indikována multimodální léčba ve smyslu kombinace chemoterapie, operačního výkonu a ev. radioterapie. Specifickým typem je Ewingův sarkom, který se nejčastěji vyskytuje v období puberty; nicméně se s ním lze setkat i později. Je to kostní nádor s výraznou extraoseální komponentou a časnou hematogenní diseminací do plic a kostní dřeni. Léčba je multimodální dle mezinárodních protokolů a kombinuje indukční chemoterapie, operaci, radioterapii a konsolidační chemoterapii.

29.7 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Mezi akutní nežádoucí účinky patří nejčastěji vlhká deskvamace kůže v ozařovaných polích. Pozdní nežádoucí účinky ozáření po konzervativním chirurgickém výkonu mohou výrazně ovlivnit funkci zachované končetiny. Patří k nim omezení rozsahu pohybu následkem fibrózy, svalové a kloubní kontraktury, edém, chronická bolest a kostní fraktury. Po ukončení léčby je zapotřebí dlouhodobá rehabilitace. Riziko vzniku sekundárních malignit je vyšší zejména u dětí léčených pro sarkomy měkkých tkání s očekávaným dlouhodobým přežitím. Mezi nejčastější sekundární malignity patří osteosarkomy, nádory mozku a leukémie.

29.8 DISPENZARIZACE

Cílem sledování pacientů po léčbě je včas odhalit případnou recidivu onemocnění v rozsahu, kdy následná intervence může mít kurabilní efekt. Kontrolní vyšetření by mělo probíhat každé 3 měsíce po dobu alespoň 3 let. Pravidelné sledování místa primárního ložiska pomocí zobrazovacích metod je potřebné pro zjištění velmi časté lokoregionální recidivy. Součástí dispenzarizace je i vyšetření k posouzení přítomnosti metastáz. Riziko je nejvyšší první 2–3 roky po léčbě primárního nádoru.

29.9 PROGNÓZA

Pětileté celkové přežití dosahuje 50–60 %. Hlavními prognostickými faktory jsou velikost tumoru, hloubka uložení ve vztahu k superficiální fascii, přítomnost metastáz ve vzdálených orgánech, stupeň diferenciacie, radikalita chirurgického výkonu. Nepříznivým faktorem je vyšší věk, horší celkový stav pacienta. Prognostický význam u pokročilých forem má i odpověď na předoperační léčbu. U relapsu pak délka trvání bezpříznakového období. I po radikálním odstranění nádoru se v 50 % případů do 5 let objeví vzdálené metastázy. U primárně inoperabilních a metastatických forem zaznamená odpověď na kombinovanou léčbu 10–30 % pacientů, což vede k pětiletému přežití pouze u 8 %.

30 ZHOUBNÉ NÁDORY DĚLOŽNÍHO HRDLA

Martina Kubecová, Klaudia Regináčová

30.1 EPIDEMIOLOGIE

Existují velké regionální rozdíly v incidenci tohoto nádoru. Nejvyšší je v Jižní Americe, nejnižší v Izraeli, Finsku, Lucembursku a Irsku (méně než 5 na 100 000 žen). V České republice bylo zaznamenáno 15 nových případů/100 000 žen v roce 2016. Pozorujeme velké rozdíly i v rámci jedné země. Úmrtnost na tento zhoubný nádor je nízká, v ČR v roce 2016 6.9/100 000 žen. Problém je v záchytu časných stadií. V ČR je zachyceno pouze 50 % ve stadiu I a II, zatímco v zemích EU je to 75 %. Nejvyšší výskyt je mezi 40. a 49. rokem věku. Velký význam pro záchyt časných stadií má skrínigové vyhledávání karcinomu hrdla děložního. Od roku 2008 v ČR funguje skrínig karcinomu děložního hrdla, který nabízí ženám gynekologické vyšetření včetně cytologického odběru 1x ročně a jehož cílem je záchyt prekanceróz a časných stadií nádoru.

30.2 ETIOLOGIE

Úloha lidských papilomavirů (HPV), zejména viry HPV 16 a 18, při vzniku karcinomu děložního hrdla byla prokázána. Mezi faktory, které přispívají k přenosu těchto virů, patří promiskuita, časný věk zahájení sexuálního života a špatná osobní hygiena. Významnou roli hraje i kouření. V prevenci HPV asociovaných nádorů má významnou roli vakcinace, která se doporučuje u dívek mezi 13.-14. rokem ještě před zahájením sexuálního života.

30.3 SYMPTOMATOLOGIE

Nejčastějšími příznaky, se kterými žena přichází k lékaři je krvácení z rodidel, zejména po styku, a výtok. Bolesti v podbřišku a v sakrální oblasti a váhový úbytek se vyskytují u pokročilejších stadií. Urémie, ke které dochází v důsledku zablokování ureterů nádorem v pánvi, je příznakem velmi pokročilých nádorů.

30.4 DIAGNOSTIKA

Základem je gynekologické vyšetření (vaginální a rektální) a odběr cytologie. Nutná je histologická verifikace pomocí biopsie nebo endocervikální kyretáže. Mezi základní stagingová vyšetření patří RTG plic, ultrazvukové vyšetření ledvin a malé pánve, vaginální ultrazvuk a magnetická rezonance pánve. CT vyšetření břicha a pánve a PET, popř. cystoskopii a rektoskopii indikujeme u pokročilejších nádorů. Magnetická rezonance má největší význam u časných stadií při nejistotě, zda je nádor omezen pouze na hrdlo, nebo již přechází na parametria. U dlaždicobuněčného karcinomu se odebírá tumor marker SCC.

30.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Nutno odlišit prorůstání jiného zhoubného nádoru (karcinomu děložního těla či karcinomu rekta) do děložního hrdla.

30.6 PATOLOGIE

Na počátku se objevují na hrdle změny epitelu, dysplázie, které označujeme CIN (cervikální intraepiteliální neoplazie). Rozeznáváme 3 stupně: CIN I – mírná, CIN II – střední, CIN III – těžká. Karcinom může vzniknout přímo (bez dysplázie) a naopak dysplázie nemusí přejít v karcinom. Vyšším stupněm změn na hrdle je tzv. karcinom in situ, kdy se jedná o zhoubný nádor s nerozvinutým obrazem.

Invazivní karcinom je z 90 % spinocelulární, z 9 % adenokarcinom a 1 % tvoří jiné typy maligních nádorů (nediferencovaný karcinom, sarkom, neuroendokrinní karcinom aj.). Nádor může mít různý stupeň zralosti, tzv. grading (G1 - dobře diferencovaný, G2 - středně diferencovaný, G3 - málo diferencovaný, nediferencovaný). Prognosticky horší jsou nádory méně diferencované.

Nádor může růst na povrchu hrdla (exofyticky) nebo uvnitř hrdla (endofyticky). Endofytický růst obvykle způsobuje záchyt onemocnění v pokročilejším stadiu, neboť je dlouhou dobu asymptomatický.

30.7 TERAPIE

Závisí na stádiu onemocnění.

Stádium I - nádor je omezen na hrdlo děložní.

Nádory stadia I mohou být mikroskopické (označují se Ia1 a Ia2), ale také velmi objemné přesahující např. velikost 4 cm (označují se Ib3 dle nové klasifikace z r. 2018). Základní metodou volby je léčba chirurgická. Mikroskopické nádory je možné řešit konizací (snesením děložního hrdla s ponecháním těla dělohy), která umožňuje případnou pozdější graviditu. U starších žen a větších nádorů st. I se provádí hysterektomie s resekci parametrií a děložních cév a soboustrannou adnexomií a lymfadenektomií. Někdy je nutné pooperační ozáření.

Stádium II - nádor se šíří z hrdla do parametrií: IIb (ne až ke stěně pánevní) nebo do horní třetiny vagíny – IIa.

Chirurgickou léčbu můžeme použít pouze u stadia IIa, v případě, že nádor postihuje pouze horní třetinu pochvy a kdy se kromě výše zmíněné operace provádí ještě resekce horní třetiny vagíny. U ostatních nádorů je indikována radioterapie (RT) potencovaná chemoterapií.

Stádium III - nádor se šíří z hrdla až na stěnu pánevní nebo do dolních dvou třetin vagíny nebo způsobuje hydronefrózu (zablokuje ureter a brání tak odtoku moči z ledviny). Metodou volby je RT potencovaná chemoterapií.

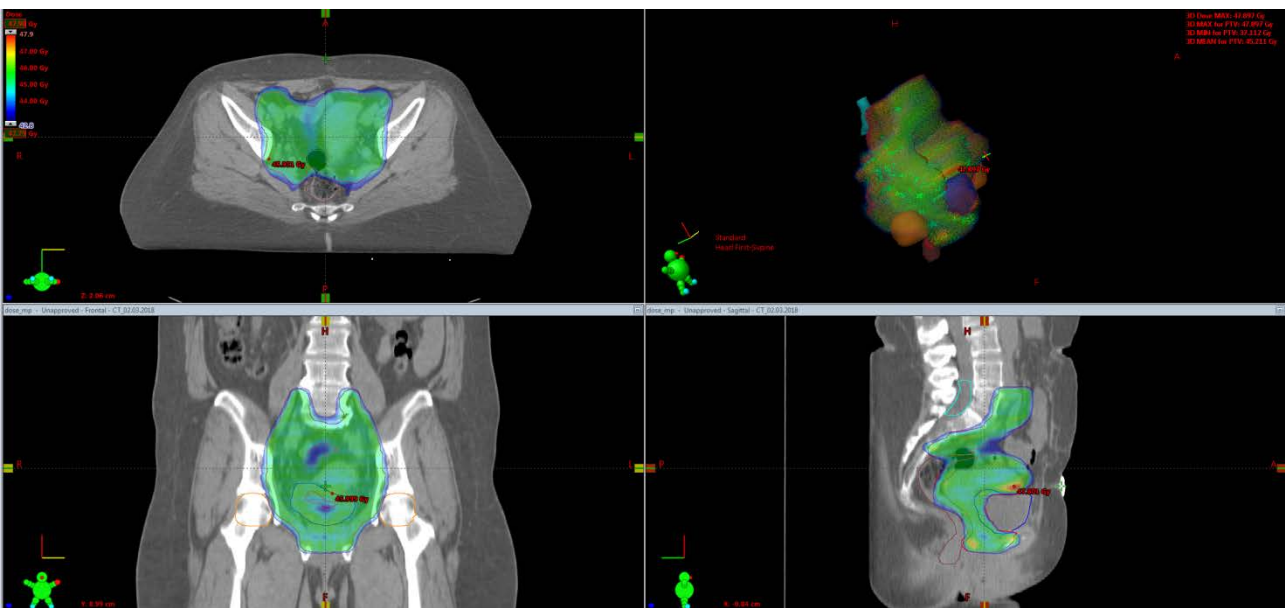
Stádium Iva - nádor prorůstá do močového měchýře nebo do rekta. Metodou volby je RT, často pouze paliativní.

Stádium IVb - nádor vzdáleně metastazuje. Léčba vysoce paliativní.

U časných stádií jsou výsledky RT i operace stejné, radioterapie má však více komplikací.

RT používáme vždy kombinovanou, tj. **zevní radioterapii** a brachyterapii. Ozařujeme oblast malé pánve, která zahrnuje dělohu s nádorem i spádové lymfatické uzliny (uzliny malé pánve). Ozáření se provádí na lineárních urychlovačích za využití brzdného záření o vysoké energii, ozařujeme technikou více polí (nejčastěji tzv. IMRT), kdy se snažíme co nejvíce vykrývat zdravé tkáně (obr. 1). Dávka záření na malou pánev nepřesahuje obvykle 45 Gy aplikovaných za 5 týdnů, ozařujeme denně po malých dávkách (1,8–2 Gy).

Obr. 1 Ozáření malé pánve technikou IMRT



Brachyterapie (BT) má nezastupitelný význam v radikální léčbě karcinomu děložního hrdla, neboť nám umožňuje aplikovat vysokou dávku záření (až 85-90 Gy) přímo do nádoru, aniž bychom poškodili okolní zdravé tkáně. Aplikátory pro BT se zavádí přímo do vagíny, hrdla a těla děložního, tzv. uterovaginální BT (intrakavitární). Jako zdroje záření používáme nejčastěji Ir 192 (gamma zářič) s vysokým dávkovým příkonem (HDR). Pokud nelze z nějakého důvodu BT provést, výrazně se snižuje naděje na kurabilitu nádoru. Při pooperačním ozáření se jedná o vaginální (intrakavitární) BT, kdy se aplikátor zavádí do vagíny, která končí slepě poševní jizvou.

Chemoterapie je u karcinomu děložního hrdla pouze doplňkovou metodou. Používá se jako

- Konkomitantní, tj. potenciace RT, nejčastěji cisplatina 1x týdně,
- Neoadjuvantní: předoperační, u velkých tzv. bulky tumorů Ib2 (nádor nad 4 cm), IIa, kdy se nejčastěji podává ifosfamid a cisplatina – 3 série v intervalu 10 dní a následuje operace. Cílem je zmenšení nádoru a zlepšení operability.
- Paliativní: u recidivujících a metastatických nádorů, nejčastěji cisplatina a paklitaxel, ifosfamid.

Biologická léčba se u nádorů hrdla děložního používá v kombinaci s chemoterapií u metastatického onemocnění. Používá se preparát avastin (bevacizumab) - VEGF inhibitor (vascular endothelial growth factor), působící na novotvorbu cév.

30.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Kritickými orgány pro radioterapii jsou klíčky tenkého střeva, rektum a močový měchýř.

Časné komplikace pozorujeme při ozáření, odezní do několika týdnů po skončení RT:

- GIT: průjmy, plynatost, krvácení (vzácně),
- uropoetický trakt: dysurie, polakisurie, hematurie (vzácně),
- kůže, sliznice: erytém, exantém, edém, epitelolýza.

Pozdní komplikace nastupují za 6 a více měsíců po skončení RT, jsou většinou nevratné :

- GIT: enteritis, proctocolitis, proctitis, krvácení, stenóza střevní, ulcerace, fistula (rektovaginální),
- uropoetický trakt: stenóza ureteru a uretry, cystitis, inkontinence, hydronefróza, ulcerace, fistula (cystovaginální),
- kůže a sliznice: suchost, hyperpigmentace, depilace, teleangiektázie, fibróza, nekróza, stenóza vagíny až okluze.

30.9 DISPENZARIZACE

Pravidelná, celoživotní; 1. a 2. rok kontroly každé 3 měsíce, 3. až 5. rok každých 6 měsíců, dále 1x ročně. Provádíme vždy gynekologické vyšetření, v určitých intervalech pak UZ ledvin, krevní obraz a biochemii, UZ malé pánve, RTG plic, SCC (Tu marker specifický pro dlaždicobuněčný karcinom), popř. CT nebo MRI.

30.10 PROGNÓZA

Hlavními prognostickými znaky je velikost vlastního nádoru a postižení lymfatických uzlin. Prognózu zhoršuje: vysoký grading, histologický typ – adenokarcinom, endofytický růst, sekundární anemie, horší celkový stav aj.

5-ti leté přežití: St. I – 90 %, St. II - 60 – 75 %, St. III - 25 – 48 %, St. IV - 5 - 10%.

31 ZHOUBNÉ NÁDORY DĚLOŽNÍHO TĚLA

Martina Kubecová, Klaudia Regináčová

31.1 EPIDEMIOLOGIE

Jedná se o nejčastěji se vyskytující gynekologický nádor a druhý nejčastější nádor u žen (po karcinomu prsu, nepočítaje kožní nádory). Incidence je vysoká zejména ve vyspělých zemích 20–35 nových případů na 100 000 žen. V ČR 36/100 000 žen v roce 2016, přičemž mortalita byla nízká 8 /100 000. Většina pacientek je postmenopauzálních (75 %).

31.2 ETIOLOGIE

Rizikovými faktory pro vznik karcinomu endometria je obezita, diabetes mellitus, hypertenze, pozitivní rodinná anamnéza, infertilita, nulliparita, Stein-Leventhalův syndrom, expozice estrogeny, vysoký příjem živočišných tuků.

31.3 SYMPTOMATOLOGIE

Nejčastějším příznakem je vaginální krvácení v menopauze. To může být způsobeno z 1/3 endometriální karcinomem, z 1/3 myomem a z 1/3 je příčina neznámá (jedná se zřejmě o hormonální dysbalanci). Ostatní příznaky jako bolesti břicha, bolesti v zádech, poruchy močení a hubnutí jsou známkou pokročilého onemocnění.

31.4 DIAGNOSTIKA

Základem je gynekologické vyšetření (vaginální a rektální). Nutná je histologická verifikace pomocí endocervikální kyretáže nebo hysteroskopie. Mezi základní stagingová vyšetření patří RTG plic a ultrazvukové vyšetření ledvin a malé pánve. Velký význam má ultrazvukové vaginální vyšetření, které nám zobrazí nejen velikost dělohy a její vztah k okolním strukturám, ale i výšku a homogenitu endometria, hloubku prorůstání nádoru do stěny děložní aj. Mezi doplňující vyšetření patří CT břicha a malé pánve, magnetická rezonance, PET aj.

31.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Nutno odlišit prorůstání jiného nádoru do dělohy, např. karcinomu děložního hrdla, močového měchýře či rekta.

31.6 PATOLOGIE

Z 90 % se jedná o adenokarcinom (endometroidní, clear-cell, serózní papilární aj.), ve 2–4 % o sarkomy (leiomyosarkom, endometriální stromální sarkom aj.), které jsou prognosticky nepříznivé. Dále se zde

mohou vyskytnout adenoakantomy, které vznikají na podkladě skvamózní metaplázie. Velký význam pro prognózu onemocnění má zralost nádoru, grading (G1, G2, G3).

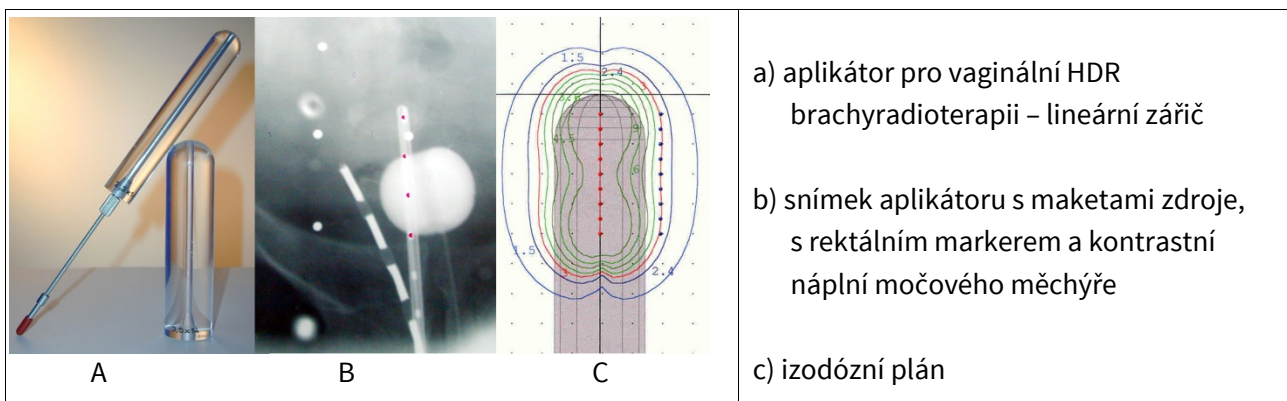
31.7 TERAPIE

Závisí na stadiu onemocnění. Metodou volby je **chirurgické** řešení a to u stadia I – III. Rozsah výkonu je závislý na rozsahu postižení (hloubce prorůstání nádoru v těle děložním), zralosti nádoru a postižení lymfatických uzlin. Většinou se provádí hysterektomie s oboustrannou adnexetomií. Lymfadenektomie je indikována u pokročilejších a nezralých nádorů, omentektomie se připojuje u serózního papilárního karcinomu, který se chová velmi podobně jako karcinom ovariální. Nesmíme zapomenout, že mezi spádové lymfatické uzliny patří nejen uzliny malé pánve, ale i paraaortální.

Podle rozsahu operačního nálezu je pak indikována v některých případech **pooperační – adjuvantní radioterapie** (RT), jejímž cílem je eliminace případné mikroskopické choroby.

Pooperační RT může být kombinovaná, tj. teleterapie a brachyterapie (BT), nebo lze použít samostatnou vaginální BT, kdy se aplikátor pro BT zavádí do pochvy a ozařujeme horní třetinu až polovinu vagíny. (Obr. 1)

Obr. 1 Adjuvantní brachyradioterapie u karcinomu děložního těla

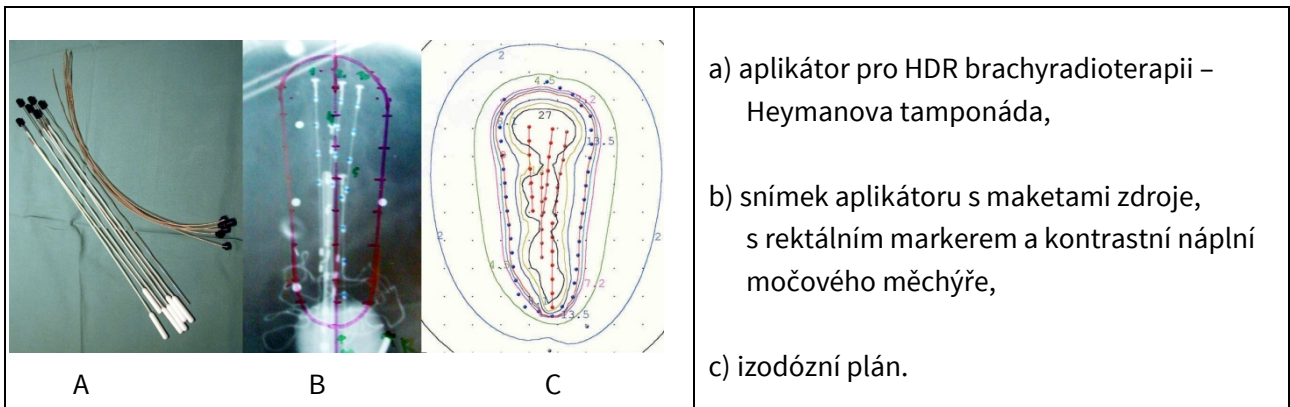


K zevnímu ozáření se používá vysokoenergetické X záření lineárních urychlovačů, ozařuje se oblast spádových lymfatických uzlin, dávka nepřesahuje 45 Gy/ za 5 týdnů, ozařuje se technikou více polí (nejčastěji tzv. IMRT), denně dávkou 1,8 – 2 Gy.

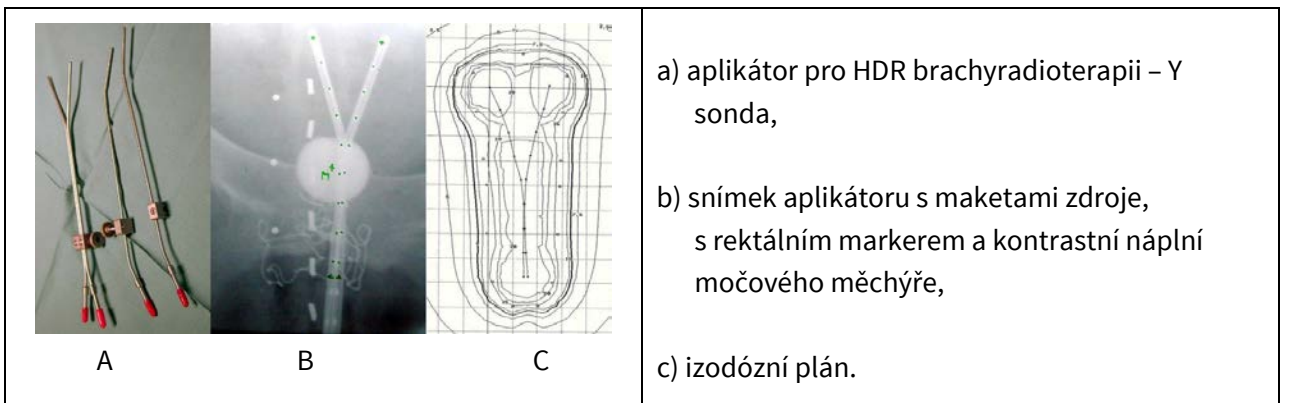
Samostatná RT je indikována v případě pokročilého onemocnění, nebo v případě, že je u pacientky z interních důvodů kontraindikována operace. U pokročilých onemocnění používáme kombinovanou terapii: teleterapii a BT (uterovaginální). U časných stadií lze vyléčit karcinom endometria samostatnou uterovaginální BT. Existuje několik možných technik, které lze použít. Nejlépe ozáří postiženou dělohu tzv. Heymanova tamponáda (obr. 2), kdy se děloha vyplní (v celkové krátké anestézii nebo analgosedaci) aplikátory pro BT. Nevýhodou je, že je nutné následně kvalitní RTG zobrazení aplikace, což je u obézních žen, kterých je s karcinomem endometria většina, nemožné. Proto je nejčastěji používanou metodou Y sonda (obr. 3), kdy se zavede aplikátor pro BT do každého z rohů dělohy a v hrdle se spojí do tvaru Y. I tato aplikace dává velmi dobrou distribuci dávky.

Nejjednodušší metodou je lineární zářič (obr. 4a), kdy se jednoduchý aplikátor (sonda) zavede do dělohy. Tuto metodu lze použít u radikální BT v případě malé dělohy nebo jako metodu paliativní.

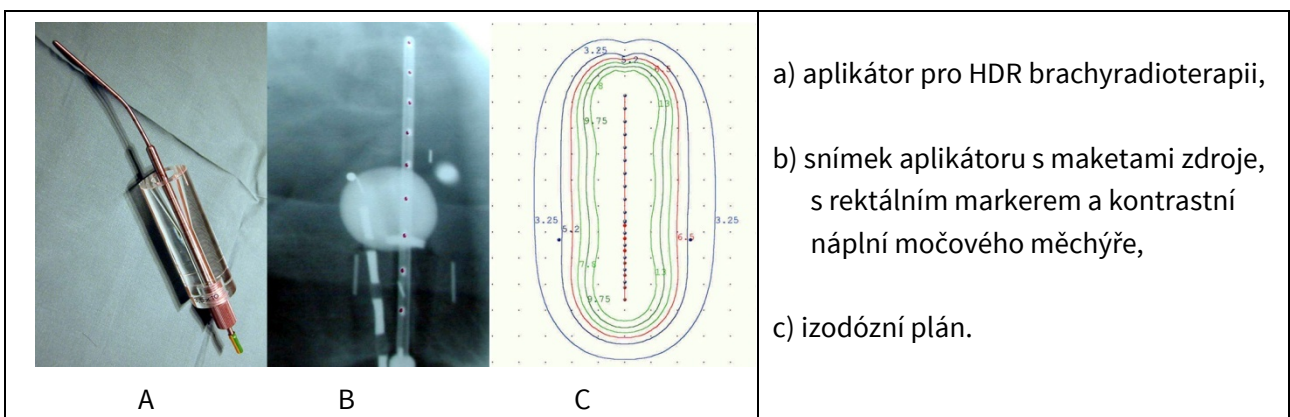
Obr. 2 Brachyradioterapie u inoperabilního karcinomu děložního těla



Obr. 3 Brachyradioterapie u inoperabilního karcinomu děložního těla



Obr. 4 Brachyradioterapie u inoperabilního karcinomu děložního těla



Chemoterapie se používá pouze u velmi pokročilých nádorů, u mladších pacientek, při masivním postižení lymfatických uzlin a zejména u serózního papilárního karcinomu. Nejčastěji se používá kombinace karboplatina a paklitaxel.

Hormonální terapie má význam zejména jako metoda paliativní. Až 33 % pacientů odpovídá na hormonální terapii gestageny v době metastatického rozsevu. Zejména plicní metastázy zralého endometriálního karcinomu reagují velmi dobře na tuto terapii a často s dlouhodobým efektem.

31.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Jsou identické jako u karcinomu děložního hrdla.

31.9 DISPENZARIZACE

Pravidelná, celoživotní; 1. a 2. rok kontroly každé 3 měsíce, 3. až 5. rok každých 6 měsíců, dále 1x ročně. Provádíme vždy gynekologické vyšetření, v určitých intervalech pak UZ ledvin, biochemii, UZ malé pánve, vaginální ultrazvuk, RTG plic, Ca 125 (tu marker často reagující na progresi onemocnění).

31.10 PROGNÓZA

Významnými prognostickými faktory je hloubka průniku nádoru stěnou děložní, grading a postižení lymfatických uzlin. Pětileté přežití se velmi liší již v samotném stadiu I. U stadia Ia, kdy nádor postihuje pouze endometrium nebo zasahuje povrchně do myometria a je dobře diferencovaný (G1) dosahuje přežití až 98 %. Pokud je nádor středně diferencovaný nebo prorůstá až k seróze klesá přežití na 87-90 %. Grading 3 snižuje dále přežití na 70-78 %. U stadia II, kdy nádor prorůstá do hrdla, dosahuje pětileté přežití 65 %. U pT3, kdy nádor roste mimo dělohu je 15-30 % a při prorůstání do rekta nebo močového měchýře pouze 5 %. 5-ti leté přežití pacientek léčených samostatnou RT st. I, II dosahuje 74-78 %.

32 ZHOUBNÉ NÁDORY VAJEČNÍKŮ

Martina Kubecová, Klaudia Regináčová

32.1 EPIDEMIOLOGIE

Jedná se o druhý nejčastější zhoubný gynekologický nádor, jehož incidence v roce 2016 dosáhla v České republice 18 nových případů na 100 000 žen. Bohužel onemocnění má i velmi vysokou mortalitu, téměř 12/100 000 žen. Nejvyšší incidence je v západních zemích, nejnižší v Japonsku. Nejčastěji se vyskytuje v 6. dekadě.

32.2 ETIOLOGIE

Není známá, ale karcinom ovarii se častěji vyskytuje u žen, které nerodily a u žen s nižším počtem těhotenství. Často se vyskytuje společně s karcinomem prsu a v 5–10 % se uplatňují geneticko-familiární faktory. Nejčastěji je prokázána hlavně u high grade serózního karcinomu vaječníků BRCA mutace I nebo II, proto dnes velkou část diagnostikovaných pacientek odesíláme i na genetické vyšetření.

32.3 SYMPTOMATOLOGIE

Časná stadia jsou zcela asymptomatická. Až v 70 % případů je nádor symptomatický až ve velmi pokročilém stadiu (IIIc). Projevuje se příznaky, které vznikají v důsledku útlaku orgánů dutiny břišní nádorem a zvětšujícím se ascitem. V popředí jsou zažívací potíže, nauzea, zvracení, poruchy pasáže, zvětšování břicha, bolesti, hubnutí aj.

32.4 DIAGNOSTIKA

Je velmi obtížná vzhledem k uložení ovarii v dutině břišní. Časná stadia lze diagnostikovat zejména UZ vyšetřením. Mezi základní vyšetření patří gynekologické vyšetření (vaginální a rektální), ultrazvukové vyšetření včetně vaginálního, CT břicha a malé pánve a nádorové markery, zejména Ca 125. Tento marker je vysoký u 95 % maligních epitelových nádorů ovarii. U mucinózního karcinomu stoupá Ca 19-9, u nádorů z buněk granulózy beta-HCG a alfa-fetoprotein. Mezi další stagingová vyšetření patří RTG plic. Laparotomie s následnou histologickou verifikací je diagnostickým, ale zároveň i terapeutickým procesem.

32.5 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Nutno odlišit benigní nádory a ovariální cysty, endometriózu a u pokročilých nádorů vyloučit původ z gastrointestinálního traktu. U karcinomu prsu nutno pomýšlet na metastatický rozsev do ovarii.

32.6 PATOLOGIE

90 % epitelové nádory (célomový epitel):

- Serózní,
- Mucinózní,
- Endometroidní,
- Ze světlých buněk (mezonefroidní),
- Brennerův tumor,
- Smíšený epiteliální,
- Nediferencovaný.

10 % ostatní:

- dysgerminomy,
- nádory z buněk granulózy,
- teratomy,
- embryonální karcinomy,
- choriokarcinomy aj.

Histogenetická klasifikace:

- **Z célomového epitelu:** epitelové, nediferencované, karcinosarkomy,
- **Ze zárodečných buněk:** teratomy, germinomy, embryonální karcinomy, choriokarcinomy,
- **Z buněk stromatu gonád:** z buněk granulózy,
- **Z nespecifických mezenchymálních buněk:** lipomy, fibromy, leiomyomy, angiomy, lymfomy, sarkomy.

32.7 TERAPIE

Metodou volby je **chirurgické řešení**. Pouze výjimečně u velmi pokročilých onemocnění s metastatickým rozsevem např. do jater nebo CNS a u pacientek v celkově velmi špatném stavu je možné od laparotomie ustoupit a onemocnění diagnostikovat biopsií, výjimečně cytologicky z ascitu. U těchto pacientek je zahájena léčba paliativní (nejčastěji chemoterapie) nebo jen symptomatická. V malém procentu reagují pacientky s takto pokročilým nádorem výraznou regresí na chemoterapii. Pak můžeme chemoterapii považovat za neoadjuvantní a následně je indikována laparotomie s radikalizací výkonu.

Základní chirurgický zákrok zahrnuje laváž dutiny břišní, případnou evakuaci ascitu, hysterektomii, oboustrannou adnexektomii, odstranění tub, omentektomii, často appendektomii a v některých případech lymfadenektomii (pánevní, paraaortální uzliny). Snaha je vždy o makroskopicky nulové residuum onemocnění, které dvojnásobně zlepšuje celkové přežití a má největší význam pro prognózu onemocnění.

Velký význam má i tzv. debulking surgery, tzn. operace redukující masu nádoru (cytoreduktivní). Následná léčba je pak účinnější. U primárně inoperabilních nádorů, kdy je provedena pouze explorativní laparotomie s odběrem na histologii, následuje po úspěšné systémové chemoterapii tzv. interval debulking surgery – operace, která ve druhé fázi odstraní zbylý nádor včetně vaječnicků, dělohy, omenta atp.

Chemoterapie (CHT) je systémová metoda léčby založená na platinových derivátech a taxanech. Nejčastěji se používá kombinace karboplatina a paklitaxel. Podává se formou jednodenních infúzí v pravidelných třítydenních intervalech. Může být podávána jako metoda adjuvantní (pooperační), neoadjuvantní (předoperační) nebo jako paliativní. Je možné použít i jiná cytostatika, která jsou však méně účinná. Cytostatika lze aplikovat i do dutiny břišní.

Radioterapie (RT) je používána v individuálních případech. Indikována je RT celého břicha, tzv. WART technika (whole abdomen radiotherapy), kdy jsme limitováni dávkou – maximálně 30 Gy s vykrytím jater a ledvin. RT je indikována zejména v případě mikroskopické choroby, u tumoru menšího než 2 cm a spíše u zralých nádorů (G1).

Paliativně můžeme ozařovat např. recidivu nádoru v malé pánvi, paraaortální uzliny či jiné metastázy.

Hormonální terapie se téměř nepoužívá, přestože 50 % tumorů má estrogení a progesteronové receptory pozitivní. Efekt hormonoterapie je malý, maximálně 5–15 %, používá se jen jako léčba paliativní (tamoxifen – antiestrogen, inhibitory aromatázy, Megace - Medroxyprogesteron acetát – gestagen - spíše má jen roborující efekt).

Cílená léčba nabývá v posledních letech na významu. Léčba bevacizumabem zvyšuje dobu do relapsu onemocnění, na celkové přežití ale bohužel nemá dopad. U BRCA pozitivních patientek výrazně prodlužuje celkové přežití přidání PARP inhibitorů (olaparib) do léčby relabujícího onemocnění. PARP inhibitory zasahují do buněčných reparačních procesů a zasahují do procesu opravy zlomů DNA.

32.8 POLÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Peroperační a pooperační komplikace spočívají v krvácení, perforaci střeva, komplikovaném hojení, v pooperačních srůstech s poruchami pasáže atp. CHT přináší nežádoucí účinky, které jsou pro ni typické – nauzea, zvracení, alopecie, hematologická toxicita až febrilní neutropenie, neurotoxicita aj. RT celého břicha může být provázena rovněž nauzeou a zvracením, dále můžeme vidět průjmy, těžké nechutenství a poruchy pasáže. Z chronických komplikací zejména poruchy pasáže v důsledku stenózy střev.

32.9 DISPENZARIZACE

Pravidelná, celoživotní – 1. a 2. rok kontroly každé 3 měsíce, 3. až 5. rok každých 6 měsíců dále 1x ročně. Provádíme vždy gynekologické vyšetření, odběr krve na Ca 125, v určitých intervalech pak CT břicha, ultrazvuk, biochemii, RTG plic, event. metabolický PET/CT.

32.10 PROGNOZA

Mezi prognostické faktory patří: rozsah onemocnění, reziduum tumoru po operaci, grading, histologický subtyp, věk pacientky.

Existují tři prognostické skupiny:

1. stadium I, II, tumor radikálně odstraněn zcela, event. mikroskopické reziduum,
2. stadium I, II, minimální reziduum tumoru (menší než 2 cm),
3. objemný „bulky“ tumor, st. III, IV.

Pětileté přežití: velké rozdíly jsou zejména ve stadiu I, kdy Ia (tumor uvnitř jednoho vaječníku) má přežití 90 %, Ib (tumor uvnitř obou vaječníků) již jen 65 % a Ic (tumor na povrchu vaječníku, nádor praskl nebo je přítomen ascites) jen 57 %. U stadia II je přežití 45 % a u stadia III, které je velmi pokročilé se udává 5-ti leté přežití relativně vysoké, až 20–40 %, u stadia IV, kdy jsou přítomny vzdálené metastázy (např. játra, plíce, kosti, CNS aj.) pak pouze 5 %.