

ONKOLÓGIA

1A) Karcinogeneze- definice, karcinogenní faktory, molekulární mechanizmy, protoonkogeny, tumor supresorové geny, reparační geny, geny regulující apoptózu, využití molekulární onkologie v klinické praxi

Kancerogeneze = komplexní proces maligní transformace bb. a vzniku ZN (zhoubného nádoru), podkladem je změna na úrovni DNA kódujícího onkogeny a tumor supresorové geny

Rizikové faktory

- vnější – chemické (PAU, azbest)
fyzikální (radiace, UV záření)
biologické (onkogenní viry-hepB, HPV, HCV,...)
- vnitřní – spontánní mutace, genomová nestabilita

nádory – sporadické (75%)
hereditární (25%)

Geny kritické pro vznik nádoru:

1) Onkogeny

-jde o patologicky aktivovaný normální gen (protoonkogen, reguluje b. proliferaci a diferenciaci) – mutací -> dojde k jeho zvýšené aktivitě a nárůstu hladin

Klasifikace onkogenů:

- a) Kódující růstové faktory: Sis (odvozen od PDGF)
- b) Kódující receptory pro růstové faktory: HER-2/neu
- c) Kódující nerekceptorové proteinkinasy
- d) Kódující transkripční faktory
- e) Kódující faktory buněčné proliferace: RaO

2) Nádorové supresory

- p53, Rb-gen, APC, BRCA 1,2
- produkty těchto genů brání vzniku nádoru, mutace jsou recesivní (aby došlo k malignímu zvratu, musí se inaktivovat obě alely)
- fyziologicky se podílejí na regulaci b. cyklu, apoptózy a opravách DNA

Funkční dělení:

- a) Gatekeepers: přímo regulují buněčný cyklus
- b) Caretakers: podílejí se na opravách DNA

Typy genetických a epigenetických změn => mutace

- Bodové mutace = záměna 1 nukleotidu
 - delece, inzerce -> vedou k chybnému čtení, translaci, posunutí čtecího rámce
 - substituce
 - tichá – záměna za stejnou AMK, beze změny
 - missence – za jinou AMK (ovlivní fci výsledného proteinu)
 - nonsense – STOP kodon
- Mutace rozsáhlejších oblastí = chromozomální aberace
 - Strukturní aberace – delece, duplikace, inverze, inzerce
 - translokace – může vést k tvorbě fúzních proteinů -> nádory krvetvorné bb., sarkomy, ca. Prostaty, ŠŽ, ledvin
 - typickým příkladem je Philadelfský CH t(9;22) a fúzní gen BCR/Abl => CML
 - Numerické aberace – změna počtu chromozomů
- Epigenetické změny = reverzibilní změny genové exprese, nejde o změnu sekvence
 - U kancerogeneze jde především o odchylnou metylaci DNA na CG sekvencích

Hypermetylace – zastavení transkripce genu

Hypometylace – obnova transkripce

Znaky umožňující vznik maligního nádoru (Hanahan, Keinberg)

1) Znaky umožňující vznik nádoru (nezávislé na okolnostech)

- Genomová nestabilita/mutace – neustálé kontinuální vystavování se mutagenům, je nutné mít mol.mech. chránící genom
 - To jsou: Kontrolní body b. cyklu, bod restrikce, kontrolní mechanismy poškození DNA, kontrola stavby mitotického vřeténka
 - Dojde-li k chybě -> oprava nebo indukce apoptózy
 - Selhání jednoho z mechanismů vede ke vzniku dalších mutací
- Nádorový zánět
 - chronická infekce -> predispozice ke vzniku ZN (např. H.pylori (MALTom), HCV (hepatocel.ka.), IBD (ca.kolorekta),...

2) Získané znaky maligního nádoru

- Nezávislost na růstových faktorech
 - Autokrinní signalizace – produkce vlastních růstových faktorů
 - Ovlivnění receptorů pro růstové faktory – buď zvýšenou expresí rec. Nebo zvýšená vaznost ligandu a patologická aktivace
 - Poškození signalizačních kaskád IC – např. onkogen RAS
- Poškozená regulace b. cyklu
 - Cykliny a efektorové cyklin-dependentní kinázy -> regulace různých fází b. cyklu
 - o Komplex CDK fosforylují cílové proteiny na serinu a threoninu
 - o Různé komplexy CDK jsou aktivní v různých bodech buněčného cyklu a zajišťují tkáňovou homeostázu, aktivují pro-proliferací proteiny, proteiny restrikčního bodu
- Neomezený replikační potenciál – až 90% ZN exprimuje lidskou telomerickou reverzní transkriptázu (prodloužení telomer)
- Poškozené mech. Apoptózy (apoptóza = aktivně řízená buněčná smrt)
 - o vnitřní dráha apoptózy – aktivuje se IC stresovými stimuly jako je pošk. DNA, oxidační stres, hypoxie,..
 - o vnější dráha – aktivace EC pomocí „faktorů smrti“=ligandové rodiny TNF (TNF alfa, TRAIL, FAS)
 - vazba těchto ligandů na příslušné transmembránové receptory vede ke spuštění apoptotické kaskády
 - o obě dráhy konvergují a aktivují proteolytické enzymy = kaspázy
 - u ZN je nejčastěji poškození vnitřní dráhy (např. mutace p53)
- Indukce angiogeneze – důsledek vlastního cévního zásobení ZN, pro dodávku kyslíku a živin + umožní metastatické šíření
 - Angiogenní switch = důležitý přechod ZN na „angienní“ stav, hlavním spouštěčem je hypoxie
 - Dochází k vychýlení rovnováhy mezi aktivátory a inhibitory angiogeneze
 - o Proangienní faktory – VEGF, angiopoetiny, bazický fibroblastový r.f.
 - o Inhibitory angiogeneze - trombospondin-1, angiostatin, endostatin
- Invazivita a metastázování – na základě vyšší heterogenity ZN vznikají subklony s různými vlastnostmi umožňující invazivitu a metastázování
 - o Invazivita a migrace – v důsledku snížení až ztráty adheze mezi nádorovými bb., nazývá se epiteliálně mezenchymální tranzice (např. ztráta E-cadherinu), dále snížení vazeb s EC matrix a degradace EC matrix matrixovými metaloproteázami

- Intravazace, transport, extravazace
- Metastatická kolonizace – z počátku jako mikrometastázy

1B Nádory CNS

(základní charakteristika, epidemiologie, histologie, symptomatologie, dg, léčba, prognosa)

Epidemiologie:

- Primární nádory CNS:
 - Cca 2 % všech ZN, incidence má 2 vrcholy: děti do 5 let a 6. dekáda
 - Mortalita kopíruje incidenci, poslední roky je vzrůstající tendence
- Sekundární nádory CNS (metastázy):
 - Až 10x častější, nejčastěji ca plic, prsu, ledvin, maligní melanom

RF:

- Ionizující záření, dlouhodobá imunosuprese (infekce HIV, imunosupresiva)
- Genetické: Li Fraumeniho sy (mutace tumor supresoru p53), Turcotův sy, neurofibromatóza typu 1

KO:

- Cefalea, nauzea, zvracení, anizokorie
- Supratentoriální lokalizace: senzomotorický deficit, afázie, epilepsie, poruchy kognitivních fcí
- Infratentoriální lokalizace: mozečková + kmenová symptomatologie, paréza hlavových nervů
- Pokročilé - sy nitrolební hypertenze, poruchy vědomí, smrt (temporální, okcipitální konus)

Histologie, dg, staging:

- WHO klasifikace prim nádorů (nepoužívá se TNM)
 - **Nádory neuroepitelové tkáně - nejčastěji, víc jak 50 %**
 - **GLIOMY**
 - Astrocytární
 - Astrocytom grade I-III
 - Astrocytom IV (glioblastom multiforme)
 - Oligodendrogliové - oligodendrogliom
 - Ependymové
 - Další - papilom, meduloblastom (nejč u dětí) - neinvazivní
 - **Nádory nervových pochev**
 - Schwanom= neurinom, neurofibrom
 - **Nádory meningeální tkáně**
 - meningeom
 - **Lymfomy a hematopoetické ZN**
 - Hemangiomy, prim maligní lymfomy
 - **ZN zárodečných bb**
 - Germinom, choriokarcinom
 - **ZN selární oblasti**
 - Adenom hypofýzy
 - **Metastatické**
- Diagnostika:
 - Základ MRI + histologické vyšetření kombinované s mol-genetickým vyšetřením
 - Další: vyšetření očního pozadí, EEG, PET, angiografie

Základní principy léčby:

- Dle biologického charakteru ZN /histologie, grade, velikost, lokalizace, věk pacienta a jeho celkový stav)
- **Chirurgie:**
 - Základ: radikální resekce bez poškození funkčních struktur
 - Není-li resekce možná -> stereotaktická biopsie (OP při níž jsou min poškozeny tkáně přístupové cesty)
 - U gliomů (infiltrativní růst) nutný max bezpečnostní lem
- **RT a radiochirurgie**
 - Většinou v režimu adj RT (po operaci)
 - u neresekabilních ZN metoda 1. volby
 - Metody:
 - Standardní frakciovaná zevní RT (4-6 T)
 - Stereotaktická radiochirurgie "gama nůž" – jednorázové ozáření vysokou dávkou
 - Stereotaktická frakciovaná RT – vyšší dávky v několika frakcích, zhruba 1 T
- **CHT**
 - Kvůli HEB -preferovaná lipofilní cytostatika - (deriváty NITROSOUREY, TEMOZOLOMID, PROKARBAZIN)
 - Nádory vysoce citlivé a kurabilní- terminální + hematologické nádory
 - Pouze paliativní - gliomy

Prognosa, dispenzarizace

- Prognosa:
 - Low grade astrocytom (grade II) medián 7-8 let
 - Anaplastický astrocytom (grade III) medián 2-3 roky
 - Glioblastoma multiforme - medián 12-15 M
 - Oligodendrogliomy – 5-10 let a více
- Dispenzarizace – kontroly na neurologii, onkologii, MR -> co 3-6 M

2. A) Epidemiologie zhoubných nádorů: incidence, prevalence, mortalita, současný stav v ČR z hlediska nejčastějších zhoubných onemocnění, význam onkologického hlášení

- zhoubná onemocnění jsou 2. nejčastější příčinou smrti, mortalita 26%
- rizikové faktory
 - vnější – věk, životní styl, kouření, alkohol, kancerogenní látky, infekce, ionizující záření, UV záření
 - vnitřní – dědičné formy nádorových onem. (cca 10-15% všech nádorů)
 - příčinou vzniku je vždy změna na buněčné úrovni (genetické změny)

Incidence a mortalita

- Ročně v ČR nově dg. 90 000 ZN, trvale rostoucí charakter, více postižení muži
- Mortalita se pohybuje okolo 27 000/rok, stagnující až mírně pozvolný pokles trendu

Nejčastější sk. nádorů:

Muži: nemelanomové nádory kůže -> ca. prostaty -> ka. kolorekta -> ka. plic -> ka. ledviny

Ženy: nemelanomové kožní nádory -> ka. prsu -> ka. děložního čípku -> ka. kolorekta -> ka. plic

- všobecně rostoucí trend nádorových onem., pokles zaznamenán pouze u ka. Žaludku, plic u mužů a Hodgkinovy choroby

Mortalita: ka. plic -> ka. kolorekta -> ka. pankreatu -> ka. prsu

Přežívání (promítá se do celkové prevalence)

95% pětileté přežívání – u ka. ŠŽ a varlat

10% pětileté přežívání – ka. Pankreatu, jater, žluč. cest

Onkologické hlášení

- je povinností každého lékaře, data sbírána NOR (Národním onkologickým registrem)

- ze sběru dat vychází utváření strategií prevence, screeningu, dispenzarizace, léčby a socioekonomické zátěže

2B Zhoubné nádory hlavy a krku

(základní charakteristika, epidemiologie, RF, histologie, symptomatologie, vyšetřovací metody, rozsah onemocnění, léčba, prognosa)

Epidemiologie:

- 6. nejčastější nádorové onemocnění v ČR, 2-8x vyšší u mužů, ročně diagnostikováno 2000 pacientů
- 5-6. decenium

Typy, histologie:

- Typy:
 - ZN rtu, ZN dutiny ústní, ZN paranasálních dutin, faryngu, laryngu, ZN slinných žláz, mukosální melanom
- Histologie:
 - Spinocelulární ca (90 %), adenoidně cystický, adenokarcinom, lymfomy, sarkomy, melanomy, mukoepidermoidní ca
 - Nasofaryngeální ca má souvislost s EBV – endemický výskyt

RF:

- Kouření, alkohol, chronické a virové infekce (HPV, EBV), mechanická iritace, sluneční záření
- Výskyt ZN v mladém věku -> souvislost s HPV (typicky orofarynx)

Prevence:

- Zdravý ŽS, očkování proti HPV

KO:

- Časné stádium: nebolestivá ulcerace, leukoplakie (prekanceróza)
- Pokročilé stádium: bolestivá rezistence, metastatický paket uzlin, postižení nervů -sekundární paréza, chrapot (postižen rekurens), odynofagie, dysfagie, kašel, algický sy, krvácení, foetor ex ore

Dg, staging:

- ORL vyšetření s panendoskopií (epifaryngoskopie, laryngoskopie, hypofaryngoskopie, ezofagoskopie) v CA
- Histologie (typing)
- CT, MRI, UZ jater (při pokročilém onemocnění)
- stomatologie

Základní principy léčby:

- Klinická stádía I aII (časná stádía): chirurgie nebo RT
- Lokálně pokročilá stádía:
 - Operabilní - resekce a blokova krční disekce + adjuvantní RT, příp také konkomitantní CHT (CISPLATINA nebo KARBOPLATINA)

- Inoperabilní: kurativní chemoradioterapie (CISPLATINA +alternativa CETUXIMAB)
 - Larynx zachovávající postup – u laryngu preferujeme kurativní CHT/RT -> operace je pro pacienta mutilující
- IV. Stádium - diseminované
 - Paliativní CHT, případně cílená léčba do kombinace
 - 5 FU, CISPLATINA, KARBOPLATINA, METOTREXÁT, PAKLITAXEL, CETUXIMAB (dle zvolených schémat)
- Nazofaryngeální ca
 - Kurativní CHT/RT (CISPLATINA) + adjuvantní CHT 5FU/CISPLATINA
- Podpůrná léčba:
 - Péče o chrup, zajištění volných DC (tracheostomie) nutrice (PEG, NGS), analgezie, kontrola TSH a případně substituce

Dispenzarizace, prognosa:

- 1. Rok ORL vyšetření co 3 M
- 2 rok ORL vyšetření co 2-6 M
- 3-5 R co 4-8 M
- Nad 5 let – 1x ročně
- Lepší prognóza: časná stádia, asociace s HPV, ženy, lokalizace tumoru

3. A) Prevence v onkologii: význam prevence a včasné diagnostiky, zásady skríningu, onkologický skrínig v ČR, primární prevence, sekundární prevence, terciální prevence, dispenzarizace

- prevence je nedílnou součástí onkologické péče

1) Primární prevence

- cílem je zabránit vzniku nádoru, vyhnout se rizikovým faktorům
- cílená osvěta P, podpora zdravého životního stylu, stravy
- očkování – proti onkovirům – HPV, HBV, HCV
- léčba prekanceróz – polypektomie, odstranění rizikových névů, sanace chron, zánětů,..

2) Sekundární prevence

- cílem zachytit invazivní ZN v co nejranějším stádiu, lokalizovaném
- vede k vyšší šanci na vyléčení a přežití P a taky ke snížení nákladů na léčbu
- screening (okult test, mamografie, koloskopie), preventivní prohlídky (PSA, gynekologie, RTG S+P)
- varovné příznaky – krev v moči nebo ve stolici, chronický kašel, úbytek na váze

3) Terciální prevence – pro včasný záchyt recidivy/metastáz

- jde o dlouhodobou dispenzarizaci P, zajištěna ambulantními nebo specializovanými onkologickými pracovišti

4) Kvarterní prevence – v terminálním stádiu choroby, minimalizace rizika komplikací

- psychosociální podpora, dostatečná analgetická léčba, nutriční podpora,...

Onkopreventivní vyšetření

- celková preventivní onkologická prohlídka – včasný záchyt 15 nejč. ZN, P si vyšetření hradí sám, poskytuje např. Masarykův onkologický ústav v Brně
- celoplošné screeningové programy
 - mamografie – od r.2002, pro všechny ženy starší 45 let jednou za 2 roky
 - screening ZN hrdla děložního – pro všechny fertilní ženy, v režii gynekologů
 - screening kolorektálního ca. – pro všechny od 50 let, co rok Okult test, při pozitivitě pak koloskopie nebo primární screeningová koloskopie, při negativitě možno opakovat 1 za 10 let

zásady screeningu – levné vyšetření, snadno opakovatelné, nezatěžující P, dobrá interpretace výsledků a jasná souvislost mezi pozitivitou testu a danou patologií, na kterou známe účinnou léčbu

Organizace onkologické péče

- 1) Prevence a screening
 - všeobecné preventivní prohlídky u praktického lékaře co 2 roky
 - celorepublikové screeningové programy
- 2) Regionální onkologická pracoviště – ambulantně prováděna diagnostika, léčba a dispenzarizace
- 3) Komplexní onkologická centra – v ČR 13 center složených ze speciálních týmů a specializovaného vybavení, soustředí se sem případy s velmi nákladnou léčbou

3B Zhoubné nádory plic a pleury

(základní charakteristika, epidemiologie, histologie, symptomatologie, vyšetřovací metody, stanovení rozsahu onemocnění, léčba, prognosa)

BRONCHOGENNÍ KARCINOM:

- nádory průdušek, nádory vznikají v plicním parenchymu

Epidemiologie:

- u mužů 2. nejčastější incidence a také nejčastější příčina úmrtí
- u žen incidence na 3. místě, zaznamenán nárůst

Histologické skupiny:

- **Malobuněčný bronchogenní ca** (15-20 %)
 - Roste rychleji, rychle zakládá metastázy, senzitivní k CHT i RT
- **Nemalobuněčné bronchogenní ca** (80-85 %)
 - Spinocelulární, adenokarcinom, velkobuněčný ca
 - Roste pomaleji, možná resekce tumoru, nízká senzitivita k CHT a RT

Etiologie:

- **Exogenní:**
 - Kouření (pravidlo 20x20x20 -> 20 cig/denně – 20 let -20 x vyšší riziko) i pasivní
 - expozice Radonu, azbestu, sloučeninám arsenu, polyvinylchloridu, ionizující záření
- **Endogenní:**
 - Genetické předpoklady:
 - vyšší aktivita CYP450 vede ke zvýšené tvorbě kancerogenů z cigaretového kouře
 - Nižší aktivita mechanismů opravující DNA

KO:

- Jakmile se manifestuje -> již pokročilé stádium (dlouho asymptomatický)
- Intratorakální:
 - **Chronický kašel** - bez souvislosti s CHOPN, astmatem
 - Změna kuřáckého kašle – větší f, intenzita, dráždivost
 - **Hemoptýza**
 - **Bronchopneumonie** – opakované na 1 místě
 - **Bolest na hrudi, dyspnoe**
 - **Chrapot, sy horní duté žíly se Stokesovým límcem**
 - **Dysfagie** (útlak jícnu)
 - **Pancoastův tu**

- postižení plexus brachialis- bolesti HKK
 - Hornerův sy – miosa, ptóza, enoftalmus
- Mimoplicní:
 - Metastázy do CNS (neurologický deficit), do skeletu (patologické fraktury), do KD (anémie)
- Paraneoplastické:
 - Ektopická sekrece PTH -> hyperkalcémie, hypofasfatémie
 - Neadekvátní sekrece ADH -> hyponatremie
 - Ektopická sekrece ACTH -> Cushingův sy + hypokalémie

DG, staging:

- **Fyzikální nález** - oslabené dýchání, zkrácený poklep, přízvučné chrůpky
- **RTG plic:** 2 projekce - zastínění plicního parenchymu, pleurální, perikardiální výpotek
- **CT plic a mediastina, příp MRI** - anatomické souvislosti s okolím, CT lepší s kontrastem
- **Bronchoskopie, endobronchiální UZ, cílená transparietální biopsie pod CT:** odběr na histologii
- **Sono břicha:** metastázy jater či v retroperitoneu, možnost doplnit o PET/CT.
- **Scintigrafie skeletu:** u kostních metastáz (nemalobuněčný)
 - U malobuněčného ca je součástí základního pagingu
- **CT mozku** – základ stagingu u malobuněčného ca (u nemalob až u neurologických příznaků)

Klinická stádia:

- **Nemalobuněčný ca**
 - Základ je TNM klasifikace a klinická stádia I-IV
- **Malobuněčný ca**
 - Limitované stádium:
 - Postižené jedno plicní křídlo s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin mediastina, splanchnických s nebo bez pleurálního výpotku ipsilaterálně
 - Extenzivní stádium:
 - Všechny ostatní formy onemocnění

Léčba:

- **Malobuněčný ca**
 - Limitované onemocnění:
 - Dobrý klinický stav, obvykle mladší 65-70 let -> konkomitantní CHT/RT (platinový derivát + ETOPOSID)
 - Špatný klinický stav -> CHT a sekvenční RT (následná) -> po ukončení CHT
 - Medián přežití - 14-20 M
 - Extenzivní:
 - Stejně jako limitované v dobrém klinickém stavu
 - Kombinovaná CHT
 - **Relaps**
 - Po 3 M = senzitivní onemocnění (léčba stejná jako v 1. linii)
 - Do 3 M = rezistentní onemocnění (2. Linie – TOPOTECAN, PAKLITAXEL)
- **Nemalobuněčný ca plic:** dle klasifikace TNM a klinických stádií
 - **Klinické st I**
 - Chirurgie, u neschopných operace -> alternativa RT
 - Většinou následuje adjuvantní CHT
 - PLATINOVÉ DERIVÁTY – cisplatina, karboplatina, TAXANY, VINORELBIN, GEMCITABIN
 - U adenoca a velkobuněčného -> PEMETREXED A CISPLATINA
 - **Klinické st II**

- Chirurgie + adjuvantní CHT
- **Klinické st III**
 - IIIA: neoadjuvantní CHT, popř CHT/RT + operace + adjuvantní CHT
 - Další stádia jsou inoperabilní -> CHT + RT
- **Klinické st IV**
 - Inoperabilní, CHT + cílená léčba, resp paliativní CHT, RT
 - **Cílená léčba:**
 - + aktivační mutace EGFR – ERLOTINIB, GEFITINIB, AFATINIB (inhibitory tyrosin kináz) receptoru EGFR)
 - Monoklonální protilátka proti VEGF – BEVACIZUMAB (nemá indikace pro spinocelulární)
 - + mutace ALK (anaplastická lymfoická kináza) : KRIZOTINIB, CERITINIB

Dispenzarizace, prognóza:

- 5 leté přežití III a IV stádia do 20 %
- Kontroly – 1. rok co 3 M, poté co 6 M (RTG plic, CT plic a mediastina, UZ břicha, bronchoskopie)

KARCINOID

- Etiopatogeneze:
 - Maligní neuroendokrinního původu, 1-2 % všech ZN plic, z enterochromafinních bb
- KO:
 - Hemoptýza, bronchiální obstrukce (kašel, dušnost)
 - Karcinoidový sy – kožní exantém, průjem, flash, hypertenze v plicnici, bronchospasmus) až karcinoidová krize
- Dg:
 - Bronchoskopie, zobrazovací metody, okreotidová scintigrafie (analog somatostatinu) stanovení 5-hydroxyindoloctové kys v moči (metabolit serotoninu)
- T:
 - Lokalizované: CH
 - Inoperabilní: CHT: 5FU, DAKARBAZIN, DOXORUBICIN, KAPECITABIN
 - Karcinoidový sy – analoga somatostatinu – OKREOTID, LANREOTID

BENIGNÍ NÁDORY PLIC

- **Chondrohamartomy, fibromy, lipomy, myxomy, papilomy, myoblastický myom**
- **lokalizovány častěji v plicích**
- často uloženy periferně – subpleurálně, čas zdvojení se počítá obvykle na léta..
- příznaky z endobronchiálního růstu (kašel, dušnost)
- Léčba - symptomatické tumory chirurgická,
 - Endobronchiální - laser, elektrokauter

MALIGNÍ MEZOTELIOM PLEURY

- Nádor pleury, jeden z nejzhoubnějších a nejhůře léčitelných
- Epidemiologie:
 - Expozice azbestu, desítky pacientů/100000 obyvok
- Dg:
 - AN – expozice azbestu
 - KO: dyspnoe, pleurální bolest, dráždivý kašel, pokles hmotnosti, oslabené dýchání
 - Zobrazovací metody: RTG, CT hrudníku, pomocné PET/CT
 - Biopsie pleury pod CT kontrolou, nebo operačně (explorativní torakoskopie)+ imunohistochemie

- T:
 - CHT (CISPLATINA + PEMETREXED)
 - Paliativní léčba: plurodéz, analgezie
 - Medián přežití 8-13 M

Sekundární nádory pleury

- jsou projevem metastazování jiných maligních nádorů
- bronchogenního karcinomu, karcinomu prsu a lymfomu

4A Diagnosticko léčebný proces v onkologii

(pracovní diagnosa, vyšetřovací postupy - zobrazovací metody, biochemická vyšetření včetně onkomarkerů; verifikace nádoru, prognostické a prediktivní markery, celkový stav pacienta, léčebné cíle (kurativní, paliativní, symptomatický)

Pracovní dg:

- Anamnéza: bolest, kašel, pokles hmotnosti, anorexie, hmatné rezistence, pozit screening, krev ve stolici, nebolestivé zduření uzlin, abúzus, kouření
- Fyzikální vyšetření: aspekce kožního krytu a barvy, pohmat, poklep, poslech, zákl neurologické vyšetření...
- určení pracovních diagnóz a dif dg rozvaha za použití dalších pomocných metod

Vyšetřovací postupy:

- Zobrazovací metody -> výběr dle doporučených postupů
 - **Strukturální zobrazení:** CT, MRI, RTG, mammografie, sonografie, endosonografie
 - Detekce prim nádoru, metastázy v reg uzlinách, vzdálené metastázy
 - Tvar, velikost, vztah k okolním tkáním, nekrózy, vaskularizace, předoperační plánování
 - CT - lepší s kontrastem
 - Endosonografické vyš - lokální rozsah nádoru jícnu, žaludku, pankreatu, nádorů konečníku
 - **Funkční zobrazení:**
 - Není standartní indikací, pouze v některých daných případech
 - Metody nukleární medicíny -> zobrazení viabilních nádorových ložisek po i.v. aplikaci radiofarmaka -> záření -> detektor (SPECT, PET)
 - PET/CT
 - Př. Scintigrafie skeletu (detekce kostních metastáz), funkční zobrazení štítné žlázy
- Biochemické vyšetření a onkomarkery:
 - **Standartní biochemické vyšetření:** mineralogram, jaterní testy, fce ledvin (močovina, kreatinin)
 - KO + dif, Hb (anémie), koagulace

Nádorové markery:

- Substance přítomné u nádoru -> jsou uvolňovány
- Reakce pacienta na přítomnost nádoru v těle
- Využití:
 - Sledování efektu léčby -> dynamika nádorových markerů
 - Detekce návratu choroby (relapsu)

- CAVE! - na falešně negativní (nádor marker nevylučuje) a pozitivní výsledky (elevace markerů může mít nenádorovou příčinu)
- Vyšetření markerů není vhodná screeningová metoda!
- Významné markery:
 - **CEA (karcinoembryonální antigen)**
 - Kolorektální ca, ca prsu
 - Falešně pozitivní u zánětů jater, pankreatitidy, Crohn, UK
 - **CA 19-9**
 - Ca pankreatu, ZN tlustého střeva
 - Falešně pozitivní - pankreatitida, cirhóza...
 - **CA 72-4**
 - Ca žaludku a jícnu
 - Falešně pozitivní - benigní nádory prsu, CHOPN, NSAID, KS
 - **AFP – alfafetoprotein**
 - Hepatocelulární ca, germinální nádory, nádory varlat
 - Falešně pozitivní - cirhóza, hepatitidy, autoimunity
 - **CA 15-3**
 - Ca prsu
 - Falešně pozitivní - cirhóza, benigní nádory
 - **hCG - lidský choriový gonadotropin**
 - Nádory varlat, germinální nádory
 - Falešně pozitivní - gravidita
 - **PSA - prostatický specifický Ag**
 - Ca prostaty
 - Falešně pozitivní - benigní hyperplázie prostaty, záněty prostaty, dráždění prostaty
 - **Chromogranin A**
 - Neuroendokrinní nádory
 - Falešně pozitivní - PPI, chronická gastritida
 - **CYFRA 21-1**
 - Nemalobuněčný ca plic
 - Falešně pozitivní - cirhóza, systémová kožní onemocnění...
 - **Ca 125**
 - Ca vaječníku
 - Falešně pozitivní - výpotky, endometrióza, ovariální cysty...
 - **HE4**
 - Ca vaječníku
 - Nefropatie, jaterní onemocnění
 - **Beta 2 mikroglobulin**
 - MM, NHL, CLL
 - Falešně pozitivní - nefropatie, jaterní onemocnění, záněty
 - **Kalcitonin**
 - Medulární ca štítné žlázy
 - **Tyreoglobulin**
 - Dif ca štítné žlázy
 - **NSE – neuron specifická enoláza**
 - Mal ca plic, neuroendokrinní ca, neuroblastomy
 - **LDH**
 - Nespecifický marker
 - Prognostický význam u maligního melanomu, mal ca plic, lymfomů

Verifikace nádoru:

- Biopsie, histopatologické vyšetření, cytologické vyšetření
- Odlišení benigních patologií, které připomínají metastázy (sarkoidóza, hemangiomy, lymfadenopatie)
- Odebraná tkáň musí být dostatečně reprezentativní (dostatečný objem a počet bb)
- Dává se přednost histologickému vyšetření
- Cytologie -> jednotlivé bb, význam u screeningu děložního hrdla; vyšetření výpotků

Prognostické a prediktivní markery a faktory:

- **Prognostické**
 - Klinické nebo biologické charakteristiky poskytující informaci o pravděpodobném přirozeném průběhu onemocnění u neléčeného jedince
 - Pomáhají rozpoznat pacienty s vysokým rizikem relapsu (kandidáti na adjuvantní terapii)
 - **Negativní:**
 - Počet postižených reg uzlin u ca prsu, kolorekta
 - Větší velikost nádoru, horší diferenciace, lymfovaskulární invaze
 - **Z molekulárních markerů** -> parametry spojené s invazivitou a metastázováním (např. exprese metaloproteináz, sekrece proangiogenních látek, známky epitel-mezenchymové tranzice, proliferativní aktivita)
 - **Pozitivní:**
 - Negace předchozího
- **Prediktivní faktory:**
 - Klinické nebo biologické charakteristiky, poskytující informace o pravděpodobnosti účinnosti dané léčby na ZN
 - **Pozitivní predikce:**
 - Overexprese HER-2 (ca prsu)- hormonální receptory -> predikuje účinnost trastuzumabu
 - Mutace BRAF proteinu (maligní melanom)
 - **Negativní predikce:**
 - Její predikce znamená, že lék nepřinese efekt
 - Mutace u RAS -> kolorektální ca
 - Průkaz mutace v genech RAS rodiny je spojen s neúčinností inhibitorů EGFR u kolorektálního karcinomu
 - aktivace signální dráhy nezávisle na její aktivaci EGFR (epidermální růstový faktor)

Celkový stav pacienta:

- Výkonnostní stav - určuje prognózu a možnost protinádorové léčby
- Způsoby vyjádření funkční zdatnosti pacienta
- Zohledňuje:
 - schopnost systematické pracovní činnosti, pohybu, zvládnání běžných denních aktivit a potřeby pomoci a asistence
- Zhodnocení, zda pacient bude profitovat ze systémové protinádorové léčby.
- Systémovou onkologickou léčbu podáváme pacientům s celkový, PS 0-1 (výjimečně 2)
 - u PS 3-4 převažují rizika a komplikace léčby nad benefitem
- Různé klasifikace:
 - **Performance status (0-5)**
 - 0 - plně aktivní, bez omezení
 - 1 - omezení fyzicky náročných aktivit, je schopen lehčí práce
 - 2 – schopen péče o sebe, neschopen jakékoliv práce, mimo lůžko víc než 50% denní doby
 - 3- na lůžku/křesle > než 50 % denní doby, nutná částečná pomoc
 - 4- neschopen péče, na lůžku, nutná druhá osoba

- 5 - mrtvý
- **Karnofského index** (100 % - 0 %)
 - 100 % - schopen normálních aktivit
 - 0 % - mrtvý

Léčebné cíle:

- **Kurativní** = cílem je úplné vyléčení nádoru
 - Chirurgický výkon u časných stádií nemoci (ca tl střeva bez postižení uzlin)
 - Chemoterapie u senzitivních nádorů - testikulární nádory
 - Radioterapie u nádorů prostaty
- **Paliativní** = bez potenciálu vyléčit, ale zmírnit projevy nádorového onemocnění
 - Zmenšení nádoru, zpomalení růstu -> pacient může získat několik měsíců/let života navíc
 - Zmírnění bolesti, dušnosti, prevence komplikací (patologické fraktury, ileus)
- **Symptomatický** = léčebný přístup po vyčerpání všech možností, jak nádor ovlivnit protinádorovou léčbou
 - Mírnění symptomů (analgézie, nutriční podpora)

4B Zhoubné nádory jícnu a žaludku

(základní charakteristika, epidemiologie, histologie, symptomatologie, vyšetř metody, stanovení rozsahu, léčba, prognosa)

NÁDORY JÍCNU:

- Epidemiologie, histologie:
 - Incidence/mortalita - vzestupný charakter, 19. místo v incidenci, 6. nejčastější příčina úmrtí, častěji postižení muži, výskyt roste s věkem
 - Typy:
 - **Dlaždicobuněčný ca (SCC)**- nejčastější, **adenokarcinom (AC)**
- RF:
 - Kouření, alkohol, konzumace horkých nápojů (dlažd ca)
 - Refluxní choroba jícnu a nadváha - Barrettův jícen (prekanceróza AC)
 - Prevence - životní styl
- KO:
 - **Dysfagie, odynofagie, zvracení, anorexie, pokles hmotnosti, malnutrice**
 - Pokročilá fáze - tracheoesofageální píštěl (kašel aspirační bronchopneumonie), celkové příznaky – únava, febrilie
 - Metastázy do jater -> ikterus
- Dg, staging:
 - Gastroesofagoskopie + histologická verifikace
 - Endoskopická sonografie -> upřesnění stagingu, TNM klasifikace
 - CT hrudníku - souvislost s okolím, PET/CT (vzdálené metastázy)
- Základ léčby dle klinických stádií:
 - **Klinické st I**
 - Časný ca – jen sliznice
 - Endoskopická mukosální disekce/chirurgie
 - **Klinické st II-III**
 - II – invaze přes svalovinu + 1-2 uzliny, III – i okolní struktury + mnohočetně postiženy lymf uzliny
 - Předoperační konkomitantní CHT/RT (5FU/CISPLATINA nebo PAKLITAXEL/CISPLATINA)
 - Operabilní – CHT/RT a následuje chirurgická extirpace
 - Inoperabilní často prox část jícnu - definitivní řešení -> CHT/RT

- U ca gastroesofageální junkce alternativně perioperační CHT
- **Klinické st IV**
 - Metastatické postižení
 - Léčba dle performance status
 - Paliativní CHT
 - 5FU, platinový derivát (alternativa – antracykliny, taxany, irinotekan)
 - U adenoca - stanovení overexpres a amplifikace HER-2
 - CHT + cílená léčba - TRASTUZIMAB, alternativa RAMUCIRUMAB (VEGFR)
 - Podpůrná a paliativní léčba
 - Zajištění nutice (PEG, jejunostomie, jícnový stent)
 - analgesie
- Prognosa, dispenzarizace:
 - 1-2 R – anamnéza, fyzikální co 3-6 M
 - 3-5 R - anamnéza, fyzikální co 6 M, pak 1xročně -> jen u indikace zobrazovací, gastro
 - Pouze I. stádium má značné dlouholeté 5-leté přežití
 - II, III, IV od 5-30 % - problém s radikální operací, vysoký věk, komorbidity

NÁDORY ŽALUDKU

- Častěji muži, věk 70-80 let
- Epidemiologie:
 - V západních zemích sestupná incidence, mortalita také klesá (opak v asijských zemích)
- Histologie, lokalizace:
 - **Lokalizace:** nejčastěji gastroezofageální junkce a kardie
 - **Histologie:**
 - **Adenokarcinom** - nejčastější
 - Laurénova klasifikace
 - Intestinální - lepší prognóza
 - Difúzní - horší prognosa
 - **GIST, lymfom (MALT), spinocelulární ca, neuroendokrinní ce**
- RF:
 - Vyšší příjem solí, kouření, alkohol, nižší obsah zeleniny a ovoce ve stravě, nitráty
 - Genetické příčiny: AD mutace E-Cadherinu -> hereditární dif ca žaludku
 - Další: infekce H. pylori, chronická gastritida, EBV
- Prevence:
 - Zdravý ŽS, eradikace Helikobaktera (OMEPRAZOL + KLARITROMYCIN + AMOXICILIN)
- KO:
 - **Časné příznaky:**
 - Bolesti epigastria, trvalá pyrosa, nausea, zvracení, pocit plnosti po jídle, dyspepsie horního typu
 - **Pozdní:**
 - Hematemeza, melena, anémie, u diseminace ileosní stav
- Dg, staging:
 - Gastroskopie + pozitivní odběr na histologii a molekulární vyšetření (HER-2)
 - Endosonografie -> hloubka invaze a postižení spádových lymf uzlin
 - CT, PET/CT - anatomické souvislosti, vyloučení diseminace
 - U difúzního typu není PET/CT přínosný
 - Gynekologické vyšetření - Krukenbergův tu (sekundární, metastázy GIT tumoru - často biaterálně)
- Základ léčby dle klinických stádií:
 - **Časná stádia (Tis,T1)**
 - Endoskopická submukosní disekce/chirurgie

- **Lokálně pokročilé stádium (T2-T4; N1-N3; M0)**
 - Perioperační CHT (5FU, CISPLATINA) = CHT+operace+CHT
 - V Asii – radikální resekce + adjuvantní CHT
- **Diseminace (M1)**
 - Paliativní CHT (5FU/platinové deriv) alternativa – antracykliny, taxany, irinotekan)
 - Případně s cílenou léčbou - overexprese HER 2 (TRASTUZUMAB)
 - Protilátka proti VEGFR2 - RAMUCIRUMAB
 - Podpůrná léčba
 - Stenty, jejunostomie, suplementace vit B12, nasojejunální sonda, analgérie
- Prognosa:
 - Lokálně pokročilé stádium - 5-leté přežití okolo 35 %
 - Metastázy: přežití max 8-16 M
 - Dispenzarizace jako u jícnu

5A histologická charakteristika nádoru

Typizace nádoru (typing), vyžrávání nádoru (grading), rozsah nemoci (staging), stanovení rozsahu onemocnění (TNM klasifikace a jiné systémy využívané v onkologii), stádium nemoci, histologické a molekulárně genetické upřesnění (typ šíření, exprese receptorů, údaje o proliferační aktivitě)

Histologie společně s cytologií základ stanovení přesné onkologické diagnózy (odlišení od benigních lézí připomínajících zhoubné bujení) někdy i molekulárně genetické vyšetření

TYPING:

- Mikroskopické určení typu nádoru (histogenetická klasifikace, biologická povaha)

Histogenetická klasifikace:

- **Epietelové:** odvozeny od epitelu, jsou nejčastější
- **Mezenchymové:** odvozeny od bb mezenchymu – vazivo, chrupavka, kost, cévy
- **Hematopoetické nádory:** lymfomy, leukémie, myeloproliferativní a myelodysplastická onemocnění, nádory z histocytárních a dendritických bb
- **Neuroektodermální** - nádory z gangliových i gliálních bb CNS, z periferních nervů, paraganglií, melanocytární nádory
 - Odvozené od struktur derivovaných z crista terminalis
- **Germinální** - z totipotentní zárodečné bb
 - Somatické - teratomy, embryonální ca, seminom
 - Extrasomatické - nádor ze žloutkového váčku, choriokarcinom
- **Smíšené nádory** - zvláštní skupina, teratomy, mamární fibroadenom
- **Nezařaditelné nádory**- mezoteliom, gestační choriokarcinom...

WHO klasifikace:

- Nozologické jednotky dostupné v tzv. Modré knížce
- Několik kritérií: unikátní histologický obraz, genetické změny, typický klinický obraz

Biologická povaha nádoru:

- Benigní x maligní
- 4 hlavní kritéria:
 - Diferenciace nádorových bb

- Rychlost růstu nádoru
- Chování k okolním tkáním
- Schopnost zakládat metastázy
- **Benigní:** dobře diferencované, rostou pomalu, ohraničené, netvoří metastázy
- **Maligní:** naopak
- **Semimaligní** (potenciálně maligní) - nádory, které nelze zařadit ani mezi benigní ani mezi maligní (př. feochromocytom)

GRADING

- Odhad stupně malignity nádoru na podkladě histologických znaků
- Hodnotí se stupeň diferenciace buňek v nádorové tkáni
- Třístupňový -> u sarkomů, ca prsu, tlustého střeva
 - **Grade 1** - dobře diferencovaný karcinom
 - **Grade 2** - středně diferencovaný karcinom
 - **Grade 3** - nízké diferencovaný karcinom (nediferencovaný, anaplastický)
- Čtyřstupňový - karcinom ledviny
- Vícestupňový - karcinom prostaty (Gleason skóre)
- Dvoustupňový - low grade/high grade - ovariální ca

STAGING

- Určení klinického stádia, stanovení pokročilosti nádorového onemocnění
- Přesné stanovení rozsahu nádorového postižení má prognostický význam, předpoklad pro naplánování optimálního léčebného postupu
- **TNM klasifikace:**
 - Nejrozšířenější, pokrývá většinu solidních nádorů
 - 3 kategorie:
 - T - lokální pokročilost nádoru
 - N - postižení regionálních uzlin
 - M - přítomnost vzdálených metastáz

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

- **Klinická klasifikace (c TNM)** - nálezy z klinického vyšetření, zobrazovacích metod, endoskopie, chirurgií
- **Patologická klasifikace (p TNM)** - pooperační histopatologická klasifikace -> resekce tumoru, uzlin
- **Klinická stádia onemocnění (staging)**
 - Po stanovení TNM -> možné zařazení do klinických stádií I-IV
 - Zahrnuty i další parametry-biochemické atd (př. Nádory varlat – LD, hCG, AFP...)

- **Klinická stádia I a II** - lokalizované onemocnění
 - **Klinické stádium III** - lokálně pokročilé onemocnění
 - **Klinické stádium IV** - generalizované onemocnění (diseminované, metastatické)
- Jedno klinické stádium může zahrnovat více kombinací TNM (které mají stejnou prognózu, stejné léčebné postupy)
- **Klasifikace reziduálního nádoru (R klasifikace)**
 - Přítomnost/nepřítomnost nádoru po léčbě -> odráží výsledek léčby
 - Rx – nelze hodnotit
 - Ro – bez reziduálního nádoru
 - R1 – mikroskopicky prokázaný reziduální nádor
 - R2 – makroskopicky prokázaný reziduální nádor
- **Další klasifikační systémy:**
 - U maligního melanomu – **Clark a Breslow**
 - Gynekologické malignity – **FIGO**
 - Lymfomy – **Ann Arbor**
 - Ca kolorekta – **Dukesova klasifikace**

Molekulární klasifikace nádorů

- Třídění nádorů podle určitých genetických změn je obsaženo již v samotném principu současné klasifikace nádorů.
- Snažíme se v rámci nozologických jednotek rozpoznat podskupiny, charakterizované přítomností určitých genetických změn.
- Př. kolorektální adenokarcinom - dělení podle onkogenů RAS (má dopad na léčbu)
- Molekulární markery se dají rozdělit do 3 hlavních skupin
 - **Diagnostické:** výskyt je spojen s diagnózou
 - **Prognostické:** jsou spojovány s přežitím pacientů
 - **Prediktivní:** předpovídají odpověď onemocnění na určitý druh terapie

Diagnostické molekulární markery

- Metoda imunohistochemie (IHC) - využíváme liniově specifické znaky (např. pozitivita cytokeratinů je charakteristická pro epitelové nádory).
- Uplatnění u nízké diferencovaných neoplázií
- Expres tkáňově specifických znaků je typická pro určité tkáně a jejich nádorové deriváty. (cytokeratin 20 - kolorektální adenokarcinomy, uroteliální karcinom a karcinom z Merkelových buněk...)
- Nádorově specifické antigeny se často překrývají s tzv. nádorovými markery detekovanými v séru (př AFP)
- využití má protein p16 - ztráta exprese p16 odlišuje melanomy od jejich benigních protějšků – melanocytárních névů.
- nadměrná exprese anti-apoptického proteinu bcl-2 u folikulárního lymfomu či pro-proliferativního proteinu cyclin D1 u lymfomu z buněk pláště.
- Chromozomální translokace, charakteristické pro lymfomy a nádory měkkých tkání, lze samozřejmě detekovat i pomocí FISH, případně reverzně transkriptázové PCR.

Prognostické molekulární markery

- Uplatňují se parametry spojené s invazivitou a metastazováním
- exprese metaloproteináz, sekrece proangiogenních látek či známky epitelomesenchymální transpozice
- **Genové expresní profily** -> podrobnější molekulární klasifikace nádorů
- např. tzv. triple negativní karcinom prsu - TNBC) se při zkoumání genových expresních profilů rozpadají na několik podskupin -odlišná prognóza, odlišná terapie.
- **Proliferační aktivita** je obecně platným prognostickým znakem.

- Proliferační markery jsou typicky používány jako ukazatelé rychlosti růstu nádoru a nepřímo jako ukazatele jeho agresivity.
- Nejvíce používaným markerem buněčného dělení je protein Ki-67 (u ca prsu, grading neuroendokrinních nádorů, n mozkové nádory)

Prediktivní molekulární markery

- jejich přítomnost předpovídá účinnost cílené léčby
- pozitivní predikce - průkaz cílové struktury pro léčivo (např. overexprese Her-2 proteinu u karcinomů prsu nebo mutovaná forma BRAF proteinu u melanomu)
- negativní predikce - lék nepřinese efekt (např. průkaz mutace v genech RAS rodiny je spojen s neúčinností inhibitorů EGFR u kolorektálního karcinomu).

5B Zhoubné nádory tlustého střeva arekta

(charakteristika, epidemiologie, histologie, symptomatologie, vyšetřovací metody, stanovení rozsahu onemocnění, léčba, prognosa)

Epidemiologie:

- V ČR 3-4. Nejčastější onemocnění, incidence narůstá, mortalita stagnuje
- Ročně přes 8000 pacientů, zemře kolem 4000
- Histologie -> 95 % adenoca

Etiologie:

- Sporadický ca
 - Z 80 % všech případů, incidence narůstá s věkem (kumulace mutací)
 - RF: vyšší kalorický příjem, obezita, červené maso, uzenniny, alkohol, chronické záněty střeva (Crohn, UK), nedostatek pohybu
 - Prevence – pohyb, vláknina, vitamíny
- Hereditární formy:
 - **Familiární adenomatózní polypóza (FAP)**
 - 1-2 % všech, AD
 - Mutace genu APC (dlouhé raménko 5. ch) -> tumorsupresorový gen
 - Varinta **Gardnerův sy** (FAP + extrakolické projevy -. osteomy, fibromy)
 - **Peutz-Jeghersův sy**
 - Polypy jsou tvořeny hamartomy, s pigmentací na přechodu sliznic a kůže (víčka, rty)
 - **Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom = Lynchův sy (AD)**
 - Vrozená mutace v genech opravujících DNA (MMR – mismatch repair geny), v 90 % geny MLH 1 a MSH 2

KO: standartně dle lokalizace (krvácení - typické pro všechny)

- Colon ascendens - spíše anemický sy (hypochromní)
- Colon descendens - subileósní až ilešní stavy, změna defekačního stereotypu
- Nádory rekta - krvácení, hlen ve stolici, tenesmy
- Pokročilé nádory - pokles hmotnosti, malnutrice
- ZN tl. střeva a retosigmoidea mají vyšší tendenci k metastázování
- ZN rekta se šíří spíš lokálně (u rekta – RT)

Dg + staging:

- Fyz vyšetření: per rektum – u rekta – lokalizace + fixace k okolí
- Koloskopie + odběr biopsie, alternativa virtuální koloskopie – polypy, duplicity tu
- CT, MRI břicha a pánve (anatomické souvislosti)
- Rektoskopie + transrektální endosonografie u ZN rekta
- CT/RTG plic - metastázy
- Laborař: CEA (hlavní marker), CA 19-9 (vedlejší)
- Screening – od roku 2009 – TOKS, koloskopie

Klasifikace TNM + stádia

- **Stádium I** - ZN omezen pouze na stěnu střeva, rekta – Dukes A
- **Stádium II** - invaze skrz stěnu, bez metastáz v lymf uzlinách - Dukes B1 a B2
- **Stádium III** - metastázy v lymf uzlinách - Dukes C
- **Stádium IV** - vzdálené metastázy - Dukes D

Základ léčby:

- Chirurgie – jediná metoda vedoucí k vyléčení
- CHT/ biologická léčba- jako neoadjuvance u původně neoperabilních
- Adjuvance – snížení rizika recidiv
- ROZDÍLY:
 - Tlusté střevo – chirurgie + adjuvantní CHT (po operci), RT jen v paliaci
 - Rektum – neadjuvantní RT/CHT pk operace
- Operace: Hemikolektomie (P, L), Milesova operace, nízká přední resekce
- **St I-** chirurgická resekce
 - U rekta - transanální endoskopická mikrochirurgie
 - TIS - endoskopická polypektomie
- **St II a III**
 - Chirurgie + adjuvantní CHT (5FU/LEUKOVORIN)
 - Nádor rekta: neoadjuvantní CHT/RT -> operace - adjuvantní CHT
- **St IV**
 - Primárně resekabilní onemocnění - iniciální resekce metastáz + adjuvantní CHT /perioperační CHT
 - Potenciálně resekabilní onemocnění - neoadjuvantní CHT s nebo bez cílené léčby
 - Cíl zmenšit metastázy a následně kurativní resekce
 - CHT: 5FU/OXALIPLATINA nebo 5FU/irinotekan
 - Cílená léčba:
 - BEVACIZUMAB (anti VEGF)
 - Bez mutace Ras – CETUXIMAB, PANITUMUMAB (inhibitor EGFR)
 - Paliativní systémová léčba
 - FOLFOX – 5FU +OXALIPLATINA+BEVACIZUMAB
 - FOLFIRI – 5FU+IRINOTEKAN+CETUXIMAB
 - L- LEUKOVORIN

Dispenzarizace a prognóza

- 5 leté přežití
- St I – 90 %, St II a III – 80 %, St IV – dle stavu 0-40 %
- U neresekabilního max doba přežití 20 – 30 M
- Koloskopie – v 1. roce, následně 3-5 let
- Sono jater – v prvních 3 letech co 6 M

- RTG plic – 1 x ročně po dobu 5 let
- Sledování dynamiky markerů - každých 3-6 M (CEA, CA 19-9)

6A Léčebné metody v onkologii

(lčba lokální, systémová, komplexní terapie, možnosti kombinace a sekvence jednotlivých léčebných postupů, význam adjuvantní a neoadjuvantní terapie, uplatnění léčby podpůrné a symptomatické, rizika spojená s alternativní léčbou)

Onkologická terapie:

- Cíl: dosažení dlouhodobé kompletní remise (vyléčení)
 - Pokročilá stádia - prodloužení života pacienta, snaha zachovat a zlepšit jeho kvalitu

Základní dělení onkologické léčby:

- **Protinádorová léčba** - vede k odstranění nádoru, zmenšení, zpomalení, zastavení růstu
 - Léčebné metody:
 - Lokální - chirurgie + RT (hlavně časná stádia nemoci)
 - Systémová - CHT, cílená léčba, hormonální terapie
- **Podpůrná onkologická péče**
 - Řešení problémů souvisejících s nádorem (dušnost, bolest, výživa, psychologická podpora...)
 - Řešení NÚ protinádorové léčby (nevolnost, zvracení, hematologická toxicita)
 - Komplexní podpůrná péče u pokročilého onemocnění = PALIATIVNÍ PÉČE

Dělení léčby dle léčebného záměru:

- **Kurativní protinádorová terapie:**
 - Cíl: zcela vyléčit onkologické onemocnění
 - čím je nádor zachycen dříve a v počátečním stádiu, tím lepší predikce odpovědi na léčbu
 - Př. Chir OP u karcinomu tl střeva bez postižení uzlin; CHT u senzitivních nádorů (testikulární nádory); CHT u hematologických malignit
- **Nekurativní = paliativní protinádorová terapie**
 - Modality protinádorové léčby bez potenciálu pacienta vyléčit, ale mohou dosáhnout zmenšení nádoru, zpomalit jeho růst, přechodně zabránit jeho šíření, zmírnit potíže (bolest, dušnost) a také jako prevence komplikací (ileus, patolog fraktury)
 - Pacient může získat měsíce - roky života
 - Vždy zvážit přínos pro pacienta NÚ léčby

Sekvence a jednotlivé kombinace léčebných postupů

- Léčebné postupy se řídí pomocí doporučených postupů ("Modrá knížka")
- Dostává se lepší efektivity terapie, pacienti jsou dispenzarizováni a léčba se individuálně přizpůsobuje
- **Adjuvantní terapie:** následuje po OP
 - Cíl: eradikace mikrometastáz a zabránění diseminace a možnému relapsu
 - Obvykle u nádorů pokročilejších stádií (ca prsu s postižením uzlin)
- **Neoadjuvantní terapie:** aplikovaná před OP
 - Cíl: zmenšení nádoru a tím realizace chirurgické OP – aby byl výkon, co neméně rozsáhlý, eradikace mikrometastáz
 - Př. U pokročilého ca rekta, jícnu, ca prsu
 - V ideálním případě je možné dosáhnout kompletního vymizení nádoru
- **Perioperační terapie:** aplikace před a po operaci
 - V podstatě spojení adjuv + neoadjuv
 - U pokročilých nádorů žaludku
- **Indukční terapie:**

- Cíl: iniciálně co nejvíc zmenšit (cytoredukce) nebo úplně eradikovat masu nádoru, následně jiný typ CHT
- Př. Indukční CHT u hematologických malignit
- **Konsolidační terapie** (intenzifikační terapie):
 - Cíl: zabránit návratu (relapsu) onemocnění -> navazuje na indukční terapii pokud vedla k dosažení remise
- **Udržovací terapie:** CHT v nízkých dávkách u pacientů s předchozí remisí s cílem tuto remisi prodloužit
- **Linie léčby:**
 - U diseminovaného nevléčitelného onemocnění
 - Představuje jeden léčebný režim systémové terapie
 - Při selhání -> druhá linie léčby a atd., vyčerpání možností - symptomatická paliativní péče
- **Symptomatická léčba:**
 - Označuje léčebný přístup u pacienta, kde byly vyčerpány možnosti protinádorové léčby
 - Částečně se překrývá s paliativní péčí

Hodnocení léčebného postupu

- Předpoklad: pravidelný restaging, kontrolní vyšetření (obvykle co 3 M -> UZ, RTG, CT) -dynamika onemocnění

Hodnocení dynamiky změn ZN:

- A) Progrese onemocnění (PD): ZN popř. metastázy se zvětší o 20 %, nebo se objeví nová léze
- B) Parciální odpověď (PR): ZN se zmenší o 30 % a neobjeví se nová léze
- C) Stabilizace onemocnění (SD): stav mezi předchozíma dvěma
- D) Kompletní odpověď (CR): vymizí všechny léze

RECIST kritéria:

- Poslední dobou se využívají v klinické praxi
- Vychází z CT, MRI -> vstupně se označí "cílová léze" = 2 metastázy v orgánu + 5 metastáz v těle
- Ostatní léze se označí jako "necílové" a sledujeme pouze dynamiku změn
- Cílová léze se přesně změří a rozměry se sečtou a v kombinaci s necílovými lézemi dojdeme k celkové léčebné odpovědi (viz A-D)

Volba optimálního léčebného plánu

- Histologický typ a lokalizace ZN, grading, staging, senzitivita na danou terapii, prognostické a prediktivní faktory (u hormonální léčby), celkový stav pacienta (PS, přidružená onemocnění, věk, pacientovo preference)
- Guidelines -> u nás česká onkologická společnost (na linkos.cz)

Dispensarizace:

- souhrn vyšetření, které pacient absolvuje v pravidelných intervalech (po ukončení kurativní léčby dosáhl kompletní remise)
- Cíl: co nejdříve zjistit relaps (návrat) onemocnění, aby mohl být ještě řešitelný a vyléčitelný
- odběry krve, UZ jater, RTG plic, CT
- specifické vyšetření dle typu nádoru (mamografie, kolonoskopie - sledování probíhá minimálně po dobu 5 let)

Paliativní péče

- Přístup usilující o zlepšení kvality života pacientů trpících život ohrožujícím onemocněním
- Měla by být nabízena dříve než až v posledních týdnech života
- Přístup je komplexní a zachraňuje
 - Symptomatická léčba (bolest, dušnost)
 - Integrace všech složek zdraví dle WHO (biologická, sociální, psychická)
 - Podpora rodinných příslušníků
 - Kombinace s paliativní protinádorovou léčbou
 - Umírání je přirozený proces, ale snaží se o zachování úcty k životu, umírání neprodlužujeme a ani neurychlujeme

- Indikace paliativní protinádorové léčby:
 - 2 hlediska vlivu léčby na onemocnění
 - Prodloužit celkovou dobu přežití?
 - Zlepší kvalitu života?
 - Srozumění pacienta se skutečností a vlastní pochopení
 - Onemocnění je nevyléčitelné, zmírnění symptomů po nasazení léčby, seznámení s NÚ systémové léčby
 - Dojde-li fáze onemocnění do stádia, kdy protinádorová terapie život nezkvalitní. Ani neprodlouží, musí být zajištěna komplexní symptomatická paliativní péče
- Paliativní komplexní symptomatická péče
 - **Analgézie**
 - **Patologické fraktury** -> paliativní RT, stabilizační výkony na páteři, profylaktická osteosyntéza
 - **Obstrukce GIT** -> jícnový stent, duodenální stent, NGS, jejunostomie, PEG, bypass, plná parenterální výživa
 - **Obstrukce vývodných močových cest** -> ureterální stent, punkční nefrostomie
 - **Biliární obstrukce** -> perkutánní transhepatální drenáž, biliární stent
 - **Bronchiální obstrukce** -> bronchiální stent, laserová rekanalizace bronchu
 - **Píštěle GIT** -> derivační kolostomie nad místem patologie
 - **Maligní výpotky** - punkce, drenáž, pleurodéza
- Základní terapie nejčastějších symptomů pokročilého onkologického onemocnění
 - **Bolest**
 - Metamizol, Diclofenac
 - Morfin – v terminální fázi
 - **Dušnost**
 - Příčiny: obstrukce (tumor, CHOPN, infekce), restrikce (tumor, po resekci, PE, výpotek), elevace bránice při ascitu, LCHSS, šok, anémie, úzkost
 - Symptomatická léčba: uklidnit pacienta, otevření okna, úprava polohy, při hypoxii oxygenoterapie (max 5 l O₂/min)
 - Farmakoterapie:
 - Bronchodilatancia - u bronch obstrukce -> SALBUTAMOL, IPRATROPIUM, AMINOPHYLIN
 - Opiody - MORFIN
 - Anxiolytika – DIAZEPAM, ALPRAZOLAM
 - Kortikoidy – PREDNISON, DEXAMETAZON
 - Mukolytika – ACETYLCYSTEIN
 - Při respiračním selháním -> kde neindikujem OTI -> neinvazivní plicní ventilace, popř. Paliativní farmakologická sedace (morfin)
 - **Maligní pleurální výpotek**
 - Při použití protinádorové léčby obvykle nebývá, pokud se objeví -> obvykle projev selhání protinádorové léčby
 - Symptomatická léčba: evakuační punkce, hrudní drenáž, pleurodéza, pleurektomie
 - **Ascies**
 - Volná tekutina v břišní dutině -> hlavně pokročilá stádia ZN GIT a gynekologické malignity
 - Symptomy: diskomfort břicha, nauzea, zvracení, dušnost
 - Symptomatická léčba:
 - Diuretika: SPIRONOLAKTON, FUROSEMID
 - Evakuační punkce
 - **Anorexie/kachexie**
 - Zajištění nutrice
 - Farmakologie -> MEGESTROLACETÁT (zvyšuje chuť k jídlu)

- **Deprese, úzkosti**
 - Podpůrná komunikace
 - Anxiolytika – BZD – Midazolam, diazepam, alprazolam
 - SSRI – CITALOPRAM, VENLAFAXIN
- **Delirium**
 - Haloperidol
 - Levomepromazin
- **Psychologická a sociální péče**

Paliativní sedace:

- Farmakologické utlumení pacienta s cílem zmírnit refrakterní symptomy (dušnost, úzkost, agitované delirium)
- Kontinuální podání Midazolamu (n + Morfin)

Hospicová péče

- Jedna z forem paliativní péče
- Pacienti v pokročilých a konečných stádiích nemoci (jediný cíl udržení dobré kvality života a zachování důstojnosti při umírání)

6B Zhoubné nádory ledvin a močových cest

(základní charakteristika, epidemiologie, histologie, symptomatologie, vyšetř metody, stanovení rozsahu, léčba, prognosa)

NÁDORY LEDVIN

Epidemiologie:

- Cca 2 % ZN dospělých, u dětí až 10 % ZN, incidence v ČR jedna z nejvyšších na světě a stále stoupá, mortalita poslední roky stagnuje

Etiologie, RF:

- Etiologie není známá
- Zevní faktory: obezita, kouření, vyšší TK
- Vnitřní faktory: genetika -> např von Hippel-Lindauova nemoc

KO:

- Dlouho asymptomatický
- **Interní triáda:** bolest, hematurie, hmatná rezistence (dnes výjimečně)
- Většinou náhodný nález na UZ
- Projev až díky vzdálených metastázám – bolesti v zádech, postižení CNS, ascites, patologické fraktury

Histologie, dg, staging:

- Histologie – klasifikace dle WHO:
 - Vychází z bb tubulů
 - **Světlobuněčný ca (75%), papilární ca (10 %), granulární, chromofóbní**
 - Histopatologický grading dle Fuhrmanové (G1-G4) -> tvar, velikost, obsah jádra
- Dg: an, fyz vyšetření, KO, koagulace, biochemie moči, biopsie
- Staging: - UZ břicha, pánve, CT břicha a pánve, RTG plic
 - cytologie moče a ureteroskopie
 - Biopsie ložiska, kostní skan, MRI/CT mozku, PET/CT, angiografie – indikované případy

Základní principy léčby:

CHT + RT rezistentní!

- **St I (T1-T2, N0, M0)- (80-85 %)**
 - Radikální nefrektomie s nebo bez lymfadenektomie
 - V případě renálního selhání paliativní výkony (radiofrekvenční ablace, chemoembolizace)
 - V indikovaných případech nefron šetřící techniky
- **St II (75 %) a st III (50 %)**
 - Radikální nefrektomie, paliativní RT (bolest, krvácení)
 - U st I-III -> NENÍ indikovaná adj CHT či imunosuprese
- **St IV – diseminace (10 %)**
 - Cílená léčba
 - Zásadní je systémová terapie – paliativní (zatím není kurativní)
 - mTOR inhibitory – LV2
 - Inhibitory VEGF (jak monoklonální protilátky, tk inhibitory TK)
 - 1. linie: PAZOPANIB, SUNITINIB, BEVACIZUMAB, INFa, TEMSIROLIMUS (mTOR in)
 - 2.linie: EVEROLIMUS, AXITINIB, SORAFENIB
 - Chirurgie
 - Ke zvážení
 - Radikální nefrektomie (T4N0M0)
 - cytoredukční nefrektomie, odstranění metastáz
 - Paliativní RT
 - Bolestivé postižení skeletu, metastázy v CNS

Prognóza:

- V st I- 80-85 % 5leté přežití, ve st III-IV okolo 50 %

Dispenzarizace:

- Individuální, klinické + laboratorní (KO, bioch, moč sediment) + zobrazovací

7A Chirurgická onkologická léčba

(radikalita, inoperabilita chirurgická, inoperabilita onkologická, nejčastější typy výkonů, paliace v chirurgii, další využití (analgesie, endokrinní chirurgie, diagnostika)

- Chirurgická léčba : u většiny solidních nádorů nejúčinnější metoda léčby, hlavně u časných stádií
- Operační léčba -> bouřlivý rozvoj (miniinvazivní přístupy, robotický systém da Vinci...)
- **Onkochirurgie:**
 - Operační léčba solidních ZN
 - Zaměření na pacienta i na ZN, mezioborová spolupráce

Hlavní role chirurgických oborů v onkologii

- **Předoperační diagnostika a staging**
 - Využití zobrazovacích metod -> záleží na tumoru (CT, MRI, PET/CT, mammograf...)
 - Biopsie + histologická verifikace (patologem)
 - Excizní biopsie (během operace), perkutánní punkce tenkou jehlou pod UZ/CT, při endoskopii
 - Stanovení TNM a klinických stádií I-IV
 - Klinické vyšetření nemocného – celkový stav, kondice pacienta

- zhodnocení chir. postupu (miniinvazivní x otevřený) -> vyšetření lokálního nálezu (kůže, prso, břicho, rektum)
- **Strategie a načasování operační léčby**
 - Správný postup a rozsah chir výkonu s ohledem na typ, biologické chování a stádium nemoci
 - Možnosti nechirurgické léčby -> neoadjuvance
 - Většina operací je plánovaná (předoperační vyšetření, anesteziologické, interní, chirurgické)
 - Akutní operace -> NPB (perforace střeva, ileus, krvácení)
- 1. **Radikální léčba:**
 - Cíl: kurativní léčba s R0 resekcí (odstranění nádoru bezpečně ve zdravé tkáni)- potvrzené histopatologickým vyšetřením
 - Někdy to nelze – špatná lokalizace (slinivka), funkční vliv (ca rekta), kosmetický efekt (ca prsu)
 - (R1 – mikroskopicky nád bb, R2 makroskopicky nádorové bb)
- 2. **Profylaktická léčba**
 - Cíl: odstranění tkáně nebo orgánu dříve než dojde ke konverzi v malignitu
 - Př. Subkutánní mastektomie – u BRCA 1,2 pozitivních pacientek
 - Tyreodektomie MEN II syndromu
 - Kolektomie u Lynchova sy
- 3. **Paliativní léčba**
 - Cíl: dosažení zlepšení stavu pacienta a tím zlepšení kvality života
 - Nádor je zmenšen nebo ponechán in situ
 - Př. Cytoreduktivní chirurgie
 - u gynekologických nádorů – nádor se neodstraní kompletně, navazuje nechirurgická léčba
 - Bypass na GIT (obejití překážky v pasáži) : gastroenteroanastomosa, ileotransversoanastomóza
 - HIPEC - hypertermická intraperitoneální perfúze cytostatiky
 - Odstranění nádoru a nádorových depozit z dutiny břišní -> dále 30-90 min proplach cytostatiky (42 °C), lokální účinek cytostatik je větší
 - maligní mezoteliom, pseudomyxom peritonea, ovariální ca, ca žaludku
- 4. **Operace z vitální indikace**
 - Pacient je bezprostředně ohrožen na životě (akutní krvácení, perforace střeva, ileus)
- **Lokoregionální terapie**
 - Odstranění nádoru s odpovídající spádovou lymfatickou oblastí
 - Zásady:
 - bezpečnostní lem, vyvarovat se otevření nádoru, En bloc resekce s okolím (multiviscerální resekce u lokálně pokročilých nádorů, vyšetření sentinelové uzliny, včasná ligace cévního zásobení nádoru)
 - Typy operačních výkonů pro nádorové onemocnění nebo metastázy
 - Excize: basaliom, melanom
 - Extirpace: liposarkom
 - Resekce: nádory plic, GIT
 - Amputace:
 - Nejčastější typy výkonů na orgánech pro prim nádor:
 - **Kůže:** excize + sentinelová biopsie u maligního melanomu
 - **Prsní žláza:** parciální, simplexní mastektomie s biopsií sentinelové uzliny nebo disekcí axily, radikální mastektomie
 - **Plíce:** segmentální plicní resekce, lobektomie, pneumonektomie
 - **GIT:** resekce jícnu, žaludku, totální gastrektomie, kolektomie, resekce rekta, abdominoperineální amputace rekta
 - **Játra:** resekce -> anatomické, extraanatomické

- **Pankreas:** Whippleova operace, totální pankreatektomie
- **Chirurgická léčba se systémovým dopadem**
 - Odstranění endokrinních žláz vede k příslušné substituční terapii (štítná žláza, pankreas)
- **Chirurgie jako pomocná metoda další terapie a zajištění výživy:**
 - Zajištění dlouhodobého přístupu do centrálního žilního systému (CHT)
 - Implantace portu do podkoží s katetrem do CŽ
 - PICC – periferní cestou implantované centrální kanyly
 - PEG - výživná gastrostomie či jejunostomie

Řešení komplikací onemocnění i léčby:

- **Ileus:**
 - časté u onkologicky nemocných, u ca ovarii, kolorektální ca, ca žaludku
 - Vývod, gastrostomie, bypass
 - Pseudoobstrukce -> bez mechanické překážky pasáže (střevní záněty po ozáření)
- **Krvácení**
- **Perforační příhody, obstrukce žluč cest, sy horní duté žíly, perikardiální tamponáda**

Inoperabilita

- Chirurgická:
 - Anatomická -> nerezekabilita
 - Z interních příčin -> komorbidita pacienta
- Onkologická:
 - Nevhodný typ tumoru (maligní lymfom), generalizace

7B Zhoubné nádory postaty

Epidemiologie:

- Nejčastější ZN u mužů, ročně cca 7000 nových případů, incidence poslední roky stoupala, nyní stagnuje, mortalita lehce stoupá/resp stagnuje (cca 1500 pacientů)

RF:

- Nádory prostaty - spontánně
- Vnější: zvýšená konzumace tuků, nízká pohybová aktivita, kouření
- Vnitřní: mutace BRCA 1, 2 (5-10 % případů)

Prevence:

- Screening neexistuje, pouze doporučení po 50. roce - vyšetřit PSA a podstoupit vyšetření per rectum (urologie, praktik) - 1x ročně

KO:

- Časná stádia: asymptomatická (nejčastěji na periférii žlázy)
- Pozdní stádia:
 - nucení na močení, časté močení, slabý proud moči (dif dg hyperplázie prostaty)
 - bolesti zad (metastázy ve skeletu), patologické fraktury

Histopatologie:

- **Adenokarcinom** (nejčastější)
- **Spinocel ca, malobun ca** /neprodukuje PSA !!)
- **Ca z urotelu**
- **Sarkom** (velmi vzácný)

Dg a staging:

- **Základní vyšetření:** vyšetření per rectum + odběr PSA
- **Podezření:** TRUS- transrektální UZ + odběr biopsie (transrektální)
- **Staging:** RTG plic, CT břicha pánve, scintigrafie skeletu, MRI před RT
- **Gleason skóre** (grade nádoru) - hodnotí agresivitu nádoru (čím vyšší číslo, tím agresivnější)
 - Př. 3+4

Dle WHO – hodnotí T, GS, PSA

- **Lokalizovaný** – jen prostata
- **Lokálně pokročilý** – přesahuje pouzdro prostaty a může se šířit do okolí
 - Dle rizika progresu: nízké, středně, vysoce rizikové
- **Metastatický** – metastázy do uzlin a skeletu

Základ léčby dle klinických stádií:

- **Lokalizovaný a lokálně pokročilý ca prostaty nízké až středně rizikový**
 - T1-2 GS: 6-7, PSA do 20 µg/l
 - lokalizován na prostatu, kurativní přístup
 - Radikální prostatektomie s pánevní lymfadenektomií (RAPE), nebo kurativní RT s androgendeprivační léčbou LH-RH analogy
 - Prostatektomie x RT -> účinek stejný, rozdíl v NÚ
 - RT - zevní, brachyterapie (afterloadingová) nebo kombinace
- **Lokalizovaný pokročilý ca prostaty vysoce rizikový**
 - T3, GS 8-10, PSA nad 20 µg/l
 - ca se šíří přes pouzdro
 - Kurativní zákrok – RAPE nebo kurativní RT s androgendeprivační léčbou
 - vysoké riziko relapsu -> vhodná adjuvantní RT nebo adjuvantní androgendeprivační léčba v závislosti na pT a pN (patologický nález)
- **Metastatický ca prostaty (Tx Nx Mx)**
 - Počátek léčby:
 - Vždy jako hormonosenzitivní onemocnění
 - **Androgendeprivační léčba**
 - farmakologicky LH-RH analoga
 - chirurgicky- kastrace (bilaterální orchiectomie) navodíme permanentní kstrační stav
 - U adenoca se po 2 letech objeví rezistence na tuto léčbu a rozvíjí se tzv *kastračně rezistentní ca prostaty*- onemocnění přestane odpovídat na androgenní deprivaci
 - Léčba kastračně rezistentního ca prostaty
 - Nadále udržujeme permanentní kstrační stav!! (farmakologicky, operačně)
 - Hlavní léčebné modalita:
 - **Systémová CHT**- 1. linie DOCETAXEL 2. linie KABAZITAXEL
 - U symptomatických pacientů
 - **ARTA léky** (androgen target agens) mohou oddálit použití CHT
 - Nová skupina antiandrogenů
 - ABIRATERON, ENZALUTAMID (p.o.)
 - Podpůrná léčba kostních metastáz:
 - **Antiresorbtivní látky** - snižují aktivitu osteoklastů
 - BISFOSFONÁTY - KYS ZOLENDRONOVÁ, DENOSUMAB
 - **Radioizotopy:** při vzniku algického kostního sy
 - α zářič ²²³Ra- dichlorid (vychytáván kostní tkání)
 - **Paliativní RT**- zevní

Prognóza:

- Lokální s nízkým rizikem – 5leté přežití přes 90 %, u agresivního 60 %
- Metastatický – 5 leté přežití kolem 30 %

Dispenzarizace:

- Po dobu 5 let co 3-6 M
- Kontroly PSA, vyšetření per rectum, zobrazovací metody
 - Elevace PSA -> doplní se staging

8A Radioterapie nádorových a nenádorových onemocnění

(Zdroje ionizačního záření, typy (teleradioterapie, brachyradioterapie, radionuklidy), předradiační příprava (cíle, ozařovací techniky, cílové objemy, kritické orgány, plán a simulace, pomůcky využívané v radioterapii), hypo a hyperfrakcionace, průběh radioterapie)

RT

- aplikace letální dávky záření do nádorového ložiska při současné maximální ochraně okolních zdravých tkání.
- léčebnou metodou, která využívá ionizujícího záření k léčbě nádorových a nenádorových onemocnění
- působením záření dochází k poškození mikroprostředí nádoru, poškození DNA (nepřímá a přímá ionizace) -> vznik zlomů DNA
- elektromagnetické (fotony), částicové (el, protony, neutrony)

PODLE ZDROJE ZÁŘENÍ:

Zevní = externí RT = teleradioterapie

- Zdroj záření je mimo pacienta
- proniká do ozařovaného ložiska „přes kůži“ (teleradioterapie – TRT)
- **Konformní RT = 3D** -> standardní léčebná metoda
 - ozařovaný objem přizpůsobován nepravidelnému tvaru cílového objemu (nádoru)
 - Ozařovaný objem 3D naplánován MRI nebo CT vyšetřením, cílem je dostat do nádoru max dávku s minimálním zatížením okolních zdravých tkání
 - Modifikace:
 - **RT s modulovanou intenzitou svazku (IMRT)**
 - Svazek záření je přizpůsoben cílovému objemu a také je upravena i jeho intenzita = dovolí nehomogenní distribuci v cílovém objemu
 - nádory ORL, prostaty, baze lební, gynekologické malignity, ZN pánve
 - **Radioterapie řízená obrazem (IGRT)**
 - využívá zobrazovacích metod v průběhu ozařování
 - umožní zjistit odchylky v poloze pacienta či jeho orgánů -> vyrovnat a docílit vyšší přesnosti
 - **Stereotaktická radioterapie a radiochirurgie**
 - Princip stereotaxe = ozáření hlubokých struktur s minimálním postižením přístupové cesty
 - aplikace vysoké dávky záření do malého cílového objemu s velmi vysokou přesností
 - Typický je prudký spád dávky mimo cílový objem -> lze aplikovat vysoké dávky záření
 - **Radiochirurgie:** léčba je jednorázová, 15-25 Gy do ložiska (max 3-3,5 cm)

- **Radioterapie:** dávka je rozdělená do frakcí (5x5 Gy)
- Nejčastější ozařované nádory
 - Metastázy CNS, meningeomy, neurinom n VIII, adenomy hypofýzy, lokální recidivy gliových nádorů, vaskulární malformace CNS,
 - Jaterní metastázy, nádory prostaty a páteře
- Ozařovací přístroje pro stereotaktickou RT a radiochirurgii
 - **Leksellův gama nůž:** kobaltové zdroje uspořádané do hemisféry
 - **Lineární urychlovač s mikrokolimátory:** X nůž
 - Lze použít pro RT i RCHir
- **4D - konformní RT**
 - Zohledňuje změny cílového objemu v aktuálním čase pohybem orgánu
 - Př. Ca plic -> ozáření probíhá pouze v určité fázi dechu

Brachyradioterapie:

- Zdroj záření se aplikuje do pacienta
- zdroj záření zaveden do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do orgánu či tkáně s nádorem či do lůžka nádoru
- Charakteristika: koncentrace vysoké dávky záření v místě aplikace s prudkým poklesem do jejího okolí
 - Vhodné pro: malé, dobře přístupné a ohraničené nádory
 - Invazivní metoda: bradyterapeutický sál, CA/svodná anestezie
- Metody léčby:
 - **Prim. radikální léčba:** počáteční stádia ca rtu, jazyka, tváře, prostaty, anu
 - **Boost metoda:** dosycení dávky do oblasti nádoru po zevní RT
 - Vhodné pro paliativní aplikaci
- Podle umístění radionuklidového zářiče:
 - **Intrakavitální:** aplikátor umístěn do tělní dutiny, gynekologické malignity
 - **Intraluminální:** aplikátor je zaveden do lumen trubicovitého orgánu
 - Maligní stenózy, ZN plic, jícnu, žluč cest, rekta
 - **Intersticiální:** zdroj záření zaveden přímo do nádorového ložiska
 - Zaveden v průběhu operace (lůžko tumoru po parciální mastektomii)
 - Zavedení pooperačně
 - Zavedení bez operace (ca prostaty)
 - Aplikace může být dočasná (po ukončení ozáření se odstraní) nebo permanentní
 - **Povrchová:** speciální aplikátory formou muláží na povrch postižené kůže či sliznice

Klinické využití RT

DLE ZÁMĚRU:

- **Kurativní = radikální RT**
 - Cíl: eradikovat nádor a vyléčit pacienta
 - Prim volba léčby -> kožní nádory, ca děložního hrdla, spinocelulární ca anu
 - Alternativa u mutilujících chir výkonů (ZN laryngu)
 - Max dávka záření -> zevní RT 60-80 Gy
 - Léčba trvá 6-8 T, aplikace ve standardní frakcionaci 2 Gy 1xdenně, 5xtýdně
 - Kombinace zevní RT s brachyRT -> gy malignity (ca děložního čípku, pochvy, inoperabilní endometriální ca)
- **Paliativní RT:**
 - Cíl: odstranění či zmenšení symptomů ZN (bolest, krvácení v gynekologii)
 - Nejčastěji ozařované cíle: metastázy skeletu, mozku, uzlin, dále patologické stavy vyplývající z útlaku -> sy horní duté žíly
 - Urgentně sy míšní komprese (do 24 h od příznaků transversální míšní léze)

- Aplikace méně frakcí s vyšší dávkou na frakci (10x3, 5x4 Gy)

VE VZTAHU K LÉČBĚ:

- **Neoadjuvantní RT (předoperační)**
 - Cíl: downsizing ZN před léčebným výkonem k dosažení operability
 - Často do kombinace s CHT (konkomitantní CHT/R)
 - Př. Lokálně pokročilý ca rekta
- **Adjuvantní RT (pooperační):**
 - Cíl: eradikovat zbytkové mikroskopické bb nádoru
 - Indikace pooperační: parciální/totální mastektomie, resekce rekta, extirpace glioblastomu, extirpace spinocelulárního ca kůže, nádory hlavy a krku, ca žaludku, seminom
 - Indikace po aplikaci systémové terapie: v léčbě lymfomů a dětských nádorů
 - Neuroblastom, Wilmsův tu ledvin, meduloblastom, Ewingův sarkom
- **Nenádorová RT:**
 - Až po vyčerpání všech léčebných modalit
 - Nejčastěji:
 - Patní osteofyt, artrózy, Dupuytreynova kontraktura, Graves-Basedovova choroba
 - Oftalmopatie - nižší dávky
 - AV malformace, prevence restenóz -vyšší dávky

Zdroje záření u RT:

- **Dávka záření** = 1 Gy -> absorbovaná energie záření na hmotnost 1 kg
- **Izodózy** = grafické vyjádření spojující místa se stejnou dávkou záření
 - Izodózní plán: počítačově zpracované izodózy
- **Maximální dávka:** nejvyšší dávka v ozařovaném objemu

Zdroje záření u zevní RT:

- **Lineární urychlovače:** standard v terapii
 - Vysokoenergetický svazek fotonů (vznik z vysokonapěťových el a jejich následné prudké zpomalení)
 - Svazek je ohraničen a tvarován pomocí systému lamel (vícelamelový kolimátor)
 - V závislosti na hloubce ozařovaného ložiska se volí energie fotonů (4-25 ev)
 - Elektronový svazek:
 - Svazek se rozptýlí na ozařovanou plochu, max dávka je 1-4 cm pod povrchem (povrchová léčba)
 - Svazek je tvarován pomocí tubusů

Integrace lineárních se zobrazovacími technikami (CT) koriguje chyby během vlastního ozařování (dýchací pohyby, změny polohy pacienta, anatomické změny) -> tzv. Obrazem řízená RT

- **Radioizotopové ozařovače:**
 - Energie vzniká rozpadem jádra radioizotopu ^{60}Co – kobalt; ^{137}Cs – Cesium
 - Leksellův gama nůž

Zdroje záření u brachyterapie:

- **Uzavřené zářiče:**
 - Umístěné přímo do místa nádoru, emitace gama/beta záření
 - Aplikace: **afterloadingová metoda** (do oblasti se zavedou neaktivní vodiče a až po kontrole postavení se zavedou radioaktivní zdroje)
 - Pasivní fáze:

- Manuální zavedení aplikátoru s makety zdroje záření, lze upravit konečnou polohu
- Aktivní fáze:
 - Zavedení automaticky zdroje záření do aplikátoru
- **Otevřené zářiče:**
 - Na pracovišti nukleární medicíny
 - Využívá se metabolismu - např. ^{131}I vychytán ve ŠŽ -> léčba ZN štítné žlázy

Algoritmus léčby zevní RT:

- Příprava pacienta na simulátoru -> lokalizace, verifikace a simulace ozařovaných objemů (např CT simulátor s inkorporovaným CT přístrojem)
- Fixace pacienta -> umělohmotné masky, klíny, podložky
- Lokalizace nádorového objemu následován CT plánovacím zobrazením
 - CT snímky jsou přeneseny do plánovacího systému a je vytvořena 3D rekonstrukce
 - Zakresleny cílové objemy pro RT
 - **GVT = gross tumor volume** -> objem nádoru zjištěný na CT
 - **CVT = clinical target volume** – GVT + možné metastatické šíření a progresse
 - **PVT = planning target volume** -> GVT + CVT + bezpečný lem (pohyby orgánů)
- Pomocí algoritmů plánovací systém vypracuje ozařovací plán s dávkou a počtem frakcí?

Algoritmus brachyterapie:

- Na brachyterapeutickém sále
- Zavedení a určení polohy aplikátorů (bez zdrojů záření)
 - Poloha se určuje podle CT/MRI nebo RTG (2 snímky kolmé na sebe)
- Plánování RT
 - Souřadnice aplikátoru, referenční body dávky, cílové objemy, kritické orgány
 - Vypočtena distribuce dávky, stanoven ozařovací čas v poloze zdroje
- Automatické zavedení zdroje záření z ozařovacího přístroje do aplikátorů

Frakcionace:

- Rozdělení celkové dávky do dílčích menších dávek
- Umožňuje zdravým tkáním regeneraci a reparaci
- Vede k max biologickému účinku na nádorovou tkáň a minimálnímu účinku na zdravou tkáň
- Stanovení frakcionace: 2 Gy/frakce; 5 frakcí týdně, celková dávka - 60-70 Gy
- Hypofrakcionace: snížení frakcí za týden
 - vyšší dávky/frakce; méně než 5 frakcí/týden; celk dávka je nižší
 - Nejčastěji v paliativní léčbě
 - Schémata léčby metastáz - 10 x 3 Gy, 16 x 2,5 Gy, 5x4 Gy
- Hyperfrakcionace: zvýšení počtu frakcí na den
 - Méně než 2 Gy/frakce, víc jak 5 frakcí/týden (i 2-3/den)
 - Nádory hlavy a krku (2 x denně 1,5 Gy i celk dávka 70 Gy)

8B ZN varlat

Epidemiologie:

- Incidence stagnuje, cca 1-2 % všech malignit u mužů, hlavně mladí (20-45 rok)

Histologie:

- Germinální nádory (ze zárodečných bb) - 90-95 % všech
 - **Seminomy**
 - **Neseminomy** (embryonální ca, choriokarcinom, yolk sack tumor, teratom, tereto---
- Stroma zárodečných pruhů (Leydigovo, Sertoliho bb) - 5 %

RF:

- Kryptorchismus, familiární výskyt, virové infekce (parotitida), kouření, alkohol, těžké kovy, skrotální trauma

KO:

- Změna velikosti, tvaru, konzistence varlete, tlak ve varleti
- Metastázy: bolest v zádech (postižení uzlin retroperitonea), dušnost, kašel, neurologická symptomatologie a postižení uzlin
- Hormonální aktivní nádory - gynekologie + citlivost prsních žláz

Diagnostika, staging

- Klinické vyšetření, UZ varlat, odběr markerů
 - AFP, bhCG, LD
- Orchiektomie + histologie - možnost kryokonzervace spermatu před léčbou
- Staging: CT plic, břicha, pánve

Principy léčby dle klinických stádií:

- Vždy radikální invaginální orchiektomie
- **Klinická stádia IA, IB**
 - Seminom: chirurgie vždy
 - Adj CHT ev RT; CHT= KARBOPLATINA, RT = 20 Gy
 - Pečlivé sledování bez CHT/RT
 - Rozhodujeme se dle RF (invaze do rete testis, velikost nádoru nad 4 cm)
 - Neseminom:
 - Chirurgie + adj CHT (režim BEP – BLEOMYCIN, ETOPOSID, CISPLATINA)
 - Alternativně také sledování bez CHT v případě negativní angioinvaze
- **Klinická stádia II, III**
 - St II (postižení spádových uzlin v retroperitoneu), st III (vzdálené metastázy)
 - Chirurgie + adj CHT (režim BEP)
 - Pokud zůstanou rezidua – chirurgicky odstranit
 - Relaps onemocnění, inoperabilní recidiva -> pouze záchovná “salvage” CHT
 - Režim VeIP (VINBLASTIN, IFOSFAMID, CISPLATINA)
 - Nebo TIP (PAKLITAXEL, IFOSFAMID, CIAPLATINA)
 - Pokud nedojde k vyléčení
 - Paliativní CHT (TAXANY, GEMCITABIN, OXALIPLATINA)

Prognóza, dispenzarizace

- 5leté přežití je výborné! I u st III (60 %), zbylá 2 nad 90 %
- Dispenzarizace u onkologů (UZ varlete, CT plic, pánve, břicha, odběry nádorových markerů)
- Nejvyšší riziko relapsu během prvních 2 let (častější kontroly)

9A Biologické účinky ionizujícího záření

(biologický efekt ve tkáních, rozdíly radiosenzitivity normálních a nádorových tkání, radiosenzitivní a radiorezistentní typy nádorů)

Biologický účinek záření

- Nejcitlivější je DNA, záření může zasáhnout, kteroukoliv strukturu buňky
- Fyzikální stádium: ionizace a excitace atomů
- Fyzikálně-chemické stádium: vznik volných kyslíkových radikálů (hydroxylový, superoxidový)
- Chemické stádium: poškození biomolekul volnými radikály (poškození bazí, cukrů, fosfátů + zlomy vláken DNA)
- Biologické stádium: biologická odpověď na poškození DNA -> aktivování signálních řetězců
 - Změny BC
 - Kontrolován v n kontrolních bodech -> nejdůležitější přechod G1/S fáze a G2/M fáze
 - Protein p53 – strážce genomu -> zahajuje reparaci DNA; pRB
 - Destrukce DNA v přechodu G1/S vede k buněčné smrti vlivem p53
 - Nejcitlivější fázi cyklu na záření je G1 a M fáze, radiorezistentní jsou bb v S a G2 fázi
- Rychle proliferující bb -> KD, epitel, gonády -> radiační poškození se objeví dříve než u neproliferujících bb (nervové bb)

Radiosenzitivní nádory

- Hematologické malignity, seminom, meduloblastom, Ewingův sarkom
- Rychle se dělící, málo diferencované

Radiorezistentní

- Sarkomy, maligní melanom, meningeom
- Nedělící se bb a dobře diferencované

Patersonův graf

- Znázorňuje počet zničených nádorových a zdravých bb v závislosti na dávce záření
- Mezi reakcí zdravé a nádorové tkáně jsou rozdíly
- Posun křivky t doleva (nádor se stane radiosenzitivnější)
 - Kyslíkový efekt, radiosenzibilizující cytostatika
 - Elektronafilní látky (METRONIDAZOL, IMIDAZOL)
 - Modifikace frakcionačních schémat
 - Hypertermie
- Posun křivky doprava -> radiorezistentnější

Důsledek frakcionace na zdravou a nádorovou tkáň = pravidlo 5 R

- **Reparace**
 - Opravy poškození způsobené ionizujícím zářením
 - Vychází z předpokladu, že zdravá tkáň má vyšší schopnost reparace
 - 2 typy bb
 - Kmenové bb (nejvíce zasaženy RT)
 - Dceřinné (Efektorové bb) -> asymetrickým dělením kmenových bb (1 kmen b + 1 dceřinná)
 - Pokles kmenových bb vyvolává akcelerovanou repopulaci kmenových bb v důsledku toho se sníží počet efektorových bb (nejčastěji 3 týden -> zhoršení potíží)

- **Regenerace**
 - Dochází k postupné obnově efektorových bb (i u nádorové tkáně) -> ústup obtíží po 5 T
 - Přerušeni RT v této fázi vede ke zrušení léčebných výsledků
- **Redistribuce**
 - Vychází z předpokladu, že je zničena pouze určitá část bb v dané fázi cyklu -> bb v radiosenzitivních fázích
 - Postupně během frakcionačního schématu se bb dostanou do stejné fáze cyklu (synchronizace), čehož může dobře nastavené frakcionační schéma využít
- **Reoxygenace**
 - RT vede ke zmenšení nádorové masy a obnovení krevního zásobení, což vede ke zvýšení radiosenzitivity tkání
- **Radiosenzitivita**

9B Zhoubné nádory vaječníku

Epidemiologie:

- Hlavní příčina smrti na gynekologickou malignitu, incidence stoupá s věkem, poslední roky stabilní, nejvyšší výskyt v 6-7. deceniu
- Heterogenní skupina chorob

Histopatologie:

- **Epiteliální ca ovaria** – odvozeny z epitelu z povrchu ovaria
 - Nejde o epitel, pochází z mezodermu - až 90 %
 - Serózní, mucinózní, endometriální, z přechodných bb
- **Germinální ovariální ca**
 - Dysgerminom, choriokarcinom, embryonální ca, ca ze žloutkového váčku
 - Mladší ženy
- **Nádory z bb ovariálního stromatu**
 - Mladší ženy

Etiologie, RF

- Zevní:
 - vysoký počet ovulací (časné menarché, pozdní menopauza, nuliparita)
 - hormonální substituční terapie, sy polycystických ovárií, endometriosy, salpingitidy
- Geneticky:
 - mutace BRCA 1, 2 (5-10 %)
 - Nosičky mají 10-20 x vyšší riziko oproti běžné populaci

KO:

- Včasná stádia: asymptomatická, náhodně při gynekologické kontrole/břišní operaci z jiné indikace
- Pokročilá stádia: diskomfort v dutině břišní, pobolívání břicha či pánve, nadýmání, pálení žáhy, intraabdominální krvácení, nauzea, zvracení, hmatná rezistence, ascites

Dg, staging:

- Gynekologické vyšetření + hematologické a biochemické vyšetření
- Staging: RTG plic, UZ dutiny břišní, CT, MRI, PET/CT, koloskopie
- Nádorový marker: CA 125 (jeho dynamika)

Léčba: základ chirurgie

- Časná stádia:
 - Základ chirurgie + adjuvantní CHT
 - **Chirurgický zákrok:**
 - odsátí ascitu, hysterektomie s bilaterální adnexektomií, omentektomií, apendektomií, laváž peritoneální dutiny, biopsie peritonea, panévní a paraaortální lymfadenektomie
 - U pokročilých -cytoredukční operace (debulking)
 - Odstranění makroskopických ložisek, dosažení optimálního pooperačního rezidua
 - Stádia Ia, Ib (grade 1 až 2) stačí observace po operaci bez CHT
- Pokročilá stádia:
 - **II st - chirurgie + CHT** (adjuvantně)
 - CHT- kombinace platinových derivátů + taxany
 - **III st - chirurgie + adj CHT**, případně cílená léčba (BEVACIZUMAB)
 - CHT: u mladších pacientek s pooperačním reziduem menší než 1 cm lze podat i.v. a intraperitoneální CHT
 - **IV st: neoadjuvantní CHT + chirurgie+adjuvantní CHT**
 - Selže-li - symptomatické terapie ev. s RT (viz dále)

Léčba recidiv:

- **“platina refrakterní” onemocnění:**
 - Progrese onemocnění v době podávání CHT
 - Další terapie neúčinná -> symptomatická terapie
- **“platina rezistentní” onemocnění:**
 - Relaps do 6 M od ukončení CHT
 - Alternativa: TOPOTECAN, DOXORUBICIN, GEMCITABIN, PAKLITAXEL
- **“platina senzitivní” onemocnění**
 - Relaps po 6 M od kompletní remise, znova platinové deriváty v monoterapii

RT: pouze paliativní metoda s analgetickým účinkem nebo hemostyptickým

Hormonoterapie: při vyčerpání CHT a pouze u některých typů

Prognóza:

- Zavisí na řadě faktorů (stadium onemocnění, histologie, grade, věk, celkový stav, radikalita primární operace, velikost rezidua)
- St I – 5leté přežití 70-80 %, st II (60 %), st III (23 %), st IV (10 %)

Dispenzarizace,

- Kontroly první 2 roky po 3 M
- Ve 3 -5. roce po 6 M, od 6. roku 1x ročně
- Gynekologické vyšetření, CA 125, ev RTG plic, UZ břicha

10A NÚ radioterapie

(akutní (celková reakce, místní) pozdní změny, možnosti prevence, léčby a ošetření nežádoucích účinků RT, zařazení RT v léčebné strategii, konkomitantní RT)

NÚ a jejich rozsah je dán těmito faktory:

- Dávka, objem ozářené tkáně, technika RT, druh záření a jeho energie, individualita pacienta, aplikace radiopotenciačních látek (cytostatika)

Systémové = celkové radiační NÚ:

- Po ozařování větších objemů
- **Symptomy:** únava, anorexie, nauzea, zvracení, psychické změny -> tzv. **postradiační sy**
 - Nejzávažnější je hematologická toxicita (leukopenie, trombopenie, anémie)

Lokální změny:

- Lokalizované v ozařované oblasti
- **Akutní = časné radiační reakce**
 - Reverzibilní
 - Vznikají během ozařování až do 3 M po léčbě, výraznější při konkomitantní CHT/RT
 - Rychle proliferující tkáň -> kožní epitel, sliznice, hematopoetický systém
 - Typické patologie: radiodermatitida, alopecie, mukositida, kolitida, pneumonitida
- **Pozdní radiační reakce:**
 - Po skončení RT do několika T max M
 - Irreverzibilní
 - Ve tkáních s nízkým obratem bb -> pojivová tkáň, plíce, srdce, ledviny, CNS, játra, svaly
 - Atrofie, nekrózy, fibrózy...
- **Velmi pozdní změny:**
 - Po několika letech od ukončení RT
 - Zvýš riziko **sekundárních malignit** – somatické mutace (př. Ca prsu po ozáření Hodg lymfomu v dětství)
 - 2 vrcholy výskytu
 - Kolem 3 R po ozáření -> hematologické malignity
 - Po 10 letech -> solidní nádory
 - Podmíněné stochastickými účinky záření

Hodnocení prahových dávek pro akutní a pozdní změny

- **Minimální toleranční dávka**
 - Během 5 let nezpůsobí více než 5 % závažných komplikací
- **Maximální toleranční dávka**
 - 50 % pacientů způsobí závažné poškození během 5 let

Klinický obraz postradiačních změn:

- **Kůže:**
 - **Akutní změny:** radiodermatitida
 - I. st erytém
 - II st suchá deskvamace, později vlhká
 - III st nekróza, radiační vřed
 - **Chronické změny:** atrofie, změna pigmentace kůže, fibróza, epilace, alopecie, teleangiektázie
- **Sliznice ORL oblasti:**
 - **Akutní změny:** mukositida
 - I st erytém, edém
 - II st fibrinové povlaky
 - III st vřed
 - Xerostomie = poškození slinných žláz
 - **Chronické změny:** atrofie, fibrosa, polykací obtíže
- **Plíce:**
 - **Akutní změny:** akutní radiační pneumonitida (ATB + KS)
 - **Chronické změny:** plicní fibróza
- **GIT:** -> nejcitlivější je tenké střevo

- Akutní změny: edém sliznice, poruchy resorpce, zv peristaltiky, průjmy, tenezmy
- Chronické změny: píštěle, stenosis, vředy
- **Uropoetický systém:**
 - Akutní změny: ak cystitida s dysurií, ak nefritidy jsou vzácné
 - Chronické změny: chronické nefritidy a fibrotizace močového měchýře, poruchy vyprazdňování
- **CNS:**
 - Akutní: edém mozku, leukoencefalopatie
 - Chronické: poruchy fce hypofýzy, neuropatie, dočasná myelopatie (Lhermitův sy)
- **Oko:** poškození n II při dávce 55 Gy, vyšší riziko katarakty už po malých dávkách
- **Srdce:** vyšší riziko ICHS
- **Štítná žláza:** pokles fce -> hypothyreodismus

Léčba

- Symptomatická s ohledem na postiženého
- Prevence: pečlivé plánování RT, vhodná technika provedení, dodržování preventivních režimů ze strany pacienta

Konkomitantní chemoradioterapie

- RT a CHT jsou podávány současně
- Základem je RT -> využívá radiopotenciační efekt současně podávaných cytostatik (cisplatina, taxany...)
- Zvyšují se NÚ, ovlivňuje případnou diseminaci nádoru
- Př. u spinocelulárních ca anu, malignity hlavy a krku, ca děložního hrdla, plic, jícnu, pankreatu, glioblastomu

10B ZN dělohy (tělo,čípek)

CA DĚLOŽNÍHO ČÍPKU

Epidemiologie:

- 2. největší incidence u žen, incidence narůstá, mortalita stagnuje respektive klesá

Etiologie, histologie, RF:

- Nejrizikovější faktor – infekce HPV, pohlavním stykem
- **HPV**
 - Low risk HPV infekce (typ 6,11) -> tvorba kondylomat
 - High risk HPV infekce (typ 16,18) -> onkogenní typy – integrace do genomu – zahájí maligní transformaci (prekanceróza – karcinom)
- **Další RF**
 - Promiskuita, multiparita, kouření, HA, poruchy imunitního systému
- **Prekancerózy** = cervikální intraepitelové léze =CIN (I-III)
 - Low grade = CIN 1- žena si dokáže s tímto většinou poradit (její imunitní systém)
 - High grade = CIN II-III - vysoké riziko malignizace – invazivní ca
- **Histologie**
 - Spinocelulární ca (80 %), adenokarcinom (15-20 %), clear cell, malobuněčný ca, neuroendokrinní ca, sarkomy (pouze 1-2 %)

Screening, prevence:

- **Screening:** zachycení prekanceróz, cytologické vyšetření při pravidelné gynekologické prohlídce
- **Prevence:** očkování od 13 let – SILGARD (16, 18, 6, 11), CERVARIX (16,18)
 - Nejlépe před zahájením sexuálního života

KO:

- **Časná stádia** - asymtomatická, krvácení po sexu, krvácení mimo menstruační krvácení, bolesti v podbřišku, výtok
- **Pokročilé onemocnění:** ascites, rektorhagie, hematurie, fluidothorax

Diagnostika, staging:

- Gynekologické vyšetření + prebiptické metody (onkologický stěr, kolposkopie)
- Podezřelé léze - biopsie = minibiopsie, cílená excize, kyretáž, konizace
- Staging – komplexní gynekologické vyšetření, UZ pánve a dutiny břišní, MRI pánve, RTG hrudníku
- V případě upřesnění: uretrocytoskopie, kolonoskopie, vylučovací urografie, CT ev PET/CT...
- Stanovení markerů: (dynamika procesu)
 - Spinocelulární ca = SCC (squamos cell carcinoma antigen)
 - Adenokarcinom = CA-125, CEA

Léčba:

- Klasifikační systém FIGO – 2 skupiny:
 - časná stádia - IA-IIA a pokročilá stádia IIB – IVB
- **Časná stádia (IA – IIA): operace** (laparotomie, laparoskopie, robot) - hlavní léčebná metoda
 - Invaze do 3 mm - stačí konizace děložního čípku
 - Ostatní stádia - radikální hysterektomie s pánevní lymfadenektomií
 - Fertilitu zachovávající výkon = radikální trachelektomie (odstranění děložního hrdla, kraniální části pochvy, parametria)
 - Není-li možná operace - kurativní RT
- **Pozdní stádia (IIB) RT je jedinou kurativní metodou**
 - Samostatně nebo konkomitantní s CHT (CISPLATINA - radiosenzitizér)
 - Využívá se kombinace zevní RT s brachyradioterapií
- **Diseminované stádium, rekurentní onemocnění -> základ je CHT**
 - CISPLATINA (nejúčinnější je monoterapie, PAKLITAXEL, TOPOTECAN, IFOSFAMID)
 - Případně + cílenou léčbou- BEVACIZUMAB (anti VEGF)

Prognóza, dispenzarizace:

- 5-leté přežití- st I (90 %), st II (65-80%), st III (35-45 %), st IV (5 %)
- Dispenzarizace: první 2 roky co 3 M, 3.-5. rok co 6 M, pk 1x ročně
 - Gynekologické vyšetření, odběry KO, biochemie, nádorové markery

NÁDORY TĚLA DĚLOŽNÍHO

Epidemiologie:

- Nejčastější nádory ženských reprodukčních orgánů (přes 40 %), incidence narůstá po 50. věku

Histologie:

- Epitelové: endometroidní, mucinózní adenokarcinom, clear cell, serózní
- Mezenchymální: endometriální stromální sarkom, leiomyosarkom

- Smíšené: karcinosarkom
- Lymfoidní:
- Nejčastější jsou nádory endometria ze žlázových bb endometria

RF:

- souvisí s nadbytkem estrogenů (relativní/absolutní)
 - Časný nástup menses, pozdní menopauza, nuliparita, obezita, sy polycystických ovarii, hyperplazie endometria (prekanceróza), HA (s vyšší složkou estrogenu)
- Geneticky: vyšší riziko u Lynch sy (AD)

KO:

- Abnormální postmenopauzáln krvácení – od špinění - silné
- bolest v podbřišku, hněsivý/krvavý výtok

Dg, staging:

- Gynekologické vyšetření + histologie
 - Hysteroskopie, separovaná abraze
- Staging – CT břicha a pánve, RTG plic + srdce, cytoskopie, rektoskopie

Léčba:

- **Časná stádia (I a II):** základ je chirurgický výkon (laparotomie) + adjuvantní RT (případně)
 - Základní výkon: extrafasciální hysterektomie s oboustrannou adnexetomií, laváž dutiny břišní s excizí dalších lézí vč lymfadenektomie (hlavně u high risk nádorů - prorůstání do myometria přes 50 %, grade 3)
 - Adjuvace RT u high risk nádorů se známkami lymfangiogeneze
 - Brachyradioterapie, nebo v kombinaci s teleradioterapií
- **Pozdní stádia (III a IV):** -CHT, RT, případně jejich kombinace
 - CHT = deriváty platiny – CISPLATINA, KARBOPLATINA, taxany- PAKLITAXEL, DOCETAXEL, antracykliny
- **Hormonální terapie:**
 - U low grade endometroidních karcinomů (grade 1, 2) s pozitivními hormonálními receptory
 - Gestageny (MEGESTROL, MEDROXYPROGESTERON), TAMOXIFEN, inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol)

Prognosa

- 5leté přežití – st I (85 %), st II (70 %), st III (49 %), st IV (19 %)

Dispenzarizace:

- První 2 R po 3 M, ve 3.-5. R po 6 M, poté 1x ročně
- Kompletní gynekologické, stěr na cytologii
 - U symptomat – UZ břicha, RTG plic....

11A Chemoterapie

(postavení v léčebné strategii, možnosti kombinace s jinými modalitami, rozdělení a účinek cytostatik, mechanismus vzniku chemorezistence)

Chemoterapie

- Systémová, neselektivní léčba -> cílem onkologické léčby je dosažení dlouhodobé kompletní remise (pokud nelze – prodloužení života, zlepšení kvality)

- Cytostatika –látky s toxickým účinkem, cílem je poškodit nádorovou DNA a zlikvidovat nádorovou buňku, účinek je postupný, neselektivní, působí hlavně na bb ve fázi dělení

Dělení cytostatik:

- **Alkylační cytostatika:**

- Účinek - alkylace DNA -> defekty DNA -> brání replikaci
- Deriváty dusíkatého yperitu:
 - MELFALAN: myelom
 - IFOSFAMID – sarkomy, testikulární nádory
 - CYKLOFOSFAMID – ca prsu, hematologické malignity
- Deriváty nitrozourey:
 - KARMUSTIN, LOMUSTIN: mozkové nádory, lymfomy
 - STREPTOZOTOCIN: inzulinom
- Platinové deriváty:
 - CISPLATINA: ZN plic, testikulární, spinocelulární ZN hlavy a krku, ZN gynekologické
 - KARBOPLATINA: ca ovaria, hlavy, krku, prsu
 - OXALIPLATINA: kolorektální ca
- Karboxamidy:
 - DAKARBAZIN: sarkomy, maligní melanom, HL
 - TEMOZOLOMID: gliomy, glioblastoma multiforme; p.o

- **Interkalační cytostatika:**

- Účinek - (protinádorová antibiotika) zasunou se mezi závitů šroubovice DNA a zamezují jejímu zdvojení enzymem DNA polymerázou, působí inhibici replikace a transkripce
- Antracyklinová ATB:
 - DOXORUBICIN: ca prsu, sarkomy, hematologické malignity
 - DAUNORUBICIN: akutní leukémie
 - EPIRUBICIN: ca prsu
- Deriváty antrachinonu:
 - MITOXANTRON: leukémie, lymfomy, ca prostaty
- Polypeptidová ATB:
 - BLEOMYCIN: testikulární nádory, Hodg lymfom, Non-Hodg lymfom
- MITOMYCIN C – GIT nádory, nemalobuněčný ca plic, u ca močového měchýře - intravezikálně

- **Antimetabolity:**

- Účinek: inhibují klíčové enzymy nutné pro syntézu nukleových kyselin ve fázi S buněčného cyklu,
 - Jako falešné substráty N-bází n DNA
 - Antimetabolity kys listové
- Antifolika:
 - METOTREXÁT: osteogenní sarkom, trofoblastický ca, imunosupresivum
 - PEMETREXED: mezoteliom pleury, bronchogenní ca
- Purinová analoga
 - 6-MERKAPTOPURIN, TIOGUANIN: ALL, maligní lymfoproliferativní nemoci
 - (analoga guaninu)
 - FLUDARABIN: B-CLL, AML
 - KLADRIBIN: vlasatobuněčná leukémie, histiocytóza X
 - (analoga adeninu)
- Pyrimidová analoga:
 - CYTARABIN: akutní leukémie
 - GEMCITABIN: ca pankreatu, bronchogenní ca, ca prsu, ca močového měchýře
 - Analoga cytosinu

- 5FU: nádory GIT, ca prsu
- KAPECITABIN: nádory GIT, ca prsu
 - Analoga uracilu
- **Vinka alkaloidy:**
 - Účinek- mitotické jedy, inhibující tvorbu buněčných mikrotubulů vazbou na bílkovinu tubulin a znemožňují funkci mitotického vřeténka
 - Inhibitory polymerizace mikrotubulů:
 - VINKRISTIN: hemato malignity
 - VINBLASTIN: lymfomy, testikulární nádory
 - VINORELBIN: ca prsu, plic, ovaria
 - VINFLUNIN: ca močového měchýře
 - Inhibitory depolymerace mikrotubulů:
 - PAKLITAXEL: ca prsu, vaječníku, žaludku, plic, pankreatu
 - DOCETAXEL: ca prsu, žaludku, plic, prostaty
 - CABAZITAXEL: ca prostaty
 - IXABEPILON: ca prsu
- **Inhibitory topoizomerázy:**
 - Účinek: ovlivňují syntézu a reparaci NK
 - Inhibitory topoizomerázy I
 - IRINOTEKAN: kolorektální ca, ca žaludku
 - TOPOTECAN: ca vaječníků, relaps malob ca plic
 - Inhibitory topoizomerázy II
 - ETOPOSID: testikulární nádory, malobuněčný ca plic, Hodg lymfom, Non Hodg lymfom, AML

Farmakodynamika:

- Cytostatika působí především na bb ve fázi S a mitózy (zdvojení genetické informace a dělení), přičemž nádorová populace má také populaci G0 bb = neproliferují a jsou proto rezistentní k cytostatikům
- Základní princip léčby je proto opakované podávání cytostatik ve stanovených intervalech
- CHT působí na všechny se dělící bb (i na normální tkáň!) -> projevy NÚ

Dávkování cytostatik:

- Individuální, stanovení dle povrchu těla z výšky a váhy člověka
- Úprava dávkování individuálně podle fce jater a ledvin
- Podání plánované dávky za dodržení plánovaných léčebných cyklů (n je nutná redukce dávky)
- V průběhu léčby je doplňováno podpůrnou terapií -> minimalizace toxicity cytostatik
 - LEUKOVORIN + MTX; MESNA+CYKLOFOSFAMID

Aplikace cytostatik:

- Nejběžnější: i.v., p.o.
- Regionální: intraarteriálně, intrakavitálně, intravezikálně, intraperitoneálně (HIPEC), intratekálně (lumbální punkce, Ommaya rezervoár), intrapleurálně

Výběr cytostatika:

- Dle typu nádoru, rozsahu onemocnění, celkového stavu pacienta
- Řídí se dle guidelines a režimů léčby vydávané v “Modré knize” onkologickou společností

Rezistence na cytostatika:

- Primární: nádorová buňka je necitlivá k určitému typu cytostatika
- Sekundární:
 - Získaná v průběhu léčby
 - Změna FK:
 - Snížená resorpce nebo zvýšené vylučování, zrychlený katabolismus v ZN
 - změna buněčné populace: větší část bb je v G0,
 - mnohočetná léková rezistence pomocí transportních proteinů ABC (P glykoprotein)
 - Nejvíce chemorezistentní - maligní melanom, Grawitzův tu

11B Karcinom prsu

Epidemiologie:

- Nejčastější malignita u žen, incidence stoupá, mortalita stagnuje - poslední roky i klesá
- Typický věk 50-75 let, tu s nejvyšší prevalencí

Etiologie:

- Genetické (5-10 %):
 - Mutace v genech BRCA 1, 2 (vyšší riziko vzniku až na 84 %)
 - Dále také u pacientek s +RA bez průkazu genetické souvislosti
- Vnější:
 - Předchozí léčba ionizujícím zářením (terapie Hodgki lymfomu), časný nástup menarché, pozdní nástup menopauzy (50 a více), vyšší příjem alkoholu, nedostatek pohybu, kombinována HA (estrogeny + gestageny)

KO:

- Změna velikosti/tvaru prsu, retrakce bradavky nebo kůže, edém kůže, asymetrie bradavek, ulcerace a ekzém bradavky (Pagetova ch), výtok z bradavky, bolestivost, hmatná rezistence
- Lymfedém HK při postižení axilárních uzlin

Dg, screening:

- Screening: od 45 let co 2 R, mammografie, UZ (u mladých žen)
- Zobrazovací metody:
 - u vysoce rizikových MRI
 - Vyloučení metastáz - UZ jater, RTG plic
- Odběr histologie: core cut biopsie -> získáme váleček tkáně
- Prevence: omezení RF, ženy s genetickou zátěží -> bilaterální profylaktická mastektomie, samovyšetření

Histologie, základní parametry:

- Histopatologie:
 - **Lobulární ca in situ:** z bb mammárních tubulů
 - **Duktální ca in situ:** z bb epitelu vývodů, mohou být mikrokalcifikace
 - Zvl forma -> Pagetův ca bradavky
 - **Lobulární invazivní ca:** (10-15 %) agresivnější
 - Metastázy - serozy, meningy, ovaria, retroperitoneum
 - **Duktální invazivní ca** (70-80 %)
 - Provází ho reaktivní fibróza (tvrdé jako kámen)
 - Metastázy - kosti, játra, plíce
- Stupeň diferenciacie = grading:

- Vyšetření přítomnosti estrogenového a progesteronového receptoru
- Proliferační faktor Ki67
- Vyšetření HER-2

Léčba a její možnosti:

- **Hormonální terapie:**
 - Podmínka - exprimace hormonálních receptorů – ER, PR (cca 75 % všech ca prsu)
 - Ablativní: odstranění/vyřazení z fce ovaria(produkci hh)-> chirurgicky nebo chemická kastrace(LH RH analoga)
 - Kompetitivní: kompetice o vazbu na hormonálním receptoru (TAMOXIFEN, FULVESTRANT)
 - Inhibiční:
 - blokáde aromatázy (je zejména v tukové tkáni -> účinek u postmenopauzálních žen, nejsou-li funkční ovaria)
 - Inhibitory aromatázy: ANASTROZOL, LETROZOL, EXEMESTAN
- **CHT:**
 - indikace u agresivnějších nádorů (vyšší grade, zv Ki67) s negativitou hormonálních receptorů
- **Cílená léčba:**
 - podmínka -> amplifikace HER 2 genu (bývají agresivní, horší prognóza cca 15 % všech)
 - TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, LAPATINIB
- **Chirurgická léčba:**
 - Pouze nejsou-li vzdálené metastázy, kompletní odstranění nádoru
 - Prs zachovávající výkony:
 - Kvadrantektomie - kvadrant prsu s nádorem
 - Lupektomie-tumorektomie, extirpace nádoru + lem tkáně
 - Vyšetření sentinelové uzliny zářičem
 - Radikální mastektomie + rekonstrukce (autologní, aloplastická)

Léčba dle klinických stádií

- **Ca in situ – stadium 0**
 - Náhodný nález při screeningu, nemá infiltrativní růst ani nemetastazuje
 - Invazivní duktální ca in situ – častější, extirpace
 - Invazivní lobulární ca in situ - stačí sledovat??
- **Klinická st I, IIA, IIB**
 - Základ - prs zachovávající operace + adjuvantní RT
 - Schémata:
 - **NO**- peroperační vyšetření sentinelové uzliny
 - **N1** - disekce axily s histologickým vyšetřením uzlin (min 10 uzlin)
 - **Neoadjuvantní CHT**- indikace pro velké tu – zmenšení -> vyhnout se ablaci prsu
 - **Adjuvantní CHT**- indikace u agresivních tumorů se zvýšeným ki67 a s negativitou hormonálních receptorů
 - Kombinace
 - **FAC** (5FU + DOXORUBICIN + CYKLOFOSFAMID)
 - **FEC** (5FU+EPIRUBICIN+CYKLOFOSFAMID)
 - **AC** (DOXORUBICIN + CYKLOFOSFAMID)
 - **CMF** (CYKLOFOSFAMID + MTX + 5FU)
 - **AC-T** (DOXORUBICIN +CYKLOFOSFAMID+ PAKLITAXEL)
 - **FEC** (DOCETAXEL)
 - **TAC** (DOCETAXEL+DOXORUBICIN+CYKLOFOSFAMID)
- **Klinická stadia IIIA a IIIB**
 - Vždy indikovaná adjuvantní systémová léčba
 - CHT: zlatý standard, schémata: **FAC, FEC, AC, AC-T, TAL**

- + HER 2 – TRASTUZUMAB
- U tripple negativního ca jediná léčebná modalita po chirurgii
- Hormonální léčba
 - U pacientek s + hormonálními receptory
- neoadj CHT s ad CHT: v některých případech
- Operace nebo kurativní RT: při nemožnosti použít systémovou T
- **Klinické stádium IV (metastatický ca prsu)**
 - Inoperabilní, inkurabilní, prodloužení přežití a kvality života
 - + estrogenové receptory: 1. Hormonální terapie, 2. CHT
 - - estrogenové receptory: pouze CHT (ANTRACYKLIN, TAXANY, GEMCITABIN, VINORELBIN)
 - + HER 2: CHT + TRASTUZUMAB
 - Systémová paliativní léčba: analgézi, léky ovlivňující metabolismus kostí (při metastázách do skeletu)

Dispenzarizace

- Mammografie 1x ročně, ynekologické vyšetření 1x ročně u hormonální terapie TAMOXIFENEM (vyšší riziko ca endometria), klinická vyšetření co 4-6 M

12A Nežádoucí účinky CHT

(akutní, chronické, celkové, místní, možnosti prevence a terapie nů CHT, akutní stavy vzniklé s podáváním cytostatik (tumor lysis sy, febrilní neutropenie, ileosní stav) extravazace

Hodnocení NÚ:

- V onkologii se hodnotí podle stupňů toxicity (Grade 1 = nejnižší stupeň toxicity; Grade 4 největší)
- Hodnotící kritéria - **neutropenie, trombocytopenie, anémie, zvracení, průjem**

Hematologická toxicita (myelotoxicita)

- Nů většiny cytostatik, také některých léků cílené léčby (SUNITINIB, IMATINIB)
- Silná závislost na dávce cytostatika, prevence: redukce dávek, podání růstových faktorů (např. G-CSF - růstový faktor pro neutrofilů)
- Pokles počtu neutrofilů nastává s odstupem 7-10 dnů
- **Febrilní neutropenie:**
 - Život ohrožující stav, vysoké riziko infekce
 - Jednorázový vzestup teploty nad 38,3 °C
 - Neutropenie s počtem neutrofilů méně než 0,5 x 10⁹ /l
 - Terapie:
 - Bezokladná hospitalizace
 - ATB terapie ihned: CEFEPIM/PIPERACILIN/MEROPENEM + aminoglykosid
 - V případě průkazu mykotické infekce – AMFOTERICIN, VORIKONAZOL
 - Dostatečná hydratace, monitorace TK, TF, diurézy, zvýš hygienický režim
 - Profylaxe: pomocí rekombinantních RF – FILGRASTIM (G-CSF)
- **Trombocytopenie:**
 - Riziko krvácení do GIT, CNS, z nádoru/metastázy, do močového traktu
 - Terapie:
 - zástava zdroje krvácení
 - Substituce trombocytů, v případě neobnovení fyz. stavu nutné opakovat co 5-10 dní
 - I: hluboká trombocytopenie u asymptomatického, prevence před chirurgickým výkonem

- **Anémie:**
 - Velmi často, také z důvodu krvácení z nádoru
 - Terapie:
 - Zjistit příčinu anémie a řešit ji /zástava krvácení)
 - Substituce Fe, kys. Listová, vit B12 - při jejich deficitu a zjištěné příčiny
 - Transfúze erymasy (1 TU = zvýší Hb o 10 g/l)
 - Ve zvláštních případech EPO

Gastrointestinální toxicita:

- **Nauzea a zvracení**
 - Odlišit nechutenství a nauzeu!
 - Nauzea: nucení na zvracení -> kauzálně lze řešit antiemetiky
 - Zvracení: bez předchozí nauzey (může to být důsledek mozkových metastáz při nitrolební hypertenzi)
 - CHT indukované zvracení – vysoce emetogenné cytostatika (CISPLATINA, CYKLOFOSFAMID, DAKARBAZIN)
 - AKUTNÍ: do 24 h od zahájení CHT (zv aktivita serotoninových receptorů)
 - OPOŽDĚNÉ: za 24-120 h od zahájení CHT (patfyz není známá)
 - PRŮLOMOVÉ: zvracení i přes optimální antiemetickou premedikaci
 - REFRAKTERNÍ: přetrvává i přes opakované podávání antiemetik
 - Terapie: Adekvátní farmakoterapie před nastoupením nauzey
 - SETRONY, kortikosteroidy- DEXAMETAZON, D2-inhibitory (METOCLOPRAMID), NK1 inhibitory (APREPITANT)
- **Toxická enterokolitida**
 - Průjmy např. po KAPECITABINU, SUNITINIBU
 - terapie: dietní opatření, rehydratace, iontová substituce, parenterální výživa
 - Podezření na infekci ATB
- **Mukozitida**
 - Nejčastěji v dutině ústní, krku -> afekce (afity)
 - Typicky po 5FU i cílené léčbě (EVEROLIMUS)
 - Terapie: zvýšená hygiena dutiny ústní, orální antiseptika, analgetika, rehydratace
 - Potvrzení infekce -> ATB, antimykotika

Nefrotoxicita:

- Vybraná cytostatika:
 - **CISPATINA** - snižuje GF až úplné renální selhání,
 - Prevence - masivní hydratace před a po CHT s forsírovanou diurézou manitolem
 - **MTX** – riziko precipitace MTX při nižším pH v tubulech
 - Prevence: kontinuální alkalizace moči BIKARBONÁTY s masivní hydratací
- Pod obrazem akutního renálního selhání probíhá také **tumor lysis sy** (viz ot 17A)

Urotoxicita:

- CYKLOFOSFAMID, IFOSFAMID -> při jejich detoxifikaci vzniká akrolein -> toxický pro výstelku močových cest
 - Riziko rozvoje hemoragické cystitidy
 - Prevence: hydratace, podání MESNY

Kardiotoxicita:

- Kardiomyopatie typicky po podání ANTRACYKLINŮ (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin)
 - Velký časový odstup 10-20 let po ukončení léčby
- Vysoké riziko CHSS -> nejvíc ženy po ca prsu -> kombinace tří faktorů

- CHT antracykliny
- Při + HER 2 – TRASTUZUMAB (irrevr poškození cév)
- Adj RT (irrev pošk cév)

Neurotoxicita:

- Centrální: velmi vzácná
- Periferní: obraz periferní senzorické neuropatie (parestézie, hypestézie)
 - CHT: PAKLITAXEL, OXALIPLATINA, VINKRISTIN

Pneumotoxicita:

- Vzácné, nejčastěji u BLEOMYCINU (hodg lymfom, germinální nádory)
- Zvýšené riziko intersticiální pneumonitidy a plicní fibrózy

Hepatotoxicita:

- Méně často, př. DAKARBAZIN, IRINOTEKAN, MTX

Kožní cytotoxicita:

- ALOPECIE – velmi časté
- Hand and foot sy -suchá zarudlá kůže s hyperkeratézou, deskvamace, puchýře, krvácení
 - CHT: KAPECITABIN, 5FU
- Akneiformní exantém: cílená léčba proti EGFR – CETUXIMAB, PANITUMUMAB

PARAVENÓZNÍ ÚNIK CHT:

- Rozsáhlé nekrózy kůže a hlubších vrstev
- DOXORUBICIN, MITOMYCIN, VINKRISTIN, VINBLASTIN
- Podání cytostatik – přes implantabilní intravenózní port, PICC

Anafylaktická reakce:

- Hlavně u monoklonálních protilátek (CETUXIMAB) ale i platinové deriváty
- KO: kašel, dušnost, tachykardie, hypotenze, nevolnost, křeče břicha, rozostřené vidění, urtika, angioedém obličeje, víček, svědění, bronchospasmus
- T: antihistaminika (Bisulepin) hydrocortison, adrenalin

12B Epitelové ZN kůže

Epidemiologie:

- Nemelanomové nádory, heterogenní skupina
- incidence stále roste, mortalita stagnující a nízká, vůbec nejčastější nádory

RF:

- UV záření, ionizující záření, chemické kancerogeny, chronická imunosuprese, genetika (xeroderma pigmentosum)
- Spinaliomy – chronické jizvy (vředy, píštěle) + HPV infekce (nádory v anogenitální oblasti)

Prevence:

- Samovyšetřování, ochran před UV, praktik

KO:

- **Bazaliomy:** růst ve formě uzlíků, později ulcerují (ulcus rodens)
- **Spinaliomy:** tuhé hrbolaté ložisko -> exofyt nebo ulcerace
 - Vyšší maligní potenciál - lymfogenní či hematogenní diseminace (plíce)

Dg, staging:

- Radikální excize + histologie
- Riziko diseminace spinaliomů -> UZ vyšetření spádových uzlin
- Pokročilé – UZ jater, RTG plic, CT

Léčba:

- **Bazaliom:**
 - Chirurgie – radikální excize, alternativně kryoterapie dusíkem nebo kurativní RT
 - Pokročilé nebo metastázy - chirurgie + RT po vyčerpání cílená léčba (VISMODEGIB)
- **Spinaliom:**
 - Diseminace - paliativní systémová CHT (CISPLATINA, 5FU, PAKLITAXEL, IFOFOSFAMID)

Prognóza, dispenzarizace

- Časná stádia: excizi – vyléčeno kolem 90 % pacientů, postižení uzlin 5leté přežití 70 %
- Diseminace – 5leté přežití max 10 %
- Bazaliom -> ohrožuje lokálně destruktivním růstem
- Dispenzarizace onkologem, dermatologem

13A Hormonální léčba

(předpoklad senzitivity, nádory vhodné pro hormonální terapii, ablační metoda, kompetitivní inhibice - agonisté, antagonisté, inhibice enzymů, nu, pozdní důsledky)

Hormonální léčba:

- V léčbě ca prsu nebo prostaty
- Některé nádory – přítomnost hormonálních receptorů (v jádře, cytoplazmě)
- Cíl: snížení produkce hh nebo potlačení jeho účinku na nádorovou tkáň
 - Estrogeny – u ca prsu, endometria
 - Androgeny – vliv na prostatický epitel

Dělení:

- **Ablativní:**
 - Odstranění/zablokování funkce ovárií/varlat -> chirurgie, RT, farmakologicky
 - Analoga LH-RH: BUSERELIN, GOSERELIN, LEUPROLIN
 - Antagonisté LH-RH: CETRORELIX, ABARELIX
 - Podání:
 - stimulace vede ke zvýšené tvorbě LH a FSH -> down regulace receptorů - pokles estrogenů u žen a testosteronu u mužů
 - Ze začátku společně s antagonisty (z počátku paradoxní zvýšení estrogenů a testosteronu)
- **Kompetitivní:**
 - Kompetitivní inhibitory hormonálních receptorů

- **Antiestrogeny:**
 - Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)
 - Duální aktivita – estrogenní i antiestrogenní aktivita
 - TAMOXIFEN, RALOFIFEN, TOREMIFEN
 - Indikace: ca prsu u pre i postmenopauzálních žen
 - Nevýhody: vyšší riziko hyperplázie endometria až ca endometria
 - Antagonisté
 - FULVESTRANT – čistý antiestrogen
 - Indikace: ca prsu při selhání tamoxifenu
- **Antiandrogeny:**
 - CYPROTERON, FLUTAMID, NILUTAMID, BIKALUTAMID
 - Indikace: ca prostaty, totální androgenní blokáda u chemické kastrace v kombinaci s LHRH analogy
- **Inhibiční:**
 - Blokáda syntézy hormonů
 - Inhibitory aromatáz:
 - Inhibují krok syntézy estrogenů z androgenů
 - U postmenopauzálních žen - zdroj androgenů -> nadledviny, aromatáza přítomna v periferních tkáních (játra, tuková tkáň, svaly, nádorová tkáň)
 - LETROZOL, ANASTROZOL
 - Indikace: ca prsu u postmenopauzálních žen
 - Inhibitory syntézy androgenů
 - KETOKONAZOL, ABIRATERON ACETÁT
 - Karcinom prostaty
- **Aditivní:**
 - Podání gestagenů (zpětnovazebně potlačují syntézu steroidů a inhibují produkci růstových faktorů -> antiproliferační účinek)
 - MEGESTROL

Další látky:

- Glukokortikoidy: u lymfoproliferativních ZN (PREDNIZON, DEXAMETAZON)
- Somatostatin a jeho analoga: OKREOTID, LANREOTID, PASIREOTID
 - Tlumivý účinek na některé RF
 - Indikace: dobře diferencované neuroendokrinní nádory

Nežádoucí účinky:

- Časné:
 - Ztráta libida, sexuálního zájmu, amenorea, erektilní dysfunkce, únava, návaly horky, emoční labilita, deprese, pokles svalového tonu, pokles psychické aktivity
- Pozdní:
 - Při použití SERM -> zvýšené estrogeny -> TEN, vyšší riziko ca endometria, u mužů gynekomastie

13B Maligní melanom

Epidemiologie, etiologie:

- Z melanocytů (neuroektodermový tu) nejčastěji na kůži, n sliznice, oko
- incidence narůstá, mortalita pak stagnuje
- Cca 2800 pacientů dg ročně, nejvyšší výskyt Austrálie

RF:

- Genetické: mutace genů pro cyklindependentní kinasy (CDK4), BRCA 2, p16, BRAF
- Zevní: UV záření
 - Rizikovní: kožní fototyp I a II, četné pigmentové névy > 50, dysplastické névy > 5

Prevence:

- Samovyšetření, ochrana před UV zářením, rizikovní – 1x ročně dermatolog

KO, charakteristické typy:

- Vznik deno nebo z existujícího névu
- Změna névu: kritéria ABCDE
 - A- asymetrie, B- “border irregularity”, C- “color variabilní”, D- “diameter” nad 6 mm, E – evolution (změna v čase)
 - Krvácení, svědění při ulceraci
- Typy:
 - **Povrchově se šířící** (70 %) - zprvu ca in situ, nemá tendence metastazovat
 - **Nodulární melanom** (15-20 %) rychle roste, invaduje, typická papula i bez pigmentu!
 - **Lentigo maligna melanom:** hlavně starší nad 65 let, ca in situ, bez skluzu k metastázám, velký průměr 1-3 cm
 - **Akrolentiginózní melanom:** ca in situ, roste radiálně
- Metastázy: do regionálních uzlin, plíce, mozek, játra, kosti

Dg a staging:

- Suspektní léze - radikální excize + histologie
 - **Dle Breslowa** - tloušťka nádoru
 - **Dle Clarka** (I-IV) - hloubka invaze
 - Počet mitóz
 - Vyšetření mutací v onkogenech – BRAF, NRAS, cKIT
 - Markery – LDH, protein S100B
- Staging
 - RTG plic, UZ jater + spádových uzlin
 - Pokročilá onemocnění: CT, PET/CT, příp MRI

Základ léčby:

- Vždy se snažíme o chirurgii
- **St I** - + vyšetření sentinelové uzliny, pokud + -> disekce celé oblasti uzlin
- **St II** – chirurgie + adjuvantní imunoterapie INFα
- **St III**
 - Operabilní: viz st II
 - Inoperabilní: cílená léčba a imunoterapie (viz st IV)
- **St IV**
 - Cílená léčba:
 - Mutace onkogenu BRAF – VEMURAFENIB, DABRAFENIB - příp do kombinace s MEK-inhibitory (COBIMETINIB, TRAMETINIB)
 - Imunoterapie: protilátky blokující inhibiční receptory na T-lymfocytech
 - Anti CTLA 4 protilátka – IPILIMUMAB (odblokuje receptor CTLA 4 – aktivuje se tak imunitní systém)
 - Anti PD 1 protilátky - NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB
 - Pomalejší nástup účinku
 - Paliativní CHT:

- Při vyčerpání jiných možností
- DAKARBAZIN, CISPLATINA, VINBLASTIN, VINKRISTIN, PAKLITAXEL

Prognóza

- Zavisí na tloušťce nádoru
- Při diseminaci – velmi špatná - 5leté přežití max 10 % pacientů

Dispenzarizace:

- První 2 R co 3-6 M, pk 3 R co 6-12 M, poté 1x ročně- dermatolog, onkolog

14A Imunoterapie

(role imunitního systému u nádorových onemocnění, formy imunoterapie (vakcíny, cytokiny, blokátory aberantní inhibice imunitního systému)

Imunoterapie:

- stimuluje imunitní systém pacienta k destrukci nádoru a na nádorové buňky působí zprostředkovaně ovlivněním dalších buněk imunitního systému
- V léčbě (maligního melanomu a renálního karcinomu) -**interferon alfa a interleukin 2**
 - antiproliferativní, antiangiogenní a diferenciacní účinek
 - Imunitní reakce modifikují nespecificky

specifické metody imunoterapie - specifický mechanismus účinku(nů!)

- cíl: obnovit porušenou funkci protinádorové imunity a zapojit ji do léčby
 - **CTLA-4**
 - uplatňuje se v průběhu časně aktivace T lymfocytů v lymfatických tkáních
 - při blokádě dochází k nespecifické aktivitě T lymfocytů, které jsou schopné reagovat proti řadě nádorových antigenů i mutacím.
 - **PD 1**
 - Uplatňuje se v efektorové fázi T-lymfocytární aktivace
 - Blokáda vede ke snížení apoptózy + zvýš efektorové fce T-lym
- Imunoterapie:
 - Protilátky anti CTLA 4 a anti PD 1 -> díky blokádě zůstávají T-lymfocyt stimulovány
 - 2 základní skupiny:
 - Monoklonální protilátky
 - Ostatní látky ovlivňující imunitní systém
- Monoklonální protilátky:
 - Váží se na specifické receptory nebo buněčné Ag -> blokují přenos informace přes signální dráh
 - Aktivují odpověď imunitního systému -> aktivací komplementu
- Ostatní látky:
 - Inhibice/blokáda imunitní odpovědi nebo aktivace imunitního systému
 - Anti CTLA4 (IPILIMUMAB) u metastatického melanomu
 - Blokátory PD 1 (NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB)
- Protinádorové vakcíny:
 - PROVENGE- na bázi dendritických bb, pokročilý ca prostaty
- Imunomodulační látky:
 - THALIDOMID, LENALIDOMID – léčba hematologických malignit

Úloha IS v obraně proti nádorům

- Přítomnost mnoha genetických změn v populaci nádorových bb -> expimace "cizích antigenů"
- IS na tyto antigeny reaguje, paradoxně ale dochází k potlačení imunitní reakce na na navození tzv. nádorové tolerance
- Mimo tkáň nádoru jsou však bb schopné plného cytotoxického účinku, sekrece cytokinů a proliferace
 - Vyhledat mechanismy obrany ZN proti IS a vymyslet terapii -> imunoterapie

Strategie úniku nádorových bb kontrole IS

- Nízká exprese nádorových antigenů, snížená exprese HLA I třídy
- Produkce cytokinů: potlačující protinádorovou imunitní reakci
 - TGFβ, IL10 - přímá inhibice efektorových T bb a dendritických bb
- Expresce receptorů smrti:
 - Př Fas – indukce apoptózy u T-lymf
- Zvýšená exprese inhibičních molekul k zastavení aktivace T-lymf
 - CTLA 4 - cytotoxický AG asociovaný s T lymfocyty
 - PD 1 - membránový protein buněčné smrti

Principy imunoterapie nádorových onemocnění

- Antigenně nespecifické mechanismy
 - Podpora IS nezávisle na specifitě nádorového Ag
 - Aplikace cytokinů:
 - IL2 u renálního ca
 - INFα u hematologických malignit
 - Nespecifická stimulace zánětu:
 - BCG vakcína u ca močového měchýře
 - Aplikace imunostimulačních látek
 - Bakteriální lyzáty, glukany
 - Nevýhody: aktivace supresorových mechanismů IS -> ještě větší růst nádoru;toxicita
- Antigenně specifické mechanismy
 - Využití monoklonálních protilátek:
 - Cílení na nádorové Ag
 - RITUXIMAB -> proti AG CD 20 B-lymf u malignit z B bb -> NHL
 - Využití buněčné složky IS (viz dál)

Přehled imunoterapeutických přípravků

- Vakcíny na bázi virových vektorů:
 - Využívají se atenuované viry neštovic
 - PROSTVAC
- Přípravky buněčné imunoterapie:
 - Odběr krve pacienta -> leukoferéza -> získ autologních leukocytů od pacienta -> stimulace bb GM CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů??) a ----kys. Fosfatázou -> aktivované bb se vrací nazpět do pacientovy krve
 - Přípravek Sipuleucel T u metastatického kastrálně rezistentních ca prostaty
- Aktivní buněčná imunoterapie na bázi dendritických bb:
 - Odběr krve pacienta -> leukoferéza -> získ a kultivace monocytů -> příprava nezralých dendritických bb -> kultivace dndr bb s nádorovými AG (peptidy, mRNA, apoptotické bb) - pohlcení Ag a aktivace dendritických bb -> opětovná aplikace zpět do těla pacienta
 - Nevýhoda: IS bývá poničen CHT (velmi omezená účinnost)
- Adaptivní buněčná terapie T-lymf s chimerickým Ag receptorem

- Chimerický antigenní receptor (CAR) = rekombinantní T- receptor + monoklonální protilátka proti Ag nádoru
- Výhoda: ke své aktivaci nepotřebuje MHC
- Vektorem genu pro CAR je -----(kultivace ex vivo)
- Pasivní imunizace zaměřená na blokádu inhibičních molekul
 - Aktivace imunitního systému vede také k aktivaci regulačních mechanismů -> předejití autoimunitě
 - V nádorovém prostředí dochází k akumulaci regulačních T-lym exprimujících CTLA4 a PD1 -> tlumí protinádorovou IS odpověď
 - Možnosti - blokace monoklonálními protilátkami
 - Anti CTLA 4 – IPILIMUMAB (maligní melanom)
 - Anti PD1 -> NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB (maligní melanom, nemalobuněčný ca plic)

14B Lymfomy – Hodgkin a non-Hodgkin

HODGKINŮV LYMFOM:

- Lymfoproliferativní onemocnění vycházející z B bb
- charakterizovaný přítomností RS bb nebo Hodgkinových bb -> které jsou obklopeny infiltrátem z lymfocytů, histiocytů a dalších bb

Epidemiologie:

- 2 vrcholy výskytu - mezi 20-30 lety věku, pk incidence stoupá až po 50 letech

RF: EBV

Histologie, klasifikace:

- **Nodulární HL s predominancí lymfocytů**
- **Klasický HL**
 - nodulárně sklerotický (70 %)
 - smíšeně buněčný
 - na lymfocyty bohatý klasický HL
 - s deplecí lymfocytů

KO:

- zvětšené uzliny (krční, axilární) bez syst příznaků
- někdy kašel, dušnost, sy HDŽ při ↑ mediastin., hilových uzlin
- **B symptomy** - febrilní špičky (kolísají i n týdnů- bez vysvětlení), ↓ váhy o více než 10 % za 6 M, noční poty, pruritus

Dg, staging:

- Anamnéza, fyzikální vyšetření -> zvětšené uzliny
- RTG srdce, plíce, UZ, CT, PET
- Odběr vzorku tkáně - histologie + imunohistochemie
- **Ann Arbor klasifikace:**
 - **I** – jen 1 lymfatická oblast nebo 1 extralymf. orgán
 - **II** – více skupin uzlin, popř. i 1 extralymf. orgánu (vše na téže straně bránice)
 - **III** – uzliny po obou stranách bránice, ev. i extralymf. nebo ve slezině
 - **IV** – difúzní nebo diseminované postiž. 1 či více extralymf. orgánů

- hodnocení přítomnosti (B)/nepřítomnosti celkových příznaků (A) (př IIA)

Terapie: - základ je systémová CHT

- **lokalizovaná neriziková stádia HL:**
 - 2 cykly ABVD – **adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin (kombinovaná CHT)**
 - + **RT** – 20 Gy v involved field -> původní lokalizaci tumoru
- **lokalizovaná stádia s rizikovými faktory** (např. extranodální postižení) u mladších:
 - 2 cykly BEACOPP – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison (**eskalovaná CHT**)
 - pak 2 cykly ABVD a RT 30 Gy
- **pokročilá stádia:**
 - 6 cyklů BEACOPP – u mladších
 - nebo 6-8 cyklů ABVD – u starších
 - rezidua → RT
- při KI antracyklinů → COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)
- **relaps**
 - platinové deriváty (cisplatina), vysokodávková terapie
 - autologní transplantace
 - **brentuximab** – antiCD30 protilátka

Prognóza:

- i u pokročilého HL vyléčeno > 80%, léčba je úspěšná
- u předešlých léčebných metod (mustargen, rozsáhlé ozařování) v 30% během 10 let vznikají v důsledku terapie sekundární nádory (u nových metod teprve uvidíme)
- dlouhodobé NÚ: Kardiomyopatie, plicní toxicita, endokrino poruchy, poruchy gonadálních funkcí

NON-HODGKINŮV LYMFOM

- Nádory vycházející z lymfocytů (B, T lym, Nk bb)

Epidemiologie:

- incidence maligní lymfomů stoupá, v ČR odhad prevalence 12 000
- většinou až ve stáří (60-65 let věku)

Etiologie, RF:

- imunosuprese (léky), imunokompromitace (HIV) -> vyšší výskyt lymfomů
 - po transplantacích
 - n spojeno s vrozenými imunodeficity (Sjogernův syndrom, celiakie
 - viry:
 - **EBV** – lymfomy u imunokompromitovaných, end. Burkittův lymfom
 - **HTLV-1** – lidský T-lymfotropní virus -> T-leukemie, lymfom dospělých
 - **HCV** – lymfoplazmocytní lymfom
 - **HHV-8**
 - bakterie
 - **Helicobacter** – extranodální lymfom z MALT typu žaludku
 - **Borrelia, Campylobacter...**
 - herbicidy a pesticidy, genetika

Klinika:

- postihuje zejména mizní uzliny, lymf tkáň je všudypřítomná (může se objevit v kterémkoliv orgánu)
 - Primárně nodální a primárně extranodální

- neustupující kašel/dušnost (postižení med uzlin);
- pleurální/perikardiální výpotek, syndrom HDŽ, břišní dyskomfort (nitrobřišní uzliny), otoky (parailické, ing uzliny)- jedno/oboust
- **celkové příznaky:** febrilie, nechutenství, ↓ váhy, noční poty, únava -, „B-symptomatologie“
- krvácivé projevy, bledost, anemický sy, infekční komplikace

Diagnostika: poměrně komplikovaná

- nejčastěji z uzlin
- (imuno)histologie, mol. biologie, cytogenetika, FISH, flow cytometrie
- **klasifikace:**
 - **B-lymfomy** – mají CD20+
 - **T-lymfomy** – mají CD30+

Vyšetřování:

- **fyz. vyš.** uzlin, jater a sleziny -. pečlivě, lymfom může být kdekoli
- **CT** hrudníku, břicha a malé pánve – detekce uzlin
- **UZ** krku, axil a jater, **PET/CT, vyš. kostní dřeně**
- **cytogenetika a molekulární biologie**
- endoskopie/endosono GIT, ev. lumbální punkce nebo MR mozku
- před léčbou: vyš. srdce, ledvin, jaterních a plicních fcí, performance status (0-4)
- **rozsah onemocnění** ~ Ann Arbor klasifikace – 4 klinická stádia:

Léčba:

- u agresivních NHL (DLBCL) intenzivní kurativní terapie
- u ostatních spíš watch and wait -> terapie až při zhoršení obtíží
- **CHT** (kombinovaná)
 - CHOP režim – **cyklofosamid + adriamycin + vincristin + kortikoidy(prednison)**
 - COP – bez adriamycinu, u méně agresivních (**cyklofosamid+vincristin+prednison**)
 - ICE – **ifosfamid + carboplatina + etoposid**, příklad režimu 2. linie
- **Vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací krvetvorných bb.:**
 - u agresivních, co zareagovali na 2. linii
- **alogenní transplantace** – záložní metoda využívající GvL (graft versus lymfoma efekt)
- **RT** – dobře účinná, v kombinaci s CHT, lymfomy jsou radiosenzitivní
- **Imunoterapie** – pasivní (efekt jen po dobu podávání) a aktivní
 - **rituximab** (MabThera) – chimérická anti-CD20; navození apoptózy + destrukce skrze cytotoxické bb. a komplement; **v kombinaci s CHT**
 - **alemtuzumab** – u CLL
 - **ibritumomab tiuxetan** (Zevalin) – protilátka s navázaným radioizotopem yttria. Protilátka donese Y k lymfomové buňce
- **Cílená terapie - ibrutinib, idelalisib, temsirolimus, lenalidomid**
- **podpůrná léčba** – G-CSF, epo, léčba infekcí, substituce ery a destiček, výživa, antivirová a atb profylaxe
- **paliace** – RT, mírná CHT, symptomatická a podpůrná léčba

prognóza:

- dle věku, celkového stavu a komorbidit ~ jiná intenzita léčby
- hodnota LDH -> prognostický marker

15.A) Cílená terapie: definice, podstata, rozdělení, názvosloví, nádory kde je primární léčebnou modalitou, nežádoucí účinky

definice – novější přístup terapie, kde léčebným cílem je molekulární struktura, která hraje důležitou úlohu v patogenezi daného onemocnění

1) Monoklonální protilátky (MABy)

názvosloví: předpona (variabilní) – cílová struktura – původy (typ) protilátky – přípona (mab)

- předpony cílových struktur - -co(l)=ka. kolorekta, -tu(m)=libovolný tumor, -pr(o) – nádor prostaty,...

- podle původu protilátky:

- chimérická (-ximab) – část (30–40 %) je myšího původu, zbytek (60–70 %) je původu lidského; riziko tvorby protilátek HAMA (proti myším), vyšší riziko senzibilizace, rozvoje alergie až anafylaxe
- humanizovaná (-zumab) – kombinace menší části zvířecí, větší části lidské protilátky
- humánní (-mumab) – čistě lidského původu.

a) proti EGFR (epidermal growth factor receptor)

- cetuximab = ca. kolorekta, hlavy a krku
- panitimumab = ca. kolorekta

b) proti HER 2 (human epidermal growth factor receptor 2)

- pertuzumab = ca. prsu
- trastuzumab = ca. prsu, žaludku

c) proti VEGF a VEGFR (vaskular endothelial growth factor receptor)

- bevacizumab = ca. kolorekta, ledviny, prsu, děl. čípku, ovaria, plic,...
- ramucirumab (VEGFR-2) = ca. žaludku, kolorekta, nemalobb. nádory plic

d) proti membránovým Ag leukocytů

- rituximab = anti CD20 = NHL, CLL
- alemtuzumab = anti CD52 = CLL
- daratumumab = anti CD38 = mnohočetný myelom
- ibritumumab tiuxetan = 90 Yttrium anti CD20 = folikulární lymfom
- brentuximab vedotin = anti CD30 = Hodgkinův lymfom

2) Tyrosinkinázové inhibitory

- imatinib (1. generace)
- dasatinib, nilotinib (2. generace) = obojí na léčbu CML, GIST
- sunitinib = ca. ledviny, imatinib rezistentní GIST
- sorafenib = ca. ledviny, jater, diferencovaný ka. ŠŽ
- axitinib = ca. ledviny
- pazopanib = ca. ledviny, sarkomy měkkých tkání

3) Inhibitory mTOR (the mammalian target of rapamycin) – serin/treonin kináza, reguluje buněčný růst, metabolismus a tvorbu ribozomu

- temsirolimus = ca. ledviny, lymfom z plášťových bb.
- everolimus = ca. ledviny, ca. prsu, neuroendokrinní tumory (NET)

4) Inhibitory proteasomu (proteinový komplex degradující nepotřebné nebo poškozené proteiny) – jejich inhibice vede k indukci apoptózy

- bortezomib

- karfilzomib
- ixazomib = všechny na mnohočetný myelom

5) inhibitory BRAF/MEK (serin/treoninová proteinkinasa b-raf)

- dabrafenib
- trametinib = oba na melanom

6) Inhibitory CDK 4 a CDK 6 (cyklin dependentní kináza)

- ribociklib = ca. prsu HER 2 negativní
- palbociklib = ca. prsu

7) Inhibitory PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase) – reparace genomu, užívány u BRCA mutace

- olaparib = ca. ovaria

8) Inhibitory ALK (anaplastic lymphoma kinase = CD246) – pro některé typy lymfomů, tuto mutaci může mít více typů nádorů

- crizotinib = nemalobuněčné ca. plic

9) Cílená léčba na cytosiny – hlavní využití léčby je leží mimo onkologii, hl. u systémových chorob

- anti TNF = infliximab, etanercept, adalimumab
- protilátky proti receptoru pro IL-2 = basiliximab

10) Imunoterapie (jsou to monoklonální protilátky)

- ipilimumab = anti CTLA 4 (=CD152, protein exprimovaný na povrchu T-lymfocytů) = léčba metastatického melanomu
- nivolumab
- pembrolizumab = oba anti PD-1 (programmed cell death protein 1 (CD279)) = léčba metastatického skvamózního bronchogenního karcinomu, 2. linie u ca. ledviny
- avelumab
- atezolizumab = oba proti ligandu PD-L1 = metastatický skvamózní bronchogenní karcinom

11) Vakcíny

- principem je inkubace dendritických bb. in vitro, které se následně promíchají s tumorovým lyzátem a následně se injikují do lymf. uzliny, kde plní funkci antigen prezentujících bb.
- specifické – sipuleucel-T = ca. prostaty
- nespecifické – BCG vakcína – intravesikálně u tumorů moč. měchýře

12) Genová terapie – na úrovni CAR T-cells (chimeric antigen receptor) – ve výsledku můžeme docílit efektu, kdy T-lymfocyty dokážou identifikovat nádorové bb. s určitými povrchovými znaky, např. destruovat jiné bb. nesoucí na svém povrchu CD 19

- využití hlavně v hematologii u ALL a CLL
- yescarta = difuzní velkobuněčný B-lymfom u dospělých

15B ZN pankreatu a žlučových cest

KARCINOM PANKREATU

Epidemiologie:

- incidence stále narůstá, mortalita kopíruje incidenci, v ČR 3. nejčastější úmrtí na ca pankreatu, ročně dg cca 2000 pacientů, 1800 jich zemře
- naprostá většina je dg až v pokročilém, inoperabilním nebo diseminovaném stádiu

Histologie:

- Adenokarcinom: z bb pankreatických vývodů (95 %)
- NET - neuroendokrinní nádor - z bb Langerhansových ostrůvků (5 %) – lepší prognoza

RF, etiologie:

- Vnější: chronická pankreatitida, kouření, alkohol, obezita, DM?
- Genetické: mutace BRCA 1, BRCA 2, Peutz-Jeghersův sy, Lynchův sy, FAP

KO:

- **Časné stádium:**
 - Asymptomatické (náhodný nález)
- **Pozdní stádium:**
 - ZN hlavy pankreatu- obstrukční ikterus
 - Bolest v epigastriu s propagací do zad (infiltrace plexus coeliacus)
 - anorexie, pokles hmotnosti, dyspeptický sy (narušena exokrinní sekrece)
 - slabost, únava, nausea, zvracení, DM

Dg

- CT břicha s kontrastem
- ERCP + brush cytologii
- Endosonografie s tenkojehlovou biopsií
- Doplněno o RTG/CT plic + nádorové markery – CA 19-9, CEA

Staging dle TNM:

- **St I** - omezeno na pankreas
- **St II** - mimo pankreas bez postižení truncus coeliacus nebo a. mesenterica sup (potenciálně operabilní)
- **St III** - s postižením truncus coeliacus nebo a. mesenterica sup (neresekeabilní)
- **St IV** - vzdálené metastázy

Léčba:

- **St I a II** - vždy radikální chirurgická resekce + adj CHT (GEMCITABIN nebo 5FU)
 - **Nádory hlavy**: hemipankreatoduodenektomie -> Whippleova operace
 - **Nádor těla**: totální pankreatektomie
 - **Nádor kaudy**: distální pankreatektomie
- **St III a IV**
 - Systémová paliativní CHT (pro pacienty v celkově dobrém stavu)
 - FOLFIRINOX = 5FU + IRINOTEKAN + OXALIPLATINA- celkové přežití 12 M
 - Alternativa – GEMCITABIN + PAKLITAXEL
 - Symptomatická léčba (pro pacienty v horším celkovém stavu)
- **NET nádory**

- Radikální resekce + adj CHT, ev analoga somatostatinu či léčba radionuklidy

Prognóza, dispenzarizace

- Prognóza je velmi špatná, medián přežití 17-24 M, i po radikální resekci -> relapsy
- NET -> příznivější rok přežívá cca 80 % pacientů
- Kontroly co 3-6 M - klinické vyšetření, dynamika markerů, CT břicha

CHOLANGIOKARCINOM:

Epidemiologie:

- druhým nejčastějším primárním nádorem jater (po HCC), z epitelu žlučových
- Incidence poslední roky klesá, mortalita kopíruje incidenci, nejčastější lokalizací je žlučník (ca žlučníku) tvořící pouze 2% všech ZN

Etiologie, histologie, lokalizace:

- Etiologie:
 - Chronická cholestáza (70 %), hepatikolithiáza, infekce parazity, cholecystolitiáza, sklerozující cholangitida, anomálie žlučových cest
 - Prekanceróza – porcelánový žlučník s kalcifikacemi
- Histologie: adenokarcinom (90 %), spinocelulární ca (10 %)
- Lokalizace:
 - Intrahepatické ca – nad bifurkací ductus hepaticus
 - Extrahepatické ca (bifurkace žlučových = Klatskinův tu)
 - Karcinom žlučníku

KO:

- Anorexie, pokles hmotnosti, diskomfort v dutině břišní, obstrukční ikterus, febrilie, třesavka, zimnice (cholangitida)
- **Fyz vyšetření:** naplněný, nebolestivě zvětšený žlučník = Courvoisierův příznak (obstrukce pod d cysticus)
- Charcotova trias – febrilie, ikterus, bolest břicha
- Bývá + Murphyho příznak

Dg, staging:

- UZ, CT, ERCP, MRCP, perkutánní transhepatální cholangiografie (PTC)
- Dynamika markerů: CEA, CA 19-9

Léčba: základem je resekční výkon

- **St I:** pouze resekce
- **St II:**
 - Ca žlučníku - resekce + adj CHT (5FU, LEUKOVORIN, CISPLATINA)
 - Ca žluč cest – resekce + adj CHT ev dispenzarizace
- **St III:** paliativní CHT, ev CHT/RT
- **St IV:** paliativní CHT + podpurná léčba
- Zajištění drenáže žlučových cest
 - ERCP - duodenobiliární drenáž zavedením endoprotézy (nutno měnit)
 - Perkutánní transhepatální drenáž – zaváděn zevně vnitřní drén, drenáž žluči do střeva, s možností intraluminálního zavedení zářiče (brachyradioterapie)

Prognóza:

- 5leté přežití 25-55 % (obecně velice nepříznivé)

16.A) Symptomatická terapie: (bolest, výživa, hydratace, rehabilitace), psychologický přístup k nemocným a zvláštnosti péče a léčby zhoubných novotvarů u nemocných ve vysokém věku

Terapie bolesti

-bolest nesmí P omezovat v jeho aktivitách a negativně ovlivňovat jeho prožívání

-hodnocení bolesti – základní kritéria: příčina bolesti, typ bolesti (somatická, viscerální, neuropatická,...), časový průběh, lokalizace a intenzita (použití subjektivních škál hodnocení bolesti, např. VAS 0-10)

-pro léčbu bolesti je základem efektivní protinádorová léčba

- 1) Nefarmakologické postupy – -analgetická RT kostních metastáz
 - neuroablativní metody (chemická gangliolýza etanolem ganglion coeliacum u ca. pankreatu)
 - psychoterapie, KBT, fyzioterapie a léčebná rehabilitace, protetické pomůcky
 - 2) Farmakologické postupy – dle analgetického žebříčku WHO
 - I. stupeň – mírná bolest – neopioidní analgetika
 - II. stupeň – středně silná bolest – slabá opioidní analgetika + neopioidní analgetika
 - III. stupeň – silná bolest – silné opioidy + neopioidní analgetika
- Neopioidní analgetika = NSAIDs + analgetika – antipyretika
- zvýšení dávek nad DMD nevede ke snížení bolesti, pouze ke zvýšenému výskytu NÚ
 - kombinace NSAID a analgetik – antipyretik je racionální, sníží bolest
 - komb. NSAID s NSAID je špatně – moc NÚ, zástupci:
 - NSAID neselektivní – ibuprofen, diclofenak, naproxen, indometacin
 - NSAID preferenční COX-2 – nimesulid
 - Analgetika-antipyretika – paracetamol, metamizol
- Slabé opioidy – tramadol, dihydrokodein
- Silné opioidy
- volíme vždy u silné nádorové bolesti jako léčivo 1. volby
 - kombinace s neopioidními analgetiky je vhodná
 - komb. mezi silnými a slabými opioidy je iracionální
 - dávky postupně zvyšujeme do nalezení optimálního analgetického účinku
 - pro rychlé nalezení účinné dávky volíme lékové formy s rychlým uvolňováním
 - zástupci – morfin, fentanyl, oxykodon, buprenorfin, hydromorfon

Průlomová bolest = je definována jako přechodné vzplanutí bolesti silné intenzity při dobře kontrolované základní bolesti analgetickou léčbou

- objeví se až u zhruba 60% P s chronickou nádorovou bolestí
- léčba:
 - 1) zvýšení základní analgetické medikace
 - 2) podání záchranné dávky neopioidního analgetika
 - 3) podání záchranné dávky opioidu – transmukózní fentanyl ve spreji -> intranasálně

Koanalgetika – látky podávané s analgetiky k léčbě specifických bolestivých stavů

- a) neuropatická bolest – antiepileptika (AE) – gabapentin, carbamazepin
- b) centrální bolesti, intrakraniální hypertenze – kortikoidy – dexametazon
- c) bolesti kostních metastáz – bisfosfonáty (zoledronát), denosumab (MAB proti RANK ligandu)

- NÚ opioidů - nevolnost a zvracení – většinou s 1. dávkou, odezní do týdne, možno pomoci antiemetiky (metoklopramid, ev. santonin)
- sedace – 1. týden, analgetické dávky by sedaci vyvolávat neměly
- zácpa – lze řešit naltrexonem (antagonista opioidů ve střevě) nebo osmotickými laxativy

Nutriční péče

- cílem je předcházet malnutrici, při efektivní výživě je lepší výsledek terapie
- Nutriční screening - anamnestická data o riziku malnutrice – chuť k jídlu, ztráta hmotnosti za časový interval, příjem potravy v minulosti a nyní,..
- další vyšetření – antropometrie, vyšetření svalové síly, dynamometry, biochem. parametry (albumin, celk. bílkovina), výpočet energetické potřeby P,..

Terapie malnutrice

- nejdůležitější je pokud možno malnutrici předejít
- stanovení nutričního plánu podle stupňovitě doporučených dle stavu P
 - 1) Léčba symptomů omezujících příjem potravy
 - racionální analgetická ter.
 - depresivní epizody -> antidepressiva
 - zácpa -> osmotická laxativa
 - anorexie -> velmi omezená léčba, kortikoidy (časově omezeno) a MEGEMEROL (down-regulace prozánětlivých cytokinů -> zlepšení chuti k jídlu)
 - 2) Dietní rady dietologa – strava s vysokým obsahem bílkovin 1-1,5 g/kg
 - 3) Perorální nutriční suplementy – sipping (Nutridrink)
 - 4) Umělá klinická výživa - enterální – NGS, NJS, PEG, PEJ
 - parenterální – ideálně pouze přechodně

CAVE – Refeeding syndrom – náhlé zvýšení kalorického příjmu P po dlouhodobém prostém hladovění, vede k anabolismu s rozvojem těžké hypofosfatemie

Psychologické aspekty (adaptace P a jeho okolí k onkologickému onemocnění)

- a) Kognitivní úroveň, specifický postoj k nemoci
 - Aktivní – spolupráce s L, obviňování okolí, agresivita, zlost, disimulace
 - Pasivní – nemá zájem o léčbu, apatie, depresivní epizody
- b) Emocionální úroveň – úzkosti, strach, hněv, regrese
- c) Somatická úroveň
- d) Sociální úroveň
- e) Duchovní úroveň

Adaptace na onkologické onemocnění v průběhu času:

- 1) Sdělení diagnózy – většinou šok, popření, negace
- 2) Počátek léčby – aktivace obranných mechanismů – agrese, smlouvání, bagatelizace, regrese a následně racionalizace
- 3) Hospitalizace, průběh léčby – proces smíření, srovnání se s realitou
- 4) Remise – velká naděje střídaná obavami z návratu onemocnění
- 5) Relaps, progresse – depresivní epizody, silné emoce, popření
- 6) Paliativní léčba – v konečné fázi smíření

Komunikace s onkologickým P

Informace by měl podávat vždy lékař, vždy informovat pravdivě a s ohledem na pochopení pacientem, informace stále opakovat tak, aby jim P dobře porozuměl a pochopil podstatu svého onemocnění. Nejříve informujeme P samotného, následně až jeho rodinu či blízké osoby pokud k tomu dostaneme svolení P.

Vyslechneme nemocného, trpělivě, pravdivě a srozumitelně odpovídáme na všechny jeho dotazy. Pacientovi

předložíme všechny možnosti léčby, nutné je vybudovat důvěrný vztah mezi L a P (důvěra a kompetence). Nemystifikujeme P a nedáváme falešnou naději.

16B sarkomy měkkých tkání a GIST

SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ

Epidemiologie:

- Velice vzácné ZN, se sarkomy kostí tvoří pouze 1 %
- Heterogenní skupina nádorů z mezenchymu (příčně pruhovaná svalovina, tuková tkáň, vazivo, kost, chrupavka, endotel cév)
- **Skupiny:**
 - Non-rhabdomyosarkomy (fibrosarkom, chondrosarkom, leiomyosarkom)
 - Typické pro dospělý věk
 - Rhabdomyosarkom: typický pro dětský věk (nejčastější)
 - Metastázy hematogenní cestou (hlavně do plic), lokalizace všude v těle

RF:

- Většina sporadicky, chronický lymfedém, předchozí RT (sekundární malignita)
- Familiární genetické sy (NF1, mutace p53, mutace APC)

KO:

- Nebolestivé zduření, nejčastěji postiženy končetiny, trup, retroperitoneum
- Úrazová anam
- Tlak nádoru na hrudní/břišní orgány

Dg a staging:

- Suspektiní - měkkotkáňová rezistence větší než 5 cm -> považovat za sarkom
- Biopsie, excize - histopatologická verifikace
- UZ + CT -> vztah k okolním strukturám, TNM klasifikace, kalcifikace ve ZN
- Scintigrafie skeletu, UZ/CT břicha, CNS -> metastázy
- dále se hodnotí grade, stav spádových uzlin, absence/přítomnost metastáz

Základní principy léčby:

- **Rhabdomyosarkom**
 - Speciální protokoly (zahrnuje neoadj CHT + chir + adj RT)
 - S úpravami, aby bylo co nejméně NÚ pro děti
- **Non-rhabdomyosarkom**
 - Chirurgická léčba: metoda volby u G1 (nízce maligní), malých, povrchově uložených
 - RT: nejčastěji jako adjuvantní léčba u vysoce maligních (G3), povrchově a hluboce uložených nádorů nad 5 cm
 - CHT: ve standardních postupech není indikovaná
 - Možnost použití: končetinové sarkomy, grade 3, chemosenzitivní (synoviální sarkom, leiomyosarkom, liposarkom) dobrý celkový stav
 - Látky: antracykliny, IFOSFAMID, PAZOPANIB, DAKARBAZIN, TRABECTEDIN, GEMCITABIN, PAKLITAXEL
 - Paliativní CHT: neresekabilní, metastatické
 - Starší polymorbidní s chemorezistentním – „watch and wait“

Prognóza

- Dospělí: 5leté přežití 60 %, medián přežití u generalizace je 8-12 M
- Děti: 5leté přežití 75 %, u rhabdomyosarkomu velice špatná prognóza
- Až u 50 % pacientů dochází k rozvoji metastáz do 5 let

GIST = GASTROINTESTINÁLNÍ STROMÁLNÍ TUMOR

Epidemiologie:

- Nejčastější mezenchymální nádor GIT, incidence 10-20/100000, medián stanovení dg kolem 60 let, častěji muži
- Lokalizace: žaludek (70 %), tenké střevo (20 %), minoritně jícen, tlusté střevo, raritně pankreas, žlučník, Douglasův prostor, omentum

Histologie:

- Nejspíše pochází z prekursorů Cajalových bb nebo bb hladké svaloviny

KO:

- závisí na lokalizaci, tumory - malé indolentní až maligní dosahující n cm
- Asymptomatický (náhodný nález), krvácení do GIT (různé intenzity), manifestace obstrukce, perforace stěny -> NPB
- Skoro třetina při dg má už metastázy
 - nejčastěji na játrech, omentu, peritoneu, vzácně do plic

Dg, staging:

- Dle TNM, grading podle mitotického indexu (G1-G3)
- Endoskopie, biopsie (histologická verifikace)
- Zásadní je molekulární vyšetření:
 - + mutací receptorových tyrosinkináz **KIT a PDGFRA**
 - -> není-li mutace pozitivní -> wild type (10 %)
- UZ jater, CT břicha -> staging

Léčba

- Lokalizované onemocnění: chirurgie
- Lokálně pokročilý, metastázy s + mutací receptorových kináz:
 - Cílená léčba - IMATINIB, SUNITINIB, REGORAFENIB

SEKUNDÁRNÍ NÁDORY SKELETU

- Nejčastěji nádory - ca prsu, prostaty, plic, maligní melanom
- **Klinická manifestace:** bolesti zad, patologické fraktury
 - **Osteolytická ložiska:** převažuje resorpce, pokles kostní hmoty
 - ZN- ca ŠŽ, ledvin, nadledvin, trávicí trubice
 - **Osteoplastická ložiska:** nárůst kostní hmoty
 - ZN: ca prostaty, karcinoid
 - **Smíšená ložiska:**
 - Ca plic, prsu, melanom, myelom
- **Terapie:**
 - Terapie prim nádoru
 - Analgezie, paliativní RT (zevní ozáření/podání radionuklidů)
 - Ovlivnění kostního metabolismu (DENOSUMAB, BIFOSFONÁTY)

- Prevence před patologickou frakturou (ortézy, bederní pásy)
 - Komplikací může být sy míšní komprese

17A Urgentní stavy v onkologii

SYNDROM HORNÍ DUTÉ ŽÍLY

- Důsledek obstrukce (částečné, kompletní) horní duté žíly - zevní kompresí, nádorovou infiltrací, trombózou, fibrózními změnami
- Nejč nádory - bronchogenní malobuněčný ca plic a nehodgkinské lymfomy
- **KO:**
 - Náhlý uzávěr: prudké zvýšení intrakraniálního TK, mozkový edém, trombosa, krvácení z intrakraniálních cév, kóma až smrt
 - Pozdní uzávěr: TK v hlavě, cefalea, poruchy visu, kašel, dyspnoe, otok hlavy, jazyka, HKK a horní části trupu s cyanózou, Stokesův límec, rozšířená žilní kresba
- **Dg:** CT hrudníku a hlavy
- **T:**
 - Symptomatická:
 - Polohování - výš hlava, oxygenoterapie, anxiolytika, opiáty
 - KS – DEXAMETHASON, METHYLPREDNISON-> antiedematózní účinek
 - Osmotická diuretika (MANITOL)
 - Profylakticky podání nízkomolekulárního heparinu - zvážit u pacientů
 - Kauzální:
 - CHT u chemosenzitivních nádorů (lymfomy, malobuněčný ca plic, germinální tu)
 - RT
 - při relapsu onemocnění/progresi během CHT
 - Chemorezistentní onemocnění
 - Urgentní řešení

Urgentně zavedení stentu do VCS

OBSTRUKCE DC A HEMOPTÝZA

Obstrukce DC:

- Dif dg: cizí těleso, edém laryngu -> alergická reakce, pooperačně, poradiačně, stenóza, infekce
- Nejč nádory: prim nádory hlavy a krku, ZN ŠŽ, nádory plic, prsu, jícnu, mediastinální lymfomy, metastázy maligního melanomu, karcinoid (důsledek bronchospasmus)
- **KO:**
 - Dyspnoe, stridor, tachykardie, ortopnoe, cyanóza
- **Dg:** ORL vyšetření s laryngoskopií, RTG, CT plic, mediastina, bronchoskopie
- **T:**
 - Symptomatická:
 - i.v. KS (DEXAMETHAZON)
 - Bronchodilatancia (SYNTOFYLIN) + oxygenoterapie (5 l/min)
 - Obstrukce v horní třetině
 - Tracheostomie, urgentně tracheotomie, koniopunkce
 - Obstrukce v dolní třetině
 - Bronchoskopie, balónková dilatace trachey s implantací stentu či rekanalizace pomocí laseru

Hemoptýza:

- Vykašlávání krve z DCC - kapilární, venózní, arteriální
- Masivní hemoptýza -> 100 ml během 1 epizody nebo 600 ml/24 h
- **KO:**
 - Aspirace, obstrukce DC koagulem, pokles TK, tachykardie, dyspnoe, cyanóza
- **Dif dg:**
 - Nádorová onemocnění, infekce (TBC), poruchy hemostázy
 - Nejč nádory - malobuněčný ca plic, metastázy plicního parenchymu, ca prsu a ledviny, maligní melanom
 - Prorůstání ca jícnu do tracheální trubice
- **T:**
 - Masivní hemoptýza: intubace, léčba šoku, bronchoskopie – zdroj krvácení
 - Méně závažné krvácení:
 - Hemostatické, vazokonstrikční látky (trombin, fibrinogen trombin, adrenalin)
 - Koagulace krvácení laserem
 - Zavedení balónkovoého stentu
 - Další postupy:
 - Angiografická embolizace
 - V případě recidiv – resekce plic/paliativní RT

AKUTNÍ KRVÁCENÍ DO GIT

- Vždy život ohrožující stav
- **Dif dg:** krvácení z DC (epistaxe, z DCD...)
- Nejčastější zdroj krvácení -> jícnové a žaludeční varixy, růst tumoru - narušil cévu
 - Důsledek metastatického poškození jater -> deplece KF + portální hypertenze
- **KO**
 - Hemateméza, meléna - zdroj krvácení z jícnu, žaludku, duodena
 - Enteroragie – z tl střeva
- **Dg:**
 - Angiografie, scintigrafie (Tc- ERY), endoskopická kapsle
 - U laboratorního nálezu pokles hematokritu
- **T:**
 - Technická opatření:
 - Hospitalizace na JIP, zajištěné erymasy (2-4) - 0-
 - Laboratoř: KO+dif, koagulace, biochem
 - Zajištění ČŽK,UPV
 - Zákaz jídla + pití
 - Systémová léčba:
 - **Hemostatická terapie:**
 - Vazokonstriktory – TERLIPRESIN (sledujem TK, TF, bilanci tekutin)
 - SOMATOSTATIN (sníží průtok splachnikem, kontrola glykémie!)
 - Agregancia (ETAMSYLAT)
 - **Terapie šokového stavu:** při krevní ztrátě 30 % cirkulujícího objemu
 - Koloidní náhradní roztoky - hydroxyethylškrob(!alergie), dextran (500-1500 ml)
 - Krystaloidy: Ringer, PLasmalyte
 - Ztráta nad 35 % - krevní transfúze - 2 erymas + 1 mražená plazma, kalcium glukonát
 - **PPI** - při krvácení na podkladě hyperacidit (OMEPRAZOL)
 - Lokální léčba:
 - **Urgentní endoskopie:**
 - Zástava krvácení - vazokonstrikční látky (ADRENALIN), ligace, klipování, koagulace laserem, tkáňová lepidla

- **Akutní angiografie s embolizací cévního řečiště**
- **Chirurgie:**
 - Až u těžkého šokového stavu
 - Resekce postižené části GIT, u varikózního krvácení je možno založit TIPS
- Podpůrná léčba:
 - Parenterální výživa, vasopresor (dopamin), analgetika (tramadol, pethidin)
 - Anxiolytika (MIDAZOLAM, DIAZEPAM)

SYNDROM MÍŠNÍ KOMPRESIE

- Akutní stav -> nutná bezprostřední intervence
- V 95 % metastatické postižení páteře, nejč hrudní mícha -> nebo primární tu míchy
- **KO:**
 - Bolesti v oblasti páteře, radikulární bolesti, svalová slabost, senzorický deficit, močová retence, zácpa, sex dysfunkce
- **DG:** RTG ve 2 projekcích, CT, MR
- **T:**
 - KS – DEXAMETASON - antiedematózní
 - Kauzální RT- u radiosenzitivních
 - Chirurgická dekomprese mích
 - CHT – u chemosenzitivních (do kombinace s chirurgií)

SYNDROM NITROLEBNÍ HYPERTENZE

- Důsledek expanzivních procesů -> prim tumory a metastázy CNS
- **Dif dg:** nitrolební krvácení po traumatech, poruchy cirkulace mozkomíšního moku
- **KO:**
 - Poruchy vědomí, nystagmus, nauzea, zvracení, menigeální jevy, diplopie,, projev herniace (bezvědomí, koma, smrt)
- **Dg:** CT – nativ - vyloučení čerstvého krvácení, CT mozku s kontrastem
- **T:** antiedematózní - DEXAMETASON, MANITOL

STATUS EPILEPTICUS

- Více než 30 min nebo intermitentní záchvaty mezi kterými pacient nenabývá vědomí
- Nejč nádory - metastázy plic, prsu, ledvin, melanomu z GIT
- Dif dg – progresse ZN, infekce, hypoglykémie
- **T:**
 - Zajistit cerebrální perfúzi, zabránit hypotenzi (oxygenoterapie, hypoglykémie - 10 % G)
 - Antikonvulzivní T – DIAZEPAM, antiepileptika
 - U nádorového postižení - antiedematózní terapie
 - Selhání -> CA + OTI

HYPERKALCÉMIE

- Fyz hodnota – 2,2 – 2,6 mmol/l
- Metabolismus – PTH, kalcitriol, kalcitonin
- Patofyziologie u nádoru:
 - Osteolytické metastázy
 - Paraneoplastická produkce hh - ovlivnění metabolismu Ca
- **KO:**
 - Manifestace nad 3 mmol/l
 - Nauzea, zvracení, bradypsychismus, netečnost, dezorientace, svalová slabost, polyurie, bolesti v oblasti ledvin, zácpa, arytmie

- **T:**
 - Hydratace krystaloidy
 - BISFOSFONÁTY, DENOSUMAB - sníží aktivitu osteoklastů
 - Nad 4,5 mmol/l - dialýza

SYNDROM NÁDOROVÉHO ROZPADU:

- Důsledek masivní destrukce nádorové tkáně po aplikaci protinádorové léčby i spontánně
- Prezentován hyperfosfatemii, hyperurikemii, hyperkalemii, hypokalcemii (po vysrážení vápníku v kalciumfosfát) a akutním renálním selháním na podkladě urátové a/nebo kalciumfosfátové nefropatie.
- **Etiopatogeneze**
 - Souvislost s protinádorovou terapií
 - Nejčastěji u nehodg. Lymfomů (Burkitův lymfom, ALL, AML), meduloblastom, malobuněčný ca plic
 - Spontánní:
 - Velice vzácný, u Burkittova lymfomu
- **KO:** projevy do 2 dnů od zahájení cytotoxické léčby
 - Akutní renální selhání: pokles diurézy, urémie (nausea, zvracení, slabost, apatie), retence tekutin (zv TK, edémy)
 - Akutní hyperkalémie: parestézie, arytmie, areflexie
 - Akutní hypokalcémie - tetanie, arytmie, Chvostkův příznak
- **Dg:**
 - Dif dg – obstrukce moč cest tumorem, pyelonefritida, polékové poškození ledvin, hyperkalémie, nefrokalcinóza
 - Biochem, ABR, moč na pH, KO, koagulace
- **Profylaxe a léčba**
 - Dostatečná hydratace a diuréza (4-6 l/den)
 - Prevence krystalizace kys močové - alkalizací moče (bikarbonát)
 - Redukce kys močové - ALOPURINOL, hemodialýza, RASBURIKÁZA
 - Redukce fosfátů - antacida s Al, kontinuální hemodialýza
 - Redukce K⁺ - G + insulin, calcium gluconicum hemodialýza
 - Snížit aplikaci nefrotoxických látek

17 B) Karcinom močového měchýře: základní charakteristika- epidemiologie, histologie, symptomatologie, vyšetřovací metody a stanovení rozsahu onemocnění, léčba, prognosa

KARCINOM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE:

- Epidemiologie:
 - 2/3 onemocnění 65 let a výš, muži onemocní častěji než ženy
- Etiologie, RF:
 - Multifaktoriální
 - Zevní RF: kouření, expozice polycyklickým aromatickým aminům, n léky, chron infekce
 - Vnitřní RF: genetika – př Lynch II
- KO:
 - Hematurie (makro/mikroskopická)
 - Dysurie, strangurie
 - Pohmatový nález v podbřišku – pokročilé stádium
- Dg
 - Uroteliální ca – majoritní; ostatní – epidermoidní ca, adenom, malobuněčný ca
 - An, fyz vyš, vyš močového sedimentu
 - Následuje – cytoskopie, výplachová cytologie -> TURT - transureterální resekce tu – dg i někdy i terapeutický výkon; někdy biopsie močového měchýře
 - Indikované případy: ascendentní pyelografie, CT pánve, UZ jater, RTG plic, scintigrafie skelet
- Staging:

- Ca močového měchýře:
 - Superficiální-Tis, Ta, T1
 - Invazivní – svalovinu invadující (T2-4a a N0)
 - Metastatický T4b/N+/M+
- Základní principy léčby:
 - Superficiální:
 - TURT – transuretrální resekce, odstranění tu.
 - 1 dávka CHT intravezikálně do 24 h od operace (MITOMYCIN C nebo imunoterapie BCG vakcínou)
 - Invazivní:
 - Základ radikální cystektomie s lymfadenektomií
 - N zvažujem neoadj CHT (CISPLATINA + GEMCITABIN)
 - Metastatický:
 - Paliativní – CHT, vzácně konkomitantní CHRT
 - 1. linie – CISPLATINA/KARBOPLATINA +/- GEMCITABIN
 - 2.linie – TAXANY, METOTREXÁT, VINBLASTIN, DOXORUBICIN
 - Imunoterapie – NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB
- Prognóza:
 - St I- 88 %, St II 63 %, ve IV 5leté přežití okolo 15 %
- Dispenzarizace:
 - Individuální
 - Obecně – co 3-6 M – renální fce, ionty, jat testy, KO + cytologie
 - První 2 roky – co 3-6 M RTG plic, CT břicha, pánve