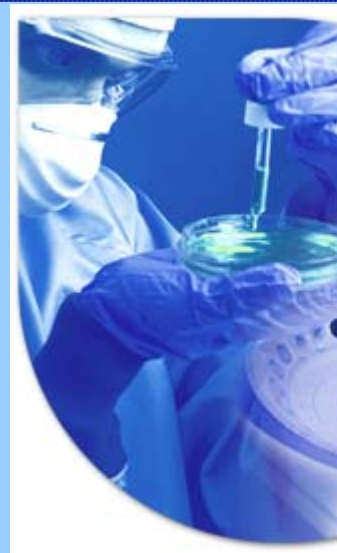


**Martina Kubecová  
a kolektiv**



# **ONKOLOGIE**

**Učební texty  
pro studenty 3. lékařské fakulty UK**

2011

Univerzita Karlova v Praze,  
3. lékařská fakulta  
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV

**Martina Kubecová a kolektiv**

**ONKOLOGIE** : Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK

**Vedoucí autorského kolektivu:** MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.

**Seznam autorů:**

- MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.  
*Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10*
- MUDr. Eva Kindlová  
*Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10*
- MUDr. Milan Brychta  
*Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10*
- MUDr. Miloslav Ambruš  
*Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10*
- MUDr. Markéta Šejdová  
*Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10*
- MUDr. Ludmila Loukotková  
*Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10*
- MUDr. Martin Majirský  
*Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10*
- MUDr. Alena Pumprlová, CSc.  
*Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, Šrobárova 50, Praha 10*
- Doc. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.  
*MULTISCAN, Radiační centrum Pardubice, Krajská nemocnice, Kyjevská 44, Pardubice*
- MUDr. Jan Stejskal, Ph.D.  
*MULTISCAN, Radiační centrum Pardubice, Krajská nemocnice, Kyjevská 44, Pardubice*
- MUDr. Jana Šefrová  
*Hospic Prachatice, Neumannova 144, Prachatice*

**Vydavatel:** Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta,  
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV

**Adresa vydavatele:** 3. LF: Ruská 87, Praha 10, 100 00 (adresa kliniky Šrobárova 50, 100 34 Praha 10)

**Grafická úprava:** PhDr. Martina Hábová, Středisko vědeckých informací 3. LF UK

**Pořadí vydání:** 1. vyd

©3. LF UK; 2011

**Vydáno ve formě elektronické publikace ve formátu pdf**

– přístupné z <http://www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/onkologie/skripta/>

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což nemusí být zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady uvedené v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory nevyplývají žádné právní důsledky.

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

**ISBN: 978-80-254-9742-5**

# OBSAH:

1. Předmluva .....	4
2. Patofyziologický úvod ( <i>Kindlová E., Kubecová M.</i> ).....	6
3. Radiační onkologie ( <i>Odrážka K., Šefrová J., Kubecová M.</i> ) .....	11
4. Systémová terapie solidních nádorů ( <i>Brychta M.</i> ) .....	36
5. Zhoubné nádory hlavy a krku ( <i>Ambruš M.</i> ) .....	51
6. Nádory prsu ( <i>Stejskal J.</i> ) .....	69
7. Nádory plic a pohrudnice ( <i>Stejskal J.</i> ) .....	80
8. Nádory pohrudnice ( <i>Stejskal J.</i> ) .....	91
9. Zhoubné nádory jícnu ( <i>Šejdová M.</i> ) .....	95
10. Zhoubné nádory žaludku a tenkého střeva ( <i>Loukotková, L.</i> ).....	98
11. Kolorektální karcinom ( <i>Šejdová M.</i> ).....	102
12. Anální karcinom ( <i>Šejdová M.</i> ) .....	107
13. Zhoubné nádory slinivky břišní ( <i>Šejdová M.</i> ) .....	110
14. Zhoubné nádory jater, žlučníku a žlučových cest ( <i>Šejdová M.</i> ) .....	113
15. Karcinom ledviny ( <i>Kindlová E.</i> ) .....	117
16. Zhoubné nádory močového měchýře ( <i>Kindlová E.</i> ).....	121
17. Karcinom prostaty ( <i>Kindlová E.</i> ).....	126
18. Zhoubné nádory testes ( <i>Kindlová E.</i> ) .....	132
19. Zhoubné nádory děložního hrdla ( <i>Kubecová M.</i> ) .....	137
20. Zhoubné nádory děložního těla ( <i>Kubecová M.</i> ).....	142
21. Zhoubné nádory vaječníků ( <i>Kubecová M.</i> ) .....	147
22. Sarkomy měkkých tkání (SMT) ( <i>Majirský M.</i> ) .....	152
23. Zhoubné nádory centrálního nervového systému ( <i>Loukotková, L.</i> ) .....	162
24. Kožní nádory ( <i>Pumprlová, A.</i> ) .....	167
25. Maligní melanom ( <i>Pumprlová, A.</i> ) .....	173
26. Seznam doporučené literatury .....	178

# 1. PŘEDMLUVA

---

Vážení studenti,

naše skripta jsou určena vám, studentům 3. lékařské fakulty UK, a kladou si za cíl vás seznámit s nečastějšími nádory i základy jejich léčby. Rámcově se dají shrnout do několika okruhů, které se vždy daného nádorového onemocnění týkají:

- Etiologie, epidemiologie
- Symptomatologie a diagnostika
- Standardní léčebné postupy pro jednotlivá klinická stadia a komplikace léčby
- Prognóza, doporučení preventivních prohlídek

Celý text je rozdělen do kapitol, z nichž úvodní popisují základní modalities léčby - radioterapii a systémovou léčbu. Dalším léčebným postupem - chirurgickou léčbou - se zabývají jiné kurzy.

Ve druhé části, kterou můžeme nazývat speciální onkologií, se kapitoly věnují jednotlivým nádorovým onemocněním. Jsou rozděleny tak, aby bylo možno získat co možná nejvíce ucelené vědomosti, které upotřebíte nejen u zkoušek na vysoké škole, ale i později při svém povolání, protože v podstatě neexistuje žádný z medicínských oborů, ve kterém byste se s nádorovým onemocněním nesešli.

Jednotlivé kapitoly jsou pak rozděleny do částí, z nichž každá popisuje daný nádor tak, aby o něm bylo možno získat potřebný přehled. Každý typ nádorového onemocnění zpracoval lékař, který se dané problematice nejvíce ve své praxi věnuje a většinou ji také přednáší při výuce na Radioterapeutické a onkologické klinice 3. LF UK. Z toho důvodu je každá kapitola odlišně koncipována, ale domníváme se, že pro tuto formu textu je nejlepší kapitoly ponechat tak, jak je jednotliví lékaři vypracovali.

Každá kapitola speciální onkologie obsahuje následující části:

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

## 2. PATOFYZIOLOGICKÝ ÚVOD

**Kindlová E., Kubecová M.**

### 2.1. Nádorový růst

Příčiny vzniku nádorových onemocnění nejsou známy, ale jsou nejspíše komplexní povahy. Jejich podstatou je buněčná proliferace, která se vymkla zákonitostem a kontrolám organismu, které platí pro zdravé tkáně.

Na rozdíl od zdravých buněk mají buňky nádorové odlišné vlastnosti, které jsou důsledkem genetických změn. Tyto genetické abnormality mohou být vyvolány různými faktory:

1. fyzikálními (ionizující záření)
2. chemickými (kancerogeny)
3. biologickými (onkogenní viry)

Mutace, které vedou ke změně normálního fenotypu na nádorový, postihují hlavně dva typy genů – jednak protoonkogeny a jednak supresorové geny, tzv. antionkogeny. Jejich produkty významnou měrou ovlivňují regulaci proliferace. Jedná se o různé růstové faktory, na jedné straně proliferaci stimující (např. produkty onkogenů). Na druhé straně naopak produkty supresorových genů (např. protein p53), které proliferaci tlumí.

Současně oba typy genů ovlivňují tzv. programovou smrt buňky čili apoptózu. Onkogeny ji tlumí, zatímco supresorové geny jsou induktory apoptózy. Z toho vyplývá, že při aktivaci protoonkogeny nebo při inaktivaci supresorových genů dochází k dysbalanci mezi přírůstkem a zánikem buněk, které nakonec vyústí v nekontrolovatelnou proliferaci – tj. nádorový růst.

Generační čas nádorových buněk je ve srovnání s normální buněčnou populací prodloužen na 30 – 150 hodin, ale přesto se jejich počet rychle zvětšuje.

## 2.2. Možnosti ovlivnění nádorového růstu

Z předchozího textu je zřejmé, že pro zástavu patologické buněčné proliferace by byla nejvhodnější oprava genetické poruchy buňky. Genová terapie nádorů je založena na opravě genetického defektu nádorových buněk – zatím však se odehrává převážně na experimentální úrovni. Spočívá v přenesení nové genetické informace přímo do genomu buňky.

Informace mohou být přenášeny přímo molekulárně upravenou DNA nebo se používají různé nosiče – vektory – jimiž zpravidla jsou upravené virové struktury.

Další alternativou genové terapie je vpravení tzv. sebevražedných genů do nádorových buněk.

Proliferaci může tlumit též inhibice růstových faktorů, jež jsou produkty aktivovaných onkogenů. V klinické praxi jsou v indikovaných případech již běžně užívané protilátky proti růstovým faktorům, nebo monoklonální protilátky působící inhibici receptorů pro růstové faktory. Další možností se zdá ovlivnění signálního přenosu (tzv. transdukční kaskády) .

Své nezastupitelné místo v léčbě má také **imunoterapie** vzhledem k tomu, že vznik nádorového onemocnění je mimo jiné rovněž umožněn selháním mechanismů protinádorové imunity. Obnova mechanismů imunity může významně ovlivnit průběh nádorového onemocnění a přispět k eliminaci nádorové buněčné populace.

Dalším důležitým krokem je ovlivnění mechanismů působících inhibici metastatické kaskády. Stejně zásadními faktory pro růst nádoru, jakým je stimulace proliferace, jsou dále inhibice apoptózy a stimulace angiogeneze.

Z toho logicky vyplývá, že dalším léčebným cílem je stimulace apoptózy a inhibice angiogeneze.

K léčebným účelům se nejlépe hodí **protinádorová chemoterapie** a **biologická léčba**. Nesmíme zapomenout ani na **léčbu hormonální** (ovlivnění hormonálních receptorů), která při systémové aplikaci ovlivní všechny proliferující buňky, zatímco **radioterapie** ničí nádorové buňky v ozářené oblasti a má tedy účinky lokální či lokoregionální. K zásadním léčebným metodám patří samozřejmě **chirurgická léčba**, která může být buď kurativní, nebo může pomoci zlepšit možnosti ostatních léčebných modalit.

## 2.3. Posouzení rozsahu onemocnění – staging

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

Na základě dohod mezinárodních i národních onkologických společností byla vypracována jednotná klasifikace umožňující jednoduchý a poměrně přesný popis rozsahu onemocnění u většiny solidních nádorů. Tato klasifikace, zvaná **TNM systém**, byla celosvětově přijata a je závazná i pro ČR.

Kromě TNM klasifikace existuje rovněž „Mezinárodní histologická klasifikace nádorů“, v praxi se však více užívá mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii. „ICD-O-WHO“

## 2.4. Klasifikační systém TNM

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

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



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

## 2.5. Určení zbytkové nádorové populace

Zatímco stanovení rozsahu onemocnění má význam pro stanovení léčebného postupu při zahájení léčby, k ukončení léčby či při jejím pokračování potřebujeme informaci o existenci tzv. zbytkové nemoci. Zbytková nádorová populace se může stát východiskem budoucí recidivy či generalizace onemocnění. Až donedávna byly možnosti určení zbytkové nemoci velmi omezené, teprve metody molekulární biologie a genetiky umožňují, v některých případech, stanovit rezidua nádorové populace.

## 2.6. Posuzování léčebné odpovědi

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

Objektivní léčebná odpověď se podle tohoto návrhu posuzuje 4 stupni:

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

Subjektivní léčebná odpověď se posuzuje podstatně obtížněji. Existuje řada doplňkových hledisek jako ústup bolesti, zlepšení chuti k jídlu atd., ale ty nelze přesně vyhodnotit a srovnat.

Jednotné hledisko se používá jen pro vyhodnocení stavu tělesné výkonnosti. Nejčastěji je používána škála výkonnosti navržená Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a hodnocení výkonnosti podle Karnofského.

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

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

# 3. RADIČNÍ ONKOLOGIE

Odrážka K., Šefrová J., Kubecová M.

## 3.1. Historie

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

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

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

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

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

První polovina dvacátého století byla érou ortovoltážních rentgenových přístrojů, které produkovaly záření o nízké energii, proto léčba v hloubi uložených nádorů zůstávala stále problematická. V padesátých letech se začaly instalovat první kobaltové ozařovače (1951) a roku 1953 byl v Anglii poprvé použit lineární urychlovač, který je dnes standardním zdrojem záření pro zevní radioterapii.

## 3.2 Radiologická fyzika

### 3.2.1. Ionizující záření

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

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

- **přímo ionizující záření** – záření, jehož kvanta nesou elektrický náboj, proto přímo vyrážejí či vytrhávají Coulombovskými elektrickými silami elektrony z atomů; patří sem záření  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ , protonové záření  $p^+$  a další
- **nepřímo ionizující záření** – záření, jehož kvanta nejsou elektricky nabitá, v látce předávají svou kinetickou energii nabitým částicím, většinou elektronům, a ty teprve působí sekundární ionizaci; do této skupiny patří záření rentgenové,  $\gamma$  záření a záření neutronové

V radioterapii se používá nejčastěji elektromagnetické (fotonové) záření  $\gamma$  a X a záření elektronové. Proto budou v dalším textu probrány pouze interakce těchto typů záření s hmotou. Záření  $\gamma$  a X mají stejnou fyzikální povahu (fotonové záření), liší se však způsobem svého vzniku. Fotonové záření emitované z atomových jader se nazývá **záření  $\gamma$**  (i v případě, když má nízkou energii několika keV), zatímco záření vznikající přeskoky elektronů v atomovém obalu a brzdné záření elektronů se nazývá **záření X** (rentgenové záření).

### 3.2.2. Interakce elektronového záření ( $\beta^-$ ) s hmotou

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

### 3.2.3 Interakce záření $\gamma$ a X s hmotou

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

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

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

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

### 3.2.4. Fyzikální veličiny popisující záření

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

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

**dávka D** – energie záření absorbovaná v látce o určité hmotnosti; jednotkou je Gy (gray), přičemž  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ ; povrchová dávka je dávka na povrchu ozařovaného objemu; maximální dávka je nejvyšší dávka v ozařovaném objemu, u vysokoenergetického záření je v určité hloubce pod povrchem v závislosti na energii záření (vliv sekundárních elektronů); hloubková dávka – dávka na centrálním paprsku v určité hloubce pod povrchem, většinou se vyjadřuje jako procentuální hloubková dávka; **izodozy** jsou křivky spojující body se stejnou hodnotou dávky, mají typické rozložení podle druhu a energie záření (Obr. č. 1 a 2).

**dávkový ekvivalent H** – vyjadřuje biologický účinek různých druhů ionizujícího záření; jde o součin absorbované dávky ve tkáni a jakostního faktoru (udává kolikrát je daný druh záření biologicky účinnější než referenční záření fotonové o energii 200 keV); jednotkou je 1 Sv (sievert), přičemž  $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg}$ .

**lineární přenos energie LET** – energie předaná ionizujícím zářením do absorbujícího prostředí na určité dráze; jednotkou je  $1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ .

### 3.2.5. Zdroje ionizujícího záření v radioterapii

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

#### Terapeutické rentgenové ozařovače

Ortovoltážní rtg přístroje produkují záření X s energií 10 - 300 keV, užívají se pro terapii povrchových kožních nádorů, pro paliativní terapii povrchově uložených metastáz a pro nenádorovou terapii. Ozařuje se z minimální vzdálenosti (obvykle kratší než 50 cm), dávka má prudký spád do hloubky s maximem na povrchu. Zdrojem záření je **rentgenka** – vakuová elektronka zapojená v obvodu s vysokým napětím. Žhavená katoda emituje elektrony, které jsou přitahovány k anodě a urychlovány silným elektrickým polem. Při dopadu na anodu se prudce zabrzdí, čímž se část jejich kinetické energie přemění na brzdné elektromagnetické záření – záření X se spojitým spektrem.

#### Kobaltový ozařovač

Kobaltová bomba využívá jako zdroje záření radioaktivního **kobaltu 60**. Celková aktivita typického zdroje o průměru 15 - 20 mm je cca 5 - 10 tisíc Ci. Poločas rozpadu je 5,3 roku; kobalt uvolňuje záření gama o energii 1,17 a 1,33 MeV. Maximum dávky je v hloubce 5 mm, 50 % dávky je v hloubce cca 10 cm. Zdroj je umístěn v hlavici, která je stíněná ochuzeným uranem. Záření je spuštěno přesunem zdroje z klidové do pracovní polohy nad výstupní otvor. Svazek je vymezen

dvěma páry primárních clon. Kobaltový ozařovač slouží v současnosti především pro paliativní radioterapii, ovšem u vybraných nádorových lokalit je přípustné jeho použití i v kurativní radioterapii.

### **Lineární urychlovač**

Základním přístrojem pro zevní radioterapii je v současnosti lineární urychlovač (linear accelerator). Dnes využívanou modalitou jsou vysokofrekvenční urychlovače, kde jsou urychlovací elektrody připojeny ke střídavému napětí. Elektrony jsou urychlovány vždy mezi elektrodami, které jsou se správnou frekvencí přepólovány. Urychlování probíhá ve vlnovodu, rozděleném na řadu rezonančních dutin, napojeném na generátor vysokofrekvenčního proudu (klystron nebo magnetron). Ve vlnovodu se vytváří vysokofrekvenční střídavé elektromagnetické pole ve formě postupné nebo stojaté elektromagnetické vlny. Pokud se v poli této nosné vlny nabitá částice pohybuje synchronizovaně, působí na ni stálá urychlující síla daná elektrickou složkou elektromagnetické vlny. Částice jsou vstřikovány z iontového zdroje či elektronové trysky v pulzním režimu, v přesné elektronické synchronizaci s urychlujícím vysokofrekvenčním polem. Urychlené elektrony dopadají na wolframový terčik za vzniku vysokoenergetického fotonového záření X. Svazek fotonů vystupující z hlavičky přístroje je tvarován clonami **kolimátoru**. Kromě fotonového svazku (obvykle 6 MeV a/nebo 18 MeV) lze získat a využívat také urychlené elektrony o různých energiích (obvykle v rozmezí 6-20 MeV). Centrální osa svazku záření míří při jakékoliv poloze gantry do jednoho bodu – **izocentra**, které je obvykle ve vzdálenosti 100 cm od zdroje záření (tzn. že gantry se pohybuje po povrchu pomyslné koule o poloměru 100 cm). Izocentrum se většinou lokalizuje do centra ozařovaného objemu, abychom po nastavení pacienta do izocentra mohli přecházet od jednoho pole k druhému beze změny polohy pacienta. Pro moderní metody radioterapie je nemyslitelná práce bez dalších doplňků lineárního urychlovače – dálkově ovládaný polohovatelný stůl, zaměřovací lasery na stěnách, klínové a kompenzační filtry, individuální vykrývací bloky, tubusy pro elektronový svazek, dynamické klíny, vícelistový kolimátor (MLC – multileaf collimator), fixační pomůcky.

Lineární urychlovač má oproti kobaltovému ozařovači řadu výhod (menší polostín, vyšší hloubková dávka, výraznější šetření kůže, možnost využití fotonů i elektronů, možnost modulace fluence fotonů, vyšší radiační bezpečnost). Lineární urychlovač je standardním přístrojem pro **kurativní radioterapii**.



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

### 3.3. Radiobiologie

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

#### 3.3.1. Působení ionizujícího záření na buňky

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

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

Klíčovou molekulou z hlediska biologického účinku záření je DNA. Ta může být poškozena fotony přímo, mluvíme o **přímém účinku** záření. Tyto interakce jsou relativně vzácné, avšak vedou k výraznému poškození DNA včetně dvojitých zlomů. Častější (asi 70 %) je **efekt nepřímý**, vznikající působením **volných radikálů**, které jsou vlivem záření tvořeny zejména z molekul vody (hydroxylový radikál, peroxidy). Kritickými lézemi pro další osud buňky jsou dvojité zlomy. Některé mohou být opraveny, jiné zůstanou neopraveny v důsledku saturovaného reparačního procesu, nedostatečného času pro reparaci nebo chybné reparační reakce.

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

### 3.3.2. Účinek ionizujícího záření na nádory

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

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

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

čípku je středně radiosenzitivní, ale ozářením vyléčitelný. Pravděpodobnost vyléčení nádoru koreluje s **celkovou dávkou záření**, protože každá dávka zabíjí fixní procento buněk. Mikroskopické postižení může být s velkou pravděpodobností eradikováno dávkou 50 Gy, pro makroskopické nádory jsou nutné dávky 60 Gy a více.

Pro popis závislosti buněčného přežití na dávce je dnes užíván **lineárně-kvadratický model** (LQ model). U části **alfa** buněčné populace je množství usmrčených buněk přímo úměrné dávce záření (záření působí letální poškození), u části **beta** je úměrné druhé mocnině dávky (záření působí subletální poškození). Poměr **alfa/beta** je různý pro různé tkáně (zdravé i nádorové). Tkáně s  $\alpha/\beta > 10$  (většina tumorů, sliznice) reagují již během ozařování a jsou málo citlivé na změnu jednotlivé dávky záření. Tkáně s  $\alpha/\beta < 5$  (karcinom prostaty, nervová tkáň) reagují na ozářením pozdními změnami a jsou velmi závislé na změnách frakcionace (tj. jednotlivé dávky).

### 3.3.3. Účinek ionizujícího záření na zdravé tkáně

Při ozařování nádoru dochází vždy k ozářením zdravých tkání v těsném sousedství s tumorem. Stupeň poškození zdravých tkání ovšem neodpovídá stupni poškození nádoru, protože **schopnost reparovat radiační poškození je v nádorové tkáni defektní**. Na této skutečnosti je založeno terapeutické využití ionizujícího záření. Cílem radioterapie je vpravit do oblasti nádoru dávku záření, která dokáže nádor zničit, a současně minimálně poškodí okolní zdravé tkáně. Výše celkové dávky aplikované do oblasti nádoru je závislá na toleranci zdravých tkání. Je třeba zvolit optimální formu ozáření (zevní radioterapie nebo brachyterapie), druh záření (fotony, elektrony), energii záření, frakcionaci, počet, polohu a tvarování polí, vykrytí zdravých tkání, polohu pacienta a fixační pomůcky. To vše tak, aby byla minimalizována rizika radiačního poškození zdravých tkání a doručena co nejvyšší možná dávka do oblasti nádoru. Terapeutické možnosti dokumentuje **Patersonův graf** (Obr. č. 3), který znázorňuje závislost relativního počtu usmrčených nádorových buněk na dávce (křivka a) a závislost rizika ireverzibilního poškození zdravé tkáně na dávce (křivka b). Pokud je nádor radiosenzitivní, je křivka a posunuta více vlevo, je-li radiorezistentní, posunuje se křivka doprava, blíže ke křivce poškození zdravých tkání. Poměr letální nádorové dávky a toleranční dávky zdravé tkáně se nazývá **terapeutický poměr**. Odpověď nádoru a zdravých tkání na záření ovlivňuje řada faktorů, které se souhrnně označují jako **modifikátory odpovědi na záření**.

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

## 3.4. Toxicita radioterapie

### 3.4.1. Formy radiační toxicity

Vedlejší účinky radioterapie mohou být:

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

Podle doby nástupu reakce rozlišujeme 2 formy radiační toxicity

- **akutní radiační toxicita** – vyskytuje se v průběhu ozařovací série (týdny); týká se hlavně rychle proliferujících tkání, jako jsou kůže, sliznice nebo hematopoetický systém; jsou to tkáně s častým buněčným dělením kmenových buněk – reagují na ozáření rychle, ale poměrně rychle dochází opět k reparaci; morfologicky jde o různou formu akutní zánětlivé reakce; časná toxicita je obvykle plně reverzibilní, vzácněji přecházejí v toxicitu pozdní,
- **chronická radiační toxicita** – objevuje se po skončení ozařovací série (měsíce, roky); týká se pomalu proliferujících tkání, jako jsou játra, ledviny, srdce, plíce, CNS, svaly, podkoží; pozdní reakce má charakter atrofie, v případě parenchymatózních orgánů snížení funkce; jedná se o chronickou zánětlivou reakci s typickou nadprodukcí kolagenu a

radiační fibrózou, podstatou vzniku je poškození mikrovaskulatury; změny ve tkáních jsou trvalé, klinické projevy se v čase mohou měnit (zhoršení i zlepšení).

Historicky při užívání ortovoltážní RTG terapie byla hlavní strukturou limitující dávku záření kůže. Při využití fotonů o vysoké energii s efektem šetření kůže již nejsou kožní reakce tak závažné a limitujícími se staly především vnitřní orgány. Toxicita akutní i chronická je hodnocena podle různých škál, nejčastěji používaná je RTOG/EORTC stupnice (Tab. č. 1 a 2). Při správné indikaci a správném provedení radioterapie se závažná toxicita objevuje u méně než 5 % pacientů, proto se s řadou níže popsaných vedlejších účinků ozáření v praxi již nesetkáváme.

### 3.4.2. Projevy radiační toxicity ve tkáních a orgánech

#### Kůže

Reakce na kůži se označuje jako akutní radiodermatitida. Nejprve se objevuje **erytém**, poté začíná olupování (**suchá deskvamace**), po úbytku buněk bazální vrstvy dochází k **vlhké deskvamaci**. Nejzávažnější je vznik **časného vředu**, který se často druhotně infikuje a špatně se hojí. Chronická radiodermatitida se objevuje po zhojení akutních reakcí nebo postupně, po měsících až letech. Kůže je atrofická, tenká, suchá, někdy lehce šupinatá, objevují se teleangiektázie, hyperpigmentace, fibróza až fibroskleróza podkoží, dočasná nebo trvalá alopecie a epilace. Vlasy znovu narůstají po 1-3 měsících, dávka pro trvalou alopecii je individuální.

#### Sliznice dutiny ústní a ORL oblasti

Akutní změny se manifestují jako enantém, edém, exsudace, přecházejí v epitelolýzu s fibrinovými povlaky, ložiska mohou splývat v konfluentní mukozitidu. Dochází k postižení chuťových pohárků s postupnou ztrátou chuti. Postižení slinných žláz působí **xerostomii**.

#### Gastrointestinální systém

Reakce na **jícnu** je obdobná postižení sliznic dutiny ústní, projevuje se bolestmi při polykání, striktura jako pozdní reakce se objevuje výjimečně. Nejcitlivější z GIT je **tenké střevo**, kde již po nízkých dávkách dochází k překrvení a edému sliznice, postižení resorpce a zrychlení peristaltiky, vznikají vředy na sliznici, dochází k dysmikrobii. Subjektivně pacient pociťuje nechutenství, nevolnosti, objevují se průjmy. Pozdní změny postihují podslizniční vazivo a stěnu střeva, mohou

se objevit striktury, obstrukce, srůsty, píštěle. **Tlusté střevo a rektum** jsou o něco odolnější, častá je radiační proktitida – sliznice je zánětlivě změněná, překrvená, snadno krvácí, chronicky se mohou vyvíjet krvácející teleangiektázie, vředy, stenózy, píštěle. **Játra** jsou poměrně radiosenzitivní, dochází k funkčnímu poškození, může se objevit žloutenka, ascites.

### **Plíce**

Radiační pneumonitida se objevuje obvykle za 1 - 3 měsíce po skončení ozařování jako kašel, horečka, dušnost. Na RTG je popisována víceložisková atelektáza, infiltráty, výpotek, přičemž změny jsou lokalizované v ozařovaném terénu. V léčbě se používají kortikoidy, antibiotika, klid na lůžku. Pozdním následkem ozáření je fibróza v ozařovaném objemu, která se objevuje za 6 - 12 měsíců.

### **Urogenitální systém**

Velmi citlivé jsou **ledviny**, akutní radiační nefritida se projeví anémií, hypertenzí, albuminurií, bolestmi a únavou. **Močový měchýř** je naopak radiorezistentní, má ale vyšší riziko pozdních reakcí, kdy se mohou tvořit krvácející teleangiektázie, chronické vředy nebo snížení kapacity měchýře. **Varlata** patří k nejcitlivějším tkáním, k trvalé sterilitě dochází již po ozáření dávkou 5 Gy. Produkce testosteronu je ovlivněna až při vyšších dávkách. U žen může k trvalé sterilitě dojít po frakcionovaném ozáření 6 - 8 Gy, dávka 20 Gy vyřadí i hormonální produkci ovarií, čehož se využívá k radiační kastraci (v rámci hormonální léčby karcinomu prsu).

### **Nervový systém**

**Mozková tkáň** je relativně radiorezistentní, rizikem je pozdní radionekróza v bílé hmotě. Oproti tomu toleranční dávka **míchy** je nižší a často limitující, příznakem časně myelopatie je tzv. Lhermittův syndrom – pocit mravenčení při předklonu hlavy. Vážnou komplikací je inkompletní transverzální léze míšního. Ze smyslových orgánů je nejvýznamnější poškození **očí**, kde již po nízkých dávkách roste riziko katarakty, vyšší dávky mohou působit změny na sítnici, rohovce či spojivce.

### **Krvetvorný systém**

Patří k nejcitlivějším tkáním, v myeloablativním celotělovém ozařování postačuje 12 Gy frakcionovaně. Riziko narůstá s velikostí ozařovaného objemu. Projevem je anemie, leukopenie, trombocytopenie. První změnou v krevním obraze po celotělovém ozáření je lymfopenie (hodiny).

### 3.4.3. Možnosti ovlivnění radiční toxicity

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



## 3.5. Klinické využití radioterapie

### 3.5.1. Kurativní a paliativní radioterapie

#### **Kurativní radioterapie**

Cílem kurativní (radikální) radioterapie je vyléčení nádoru. Snažíme se aplikovat dávku záření, která je schopná eradikovat nádor při přijatelné míře závažných komplikací (<5 %). Kurativní dávka záření se u většiny solidních nádorů pohybuje kolem 60 Gy v 6 týdnech.

**Primární (samostatná) radioterapie** – eradikuje makroskopický nádor, postižené uzliny a potenciální mikroskopickou chorobu; používá se u řady nádorových lokalit s lepším léčebným efektem než chirurgie (lymfomy), lepším funkčním efektem než chirurgie (karcinom hrtanu), jako alternativa chirurgického výkonu (karcinom prostaty) nebo tam, kde lokálně pokročilý nádor již není operabilní (karcinom čípku děložního).

**Pooperační (adjuvantní) radioterapie** – eradikuje zbytkovou mikroskopickou chorobu, zvyšuje lokální kontrolu, případně snižuje riziko diseminace (karcinom prsu, rekta), dávky jsou nižší než u primární radioterapie a pohybují se kolem 50 Gy v 5 týdnech.

**Předoperační (neoadjuvantní) radioterapie** – působí stejným způsobem jako pooperační radioterapie; mimoto se s výhodou používá u lokálně pokročilých nádorů, kde umožní dosáhnout operability (karcinom rekta, sarkomy měkkých tkání).

**Radioterapie s konkomitantní chemoterapií (chemoradioterapie)** – radioterapie se současným podáváním chemoterapie (existuje více schémat pro podání konkomitantní chemoterapie, např. kontinuálně, 1x týdně, 1x za 3 týdny); využívá se u řady nádorových lokalit, protože vykazuje o něco vyšší účinek než samotná radioterapie (ovšem za cenu vyšší toxicity); chemoradioterapie může být použita jako primární (samostatná) léčba nebo v indikaci adjuvantní či neoadjuvantní.

#### **Paliativní radioterapie**

Cílem paliativní radioterapie je zmírnění obtíží v situaci, kdy vyléčení nádoru není reálné. Se zmírněním obtíží souvisí zlepšení kvality života. Používané celkové dávky jsou nižší než při kurativní



radioterapii (obvykle do 30Gy ve 3 týdnech), přitom nepřekračujeme toleranční dávky rizikových struktur. Regrese nádoru je pouze sekundárním efektem, stejně jako ovlivnění přežití. Častou indikací je nádorová bolest, obstrukce, krvácení.

### 3.5.2. Plánování a provedení radioterapie

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

#### Imobilizace, lokalizace a plánovací CT

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

#### Plánování radioterapie

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

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

- **GTV** (gross tumor volume) – makroskopický nádor (viditelný na plánovacím CT)
- **CTV** (clinical target volume) – GTV plus lem pro potenciální mikroskopické šíření nádoru (mikroskopickou chorobu na CT nevidíme, ale máme důkazy o tom, že mikroskopické šíření nádoru je v řádu mm až několika cm)
- **PTV** (planning target volume) – CTV plus lem kompenzující fyziologické pohyby orgánů (např. dýchací pohyby) a nepřesnost nastavení během ozařovací série

Velikost lemů se pohybuje přibližně od 5 mm do několika cm. Proces plánování pokračuje volbou vhodné **ozařovací techniky** (viz níže – techniky ozáření) se snahou ozářit celý objem PTV požadovanou dávkou a vyhnout se rizikovým orgánům. Je zvoleno vhodné uspořádání a počet polí, která lze tvarovat pomocí vícelistového kolimátoru (MLC) nebo individuálních olověných bloků. K modifikaci svazku záření mohou být použity klínové nebo kompenzační filtry. Plánovací software je schopen spočítat dávku v jednotlivých místech těla podle denzity tkání na CT skenech (údaje vstupně zadané do programu). Proto k výpočtu dávky musí být vždy použito CT, ač někdy MRI nebo PET-CT poskytují přesnější informace o tumoru a jeho šíření (lze je však využít při zakreslování cílových objemů, kdy po fúzi obrazů můžeme přenést kontury z MRI nebo PET-CT do plánovacího CT). Dávka záření se většinou specifikuje do izocentra, které bývá přibližně ve středu ozařovaného objemu. Normalizuje se na hodnotu 100%, přičemž doporučené kolísání dávky v PTV je 95-107%. Hodnocení plánu se provádí pomocí **dávkově-objemových histogramů** DVH (dose-volume histogram), jehož křivky ukazují objemovou expozici PTV a kritických orgánů.

### **Simulace**

Simulace znamená **přenesení ozařovacího plánu** na pacienta. Provádí se na CT simulátoru (virtuální simulace) nebo na RTG simulátoru (konvenční simulace). Ozařovací plán, vytvořený v plánovacím systému, obsahuje koordináty (x, y, z) izocentra. Pacient je na simulátoru nejprve nastaven podle značek na kůži/fixačních pomůckách na nulový bod a posunem v osách x, y a z (podle údajů v ozařovacím plánu) je zaměřeno izocentrum, které je poté vyznačeno na kůži pacienta nebo na fixačních pomůckách. Správnost zaměření izocentra se ověřuje porovnáním simulačních CT řezů s referenčním CT z plánovacího systému. Pokud pracujeme na RTG simulátoru,

porovnáváme skiaskopické obrazy polí s referenčními obrazy z plánovacího systému (digitálně rekonstruované rentgenogramy DRR vytvořené z plánovacího CT).

### **Ozařování a verifikace**

Na ozařovně je pacient nastaven laserovými zaměřovači na značky na kůži (fixačních pomůckách) do požadované polohy. Lineární urychlovač podle údajů z verifikačního systému automaticky nastaví parametry ozáření u konkrétního pacienta. Ozáření se spustí pouze tehdy, když všechny ukazatele souhlasí. K ověření správnosti nastavení slouží snímky získané na ozařovači (**verifikační snímky**), které jsou porovnány s referenčními obrazy DRR z plánovacího CT. Novější metodou je systém OBI (on board imaging), který umožňuje získat přímo na urychlovači RTG snímek nebo CT snímky v digitální podobě, které jsou porovnány s referenčními obrazy. Případná odchylka polohy je korigována posunem stolu tak, aby bylo dosaženo polohy správné. Čím přesnější je nastavení pacienta při každé frakci ozáření, tím menší bezpečnostní lem pro PTV můžeme zvolit (další šetření zdravých tkání v okolí). K radikální radioterapii patří také pravidelná dozimetrická kontrola, která poskytuje spolehlivé údaje o dodané dávce záření.

### **3.5.3. Techniky ozáření**

#### **Konvenční radioterapie**

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

#### **Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)**

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

#### **Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)**

Podobně jako u 3D-CRT dochází k tvarování svazku záření, navíc se však mění intenzita záření na průřezu svazkem. IMRT je spojeno s inverzním plánováním, kde jsou nejprve definovány

požadavky na minimální a maximální dávku v cílových objemech a maximální dávky v rizikových orgánech. Jednotlivým strukturám jsou přiřazeny priority a podle toho plánovací systém stanoví pro každý svazek optimální profil intenzity. Oproti 3D-CRT umožňuje IMRT lepší distribuci dávky v požadovaném objemu s velkým spádem dávky do okolí a tím menším zatížením rizikových struktur (Obr. č. 4).

### **Radioterapie řízená obrazem (IGRT)**

Metoda umožňující korekci nastavení pacienta přímo na ozařovně, kde je nejprve zhotoven kontrolní snímek (RTG nebo CT), podle něž je poloha pacienta korigována tak, aby odpovídala poloze referenční z plánovacího CT. Zaměření je velmi přesné a je provedeno bezprostředně před ozařováním. IGRT se používá ve spojení s IMRT, popřípadě 3D-CRT.

## **3.6. Brachyterapie**

Brachyterapie je technika radioterapie, při které je **zdroj ionizujícího záření** umístěn v těsné blízkosti nebo přímo **v kontaktu s nádorem**. Protože dávka záření s rostoucí vzdáleností od zdroje strmě klesá (s druhou mocninou vzdálenosti), lze v krátkém čase aplikovat do nádoru vysokou dávku záření a při tom šetřit okolní zdravé tkáně. Dávka záření, kterou lze při brachyterapii aplikovat do nádoru v blízkosti zdroje je významně vyšší v porovnání s dávkou, kterou můžeme podat cestou zevní radioterapie.

### **3.6.1. Fyzikální aspekty brachyterapie**

#### **Přístroje pro brachyterapii**

Dříve se pracovalo přímo s radioaktivními jehlami nebo se do blízkosti nádoru zaváděly aplikátory a do nich se následně manuálně vsunuly radioizotopy (manuální afterloading). Jako izotop bylo využíváno především rádium 226. Metoda znamenala pro personál jistou radiační zátěž při manipulaci se zdroji záření. Od 2. poloviny 60 let minulého století se začala rozvíjet metoda zvaná **automatický afterloading**, která se dnes prakticky výhradně používá. Do blízkosti nádoru jsou nejprve zavedeny neaktivní aplikátory, rekonstruuje se jejich pozice v prostoru (ortogonální rtg snímky, CT, MRI), připraví a vypočítá se ozařovací plán. Poté je pacient převezen na ozařovnu a

napojen na automatický afterloadingový přístroj, který do aplikátorů automaticky zasune zdroj záření bez přítomnosti personálu. Přístroj je s aplikátory spojen pomocí plastických hadiček, jimiž zdroj záření vycestuje. Pozice a čas setrvání zdroje v jednotlivých aplikátorech jsou programovány v souladu s ozařovacím plánem. Po skončení léčby přístroj automaticky vysune zdroj záření z těla pacienta a uloží jej do stíněného trezoru. Radiační zátěž personálu je tak výrazně redukována. Brachyterapie s automatickým afterloadingem znamená **dočasnou aplikaci** – po ukončení ozáření se zdroje záření vysunou zpět do přístroje. V omezených indikacích (časný karcinom prostaty) se používá manuální **permanentní implantace**, kdy zdroje záření zůstávají trvale v oblasti nádoru.

### Rozdělení brachyterapie podle dávkového příkonu

- **Low-dose rate (LDR) brachyterapie** – dávkový příkon 0,4 - 2,0 Gy/hod, léčba trvá řádově desítky hodin, většinou se podává v jediné frakci, pacient musí být hospitalizován ve stíněném pokoji
- **High-dose rate (HDR) brachyterapie** – dávkový příkon vyšší než 12 Gy/hod, léčba trvá řádově minuty, frakcionace je nezbytná, pacienta je možné léčit ambulantně

V současnosti se v klinické praxi používají obě metody se srovnatelným efektem. Podíl LDR a HDR zařízení se zvolna přiklání ve prospěch HDR brachyterapie. Krátký čas aplikace je totiž spojen s řadou výhod (možnost ambulantní léčby, lepší fixace aplikátorů).

### Zdroje záření pro brachyterapii

Pro LDR aplikace se většinou používá cesium 137, zatímco pro HDR aplikace je to iridium 192. Permanentní implantace karcinomu prostaty se provádí se zdroji jódu 125 nebo palladium 103. Léčebný efekt radioizotopů používaných pro brachyterapii je zprostředkován  $\gamma$  zářením. Některé izotopy emitují také jiné druhy záření ( $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ ), které je odfiltrováno.

## 3.6.2. Klinické aspekty brachyterapie

### Způsoby aplikace brachyterapie

- **Intrakavitární brachyterapie** – aplikátory jsou zaváděny do tělesných dutin (děloha)
- **Intraluminální brachyterapie** – aplikátory jsou zaváděny do lumina orgánů (jícen, bronchus, žlučové cesty)

- **Intersticiální** brachyterapie (implantace) – zavádění aplikátorů přímo do oblasti nádoru (dutina ústní, prs, měkké tkáně)
- **Povrchová** brachyterapie (muláž) – umístění aplikátorů na povrch nádoru (kůže)

## Klinické využití brachyterapie

### Kurativní léčba

- Nádory dutiny ústní a orofaryngu – intersticiální brachyterapie u časných nádorů v kombinaci s operací nebo samostatně
- Karcinom prsu – intersticiální brachyterapie v kombinaci s operací a zevní radioterapií k navýšení dávky záření na oblast lůžka tumoru
- Karcinom čípku děložního – intrakavitární brachyterapie v kombinaci se zevní radioterapií, vyléčí se tak 70 % pacientek ve stádiu II a 40 % žen ve stádiu III.
- Karcinom endometria – intrakavitární brachyterapie v kombinaci s operací event. operací a zevní radioterapií
- Karcinom kůže – povrchová brachyterapie v lokalitách nepříznivých pro chirurgickou léčbu

### Paliativní léčba

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

## Doporučená literatura

Halperin, EC. – Perez, CA. – Brady, LW.: Principles and practice of radiation oncology. New York, Lippincott Williams & Wilkins 2007

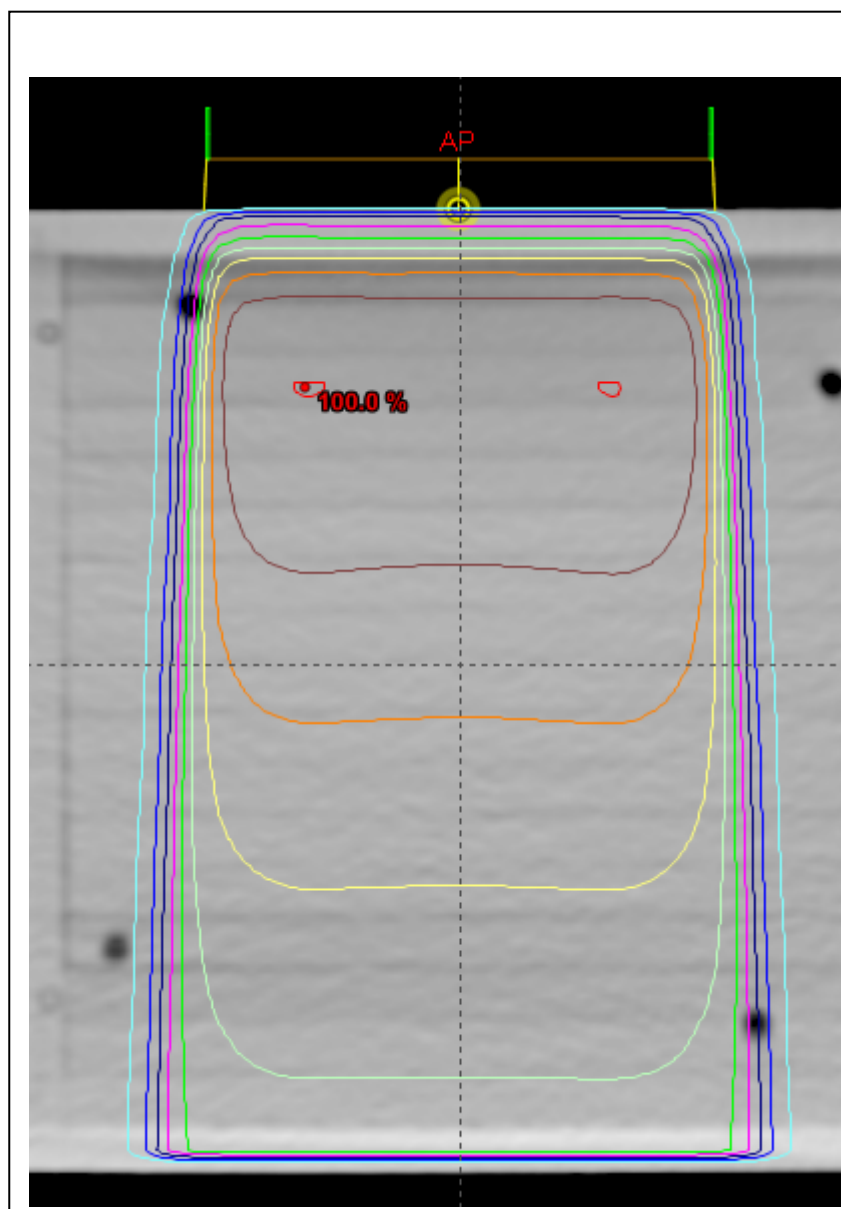
Šlampa, P. – Petera, J.: Radiační onkologie. Praha, Galén 2007

## Seznam zkratk

LET (linear energy transfer)	lineární přenos energie
MLC (multileaf collimator)	vícelistový kolimátor
LQ model	lineárně-kvadratický model
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements

GTV (gross tumor volume)	makroskopický objem nádoru
CTV (clinical target volume)	klinický cílový objem
PTV (planning target volume)	plánovací cílový objem
DVH (dose-volume histogram)	dávkově-objemový histogram
DRR	digitálně rekonstruovaný rentgenogram
OBI (on board imaging)	zobrazování na urychlovači
3D-CRT (three-dimensional conformal radiotherapy)	trojrozměrná konformní radioterapie
IMRT (intensity-modulated radiotherapy)	radioterapie s modulovanou intenzitou
IGRT (image-guided radiotherapy)	radioterapie řízená obrazem
LDR (low-dose rate)	brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem
HDR (high-dose rate)	brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem

### 3.7. Obrazová a tabulková příloha



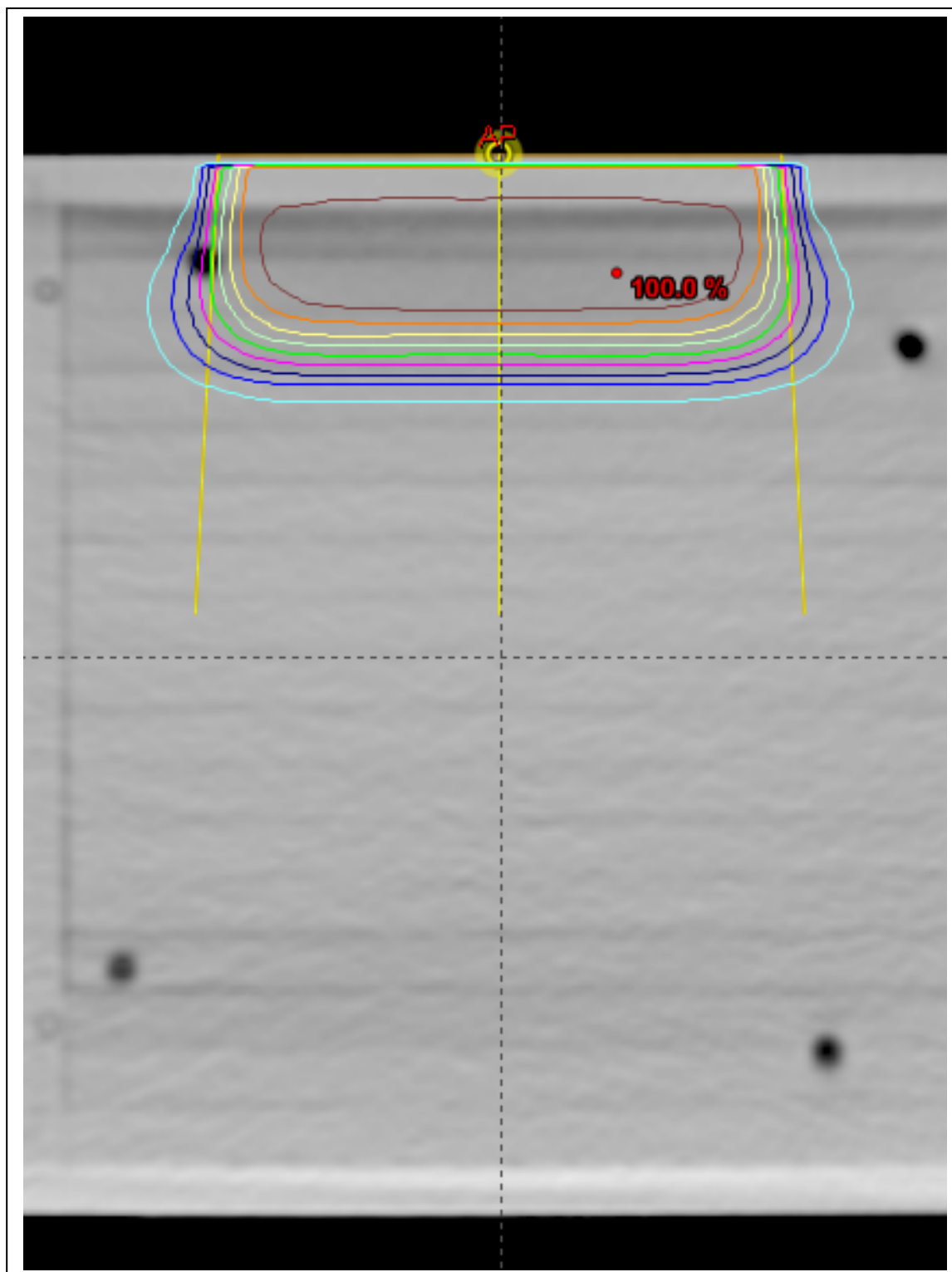
**Obr. č. 1**

Izodozové křivky fotonového záření o energii 18 MeV



Obr. č. 2

Izodozové křivky elektronového záření o energii 9 MeV







**Tab. č. 1**

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

Stupeň	0	1	2	3	4
<b>kůže</b>	beze změn	nevýrazný erytém, epilace, suchá deskvamace, snížené pocení	jasný erytém, nesplyvající vlhká deskvamace, střední edém	splyvající vlhká deskvamace, výrazný edém	ulcerace, krvácení, nekróza
<b>sliznice</b>	beze změn	zduření, mírná bolest nevyžadující analgetik	splyvající mukositis, seropurulentní sekrece, mírná bolest vyžadující analgetikum	splyvající fibrinózní mukositis, silná bolest vyžadující opiáty	ulcerace, krvácení, nekróza
<b>hltan, jícn</b>	beze změn	mírná dysfagie či odynofagie, vyžadující lehkou dietu, lok. anestetika či neopioidní analgetika	střední dysfagie či odynofagie vyžadující opiáty, mletou či tekutou dietu	těžká dysfagie či odynofagie s dehydratací nebo ztrátou hmotnosti > 15 %, vyžadující NG sondu, i.v. hydrataci nebo parenterální výživu	kompletní obstrukce, ulcerace, perforace, pištěl
<b>CNS</b>	beze změn	normální funkční stav s lehkým neurologickým nálezem, bez nutnosti medikace	neurologický nález vyžadující dopomoc druhé osoby, medikace steroidy nebo antikonvulziv	neurologický nález vyžadující hospitalizaci	závažný neurologický deficit – paralýza, kóma, křeče >3x za týden i při medikaci
<b>dolní GIT</b>	beze změn	častá stolice nebo změna charakteru stolice nevyžadující medikaci, rektální dyskomfort nevyžadující analgetika	průjem vyžadující parasymptolytika, sekrece hlenu nevyžadující vložky, rektální nebo abdominální bolest vyžadující analgetika	průjmy vyžadující parenterální hydrataci, odchod hlenu nebo krve vyžadující vložky, hladinky na RTG	akutní nebo subakutní obstrukce, pištěl, perforace, krvácení vyžadující transfuzi, bolesti nebo tenesmy vyžadující stomii
<b>leukocyty (x 1000)</b>	≥ 4.0	3.0 - < 4.0	2.0 - < 3.0	1.0 - < 2.0	< 1.0
<b>trombocyty (x 1000)</b>	≥ 100	75 - < 100	50 - < 75	25 - < 50	< 25 nebo spontánní krvácení
<b>hemoglobin (g/l)</b>	≥ 110	110-95	75 - < 95	50- < 75	-

**Tab. č. 2**

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

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

# 4. SYSTÉMOVÁ TERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ

**Brychta M.**

Léčbu nádorových onemocnění můžeme rozdělovat na léčbu lokální/lokoregionální a systémovou.

K lokoregionálním postupům patří chirurgické metody a radioterapie, k systémovým chemoterapie, hormonální terapie, imunoterapie, biologická léčba, radioterapie ve formě celotělového ozařování a podpůrná terapie.

## 4.1. Chemoterapie

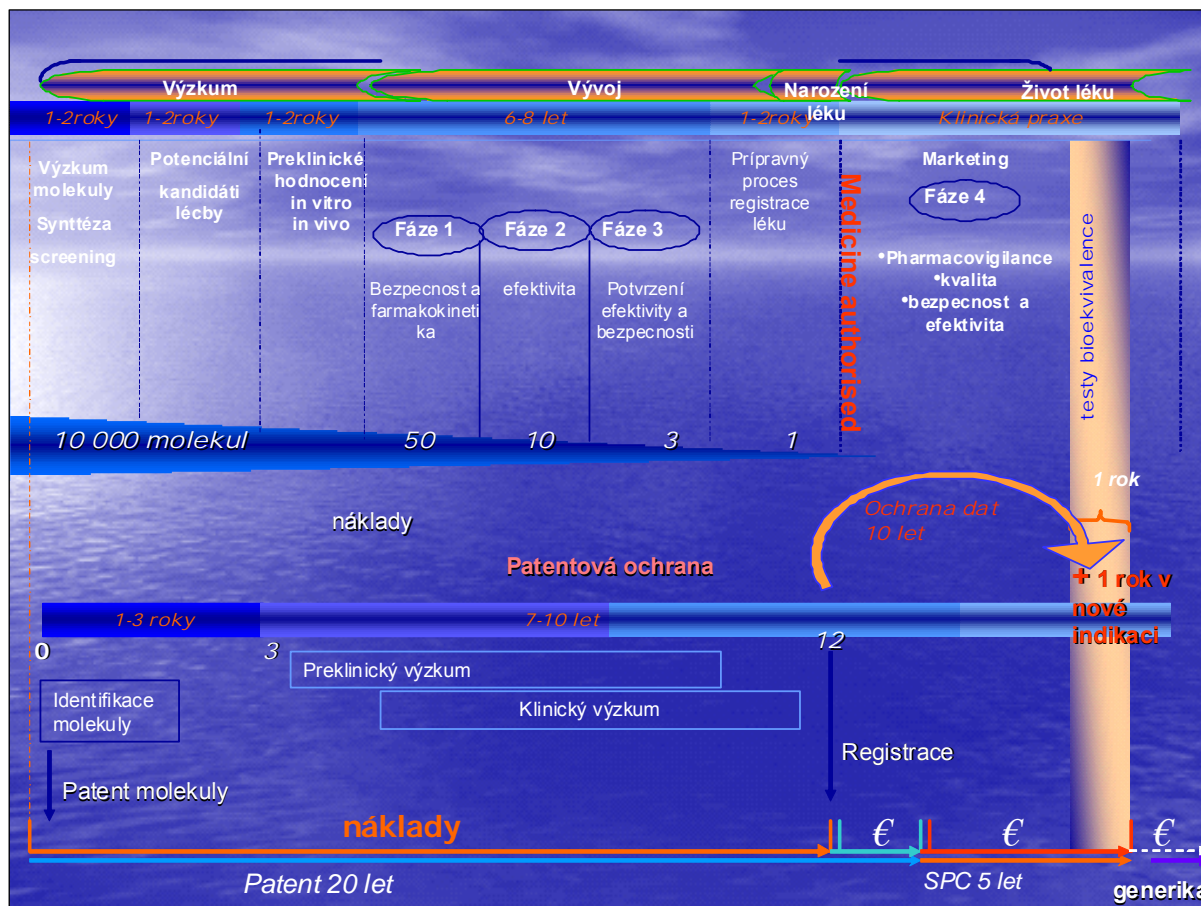
Chemoterapie je jednou ze základních léčebných modalit při léčbě zhoubných nádorových onemocnění. Společně s chirurgickými postupy, radioterapií a hormonoterapií vytváří základní pilíře moderní léčby zhoubných nádorových onemocnění.

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

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

preklinického a klinického vývoje ukazuje obrázek č.1. Náklady na výzkum léku není možno uvádět, ale obecně se odhadují, že jsou srovnatelné s náklady na start raketoplánu.

**Obr.1:** fáze vývoje cytostatika



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

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

**Tab.1:** mezníky chemoterapie

Časové období	Lék
40-tá léta	dusíkatý yperit, aktinomycin
60-tá léta	antimetaboly
70-tá léta	antracykliny, platinové deriváty
90-tá léta	taxany
současnost	biologická léčba (inhibitory EGFR a VGFR )
současnost - budoucnost	genová terapie

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

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

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

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



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

Pooperační aplikace chemoterapie ve smyslu adjuvantní chemoterapie nabízí pacientům největší šanci na přežití, nebo alespoň významné prodloužení doby do návratu onemocnění. Tato léčba se užívá u pacientů po radikálním chirurgickém zákroku tam, kde riziko relapsu onemocnění je vysoké. O riziku vysoké pravděpodobnosti rekurence nádoru a možnosti existující subklinické diseminace onemocnění, vypovídá přítomnost **rizikových faktorů**. Tyto faktory jsou u jednotlivých onemocnění sice různé, ale obecně k nim patří velikost nádorového ložiska, rozsah postižení regionálních mízních uzlin, histologický typ nádoru a jeho detailní vyšetření (grading, angioinvasivita, specifické histologické znaky zjištěné imunohistochemickým vyšetřením, např. receptorové znaky aj.). Optimálním výsledkem adjuvantní chemoterapie je přežití pacienta bez známek relapsu onemocnění. U tohoto léčebného postupu nemáme k dispozici žádný klinický korelát, který by hodnotil efektivitu a smysluplnost prováděné terapie, neboť chybí přítomnost měřitelné nádorové léze.

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

**Konkomitantní**, souběžné podávání chemoterapie a radioterapie je postupem pro pacienta velmi náročným. Tato metoda je spojena s vysokým výskytem vedlejších nežádoucích projevů, které se

sčítají z obou metod. Užívá se v rámci předoperační radiochemoterapie u nádorů konečnicku nebo u nádorů hlavy a krku.

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

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

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

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

**Efektivita aplikované chemoterapie** vychází ze tří limitujících faktorů :

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

Počet nádorových buněk je dán velikostí vlastního nádoru. U nádorů na hranici diagnostických možností o velikosti 1 cm, se předpokládá počet buněk  $10^9$ . Takový nádor již prošel třiceti zdvojeními (přičemž nádory s počtem buněk  $10^6$  mohou již vytvářet vzdálené metastázy). S počtem nádorových buněk roste počet rozdílných klonů buněk a tudíž jejich heterogenita.



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

**Chemosenzitivita** nádorových buněk je dána typem nádoru.

Do **1. skupiny** nejvíce citlivých nádorových onemocnění patří všechny nádory dětského věku, hematologické malignity a ze solidních nádorů choriokarcinom a nádory testikulární.

Do **2. skupiny** nádorů méně senzitivních k chemoterapii patří ovariální karcinomy, nádory prsu a malobuněčný plicní karcinom.

**3. skupinu** s menší chemosenzitivitou představují nádory gastrointestinálního traktu a ORL nádory.

Do **4. skupiny** nejméně chemosenzitivních onemocnění patří nádory štítné žlázy, slinivky břišní a nemalobuněčný plicní karcinom.

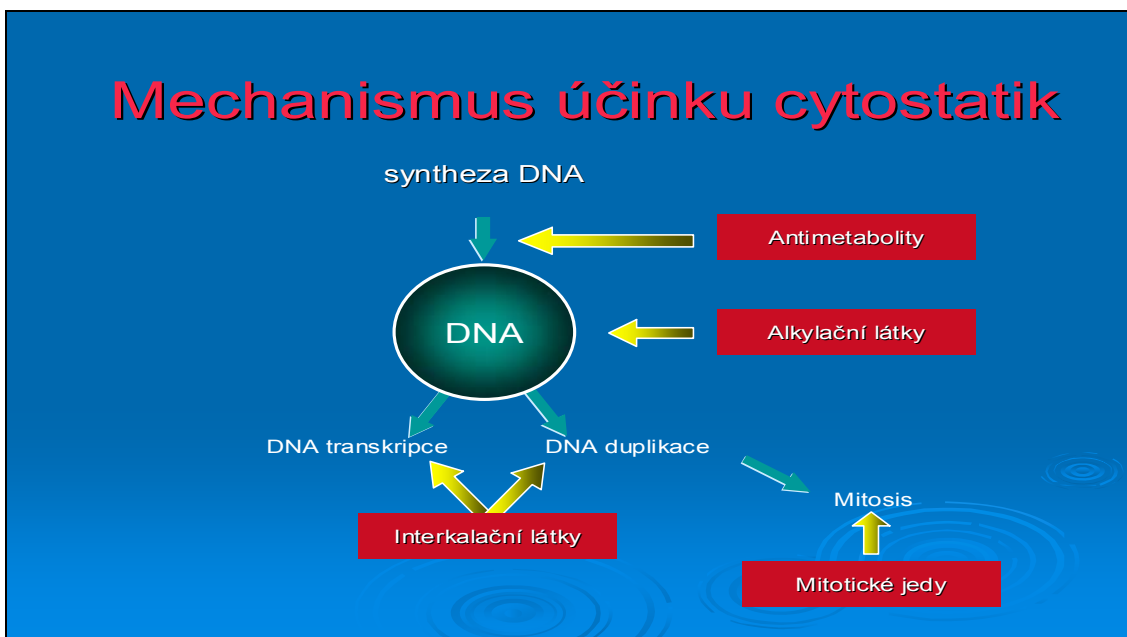
Celkový stav pacienta, jeho věk a komorbidita určuje intenzitu případné onkologické léčby.

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

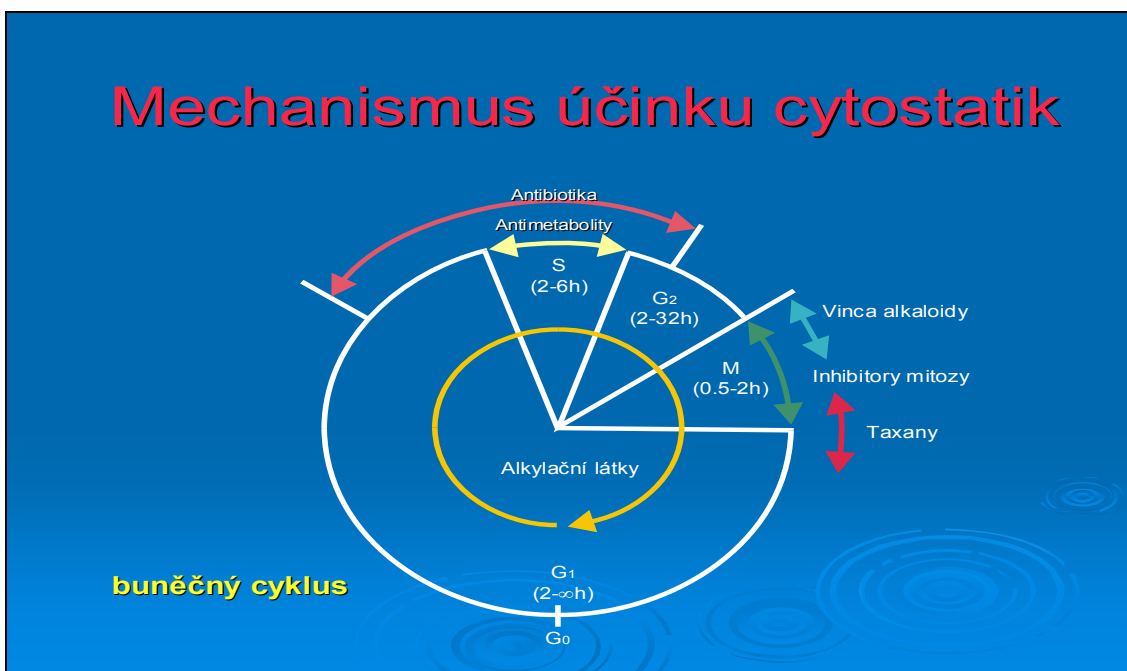
Z mechanismu účinku jednotlivých cytostatik vyplývá, že působí na nádorové buňky jen v určité fázi jejich dělicího cyklu (vždy pouze ve fázi  $G_1$ , M, nikoli u buněk v klidové fázi  $G_0$ ). Nádorové buňky se nacházejí v různých fázích buněčného cyklu a tak je cytostatikum schopno po dobu své omezené existence v těle usmrtit pouze část buněk. Např.: antimetabolity účinkují ve fázi S trvajících 2-6 hodin, antibiotika (antracykliny) na přechodu fází  $G_1$  - S -  $G_2$ , tedy dobu o něco delší. Mitotické jedy (vinca alkaloidy a taxany) pouze v části fáze M, která trvá 0,5 – 2 hodiny. Nejdéle na nádorové buňky působí alkylační látky, působící téměř po celou dobu fáze  $G_1$ , což zaručuje sice nejdelší

účinné působení na nádorové buňky, současně ale i nejdelší působení na buňky zdravé. Tak způsobují největší zejména chronickou toxicitu, protože je poškozeno největší množství citlivých – kmenových krvetvorných buněk, a to trvale. Mechanismus účinku cytostatik ukazují obrázky 2a a 2b.

**Obr.2a:** mechanismus účinku cytostatik z hlediska dělení buňky



**Obr.2b:** mechanismus účinku cytostatik z hlediska buněčného cyklu



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

Možností je zvýšení dávky, s předpokladem vyšší dávka – větší množství zabitých buněk. Toto neplatí absolutně. Limitem je zmíněná doba účinku cytostatika v buněčné fázi a procento buněk v této fázi. Dalším limitem je případná kapacita transportních mechanismů a anabolických aktivit cytostatika. Přesto lze pomocí různých dávkovacích schémat zvýšit efektivitu chemoterapie pomocí dávky cytostatika, přesněji řečeno pomocí dávkové intenzity cytostatika (dávka léku / čas působení). Dávkování v cytostatických režimech je obvykle, ať se jedná o monoterapii (použito jedno cytostatikum) nebo polychemoterapii (použito současně více cytostatik), uváděno v dávce léku na tělesný povrch pacienta udávaný v  $m^2$ . Druhou zásadou chemoterapeutického schématu je doba, kdy má být podána další dávka, tj. opakování cyklu. Dávkovou intenzitu můžeme zvýšit prostým zvýšením dávky, nebo zkrácením intervalu mezi jednotlivými podáními, nebo obojím. V tomto posledním případě výrazně roste zejména hematologická toxicita a je nutná pečlivá a aktivní podpůrná terapie.

Jednotlivé možnosti dávkové intenzity jsou schematicky uvedeny níže:

*Standardní dávkování*

...  ...  50mg/  $m^2$  a 3 týdny

*Eskalace dávky*

...  ...  ...  ...  75mg/  $m^2$  a 3 týdny

*„Dose denzní“ režim*

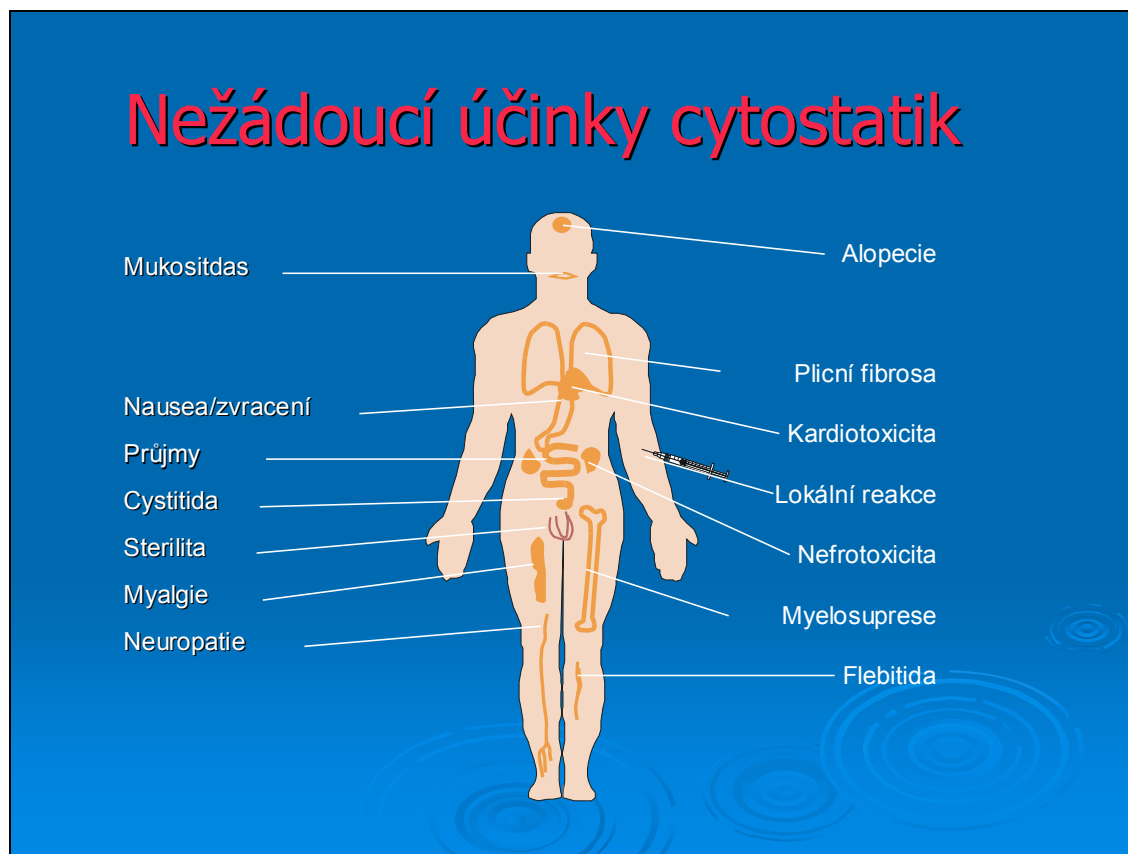
...  ...  . .  50mg/  $m^2$  a 2 týdny

*„Doze intenzivní“ režim*

...  ...  . .  75mg/  $m^2$  a 2 týdny

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

Obr. 3: toxicita cytostatik



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

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

Z orgánového hlediska jsou nejčastějšími vedlejšími účinky *hematologická* toxicita (leukopenie, trombocytopenie a anemie), toxicita *kůže a kožních adnex* (alopecie, změny nehtů a nehtových lůžek, erytém plosek nohou a rukou – hand-foot syndrom), *gastrointestinální* toxicita (průjmy, nausea, zvracení, stomatitidy), *plicní* toxicita (intersticiální plicní fibróza po bleomycinu), *kardiotoxicita* (antracyklinová kardiomyopatie, biologická léčba - trastuzumab, lapatinib), *nefrotoxicita* typická po platinových derivátech - cis platina, cystitida (po alkylačních látkách – cyklofosamid, ifosamid), *neurotoxicita* (poškození zejména senzitivních funkcí - parestázie při

léčbě taxany, vinca alkaloidy, kapecitabinem a deriváty platiny – cis-platina a oxaliplatinou), *poškození gonád* (sekundární sterilita po alkylačních látkách) a v neposlední míře *infekční komplikace* způsobené alterací imunitního systému, hematologickou toxicitou – neutropenie a gastrointestinální toxicitou- stomatitidy - narušení bariér sliznic)

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

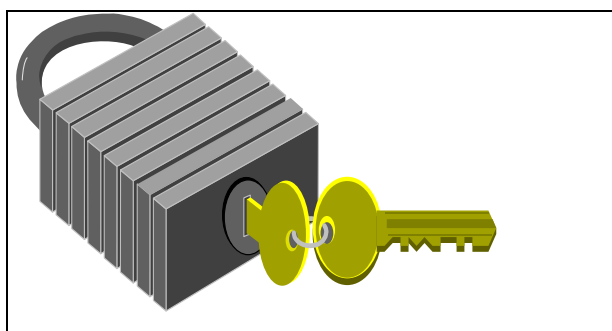
V současné době musíme ale využívat aktuálních, ověřených poznatků tak, abychom prováděli chemoterapii dle doporučených zásad, ke kterým patří :

1. posouzení vhodnosti a účelnosti chemoterapie
2. provádění chemoterapie v rámci multimodální léčby v kombinaci s ostatními léčebnými způsoby (radioterapie, chirurgie, hormonoterapie)
3. volit vhodná cytostatika nebo jejich kombinace
4. zahájit léčbu co nejdříve a dodržovat doporučený timing (interval mezi aplikacemi) a dávkovací schémata
5. pečlivé sledování pacienta v průběhu terapie z hlediska efektivity a toxicity léčby
6. aktivní provádění podpůrné terapie
7. volba alternativních chemoterapeutických režimů při ztrátě efektivity

## 4.2. Hormonální terapie

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

**Obr. 4:** basální, mechanický princip hormonoterapie



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

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

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

**Tab. 2:** nádorová onemocnění - hormonální receptory

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

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

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

**Tab. 3:** postupy užití hormonoterapie

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

Farmakoterapeutické působení hormonoterapie je:

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

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

### 4.3. Biologická léčba

Biologická léčba se synonymy cílená, neboli „target therapy“ představuje snahu o co největší selektivitu onkologické léčby, s maximálním úsilím o diferencovanost zásahu – využít rozdílné pochody mezi zdravými a nádorovými buňkami, případně identifikovat rozdílné cíle (terče) u nádorových a zdravých buněk, aby dopad terapie byl maximální na nádorové buňky a minimální na zdravé buňky. Jejím mottem je „bez viditelného terče nelze zasáhnout cíl“. Tato léčba je nejvíce užívaná u karcinomu prsu (trastuzumab, lapatinib, bevacizumab), u kolorektálního karcinomu (bevacizumab, cetuximab), u nádorů ledvin (pazopamib, sunitinib), u ORL nádorů (cetuximab) a nádorů plic (gefitinib, erlotinib).

Hlavními současnými cíly biologické terapie jsou receptory a jejich komplexy na nádorových buňkách – EGFR (epidermal grow factor receptor) a VEGFR (vascular endotelial grow factor receptor).

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

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

### 4.4. Podpůrná terapie

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



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

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

Léčba **gastrointestinálních** komplikací představuje širokou škálu opatření. Nejhůře ovlivnitelné jsou stomatitidy po chemoterapii, ať již profylakticky, tak aktuálně. Stomatitidy v dutině ústní lze ovlivňovat pečlivou ústní hygienou, lokální aplikací zklidňujících roztoků a profylaktickou či kurativní aplikací antimykotik. Terapie mukosidů v nižších partiích trávicího traktu je ještě svízelnější. Průjmy takto vzniklé léčíme pomocí lokálních dezinficiencí, léky zpomalující střevní motilitu a důslednou kontrolou vodního a minerálního metabolismu. Nejlépe ovlivnitelnými gastrointestinálními vedlejšími účinky je nevolnost a zvracení – donedávna nejvíce obávaný vedlejší účinek chemoterapie. Éra setronových antiemetik (ondansetron, granisetron, tropisetron a další) zcela zvrátila průběh řady chemoterapeutických režimů. Profylaktické a kurativní užití setronových antiemetik společně s kortikoidy a metoclopramidem výrazně vylepšilo kvalitu života pacientů v průběhu chemoterapie.

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

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

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

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

# 5. ZHOUBNÉ NÁDORY HLAVY A KRKU

Ambruš M.

## 5.1. Úvod

Do této skupiny malignit zahrnujeme všechny zhoubné nádory v této oblasti mimo tumorů CNS. Tvoří 1,8 % všech malignit. Největší podíl má karcinom hrtanu a hltanu - tonsily, jejich výskyt je několikanásobně vyšší u mužů. (Tab. 1. Statistika výskytu nádorů hlavy a krku uveřejněná UZIS v roce 2005). Etiologie je částečně známá. Na jejich vzniku se podílí několik rizikových faktorů jakým je alkohol, kouření tabáku, kariesní chrup, celkově špatná výživa i stupeň imunity, který jde ruku v ruce s poruchou osobnosti, která podlehla alkoholickému abusu a chronickému nikotinismu. Nejčastějším klinickým příznakem je nebolestivá rezistence na krku, dysfagie, bolesti v krku, dysfonie, hemoptýza, pocit cizího tělesa v krku, intenzivní zápach z úst, dušnost, dýchací stridor, exoftalmus, diplopie, epistaxe.

Tabulka 1: Incidence ORL nádorů v ČR v roce 2005

Diagnóza	Muži				Ženy				Celkem			
	celkový počet	na 100.000	% z celku	světový standard	celkový počet	na 100.000	% z celku	světový standard	celkový počet	na 100.000	% z celku	světový standard
C00	74	1,5	0,3	1,1	38	0,7	0,1	0,3	112	1,1	0,2	0,7
C01	71	2,4	0,3	1,1	15	0,3	0,1	0,2	86	0,8	0,2	0,6
C02	85	1,7	0,3	1,3	23	0,4	0,1	0,3	108	1	0,2	0,8
C03	12	0,2	0	0,2	12	0,2	0	0,1	24	0,2	0	0,1
C04	78	1,6	0,3	1,2	14	0,3	0,1	0,2	92	0,9	0,2	0,7
C05	29	0,6	0,1	0,5	8	0,2	0	0,1	37	0,4	0,1	0,3
C06	26	0,5	0,1	0,4	12	0,2	0	0,1	38	0,4	0,1	0,3
C07	42	0,8	0,2	0,6	30	0,6	0,1	0,3	72	0,7	0,1	0,4
C08	27	0,5	0,1	0,4	15	0,3	0,1	0,2	42	0,4	0,1	0,3
C09	112	2,2	0,4	1,7	26	0,5	0,1	0,3	138	1,3	0,3	1
C10	39	0,8	0,1	0,6	3	0,1	0	0	42	0,4	0,1	0,3
C11	44	0,9	0,2	0,7	18	0,3	0,1	0,2	62	0,6	0,1	0,4
C12	9	0,2	0	0,1	0	0	0	0	9	0,1	0	0,1
C13	53	1,1	0,2	0,8	4	0,1	0	0,1	57	0,6	0,1	0,4
C14	19	0,4	0,1	0,3	5	0,1	0	0,1	24	0,2	0	0,2
C30	14	0,3	0,1	0,2	7	0,1	0,0	0,1	21	0,2	0,0	0,1
C31	22	0,4	0,1	0,4	10	0,2	0,0	0,1	32	0,3	0,1	0,2
C32	452	9,0	1,7	6,9	41	0,8	0,2	0,5	493	4,8	0,9	3,5
C73	98	2,0	0,4	1,5	313	5,9	1,2	4,2	411	4,0	0,8	2,9

## 5.2. Epidemiologie

Četností výskytu jsou nádory hlavy a krku malou skupinou z celkového počtu ročně zjištěných zhoubných nádorů. V roce 2005 bylo hlášeno celkem 1 834 onemocnění u mužů i žen. Výskyt diagnóz C00 – C14 a C30 – C32 je u mužů 4× vyšší než u žen, což v absolutních číslech znamená, že v daném roce bylo v ČR hlášeno 1 439 ZN hlavy a krku u mužů a 395 ZN této lokality u žen. Není to číslo veliké, ale vzhledem k prognóze a délce přežití, je poměrně závažné. Ročně totiž umírá na tyto diagnózy stejný počet nemocných jako je počet nově hlášených onemocnění. Ze všech pacientů přežívá více jak dva roky asi 40 %.

## 5.3. Etiologie

Již v úvodu jsme uvedli několik etiologických faktorů, které se velkou mírou podílejí na vzniku zhoubného nádoru v oblasti hlavy a krku. Vede nás k tomu fakt, že u osob s nadměrnou konzumací destilátů a kuřáků tabáku všeho druhu vyskytuje se tento druh rakoviny mnohem častěji, než u populace běžné. S nadměrnou konzumací alkoholu jde ruku v ruce i porucha osobnosti, která vede k nedodržování hygienických návyků. Především jde o péči o chrup. Kariesní chrup je zdrojem chronické infekce v dutině ústní, současně zhoršuje možnost rozmělnovat potravu a vede k chronické podvýživě. Ta je násobená i sociální situací, protože vynakládáním valné části finančních prostředků na alkohol a cigarety znemožňuje alkoholikovi konzumovat dostatek pestré stravy s potřebným množstvím cukrů, tuků, bílkovin a vitaminů. Tím dochází k poruše reparačních a branných pochodů. Poměrně dost světla do problematiky rizika vzniku a hlavně recidiv zhoubných nádoru hlavy a krku přinesla molekulární biologie. Vysoká exprese epiteliálního růstového faktoru (EGF) – až v 95 %, který je nositelem mutovaného KRAS genu „produkující KRAS protein“ podporující či přímo spouštějící buněčnou proliferaci a tím neřízený růst buněk, způsobuje vysokou frekvenci recidiv těchto nádorů.

## 5.4. Klinické příznaky, symptomatologie

Klinické příznaky odpovídají lokalitě postižení. U karcinomu nosohltanu pacient velmi často udává zhoršené dýchání nosem, někdy krvácení z nosu, zalehlo v uších, u pokročilých stadií karcinomu nosohltanu – např. při prorůstání do očnénice – dochází k protruzi očního bulbu a k dvojitému vidění. U malignit dutiny ústní je velmi často příznakem jenom pocit cizího tělesa,

keré zabraňuje normálnímu polykání, nebo bolestivost při polykání, která může být spojena s nadměrným zápachem z úst, který se šíří z dutiny ústní. U nádorů hrtanu si nemocný nejčastěji všimne poruchy hlasového komfortu, chrapot, dráždivost ke kašli. Velmi často je však prvním příznakem zhoubného procesu v oblasti hlavy a krku nebo bolestivé zduření zevně na krku, které nabývá postupně na velikosti.

## 5.5. Diagnostika

Pacient se zdravotním problémem, popsaným v předchozí kapitole, přichází ve valné většině k praktickému lékaři. U osob starších 40 let je vždy nutné provést odborné vyšetření u otolaryngologa, který vyloučí malignitu, nebo naopak, při podezření na malignitu musí provést komplexní vyšetření, do kterého spadá epifaryngoskopie, laryngoskopie s biopsií a histologickou verifikací suspektní tkáně. Pokud patolog potvrdí klinické podezření, je nutné doplnit klinické vyšetření počítačovou tomografií a ultrasonografií k přesnému stanovení rozsahu nádorového postižení, eventuálně u karcinomu laryngu mikroskopickou laryngoskopií. Na základě těchto vyšetření stanovíme T, neboli velikost nádoru a N tj. rozsah postižení lymfatických uzlin nádorovým onemocněním. Tento postup je nevyhnutelný především ke stanovení operability daného nálezu. Operabilita lokálního nálezu je kromě rozsahu postižení toho kterého orgánu závislá i na M, čili na postižení vzdálených orgánů a to plic a jater, do kterých nádory hlavy a krku nejčastěji metastazují.

Základním vyšetřením u plic je prostý sumační snímek plic, který lze doplnit CT vyšetřením, ale opět jenom při podezření na plicní metastázy. U jater je základním vyšetřením UZ jater a také jenom při podezření doplňovat vyšetřením počítačovou tomografií s použitím kontrastní látky.

## 5.6. Diferenciální diagnostika

Až 98 % nádorů hlavy a krku jsou dlaždicobuněčné karcinomy s různým stupněm diferenciací. Zbytek případů je vyhrazen pro maligní lymfom či uzlinový syndrom u chronické leukémie a maligního melanomu. Velmi zřídka se vyskytuje v nosohltanu cylindrom, který byt nemetastazuje a je svým názvem benigní, chová se lokálně destruktivně.

## 5.7. TNM klasifikace

Diagnóza musí být především histologicky ověřena.

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

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

NX – regionální uzliny nelze hodnotit

N0 – nejsou prokázány metastázy v regionálních uzlinách

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

N2a – průkaz jedné metastázy v ipsilaterální mízní uzlině velikosti 3 - 6 cm N2b

metastázy ve více ipsilaterálních mízních uzlinách velikosti do 6 cm N2c oboustranné

metastázy nebo v kontralaterální lymf. uzlině do 6 cm N3 metastatické postižení uzlin

větší než 6 cm

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

MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 – není známkou pro přítomnost vzdálených metastáz

M1 – přítomnost vzdálených metastáz

**Tabulka 2:** Rozdělení do stádií dle TNM klasifikace

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

## 5.8. Léčebná strategie

Základním léčebným přístupem nádorů hlavy a krku je chirurgie. Jejím cílem je odstranit primární nádor a metastaticky postižené regionální lymfatické uzliny. Limitujícím faktorem radikální chirurgické léčby je hlavně celkový stav pacienta, jeho věk a velikost maligního procesu spolu s jeho uložením. V době diagnózy je operabilní jen 20 – 40 % nádorů. Proto je v některých případech indikována předoperační radioterapie nebo kombinovaná léčba, tj. radiochemoterapie, s cílem zmenšení nádorového postižení (downstaging). Radioterapie však zůstává základní léčebnou metodou inoperabilních solidních nádorů a dosahuje nejvyšší stupeň lokální kontroly. Při progredujícím onemocnění lze zvážit paliativní radioterapii nebo paliativní cytostatickou chemoterapii. Výjimečně se uplatňuje paliativní chirurgický přístup s cílem uvolnění dýchacích a polykacích cest.

### **Radioterapie**

Radioterapie hraje významnou úlohu v terapii nádorů hlavy a krku. Uplatňuje se jak transkutánní radioterapie, tak brachyradioterapie. V indikovaných případech je radioterapie považována za ekvivalent chirurgického zákroku. Podle cíle, kterého chceme dosáhnout a velikosti aplikované dávky záření rozdělujeme radioterapii na :

- **Kurativní**

Kurativní radioterapie se provádí u nemocných s malým rozsahem onemocnění (T1, T2), kdy radioterapie je ekvivalentem chirurgické léčby ve smyslu dlouhodobého přežití a navíc metodou orgán zachovávající. Dále je metodou volby u pacientů odmítajících chirurgický výkon, nebo u kterých je operační řešení z interních důvodů kontraindikované. Kurativní radioterapie je metodou volby u lokálně pokročilých nálezů v kombinaci s cytostatickou chemoterapií. Ložisková dávka dosahuje hodnoty 70 – 76Gy v 7 týdnech, tj. 1,8 – 2Gy denně 5× týdně.

- **Konkomitantní radiochemoterapie**

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

Radioterapie je aplikována standardní frakcionací 1,8 – 2,0Gy, pětkrát týdně do celkové dávky 44Gy. V případě kurativní radiochemoterapie se aplikuje dávka 60 – 70Gy za postupného zmenšování cílového objemu (technika shrinking-field). Cílovým objemem je zpravidla primární tumor a regionální lymfatické uzliny.

- **Pooperační (adjuvantní)**

Ozářením operačního pole a spádových lymfatických uzlin dosahujeme zvýšení lokální kontroly a tím zlepšení přežití oddálením vzniku recidivy zhoubného nádoru. Efektivita pooperační radioterapie je významná a zvyšuje dvouleté přežití až o 30 %. Zlepšuje procento celkového přežití na 55 %. Metodika spočívá v ozáření lůžka tumoru v případě, že nejsou postižené spádové lymfatické uzliny metastatickým procesem. Ozáření lůžka tumoru a spádových lymfatických uzlin je vyhrazeno pro pokročilé lokální nádory stadia T3 a T4 po resekci tumoru a bez postižení lymfatických uzlin nebo při postižení lymfatických uzlin po elektivní disekci. K tomuto cílovému objemu se podle rozsahu postižení lymfatických uzlin připojuje další etáž - nadklíčkové lymfatické uzliny a lymfatické uzliny horní hrudní apertury. Fyzikální hodnota aplikované dávky je 60 – 66Gy v 6 týdnech. Cílovým objemem je zpravidla anatomická oblast primárního tumoru a regionální lymfatické uzliny.

- **Předoperační (neoadjuvantní)**

Cílem neoadjuvantní radioterapie je redukovat nádorovou masu a usnadnit radikální chirurgický výkon, event. provedení debulking zákroku. Cílovým objemem je zpravidla primární tumor a regionální lymfatické uzliny. Výše absorbované dávky ionizujícího záření je 40Gy ve 4 týdnech.

- **Paliativní**

Indikace paliativního ozáření je individuální podle rozsahu onemocnění a stavu nemocného. Cílem paliativní radioterapie je zmírnění potíží, které pacient má, tj.např. bolesti, krvácení. Kúra radioterapie je krátká, nemusíme brát zřetel na toxicitu léčby a jedinou naší snahou je zmírnit nežádoucí projevy nádorového onemocnění a tím zlepšit kvalitu života nemocného. Používáme vyšší denní dávku záření 3 – 4Gy, například 5 frakcí à 4Gy denně, nebo 10 – 12 frakcí à 3Gy denně.



## Ozařovací podmínky

### Plánovací cílový objem

Při snaze o radikální léčbu do ozařovaného objemu musíme zahrnout velikost původního nádorového procesu s bezpečnostním lemem, který leží cca 1,5 - 2cm laterálně od okrajů samotného ložiska zhoubného nádoru. Dávka záření v tomto objemu dosahuje hodnot 42Gy - 44Gy. Po dosažení této hodnoty dávky záření v požadovaném objemu zmenšujeme ozařovaný objem nebo ozařovací techniku tak, aby rizikové objemy, tj. především krční mícha, nebyla zatížena další dávkou ionizujícího záření. Toto pravidlo neplatí u paliativní radioterapie. V tomto případě je předpoklad přežití nemocného časově omezený tak, že k rozvoji pozdních následků ozáření nedojde.

### Frakcionace a dávka záření, ozařovací technika

Standardní frakcionace je 5x týdně a hodnota aplikované dávky činí 1,8 – 2,0Gy.

Na základě velikosti aplikované dávky záření rozdělujeme radioterapii dle tabulek

Radioterapie	Dávky záření
Kurativní	68 – 74 Gy
Pooperační	60 – 64 Gy
Paliativní	30 – 40 Gy

Kritický orgán	TD 5/5
Mícha	45 Gy
Oční čočka	3 Gy
Nervus opticus, chiasma, tractus opticus	55 Gy

### Technika a plánování radioterapie

Pacient při ozařování nádorů hlavy a krku leží na zádech v supinační poloze. Fixace hlavy a ramen je zajištěna termoplastickou maskou zhotovenou individuálně pro každého nemocného tak, aby ramena byla tlačena kaudálně. Masku je upevněna k speciální podložce, čímž je zajištěna téměř stoprocentní reprodukovatelnost požadované polohy. Pole modelujeme pomocí mnohalistového kolimátoru, nerovnosti povrchu těla korigujeme klínovými filtry.

## Zdroj

Moderní radioterapie využívá umělých zdrojů záření (lineární urychlovače) s energií 6MeV a elektronových svazků k dosycení dávky na oblast spádových lymfatických uzlin. Pro kontaktní ozařování zejména nádorů nosohltanu používáme brachyradioterapeutické přístroje. Kobaltový ozařovač s výhodou použijeme při paliativní radioterapii nádorů v pokročilém stádiu.

## Plánování

Přesné distribuci dávky záření v požadovaném objemu využíváme 3D plánovací systémy. Ty vypočítají přesnou dávkovou distribuci v ozařovaném objemu na základě denzity jednotlivých tkání. Jako vstup poslouží CT obraz. Přesnost výsledného ozařovacího plánu ověřujeme simulační studií a verifikačním snímkem na ozařovači.

## 5.9. Nádory dutiny ústní

Rozdělení podle anatomických oblastí

- zhoubný novotvar rtu
- zhoubný novotvar kořene jazyka
- zhoubný novotvar jazyka
- zhoubný novotvar dásně
- zhoubný novotvar ústní spodiny
- zhoubný novotvar patra
- zhoubný novotvar sliznice dutiny ústní

### Léčebná strategie

U malignit menšího rozsahu je metodou volby chirurgie nebo radioterapie, která má často lepší kosmetický efekt a funkční výsledky než chirurgický zákrok. U kožních tumorů v oblasti rtu, v případě indikace radioterapie, se postupuje obdobným způsobem jako v případě ozařování kožních karcinomů (kontaktní RTG záření povrchových lézí, elektronové svazky event. kombinaci s brzdným svazkem lin.urychlovače, brachyradioterapie).

U větších tumorů v závislosti na jejich lokalizaci dáváme přednost chirurgickému výkonu s následnou rekonstrukcí a pooperačním ozářením. V případě že je nález hodnocen jako inoperabilní je indikovaná samostatná radioterapie. V případě radikální radioterapie je možná i kombinace zevního ozářením v dávce 50 Gy a dozářením - boost intersticiální brachyradioterapií nebo boost

elektronovým svazkem (či ortovoltážním RTG ozařovacím přístrojem). Pooperační radioterapie je indikovaná při pozitivě resekčních okrajů a při metastatickém postižení krčních lymfatických uzlin.

Cílový ozařovací objem zahrnuje primární tumor s bezpečnostním lemlem zdravé tkáně a spádové lymfatické uzliny.

Před zahájením radioterapie oblasti dutiny ústní je nutná sanace chrupu.

## 5.10 Nádory hrtanu

Rozdělení podle anatomických oblastí

- supraglottis
  - suprahyoidní epiglottis
  - aryepiglotická řasa
  - arytenoidní oblast
  - infrahyoidní epiglottis
  - ventrikulární řasy (nepravé vazy hlasové) - sinus Morgagni
- glottis
  - vazy hlasové
  - přední komisura
  - zadní komisura
- subglottis

Glottická oblast má velmi špatné lymfatické zásobení. Lymfogenní šíření je v do supra- nebo subglottis. U nádoru omezených na hlasivky je v době diagnózy incidence postižení uzlin 0 %, u T2 1,7 %, na 20 – 30 % se zvyšuje u stádia T3 a T4.

Subglottis: šíří se přes krikotyroidní membránu do pre- a paratracheálních krčních uzlin v horním mediastinu a do dolních hlubokých krčních uzlin.

Supraglottis: v době diagnózy jsou pozitivní ipsilaterální uzliny v 55 %, v 16 % bilaterální krční uzliny.

### Léčebná strategie

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

krční disekce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin (pN0). Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin (pN0).

## 5.11. Nádory supraglottické oblasti

### Léčebná strategie

Nádory rozsahu T2 jsou vzácné, metodou volby je parciální laryngektomie nebo radikální radioterapie. U pokročilejších nálezů, T3, T4 volíme totální laryngektomii s disekcí uzlin a adjuvantní radioterapie. Pooperační radioterapie je indikována při pozitivních resekčních okrajích nebo invazi do měkkých tkání krku, chrupavky štítné, dále při šíření tumoru do oblasti subglottis a při metastatickém postižení lymfatických uzlin. Ozařovací objem dosahuje v horním okraji úrovně tonsil a kaudálně k dolnímu kraji chrupavky štítné o dorzální okraj zahrnuje zadní uzliny krční.

### Frakcionace, dávka záření

Nejčastější technikou ozařování jsou dvě protilehlá laterolaterální bočná pole s klíny. U pozitivních uzlin se přidá jedno přímé ventrální pole na oblast nad klíčků - s plánovanou aplikací celkové dávky 44Gy. Při standardní frakcionaci je v ICRU bodě aplikována dávka záření 60Gy; 70Gy v případě reziduálního onemocnění.

## 5.12. Nádory hlasivek

### TNM klasifikace

T1 – tumor je omezen na jednu nebo obě hlasivky s jejich normální pohyblivostí

T1a        postižení jedné hlasivky

T1b        postižení obou hlasivek

T2 – tumor se šíří na supraglottis nebo subglottis nebo je snižená pohyblivost hlasivek

T3 – tumor je ohraničen na larynx s fixací hlasivek

T4 – tumor se šíří mimo larynx

### Léčebná strategie

Metodou volby u stádií T1, 2 N0 je mimo chirurgické metody i radikální radioterapie. U pokročilejších stádií je indikována – laryngektomie obvykle s pooperační radioterapií. Pooperační

radioterapie není indikována po provedené chordektomii u nádorů rozsahu T1 a v případě radikální laryngektomie u tumorů v rozsahu T2 N0. Operační výkon v tomto případě je nutné doplnit radioterapií, pokud je resekční linie infiltrovaná nádorem, nebo se tumor hlasivky šíří do subglotické oblasti či invaduje chrupavku štítnou.

### **Technika a plánování radioterapie**

U stádií T1, T2 N0 ozařujeme ze dvou konvergentních polí s klíny na oblast laryngu. U pokročilých stádií T3, 4 s postižením lymfatických uzlin ozařujeme celý larynx a spádové lymfatické uzliny včetně nadklíčkových a uzliny v blízkosti horní hrudní apertury. Standardní frakcionací je aplikována v ICRU bodě dávka 60Gy, 70Gy v případě reziduálního onemocnění. Oblast nadklíčků je ozářena celkovou dávkou 45Gy. Standardní frakcionací je aplikována v ICRU bodě dávka 60Gy, 70Gy v případě reziduálního onemocnění. Oblast nadklíčků je ozářena celkovou dávkou 45Gy. Po dosažení dávky 40 – 44Gy se hranice cílového objemu posune mimo krční míchu.

### **Nádory subglotické oblasti**

#### **TNM klasifikace**

T1 – nádor omezen na subglottis

T2 – nádor se šíří na hlasivky s jejich zachovalou nebo sníženou pohyblivostí

T3 – nádor omezen na larynx s fixací hlasivek

T4 – nádor se šíří mimo larynx

#### **Technika radioterapie**

Dvě protilehlá laterolaterální bočná pole s klíny a jedno přímé ventrální pole na oblast nadklíčků a horního mediastina, viz výše - pokročilejší stádia karcinomu hlasivek.

#### **Frakcionace a dávka záření**

Standardní frakcionací je dávka 60Gy, 70Gy v případě reziduálního onemocnění. Oblast nadklíčků je ozářena celkovou dávkou 45Gy.

## 5.13. Nádory orofaryngu

Rozdělení podle anatomických oblastí

- kořen jazyka
- spodní plocha měkkého patra
- uvula
- tonzily
- fossa tonsilaris a tonzilární oblouky
- Regionální lymfatické uzliny
- subdigastrické, horní krční (nejčastěji jugulodigastrická uzlina), parafaryngeální, střední, zadní krční, submaxilární
- nejvyšší incidenci postižení lymfatických uzlin (až 60 – 70 %) mají tumory fossy tonsilaris; do zadních krčních uzlin metastazuje nejvíce nádory měkkého patra
- histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin.

### Léčebná strategie

U lokalizovaného onemocnění je metodou volby chirurgie nebo radioterapie. Ve většině případů se preferuje ozařování (s ohledem na větší riziko lymfogenního šíření nádorů orofaryngu). U vyšších stádií onemocnění kombinace obou modalit zvyšuje lokální kontrolu onemocnění. Individuálně lze kombinovat i s neoadjuvantní chemoterapií. Léčebné výsledky, tj. celkové přežití, v porovnání se samotnou radioterapií jsou však identické.

Ozáření regionálních lymfatických uzlin je indikováno vždy, při průkazu postižení regionálních uzlin ozařujeme i nadklíčky s vykrytím středu pole - oblasti hrtanu.

Zásady radioterapie jsou uvedeny v kap. 8.1. Před zahájením radioterapie je nutná sanace chrupu.

Technika a plánování radioterapie je identická jako v následující kapitole.

## 5.14. Nádory tonzil

### Léčebná strategie

U nádorů rozsahu T1, T2 je indikována chirurgie nebo radioterapie; individuálně se zvažuje pooperační radioterapie. U stádií T3, T4 kombinace obou modalit zvyšuje lokální kontrolu

onemocnění. U inoperabilních případů je možné uvážit aplikaci konkomitantní chemoterapie a radioterapie. Plánovací cílový objem u nízkých stádií nemoci, T1, T2 zahrnuje primární ložisko nádoru s 2cm lemem přilehlé tkáně a stejnostranné submandibulární, horní a zadní krční uzliny. U pokročilých stádií s metastatickým postižením lymfatických uzlin ozařujeme spádové lymfatické uzliny, do kterých jsou zahrnuty nadklíčkové uzliny a uzliny v oblasti horní hrudní apertury.

## 5.15. Nádory hypofaryngu

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

### TNM klasifikace

T1 – postižena jedna sublokalita

T2 – postižena více než jedna sublokalita nebo okolní oblast bez fixace hrtanu

T3 – postižena více než jedna sublokalita nebo okolní oblast s fixací hrtanu

T4 – tumor se šíří na chrupavku, krk, do okolí

### Léčebná strategie

Strategie léčby závisí na lokalizaci tumoru, jeho resekabilitě a radikalitě výkonu. Zásady radioterapie jsou uvedeny v kap. 8. 1., u operabilních tumorů T3, 4 je vhodnější chirurgický výkon s následnou radioterapií. V případě inoperability je možné uvážit aplikaci konkomitantní chemoterapie a radioterapie. V případě pozitivních uzlin ozařujeme oboustranné krční uzliny, nadklíčkové uzliny.

Je-li v cílovém objemu zahrnuta i dutina ústní, je nutná před zahájením radioterapie sanace chrupu. Ozařujeme ze 2 protilehlých laterálních polí, s použitím kompenzačních filtrů ke korekci nerovnosti povrchu ozařované lokality. Při postižení lymfatických uzlin přidáváme přímé pole na nadklíčky a oblasti horní hrudní apertury.

## 5.16. Nádory piriformní oblasti

### Léčebná strategie

Strategie léčby je uvedena v kap. 2. Většina tumorů této oblasti je diagnostikována v lokálně pokročilém stadiu (T3, 4); v těchto případech je chirurgický výkon doplněn pooperační radioterapií.

## 5.17. Nádory postkrikoidní oblasti

### Léčebná strategie

Optimální léčebný postup není přesně definován. Pokud je tumor resekabilní - je indikován chirurgický výkon s pooperační ozáření. Lze zvážit předoperační neoadjuvantní chemoterapii.

U neresekabilních nádorů je indikována radioterapie kurativní, či paliativní, event. v kombinaci s chemoterapií.

Ozařujeme primární nádor s přilehlými lymfatickými cestami vzhledem k možnosti šíření tumoru s 2 – 3 cm velkým bezpečnostním lemem, kaudální okraj pole je posunut kaudálněji než u tumorů fossa piriformis.

Při prokázaném postižení lymfatických uzlin ozařujeme i dolní krční uzliny a zadní krční uzliny oboustranně, po dosažení dávky 40 – 44Gy se dorzální hranice cílového objemu posunujeme mimo oblast míchy.

## 5.18. Nádory zadní stěny hltanu

Léčebná strategie spočívá v radikálním ozáření, v případě malých nádorových lézí dávkou 70 - 74Gy. Pooperační radioterapie je indikovaná vždy, dávka ionizujícího záření dosahuje velikosti 60 - 66Gy. Denní frakcionace je standardní, tj. 1,8 - 2Gy 5x týdně. Ozařovací objem zaujímá oblast hypofaryngu a oboustranné hluboké krční uzliny.

## 5.19. Nádory nosohltanu

Rozdělení podle anatomických oblastí

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

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



### **Regionální lymfatické uzliny**

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

### **Léčebná strategie**

Metodou volby u maligních nádorů nosohltanu je radioterapie, u pokročilejších stádií lze zvážit indikaci konkomitantní radiochemoterapii (zvl. u pozitivních uzlin).

**Plánovací cílový objem** zahrnuje primární nádor, včetně možných oblastí dalšího šíření (zadní ethmoidální dutiny, sinus maxilaris, dutina nosní a celý krční lymfatický systém včetně zadních a dolních krčních uzlin), kraniální hranice ventrální dorzální kaudální od baze lebny, zahrnuje fossa pituitaria, nad pons zygomaticus k hornímu okraji orbity od zadní části orbity směrem dolů přes sinus maxilaris - musí pokrýt i uzliny mastoideální a subokcipitální dolní okraj chrupavky štítné.

Cílový objem zahrnuje primární nádor, včetně možných oblastí dalšího šíření.

Po dosažení dávky 40 – 44Gy se dorzální hranice cílového objemu posune mimo oblast míchy. Po dosažení dávky 50 – 60Gy následuje další zmenšení cílového objemu (dle postižení lymfatických uzlin) - cílené dozáření tumoru a reziduálních lymfatických uzlin.

### **Technika a plánování radioterapie**

Dvě protilehlá, bočná pole, dávka záření je 70 – 74Gy / 7 týdnů, po 40 – 44Gy zmenšujeme pole mimo krční míchu. Při šíření nádoru do dutiny nosní přidáme jedno přímé přední pole. U anaplastického karcinomu se ozařují i dolní krční uzliny dávkou 50-60Gy. Dávku na primární tumor, tj. na sliznici nosohltanu můžeme doplnit brachyterapií, do celkové dávky 75 – 78Gy.

## **5.20. Nádory maxilární dutiny**

### **Léčebná strategie**

Karcinom maxilární dutiny bývá diagnostikován většinou v lokálně pokročilém stadiu, lymfogenní metastazování je však přítomno jen v 15 % případů. Léčba je obvykle kombinovaná - chirurgický zákrok s pooperačním ozářením.

Cílový objem zahrnuje maxilární dutinu s bezpečnostním lemem. Ozařujeme ze dvou

konvergentních polí s klíny. U předního pole s vykrytím oka a slzné žlázy, laterální pole s vykrytím chiasma opticum, hypothalamu. Nezbytná je fixace hlavy pomocí masky z termoplastu. Dávka záření dosahuje hodnot 70 – 74Gy na primární tumor.

## 5.21. Nádory slinných žláz

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

### Histologie

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

### Léčebná strategie

#### Chirurgie

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

**Adjuvantní radioterapie** je indikována:

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

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

**Cílový objem** zahrnuje nádor, resp. jeho lůžko, s 2 cm lemem, u gl. parotis stejnostrannou subdigastrickou uzlinovou oblast. Stejnostranné krční uzliny zahrnujeme do cílového objemu v případě nediferencovaného tumoru a spinocelulárního karcinomu, u nichž je vysoké riziko šíření lymfatickými cestami a v případě klinicky a histologicky pozitivních lymfatických uzlin.

Frakcionace a dávka záření je standardní.

### **Technika a plánování radioterapie**

Jako zdroj záření nám poslouží jak kobaltový ozařovač, tak i lineární urychlovač. Ozařujeme jednu stranu krku ze dvou protilehlých polí, nebo použijeme elektronový svazek z jednoho přímého pole.

## **5.22 Nádory spodiny dutiny ústní a nádory jazyka**

### **Léčebná strategie**

Strategie léčby závisí na velikosti, umístění tumoru, věku pacienta a interkurentních chorobách a pokročilosti onemocnění. Zásady zevní radioterapie jsou uvedeny v obecné části. Před zahájením radioterapie je nutná sanace kariézního chrupu. U pokročilých stádií onemocnění jsou obvykle přítomny metastázy v lymfatických uzlinách již v době stanovení diagnózy. Léčbu zpravidla zahajujeme neoadjuvantní cytostatickou chemoterapií, následuje operace a pooperační radioterapie. Primárně je chirurgický výkon indikovaný pro nádory menšího rozsahu na špičce jazyka, na hraně jazyka a na spodině ústní. Pro tumory rozsahu T1N0 umístěné ventrálně, je vhodná i intersticiální brachyradioterapie. Nezbytné je použití fixační masky.

## **5.23. Nádory štítné žlázy**

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

Základem léčby karcinomů štítné žlázy je parciální či totální thyreoidektomie. Podle povahy nádoru následuje adjuvantní nebo kurativní léčba radiojódem (papilární, folikulární karcinom,

karcinom z jasných bb.) na specializovaných oddělení nukleární medicíny. U anaplastického karcinomu, event. u jód neakumulujících nádorů, lze v léčebné strategii zvážit podání chemoterapie.

### **Strategie léčby zářením**

**Kurativní radioterapie** je indikována při inoperabilitě či kontraindikaci chirurgického výkonu u nádorů nevyčytávající radiojód.

**Adjuvantní, transkutánní radioterapie** je indikována u dobře diferencovaných tumorů s nedostatečnou či žádnou akumulací radioaktivního jódu v případě, že nádor infiltroval okolní pojivovou tkáň, dále při metastatickém postižení spádových lymfatických uzlin, či přítomnosti rezidua tumoru v operačním poli. Pooperační radioterapie je v každém případě indikována u anaplastického karcinomu štítné žlázy a medulárního karcinomu.

**Konkomitantní radiochemoterapie** je zvažována vzácně. U anaplastických karcinomů je možné zevní ozáření potencovat chemoterapií.

**Paliativní radioterapie** je indikována individuálně podle lokálního nálezu a celkového stavu nemocného.

### **TNM klasifikace**

T1 < 1 cm

T2 – 1 – 4 cm

T3 > 4 cm, ohraničen na štítnou žlázu

T4 – tumor šířící se mimo pouzdro štítné žlázy

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

**Cílový objem** zahrnuje oblast štítné žlázy a svodných lymfatických uzlin. Zdroj a dávka záření je uvedena v obecné kapitole radioterapie. Ozařujeme ze dvou konvergentních polí s použitím kompenzačních klínů.

# 6. NÁDORY PRSU

Stejskal J.

## 6.1. Epidemiologie

Karcinomy prsu patří k nejčastějším zhoubným nádorům (ZN) žen. V České republice v roce 2005 činila incidence 105 žen na 100 000 žen (evropský standard = 84, světový standard = 61). Rozdíly v pohlaví - poměr incidence žen a mužů je přibližně 100 : 1.

Riziko onemocnění ZN prsu stoupá s věkem. Asi 70 % případů vzniká mezi 50. - 70. rokem. Závažným zjištěním posledních let je posun nemoci k mladším věkovým kategoriím.

## 6.2. Etiologie

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

Z hormonálních vlivů je to především dlouhodobé působení estrogenů na mléčnou žlázu. Mechanismus účinku estrogenů na prsní žlázu je zprostředkován estrogenními receptory (ER) na povrchu buněk mléčné žlázy. Po navázání estrogenu na ER putuje tento komplex do jádra buňky, kde přispívá k transformaci a proliferaci buňky. Hormonální dysbalance mohou být souvisejícím iniciačním faktorem pro vývoj ZN, např. časná menarché, pozdní menopauza, nulliparita, nechtěný pozdní první porod.

Z genetických faktorů je znám význam genů BRCA 1 (**breast cancer**) lokalizovaný na 17. chromozomu a gen BRCA 2 na 13. chromozomu. Na podkladě mutací těchto genů jsou popisovány hereditární formy karcinomů prsu v 5-15% ze všech případů onemocnění ZN prsu.

### **Faktory související s rizikem vzniku ZN:**

Familiární zátěž - pokud onemocnění ZN postihuje jednu blízkou příbuznou (matka nebo sestra) je riziko vzniku 3x vyšší, pokud současně postihuje 2 blízké příbuzné je riziko již 9x vyšší. U proliferující mastopatie je riziko 5x vyšší.

Obezita u postmenopauzálních žen zvyšuje riziko vzniku ZN (na karcinogenezi se podílí vyšší přeměna androstendionu v estron v tukové tkáni za přispění přirozených aromatáz).

Předchozí léčba zářením v oblasti hrudníku, např. při ozáření pro lymfom je od prahové dávky 9 Gy riziko 5x vyšší.

Výskyt ZN v jednom prsu zvyšuje riziko vzniku ZN v druhém prsu 5ti násobně ve srovnání s normální populací (vhodné kontroly rtg. mamografií 1 x ročně).

## 6.3. Symptomatologie

### Klinické příznaky lokální

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

### Klinické příznaky lokoregionální

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

### Klinické příznaky pokročilé

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

## 6.4. Diagnostika

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

### Anamnestické údaje

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

### Fyzikální klinické vyšetření

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

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

### Přístrojová vyšetření

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

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

Duktografie s retrográdní instilací kontrastu může ukázat na stop v náplni kontrastní látky v průběhu mléčných vývodů.

### Stagingová vyšetření

rtg plic, ultrasonografie jater, scintigrafie skeletu



CT vyš. - fakultativní diagnostické vyšetření. Magnetická rezonance se provádí k detekci malých lézí, u těžkých dysplázií a při hodnocení susp. recidiv.

### **Vyšetření laboratorní**

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

### **Vyšetření biologického materiálu**

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

Cílem histologické verifikace je získání dostatečného množství materiálu k histopatologickému vyšetření, k imunohistochemickému (IHC) vyšetření a k molekulárně biologickému vyšetření. Odběr materiálu se provádí např. z punkční biopsie suspektního ložiska za kontroly pod UZ přístrojem (corecut biopsie) nebo provedením stereobiopické punkce. Rovněž je možno využít chirurgické lokální exstirpace materiálu z ložiska nebo peroperační získání materiálu.

Tzv. **vyšetření sentinelové lymfatické uzliny** je miniinvazivní chirurgický výkon, při kterém se získá nejbližší spádová lymfatická uzlina z blízkosti nádoru. Pokud po histologickém vyšetření je tato uzlina bez infiltrace nádorovými buňkami, nemusí být pacientky následně zatěžovány operací LU axily. Detekce sentinelové lymfatické uzliny se provádí pomocí radiofarmaka Tc 99m nebo zbarvením pomocnou kontrastní látkou Patentblau, které se instilují peritumorálně nebo intratumorálně.

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

## **6.5. Diferenciální diagnostika**

V diferenciálně diagnostickém rozhodování je nutno posuzovat jednak lokální příznaky, ale také vzdálené nálezy. **Ze všech hmatných lézí prsu tvoří v 80 % benigní rezistence.** Nejčastěji se jedná o adenom, prosté cystické změny, absces, lipom, epitelové hyperplasie, cystickou mastopatii, fibroadenomy, duktální papilomy, sklerozující adenózu. Zvýšenou pozornost je třeba

věnovat zarudnutí prsu a ihned léčit příznaky případného zánětu - mastitidy a vyloučit inflamatorní variantu karcinomu.

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

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

## 6.6. Patologie

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

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

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

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

### Histologické dělení karcinomů

První skupinu tvoří tzv. **neinvazivní (neinfiltrující) ca in situ**. Vyskytují se v přibližně 10 % ze všech karcinomů. Jedná se o **lobulární karcinom in situ (LCIS)** nebo **duktální Ca in situ (DCIS)**. Zvláštní

jednotkou DCIS je intraduktální karcinom - Pagetův karcinom bradavky, kdy infiltrace vychází z ductů a šíří se do epidermis areoly.

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

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

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

## 6.7. Terapie

Léčba nádorů prsu vždy vyžaduje multidisciplinární přístup. Na základě individuálního zhodnocení nálezu je týmem odborníků zvolena optimální kombinace léčebných metod. Na léčbě ZN prsu se podílí následující modalitty: chirurgie, radioterapie, hormonální léčba, chemoterapie, biologická léčba. Definitivní určení strategie léčby je často stanovena až po radikálním operačním výkonu s detailním histopatologickým rozbohem nádorové tkáně.

### Chirurgická léčba

Optimální chirurgický výkon je základem léčby u stádií onemocnění I., II., III. U nižších stádií (I., II.) převažuje **parciální chirurgický výkon** (synonyma: konzervativní chirurgický výkon, prs šetřící chirurgický výkon, prs zachovávající výkon). Jedná se o chirurgický výkon, kdy podstatná část prsní tkáně je zachována a odstraněno je nádorové ložisko s tzv. bezpečnostním lemlem zdravé tkáně. Parciální chirurgický výkon může být různého rozsahu: tumorektomie, lumpektomie, segmentektomie, kvadrantektomie a je zpravidla doplněn vyšetřením na tzv. sentinelovou lymfatickou uzlinu. V případě, že dojde k nálezu maligních buněk v sentinelové lymfatické uzlině, je parciální chirurgický výkon následně doplněn operací na dolních etážích axily provedením tzv. exenterace axily.

U stádia III. stoupá podíl **modifikované radikální mastektomie** (synonyma: totální mastektomie, ablace prsu), kdy je odstraněna pektorální fascie a celý prs i s lokálně pokročilým nádorem. Tento typ výkonu je doplňován exenterací axily, kdy jsou odstraněny lymfatické uzliny I. a II. etáže. Operace na III. etáži ve vrcholu axily se neprovádí z důvodů hrozby peroperačních komplikací (krvácení, plexopathie brachiálního plexu) a rizika vzniku lymfedémů horní končetiny.

Ve stádiu IV. se individuálně posuzuje přínos chirurgického výkonu.

### **Radioterapie**

Radioterapie (RT) karcinomů prsu je prováděna formou zevního vysokoenergetického ozáření (**teleradioterapie**) a také využívá metody brachyradioterapie. Pooperační adjuvantní ozáření výrazně snižuje počet lokálních recidiv. Cílovým objemem je prs po parciálním chir. výkonu nebo hrudní stěna po radikální operaci. Při postižení lymfatických uzlin do cílového objemu rovněž zahrnujeme axilární uzliny, oblast nadklíčkových uzlin a event. parasternální lymfatické uzliny. Dávky pro adjuvantní teleradioterapii na hrudní stěnu nebo na prs po parciálním výkonu jsou doporučovány ve výši 45-50Gy / 1,8-2Gy denně. Po parciálním chirurgickém výkonu navyšujeme dávku na lůžko po primárním tumoru a jizvu 9-10Gy / 1,8-2Gy denně jako boost teleradioterapií nebo můžeme využít možnosti intersticiální punkturní brachyradioterapií. Při **brachyradioterapii** jsou zpravidla do oblasti lůžka po tumoru zavedeny plastické katétrů nebo kovové jehly, kterými je potom zevnitř ozářen cílový objem.

Paliativní zevní ozáření je možné provést u pokročilých primárních nálezů nebo pro lokální ovlivnění metastáz, kdy jsou zpravidla používány nižší dávky.

### **Hormonální léčba**

Hormonální léčba (HT) je součástí komplexní onkologické léčby, jedná se o léčbu se systémovým účinkem. Základním předpokladem pro efektivní hormonální léčbu je přítomnost hormonálních receptorů (estrogenových a progesteronových) na povrchu nádorových buněk. Účinkem estrogenů přes estrogen-receptorový komplex dochází k transformaci a proliferaci nádorových buněk. Na karcinogenezi se rovněž podílí vyšší přeměna androstendionu v estron v tukové tkáni za přispění přirozených aromatáz (membránově vázané enzymy). Je již objasněna struktura 3 nejdůležitějších enzymů, která povede v budoucnosti k cílené hormonální léčbě inhibitory aromatáz.

Hormonální léčba je při pozitivitě estrogenových a progesteronových receptorů indikována jak v adjuvantní léčbě, tak v léčbě lokálně pokročilého či metastazujícího onemocnění. Základním lékem je antiestrogen **tamoxifen**, který působí kompetitivním mechanismem na receptorech

buněk. Při intoleranci či selhání tamoxifenu se přechází na léčbu **inhibitory aromatáz** (inhibice steroidní syntézy enzymů - aromazin a nesteroidní inhibitory: anastrozol, letrozol).

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

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

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

## Chemoterapie

Při léčbě chemoterapií (CHT) je s výhodou využíván její systémový účinek. Podávání cytostatik v účinných kombinacích v posledních letech roste, a to jak v neoadjuvantním podání (s cílem zmenšení primárního tumoru tzv. downstaging a umožnění radikální operace), tak v adjuvanci (s cílem minimalizovat riziko časně diseminace) a rovněž v léčbě pokročilých stádií onemocnění (s cílem brzdít rozvoj nádorové progresy). Mezi cytostatika s nejvyšším účinkem patří: epirubicin, doxorubicin (adriamycin) - riziko kardiotoxicity), docetaxel, paclitaxel (riziko neuropatie), vinorelbin, metotrexát, kapecitabin, cyklofosfamid, fluorouracil, gemcitabin.

Nejčastěji používaná schémata:

- CMF: cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil.
- FAC: fluorouracil, adriamycin (doxorubicin), cyklofosfamid.
- AC: adriamycin, cyklofosfamid.
- TAC: Taxotere (docetaxel), adriamycin, cyklofosfamid.
- AC/T: adriamycin, cyklofosfamid, paclitaxel (nebo docetaxel-Taxotere).

## Biologická léčba

Cílená molekulární biologická léčba je prováděna pomocí monoklonálních protilátek a tyrozinkinázových inhibitorů. Do klinické praxe je zavedena léčba monoklonální protilátkou trastuzumab (Herceptin). Cílem molekulárně biologického vyšetření je stanovení míry **expres receptorů pro HER-2/neu** (c-erb-B2 receptor) na povrchu nádorových buněk. Provádí se imunohistochemickým vyšetřením - Hercept test kit nebo FISH metodou. Pokud je zjištěna zvýšená

exprese receptorů pro HER-2/neu přináší s sebou vystupňování proliferační aktivity nádoru. Mechanismus účinku protilátky trastuzumab spočívá v inhibici exprimovaných receptorů pro růstové faktory a tím dochází k zabránění navázání růstových faktorů na tyto receptory a dochází k útlumu nádorového bujení. Léčba Herceptinem pro HER2 dependentní nádory je indikována pro adjuvantní podání a také u metastazujícího onemocnění. Další monoklonální protilátkou je bevacizumab (Avastin) s účinkem proti vaskulárnímu endotelovému faktoru. V biologické léčbě se uplatňuje rovněž lapatinib (Tyverb) jako selektivní duální inhibitor tyrosinkinázy.

## 6.8. Poléčebné komplikace

### Komplikace chirurgické léčby

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

### Komplikace radioterapie

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

Parciální akutní pneumonitida je obvykle omezena na ozařovaný objem.

### Pozdní změny po radioterapii:

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

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

Plexopatie cervikobrachiálního plexu - neuropatie s variabilním neurologickým deficitem.

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

### **Komplikace hormonální léčby**

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

### **Komplikace chemoterapie**

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

V případě podávání kardiotoxických cytostatik (doxorubicin) může při radioterapii dojít k sumaci nežádoucích účinků na srdce a perikard.

Po podání cyklofosfamidu se může rozvinout akutní pneumonitida. V souvislosti s aplikací paclitaxelu dochází k periferním neuropatiím.

## **6.9. Dispenzarizace**

Poléčebné sledování je důležité z pohledu odhalení časně lokální recidivy nebo včasného zachycení rozvíjejícího se relapsu. Sledování zahrnuje anamnestické údaje v intervalu od poslední kontroly a fyzikální vyšetření lokoregionální a celkové po 4 - 6ti měsících po dobu 5ti let a následně 1 x ročně. Mammologické vyšetření (rtg + ultrazvuk) se provádí 1 x ročně. Gynekologické vyšetření (palpační + ultrazvuk) při hormonoterapii tamoxifenem 1 x ročně. Podle závažnosti rizika generalizace by se měla provádět vyšetření (rtg plic, ultrazvuk jater, scintigrafie skeletu) každých 12 měsíců. Nádorové markery (CEA, Ca 15-3) je doporučováno vyšetřovat v intervalu 6-12 měsíců.

## **6.10. Prognóza jednotlivých stádií**

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

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



# 7. NÁDORY PLIC A POHRUDNICE

Stejskal J.

## 7.1. Epidemiologie

Zhoubné nádory (ZN) průdušnice a plic jsou závažným zdravotním a společenským problémem. V České republice v roce 2005 činila incidence na 100 000 obyvatel 93 mužů a 31 žen (evropský standard = 85 mužů a 22 žen, světový standard = 58 mužů a 15 žen). U mužů byl v posledních letech pozorován statisticky významný pokles (v roce 1990 - 99 mužů) a u žen došlo k statisticky významnému nárůstu (v roce 1990 - 16 žen). V době stanovení diagnózy je medián věku přibližně 70 let. Mortalita u plicních nádorů je na prvním místě ze všech ZN.

### Karcinomy plic dělíme z praktického hlediska na dvě základní skupiny:

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

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

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

## 7.2. Etiologie

Ke vzniku a rozvoji plicních karcinomů je zapotřebí spolupůsobení celé řady faktorů (multifaktoriální teorie). Zcela jednoznačně byla prokázána příčinná souvislost mezi kouřením a vznikem plicních karcinomů. Je obecně přijímáno, že při kouření 20 cigaret denně déle jak 20 let stoupá riziko vzniku onemocnění 50x. Toto riziko mají také nekuřáci při dlouhodobých pobytech v

zakouřených prostorech. Na vzniku nádorů se rovněž podílí mechanické částice v prostředí (např. prašné provozy), expozice chemickými látkami (těžké kovy - kadmium, chrom, nikl, azbest - podporuje vznik mezoteliomu, výroba formaldehydu a PVC) a ionizující záření (uranové doly - nemoc z povolání, přítomnost radonu v nevětraných prostorách). Chronická zánětlivá plicní onemocnění společně s oslabenou imunitou mohou vést k inicializaci nádorového bujení.

### 7.3. Symptomatologie

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

#### Lokální příznaky (intratorakální)

Nejčastěji popisovaným příznakem (udává až 75 % pacientů) je **kašel**. Jeho formy se mohou projevovat od suchého dráždivého kašle až po produktivní s expektorací sputa s příměsí hlenu, krve, nekrotických hmot. **Hemoptýza** je uváděna až u poloviny pacientů. Je různého stupně od příměsí nitek krve ve sputu po stavy masivní terminální hemoptýzy. Jedná se o negativní prognostický znak a jde o urgentní stav v onkologii vyžadující léčbu (medikamentózní – aplikace hemostatik a/nebo ozáření). **Dušnost** je nejčastěji projevem u pokročilých nálezů nebo při infekčních komplikacích z obstrukce dýchacích cest nebo atelektázy při tvorbě fluidothoraxu. K fluidothoraxu dochází při obstrukci hlavních lymfatických cest nebo při přímém postižení pleury nádorovým procesem (typické recidivující výpotky jsou příznakem mezoteliomu). Pohrudniční výpotky mohou být rovněž doprovázeny drážděním ke kašli a bolestmi. U centrálně uložených nádorů může být nádorová infiltrace podkladem **stridoru** (sípavé dýchání) ze zúžení hlavních dýchacích cest. Podkladem chrapotu bývá útlak nn. recurentes v mediastinálním průběhu, často na podkladě z meta procesu v uzlinách. K poruchám polykání (**dysfagie**) může dojít při infiltraci či útlaku jícnu zvětšenými lymfatickými uzlinami. **Bolest na hrudi** se projevuje podle lokalizace tumorózní infiltrace, nejčastěji při dráždění pleury či nervové pleteně interkostálních nervů nebo inervace plexus brachialis. Ze všech plicních tumorů se 5% šíří do hrudní stěny. Při infiltraci v oblasti kupuly pleury může vzniknout tzv. **Pancoast syndrom** s postižením brachiálního nervově-cévního svazku a postižením prvních žeber (bolesti oblasti ramene). Jeho součástí může být při útlaku sympatických nervových pletení tzv. **Hornerův syndrom** (ptóza, mióza, enoftalmus). Rozsáhlý tumorózní proces v oblasti horního mediastina může vyvolat tzv. **syndrom horní duté žíly** s různým stupněm vyjádření. Podle charakteru útlaku můžeme pozorovat zvýšenou náplň krčních

uzlin s rozšířenými kolaterálami na hrudníku, otok víček a prosáknutí spojivek, otok obličeje a krku zaujímající někdy horní polovinu těla. Jedná se rovněž o urgentní stav v onkologii vyžadující léčbu (medikamentózní – aplikace kortikoidů a/nebo ozáření).

### **Pokročilé příznaky** (extratorakální a metastatické)

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

### **Paraneoplastické symptomy**

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

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

## **7.4. Diagnostika**

Diagnostický proces je zpravidla prováděn na odděleních interních a tuberkulózy a respiračních nemocí (TRN).

### **Anamnestické údaje**

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

### **Fyzikální klinické vyšetření**

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

### **Funkční vyšetření**

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

### **Přístrojová vyšetření**

Přehledný rtg snímek hrudníku ve stoje je nejčastěji prvním vyšetřením, které je provedeno. CT hrudníku a nadledvin je dnes standardním stagingovým vyšetřením. CT mozku je v rámci stagingu doporučováno provést u SCLC. Ultrasonografie jater - stagingové vyšetření. Scintigrafie skeletu - stagingové vyšetření. Pozitronová emisní tomografie (PET) – se může využít k upřesnění diagnostiky u solitárních lézí (odlišení benigních od maligních), dále ke zjištění rozsahu a určení stádia nemoci (upřesnění možností operačního řešení) a při plánování léčby zářením (např. k odlišení tumorózního postižení a zdravých struktur).

### **Intervenční vyšetření**

Provedení fibrobronchoskopie flexibilním bronchoskopem slouží k intrabronchiálnímu posouzení dolních dýchacích cest. Při vyšetření se provádí odběr suspektního materiálu pro cytologickou či histologickou verifikaci (odsátí sekretu, brush - kartáčkový stěr, bioptická excize, transbronchiální punkce mediastinálních nebo hilových uzlin). Provedení bronchioloalveolární laváže slouží k cytologickému vyšetření, bakteriologickému a mikrobiologickému vyšetření.

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

### **Vyšetření laboratorní**

FW, KO + dif., biochemický rozbor séra.

Vyšetření nádorových markerů má pouze doplňkový význam, protože citlivost jednotlivých markerů kolísá mezi 25 – 70 %. Markery vyšetřované pro NSCLC: SCC (pro skvamózní karcinomy),

CEA (karcinoembryonální antigen pro adenokarcinomy). Markery vyšetřované pro SCLC: NSE (neuron specifická enoláza), CEA, Calcitonin.

### **Vyšetření biologického materiálu**

Cílem histologické verifikace plicních nádorů je správné zařazení onemocnění do skupiny nemalobuněčných nebo malobuněčných karcinomů. Reprezentativní vzorek biologického materiálu k histopatologickému vyšetření získáme zpravidla při fibrobronchoskopii, z transtorakální biopsie nebo při videotorakoskopii event. videomediastinoskopii. Pokud není možno získat dostatek materiál k histopatologickému vyšetření je minimálním požadavkem pro zahájení onkologické léčby cytologické vyšetření.

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

### **Stadia onemocnění:**

Z praktického hlediska dělíme stadia u plicních nádorů následovně:

#### **NSCLC:**

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

#### **SCLC:**

- limitovaná stadia (limited disease): nádor postihuje plíci a/nebo hrudník
- extenzivní stadia (extended disease): generalizace onemocnění - M1

## **7.5. Diferenciální diagnostika**

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

Pohmatem provedeme kontrolu nadklíčkových a krčních lymfatických uzlin s cílem odhalení patologické lymfadenopatie. Poklep hrudníku má být souměrný, případné pokleповé zkrácení je nejčastěji způsobeno výpotkem. Orientační poklep páteře může odhalit bolesti plynoucí z metastáz. Poslechový nález je často variabilní: oslabené až vymizelé dýchání (fluidothorax, tumorózní masa), trubicové dýchání, chrůpky, pískoty, vrzoty. Fluidothorax je často doprovázen dušností a bolestmi a na rtg snímku zpravidla není patrný typický obraz kostofrenického úhlu, který je zastřen tekutinou. Výpotky nemusí být jen maligního původu (typicky u mezoteliomu), ale mohou být vyvolány různými nespecifickými nebo specifickými záněty (tuberkulóza). Hemoptýza je nejčastěji pozorována u chronické bronchitidy, dále u bronchogenních karcinomů, ale je třeba myslet i na kardiogenní původ. Při omezení hybnosti horní končetiny s úlevovým držením myslíme na Pancoast tumor, ale problematika může být neurologická či pouřazová. Při syndromu horní duté žíly s vyjádřenou lymfadenopatií se může jednat o projevy maligního lymfomu. Pokud zjistíme drobnou lézi v plicním parenchymu je nutno provést její histologickou verifikaci. Benigní léze absolutně převažují, ale malignitu je nutno vždy vyloučit. K upřesnění diagnostiky můžeme využít vyšetření PET u solitárních lézí (odlišení benigních od maligních), dále k ověření případné perzistence nemoci po léčbě nebo k posouzení nejasné recidivy.

## 7.6. Patologie

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

### Histologická klasifikace plicních nádorů:

#### I. Epiteliální tumory

- A. Benigní: papilomy, adenomy.
- B. Preinvazivní léze: dysplázie, hyperplazie.
- C: Maligní:
  - 1. Skvamocelulární karcinom
  - 2. Malobuněčný karcinom
    - a. Ovískový karcinom
    - b. Přechodný typ

c. Smíšený ovískový karcinom

3. Adenokarcinom

a. Acinární

b. Papilární

c. Bronchioloalveolární

d. Solidní karcinom s mucinozní složkou

4. Velkobuněčný karcinom

a. Obrovskobuněčný karcinom

b. Karcinom z jasných buněk

5. Adenoskvamózní karcinom

6. Karcinoid

7. Karcinom z bronchiálních žlázek

II. Tumory měkkých tkání

III. Mezoteliální tumory

A. Benigní

B. Maligní

IV. Smíšené tumory

A. Benigní

B. Maligní

V. Sekundární tumory

VI. Neklasifikované tumory

VII. Tumorlike léze

Adenokarcinomy jsou zjištěny asi u 40 % pacientů s převážně periferním uložením. Velkobuněčný karcinom - absence dlaždicové nebo glandulární diferenciace. Bronchioloalveolární karcinom je typický lokálním multifokálním šířením po stěnách plicních alveolů – tapetování.

Karcinoidy (vznikají z neuroektodermu) se vyskytují v 1 %: typický, atypický.

**Histologický grading**

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

## 7.7. Terapie

**U počátečních stadií** je jedinou kurativní metodou léčby nemalobuněčného karcinomu plic chirurgický resekcí výkon. Rozsah nálezu je úměrný typu chirurgického výkonu (klínová resekce, lobektomie, pneumonektomie). Po radikálním chirurgickém výkonu je doporučováno podání adjuvantní systémové chemoterapie. Pokud nebyla operace radikální je nezbytné provést adjuvantní radioterapii (RT).

**U lokálně pokročilých stadií** je doporučováno zahájit léčbu neoadjuvantní chemoterapií a pokud dojde k regresi nálezu je cílem provedení radikální operace. Pokud nedojde k regresi po úvodní chemoterapii je provedeno ozáření.

Radioterapie je hlavní **léčebnou metodou pokročilého onemocnění**. Je standardně prováděna zevním ozářením - teleteradioterapií. U vybraných nemocných v dobrém celkovém stavu je indikována kombinovaná léčba chemoterapií (sekvenční nebo konkomitantní podání) a radioterapií.

Kromě teleradioterapie je využívána také metoda intraluminální aplikace brachyradioterapie, zvláště při tumorózní obstrukci bronchů event. lze použít ošetření laserem k vytvoření potřebného průsvitu při kompletní nebo téměř kompletní endobronchiální nádorové obstrukci.

V případě **velmi pokročilých a generalizovaných stadií** je léčba individuální v závislosti na celkovém stavu pacienta. Paliativní radioterapie se využívá s cílem stabilizace lokálního nálezu, ke zmenšení nádorových ložisek v léčbě syndromu horní duté žíly, v léčbě algického Pancoastova tumoru, při hemoptýze, při známkách diseminace do skeletu, event. mozku apod. U paliativní chemoterapie pečlivě zvažujeme léčbu kombinací cytostatik nebo léčbu monoterapií. Pokud dojde k zúžení dýchacích cest útlakem z okolí (tumor, uzliny) lze při bronchoskopii zavést do dolních cest dýchacích stenty přechodně usnadňující dýchání.

### **Přehled léčby malobuněčného plicního karcinomu:**

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

Chirurgický zákrok je volen v daleko menší míře než u NSCLC. Dochází k němu zpravidla u malých lézí, kdy primárně není možno nález histologicky verifikovat. Plánovaný chirurgický výkon je indikován u pacientů s velmi limitovaným stádiem nemoci. U limitovaného stádia je standardem kombinovaná léčba chemoterapií a radioterapií.



Radioterapie zpravidla následuje po ukončení systémové chemoterapie. Další variantou je léčba konkomitantní chemoradioterapií. Profylaktické ozáření mozku snižuje incidenci mozkových metastáz, zlepšuje bezpříznakové období i přežívání. Je doporučováno u pacientů v kompletní remisi po ukončené chemoterapii s rozmezím dávek 26-30Gy/1,8Gy.

Pacienti v primárně extenzivním stádiu nemoci jsou léčeni systémovou chemoterapií. Samostatně provedená teloradioterapie s paliativním záměrem je převážně využívána ke zmenšení nádorového ložiska, korekce syndromu horní duté žíly či ozáření metastáz do mozku a skeletu.

#### **Dávky radioterapie:**

NSCLC: Konvenční RT s radikálním (kurativním záměrem), LD 60-65 Gy / 1,8-2,0 Gy.  
Paliativní RT - zpravidla LD 30 Gy / 3 Gy / 10 frakcí.

SCLC: Konvenční RT s radikálním (kurativním záměrem), LD 45 Gy / 1,8 Gy.  
Paliativní RT - zpravidla LD 30 Gy / 3 Gy / 10 frakcí.

#### **Chemoterapie:**

NSCLC: Základem léčebných schémat jsou deriváty platiny (cisDiaminDichlorPlatnatý komplex) a další cytostatika (etoposid, docetaxel, paclitaxel, gemcitabin, vinorelbin).

SCLC: Standardní léčbou první linie pro limitované stadium je použití platinového derivátu a etoposidu. Z ostatních cytostatik lze užít cyklofosfamid, adriamycin, vincristin, Léčba maligních výpotků, které se vyskytují u plicních karcinomů v 35% je uvedena v kapitole nádorů pohrudnice.

## **7.8. Poléčebné komplikace**

### **Komplikace chirurgické léčby**

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

## **Komplikace radioterapie**

Akutní vedlejší účinky záření jsou závislé na velikosti absorbované dávky (toleranční dávka plicní tkáně = 30 Gy) a citlivosti ozářených tkání (radiosenzitivitě). Citlivost plicního parenchymu k záření stoupá od hilu k periferii. Radiodermatitida nebývá výraznější komplikací při použití ozařovací techniky z více polí. Akutní esofagitida může být důvodem k přerušení nebo ukončení léčby. Zářením vyvolaná mediastinitida může vést ke kritickému stavu pacienta. Při radiačním poškození trachey a hlavních bronchů, např. po brachyradioterapii dochází k záchvatům suchého neproduktivního kašle. Akutní radiační pneumonitida je nejčastější komplikací radikální radioterapie u plicních nádorů. Manifestace obtíží je obvykle v rozmezí 1 - 3 měsíců (medián 6 týdnů) po léčbě záření a závisí na velikosti celkové dávky, frakcionaci a velikosti objemu ozářené plicní tkáně. Mezi nejčastější příznaky patří bolesti, horečka, kašel, dušnost. Patogeneticky jde o zánětlivou reakci s překrvením sliznice bronchů a bronchiolů, s degradací lymfatických folikulů a s následnou fibrózní exsudací v důsledku zvýšené kapilární permeability. Tím dojde ke snížení respirační plochy. Rtg známky pneumonitidy (zastření na podkladě atelektázy nebo výpotku, počínající fibrotické změny) jsou zpravidla ohraničeny na ozařovanou oblast, ale mohou značně přesahovat hranice cílového objemu. Při konkomitantní léčbě chemoradioterapií je nutno počítat s výraznou eskalací toxických projevů (pneumonitida, mediastinitida, esofagitida). Léčba těchto komplikací je problematičtější a vyžaduje podávání kortikosteroidů, antibiotik a klidový režim. Plicní fibróza je pozdní komplikací při léčbě záření. K projevům dochází mezi 6.-12. měsícem (medián 6 měsíců). Typické je ohraničení změn v rtg obraze jen na oblast původního cílového objemu. Kortikoterapie zde již nemá význam.

## **Komplikace chemoterapie**

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

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

## 7.9. Dispenzarizace

Většina karcinomů plic je diagnostikována jako lokálně pokročilá nebo generalizovaná a provedená léčba je převážně paliativní. Tomu je nutno přizpůsobit poléčebné sledování. Sledování zahrnuje anamnestické údaje v intervalu od poslední kontroly, dále CT hrudníku a fyzikální vyšetření lokoregionální a celkové po 4 - 6ti měsících u NSCLC po dobu 2 let a následně 2x ročně po dobu 5ti let, dále 1x ročně. V případě SCLC, kdy je riziko časného relapsu vyšší, je sledování prováděno po 2 - 3 měsících v 1. roce, po 3 - 4 měsících ve 2. - 3. roce, po 4 - 6 měsících ve 4. - 5. roce a následně 1 x ročně.

## 7.10. Prognóza

Závažnost onemocnění plicními karcinomy dokládá zjištění, že pouze 20 – 25 % pacientů je v době stanovení diagnózy vhodných k radikálnímu operačnímu zákroku. Převážná většina nálezů je diagnostikována v pokročilých a generalizovaných stádiích. U NSCLC dosahují nejlepší prognózy pacienti v počátečních stádiích po provedeném radikálním chirurgickém výkonu a 5ti-leté přežití činí 50 - 80%. U pacientů s lokálně pokročilými nálezy klesá 5ti-leté přežití na 30 % a medián přežití je v rozmezí 18 - 24 měsíců. Pacienti s generalizovaným postižením v čase diagnózy mají medián přežití 12 - 18 měsíců. Nejhorší situace je u SCLC, kdy medián přežití u neléčených pacientů je 2 - 3 měsíce, při léčbě chemoterapií je medián přežití 12 - 14 měsíců a při kombinované léčbě chemoradioterapií se medián zvýší na 14 - 16 měsíců.

# 8. NÁDORY POHRUDNICE

Stejskal J.

## 8.1. Epidemiologie

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

## 8.2. Etiologie

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

## 8.3. Symptomatologie

Onemocnění je převážně charakterizováno vleklým průběhem s plíživými příznaky a doba do stanovení diagnózy může činit měsíce až roky.

Příznaky mohou být obdobné jako u nádorů plic. Mezi dominující příznaky u mezoteliomu nejčastěji patří bolest (při infiltraci parietální a viscerální pleury a okolních struktur), dušnost a kašel (jsou na podkladě fluidothoraxu). U více než 90 % pacientů je popisována přítomnost fluidothoraxu, zpravidla hemorhagického. Vzácně se objeví paraneoplastické příznaky.

## 8.4. Diagnostika

Diagnostický proces je obdobný nádorům plic.

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

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

## 8.5. Diferenciální diagnostika

Původ bolestí u maligního mezoteliomu může spočívat v iritaci pleury nebo v infiltraci okolních struktur (mediastinum, srdce, bránice). Pleuritické bolesti mají často zánětlivý původ, ale mohou být projevem u plicních nádorů. Při infiltraci v oblasti vrcholu mohou být projevy obdobné jako u Pancoast tumoru event. s projevy Hornerova syndromu. Na rtg snímku pozorujeme zpravidla zastření kostofrenického úhlu v důsledku fluidothoraxu. CT skeny mohou přiblížit ztlustění pleury, výpotek, atelektázu plic, infiltraci měkkých tkání a kostí). Většinu těchto projevů můžeme pozorovat rovněž u plicních nádorů. Maligní pleurální výpotek je přítomen u plicních karcinomů (v 35 %), u karcinomů prsu (v 25 %) a u maligních lymfomů (v 10 %). Perikardiální výpotek může mít vedle zánětlivé perikarditidy příčinu v infiltraci mezoteliomem.

## 8.6. Patologie

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

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

## 8.7. Terapie

### Chirurgická léčba

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

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

### Radioterapie

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

Pooperační radioterapie: LD 50-60Gy/2Gy.

Paliativní RT - zpravidla LD 30Gy/3Gy/10 frakcí.

### Chemoterapie

Podávání chemoterapie rovněž neovlivní přežití pacientů. Léčba systémovou chemoterapií má pro její omezenou účinnost (do 20 %) rovněž paliativní účinek. V monoterapii se používají cytostatika - doxorubicin, cisplatina, carboplatina, gemcitabin a v kombinaci např. doxorubicin + cisplatina, gemcitabin + cisplatina.

### Léčba maligních výpotků

Podkladem pro léčbu maligních výpotků je průkaz maligních buněk ve výpotku nebo histologická pozitivita materiálu získaného biopsií pleury. Recidivující výpotky jsou častým projevem maligního mezoteliomu. Cílem léčby je omezení tvorby výpotku a/nebo zabránění atelektázy. Toho se snažíme dosáhnout pomocí pleurodézy (dosažení srůstů obou listů pohrudnice k sobě). Pleurodéza se nejčastěji provádí instilací následujících látek do pleurální dutiny: talek, bleomycin, doxorubicin, Corynebacterium parvum, BCG. U rychle se doplňujících výpotků může být alternativou k pleurodéze zavedení pleuroperitoneálního shuntu (katétr, který je veden subkutánně a odvádí transudát do peritoneální dutiny).

## 8.8. Poléčebné komplikace

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

Riziko pneumotoraxu stoupá při opakovaných transtorakálních punkcích výpotku.

## 8.9. Dispenzarizace

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

## 8.10. Prognóza

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

# 9. ZHOUBNÉ NÁDORY JÍCNU

Šejdová M.

## 9.1. Epidemiologie

Patří mezi méně častá nádorová onemocnění, incidence je asi 4 nové případy na 100 000 obyvatel. Je až 7x častější u mužů, nejčastěji v 7. dekádě života. Vzhledem k vlivům prostředí a diety je nejčastější v Číně a v pásu táhnoucím se na Střední Východ.

## 9.2. Etiologie

Na výskyt dlaždicobuněčného karcinomu má vliv kouření a nadměrná konzumace alkoholu, zejména destilátů. Tyto 2 faktory ještě svůj vliv navzájem potencují. Strava chudá na bílkoviny, bohatá na tuky a expozice nitroasaminy také zvyšují riziko vzniku karcinomu jícnu a to jak dlaždicobuněčného, tak adenokarcinomu. Riziko vzniku karcinomu zvyšuje gastroesofageální reflux a Barrettův jícen (adenomatózní metaplazie), Plummer -Vinsonův syndrom (sideropenická anemie, glositida, esofagitida). Nádory v ORL oblasti v anamnéze též zvyšují riziko vzniku dlaždicobuněčného karcinomu.

## 9.3. Symptomatologie

Časná stadia bývají bez obtíží. Později se většinou jako první objeví dysfagie. Ta se projeví prakticky až je lumen zúženo na polovinu. Dalšími příznaky jsou: ztráta váhy, kašel, odynofagie, regurgitace jídla, bronchopneumonie při fistule ezofagotracheální, metastatický rozsev se může projevit ascitem, dušností při fluidothoraxu .

## 9.4. Diagnostika

Základní diagnostickou metodou je oesofagogastroskopie s odběrem na histologii a rentgenové vyšetření s použitím kontrastu. Ke zjištění rozsahu onemocnění a zvláště při zvažování operačního výkonu je nutné provést další vyšetření – endosonografii jícnu, CT hrudníku a břicha,



bronchoskopii k vyloučení píštěle, která je častá. K vyloučení generalizace je možné využití vyšetření metabolickým PET.

## 9.5. Diferenciální diagnostika

Nutno odlišit benigní afekce - Barrettův jícn apod., v případě maligního nálezu pak nutná biopsie k odhalení přesného typu nádoru.

## 9.6. Patologie

Adenokarcinom - nejčastěji v dolní třetině jícnu či oblasti gastroesofageální junkce. Jeho výskyt mírně stoupá. Dlaždicobuněčný karcinom se objevuje především v horních 2 třetinách jícnu a je nejčastější.

V jícnu se může objevit malobuněčný karcinom, sarkom, primární lymfom či metastatické postižení z jiného primárního tumoru. Karcinom jícnu nejčastěji generalizuje do lymfatických uzlin, plic, jater, nadledvin.

## 9.7. Terapie

Pacienti s operabilním onemocněním jsou indikováni k operaci, pacienti s pokročilým onemocněním a v dobrém stavu mohou podstoupit předoperační chemoradioterapii a následnou chirurgickou léčbu. Postavení adjuvantní chemoterapie a jejího přínosu není jasné, spíše efekt na prodloužení přežití nemá.

Ti, co nemohou podstoupit chirurgický výkon a jsou v dobrém stavu, mohou být léčeni radikální chemoradioterapií. K paliativní léčbě lze využít samostatnou radioterapii (zevní či brachyradioterapii). K obnovení průchodnosti jícnu se také využívá zavedení stentu do oblasti jícnové stenózy, podává se paliativní chemoterapie. Vzhledem k časté pokročilosti stavů a nemožnosti kauzální léčby je především třeba zajistit možnost příjmu potravy, k těmto účelům s využívá možnosti zavedení stentu, provedení gastrostomie, laserové odstranění nádorových hmot uzavírajících lumen jícnu, či radioterapie (zevní či brachyradioterapie).

## 9.8. Poléčebné komplikace

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

## 9.9. Dispenzarizace

Po radikální léčbě každé 4 měsíce, po 2 letech interval delší, provádí se fyzikální vyšetření, dle potíží a nálezu další vyšetření.

## 9.10. Prognóza

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

# 10. ZHOUBNÉ NÁDORY ŽALUDKU A TENKÉHO STŘEVA

Loukotková L.

## 10.1. Epidemiologie

Zhoubné nádory žaludku patří v celosvětovém měřítku k nejčastějším onkologickým onemocněním s nejvyšší incidencí v Číně, Japonsku a Jižní Americe. V Evropě a ve Spojených státech amerických, na rozdíl od jiných zhoubných onemocnění klesá.

Dalším zajímavým trendem je pokles v incidenci tumorů distální části žaludku a vzestup incidence proximálních adenokarcinomů kardia a gastroesofageální junkce s agresivnějším chováním a horší prognózou, incidence tohoto typu nádoru dramaticky stoupla u pacientů pod 40 let.

## 10.2. Etiologie

Podobně jako u jiných onemocnění jsou rizikovými faktory pro vznik karcinomu žaludku obezita, zvýšená kalorická spotřeba, strava chudá na vlákninu. Nitrosaminy v potravě jsou dalším etiologickým činitelem. Spolupůsobí i nedostatečný příjem vitamínu A a C, kouření, vyšší věk, chronická atrofická gastritida, infekce *Helicobacterem pylori* i virem Epstein-Barrové. Karcinom více vzniká v polypech a v místě anastomózy po resekčních výkonech pro vředovou chorobu.

## 10.3. Symptomatologie

Zhoubné onemocnění žaludku nemá typické obtíže. Nejčastějším projevem je málo charakteristický tlak až bolest v epigastriu a náhlá nebo pozvolná ztráta chuti k jídlu, častá je nevolnost, u pokročilých procesů obturujících pylorus pak zvracení nestrávené potravy. Slabost, únava a pokles hmotnosti jsou častými celkovými projevy. Dysfagie může být prvním příznakem tumoru kardia. Projevem onemocnění může být i krvácení.

## 10.4. Diagnostika

Mezi obligatorní vyšetření patří gastrofibroskopie s vícečetnou biopsií, CT břicha a retroperitonea , CT nebo UZ pánve (zejména u žen, kde je riziko metastázy do ovaria – tzv. Krukenbergerův nádor), rtg srdce a plic, gynekologické vyšetření u žen. Důležité je stanovení hladiny tumorových markerů: CEA, CA 72-4, CA 19-9, které mají význam jak pro diagnostiku, tak později pro monitoraci efektivity léčby. Z laboratorních vyšetření jsou nezbytné krevní obraz a biochemie.

Fakultativními vyšetřeními jsou CT plic, CT mozku, scintigrafie kostí , PET trupu (při obtížích budících podezření z generalizace). Pro posouzení operability je vhodná endosonografie. V některých případech je provedena laparoskopie (ev. s peritoneální laváží).

## 10.5. Diferenciální diagnostika

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

## 10.6. Patologie

95 % nádorů žaludku představuje adenokarcinom:

- papilární adenokarcinom
- tubulární adenokarcinom
- mucinózní adenokarcinom
- anaplastický adenokarcinom
- karcinom z buněk tvaru pečetního prstene

Histologické dělení adenokarcinomů dle Laurena (pro klinickou praxi):

- intestinální typ (vývoj často na podkladě prekancerózní arey - žaludeční atrofie a intestinální metaplazie, častěji muži, vyšší věk, infekce helicobacter pylori, dietní zvyklosti)
- difúzní typ (bez souvislosti s prekancerózou, mladší věk, častěji ženy, hereditární faktory, horší prognóza)
- smíšený typ

## 10.7. Terapie

Terapie zhoubného nádoru žaludku závisí na rozsahu onemocnění, celkovém stavu pacienta s přihlédnutím k preferencím pacienta, jaký léčebný postup si přeje po řádném vysvětlení situace. Opět je zde na místě multidisciplinární přístup. Spolupráce chirurga, onkologa-radiačního onkologa, gastroenterologa, patologa a rentgenologa je podmínkou správné volby další léčebné strategie.

V případě lokalizovaného onemocnění, bez zjevných známek generalizace, za předpokladu celkově dobrého zdravotního stavu pacienta, volíme radikální léčebnou strategii. Ta zahrnuje radikální chirurgický zákrok, t.j. totální nebo parciální gastrektomii s odstraněním perikardiálních a perigastrických uzlin, včetně velkého a malého omenta. S cílem další radikalizace výkonu je vhodné dissekovat uzliny kolem truncus coeliacus ligamenta hepatoduodenálního. Nezbytná je po výkonu adekvátní pooperační péče.

Na základě definitivního histologického nálezu (postižení spádových lymfatických uzlin, pozitivní resekční okraje, reziduální nemoc) pacienta indikujeme k adjuvantní konkomitantní chemo-radioterapii či samostatné chemoterapii nebo radioterapii.

Je-li onemocnění lokalizované, tzn. operabilní, ale celkový stav pacienta neumožňuje provést radikální chirurgický zákrok, pak je metodou volby radikální konkomitantní chemoradioterapie.

Velmi často ale pacient přichází s onemocněním lokálně pokročilým, inoperabilním, nebo již generalizovaným (metastázy nejčastěji v lymfatických uzlinách, játrech, plicích, kostech). Pak k terapii přistupujeme individuálně, paliativně. Dle hlavních obtíží pacienta, s přihlédnutím k celkovému stavu, zvažujeme paliativní chirurgické zákroky - gastrostomie, jejunostomie, paliativní spojkové operace, paliativní radioterapii s analgetickým cílem nebo u krvácejících či obturujících jinak neřešitelných tumorů, paliativní chemoterapii.

Symptomatická péče je indikována u nemocných v celkově nedobrému stavu (performance status 2 a více), v pokročilém stadiu onemocnění s výrazným váhovým úbytkem, závažnými interkurencemi nebo předpokládanou špatnou tolerancí jiných postupů.

## 10.8. Dispenzarizace

V 1. roce po radikální terapii sledujeme po 4 měsících pacienta klinicky, laboratorně - krevní obraz, biochemické parametry, CEA, CA 19-9, po 6 měsících provádíme gastrofibroskopii (GFS) a CT, rtg plic 1x ročně.

V 2.a 3. roce je nezbytná klinická kontrola, laboratoř, CEA a Ca 19-9 2x ročně, GFS, CT a rtg plic 1x ročně, v dalších letech 1x ročně výše uvedená vyšetření. Při symptomech postupujeme individuálně. Dlouhodobá substituce vitamínu B12 u pacientů po proximální nebo totální gastrektomii je plně indikována.

## 10.9. Prognóza

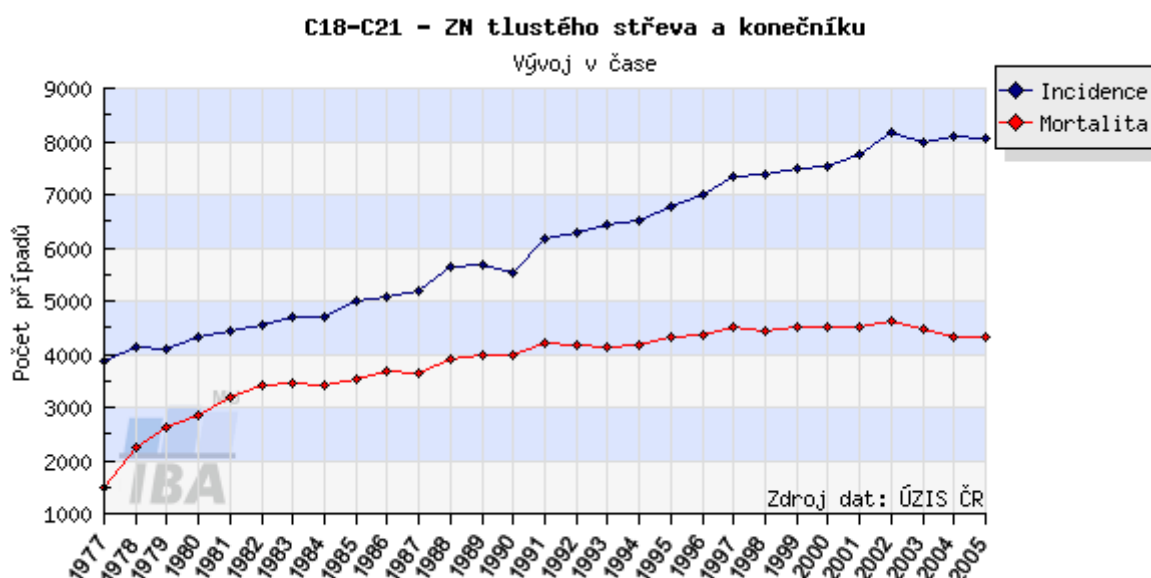
Pouze u pacientů po radikálním chirurgickém zákroku s onemocněním omezeným pouze na submukózu dosahuje 5-leté přežití až 85 %. Bohužel, v tomto stadiu nemoci přichází minimum pacientů a jedná se spíše o náhodné záchyty při operačním zákroku, který byl indikován z jiné příčiny. Při invazi nádoru stěnou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

# 11. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Šejdová M.

## 11.1. Epidemiologie

Incidence je zhruba stejná u mužů i žen, v případě karcinomu rekta častější u mužů, riziko rozvoje kolorektálního karcinomu stoupá zhruba od 40 roku věku a nejčastější bývá po 70 roce

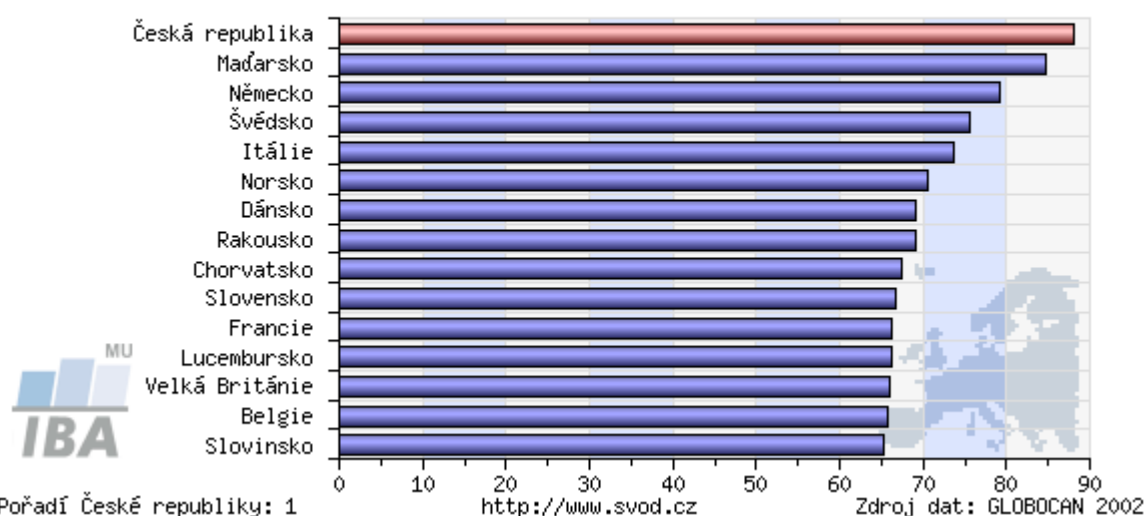


věku. Analyzovaná data: N(inc)=175936, N(mor)=110987

<http://www.svod.cz>

### C18-C21 - Tlusté střevo a konečník, muži

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy, přepočet na 100 000 osob



## 11.2. Etiologie

Specifická příčina nemoci je neznámá, ale mnoho faktorů - prostředí, strava, preeexistující nemoci, jsou spojovány se vznikem tohoto onemocnění. Zvýšené riziko vzniku znamená např. dieta bohatá na tuky. Bohužel poslední studie neprokázaly protektivní vliv diety bohaté na vlákninu, zeleninu apod. na vznik kolorektálního karcinomu. Dalším rizikovým faktorem vzniku je pro pacienty Crohnova nemoc a ulcerativní kolitida v anamnéze, závisí na délce trvání nemoci a rozsahu. Dalším rizikem je přítomnost adenomatózních polypů ve střevě, vyšší riziko maligní transformace mají vilózní a tubulovilózní polypy. Předchozí maligní onemocnění je též rizikem (karcinom prsu, endometria). Genetické vlivy - hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), familiární adenomatózní polypóza (FAP).

## 11.3. Symptomatologie

Počáteční stadia onemocnění bývají bezpříznaková, někdy se objevuje neurčitý břišní dyskomfort, flatulence, příznaky obvykle přičítané jiným onemocněním (žlučník, vředová choroba gastroduodenální).

Pravá část tračníku - neurčité bolesti, příznakem může být anemie z chronických, okultních krevních ztrát, únava, slabost, hmatná resistance.

Levý tračník - střídání zácpy a průjmu, někdy příznaky z uzávěru střeva (ileu) - nauzea, zvracení.

V oblasti rekta, kromě krvácení, pocit plnosti, tlaku, nucení na stolicí, urgence, tenesmy.

## 11.4. Diagnostika

Vyšetření per rektum je jednoduché a může odhalit lézi cca do 8-10 cm od svěrače, je automatickou součástí fyzikálního vyšetření. Je nenahraditelným klinickým vyšetřením, jako jediné prakticky může určit fixaci/ nefixaci tumoru.

Kolonoskopie poskytuje informaci o sliznici celého tlustého střeva, používá se zároveň k získání bioptického vzorku k určení etiologie eventuální léze. Histologický nález je nutný před zahájením léčby, kromě situací, kdy je pacient akutně operován pro ileózní stav.

Celkové přešetření k určení stágu onemocnění dle TNM klasifikace zahrnuje rentgenové vyšetření hrudníku, CT vyšetření břicha a pánve. U tumorů rekta MR pánve či endosonografické vyšetření rekta k určení rozsahu tumoru, tj. hloubky invaze stěnou střevní. Kompletní odběry



biochemické, krevní obraz, nádorové markery (zejména CEA , Ca 19-9) patří mezi základní vyšetření.

## 11.5. Diferenciální diagnostika

Nutno vyloučit jiná organická postižení střeva, nemaligní - Crohnovu kolitis, ulcerosní kolitidu.

## 11.6. Patologie

90 – 95 % nádorů kolorektálních jsou adenokarcinomy, v malém procentu lze v tlustém střevu a rektu nalézt malobuněčný karcinom, dlaždicobuněčný karcinom, karcinoid, nediferencované karcinomy, z neepiteliálních malignit jsou to lymfomy a sarkomy.

## 11.7. Terapie

### Chirurgická léčba

Tumory T1 jsou indikovány (není-li jiných kontraindikací) k endoskopickým výkonům a sledování u gastroenterologa. Léčba lokalizovaných, ale pokročilejších nádorů volného střeva u lokalizovaného onemocnění spočívá v primární resekci s odstraněním přilehlých lymfatických uzlin (rozsah výkonu je nutný dle lokalizace a velikosti nádoru). Výkony jsou prováděny zejména při laparotomii, nově i laparoskopicky, pokud rozsah nálezů tento výkon umožňuje. Chirurgická léčba je u kolorektálního karcinomu zásadní a je metodou první volby.

Chirurgická léčba pro nádory rekta - výkon zahrnuje resekci rekta, mesorekta ostře od okolních struktur v malé pánvi. Tento výkon se nazývá totální mesorektální excize (TME). Zavedením tohoto typu operace byl významně snížen počet lokálních presakrálních recidiv karcinomu rekta v malé pánvi (méně než 10%). Dalšími možnými výkony vyhrazenými pro malé tumory jsou lokální výkony chirurgické či endoskopické. Pokud nelze provést pro nízké uložení tumoru resekci, je prováděna amputace rekta (též abdominoperineální resekce).

### Radioterapie

U nádorů **rekta** je radioterapie další modalitou, která přispívá ke snížení počtu recidiv a prodloužení přežití. Používá se jako radikální či paliativní léčba. Radikální léčba má různé způsoby

užití – neoadjuvantní (předoperační), adjuvantní (pooperační) a samostatná (v případě, kdy pacient nemůže operaci podstoupit z různých důvodů, např. komorbidita a riziko celkové anestézie).

Vzhledem k tomu, že nádory rekta mají tendenci lokálně recidivovat, je léčebnou snahou těmto recidivám zabránit. Radioterapie, event. radiochemoterapie se ukázaly být dobrými metodami, které jsou schopny počet lokálních recidiv významně snížit. Nejčastěji je indikována **neoadjuvantní**, předoperační radioterapie malé pánve. Důvodem je nižší toxicita léčby pro pacienta, možnost nádor zmenšit (downstaging tumoru) a umožnit chirurgovi výkon, zvýšit počet sfinkter šetřících výkonů. Radioterapie se kombinuje často s chemoterapií (tzv. **konkomitantní chemoradioterapie**), která přináší zvýšení efektu radioterapie.

Radioterapie se dá dobře využít u metastazujícího onemocnění k paliativnímu účelu - radioterapie metastáz do skeletu, lymfatických uzlin, jater, mozku apod. s dobrým efektem, nezatěžujícím pacienta celkově.

### **Chemoterapie a biologická léčba**

Je další léčebnou modalitou používanou při léčbě kolorektálního karcinomu. Její použití je adjuvantní (pooperační), neoadjuvantní (předoperační) a paliativní. Spektrum cytostatik, která jsou používána při léčbě kolorektálního karcinomu (jak ve smyslu adjuvantním, tak paliativním) zahrnuje především 5-FU, tj. 5-fluorouracil, též jeho perorální derivát capecitabine (s výhodou možnost podání p.o), dalšími preparáty nyní široce užívanými jsou oxaliplatin, irinotecan a jejich kombinace. Další možností jsou látky biologické, jak monoklonální protilátky vážící se na receptory lokalizované na buněčné membráně (cetuximab - anti EGFR monoklonální protilátka, bevacizumab - anti VEGF protilátka, panitumumab - anti EGFR protilátka), tak rodina tirozin-kinázových inhibitorů vážících se zevnitř na buněčné membrány. Jejich použití je vázáno na přítomnost těchto receptorů, které prokazujeme imunohistochemicky, event. je nutné molekulárně genetické dovyšetření vzorku nádoru na přítomnost či nepřítomnost např. K-RAS mutace, protože při mutaci tohoto genu je prokázána neúčinnost některých z těchto preparátů. Podávání těchto biologických léků je v ČR vázáno jen na onkologická centra.

## **11.8. Poléčebné komplikace**

Jsou vázány na způsob použité terapie.

Chirurgická léčba může být akutně provázena krvácením, peritonitidou, šokovým stavem, poraněním důležitých orgánů aj. Z pozdních komplikací se pak nejčastěji vyskytuje stenóza střevní, srůsty a poruchy funkce svěrače. V případě nutnosti provedení totálního odstranění tlustého střeva jsou typická rychlá peristaltika, časté průjmy, váhový úbytek.

Pro radioterapii jsou typické, stejně jako téměř vždy při ozáření malé pánve, akutní tenesmy a průjmy, které však nejsou velké. Z pozdních komplikací se může objevit chronická enteritida provázená opět průjmy nebo poruchy pasáže způsobené poradiační stenózou kličky střevní.

Chemoterapie je provázena hematologickou toxicitou, nauzeou, zvracením a průjmy, které jsou typické pro preparáty obsahující 5-FU.

## **11.9. Dispenzarizace**

Pravidelná dispenzarizace je nezbytná. Kromě základních vyšetření, jako je klinické vyšetření, KO, biochemie a nádorové markery, jsou nutné endoskopické kontroly. U nádorů, které byly řešeny pouze lokální excizí jsou tyto kontroly nebytné v prvních letech pravidelně v intervalu 3 měsíců.

## **11.10. Prognóza**

Je daná především rozsahem nádoru - stanovením TNM klasifikace - to jest hloubky invaze stěnou střevní (T), postižením spádových lymfatických uzlin (N) a přítomností či nepřítomností metastáz (M). 5-leté přežití se uvádí u stadia I asi 90 %, u stadia II asi 66% a u stadia IV, tj. při generalizaci onemocnění, jen asi 8%.

# 12. ANÁLNÍ KARCINOM

Šejdová M.

## 12.1. Epidemiologie

Patří mezi málo časté zhoubné nádory, u nás tvoří necelé 1% všech nádorů. O něco častěji bývá diagnostikován u žen než u mužů. V 80% případů jde o pacienty starší 60 let.

## 12.2. Etiologie

Etiologicky souvisí zřejmě s infekcí papilomavirem, infekcí herpetickými viry, HIV infekcí.

## 12.3. Symptomatologie

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

## 12.4. Diagnostika

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

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

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

## 12.5. Diferenciální diagnostika

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

## 12.6. Patologie

Většina análních tumorů je dlaždicobuněčný karcinom, dříve klasifikace zahrnovala kloakogenní karcinom, basaloidní diferenciaci, karcinom z přechodní zóny .

Neobvyklým nálezem v anu může být malobuněčný karcinom, melanom a adenokarcinom.

## 12.7. Terapie

### Chirurgická léčba

Dříve byla považována za standardní, nyní je vyhrazena pro malé povrchní leze. Abdominoperineální resekce je vyhrazena pro tumory špatně reagující na konzervativní léčbu, tj. perzistence nádoru nebo pro lokální recidivu základního onemocnění.

### Radioterapie

Vzhledem k tomu, že po chirurgických výkonem byly časté recidivy, východiskem se stala konzervativní léčba, to jest radioterapie v kombinaci s chemoterapií. Zevní radioterapie na oblast malé pánve a spádových inguinálních uzlin, z cytostatik se využívá cisplatina, fluorouracil, mitomycin. Radioterapie se využívá kombinace zevní a intersticiální jako boost na oblast residuálního tumoru. Anální karcinomy dobře odpovídají na tento způsob léčby a kompletní remisi očekáváme u 80 -90 % pacientů, anální karcinomy regredují postupně, kompletní remise se může dostavit až 3 měsíce po skončení léčby.

## 12.8. Poléčebné komplikace

Akutní - během radioterapie a po jejím skončení se dostavuje enteritis a kožní akutní reakce v podobě někdy dosti rozsáhlé deskvamace a epitelolýzy se sekrecí v ozařované oblasti , zvláště u obecných pacientů, tato reakce však rychle odeznívá. Reakcí a komplikací pozdní může být

insuficience svěrače , iradiační proktitis a enteritis pozdní - respektive možné stenosis či ulcerace kliček tenkého střeva. Při nově používaných ozařovacích technikách a dodržování všech léčebných doporučení jsou však pozdní vedlejší účinky velmi řídké, nehledě na to, že „nejhorší komplikací je recidiva nádoru“, takže je vždy nutno použít tumoricidních dávek záření, aby právě k recidivám nedocházelo.

## **12.9. Dispenzarizace**

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

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

## **12.10. Prognóza**

Vždy se odvíjí od stadia onemocnění - u T1a T2 tumorů je 5 leté přežití více než 80%, závisí na postižení lymfatických uzlin -u onemocnění s pozitivitou spádových uzlin je 5 leté přežití asi 40%.

# 13. ZHOUBNÉ NÁDORY SLINIVKY BŘIŠNÍ

Šejdová M.

## 13.1. Epidemiologie

Zhoubné nádory slinivky břišní jsou onemocněním, které postihuje pacienty staršího věku nad 60 let, a to více muže. Může se však vyskytnout i v podstatně mladším věku. Incidence dosahuje 18,1/100 000 mužů, 16,7/100 000 žen.

## 13.2. Etiologie

Hlavním rizikovým faktorem pro vznik karcinomu pankreatu je kouření, dalším pak alkohol a konzumace černé kávy. Nezanedbatelné je též složení stravy – zvýšené množství tuku a masa v dietě znamená zvýšené riziko, dostatek ovoce a zeleniny nižší riziko vzniku tohoto onemocnění.

## 13.3. Symptomatologie

Klinický obraz je charakterizován bolestmi, nechutenstvím, hubnutím a celkovým chátráním nemocného. V počátečních fázích jsou obtíže velmi necharakteristické, mohou připomínat funkční dyspeptické syndromy, později přistupuje bolest v epigastriu s propagací doleva a do zad. U pokročilejších nádorů je bolest trvalá, vystupňovaná zvláště v noci. Někdy pacient zaujímá úlevovou polohu, kdy se oddaluje slinivka od retropankreatických nervových pletení (předklon, poloha na břiše, na kolenou). V případě tumorů v oblasti hlavy pankreatu může být časným příznakem obstrukční ikterus.

## 13.4. Diagnostika

I při použití všech moderních vyšetřovacích metod bývá diagnóza určena pozdě, často mohou být vůbec první příznaky onemocnění způsobeny již metastázami, a to zejména v játrech. Pro rozhodnutí o dalších terapeutických možnostech je ale nezbytně nutné získat ucelený obraz o rozsahu onemocnění. Mezi základní, tzv. obligatorní vyšetřovací metody patří sonografické

vyšetření, CT i NMR, event. angiografie, rtg plic a vyšetření nádorových markerů, zejména Ca19-9 a CEA, které mají význam jak pro diagnostiku, tak později pro monitoraci efektivity léčby. Dalšími doplňujícími, fakultativními vyšetřovacími metodami jsou ERCP, PET, event. explorativní laparotomie či laparoskopie (bioptická verifikace). Dle obtíží pacienta pak indikujeme i další vyšetření, například scintigrafii skeletu při skeletových bolestech.

## 13.5. Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika jednoznačně závisí od prvních příznaků, které pacienta přivádí k lékaři. Při nejasných dyspeptických obtížích je nutné vyloučit onemocnění gastrointestinálního traktu. Při obstrukčním ikteru pak stenózu žlučových cest tumorem či útlakem zvenčí - lymfadenopatie, nádorové onemocnění okolních orgánů, obstrukci způsobenou litiázou. Důležité je myslet na karcinom pankreatu u pacienta se zřetelnými klinickými i laboratorními známkami maligního procesu, kde zobrazovací metody nepodají specifický důkaz onemocnění a kde v podstatě eliminační metodou vyloučíme postižení jiného orgánu. Stejně tak postupuje v případě nálezu metastáz z neznámého primárního ložiska.

## 13.6. Patologie

90 % všech případů zhoubného onemocnění slinivky břišní tvoří duktální karcinom. Z ostatních to může být karcinom z acinárních buněk, papilární karcinom, adenoskvamozní karcinom, nediferencovaný karcinom, mucinózní karcinom, karcinom z velkých buněk, smíšený typ, karcinom z malých buněk, cystadenokarcinom, neklasifikovaný karcinom, či papilárně-cystický karcinom.

Mezi velmi vzácná onemocnění patří nádory endokrinního pankreatu: nezidiom, neboli inzulinom.

## 13.7. Terapie

Terapie zhoubného nádoru slinivky břišní je závislá na rozsahu onemocnění. Je potřeba spolupráce rentgenologa, chirurga, gastroenterologa a onkologa-radiačního onkologa, aby byla určena optimální léčebná strategie. Obecně platí, že je-li to technicky možné u nižších stadií onemocnění, je pacient indikován k chirurgickému zákroku. Provádí se resekční zákrok na



pankreatu či paliativní chirurgický bypass žlučových cest, perkutánní transhepatický stent žlučových cest nebo endoskopický stent žlučových cest. Při obstrukci duodena též gastroenteroanastomóza. Další terapeutický postup je pak konzervativní. Podle celkového stavu pacienta je možné provést konkomitantní radio-chemoterapii či systémovou chemoterapii.

Bohužel, zhoubné onemocnění slinivky břišní je stále velmi špatně léčitelné onemocnění se špatnými terapeutickými výsledky, a proto je vždy léčebná strategie přísně posuzována s přihlédnutím k rozsahu onemocnění, celkovému stavu pacienta, tak aby byla pro pacienta přínosem a nezhoršovala kvalitu jeho života.

## 13.8. Dispenzarizace

Po resekčním výkonu sledujeme pacienta první rok každé 2 měsíce, dále každé 3 měsíce. Součástí vyšetření je klinické vyšetření, KO, biochemie, nádorové markery, rtg plic po 6 měsících, sonografie event. CT břicha první rok po 3 měsících, dále po 6 měsících.

Po paliativní léčbě u inkurabilního onemocnění kontroly podle potřeby.

## 13.9. Prognóza

Karcinom pankreatu je chorobou zřídka vyléčitelnou. Největší šance na vyléčení existuje tehdy, kdy je nádor lokalizován pouze v pankreatu. Toto stadium choroby je však zachyceno u méně než 20% případů a i u kompletně resekovaných nádorů 5-leté přežití je asi u 5 %.

U nádorů menších než 2 cm bez metastáz do lymfatických uzlin a bez prorůstání přes pouzdro pankreatu činí 5-leté přežití asi 20 %. Bereme-li v úvahu pacienty se všemi stadii choroby, pak 5-leté přežití je asi 1 %, přičemž většina pacientů umírá již během jednoho roku. Symptomy choroby mohou záviset na lokalizaci nádoru pankreatu a rozsahu postižení. Paliativní chirurgická nebo radiologická dekomprese žlučových cest, gastroenteroanastomóza a ovlivnění bolesti mohou zlepšit kvalitu života i když neovlivní délku přežití.

# 14. ZHOUBNÉ NÁDORY JATER, ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST

Šejdová M.

## 14.1. Hepatocelulární karcinom

### 14.1.1. Epidemiologie

Evropa nepatří k oblastem s vysokým výskytem hepatomu na rozdíl od Asie (Dálný Východ), kde tvoří až 50 % všech nádorů. U nás je incidence nízká - u mužů 0,9 % nádorů, u žen 1,6 % nádorů v roce 2005.

### 14.1.2. Etiologie

Mezi hlavní etiologické faktory patří hepatitida B a C, jaterní cirhóza na alkoholickém podkladě. Za další etiologický faktor je pokládán aflatoxin v potravě.

### 14.1.3. Symptomatologie

Nespecifické symptomy - bolesti břicha, dyskomfort, únava, zvýšená teplota, nechutenství, ztráta váhy, ikterus. Ve fyzikálním nálezu dominuje hepatomegalie, splenomegalie, ascites, pavoučkové névy.

### 14.1.4. Diagnostika

CT, ultrazvuk, eventuálně MR jsou vyšetření, která indikujeme v diagnostice jaterních lézí. Pro určení možnosti resektability jsou doplňována další vyšetření např. CT angiografie.

K přesnému určení povahy léze je nutný odběr biopsie k histologické verifikaci. Laboratorně vyšetřujeme alfafetoprotein (AFP), který produkuje 70% hepatocelulárních karcinomů. K vyloučení generalizace pak rtg plic, event. CT hrudníku, scintigrafie skeletu.

### 14.1.5. Diferenciální diagnostika

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

### 14.1.6. Patologie

Hepatocelulární karcinom je popisován jako nodulární, difúzní a obrovskobuněčný. Více v učebnici patologie.

### **14.1.7. Terapie**

Chirurgická léčba jako jediná má kurativní potenciál, i když jenom malá část pacientů ji může podstoupit (zejména z důvodů rozsahu nálezu). Kontraindikací operačního výkonu může být jaterní selhávání, hypalbuminémie, renální insuficience, protrahované koagulační časy.

Zahrnuje transplantaci (stala se možností i pro pacienty s cirhózou) nebo resekci nádoru. Ostatní léčebné metody mohou mít pouze paliativní efekt (radioterapie, arteriální chemoembolizace, chemoterapie, léčba biologická).

### **14.1.8. Komplikace**

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

### **14.1.9. Dispenzarizace**

Pacient je v pravidelných intervalech sledován na pracovišti, které provádělo zásadní léčbu - na chirurgii, endoskopii, onkologii. Sledujeme laboratorní testy, zejména alfa fetoprotein a provádíme UZ event. CT.

### **14.1.10. Prognóza**

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

## **14.2. Karcinom žlučníku a žlučových cest**

### **14.2.1. Epidemiologie**

U karcinomu žlučníku jsou častěji postiženy ženy, u karcinomu žlučových cest je zastoupení obou pohlaví rovnoměrné, nejčastějším obdobím pro diagnózu je věk přes 70 let.

### **14.2.2. Etiologie**

U karcinomu žlučníku je častější cholecystolithiasa, pro karcinom žlučových cest je rizikovým faktorem ulcerující kolitida. U pacientů s touto nemocí je riziko 9-21x vyšší než u ostatní populace. Dalším rizikovým faktorem je primární sklerózující cholangitis a anomálie žlučového stromu.

### 14.2.3. Symptomatologie

Karcinom žlučníku: Časná stadia jsou obvykle asymptomatická. Pozdní stadia mohou být svými příznaky podobná benignímu onemocnění žlučníku: nevolnost, tlak v pravém hypochondriu, nechutenství, ztráta váhy, u pozdních stadií ikterus.

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

### 14.2.4. Diagnostika

Zahrnuje laboratorní vyšetření, ultrazvuk, CT, ERCP (endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie). Karcinom žlučových cest se projeví svými příznaky dříve - ikterus, proto je diagnóza časnější. Cílem těchto vyšetření je stanovit lokalizaci a rozsah stenózy žlučových cest. Často je obtížné získat bioptické ověření nádoru.

### 14.2.5. Diferenciální diagnostika

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

### 14.2.6. Patologie

Asi 85 % nádorů žlučníku tvoří adenokarcinomy, zbývajících 15 % může mít dlaždicobuněčnou nebo smíšenou diferenciaci. Nejdříve se tumor šíří lokálně, pak je časté postižení spádových lymfatických uzlin a jater.

Naprostá většina karcinomů žlučových cest jsou adenokarcinomy (90 %), přítomen může být adenoskvamózní karcinom a leiomyosarkom. Šíří se především lokoregionálně.

### 14.2.7. Terapie

#### Chirurgická

Cholecystektomie je obvykle prováděna bez suspekce na maligní nádor, ale asi v 1 – 2 % cholecystektomií se najde maligní tumor žlučníku. U nepokročilých tumorů T1 (šíření omezeno na sliznici) je dostatečným výkonem prostá cholecystektomie, u pokročilejších je indikována i resekce lůžka žlučníku a lymfadenektomie v oblasti porta hepatis.

U karcinomů žlučových cest je resekabilita možná u 20 % nádorů, před chirurgickým výkonem je nutná dobrá diagnostika k vyloučení inoperability (CT, MRI). Pokud je nález inoperabilní i paliativní spojky mohou mít dobrý efekt pro pacienta. Spektrum chirurgických metod zahrnuje i transplantaci jater.

Endoskopické metody - zavedením stentů do žlučových cest je pacient zbaven obstrukce žlučových cest (ERCP, PTC).

## **Radioterapie**

Role adjuvantní zevní radioterapie není jasně prokázána, ale dobrý paliativní efekt může mít brachyradioterapie u karcinomů zevních žlučových cest (Klatskinův tumor). Zdroj záření se zavádí cestou zevní drenáže (transkutánní transhepatické) do zevních žlučových cest. Jako zdroj záření používáme gama zářič Ir <sup>192</sup> HDR.

## **Chemoterapie**

Adjuvantní chemoterapie (5-fluorouracil) má přínos. 5-leté přežití v jedné studii bylo 20 % u pacientů po resekci a chemoterapii versus 14 % u pacientů po resekci bez pooperační chemoterapie. Může mít i paliativní efekt. Spektrum zahrnuje fluorouracil, mitomycin, gemcitabin.

### **14.2.8. Komplikace**

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

### **14.2.9. Dispenzarizace**

Pacient je v pravidelných intervalech sledován na pracovišti, které provádělo zásadní léčbu - na chirurgii, gastroenterologii, onkologii. Sledujeme krevní obraz, jaterní testy, provádíme UZ vyšetření jater a podžebří, případně CT.

### **14.2.10. Prognóza**

Karcinom žlučníku je často diagnostikován pooperačně z definitivní histologie. Prognóza je ovlivněna postižením uzlin a lokálním šířením.

Karcinomy postihující jen mukózu mají 5-leté přežití kolem 80 %, naproti tomu pacienti s postižením lymfatických uzlin 0 - 10%.

U pacientů s karcinomem žlučových cest je prognóza spojena s rozsahem postižení, pacienti s postižením distálních žlučových cest ji mají o něco lepší, medián přežití je 12 - 20 měsíců.

# 15. KARCINOM LEDVINY

Kindlová E.

## 15.1. Epidemiologie

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

## 15.2. Etiologie

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

## 15.3. Symptomatologie

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

### **Lokální – mikroskopická či makroskopická hematurie**

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

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

- Dilatované kolaterální žíly, edémy dolních končetin
- Při obstrukci dolní duté žíly plicní embolie
- Akutně vzniklá varikokéla

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

- únava, nechutenství, horečka, váhový úbytek až kachexie
- anemie ale i erytrocytóza, hypertenze, jaterní dysfunkce (Staufferův syndrom)
- hyperkalcémie, amyloidóza
- při metastatickém postižení skeletu symptomatologie z toho vyplývající – bolesti, patologické fraktury

## 15.4. Diagnostika

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

## 15.5. Diferenciální diagnostika

V případě nejednoznačného nálezu pro karcinom ledviny lze uvažovat o jiném nádorovém onemocnění vycházejícím z dalších struktur dutiny břišní, event. metastatickém postižení např. uzlin, nelze vyloučit ani benigní tumor či cystu, zánětlivé procesy, úrazy – toto vše je však většinou

možné zjistit předchozími vyšetřeními, definitivní nález pak jednoznačně určí histologické vyšetření.

## 15.6. Patologie

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

## 15.7. Terapie

Základní a jedinou kurativní léčbou karcinomu ledviny je **chirurgický výkon**.

V případě radikálního výkonu u lokalizovaného onemocnění není indikována žádná další léčba, jen dispenzarizace.

Karcinom ledviny může zakládat metastázy – často do plic, CNS, skeletu, jater, kůže a podkoží, lymfatických uzlin, nadledvin aj. nebo může vytvořit recidivu v lůžku. Pokud je možné, pak je indikováno chirurgické odstranění metastáz a pokračování **imunoterapií**, zejména v případě parenchymatózních metastáz.

Jestliže tato léčba selže, pak v případě celkově dobrého stavu následuje **biologická léčba** monoklonálními protilátkami.

U metastáz lokalizovaných zejména v CNS, skeletu nebo při recidivě v lůžku, může mít velmi dobrý paliativní efekt **radioterapie**.

Důležitá je i symptomatická léčba, která (správně podaná) může výrazně zlepšit celkový stav pacienta.

## 15.8. Poléčebné komplikace

Stejně jako u jiných nádorů se poléčené komplikace odvíjejí od použité léčebné modality a jejím rozsahu. V případě karcinomu ledviny prakticky vždy pacient podstoupí nefrektomii a solitární ledvina může být dále poškozena systémovou léčbou – imunoterapií, biologickou léčbou s rizikem vzniku renální insuficience.



Tato léčba může také vyvolat leukopenii, trombopenii či anémii, změny v jaterních testech i v minerálech., alergickou reakci.

Radioterapie používaná v léčbě karcinomu ledviny je používána vždy s paliativním záměrem, a proto by ke komplikacím vyvolaným touto léčbou nemělo vůbec dojít.

## 15.9. Dispenzarizace

Dispenzarizace je trvalá. U časných stadií zpočátku 2x ročně a později 1x ročně kontrolní vyšetření, nebo v případě komplikací kdykoliv.

U pokročilejších stadií jsou kontroly častější a u generalizovaných onemocnění jsou časté tak, jak vyžaduje stav pacienta.

Kontroly zahrnují anamnézu, fyzikální vyšetření, odběry – FW, KO, biochemii, vyšetření moči a ve stanovených intervalech RTG plic a CT břicha, většinou 1-2x ročně.

Další vyšetření – jako např. scinti skeletu, CT mozku, jsou indikována podle stavu a obtíží pacienta.

## 15.10. Prognóza

Rozhodující význam pro prognózu pacienta má klinické stadium a grading onemocnění. Dalšími faktory, které mají vliv na přežití jsou – celkový stav nemocného, prodlení léčby od začátku diagnózy, počet metastáz a jejich lokalizace, ztráta váhy a předchozí cytotoxická léčba. Ve stadiu I - II, tj. nádory omezené na ledvinu, přežívá 5let asi 90 % nemocných. Stadium III, tj. nádory, které nepřesahují Gerotovu fascii nebo se šíří do duté žíly, je 5-leté přežití mezi 30 - 75%. Pacienti ve stadiu IV, tj. nádory šířící se za Gerotovu fascii, metastázy ve více než jedné lymfatické uzlině nebo vzdálené metastázy přežívají 5 let pouze v 10 %.

# 16. ZHOUBNÉ NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Kindlová E.

## 16.1. Epidemiologie

V České republice tvoří nádory močového měchýře 6. nejčastěji se vyskytující nádorové onemocnění u mužů a 13. u žen. Stejně jako v dalších průmyslově vyspělých zemích incidence narůstá, zatímco mortalita zůstává prakticky na stejné úrovni.

## 16.2. Etiologie

Nejvýznačnějším prokázaným etiologickým faktorem pro vznik uroteliálního karcinomu je kouření cigaret. U kuřáků je 2 - 4x vyšší výskyt karcinomu močového měchýře než u nekuřáků a nádory mají nižší stupeň diferenciaci.

K profesionálním rizikům patří kontakt s látkami ze skupiny aromatických aminů v gumárenství, v textilním průmyslu, u malířů a kadeřníků.

Pro vznik epidermoidního karcinomu je nevýraznějším rizikovým faktorem schistosomóza, dále chronické dráždění, jako chronická cystitida, litiáza nebo katétr.

## 16.3. Symptomatologie

Příznaky můžeme rozdělit na lokální, lokoregionální a celkové.

- a) **Lokální příznaky – mikroskopická hematurie** se vyskytuje téměř u všech nemocných,
- **makroskopická hematurie** – bezbolestná a často intermitentní je nejčastějším příznakem, který upozorní na onemocnění (75 – 80% pacientů)
  - **různé formy mikčních obtíží** – dysurie, strangurie nebo urgence - tyto příznaky častěji doprovází pokročilé onemocnění než počáteční stadia

b) **Lokoregionální příznaky** – přítomny obvykle až u lokálně pokročilého onemocnění –

- **lumbalgie** – bolesti z obstrukce ureterů
- **lymfedémy** dolních končetin při masivním postižení lymfatických uzlin

c) **Celkové příznaky** - příznaky provázejících pokročilé a nebo generalizované onemocnění

- únava, nechutenství, kachexie
- anemie
- algický syndrom při skeletových metastázách
- příznaky z postižených orgánů (CNS, hepatopatie aj.)

## 16.4. Diagnostika

Při podezření na onemocnění močového měchýře je nutno provést

- Klinické fyzikální vyšetření
- Vyšetření moči – chemicky, bakteriologicky, cytologicky
- Ultrasonografie, event. CT a vylučovací urografie
- Cystoskopie diagnostická, včetně zhodnocení nutnosti transuretrální resekce (TUR)

V případě suspektního nálezu je nutné provést **transuretrální resekci suspektních ložisek**, které nám určí histologickou diagnózu včetně hloubky infiltrace močového měchýře. Z těchto výsledků se pak odvíjí následná léčba. TUR má přesně daná pravidla – rozsah, hloubku provedené resekce, místa, ze kterých se resekuje i v případě nesuspektního nálezu na sliznicích – prostatická část uretry, tzv. random biopsie – mnohočetné biopsie z normálně vyhlížejícího urotelu při podezření na Tis (tumor in situ), ale lze ji nahradit cílenou biopsií při použití fluorescenční cystoskopie s kyselinou 5-aminolevulovou. V indikovaných případech je prováděna také druhá resekce za 2-6 týdnů (u mnohočetných a plošně rozsáhlých nádorů, při vysokém gradingu nebo není-li ve vzorku přítomna svalovina detrusoru)

**Ke stagingu** patří rtg plic, krevní obraz a biochemie, sono a CT epigastria. V případě příznaků, které vzbuzují podezření na postižení jiných orgánů jsou nutná vyšetření k vyloučení generalizace např. do CNS (CT mozku), do skeletu (scintigrafie skeletu) aj.

## 16.5. Diferenciální diagnostika

- a) Chronické záněty
- b) Akutní záněty
- c) Benigní nádory (např. papilomy)
- d) Hematurie z jiných příčin než výše uvedených (poléková)
- e) Poruchy krevní srážlivosti

## 16.6. Patologie

Pro močový měchýř je typický nádor epiteliálního původu, který vychází z uroteliální výstelky močového měchýře. Nejčastějším typem je uroteliální karcinom – ve více než 90 %. Podstatně méně častým je epidermoidní karcinom a adenokarcinom.

Karcinom močového měchýře dělíme na **neinvazivní**, neboli povrchový a **invazivní** neboli infiltrující. Od toho se pak odvíjí i následná léčba.

Typický je panuroteliální charakter onemocnění (výskyt je možný v horních cestách močových, močovém měchýři i uretře) a projevem může být mnohočetný nález a častý výskyt recidiv.

## 16.7. Terapie

Je rozdílná podle toho, zda nádor infiltruje svalovinu močového měchýře či nikoliv.

### Léčba neinvazivních karcinomů močového měchýře

- a) **TUR** – pacient je indikován pouze k dalším kontrolám nebo v případě většího počtu ložisek, časných recidiv, při nálezů Tis (Ca in situ) je indikovaná aplikace chemoterapeutika do močového měchýře, tzv. intravesikální instilace. K aplikaci se používají některá cytostatika jako mitomycin a doxorubicin. V některých případech se používá intravesikální imunoterapie BCG vakcínou, kde u nádorů Tis je lékem volby.
- b) **Cystektomie** u povrchových nádorů močového měchýře je zvažována u pacientů při selhání lokální nebo intravesikální léčby u vysoce rizikových typů těchto nádorů.

## Léčba invazivních karcinomů močového měchýře

Léčbou volby je **radikální operace** – cystoprostatektomie s pánevní lymfadenektomií u mužů, u žen pak cystektomie, hysterektomie s adnexetomií a lymfadenektomií s derivací moči.

Poslední dobou se v onkologii rozšiřuje používání **záchovných postupů**. Tato snaha se odrazila i u karcinomu močového měchýře, ale dosud není dostatek podkladů, prognostických faktorů a výsledků dlouhodobého sledování. V tomto případě po TUR následuje chemoradioterapie a po dávce 45Gy se provede kontrolní cystoskopie. V případě, že jsou nalezeny nádorové buňky, je pacient indikován k chirurgickému výkonu. V opačném případě se dokončí chemoradioterapie do radikální dávky a následuje dispenzarizace.

U inoperabilních nádorů je indikovaná **paliativní radioterapie**, eventuálně s chemoterapií. Podle stavu pacienta je možno zvažovat i radikální dávku.

V případě operabilního nádoru, kdy však pacient není schopen (např. z interních důvodů, nebo na vlastní žádost) cystektomii podstoupit, je indikována radikální radioterapie.

**Adjuvantní chemoterapii** indikujeme po cystektomii či radioterapii u rozsáhlých nádorů s postižením lymfatických uzlin. Někdy je možno použít neoadjuvantní systémovou chemoradioterapie před cystektomií při podezření na infiltraci okolních struktur.

U generalizovaného nádoru močového měchýře v případě celkově dobrého stavu pacienta je indikována **systémová chemoterapie**. V indikovaných případech je možná i chirurgická léčba nebo radioterapie.

V případě nutnosti je třeba jako u všech onkologických onemocnění zvolit odpovídající symptomatickou léčbu – léčbu bolesti, ošetření hematurie (endoskopickou koagulací, embolizací, radioterapií), řešení hydronefrózy, u kostních metastáz ortopedické řešení aj.

## 16.8. Poléčebné komplikace

Komplikace vyplývají z provedené léčby – hematurie, dysurie, infekce po TUR nebo intravesikálních aplikacích, klasické pooperační komplikace, metabolické komplikace po derivaci moči. Po chemoterapii pancytopenie, neusea, únavový syndrom, parestézie. Po radioterapii komplikace obdobné jako při záření malé pánve u karcinomu prostaty (časné a pozdní) – viz kapitola karcinom prostaty.

## 16.9. Dispenzarizace

Základem dispenzarizace pacientů s nádorem močového měchýře jsou endo-urologická vyšetření, která v případě povrchového karcinomu močového měchýře jsou dostatečná. Kontrolní VUG je indikovaná pouze u špatně diferencovaných povrchových nádorů. První kontrolní cystoskopie následuje 3 měsíce po TUR a další kontroly závisí na nálezů a prognostických kritériích. Pravidelné fyzikální vyšetření, odběry, CT vyšetření malé pánve a vyšetření dle obtíží pacienta.

## 16.10. Prognóza

Prognóza závisí na stadiu onemocnění. V případě povrchových nádorů je prognóza příznivá. Největší riziko tkví v častých recidivách. Nutnost pečlivé dlouhodobé dispenzarizace vyplývá z rizika přechodu povrchového karcinomu do invazivního, kdy se prognóza výrazně zhoršuje.

# 17. KARCINOM PROSTATY

---

Kindlová E.

## 17.1. Epidemiologie

Karcinom prostaty (CAP) je druhým nejčastějším maligním onemocněním mužů. U mužů starších 50 let představuje přibližně 16% všech zhoubných nádorů.

Nádory prostaty mají významnou rasovou, geografickou a věkovou distribuci. Nejvyšší incidence dosahuje CAP u černošské populace v USA, kde u bílé rasy je přibližně poloviční a nejnižší na dálném východě.

CAP byl v roce 2005 nejčastěji diagnostikovaným karcinomem. Je to vysvětlováno stárnutím populace a zlepšenou diagnostikou. Úmrtnost na CAP naopak stoupá jen mírně a v roce 2005 dokonce zaznamenala pokles.

## 17.2. Etiologie

Významným rizikovým faktorem jsou genetické vlivy. Rodinný výskyt zvyšuje 3x riziko při jednom postiženém, resp. 5x a 11x u dvou a více postižených. Hereditární závislost je autozomálně dominantní a CAP zde diagnostikujeme v nižších věkových skupinách. Dále se významně uplatňují výživa a dietetické návyky, udává se vliv až ve 30 – 40%.

Etiopatogeneze není známa.

Adenokarcinom prostaty je hormonálně závislý, dependentní nádor, ale jeho jednotlivé části se liší vnímavostí vůči androgenům. Základním hormonálním stimulem pro replikaci buňky prostaty je testosteron, resp. účinnější dihydrotestosteron. Ten vzniká konverzí testosteronu enzymem 5alfa reduktáza.

Velká část nádorů prostaty, která je hodnocena jako lokalizované onemocnění, je podhodnocena a onemocnění je generalizované – nejčastěji do skeletu, méně často do měkkých tkání.

## 17.3. Symptomatologie

V počátečních stádiích nádoru je pacient asymptomatický, někdy se onemocnění projeví až vzdálenými metastázami. Lokální nebo lokoregionální příznaky jsou známkou pokročilého onemocnění.

### Lokoregionální příznaky:

Mikční obtíže (jímací i vyprazdňovací)

- Makroskopická nebo mikroskopická hematurie
- Hemosperma
- Erektální dysfunkce
- Priapismus

**Celkové příznaky** mohou být příznakem generalizovaného onemocnění, ale i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného onemocnění

- Algický syndrom při metastázách do skeletu
- Patologické zlomeniny
- Anémie při myelosupresi při skeletových metastázách
- Únava, nechutenství, febrilní stavy, kachexie
- Ileózní stavy
- Diseminovaná intravaskulární koagulace

## 17.4. Diagnostika

Prováděná vyšetření by měla být vždy odpovídající kvalitě života pacientů, předpokládanému přežití a s tím i související možnosti léčby. Nemá smysl zatěžovat pacienta náročným vyšetřením, když je zřejmé, že léčba není již možná.

Vždy je však nutné provést **celkové fyzikální vyšetření**, včetně vyšetření per rektum (nádor může být hmatný od velikosti 0,2 ml), u větších nádorů hodnotíme rozsah postižení podle změn konzistence žlázy, ohraničení a pohyblivosti proti okolním strukturám, konzistenci a hladkosti povrchu.

**Stanovení hodnot PSA** (prostatický specifický antigen) a doplnění dalších vyšetření – hodnoty free PSA, denzitu PSA (poměr hmotnosti prostaty a hodnoty PSA). Poslední dobou je velký význam



přisuzován i kinetice sérových hladin PSA (PSA velocita a doubling time). Hodnota PSA však není jednoznačným ukazatelem karcinomu prostaty – neexistuje žádná dolní hranice PSA, která by přítomnost karcinomu vylučovala.

**UZ transabdominální** – velikost prostaty, náplň močového měchýře, stav vývodných cest močových a ledvin, meta do jater, uzlin.

**UZ transrektální (TRUS)** - zhodnotí strukturu žlázy, ale bez biopsie není možno jednoznačně rozlišit karcinom od benigní hyperplazie, usnadňuje cílenou biopsii prostaty, pomáhá určit klinické T stadium – extraprostatické šíření, infiltraci semenných váčků.

**Biopsie prostaty** – provádí se transrektálně pod sonografickou kontrolou.

**Re-biopsii** indikujeme v rozmezí 3–6 měsíců v případě, že první biopsie je negativní a dochází k nárůstu PSA, suspektní nález při vyšetření per rektum.

**CT malé pánve** nezpřesňuje diagnózu, stejně tak i MR – ale může mít význam k posouzení primárního nádoru, infiltrace okolních struktur, nálezu na lymfatických uzlinách (jednoznačné posouzení postižení LU lze stanovit jen pánevní lymfadenektomií).

**Scintigrafie skeletu**, případně v kombinaci s rtg suspektních ložisek, slouží ke zjištění skeletových metastáz.

**CT mozku**, event. jiná specializovaná vyšetření (např. punkce dřene) indikujeme obvykle pouze v případě klinického podezření z postižení daného orgánu.

## 17.5. Diferenciální diagnostika

Díky svým příznakům se benigní hyperplazie a rakovina prostaty často mohou zaměnit. Rovněž zánět prostaty může připomínat karcinom prostaty.

## 17.6. Patologie

Histopatologicky se ve více než 95 % jedná o **adenokarcinom**, který vychází z luminálních buněk prostatických acinů, (acinozní, kribriformní, solidní). Bývá většinou hormondependentní. Nádory z buněk neuroendokrinních jsou primárně hormonálně resistantní.

Ostatní varianty - dlaždicobuněčný, intraduktální, endometroidní, malobuněčný, mezenchymový nádor a lymfomy jsou vzácné a obvykle hormonálně refrakterní.

V systému TNM se rozlišují 4 stupně anaplazie dle Mostoffiho, ale v praxi se užívá Gleasonův systém, který dělí nádory podle stupně anaplazie nebo diferenciacie, do 5 kategorií. Přesnější a

běžně používané je Gleasonovo skóre, které tvoří součet dvou nejvíce zastoupených stupňů diference. Skóre může být pak od 2 do 10, kdy GS větší než 7 je považováno za rizikové a je spojováno se špatnou prognózou a určuje i způsob léčby. Většinou to znamená více léčebných modalit, včetně hormonální léčby.

## 17.7. Terapie

V léčbě karcinomu prostaty se používá více léčebných modalit a v různých kombinacích. Závisí to na pokročilosti onemocnění, věku pacienta a komorbiditách a v neposlední řadě i na přání pacienta.

**Léčba lokalizovaného onemocnění** – tj. karcinom ohraničený na prostatu

- radikální prostatektomie – RAPE – u pacientů s předpokládanou dobou dalšího života minimálně 10 let, PSA nižší než 20, event. negativní stagingová pánevní lymfadenektomie – doporučována při PSA větší 10 a GS rovno či větší 7
- kurativní radioterapie s dávkou nad 74Gy. Lze kombinovat i s hormonální terapií. Radioterapie je možná formou zevního ozáření – teleterapie, nebo brachyterapie (intersticiální) – trvalá nebo dočasná a je možná i kombinace obou technik.
- Watchful waiting – pečlivé, tzv. aktivní sledování, významný faktor dovolující pouhé sledování je věk a celkový stav pacienta, je nutné však počítat se zahájením léčby při známkách aktivity onemocnění.

**Léčba lokálně pokročilého onemocnění** – karcinom prorůstající do okolí, event. postižení regionálních lymfatických uzlin

- Watchfull waiting jen u zvláště vybraných případů
- Radioterapie s neoadjuvantní nebo konkomitantní a adjuvantní hormonální léčbou – většinou dlouhodobou
- RAPE s pánevní lymfadenektomií – výjimečně, zejména u mladého, informovaného pacienta s malým objemem nádoru a GS maximálně 8
- Hormonální léčba –androgenní deprivace pacientů s vyšší hodnotou PSA

**Adjuvantní radioterapie po RAPE** – je doporučována u pacientů s rizikovými faktory – vysoké GS – více než 7, pozitivní chirurgické okraje, pozitivní semenné vajíčky, pozitivní uzlina/y – možná je hormonální léčba nebo radioterapie nebo kombinace obou metod.

**Léčba generalizovaného onemocnění karcinomu prostaty** – hormonální léčba, možno i více řad HT

- v případě hormon-independentního karcinomu – primárně nebo získaně – je nutné zvážit chemoterapii – používá se Taxotere, Prednison, Mitoxantron, Estramustin fosfát
- u metastáz ve skeletu lze podávat bisfosfonáty

V indikovaných případech – paliativní radioterapie – metastázy kostní, do CNS, parenchymové.

**Symptomatická léčba** v případě vyčerpání a nemožnosti kurativní a paliativní léčby.

## 17.8. Poléčebné komplikace

Pooperační komplikace – vzhledem k vyspělé operační technice se počet stresové inkontinence snižuje na cca 5 – 10 %, stenóza hrdla se stává výjimečnou. Někdy však, v závislosti na anatomických podmínkách, je popsáno poškození nervi peronei, lumbosakrálního plexu nebo n. femoralis.

- a) Komplikace po radioterapii jsou jednak časné – v běhu nebo těsně po ozáření – dysurické obtíže, nykturie, průjmy, výjimečně hematurie. Tyto komplikace většinou velmi brzy odezní.
- b) Druhou skupinou komplikací, které většinou pomalu progredují, jsou tzv. pozdní komplikace, které souvisejí s GIT a močovým traktem. Nejčastější je radiační proktitida, projevující se tenezmy, krvácením, zvýšenou plynatostí a radiační cystitida – s hematurii a dysurickými obtížemi. Tyto komplikace nejčastěji vznikají po několika letech od ukončení léčby.
- c) Třetí skupinou jsou velmi pozdní komplikace, vznikající i po desítkách let - vznik sekundárních karcinomů.

Hormonální léčba, kromě změn v červeném krevním obraze a v jaterních testech, vyvolává komplikace, které souvisejí s jejím léčebným efektem – tj. blokováním testosteronu a projevuje se zejména zvýšenou únavností, zhoršením sexuálních funkcí i libida, gynekomastií.

Po léčbě chemoterapií (často užívané je Taxotere) mohou persistovat dlouhodobě parestézie, změny v KO i v biochemii.

## 17.9. Dispenzarizace

U pacientů pouze sledovaných, bez léčby, se PSA kontroluje 1x za 6 měsíců spolu s vyšetřením per rektum. Rovněž by se měla 1x ročně provádět biopsie s cílem zjistit, zda se nově nevyskytují nádorové struktury s vysokým GS.

Pacienti po léčebném výkonu – radikální prostatektomii, radikální radioterapii, event. s hormonální léčbou jsou zváni na kontrolu zpočátku po 3 měsících – provádí se vyšetření PSA, fyzikální vyšetření, včetně per rektum, později 1 x za půl roku. U diseminovaného onemocnění s hormonální léčbou častěji, event. dle obtíží pacienta se doplňují potřebná vyšetření, aby bylo možno včas zahájit potřebnou léčbu.

U pacientů s hormonální léčbou je třeba kontrolovat i KO a JT.

Po radikální radioterapii se doporučuje i kontrolní UZ ledvin a kontrola ledvinných funkcí (urea, kreatinin) – pro riziko vzniku fibrózy v malé pánvi a s tím související zvýšené riziko stenózy ureteru s následnou hydronefrózou a ledvinnou insuficiencí.

U pokročilého karcinomu prostaty, i při stabilizaci onemocnění jsou nutná vyšetření kontrolující stav skeletu - scintigrafie skeletu, alkalická fosfatáza - většinou 1x ročně.

## 17.10. Prognóza

Prognóza onemocnění je závislá na jeho rozsahu stanoveném TNM klasifikací, na histologickém stupni vyzrávání – určeném Gleason skóre (GS) a předléčebné koncentraci PSA. Důležitý je také celkový stav i věk pacienta.

U časných stadií onemocnění tj. lokalizovaného karcinomu prostaty je 10-leté přežití udáváno v intervalu 75 – 93 %. V případě generalizovaného onemocnění je přežití zpravidla 18 – 30 měsíců.

# 18. ZHOUBNÉ NÁDORY TESTES

Kindlová E.

## 18.1. Epidemiologie

Testikulární germinální nádory (TGN) se vyznačují významnou rasovou, geografickou a věkovou distribucí. Asi 90 % TGN je nalézáno u bílé rasy, 6,6 % u černochoů a zbytek u ras ostatních. Nejvyšší incidence je v Dánsku, nejnižší na Dálném východě; v ekonomicky vyspělých zemích se incidence zvyšuje. Přibližně polovina případů je diagnostikována v úzkém věkovém rozmezí 25 - 30let.

Výskyt u dětí a vyšších věkových skupinách je podstatně méně zastoupen. Pro věkovou skupinu 25 - 30 let jsou TGN nejčastějším nádorovým onemocněním, i když se jedná o nádory vzácné. Tvoří přibližně 1 % všech zhoubných nádorů u mužů.

## 18.2. Etiologie

Významným rizikovým faktorem pro následný vznik testikulárního nádoru je kryptorchismus. Časně provedení orchidopexe je účinný preventivní zákrok. Z pre- a perinatálních rizik je rizikem expozice plodu dietylstilbesterolem a předčasný porod.

Dále jsou to genetické faktory ve spojitosti s některými odchylkami somatosexuálního vývoje např.: Klinefelterův syndrom, některé formy gonadální dysgeneze, atd. Udává se i vliv některých dietních faktorů - vysoký energetický příjem, vysoké množství nasycených tuků a cholesterolu.

## 18.3. Symptomatologie

Přestože jsou varlata dostupná vyšetření, přichází více než 1/3 pacientů s pokročilým nebo diseminovaným onemocněním. Nejjednodušší metodou záchytu je samovyšetřování, ale je nutné proškolení populace protože neznalost anatomie a stud často způsobí oddálení diagnózy i o několik měsíců.

### Lokální příznaky

- nebolestivé zvětšení varlete nebo nebolestivá rezistence ve varleti

- bolesti při rychlém růstu
- pocit tíže a nepohody v šourku

**Lokoregionální příznaky** (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor)

- bolest dolní poloviny břicha nebo v tříselech

**Celkové příznaky** (u generalizovaného onemocnění, ale mohou být i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru)

- gynekomastie
- únava, nechutenství, horečka, kachexie
- anémie, hypertenze, jaterní dysfunkce, hyperkalcémie, amyloidóza
- algický syndrom při skeletových metastázách

## 18.4. Diagnostika

- klinické fyzikální vyšetření šourku, třísel, prsních žláz a cervikálních a supraklavikulárních uzlin
- USG
- Při podezření na testikulární nádor neodkladně operační revize a orchiektomie z inguinálního přístupu
- Vyšetření nádorových markerů – AFP, beta-HCG, LH, biochemie a KO
- CT – hrudník, břicho, malá pánev – k vyloučení metastáz plicních, v lymfatických uzlinách mediastina, retroperitonea, postižení parenchymatózních orgánů
- Bipedální lymfografie k detekci postižení lymfatických uzlin retroperitonea. V současnosti již méně využívaná metoda.
- CT, UZ, RTG – lze nahradit PET
- CT mozku a scintigrafie skeletu indikujeme pouze při klinickém podezření na metastázy v těchto lokalitách.

## 18.5. Diferenciální diagnostika

musíme uvažovat o zánětu, benigních nádorech, abscesech

## 18.6. Patologie

Germinální nádory představují 92 - 96% zhoubných nádorů varlete. Podle histologického typu rozdělujeme TGN na **seminomy**, které vycházejí z částečně diferencovaných buněk semenných kanálků a **neseminomy**. Podle toho, co je jejich výchozí tkáň neseminomy rozdělujeme na **embryonální karcinom** – vycházející z pluripotentní zárodečné buňky která je přímo nádorově transformovaná, nebo je částečně diferencovaná v trofoblastické prvky – **choriokarcinom** nebo **nádory ze žloutkového váčku**, nebo se pluripotentní zárodečná buňka transformuje v somatické buňky ektodermu, mesodermu a entodermu – pak se jedná o **teratokarcinom**. Čisté varianty obsahující pouze jeden typ nádorové tkáně jsou vzácné. Častější jsou smíšené formy obsahující různé procentuální zastoupení seminomů i různých druhů neseminomů.

Lokalizace TGN je nejčastější v testes (více než 90%). Extragonadální lokalizace jsou nejčastější v retroperitoneu, mediastinu a pineálně. V 1-2% mohou mít bilaterální výskyt.

Karcinoma in situ je u TGN relativně častým nálezem.

## 18.7. Terapie

Základem léčby TGN je léčba chirurgická - radikální orchiektomie z inguinálního přístupu. Výkon by měl být proveden do 24 - 48 hodin po stanovení diagnózy. Podle histologického nálezu, rozsahu onemocnění a event. i dalších prognostických faktorů následuje adjuvantní léčba. Pouze ve výjimečných případech je možné pacienta pouze sledovat - u stadií pT1 s příznivými faktory. Před zahájením adjuvantní léčby doporučujeme pacientovi kryoprezervaci spermatu.

Strategie léčby se liší u seminomů a neseminomů.

### Léčba TGN – seminomy:

**Stadium I** – (nádor ohraničený na varle, může se šířit přes tunica albuginea i na skrotum nebo do funiculus spermaticus) - pooperační radioterapie (RT), kdy novější studie doporučují ozáření paraaortálních uzlin, zatímco dříve se doporučovalo i ozáření ilické oblasti. Dávka se pohybuje kolem 20-25Gy. Adjuvantní chemoterapie (3 cykly karboplatiny) se podávají jen když není možná RT.

Watchfullwaiting (W-W): je možný právě u těchto pacientů, ale vzhledem k nutnosti častých kontrol je vysoce ekonomicky náročný a nese sebou riziko pozdě poznaného relapsu.

**Stadium II A a II B** - postižení regionálních lymfatických uzlin v největším rozměru do 5 cm. Zde jsou možné dva alternativní přístupy – RT paraaortálních uzlin a ipsilaterálních inguinoilických uzlin s dávkou 30 - 35Gy nebo adjuvantní CHT 3 cykly BEP (bleomycin-etoposid-cisplatina).

**Stadium II C** – regionální lymfatické uzliny v největším rozměru větší než 5 cm.

Zde individualizovaný přístup, kombinace léčebných metod – cytoredukční chirurgické výkony, CHT na bázi platiny (BEP), RT a různé kombinace i posloupnost těchto metod.

**Stadium III** - přítomnost vzdálených metastáz. Stejně jako u stadia IIC individualizovaný přístup s kombinací léčebných metod. Rovněž je možno zvážit - zejména u plicních metastáz - metastazektomii podle celkového počtu a uložení metastáz a při perzistenci na jinou léčbu.

#### **Léčba - neseminomy:**

**Stadium I** - Watchfullwaiting (W-W): opět u přísně vybraných pacientů bez rizikových faktorů (vaskulární invaze, přítomnost embryonálního karcinomu, T3-4 rozsah nádoru). Zde je nejpoužívanějším postupem adjuvantní CHT opět v kombinaci BEP. Někde je indikovaná retroperitoneální lymfadenektomie. Poslední dobou se od tohoto spíše ustupuje.

**Stadium IIA-IIB** – zde je primární CHT (BEP). V případě, že po primární CHT nedošlo k remisi, pak retroperitoneální lymfadenektomie nebo RT.

**Stadium IIC a III** – CHT (3-4 cykly BEP) navodí remisi až v 90 %. V případě perzistence nádoru chirurgické resekční výkony nebo CHT druhé řady (PEI – cisplatina-etoposid-ifosfamid+mesna). Je možno rovněž použít RT. Vhodná např. u mozkových metastáz. Vzhledem k tomu, že po primární léčbě může dojít k relapsu, podává se tzv. salvage CHT s taxany, gemcitabinem, ifosfamidem za podpory hemopoetických kmenových buněk. V indikovaných případech je vhodná vysokodávkovaná CHT s autologní transplantací progenitorových buněk.

Důležitá je i léčba podpurná a symptomatická včetně léčby bolesti.



## 18.8. Poléčebné komplikace

Poléčebné komplikace závisejí na provedené léčbě.

Po CHT je časté toxické postižení plic (bleomycin), zhoršení ledvinných funkcí nebo ototoxicita (platina), neurotoxicita.

Komplikace po RT nejsou časté vzhledem k nízké aplikované dávce. Problém je v tom, že se jedná o pacienty mladé a zejména v případě kombinované léčby je možný vznik sekundárních nádorů, event. sterility (proto kryoprezervace před léčbou). Další komplikace mohou souviset s provedeným chirurgickým výkonem.

## 18.9. Dispenzarizace

je trvalá a její součástí je klinické vyšetření, laboratorní vyšetření markerů, CT, UZ, PET, (nutné zejména opři perzistenci tumoru před plánovaným chirurgickým výkonem ke zjištění viabilní neoplazie. Z počátku jsou kontroly po 3 měsících, později se prodlužují, event. při obtížích pacienta je doplněno vyšetření se zaměřením na daný symptom.

## 18.10. Prognóza

Velkou část nádorů lze trvale vyléčit.

Rozsah onemocnění podle TNM klasifikace určuje prognózu - T1-T2 je příznivější než T3-4. Přítomnost peritumorozní vaskulární invaze zhoršuje prognózu stejně jako histologický nález embryonálního karcinomu. U metastatických nádorů je nepříznivým prognostickým faktorem vysoká hladina tumorózních markerů a přítomnost mimoplicních viscerálních metastáz

# 19. ZHOUBNÉ NÁDORY DĚLOŽNÍHO HRDLA

Kubecová M.

## 19.1. Epidemiologie

Existují velké regionální rozdíly v incidenci tohoto nádoru. Nejvyšší je v Jižní Americe, nejnižší v Izraeli, Finsku, Lucembursku a Irsku (méně než 5 na 100 000 žen). V EU v r. 2005 bylo zaznamenáno 6,9 případů na 100 000 žen, v České republice 18/100 000 žen. Pozorujeme velké rozdíly i v rámci jedné země.

Úmrtnost na tento zhoubný nádor je nízká, v ČR 6,9/100 000 žen. Problém je v záchytu časných stadií. V ČR je zachyceno pouze 50 % ve stadiu I a II, zatímco v zemích EU je to 75 %. Velký význam pro záchyt časných stadií má screeningové vyhledávání karcinomu hrdla děložního. Nejvyšší výskyt je mezi 48 a 52 rokem věku.

V současné době v ČR funguje screening karcinomu děložního hrdla, který nabízí ženám gynekologické vyšetření včetně cytologického odběru 1 x ročně a jehož cílem je záchyt prekanceróz a časných stadií nádoru.

## 19.2. Etiologie

Úloha lidských papilomavirů (HPV) při vzniku karcinomu děložního hrdla byla prokázána. Podílí se na ní zejména viry HPV 16 a 18. Mezi faktory, které přispívají k přenosu těchto virů patří promiskuita, časný věk zahájení sexuálního života a špatná osobní hygiena. Významnou roli hraje i kouření.

## 19.3. Symptomatologie

Nejčastějšími příznaky, se kterými žena přichází k lékaři je krvácení z rodidel, zejména po styku a výtok. Bolesti v podbřišku a v sakrální oblasti a váhový úbytek se vyskytují u pokročilejších stadií. Urémie, ke které dochází v důsledku zablokování ureterů nádorem v pánvi je příznakem velmi pokročilých nádorů.

## 19.4. Diagnostika

Základem je gynekologické vyšetření (vaginální a rektální) a odběr cytologie. Nutná je histologická verifikace pomocí biopsie nebo endocervikální kyretáže. Mezi základní stagingová vyšetření patří rentgen plic, cystoskopie, ultrazvukové vyšetření ledvin a malé pánve. Rektoskopii, CT vyšetření břicha a m.p. a PET indikujeme u pokročilejších nádorů. Magnetická rezonance má význam při nejistotě, zda je nádor omezen pouze na hrdlo, nebo již přechází na parametria.

## 19.5. Diferenciální diagnostika

Nutno odlišit prorůstání jiného zhoubného nádoru ( karcinomu děložního těla či karcinomu rekta) do děložního hrdla.

## 19.6. Patologie

Na počátku se objevují na hrdle změny epitelu, dysplázie, které označujeme CIN (cervikální intraepiteliální neoplazie). Rozeznáváme 3 stupně: CIN I – mírná, CIN II – střední, CIN III – těžká. Karcinom může vzniknout přímo (bez dysplázie) a naopak dysplázie nemusí přejít v karcinom. Vyšším stupněm změn na hrdle je tzv. karcinom in situ, kdy se jedná o zhoubný nádor s nerozvinutým obrazem.

Invazivní karcinom je z 90 % spinocelulární, z 9 % adenokarcinom a 1 % tvoří jiné typy maligních nádorů (nediferencovaný karcinom, sarkom aj.). Nádor může mít různý stupeň zralosti, tzv. grading (G1-dobře diferencovaný, G2-středně diferencovaný, G3-málo diferencovaný, nediferencovaný). Prognosticky horší jsou nádory méně diferencované.

Nádor může růst na povrchu hrdla (exofyticky) nebo uvnitř hrdla (endofyticky). Endofytický růst obvykle způsobuje záchyt onemocnění v pokročilejším stadiu, neboť je dlouhou dobu asymptomatický.

## 19.7. Terapie

Závisí na stadiu onemocnění.

**Stadium I:** nádor je omezen na hrdlo případně na tělo děložní

Nádory stadia I mohou být mikroskopické (označují se Ia1 a Ia2), ale také velmi objemné přesahující např. velikost 6cm (označují se Ib2). Základní metodou volby je léčba chirurgická. Mikroskopické nádory je možné řešit konizací (snesením děložního hrdla s ponecháním těla dělohy), která umožňuje případnou pozdější graviditu. U starších žen a větších nádorů st. I se provádí hysterektomie s resekcí parametrií a děložních cév a s oboustrannou adnexetomií a lymfadenektomií. Někdy je nutné pooperační ozáření.

**Stadium II:** nádor se šíří z hrdla do parametrií – IIb (ne až ke stěně pánevní) nebo do horních dvou třetin vagíny – IIa

Chirurgickou léčbu můžeme použít pouze u stadia IIa, v případě, že nádor postihuje pouze horní třetinu pochvy a kdy se kromě výše zmíněné operace provádí ještě resekce horní třetiny vagíny. U ostatních nádorů je indikována radioterapie (RT).

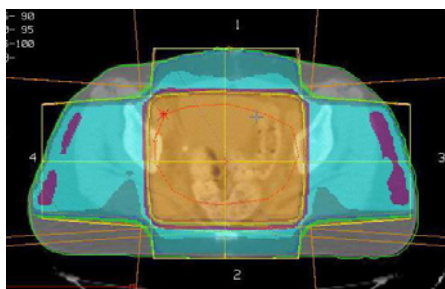
**Stadium III:** nádor se šíří z hrdla až na stěnu pánevní nebo do dolní třetiny vagíny nebo způsobuje hydronefrózu (zablokuje ureter a brání tak odtoku moči z ledviny). Metodou volby je RT.

**Stadium IVa:** nádor prorůstá do močového měchýře nebo do rekta. Metodou volby je RT, často pouze paliativní. **Stadium IVb:** nádor vzdáleně metastazuje. Léčba vysoce paliativní.

U časných stadií dává RT i operace stejné léčebné výsledky, radioterapie má však více komplikací.

RT používáme vždy kombinovanou, tj. **zevní radioterapii** a brachyterapii. Ozařujeme oblast malé pánve, která zahrnuje dělohu s nádorem i spádové lymfatické uzliny (uzliny malé pánve). Ozáření se provádí na lineárních urychlovačích za využití X záření o vysoké energii, ozařujeme technikou více polí (nejčastěji tzv. box technikou), kdy se snažíme co nejvíce vykrývat zdravé tkáně. (Obr.1) Dávka záření na malou pánev nepřesahuje obvykle 50 Gy (Gray) aplikovaných za 5 týdnů, ozařujeme denně po malých dávkách (1,8 – 2 Gy).

Obr.1: Plánovací cílový objem u karcinomu hrdla děložního (malá pánev). Technika kombinace čtyř polí - box



**Brachyterapie (BT)** má nezastupitelný význam v radikální léčbě karcinomu děložního hrdla, neboť nám umožňuje aplikovat vysokou dávku záření (až 85-90 Gy) přímo do nádoru, aniž bychom poškodili okolní zdravé tkáně. Aplikátory pro BT se zavádí přímo do vagíny, hrdla a těla děložního, tzv. uterovaginální BT (intrakavitární). Jako zdroje záření používáme nejčastěji Ir 192 (gama zářič) s vysokým dávkovým příkonem (HDR). Pokud nelze z nějakého důvodu BT provést, výrazně se snižuje naděje na kurabilitu nádoru. Při pooperačním ozáření se jedná o vaginální (intrakavitární) BT, kdy se aplikátor zavádí do vagíny, která končí slepě poševní jizvou.

**Chemoterapie** je u karcinomu děložního hrdla pouze doplňkovou metodou. Používá se jako

- Konkomitantní, potenciace RT, nejčastěji Cisplatina 1x týdně
- Neoadjuvantní: předoperační, u velkých tzv. bulky tumorů Ib2(nádor nad 4cm), IIa, kdy se nejčastěji podává Ifosfamid a Cisplatina - 3 série v intervalu 10 dní a následuje operace. Cílem je zmenšení nádoru a zlepšení operability.
- Paliativní: u recidivujících a metastatických nádorů, nejčastěji Cisplatina a Ifosfamid.

## 19.8.Komplikace

Kritickými orgány pro radioterapii jsou kličky tenkého střeva, rektum a močový měchýř.

**Časné komplikace** – pozorujeme při ozáření, odezní do několika týdnů po skončení RT

- GIT: průjmy, plynatost, krvácení (vzácně)
- Uropoetický trakt: dysurie, polakisurie, hematurie (vzácně)
- Kůže, sliznice: erytém, exantém, edém, epitelolýza

**Pozdní komplikace** – nastupují za 6 a více měsíců po skončení RT, jsou většinou nevratné

- GIT: enteritis, proctocolitis, proctitis, krvácení, stenóza střevní, ulcerace, fistula (rektovaginální)
- Uropoetický trakt: stenóza ureteru a uretry, cystitis, inkontinence, hydronefróza, ulcerace, fistula (cystovaginální)
- Kůže a sliznice: suchost, hyperpigmentace, depilace, teleangiektázie, fibróza, nekróza, stenóza vagíny až okluze

## 19.9. Dispenzarizace

Pravidelná, celoživotní - 1.a 2. rok kontroly každé 3 měsíce, 3. až 5. rok každých 6 měsíců dále 1x ročně. Provádíme vždy gynekologické vyšetření s odběrem na cytologii, v určitých intervalech pak UZ ledvin, biochemii, UZ malé pánve, rtg plic, SCC (Tu marker specifický pro dlaždicobuněčný karcinom).

## 19.10. Prognóza

Hlavními prognostickými znaky je velikost vlastního nádoru a postižení lymfatických uzlin. Prognózu zhoršuje: vysoký grading, histologický typ – adenokarcinom, endofytický růst, sekundární anemie, horší celkový stav aj.

5-ti leté přežití: St .I – 90 %, St. II - 60 – 75 %, St. III - 25 – 48 %, St. IV - 5 - 10% .

# 20. ZHOUBNÉ NÁDORY DĚLOŽNÍHO TĚLA

Kubecová M.

## 20.1. Epidemiologie

Jedná se o nejčastěji se vyskytující gynekologický nádor a druhý nejčastější nádor u žen (po karcinomu prsu, nepočítaje kožní nádory). Incidence je vysoká zejména ve vyspělých zemích 20 – 35 nových případů na 100 000 žen. V ČR 33,6/100 000 žen v r. 2005, v Indii 1,5/100 000 žen. Většina pacientek je postmenopauzálních (75 %).

## 20.2. Etiologie

Rizikovými faktory pro vznik karcinomu endometria je obezita, diabetes mellitus, hypertenze, pozitivní rodinná anamnéza, infertilita, nulliparita, Stein-Leventhalův syndrom, expozice estrogeny, vysoký příjem živočišných tuků.

## 20.3. Symptomatologie

Nejčastějším příznakem je vaginální krvácení v menopauze. To může být způsobeno z 1/3 endometriální karcinomem, z 1/3 myomem a z 1/3 je příčina neznámá (jedná se zřejmě o hormonální dysbalanci). Ostatní příznaky jako bolesti břicha, bolesti v zádech, poruchy močení a hubnutí jsou známkou pokročilého onemocnění.

## 20.4. Diagnostika

Základem je gynekologické vyšetření (vaginální a rektální) a odběr cytologie. Nutná je histologická verifikace pomocí endocervikální kyretáže nebo hysteroskopie. Mezi základní stagingová vyšetření patří rentgen plic, cystoskopie a ultrazvukové vyšetření ledvin a malé pánve. Velký význam má ultrazvukové vaginální vyšetření, které nám zobrazí nejen velikost dělohy a její vztah k okolním strukturám, ale i výšku a homogenitu endometria, hloubku prorůstání nádoru do

stěny děložní aj. Mezi doplňující vyšetření patří CT břicha a malé pánve, magnetická rezonance, rektoskopie, vylučovací urografie aj.

## 20.5. Diferenciální diagnostika

Nutno odlišit prorůstání jiného nádoru do dělohy, např. karcinomu děložního hrdla, močového měchýře či rekta.

## 20.6. Patologie

Z 90 % se jedná o adenokarcinom (endometroidní, clear-cell, serózní papilární aj.), ve 2 – 4 % o sarkomy (leiomyosarkom, endometriální stromální sarkom aj.), které jsou prognosticky nepříznivé. Dále se zde mohou vyskytnout adenoakantomy, které vznikají na podkladě skvamózní metaplázie. Velký význam pro prognózu onemocnění má zralost nádoru, grading (G1, G2, G3).

## 20.7. Terapie

Závisí na stadiu onemocnění.

Metodou volby je **chirurgické** řešení a to u stadia I-III.

Rozsah výkonu je závislý na rozsahu postižení (hloubce prorůstání nádoru v těle děložním), zralosti nádoru a postižení lymfatických uzlin. Většinou se provádí hysterektomie s oboustrannou adnexetomií. Lymfadenektomie je indikována u pokročilejších a nezralých nádorů, omentektomie se připojuje o serózního papilárního karcinomu, který se chová velmi podobně jako karcinom ovariální. Nesmíme zapomenout, že mezi spádové lymfatické uzliny patří nejen uzliny malé pánve, ale i paraaortální.

Podle rozsahu operačního nálezu je pak indikována v některých případech **pooperační - adjuvantní radioterapie** (RT), jejímž cílem je eliminace případné mikroskopické choroby. Pooperační RT může být kombinovaná, tj. teleterapie a brachyterapie (BT), nebo lze použít samostatnou vaginální BT, kdy se aplikátor pro BT zavádí do pochvy a ozařujeme horní třetinu až polovinu vagíny. (Obr.1)

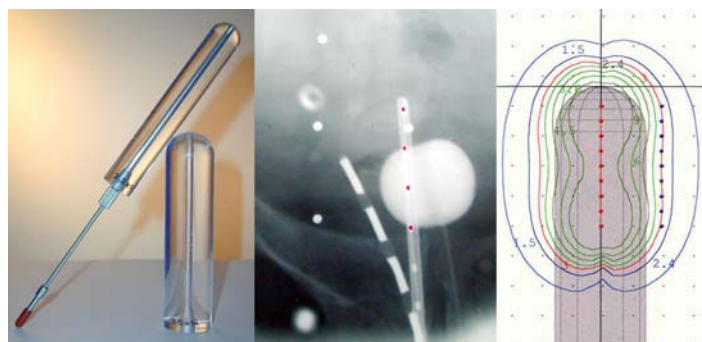


**Obr. 1:** Adjuvantní brachyradioterapie u karcinomu děložního těla;

a) aplikátor pro vaginální HDR brachyradioterapii - lineární zářič,

b) snímek aplikátoru s maketami zdroje, s rektálním markerem a kontrastní náplní močového měchýře,

c) izodózní plán.

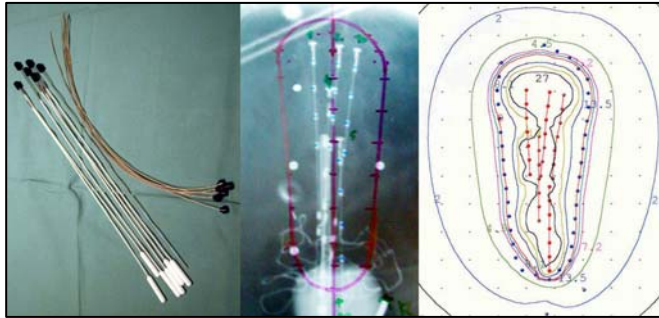


K zevnímu ozáření se používá vysokoenergetické X záření lineárních urychlovačů, ozařuje se oblast spádových lymfatických uzlin, dávka nepřesahuje 46Gy/ za 5 týdnů, ozařuje se technikou více polí (nejčastěji tzv. box technikou, případně s paraaortálními uzlinami – technika 6 polí), denně dávkou 1,8 - 2Gy.

**Samostatná RT** je indikována v případě pokročilého onemocnění, nebo v případě, že je u pacientky z interních důvodů kontraindikována operace. U pokročilých onemocnění používám kombinovanou terapii: teleterapii a BT (uterovaginální). U časných stadií lze vyléčit karcinom endometria samostatnou uterovaginální BT. Existuje několik možných technik, které lze použít. Nejlépe ozáří postiženou dělohu tzv. Heymanova tamponáda (Obr.2), kdy se děloha vyplní (v celkové krátké anestézii nebo analgosedaci) aplikátory pro BT. Nevýhodou je, že je nutné následně kvalitní rtg zobrazení aplikace, což je u obézních žen, kterých je s karcinomem endometria většina, nemožné. Proto je nejčastěji používanou metodou Y sonda (Obr.3), kdy se zavede aplikátor pro BT do každého z rohů dělohy a v hrdle se spojí do tvaru Y. I tato aplikace dává velmi dobrou distribuci dávky. Nejjednodušší metodou je lineární zářič (Obr.4), kdy se jednoduchý aplikátor (sonda) zavede do dělohy. Tuto metodu lze užít u radikální BT v případě malé dělohy nebo jako metodu paliativní.

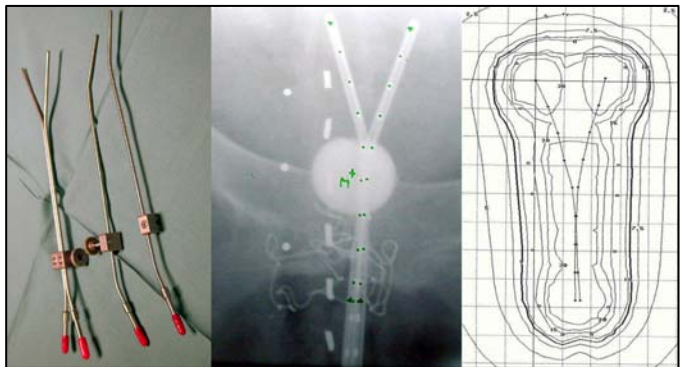
**Obr. 2: Brachyradioterapie u inoperabilního karcinomu děložního těla;**

- a) aplikátor pro HDR brachyradioterapii - Heymanova tamponáda,
- b) snímek aplikátoru s maketami zdroje, s rektálním markerem a kontrastní náplní močového měchýře,
- c) izodózní plán.



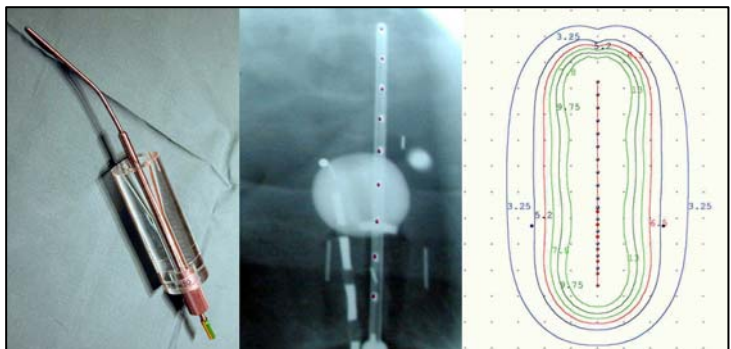
**Obr. 3: Brachyradioterapie u inoperabilního karcinomu děložního těla;**

- a) aplikátor pro HDR brachyradioterapii - Y sonda,
- b) snímek aplikátoru s maketami zdroje, s rektálním markerem a kontrastní náplní močového měchýře,
- c) izodózní plán.



**Obr.4: Brachyradioterapie u inoperabilního karcinomu děložního těla;**

- a) aplikátor pro HDR brachyradioterapii,
- b) snímek aplikátoru s maketami zdroje, s rektálním markerem a kontrastní náplní močového měchýře,
- c) izodózní plán.



**Chemoterapie** se používá pouze u velmi pokročilých nádorů, u mladších pacientek, při masivním postižení lymfatických uzlin a zejména u serózního papilárního karcinomu (CAP – Cisplatina, Doxorubicin, Cyclophosphamid).

**Hormonální terapie** má význam zejména jako metoda paliativní. Až 33 % pacientů odpovídá na hormonální terapii gestageny v době metastatického rozsevu. Zejména plicní metastázy zralého endometriálního karcinomu reagují velmi dobře na tuto terapii a často s dlouhodobým efektem.

## 20.8. Komplikace

Jsou identické jako u karcinomu děložního hrdla.

## 20.9. Dispenzarizace

Pravidelná, celoživotní - 1.a 2. rok kontroly každé 3 měsíce, 3. až 5. rok každých 6 měsíců dále 1x ročně. Provádíme vždy gynekologické vyšetření s odběrem na cytologii, v určitých intervalech pak UZ ledvin, biochemii, UZ malé pánve, rtg plic, Ca 125 (Tu marker často reagující na progresi onemocnění)

## 20.10. Prognóza

Významnými prognostickými faktory je hloubka průniku nádoru stěnou děložní, grading a postižení lymfatických uzlin. Pětileté přežití se velmi liší již v samotném stadiu I. U stadia Ia, kdy nádor postihuje pouze endometrium nebo zasahuje povrchně do myometria a je dobře diferencovaný (G1) dosahuje přežití až 98%. Pokud je nádor středně diferencovaný nebo prorůstá až k seróze klesá přežití na 87-90 %. Grading 3 snižuje dále přežití na 70-78 %. U stadia II, kdy nádor prorůstá do hrdla dosahuje pětileté přežití 65 %. U pT3, kdy nádor roste mimo dělohu je 15-30 % a při prorůstání do rekta nebo močového měchýře pouze 5 %.

5-ti leté přežití pacientek léčených samostatnou RT st. I,II dosahuje 74-78 %.

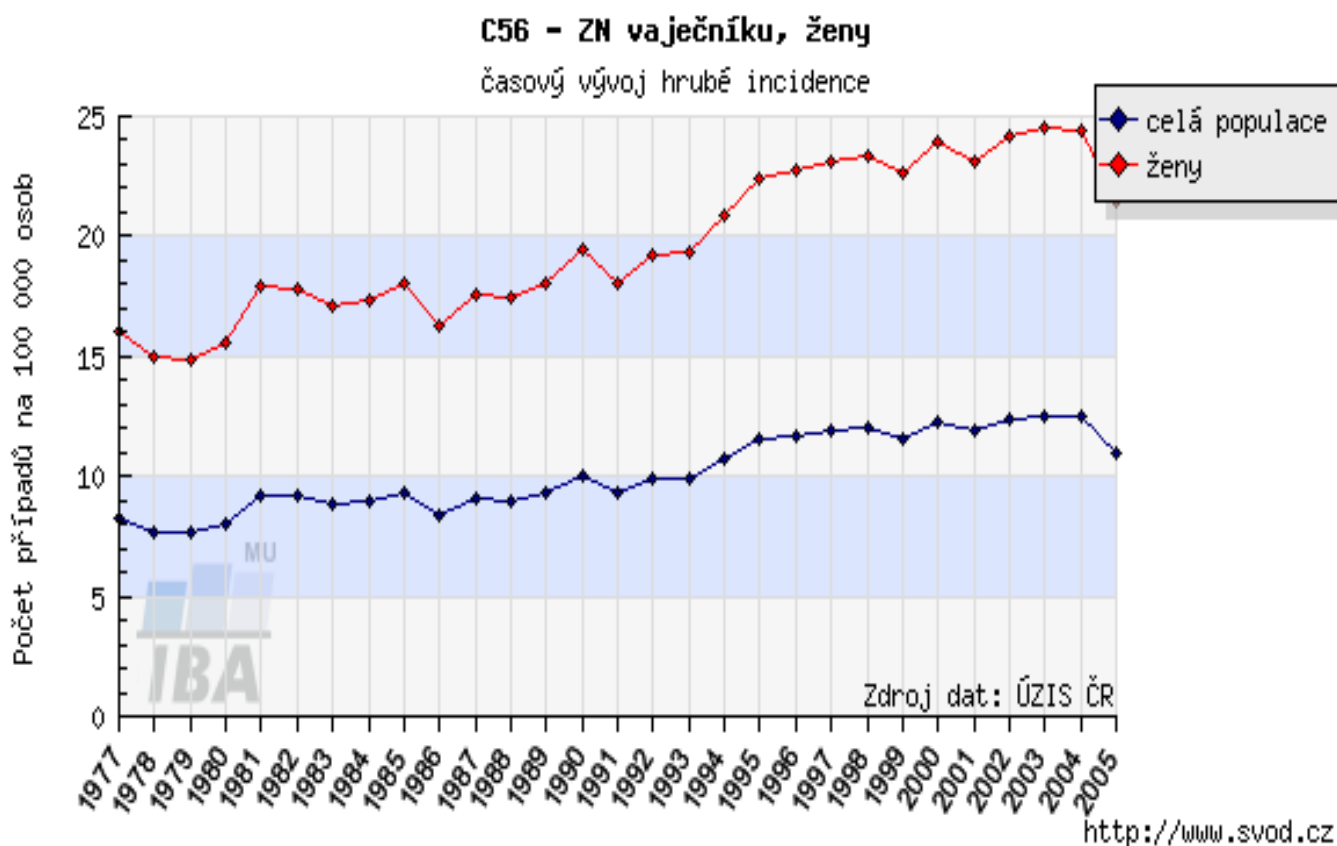
# 21. ZHOUBNÉ NÁDORY VAJEČNÍKŮ

Kubecová M.

## 21.1. Epidemiologie

Jedná se o druhý nejčastější zhoubný gynekologický nádor, jehož incidence v r. 2005 dosáhla v ČR 22,5 nových případů na 100 000 žen. Bohužel má i velmi vysokou mortalitu (Obr.1). Nejvyšší incidence je v západních zemích, nejnižší v Japonsku. Nejčastěji se vyskytuje v 6. dekádě.

Obr.1: Incidence karcinomu ovaria v ČR



## 21.2. Etiologie

Není známá, ale karcinom ovaríí se častěji vyskytuje u žen, které nerodily a u žen s nižším počtem těhotenství. Často se vyskytuje společně s karcinomem prsu a v 5 – 10 % se uplatňují

geneticko-familiární faktory. Byl prokázán význam expozice azbestem a talkem pro vznik tohoto karcinomu.

## 21.3. Symptomatologie

Časná stadia jsou zcela asymptomatická. Až v 70 % případů je nádor symptomatický až ve velmi pokročilém stadiu (IIIc). Projevuje se příznaky, které vznikají v důsledku útlaku orgánů dutiny břišní nádorem a zvětšujícím se ascitem. V popředí jsou zažívací potíže, nevolnost, zvracení, poruchy pasáže, zvětšování břicha, bolesti, hubnutí aj.

## 21.4. Diagnostika

Je velmi obtížná vzhledem k uložení ovaríí v dutině břišní. Časná stadia lze diagnostikovat zejména UZ vyšetřením. Mezi základní vyšetření patří gynekologické vyšetření (vaginální a rektální), ultrazvukové vyšetření včetně vaginálního, CT břicha a malé pánve a nádorové markery, zejména Ca 125. Tento marker je vysoký u 95 % maligních epitelových nádorů ovaríí. U mucinózního karcinomu stoupá Ca 19-9, u nádorů z buněk granulózy beta-HCG a alfa-fetoprotein. Mezi další stagingová vyšetření patří rtg plic. Laparotomie s následnou histologickou verifikací je diagnostickým, ale zároveň i terapeutickým procesem.

## 21.5. Diferenciální diagnostika

Nutno odlišit benigní nádory a ovariální cysty, endometriózu a u pokročilých nádorů vyloučit původ z gastrointestinálního traktu. U karcinomu prsu nutno pomýšlet na metastatický rozsev do ovaríí.

## 21.6. Patologie

**90 % epitelové nádory (célomový epitel):**

- Serózní
- Mucinózní
- Endometroidní

- Ze světlých buněk (mezonefroidní)
- Brennerův tumor
- Smíšený epiteliální
- Nediferencovaný

#### 10 % ostatní:

- dysgerminomy,
- nádory z buněk granulózy,
- teratomy,
- embryonální karcinomy,
- choriokarcinomy aj.

#### Histogenetická klasifikace:

- **Z célomového epitelu:** epitelové, nediferencované, karcinosarkomy
- **Ze zárodečných buněk:** teratomy, germinomy, embryonální karcinomy, choriokarcinomy
- **Z buněk stromatu gonád:** z buněk granulózy
- **Z nespecifických mezenchymálních buněk:** lipomy, fibromy, leiomyomy, angiomy, lymfomy, sarkomy

## 21.7. Terapie

Metodou volby je **chirurgické řešení**. Pouze výjimečně u velmi pokročilých onemocnění s metastatickým rozsevem např. do jater nebo CNS a u pacientek celkově ve velmi špatném stavu je možné od laparotomie ustoupit a onemocnění diagnostikovat např. z ascitu. U těchto pacientek je zahájena léčba paliativní (nejčastěji chemoterapie) nebo jen symptomatická. V malém procentu reagují pacientky s takto pokročilým nádorem výraznou regresí jako odpověď na chemoterapii. Pak můžeme chemoterapii považovat za neoadjuvantní a následně je indikována laparotomie s radikalizací onemocnění.

Základní chirurgický zákrok zahrnuje laváž dutiny břišní, případnou evakuaci ascitu, hysterektomii, oboustrannou adnexektomii, omentektomii, často appendektomii a v některých případech lymfadenektomii (pánevní, periaortické uzliny).

Velký význam má i tzv. debulking surgery, tzn. operace redukující masu nádoru (cytoreduktivní). Následná léčba je pak účinnější. U primárně inoperabilních nádorů, kdy je provedena pouze explorativní laparotomie s odběrem na histologii, následuje po úspěšné systémové chemoterapii tzv. second surgery, operace, která ve druhé fázi odstraní zbylý nádor včetně vaječníků, dělohy, omenta atp.

**Chemoterapie (CHT)** je systémová metoda léčby založená na platinových derivátech a taxanech. Podává se formou jednodenních infúzí v pravidelných třítydenních intervalech. Může být podávána jako metoda adjuvantní (pooperační), neoadjuvantní (předoperační) nebo jako paliativní. Je možné použít i jiná cytostatika, která jsou však méně účinná. Cytostatika lze aplikovat i do dutiny břišní.

**Radioterapie (RT)** je používána v případě nemožnosti podání CHT nebo v případě, že pacient CHT odmítne. Indikována je RT celého břicha, tzv. WART technika (whole abdomen radiotherapy), kdy jsme limitováni dávkou – maximálně 30 Gy a jsme nuceni vykrývat játra a ledviny. RT je indikována zejména v případě mikroskopické choroby, u tumoru menšího než 2cm a spíše u zralých nádorů (G1). Paliativně můžeme ozařovat např. recidivu nádoru v malé pánvi, paraaortální uzliny či jiné metastázy. Je možné aplikovat radioaktivní izotop (nejčastěji  $P^{32}$ ,  $Au^{198}$ ) do dutiny břišní, tzv. Intraperitoneální RT, u pacientů s diseminací nebo mikroskopickým tumorem. V ČR se t. č. neprovádí.

**Hormonální terapie** se téměř nepoužívá, přestože 50 % tumorů má estrogenní a progesteronové receptory pozitivní. Efekt hormonoterapie je malý, maximálně 5 – 15 %, používá se jen paliativně (TMXF – Tamoxifen – antiestrogen, Megace - Medroxyprogesteron acetát – gestagen - spíše jen roborující efekt).

## 21.8. Komplikace

Peroperační a pooperační komplikace spočívají v krvácení, perforaci střeva, komplikovaném hojení, v pooperačních srůstech s poruchami pasáže atp. CHT přináší nežádoucí účinky, které jsou pro ni typické - nauzea, zvracení, alopecie, hematologická toxicita až febrilní neutropenie, neurotoxicita aj. RT celého břicha může být provázena rovněž nauzeou a zvracením, dále můžeme vidět průjmy, těžké nechutenství a poruchy pasáže. Z chronických komplikací zejména poruchy pasáže v důsledku stenózy střev.



## 21.9. Dispenzarizace

Pravidelná, celoživotní - 1. a 2. rok kontroly každé 3 měsíce, 3. až 5. rok každých 6 měsíců dále 1x ročně. Provádíme vždy gynekologické vyšetření, odběrem krve na Ca 125, v určitých intervalech pak CT břicha, biochemii, rtg plic, event. metabolický PET/CT.

## 21.10. Prognóza

Mezi prognostické faktory patří: rozsah onemocnění, reziduum tumoru po operaci, grading, histologický subtyp, věk pacientky.

Existují prognostické skupiny:

1. Stadium I, II, tumor radikálně odstraněn zcela, event. mikroskopické reziduum
2. Stadium I, II, minimální reziduum tumoru (menší než 2 cm)
3. Objemný „bulky“ tumor, st. III, IV.

**5-ti leté přežití:** velké rozdíly jsou zejména ve stadiu I, kdy Ia (tumor uvnitř jednoho vaječníku) má přežití 90 %, Ib (tumor uvnitř obou vaječníků) již jen 65 % a Ic (tumor na povrchu vaječníku, nádor praskl nebo je přítomen ascites) jen 57 %. U stadia II je přežití 45 % a u stadia III, které je velmi pokročilé se udává 5-ti leté přežití dosti vysoké, až 20 – 40 %, u stadia IV, kdy jsou přítomny vzdálené metastázy (např. játra, plíce, kosti, CNS aj.) pak pouze 5 %.



# 22. SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ (SMT)

Majirský M.

Kurativním postupem v případě resekability je léčba chirurgická. U lokálně pokročilých (primárně inoperabilních) a generalizovaných nádorů je proto pravděpodobnost vyléčení i s použitím kombinované onkologické léčby nízká. Výjimkou je chemosenzitivní rhabdomyosarkom a několik dalších histologických jednotek. V posledních letech bylo dosaženo nejvýznamnějšího pokroku v léčbě nemocných s gastrointestinálními stromálními nádory (GIST), když zavedení biologické cílené léčby (imatinib – inhibitor tyrozin kinázy) změnilo celý průběh této nemoci.

## 22.1. Epidemiologie

Sarkomy měkkých tkání (SMT) tvoří u dospělých necelé 1 % zhoubných nádorů, u dětí kolem 10 % všech malignit (z toho rhabdomyosarkom až 60 %). Incidence v dospělém věku je 3/100 tisíc obyvatel, u dětí 0,4-0,7/100 tisíc. Relativní incidence s věkem plynule narůstá, maximum výskytu je mezi 65-69 lety, více u mužů (v poměru 5:4). Predilekční oblastí jsou končetiny - téměř v 50 %, nejčastěji v oblasti stehen. Na trupu a v retroperitoneu se objeví ve 40 %, v oblasti hlavy a krku v 10 %, méně než 1 % tvoří GIST (gastrointestinální stromální tumory). Sarkomy končetin, hrudníku, hlavy a krku metastazují převážně do plic, sarkomy břicha a retroperitonea do jater. Synchronní metastázy se vyskytují u 20-25 % pacientů. Nejčastějším histologickým typem je maligní fibrózní histiocyty (40 %) a liposarkom (25 %). 5ti-leté celkové přežití dosahuje 50 - 60 %.

## 22.2. Etiologie

Jedná se o heterogenní skupinu maligních nádorů vzácného výskytu, s rozdílným biologickým chováním, s obecně mimořádně vysokou radiorezistencí (kromě myxoidního liposarkomu) a chemorezistencí. Společným rysem, který vedl ke vzniku kategorie SMT, byl jejich mezenchymální původ.

Příčina maligní transformace mezenchymových buněk není známá. V patogenezi se mohou uplatnit vrozené abnormality či delece klíčových genů, jako je např. p53 u Li-Fraumeniho

syndromu, neurofibrosarkom se často vyvine u Recklinghausenovy neurofibromatózy a angiosarkomy se mohou vyskytnout u Kassabachova-Meritova syndromu.

K rizikovým faktorům zevního prostředí patří dioxiny obsažené v herbicidech nebo chlorofenoly. Terapeutické ozáření může vést ke vzniku sekundárních malignit - jak kostních sarkomů, tak i sarkomů měkkých tkání (Poprvé byly radiací indukované sarkomy popsány ve dvacátých letech 20. století u dělnic, které natíraly hodinkové ciferníky barvou obsahující radium). Nejčastější je angiosarkom po ozáření hrudní stěny či prsu. Zvýšené riziko vzniku angiosarkomu se objevuje 2 - 3 roky po léčbě a opět se snižuje po 10 letech sledování. Riziko vzniku rhabdomyosarkomu je 3 - 5krát vyšší u dětí, u kterých jejich matky užívaly rok před narozením marihuanu a kokain.

### 22.3. Symptomatologie

Symptomy onemocnění jsou ovlivněny lokalizací a velikostí tumoru. Při výskytu na končetinách je to hmatná resistence, často dávaná do souvislosti s předchozím úrazem. Bolest a porucha funkce jsou méně časté, což může vést k podcenění nálezu. U tumorů na trupu a v retroperitoneu jsou symptomy často netypické. Při pomalém růstu se okolní tkáň a orgány dlouho přizpůsobují expanzi. I velké tumory tak mohou být náhodným nálezem při vyšetřování pro jiné onemocnění. Nejčastěji udávané příznaky jsou tlak, bolesti břicha, pocity napětí v břiše, poruchy vyprazdňování, bolesti zad, hubnutí.

### 22.4. Diagnostika

Tumory měkkých tkání na končetinách představují často složitý diagnostický problém. Již na základě fyzikálního vyšetření lze pomýšlet na možnost malignity. Podezření vzbuzují resistence lokalizované v tříslu, podkolenní nebo loketní jamce, tumory rychle rostoucí a bolestivé tumory v hloubce a přesahující velikost 5 cm v průměru. Dalším krokem je ultrazvukové vyšetření, které poskytuje informace o lokalizaci, velikosti a topografii procesu. Při trvajícím podezření na maligní proces je doplněno vyšetření magnetickou rezonancí, které nejspolehlivěji odhaluje infiltraci okolních struktur, přesah hranic kompartmentů a do značné míry vypovídá i o povaze procesu.

Spolehlivé informace o struktuře a biologických vlastnostech tumoru, jenž jsou nezbytné k volbě léčebného postupu poskytuje pouze histologické vyšetření. Bližší rozlišení jednotlivých podtypů je možné pomocí imunohistochemického vyšetření, metod molekulární diagnostiky

(záchyt typické chromozomální translokace metodou fluorescenční in situ hybridizace na jádrech v interfázi i-FISH). V případě potvrzení malignity následují stagingová vyšetření k určení rozsahu onemocnění (UZ břicha, RTG plic, CT, MRI, PET/CT, scintigrafie skeletu). Některé sarkomy jsou v době diagnózy již diseminované nejen do orgánů, ale také do kostní dřeně – tzv. diseminovaná minimální nemoc, jenž je pod detekčním limitem běžných vyšetření. Lze ji identifikovat molekulární diagnostikou použitím PCR a RT-PCR (real time polymerase chain reaction). V poslední době se rozšiřuje kromě kvalitativního PCR/RT-PCR vyšetření, konstatujícího přítomnost nebo nepřítomnost nádorových buněk v kostní dřeni, případně v periferní krvi, i kvantitativní metoda PCR/RT-PCR, která umožňuje posuzovat dynamiku nárůstu nebo úbytku nádorové zátěže v kostní dřeni.

## 22.5. Diferenciální diagnostika

Diferenciální rozvaha vychází z lokality nádorového procesu. Primární sarkomy retroperitonea tvoří polovinu tumorů v této lokalizaci a odlišení od nádorů retroperitoneálních orgánů není snadné ani moderními zobrazovacími metodami. V úvahu připadají patologické procesy ledvin, nadledvin, pankreatu, lymfomy, ale taky změny zánětlivé (abscesy), degenerativní (pseudocysty) a vzácně i retroperitoneální hematomy. Zvláštní skupinu představují neuroendokrinní tumory lokalizované nejčastěji v parenchymu nadledviny nebo pankreatu, které většinou produkují hormonálně aktivní látky (noradrenalin, inzulin, glukagon, gastrin), jenž určují jejich typickou symptomatologii. Diagnóza je potvrzena nálezem vysokých hladin příslušné látky v séru. Potvrzení diagnózy přináší většinou až histologické vyšetření.

## 22.6. Patologie

Rozlišujeme více než 50 histologických subtypů. Sarkomy rostou spíše expanzivně a působí komplikace až útlakem struktur v okolí. Končetinové sarkomy se predominantně šíří podél longitudinální osy svalových kompartmentů. Při chirurgickém výkonu se často léze zdají opouzdřené, jedná se však o pseudokapsulu, která je složena ze stlačených normálních tkání a reaktivní fibrózy. Subklinická choroba však může zasahovat 5 - 10 cm za tuto hranici.

Sarkomy trupu, hlavy a krku mají tendenci postihovat i přilehlé skupiny svalů bez ohledu na fascie či periost. Rostoucí nádor může utlačovat nervové nebo cévní svazky. Někdy obrovské sarkomy nervově-cévní struktury dislokují nebo obrůstají, aniž by byly přítomny příznaky jejich

útlaku. Pacienti s nízké a středně diferencovanými nádory mají vysoké riziko hematogenní diseminace (nejčastěji do plic). Průměrná doba do vzniku metastáz je asi jeden rok. Metastazování sarkomů do lymfatických uzlin je méně časté, je popisováno u 10 % případů (zvláště u synoviosarkomu a embryonálního rhabdomyosarkomu), proto se uzlinová disekce jako součást radikálního chirurgického výkonu neprovádí.

Mezi nejčastější typy patří:

- Alveolární sarkom
- Desmoplastický kulatobuněčný tumor
- Epiteloidní sarkom
- Clear cell sarkom
- Chondrosarkom, extraskeletální
- Osteosarkom, extraskeletální
- Gastrointestinální stromální sarkom - GIST
- Fibrosarkom
  - Leiomyosarkom
  - Liposarkom
  - Maligní fibrózní histiocytom
  - Maligní hemangiopericytom
  - Maligní schwannom
  - Rhabdomyosarkom
  - Synoviální sarkom
  - Sarkom blíže neurčený
- Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální tumor – PNET

Do MKN-O-2 klasifikace nejsou zahrnuty: Kaposiho sarkom, dermatofibrosarkoma protuberans, fibrosarkom grade I (desmoid), sarkomy vycházející z tvrdé pleny mozku, parenchymatózních, nebo dutých orgánů (např. sarkomy dělohy: endometriální stromální sarkom – low grade, nediferencovaný endometriální sarkom - high grade).

Zvláštností jsou smíšené epiteliální a mezenchymální neoplazie – karcinosarkomy (malignit Mullerian mixed tumors).

O stadiu sarkomu rozhoduje jeho velikost a šíření do lymfatických uzlin, nebo do vzdálených orgánů. Sarkomy měkkých tkání jsou jedinými solidními nádory, u nichž o stádiu rozhoduje také

stupeň diferenciacie. Histopatologický grading koreluje s intervalem bez známek onemocnění i celkovou dobou přežití. Pro určení histologického typu by měl být stanoven grading (na základě buněčnosti, buněčné pleiomorfie, mitotické aktivity a nekrózy). Mitotická aktivita a přítomnost či absence nektróz je signifikantně spojena s délkou doby do vzniku vzdálených metastáz.

Převodní tabulka troj- a čtyřstupňového systému gradingu na dvoustupňový (nízký stupeň a vysoký stupeň).

Histopatologický grading (G)		
TNM dvoustupňový	trojstupňový	čtyřstupňový
Nízký stupeň ( <i>low grade</i> )	G1	G1, G2
Vysoký stupeň ( <i>high grade</i> )	G2, G3	G3, G4

Pozn.: *Extraoseální Ewingův sarkom a primitivní neuroektodermální nádory jsou klasifikovány jako vysokého stupně.*

## 22.7. Terapie

Pro léčbu SMT je možné použít všechny léčebné modalitty (chirurgický výkon, teleradioterapie, brachyterapie, chemoterapie, biologická léčba, hormonální léčba, hypertermie) v závislosti na typu a rozsahu onemocnění, stavu pacienta a jeho spolupráci. Při znalosti histologie, stagingu a gradingu by určení léčebné strategie mělo vycházet z doporučení interdisciplinárního týmu specialistů (chirurg/ortoped, patolog, radiodiagnostik, klinický onkolog, radioterapeut).

### Chirurgický výkon

Kvalita první operace rozhoduje o úspěchu léčby. Pravděpodobnost radikálního odstranění nádoru při operaci recidiv je nižší. Existují tři základní typy resekce: marginální excize, široká lokální excize a radikální resekce.

Při **marginální excizi** je tumor odstraněn pouze se svojí pseudokapsulou s vysokým rizikem ponechání subklinického mikroskopického rezidua. Resekční okraje jsou menší než 1 cm. Riziko vzniku lokální recidivy v tomto případě dosahuje 80 %. V případě reresekce, byl reziduální tumor popsán v 50 % případů.

**Širokou lokální excizi** je tumor odstraněn s více než 1 cm lemlem zdravé tkáně v rámci jednoho svalového kompartmentu. Riziko lokální recidivy kolísá mezi 30 % a 60 %. Tento způsob excize

může zajistit efektivní lokální kontrolu povrchově uložených nádorů končetin v případě, že jsou odstraněny 2 - 3 cm tukové tkáně kolem místa předchozí bioptické incize a přilehlá svalová fascie.

**Radikální resekce** odstraní tumor s celým svalovým kompartmentem v jednom bloku až po úpony a ve fasciálních hranicích. Riziko lokální recidivy je popisováno v 10 – 20 %. Často musí být odstraněny i nervově cévní svazky a postižená část kosti, což může mít za následek omezenou funkci končetiny. Součástí této resekce je i náhrada nervovými a kostními štěpy. Velké defekty mohou být nahrazeny stopkatými laloky nebo volnými tkáňovými transplantáty.

Efektivita radioterapie závisí na kvalitě provedené resekce. Pozitivní okraje zvyšují riziko lokální recidivy i při aplikované pooperační radioterapii. Proto by v případě pochyb o přítomnosti reziduálního tumoru či adekvátnosti excize měla být provedena reexcize. Jizva by měla být orientována longitudinálně. Do oblasti lůžka tumoru by měly být umístěny kontrastní klipy pro potřeby plánování radioterapie. Konzervativní, končetinu šetřící přístup je stále preferován. K mutilujícímu výkonu lze přistoupit jen tehdy, nelze-li dosáhnout širokých resekcí jinak než amputací. Amputace je přijatelná jen v případě infiltrace hlavních nervově cévních svazků nebo v případě, že by adjuvantní radioterapie vedla k ireverzibilnímu funkčnímu poškození.

### **Chemoterapie**

SMT ohrožují pacienta především hematogenní diseminací. Neexistuje jednoznačný konsensus pro roli chemoterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání. Výsledky klinických studií jsou většinou zkresleny díky množství histologických subtypů smíšených do jedné skupiny podléhající analýze. Výjimku tvoří Ewingův sarkom a rhabdomyosarkom. U těchto dvou histologických subtypů podání neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie jako součást kombinované léčby zlepšuje léčebné výsledky. Synoviální sarkom či myxoidní liposarkom jsou také považovány za chemosenzitivní.

Role chemoterapie u lokálně pokročilých sarkomů je kontroverzní a léčba metastatického sarkomu je vždy paliativní. Může prodloužit život pacienta a zmírnit symptomy. Histologický subtyp nádoru je rozhodující pro efekt chemoterapie. Za chemorezistentní je považována: většina leiomyosarkomů, clear-cell sarkom, alveolární sarkom. U ostatních typů sarkomů lze očekávat variabilitu v jejich reakci na chemoterapii. Za nejúčinnější cytostatika se považují antracykliny (doxorubicin, epirubicin), ifosfamid, menší odpověď vykazuje dakarbazin, platinové deriváty, etoposid a taxany. Většinou se používají kombinace výše uvedených cytostatik. Základní kombinací je v současné době doxorubicin a ifosfamid.

**Neoadjuvantní chemoterapie** s nebo bez konkomitantní radioterapie může usnadnit operabilitu nádoru, umožnit konzervativní řešení bez mutilujících následků a omezit riziko diseminace. Zároveň může na základě odpovědi nádoru vybrat pacienty, kteří by mohli mít přínos z adjuvantní cytostatické léčby. Režimy založené na aplikaci doxorubicinu, ifosfamidu a cisplatin významně snižují riziko lokální recidivy a prodloužují celkovou dobu přežití. Procento nekróz zjištěných v nádoru po neoadjuvantní léčbě se u sarkomů měkkých tkání považuje za nezávislý prediktivní faktor. Jako součást neoadjuvance je někdy používána intraarteriální aplikace doxorubicinu nebo cisplatin. Ve snaze zvýšit účinnost konvenční chemoterapie jsou předmětem klinických studií režimy se zvýšenou dávkovou intenzitou a se současnou aplikací růstových faktorů.

**Adjuvantní chemoterapie** jeví účinnost v korelaci s gradingem. Cílem je zlepšení lokální kontroly a prodloužení doby do vzniku relapsu onemocnění.

Paliativní chemoterapie se užívá pro metastatické onemocnění. Nejčastěji je používán doxorubicin v monoterapii s objektivní odpovědí v rozmezí 16 - 23% nebo ifosfamid v monoterapii. Kombinované režimy jako doxorubicin/dakarbazin aj. vedou k prodloužení bezpříznakového období, avšak neprodloužují celkové přežití. Nové možnosti systémové terapie jako kombinace inhibitorů angiogeneze s chemoterapií či použití inhibitoru tyrosinkinázy jsou předmětem klinických studií.

### **Radioterapie**

se uplatňuje ve formě předoperační, intraoperační nebo pooperační, samostatně nebo v kombinaci se systémovou léčbou.

Adjuvantní radioterapie po konzervativním chirurgickém výkonu zajistí více než 85 % lokální kontrolu. Adjuvantní radioterapie je v léčbě sarkomů měkkých tkání trupu a končetin standardně indikována u jakéhokoliv histologického typu marginálně či neradikálně resekovaného sarkomu, u hluboko uložených středně a nízcě diferencovaných tumorů, jako součást léčby u lokálně pokročilých či marginálně resekovatelných tumorů.

Malé dobře diferencované sarkomy s resekcí okrajem větším než 1 cm nevyžadují adjuvantní terapii.

Role radioterapie v léčbě sarkomů dutiny břišní a retroperitonea není jasně definována. Vzhledem k lokální pokročilosti tumorů v době diagnózy by byla vhodná jako součást neoadjuvantní léčby. Avšak umístění tumoru a kritických orgánů většinou nedovolí aplikaci dostatečné dávky. Na základě randomizovaných studií je prokázáno, že pacienti s končetinovými sarkomy po konzervativní resekcii a adjuvantní radioterapii mají srovnatelné výsledky lokální



kontroly a celkového přežití jako pacienti po amputaci. Obdobné výsledky byly dosaženy předoperační, pooperační zevní radioterapií nebo brachyterapií.

#### **a) zevní radioterapie**

Nejen kurativní, ale i adjuvantní dávka záření u sarkomů měkkých tkání by měla být vysoká vzhledem k jejich potenciální radiorezistenci. Adjuvantně je většinou aplikována celková dávka 63 - 65Gy (45Gy na primární objem, po zmenšení 18 - 20Gy, 5 x 1,8 - 2,0 Gy/týden). V případě předoperačního ozařování z důvodů zmenšení objemu tumoru a zlepšení operability se aplikuje dávka 45 - 55Gy 2 až 3 týdny před resekci s následným ozářením prostřednictvím intraoperační radioterapie nebo pooperační radioterapie do celkové dávky závislé na resekčních okrajích. Neresekeabilní sarkomy vyžadují dávku až 80Gy.

#### **b) brachyradioterapie**

Může být použita jako součást kombinované léčby se zevní radioterapií, jako samostatná metoda v adjuvantní léčbě nebo při léčbě recidivujících nádorů v již ozářeném terénu. Pooperační intersticiální brachyradioterapie je u sarkomů měkkých tkání ve většině případů kombinována se zevní radioterapií. Kombinací s brachyradioterapií lze dosáhnout lokální kontroly onemocnění v 80 - 90%. Léčba intersticiální brachyterapií může být zahájena v relativně krátkém časovém odstupu od operace na rozdíl od zevní radioterapie, která může být zahájena až po zahojení resekční rány, tzn. za 2-3 týdny. Další výhodou je možnost přesného posouzení rozsahu onemocnění a ozáření relativně dobře oxygenovaných buněk před nástupem jizevnatých procesů. Nevýhodou je nehomogenní dávková distribuce s maximy dávek v okolí vodičů, proto je při aplikaci nutné chránit nervové a cévní svazky. Samostatná intersticiální brachyradioterapie může být použita u intermediate a high-grade sarkomů končetin, u recidiv sarkomů po resekci, u recidiv v již ozářeném terénu.

#### **c) Intraoperační radioterapie**

Intraoperační radioterapie (IORT) umožňuje jednorázové ozáření cílového objemu vysokou dávkou tak, aby kritické zdravé tkáně byly v maximální míře mimo ozařovaného pole. Předoperačně nebo pooperačně je možno dávku doplnit zevním ozářením. Eskalace dávky zvyšuje možnost lokální kontroly. Toho se využívá v léčbě lokálně pokročilých sarkomů, jejichž rozsah znemožňuje radikální resekci. K provedení IORT se používají mobilní rentgenové ozařovače nebo elektronový svazek lineárního urychlovače (mobilním lineárním urychlovačem nebo převozem



pacienta na ozařovnu). Nevýhodou je nutnost jednorázové aplikace, obtížné stanovení dávky záření. IORT je používána zejména u retroperitoneálních sarkomů.

## 22.8. Poléčebné komplikace

Mezi akutní nežádoucí účinky patří nejčastěji vlhká deskvamace kůže v ozařovaných polích. Opožděné hojení rány nebo větší riziko odhojení transplantovaných muskulokutánních laloků s následnou chirurgickou intervencí se objevuje v 5 – 15 % u pooperační radioterapie a ve 25 – 35 % jako následek předoperační radioterapie. Vitalita tkáňových laloků může být ovlivněna cévní koagulací v časně pooperační době a později vaskulární fibrózou vzniklou následkem ozáření. Horší hojení operačních ran může být i důsledkem komorbidit pacienta, nejčastěji diabetu nebo obezity. Brachyradioterapie provedená ihned po operaci je spojená se zvýšeným rizikem komplikací. Zahájení brachyradioterapie s odstupem jednoho týdne od operace již riziko nezvyšuje.

Pozdní nežádoucí účinky ozáření po konzervativním chirurgickém výkonu mohou výrazně ovlivnit funkci zachované končetiny. Patří k nim omezení rozsahu pohybu následkem fibrózy, svalové a kloubní kontraktury, edém, chronická bolest a kostní fraktury. Tyto komplikace se vyskytují asi u 10 % pacientů. Po ukončení léčby je zapotřebí dlouhodobá rehabilitace.

Riziko vzniku sekundárních malignit je vyšší zejména u dětí léčených pro dobře diferencované sarkomy měkkých tkání s očekávaným dlouhodobým přežitím. Mezi nejčastější sekundární malignity patří osteosarkomy, nádory mozku a leukémie.

## 22.9. Dispenzarizace

Cílem sledování pacientů po léčbě je včas odhalit případnou recidivu onemocnění v rozsahu, kdy následná intervence může mít kurabilní efekt.

Kontrolní vyšetření by mělo probíhat každé 3 měsíce po dobu alespoň 3 let. Pravidelné sledování místa primárního ložiska pomocí zobrazovacích metod je potřebné pro zjištění velmi časté lokoregionální recidivy. Pro nádory stadia II a III se doporučuje RTG plic á 6 měsíců pro riziko metastatického procesu. Nemocní s nádory o vyšším grade by měli pokračovat v dispenzarizaci po 6 měsících ještě další 2 roky a pak jednou ročně. Po 10 letech od primární léčby je riziko recidivy již velmi malé.

## 22.10. Prognóza

Pětileté celkové přežití dosahuje 50 – 60 %. Hlavními prognostickými faktory jsou velikost tumoru, hloubka uložení ve vztahu k superficiální fascii, přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách a vzdálených orgánech, stupeň diferenciacie, radikalita chirurgického výkonu. Nepříznivým faktorem je vyšší věk, horší celkový stav pacienta, aplikovaná léčba. Prognostický význam u pokročilých forem má i odpověď na předoperační léčbu, u relapsu pak délka trvání bezpříznakového období. I po radikálním odstranění nádoru se v 50 % případů do 5 let objeví vzdálené metastázy. U primárně inoperabilních a metastatických forem zaznamená odpověď na kombinovanou léčbu 10 – 30 % pacientů, což vede k pětiletému přežití u 8 %.

# 23. ZHOUBNÉ NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Loukotková L.

## 23.1. Epidemiologie

Zhoubné nádory centrálního nervového systému představují pouze 1 % všech zhoubných nádorových onemocnění. Incidence v dospělé populaci stoupá. Křivka výskytu, vzhledem k věku, má dva vrcholy. První je v dětském věku (do 5 let) a další mezi 60 - 80. rokem života.

## 23.2. Etiologie

Rizikové faktory nejsou známy. Zhruba 5 % nádorů je dědičně podmíněno, hlavně u pacientů dětského a mladšího věku (např. neurofibromatóza – výskyt mnohočetných útvarů v průběhu nervů a podkoží). Nádory CNS vznikají z buněk mozku a míchy, z připojených tkání, mozkomíšních obalů, ze zbytků mezenchymální a epitelální tkáně. Největší skupinu mezi nimi tvoří nádory z podpůrných buněk (astroglie, oligodendroglie) – gliomy, asi 50 %. Dalších 20 % pak představují nádory z obalů mozku a míchy, meningeomy. Jde o různorodé nádory svým původem, ale také svým biologickým chováním.

## 23.3. Symptomatologie

### Syndrom nitrolební hypertenze

Pod tímto pojmem si můžeme představit soubor potíží jako je zvracení (většinou bez pocitu předchozí nevolnosti, častěji po ránu), silné bolesti hlavy, mlhavé nebo dvojité vidění, poruchy vědomí od spavosti až po bezvědomí.

### Epileptický záchvat

Lehčí forma se může projevit záškuby některých končetin nebo jako stav krátkodobé nepřítomnosti. Pokud je záchvat většího rozsahu může být provázen poruchou vědomí, záškuby všech končetin, pomočením a silným stiskem čelistí s rizikem pokousání jazyka.

### Ložiskové příznaky

de o výpadky funkcí určitých částí mozku, které jsou utlačeny nebo poškozeny rostoucím nádorem. Nádor v blízkosti pohybového centra může způsobit různě intenzivní poruchy hybnosti a to od poruch minimálních (např. potíže se zapínáním knoflíků u košile) až po závažné, ve smyslu ochrnutí na celou polovinu těla. Podobně může být porušeno centrum řeči, sluchu, zraku atd.

## 23.4. Diagnostika

Každý pacient s výše uvedenými, třeba nevýraznými příznaky, by měl být vyšetřen neurologem. Na základě neurologického vyšetření jsou pak indikovány další diagnostické postupy. Mezi základní zobrazovací metody s největší výtěžností patří nukleární magnetická rezonance a počítačová tomografie. Na podkladě výsledku těchto vyšetření je ve většině případů možno rozhodnout o vhodnosti chirurgického řešení. V poslední době narůstá význam pozitronové emisní tomografie, k určení terapeutického postupu bývá nezbytný i prostý snímek lbi a event. angiografie. Součástí komplexního vyšetření je též elektroencefalografie a vyšetření očního pozadí k vyloučení městnání. Stereotaktická biopsie je prováděna u pacientů s inoperabilním nádorem k určení histologického typu nádoru.

## 23.5. Diferenciální diagnostika

Diagnostické rozpaky v případě tumorózního onemocnění mozku nebývají příliš časté. Za předpokladu, že lékař prvního kontaktu nepodcení příznaky udávané pacientem a odešle jej na neurologické vyšetření, kde jsou indikována další nezbytná vyšetření. Stanovení diagnózy bývá včasné.

## 23.6. Patologie

Primární mozkové nádory jsou značně různorodou skupinou. Nejčastěji vznikají z buněk podpůrné mozkové tkáně (neuroglie) – tzv. **gliomy**, tvoří více jak 50 % všech nádorů CNS. Podle určitých histologických znaků a chování onemocnění se gliomy zjednodušeně dělí na gliomy s nízkým stupněm malignity (low-grade gliomy) a gliomy s vysokým stupněm malignity (high-grade gliomy).

**Gliom s nízkým stupněm malignity** - roste pomalu (léta), častěji se vyskytuje v mladších věkových skupinách (20 - 40let), jeho růst však není dobře ohraničený od okolní zdravé mozkové tkáně a proto se ho často nedaří úplně operačně odstranit. Může být po léta stejný nebo se pomalu zvětšovat. Časem může v rámci dalších genetických poruch dojít k přechodu do agresivnější formy gliomu.

**Gliom s vysokým stupněm malignity** - může vzniknout 2 cestami. Buďto přirozeným vývojem cestou dalších genetických poruch z nízce maligního gliomu nebo přímo ze zdravé neuroglie. Pro tyto vysoce maligní gliomy je typický rychlý agresivní růst (týdny až měsíce), postihuje častěji starší jedince (po 50 roku věku), má neostré hranice růstu, úplné odstranění bývá spíše nemožné, často dochází k recidivám (opětovném nárůstu v místě po operaci).

Z častých mozkových nádorů je nutné připomenout **meningeomy** – převážně benigní nádory vycházející z buněk mozkových obalů, jsou častější u žen po 50. roku věku. I přes svou „benigní povahu“ však svým tlakem na okolní struktury mohou být příčinou velkých zdravotních potíží.

Dále nádory mozkomíšních nervů – **neurinomy**, většinou benigní.

**Adenomy hypofýzy**, které se projevují poruchami hormonálních funkcí. Z nádorů především dětského věku známe **meduloblastomy** a **ependymomy**, které se mohou šířit mozkomíšním mokem (tekutina v mozkových komorách a mezi mozkomíšními obaly).

## Klasifikace

KLASIFIKACE TNM SE U NÁDORŮ MOZKU NEPOUŽÍVÁ.

TNM klasifikace nádorů mozku přijatá ve 4. vydání (1987) byla v 5. vydání TNM klasifikace (1997) vypuštěna, neboť nebyl prokázán její zásadní prognostický význam. Velikost nádoru (T) se ukázala jako mnohem méně důležitá než histologie nádoru a jeho lokalizace.

Za významné prognostické faktory se rovněž považují věk nemocného, celkový a neurologický stav a rozsah resekce.

## 23.7. Terapie

Základním léčebným přístupem u mozkových nádorů je **chirurgický zákrok**. V optimálním případě úplná extirpace tumoru. Parciální výkon má vždy horší léčebné výsledky. Inoperabilní mozkový nádor je nutno verifikovat stereotaktickou biopsií. Jen ve výjimečných případech lze onkologickou terapii (radioterapii, event. chemoterapii) indikovat u neověřených tumorů, např. při

neúnosném riziku provedení bioptické punkce v oblasti mozkového kmene, a to na základě charakteristického obrazu při vyšetření mozku zobrazovací metodou (CT s kontrastem, MRI).

**Radioterapie** je jednou ze základních léčebných metod. Může být použito jako metoda adjuvantní po operačním výkonu nebo též jako metoda radikální, kdy operační výkon není pro lokalizaci, pokročilost nebo typ nádoru vhodný.

**Chemoterapie** má významný léčebný efekt pouze u některých mozkových nádorů (např. lymfomy, germinativní nádory), u většiny nádorů patří mezi metodu paliativní.

Pooperační aplikace chemoterapie u nemocných dětského a adolescentního věku (PNET tumory, ependymblastomy, pinealoblastomy) se řídí specializovanými léčebnými protokoly léčby.

**Konkomitantní chemoradioterapie** je využívána v terapii inkompletně odstraněného, případně inoperabilního glioblastomu, za předpokladu dobrého celkového stavu pacienta a pokud není jiná kontraindikace podání.

V terapii malých nádorů či drobných pooperačních residuí(1-3cm) může být využita stereotaktická radioterapie.

## 23.8. Komplikace

Změny zdravotního stavu, které souvisí s léčbou jsou **časné** - ještě v průběhu terapie nebo do 6 měsíců od ukončení, a **pozdní**, které se objevují po více než půl roce.

Během léčby může dojít k zhoršení neurologické symptomatologie - bolesti hlavy, křeče, zvracení, smyslové poruchy, poruchy hybnosti. Mezi nejzávažnější pozdní komplikace patří postiradiační nekróza mozkové tkáně.

## 23.9. Dispenzarizace

Nedílnou součástí péče o pacienta je i pravidelné sledování po ukončení terapie, tak aby byla včas odhalena recidiva onemocnění, event. minimalizovány poléčebné komplikace.

Nukleární magnetická rezonance a počítačová tomografie patří opět k základním vyšetřovacím metodám, spolu s klinickým vyšetřením neurologickým a onkologickým. V prvním roce sledování pacienta s nádorem s nízkým stupněm malignity provádíme MRI vyšetření jednou za 6 měsíců, u

nádorů s vysokým stupněm malignity CT s kontrastem jednou za 3 měsíce a podle výsledků je vhodné doplnit MRI vyšetření.

V druhém roce sledování pacienta se termíny zobrazovacích vyšetření prodlužují na dvojnásobek.

## 23.10. Prognóza

Mezi prognostické faktory patří:

### **Věk v době diagnózy**

Věk pod 40 let bývá spojen s delším přežitím u stejného typu nádoru než u nemocných staršího věku.

### **Celkový zdravotní stav v době diagnózy**

Délku přežití signifikantně negativně ovlivňují závažnější interkurentní onemocnění.

### **Histopatologický grading**

Významně ovlivňuje prognózu onemocnění. Obecně lze říci, že s narůstajícím počtem mitóz, buněčných atypií a s přítomností nekrotických oblastí narůstá malignita nádoru.

### **Lokalizace a velikost nádoru v době diagnózy**

Nádory mozkového kmene nebo oblastí funkčně významných center dominantní hemisféry mohou být inoperabilní, tj. omezeně léčitelné nebo mohou poškozovat vitálně důležitá centra.

# 24. KOŽNÍ NÁDORY

Pumprlová A.

## 24.1. Epidemiologie

Jsou nejčastějšími zhoubnými nádory. Incidence v r. 2005 dosáhla 105 nových případů na 100 000 mužů a 74 na 100 000 žen. Nejvyšší výskyt je ve vysokých věkových skupinách. Např. u žen nad 80 let je incidence 891/100 000 žen.

## 24.2. Etiologie

Významné rizikové faktory pro vznik kožních nádorů jsou:

<b>chemické kancerogeny</b>	3,4 benzpyreny
	aromatické uhlovodíky (dehet, parafínový olej)
	arzen
	tabák
<b>fyzikální faktory</b>	UF záření (složka B)
	ionizující záření (RTG)
	chronické dráždění (píštěle, jizvy, popáleniny, dekubity, lupus)
<b>virová karcinogeneze</b>	HPV – 5 (human papilloma virus)
<b>endogenní příčiny</b>	genetická predispozice fototyp I, II
	vrozené syndromy (xeroderma pigmentosum, syndrom névoidních bazaliomů tzv. Gorlinův syndrom)
	indukovaná imunosuprese (po transplantaci, CLL či AIDS)

## 24.3. Symptomatologie

Kožní afekce, která se delší dobu nehojí, svědí, krvácí, zvětšuje se, má drsný, hrubý povrch nebo šupinatí, by měla být vyšetřena na dermatologickém pracovišti.



## 24.4. Diagnostika

Vysoké procento záchytu a včasná diagnóza je umožněna povrchovou lokalizací kožních nádorů a jejich dobrou přístupností k vyšetření. Přesto přicházejí pacienti, hlavně starší lidé, s pokročilým onemocněním.

Diagnózu lze stanovit jen na základě histologie. Pacient by měl podstoupit základní klinické vyšetření včetně vyšetření fyzikálního k vyloučení další léze. Doplnující vyšetření jako rtg plic, USG regionálních uzlin, laboratorní vyšetření jsou indikovány v případě rozsáhlejších nádorů.

## 24.5. Diferenciální diagnostika

Nutno vyloučit záněty, abscesy, jiné kožní afekce či prekancerózy, tj. kožní změny, ze kterých po určité době trvání mohou vzniknout zhoubné nádory.

Nejčastější prekancerózy jsou **keratózy**:

- solární (aktinická) keratóza, která se objevuje u starších lidí na senilně degenerované kůži, na místě vystavené světlu - na obličeji, hřbetu ruky aj.
- radiační keratóza v terénu chronické rtg dermatitidy
- termální keratóza - po popálení, v jizvách
- keratózy vzniklé na základě působení chemických kancerogenů - dehet, arsen, minerální oleje
- leukoplakie, které se vyskytují na rtu, v dutině ústní, na genitálu
- dysplastické névy (névo-celulární)
- kondylomata accuminata

## 24.6. Patologie

Klasifikace kožních nádorů vychází z jejich histologicko patologické stavby. Dělíme je dle struktury, ze které vychází:

**Epitelové** - benigní – veruky  
- maligní – bazaliomy, spinaliomy, Morbus Bowen (hrudník), Erytroplazie, Queyrat, Morbus Paget, keratoakantom

**Adnexální** - trichoepiteliom (z vlasových folikulů)  
- syringom (z potních žláz)  
- cylindrom (z potních žláz, či vlasových folikulů)

**Mezenchymální** - benigní – hemangiomy, fibromy, leiomyomy, lipomy  
- maligní – sarkomy, dermatofibrosarkom, fibrosarkom, liposarkom, Kaposiho sarkom, maligní fibrózní histiocytom

**Neuroektodermové** - benigní – neurofibrom,  
- maligní – neurofibrosarkom, maligní melanom, karcinom z Merklových buněk

Nejčastější maligní novotvary kůže jsou karcinomy epitelové: bazaliom a spinaliom.

**Bazaliom** (bazocelulární karcinom) vychází z basálních buněk epidermis a z terminálního folikulu, tvoří 75 – 80 % všech kožních karcinomů, 85 % z nich je lokalizováno v oblasti hlavy a krku. Klinicky rozlišujeme superficiální bazaliom, nodulární, jizvící se, sklerodermiformní, ulcus rodens, pigmentový, cystický a hyperkeratotický.

Metastazuje výjimečně, má lokálně destruktivní růst.

**Spinaliom** (spinocelulární karcinom) vychází z keratinocytů. Vzniká intraepiteliálně a postupně přechází v destruktivně rostoucí nádor s tendencí k metastazování. Časté je též perineurální šíření. Spinaliom tvoří 20 - 25 % všech kožních karcinomů. Je lokalizován nejčastěji na obličeji – na nose, boltcích, tvářích, hřbetu ruky, i na přechodu kůže a sliznice – na dolním rtu, na glans penis, vulvě a anu, kde prognóza je mnohem horší.

Metastazuje do regionálních uzlin a hematogenně hlavně do plic.

## 24.7. Terapie

Vysoké procento vyléčitelnosti (až 97 %) je dáno jednak málo agresivním charakterem růstu a jednak jejich povrchovou lokalizací, usnadňující včasnou diagnózu. Cílem léčby je dosáhnout plné lokální kontroly, dobrého kosmetického efektu při zachování plné kvality života.

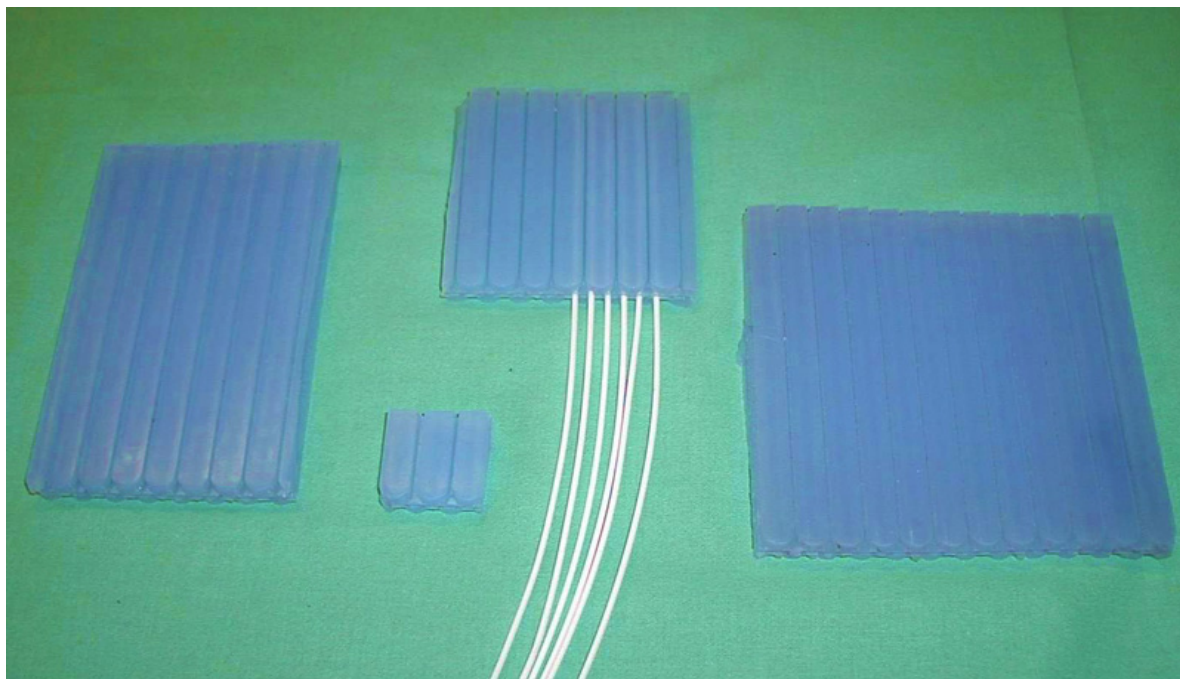
1. **Chirurgie** - lokální široká excize s bezpečnostním lemem
  - při postižení uzlin (dle UZ, CT, MR) jejich extirpace s histologickou verifikací
2. **Radioterapie** - teleterapie (rtg, elektrony, X, kobalt)
  - brachyterapie (povrchová, intersticiální)

Povrchová **brachyterapie** dává velmi dobré výsledky a používá se v případě plochých povrchových lézí spíše na rovném terénu. Provádí se pomocí tzv. **muláží** (obr.1, 2), kdy se speciální nosič s katétrů pro zdroj záření přiloží přímo na nádor. K ozáření používáme nejčastěji zdroj Ir<sup>192</sup> HDR.

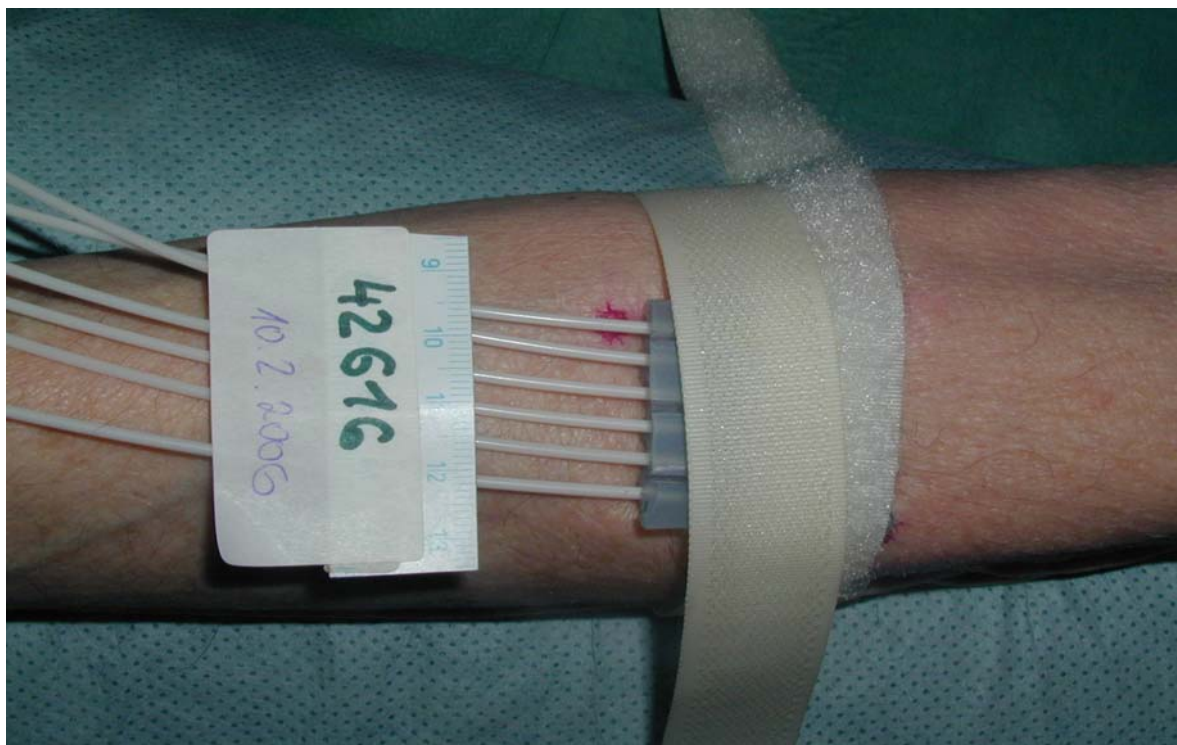
U nádorů, které jsou vyšší než 1 mm musíme volit jiný způsob radioterapie, buď zevní nebo brachyterapii intersticiální, kdy se přímo do nádoru zavedou jehly nebo plastické hadičky pro zdroj záření. Výkon je třeba provádět buď v celkové nebo lokální anestézii nebo analgosedaci. Denní dávka a frakcionační schéma závisí na velikosti nádoru, jeho lokalizaci, histologii, věku a celkovém stavu pacienta.

Obě metody, chirurgie i radioterapie poskytují identické léčebné výsledky.

**Obr. 1** - muláž



**Obr. 2** – aplikace muláže na paži



**Radioterapii** preferujeme při nedostatku volné kůže, u rozsáhlých infiltrujících fixovaných tumorů, při kontraindikaci anestézie, nebo jako pooperační ozáření při pozitivních okrajích extirpátu, pokud nelze provést reexcizi a při uzlinovém postižení.

**Chirurgickému zákroku** dáváme přednost u mladých lidí, při lokalizaci tumoru ve vlasaté části hlavy, při recidivě či persistenci tumoru po ozáření, při lokalizaci na očních víčkách a v případě, že pacient již byl ozářen a možnosti radioterapie jsou vyčerpány. Výhodou je i kratší časový interval této terapie.

Další léčebné modalities jsou užívány spíše v paliaci, po vyčerpání možnosti chirurgie a radioterapie - kryoterapie, laser, fotodynamická terapie, lokální chemoterapie - Fluorouracilová mast 1-5 %.

## 24.8. Poléčebné komplikace

Závisejí na provedené léčbě. V souvislosti s aktinoterapií vznikají **akutní** kožní reakce ve formě erytému, exantému, suché deskvamace, až vlhké deskvamace (epitelolýza), vzácněji ulcus. Mezi chronické poradiační změny patří teleangiektázie, fibróza, atrofie, alopecie a vzácně poradiační

ulcus. Po chirurgickém zákroku se objevují jizvy, často s keloidní přeměnou, s dehiscencemi, fibrózou kůže a podkoží.

## 24.9. Dispenzarizace

Je u všech maligních nádorů trvalá, s výjimkou malých solidních bazaliomů, odstraněných radikálně chirurgicky. Základem dispenzarizace je klinické vyšetření. V určitém intervalu krevní obraz a biochemie, případně nádorové markery (SCC), pokud byly na počátku zvýšeny. Mezi další vyšetření patří UZ lymfatických uzlin, rtg plic a UZ jater – zejména u sarkomů. Kontroly po 3 měsících se po dvou letech prodlužují, postupně až na 1 rok. Při obtížích pacienta je vyšetření zaměřeno na daný symptom.

## 24.10. Prognóza

Kožní nádory typu bazaliomů mají dobrou prognózu, protože prakticky nikdy nemetastazují. Ohrožují pacienta lokální progresí a destrukcí okolních tkání. Platí zde zásada, stejně jako u ostatních zhoubných nádorů, že prognóza pacienta se zhoršuje s pokročilostí onemocnění. Příkladem je tabulka 1 - lokální kontroly po radioterapii.

**Tab. 1** Lokální kontrola po radioterapii

Velikost nádoru	Bazaliom	Spinaliom
do 1 cm	97 %	91 %
1 – 5 cm	87 %	76 %
nad 5 cm	87 %	56 %

# 25. MALIGNÍ MELANOM

Pumprlová A.

## 25.1. Epidemiologie

V současné době se jedná o jeden z nádorů s nejrychlejším vzestupem incidence. Počet onemocnění se každých 10 let zdvojnásobuje. Geograficky je nejvyšší výskyt u bělošského obyvatelstva severského typu, které žije v zemích s intenzivním slunečním svitem (Austrálie, Nový Zéland, Jižní Amerika).

V roce 2006 se udává incidence 13,91 na 100 000 obyvatel. U mužů je výskyt o něco vyšší než u žen. Výskyt maligního melanomu se posunuje do mladších věkových skupin a není výjimkou ani jeho výskyt v prepubertálním věku.

## 25.2. Etiologie

Vznik maligní transformace melanocytů není znám. Může být spontánní, především u vzácných lokalizací. U většiny kožních melanomů a pravděpodobně i u okulárních forem se jedná o změny navozené UV zářením u disponovaných jedinců. Největší riziko je u obyvatel s fototypem kůže I, II.

Za nejnebezpečnější se pokládá nadměrná expozice UV záření, obdržená v krátkém časovém intervalu (pozor na nárazové opalování se solární dermatitidou).

V patogenezi jsou významné i genetické faktory. Zde se uplatňuje několik dědičně podmíněných syndromů, jako je FAMMM (familial atypical multiple mole and melanoma), syndrom dysplastických névů, xeroderma pigmentosum. Přibližně 5 – 10 % melanomů se vyskytuje v rodinách s genetickou zátěží pro toto onemocnění.

Dalšími predisponujícími faktory jsou velké kongenitální névy, imunosuprese vyvolaná léky nebo onemocnění HIV.

## 25.3. Symptomatologie

Většina pacientů přichází s tím, že pigmentový névus se začal zvětšovat, krvácet, měnit barvu, svědit nebo šupinatět.



Pro vyslovení klinického podezření jsou udávána ABCDE kritéria:

- A** symetrie - nepravidelný asymetrický tvar
- B** ordeline - nepravidelnost ohraničení, cípaté okraje s výběžky a zářezy
- C** olour - nepravidelné skvrnité zbarvení
- D** iameter - průměr ložiska nad 5 mm a trvalé zvětšování
- E** volvement - tendence k rozvoji melanomu

## 25.4. Diagnostika

Primární kožní melanom je ve většině případů diagnostikován klinicky, zrakem, nutná je ale dlouhodobá zkušenost a praxe. K diferenciální diagnostice lze využít i dermatoskopii klasickou nebo počítačovou.

Součástí klinického vyšetření musí být i palpáce uzlinových oblastí (inguiny, axily, nadklíčkové a krční uzliny), ev. ultrazvukové vyšetření. Nutné je histologické vyšetření, kdy je nezbytné kompletní odstranění léze (nikoliv biopsie).

Mezi stagingová vyšetření patří rtg plic, sono jater, dle symptomů event. možno doplnit vyšetření kostí (scintigrafie), mozku (CT, MR), krevní obraz a biochemii, thymidilátsyntetázu a protein S 100.

## 25.5. Diferenciální diagnostika

Nutno vyloučit benigní léze jako veruky, fibromy, hemangiomy, onychomykózy, ale i maligní kožní nádory (spinaliomy, bazaliomy).

## 25.6. Patologie

Maligní melanom je neuroektodermální nádor vycházející z melanocytů. Může vzniknout teoreticky v kterékoli tkáni. V naprosté většině případů se vyskytuje na kůži, ve tkáni oka a vzácněji na sliznicích. Nejčastější formou jsou kožní melanomy.

Klinicko -histologicky je lze rozdělit do několika typů:

- **Superficiálně** se šířící melanom (SSM) - představuje asi 58 %. Je to nejčastější forma s nejvyšším kauzálním podílem UV záření. Roste pomalu, vyskytuje se nejčastěji na trupu a končetinách.
- **Nodulární** maligní melanom (NMM) je zastoupen asi 21 %. Je od počátku vertikálně rostoucím nádorem, s vysokou pravděpodobností metastazování.
- **Lentigo maligna** (LMM) představuje cca 9 %. Je to pomalu rostoucí forma, často se vyskytuje na obličeji a objevuje se zejména ve vyšším věku.
- **Akrolentiginózní** maligní melanom (ALM) je zvláštní forma melanomu, která se objevuje na distálních člancích prstu, obvykle subunguálně. Působí značné diagnostické omyly, může být považován za subunguální hematoma nebo onychomykózu. Vyskytuje se i na dlaních a ploskách dolních končetin.
- **Slizniční** melanomy - tvoří méně než 1 %. Na vzniku se UV záření nepodílí, výskyt je u všech ras stejný. Objevují se ve vagíně, perianálně, v dutině ústní, v paranasálních sinech. Jsou diagnostikovány pozdě, což zhoršuje jejich prognózu.
- **Oční** melanomy jsou u dospělých nejčastějším nitroočním nádorem. Mohou vycházet z různých nitroočních struktur, z cévnatky, řasnatého tělesa nebo duhovky.

**Ke stagingu se používá TNM klasifikace.**

Při posuzování velikosti nádoru patologem se ale stále nejčastěji používají kritéria: **hloubka invaze** podle histologických vrstev kůže (Clarc I-V) a **vertikální tloušťka nádoru** v mm (Breslow).

Rizikovým prognostickým faktorem je přítomnost ulcerace, angioinvaze, lymfangioinvaze a vysoká mitotická aktivita.

## 25.7. Terapie

**Chirurgická** léčba, včasná totální excize s dostatečným lemem zdravé tkáně je jedinou kurativní léčebnou metodou.

V současné době platí doporučení - excize s lemem 1 cm zdravé tkáně u T1 a T2 a 2-3 cm u T3 a T4. Hloubka excize by měla být minimálně rovna výšce melanomu, maximálně po svalovou fascii.

Pokud nádor nebyl excidován in toto, nebyl dodržen dostatečný bezpečnostní lem, či chirurgický řez procházel nádorem, doporučuje se reexcize, která by měla proběhnout do 4 týdnů od primárního zákroku.



Při metastatickém postižení regionálních uzlin je indikována bloková disekce.

Pro zjišťování klinicky nedetekovatelných metastáz se používá metoda sentinelové uzliny. Využívá předpokladu, že při lymfatickém metastazování cestuje metastáza lymfou z místa primárního nádoru do spádové, strážní uzliny příslušné regionální oblasti, kde je s vysokou pravděpodobností zachycena. Je-li tato uzlina postižena, je indikována exenterace příslušné spádové oblasti.

Není-li postižena, tumor dosud nemetastazoval a exenterace se neprovádí.

### **Adjuvantní léčba**

Uplatňuje se pouze **imunoterapie** interferonem alfa, který se podává u klinického stadia IIB – IIIC dle AJCC klasifikace 2004. Dávkování v indukci 9/10/ MIU s.c. 5x týdně po dobu 4 týdnů, následně 9/10/ MIU 3x týdně po dobu 48 týdnů nebo 6/5/MIU s.c. 3x týdně po dobu 48 týdnů s možným pokračováním léčby dalších 52 týdnů.

### **Paliativní léčba**

Je indikována u generalizovaného, či recidivujícího onemocnění.

### **Chemoimunoterapie**

INF alfa, IL-2, cisplatina, VBL, DTIC

### **Chemoterapie**

vysokodávkovaný DTIC, kombinace cisplatina, BCNU, CCNU, VCR, BLM, Temodal, Fotemustin (překračují hematoencefalickou bariéru)

### **Radioterapie**

u uzlinového postižení (používáme hypofrakcionaci 2x týdně)

u metastáz (do kostí, mozku aj.) analgetické a paliativní ozáření

## **25.8. Poléčebné komplikace**

Poléčebné komplikace závisejí na typu provedené léčby.

**Po chirurgickém zákroku** jizvy s keloidy, dehiscence, **po radioterapii** akutní kožní reakce: erytém, exantém, edém, epitelolýza, chronické: fibróza, teleangiektasie, lymfedém. Imunoterapie bývá

provázena teplotou, chřipkovými příznaky a slizniční toxicitou. **Po chemoterapii** se nejčastěji objevuje hematologická toxicita, nauzea a zvracení a další příznaky dle použitého příslušného preparátu.

## 25.9. Dispenzarizace

Je trvalá a zahrnuje klinické fyzikální vyšetření jizvy, regionálních lymfatických uzlin, rtg plic, sonografii jater. Další vyšetření jsou indikována dle symptomatologie pacienta. Kontroly jsou pravidelné jedenkrát za 3 měsíce, po 2 letech se doporučují 2x za ročně.

## 25.10. Prognóza

Závisí na časnosti záchytu a velikosti nádoru. Při odstranění nádoru ve fázi radiálního šíření je metastazování prakticky vyloučeno a tito pacienti jsou vyléčeni prostou excizí. Osvětou a prevencí lze v těchto fázích zachytit naprostou většinu případů a většina úmrtí na kožní melanom je zcela zbytečná.

Pro izolovaný primární maligní melanom existuje celá řada prognostických faktorů: věk, přidružené interní choroby, úroveň invaze tumoru do kůže dle Clarca, vertikální tloušťka nádoru (histopatologické měření maximální tloušťky nádoru dle Breslowa udávané v mm), přítomnost ulcerace, angioinvaze, lymfangioinvaze a mitotická aktivita.

Prevence souvisí s osvětou (informace o škodlivém vlivu UV záření, nutno používat krémy s vysokými ochrannými faktory, hlavně u fototypu I a II. Význam má i tzv. terciární prevence, tj. trvalá dispenzarizace pacientů, kteří již byli pro melanom léčeni, s cílem zabránit či včas podchytit progresi onemocnění.

## 26. SEZNAM DOPORUČENÉ LITERATURY

1. Šlampa, P. – Petera, J.: Radiační onkologie. Praha, Galén 2007
2. Adam, Z.; Vorlíček, J.; Vaníček, J.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada Publishing, a.s., 2004
3. Adam, Z.; Krejčí, M.; Vorlíček, J.: Speciální onkologie. Praha, Galén 2010

### České onkologické stránky

Masarykův onkologický ústav; <http://www.mou.cz>

Národní onkologický registr; <http://www.uzis.cz/cz/nor/noridix.htm>

Česká onkologická společnost; <http://www.linkos.cz>

Epidemiologie nádorů ČR; <http://www.svod.cz>

Epidemiologie nádorů SR; <http://www.nor-sk.org>

Prezentace českých komplexních onkologických center; <http://www.onconet.cz>

### Zahraniční onkologické stránky

National Comprehensive Cancer Network; <http://www.nccn.org>

Cancer Information Network; <http://www.cancernetwork.com>

Oncolink; <http://www.oncolink.upenn.edu>

National Cancer Institute; <http://www.cancer.gov>

National Cancer Institute – CancerNet; <http://cancernet.nci.nih.gov/>

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC);

<http://www.eortc.be>

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); <http://ecog.dfci.harvard.edu>

European Society for Medical Oncology (ESMO) <http://www.esmo.org>

Cancerworld – Cancereurope; <http://www.cancerworld.org>