**ONKOLOGIE 2013/2014**

**OBECNÁ ONKOLOGIE**

**1. PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCE, SCREENING V ONKOLOGII (DEFINICE, TEORETICKÉ PŘEDPOKLADY ÚSPĚŠNOSTI SCREENINGU, SOUČASNÉ PRAKTICKÉ VYUŽITÍ)**

**Primární a sekundární prevence**

* **primární prevence** = omezení vzniku nádorových chorob - prevence kancerogeneze
	+ vytvoření životních podmínek, které redukují četnost nádorů - vliv na incidenci
	+ eliminace rizikových faktorů na úrovni celé společnosti
	+ **genetická oblast** - hereditární přenos nebo zděděná náchylnost ke vzniku nádoru (změna imunitních mechanismů) = familiární riziko
		- hereditární neovlivním - max preventivní chirurgické výkony, in vitro fertilizace
	+ **životní prostředí** - pracovní prostředí, životní prostředí, stravovací návyky; ochranné pracovní prostředky, doporučený pracovní režim, preventivní a depistážní prohlídky
	+ **životní styl** - nekouřit, nepít alkohol, více pohybu
		- kouření - ca plic, pankreatu, močového měchýře + ORL oblast, děložní čípek, prs a další; riziko zvyšuje už jedna cigareta, důležitý je i celkový počet
		- výživa - množství bílkovin a tuků, málo vlákniny a vitaminů, některých stopových prvků, solení, přeslazování, nedostatečný pitný režim; smažení, grilování, nevhodné konzervování; nepravidelné stravování, jídlo v chvatu, hlavní příjem večer, nadměrný příjem stravy
		- pohyb - nedostatečný aktivní pohyb
		- denní režim, střídání manuální a duševní práce, stres, nedostatek spánku, zahájení aktivního sexuálního života, promiskuita, alkohol, drogy
	+ posouzení rizika pro kancerogenezi je složité - pouze statistický odhad
* **sekundární prevence** - sledování prekanceróz, odhalení nádoru v časných stadiích, která mají velkou šanci na vyléčení
	+ snaha ovlivnit mortalitu
	+ podíl zdravotníků i běžného pacienta
	+ *lepší informovanost veřejnosti* - o nádorech, průběhu, léčbě, možnostech
	+ sledování varovných příznaků, samovyšetření prsu u žen a varlat u mužů - návštěva lékaře při každém nálezu mimo normu
	+ realizovatelná screeningem
	+ následné vyšetření lékařem, diagnostika, včasné zahájení léčby

**Screening v onkologii**

* celoplošné vyšetřování zdravé populace pro zachycení prekanceróz a počátečních stadií maligních onemocnění
* **zásady:**
	+ onemocnění je ve sledované populaci relativně časté
	+ dobře definovaná přednádorové stavy nebo neinvazivní nádorová stadia
	+ existují vysoce specifické a senzitivní metody ke stanovení neinvazivních stadií a prekanceróz; metodika jednoduchá a levná
	+ změny mohou být účinně léčeny bez zhoršení kvality života
	+ je prokázáno, že léčba prekanceróz a neinvazivních stadií snižuje incidenci invazivních forem daného nádoru
* v současnosti se realizuje u 3 nádorů:
	+ karcinom děložního čípku - vyšetření zrcadly, kolposkopie, stěr z čípku s cytologickým vyšetřením
	+ mamografický screening
	+ KRKA - test okultního krvácení do stolice od 50 let věku
	+ kontroverzní je zjišťování PSA u ca prostaty

**2. NÁDOROVÁ EPIDEMIOLOGIE (POPISNÁ, ANALYTICKÁ, REGIONÁLNÍ AJ., RODÍLY V INCIDENCI A MORTALITĚ, EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE, RIZIKOVÉ FAKTORY, FAMILIÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY)**

* samostatný vědní obor sbírající a analyzující údaje týkající se výskytu a úmrtnosti na nádorová onemocnění
* druhá nejčastější příčina úmrtí v ČR
* onemocní každý čtvrtý, zemře každý pátý
* **popisná (deskriptivní) epidemiologie** - změny incidence a mortality v čase, stanovení epidemiologických ukazatelů (prevalence)
* **analytická epidemiologie** - souvislosti mezi výskytem nádorů a faktory zevního prostředí; preventivní opatření stran eliminace škodlivých vlivů, souvislosti s úmrtností
* **Národní onkologický registr** - povinná onkologická hlášení
	+ povinnost hlásit každý diagnostikovaný nádor
	+ kontrolní hlášení o průběhu dispenzarizace, datum a příčina úmrtí
* **základní epidemiologické údaje:**
	+ *incidence* - nově vzniklá onemocnění v populaci za časové období (rok) - počet nových onemocnění na 100 000 obyvatel; podle pohlaví, podle věku, na území, na celou populaci
	+ *mortalita* = úmrtnost - počet zemřelých na nádorová onemocnění na 100 000 obyvatel
	+ *letalita* = smrtnost - počet zemřelých k celkovému počtu nemocných
	+ *prevalence* - odhadovaný počet nemocných v populaci v daném okamžiku vztažený na 100 000 obyvatel
* **standardizace** - přepočet epidemiologických ukazatelů na teoretický počet, který by příslušel dané oblasti, kdyby mělo obyvatelstvo stejný počet a věkové složení jako zvolený standard
	+ Evropský populační standart
	+ světový standart vydávaný WHO
* údaje pravidelně vydává SÚKL
* v ČR je incidence nádorů vysoká, stále roste; mortalita se stabilizuje (úspěšná terapie, screenning - najde časná stadia)
	+ incidence: cca 750:100 000 muži, 650:100 000 ženy
	+ mortalita: 300:100 000 muži, 220:100 000 ženy
	+ hodně ca kolorekta, ledvin
* **výskyt nádorů:**
	+ nejčastější kožní nádory kromě melanomu - u obou pohlaví
	+ nejčastější zhoubné nádory u mužů: 1) ca prostaty, 2) ca tlustého střeva a konečníku, 3) bronchogenní ca
	+ zhoubné nádory u žen: 1) ca prsu, 2) kolorektální ca, 3) nádory dělohy, 4) bronchogenní ca
	+ mortalita - nejvíce karcinom slinivky, karcinom žaludku, u žen karcinom ovaria
* základem onkologických studií sběr dat - povinné hlášení od roku 1951; databáze populační, nemocniční, účelová (podle vybraného spektra)
* **rizikové faktory** = jevy, které jsou v asociaci s danou nemocí; asociace je trvalá, silná, specifická a časově následná (kauzální RF); jeho ovlivněním dosáhnu ovlivnění incidence choroby
	+ viz. kancerogeneze

**Familiární nádorové syndromy**

* kumulovaný výskyt nádorových onemocnění v rodině
* dědičná mutace zodpovědného genu - nejčastěji z kategorie TSG
* zodpovědné TSG - předává se jedna mutovaná alela, ke ztrátě druhé dochází v průběhu života
* familiární výskyt a dispozice u cca 10% maligních nádorů
* typické charakteristiky:
	+ výskyt v mladším věku, s generacemi se zkracuje
	+ AD dědičnost (nebo se tak aspoň chová)
	+ multifokální nebo bilaterální výskyt
	+ častější duplicity
* důležitý diagnostický krok - RA
* genetické vyšetření nemocné osoby, až při pozitivitě testování příbuzných
* důsledek - volba jiné terapie, dispenzarizace (nestandartní vyšetřovací postupy)
* **Knudsnonova teorie druhého zásahu** - první = přenos mutované alely od rodiče, druhý - ztráta funkční alely v somatické buňce
* **retinoblastom** - mutace *Rb*
	+ oboustranný retinoblastom, častěji kostní sarkomy, nádory prsu a plic
* **FAP** - mutace *APC* - polypóza colon
	+ 100% pravděpodobnost vzniku KRKA
	+ současně hypertrofie pigmentovaného epitelu sítnice - diagnostická pomůcka
* **Gardnerův a Turcotův syndrom** - polypózy colon, KRKA, častěji medulární ca thyroidey
* **FAMMM** - familial atypical multiple mole melanoma - rodinný výskyt dysplastických névů a melanomu
* **Li-Fraumeni** - mutace p53; rodinný výskyt ca prsu; sarkomy měkkých tkání (pod 45 let)
* **HNPCC** - mismatch repair, rodinný výskyt non-polypózních KRKA, dále častěji žaludek, prs, endometrium, endokrinní nádory
	+ dg: vyšetření mikrosatelitové instability
	+ Amsterdamská kritéria: 3 členové rodiny (u KRKA vyloučit FAP), 2 generace po sobě, aspoň 1 postižený mladší 50 let
	+ význam: lepší prognóza, preventivní hysterektomie a adnexektomie, koloskopie, případně subtotální kolektomie
* **MEN 2A a 2B** - mutace onkogenu *ret*
* **BRCA1, BRCA2** - opravy dvouřetězcových zlomů; 70% BRCA1, 20% BRCA2, 10% spolupracující geny
	+ familiární ca prsu a vaječníků - před 35 lety, triple negativní ca prsu
	+ ztráta kontroly mléčné žlázy
	+ cca 85% pravděpodobnost ca u BRCA1
	+ BRCA 1 - vznik o 10 let dříve, často oboustranně, horší prognóza, menší odpověď na terapii; BRCA2 se chová podobně jako sporadický karcinom
	+ u BRCA2 - ca vaječníků, ca prsu u mužů, maligní melanom, ca prostaty, KRKA
	+ význam testování: dispenzarizace, chemoprevence (tamoxifen), preventivní mastektomie, bilaterální ovarektomie

**3. BIOLOGIE NÁDOROVÉHO RŮSTU (PROCES KANCEROGENEZE, KANCEROGENEZE RADIAČNÍ, CHEMICKÁ VIROVÁ; GENERAČNÍ CYKLUS BUŇKY A JEHO PORUCHY U ZHOUBNÉHO BUJENÍ), METASTAZOVÁNÍ - METASTATICKÁ KASKÁDA, MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ PROCESU**

* **nádorové onemocnění** = stav charakterizovaný nekoordinovaným růstem abnormálních buněk s postupným šířením do okolních tkání, průnikem do mízního a krevního systému a postižením vzdálených orgánů
* základ: buněčná proliferace mimo pravidla platící pro zdravé tkáně - autonomní růst, na úkor potřeb organismu
* dělení:
	+ podle biologické povahy - benigní (nezhoubné), maligní (zhoubné)
	+ podle původu - epitel (karcinomy), pojivo (sarkomy), krvetvorná a lymfatická tkáň (lymfomy), zárodečné buňky (germinální nádory), nervová tkáň
* odlišný fenotyp nádorových buněk - genetické abnormality
* nejčastěji podstatou změn mutace protoonkogenů nebo tumor supresorových genů, případně genů pro opravy DNA - většinou důsledek zevních faktorů; někdy přenášeny mezi generacemi v germinálních buňkách, případně spontánní chyby při replikaci DNA
* vznik nádoru je vícestupňový proces, multietiologický - mutace cca 5-6 zásadních genů
* populace nádorových buněk má tendenci se rychle zvětšovat
* **generační čas** = délka trvání buněčného cyklu; u nádorů prodloužený (30-150 hodin)
* **buněčný cyklus** = soubor dějů končící rozděleními mateřské buňky na dvě buňky dceřiné
	+ G1, S, G2, M fáze případně klidová G0 fáze
	+ regulace dána změnou aktivity cyklinů a cyklin dependentních kináz - fosforylace a defosforylace
	+ **růstová frakce** - poměr proliferujících buněk ke všem buňkám; 100% - všechny se dělí
	+ všechny buňky se dělí jenom na počátku růstu nádoru; přímo úměrně velikosti nádoru se zpomaluje (nedostatek nutričních faktorů, málo kyslíku - přechod buněk do G0 fáze) + ztráta buněk - nekróza, exfoliace, metastazování, apoptóza
* **růst nádoru:** (číslo - zdvojení)
	+ fáze rychlého růstu - cca do 20 dělení - exponenciální růst
	+ od 20 zdvojení (106 buněk, cca 1 mg nádor) - vznik prvních metastáz, neovaskularizace
	+ od 27 zdvojení (108 buněk) hranice RTG diagnostiky
	+ od 30 zdvojení (109 buněk, 1 g) - hranice klinické diagnostiky
	+ od 30 dělení fáze pomalého růstu - plató; cca u 40 dělení letální hranice
* klinicky zjistitelné nádory mimo období exponenciálního růstu, značná masa buněk
* populace nádorových buněk heterogenní - buňky s vlastnostmi kmenových (sebeobnova a diferenciace) - základem patologického klonu, u pokročilých nádorů většinou v G0 fázi, plus buňky terminálně determinované
	+ přítomnost kmenových buněk je základní podmínkou pro růst nádorů
	+ nejčastějším základem nádoru je mutovaná buňka kmenová - nejcitlivější
* stroma nádoru - nádorové buňky, endotelové buňky, fibroblasty
* mutace v průběhu života nádoru - nové klony - rychlejší proliferace, nižší senzitivita k chemoterapii, rychleji metastazují
* čím větší populace nádorových buněk, tím větší genetická nestabilita
* **vlastnosti nádorové buňky:**
	+ autonomní chování - neregulované množení
	+ ztráta diferenciace, chaotický vývoj, buňky nikdy nedospějí do zralého stavu
	+ zvýšená invazivita
	+ ztráta kontroly při kontaktu s okolními buňkami - chybí kontaktní inhibice
	+ schopnost zakládat vzdálená ložiska = metastazování

**Kancerogeneze**

* proces vzniku nádoru - etapy
	+ **iniciace** - první genetická změna, přenáší se na potomstvo zasažené buňky, opravitelné
	+ **promoce** - další série změn iniciací pozměněných buněk, vedoucí ke vzniku nekontrolovaně se množícího klonu; nezvratné
	+ **progrese** - zhoubně neregulovatelné chování buněk, plné rozvinutí procesu
	+ iniciace - genotoxické látky, ireverzibilní poškození DNA; promotory nejsou genotoxické (peroxidy, katecholaminy, chronické dráždění) - podpora expanze buněk
* **kancerogenní faktory** = faktory zevního prostředí podílející se na vzniku nádorů
	+ kancerogeny jsou mutagenní iniciátory a kokarcinogeny = promotory
	+ vliv lze regulovat změnou životního stylu a prostředí
	+ **fyzikální kancerogeny** - ionizující záření (alfa, beta, fotony), neionizující záření (UV)
		- poškození DNA - přímé - vznik chromozomálních zlomů, nepřímé přes hydroxylové a vodíkové radikály - mutace, zlomy DNA
		- melanomy, kožní nádory - UV
		- ionizující záření - leukémie, ca prsu, žaludku, štítné žlázy
	+ **chemické kancerogeny**
		- ca šourku u kominíků, aromatické aminy - ca močového měchýře, azbest - mezoteliom, PAU (benzpyren, benzantracen - cigaretový kouř), nitrosaminy v uzeninách a smaženém, arzen, nikl, chrom
		- u člověka neověřeny, pouze výsledky epidemiologických studií
	+ **biologické**
		- aflatoxin (*Aspergillus flavus*) - ca jater
		- **viry** - nádory se nechovají jako infekční onemocnění; HTLV- - T leukemie, HBV - hepatocelulární ca, EBV - Burkittův lymfom, nasofaryngeální karcinom, HPV - ca čípku děložního
		- HIV - nepřímý účinek - stimulace faktorů pro růst cév - Kaposi

**Metastazování a metastatická kaskáda**

* **metastazování** = šíření nádoru do míst vzdálených prvotnímu ložisku
* porušení rovnováhy mezi aktivačními a inhibičními faktory, spouštěcí moment: mutace *ras*
* jednodušší formy: prorůstání do serózních dutin (ca vaječníku), porogenní metastázy - šíření dutými orgány, implantační metastázy - uchycení a proliferace nádorových buněk na povrchu jiných orgánů
* karcinomy častěji lymfatickou cestou, sarkomy hematogenně
* vícestupňový proces, probíhá v etapách - **metastatická kaskáda**
	+ ***invaze nádoru do okolí*** - průnik nádorové buňky přes bazální membránu a intersticiální stroma
		- uplatnění receptorů pro laminin a integriny (v BM) - přilnutí k BM
		- E-cadherin - ztráta soudržnosti buněk
		- metaloproteázy (kolagenáza), serinproteázy, cystinproteázy (katepsiny - zvýšeny např. u ca prsu) - narušení BM, degradace stromatu
		- následný průnik do krevních nebo lymfatických kapilár
		- faktory podporující buněčnou migraci - autotaxin
	+ ***transport nádorových buněk*** - lymfatickou nebo krevní cestou
		- možnost zastavení buněk v uzlině - infiltrace, případně zánětlivá reakce, zvětšení uzliny
		- v cirkulaci přežije pouze 0,1% nádorových buněk - nespecifická destrukce (MMF, neutrofily), imunologicky (T, NK), mechanické vlivy (turbulentní krevní proudění), kyslíkový efekt v arteriální krvi a plicních kapilárách, cytotoxický vliv NO
	+ ***nidace nádorových buněk a jejich zpětný průnik do tkáně*** - kapiláry parenchymatózních orgánů - zachycení agregátů na stěně cévy
		- stejný proces jako při vycestování
		- podpora růstu nádorových buněk - PDGF uvolněný z destiček
		- ochrana metastatických buněk fibrinovým obalem
	+ ***růst metastázy v novém mikroprostředí*** - diferenciace, setrvání v klidovém stavu, další metastazování
		- nádor roste jenom v příznivém prostředí - odpovídá druhu a povaze nádoru
		- autokrinní působky, angiogeneze

**4. MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE V ONKOLOGII (ONKOGENY, ONKOSUPRESORICKÉ GENY, ONKOPROTEINY, MOŽNOSTI GENOVÉ TERAPIE)**

* ve vzniku nádorů se uplatňují geny kódující proteiny, které se uplatňují v regulačních pochodech udržující tkáňovou homeostázu - vznik, zánik, diferenciace a maturace buněk
* **onkogeny** = každý gen, který přispívá ke vzniku nádorové transformace
* tři základní skupiny genů - protoonkogeny, tumor supresorové geny (= antionkogeny), geny regulující apoptózu
* na růstu masy nádorových buněk se podílí proliferace a inhibice apoptózy
* **nádorová transformace** = nevratná ztráta kontroly nad procesem buněčného dělení na podkladě poškození klíčových genů při selhání DNA reparačních mechanismů

**Protoonkogeny**

* **protoonkogeny** = strukturní geny eukaryotických buněk, které regulují dělení buněk a jejich diferenciaci
* onkogen - varianta vyvolávající neoplastickou transformaci; produkt - onkoprotein
* mutace vede ke vzniku trvalého promitotického signálu
* pro vznik aktivního onkogenu a nádorové transformaci stačí mutace jedné ze dvou alel - **dominantní** genotypový projev
* účastnící regulace fyziologické proliferace - dělení genů podle místa zásahu
	+ růstový faktor nesoucí signál pro dělení - vazba na membránový receptor
	+ aktivace receptoru - aktivace proteinů na vnitřní straně plazmatické membrány - přenos signálu
	+ kaskáda druhých poslů - přenos informace do jádra
	+ indukce a aktivace jaderních regulačních proteinů = transkripční faktory - řízení DNA transkripce, syntéza proteinů pro zahájení a řízení buněčného cyklu
	+ buněčný cyklus - končí rozdělením buňky
* **růstové faktory** - mutace přímo genu pro růstový faktor vzácná; častěji mutace jiného protoonkogenu (*ras*), který způsobí overexpresi růstového faktoru
* **receptory pro růstové faktory** - transmembránové molekuly; extracelulární doména pro vazbu růstového faktoru, intracelulární doména s tyrosinkinázovou aktivitou
	+ pro EGF, PDGF, IGF, NGF, CSF a další
	+ vazba RF - dimerizace receptoru - autofosforylace, aktivace - začátek transdukčních kaskád
	+ normální buňka: rychlá internalizace a degradace receptoru, případně jiná inaktivace - omezení prorůstové stimulace
	+ nádorová buňka - zvýšení exprese receptoru/porucha internalizace - prodloužený stimulační účinek; případně samostatně činný receptor i bez vazby RF (ret)
	+ př: EGFR - **c-erbB-2 (HER-2/neu)** - karcinom prsu; **ret** - receptor pro neurotropní faktor, zodpovědný za syndromy MEN-2A a MEN 2B
* **signální transducery** - G-proteiny, nereceptorové tyrosinkinázy, adaptorové proteiny
	+ fyziologicky: přenos signálu od receptoru do jádra
	+ př. **ras** - G-proteiny (p21ras) - nejčastější protoonkogenová mutace, u 10-20% nádorů
		- mutovaný G-protein neumí štěpit GTP na GDP - po aktivaci má trvalou signální aktivitu
		- součást kaskády ras-raf-MAPK - metabolismus buňky, proliferace, diferenciace
* **transkripční faktory** - jaderné proteiny regulující genovou expresi
	+ př. c-myc, c-fos, c-jun
	+ c-myc - gen typický pro nezralé a rychle se dělící tkáně organismu
	+ samostatná mutace není schopná vyvolat nádorovou transformaci - vede ke vzniku imortalizovaných buněk s jinak normálním fenotypem
* **mechanismus aktivace:**
	+ regulace exprese nebo změna struktury protoonkogenu
	+ bodové mutace - missense se změnou konformace aktivního centra (hlavně G-proteiny), případně konec transkripce
	+ amplifikace - zmnožení protoonkogenu- většinou důsledek chromozomální aberace (zlomy)
		- double minute (fragmenty extrachromozomální DNA) - u anaplastických a agresivních nádorů
		- HSR - homogenně se barvící fragmenty chromozomů - připojené části
		- nepodléhají regulaci, dlouhodobě aktivní
		- nejčastěji N-myc, HER-2/neu - amplifikace genu spojena se zhoršením prognózy
	+ přestavba chromozomů - translokace (na jiný chromozom), inverze (do jiné oblasti na stejném chromozomu) - gen se dostane do místa se silným promotorem (Ig řetězce), vznik fúzních genů - vznik genu se silným transformačním potenciálem
		- př. Ph - t(9;22) - chronická myeloidní leukémie

**Tumor supresorové geny**

* **tumor supresorové geny** - negativní regulátory buněčného dělení - regulace buněčného cyklu, exprese inhibuje nádorovou transformaci; řízení diferenciace, apoptózy, odpovědi na stresové podněty (hypoxie, poškození DNA)
* **recesivní** - pro transformaci nutné vyřazení obou alel
* uplatnění u familiárních nádorů
* **zástupci:**
	+ ***proteiny regulující buněčný cyklus a transkripční faktory***
		- kontrola průchodu buněčným cyklem, ovlivnění TF, inhibice proliferace (p53)
		- *Rb* gen - retinoblastom, cca 40% familiárního původu; jaderný protein, váže E2F - nedovolí přechod do S fáze cyklu (odstranění - komplex cyklin-CDK - začátek S)
			* somatické mutace u malobuněčného ca plic, glioblastomu, ca prsu
		- *p53* - na 17. chromozomu; mutován u více než 50% maligních nádorů
			* TF, fce: zástava buněčného cyklu, oprava DNA, regulace apoptózy - aktivace při poškození buňky (vliv na expresi *bax* - apotóza, inhibitorů C-CDK - zástava BC) - dohled nad integritou DNA
			* mutace - Li-Fraumeni syndrom - sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, leukémie, ca dřeně nadledvin, ca prsu premenopauzálně
	+ ***proteiny regulující přenos signálu v buňce*** - fce: inhibice promitotické signalizace
		- mutace vedou ke vzniku prekanceróz
		- *NF-1* - regulace ras; neurofibromatóza1
		- *APC* - FAP, regulace β-kateninu; familiární polypóza colon
		- *DPC4* - gen často mutovaný u ca pankreatu, i colon a žlučník
	+ ***další TS*** - přesná funkce často není známá; asociovány s dědičnými syndromy

**Geny regulující apoptózu**

* dominantní i recesivní
* apoptóza - organizovaná sebedestrukce buňky, aktivací kaspáz - na základě signálu TNF, CD95 nebo po uvolnění cytochromu c z mitochondrií
* regulace apoptózy - **rodina genů bcl-2** a zprostředkovaně i p53; inhibitory i aktivátory apoptózy
* ***bcl-2*** - onkoprotein mutovaný u folikulárních lymfomů, translokace do oblasti pro Ig řetězce - prevence apoptózy

**Geny DNA repairu**

* oprava změn v DNA
* defekt - zvýšená četnost mutací - vznik heterogenní nádorové populace
* **HNPCC (Lynchův syndrom)** - geny mismatch repairu (MSH2, MLH1, PMS2, PMS1)
* **mutace NER** = nucleotid-excision repair - xeroderma pigmentosum - přecitlivělost na UV
* porucha opravy dvouřetězcových zlomů DNA - ***BRCA1, BRCA2*** - vysoká senzitivita na ionizující záření a chemické látky
* stejný efekt jako mutace TSG

**Možnosti genové terapie**

* vnesení genetické informace do nádorové buňky - nahá DNA nebo pomoci vektorů
	+ **virové vektory** - retroviry, adenoviry; zbaveny možnosti replikace, genom se integruje do DNA buňky
	+ **nevirové vektory** - polymery, lipidové částice
* nádorová populace heterogenní, navíc nelze zajistit přenos informace do všech buněk nádoru
* **cíle:** ovlivnění genů, které mají podíl na nádorové transformaci buňky - potlačení funkce onkogenů, obnovení funkce TSG - přenos funkčního genu, zavedení antisense nukleotidů
	+ **protisměrné oligodeoxynukleotidy** - krátký úsek DNA/RNA komplementární k určitému genu - inhibice transkripce nebo translace
	+ **ribozymy** - metabolicky aktivní úseky RNA (štěpí RNA) - př. ribozym štěpící bcr-abl mRNA
	+ **genetická imunomodulace** - in vitro se do nádorových buněk zavede MHC; po navrácení do organismu se rozvine žádoucí imunologická reakce (melanom, adenoca ledviny); případně transfer genů pro cytokiny nebo kostimulační molekuly - zvýšení koncentrace cytokinů v místě nádoru
	+ **sebevražedné geny** - aktivace netoxických substancí v buňce na toxické - likvidace buňky
		- thymidinkináza herpes simplex viru - aktivace acicloviru
		- bystander effect - cytotoxický metabolit proniká i do okolních buněk
	+ **terapie cílená na normální buňky** - cílem zvýšit odolnost zdravých buněk k chemoterapii (hlavně hemopoetických kmenových buněk)
		- mdr-1, inaktivace cytostatik

**5. ANAMNÉZA A FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ V ONKOLOGII (SPECIFIKA, NÁDOROVÁ SYMPTOMATOLOGIE, FAMILIÁRNÍ A DĚDIČNÝ KARCINOM)**

**Změna stavu a podezření na nádorovou nemoc**

* lokálně - neobvyklá rezistence, změna konzistence, konfigurace, změna zabarvení, bolest
* poruchy orgánových funkcí
* změny kožních névů - svědění, krvácení, změny barvy a velikosti
* celkové změny - ztráta hmotnosti (10% za posledního půl roku), nechutenství, slabost, únava, zvýšené pocení (hlavně v noci), horečky neznámé etiologie
* další varovné příznaky - trvalý chrapot nebo kašel, dyspnoe, polykací potíže, příměs krve ve sputu, v moči, ve stolici, střídání zácpy a průjmů, zvětšení uzlin
* u žen menstruace, krvácení mezi cykly, metroragie, výtok (nádory děložního hrdla)
* většina změn nemá původ v nádoru, je ho ale nutné vyloučit

**Anamnéza**

* RA - nádorové onemocnění v rodině, genetické nebo familiárně se vyskytující nádory (KRKA, prs)
	+ příbuzní prvního stupně (rodiče, děti, sourozenci) + výskyt nádorových onemocnění v širší rodině
	+ familiární výskyt = nakupení nádorů v rodině, není jasná dědičnost
	+ dědičné nádory = přenos genové mutace
* OA: operace, prodělaná onemocnění, komorbidity
* AA - důležitá i pro plánování terapie
* SA a PA - socioekonomické zařazení, kancerogeny v pracovním prostředí
* abusus - **kouření** - intenzita, délka; bronchogenní karcinom, ca pankreatu, ca močového měchýře; káva, alkohol, drogy, léky
* GA - nástup menstruace, pravidelnost, gynekologické obtíže, HAK, porody a potraty, menopauza, HST, gynekologické operace
* NO - průběh, délka, charakter obtíží
* **paraneoplastické syndromy**
	+ horečky, anorexie, hubnutí - cytokiny
	+ endokrinní syndromy - Cushingův syndrom (nadprodukce ACTH), syndrom nepřiměřené sekrece ADH, hyperkalcémie, hypoglykémie; u malobuněčného ca plic, ca pankreatu, prsu, ovaria
	+ neurologické syndromy - progresivní multifokální encefalopatie, syndrom CAR (paraneoplastická retinální degenerace), periferní neuropatie, Eatonův-Lambertův syndrom - poškození buněk na základě zkřížené patologické reakce
	+ muskuloskeletální syndromy - hypertrofická osteoartropatie, Jacoudova artropatie, paraneoplastická polyartritida, syndrom dermatomyozitidy/polymyositidy, myasthenia gravis (thymom)
	+ hematologické změny - anémie, erytrocytóza, leukocytóza, trombocytóza, Trousseaův syndrom (migrující flebitidy)
	+ kožní změny - pigmentace, acanthosis nigricans, herpes zoster, pruritus (maligní lymfomy)

**Fyzikální vyšetření**

* **aspekce** - povrchově rostoucí nebo kožní nádory, pigmentové névy, sliznice
	+ vzhled nádoru, vztah k okolí
	+ celkový vzhled pacienta
* **pohmat** - nádory v dutině břišní, zvětšení lymfatických uzlin palpace prsu u žen
	+ i orgány, u kterých hrozí metastatické postižení - játra, slezina, uzliny
	+ rezistence - konzistence, bolestivost, fixace k okolí, velikost (cm)
* **poklep a poslech**
* **per rectum** - hlavně u mužů nad let (prostata), KRKA
* případně obrázek, fotodokumentace

**6. ZOBRAZOVACÍ DIAGNOSTICKÉ METODY (RTG, US, CT, MRI)**

* indikace nutno zvažovat - některé jsou nákladné, vystavení záření
* **RTG** - snímek hrudníku, snímky skeletu, jednotlivé orgány
	+ bez kontrastu, s kontrastem, s dvojitým kontrastem, vylučovací urografie, arteriografie, mamografie, duktografie, ERCP
	+ speciální mamografie - screeningová metoda, lepší rozlišení měkkých tkání, menší záření; typický obraz - mikrokalcifikace v nádoru
* **CT** - základní metoda, zobrazení poměrů v hrudní i břišní dutině, mozek; včetně HRCT (plíce)
	+ zásadní pro radioterapii a hodnocení léčebné odpovědi
	+ spirální CT - s rotací rentgenky; rychlejší vyšetření, eliminace pohybových artefaktů
	+ důležité pro diagnostiku, staging, vztah nádoru k okolí
	+ pankreas, ledviny, nadledviny, retroperitoneum, meta do jater (ložisko okolo 1 cm)
* **USG** - běžné, levné, nenáročné; často indikováno jako první zobrazovací vyšetření
	+ cystické a solidní útvary v parenchymatózních orgánech, zvětšené uzliny, slezina, játra, pankreas, ledviny, štítná žláza
	+ endosonografie pro posouzení hloubky invaze nádoru - GIT, děloha, per rectum prostata
	+ břicho, pánev, retroperitoneum, prs (u aktivní žlázy)
	+ kontrola punkcí
	+ není vhodná na intrakraniální procesy
* **MRI** - pro měkké tkáně (klouby), na mozek a míchu, případně i prostata, jaterní metastázy
	+ dominantní pro diagnostiku a staging muskuloskeletálních nádorů
	+ infiltrace kostní dřeně

**7. METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY V ONKOLOGII (SCINTIGRAFIE, SPECT, PET)**

* princip: emise fotonů = γ záření radioaktivním izotopem
* **scintigrafie**
	+ nádory a/nebo metastázy v parenchymatózních orgánech a ve skeletu
	+ i.v. radiofarmakum - zobrazení distribuce v těle - podle akumulace:
		- ***pozitivní*** - defekt s vyšší kumulací podané látky
		- ***negativní*** - studené ložisko, akumulace nižší než v okolní tkáni
	+ radiofarmaka s krátkým poločasem - 99Tc, 111In, 67Ga
	+ skelet - značené difosfonáty - vazba podle osteoblastické aktivity - časná detekce ložiska (na RTG vidím až při značné demineralizaci)
		- I: bronchogenní ca, prs, prostata, ledviny, močový měchýř
		- plazmocytom - defekt s výrazným pozitivním lemem
	+ játra a slezina - radioaktivní koloidy; v játrech patologické studená ložiska
	+ štítná žláza - značený jód
	+ ***oktreotidová scintigrafie*** - indiem značený analog somatostatinu oktreotid - detekce endokrinních nádorů pankreatu, neuroendokrinních nádorů (feo, malobuň. ca plic)
	+ neuroendokrinní nádory - MIBG (m-iodobenzylguanidin)
* **imunoscintigrafie** - značené protilátky
	+ KRKA (proti CEA), ledvina
* **SPECT** - prostorové poměry ve tkáních, o něco menší rozlišení než CT
* **PET** = pozitronová emisní tomografie
	+ metabolické změny v ložisku
	+ detekce záření o energii 511keV - vznik z anihilace pozitronu
	+ radiofarmaka značená radionuklidy s velmi krátkým poločasem - **18F**, 15O, 11C...
	+ hlavně akumulace fluorodeoxyglukózy(jediná lze převážet)
	+ staging, prognóza, rozlišení sporných ložisek (nádor vs. reziduální fibrotická tkáň)
	+ kombinace do PET-CT

**8. ENDOSKOPICKÁ VYŠETŘENÍ V ONKOLOGII**

* nádory v dutých orgánech a tělních dutinách
* vizualizace, odběr vzorků, léčebné a paliativní výkony
* **GIT** - ezofagoskopie, gastro-, duodeno-, enteroskopie, koloskopie, rektoskopie
	+ **ERCP** - endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie; prohlédnutí papily, nástřik žlučových cest a Wirsungu
	+ endosonografie - předoperační staging
	+ laparoskopie - povrch jater, žlučník, slezina, část žaludku, střevní kličky, omentum, peritoneum, ovaria, vejcovody, část dělohy + odběr vzorků
* **bronchopulmonální oblast** - ***bronchoskopie*** - většinou flexibilní bronchoskop
	+ vizuální změny proximálních bronchů
	+ bronchogenní ca - biopsie, cytologie, transbronchiální punkce uzlin, plicní biopsie, bronchiální laváž nebo BAL (nádorové bb., posouzení oportunních infekcí)
	+ ***mediastinoskopie*** - do prostoru před tracheou; posouzení operability bronchogen. ca.; biopsie paratracheálních uzlin
	+ ***thorakoskopie*** - do pleurální dutiny, po arteficiálním pneumothoraxu
* **močové ústrojí**
	+ ***cystoskopie*** - stěna měchýře, ústí uretrů; fluorescenční - po senzibilizaci protoporfyrinem, červené dysplazie a nádorové změny na svítícím modrém pozadí zdravého urotelu
* **gynekologické oblasti**
	+ ***kolposkopie*** - slizniční změny na děložním hrdle, atypie - puntíky, po otření kys. octovou atypie zbělají
	+ ***hysteroskopie*** - vyšetření děložní dutiny

**9. VERIFIKACE NÁDORU (HISTOPATOLOGICKÁ, CYTOLOGICKÁ, TREPANOBIOPSIE)**

* verifikace je podmínkou pro zahájení protinádorové terapie (výjimky: čistě paliativní terapie u některých pacientů)
* **vždy histologická verifikace** - z excize, exstirpace nebo punkční biopsie nádoru
	+ výjimečně z punkční cytologie - negativní výsledek není definitivní!
	+ u plazmocytomu a leukémií diagnóza na základě vyšetření periferní krve a kostní dřeně
	+ grading, proliferační aktivita, receptory
* **cytologie** - stěry tkáňových povrchů, výměšky, výpotky (sediment); neprovádí se aspirační cytologie
	+ analýza populací buněk - **FACS** - průtoková fluorescenční cytometrie
		- pomocí MABs značených fluorochromy - imunofenotypizace leukocytů
		- pro dg. lymfoproliferativních onemocnění, detekce minimální reziduální choroby
* **histopatologické vyšetření** - potvrzení diagnózy, případně i grading
	+ původ nádoru - typing - z jakého druhu tkáně pochází, biologická povaha
	+ imunohistologie - antigenní vlastnosti buněk
* **molekulárně biologické a cytogenetické vyšetření**
	+ genetické změny v nádoru na úrovni chromozomů a DNA
	+ PCR + značené próby
	+ FISH - chromozomální aberace
* **konečná diagnóza:**
	+ určení nádorové nemoci, typu a rozsahu
	+ ***histologické upřesnění*** - vztah nádoru k okolí, typ šíření, lymfangioinvaze, angioinvaze, perineurální šíření, hormonální a jiné receptory, proliferační aktivita, ploidie,
	+ ***prognostické a prediktivní faktory*** - pravděpodobné chování a vývoj nádoru, odpověď na terapii
	+ ***celkový stav pacienta*** - PS

**10. KLASIFIKACE NÁDORU (GRADING, HISTOLOGICKÉ RIZIKOVÉ FAKTORY)**

**Typizace nádoru (typing)**

* dvě základní skupiny nádorů - benigní a maligní
	+ ne vždy souvisí s prognózou; některé maligní lze vyléčit, některé benigní může lokální destrukcí vést k ohrožení života
* **dělení podle histogeneze:**
	+ ***mezenchymové nádory*** - z mezodermu - pojivová tkáň (sarkomy - fibrosarkom, myxosarkom, liposarkom, hemangiosarkom, leiomyo- a rhabdomyosarkom, chondro-, osteo-) + lymfom, leukémie
	+ ***epitelové nádory*** - karcinomy - nejčastější nádory u dospělých
	+ ***neuroektodermové nádory*** - maligní melanom, Ewingův sarkom
	+ ***smíšené*** - dva nebo více druhů tkání
	+ ***germinální nádory*** - ze zárodečných buněk seminom, nonseminom, dysgerminom
	+ ***choriokarcinom*** - ca vycházející ze tkáně placenty
	+ ***mezoteliom*** - samostatná jednotka, nádor z mezotelu (pleura, peritoneum, perikard)
* každý nádor má vlastní číselný kód ; číslo za lomítkem: 1 - benigní, 2 - ještě benigní/s počínající malignitou, 3 - maligní

**Grading (vyzrávání nádoru)**

* prognostické kritérium, prediktivní údaj:
	+ menší diferenciace - agresivní nádor, ohrožení života, rychlý průběh X senzitivní k chemoterapii i radioterapii
	+ větší diferenciace - lepší prognóza, horší odpověď na terapii
* u sarkomů měkkých tkání je grading nadřazen velikosti nádoru
* značení G + číselný kód: GX - nelze stanovit stupeň diferenciace, G1 - dobře diferencovaný, G2 - středně diferencovaný, G3 - špatně diferencovaný, G4 - nediferencovaný

**11. HEMATOLOGICKÁ A BIOCHEMICKÁ VYŠETŘENÍ V ONKOLOGII (KO, BIOCHEMIE, TU MARKERY, FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ)**

* **běžná vyšetření:**
	+ **KO + diferenciál** - u hematolog. malignit základ, jinak dobré pro monitoring terapie; nespecifické změny (anémie - infiltrace dřeně, tlumení erytropoézy)
	+ trombocyty, srážlivost, krvácivost - DIC, hemoragické diatézy
	+ biochemie - běžná; orientačně CRP
	+ moč chemicky + sediment - hematurie u nádorů ledvin a moč. měchýře
	+ nádorové markery
	+ **sedimentace** - zcela nespecifická, zvýšení může signalizovat relaps
* **sternální punkce + trepanobiopsie** - hodnocení funkční kapacity kostní dřeně - ovlivnění cytostatickou terapií, případná infiltrace nádorem
	+ punkční jehlou z lopaty kosti kyčelní

**Tumorové markery**

* **nádorový marker** = makromolekula, která se vyskytuje a mění svoji koncentraci v souvislosti s nádorovým onemocněním
* stanovení v krvi (možno i jinde - likvor, ascites)
* vysoká senzitivita, specificita, orgánová specificita; hladina koreluje s dynamikou nádorového růstu
* ideální marker neexistuje
* **využití:**
	+ screening - PSA?
	+ stanovení primární diagnózy - nádory s neznámým primárním ložiskem
	+ monitorování terapie - nejčastější využití
	+ odhad prognózy
* zástupci:
	+ **PSA** - prostatický specifický antigen, monitorování ca prostaty
	+ **CEA** - karcinoembryonální antigen - GIT, KRKA, ca prsu
	+ **AFP** - hepatocelulární karcinom, testes nádory
	+ **β-HCG** - choriokarcinom varlete a dělohy
	+ **CA 19-9** - pankreas
	+ **CA 125** - karcinom ovaria nemucinózní
	+ **β2-mikroglobulin** - lymfomy, mnohočetný myelom
	+ **ALP** - meta do kostí, obstrukce žlučovodů, infiltrace jater
	+ **LDH** - nádory krvetvorby, jaterní meta, prs

**12. STAGING (TNM SYSTÉM, JINÉ KLASIFIKAČNÍ SYSTÉMY)**

* **staging** = určení rozsahu nádoru
* účel:
	+ základní představa o prognóze nemoci
	+ stanovení zásad léčby
	+ standartní vyhodnocení léčebných výsledků
	+ vzájemná informace mezi jednotlivými terapeutickými centry
	+ přispívá k výzkumu
* hlavní systém - TNM klasifikace, **další systémy** - Dukesova klasifikace (KRKA), FIGO (ca děložního čípku), maligní melanom podle Clarka nebo Breslowa, speciální klasifikace maligních lymfomů

**TNM klasifikace**

* **T - velikost nádoru:** klinické vyšetření, zobrazovací metody
	+ TX - nelze posoudit
	+ T0 - bez známek primárního nádoru
	+ Tis - ca in situ
	+ T1, 2, 3, 4 - narůstající velikost nádoru, lokální šíření
* **N - regionální uzliny:** nutno jasně určit, které uzliny jsou pro danou oblast regionální
	+ NX - nález nelze posoudit
	+ N0 - bez metastáz v regionálních uzlinách
	+ N1, 2, 3 - narůstající postižení regionálních uzlin
* **M - vzdálené metastázy:** i metastázy v uzlinách mimo metastázy regionální
	+ MX - nelze posoudit
	+ M0 - nejsou přítomny
	+ M1 - jsou přítomny
* **pTNM** - patologická klasifikace, získaná až po operaci; může se lišit od TNM klasifikace původní
* kombinace - určení stadií nádorů:
	+ **stadium 0** - ca in situ, neinvazivní, bez metastáz
	+ **stadium I** - invazivní ca, malý rozsah, bez meta
	+ **stadium II** - větší invazivní ca, nevelké postižení regionálních uzlin
	+ **stadium III** - rozsáhlý ca, rozsáhlé postižení regionálních mízních uzlin
	+ **stadium IV** - vzdálené metastázy při jakémkoliv lokálním postižení
* TNM klasifikace se v průběhu onemocnění u pacienta nemění

**13. OBECNÉ PRINCIPY PROTINÁDOROVÉ LÉČBY (CÍLE LÉČBY, PŘEŽITÍ, KURATIVA, PALIACE, SYMPTOMATICKÁ LÉČBA)**

* **před zahájením terapie:** věk, pohlaví, rasa, komorbidity, stav, obtíže, objektivní nález, výška, váha, tělesný povrch, postoj pacienta a jeho ochota spolupracovat při léčbě
	+ nádor - typing, grading, staging
	+ stratifikace nádoru - histologické upřesnění, prognostické a prediktivní faktory
	+ zhodnocení PS

**Léčebné cíle**

* **kurativní** = vyléčit pacienta, zcela zbavit nádorového onemocnění
	+ cílem dosažení remise; není trvalá, časté relapsy
	+ léčba prodlužující celkovou dobu přežití
	+ radikální, intenzivní, toleruje se dočasné zhoršení kvality života pacienta
	+ součástí je **adjuvantní léčba** - terapie po kurativním zásahu (př. chirurgie) namířená proti skryté nádorové nemoci - klinicky není nádor, ale předpokládá se rozsev mikrometastáz
		- zahájení do 3 týdnů, dostatečná intenzita a délka podávání
	+ **neoadjuvantní léčba** - likvidace systémového onemocnění předcházející zákroku na primárním nádoru
* **paliativní** = zlepšení kvality života, její zachování nebo prevence výrazného zhoršení
	+ nepředpokládá vyléčení; je možné prodloužení délky života
	+ každá terapie, která nevede k vyléčení
* **symptomatická** = léčí konkrétní symptomy, neovlivňuje nádor
* přecházejí mezi sebou, nelze oddělit; často se během terapie mění

**Léčebné modality**

* 5 základních modalit, indikovány sekvenčně i současně
* chirurgie - lokální, radioterapie - lokální, chemoterapie, hormonální terapie - systémové účinky, ostatní - hypertermie, fototerapie, imunoterapie, genová terapie; podpůrná léčba
* **základní přístup:**
	+ primární tumor, T1-2, N0, M0 - lokální léčba
	+ T1-2, N0-1, M0 + předpoklad skryté nádorové nemoci - lokální + adjuvantní léčba
	+ T3-4, N0-3, M0 - skrytá nádorová nemoc velmi pravděpodobná - neoadjuvantní léčba, lokální
	+ metastatické ložisko neznámé etiologie - lokální léčba, případně systémová
	+ generalizovaná nádorová nemoc - systémová léčba

**14. ZÁSADY CHIRURGICKÉ LÉČBY V ONKOLOGII (TYPY VÝKONŮ, POSTAVENÍ CHIRURGIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ, INDIKACE A KONTRAINDIKACE TERAPIE, KURATIVNÍ A PALIATIVNÍ OPERACE, CYTOREDUKČNÍ VÝKONY)**

* lokální terapie
* jedinec s nádorem, který lze radikálně operovat, má šanci na celkové vyléčení
* **inoperabilita nádorů:**
	+ ***chirurgická inoperabilita*** - rozsah nádoru, umístění (genrealizace, těsný vztah k velkým cévám, prorůstání do okolních orgánů), interní příčiny (věk, KI celkové anestezie)
	+ ***onkologická inoperabilita*** - nevhodná povaha nádoru (maligní lymfom, erysipeloidní karcinom prsu), velikost nádoru, při které je pravděpodobné založení mikrometastáz (lokálně pokročilý nádor), generalizovaný nádorový proces
* **profylaktická chirurgie** - vzácně, u některých dědičných syndromů
	+ oboustranná ablace u BRCA, orchidopexe u kryptorchismu, kolektomie u FAP
* **kurativní výkony** - resekční operace, exstirpace, amputace
	+ určí patolog - řez vede zdravou tkání, absence metastáz v uzlinách nebo vzdálených orgánech
	+ pouze na lokalizované nádory nebo nádory in situ
	+ i při kurativním výkonu následuje adjuvantní terapie - prevence lokálních recidiv, vzniku metastáz
* **paliativní výkony** - častá; zlepšuje kvalitu života, někdy i prodlouží přežití
	+ resekce, exstirpace, amputace, cytoredukční zásahy
	+ snížení počtu buněk v organismu - zlepšení účinku následných terapií
	+ **preventivní výkony** - kolostomie, bypass, nefrostomie, esofageální sonda
* **analgesie** - přerušení nervových drah, sympatektomie; endokrinní operace u hormonálně dependentních nádorů - ovarektomie, orchiektomie
* **chirurgie metastáz** - pouze v některých orgánech, když to neohrozí jejich funkci; resekce jaterních metastáz
* diagnostika - odběr vzorků pro verifikaci nádoru
* další možnosti - kryochirurgie, radiochirurgie, laserová koagulace (obnovení lumen)

**15. ZÁSADY RADIOTERAPIE (CÍLE RADIOTERAPIE, ÚČINEK ZÁŘENÍ NA BUŇKU, ZDROJE ZÁŘENÍ - PŘIROZENÉ A UMĚLÉ, OZAŘOVACÍ PŘÍSTROJE, PLÁNOVÁNÍ RADIACE, SIMULACE, TELETERAPIE A BRACHYTERAPIE, RADIONUKLIDY, RADIOSENZITIVITA A RADIOKURABILITA, KONKOMITANTNÍ RADIOCHEMOTERAPIE, NEŽÁDOUCÍ JEVY RADIAČNÍ LÉČBY, NEKONVENČNÍ ZÁŘENÍ, PERSPEKTIVY RADIOTERAPIE)**

* **radioterapie** = ozáření nádoru dávkou záření, která ho dokáže zcela zničit nebo aspoň výrazně omezit jeho růst (kanceroletální dávka) při maximálním šetření zdravé tkáně
* **zdroje záření:**
	+ radionuklidy - přirozené (226Ra - neužívá se), umělé (60Co, 192Ir, 137Cs)
	+ přístroje s umělým radionuklidem - kobaltová bomba, cesiová bomba; přístroje generující záření - kontaktní RTG, lineární urychlovač, cyklotron
* **podle energie záření:**
	+ ortovoltáž - řádově keV; ozáření nádorů na povrchu těla nebo těsně pod povrchem, hlavně paliativní
	+ megavoltáž - intenzita řádově MeV, kurativní
* MÚ: zlomy dvoušroubovice DNA, tvorba kyslíkových radikálů (hlavně v dobře oxygenovaných oblastech)
* **podle vzdálenosti mezi zdrojem a objektem:**
	+ ***brachyradioterapie*** = na krátkou vzdálenost, zdroj umístěn do těsné blízkosti nádoru
		- intrakavitální, intraluminální, intersticiální; muláž na kožní a slizniční nádory
		- metoda afterloadingu - zavedení nosiče (jehla, tuba, ovoid...) do místa určení, RTG kontola umístění, následně se naplní potřebným radionuklidem
		- I: dobře dostupné nádory vyžadující velkou lokální dávku záření - hlavně gynekologické malignity, ca prostaty
		- high dose rate, low dose rate - podle dávkového příkonu (dávka za čas)
	+ ***teleradioterapie*** = zdroj radiace vzdálený od objektu (normálně na 1 m)
		- gama zářiče (Co, Cs) nebo generátory brzdného RTG záření, lineární urychlovač (dopad elektronu na terčík - vznik brzdného záření)
	+ ***metabolická radioterapie*** - vychytávání radionuklidu cílovou tkání (131I - ŠŽ)
* **objemy:**
	+ GTV - objem nádoru
	+ CTV - klinický objem - včetně lemu a korekce pohybu
	+ PTV - plánovaný objem pro radioterapii
* 3D plánování pomocí CT obrazů - izodózy
* konvenční a nekonvenční záření
	+ konvenční - svítím fotony
	+ nekonvenční - ozařuji pozitrony nebo neutrony; nejvyšší absorbovaná dávka je v místě doletu částice, tkáně před a za jsou chráněny
* **stereotaktické ozáření** - radiochirurgie; velmi vysoká (letální) dávka záření na jasně určený malý objem (většinou nádory CNS)
	+ gama nůž
* dělení nádorů:
	+ **radiosenzitivní** - citlivé; seminom, Hodgkin
	+ **radiorezistentní** - necitlivé; osteosarkom, ca žaludku
	+ **neurčitá radiosenzitivita** - individuálně se mění od vysoké po žádnou
	+ **radiokurabilita** - možnost vyléčení nádoru zářením; nekryje se s radiosenzitivitou
* **příprava radioterapie:**
	+ stanovení cíle - kurativní/paliativní
	+ topometrie - lokalizace ložiska, vymezení cílového objemu (objem, který je potřeba ozářit), vyznačení kritických orgánů - orgány, které budou ozářeny, ale nesmí se u nich překročit určitá mez
	+ izodozový plán - optimální rozložení vstupních polí, časový program
	+ přídatné pomůcky - fixace, masky
	+ simulace podmínek na simulátoru
* **průběh radioterapie:**
	+ v řádu týdnů, klasicky 5 týdnů s přestávkami v sobotu a v neděli
	+ hypofrakcionace - 1-3x týdně, hyperfrakcionace - 2-3x denně
	+ dodržování standartních podmínek
	+ někdy na závěr boost
* pooperačně, předoperačně, samostatně u radiosenzitivních inoperabilních nádorů,
* konkomitantní chemoradioterapie - zvětšení účinku na nádor, omezení účinků na zdravou tkáň
	+ umožňuje snížit celkovou dávku záření
	+ pozor na potenciaci některých toxických účinků
* **perspektivy radioterapie:**
	+ nové zdroje - využití nekonvenčních záření, neutronová záchytová terapie...
	+ radiosenzibilizátory a radioprotektiva
	+ konkomitantní radiochemoterapie
	+ optimální frakcionační režimy
	+ přídatná zařízení - konformační terapie, inverzní plánování
	+ zlepšování topometrie - 3D plánování

**Nežádoucí účinky radioterapie**

* **akutní** - nebývají důvodem k přerušení léčby (pokud nejsou fatální); plná podpora pacienta (PEG, výživa, analgetika)
	+ nauzea, vomitus
	+ kůže a sliznice - zarudnutí, edém, ulcerace
	+ hematologický efekt - snižuje se při kombinaci s chemoterapií (sníží dávku)
* **pozdní** - u vyléčených pacientů, zhoršují kvalitu života; lze je zanedbat pouze u paliativní radioterapie s krátkým výhledem (pacient se jich nedožije)
	+ kožní - atrofie (pergamenová kůže), mechanické poškození, atrofie podkoží, ulcus
	+ sliznice - xerostomie, atrofie, změny dentice, ulcerace
	+ GIT - proktitidy (nejčastěji - pánev se září hodně), enteritidy, gastritidy
	+ urogenitál - chronická až hemoragická cystitida
	+ patogeneze: TNF, IL-1, IL-6
	+ plicní toxicita - postiradiační pneumonitis (poškození endotelu), i fibróza
	+ kardiotoxicita - horší při kombinaci s antracykliny a biologickou léčbou (Herceptin)
		- perikarditidy, výpotky, myokarditidy
		- Herceptin - akutní kardiotoxicita reverzibilní, u chronické zatím nejsou dostatečné údaje
	+ gonády - vliv na produkci pohlavních hormonů, rozmnožování
	+ svalové atrofie - hlavně u dětí - těžké kyfoskoliózy
	+ kost - osteoradionekróza (rozlišovat od metastáz - nepřisoudit pacientovi generalizaci!)
	+ NS - periferní rezistentní, centrální méně - demence, transverzální míšní léze, poruchy kognitivních funkcí
		- plexopatie - sporné, většinou se jedná o generalizaci
	+ ledviny - atrofie, nefunkčnost
	+ hypofunkce thyroidey
	+ sekundární nádory - leukémie, ca thyroidey, ca prsu při radioterapii hrudníku v mladším věku

**16. ZÁSADY CHEMOTERAPIE (CÍLE CYTOSTATICKÉ LÉČBY, KURATIVNÍ A PALIATIVNÍ CHEMOTERAPIE, ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE, APLIKAČNÍ FORMY, DÁVKOVÁ INTENZITA, ZÁKLADNÍ DĚLENÍ CYTOSTATIK DLE PŮSOBNOSTI, REZISTENCE, VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE)**

* systémová léčba; farmakoterapie je jediná možnost ovlivnění celého organismu
* pacienta nejvíc ohrožují orgánové komplikace při systémovém onemocnění - podání pro likvidaci předpokládaných mikrometastáz nebo zjevné diseminace onemocnění
* aplikace i.v., s.c., per os
* často kombinovaná s jinými terapeutickými postupy - chirurgie, radioterapie
	+ neoadjuvantní = indukční - před chirurgickým výkonem
	+ adjuvantní - kurativní záměr, důležité dodržování dávek; prs a KRKA prokázaná účinnost
	+ konkomitantní nebo alternující CHRT
* i nádory, u kterých je CHT první volba při lokalizovaných stadiích: lymfomy, Wilmsův tumor, malobuněčný ca plic
* **indukční CHT**
	+ lepší dostupnost cytostatik při intaktním cévním řečišti
	+ časná eradikace mikrometastatického rozsevu
	+ lepší tolerance CHT při zachování dávek
	+ zmenšení nádorové masy - méně rozsáhlý chirurgický výkon pro eradikaci nádoru
	+ ukáže citlivost nádoru ke zvolené terapii
	+ **nevýhody**: oddálení lokoregionální léčby u chemorezistentních nádorů, riziko odkladu léčby při vzniku komplikací
* kombinace několika cytostatik
* léčba cytostatiky s různým místem a mechanismem účinku
* minimalizace rezistence
* zasažení co největšího počtu nádorových buněk
* **cíle:**
	+ ***kurativní*** - vysokodávkovaná chemoterapie, kombinace chirurgické léčby a adjuvance
	+ ***paliativní*** - prodloužení a zlepšení kvality života, nižší dávkovací schéma
* MÚ: zásah do buněčného cyklu nádorových buněk
	+ cyklus specifická a nespecifická - podle závislosti na cyklu
	+ **cyklus nespecifická** - účinkují nezávisle na proliferační aktivitě, i na nedělící se buňky; yperit, busulfan, nitrosurea
	+ **cyklus specifická** - fázově specifická nebo nespecifická
		- fázově nespecifická - podávání vyšší dávky usmrtí víc buněk
		- fázově nespecifická - nutné podávání delší dobu - víc buněk se dostane do senzitivní fáze cyklu
* **léčebné režimy:** standardizované kombinace - chemoterapeutická schémata
	+ FOLFOX - oxaliplatina, leukovorin, 5-FU
* **dávkování** - různé dávky stejného cytostatika v různých režimech
	+ na objem krve - korelace s tělesným povrchem - výpočet z hmotnosti a výšky
	+ na kg hmotnosti - př. trastuzumab
	+ ***velikost dávky*** = maximálně tolerovaná dávka, konvenční; lze i zvýšit
	+ ***kumulativní dávka*** = celkově podaná dávka; vztah k NÚ
	+ ***intenzita dávky*** = dávka za časový úsek
	+ ***vysokodávkovaná chemoterapie*** - myeloablativní režimy; redukce toxicity cytostatika antidotem, následnou Tx dřeně nebo podáváním růstových hematopoetických faktorů
* podávání v cyklech = od okamžiku podání cytostatika včetně pauzy do podání další dávky = 1 cyklus
	+ během "pauzy" dochází k obnově zdravých buněk
* faktory ovlivňující účinek CHT: růstová frakce, velikost nádoru (čím víc buněk, tím větší pravděpodobnost rezistence), počet buněk v určité fázi cyklu
* **mechanismy rezistence**
	+ některá již před podáním CHT; kineticky podmíněná - klidové buňky méně citlivé než dělící se; farmakologicky podmíněná - špatná dostupnost cytostatika v dané tkáni (CNS); indukce syntézy enzymů eliminující cytostatikum (deaminázy, dihydrofolát reduktáza); alterace topoizomeráz
	+ MDR - multidrug rezistance; pumpa eliminující z buněk cytostatika; koncentrace se zvyšuje při relapsu onemocnění
		- antracykliny, vinca, paclitaxel, etopozid
		- nefunguje na cyklofosfamid, metotrexát a platinu
* **zásady racionální CHT:**
	+ léčbu zahájit co nejdříve - menší populace je citlivější
	+ léčit kombinací cytostatik
	+ dostatečně vysoké dávky cytostatik
	+ nezvyšovat dávky při ztrátě citlivosti k léčbě
	+ léčit cyklicky + dodržovat intervaly mezi cykly
	+ léčit i po dosažení klinické remise - likvidace laboratorně nedetekovatelné zbytkové nemoci

**Mechanismus účinku cytostatik**

* **cytostatika poškozující DNA**
	+ ***kovalentní vazba na DNA*** - alkylační látky, platina, jiná (dakarbazin, temozolomid)
	+ ***interkalační činidla*** - antracykliny, bleomycin, mitoxantron
	+ ***inhibitory topoizomerázy***
		- TOPO I - topotecan, irinotecan
		- TOPO II - etoposid, teniposid
	+ *alkylační látky* - alkylace nukleofilních funkčních skupin, hlavně DNA
		- NÚ: kancerogenní, teratogenní
		- zástupci: chlorambucil, melfalan, busulfan, cyklofosfamid (speciální NÚ - hemoragická cystitida, prevence mesna), ifosfamid; lomustin a karmustin speciálně na tumory CNS (deriváty močoviny)
	+ *platiny:* cisplatina (nefrotoxicita), carboplatina (hematotoxicita) - I: testikulární a ovariální nádory, plicní nádory, nádory jícnu a žaludku, slnivky; oxaliplatina (neurotoxicita indukovaná chladem) - I: KRKA, GIT nádory
	+ *antracykliny* - doxorubicin, epirubicin, daunorubicin
		- kumulativní dávka - kardiotoxicita
		- I: ca prsu (FAC, FEC), ca žaludku, ovariální ca
	+ *bleomycin* - oxidace komplexu s DNA, tvorba volných radikálů
* **antimetabolity** - blok syntézy DNA a RNA, uplatnění v S fázi buněčného cyklu
	+ ***puriny*** *- azathioprin, fludarabin, kladribin*
	+ ***pyrimidiny*** *- cytarabin, gemcitabin* (ca plic, prsu, pankreatu)*, 5-FU* (ca prsu, GIT; NÚ - hand foot sy., hematotoxicita)
* **interference s mikrotubuly dělícího vřeténka**
	+ ***vinca alkaloidy*** - inhibice polymerizace tubulinů do mikrotubulů (M fáze cyklu)
		- *vincristin* (sarkomy, lymfomy), *vinblastin, vinorelbin* (ca prsu)
	+ ***taxany*** - inhibice depolymerizace, stabilizace tubulů - prodloužení mitózy, apoptóza
		- *paclitaxel, docetaxel, kabazitaxel*
		- NÚ: neutropenie, neurotoxicita
		- na široké spektrum nádorů - ovaria, testes, prs, plíce, prostata

**17. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY CYTOSTATICKÉ LÉČBY (CELKOVÉ A MÍSTNÍ PROJEVY, ORGÁNOVÁ TOXICITA, FEBRILNÍ NEUTROPENIE, ZVRACENÍ, POZDNÍ ZMĚNY, KRYOPREZERVACE, MOŽNOSTI LÉČBY NEŽÁDOUCÍCH REAKCÍ)**

* hodnocení NÚ: 1 - mírné, 2 - střední, 3 - silné, vyžadující léčbu, 4 - silné, vyžadující léčbu, život ohrožující
* **alopecie** - poškození vlasových folikulů, dočasný NÚ
	+ po ukončení CHT vlasy opět narostou, zvýšená vlnivost
* poškození specifických orgánů - hematotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita, hepatotoxicita, nefrotoxicita, ototoxicita
* **hematologická toxicita** - anémie, trombocytopenie, neutropenie
	+ ***prostá neutropenie*** - maximum 1-2 týdny po chemoterapii; není důvodem k intervenci, nepodávat kortikoidy (ještě sníží imunitní reakce)
		- podání G-CSF jenom u nemocných s vysokým rizikem febrilní neutropenie (hematologické malignity, germinální nádory)
	+ ***febrilní neutropenie*** - počet neutrofilů pod 0,5x109/l a současně naměřená teplota nad 38°C dvakrát v rozmezí 12 hodin nebo jednorázově nad 38,5°C
		- život ohrožující komplikace
		- pátrání po zdroji infekce - kůže, perineum, sliznice, RTG hrudníku, katetry
		- vždy vyšetření hemokultury
		- terapie: ATB (cefalosporiny III-IV, piperacilin-tazobactam, karbapenemy + aminoglykosidy), antimykotika (fluconazol a itraconazol), růstové faktory (plicní infiltrát, kardiopulmonální selhávání)
		- prevence: G-CSF - *filgrastim, pegfilgrastim*
	+ ***anémie*** - nejčastější hematologický NÚ; chronických chorob - málo železa, zkrácení přežití ery, malá proliferační aktivita kostní dřeně, hemolýza
		- terapie základního onemocnění, při Hb pod 70 g/l transfuze, epo - časně
	+ ***koagulopatie*** - paraneoplastická nebo jako důsledek terapie
		- hlavně trombocytopenie - podání koncentrátů od 10x109; při krvácení 30x109/l
		- pozor na DIC
* **nauzea a zvracení (CINV)** - přímá stimulace centra pro zvracení, poškození sliznice GIT, psychogenní mechanismy, změny chuti a čichu
	+ vysoce, středně a nízce emetogenní CHT - středně etoposid, nízce vinca, vysoce platina, dakarbazin, cyklofosfamid
	+ časná, opožděná, anticipační CINV: časná (akutní) v den podání - emetogenní cytostatika, nervozita, málo spánku; oddálená - 2-7 dní po aplikaci, u žen, únavového sy.; anticipační - před podáním - psychogenní, po špatné profylaxi při předchozích cyklech
	+ refrakterní a průlomová CINV
	+ důležitá je prevence: ***dexametazon, setrony, aprepitant***; případně metoclopramid, haloperidol, benzodiazepiny
* **GIT** - průjmy, zácpa, malnutrice, dehydratace
	+ průjmy - irinotecan, 5-FU, erlotinib - sekreční, poškození sliznice
		- terapie: korekce hydratace, loperamid
	+ stomatitida - po antimetabolitech - edém, exantém, ulcerace
		- prevence: ne horké, kořeněné, sanace chrupu
		- terapie: léčba bolesti (lokální anestetika ve formě želé), lokálně kortikoidy
	+ esofagitida - hlavně při konkomitantní CHRT - dysfagie, odynofagie, bolesti na hrudi
		- radioterapeutická komplikace
		- nutno zabezpečit výživu pacienta
* **kardiotoxicita** - antracykliny, méně alkylační látky (až ve vysokých dávkách), Herceptin
	+ ROS, poškození membrán, málo koenzymu Q10, 5-FU způsobuje spasmy koronárních cév
	+ před terapií antracykliny echo - možná KI pro léčbu
	+ sledování EF v průběhu terapie, při jejím snížení terapii okamžitě přerušit
	+ dodržování kumulativních dávek
* **pneumotoxicita** - bleomycin, busulfan, cytosinarabinosid, méně vinca, paklitaxe, etoposid
	+ poškození cévní stěny, oxidační poškození, aktivace imunitních mechanismů
	+ projevy: akutní intersticiální pneumonitida, hypersenzitivní reakce, plicní edém
	+ dušnost, únava, subfebrilie, chrůpky, na RTG bilaterálně infiltráty
	+ terapie vysazení léku, akutní pneumonitida - prednison, edém - diuretika, O2
* **nefrotoxicita** - tumor lysis syndrom nebo přímá nefrotoxicita cytostatik (cisplatina, ifosfamid, MTX)
	+ projev: pokles GF - akutní reverzibilní, chronický ireverzibilní
	+ prevence: hydratace, forsírovaná diuréza, úprava dávkování podle renálních funkcí
* **sekundární malignity**
	+ hlavně ALL - alkylační látky, inhibitory topoizomerázy
	+ výraznější u dětských onkologických pacientů - riziko další malignity během života zvýšeno cca 30x
* **infertilita** - výrazná u alkylačních látek, méně u platiny
	+ prevence: kryoprezervace
* **teratogenní účinky** - hlavně v prvním trimestru; ve druhém a třetím komplikace v těhotenství, možnost fatální myelosuprese
* **NS**
	+ periferní neuropatie - parestezie prstů a celých HK, motorický deficit
	+ únava
	+ nespecifické poškození - tzv. chemo brain - porucha soustředění, kognitivní problémy
* **tumor lysis syndrom** - u lymfomů
	+ renální selhání a smrt
* erytémy, xerostomie, alergické reakce, retence tekutin
* **lokální reakce** - při extravazaci cytostatik - erytém, puchýře, nekrózy
	+ terapie: odsát, aplikovat antidotum

**18. ZÁSADY HORMONÁLNÍ LÉČBY (HORMONÁLNÍ DEPENDENCE, PREDIKCE HORMONÁLNÍ DEPENDENCE, HORMONÁLNÍ RECEPTORY, PREPARÁTY)**

* **hormonální léčba** - první cílená léčba, využitelná na hormonálně dependentní nádory
* princip existence hormonu a jeho receptoru - terapie na principu: obsazení receptoru, zaslepení receptoru nebo eliminace hormonu
* klinicky využitelné u ca prsu, ca endometria a ca prostaty - hormonálně dependentní = jejich růst je stimulován hormony
* neoadjuvantní, adjuvantní i paliativní
* předpoklad senzitivity nádoru k léčbě je přítomnost hormonálních receptorů
	+ pro steroidní hormony - IC, vazba a DNA v mstě HRE
	+ na normálních buňkách je jejich exprese omezená
* **LHRH analoga** - *goserelin, leuprorelin*
	+ chemická kastrace, pro oba typy nádorů
* **antiandrogeny** - I: ca prostaty
	+ *bicalutamid, flutamid, cyproteron acetát, abirateron acetát*
* **antiestrogeny** - ca mléčné žlázy
	+ *tamoxifen* - SERM
	+ inhibitory aromatáz - *letrozol, anastrozol*
	+ *fulvestrant* - i.v., čistý antagonista estrogenových receptorů
* **kortikosteroidy** - trochu jiná kategorie :-)
	+ I: lymfomy, leukémie, mnohočetný myelom; podpůrná léčba - terapie edému při metastázách do CNS, prevence CINV (chemotherapy induced nausea and vomiting)
	+ *prednison, methylprednisolon*

**Terapie ca prsu**

* předpoklad: přítomnost receptorů pro estrogeny nebo pregesteron - nutné vyšetření
	+ biochemicky, imunohistochemicky
* nádory s pozitivitou hormonálních receptorů mají lepší prognózu
* **metody:**
	+ ***ablační*** = vyřazení orgánu produkujícícho estrogeny
		- chirurgicky - ovarektomie, radiologicky ozáření ovarií
		- farmakologicky - LHRH analoga
	+ ***kompetitivní inhibice receptorů*** = antagonizace efektu antiestrogeny
		- nejčastější metoda
		- SERM - antagonisté na prsní žláze, agonisté v kostech, pozitivní vliv na lipidy; NÚ - hyperplazie endometria; *tamoxifen*
		- čistí antagonisté - *fulvestrant* - současná degradace receptorů
	+ ***inhibiční metoda*** = inhibice enzymů tvořících estrogeny - aromatázy; druhá řada
		- před menopauzou tvorba hlavně v ovariích, méně tuk, svaly a prs; po menopauze extraovariálně
	+ ***aditivní metoda*** = blokáda vazby a redukce hormonálních receptorů vysokými dávkami hormonů (progestiny)
		- třetí řada při selhání tamoxifenu a inhibitorů aromatáz

**Terapie ca prostaty a endometria**

* stejný princip - inhibice působení androgenů
* základní terapeutická metoda při systémovém rozšíření nádoru
* u ca prostaty není až tak zásadní stanovení receptorů - většinou jsou přítomny, terapie má efekt

**19. BIOLOGICKÁ LÉČBA**

* MABs, ITK, mTOR-I; nejstarší biologická terapie je hormonální terapie; volně i imunoterapie
* selektivní ovlivnění nádorových buněk
* bonus: ***bortezomib*** - inhibitor proteazomu, využitelný u mnohočetného myelomu

**Monoklonální protilátky**

* cílem především nádorové buňky; působí i na další buňky
* hlavní typy: myší (-omab), chimerické (-ximab), humanizované (-zumab), humánní (-mumab)
* zástupci:
	+ **anti-EGFR** - cetuximab, panitumumab - KRKA
		- nutný nemutovaný stav K-ras onkogenu, jinak jsou neúčinné
	+ **anti HER-2/neu** - trastuzumab, pertuzumab - metastazující ca prsu
	+ **anti-CD20** - rituximab
	+ **anti-CD52** - na B a T, není na hematopoetických kmenových bb; alemtuzumab
	+ **anti-VEGF** - bevacizumab - proti faktoru, ne proti receptoru!, blokáda angiogeneze
		- I: KRKA, prs, adenoca ledviny; kombinace s chemoterapií
	+ **RANK-L** - denosumab - na kostní metastázy
* **mechanismus účinku:**
	+ přímý účinek - indukce apoptózy, blokování receptoru pro růstový faktor
	+ nepřímý účinek - indukce odpovědi cytotoxických buněk (MMF) - komplement dependentní cytotoxicita, antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)
		- př. rituximab
* NÚ: exantém, hand-foot syndrom
* **konjugované protilátky** - navázaný toxin nebo radionuklid na AB - Zevalin (anti CD22 s ytriem)
* většinou monospecifické; v testování bispecifické - jedním FAB vážou nádorovou buňku, druhým atrahují T lymfocyty
* hlavní imunosupresivní cytokin TGFβ - všichni aktuálně vyvíjejí MABs

**Tyrosinkinázové inhibitory**

* zásah do signalizační kaskády
* zástupci: erlotinib, lapatinib, sunitinib, imatinib, nilotinib
	+ *erlotinib* - blok TK v cestě EGFR a TGF; bronchogenní ca, ORL ca
	+ *sunitinib* - blokáda cesty VEGFR
	+ *imatinib* - inhibitor fúzní tyrosinkinázy bcr-abl
* podání per os - pro pacienta výhodné; interakce s ostatní farmakoterapií a s jídlem
* NÚ: kožní toxicita, hypertenze, průjmy, únava

**m-TOR inhibitory**

* m-TOR = mammalian target of rapamycin - efektor proteinkinázy B, regulátor CDK
* inhibitory: rapamycin = *sirolimus, everolimus, temsirolimus*

**Imunoterapie**

* obnovení funkce protinádorové imunity - likvidace onemocnění
* účinná na malé populace buněk - pro terapii zbytkového onemocnění
* **pasivní imunoterapie** - ex vivo pomnožené buňky (LAK), MABs
	+ MABs modulující imunitní systém
		- blokáda inhibičních molekul CTL-4 - ***ipilimumab***
		- stimulace kostimulačních molekul 4-IBB
		- ***nivolumab***- blok PD-1 - programovaná buněčná smrt
* **aktivní** - využívá se pouze intravezikální aplikace BCG u ca moč. měchýře
* **imunomodulační terapie** - podpora imunitních mechanismů - thalidomid, lenalidomid
* **IFN α**
	+ antiproliferační účinky - brzdí buněčný cyklus
	+ imunomodulační účinky - aktivace MMF, syntéza ROS, zvýšení cytotoxicity T a NK
	+ I: mnohočetný myelom, CML, ca ledviny, maligní melanom, ca děložního hrdla
	+ NÚ: myalgie, teploty, únava, třesavka, bolesti hlavy
	+ i gama - na adenoca ledviny, ovarium, mezoteliom (intrapleurálně)
* **IL-2** - množení Tc, NK a LAK, stimulace protinádorových cytokinů - IFN, TNF
	+ I: metastazující adenoca ledviny, maligní melanom, minimální reziduální nemoc po Tx kostní dřeně

**20. ZÁSADY PODPŮRNÉ LÉČBY (V CHIRURGII, RADIOTERAPII, CHEMOTERAPII, FEBRILNÍ NEUTROPENIE, RŮSTOVÉ FAKTORY, ZVRACENÍ, PSYCHOTERAPIE)**

* viz otázka č. 17
* terapie infekčních komplikací
* korekce nutričního deficitu - až u 50% pacientů malnutrice a kachexie; dána umístěním nádoru a jeho systémovými vlivy
* korekce metabolických poruch
	+ metabolická acidóza - katabolismus, laktát
	+ metabolická alkalóza - úporné zvracení po chemoterapii, při hyperkalcémii
	+ hyperkalémie - uvolnění draslíku z rychle se rozpadajících buněk
	+ hyperkalcémie - poměrně často, hlavně u nádorů postihujících skelet a metastáz do kostí; produkce PTHrp

**21. BOLEST V ONKOLOGII (AKUTNÍ A CHRONICKÁ BOLEST, FARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI LÉČBY, CHIRURGIE BOLESTI)**

* jeden z nejčastějších symptomů v onkologii - cca u 1/4 první projev, u velké části nemocných vyžaduje nasazení opiátů
* **etiologie:**
	+ 70% šíření primárního nádoru nebo metastáz do měkkých tkání, nervových struktur nebo do kostí, obstrukce dutých orgánů nebo vývodů, ulcerace a infiltrace sliznic
	+ 20% v souvislosti s terapií - diagnostická vyšetření, pooperační bolest, poradiační bolest (stomatitida, esofagitida), po chemoterapii (cystitida, neuropatická bolest)
	+ vzdálená souvislost s nádorem - paraneopastická, dlouhodobý pobyt na lůžku, zácpa, dekubity, postherpetická neuralgie
	+ nenádorová bolest
* **vyšetření:** lokalizace, charakter, propagace, změny intenzity v čase (vizuálně analogová škála - úsečka 10 cm, od žádné bolesti po nepředstavitelnou bolest)
	+ Melzackova škála - mírná, nepříjemná, silná, krutá, nesnesitelná
	+ pravidelné vyhodnocování
* **terapie:**
	+ podle druhu a intenzity bolesti - hlavně léčit příčinu (i paliace)
	+ 80% reaguje na běžná perorální analgetika, 10% na chirurgické a anesteziologické zásahy, 10% nezvladatelných
	+ optimální je snížení intenzity bolesti o 90%
	+ nasadit včas, nebát se opiátů
	+ třístupňový systém léčby:
		- NSA + pomocné léky (antikonvulziva, myorelaxancia - neuropatická bolest, neuroleptika - zvýšení prahu bolesti, antidepresiva)
		- slabý opiát (kodein, oxycodon, tramadol) + NSA + pomocné léky
		- silný opiát (morfin, fentanyl, sufentanyl)+ NSA + pomocné léky
		- neurochirurgické a anesteziologické postupy
		- kortikoidy - na otoky CNS a kostí při metastázách, bisfosfonáty na kostní bolest
	+ vždy podávat novou dávku před odezněním dávky předchozí
	+ preferovat perorální léčbu, možné jsou i transdermální aplikační systémy
	+ zevní analgetická radiace - lokalizované bolesti z kostních metastáz, meta do CNS
	+ stroncium - na mnohočetné kostní metastázy
	+ nekontrolovatelná bolest - blokáda místními anestetiky, subarachniodální nebo epiurální anestezie, neurolýza

**22. KRITÉRIA LÉČEBNÉ ODPOVĚDI**

* metoda zhodnocení účinku léčby
* komplexní posouzení všech změn, ke kterým u nemocného došlo vlivem aplikované léčby
* nádorová léze:
	+ **hodnotitelná měřením** - RTG, CT, metrické měření
	+ **nehodnotitelná měřením** - kostní postižení, nádorový výpotek, infiltrace mening...
* ***kritéria RECIST*** (response evaluation criteria in solid tumors)
	+ posouzení lézí nad 20 mm při klinickém vyšetření nebo nad 10 mm při CT
	+ **CR** - kompletní remise - úplné vymizení všech nádorových lézí - všechny měřitelné i neměřitelné známky; dvě pozorování v průběhu nejméně 4 týdnů; 2 rozměry - nejdelší průměr a rozměr na něj kolmý
	+ **PR** - parciální remise - zmenšení nádorové léze minimálně o 50%; nesmí se objevit nové ložisko (nově: součet všech největších průměrů lézí klesl o 30%)
	+ **SD** - stabilizace nemoci - beze změn nebo zlepšení o méně než 50%, progrese o méně než 25%
	+ **PD** - progrese nemoci - zhoršení stávající léze, objevení nových nádorových ložisek, jiné známky aktivity nemoci (vzestup markerů, objevení výpotku)
* další: doba trvání, posouzení celkového stavu, ověření předpokládaného stavu
* vyléčení - posuzuje se obtížně; za vyléčení se pokládá, když pravděpodobnost přežití (life expectancy) pacienta dosáhne stejné hodnoty, jako u stejně starého zdravého jedince
	+ u některých nádorů typické pozdní relapsy - nelze určit, zda se jedná o relaps, nebo nový nádor
* stanovení délky trvání terapeutické odpovědi - špatně hodnotitelné, k objevení příznaků dochází s latencí
	+ prakticky: od zahájení terapie do objevení se prvních známek relapsu
	+ **bezpříznakové období** - při kompletní remisi
	+ **progression free survival** - do nových příznaků nemoci
	+ **event free survival** - do objevení se nových závažných symptomů
* hodnocení toxicity terapie
* přežití - křivky přežití na určitou dobu (5 let), případně medián

**23. PERFORMANCE STATUS, KVALITA ŽIVOTA (VÝŽIVA, NÁDOROVÉ KACHEXIE, SYSTÉMOVÉ PŘÍZNAKY)**

**Performance status (PS)**

* posouzení celkového stavu pacienta - limit pro indikovanou léčbu a její výsledky
* vlastní nádor, věk, komorbidity, psychický stav
* soběstačnost pacienta, pohyblivost, bolesti a další parametry
* **ECOG bodovací škála:**
	+ 0 - schopen tělesné aktivity bez omezení
	+ 1 - neschopen těžké fyzické námahy, lehčí práce bez omezení
	+ 2 - soběstačný, ale práce neschopný; tráví nad 50% denní doby mimo lůžko
	+ 3 - omezeně soběstačný, na lůžku přes 50% denní doby
	+ 4 - zcela nesoběstačný, trvale upoután na lůžko
* **posouzení tělesné výkonnosti - škála dle Karnofského**
	+ 100% - normální aktivita, bez projevů nemoci
	+ 90% - schopen normální aktivity, minimální příznaky
	+ 80% - s úsilím schopen aktivity, přítomny příznaky
	+ 70% - soběstačný, neschopný normální aktivity nebo práce
	+ 60% - převážně soběstačný
	+ 50% - potřebuje výraznou pomoc a lékařskou péči
	+ 40% - nesoběstačný, vyžaduje speciální pomoc
	+ 30% - zcela nesoběstačný, indikována hospitalizace
	+ 20% - nemohoucí, nutná hospitalizace, nutná aktivní podpůrná léčba
	+ 10% - moribundní
	+ 0% - smrt

**Kvalita života (QoL)**

* částečně se kryje s pojmem performance status
* individuální parametr - hodnocení na základě dotazníků - oblast fyzická, funkční, psychická, sexuální, pracovní
* základem je subjektivní vnímání pacienta
* **fyzická kondice** - nepřítomnost známek onemocnění, minimalizace NÚ terapie
* **funkční zdatnost** - odpovídá PS; + komunikace, zaměstnání, rodinný život
* **celková kvalita** - všechny předchozí + subjektivní pocity pacienta

**Kachexie a poruchy výživy**

* anorexie, lokální účinky nádoru
* zvýšená spotřeba glukózy nádorem - spotřeba ATP na přestavbu laktátu, glukoneogeneze, spotřeba tělesného tuku, spotřeba proteinů - deficit normální proteosyntézy; inzulinorezistece - chybí tlumení lipáz a glukoneogeneze
* retence vody kachexii dlouho maskuje - posouzení podle hladiny plazmatických bílkovin
* zhoršení terapií - cytotoxický vliv na enterocyty, inhibice enzymů
* **terapie nutričního deficitu:**
	+ přednostně enterální cestou - dostatečný příjem běžné stravy, případně s úpravou; od sippingu přes sondy, nutričně definovaná dieta
	+ při neprůchodnosti jícnu PEG
	+ parenterální výživa až při nemožnosti enterální, all in one vaky

**24. TERMINÁLNÍ PÉČE (SYMPTOMATICKÁ LÉČBA, SOCIÁLNÍ PÉČE, HOSPICE, ÚLOHA RODINY, PŘÁTEL, SPOLEČNOSTI)**

* stadium s vyčerpáním onkologické léčby; pouze symptomatická terapie, očekávaný brzký exitus
* důstojnost, tlumení bolestí
* zásadní role symptomatické léčby
* ošetřovatelská péče, péče o psychický stav nemocného
* **hospice** = specializovaná zařízení pro poskytnutí péče pacientům, u kterých není možná ani kurativní, ani paliativní léčba
	+ symptomatická péče, eliminace obtíží plynoucích ze základní diagnózy
	+ zajištění psychologické, spirituální a sociální péče
	+ spolupráce se členy rodiny - zajištění neomezeného kontaktu
* **denní stacionáře**
* **domácí komplexní hospicová péče** - nemocný zůstává v domácím prostředí, kromě členů rodiny se na péči podílí zdravotnický perosnál, dietní sestra a dobrovolníci
* u terminálních stadiích se při akutních komplikací většinou neprovádí resuscitace

**25. LÉČEBNÁ REHABILITACE (FYZIKÁLNÍ, PSYCHOLOGICKÁ, SOCIÁLNÍ)**

* rehabilitace = soubor opatření, jejichž cílem je vrátit onkologického pacienta do společnosti a zajistit dostatečnou kvalitu jeho života
* i v případě, že nelze dosáhnout kompletní remise
* **fyzikální rehabilitace** - odstranění nežádoucích dopadů nemoci i terapie
	+ péče o stomie, užívání prsních epitéz, obturátorů, končetinových protéz a dalších
	+ chirurgicky - plastické operace po ablaci prsu
	+ léčebné cvičení, nácvik soběstačnosti, prevence otoků, lázeňská péče
* **psychologická rehabilitace** - ihned po ověření nádorové nemoci
	+ v ošetřovatelském týmu by měl být přítomen klinický psycholog
	+ informování pacienta, akceptace reakcí, získat pacienta pro spolupráci při léčbě
	+ podpora v terminálním období
	+ účast rodiny, přátel, a dalších
* **sociální rehabilitace** - resocializace pacienta
	+ zařazení do pracovního procesu - normální zaměstnání, někdy nutno změnit charakter nebo intenzitu práce
	+ částečný nebo plný invalidní důchod
	+ svépomocné spolky a podobně

**26. PSYCHOONKOLOGIE (SDĚLENÍ DIAGNÓZY, NÁROK NA INFORMACE, OTÁZKY VYLÉČENÍ, TRVALÁ DISPENZARIZACE)**

* psycholog by měl být součástí terapeutického týmu
* **stanovení diagnózy** - informace pacienta o diagnóze
	+ nemocný má právo být o svém onemocnění informován, včetně povahy a prognózy
	+ sdělení odpovídající možnostem pacienta
	+ nezlehčovat obtíže, nechat naději na vyléčení
* **fáze vyrovnávání se pode Kübler-Rossové**
	+ šok, popírání - fobie, paranoia, hysterie
	+ zlost, agrese, obviňování
	+ smlouvání
	+ deprese
	+ smíření
* **průběh léčby:** kosmetické změny až těžké mutilace po chirurgické léčbě, anatomické a funkční poruchy po chemoterapii, impotence, sterilita
* **progrese onemocnění** - připouštět závažnost situace, nechat iluzi naděje, neukončovat léčbu
* **terminální stadium** - dekathesis, apatie (změny psychiky) - euforie nebo smíření; neuroleptika, psychomimetika

**27. DISPENZARIZACE V ONKOLOGII (CÍLE, ZÁSADY, RELAPS, RECIDIVA, SKRYTÁ NÁDOROVÁ NEMOC, LÉČEBNÉ VÝSLEDKY)**

* každý onkologicky nemocný je trvale sledován
* součást terciární prevence
* dispenzarizované osoby: diagnostikované maligní nebo potenciálně maligním onemocněním, osoby s familiárním výskytem nádorů, nemocní s diagnostikovanou prekancerózou
* pravidelné prohlídky dle vyhlášky v rozmezí 3-12 měsíců
* **cíle dispenzarizace:**
	+ včasné odhalení recidivy nebo relapsu onemocnění
	+ odhalení a terapie pozdních následků protinádorové léčby - sterilita, katarakta, nefropatie, psychické změny
	+ odhalení případných duplicitních nádorů - větší afinita jedince k nádorovému onemocnění, sekundární malignita po terapii (leukémie, nádor v ozářené oblasti)
* ani při CR není vyloučeno opětovné vzplanutí nemoci
	+ **lokální recidiva** - v místě původního nádoru
	+ **vzdálená recidiva = relaps** (při primárně generalizovaném onemocnění) - v místě vzdáleném od primárního nádoru, metastatické postižení
	+ perzistence tumoru - likvidace byla pouze zdánlivá
	+ časný relaps - do roka, pozdní (Hodgkin, ca prsu, melanom)
	+ recidiva do 1 roku je prognosticky nepříznivá
* generalizace = nádorové postižení aspoň 2 systémů (meta v plicích a kostech, lokální recidiva + meta a pod.)
* **skrytá nádorová nemoc** - není klinicky patrná, není vidět na zobrazovacích metodách

**SPECIÁLNÍ ONKOLOGIE**

**1. ZHOUBNÉ NÁDORY ORL A OROFACIÁLNÍ OBLASTI**

* **epidemiologie:**
	+ cca 5% solidních nádorů
	+ 2/3 diagnostikovány jako lokoregionálně pokročilé, přežití cca 30%
	+ výskyt roste s věkem, maximum okolo 60 let; častěji u mužů
	+ nejčastěji v hrtanu
* dělení podle lokalizace: ret, dutina ústní, jazyk, orofarynx, hypofarynx, dutina nosní, vedlejší dutiny nosní, larynx, krční část jícnu, průdušnice, slinné žlázy
* **histologie:** nad 90% spinocelulární karcinom (epidermoidní)
	+ zbytek lymfomy, adenokarcinomy, adenoidně cystické karcinomy, mukoepidermoidní karcinomy; vzácně melanomy a sarkomy
* **RF:** kouření a alkohol - vzájemná potenciace, žvýkání betelu
	+ další - nikl, chrom, azbest, zpracování dřeva
* **dělení:**
	+ ***HPV negativní*** - 80-90% nádorů, asociace se životním stylem
	+ ***HPV pozitivní*** - incidence stoupá u mladších osob, vliv sexuálního chování
* **klinika:**
	+ dysfagie, rezistence na krku, bolesti v krku, dysfonie, otalgie, dyspnoe, hemoptýza
	+ chrapot významný, při ca na glottis se objeví rychle - včasná diagnóza
* **diagnostika:**
	+ anamnéza, fyzikální vyšetření - aspekce, palpace
	+ panendoskopie + histologie
	+ USG krku, případně FNAB
	+ PET-CT
	+ RTG + CT hrudníku, CT a MRI krku
* nebezpečný je agresivní lokoregionální růst s častými lokálními recidivami a meta do lokálních uzlin; metastázy jen u cca 15% (hlavně plíce)
* **terapie:**
	+ chirurgie, radioterapie, chemoterapie, biologická léčba
	+ individuální přístup; přežití se stále příliš nelepší
	+ vždy brát v potaz kosmetickou a socioekonomickou stránku
	+ operabilní nádor odstranit X zachování kvality života
	+ ***algoritmus:***
		- časné nádory T1,2, N0 - unimodálně chirurgie nebo radioterapie, cca 80% kurabilita; metody jsou si ekvivalentní
		- lokoregionální T3,4
			* klasicky - resekce + pooperační CHRT
			* primární CHRT + chirurgie, když selže
		- generalizace inkurabilní, 5 leté přežití 0; paliativní chemoterapie
	+ konkomitantní CHRT - snížení rizika úmrtí o 20%
		- CDDP = cisplatina - základ chemoterapie, 40 mg na m2 těla; + 5-FU, případně paclitaxel, vinorelbin, ifosfamid, MTX
		- radioterapie - konvenční frakcionovaná RT
		- vždy monitoring renálních a hematologických parametrů
		- vyšší lokoregionální účinek + systémový efekt
	+ u 5% pacientů meta v uzlině bez primárního zdroje - primární nádor zničen autoimunitou
		- ozáření celé ORL oblasti
	+ biologická terapie - EGFR - čím větší exprese, tím větší šance na přežití
		- cetuximab
	+ perspektivně: hypertermie - prohřívání nad 40°C - zasahuje i buňky v klidové fázi buněčného cyklu; fotodynamická terapie - fotosenzibilizátor + světelná energie (kožní senzibilizace, pacient dočasně v tmavé místnosti)
* **komplikace terapie:**
	+ mukositida, xerostomie, radiační dermatitida, edémy
	+ zajišťovací PEG
	+ xerostomie chronická, progreduje
	+ prevence:
		- ozařovací technika - modulovaná intenzita svazků
		- radioprotektiva - amifostin - na akutní i pozdní komplikace; kožní i GIT toxicita
* **prognóza:** závisí na stadiu, stupni diferenciace, primární lokalizaci
	+ přežití průměrné 50%, při meta v uzlinách 30%, při porušení pouzdra uzliny 20%

**Jednotlivé nádory**

* **ca rtu** - nejčastější nádor v ústní dutině, hlavně na dolním rtu
	+ muži 60-70 let
	+ RF: chronická expozice slunečnímu záření, kouření dýmky
	+ zduření rtu, krvácení; někdy předchází leukoplakie
	+ histologie: spinaliom, někdy bazaliom
	+ terapie: resekce
	+ dobrá prognóza
* **ca dutiny ústní**
	+ RF - kouření, destiláty, špatná hygiena dutiny ústní, prolongovaná iritace, betel
	+ klinika: bolest, polykací obtíže, potíže s mluvením
	+ terapie:
		- jazyk a spodina ústní - resekce nebo brachyterapie
		- retromolární trigonum - CHI + RT
		- disekce nebo radioterapie postižených uzlin
	+ prognóza podle rozsahu
* **ca orofarnyngu**
	+ druhá nejčastější lokalizace
	+ klinika: bolesti a škrábání v krku, foetor ex ore, , dysfagie, odynofagie, trismus
	+ fv - změny tvaru a symetrie patrových oblouků
	+ terapie: chirurgie, případně kombinovaná
* **ca nasofaryngu** - souvislost s infekcí EBV
	+ klinika: vleklá rýma, krev v sekretu, epistaxe; postižení uzlin, kruté bolesti při destrukci spodiny lební
	+ histologie: dif. dlaždicob. ca, nekeratinizující d.c., nediferencovaný ca (lymfoepiteliom)
	+ terapie: RT, u rozsáhlých CHRT
* **ca laryngu**
	+ nejčastější, více u mužů; nejčastěji glotická lokalizace, nejméně subglotický
	+ klinika: chrapot, dysfagie, odynofagie, inspirační stridor
	+ dg: přímá a nepřímá laryngoskopie, včetně biopsií; vyšetření šíření CT a MRI
		- broncho a esofagoskopie - vyloučení jiného nádoru
	+ terapie: chirurgie limitovaná zachováním kvality života; radioterapie v kombinaci nebo samostatně
		- chirurgie při invazi do chrupavek
		- radioterapie při nutnosti zachování hlasu
		- hrtan zachovávající postupy - cisplatina + 5-FU s RT
	+ prognóza: nejhorší u subglotického (25% 5lp), glotická a supraglotiká lepší - 80-90% T1,2; 50% T3, 40% T4
* **ca slinných žláz**
	+ většinou benigní, nejčastěji v příušní žláze
	+ etiologie není známá
	+ klinika: nebolestivé zduření žlázy, při prorůstání do okolí paréza n. VII
	+ dg: pohled, palpace - souměrnost, konzistence, bolest, výtok z vývodů; CT, MRI
	+ histologie: mukoepidermoidní ca, adenoidně cystický ca, nediferencovaný ca, smíšený maligní nádor, dlaždicobuněčný ca, maligní lymfom
	+ terapie: radikální resekce, resekce metastáz
	+ často metastazují i opožděně (0-15 let po resekci)
	+ prognóza: přežití cca 80%, při vyšším gradingu cca 30%

**2. ZHOUBNÉ NÁDORY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY**

* **epidemiologie:** nejčastější nádory endokrinních žláz; 1,3% maligních nádorů
	+ 2x častější u žen
* **etiologie a RF:**
	+ jediný prokázaný RF: expozice ionizujícímu záření, hlavně v dětském věku (nad 2 Gy)
		- papilární adenokarcinom
		- v dospělosti žláza méně citlivá
	+ syndromy MEN 2A (medulární ca štítné žlázy, feo, adenom parathyroidey), MEN 2B - mutace *ret* protoonkogenu
* **klinika:**
	+ rychle rostoucí uzel tuhé konzistence, fixace ke kůži i ke spodině
	+ zvětšení uzlin krku a nadklíčkových - pokročilé onemocnění
	+ dýchací obtíže při útlaku průdušnice, polykací obtíže
	+ šíření do uzlin jugulárních, supraklavikulárních, tracheoesofageálních, mediastinálních, retrofaryngeálních
	+ hematogenní šíření - plíce, kosti, játra
* **diagnostika:**
	+ somatické vyšetření, anamnéza
	+ ***radionuklidové vyšetření*** - hyperfunkční, eufunkční a dobře dif. ca vychytávají radiojód
		- zobrazují i metastázy
		- studené uzly - karcinom, který nevychytává
	+ ***USG*** - odlišení nádorů od cyst
	+ CT, MRI - šíření nádoru do okolí, retrosternální struma, postižení uzlin
	+ jehlová biopsie
	+ **laboratoř** - hladina thyreoglobulinu (zvýšení u metastáz a recidiv)
	+ genetické vyšetření při podezření na MEN
* **histopatologie:**
	+ diferencované karcinomy - folikulární, papilární
	+ medulární karcinom
	+ nediferencovaný karcinom = anaplastický
	+ epidermoidní karcinom
	+ 5% jiné - lymfomy, teratomy, sarkomy, metastázy (ca prsu)
	+ ***dobře diferencované papilární ca*** - pomalý růst, někdy multifokální, meta lymfogenně
		- 3.-5. dekáda, 33-73% nádorů štítnice
		- dobrá prognóza, zejména u operabilních nádorů (přežití 70-90%)
	+ ***dobře diferencovaný folikulární ca*** - unifokální, tendence k hematogennímu šíření
		- v 6. dekádě
		- menší pětileté přežití (60-80%)
	+ ***medulární karcinom*** - z parafolikulárních buněk (neuroektodermální původ)
		- produkce kalcitoninu, někdy i PG, serotoninu, ACTH
		- pomalý růst, hematogenní šíření
		- horší prognóza, cca 80%, při postižení uzlin 40%
		- agresivnější, v době diagnózy metastázy u 50% pacientů
	+ ***anaplastický karcinom*** - z folikulárních buněk
		- rychlý růst, invaze do okolních struktur (příznaky z regionálního útlaku), zarudnutí kůže, meta krevní cestou
		- od 4. dekády, cca 10% nádorů
		- průměrné přežití 2-6 měsíců
* **terapie:**
	+ chirurgie - odstranění celé žlázy + zvětšených regionálních uzlin; dostatečně radikální
	+ terapie radiojódem - 131I - u dobře diferencovaných ca se zachovanou akumulační schopností, eliminace zbytků žlázy po exstirpaci, relapsy, metastázy, inoperabilní nádory
		- nutné cca do dvou týdnů po chirurgii - prevence lokální recidivy
		- kontrola po 6-8 týdnech - možná stimulace zbytků žlázy TSH
	+ hormonální terapie - pouze na diferencované ca; supresní účinek L-thyroxinu na produkci TSH; po chirurgickém odstranění
	+ zevní ozáření - pro nádory neakumulující radiojód po chirurgickém odstranění, i při léčbě inoperabilních nádorů a metastáz
		- lineární urychlovače, kobaltový ozařovač
		- ozáření krku a spádových krčních uzlin
		- intersticiální ozařování - iridiové zdroje nebo zrna radiojódu
	+ chemoterapie - doplněk terapie anaplastických ca a ca nevychytávajících jód
		- adriamycin v monoterapii, antracykliny + cisplatina
	+ supresní terapie - thyroxin - terapie hypotyreózy, potlačení produkce TSH (indukuje růst nádoru)
* **prognóza:** dobrá prognóza diferencovaných ca ve stadiu I a II, medulární horší; anaplastický ca je vždy považován za stadium IV a má pětileté přežití 0-25%
* dispenzarizace pro pozdní nežádoucí účinky - myelosuprese, vznik sekundárních malignit, plicní fibróza, poruchy fertility

**3. ZHOUBNÉ NÁDORY NEJASNÉ PRIMÁRNÍ LOKALIZACE**

* kryptogenní nádory (primum ingnotum)
* **definice:** detekce jednoho nebo více metastatických ložisek, u kterých nelze žádnou dg. metodou (anamnéza, FV) určit primární lokalizaci; u 1/5 nelze ložisko zjistit ani sekcí
* **epidemiologie:** cca 3-7% nádorů. nejčastěji mezi 60-70 lety, bez rozdílu pohlaví
	+ incidence cca 6:100 000
* **klinika:** symptomy podle místa postižení - manifestace metastáz
	+ postižená místa - lymfatické uzliny, plíce, kosti, játra, mozek, pleura, kůže, peritoneum
	+ cca u 57% postiženo metastázami více orgánů
	+ nespecifické symptomy: anorexie, únava, úbytek hmotnosti
* **diagnóza:**
	+ anamnéza včetně rodinné, fv - prs, periferní lymfatické uzliny, per rectum, gynekologické vyšetření, starší jizvy
	+ laboratoř - krev, moč chemicky, FW, markery
	+ RTG hrudníku, stolice na okultní krvácení, CT břicha a pánve
	+ predilekční místa metastáz - kosti (plíce, prostata, ledviny, štítná žláza, myelom)
	+ PET CT - pro metastázy, někdy najde i primární ložisko
	+ kompletní histologické vyšetření metastázy včetně imunohistochemie - biopsie, punkce
* nepoužívá se TNM klasifikace ani staging
* většinou dobře diferencované adenokarcinomy (60%), špatně diferencované karcinomy (30%), spinocelulární karcinomy,
* **terapie:**
	+ určení celkového stavu - PS (performance status), rozsah a lokalizace metastáz, histol. nález; základní požadavek - kvalita života
	+ princip: lokální - exstirpace nebo radioterapie, zvážení konkomitantní chemoterapie
	+ chirurgie - solitární orgánové postižení - plíce, játra, CNS + život ohrožující stavy (obstrukce žlučovodu, ileus, míšní komprese)
	+ radioterapie - ozáření bolestivých kostních metastáz, lokálně na uzliny
	+ hormonální terapie - při nálezu receptorů estrogenových, progesteronových, elevace PSA
	+ chemoterapie - při dobrém PS
		- adenokarcinom - **FUFA** (*5-fluoruracil, leukovorin*), EP - epidermoidní ca (*etoposid, cisplatina*), FAM (*5-fluoruracil, adriamycin, mitomycin C*)
	+ hlavně symptomatická terapie - výživa, tlumení bolesti
* **prognóza:** nepříznivá, medián 6-9 měsíců (možná i 5-12), smrt do 1 roku
	+ nepříznivé faktory - mužské pohlaví, adenokarcinom, vícečetné postižení, postižení jater, supraklavikulární lymfadenopatie
	+ příznivé faktory - lymfadenopatie (ne supraklavikulární), neuroendokrinní nádory, ženy

**4. ZHOUBNÉ NÁDORY MEDIASTINA**

* ohraničení: horní hrudní apertura, bránice, sternum, páteř, mediastinální pleura
* **epidemiologie:** vzácné, incidence mírně stoupá
	+ ve kterémkoliv věku, nejčastěji 30-50 let
	+ cca 1/3 maligních
	+ nejčastěji thymomy
* **etiologie:** neznámá; zvažován vztah k infekci HPV
* **klinika:**
	+ cca 1/2 náhodný nález
	+ bolest na hrudi, kašel, dušnost, retrosternální bolest při obstrukci dýchacích cest
	+ střední a zadní mediastinum - komprese dých. cest s dušností, komprese n. phrenicus (škytavka, paréza bránice), chrapot, dysfagie, syndrom HDŽ, Hornerův syndrom
	+ často přidružená onemocnění - Hodgkin a horečky s bolestí po požití alkoholu
* **histologie:**
	+ přední a horní část - thymomy, germinální extragonadální nádory, maligní lymfomy, karcinomy
	+ střední - maligní lymfomy, karcinomy, sarkomy
	+ zadní - neuroendokrinní nádory - neuroblastom, paragangliom
	+ karcinomy jícnu

**Thymom**

* dělení: lymfocytární, epitelitální, smíšený
* většinou náhodný nález na RTG jako rozšíření mediastina
* **přidružená onemocnění:** myasthenia gravis, aplastická anémie, hypogamaglobulinémie, SLE, RA, thyreoiditida
	+ thymom s myastenií méně agresivní; jen u 1/4 se po thymektomii myastenie upraví
* ***karcinomy thymu*** - z epitelu; agresivnější, nediferencované
* ***karcinoid*** - většinou bez karcinoidového syndromu, lokálně invazivní
* **klinika:**
	+ kašel, chrapot, stridor, dušnost, bolest na hrudi, Horner
	+ syndrom HDŽ, srdeční tamponáda, míšní komprese
	+ horečky, noční poty, únava, anorexie, váhový úbytek
* **vyšetření:**
	+ RTG a CT hrudníku
	+ histologická verifikace - transthorakální biopsie, mediastinoskopie, přední mediastinotomie
* **terapie:**
	+ chirurgické odstranění nádoru + veškeré tkáně thymu
	+ u maligních thymomů a invazivních thymomů radioterapie
	+ inoperabilní - radioterapie
	+ CHT - metastázy, recidivy - cisplatina, adriamycin, cyklofosfamid, prokarbazin
* **prognóza** podle hloubky invaze - 98% přežití u stadia I, 50% u stadia IV

**5. ZHOUBNÉ NÁDORY PLIC A PLEURY**

**Zhoubné nádory plic**

* **epidemiologie:**
	+ velká úmrtnost - jako KRKA, prs a prostata dohromady, zemře 85 ze 100 diagnostikovaných
	+ incidence stagnuje u mužů, rychle roste u žen
* terapie málo účinná
* nejčastěji bronchogenní karcinom
* geneticky - časté chromozomální delece (3), mutace genu pro protein p53
* **etiologie a RF:**
	+ hlavní RF - kouření - 90% nemocných jsou kuřáci nebo bývalí kuřáci
	+ další - radon, azbest, profesní kancerogeny (chrom, nikl, chlormethylether)
	+ možná dietní vlivy u adenokarcinomu
	+ genetické a rodinné faktory
	+ mutace ALK - nemalobuň. ca plic u nekuřáků; inhibitor TK ***crizotinib***
* **klinika:**
	+ ***intrathorakální příznaky*** - kašel (suchý a dráždivý, při infekcích produktivní), dušnost, bolest na hrudi (invaze do pleury), hemoptýza, pneumonitis, ztráta hmotnosti
	+ ***extrathorakální*** - metastázy a uzliny
	+ ***paraneoplastické*** - hlavně u malobuněčného
	+ komplikace: syndrom horní duté žíly, Hornerova trias při prorůstání do sympatických ganglií, paréza hlasových vazů, dysfagie z útlaku jícnu
	+ pokročilý - celková slabost, ztráta hmotnosti, anorexie, horečka, anémie
* **diagnóza:**
	+ anamnéza, fv - uzliny, syndrom horní duté žíly, poslech a poklep (výpotek, atelektázy)
	+ biopsie - bronchoskopicky
	+ zobrazovací metody: RTG hrudníku, CT hrudník + břicho, PET CT, MRI mozku, scinti skeletu
		- vždy nutné indikovat CT vyšetření hrudníku a epigastria
		- mozek vždycky, metastazuje rychle
* **histologie:**
	+ nemalobuněčné ca - dlaždicobuněčný, adenokarcinom, velkobuněčný
	+ malobunčné ca - cca 15%
* **staging** - TNM klasifikace
* **terapie:**
	+ ***lokoregionální karcinom***
		- stadium I - operace, u inoperabilních stereotaktická RT
		- stadium II - operace + adjuvantní CHT, u inoperabilních konkomitantní CHRT
		- stadium IIIA - indukční chemo + 1 lokální modalita, individuálně
		- stadium IIIB - inoperabilní, konkomitantní CHRT
	+ chemoterapie - základem cisplatina a karboplatina; k nim docetaxel a paclitaxel, vinorelbin, gemcitabin
	+ ***biologická léčba*** - mutace EGFR, odpovídá na ITK
	+ ***metastázy:***
		- 1. linie s mutací EGFR - gefitinib, erlotinib; adenoca - platinový dublet + bevacizumab, epidermoidní platiny + cetuximab
		- udržovací léčba - bevacizumab, erlotinib, pemetrexed
		- 2. linie - docetaxel, pemetrexed, erlotinib
	+ ***malobuněčný ca*** - chemo: platina + etoposid (+ případně adriamycin)+ radioterapie + preventivní ozáření CNS
		- vždy považován za systémové onemocnění
* **prognóza** špatná, medián přežití u pokročilého cca 10 měsíců

**Zhoubné nádory pleury**

* jediný primární nádor pleury - mezoteliom - šíření po pleuře, diseminace hematogenně i lymfogenně
* **epidemiologie:** vzácný; častěji u mužů, maximum 55-60 let
* **etiologie:**
	+ hlavní RF - inhalace mikroskopických azbestových vláken
	+ potenciace kouřením
* **klinika:**
	+ pleurální výpotek s dušností
	+ lokalizovaná bolest na hrudi
	+ kašel, úbytek hmotnosti, febrilie, při invazi do perikardu výpotek
* **diagnostika:**
	+ RTG - výpotek
	+ CT - ztluštění pleury, MRI na posouzení invaze do hrudní stěny
	+ verifikace- otevřená biopsie, při thorakotomii
	+ bronchoskopie - vyloučení primárního bronchogenního karcinomu
* **histologie:** mezoteliom - původem z mezodermu
	+ diferenciace: epiteliální, sarkomatózní, smíšený
	+ epiteliální se šíří po pleuře, tvoří výpotky
	+ sarkomatózní bez výpotku, vzdálené metastázy
* **terapie:**
	+ kurativní zákrok - pleurektomie, extrapleurální pneumonektomie - pouze u malého počtu nemocných (komorbidity, pozdní dg)
	+ paliativní dekortikace - omezení tvorby výpotku
	+ thorakoskopie s talkovou pleurodézou
	+ paliativní radioterapie - omezení bolesti a dysfagie
	+ paliativní chemoterapie - monoterapie - adriamycin, platinový derivát; systémově i intrapleurálně
* **prognóza:** medián přežití od 4 do 18 měsíců
	+ negativní faktory - mužské pohlaví, věk nad 75 let, pokročilé stadium, bolest
	+ delší přežití při izolovaném postižení parietální pleury

**6. ZHOUBNÉ NÁDORY JÍCNU, ŽALUDKU A GASTROESOFAGEÁLNÍ JUNKCE**

**Karcinom jícnu**

* **epidemiologie:** regionální změny - hodně Čína, Indie, Turecko (dieta)
	+ v ČR poměrně málo častý, pod 1% nádorů
	+ častěji u mužů
* **etiologie, RF:**
	+ kouření, abusus alkoholu
	+ horká a kořeněná strava, málo vitaminů
	+ prekanceróza: Barretův jícen - metaplazie intestinálního epitelu při chronickém GER
* **klinika:**
	+ počáteční stadia asymptomatická
	+ dysfagie, odynofagie, až úplný uzávěr jícnu - manutrice, kachektizace
	+ píštěle do dýchacích cest, aspirace, pneumonie
	+ krvácení, záněty
* **diagnostika:**
	+ fv je na nic
	+ endoskopie s biopsií, endosono
	+ CT hrudníku a břicha
* **histologie:**
	+ dlaždicobuněčný ca - horní části jícnu, tradiční RF
	+ adenoca - dolní části, na Barretově jícnu
* **terapie:**
	+ podle lokalizace, rozsahu a celkového stavu
	+ chirurgie - radikální resekce ve střední a dolní části, náhrada částí střeva
		- paliativně - koagulace, stenty, endoprotézy
	+ radioterapie - malá senzitivita; na inoperabilní nálezy
		- tele i brachyterapie, dávka cca 60 Gy
	+ chemoterapie - cisplatina, 5-FU, paklitaxel; režim ECF
	+ většinou kombinovaná léčba
	+ lokální - chi, pokročilá - chi+ adjuvantní CHRT, inoperabilní CHRT; diseminace - paliace
* **prognóza:**  kurabilní zachycen vzácně, přežití kolem 10%

**Karcinom žaludku**

* **epidemiologie:** relativně častý; hlavně v Japonsku
	+ ČR - 21:100 000, poměrně vysoká mortalita
* **etiologie a RF:**
	+ dieta - konzervanty, solení, sušení - nitrosaminy
	+ achlorhydrie, atrofická gastritida, infekce H. pylori, kouření
* **klinika:** bolest a tlak v epigastriu, nechutenství, úbytek hmotnosti, slabost, únava
	+ krvácení do GIT - hematemeze, meléna, perforace; sideropenická anémie
	+ Virchovova uzlina - levý nadklíček
* meta i hematogenně - játra, ovaria (Krukenbergův nádor)
* **diagnóza:**
	+ endoskopie s biopsií
	+ marker - CEA
	+ sono jater, RTG plic, CT břicha a malé pánve, scintigrafie kostí
* **histologie:**
	+ adenoca - pylorus, malá kurvatura, kardie
	+ plochý, polypózní, miskovitý, může ulcerovat
	+ intestinální typ - na podkladě metaplazie
	+ skirhus - prstenčité buňky, difuzní postižení sliznice
* **terapie:**
	+ chirurgie - Bilroth I, II - subtotální gastrektomie; resekce metastáz v játrech
	+ radioterapie - 50-60 Gy (málo citlivý)
		- u inoperabilních tumorů a neradikálních resekcí
		- u lymfomů kurabilní
	+ chemoterapie - 5-FU, antracykliny, mitomycin C, cisplatina
		- režimy: FAM, ELF (etoposid, leukovorin, 5-FU), ECF (epirubicin, cisplatina, FU), FAMTX
		- adjuvantní, konkomitantní k radioterapii nebo paliativní
* **prognóza:** špatná, pouze 10% nádorů diagnostikováno v lokalizovaném stadiu

**7. ZHOUBNÉ NÁDORY TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU**

**Kolorektální karcinom**

* 70% v kolon (nejvíce v sigmoideu, v ascendens spíš při hereditárních syndromech), 30% v rektu
* **epidemiologie:** v ČR častý - incidence 59:100 000, mortalita 23:100 000
	+ střevo stejně často u mužů i u žen, rektum častěji u mužů
	+ častěji u mužů, roste s věkem (nad 50 let)
* **etiologie a RF:**
	+ genetická zátěž (RA), hereditární syndromy, zánětlivá střevní onemocnění
	+ vliv stravy - možná nedostatek vlákniny, nadměrný příjem masa, špatné stravovací návyky, alkohol a kouření?
* vznik maligní trasformací polypů - rizikové jsou velké polypy a vilózní polypy
* **prognóza:** lokalizovaný 90%, lokálně pokročilý 70-80%, meta 10%; rektum horší (50%)
* **klinika:**
	+ únava, slabost, průjmy a zácpa, bolesti břicha
	+ krev ve stolici - častý příznak, většinou důvod návštěvy lékaře
	+ anémie, dušnost, bledost
	+ meta: šíření per continuitatem do okolí, lymfogenně, hematogenně do jater, méně kosti a plíce
* **screening** - test okultního krvácení ve stolici, při pozitivitě následně koloskopie
	+ kapslová koloskopie - alternativní metoda; špatně hodnotí přisedlé polypy
* **diagnóza:**
	+ vyšetření per rectum - nádory v oblasti cca 8 cm
	+ koloskopie + biopsie
	+ CT břicha a pánve
	+ krevní obraz, moč, markery - CEA. CA 19-9
	+ rektum - USG, endosono, MRI - lepší vztah k okolí a ke sfinkterům
* **histologie:** adenokarcinom
* rektum má tendenci k lokálním recidivám
* **staging:** TNM
	+ ***Dukesova klasifikace:***
		- A - submukóza až po tunica msucularis propria; T1, T2
		- B - nádor ve střevní stěně; T3, T4
		- C - uzliny N1-N2
		- D - vzdálené metastázy
* **terapie:**
	+ chirurgická - laparoskopická nebo otevřená kolektomie - radikální výkon, včetně lemu zdravé tkáně; s end-to-end anastomózou
	+ při pT4 nebo N+ nutná adjuvantní chemoterapie: standart FUFA (FU+leukovorin)
		- 1. linie - 5-FU, oxaliplatina, leukovorin
		- 2. linie - 5-FU, leukovorin, irinotekan
		- pT3 - chemoterapie jenom pro pacienty s vysokým rizikem
	+ u ca rekta resekce s anastomózou, adjuvantně CHRT - 5-FU
	+ diseminace - cílená biologická léčba - bevacizumab, cetuximab
		- před zahájením terapie cetuximabem nutné vyšetření mutace k-ras!
		- metastasektomie nebo radiofrekvenční ablace metastáz - prodloužení života pacienta, vzácně i vyléčení
	+ radioterapie
		- u colon se neprovádí kvůli riziku zasažení vysoce senzitivního tenkého střeva
		- u rekta zásadní - indukční léčba pro snížení výskytu lokálních recidiv + down staging, adjuvantní, ozařování inoperabilních tumorů

**8. ZHOUBNÉ NÁDORY JATER A JATERNÍ METASTÁZY**

**Zhoubné nádory jater**

* hepatocel. ca. je celosvětově jedním z nejčastějších karcinomů - hlavně Asie; v ČR cca 8:100 000
* **etiologie a RF:**
	+ chronická infekce HBV a HCV
	+ jaterní cirhóza - cca 70% ca vzniká v terénu jaterní cirhózy
	+ aflatoxin B, nitráty, pesticidy, androgeny, estrogeny, insekticidy
	+ metabolické choroby - hemochromatóza, Wilsonova choroba, porfyrie, deficit α1-antitrypsinu
* **klinika:** nespecifické projevy, bolesti břicha, únava, teploty, zimnice, anorexie, úbytek hmotnosti
	+ někdy ikterus
	+ náhlá dekompenzace stavu u jaterní cirhózy
	+ Budd-Chiariho syndom při obstrukci jaterních žil
* **vyšetření:**
	+ **fv** - rezistence v dutině břišní, ascites, splenomegalie, úbytek svalové hmoty, pavoučkové névy
	+ **USG** - pravidelné kontroly u cirhotiků
	+ CT s kontrastem, MRI s gadoliniem
	+ vždy vyšetření na HBV a HCV
	+ marker - AFP
* **histologie:** hepatocelulární karcinom - nodulární, difuzní, masivní; méně často cholangiokarcinom
* hodnocení stavu - jaterní funkce podle Childa a Pugha: encefalopatie, albumin, bilirubin, koagulace, ascites
* **terapie:**
	+ **chirurgie** - jediná kurativní možnost; pouze malá část nádorů resekabilní
		- možné zvážit Tx jater
		- dobrý výsledek u pacientů s dobrými jaterními funkcemi
	+ **radioterapie** - paliativní, dávka cca 30 Gy (riziko radiační hepatitidy), intraarteriálně mikrosféry itria
	+ **arteriální embolizace**, případně kombinace s chemoterapií - paliativní, nekróza nádoru
	+ 95% ethanol intratumorózně - při malém počtu ložisek do 5 cm
	+ celková chemoterapie málo účinná, pouze intraarteriální verze - cisplatina, mytomicin, adriamycin, melphalan
* **prognóza:** hlavním faktorem velikost nádoru; příznivé je ženské pohlaví, nepřítomnost cirhózy a resekabilita
* perspektivně zvažováno využití genové terapie (thymidinkináza)

**Jaterní metastázy**

* častý cíl metastáz mnoha nádorů, hlavně z GIT (40% KRKA - většinou jenom v jednom laloku), jinak prs, plíce, maligní melanom, slinivka
* synchronní - zjištěné v době diagnózy primárního tumoru, metachronní - s odstupem
* **klinika:**
	+ většinou asymptomatické - náhodný nález
	+ pokročilé jaterní postižení - úbytek hmotnosti, slabost, horní dyspepsie, nekróza metastázy s horečkou a bolestí
	+ hepatomegalie, ikterus, portální hypertenze, acites
* **vyšetření:**
	+ laboratorně - většinou normální obraz, někdy zvýšené tumorové markery
	+ zobrazení - počet ložisek, velikost, charakter
	+ USG základ, včetně dopplera na prokrvení
	+ CT nativní + s kontrastem - fáze arteriální, portální, venózní; přes a. mesenterica superior nebo a. lienalis
	+ PET CT
	+ biopsie se při známém primárním nádoru neprovádí; pouze při meta bez původce
* **terapie:**
	+ podle primárního nádoru, rozsahu postižení jater, resekability primárního nádoru, extrahepatálních metastáz, celkového stavu pacienta
	+ chirurgická terapie - vždy, když může být kurativní (tj. pochybnosti jen u ca prsu)
		- do 3 metastáz, s ochranným lemem, respektovat anatomii
		- Tx jater při metastázách neuroendokrinních nádorů
	+ termální ablace - vysoké nebo nízké teploty, hlavně radiofrekvenční termoablace
	+ systémová chemoterapie - podle primárního nádoru; i intraarteriální CHT
	+ radioterapie - vzácně; játra jsou vysoce radiosenzitivní - pouze analgetická indikace při vyčerpání všech ostatních možností
* prognóza bez terapie špatná, jedinou možností vyléčení je likvidace primárního tumoru

**9. ZHOUBNÉ NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE**

* karcinom
* **epidemiologie:**
	+ cca 2% nově diagnostikovaných malignit
	+ incidence stoupá, mortalita klesá - lepší terapie
	+ častěji u mužů, medián 50-70 let
* **etiologie:**
	+ kouření
	+ aromatické aminy (benzidin, naftylamin)
	+ chronické infekce, schistosomiáza - spinocelulární ca
* **klinika:**
	+ hematurie, poliakisurie, zvýšená dráždivost měchýře (postižení hrdla)
	+ postižení ústí močovodu - hydronefróza, sekundární pyelonefritida
	+ pokročilé stavy - nechutenství, hubnutí, anémie
* **diagnóza:**
	+ cystoskopie + endoskopická biopsie, případně transuretrální resekce
	+ bimanuální palpace, rektoskopie
	+ cystografie, vylučovací urografie, USG ledvin, břicha a malé pánve
	+ CT, MRI - postižení uzlin
	+ ca in situ - fluorescenční cystoskopie
* **histologie:**
	+ 97% uroteliální karcinomy - papilární, infiltrující, vzácně multicentrický
	+ méně spinocelulární ca
	+ časté lokální recidivy
	+ postupné prorůstání do okolí, lymfogenně do pánevních a paraaortálních uzlin, hematogenně kosti, plíce, játra
* **terapie:**
	+ neinvazivní nádory - transuretrální resekce; časté lokální recidivy
	+ intravezikální chemoterapie, BCG, INF, adriamycin, mitomycin C; případně lokálně radioterapie
	+ parciální cystektomie - tumory prorůstající do svaloviny stěny s dobrou diferenciací
		- většinou se neprovádí - multifokální nádory, riziko implantačních metastáz
	+ inoperabilní nález - paliativní radioterapie
	+ kurativní radioterapie - 45-50 Gy na celý měchýř + dodatečná dávka na nádor
		- předpoerační ozáření celé pánve
	+ CHT do kombinace s lokální léčbou nebo paliativně při meta
		- cisplatina + gemcitabin/paclitaxel
* **prognóza** - u neinvazivních nádorů 5lp cca 75-80%

**10. ZHOUBNÉ NÁDORY LEDVINY, PÁNVIČKY A MOČOVODU**

**Zhoubné nádory ledvin**

* **epidemiologie:** ČR je první na světě, nejvíc jsou v západních Čechách
* **RF:** obezita, kouření, hypertenze, chronická dialýza; Von Hippel Lindauova choroba
* vzácně multifokální nebo bilaterální
* metastazuje i roky po zjištění diagnózy a nefrektomii - hlavně do kostí a plic
* šíří se do preformovaných dutin - pánvička, renální žíla
* **klinicky:**
	+ hematurie, vzácně bolesti v bedrech a hmatná rezistence - klasická trias
	+ normocytární normochromní anémie, teploty, úbytek hmotnosti
	+ u metastáz hyperkalcémie paraneoplasticky polycytémie
* **vyšetření:**
* fv, moč biochemicky + sediment
* USG - odhalí tumor
* CT břicha, MRI, RTG a CT plic na meta, scinitgrafie skeletu; CT mozku jenom při klinickém podezření na meta
* punkční biopsie pod USG kontrolou při cystickém útvaru - tekutina cysty čirá, žlutá, chudá na proteiny; nádor - krev, proteiny, LDH
* **histologie:**
	+ 75% světlobuněčný typ (dříve Grawitz)
	+ papilární typ 1 a 2
	+ chromofobní
	+ onkocytom - benigní, ale špatně odlišitelný od maligních
* **terapie:**
	+ totální nefrektomie - i s tukovým polštářem a fascií, při podezření nebo tumoru v horním pólu i nadledvina
		- u solitární ledviny nebo jediné funkční ledviny parciální výkony
	+ meta - metastasektomie, embolizace, termoablace
	+ chemorezistentní, používá se vinblastin, 5-FU; kombinace s imunoterapií
	+ imunoterapie - IFN, IL-2 - malá odpověď, cca 15%
	+ nově biologická cílená léčba - everolimus, sirolimus
		- u mutace VHL genu - bevacizumab
		- inhibitory tyrosinkináz
	+ paliativní radioterapie - částečně rezistentní
* **prognóza:** podle TNM
	+ špatná u ca ze sběrných kanálků, nejlepší u chromofobního ca
	+ průběh od indolentního k agresivnímu
	+ T1-2 cca 80%, u T4 medián asi rok

**Karcinom pánvičky a močovodu**

* **epidemiologie:** 5-15% nádorů uro sys., častěji u mužů, 5.-6. dekáda
* **etiologie:** kancerogeny fenacetin, aromatické aminy (kouření), dlouhodobá litiáza, chronické infekce, paraziti
* **klinika:** bezbolestná masivní hematurie, bolest v bedrech při hydronefróze
* **vyšetření:**
	+ moč + sediment - hematurie, nádorové buňky v sedimentu
	+ USG, CT, retrográdní pyelografie, vylučovací urografie
* **histologie:**
	+ papilární nebo exofytické karcinomy z přechodného epitelu pánvičky
	+ vzácně spinocelulární karcinom a adenokarcinom
* **terapie:** ureteronefrektomie + resekce stěny močového měchýře v oblasti ústí močovodu
	+ intravezikálně BCG při metastatickém rozsevu
	+ paliativní chemoterapie
	+ radiorezistentní

**11. ZHOUBNÉ NÁDORY SLINIVKY BŘIŠNÍ A ŽLUČOVÝCH CEST**

**Zhoubné nádory slinivky**

* incidence cca 14,5:100 000; cca 5% nádorových úmrtí
* častěji u mužů, více nad 65 let věku
* **etiologie:**
	+ jediný prokázaný RF - kouření, alkohol zprostředkovaně přes chronickou pankreatitidu
	+ většinou mutace k-ras
* 90% uloženo v hlavě pankreatu
	+ v blízkosti pravé ledviny - zaměnitelné s procesy v pravé ledvině
* **klinika:**
	+ dorzálně velké cévy, páteř, nervové plexy - velmi intenzivní bolest v zádech, někdy úlevová poloha na všech 4 (oddálení nádoru od plexů), stálá, není kolikovitá, postupně se zhoršuje
	+ steatorea, ikterus, ztráta hmotnosti, únava, jakákoliv dyspepsie
	+ meta - uzliny, játra, plíce, peritoneum, nadledviny
	+ Trousseaův syndrom
* **vyšetření:**
	+ **fv** - pohled - ikterus, váhový úbytek, dehydratace; pohmat - játra velká, hrbolatá, tužší (meta), lokalizace bolesti tumor bývá nehmatný
	+ **USG** - stav jater, dilatace žlučovodu, stav pankreatických vývodů (Wirsungi, Santorini); pankreas sám o sobě vidět není
	+ **CT** - hlavní zobrazovací modalita
	+ endoskopická sonografie, ERCP
	+ marker CA 19-9
	+ KO: anémie (jako u každého pokročilého nádoru)
	+ RTG srdce plíce na metastázy
	+ **biopsie** - perkutánně pod CT kontrolou zepředu nebo zezadu, ideálně při endosonografii přes zadní stěnu žaludku
* **histologie:** adenokarcinom
* **terapie:**
	+ chirurgie - 10% operabilních s 10% 5letým přežitím; 90% inoperabilních
		- pankreatoduodenektomie - pankreas, duodenum, žlučovod, antrum - ***Whipple***
		- paliativní - odstranění části pankreatu, zavedení stentu do žlučovodů (s brachyterapií)
	+ chemoterapie - prodlužuje medián přežití na cca 11,5 měsíce - na metastázy
		- 5-FU, cisplatina, gemcitabin
	+ radioterapie možná, paliativní efekt; okolo spousta radiosenzitivních orgánů
	+ perkutánní transhepatální drenáž - drenáž žluče přímo do střeva
* prognóza špatná, většinou smrt do dvou let od stanovení diagnózy

**Zhoubné nádory žlučníku a žlučových cest**

* **epidemiologie:** vzácné, žlučník častější u žen, medián cca 70 let
* **etiologie a RF:**
	+ cholelitiáza, kalcifikace žlučníku
	+ pro ca žluč. cest - ulcerózní kolitida
	+ primární sklerozující cholangoitida
	+ kongenitální malformace
* **klinika:**
	+ žlučník - dlouho asymptomatický, později bolesti v pravém podžebří, nevolnost, zvracení, intolerance tuků, úbytek hmotnosti, ikterus
	+ cesty - hlavně ikterus z obstrukce
	+ celkové symptomy - bolesti, ztráta hmotnosti, pruritus, horečky
	+ někdy cholangoitida s Charcotovou trias - ikterus, horečka, bolest v pravém podžebří
* **vyšetření:**
	+ **fv** - rezistence v podžebří, hepatomegalie, ikterus, někdy ascites
	+ CT, USG, endosonografie
	+ ERCP - lokalizace biliární obstrukce
	+ MRCP - MRI cholangiopankreatikografie
* **histopatologie:** 85% žlučníků adenokarcinomy, 15% dlaždicobuněčné karcinomy, ve žlučových cestách adenokarcinomy v 90%
* **terapie:**
	+ ***žlučník***
		- chirurgie - základ pro časná stadia
	+ ***žlučové cesty***
		- chirurgie - resekabilních je 20% proximálních a 70% distálních lézí
		- inoperabilní nález - bypass, stenty
	+ paliativní chemoterapie - 5-FU, radioterapie - brachyterapie
* **prognóza:** časná stadia dobrá, pokoročilá s prorůstáním mají 5leté přežití cca 30% na žlučník; ca žlučových cest má medián přežití 6-9 měsíců

**12. ZHOUBNÉ NÁDORY PROSTATY**

* **epidemiologie:** incidence roste, mortalita stále stejná (screening)
	+ medián 60 let, riziko roste s věkem
	+ častěji u afroameričanů a bělochů, hodně Skandinávie
	+ 4% nádorů, 4% úmrtí na nádory
* **etiologie a RF:** specifická příčina není známá
	+ RA - 2x větší riziko u 1 příbuzného 1. stupně s ca prostaty, 9x vyšší u 2
	+ protektivní vliv sexuální aktivity - nad 21 ejakulací měsíčně snižuje riziko o 33%
	+ prevence: vitamin E, selen (antioxidanty); finasterid - snižuje incidenci low grade X zvyšuje high grade
* 2. nejčastější příčina smrti u mužů
* nejčastěji nádory v periferním laloku, 75% v dorzálním laloku
* **klinika:** časná stadia žádné příznaky, lokálně pokročilý - obtíže s močením - dysurie, nykturie, poliakisurie, akutní retence moči, metastázy - kostní bolesti
	+ nechutenství, hubnutí, celková slabost
	+ prorůstá do močového měchýře, semenných váčků, stěny pánevní
	+ meta lymfaticky - pánevní uzliny, paraaortální, Virchowova uzlina; hematogenně kosti, plíce, játra
* **screening:** kombinace vyšetření per rectum a PSA - dohromady poměrně senzitivní
	+ PSA: nad 10 μg/l biopsie, pod 1 μg/l kontrola za 5 let
* **vyšetření:**
	+ fv - palpovatelná prostata per rectum; stav uzlin, celkový stav
	+ krev - KO, jaterní a renální funkce, ALP + prostatická frakce ALP (zvýšená u 80% malignit), PSA
	+ diagnóza zásadně z biopsie, pod USG kontrolou - co největší množství vpichů
	+ transrektální USG - objem ložiska, vztah k okolí, kontrola biopsie
	+ CT na uzlinové postižení, MRI na poměry v oblasti ložiska
	+ zobrazovací metody - RTG hrudníku, USG břicha a ledvin, scintigrafie skeletu
* **histologie:** hlavně adenokarcinom, méně NET
* **grading:** Gleasonovo skóre (2 nejčastěji se vyskytující stupně diferenciace - G1 dobře diferencovaný, G5 nediferencovaný) - pravděpodobnost úmrtí bez terapie
* **staging:**  TNM + Gleasonovo skóre + hodnota PSA
* **terapie:**
	+ lokální radioterapie - stejné výsledky jako chirurgická terapie
		- radikální - 75-85 Gy; časté cystitidy
		- IMRT - radioterapie s modulovanou intenzitou, měním intenzitu na průřezu svazku
		- IGRT - na základě CT obrazu cílení záření - potřebná oblast + bezpečnostní lem
		- teleterapie i brachyterapie
	+ chirurgie - komlikace: impotence, inkontinence
		- indikována u mikroskopických stadií a stadia I a II
		- radikální prostatektomie včetně pouzdra
	+ T3 - radioterapie, hormonální terapie; chirurgie jenom u jasně indikovaných pacientů
	+ T4 - paliativní radioterapie
	+ u pokročilých nálezů hormonální terapie - LHRH analoga, antiandrogeny; při diseminaci orchiektomie
		- neoadjuvantně - možný down staging se zmenšením velikosti nádoru
	+ chemoterapie až u hormonálně refrakterních diseminovaných nádorů - mitoxantron, docetaxel, vinorelbin
	+ kostní metastázy - ozáření, bisfosfonáty
	+ u starších pacientů s Gleason skóre do 4 a velikostí do 1 cm lze strategie watch and wait (T1, N0, M0)
* **prognóza:** podle rozsahu - invaze tumoru přes capsulu, postižení uzlin
	+ stadium 0 90% 5lp, I - 70-80%, IV jen 5-30%

**13. TESTIKULÁRNÍ NÁDORY**

* **epidemiologie:** cca 400 germinálních nádorů ročně - nejčastěji testikulární, méně často v retroperitoneu, mediastinu, vaječníku
	+ incidence v ČR cca 8:100 000
	+ nádory mužů mezi 20-40 lety, nonseminomy dřív
* **etiologie a RF:** hlavní RF - kryptorchismus, cca 1-2% oboustranně
	+ Klinefelter, gonadální dysgeneze, pseudohermafroditismus
* **klinika:**
	+ tuhé zduření varlete
	+ retroperitoneum - bolesti v bedrech, oligurie (útlak uretru), poruchy střevní pasáže
	+ mediastinum - dušnost, chronický kašel, syndrom horní duté žíly
	+ ektopická produkce β-HCG - gynekomastie
* **diagnostika:**
	+ histologická verifikace z orchiektomie - inguinální přístup
	+ CT hrudníku, břicha a malé pánve
	+ markery - HCG, AFP, LDH - odhad stagingu, průběh léčby
* **histopatologie:**
	+ dvě základní skupiny - seminomy a nonseminomy
	+ ***nonseminomy*** - embryonální karcinom, teratomy, nádor ze žloutkového váčku, choriokarcinom; zdrojem totipotentní zárodečná buňka
		- teratom - hlavně u dětí, zralý je benigní
		- ca ze žloutkového vaku - vysoce maligní, agresivní, inkurabilní, produkce AFP
		- choriokarcinom - z trofoblastu
		- embryonální ca - většinou v kombinaci s teratomem
	+ poměrně často dva typy v jednom nádoru - terapie se řídí podle nejmalignější složky
	+ ***seminomy*** - vznik z buněk semenotvorných kanálků; rostou pomalu, šíří se krví i lymfou, vysoce radiosenzitivní
* **staging** - TNM na časná stadia, u pokročilých spíše IGCCCG
* **terapie:**
	+ orchiektomie inguinálním přístupem - základní terapeutický výkon
		- KI transskrotálního přístupu - diseminace do uzlin a kůže
		- chemoterapie při postižení retroperitoneálních uzlin
	+ radioterapie - pooperační ozáření paraaortálních a stejnostranných pánevních uzlin
		- záchranná radioterapie u recidiv a refrakterních forem
	+ chemoterapie - cisplatina
		- základní terapie diseminovaných stadií, možná jako alternativa ozáření uzlin
		- BEP - bleomycin, etoposid, cisplatina; EP
		- záchranná léčba 2. linie - VeIP - vinblastin, ifosfamid, cisplatina
	+ biologická léčba se nepoužívá
* **terapeuický přístup:**
	+ ***seminom, stadium I*** - orchiektomie, radioterapie; někdy vyčkávání
	+ ***nons, stadium I*** - orchiektomie, disekce uzlin nebo chemoterapie
	+ ***s, stadium II*** - orchiektomie + radiace, bulky postižení - chemoterapie
	+ ***ns, stadium II*** - jako I
	+ pokorčilé - orchiektomie, systémová CHT, při recidivě 2. linie; 3. linie s taxany a gemcitabinem + záchranná chirurgická a radiační terapie
* **prognóza:** s cisplatinou dobrá, u 75% vyléčení i při generalizaci
	+ horší prognózu má embryonální karcinom a mediastinální lokalizace
* snaha o omezení CHT a dávek RT - menší pozdní účinky (sekundární malignity, neplodnost)

**14. ZHOUBNÉ NÁDORY VAJEČNÍKŮ A TROFOBLASTU**

**Zhoubné nádory vaječníků**

* **epidemiologie:**
	+ cca 25% gynekologických nádorů
	+ vysoká mortalita - 75% diagnostikováno v pozdním stadiu
	+ 50-75 let, medián 63 let
* **etiologie:**
	+ sporadická onemocnění, riziko stoupá s věkem
	+ součást BRCA syndromů
	+ hormonální vlivy - těhotenství, laktace, HAK
* screening se neprovádí, při riziku transvaginální sonografie, marker CA-125
* **klinika:**
	+ až při stadiu III-IV u karcinomu - pocit plnosti, dyskomfort, ascites
	+ germinální nádory už lokalizované - bolest - akutní, torze nebo ruptura nádoru
	+ vaginální krvácení, GIT obtíže
* **diagnostika:**
	+ anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratoř, CA-125
	+ transvaginální sono, CT
	+ u žen pod 30 let AFP a HCG
	+ RTG - kalcifikace u zralého teratomu
	+ při nejasném nálezu explorativní laparotomie
* **histopatologie:**
	+ ***nádory z povrchových epitelových buněk*** - epitel odvozený z mezodermu
		- 90% ovariálních nádorů - adenokarcinomy: serózní, mucinózní, endometroidní, typ z jasných buněk
	+ ***nádory ze stromatu*** - nejčastěji nádor ze stromálních buněk
	+ ***nádory z germinálních buněk*** - dysgerminomy a nondysgerminomy
* **staging** - podle operačního nálezu
	+ FIGO - I: tumor omezený na ovaria a vejcovody, II - ovaria, děloha, další pánevní orgán nebo peritoneum, III - abdominální peritoneum, metastázy do retroperitoneálních uzlin, IV - vzdálené metastázy
* **terapie:**
	+ kromě stadia IV - chirurgie - primární léčba
		- hysterektomie, adnexektomie, apendektomie, omentektomie
		- s chirurgickým stagingem celé břišní dutiny
		- když nelze celé odstranit, tak aspoň cytoredukce
	+ radioterapie - pouze paliativně, ozáření celé břišní dutiny se neprovádí
	+ chemoterapie - adjuvantní
		- karboplatina + taxan - 40-50% kompletních remisí u epitelových ca
		- pokročilá stadia recidivují v 40-60% - pokud za rok a více, reagují na primární CHT
		- druhá linie: platina + topotekan, adriamycin, etoposid, gemcitabin, oxaliplatina
		- často intraperitoneální aplikace - s cisplatinou
* **prognóza:** podle klinického stadia; lepší u mladších nemocných s dobrým PS s dobře proveditelným chir zákrokem
	+ lepší u diferencovaných nádorů

**Choriokarcinom**

* **epidemiologie:** vzácný nádor u mladých žen v gestačním věku
	+ malá incidence - ideálně centralizace pacientek
* nádor z buněk trofoblastu - kombinace s germinálními nádory nebo z trofoblastu plodového vejce postgestačně
* **klinicky:** pouze přetrvávající zvýšení hladiny HCG v souvislosti s předchozím těhotenstvím
* **diagnostika:**
	+ gynekologické vyšetření, USG malé pánve a dělohy
	+ laboratoř - vysoce specifický marker β-HCG - pozitivní už od 102 buněk
		- sledování terapie
		- stanovení v likvoru - relaps v CNS
* **histologie:**
	+ perzistující invaze trofoblastu do stěny dělohy i při skočení těhotenství
	+ někdy se vyvine z invazivní moly
	+ nekrózy, krvácení, invaze do cév
	+ metastazuje hematogenně - plíce, játra, CNS, retrográdně do pochvy
* **staging:** nízké, střední a vysoké riziko
* **terapie:**
	+ možné kompletní vyléčení i v generalizovaném stadiu - citlivý k chemoterapii i radioterapii
	+ kyretáž - vybavení moly z děložní dutiny
	+ chemoterapie - MTX, aktinomycin D; u viscerální diseminace cisplatina, etoposid, adriamycin; případně vincristin, vinblastin
	+ u perzistentního onemocnění s krvácením hysterektomie
	+ radioterapie - terapie metastáz - CNS, játra
* **prognóza:** časná forma 100% léčitelná, v plicích 90%, meta v CNS léčitelné v 50-60%

**15. ZHOUBNÉ NÁDORY DĚLOŽNÍHO ČÍPKU A DĚLOŽNÍHO TĚLA**

**Karcinom těla děložního**

* nejčastější ženský nádor v pánvi
* **epidemiologie:** starší část ženské populace - 75% postmenopauzálně
* **etiologie:**
	+ vznik v normálním, hyperplastickém i hypoplastickém endometriu
	+ expozice estrogenům - endogenním i exogenním - hyperplazie, postupná progrese do ca; dobře diferencovaný s dobrou prognózou
	+ spontánní - bez hyperplazie, menší diferenciace, horší prognóza
	+ riziko zvyšuje dlouhodobá expozice extrogenům bez vlivu progestinů - časná menarche, pozdní menopauza, polycycystická ovaria, ca ovaria produkující estrogeny, obezita (produkce tukovou tkání), nuliparita
	+ další RF: hypertenze, DM, tamoxifen, pozitivní RA (prs, endometrium, ovaria, KRKA)
	+ protektivní vliv HAK
* **klinika:**
	+ abnormální krvácení u postmenopauzálních žen, tlakové bolesti v pánvi, příznaky z prorůstání do okolí
	+ premenopauzálně - prodloužené intenzivní krvácení, krvácení mezi cykly
* **diagnostika:**
	+ frakcionovaná kyretáž, oddělené vyšetření vzorků z hrdla a těla
	+ biopsie endometria, aspirační kyretáž - negativní výsledek není 100%
	+ transvaginální sono
	+ RTG srdce plíce, cystoskopie, rektoskopie
* **histologie:**
	+ adenokarcinom různé diferenciace
	+ adenoakantom - adenoca s částečnou skvamózní dif.
	+ adenoskvamózní ca - špatně diferencovaná adeno složka - horší prognóza
	+ serózní ca - agresivní forma
	+ ca z jasných buněk - špatná prognóza, časné metastázy
* **prognostické faktory:**
	+ uterinní - histologie, grading, invaze do myometria, invaze do cervixu, vaskulární invaze
	+ extrauterinní - meta v ovariích, intraperitoneální rozsev, meta v uzlinách
	+ dobrá známka přítomnost estrogenových a progesteronových metastáz
* **terapie:**
	+ chirurgická - hysterektomie + bilaterální adnexektomie, vzorky nebo excize uzlin
	+ radioterapie pooperační - málo vyzrálé formy, invaze do myometria, nedostatečná operace
		- brachyterapie, teleterapie, kombinace obou metod
		- dávka 45-50 Gy frakcionovaná
		- jediná modalita u inoperabilních nádorů
	+ hormonální terapie - progestiny - pokročilá stadia a recidivy, někdy i s úplnou remisí
		- buňky mají částečně zachovanou schopnost pod vlivem gestagenů vyzrávat
		- nejlepší odpověď u plicních metastáz
		- není jasně odhadnutelná citlivost
		- gestageny (megestrolacetát) nebo antiestrogeny (tamoxifen); inhibitory aromatáz bez vlivu
	+ chemoterapie - antracykliny, cisplatina, taxany; režim není, málo citlivé
* **prognóza:** podle histologie; u stadia I 40-95%, u stadia IV 15%

**Karcinom děložního hrdla**

* **epidemiologie:** nejčastější maligní pohlavní nádor žen
	+ incidence klesá - lepší prevence (vakcinace)
	+ screening - klesá incidence rozvinutých stadií
	+ ženy 45-55 let
* **etiologie:**
	+ vliv kouření - karcinogeny vylučovány do cervikálního hlenu
	+ pohlavní život - asociace s HPV - promiskuita, brzký začátek pohlavního života (není u jeptišek a nulipar... skoro)
* **klinika:** výtok, krvácení po styku, bolesti, příznaky ze vzdálených metastáz
* **diagnóza:**
	+ gynekologické vyšetření - vizuálně jenom pokročilá stadia; kolposkopie, cytologie, palpace
	+ podezřelý nález - histologie, biopsie - excize, exkochleace
	+ RTG plic, cystoskopie, rektoskopie, CT malé pánve
* **histologie:**
	+ spinocelulární ca nerohovějící
	+ 10% adenoca
	+ vzácně malobuněčný ca - velmi špatná prognóza
	+ prekanceróza: CIN I-III - nutno včas odstranit
* šíření per continuitatem do těla, močového měchýře, přední strany rekta, později lymfatickou cestou (pánevní a paraaortální uzliny); hematogenně vzácně (plíce)
* **klasifikace:** TNM a FIGO - vzájemně kompatibilní
	+ regionální uzliny: parametriální, paracervikální, hypogastrické, ilické
* **terapie:**
	+ chirurgie - počáteční stadia, u TIS stačí konizace, jinak hysterektomie s adnexektomií, resekce parametria, poševní manžety a uzlin
	+ radioterapie - pooperačně, předoperačně i samostatně
		- teleradioterapie, brachy
		- poop - pokročilá stadia nebo postižení uzlin
		- samostatně u inoperabilních - 40-50 Gy na celou pánev + 30-50 Gy brachy
		- kombinace s chemoterapií cisplatinou
	+ chemoterapie - neoadjuvantní T3,4 nebo paliativní
		- platina a ifosfamid
		- malá citlivost
* prognóza podle stadia - in situ 100% přežití, I - 85%, IV - 12%

**16. NÁDORY DĚTSKÉHO VĚKU**

* druhá nejčastější příčina úmrtí v dětském věku
* cca 3% nádorových onemocnění, incidence stoupá
* odlišnosti: histogeneze, lokalizace, vysoká citlivost k terapii, následky terapie
* často embryonální tumory (medulosarkom, nefroblastom)
* nejčastěji ALL (30%), nádory CNS (19%), maligní lymfomy (13%), nuroblastom, nefroblastom
* větší problémy komplikací po terapii:
	+ poruchy růstu, asymetrický růst
	+ porucha sekrece STH se sníženým růstem
	+ srdce - kardiomyopatie po radioterapii a antracyklinech
	+ plíce - pneumonitida, plicní fibróza při vysokých dávkách záření
	+ oko - katarakta po radioterapii
	+ prs - hypoplazie až aplazie žlázy, pozor na ca prsu
	+ gonády - poruchy fertility
	+ svaly - hypoplazie, atrofie, těžké kyfoskoliózy
	+ sekundární nádory

**Akutní leukémie**

* 80% ALL - z pre-B buněk, 15% AML, 5% leukémie chronické
* **klinika:** únava, časté infekce, hematomy, hepatosplenomegalie, zvýšený počet blastů v periferní krvi
	+ extramedulární postižení (testes, CNS, mediastinum) - špatná prognóza
* **vyšetření:** kostní dřeň, likvor, RTG srdce-plíce
	+ dřeň - morfologie, cytochemické vyšetření, imunohistochemie
* **terapie:**
	+ indukce remise - vincristin, kortikoidy, daunorubicin
	+ profylaxe poškození CNS - intratékálně cytostatika, ozáření
	+ udržovací terapie - merkaptopurin, MTX
	+ Tx - u AML, u ALL při relapsu
* **prognóza:** příznivé faktory - méně leukocytů, věk 2-10 let, nonT/nonB, bez hepatosplenomegalie
	+ nepříznivé: více leukocytů, postižení CNS, infiltrace mediastinálních uzlin
	+ přežití: AML - 40%, ALL - 80% příznivá, 70% nepříznivá

**Maligní lymfomy**

* třetí nejčastější dětská malignita
* většinou NHL - u dětí nad 10 let, u adolescentů Hodgkin (s EBV infekcí)
* **terapie:** dobrá odpověď na chemoterapii
	+ ***Hodgkin*** - vždy léčen chemoterapií, ozáření limitováno pozdními následky
		- COPP, ABVD

**Nádory CNS**

* **epidemiologie:** nejčastější dětské solidní tumory
* většinou infratentoriálně
* nádory: pilocytický astrocytom, meduloblastom mozečku, ependymom; vzácně i germinomy a dysgerminomy
* **klinika:** bolesti hlavy, změny chování, dráždivost, zvracení
	+ symptomy intermitentní, hlavně před uzavřením fontanely
* **terapie:**
	+ omezené možnosti radioterapie před 3 lety věku
	+ neurochirurgie
* ***PNET/meduloblastom mozečku*** - vysoce maligní, metastazuje přes likvor
	+ terapie chirurgická, kombinace s CHT a RT - porucha růstu, snížení IQ, poruchy učení a motoriky
	+ dispenzarizace - recidivuje i po letech
* ***ependymom*** - zadní jáma lební; různé vyzrávání
* ***pineální nádory*** - maligní i benigní, projeví se zvýšením nitrolebního tlaku; radiosenzitivní
* ***kraniofaryngeom*** - ze zbytků Rathkeho výchlipky, suprasellárně; benigní
	+ útlak chiasma opticum a hypofýzy - endokrinní symptomy
	+ terapie: chirurgie + cílená radioterapie

**Neuroblastom**

* embryonální nádor, maximum do 5 let
* ze základů sympatických ganglií
* lokalizace: intraabdominálně, nadledviny, zadní mediastinum, hlava a krk, pánev
* meta hematogenně - kosti, játra, kůže
* **klinika:** podle metastáz a lokalizace
	+ břicho - ileus, hmatná rezistence
	+ hrudník - respirační infekce, kašel
	+ krk - Hornerova trias
	+ neurologické z prorůstání do foramen intervertebrale - bolesti, poruchy vyprazdňování, transverzální léze míšní
	+ celkové - anorexie, únava, bolesti v kostech, horečky, hypertenze
* **diagnostika:**
	+ metabolity katecholaminů - kys. vanilmandlová v moči - markery, případně neuron specifická enoláza
	+ CT a USG vyšetření břicha a pánve, RTG hrudníku, laboratoř, scintigrafie skeletu, scinti s MIBG
	+ n-myc onkogen - amplifikace s nepříznivou prognózou
* **terapie:**
	+ chirurgie - lokalizovaná stadia, rovnou nebo po chemoterapii
	+ radioterapie
	+ chemoterapie - při nekompletní resekci, při diseminaci
		- adriamycin, cyklofosfamid, etoposid, cisplatina, karboplatina
		- myeloablativní režimy - melfalan, busulfan
* **prognóza:** nejlepší u kongenitálního tumoru; celkové 5lp nad 60%

**Nefroblastom = Wilmsův tumor ledviny**

* **epidemiologie:** mezi 1-5 lety
* delece 11p13 nebo trisomie 18; čato s kongenitálními vadami (aniridie, hemihypertrofie končetin, makroglosie, poruchy růstu, mentální retardace)
* nádor z primitivního nefrogenního blastému
* nízkého, středního a vysokého rizika
* cca 7% bilaterální
* meta hematogenně - mozek, plíce, játra, vzácně kosti; i do regionálních uzlin
* paraneoplasticky: polycytémie, hypertenze (renin)
* **diagnóza:** velká nebolestivá rezistence v břiše, hematurie, méně bolesti břicha, hypertenze
	+ laboratoř, RTG a CT hrudníku, USG a CT břicha
* **terapie:** ureteronefrektomie
	+ neoadjuvantní CHT - zmenšení nádoru, snížení rizika perforace
	+ adjuvantní CHT - adriamycin, aktinomycin D, vinkristin, cyklofosfamid, cispatina
	+ při léčbě recidiv myeloablativní režim s Tx dřeně
* **prognóza:** 90% vyléčení u všech stadií

**Retinoblastom**

* nádor z jádrových buněk sítnice
* děti do 18 měsíců
* 60-70% sporadických, hereditární bilaterální
* v sítnici, možnost prorůstání do CNS; hematogenně do kostí
* **dg:** bílé masy v sítnici, strabismus; oftalmologické vyšetření + CT a MRI orbity
* **terapie:**
	+ CHT - karboplatina, vepesid + lokálně laser, kryoterapie, brachyterapie radioaktivní plombou
	+ rezistence, progrese, prorůstání do n. opticus - enukleace bulbu

**Další**

* **hepatoblastom** - hepatomegalie + produkce AFP, dobrá prognóza
* **rhabdomyosarkom** - hlava, krk, končetiny, trup, i v orbitě
	+ chemoterapie + následná resekce
* **Ewingův sarkom kostí** - PNET, ve věku druhé růstové akcelerace
	+ malobuněčný nádor kosti, metastazuje
	+ terapie: intenzivní chemoterapie + následně chir, při nemožnosti radioterapie

**17. NÁDORY ŽLÁZ S VNITŘNÍ SEKRECÍ (MIMO ŠTÍTNOU ŽLÁZU)**

**Karcinom kůry nadledvin**

* **epidemiologie:** extrémně vzácný, cca 1-2 na milion; medián 44 let
	+ lokalizované pouze při 30% diagnóz
* etiologie a RF nejsou známy
* **klinika:**
	+ symptomy ze sekrece hormonů - Cushingův syndrom, Connův syndrom, virilizace, feminizace, adrenogenitální syndrom, pubertas praecox
	+ hormonálně inaktivní nádory - lokální růst, metastatické postižení jater, plic, kostní bolest, hemoptýza, alterace jaterních funkcí
* **diagnostika:**
	+ cílená biopsie - stanovení povahy léze; případně explorativní laparotomie
	+ CT nebo MRI břicha - rozsah léze
	+ selektivní angiografie v. renalis - rozlišení postižení nadledviny a horního pólu ledviny
	+ vzdálené metastázy - RTG, CT plic, scintigrafie skeletu
	+ vyšetření hladin hormonů
* **histologie:** diferencovaný a anaplastický karcinom
* **staging:** TNM klasifikace
* **terapie:**
	+ chirurgie - jediný kurativní zákrok je odstranění nádoru; disekce retroperitoneálních uzlin jenom při makroskopickém postižení
	+ radioterapie - po resekci není indikována
	+ CHT - mitotan při inoperabilním ca - snížení ektopické produkce hormonů, dobrá léčebná odpověď, někdy možno dosáhnout i kompletní remise
	+ algoritmus terapie: resekce nádoru, případně i metastáz a uzlin; inoperabilní - paliativní radioterapie a chemoterapie
* **prognóza** - kurabilní v časných stadiích, pětileté přežití 40%; u stadia IV přežití cca 9 měsíců i při dosažení kompletní remise

**Feochromocytom**

* **epidemiologie:** vzácný nádor z chromafinních buněk z dřeně nadledvin; cca 3 případy na milion
	+ 3.-5. dekáda
* **etiologie a RF:** MEN 2A, MEN 2B, neurofibromatóza typu I, tuberózní skleróza
	+ při diagnóze je vždy nutno provést genetické vyšetření
* **klinika:**
	+ ektopická produkce katecholaminů - hypertenze trvalá nebo záchvatovitá, hlavně při traumatech nebo chirurgickém zákroku
	+ bolesti hlavy, palpitace, tachykardie, zvýšené pocení, úzkost
	+ encefalopatie, retinopatie, proteinurie
* **diagnostika:**
	+ zvýšená hladina katecholaminů nebo metabolitů (metanefriny, kys. vanilmandlová)
	+ 97% v dutině břišní - CT břicha, hrudníku, krku
	+ vyšetření MIBG (meta-iodobenzylguanidil), MRI, PET
	+ metastázy - plíce, játra, kosti
	+ vždy scintigrafie skeletu
* **histopatologie:** 10% maligního charakteru
* **staging:** není standartní klasifikace rozsahu postižení; dělení na lokalizované, lokálně pokročilé a metastatické postižení
* **terapie:**
	+ chirurgie - adrenalektomie při lokalizovaných stadiích
	+ radioterapie - paliativní zevní ozáření při neodstranitelném nádoru nebo uzlinovém postižení
		- terapeutická aplikace MIBG s kumulací v nádoru - cca u 1/3 nemocných
	+ CHT - CVD (cyklofosfamid, dakarbazin, vincristin) - snižuje spotřebu antihypertenziv
	+ ***algoritmus terapie:*** základem terapie podání α a β antagonistů, operace až po stabilizaci pacienta; resekce je většinou kurativní
* **prognóza** - 90% trvale vyléčitelných, u metastatického feo 50% 5leté přežití

**Karcinoid**

* **epidemiologie**: maximum 50-70 let
	+ nejčastější lokalizace v appendixu; méně často rektum nebo plíce
* **etiologie:** vzácně součást syndromu MEN 1
* **klinika:**
	+ appendix: nespecifické symptomy - dlouhodobé bolesti břicha při částečné obstrukci tenkého střeva, i asymptomatický - náhodný peroperační nález
	+ plíce - hemoptýza, dušnost, obstrukční pneumonie
	+ karcinoidový syndrom z produkce serotoninu - záchvatovitý flush, průjmy, bronchospasmy, postižení srdečních chlopní, artropatie, teleangiektázie, hypotenze
* **diagnostika:**
	+ biopsie nebo resekát
	+ rozsah onemocnění - CT hrudníku a břicha, endoskopické vyšetření
	+ měření hladiny sérového serotoninu a metabolitů (5-hydroxyindoloctová kys.)
* **histopatologie:** typický a atypická karcinoid; imunohistochemické vyšetření - neuron specifická enoláza, chromogranin
* **terapie:**
	+ chirurgie - kurativní; podle lokalizace, velikosti a invaze do spádových uzlin
		- invazivní nádory - odlehčující výkony pro zachování pasáže
		- kryochirurgie nebo radiofrekvenční terapie metastáz - omezení karcinoidového sy.
	+ radioterapie - terapie bolestivých kostních metastáz
	+ CHT - streptozocin/5-FU, adriamycin; cisplatina/etoposid - krátkodobá odpověď
	+ jaterní meta - chemoembolizace - 5-FU, adriamycin
	+ biologická léčba - IFN α - nejúčinnější na diseminované onemocnění
	+ ***terapeutický algoritmus:*** terapie nádoru i karcinoidového syndromu
		- antihypertenziva, β2-sympatomimetika na bronchospasmus, loperamid na průjem, somatostatin - základní léčba syndromu
* **prognóza** - lokalizovaná stadia přežití 70-90%, metastatické postižení medián přežití cca 2 roky

**18. ZHOUBNÉ NÁDORY PRSU**

* **epidemiologie:** incidence 95:100 000
	+ nejčastější malignita u žen
	+ incidence roste (screening), letalita na stejné úrovni
	+ výskyt stoupá s věkem, maximum kolem 57 let
	+ vzácně i u mužů (1:140 případů)
* 80% sporadický, 10-15% familiární
* nejčastěji v horním zevním kvadrantu prsu
* **etiologie a rizikové faktory:**
	+ věk - vzestup nad 30 let, 85% u žen nad 45 let; ženské pohlaví, rodinná zátěž
	+ hormonální vlivy - dlouhodobé působení estrogenů na žlázu
	+ genetika - hereditární formy - BRCA 1, BRCA 2 (5-7%), výskyt ca u příbuzných prvního stupně, kumulace malignit (Li Fraumeni sy.); pozitivní rodinná anamnéza
	+ obezita, tuky v potravě (nasycené MK)
	+ prekanceróza: **fibroepiteliální cystická dysplazie prsní žlázy**
	+ časná menarche, pozdní menopauza
	+ nuliparita, vyšší věk při prvním porodu
	+ HAK, HRT
* **klinika:**
	+ hmatná nebolestivá rezistence v prsu - náhodné vyhmatání nebo nález při prohlídce; ideální časný nález nehmatného ložiska na mamografii
	+ vzácně: bolest, zvětšení prsu, vtažení kůže nebo bradavky, výtok z bradavky, povrchové změny na bradavce (šupinatění, eroze)
	+ regionální šíření - zvětšení axilárních nebo nadklíčkových uzlin
	+ pod 10% nemocných příznaky ze vzdálených metastáz
* **vyšetření:**
	+ **pohmat** - samovyšetření aspoň 1x měsíčně, 7-8 dní po skončení menzes
		- v leže na zádech, od bradavky k periferii
		- velikost rezistence, pohyblivost, ohraničení, konzistence, změny na prsu, sekrece z bradavky
		- vždy včetně okolních uzlin
	+ **mamografie** - RTG, zobrazí i malá ložiska
		- mikrokalcifikace
	+ **USG** - rozlišení solidní a cystické složky; screening u aktivních žláz
	+ při nejednoznačném nálezu MRI
	+ biopsie samořeznou jehlou (core needle biopsy); u nepalpovatelné léze stereotaktická biopsie
* **screening** - od 45 do 69 let, co 2 roky, mamograficky; u rizikových pacientek i dříve (USG)
	+ vyšetření BRCA 1,2 - indikace
		- bez pozitivní RA - ca prsu nebo ovaria do 35 let, ca prsu u muže, duplicita prs-ovarium, bilaterální ca prsu před 40 rokem, medulární ca prsu
		- pozitivní RA - dvě příbuzné prvního stupně nebo přes otce druhého stupně, ca prsu nebo ovaria, aspoň 1 nález před 50 lety
		- zdraví rodinní příslušníci pozitivních osob
* **histopatologie** - hlavně karcinomy; vzácně sarkom
	+ LCIS = lobulární karcinom in situ - neinvazivní, mikroskopické léze; často oboustranně, multicentricky
		- cca 35% přejde v invazivní formu
	+ DCIS = duktální karcinom in situ - větší léze, neinvazivní
		- přechází do invazivního typu v 70%
	+ invazivní duktální karcinom - nejčastější ca prsu, i skirhotický a komedonový typ
		- hlavně infiltrující duktální karcinom
		- méně často medulární, papilární, mucinózní, tubulární - příznivější prognóza
	+ invazivní lobulární karcinom - multicentrické, synchronní nebo metachronní
	+ **Pagetův karcinom** - forma duktálního ca
		- v ústí hlavního vývodu žlázy, intraepidermální šíření do areoly a okolí
		- CIS, může i invadovat - meta vzácně, pozdě
	+ **inflamatorní (erysipeloidní) ca** - prognosticky nepříznivý
		- biologicky agresivní, šíření lymfatickými cestami do celého prsu včetně kůže
		- kůže zarudlá, infiltrovaná, nápadný lymfedém - obraz pomerančové kůry
* **staging** - TNM klasifikace
	+ RTG hrudníku, USG jater, scintigrafie skeletu, uzliny, trepanobiopsie kostní dřeně při podezření na meta do kostní dřeně
	+ markery - CEA, CA-15-3
* exprese receptorů:
	+ HER2/neu - špatný prognostický faktor, ale dobrá odpověď na terapii
	+ hormonální receptory (estrogeny - ER, progestiny - PR) - první cílená nádorová terapie
	+ triple negativní nádory - ani jeden z receptorů
* **terapie:**
	+ podle věku, hormonálního stavu, performance statutu, lokalizaci, počtu metastáz
	+ **chirurgie** - základní postup u časných stadií
		- modifikovaná radikální mastektomie, prs šetřící výkony
		- exenterace axily při zjištění pozitivity sentinelové uzliny
		- KI u erysipeloidní formy
	+ **radioterapie** - po prs šetřících výkonech, ozáření metastaticky postižených uzlin; paliativně na metastázy (kost, CNS)
	+ **chemoterapie** - u systémové diseminace
		- CMF - *cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluoruracil* - základ
		- nové kombinace - *5-fluoruracil, adriamycin (epirubicin), cyklofosfamid* (FAC, FEC, AC, EC)
		- nově taxany *(paklitaxel, docitaxel), gemcitabin, kapecitabin*
		- na antracyklin rezistentní formy ideální taxany
		- při kostním postižení bisfosfonáty
	+ **biologická terapie:**
		- anti-HER2/neu - *Herceptin (trastuzumab)*
		- *lapatinib* - inhibitor tyrosinkinázy v cestě EGFR a HER2/neu
		- hormonální terapie - *tamoxifen*
* **terapeutická strategie:**
	+ podle velikosti nádoru, počtu postižených axilárních uzlin, histopatologického nálezu, gradingu, přítomnosti hormonálních receptorů
	+ stadia I a II - radikální mastektomie nebo prs šetřící výkony
		- při postižení uzlin indikována adjuvantní chemoterapie
		- bez uzlin - vysoký grading, tumor nad 1 cm (vysoké riziko rozsevu), negativní hormonální receptory, věk pod 35 let
	+ postmenopauzální ženy s pozitivitou hormonálních receptorů - terapie tamoxifenem (adjuvantně); chemoterapie podle klinického stavu
	+ lokálně pokročilé formy - neoadjuvantní chemoterapie, u starších žen s pozitivními receptory antiestrogeny nebo inhibitory aromatázy
	+ metastázy - paliativní terapie
		- systémová chemoterapie nebo hormonální léčba
		- hormonální terapie - pozitivita receptorů, metastázy do měkkých tkání a do kostí; základem *tamoxifen*, v druhé linii inhibitory aromatáz; premenopauzálně LHRH analoga
		- chemoterapie - při negativitě hormonálních receptorů, rychlé progresi onemocnění, selhání hormonální terapie
		- paliativní radioterapie kostních a mozkových metastáz - taxany
* **prognostické faktory:**
	+ histopatologická charakteristika, exprese hormonálních receptorů, exprese HER-/neu
	+ postižení axilárních uzlin - při přítomnosti velké riziko relapsu (75-80% v 10 letech)
	+ u cis záleží na typu; u invazivního ne
	+ velmi nepříznivá prognóza u erysipeloidního karcinomu -
	+ invaze do krevních i lymfatických cév, nekrózy v nádoru, perineurální šíření
	+ HER-2/neu negativní prognostický, ale pozitivní prediktivní faktor stran odpovědi na terapii
* **TNM klasifikace:**
	+ Tx, T0, Tis, T1 do 2 cm v největším rozměru, T2 do 5 cm, T3 nad 5 cm, T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže (a-d)
	+ Nx, N0, N1 - metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární uzlině, N2 - fixovaná uzlina navzájem nebo k jiným strukturám, N3 stejnostranné uzliny podél a. mammaria interna
	+ Mx, M0, M1

**19. MALIGNÍ MELANOM, BAZALIOM A SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM**

**Zhoubné nádory kůže (bazaliom, spinocelulární karcinom)**

* **epidemiologie:**
	+ nejčastější nádory v populaci - cca 25% všech nádorů, úmrtnost cca 1%
	+ incidence: 173:100 000
	+ incidence stoupá s věkem - maximum 75-79 let
	+ nejvíce v bílé populaci, s pigmentací kůže incidence klesá
* **etiologie a RF:**
	+ sluneční záření - nejvýznamnější, 90% na osluněných místech; horší u světlejších osob
	+ další kancerogeny - arzen, dehet, PAU, kadmium - ropné produkty a pesticidy
	+ radiace - karcinom v ozářeném poli
	+ imunosuprese - transplantace, CML, AIDS
	+ chronické záněty a traumatizace - píštěle, dlouhodobá drenáž (osteomyelitida), iritační leukoplakie, jizvy po popáleninách, atrofické kožní léze (diskoidní lupus), epidermolysis bulosa
	+ hereditární faktory
		- xeroderma pigmentosum - AR, defekt DNA repairu
		- syndrom bazocelulárního névu - AD - mnohočetné bazaliomy, čelistní cysty, rozštěpy žeber, kyfoskolióza, krátké metakarpy, meduloblastom
		- albinismus, Gardnerův syndrom, infekce HPV, FAMMM syndrom (syndrom familiárního melanomu)
* původ: tmavé keratinocyty stratum basale
* **klinický obraz:** podezřelá chronická kožní léze nereagující na dermatologika - tuhé papuly, perzistující ulcerace s intermitentním krvácením; keratózy s krvácením, ulcerací, nepravidelné uzly, změny na ozářené kůži
* **diagnóza:** klinické vyšetření + biopsie, imunohistochemické vyšetření
	+ MABs - cytokeratiny, RF, diferenciační antigeny
	+ spinaliom - v histologii **keratinové perly**
* **histopatologie - bazocelulární karcinom**
	+ nejčastější nádor vůbec, 80% kožních nádorů
	+ **nodulárně ulcerózní** - hlavně obličej; papula voskovitého vzhledu, někdy pigmentovaný, perličkový lem
		- šíří se do hloubky, usurace chrupavky a kostí, vřed - **ulcus rodens**
		- deformace obličeje, možnost poškození důležitých orgánů; meta vzácně
	+ **superficiální** - trup, často mnohočetné; načervenalé skvrny s černou nebo hnědou pigmentací
	+ **sklerotizující** - obličej; slonovinová barva, vypadá jako jizva, v okolí fibróza
	+ **cystický** - centrální degenerace, tvorba cyst; vzácně
* **histopatologie - spinocelulární karcinom**
	+ většinou ulcerózní, vzácně exofytický
	+ většinou na osluněných částech těla, často na přechodech kůže a sliznic (ret, glans penis, vulva, anální krajina)
	+ agresivní formy - po ozáření, jizvy po spáleninách, Queyratova erytroplakie, Bowenova dermatóza (ca in situ)
	+ meta: jenom špatně diferencovaný; uzliny
* **terapie:**
	+ **chirurgická** - radikální excize s lemem 0,5-1 cm; případně následná rekonstrukce
	+ malé nádory (bazaliomy do 2 cm, prekancerózy) - kryodestrukce, kyretáž, elektrokauterizace (po histologickémo ověření)
	+ **radioterapie** - při KI chirurgie; 60 Gy/6 týdnů - kurativní; většinou ortovoltážní RTG
	+ chemoterapie se nepoužívá; při hematogenních meta *cisplatina, bleomycin*
	+ prevence: retinoidy - inhibice proliferace nádorových bb
* **prevence** - snížení expozice kancerogenům, sanace změn
* **prognóza** dobrá, trvalé vyléčení

**Maligní melanom**

* neuroektodermální původ (neurální lišta) - migrace melanocytů do kůže, mening, oka, sliznic
* lokalizace kdekoliv; dominantně v kůži, cca 1% v oku
	+ u žen častěji na lýtku, u mužů na zádech
* **epidemiologie:**
	+ incidence 13:100 000, roste; letalita 3:100 000 (více u mužů)
	+ častější u bílé rasy, nejvíc v Austrálii
* **etiologie a RF:**
	+ expozice UVB záření (290-320 nm) - vysoké a nárazové dávky i na intaktní kůži; UVC
	+ rizikový dopad UVB na prekurzorovou afekci
	+ chemické kancerogeny - prokázán pouze vinylchlorid
	+ **prekurzorové afekce:**
		- kongenitální névy - mírně zvýšené riziko vzniku, hlavně u névů nad 5cm
		- lentigo maligna melanom (Dubreuilhova melanóza) - vyšší věk, chronická expozice UVB - tvář, ruce, krk
* dysplastické atypické névy - hereditární výskyt (AR, mutace TSG), 30x vyšší riziko
* **FAMM** - syndrom familiárního výskytu melanomu - familial atypical nevi and melanoma; riziko vzniku melanomu 100%
* **klinika:**
	+ různě dlouhé období plošného růstu bez metastáz - excize znamená kompletní vyléčení
	+ krátká epizoda vertikálního růstu - vysoce maligní nádor
	+ **dysplastický névus** - oválný, lehce vyvýšený, nepřesně ohraničený
		- periferně červenohnědý, v centru tmavý, vyvýšený (vzhled sázeného vejce)
		- i na krytých částech kůže - vlasy, trup
	+ **lentigo maligna** - plošný, světlý nebo hnědý, ostře ohraničený; nevystupuje
		- na začátku okrouhlý, rovnoměrně vybarvený
		- vyvýšení ložiska = maligní zvrat
	+ **kongenitální névy** - většinou solitární, lehce vyvýšené, sytě vybarvené, někdy ochlupené, ostře ohraničené proti okolí, různá velikost
	+ **melanom** - možné vymizení, někdy roste plošně; vertikální růst slabě pigmentovaný nebo amelanotický, s krvácením, ulceracemi, mokváním
		- časné příznaky - plošné zvětšování, rostoucí nepravidelnost, nerovnoměrné vybarvení, svědění
		- pozdní příznaky - vertikální růst, depigmentace, ulcerace, krvácení
	+ **meta** - uzliny, hematogenně kamkoliv - mozek, kůže a podkoží, plíce, játra, méně kosti
	+ **ABCDE pravidlo** - asymetrie, borderline (nepravidelný okraj s výběžky), colour (skvrnitý), diameter - nad 5 mm a roste, evolution - mění se v čase
* **typy melanomu:**
	+ lentigo maligna melanom - v ložisku lentigo maligna prekancerózy; pomalý plošný růst, melanom in situ
	+ superficiálně se šířící melanom - nejčastější; plochá rostoucí skvrna
	+ nodulární melanom - roste rovnou vertikálně
	+ akrolentiginózní melanom - dlaně, plosky, pod nehty; velmi maligní
* **diagnóza** - klinické vyšetření, histologické vyšetření
* **histologie**
	+ morfologie - typ solidně alveolární, vřetenobuněčný, smíšený
	+ intenzita a rovnoměrnost pigmentace - od silně pigmentovaných po amelanotické
	+ způsob šíření - melanoma in situ, LMM, SSM, NM
	+ povrchová ulcerace
	+ hloubka invaze, celková tloušťka nádoru
	+ hodnocení podle Breslowa nebo Clarka
	+ marker: exprese **S-100 proteinu**
* **Clark:**
	+ I - in situ, vyléčitelný excizí
	+ II - invaze do stratum papillare dermis; lokální excize
	+ III - nejistá prognóza, v papilární dermis
	+ IV - retikulární dermis
	+ V - invaze do podkožního tuku; průměrné přežití pod 5 let
* **Breslow** - hodnotí hloubku invaze, hlavní prognostická klasifikace
	+ pod 0,75 mm - pětileté přežití nad 95%
	+ nad 3 mm - přežití pod 50%
* **staging:** 0 - cis, I a II podle hloubky invaze, III v regionálních uzlinách, IV vzdálené metastázy
* **terapie:**
	+ chirurgická - excize primárního ložiska s lemem zdravé kůže, do hloubky až na svalovou fascii s odstraněním podkožního tuku
		- disekce uzlin pouze při prokázaném postižení (detekce sentinelové uzliny)
	+ radioterapie - meta do uzlin, inoperabilní nález, kostní meta a meta do CNS
	+ chemoterapie - paliativní
		- výsledek u meta - uzliny, kůže, plíce
		- neodpovídají meta do kostí, CNS, jater
		- *dakarbazin*(DTIC), *cisplatina, karmustin, viblastin*
		- adjuvantní chemo se nepoužívá
	+ biologická léčba - IFN α u rizika systémové diseminace, u meta IFN α + IL-2 + cytostatika
* **prognóza** - pod 0,75 mm minimální riziko diseminace, s tloušťkou stoupá
* **prognostické faktory:**
	+ **příznivé** - postižení končetin, tenký nádor, neulcerovaný nádor, superficiální šíření, časné stadium, bez regresivních změn a satelitů, bez invaze, nízká frekvence mitóz
	+ **nepříznivé** - kůže trupu, hlavy a krku, silný nádor, nodulární růst, ulcerace, pokročilé stadium, regresivní změny, satelity, vaskulární nebo lymfatická invaze

**20. SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ A KOSTÍ**

**Sarkomy měkkých tkání**

* **epidemiologie:** vzácné, cca 2:100 000 - trvalý pomalý vzestup incidence
	+ incidence stoupá s věkem - nad 60 let
* různé anatomické lokalizace, různé biologické vlastnosti
* **etiologie a patogeneze:**
	+ mutace mezenchymální buňky - většinou p53 nebo Rb, často chromozomální aberace
	+ familiární syndromy - LiFraumeni, hereditární Rb, neurofibromatóza I
	+ chemické kancerogeny - kys. fenoloctová, chlorofenol, thorotrast (angiosarkom jater - totéž vinylchlorid)
	+ častější výskyt v místech vstupu radioterapie solidních nádorů - 3 a více let po terapii, vyšší malignita
	+ po alkylačních látkách - cyklofosfamid, melfalan, nitrosurea
	+ chronický lymfedém po mastektomii
* **klinika:**
	+ lokalizace hlavně na končetinách nebo na povrchu trupu - hmatné zduření měkkých tkání
	+ retroperitoneální (15%) - hmatná rezistence v břiše, bolest; až při značných rozměrech
	+ hlava a krk - invaze do okolních struktur
* **diagnostika:**
	+ biopsie každého ložiska které: má nad 5 cm, roste, má příznaky, perzistuje nad 4-6 týdnů
	+ ideální MRI, v břiše stačí CT
	+ u nádorů většího gradingu CT plic na metastázy
* **histologie:**
	+ u málo diferencovaných se původ stanovuje obtížně
	+ WHO klasifikace:fibrosarkom, maligní fibrózní histiocytom, liposarkom, rhabdomyosarkom, synoviální sarkom, maligní schwannom, neklasifikované sarkomy
	+ vzácně GIST
* **staging:** podle gradingu a velikosti nádoru
	+ velikost + a = povrchový, b = šířící se přes fascii
	+ 4 stadia, nerespektují lokalizaci
* **terapie:**
	+ chirurgická - resekce základním krokem
		- stačí u T1, u T2 s radioterapií
		- preferenčně končetinu šetřící výkony
		- metastasektomie
	+ radioterapie
		- samostatně - neresekabilní tumory, 65-70 Gy
		- kombinace s chir
		- intersticiální radioterapie jako doplněk
	+ chemoterapie - u sarkomů dětského věku
		- epirubicin, adriamycin, ifosfamid, dakarbazin
	+ biologická terapie - TNF α; u některých ITK Gleevec (imatinib)
* negativní prognostické faktory: velikost nad 5 cm, retroperitoneum, hlava a krk, grading
* perspektivy: protonová terapie

**Sarkomy kostí**

* **epidemiologie:** adolescence, mladší dospělí; cca 5% dětských nádorů
* **klinika:** bolesti kostí, omezení pohyblivosti, tuhá rezistence, někdy patologické zlomeniny
* **diagnostika:**
	+ ortoped + onkolog
	+ vyšetření primárního nádoru - ortopedické vyšetření, CT, RTG, případně MRI
	+ pátrání po meta - RTG hrudníku, sono břicha, scintigrafie
* **histologie:**
	+ centrální formy - obvyklý centrální ostesarkom, teleangiektatický osteosarkom, dobře diferencovaný osteosarkom, osteosarkom z malých bb
	+ periferní formy - juxtakortikální low-grade, perisotální sarkom, nízce diferencovaný povrchový sarkom
* **staging** - pouze dělení na lokalizované a metastatické
	+ ***lokalizované*** - pouze kost, někdy satelitní ložiska - horší prognóza
		- cca 80% femur, okolo kolene, potom tibie, humerus, pánev, čelist, fibula, žebra
	+ ***metastatické*** - plíce, méně kosti (v době diagnózy má 20% pacientů plicní metastázy)
* **terapie:**
	+ chirurgie - kompletní odstranění nádoru - končetinu šetřící výkony, amputace
		- resekce metastáz - vždy
	+ chemoterapie - umožňuje méně radikální výkony
		- předoperační
		- adriamycin, cisplatina, ifosfamid, etoposid, MTX, karboplatina
		- pooperačně - nejasná radikalita výkonu, horší odpověď na předoperační léčbu
* **prognóza:** podle rozsahu

**21. AKUTNÍ A CHRONICKÉ LEUKÉMIE, TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK**

**AKUTNÍ LEUKÉMIE**

* **epidemiologie:** cca 4:100 000 ročně
* **etiologie a RF:**
	+ mutace hematopoetické kmenové buňky v kostní dřeni nebo thymu - de novo nebo jako terminální stav jiných hematologických onemocnění (MDS, CML, myeloproliferace)
	+ viry - HTLV-1, chemické poškození - benzen, alkylační látky; fyzikální - ionizující záření
	+ genetické vlivy - Down, Klinefelter, Fanconiho anémie
* nadbytek leukemického klonu utlačuje okolní dřeň - periferní cytopenie; vyplavení do periferní krve - leukocytóza, infiltrace dalších orgánů - hlavně játra, slezina, uzliny, někdy kůže, CNS
	+ anémie - dušnost, únava, snížení fyzické výkonnosti
	+ hemoragická diatéza při trombocytopenii
	+ infekce při leukopenii
	+ hyperviskózní syndrom - poruchy vizu, cerebrovaskulární dysfunkce
	+ DIC
	+ hyperurikémie, hyperkalcémie
	+ akutní febrilní neutrofilní dermatitida = Sweetsův syndrom
* **diagnóza:** KO, nátěr perfierní krve, biopsie kostní dřeně (nad 30% blastů)

**ALL** - akutní lymfoblastová leukémie

* cca 20% akutních leukémií dospělých, většina akutních leukémií dětí
* 80% z B, 20% z T lymfocytů, vzácně z nulových buněk - nemají ag ani z jedněch
* charakteristické chromozomální translokace - t(8;14), t(2;8), t(8;22) - onkogen myc a Ig
* **prognostické faktory:** nepříznivé - věk nad 10 let, přítomnost Ph chromozomu, mužské pohlaví, myeloidní rysy buněk, infiltrace orgánů
* **prognóza:** 60-90% kompletní remise, přežití 5l 25-35%
* **terapie:**
	+ vinkristin, prednison, antracykliny
	+ udržovací postremisní terapie - cytosinarabinosid, cyklofosfamid
	+ ***Tx kostní dřeně*** - alogenní Tx u pacientů pod 50 let; využití GVHR pro likvidaci zbytkového klonu
	+ profylaxe leukemického postižení CNS - intrathekální aplikace MTX + ozáření (při leukocytech nad 50x109/l

**AML**

* leukémie dospělých, případně u dětí do 1 roku
* patogeneze: mutace genů, které se účastní vyzrávání buněk, genů pro TF a genů pro přenos IC signálu
* **prognóza:** u 80% remise, u 40% udržitelná; horší s vyšším věkem, sekundární AML,, přítomností MDR genu, špatném celkovém stavu
* v KO typický obraz - hiatus leucaemicus
* **terapie:** indukční léčba daunorubicin + cytosinarabinosid
	+ udržovací léčba cytosinarabinosidem
	+ Tx - po myeloablastivních režimech, nejúčinnější prevence relapsu
	+ s těžkými aplaziemi - velký význam podpůrné terapie

**MDS**

* kvalitativní a kvantitativní změny elementů v kostní dřeni s následující periferní cytopenií
* pět forem :-)
* vyvíjí se do AML - příčina smrti
* časté chromozomální odchylky
* terapie: cytosinarabinosid, podpůrná terapie, u mladších pacientů Tx

**CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE**

* součást myeloproliferativních syndromů
* **epidemiologie:** 1-2:100 000, medián věku 45-55 let, stejně často muži i ženy
* **klinika:** hubnutí, únava, noční poty, nechutenství, splenomegalie
* **diagnostika:**
	+ krevní obraz - leukocytóza, často i vysoká; všechna vývojová stadia leukocytů, nízká hodnota ALP
	+ cytogenetika - Ph chromozom t(9;22) - molbi: fúzní gen bcr-abl
	+ kostní dřeň buněčná, velké množství myeloidní řady
	+ akcelerovaná fáze s blastickým zvratem - postupné narůstání počtu blastů v periferii, prohlubující se cytopenie
* **terapie:**
	+ kurativní zásah - alogenní Tx kostní dřeně
	+ IFN α + hydroxyurea
	+ inhibitory fúzní tyrosinkinázy - ***imatinib***, nové ***dasatinib, nilotinib***
	+ paliativní ozáření zvětšených orgánů - slezina

**CHRONICKÁ LYMFATICKÁ LEUKÉMIE**

* klonální produkce relativně normálně vypadajících lymfocytů častěji B (CD19, CD20), vzácně T
* onemocnění vyššího věku, častěji u mužů
* **klinika:** lymfocytóza s absolutním počtem lymfocytů nad 5x109/l; anémie, trombocytopenie
* **klasifikace** - podle Raie nebo Bineta - leukocytóza, adenomegalie, splenomegalie, anémie, tormbocytopenie
* **prognóza:** dobrá, medián přežití 10 let (kvůli věku pacienta)
* **terapie:**
	+ stadium 0-I dle Raie - neléčí se, pouze observace
	+ pokročilá stadia - chlorambucil, cyklofosfamid; při rezistenci fludarabin
	+ úprava komplikací
	+ alemtuzumab - antiCD52 - léčba minimální reziduální nemoci
* ***leukémie z vlasatých buněk*** - podobné onemocnění, dobrá prognóza
	+ terapie: IFN α

**Mnohočetný myelom**

* proliferace z plazmatických buněk - produkce Ig
* **epidemiologie:** medián 61-70 let, cca 1% malignit
* **etiologie a RF:** možná radiace, genetické faktory, chemické faktory
* může jej předcházet MGUS
* **klinika:**
	+ infiltrace kostní dřeně plazmocyty - nad 10%
	+ produkce monoklonálního Ig- IgA, IgG, lehké řetězce
	+ osteolytické postižení - vertebrogenní bolesti
	+ imunodeficit, anémie, únava, slabost
* **vyšetření:**
	+ zvýšení sedimentace
	+ diagnóza na základě přítomností všech 3 kritérií:
		- sternální punkce, imunohistochemické vyšetření - FACS; při sporném výsledku trepanobiopsie
		- celková bílkovina, ELFO a I-ELFO případně detekce paraproteinurie
		- skelet - RTG
* **prognóza:** onemocnění léčitelné, ale nevyléčitelné; opakované remise a relapsy; dlouhodobé přežití
* **terapie:**
	+ asymptomatický myelom: strategie watch and wait
	+ mladší nemocný: vysokodávkovaná chemoterapie + alogenní Tx
		- vincristin, adriamycin, dexametazon
	+ inhibitory proteazomu - bortesomib
	+ thalidomid, lenalidomid - imunoterapie
	+ radioterapie - paliativní na kostní ložiska

**22. HODGKINŮV LYMFOM A NEHODGKINSKÉ LYMFOMY**

**Hodgkinův lymfom**

* charakteristické buňky: Reed-Sternbergové - obrovské vícejaderné, Hodgkinovy bb - malé jednojaderné
	+ pravděpodobně B-lymfo původ, nemají správné antigenní znaky
* postihuje hlavně lymfatické uzliny, méně extranodálně
* **epidemiologie:** cca 3:100 000, častěji u mužů
	+ dva vrcholy - okolo 30 a 60 let
* etiologie neznámá, zvažovaný vztah k infekci retroviry
* **klinické projevy:**
	+ jedna uzlinová skupina - nejčastěji krk, případně mediastinum - šíření lymfogenně, až později hematogenně nebo per continuitatem
	+ porucha buněčné imunity - TBC, HSV, mykózy, tuberkulinová anergie
	+ nebolestivé jednostranné zvětšení uzlin na krku; při mediastinu dušnost
	+ někdy hepatosplenomegalie
	+ horečky Pel-Ebsteinova typu, hubnutí, pocení, svědění; vzácně bolest po požití alkoholu
* **vyšetření:**
	+ krev - zvýšená FW, vyšší LDH, lymfopenie, anémie, eosinofilie
	+ RTG hrudníku, USG břicha, CT břicho + hrudník
	+ trepanobiopsie kostní dřeně
* typy: nodulárně sklerotický, smíšeně buněčný, chudý na lymfocyty, bohatý na lymfocyty
* **prognostické faktory:**
	+ nepříznivé - velký mediastinální tumor, extralymfatické postižení, B symptomy, LD a NS typy
* **staging: Ann Arbor klasifikace**
	+ I - jedna lymfatická oblast/jeden orgán
	+ II - dvě oblasti na stejné straně bránice, jedna uzlinová oblast + orgán
	+ III - uzliny na obou stranách bránice, extralymf. orgán nebo slezina
	+ IV - generalizované postižení extralymfatických orgánů
	+ A - bez celkových příznaků, B - s celkovými příznaky
* **terapie:**
	+ radioterapie - všechny uzliny nadbrániční = mantle, podbrániční - Y pole
		- 35-40 Gy
	+ vyšší stadia - kombinace lokální RT a CHT
		- COPP - cyklofosfamid, vincristin, prokarbazin, prednison
		- ABVD - adriamycin, bleomycin, vincristin, dakarbazin
		- BEACOPP
	+ recidivy většinou reagují na chemoterapii, i na stejnou jako v 1. linii
	+ relaps do 1 roku - salvage terapie - intenzivní chemoterapie, s transplantací
* **prognóza:** relativně dobrá - stadia I a II bez rizik v remisi až z 90%
* rizikové jsou dlouhodobé NÚ terapie - sekundární malignity, kardiotoxicita antracyklinů, poškození gonád

**Nehodgkinské lymfomy**

* většinou z B, méně často z T
* **epidemiologie:** 5-10:100 000; ve vyšším věku; zvýšený výskyt u pacientů s AIDS
* **etiologie neznámá**; u některých vliv virových infekcí (EBV - Burkittův lymfom, HTLV-1)
	+ lymfom žaludku při infekci H. pylori
* **klinika:**
	+ nebolestivé zvětšení uzlin; možné jakékoliv extranodální postižení - CNS, kůže, GIT, ORL, orbita, varle
	+ B příznaky - horečka, noční poty, ztráta hmotnosti
	+ při infiltraci kostní dřeně periferní cytopenie, možný přechod do leukémie
	+ bulky disease - masa uzlin nad 10 cm; nepříznivá prognosticky
* **klasifikace:**
	+ REAL - B a T, prekurzorové a dobře diferencované
	+ zástupci: B - folikulární lymfom, velkobuněčný lymfom, MALTom, mnohočetný myelom; T - Sézaryho syndrom, mycosis fungoides
* **průběh:**
	+ ***indolentní*** - málo agresivní, dlouhodobý; špatně odpovídá na terapii, pacient na něj zemře
	+ ***agresivní*** - smrt v krátké době bez léčby; dobrá odpověď na terapii, lze vyléčit
* **staging** - podobně jako Hodgkin
	+ anamnéza, celotělové vyšetření, KO, biochemie, biopsie kostní dřeně
	+ buňky - FACS, cytochemie, molbi
	+ CT hrudníku, břicha a pánve, PET CT
* **prognóza** - věk, výkonnost, LDH, stadium, počet postižených extranodálních orgánů, přítomnost B symptomů
* **terapie:**
	+ ***indolentní lymfomy***
		- lokalizovaný lymfom - 30-40 Gy ozáření
		- CHT - při změnách v KO, celkových symptomech, subjektivních obtížích
			* cyklofosfamid, vincristin, prednison - COP
		- autologní Tx - možnost vysoce toxických režimů CHT
		- anti CD20 - rituximab
	+ ***vysoce maligní - agresivní lymfomy***
		- CHOP - cyklofosfamid, adriamycin, vincristin, prednison
		- profylaxe infiltrace CNS - MTX intratékálně, radio
		- anti-CD20 - rituximab
* **prognóza** - věk, histologický typ, stadium, B symptomy, PS

**23. ZHOUBNÉ NÁDORY CNS VČETNĚ METASTÁZ**

* **problémy:**
	+ značná variabilita primárních i sekundárních nádorů
	+ růst v uzavřeném prostoru páteřního kanálu a lebky
	+ postižení oblastí řídících životní funkce
	+ hematoencefalická bariéra - omezené terapeutické možnosti
* **epidemiologie:**
	+ cca 2% všech nádorů
	+ dva vrcholy výskytu - dětský věk, po 50. roce
	+ častěji v lebce než v páteřním kanálu; v dětství infratentoriálně, dospělí supratentoriálně
	+ v ČR cca 670 nádorů hlášených a stejný počet úmrtí na ně
	+ incidence a mortalita - cca 1,5% všech nádorů
* **etiologie:**
	+ endogenní faktory: monozomie 22. chromozomu, AD onemocnění (m. Reclinghausen), tuberózní skleróza, familiární polypóza (více gliomů), hemangiomy u m. Rendu-Osler-Weber
	+ exogenní - chemické faktory (antraceny, nitrosurea), viry (EBV, Rousův sarkom - experimentálně), imunosuprese po transplantacích (maligní lymfomy mozku)
* **klinika:**
	+ mícha: bolest, slabost, ztráta citlivosti, příznaky míšní komprese
	+ mozek:
		- *lokální útlak a destrukce mozku* - lokální výpadky funkcí, parézy, defekty zraku, afázie
		- *dislokace mozkových struktur* - paréza okohybných nervů, supratentoriální herniace, rigidita a bolest šíje při herniaci mozečku do foramen occipitale
		- *zvýšený nitrolební tlak* - bolest hlavy, epilepsie, parézy, poruchy zraku a sluchu, zvracení bez nauzey
	+ v iniciální fázi pouze psychické změny - změny nálad, nervozita, deprese, obtížné zvládání pracovní zátěže
* **diagnostika:**
	+ CT mozku, MRI
	+ doplňkově EEG, arteriografie, ventrikulografie
	+ vyšetření očního pozadí, RTG lebky
* **klasifikace mozkových nádorů:**
	+ podle buněk, ze kterých vycházejí, podle lokalizace, podle věku manifestace
	+ lokalizace - supratentoriální, infratentoriální
	+ podle původních buněk:
		- gliální tkáň - astrocytomy, anaplastické astrocytomy, glioblastomy, oligodendrogliomy
		- tkáň mening - meningeomy
		- vzácně Schwannomy, neurosarkomy, lymfomy, germinální nádory, neurinom akustiku, pituitární nádory
* **terapie:**
	+ ***chirurgie*** - jediná kurativní metoda
		- resekce limitována rozsahem nádoru, umístěním, prorůstáním do okolí
		- možnost odstranění pouze povrchově uložených nádorů, malých, dobře ohraničených
		- glioblastom recidivuje i při radikální resekci
		- paliativní zákroky - uvolnění toku likvoru
		- malá ložiska s nízkým gradingem - stereotaktická operace
	+ ***radioterapie***
		- primární u inoperabilních nádorů, pooperační k likvidaci reziduí
		- NÚ: edém mozku, přechodná demyelinizace, vaskulární nekróza
		- u dětí možnost poškození kognitivních funkcí, dospělí tolerují dávku do 60 Gy
		- benigní nádory - ozáření malými poli, maligní tumory - s lemem 2-3 cm, u většího gradingu ozáření celého mozku
		- stereotaktická terapie - Lekselův gama nůž, na malá ložiska
	+ ***chemoterapie*** - pouze doplňková, špatný průchod přes hemencef. bariéru; pouze zmenšení peritumorózního otoku
		- nitrosurea, cisplatina, prokarbazin; u ALL a lymfomů MTX
	+ kortikoidy - zmenšení nitrolební hypertenze, dobrý paliativní účinek

**Gliomy**

* **astrocytomy vysokého stupně malignity**
	+ anaplastické astrocytomy, glioblastomy
	+ nejčastější primární maligní nádory mozku
	+ incidence stoupá s věkem, maximum 65-75 let
	+ CT - nehomogenní masa s edémem okolí
	+ dělení podle anaplazie, pleomorfismu, nekróz, přítomnosti endoteliální proliferace
	+ difuzní, infiltrativní růst - nelze kompletně chirurgicky odstranit; pouze parciální resekce
	+ radioterapie prodlužuje přežití, zlepšuje neurologické funkce a kvalitu života
		- 55-60 Gy na oblast tumoru + 3-5 cm bezpečnostní lem, denní frakcionace
	+ chemoterapie - nitrosurea; málo účinná
	+ medián přežití 40-50 týdnů u léčených pacientů
* **gliomy s nízkým stupněm malignity**
	+ pomalu narůstající symptomatologie, často konvulze
	+ na CT nízká denzita, někdy kalcifikace
	+ astrocytomy GI a GII, oligodendrogliomy
	+ infiltrativní růst; u všech věkových skupin
	+ chirurgický výkon s následnou dispenzarizací, další léčba až při progresi
		- reoperace, nebo chemoterapie karboplatinou
	+ přežití cca 85%

**Ependymomy**

* z ependymu mozkových komor - hlavně na spodině IV komory

**Meningeomy**

* hlavně u dospělých
* hlavně v oblasti falx cerebri a konvexity, méně suprasellárně, zadní jáma, tentorium
* invaze do mozku vzácná, někdy může docházet k osteoblastické reakci lebky
* maligní sarkom se špatnou prognózou
* horší prognóza - vysoká mitotická aktivita, nekrózy, buněčné atypie
* **klinika:** postupný vývoj fokálního deficitu, zhoršení kognitivních funkcí
* CT - extraaxiálně uložená hmota na povrchu mening
* **terapie:** resekce včetně infiltrované dury a lebky
	+ G I a G II - není další onkologická resekce
	+ ozáření - při progresi po druhém chirurgickém výkonu
	+ ozařování po inkompletním odstranění stadia G III
* prognóza podle rozsahu, symptomatologie, recidivují málo

**Primitivní neuroektodermové tumory (PNET)**

* **meduloblastom** - nejčastější mozkový nádor v dětském věku
	+ vychází z mozečku, šíří se v subarachnoidálním prostoru
	+ klinika: nitrolební hypertenze, mozečkové symptomy, paréza hlavových nervů
	+ CT, MRI - hmota v zadní jámě lební
	+ terapie: chirurgie + adjuvantní radioterapie, ozáření celé kraniospinální osy
		- adjuvantní chemoterapie u meta - VCR, CCNU, platina
	+ pětileté přežití 50-60%
	+ kurabilní

**Germinální nádory CNS**

* **klinika:**  hydrocefalus, Parinaudův syndrom (paréza pohledu vzhůru, zornice nereagují na osvit)
* markery: AFP, HCG; biopsie + histologické vyšetření
* diagnostický test: rychle mizí po malé dávce záření
* **terapie:** kurativní radioterapie; neoperují se!
	+ u diseminace chemoterapie s deriváty platiny

**Primární lymfomy CNS**

* non-Hodgkin, velkobuněčné difuzní B-lymfomy
* solitární nebo mnohočetné
* **terapie:**
	+ základem radioterapie - 40 Gy na celý mozek
	+ před/při/po chemoterapie - běžné NHL režimy
* medián přežití 12-18 měsíců

**Sekundární nádory**

* ca prsu, ledviny, malobuněčný ca plic, ca GIT
* metastatické postižení CNS vede většinou rychle ke smrti pacienta
* s velkými kolaterálními edémy - kortikoidy
* u solitárních metastáz možné chirurgické řešení
* většinou paliativní radioterapie - ozáření celého CNS
* medián přežití 7 měsíců, cca 20% přežije rok