**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