

ONKOLOGIE

Renata Soumarová
a kolektiv



KAROLINUM

Onkologie

Renata Soumarová a kolektiv

Recenzovali:

doc. MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

Praha 2025

Redakce Jana Jindrová

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

První vydání

© Univerzita Karlova, 2025

© Renata Soumarová a kol., 2025

ISBN 978-80-246-5895-7

ISBN 978-80-246-5925-1 (pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

PŘEDMLUVA	7
------------------------	---

OBECNÁ ČÁST

1. Prevence a screening v onkologii (<i>Renata Soumarová</i>)	11
2. Biologie nádorových onemocnění (<i>Marián Liberko</i>)	17
3. Posouzení rozsahu onemocnění a odpovědi na léčbu (<i>Renata Soumarová, Eva Kindlová</i>)	23
4. Prediktivní a prognostické markery – molekulární testování (<i>Jiří Havlík</i>)	26
5. Systémová terapie solidních nádorů (<i>Milan Brychta, Marián Liberko, Jan Dvořák, Štěpánka Hauserová</i>)	30
6. Základy radiační onkologie (<i>Karel Odrážka, Tomáš Blažek, Renata Soumarová</i>)	54
7. Léčba bolesti (<i>Marie Fischerová</i>)	73
8. Výživa u onkologicky nemocných (<i>Tereza Bémová</i>)	82
9. Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění (<i>Jan Dvořák</i>)	86
10. Akutní stavy v onkologii (<i>Marián Liberko</i>)	89
11. Žilní tromboembolická nemoc u onkologických pacientů (<i>Jiří Švec</i>)	95

SPECIÁLNÍ ČÁST

12. Zhoubné nádory hlavy a krku (<i>Kateřina Licková, Martin Palkovský, Renata Soumarová</i>)	105
13. Nádory prsu (<i>Milan Brychta, Renata Soumarová</i>)	118
14. Nádory plic a pleury (<i>Jiří Švec, Renata Soumarová</i>)	134
15. Zhoubné nádory jícnu (<i>Marián Liberko, Markéta Šejdová</i>)	146

16. Zhoubné nádory žaludku (<i>Marián Liberko, Markéta Šejdová</i>)	151
17. Zhoubné nádory jater, žlučníku a žlučových cest (<i>Marián Liberko, Markéta Šejdová</i>)	157
18. Zhoubné nádory slinivky břišní (<i>Marián Liberko</i>)	164
19. Kolorektální karcinom (<i>Marián Liberko, Markéta Šejdová</i>)	169
20. Anální karcinom (<i>Martina Kubecová</i>)	176
21. Karcinom ledviny (<i>Jan Dvořák, Eva Kindlová</i>)	180
22. Zhoubné nádory varlat (<i>Jiří Švec</i>)	188
23. Karcinom prostaty (<i>Eva Kindlová, Renata Soumarová</i>)	194
24. Nádory močového měchýře (<i>Eva Kindlová</i>)	202
25. Primární nádory centrálního nervového systému (<i>Svatava Hrušková</i>)	206
26. Sekundární nádory centrálního nervového systému (<i>Martin Palkovský</i>)	211
27. Kožní nádory (<i>Jan Dvořák, Jiří Švec</i>)	222
28. Maligní melanom (<i>Jan Dvořák</i>)	232
29. Sarkomy (<i>Petronela Sýkorová</i>)	239
30. Zhoubné nádory děložního hrdla (<i>Martina Kubecová, Klaudia Grafnetter</i>)	245
31. Zhoubné nádory děložního těla (<i>Martina Kubecová, Klaudia Grafnetter</i>)	251
32. Zhoubné nádory vaječníků (<i>Martina Kubecová, Klaudia Grafnetter</i>)	256
33. Neuroendokrinní tumory (<i>Kateřina Licková</i>)	261
34. Hereditární nádorové syndromy (<i>Štěpánka Hauserová</i>)	269
35. Lékové interakce v onkologii (<i>Anna Králová</i>)	275
LITERATURA	279
ZKRATKY	282

PŘEDMLUVA

Vážení studenti,

onkologie je velmi široký obor, který se zabývá komplexní léčbou solidních zhoubných nádorů. V posledním desetiletí zažívá onkologie obrovský rozvoj spojený s novými poznatky ohledně vzniku a progresu nádoru, což umožňuje používání nových léčebných možností, které vedou k prodloužení přežití nemocných.

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

Naše učebnice by vás měla seznámit se základy léčby nejčastěji se vyskytujícími zhoubnými solidními nádory u dospělých. Úvodní kapitoly popisují principy a indikace léčby zářivou a léčbu systémovou, včetně cílené léčby a imunoterapie. Zařadili jsme i kapitoly, které se zabývají léčbou symptomů spojených s onemocněním nebo s léčbou nežádoucích účinků terapie. Na dědičnou příčinu vzniku nádorů upozorňuje kapitola o hereditárních nádorových syndromech.

Na obecné kapitoly navazují kapitoly věnující se jednotlivým diagnózám, které zpracovávali lékaři zabývající se danou problematikou. Tyto speciální kapitoly mají jednotné členění:

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

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

prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

OBEČNÁ ČÁST

1 PREVENCE A SCREENING V ONKOLOGII

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

Cíle Národního onkologického programu ČR směřují ke snižování výskytu a úmrtnosti nádorových onemocnění, ke zlepšování kvality života onkologicky nemocných a k racionalizaci nákladů na diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění v ČR.

Program je pod garancí České onkologické společnosti ČLS JEP rozeslán celé řadě institucí, které mohou mít na plnění kteréhokoliv bodu sebemenší vliv. Instituce jsou vyzývány k podpisu programu a ke spoluodpovědnosti za jeho plnění.

K základním cílům NOP patří:

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

Hlavní úkoly NOP jsou:

- Na školách odborná podpora výuky prevence nádorů. Na veřejnosti popularizace primární prevence nádorů. Snižít zejména kouření mládeže a žen. Pomáhat kladným změnám ve výživě a v životním stylu.
- Zajistit dlouhodobé fungování a audity programů pro screening karcinomu prsu, karcinomu děložního hrdla a karcinomu tlustého střeva.
- Zlepšit časnou diagnostiku zhoubných nádorů, zejména ve spolupráci s praktickými lékaři. Inovovat náplň preventivních prohlídek integrujících záchyt onkologických, kardiovaskulárních a metabolických onemocnění.
- Pojmenovat síť center komplexní diagnosticko-léčebné onkologické péče, akreditovaných Českou onkologickou společností, na principu čtyř kompetencí: kvalifikace, vybavení, sebeevaluace a komunikace.
- Prosazovat rovný přístup v pokrytí populace srovnatelnými onkologickými službami a v dostupnosti informací o prevenci, diagnostice a léčbě onkologických onemocnění.
- Zajistit ukotvení a stabilitu zařízení pro paliativní a terminální péči. Podpořit rozvoj domácí péče. Sledovat stav kvality života a léčby bolesti nemocných s pokročilými zhoubnými nádory.
- Podporovat kontinuitu, stabilizaci, modernizaci a praktické využívání databáze Národního onkologického registru ČR pro řízenou preventivní a diagnosticko-léčebnou péči v onkologii.

- Podporovat aplikovaný onkologický výzkum a inovace. Zavádět principy HTA (health technology assessment) v onkologii. Podporovat vzdělávání v onkologii.

V roce 2022 byl usnesením vlády ČR přijat Národní onkologický plán České republiky 2030 (NOPL ČR 2030), který je strategickou koncepcí dalšího rozvoje onkologické péče, a to v komplexním pojetí od primární prevence až po péči v závěru života pacientů. Vizí NOPL ČR 2030 je zajistit každému obyvateli České republiky možnost prevence vzniku onkologického onemocnění a v případě rozvoje onemocnění zajistit každému nejvyšší možnou kvalitu péče a života bez ohledu na geografickou polohu či stadium nemoci.

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

Česká onkologická společnost ČSL JEP v roce 2005 institucionalizovala vznik komplexních onkologických center akreditovaných ČOS na principu čtyř kompetencí: kvalifikace, vybavení, sebeevaluace a komunikace. Komplexní onkologická centra spoluvytvářejí síť onkologických služeb v regionech (regionální onkologická centra) ve spolupráci s dalšími odděleními nebo ambulancemi zúčastněnými na onkologické péči. Dvě centra nesou označení národní onkologické centrum (NOC) a měla by zastřešovat nejnovější postupy a mezinárodní spolupráci včetně výzkumných projektů.

Obecně výskyt, resp. počet nově zjištěných onkologických onemocnění (incidence) narůstá (obr. 1.1), úmrtnost (mortalita) je lehce nižší (obr. 1.2), jasně však roste prevalence, tzn. počet žijících pacientů, kteří prodělali nádorové onemocnění.

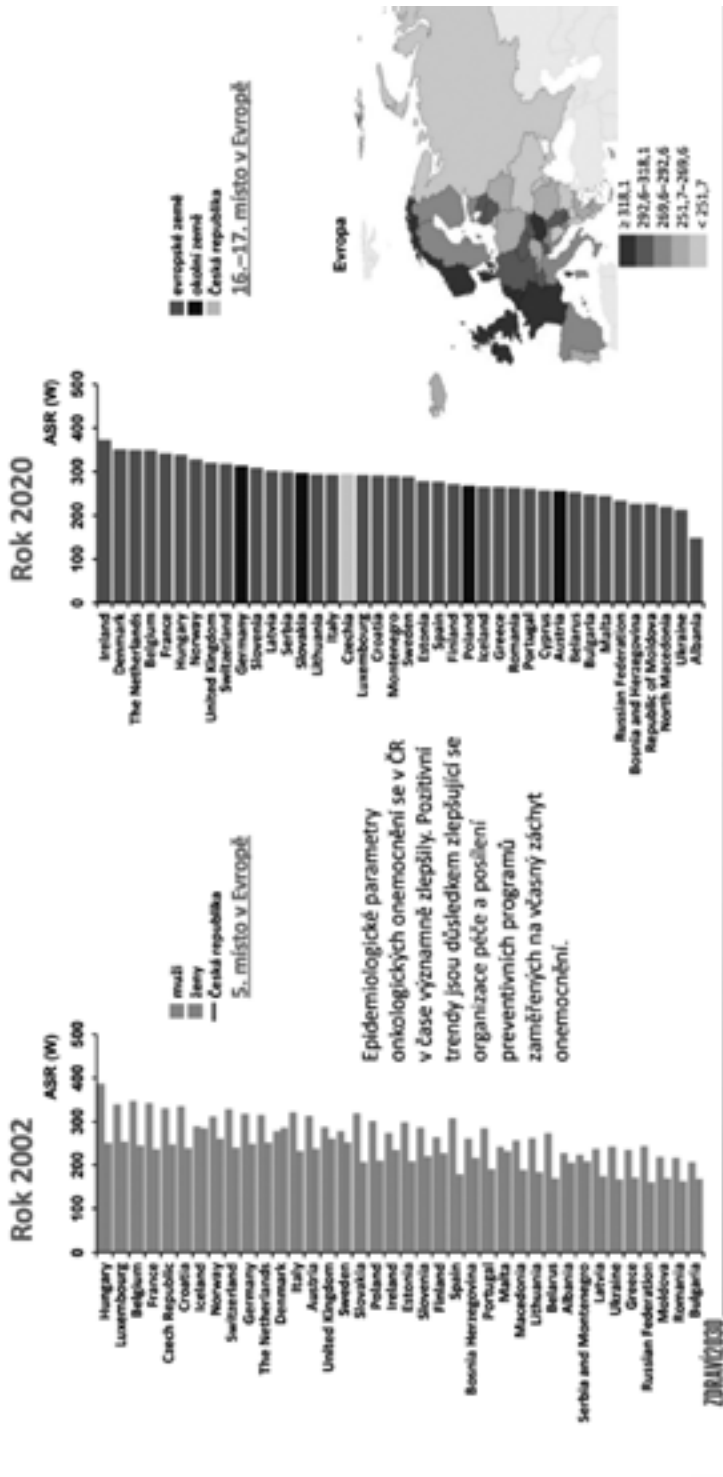
V absolutních počtech je ročně v ČR nově diagnostikováno 60 000 zhoubných novotvarů (bez jiných kožních nádorů), ročně je registrováno cca 28 000 úmrtí na zhoubné nádory a v celkové prevalenci s nálezem jakéhokoli novotvaru v anamnéze žije více než 700 000 osob. Každý třetí občan České republiky tak v průběhu svého života onemocní některým typem nádorového onemocnění. Lze předpokládat, že do roku 2030 přesáhne prevalence 750 000 osob. V příčinách úmrtí jsou v ČR zhoubné nádory na druhém místě a v příčinách úmrtí do 65. roku věku pak dokonce na prvním místě. Předpokládá se, že do roku 2035 bude rakovina hlavní příčinou úmrtí obyvatel v EU, a to zejména v důsledku stárnutí populace, nedostatečné zdravotně gramotnosti a nezdravého životního stylu.

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

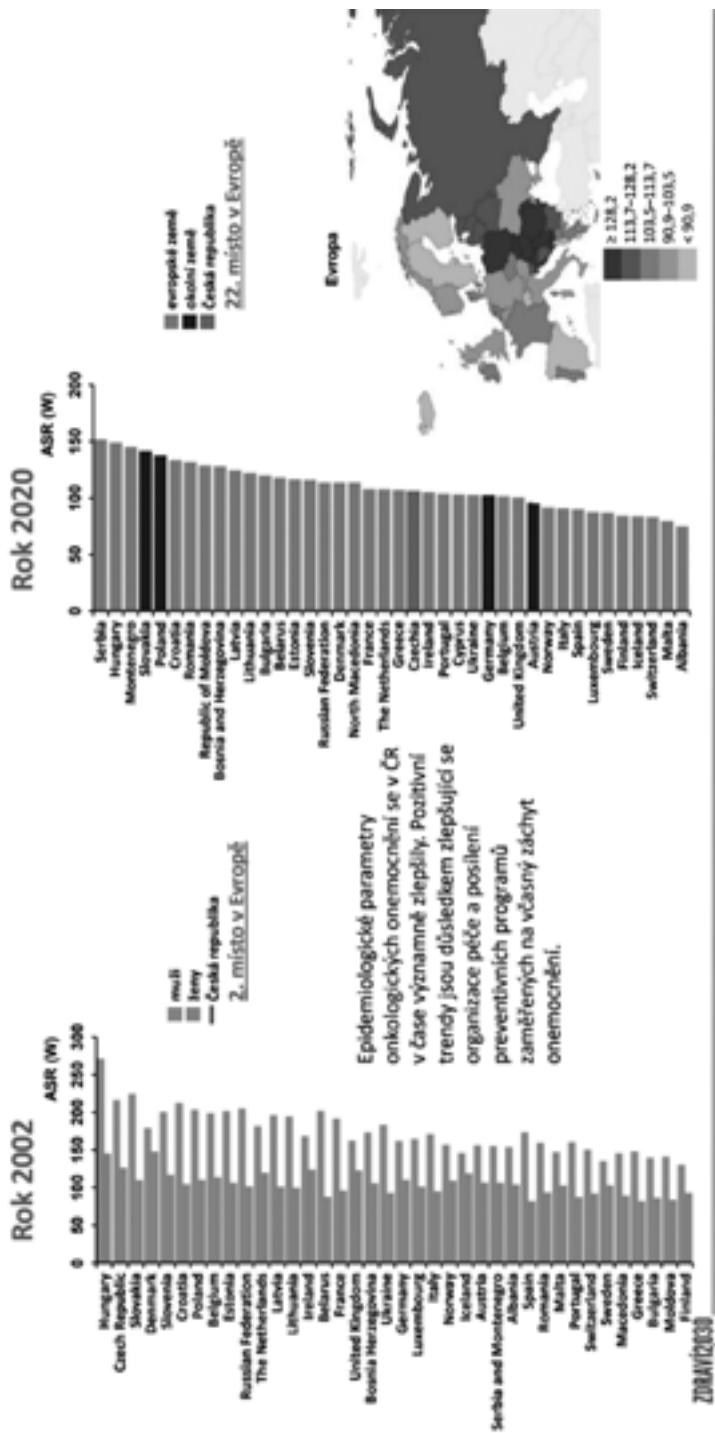
Hlavními důvody vysokého výskytu malignit jsou:

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

Zhoubné nádory v dospělém věku patří mezi částečně preventabilní onemocnění, tj. právě role prevence by měla být hlavní v přístupu v boji s rakovinou a je klíčová pro zajištění udržitelnosti celého zdravotního systému v souvislosti s předpokládaným nárůstem objemu nutné péče.



Obr. 1.1 Incidence zhoubných nádorů v mezinárodním srovnání (zdroj: Globocan 2020)
 ASR (W) – věkově standardizovaná incidence na světový standard



Obr. 1.2 Mortalita v mezinárodním srovnání (zdroj: Globocan 2020)
ASR (W) – věkově standardizovaná incidence na světový standard

PRIMÁRNÍ PREVENCE

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

Cílem primární prevence v onkologii tedy je:

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

Jelikož mezi hlavní prokázané příčiny vzniku nádorových onemocnění patří kouření, alkohol a nadváha, je podstatou primární prevence zejména změna životního stylu a stravovacích návyků. V ČR v porovnání s vyspělými státy EU je vysoká prevalence rizikových faktorů: konzumace tabáku (34,4 % dospělých), konzumace alkoholu, obezita (28,5 % dospělých) a nedostatek pohybu (31,1 % dospělých).

NOPL ČR 2030 se také v rámci primární prevence zaměřuje na rozšíření rutinního očkování dívek a chlapců proti lidským papilomavírům – s cílem odstranit rakovinu děložního čípku a další rakoviny způsobené lidskými papilomaviry. Cílem je očkovat alespoň 90 % cílové populace dívek a výrazně zvýšit proočkovanost chlapců do roku 2030.

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Sekundární prevence (screening) je zaměřena na záchyt zhoubných nádorů v časném stadiu, které je nejlépe léčitelné. Screening je celoplošný, ale současně zaměřený na definovanou část populace (např. pravidelná, opakovaná mamografická vyšetření u žen nad 45 let). Indikátory úrovně sekundární prevence jsou poměr lokalizovaných stadií nádorů k ostatním pokročilejším stadiím a vývoj úmrtnosti na zhoubné nádory.

Cílem boje proti nádorům v EU je zajistit, aby 90 % populace EU, která se kvalifikuje na screening rakoviny prsu, děložního čípku a tlustého střeva, byl do roku 2025 nabídnut screening.

V ČR existují již čtyři základní screeningové programy: mamografický screening, který byl zahájen v roce 2002, screening cervikální (rakovina děložního hrdla), zahájený v roce 2008, screening kolorektálního karcinomu, který probíhá od roku 2009, a nejnověji screening plicního karcinomu, který byl zahájen v roce 2023. Pátý program, zaměřený na časný záchyt karcinomu prostaty, se připravuje. O všech typech screeningu si můžete více přečíst na stránkách České onkologické společnosti (www.linkos.cz).

TERCIÁRNÍ PREVENCE

Terciární prevence v onkologii si klade za cíl zachytit případný návrat nádorového onemocnění po primární léčbě a bezpříznakovém intervalu včas, tedy ve stále ještě léčitelné podobě. Pacienti s onkologickým onemocněním jsou doživotně sledováni (dispenzarizováni). Cesta ke zlepšení terciární prevence vede především přes lepší organizaci dispenzární péče a lepší

komunikaci mezi specialisty a praktiky. Pacienti v dlouhodobé kompletní remisi mohou být sledováni i u praktických lékařů.

Problémem dispenzárních vyšetření však často je, že se zaměřují pouze na původní diagnózu či orgán. Pacienti s vyléčeným nádorem jsou ohroženi kromě relapsu také vznikem dalších, druhotných nádorů. Druhotné primární nádory (second primaries) se staly třetí nejběžnější nádorovou diagnózou. Incidence mnohočetných primárních nádorů je v ČR více než 11 % a stále roste.

KVARTÉRNÍ PREVENCE

Kvartérní prevencí v onkologii je myšleno předvídání a předcházení důsledkům progredujícího a nevléčitelného nádorového onemocnění, které mohou zkracovat zbytek života nebo snižovat jeho kvalitu. Patří sem např. myslet na zajištění a dostupnost analgetické léčby a odborné algeziologické péče ještě dříve, než se bolest plně rozvine. Je také třeba předvídat a včas řešit výživová opatření, psychologickou podporu i sociální zázemí při omezené soběstačnosti. EU chce podporovat výměnu informací mezi poskytovateli zdravotní péče, která by zlepšila kontinuitu péče, zejména při zvládnání pozdních a dlouhodobých následků onkologické léčby, včetně uspokojování psychosociálních potřeb a rehabilitace.

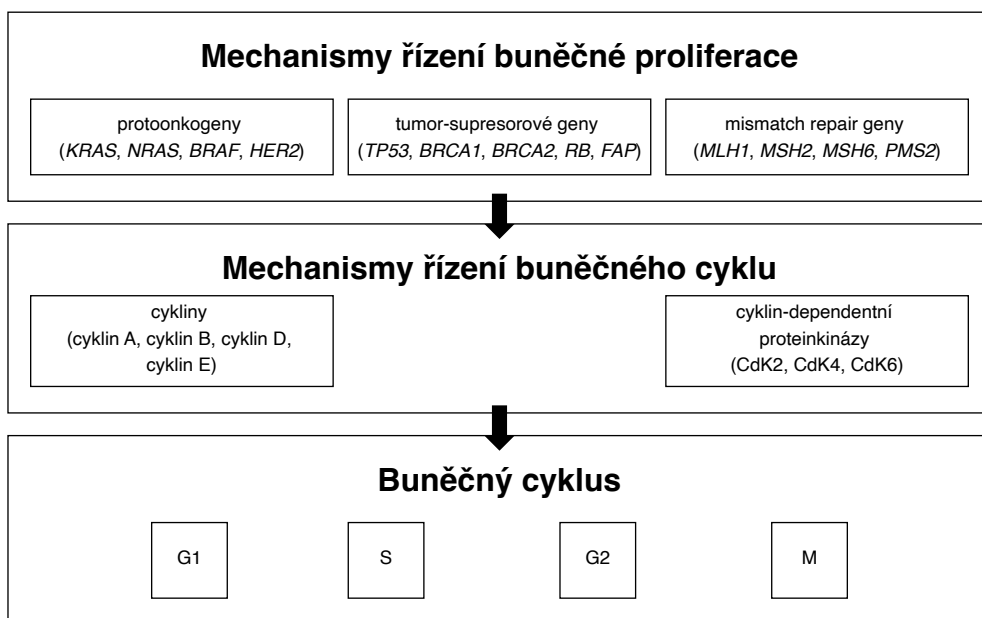
Indikátorem kvality kvartérní prevence je především soustavné vyhodnocování dotazníků kvality života, přizpůsobených danému typu onemocnění.

2 BIOLOGIE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

2.1 NÁDOROVÝ RŮST

Za fyziologických podmínek buňky našeho organismu podléhají cyklické obnově, která zahrnuje nahrazení starých, poškozených nebo mutovaných buněk buňkami novými. Tento proces je pod kontrolou řady mechanismů. Řízení tohoto procesu je hierarchické: mechanismy řízení buněčné proliferace → mechanismy řízení buněčného cyklu → buněčný cyklus (obr. 2.1).

Hlavní charakteristikou maligních nádorů je selhání těchto kontrolních mechanismů (vlivem mutací), což vede k jejich nekontrolovatelnému růstu, rezistenci vůči apoptóze, úniku před rozpoznáním a destrukci imunokompetentními buňkami. Důsledkem toho je lokální, lokoregionální růst a zakládání vzdálených metastáz, které bývají hlavní příčinou úmrtí pa-



Obr. 2.1 Hierarchické řízení buněčné proliferace a buněčného cyklu

cientů s onkologickým onemocněním. Příčinou mutací genů účastnících se kontroly buněčné proliferace, apoptózy, jsou jednak faktory vnějšího prostředí (fyzikální, chemické, biologické), jednak faktory vnitřního prostředí (zejména hormonální vlivy).

2.2 MECHANISMY ŘÍZENÍ BUNĚČNÉ PROLIFERACE

Protoonkogeny jsou geny, jejichž produkty jsou růstové faktory, receptory pro růstové faktory, signální transduktory, transkripční faktory. Vlivem mutací může dojít ke změně protoonkogenu v onkogen, který v konečném důsledku nadměrně a nekontrolovaně stimuluje proliferaci. Důsledkem mutace (proto)onkogenu může být ve výsledku nadměrná produkce růstových faktorů, aktivační mutace řady receptorů, intracelulárních přenašečů signálů, chimerické (fúzní) geny a jiné. Mutace protoonkogenů mají dominantní charakter, tj. již mutace jedné alely se projeví ve fenotypu. *Příklady: KRAS, NRAS, BRAF, HER2-neu.* Znalost ne/přítomnosti mutace v určitých protoonkogenech je v současnosti nezbytná při rozhodování o volbě terapie malignit, vzhledem k tomu, že řada mutací v protoonkogenech má jednak prognostický, jednak prediktivní význam (např. *mtBRAF* kolorektální karcinom je spojen s velmi nedobrou prognózou ve srovnání s *wtBRAF*, *mtRas*, *wtRas* kolorektálními karcinomy, *mtRas* nádory jsou rezistentní vůči terapii anti-EGFR protilátkami).

Tumor-supresorové geny jsou geny, jejichž produkty mají antiproliferační účinek, účastní se oprav DNA, indukují apoptózu. Jejich mutace má recesivní charakter, tj. je nutná mutace obou alel, aby se mutace ve fenotypu projevila. Heterozygoti s vrozenou mutací v některém z tumor-supresorových genů mají větší riziko inaktivace těchto genů (a rozvoje nádorového onemocnění) z důvodu dostačující somatické mutace jedné zbylé funkční alely genu. *Příklady: TP53, BRCA1, BRCA2, RB, FAP.* I v případě tumor-supresorových genů platí, že znalost jejich statusu je důležitá v rámci rozhodovacího postupu při terapii malignit. Například mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* je spojována se zvýšeným rizikem výskytu řady malignit (karcinom prsu, ovaria, prostaty, pankreatu). Na druhou stranu, přítomnost této mutace je spojena s vyšší senzitivitou na terapii platinovými deriváty.

Mismatch repair geny (MMR) jsou geny (např. *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*), jejichž produkty se účastní reparace chybného párování bází, ke kterému dochází při replikaci DNA nebo vlivem faktorů prostředí. Jejich mutace mají recesivní charakter. V současnosti, v éře imunoterapie v onkologii, je status ne/funkčnosti MMR genů standardně vyšetřován pomocí imunohistochemických metod, kdy deficiencie v tomto reparačním systému se ve fenotypu projeví mikrosatelitní instabilitou (MSI-H), což je jeden z hlavních prediktorů účinnosti imunoterapie u malignit. Na druhou stranu, přítomnost zárodečné mutace v systému MMR genů je asociována s Lynchovým syndromem.

Je důležité, že izolované mutace jednoho protoonkogenu, tumor-supresorového genu nebo MMR genu zpravidla nevedou k rozvoji maligní transformace buňky. Je potřeba několik desítek těchto mutací v různých genech a dalších faktorů vnitřního i vnějšího prostředí, aby došlo k maligní transformaci normální buňky přes premaligní léze. Tento proces trvá zpravidla měsíce i roky. Navíc většina těchto mutací je včas opravena reparačními mechanismy, resp. mutované buňky jsou odstraněny buňkami imunitního systému v rámci imunitního dozoru, tedy se neprojeví.

2.3 MECHANISMY ŘÍZENÍ BUNĚČNÉHO CYKLU

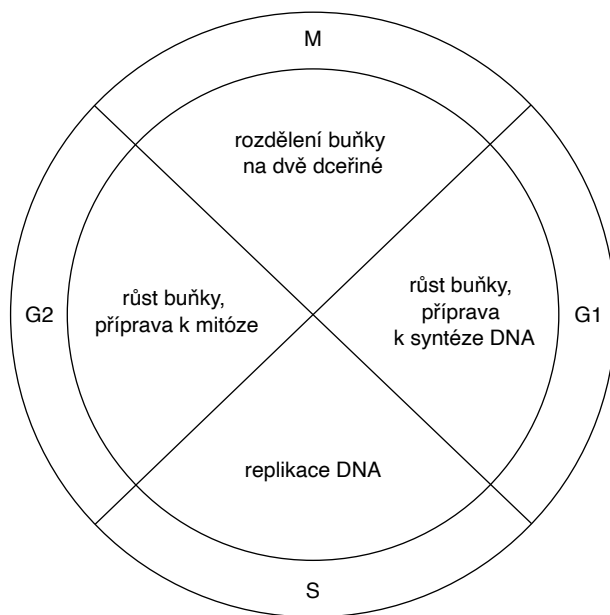
Mechanismy regulace buněčného cyklu: cykliny a cyklin-dependentní proteinkinázy jsou pod kontrolou mechanismů regulace buněčné proliferace (viz výše).

Cykliny jsou proteiny, které nemají vlastní enzymatickou aktivitu. Jejich koncentrace v buňce v jednotlivých fázích cyklu stoupá a klesá. **Cyklin-dependentní proteinkinázy** jsou proteiny, které mají vlastní enzymatickou aktivitu, nicméně aktivní je pouze komplex cyklin / cyklin-dependentní proteinkináza, který řídí progresi jednotlivými fázemi buněčného cyklu. Existuje řada těchto komplexů, které jsou do jisté míry specifické pro jednotlivé fáze buněčného cyklu. *Příklady:* cyklin D / CdK4, 6 – v G1 fázi cyklu, resp. přechod G1/S. Jejich průběžnou aktivací a inaktivací je řízený pohyb jednotlivými fázemi buněčného cyklu.

V současnosti je již přesně známa funkce jednotlivých komplexů v regulaci buněčného cyklu a maligní transformace buňky. Navíc jsou k dispozici specifické inhibitory těchto komplexů, které se využívají standardně, například v terapii hormonálně pozitivního, Her2 negativního karcinomu prsu.

2.4 BUNĚČNÝ CYKLUS

Buněčný cyklus je doba od vzniku buňky do jejího rozdělení na dvě buňky dceřiné. Je pod kontrolou mechanismů řízení buněčné proliferace a mechanismů regulace buněčného cyklu (viz výše). Je tvořen fázemi G₀, G₁, S, G₂, M (obr. 2.2).



Obr. 2.2 Buněčný cyklus a jeho fáze

G0-fáze: je označovaná jako klidová fáze a nachází se v ní většina buněk organismu.

G1-fáze: po mitogenní stimulaci je zahájen růst buňky, zvyšuje se počet a velikost buněčných organel, buňka se připravuje na replikaci DNA v S-fázi, dochází k syntéze potřebných proteinů. G1-fáze obsahuje hlavní kontrolní bod cyklu – G1/S checkpoint.

S-fáze: je časově nejdélsí z celého buněčného cyklu, pro danou buňku je ale konstantní. Každý chromosom je zkopírován podle předlohy. Výsledkem je 46 dvouchromatidových chromosomů.

G2-fáze: buňka dále roste, syntetizuje struktury, buněčné organely a proteiny pro dceřinou buňku. Syntetizují se proteiny a struktury mitotického aparátu. Tato fáze obsahuje druhý hlavní kontrolní bod cyklu – G2/M checkpoint.

M-fáze: představuje vlastní rozdělení chromosomů a následně i buňky na dvě identické dceřiné buňky. M-fáze je kontrolovaný proces tvořený několika fázemi: profáze, prometafáze, metafáze, anafáze, telofáze.

2.5 IMUNITNÍ DOHLED

Významnou roli v procesu kontroly maligní transformace a nádorového růstu hrají rovněž buňky imunitního systému. Je to vysvětlováno tzv. teorií imunitního dohledu, kdy nádorové buňky jako buňky těla cizí jsou z organismu většinou včas odstraňovány. Podle teorie imunitního dohledu existují tři fáze: eliminace – rovnováha – únik (elimination – equilibrium – escape), tzv. 3E teorie. Ve fázi **eliminace** jsou nádorové buňky včas rozpoznány a odstraněny buňkami imunitního systému, takže k rozvoji maligního onemocnění nedochází. V průběhu času se nádorové buňky začínají aktivně bránit rozpoznání a destrukci imunokompetentními buňkami. Jednak snižují expresi povrchových antigenů, podle kterých jsou rozpoznávány, jednak produkují cytokiny, které inhibují funkce buněk imunitního systému – a nastává období **rovnováhy** (equilibrium), kdy nádor je přítomen, zpravidla subklinického rozsahu a existuje rovnováha mezi vznikem a odstraňováním nádorových buněk. Ve fázi **úniku** (escape) převáží inhibiční mechanismy nádorových buněk vůči hostiteli a dochází k další progresi nádoru, zpravidla již klinicky detekovatelného.

Tato 3E teorie a pochopení způsobu, jakým nádorová buňka získává schopnost unikat před imunitním systémem, dala základ úspěšné aplikaci imunoterapie v léčbě řady onkologických onemocnění. Aplikace imunoterapie u řady malignit zcela změnila prognózu těchto pacientů. V roce 2018 byla udělena Nobelova cena za medicínu vědcům Tasuku Honjo a James Allison, kteří se významně zasloužili o naše porozumění vztahu nádor – imunitní systém. Velmi zjednodušeně princip imunoterapie spočívá v reaktivaci buněk inhibovaného imunitního systému k boji s nádorem. Možnosti jsou: aktivace aktivačních receptorů a inhibice inhibičních receptorů imunitních buněk.

2.6 APOPTÓZA

Za normálních podmínek existuje rovnováha mezi proliferací buněk a apoptózou. Oba tyto procesy jsou přísně kontrolovány. U nádorových onemocnění se setkáváme nejčastěji s dysregulací obou procesů. Výsledkem je akcelerovaná, nekontrolovaná proliferace a současně porucha v apoptóze. V časných stádiích nádorových onemocnění je příčinou růstu nádoru

exponenciální proliferace nádorových buněk, která se v době klinické manifestace zpomaluje. Velikost nádoru se přesto zvětšuje, zejména z důvodu rezistence nádorových buněk vůči apoptóze.

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

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

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

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

2.7 REPARAČNÍ MECHANISMY

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

Reparační systémy buňky jsou:

- *base excision repair* – spočívá v rozpoznání a excizi chybné báze a jejím nahrazení bází komplementární;
- *nucleotide excision repair* – spočívá v rozpoznání a excizi celého špatně zařazeného nukleotidu a jeho náhradě;
- *mismatch repair* – systém opravuje chybné párování bází při replikaci DNA. Porucha tohoto systému vede k mikrosatelitní instabilitě (MSI-H);

- *system reparace jednořetězcových zlomů* – zlom je opraven podle komplementární předlohy, kterou je druhé vlákno DNA
- *system reparace dvouřetězcových zlomů* zahrnuje dvě možnosti:
 - *nehomologní spojování konců* je reparační proces, který je rychlý, nicméně náchylný na chyby. V průběhu reparace dvouřetězcového zlomu je tento zlom opraven náhodným doplněním chybějících bází, nukleotidů, což může vést k mutaci protoonkogenu, tumor-supresorového genu v případě, že zlomy a následné náhodné reparace nastaly v místě tohoto genu;
 - *homologní reparace* je proces zdouhavější, ale opraví dvouřetězcový zlom bezchybně. Oprava probíhá podle komplementárního templátu, kterým je duplikovaný identický chromosom během S-fáze, kdy buňka má 2× 46 chromosomů. Homologní rekombinace tedy probíhá v S-fázi a G2-fázi buněčného cyklu, kdy každý chromosom v buňce je zduplikován. V G1-fázi cyklu, kdy buňka nemá k dispozici kopii každého chromosomu, se uplatňuje reparace systémem nehomologního spojování konců.

2.8 REZISTENCE NÁDOROVÝCH BUNĚK

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

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

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

3 POSOUZENÍ ROZSAHU ONEMOCNĚNÍ A ODPOVĚDI NA LÉČBU

3.1 POSOUZENÍ ROZSAHU ONEMOCNĚNÍ – STAGING

Důležitým faktorem určujícím nejen prognózu onemocnění, ale i výběr léčebných modalit je rozsah onemocnění. Jeho přesné určení je rovněž důležité pro zvolení optimálního léčebného postupu, pro vyhodnocování výsledků léčby, pro srovnávání léčebných výsledků.

Byla vypracována jednotná klasifikace umožňující přesný popis rozsahu onemocnění u většiny solidních nádorů. Tato klasifikace, zvaná TNM systém, byla celosvětově přijata a je závazná i pro ČR. Je průběžně aktualizovaná.

3.2 KLASIFIKAČNÍ SYSTÉM TNM

Třídění zhoubných novotvarů podle systému TNM je založeno na stanovení tří složek:

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

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

V případě, že operaci předchází systémová léčba nebo radioterapie (neoadjuvantní terapie), je použit symbol y – ypTN.

3.3 URČENÍ ZBYTKOVÉ NÁDOROVÉ POPULACE

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

3.4 POSUZOVÁNÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI

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

Objektivní léčebná odpověď se podle tohoto návrhu posuzuje čtyřmi stupni:

- **Kompletní odpověď** (complete response – CR) je vymizení všech měřitelných známek onemocnění zjištěné dvěma pozorováními v průběhu nejméně 4 týdnů. U měřitelných ložisek se udávají pokud možno dva rozměry, a to nejdelší průměr a největší na něj kolmý rozměr.
- **Částečná odpověď** (partial response – PR) znamená 30% a větší ústup měřitelných změn, opět v rozmezí 4 týdnů. Navíc se v tomto období nesmí objevit žádné nové projevy nádorového onemocnění v jiných lokalizacích.
- **Žádná změna** (no change – NC nebo stable disease – SD) odpovídá buď ústupu nádorových změn o méně než 30 %, nebo jejich progresi o méně než 20 %.
- **Progrese onemocnění** (progressive disease – PD) znamená zvětšení nádoru nebo existujících měřitelných patologických změn o více než 20 %, popřípadě objevení se nové, dříve nepopsané léze.

Existuje ale i řada doplňkových hledisek, kterými můžeme hodnotit efekt léčby, jako je ústup bolesti, zlepšení chuti k jídlu atd., ale ty nelze přesně vyhodnotit a srovnat.

Jednotné hledisko se používá pro vyhodnocení stavu tělesné výkonnosti. Nejčastěji je používána škála výkonnosti navržená WHO, tzv. performance status (PS), a hodnocení výkonnosti podle Karnofského (KI) (tab. 3.1). Takto vyjádřenou výkonnost je nutné stanovit před zahájením léčby, ale také při všech kontrolách v průběhu terapie.

Tab. 3.1 Posuzování tělesné výkonnosti podle bodovací škály WHO ve srovnání s hodnocením výkonnosti podle Karnofského

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

3.5 TRVÁNÍ EFEKTU LÉČBY

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

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

4 PREDIKTIVNÍ A PROGNOSTICKÉ MARKERY – MOLEKULÁRNÍ TESTOVÁNÍ

Onkologie je typická svým multimodálním přístupem v léčbě nádorových onemocnění. Vedle primárního chirurgického výkonu, který je považován za jednu z nejstarších léčebných možností nejen u onkologických onemocnění, je možné terapeuticky využít i jiné, specifické přístupy v léčbě. Ke konci 19. století se datují první zmínky o využití radioterapie v léčbě nádorů, ve 20. století byla vyvinuta první cytostatika a začaly se rozvíjet i možnosti využití imunoterapie a hormonální terapie. Recentně se výzkumný zájem obrátil zejména směrem k využití cílené léčby.

Čím více terapeutických možností však máme k dispozici, tím palčivější se stává otázka, jaký léčebný algoritmus pro konkrétního pacienta zvolit. Není žádoucí použít všechny známé léčebné metody, protože z klinické praxe, ale i z mnoha studií víme, že ne všechny účinkují na všechna nádorová onemocnění, nebo ne stejně efektivně, ne všechny účinkují na nádorové onemocnění v jeho různých klinických stádiích, nebo ne stejně efektivně, ne všechny účinkují na všechny histologické varianty daného nádoru, nebo ne stejně efektivně, a ne všechny účinkují u všech pacientů se stejným druhem nádorového onemocnění, ve stejném klinickém stadiu, se stejnou histologickou variantou. Role onkologa mimo jiné spočívá v sestavení individuálního léčebného plánu, který zahrnuje terapeutické metody a jejich kombinace tak, aby nabídl maximální účinnost s minimálními nežádoucími účinky, a tedy s udržením co nejvyšší kvality života pro pacienta. K tomu mohou být nápomocné specifické molekuly na povrchu nebo uvnitř nádorových buněk, jejichž přítomnost (exprese), nadměrná přítomnost (overexprese) nebo změna struktury (mutace) mohou mít prognostický a/nebo prediktivní význam.

4.1 MOLEKULÁRNÍ TESTOVÁNÍ

Molekulární testování v onkologii je klíčový diagnostický a prognostický nástroj, který se zaměřuje na analýzu molekulárních a genetických charakteristik nádorových buněk pacienta. Tato metoda umožňuje získat důležité informace o biologii nádoru, což poskytuje základ pro personalizovanou léčbu.

Molekulární testování v onkologii zahrnuje několik oblastí využití, především:

- **Biomarkerové testy pro přesnější diagnostiku:** Molekulární testování může být použito k identifikaci biomarkerů, které pomáhají přesněji diagnostikovat určité typy nádorového onemocnění. Taková diagnostika zahrnuje detekci specifických proteinů, receptorů nebo genových alterací spojených s konkrétními druhy nádorů.

- **Genetická analýza nádorových mutací:** Molekulární testy umožňují identifikovat specifické genetické mutace v nádorových buňkách. Lze sem zahrnout i analýzu mutací spojených s odpovědí na určité léky, rezistencí k terapii nebo přítomností prediktivních markerů.
- **Prediktivní markery pro personalizovanou léčbu:** Analýza molekulárních markerů umožňuje lékařům predikovat, jak pacient reaguje na určité formy léčby. To zahrnuje i identifikaci genetických změn, které mohou ovlivnit citlivost nádoru k chemoterapii, imunoterapii nebo cílené terapii.
- **Monitorování minimální reziduální nemoci:** Molekulární testování může být použito k detekci minimální reziduální nemoci, tedy k detekci nádorových buněk, které jsou v organismu přítomny i po onkologické léčbě. Tato informace je klíčová pro hodnocení efektivity léčby a prognózy.
- **Genomické profilování nádoru:** Komplexní molekulární analýza umožňuje vytvořit genomický profil nádoru, což zahrnuje identifikaci všech genetických změn a mutací v nádorovém genomu. Genomické profilování je stále více využíváno k přesnější klasifikaci nádorů a volbě terapeutických strategií.

4.2 ROZVOJ CÍLENÝCH LÉKŮ

Molekulární testování hraje klíčovou roli ve výzkumu a vývoji cílených léků; identifikace specifických molekulárních cílů umožňuje vytvořit léky, které jsou zaměřeny přímo na tyto charakteristiky nádoru, což zvyšuje účinnost terapie a minimalizuje její vedlejší účinky.

Molekulární testování v onkologii představuje důležitý nástroj pro personalizovanou medicínu, který pomáhá lékařům lépe porozumět nádoru a vybrat nejefektivnější a obecně nejvhodnější terapeutické strategie pro každého pacienta. Proto je značná část výzkumu v onkologii zaměřena právě tímto směrem. Nedávný pokrok v oblasti molekulární genetiky, zejména využití *sekvenování nové generace* (NGS), posílil vývoj metod analýzy *cirkulující nádorové DNA* (ctDNA) a *cirkulujících nádorových buněk* (CTC), často označovaných jako **tekuté biopsie**. Tyto metody, založené na detekci uvolněných nádorových buněk nebo molekul DNA a RNA v séru pacientů, poskytují relativně neinvazivní prostředek pro získání informací o nádorové aktivitě. Přínos tekutých biopsií pro diagnostiku, monitorování terapeutické odpovědi a detekci rezistence na léčbu byl prozatím popsán zejména u hematologických malignit, u solidních tumorů je třeba přistupovat k jejich aplikaci s opatrností, neboť je ještě stále předmětem zkoumání mnoha vědeckých prací a v klinické praxi zatím není považována za metodu volby.

Dalším trendem v oblasti molekulární diagnostiky jsou metody detekce molekul **mikro-RNA** (miRNA). MikroRNA jsou krátké, nekódující RNA molekuly, které regulují translaci genů a ovlivňují biologické procesy včetně diferenciaci, proliferace a karcinogeneze (nejsou samy o sobě podkladem proteinů, ale tlumí translaci jiných genů vazbou na jejich cílové miRNA molekuly, případně vedou až k jejich degradaci). Tyto endogenní molekuly nabízejí nové perspektivy v oblasti diagnostiky a sledování onkologických onemocnění.

4.3 PROGNOTICKÉ MARKERY

Prognostické markery informují (nikoliv absolutně, ale s určitou mírou pravděpodobnosti) o předpokládaném průběhu onemocnění – například jaké je riziko rekurence, předpokládaná

celková doba přežití apod. Mají význam pro lékaře, neboť jejich přítomnost či absence může mít vliv na sestavení léčebného plánu (aniž by však vypovídaly o tom, zda pacient na danou léčbu dobře zareaguje), ale nelze opomenout ani fakt, že jedna z prvních otázek onkologického pacienta na ošetřujícího lékaře je směřována právě na prognózu jeho onemocnění. Je nezbytné mít představu o pravděpodobném vývoji onemocnění a potažmo o závažnosti onemocnění daného pacienta.

Prognostické markery mohou být asociovány s pacientem v širším úhlu pohledu (věk pacienta, komorbidity, performance status apod.) nebo mohou vyplývat přímo z nádoru samotného – v takovém případě je vhodné odkázat na v onkologii zažitý pojem *typing*, *grading* a *staging*. Existuje však relativně nová skupina prognostických markerů, které označujeme jako **biomarkery**. Rozumíme jimi charakteristiky, které jsou objektivně měřitelné a hodnotitelné jako indikátory fyziologického nebo patologického procesu (event. farmakologické odpovědi). Biomarkery mohou být detekovány různými způsoby – z krve, z moči, ale i mnohem invazivnějšími metodami nezbytnými pro získání vzorku tkáně, který je pak následně postoupen podrobnému vyšetření, nejčastěji imunohistochemické, DNA nebo RNA analýze. Význam použití nových biochemických metod a metod molekulární biologie a genetiky roste ve všech oblastech medicíny, onkologii nevyjímaje.

Níže je uvedena ukázka některých používaných prognostických markerů. Výčet není zcela kompletní, řada markerů je stále předmětem mnoha výzkumných prací, řada z nich se zatím nedostala do běžné praxe a drtivá většina jich ještě ani nebyla objevena.

Estrogenové a progesteronové receptory u pacientek s nádory prsu: Pacientky s nádorem prsu s pozitivními hormonálními receptory mají mnohem vyšší pravděpodobnost pětiletého přežití než pacientky s negativním výsledkem testování – 83 % vs. 69 %. Je důležité zdůraznit, že status pozitivivity/negativity hormonálních receptorů se může v čase změnit. Při progresi onemocnění a výskytu metastatických lézí je tak vždy ke zvážení rebiopsie a zopakování testování (pouze v případě, že by výsledek vedl ke změně terapie).

HER2/neu u pacientů s nádory prsu: Gen *HER2/neu* kóduje membránový receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) typu 2, který patří do skupiny růstových faktorů důležitých pro řízení buněčného růstu a diferenciace. Mutace tohoto genu, zejména jeho amplifikace, má zásadní dopad na rozvoj některých nádorových onemocnění, především karcinomu prsu. Patofyziologických mechanismů je popsáno několik, jedná se zejména o upregulaci *HER2/neu* s overexpresí receptoru, aktivaci signálních drah (zejména mitogenem aktivovaná proteinkináza a fosfatidylinositol-3-kináza, které jsou důležité pro řízení buněčného cyklu, přežívání buněk a jejich proliferaci), neustávající buněčný růst a inhibici apoptózy. V důsledku popsaných změn dochází k nekontrolovatelnému buněčnému růstu s prodlouženým přežíváním buněk a inhibicí apoptózy, což ve výsledku vede k agresivnějšímu průběhu onemocnění a horší celkové prognóze.

c-KIT u pacientů s gastrointestinálním stromálním tumorem: c-KIT je transmembránový tyrosinkinázový receptor pro růstový faktor SCF (stem cell factor), který má významnou roli v buněčné proliferaci, diferenciaci buněk a jejich přežívání. Mutace v genu kódujícím tento receptor mají význam v patogenezi gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST). Nádorové buňky většiny pacientů s tímto tumorem exprimují právě receptor c-KIT. Prognosticky významné jsou konkrétní druhy mutací v tomto genu, protože různé mutace jsou spojeny s různou agresivitou nádoru (mutace v extracelulární části receptoru jsou spojeny s lepší prognózou onemocnění než mutace v intracelulární části).

KRAS u pacientů s kolorektálním karcinomem: Mutace v onkogenním genu *KRAS* může vést k nadměrné aktivaci této signální dráhy, což stimuluje buňky k nepřetržitému růstu.

U některých druhů nádorů, zejména u kolorektálního karcinomu, jsou mutace genu *KRAS* spojeny s rezistencí vůči některým formám cílené terapie (například vůči inhibitorům epidermálního růstového faktoru), mohou být příčinou kratšího přežití a obecně tedy zhoršují prognózu pacienta. V případě kolorektálního karcinomu se vyskytují až u 30–40 % pacientů s tímto druhem nádoru!

4.4 PREDIKTIVNÍ MARKERY

Prediktivní markery v onkologii jsou klíčovým prvkem pro individualizaci léčby pacientů s nádorovým onemocněním. Poskytují informace, které umožňují lékařům předpovídat, jak pacienti pravděpodobně zareagují na konkrétní léčbu. Personalizace terapie na základě prediktivních markerů je nejen efektivnější, ale také snižuje riziko nežádoucích vedlejších účinků, což zvyšuje kvalitu života pacientů.

Některé výše uvedené prognostické markery používané v onkologii můžeme použít i jako prediktivní markery, neboť některé charakteristiky nádoru poskytují informace nejen o předpokládaném vývoji onemocnění, ale i o odpovědi na konkrétní léčbu. Například zmíněná **mutace genu *HER2/neu***, která předpovídá agresivnější formu nádoru a má negativní prognostický význam, je zároveň prediktivním markerem. Na základě statusu *HER2/neu* lze totiž predikovat, že pacient by profitoval z použití léků, které fungují jako inhibitory nadměrné aktivity receptoru *HER2/neu* na buněčné membráně a které tak významně ovlivní růst a přežívání nádorových buněk. Jde o tzv. *anti-HER2* léčbu, jejímž představitelem je trastuzumab. (Analogicky lze vyvodit, že nejsou-li v nádorových buňkách přítomny mutace genu *HER2/neu*, nemá smysl používat v léčebné strategii jejich inhibitory.)

V případě karcinomu prsu není nezbytné jít pro příklad prediktivních markerů až do oblasti molekulární genetiky, ale jako významný prediktivní marker je možné demonstrovat i **hormonální receptory**. Pacientky s nádorem pozitivně testovaným na přítomnost estrogenových receptorů (ER) mohou mít prospěch z hormonální terapie, zatímco u ER-negativních nádorů jsou preferovány jiné terapeutické přístupy. Identifikace hormonálních receptorů pomáhá vybrat nejúčinnější léčbu s minimálním rizikem vedlejších účinků.

Dalším významným prediktivním markerem je **přítomnost mutací v receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)** u pacientů s karcinomem plic. Pacienti s těmito mutacemi jsou často citlivější na inhibitory EGFR gefitinib a erlotinib. Identifikace této genetické změny umožňuje lépe zaměřit a zvolit onkologickou léčbu, což může výrazně zvýšit její úspěšnost.

Výše uvedené ilustruje tenkou hranici mezi prognostickými a prediktivními markery. Je důležité si uvědomit, že negativní prognostický faktor může na první pohled značit nepříznivou prognózu pro pacienta, avšak stran predikování odpovědi pacienta na konkrétní léčbu může tentýž biomarker nabídnout pacientovi terč cílové léčby a zvýšit tak jeho naději na vyléčení.

Prognostické a prediktivní markery v onkologii představují klíčový nástroj pro personalizaci léčby, neboť umožňují selektivněji a účinněji zasahovat do nádorového růstu. Integrace těchto biomarkerů do klinické praxe může vést k výraznému zlepšení prognózy pacientů a poskytnutí specifické, přesně cílené léčby pro každého našeho pacienta.

5 SYSTÉMOVÁ TERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ

5.1 CHEMOTERAPIE

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

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

Úspěch chemikálií v ničení nádorových buněk vedl k překotnému výzkumu a vývoji nových látek. Tento vývoj je však velmi složitým, časově a finančně náročným procesem. Z desetitisíců molekul, které vstoupí do výzkumu a vývoje, se v klinické praxi „uchytí“ jediná látka a tento proces trvá sedm až deset let. Náklady na výzkum léku není možno uvádět, ale odhaduje se, že jsou srovnatelné s náklady na start raketoplánu.

Chemoterapie má své nezastupitelné místo v léčbě nádorových onemocnění, je však nutno ji užívat uvážlivě a ve spolupráci s ostatními léčebnými modalitami. V nedávné historii existují zlomové body, objevy nových molekul, které posunuly terapeutické možnosti onkologie. Tyto mezníky ukazuje tabulka 5.1.

Tab. 5.1 Mezníky vývoje systémové chemoterapie

Časové období	Lék
40. léta	dusíkatý yperit, aktinomycin
60. léta	antimetabolity
70. léta	antracykliny, platinové deriváty
90. léta	taxany
současnost	biologická léčba, imunoterapie
budoucnost	genová terapie

Účinek cytostatik bohužel není selektivní. Cytostatika z obecného pohledu nerozlišují ve svém působení mezi nádorovou buňkou a buňkou zdravou. To vede k limitaci jejich užití a řadě doprovodných nežádoucích vedlejších účinků.

5.1.1 Mechanismus účinku

Z hlediska mechanismu účinku rozdělujeme cytostatika do několika skupin:

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

5.1.2 Způsob léčby

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.1.3 Efektivita

Efektivita aplikované chemoterapie vychází ze tří limitujících faktorů:

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

Počet nádorových buněk je dán velikostí vlastního nádoru. U nádorů na hranici diagnostických možností, o velikosti 1 cm, se předpokládá počet buněk 10^9 . Takový nádor již prošel třiceti zdvojeními (přičemž nádory s počtem buněk 10^6 mohou již vytvářet vzdálené metastázy). S počtem nádorových buněk roste počet rozdílných klonů buněk, a tudíž jejich heterogenita. Heterogenita nádorů je pravděpodobně nejdůležitějším faktorem pro selhávání chemoterapie, existence byť jednoho rezistentního klonu způsobí „přežití“ nádorových buněk a následnou progresi onemocnění.

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

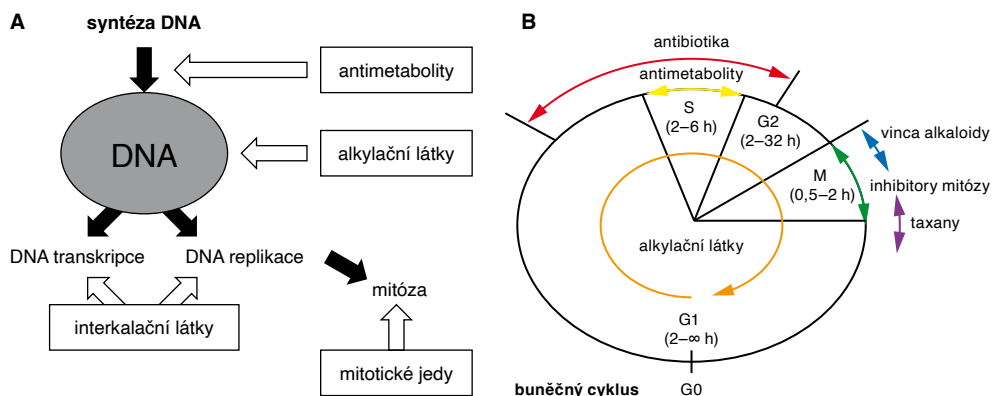
Chemosenzitivita nádorových buněk je dána typem nádoru:

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

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

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

Z mechanismu účinku jednotlivých cytostatik vyplývá, že působí na nádorové buňky jen v určité fázi jejich dělicího cyklu (vždy pouze ve fázi G1 a M, nikoli u buněk v klidové fázi G0). Nádorové buňky se nacházejí v různých fázích buněčného cyklu, proto je cytostatikum schopno po dobu své omezené existence v těle usmrtit pouze část buněk. *Například:* antimetabolity účinkují ve fázi S trvající 2–6 hodin, antibiotika (antracykliny) na přechodu fází G1 – S – G2, tedy dobu o něco delší. Mitotické jedy (vinca alkaloidy a taxany) pouze v části fáze M, která trvá 0,5–2 hodiny. Nejdéle na nádorové buňky působí alkylační látky, které působí téměř po celou dobu fáze G1, což zaručuje sice nejdelší účinné působení na nádorové buňky, současně ale i nejdelší působení na buňky zdravé. Tak způsobují největší zejména chronickou toxicitu, protože je poškozeno největší množství citlivých – kmenových krvetvorných buněk, a to trvale. Mechanismus účinku cytostatik ukazuje obrázek 5.1.



Obr. 5.1 Mechanismus účinku cytostatik z hlediska dělení buňky (A) a z hlediska buněčného cyklu (B)

Prodloužení doby působení cytostatika v organismu zvyšuje počet zabitých nádorových buněk, je však nebezpečné z hlediska dlouhodobého poškození organismu.

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

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy ***Onkologie***.

Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.