

Onkochirurgie I

základní principy,
teoretické základy onkochirurgie
a výzkum

Miloslav Duda
Jan Žaloudík

Miloslav Duda, Jan Žaloudík

Onkochirurgie I

Vydal: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Ruská 85, Praha 10

Technická redakce: Jiří Bohatý

Grafická úprava: Jindřich Studnička

Tisk: TISKÁRNA BÍLÝ SLON s.r.o., Plzeň

První vydání, náklad 500 výtisků

ISBN: 978-80-87023-18-1

Anotace

Ve třech dílech jsou zpracovány základní poznatky, které tvoří náplň nástavbového oboru onkochirurgie. První díl obsahuje historii oboru, teoretické základy onkologie, základní principy protinádorové léčby a organizaci onkologické péče v ČR. V dalších dvou dílech jsou shrnuty základní poznatky speciální onkochirurgie. Druhý díl je členěn do těchto kapitol: Přehled zhoubných nádorů v České republice, zhoubné nádory horní části gastrointestinálního traktu – koncept foregut surgery zahrnující nádory jícnu a žaludku, dále kapitoly o hepatobiliopankreatické chirurgii, maligním melanomu a sarkomech měkkých tkání. Třetí díl obsahuje základní poznatky z hrudní onkochirurgie, chirurgie prsu, nádorů štítné žlázy a příštítných tělísek a nádorů nadledvin (adrenalektomie).

Abstrakt

První díl obsahuje historii oboru onkochirurgie, teoretické základy onkologie, základní principy protinádorové léčby a organizaci onkologické péče v ČR. V teoretické části je objasněna podstata nádorového bujení, uvedeny jsou důležité poznatky z molekulární biologie, genetiky a imunologie ve vztahu ke zhoubnému bujení. Pozornost je zaměřena i na prediktory efektu onkologické léčby, epidemiologickou terminologii a onkologické informační zdroje na internetu. V části o protinádorové léčbě je uveden přehled a základní principy chirurgické léčby, radioterapie, medikamentózní protinádorové léčby a imunoterapie nádorů. Je pojednáno o nežádoucích účincích protinádorové terapie a kapitola o terapii je uzavřena zásadami o volbě optimálního léčebného postupu v multidisciplinárním týmu. V části o organizaci onkologické péče je vysvětlena podstata strukturované onkologické péče, uvedeny základní poznatky o klinických hodnoceních, o významu oddělení klinických hodnocení v onkocentrech, o sebeevaluaci pracovišť, kontrolovaných klinických studií, léčbě založené na důkazech – evidence based medicine a o hodnocení kvality v onkochirurgii.

Autorský kolektiv

Prof. MUDr. Miloslav Duda, Dr.Sc., LF UP Olomouc

Prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., LF MU Brno

Obsah

1 Úvod	9
2 Historie oboru a vzdělávací program oboru onkochirurgie	10
3 Teoretické základy onkologie	13
3.1 Podstata nádorového bujení	13
3.2 Kancerogenní faktory	14
3.3 Nádorové induktory a promotory	15
3.4 Hierarchie transformačních úrovní a vlivů	15
3.5 Role dědičnosti a nádorové predispozice v kancerogenezi	16
3.6 Vyhodnocení vlivu rizikových faktorů	18
3.7 Buněčná kinetika a proliferace	18
3.8 Apoptóza čili programovaná buněčná smrt	20
3.9 Růst a progresse solidních zhoubných nádorů	21
3.10 Buněčná adheze a motilita	23
3.11 Nádor jako ekosystém	23
3.12 Metastazování solidních zhoubných nádorů	24
3.13 Imunologie nádorů	26
3.14 Prognostické a prediktivní faktory	29
3.15 Parametrizace rozhodujících prognostických faktorů pro chirurgickou praxi	30
3.16 Predikce efektu onkologické léčby	32
3.17 Potenciální vliv chirurgické intervence na progresi nádorového onemocnění	33
3.18 Otázka možné souvislosti nádoru a traumatu	34
3.19 Epidemiologická terminologie	34
4 Základní principy protinádorové léčby	38
4.1 Chirurgická léčba nádorů	38
4.2 Radioterapie nádorů	48
4.3 Medikamentózní protinádorová léčba	53
4.3.1 Konvenční protinádorová chemoterapie	53
4.3.2 Hormonální terapie nádorů	57
4.3.3 Moderní cílená a biologická léčba nádorů a jejich strategie	59
4.4 Imunoterapie nádorů	69
4.5 Nežádoucí účinky protinádorové léčby	70
4.6 Volba optimálního léčebného postupu	72

5 Organizace onkologické péče	74
5.1 Strukturovaná onkologická péče	74
5.2 Klinická hodnocení	76
5.3 Oddělení klinických hodnocení v onkocentrech	77
5.4 Sebeevaluace pracovišť	78
5.5 Kontrolované klinické studie	78
5.6 Léčba založená na důkazech (evidence-based medicine).....	80
5.7 Hodnocení kvality v onkochirurgii	83

1 Úvod

(M. Duda, J. Žaloudík)

Tyto výukové texty jsou určeny jako základní studijní pomůcka pro přípravu k atestaci v nástavbovém oboru onkochirurgie, nově schválené specializace v České republice od roku 2011. Text je koncipován jako základní téze – sylaby z jednotlivých kapitol rozsáhlé problematiky solidních nádorů. Vzhledem k rozsahu publikace je možno v jednotlivých kapitolách upozornit pouze na nejdůležitější fakta z daného okruhu a uvést odkazy na odbornou literaturu k podrobnějšímu studiu. Významnou kapitolou onkochirurgie je problematika kolorektálního karcinomu. Ta nebyla do této publikace zařazena, protože je zpracována ve zvláštní publikaci vydané IPVZ Praha, která je zaměřena na celou problematiku koloproktologie.

Teoretická část textu sleduje hlavně aspekty aplikovatelné v klinickém uvažování a rozhodování a věnuje více pozornosti oblastem, s jejichž rozvojem lze počítat v blízké budoucnosti, jako jsou cílená léčba a nové léčebné strategie. V ostatních částech, jako je třeba radioterapie, se zaměřuje na vysvětlení pojmů, protože jedním z cílů onkochirurgické subspecializace má být také rovnocenná účast onkologicky profilovaných chirurgů v multioborové komunikaci a v onkologických indikačních komisích. Je tudíž nezbytné, aby takový chirurg pronikl do terminologie a způsobu myšlení diagnostiků, patologů, radiačních a interních onkologů a mohl co nejvíce přispět ke komplexní péči o onkologicky nemocné.

2 Historie oboru a vzdělávací program oboru onkochirurgie

(M. Duda)

Již v egyptských papyrusech z r. 1700 př. n. l. je popisována destrukce rakoviny prsu kauterem. John Hunter (1728–1793), který je považován za otce moderní chirurgie, popsal mnohé principy onkochirurgie a poukázal např. na nutnost totálního odstranění nádoru spolu s lymfatickým povodím. Za jednoho z prvních onkochirurgů je možné považovat Theodora Billrotha z Vídně, který je znám především provedením parciální resekce žaludku pro karcinom v roce 1881, ale už v roce 1873 popsal první totální laryngektomii. Teprve v roce 1896 Roentgen objevem paprsků X položil základy radiační onkologie. Chirurgovi Jiřímu Divišovi z Prahy patří priorita v provedení první plicní resekce pro metastázu v roce 1927. Éra chemoterapie a hormonální terapie pak byla započata až objevy počátkem čtyřicátých let minulého století.

Termín chirurgická onkologie se začal užívat v šedesátých letech minulého století. Zatímco interní a radiační onkologie se rychle formovaly jako samostatné specializace, chirurgická onkologie se jen obtížně oddělovala od všeobecné chirurgie. První specializované onkochirurgické kliniky vznikaly v USA v polovině šedesátých let minulého století a první onkochirurgická společnost (The Society of Surgical Oncology – SSO) zde byla založena v roce 1975. Později pak byly založeny další odborné společnosti s tímto zaměřením. Obdobný vývoj probíhal a probíhá i v Evropě, i když s jistým zpožděním. Evropská společnost pro chirurgickou onkologii byla založena v roce 1981 (European Society of Surgical Oncology – ESSO) [2].

Na valné hromadě Spolku českých lékařů v Praze vznikl v roce 1903 návrh na ustavení spolku, který by usiloval o zřízení sanatoria pro nemocné se zhoubnými nádory. V čele přípravného výboru stáli prof. V. Rubeška (gynekolog), prof. K. Maydl (chirurg) a doc. L. Syllaba (internista). Dne 18. 11. 1904 pak byl ustanoven „Spolek pro zkoumání a potírání rakoviny v Praze“ a do jeho čela byl zvolen prof. V. Rubeška. Později ho ve vedení spolku vystřídal prof. J. Hlava (patolog) a po roce 1918 chirurg prof. R. Jedlička. V Brně existoval od roku 1928 obdobný spolek pod názvem „Dům útěchy“,

který z iniciativy chirurga prim. J. Bakeše usiloval o zřízení specializovaného vědeckého a léčebného ústavu pro nemocné se zhoubnými nádory v Brně. Zařízení, které dnes nese jméno Masarykův onkologický ústav, se podařilo vybudovat v letech 1933–1935. V důsledku politických změn po roce 1948 došlo v roce 1952 k transformaci spolku na Kancerologickou sekci nově vzniklé Československé společnosti J. E. Purkyně a ta se v roce 1969 se rozdělila na radioterapeutickou a onkologickou. I když byl trvale proklamován komplexní pohled na onkologii, chirurgové se významněji na činnosti onkologické společnosti nepodíleli.

V současnosti existuje několik desítek národních a mezinárodních společností sdružujících zájemce o problematiku onkochirurgie. Sekce onkochirurgie při České onkologické společnosti (Czech Section of Surgical Oncology) vznikla v roce 2002 a je členem Světové federace onkochirurgických společností (World Federation of Surgical Oncology Societies). V ČR se onkochirurgické operace v různém rozsahu provádějí prakticky na všech chirurgických pracovištích a podle rozsahu a zaměření na nich operace onkologicky nemocných představují 30–40 % větší operativy. V ČR existuje jen jediný plně specializovaný onkologický ústav s dlouholetou tradicí od roku 1936, který integruje klinickou diagnostickou, radiační, interní a chirurgickou onkologii i onkologii experimentální, a tím je Masarykův onkologický ústav v Brně. Tradici velkých komplexních onkologických ústavů mají USA, kde jsou jich desítky, ale rovněž Rusko či Polsko, a významná onkocentra se nacházejí v řadě velkých evropských měst. Znamé jsou velké onkologické ústavy v Heidelbergu, Berlíně, Bruselu, Amsterdamu, ve Villejuif u Paříže, v Miláně, ve Stockholmu, Varšavě či Budapešti. U nás je podobně jako v Rakousku onkologická péče spíše disperzní a v komplexnější podobě vázána spíše na fakultní či krajské nemocnice.

V Evropě i USA je chirurgická onkologie uznávanou subspecializací. Podle ESSO je ji možno získat jako základní specializaci v rámci šestiletého školení. V USA jsou podmínky obdobné, ale postgraduální trénink je variabilnější a je možno kombinovat školení ve všeobecné chirurgii se získáním subspecializace v onkochirurgii. Vzdělávacího program v oboru chirurgické onkologie (onkochirurgie) byl v České republice schválen od roku 2011 a byl vydán ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR, ročník 2011, částka 6, vydaného 29. 6. 2011. Postgraduální vzdělání chirurgů v onkochirurgii probíhá na pracovištích akreditovaných pro onkochirurgii a organizačně ho zajišťuje subkatedra onkochirurgie IPVZ Praha. (www.ipvz.cz).

Literatura:

1. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. Chirurgická léčba solidních nádorů v České republice. *Rozhl Chir.* 2010;89(10):588–593.
2. Americká chirurgická společnost, sekce pro onkochirurgii (American College of Surgeons Oncology Group – ACOSOG) www.fasc.org.

3. Sabel MS, Diehl KM, Chány AE. Principles of Surgical Therapy in Oncology, in: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella T, Pass HI, Schiller JH, Stone RM, Strecher V, (Eds.). *Oncology An evidence – Based Approach*. Springer, Berlin Heidelberg New York: 2006, p. 2022.

4. Evropská společnost pro onkochirurgii (European Society of Surgical Oncology – ESSO) www.esso-surgeonline.be.

5. Duda M, Ryska M, Žaloudík J. Specializace v chirurgické onkologii v České republice. *Rozhl Chir.* 2010;89(10):619–624.

6. Siewert, JR, Siest MA. High Volume Hospital Über den Zusammenhang von Fallzahlen und Ergebnisqualität in der Chirurgie. *Chirurg.* 2003;74:278–281.

7. Síť onkologické péče v České republice. *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky.* Částka 6, srpen 2006.

8. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. Surgical Oncology In: in Dusek L. et al. *Czech cancer care in number 2008–2009*. Praha: Grada Publishing; 2009, 283–291.

3 Teoretické základy onkologie

(J. Žaloudík)

3.1 Podstata nádorového bujení

Podle současných představ je zhoubné nádorové bujení, zhoubný nádor nebo rakovina, což jsou různě vnímaná a užívaná označení téhož, onemocněním způsobeným trvalou poruchou genetického programu buňky. Může vzniknout v kterékoli tkáni či orgánu takzvanou transformací čili zhoubnou přeměnou buněk.

Transformací rozumíme, že se buňka či spíše společenství buněk vydalo na novou samostatnou cestu existence, kdy již nerespektují své předurčení v organismu a jeho potřeby, ale chovají se pouze ve svůj prospěch, tedy autonomně, což je první ze tří základních charakteristik maligního chování buněk. Dosud se soudí, že nádorová transformace je procesem ireverzibilním a trvalým.

Druhou vlastností nádorových buněk je nekontrolované dělení a růst se stálou schopností sebeobnovy a úplné nebo částečné absence diferenciacce, která umožňuje nádorové populaci žít neomezeně, tedy imortalita.

Třetí základní vlastností je schopnost množících se buněk invadovat a migrovat tkáněmi do cirkulace a dále se šířit do organismu, tedy metastazovat. Organismu nádorové buňky v ničem neprospívají, žijí na jeho úkor a pouze poškozují jeho normální struktury a funkce. Autonomní neregulovaný růst, stála sebeobnova spolu s imortalitou a schopnost invaze a metastazování jsou hlavní charakteristiky, odlišující maligní buňky, jejich klony a populace od normálního fyziologického stavu buněk a tkání.

Zhoubný nádor postupně svým růstem a šířením organismus omezuje, hubí a zahyne spolu s ním, přestože nádorové buňky jsou nadány schopností neomezeného dělení a nesmrtnosti. Tu lze nakonec testovat pouze v tkáňových kulturách se stálým udržováním výživy a ostatních podmínek potřebných pro permanentní růst. Například klasická experimentální buněčná nádorová linie HeLa je udržována z buněk karcinomu kolon jisté Heleny Laneové už přes osmdesát let jako jedna ze standardizovaných linií v laboratořích po celém světě a celkový vypěstovaný objem tohoto nádoru už tisícina-sobně převyšil váhu jeho původní hostitelky. Paradoxně nádor při přirozeném průběhu procesu zahubí jeho vlastní destruktivní činnost – smrt organismu, na které je nádor

sám závislý a jehož zánik způsobil. Nemocnému je finálně sebezničující osud nádoru ovšem málo platný.

Zčásti si podmínky a chyby v genetickém kódu přinášíme již dědičně od rodičů, částečně se pak další defekty kupí během života pod vlivem zevních i vnitřních faktorů, které během života dále poškozují genetický kód jednotlivých buněk a tkání. Jsou-li takto poškozeny buňky zárodečné čili germinální, mohou se defekty přenést do dalších generací. Jsou-li geneticky poškozeny somatické buňky organismu, projeví se defekty transformací buněk v dotčené tkáni a orgánu jen u daného jedince. Kromě samotných genetických mechanismů a zevních kancerogenních vlivů poškozujících genetický kód, tedy fyzikálních, chemických či biologických kancerogenů, se tedy na vzniku zhoubných nádorů, jejich dalším růstu a metastazování podílejí i další, mimogenetické, takzvané epigenetické, faktory a regulace.

3.2 Kancerogenní faktory

Zevním kancerogenem může být každý faktor, který je schopen poškodit genetický kód a způsobit v něm trvalejší změnu. Nejde přitom jen o přímý účinek v genu kódující danou bílkovinu s vlivem na danou strukturu nebo funkci organismu, ale především o vliv na čelné a velmi komplexní promotorové, supresorové, opravné či obecně regulátorové geny, které fungování genů řídí, opravují a ovlivňují. Klasickým fyzikálním kancerogenem je jak známo elektromagnetické záření vyšších vlnových délek (UV, gama) i záření korpuskulární (urychlené protony, proud neutronů). Chemických kancerogenů je bezpočet, ať už jde o látky přírodní nebo syntetické, jejich společnou vlastností je zpravidla schopnost reagovat se strukturou či komponentami nukleových kyselin.

Biologickými kancerogeny jsou především některé viry, které jsou schopny interferovat v buněčném genomu a dezintegrovat jeho souhrn a regulace v něm. Některé virové sekvence se patrně dávno ve fylogenezi dokonce do genomu vestavěly čili inkorporovaly a jsou-li aktivovány, způsobí maligní chování buňky stejně jako by ho dosáhl zevní kancerogenní virus, zpravidla retrovirus, který se umí do genomu vestavět a využít jeho funkce pro svou vlastní replikaci.

První onkogenní virus RSV sice popsal Francis Rous už v roce 1911, ale až po dalších padesáti letech odhalili Bishop a Varmus stejnou sekvenci také v lidském genomu, která působí jako protoonkogen, a tím i obecný princip analogie mezi virovým onkogenem v-onc a buněčným protoonkogenem c-ONC. Způsobů, jak mohou viry dysregulovat genom, je nyní popsána celá řada, stejně jako sekvencí virových onkogenů v-onc a buněčných protoonkogenů c-ONC.

V praxi je však zatím do léčebného využití dotazena pouze ochrana před lidským papilomavirem (HPV), jehož některé podtypy jsou zodpovědné za vznik plochobuněčných karcinomů hrdla děložního. Obligátní infekce tímto ubikvitárním virem souvisí

se zahájením pohlavního života. Kancerogenní potenciál lze pak při bližším zkoumání patrně existuje jen u těch žen, kde se virová inkorporace projeví systézem specifického proteinu p16, který signalizuje hyperproliferační a vývoj k dysplastické prekanceróze a postupně i k invazivnímu nádoru.

Proti lidskému papilomaviru jsou již k dispozici vakcíny a je u nás již zaveden vakcinační hrazený program pro dívky ve třinácti letech. Doporučena je individuální vakcinace také u starších dívek a mladých žen. Vliv tohoto programu na pokles incidence a mortality na karcinom hrdla děložního v ženské populaci však ukáže až několik příštích desetiletí, bude-li program udržen jako plošná aplikace.

3.3 Nádorové induktory a promotory

I přes současné hlubší poznatky v molekulární onkologii a při odhalování řady cest a signálních drah, kterými lze navodit maligní transformaci a progresi nádoru, stále platí klasické duální rozdělení na kancerogenní faktory nádorovou přeměnu indukující čili induktory a faktory vzniku a progresi nádoru podporující čili promotory. Zjednodušeně lze říci, že induktor změnu způsobí či navodí, promotor ji podporuje a udržuje.

Klasickými endogenními promotory jsou třeba hormony u některých hormonálně dependentních nádorů vybavených specifickými receptory. Promotorem může být ovšem také komplex podmínek v tkáni, třeba při chronickém zánětu, kde celá řada růstových faktorů a cytokinů napomáhá progresi nádoru, respektive transformovaných buněk, které již prošly maligní přeměnou pod vlivem kancerogenního induktoru.

Je již nepochybné, že nádory častěji vznikají v místech chronických zánětů, zejména tam, kde chemický či jiný kancerogen působí jako induktor, zároveň však je i příčinou chronického zánětu a zánětlivé prostředí pak potencuje jeho kancerogenní vliv přítomností létek s účinky promotorů. Typickými příklady jsou bronchogenní karcinom kuřáků v terénu chronické bronchitidy, hepatocelulární karcinom v terénu chronického zánětu jater či ulkuskarcinom.

3.4 Hierarchie transformačních úrovní a vlivů

Nežřídko se hovoří o možném vlivu psychiky a stresu na vznik nádoru. Je ovšem třeba vzít v úvahu vrstevnatý a víceúrovňový systém organismu, v němž podstata nádorové transformace stojí na bazálních nejnižších úrovních biologické existence a je založena již v molekulárních a intracelulárních vztazích.

Nejnižší stojí bazální molekulární úroveň mutací v DNA, jejich transkripce do RNA a translace s expresí informace v proteinech, ať již strukturálních či regulačních. Další úrovní je nitrobuněčné zpracování s epigenetickým dopracováním molekul a interakce na úrovni buněčných kompartmentů a organel.

Výše pak stojí úroveň mezibuněčných kontaktů s důsledky v kooperaci, kompetici nebo vzájemné regulaci v tkáňovém kontextu a vliv histogeneticky odlišných buněčných subpo-

pulací, jako jsou leukocyty, buňky pojiva a cévní elementy. Nad tkáňovou úrovní se tvoří úroveň organoidů nebo orgánů a orgánových systémů a ty skládají úroveň organismu.

Nervové a neurohumorální regulace centrálním nervovým systémem lze nepochybně vyčlenit jako zvláštní a do značné míry nadřazenou kontrolní úroveň a z ní pak ještě vyšší nervovou činnost s funkcemi psychickými. Dokážeme popsat několik cest, jimiž se události na nejvyšší úrovni mohou promítat do spodních úrovní tkáňových a buněčných, třeba v neurohumorálních regulacích, ovlivněných vyšší nervovou činností, ale také třeba světlem, senzoricým stresem nebo senzoricou deprivací.

Hierarchií těchto úrovní a složitostí jejich vztahů je pak dána i poměrně malá možnost postihnout pohled na vliv psychiky na progresi nádoru a nelze tedy její vliv na iniciální maligní transformaci zjednodušovat na ten či onen jednoznačný mechanismus. Uvedené úrovně mají rozvinuty regulační mechanismy jak horizontálně, tak i vertikálně, a patrně také s různou mírou rezistence k prostupnosti signálů a výslednému ovlivnění.

Nicméně pro běžnou praxi zatím zůstává platné, že progresi nádoru je spíše záležitostí oněch dolních etází, tedy buněčné a tkáňové, méně již orgánové. Systémová úroveň se projeví v ovlivnění nádorového růstu jen minimálně nebo málo měřitelně. Vnímání nemoci nebo stav organismu jako celku je samozřejmě jiná věc. Subjektivní přístup a postoj k prevenci či léčbě nádorů se samozřejmě na výsledku projevit může i z ryze technických či organizačních důvodů. Nelze však psychice přičítat v iniciaci a regulaci nádorového růstu více než dosud empiricky víme nebo prokážeme a reálné doklady o této vazbě nám dosud spíše chybějí či jsou jen dohadovány.

3.5 Role dědičnosti a nádorové predispozice v kancerogenezi

Odhaduje se, že nejméně desetina všech případů zhoubných nádorů vzniká bezprostředně na dědičně získaném a přenášeném základě. To znamená, že soubor defektů v genetickém kódu postačující pro maligní transformaci je již kompletizován a dědičně přenášen v germinálních buňkách. V ostatních případech nádorů, které za hereditární čili dědičně získané neoznačujeme a nazýváme je „spontánními“, je tento soubor defektů přinášejících do života nepřítomen nebo jen částečně a neúplně a je dotvářen až kancerogenními vlivy v průběhu života, a to už především v buňkách somatických. Tato dědičnost nádorů zpravidla znamená jen zvýšenou dispozici, vyšší či velmi vysoké riziko vzniku nádoru, méně často úplnou jistotu, že u geneticky stigmatizovaného o jedince nutně zhoubný nádor vznikne.

U dvojíých delecí supresorových genů, jako je tomu u syndromu familiární poly pózy, kde chybí funkce genu APC, nebo Li-Fraumeni syndromu s absencí genu p53, je maligní transformace v průběhu života prakticky jistá, u jiných mutací, jako třeba v genech BRCA1 a 2 či reparačním systému MLH1 a MSH2, jde spíše o procentuálně vysoké riziko vzniku malignit v definovaných cílových orgánech.

Pro pochopení spojitě linie mezi „dědičnými“ a „spontánními“ nádory stále nejlépe slouží letité schéma minimálních sedmi genových defektů Berta Vogelsteina, které jsou postačující pro vznik „spontánního“ karcinomu kolorekta. Jde o delece supresorových genů APC, DCC a p53 na obou alelách, tj. dvakrát tři defekty a mutaci onkogenu RAS s overexpresí jím kódovaného onkoproteinu, která plně postačuje na jedné z alel. Celkem tedy sedm událostí v genomu, které již dokáží navodit maligní přeměnu buněk kolorektální sliznice. Tyto mutace lze získat během života, ale část z nich si může jedinec přinášet již jako defekty vrozené a je pak snazší se dobrat onoho minimálního kompletu během života. Také proto jsou rizika zevních kancerogenních vlivů různá pro různé jedince nesoucí si různou míru vrozené genetické zátěže. Jedinec s intaktním genomem, existuje-li vůbec takový, kancerogenní zátěži odolává lépe a déle než jiný člověk s genomem již zčásti mutovaným a „předpřipraveným“ pro maligní zvrát.

Množství kandidátních genů zúčastněných ve vlastní nádorové progresi je pak nepochybně mnohem vyšší než toto Vogelsteinovo minimum a bývá nyní uváděno v mnoha desítkách až stovkách. Iničiální fáze transformace je nicméně nepochybně závislá na počtech menších se spoluúčastí mutací jak přinášejících do života dědičně, tak v průběhu života dále získávaných a nabalovaných až do kritického počtu postačujícího pro maligní zvrát buňky. Zda tento zvrát probíhá multicentricky či unicentricky, je dosud sporné a pravděpodobně jsou možné obě alternativy.

Nejjednodušším ukazatelem zvýšené dědičné zátěže je v praxi výskyt zhoubných nádorů u příbuzných v přímé linii. Vícečetný výskyt zhoubných nádorů nebo také o výskytu jednotlivého zhoubného nádoru ve velmi mladém věku do 40 let u pokrevních příbuzných může signalizovat vyšší riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění jedince kdykoli během života. U takto disponovaných jedinců může být vhodné provést k dalšímu upřesnění typu a míry rizika po rozboru situace v rodině kvalifikovaným onkogenetikem genetické laboratorní testování, protože nejen proband, ale také všechny jeho děti nemusejí nést riziko stejné, u některých se dědičná zátěž nemusí vůbec projevit.

Ke genetickému testování je však třeba uvést tři důležité informace. Provádí se pouze na základě předchozího vyšetření a doporučení specializovaným klinickým genetikem, který musí nejprve rozbořem výskytu nádorů v rodině zjistit, zda je pro testování důvod, protože testy jsou odborně i finančně dosti náročné. Genetické testování lze provádět pouze se souhlasem, respektive na přání potenciálně postižených jedinců, protože ne každý musí o tuto informaci stát a ne každý se umí s nálezem vysokého rizika vzniku nádoru někdy během života vyrovnat. Ne každý pak také hodlá spolupracovat na svých pravidelných preventivních vyšetřeních tak, aby toto zjištění mělo smysl. A konečně informace o genetickém vyšetření musí být přísně důvěrná, aby nemohlo dojít k jejímu využití či zneužití třeba komerčními pojišťovnami, zaměstnavateli nebo se projevit jinou diskriminací.

Je třeba také říci, že v praxi zatím umíme testovat pouze několik genů nádorové predispozice, týkajících se především dědičných forem nádorů prsu, tlustého střeva

a konečníku, případně vaječníků a některých vzácnějších nádorů. Jde především u supresorové geny BRCA1/2, jejichž mutace signalizují vysoké riziko karcinomu prsu, ovšem i kolorekta a vaječníků, gen APC se vztahem k hereditární střevní polypóze, klíčový gen p53 s polytopickými riziky nebo reparační geny MLH1 a MSH2 se vztahem k Lynchovu syndromu nepolypózních hereditárních forem kolorektálního karcinomu.

V různé míře klinického užití a experimentálního testování je další asi desítky genů. Za vznik zhoubných nádorů přitom odpovídá nejméně několik stovek kandidátních genů, které klinicky do prognózy zahrnout dosud neumíme. Upnutí se k výsledkům genetických testů může být proto i zavádějící. U labilních jedinců mohou zjednodušené závěry z genetických testů permanentním strachem z domněle neodvratného onemocnění, o němž se však neví kdy a kde se projeví, trvale ohrozit kvalitu prožívání života i za jinak plného zdraví. Genetické testování zůstává nejen otázkou odborného rozvoje laboratorních možností, ale také problémem etickým, psychologickým a psychosociálním.

3.6 Vyhodnocení vlivu rizikových faktorů

V praxi má vyhodnocení faktorů onkologického rizika u jednotlivce význam zejména u preventivních prohlídek, případně v dispenzární péči. Lze zvolit poměrně jednoduchý model běžné selekce jedinců s potenciálně vyšším rizikem odebráním pečlivě rodinné, osobní a pracovní anamnézy, která je eventuálně doplněna onkogenetickou konzultací, případně odborně doporučenými genetickými testy. Hlavně jde o vícečetný výskyt, případně i epizodický výskyt v mladém věku, zhoubných nádorů v rodině, dále pak potenciální zátěž kancerogeny v pracovním prostředí a z osobní anamnézy kouření a chronické zánětlivé choroby.

Významným ukazatelem zvýšeného rizika je také předchozí diagnóza a léčba onkologického onemocnění, neboť u onkologických pacientů se nezdívka zapomíná na prevenci a časný záchyt dalších nádorů, ačkoli riziko vzniku jiných malignit v průběhu života, tedy nádorových duplicit i triplicit, je zde výrazně zvýšené. Selektce jedinců s prokazatelně vyšším onkologickým rizikem nemá být samoučelným popisným aktem, ale podnětem a indikací k individuálnímu programu sekundární onkologické prevence čili cílených preventivních vyšetření, aby se podařilo pravděpodobný vznik zhoubného nádoru včas klinicky odhalit, a to i v dlouhodobém výhledu. Pacient musí být samozřejmě řádně informován a motivován k dlouhodobé spolupráci. Jde tedy z velké části o problémy komunikační a organizační, bez jejichž zvládnutí nedojdou poznatky z onkogenetiky vůbec k praktickému uplatnění.

3.7 Buněčná kinetika a proliferace

Růst populace nádorových buněk charakterizuje Gompertzova křivka. Ta má několik úseků a znamená, že po krátké iniciální či startovní fázi lineárního růstu přechází populace buněk do exponenciální fáze s prudkou proliferací různého trvání, po níž

následují stabilizace a útlum růstu, na něž postupně navazuje regrese. Kromě samotného proliferativního potenciálu nádorových buněk, který je geneticky podmíněnou charakteristikou dané buněčné populace, se na výsledném tvaru křivky podílí zejména dostupnost živin z okolí. Ta je zprvu zajišťována difúzí, postupně vlastní sítí kapilár, sinusoid a cév vrůstajících do nádorového ložiska neovaskularizací respektive neoangiogenezí. Prohlubující se konkurence o živiny ve zvětšující se populaci vede postupně k útlumu proliferace i regresivním změnám ve smyslu obligátních centrálních nekrotických ve větších solidních nádorech.

Proliferace buněk je zajišťována buněčným cyklem, v němž dochází k syntéze a zdvojení genetického materiálu jádra a poté jeho rozdělení na poloviny do nově vznikajících buněk při buněčném dělení v závěrečné fázi cyklu. Buněčný cyklus zahrnuje přípravnou G1 fázi, syntetizující S fázi, premitotickou G2/M fázi a mitotické dělení. V G0 fázi se nacházejí klidové buňky mimo buněčný cyklus. Protinádorová terapie, ať už radiační nebo cytostatická, ovlivňuje proliferující buňky, méně již nebo vůbec buňky klidové. Proporcí proliferujících buněk v nádoru, která se pohybuje od jednotek do několika desítek procent, popisujeme tzv. proliferativním indexem, který udává procento proliferujících subpopulace. Zpravidla se pro intenzitu buněčného dělení v nádoru používá histochemického označení proteinů přítomných u proliferujících buněk, jako je Ki67 či PCNA. Proliferativní stav nádoru lze charakterizovat také intenzitou dělících se buněk čili počtem mitóz v nádoru, které jsou v mikroskopu patrné na buněčných jádrech vizuálně. Pak hovoříme o mitotickém indexu.

DNA je v mitóze konstantně distribuována do chromozomů různých velikostí a tvarů, které popisujeme v karotypu. Pravidelné rozdělení genetického materiálu je u člověka zajištěno ve 23 párech chromozomů. Takový počet je označován za diploidní, dvojnásobek před dělením za tetraploidní, v pohlavních buňkách vycházejících z redukčního dělení s jedním párem chromozomů je počet haploidní. Jakékoli jiné odchylky jsou nazývány aneuploidii. Různé odchylky a aberace v počtu a tvaru chromozomů jsou u nádorů časté, jsou výrazem jejich genomové instability.

Existuje však i kvantitativní hledisko obsahu DNA a měření DNA ploidity cytometrickými metodami. Normální lidská buňka obsahuje 7 pg DNA, v syntetické S-fázi obsah postupně narůstá a před rozdělením je zdvojnásoben na 14 pg DNA. V cytometrickém obraze, respektive histogramu obsahu DNA, pak rozeznáváme nádory DNA diploidní s jedním vrcholem normálního obsahu DNA v G0/G1 fázích, nádory DA tetraploidní, kde je výrazný druhý vrchol dvojnásobného obsahu DNA, který se kumuluje v G2/M fázi, nebo nádory DNA aneuploidní, kde je kromě diploidního vrcholu přítomen ještě jeden či více vrcholů populací s abnormálním obsahem DNA. Pozice těchto populací se vyjadřuje DNA indexem, který udává, kolikrát více je v aneuploidní populaci DNA ve srovnání s diploidním obsahem DNA. DNA aneuploidie pak nabývají hodnot zpravidla mezi 1,0–2,0, při obsahu DNA 1,5 jsou DNA triploidní, zřídka jsou tyto obsahy nad

DNA index 2,0. DNA aneuploidie jako ji poskytuje průtoková nebo statická cytometrie je pouze jiným kvantitativním vyjádřením aneuploidie karyotypové, která však sleduje spíše diskrétnější kvalitativní hlediska. Aneuploidie je výrazem genomové instability většiny nádorů, může se s progresí nádoru i měnit a vyvíjet také pod tlakem léčby. Znamé jsou perturbující účinky chemoterapie nádoru na DNA profil nádoru, ovšem i zánik aneuploidních populací pod vlivem léčby.

Kvantitativní NA profil nádoru v sobě zahrnuje informaci jak o proliferačním stavu nádoru, neboť z něj lze vyčíst proporci buněk v G0/1 fázi, S fázi a G2/M fázi, tak i informaci o DNA diploidii, DNA aneuploidii či DNA polyploidii. DNA profil nádoru může být zajímavým doplňujícím prognostickým faktorem, neboť nádory aneuploidní vykazují v řadě korelací horší prognózu stejně jako nádory s vyššími ukazateli proliferace. Jsou však často pro tuto svou vyšší genetickou instabilitu vůči léčbě vulnérabilnější a mohou vykazovat aktuálně lepší léčebné odpovědi. Cytometrické stanovení DNA profilu je možné i z dlouhodobě archivovaného histopatologického materiálu zpětně. Zajímavý je pak zejména monitoring změn vyvolaných léčbou srovnáváním nálezu ve vzorcích tkáně odebraných v různých etapách terapie.

Na nádorovou kinetiku však možno nahlížet i z velmi praktického hlediska. Jeden krychlový milimetr čili zhruba miligram homogenní buněčné tkáně obsahuje asi milión nádorových buněk, jeden kubický centimetr čili zhruba gram jednu miliardu buněk, kubický decimetr neboli kilogram nádorové tkáně pak jeden bilión. Snížíme-li léčebným zásahem počet buněk v nádoru třeba o klinicky báječných 99 %, znamená to redukcii populace jen o dva řády. Z drobného centimetrového nádorového ložiska s miliardou buněk tak může po úspěšném zásahu s účinností 99 % v organismu zůstat ještě zbytkových deset miliónů buněk a většina z nich se schopností nové proliferace. I po teoretické 99,99% účinnosti by stále ještě přežívala stovka tisíc nádorových buněk. Účinnost většiny cytostatik či záření se z řady důvodů pohybuje na podstatně nižší úrovni spíše v desítkách procent, což je základní kinetický důvod rekurence nádorů i po jejich zprvu klinicky úspěšné léčebné regresi.

3.8 Apoptóza čili programovaná buněčná smrt

Buňky hynou buď procesem nekrózy, která je způsobena především vnějšími vlivy s disrupcí membrány, termickými a chemickými vlivy s koagulací proteinů, nebo destrukcí vnitrobuněčných membránových struktur a organel. Každá buňka však nese ve svém genetickém materiálu také impulsy pro mechanismus programované buněčné smrti apoptózy, jakmile splnila svou funkci v organismu nebo se stala pro organismus atypickou, zbytnou či nebezpečnou. Apoptózou průběžně zanikají leukocyty, enterocyty, terminálně diferencované kožní buňky, sliznice endometria a řada buněčných populací v organismu s naplněním své funkce v předurčeném časovém intervalu. Ostatně samotný termín apoptóza označuje v řeckém originálu padání listí, které na podzim programovaně regreduje a opadáva geneticky předprogramovaným mechanismem.

Mechanismus buněčné smrti apoptózou je kontrolován celou řadou proapoptotických a antiapoptotických regulátorů, tedy genů a jejich proteinů. Realizován je v závěru enzymy kaspázami, které stříhají molekulu DNA na malé segmenty, což znemožňuje další využití DNA jako informace nutné pro život buňky. Jedním z hlavních regulátorových genů buněčného cyklu je supresorový gen p53, nazývaný také strážce genomu, který umožní dělení pouze buňkám s normální skladbou DNA a v abnormálních spouští program apoptózy jako ochranný mechanismus proti replikaci geneticky alterovaných buněk. Celá regulace apoptózy je komplikovaná, účastní se na ní pozitivně i negativně řada dalších genů, nejznámější jsou třeba geny bcl a mdm2. Regulace apoptózy má také úzký vztah ke stárnutí buněk a celého organismu.

Geny a regulace podporující apoptózu mají pro přirozenou nebo léčebnou eliminaci nádorových buněk pozitivní vliv, geny antiapoptotické, tedy ty, které brání stárnutí a zániku abnormálních buněk, pak mají z tohoto hlediska dopad velmi negativní.

Řada prokancerogenních mechanismů potlačuje proapoptotické regulátory a mechanismy programované buněčné smrti. Delece obou alel genu p53 známá jako syndrom Li-Fraumeni znamená obligátní onemocnění zhoubnými nádory různých typů u takto geneticky postižených jedinců. Kancerogenní působení a rezistence k protinádorové léčbě je posíleno také stimulací role antiapoptotických genů.

Lze říci, že všechny způsoby protinádorové léčby, které nějak poškozují strukturu DNA či narušují přirozený buněčný cyklus, navozují v buňkách podmínky pro jejich zánik apoptózou. Výhodou zhoubných nádorů je, že se této přirozené eliminaci abnormality umějí často účinně bránit ztrátou nebo potlačením proapoptotických mechanismů.

Pro nádorový růst není ani tak rozhodující míra hyperproliferace či dysregulace proliferace, jako zástava zániku nádorových buněk blokadou apoptózy. Poměr zanikajících a proliferujících buněk v nádoru lze popsat tzv. proliferačně apoptotickým indexem, který je rovněž významným, ač pro praxi málo využívaným ukazatelem jak prognózy, tak predikce a hodnocení efektu léčby přímo v nádorové tkáni.

Zánik buněk apoptózou je velmi klidný, ve tkáních běžně prakticky nepozorovatelný, zatímco jejich zánik nekrotózou je spíše dramatický, spojený s aseptickým zánětem a reaktivní leukocytární infiltrací.

3.9 Růst a progres solidních zhoubných nádorů

Růst nádoru je dán kombinací deregulované proliferace transformovaných nádorových buněk, podpůrného stromatu s vazivem a novotvořenými cévami a infiltrujícími leukocytů. V prvních fázích jsou nádorové buňky živeny pouze difúzí, při velikosti kolem půl až jednoho kubického centimetru se už na výživě významně účastní novotvořené cévy vrůstající do nádorové tkáně a dále se v ní větví. Tyto cévy jsou zpravidla anatomicky deficitní a inkompletní, ať už v histologické struktuře stěny či v účelnosti a pravidelnosti svého větvení.

Další rychlý růst nádoru vyvolá zpravidla nepoměr mezi počtem nádorových buněk a vyživujících elementů zejména uvnitř nádoru, což bývá spojeno s vývojem centrální nekrózy, která je u objemných a rychle rostoucích nádorů prakticky obligátní. Nekróza chemicky atrahuje leukocyty pro resorpci a odklizení mrtvé tkáně, aniž tento infiltrát musí znamenat protinádorovou reakci imunitních buněk, za kterou bývá někdy mylně pokládán.

Pomalou rostoucí nádory a vysokou proporcí stromatu jsou zpravidla homogennější a nekrotické úseky v nich mohou zcela chybět. Nejzdravější bývají okrajové části nádoru v takzvané invazní zóně, kde je nádor živěn navíc i difuzí z okolí a není zde takový konkurenční přetlak maligní proliferace. Představa o makroskopické struktuře nádoru je důležitá pro volbu místa odběru biopsie, aby byla dostatečně reprezentativní.

Způsob růstu nádoru je expanzivní nebo infiltrativní. Při expanzivním růstu nádor okolní tkáň spíše odtlačuje, při infiltrativním do nich aktivně proniká. Ve skutečnosti se však oba způsoby mohou i prolínat. Růst nádoru se poněkud liší v orgánech dutých či parenchymatózních. V dutých orgánech zhoubný nádor sice infiltruje stěnu, do lumina však může růst méně omezujícím způsobem expanzivně a tvořit exofyt. Ten při větším narůstání a vyšší buněčnosti s méně stromatem zpravidla nekrotizuje a výsledkem je pak ulcerace nebo různé kombinace exofytu a vředovatění nádorů. Obstrukci lumina dutého orgánu může nádor působit růstem exofytu, ale také zužováním při infiltrativním růstu a scirhotizaci stěny.

V parenchymatózním orgánu dochází vždy spíše k roztlačování normální tkáně, byť s podílem infiltrativního růstu, nicméně objem orgánu se zvětšuje a kapsula orgánu je napínána, případně nádor přímo prorůstá do okolních struktur.

Zhoubné nádory mohou invadovat i do stěn velkých cév, spíše však vén než arterií, kde mohou vytvořit tromby s nádorovými buňkami. Typické je to třeba u karcinomu ledviny. Arterie však solidní zhoubné nádory běžných typů, tedy karcinomy, sarkomy či germinální malignomy, spíše jen fixují v adventicii a obrůstají, zatímco přímá invaze do jejich lumina nebo nádorová eroze velkých tepen s profuzním akutním krvácením je vzácná.

Obvykle se nádory šíří do bezprostředního okolí cestou nejmenšího odporu a pronikají spíše měkkými tkáněmi, septy řídkého vaziva či tukovou tkání. Zhoubné nádory neinvadují do chrupavek, soudí se, že kompozita mezibuněčné hmoty chrupavky mají na proteolytické enzymy nádoru specifický inhibiční účinek.

Nádory vyvolávají podle typu, lokalizace a rychlosti růstu kvalitativně různou odezvu v tkáních, která se projevuje především reaktivním leukocytárním infiltrátem a výraznější proliferací okolního vaziva, případně i oddělujícího normální a nádorovou tkáň jakousi enkapsulací. Výsledkem spolupůsobení řady charakteristik nádorového růstu a reakce organismu je pak difúzní, infiltrativní nebo expanzivní a ohraničenější typ růstu a lokálního šíření nádorového procesu. Takto se růst projevuje v parenchymatózních orgánech nebo uvnitř kompaktní tkáně. V dutých orgánech se růst děje buď

s převahou infiltrace stěny s případnou scirhotizací nebo i nádorovou ulcerací, nebo naopak expanzivním endofytickým růstem do volného lumina, případně kombinací obou růstových typů.

3.10 Buněčná adheze a motilita

Normální epiteliální, mezenchymální, germinální či nervové buňky mají své pevné místo v tkáňové struktuře a jsou vybaveny řadou adhezních struktur. Nádorové buňky v různé míře tyto struktury a tkáňový kontext ztrácejí a chovají se v něm chaoticky. Vytvářejí nové tkáňové prostory, štěrbinu a sinusoidy, které umožňují přístup k živinám prostou difúzí, jinde naopak napojení na výživu ztrácejí. S ohledem na dezorganizaci a přeskupení regulačních mechanismů doznává změn i buněčná motilita, ztráta diferencované funkce zpravidla znamená zvýšení motility, schopnost vycestovat z místa původu a invadovat okolí. Změny v motilitě jsou propojeny se změnami cytoskeletu i ztrátou adhezních struktur.

3.11 Nádor jako ekosystém

Nádor ve skutečnosti představuje dosti složitý a různorodý ekosystém, kde nalézáme nádorové buňky v různé aktivních podobách. Jen část se jich překotně dělí, část přežívá v klidovém či dřímajícím stavu, část dokonce živoří v nedostatku živin nebo špatném zásobení kyslíkem. Nádorové buňky následují selekční tlaky, nezřídka spolu soutěží, některé jejich skupiny se více prosazují, jiné naopak zanikají a některé vlastnosti nádoru se tak s jeho růstem mohou i měnit. Hovoříme o klonální divergenci či klonální selekci, která znamená prosazení klonů a buněčných subpopulací životaschopnějších a bohužel zpravidla i agresivnějších.

Další významnou součástí nádorového ložiska jsou také nově se tvořící vlásečnice a cévy, bez nichž by se větší nádor neobešel a bez nichž by dále nemohl růst. Buňky těchto cév zhoubně zvrhlé nejsou, množí se na základě podnětů z nádorových buněk, jsou normální a růst nádoru jen podporují. Podobně se v nádoru nacházejí v různě velkém zastoupení i buňky normálního vaziva, které poskytují křehké nádorové tkáni oporu.

V nádoru jsou také přítomny různé typy bílých krvinek, z nichž některé pomáhají odklízet odumřelé buňky, jiné zde tvoří obrannou bariéru proti infekcím jako v tkáních normálních, a další reagují na podněty z metabolismu nádorové tkáně. Jen malá část bílých krvinek zde reaguje na přítomnost nádoru jako antigenně jen málo odlišné abnormalní tkáně, aniž je zpravidla schopna nádorovému růstu účinně bránit.

Obecně platí, že na okrajích a v místech kontaktu s normální tkání je nádor vždy zdravější a vitálnější než v centru, kde nezřídka chybějí živiny. V centru nádor degeneruje a část jeho buněk i odumírá. O prorůstání nádoru do okolí a jeho šíření do organismu rozhoduje především ona zdravější a vitální složka při obvodu a na zevních hranicích nádorového ložiska.

Zhoubný nádor je tedy poměrně složitý a heterogenní systém, který má i při své relativní růstové autonomii problémy, jak se uživit a přežít. I v něm se uplatňuje jak spolupráce, tak i soutěž jeho jednotlivých složek, jako je tomu ostatně v celé přírodě. Z biologického hlediska je životaschopnost nádorové tkáně, která vzniká jakoby z ničeho, jen z jedné nebo několika zárodečných buněk, svým způsobem obdivuhodná. Tedy byla by obdivuhodná, kdyby nám nepůsobila takové trápení a ohrožení ve formě zhoubného nádorového onemocnění. Nepřítele však nelze porazit, pokud neznáme jeho chování, možnosti a cíle. Proto je další výzkumné biologické poznávání nádorové přeměny, nádorového růstu i šíření tak důležité a zcela jistě zbývá ještě mnohé prozkoumat a lépe pochopit.

3.12 Metastazování solidních zhoubných nádorů

Šíření za hranice tkáně a orgánu, z nichž nádor vzešel, je hlavním atributem maligního chování. Nádory, které rostou pouze v místě svého vzniku, jsou zpravidla nezhoubné, byť mohou působit problémy útlakem okolí. I to může být kritické v omezených prostorech, jako je třeba dutina lební.

Šíření nádoru má několik podob nebo způsobů a nejde o proces pro existenci a přežití nádorových buněk nijak snadný. V první řadě musejí nádorové buňky překonávat přirozené hranice a bariéry tvořené vazivem a mezibuněčnou tkání. První bariérou a charakteristikou invaze je u nádorů z krycích epitelů bazální membrána. Mohou sice vnikat do různých štěrbinových či dutých prostor a šířit se i jimi, nicméně pro vskutku efektivní šíření stále přibývající nádorové populace za novými zdroji výživy potřebují nádorové buňky výbavu specifickými enzymy, kterými sousední struktury aktivně rozvolňují, rozkládají a pronikají tak do okolí i stěnou cév do jejich lumina. Jde zejména o výbavu nádorových buněk proteolytickými enzymy ze skupiny metalo-proteináz, jejichž individuální exprese predikuje do značné míry invazivitu a metastatickou schopnost daného nádoru, v jejíž míře či intenzitě se nádory rovněž významně liší.

Po průniku z tkáňové tekutiny a lymfy či stěnou cévy do krevní cirkulace jsou nádorové buňky ohroženy zvýšenou tenzí kyslíku, která je může zahubit, mechanickým poškozením ve vysokotlakém krevním proudu i přímým kontaktem s leukocyty různých typů.

Vytvoření skutečné metastázy v cílovém orgánu nebo tkáni předpokládá uchycení nádorových buněk nebo jejich skupin (clusterů) v kapilární síti, jejich aktivní průnik stěnou extravazací a usazení v novém prostředí, k čemuž je zapotřebí nejen anatomického prostoru, bazálních výživových podmínek, ale i pomocných růstových faktorů.

Výskyt metastáz v dané tkáni či orgánu je dán metastatickou preferencí čili specifickou afinitou určitých typů nádorů k adekvátnímu tkáňovému prostředí, což je známo jako fenomén homingu. Homing či metastatická preference není zdaleka podmíněna jen anatomicky, jak by se zdálo z preference karcinomů trávicího traktu metastazovat

do jater portálním oběhem, ale také podmínkami, které vyžadují metastatické buňky pro svůj další růst. Kromě jater a plic, kde nepochybně spolupůsobí anatomické i biochemické faktory nádorové diseminace, se však specifické preference projevují v metastazování některých nádorů spíše do skeletu či hůře z cirkulace přístupného mozku, případně i ovarii a nadledvin jako orgánů s malým podílem na krevním průtoku. Na druhé straně jsou ledviny jako orgán s obrovským krevním průtokem sídlem metastáz jen zcela raritně a vzácný je výskyt také metastáz ve svalech, jejichž podíl na cirkulaci je rovněž značný.

Metastazování, jakkoli je klinicky a léčebně největším onkologickým problémem, je z hlediska biologického procesem velmi komplikovaným a neefektivním pro řadu bariér, s níž se nádorové buňky pro své metastatické uchycení setkávají. Odhaduje se, že pouze jedna z deseti tisíc nádorových buněk proniknuvších do oběhu se nakonec uchytí a projeví jako klinické metastatické ložisko. Ostatně napovídá tomu i běžná zkušenost metachronicity oddáleného metastazování a častých solitárních nebo máločetných metastatických ložisek.

Klinicky významná metastáza je již diagnostikovatelné nádorové ložisko, založené nádorem mimo místo jeho vzniku šířením nádorových buněk, které byly schopny z primárního ložiska vycestovat a uchytit se v nových podmínkách. O pronikání nádorových buněk tkáněmi za pomoci enzymů a vlastní zvýšenou motilitou se již hovořilo. Takto se nádor dostává do krevních vlásečnic nebo lymfatických štěrbin a posléze s krví či lymfou do krevního oběhu. Tím však nemají takovéto cestující nádorové buňky vyhráno. Cestou je čeká mnoho rizik a nepříjemností. Podmínky v krevním oběhu jsou jiné než podmínky v mateřské tkáni, ať už jde o koncentraci rozpuštěného kyslíku, kysličníku uhličitého, kyselost prostředí nebo koncentraci celé řady živin či rozpadových produktů. V krvi jsou také nádorové buňky více vystaveny přímému kontaktu s bílými krvinkami, které je mohou rozpoznat jako cizí či nezdravé a zničit. Je zjištěno, že šíření nádoru metastazováním přežije naštěstí jen velmi malý zlomek všech nádorových buněk, které do oběhu pronikly. Pokud cestuje nádorová buňka samostatně, je pravděpodobnost jejího přežití a vytvoření metastatického ložiska mnohem nižší než cestuje-li třeba i malá skupinka buněk společně spojená v jakýsi drobný hrozen. V případě uchycení v krevní vlásečnici cílového orgánu se takové buňky vzájemně podporují a lépe prorůstají stěnou cévy do okolní tkáně. Až tehdy lze hovořit o skutečné metastáze.

Jednotlivé nádorové buňky pouze cestující v krevním oběhu nebo přítomné v kostní dřeni ještě za skutečné klinicky signifikantní metastázy nepokládáme, neboť nevíme, z jaké části se uchytí, budou-li schopny se dělit a zda prokazatelné metastatické ložisko vskutku založí. Průkaz cirkulujících nádorových buněk mikroskopicky, flow cytometry nebo molekulárními PCR metodami je ovšem významným prediktivním testem vysokého rizika metastazování, patrně v mnoha případech reálným signálem počátku zakládání metastáz.

Na druhé straně i tak málo efektivní proces, jakým je metastazování zhoubných nádorů, je ve svém výsledku zničující, byť na místo třeba statisíců, desetitisíců či tisíců cestujících nádorových buněk nakonec přežije v organismu ve formě metastáz jen několik z nich nebo nanejvýš pár desítek. Ovšem i tyto metastázy zase mohou tvořit další metastázy a celý proces se tak v závěru velmi urychluje. Metastázy, které se zprvu rozšířily jen do jednoho orgánu, v němž se cestujícím nádorovým buňkám dařilo nejlépe, se tak postupně šíří i do dalších orgánů s jinými místními podmínkami, kterým se nádor teprve cestou přizpůsobuje. Tomuto procesu říkáme metastatická kaskáda.

Zhoubné nádory se mohou šířit také přímým kontaktem v tělních dutinách, především v dutině břišní nebo pohrudniční, Mohly by být uchyceny i v operačním poli při neopatrném chirurgickém výkonu, pokud bychom nádor přímo roznesli v operované oblasti. Tyto implantační metastázy, které jsou našťastí dosti vzácné, se výskytem i vlastnostmi liší od přirozených metastáz a znamenají spíše jen místní problém.

3.13 Imunologie nádorů

Imunologická léčba zhoubných nádorů je dosud ještě pořád více teoretickým a experimentálním konceptem než spolehlivou léčebnou metodou klinické praxe. To neznamená, že nemůže být za jistých okolností již nyní dobrou pomocnou metodou, ani to neznamená, že se nemáme nadále o poznávání protinádorových mechanismů imunity snažit. Účinná a řízená imunoterapie nádorů s predikovatelným efektem by nepochybně byla skutečnou biologickou léčbou v pravém slova smyslu s mimořádným potenciálem, který imunita umí přirozeně projevit v každodenním zápase organismu s infekcemi všech typů a v odlišení všeho co je organismu strukturálně vlastní od všeho organismu cizího.

Jedním z udržovaných mýtů je představa o jakési primárně nepřátelské roli imunitního systému vůči vznikajícím i progredujícím nádorům. Ve skutečnosti tomu bohužel tak není, tato role imunitních buněk může být i podpůrná, indiferentní nebo není atakem proti nádorovým buňkám, ale pouhou reakcí na rozpadové produkty nádorové tkáně.

Je třeba si uvědomit, že nádory vznikají z vlastních tkání organismu, jsou jim antigenně blízké, více či méně podobné a nemusejí být zvláště v počátcích nádorového bujení vůbec vnímány jako cizí. Přestože se ztrátou diferencovaných funkcí a návratem buňky k méně zralým formám, včetně znovuoobjevení vývojových struktur s původem někde v ontogenezi a embryogenezi, může nádorová populace působit neobvykle či dokonce cizorodě, nebývá zpravidla reakce imunitního systému tak jednoznačná a radikální, aby mohla mít spolehlivý léčebný účinek. Již v sedmdesátých letech minulého století upozornil Prehn, že třeba mmakrofágy vznikající nádor lokální produkci nezbytných růstových faktorů v růstu a progresi spíše podporují. Existuje také řada dokladů o imunosupresi, které dokáže nádorové onemocnění v organismu navodit, ať už aktivně

a specificky, nebo jen jako nespecifický produkt zátěže nemocného organismu, v němž je imunita oslabována nádorovým onemocněním i léčbou.

Principiální důvody nízké účinnosti reakce imunitního systému a cílené imunostimulace proti solidním zhoubným nádorům lze shrnout do tří bodů. Jsou to:

- a) **imunologická tolerance nádoru,**
- b) **heterogenita cílových struktur v nádorech,**
- c) **relativní nedostatek efektorových buněk infiltrujících nádorovou tkáň.**

ad a) Silně imunogenní mohou být za experimentálních podmínek nádory uměle indukované chemickými kancerogeny. Ze spontánních lidských nádorů vykazují vyšší stupeň imunogenity jen maligní melanom a některé vzácnější malignity. Většina častých nádorů prostě dostatečně cizí respektive imunogenní není. To se týká rozpoznání antigenů na povrchu buněk nebo jejich rozpadových a lytických produktů T-lymfocyty. Protinádorová imunita, pokud se jí podaří navodit, je realizována především pomocí souhry v systému T-lymfocytů a antigeny prezentujících buněk s finálním napadením a destrukcí nádorové buňky cytotoxickým T-lymfocytem (CD8), případně lymfocytárními NK (natural killer, CD56) buňkami. Makrofágy, které jsou fylogeneticky staršími imunitními efektoři, rozpoznávají nádorové buňky také podle dosud ne zcela jasných odlišností v lipidické struktuře buněčných membrán. Možná je tento mechanismus účinný v ultračasných subklinických fázích vzniku nádorů a nádorové onemocnění pak vůbec nevznikne. Je však obtížné to prokázat a pouze za těchto situací by mohly mít makrofágy významnou roli. U klinicky zřejmých nádorů je jich zpravidla nedostatek a jejich role je spíše v odklizení rozpadových produktů. Částečně se mohou uplatnit v cytotoxicitě naváděné vazbou protilátek na nádorovou buňku, neboť makrofágy mají nespecifický receptor pro Fc fragment protilátek a jsou-li protilátkou uvedeny do kontaktu s nádorovou buňkou, mohou uplatnit své cytotoxické a fagocytární schopnosti. To je podstatou cytotoxicity závislé na protilátce (ADCC, antibody-dependent cell cytotoxicity), která však nehraje v praxi v protinádorových reakcích rozhodující roli.

Existuje řada experimentálních způsobů, jak nádor xenogenizovat čili antigenně odcizit tak, aby se stal více imunogenním, respektive aby se staly více imunogenními antigeny a epitopy, které na svém povrchu nese. Lze tak činit buď expresí antigenů na virových vektorech, kde jsou často i jinak exponovány různé epitopy antigenu, případně příměsí různě účinných imunoatraktivních adjuvans.

Novější metodou pro zvýšení imunogenity a aktivní specifickou imunostimulaci je inkubace nádorových buněk či antigenů s antigen prezentujícími buňkami (APC), třeba dendritickými, které po digesci a úpravě antigenu nabízejí imunogenní produkt T-lymfocytům v potřebném kontextu s antigenem II. třídy MHC, čímž tuto antigenní strukturu pro reakci T-buněk jaksí legitimizují. Souhrnně řečeno, nejsou za běžných

okolností solidní nádory většinou pro organismus dostatečně imunogenní a na takzvanou imunitu proti nádorům ani při různých nespecifických stimulacích spoléhat jako na účinnou metodu léčby nelze.

ad b) Nádory se typově i individuálně velmi liší heterogenitou svých znaků a vlastností. Heterogenita je výrazná zejména u maligního epiteliálního původu čili karcinomů a prohlubuje se s progresí, jejíž součástí je i klonální divergence. Tuto heterogenitu lze v každém individuálním případě pro každý cílový antigen ověřit a zobrazit běžnou imunohistologií. Existuje heterogenita vnitřní, ovšem i mezilůžisková, kdy primární nádor a metastázy vykazují různé znaky, případně se v nich liší i různé metastázy navzájem. Jsou-li cílové struktury heterogenní, bude heterogenní také účinek imunitních efektorů a z hlediska eliminace nádoru bude celkový výsledek nedostatečný. Hovoří se sice o tzv. *bystander* efektu, čili jakémisi paralelním účinku aktivovaných efektorů v místě jejich působení též na nádorové buňky, které cílový antigen nenesou, není to však efekt dominantní ani spolehlivý. Heterogenita cílových struktur je velmi rozdílná, germinální nádory, lymfomy, případně malobuněčný karcinom plic nebo Grawitzův nádor ledviny jsou relativně homogenní, adenokarcinomy a spinocelulární karcinomy patří naopak k velmi heterogenním. Heterogenita cílových struktur je však v každém případě závažnou limitací klinické účinnosti protinádorové imunoterapie.

ad c) Značný optimismus často budí experimentální a preklinické studie, které prokazují významný efekt imunoterapie, aniž je dostatečně zdůrazněno, že podmínky v experimentálních testech jsou jiné než v organismu. Především je v nich výrazná početní převaha cytotoxických imunitních buněk nad buňkami nádorovými. V nádorové tkáni nemocných je přitom situace zcela opačná. Na imunohistologických preparátech lze snadno prokázat, že v drtivé většině nádorů se buněčné efekторы, tedy T-lymfocyty a makrofágy vyskytují vůči nádorovým buňkám v minoritě, často velmi výrazné. Případné akumulace leukocytů jsou nezdědky vázány spíše na nekrotické části nádoru nebo velmi fokální a zdaleka nepokrývají disperzně celou oblast nádoru tak, jak by bylo pro jejich efektivní účinnost potřebné. Jen část infiltrujících imunocytů představují vskutku specificky aktivované a cytotoxické efekторы, ostatní plní jiné role nebo jsou z hlediska protinádorové účinnosti indiferentní. Lepší podmínky pro protinádorové kontaktní působení mohou mít imunocyty v krevním oběhu, setkají-li se s izolovanými cirkulujícími nádorovými buňkami.

S vědomím těchto tří biologických limitací je nutno posuzovat potenciál různých metod imunoterapie, které budou jen natolik účinné, nakolik jsou schopny překonat toleranci nádoru organismem či zvyšovat imunogenicitu, překonávat či obcházet

problém heterogenity cílových struktur a také jak jsou schopny navýšit počet efektorů přímo v nádorové tkáni v poměru k počtu nádorových buněk.

Efektorem cytotoxického působení na nádorové buňky je v praxi cytotoxický lymfocyt, navedený jejich odlišností, nebo makrofág rozpoznávající nádorovou buňku podle fylogeneticky starého kódu změn v lipidické struktuře membrány nebo naopak fylogeneticky mladým navedením na cíl vázanou protilátkou (ADCC). Třetím druhem efektoru je molekula některého z cytokinů, která navodí regresní regulaci a smrt buňky.

Zvláštním efektorovým mechanismem, který však již řadíme k takzvané biologické čili moderní cílené léčbě, patří léčba monoklonálními protilátkami. Využívá se zde sice imunologické vazby protilátky na antigen, ale specifickou cílovou strukturou je zde regulátorový receptor, třeba tyrozinová kináza, která mění metabolismus buňky, její proliferaci, motilitu nebo genovou expresi. Protinádorově zde tedy nepůsobí cytotoxický imunitní efektor, ale zásah do buněčné regulace. Protilátkou lze dosáhnout na povrchu buňky na extracelulární části regulátorového antigenu, na jeho vnitřní cytoplasmatické části však podobného účinku dosáhne malá syntetická, specificky se vážící chemická inhibitorová molekula.

3.14 Prognostické a prediktivní faktory

Prognostické faktory mají pomoci předvídat budoucí chování nádoru a průběh nádorového onemocnění, prediktivní faktory pak spíše odpověď nádoru na léčbu. Prognostických faktorů je v teorii obrovské množství, neboť každý sledovaný znak či parametr lze vztáhnout k průběhu nemoci.

V praxi je však zpravidla pro léčebné rozhodování užíváno těchto prognostických faktorů jen několik. Vznikají zpravidla ze statistické korelace mezi přítomností nějakého znaku a výsledkem měřeným zpravidla úmrtími na nádorové onemocnění (letalita), celkovou dobou přežití (OS – overall survival), procentem recidiv (RR – recurrence rate) nebo dobou bez známek choroby, respektive rychlostí návratu progresu (DFI – disease free survival). Někdy jde o subtilnější charakteristiky výsledku jako je třeba typ nádorové progresu (infiltrující či ohraničený růst), predilekce orgánů, kam nádor metastazuje (metastázy do skeletu či ascitické formy peritoneálního rozsevu).

Prognostické faktory se týkají buď pacienta (věk, pohlaví, provázející nemoci, stav výživy, stav imunity apod.), nádoru (histopatologické charakteristiky, histogenetický typ – typing, stupeň diferenciaci – grading, proliferační aktivita, výbava specifickými receptory, exprese určitých proteinů) nebo rozsahu onemocnění, který určuje kromě růstových vlastností nádorů především dobu, po kterou je nádor v organismu přítomen (klinické stadium nemoci – staging). Klinické stadium onemocnění je v praxi zpravidla nejvýznamnějším prognostickým parametrem, nikoli však jediným a odráží zejména trvání nemoci nebo časnost záchytu.

Za jistých okolností může mít časně zachycený drobný nádor prvního stadia, nicméně rychle rostoucí a biologicky vysoce agresivní, horší prognózu než nádor pokročilejšího stadia, dobře diferencovaný a s velmi pomalým růstem, který byl zachycen i poměrně pozdě. Doba přechodu z jednoho stadia do stadia pokročilejšího je jasným ukazatelem rychlosti progresu a sama o sobě významným prognostickým faktorem, je ovšem různě ovlivňována léčbou, která přirozený význam tohoto znaku velmi mění.

V současné době je prakticky každý pacient po zjištění diagnózy intenzivně léčen, často i řadou metod a kombinovanými postupy. Neznáme tudíž přirozené průběhy nádorových onemocnění bez léčby a sporé informace se omezují na několik případů neléčených nemocných s nádory mezi tisíci léčenými jen na ty, kteří léčbu zcela odmítají nebo těžko srovnatelné pacienty, kteří pro jiné těžké choroby a ohrožení života náročnější léčbu nádoru podstoupit už ani nemohou.

Proto jsou prognostické faktory související s vlastnostmi nádoru i stavem nemocného jinak použitelné na počátku léčby a jejich interpretace ve vztahu k prognóze onemocnění se během léčby mohou zčásti měnit a vyvíjet. Postupně vypovídají během léčby více o prognóze případu prediktivní faktory, tedy reakce nádoru na léčbu, tolerance chemoterapie pacientem a zvládnání nežádoucích účinků, případně i změny ve vlastnostech nádoru indukované léčbou a klonální selekcí.

3.15 Parametrizace rozhodujících prognostických faktorů pro chirurgickou praxi

Někdy se v zaujetí novými molekulárními znaky zapomíná na velmi prosté a základní parametry, které zásadně ovlivňují prognózu nemoci, a pravděpodobnost recurence, jako je například popis resekcčních okrajů v histopatologickém nálezu. Nezřídka jsou k rozhodování o dalším léčebném postupu po operaci k dispozici proliferací index, popis různých receptorů či diferenciačních znaků v odstraněném nádoru, ale chybějí údaje o absenci nádoru v resekcčních okrajích, cévní mikroinvasi či dokonce o stavu regionálních uzlin.

Kromě charakteristik pacienta, jeho nádoru a rozsahu nádorového onemocnění je významným a zpravidla nekomentovaným či zamlčovaným faktorem tým a pracoviště, které nemocného léčí, jeho kvalifikace, praktická zkušenost a připravenost na komplexní diagnostickou i léčebnou péči, ovšem i kvalita dispenzární péče.

Vliv počtu operovaných s danou diagnózou na krátkodobé i dlouhodobé výsledky operací byl opakovaně prokázán. Tento „volume-related effect“ se však projevuje nejen v operačních oborech, ale také v celé multidisciplinární péči a připravenosti zdravotnického zařízení na léčbu onkologicky nemocných, respektive té či oné skupiny nádorových onemocnění.

Pro chirurgické obory lze proto doporučit jakési nepodkročitelné schéma minimálního počtu prognostických faktorů, které spolurozhodují o taktice léčby v multidiscipli-

nárním týmu. Těchto základních znaků je pět, pokud jde o nádorové onemocnění, a lze k nim přidat další tři, které charakterizují pracoviště, kde je nemocný léčen. Všechny tyto parametry mohou mít zásadní vliv na průběh a výsledek léčby nádoru. Jsou-li v každém daném případě vypouštěny nebo známy jen zčásti, znamená to významný nepříznivý vliv na prognózu.

Akronym v angličtině NoT ReStInG SurGEONs (česky „neodpočívající chirurgové“), představuje hříčku autora (Žaloudík 2009) s počátečními písmeny jako mnemotechnickou pomůckou sumarizující celkem osm základních požadavků, jejichž naplnění je základem kontroly kvality chirurgické i multidisciplinární léčby solidních nádorů. Jakkoli jde o požadavky prosté a běžně provozně dosažitelné, lze se v každodenní praxi chirurgické a onkologické péče leckde přesvědčit, že některé z nich dosud chybějí.

Parametry nádoru:

1) **No (Nodes)** – stav spádových lymfatických uzlin, jistě v závislosti na typu nádoru a operovaném terénu.

2) **T (Tumor, Type, T-category)** – pod symbolem T lze spojit histologický typ primárního nádoru s jeho rozsahem v orgánu původu.

3) **Re (Resection margins)** – relevantní zhodnocení resekcí okrajů histopatologem vychází z dobré spolupráce chirurga a patologa vycházející z konceptu chirurgické patologie zhoubných nádorů a povinné užívání symbolů dostatečnosti chirurgické resekcce – R0 (nádor v okraji nepřítomen), R1 (mikroskopické reziduum), R2 (makroskopické reziduum).

4) **St (Stage)** – stadium onemocnění stanovené, respektive upřesněné po operaci jako výsledek operačního nálezu, histopatologické diagnostiky a ostatních laboratorních a zobrazovacích vyšetřovacích metod, které je pro daný případ maximem dosažitelných informací o rozsahu a povaze nádorového onemocnění.

5) **InG (Investigation on Grade)** – vyšetření gradingu čili stupně malignity nádoru neznamená v současnosti již jen histopatologické stanovení stupně diferenciaci, ale už i údaje o dalších vlastnostech nádoru, které mohou přispět k cílenější léčbě, jako jsou proliferativní charakteristiky (proliferativní index, mitotický index, proliferativně-apoptický index), přítomnost různých receptorových struktur (HER2, ER, PgR, EGFR, K-ras, c-kit), užitečných pro terapii, ovšem také hodnocení tkáňového kontextu (cévní mikroinvaze, perineurální šíření, lymfocytární infiltrace), postupně se objevuje kategorizace a srovnávání zdánlivě mikroskopicky stejných nádorů podle expresních molekulárně genetických panelů – tzv. *molecular signatures*.

Parametry pracoviště:

6) **Sur (Survival)** – hodnocení výsledků léčby na pracovišti v obvyklých parametrech krátkodobých (pooperační úmrtnost, specifické pooperační komplikace) a dlouhodo-

bých, jako jsou celkové přežití (*overall survival*), medián přežití, případně interval do rekurence (*disease-free survival*).

7) **GEO** (*Guaranteed Estimation by Oncologists*) – chirurgické pracoviště musí být součástí multidisciplinárního onkologického týmu a zajišťovat konzultaci léčebného postupu v víceoborové indikační komisi u každého jednotlivého případu, jak to předepisuje signální kód 51881.

8) **Ns** (*Numbers*) – počty operovaných s danou diagnózou na pracovišti, přičemž z našich statistik vyplývá, že dobré a srovnatelné výsledky u častých onkologických diagnóz se projevují od padesáti případů ročně výše, tedy alespoň jeden řešený případ daného onemocnění na pracovišti týdně

3.16 Predikce efektu onkologické léčby

Prediktivní faktory mají předpovídat pravděpodobnost účinnosti dané léčby. V případě chirurgické léčby je nepochybně prediktorem kvalita operace a zkušenost chirurga. Citlivost nádoru k chirurgické léčbě zkoumat jistě netřeba. Pozornost však zaslouží pravděpodobnost, s níž může dojít v operačním poli k recidivě, případně k systémové progresi nádoru po úspěšném lokálním odstranění. Faktory jako stav resekcí okrajů, kompletnost odstranění regionálních uzlin, dodržení Turnbullových kritérií *no-touch* techniky, vyloučení kontaminace operačního pole mechanicky implantovanými buňkami, dodržování operační techniky, jako je třeba totální excize mezorekta, blokovaná resekce metastatických uzlin, kompartmentová resekce infiltrujících sarkomů měkkých tkání a podobně, nejsou pravými prediktory, nýbrž spíše dílčími prognostickými faktory.

Prediktory se nepochybně uplatňují u dalších léčebných metod. V radioterapii jsou známy spíše empiricky, kde již na základě histotypu dělíme nádory na spíše radiosenzitivní a radiorezistentní, případně modifikujeme dávky a metody podle jejich lokalizace a objemu.

Doménou využívání prediktivních faktorů již je a stále více bude medikamentózní léčba nádorů, a to tím více, čím více je cílená vůči definované struktuře, receptoru nebo funkci. Prediktory účinnosti konvenční chemoterapie jsou dosud rovněž spíše empirické a vycházejí ze statistické zkušenosti, respektive výsledků klinických studií s tím či oním cytostatikem nebo tou či onou kombinací cytostatik u daného histotypu nádoru. Méně už je chemoterapie ordinována podle proliferačních parametrů, stupně diferenciaci nádoru nebo organové preference metastazování.

Je samozřejmě brán ohled na prediktory týkající se stavu nemocného a možných rizik toxické chemoterapie, typicky u seniorů či mladších nemocných s kardiopatií, hepatopatií, neuropatií a dalšími interkurencemi.

Biologické prediktory charakterizující specifické struktury a vlastnosti nádorů jsou zásadním kritériem pro indikaci cílené léčby. Tradičně je to hormonální léčba nádorů

rů, která je racionální pouze při průkazu příslušných hormonálních receptorů, jako je tomu zejména u nádorů prsu či prostaty. V posledním desetiletí však proniká do klinické praxe značné množství preparátů takzvané biologické léčby, která v praxi znamená moderní cílenou léčbu zcela novými typy syntetických molekul až po monoklonální protilátky a další biopreparáty. Po jejich správnou indikaci je zpravidla nezbytné vyšetření příslušných cílových struktur v nádoru. Příkladem je již rutinní stanovení HER-2, EGFR, wt-ras, CD 117 nebo jsou indikace omezeny na nádory, kde je přítomnost cílových struktur obligátní, jako CD19 a CD20 u lymfomů nebo VEGF a VEGFR u neovaskularizovaných nádorů. Do budoucna půjde spíše o stanovení klíčových signálních drah a klíčových mechanismů, které mohou být terapeuticky ovlivněny specifickými preparáty.

3.17 Potenciální vliv chirurgické intervence na progresi nádorového onemocnění

Podle některých teorií ověřovaných dosud jen experimentálně existuje málo poznaná negativní regulační vazba mezi primárním ložiskem a jeho metastázami. Odstranění primárního nádoru prý může vést k odbrzdění a akceleraci růstu metastáz. V praxi je těžké to prokázat a je také obtížné neprovést paliativní resekci tam, kde primární nádor je příčinou aktuálních problémů, obstrukce, krvácení či tlaku. Tyto subtilní a teoretické možnosti v praxi zcela překrývá nutnost řešit markantní a naléhavé problémy nádorového růstu.

Z hlediska rizika chirurgických výkonů pro progresi nádorového onemocnění je ovšem konkrétnější a nebezpečná hlavně poměrně snadná implantabilita nádorových buněk v průběhu operace. S nádorem je proto ve všech fázích operace nutno zacházet jako s nebezpečnou tkání schopnou kontaminovat operační pole. Implantační kontaminaci lze bránit především opatrnou no-touch technikou, ovšem i výplachy operačního pole, dostatečnou drenáží a omezují ji také snížením vitality nádorových buněk rovněž třeba radioterapie, ať už předoperační, intraoperační nebo pooperační. Výplachy cytostatiky nemají valný smysl, snad pouze v případech, kdy v dutině delší dobu perzistují, jako je to u intraabdominálních aplikací.

Dalším již ověřeným negativním důsledkem chirurgických výkonů může být navození imunosuprese organismu. Nejde tolik o vliv perioperačního stressu a zátěže organismu, neboť akutní stress reakci organismu spíše mobilizuje, ale spíše o imunosupresivní vliv krevní transfuze, která nezdídká provází větší operační výkony. Imunita organismu se u skupinově kompatibilní krve vyčerpává také na množství tělu cizorodých bílkovin, které jsou přítomny v plazmě, případně antigeny leukocytů odlišných v HLA systému. Tento imunosupresivní vliv je nepochybně menší při použití erytrocytární masy než plné krve, nicméně u všech onkologicky nemocných je třeba pečlivě zvážit, zda podání transfuze je vskutku nezbytné.

Tam, kde se jedná o velké výkony spojené s nutnou větší krevní ztrátou, a zejména u primárně anemických nemocných prospěch z transfuze nepochybně převyšuje riziko jejího nepodání i riziko teoretické imunosuprese, která je patrně stejně velmi individuální svou mírou i důsledky. Na druhé straně je však možno techniku operačních výkonů propracovávat a individuálně zvládat tak, aby krevní převody mohly být opuštěny nebo omezeny jen na situace vskutku nutné. Nepochybně nastal v tomto směru v celé chirurgii v posledních desetiletích výrazný pozitivní posun.

Důraz je potřeba klást také na správné indikace a adekvátnost rozsahu operačních výkonů a jejich lepší cílení na prokazatelně postižené oblasti. Doba zbytečně mutilujících výkonů vydávaných za nezbytnou radikalitu minula. Je třeba rozlišovat mezi historickou radikalitou anatomicou a moderní radikalitou biologickou, která znamená lepší diagnostickou orientaci v daném případě, invazivní či dokonce méně invazivní výkon přiměřeného rozsahu a využívání dalších metod v zajišťovací léčbě.

3.18 Otázka možné souvislosti nádoru a traumatu

V souvislosti s chirurgickou léčbou je třeba zmínit ještě otázku souvislosti nádoru s traumatem, ať už vzniklým jako úraz, či operačním. Jako velmi sporná bývá vnímána otázka vzniku nádoru v místě traumatu, zpravidla déle se resorbujících kontuzních hematomů, ne tak vzácně pozorovaná u karcinomů prsu nebo i sarkomů měkkých tkání. Lékařské posudky zpravidla hovoří o náhodné koincidenci. Nemusí to však být tak prosté. Pomineme-li možnost, že křehká tkáň dosud nerozpoznaného karcinomu třeba v prsu vede ke krvácení a hematomu i po drobném nárazu či kompresi, kde by normální tkáň snáze odolala, lze spekulovat a experimentálně i dokladovat, že dosud pouze indukované a transformující se nádorové buňky aseptické může podpořit v dalším a rychlejším růstu zánět v oblasti hematomu. V hematomu se nepochybně více koncentrují mnohé růstové faktory jako destičkový či fibroblastový růstový faktor (PDGF, FGF) při resorpci, reparaci a hojení léze a řada růstových faktorů je nepochybně také promotorem či stimulatorem nádorové proliferace. Naše hodnocení souvislostí úrazů, zánětů a nádorů by tedy mělo být přinejmenším opatrné a komplexnější, neboť nevíme, o jak geneticky již stigmatizovaného jedince se v daném případě jedná a do jak predisponované oblasti se právě úraz či zánět trefil.

Další možností v uvedeném vztahu je uchycení volných nádorových buněk z cirkulace v operační ráně, kde mohou vnímat výhodu prostředí obohaceného růstovými faktory v prvních fázích hojení. Občas, avšak spíše raritně, se lze s takovou situací metastázy v operační ráně či jizvě u onkologických pacientů vskutku setkat. Ukazuje na aktivitu byt i klinicky zdánlivě vyléčeného onkologického onemocnění a vysvětlit lze tento metachronní metastatický projev vskutku jen aktuálně vyšší koncentrací růstových faktorů v místě rány, které lokálně podporují uchycení a růst buněk nádoru přežívajících v cirkulaci.

3.19 Epidemiologická terminologie

Popis výskytu a zátěže zhoubnými nádory v populaci má několik zavedených parametrů. Jsou to incidence čili výskyt nově registrovaných případů nádorů daného typu a mortalita neboli počet zemřelých na daný typ nádorového onemocnění v kalendářním roce. Oba parametry lze vyjádřit absolutním počtem nebo relativní hodnotou počtu případů na 100 000 obyvatel, případně korigovanou na standardní věkovou strukturu obyvatel. Absolutní počty lépe ilustrují zátěž zdravotního systému, relativní hodnoty umožňují zase lepší porovnávání hodnot v čase nebo se situací v zahraničí.

Prevalence udává počet všech žijících případů s diagnózou daného onemocnění, ať jsou diagnostikovány v daném roce či v letech dřívějších, ať jsou právě v léčbě nebo i déle po ní, případně znovu léčeny s recidivami či žijící s pokročilým nádorem. Prevalence ukazuje nejen aktuální zátěž zdravotnictví léčbou onkologicky nemocných, ale také rozsah dispenzární péče, respektive paliativní péče za předpokladu, že všichni onkologičtí pacienti jsou pečlivě dlouhodobě sledováni a je o ně pečováno až do smrti. U desítek nejčastějších nádorových diagnóz se pohybuje v České republice absolutní incidence a mortalita v tisícovkách případů, relativní incidence pak v desítkách případů na 100 000 obyvatel, prevalence ovšem v mnoha desítkách až stovkách tisíc případů.

Poměr mortality a incidence, tedy těch, kteří v daném roce zemřeli, vůči všem novým případům daného nádoru se nazývá MI index nebo také v procentuálním vyjádření letalita nádorového onemocnění. Nejvyšší letalitu kolem 80–90 % (resp. MI index 0,8–0,9) mají například karcinomy pankreatu, cholangiocelulární karcinomy, případně bronchogenní karcinomy. Letalita ostatních častých zhoubných nádorů se pohybuje mezi 40 až 60 procenty. Odráží se v ní nejen úspěšnost léčby, ale především časná diagnostika proporce nádorů zachycených ve vyléčitelných stádiích nádorového onemocnění.

Úspěšnost preventivních a screeningových programů je nejlépe hodnotitelná právě letalitou, respektive poměrem v trendech incidence a mortality. Úspěchem nemusí být jen pokles mortality při stálé incidenci, ale také stabilizace mortality při rostoucí incidenci, případně mortalita rostoucí pomaleji než by odpovídalo dramaticky rostoucí incidenci.

Dalšími významnými parametry jsou věkové rozložení incidence a mortality daného nádorového onemocnění a stejně tak i proporce klinických stádií, v nichž je nádorové onemocnění diagnostikováno. Tyto parametry do značné míry předurčují dlouhodobé výsledky.

Základní epidemiologické parametry v onkologii shromažďuje a dlouhodobě každoročně předkládá Národní onkologický registr fungující podle vyhlášky MZd od roku 1977 a podpořený pro další činnost zákonem z roku 2012. V současné době jde již o robustní databázi s asi 1,7 miliónu onkologických případů o zhruba 30 parametrech a s kontrolou přežití či úmrtí v pravidelných intervalech. Údaje jsou kontrolovány také registrem patologických nálezů, registrem zemřelých, kompletizovaný, takže asi

po dvou letech se je daří prezentovat jako validovaná a zařadit do longitudinálních přehledů i výpočtů.

Pro hrubou orientaci lze schematicky uvést některá čísla o incidenci zhoubných nádorů v České republice v současných letech, která má u různých nádorových diagnóz různý predikovatelný trend. Ročně registrujeme v České republice kolem 70 000 nových zhoubných nádorů. Z nich kolem 10 000 připadá na kožní nádory, zpravidla nemetastazující bazaliomy, které se vyskytují ve vyšším věku a do analýzy nebezpečných malignit je ani nezahrnujeme. Pracujeme tedy zpravidla s hodnotou 60 000 nových závažných zhoubných nádorů ročně.

Z tohoto počtu tvoří asi 500 případů nádory dětského věku do 15 let, asi 5000 případů hematologické malignity leukémie a lymfomy a zbylých 55 000 solidní zhoubné nádory. Do nich patří zhruba 14–15 nejčtenějších nádorových diagnóz (main killers) s incidencí v tisícovkách, ostatní nádory jsou stovkové či raritní desítkové. Mezi nejčastější patří karcinomy kolorekta, mammy, plic, prostaty, ledvin, pankreatu, žaludku, měchýře, ženských pohlavních orgánů, maligní melanom a další, mezi nádory se stovkovou incidencí třeba nádory mozku, varlat, primární nádory jater nebo sarkomy měkkých tkání, mezi raritní desítkové pak třeba karcinom mužského prsu, nádory nadledvinek, mezoteliomy a další. Přestože celková incidence může postupně zvolna narůstat, proporce jednotlivých skupin diagnóz se příliš nemění.

V celkovém hodnocení je mortalita na nádory asi polovinou incidence, tedy do 30 000 případů ročně, podíl mortality a incidence se však dramaticky liší podle typu nádoru. Nejhorší jsou dosud výsledky u rakoviny pankreatu, žlučových cest a plic, které nezaznamenávají příznivý posun příliš v účinnosti léčby ani ve včasnějším záchytu. Dramatický pokles incidence i mortality na polovinu za třicet let zaznamenal karcinom žaludku, patrně v důsledku civilizačních vivů a změny životního stylu i stravování. Prudký nárůst incidence je naopak u karcinomu prostaty, patrně i vlivem zlepšené časné diagnostiky. Trendy incidence a mortality nádoru lze komfortně zjistit na veřejně přístupných webových stránkách www.svod.cz.

3.20 Onkologické informační zdroje na internetu

Diagnosticko-léčebná doporučení či guidelines pro všechny typy nádorových onemocnění jsou v průběžně obnovované podobě k dispozici v angličtině na mezinárodní adrese www.nccn.org nebo v českém překladu na webu České onkologické společnosti www.linkos.cz

Data Národního onkologického registru jsou k dispozici veřejnosti v softwarovém řešení SVOD (systém pro vizualizaci onkologických dat) na internetové adrese www.svod.cz, které vzešlo ze spolupráce Centra biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně a centrálního Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku (ÚZIS). K dispozici jsou zde anonymizované údaje za celou republiku nebo podle krajů. Podrobnější

klinické údaje až na úroveň nemocnic jsou zakódovány a k dispozici pouze odborníkům po odkódování těchto zařízení, což je pouze v kompetenci jejich statutárních zástupců. Údaje České republiky jsou na www.svod.cz srovnávány také s dostupnými zahraničními onkologickými údaji z řady zemí, které shromažďuje a vyhodnocuje systém Globocan.

Údaje o screeningových programech sekundární prevence mají samostatná softwarová řešení pro mamární, kolorektální a cervikální screening a údaje jsou průběžně veřejnosti rovněž k dispozici na internetových adresách www.mamo.cz, www.kolorektum.cz a www.cervix.cz. Obecnější informace o prevenci nádorů obsahuje internetový zdroj www.prevencenadoru.cz.

Literatura

1. Alberts DS, Hess LM. *Fundamentals of Cancer Prevention*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005.
2. Campbell AM, Heyer LJ. *Genomics, proteomics, bioinformatics*. CSHL Press; 2002. 352 s.
3. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). *Cancer – Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
4. Diener MK, Knebel P, et al. *Clinical trials in surgery: On the way towards evidence-based surgery*. Chirurg. 2012; 15(Mar).
5. Hohenberger W, Papadopoulos T, Meyer T. Význam patologickou-anatomických vyšetření pro onkochirurgii. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM (Eds.) *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada Publishing; 2005. s.21–27.
6. Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella T, Pass HI, Schiller JH, Stone RM, Strecher V, (Eds.). *Oncology An evidence – Based Approach*. Heidelberg New York: Springer Berlin; 2006.
7. Jurga LM, editor. *Klinická a radiačná onkologia*. Martin: Osveta; 2010.
8. Kaušitz J, Altaner Č, a kol. *Onkológia*. Bratislava: Veda Bratislava; 2003.
9. Klener P, editor. *Základy klinické onkologie*. Praha: Galen; 2011.
10. Shields PG (Ed.). *Cancer Risk Assessment*. Taylor & Francis Group, 2005.
11. Schlag PM, Estevez-Schwarz L, Kemmer W et al. Vznik a vývoj nádoru. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM (Eds.) *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada Publishing; 2005. s.3–17.
12. Žaloudík J . Epidemiologická analýza kolorektálního karcinomu se zaměřením na seniory. In: Vyzula R, Žaloudík J, Eds. *Rakovina tlustého střeva a konečníku*. Praha: Maxdorf; 2007. s.13–29.

4 Základní principy protinádorové léčby

4.1 Chirurgická léčba nádorů (M.Duda)

Kurativní chirurgická léčba

Cílem kurativní léčby je kompletní odstranění nádoru. Podle lokalizace a typu nádoru je třeba dodržet různou bezpečnostní vzdálenost resekce od nádoru. U většiny nádorů je součástí výkonu přiměřené odstranění spádových mízních uzlin – disekce lymfatického povodí (lymfadenektomie). Při posouzení možnosti kurativní operace je rozhodující peroperační nález chirurga hodnotící přítomnost vzdálených metastáz a postižení okolních orgánů. Nezbytné je histologické vyšetření všech resekcíních linií. Primární či vícedobou operací je i u metastazujícího karcinomu možno často odstranit veškeré nádorové masy a dosáhnout R0 resekce.

Radikální resekce. Onkochirurgickým standardem s kurativním cílem je radikální resekce nádoru. Rozumíme tím odstranění nádoru ve zdravé tkáni s dostatečným odstupem od nádoru a zpravidla současné odstranění spádových mízních uzlin v jednom bloku s primárním nádorem, což má zabránit místnímu rozsevu nádorových buněk („en bloc“ regionální lymfadenektomie). Dodržení tohoto principu je předpokladem pro minimalizaci nebezpečí vzniku lokoregionální recidivy nádoru.

Rozšířená radikální resekce a multiviscerální radikální resekce. V závislosti na peroperačním lokálním nálezu je možné rozšířit resekci a lymfadenektomii a případně současně s primární operací odstranit synchronní metastázy. Takový výkon označujeme jako rozšířenou radikální resekci. Pokud nádor prorůstá i do okolních orgánů, je možné s přihlédnutím k druhu nádoru a celkovému stavu nemocného provést i resekci sousedních orgánů. Takový výkon označujeme jako multiviscerální radikální resekci. Tak např. součástí rozšířené respektive multiviscerální resekce tumoru žaludku může být resekce kolon transversum či resekce ocasu slinivky břišní. Takto dosažená R0 resekce vykazuje lepší výsledky ve srovnání s R1 či R2 resekci. Obdobně to platí např. pro karcinom rekta či jiné tumory.

Lokální recidiva nádoru

Vznik lokoregionální recidivy nádoru po radikální resekci je dnes všeobecně považován za kritérium kvality chirurgické péče. Ponechání zbytku tumoru v operačním poli (R1, R2) výrazně zvyšuje frekvenci výskytu lokální recidivy nádoru.

Vzdálené metastázy a minimální reziduální nádorová choroba

Za příčinu vzniku vzdálených metastáz se považuje před či peroperační diseminace nádorových buněk v krvi, kostní dřeni, tělních dutinách apod. Tento stav se označuje jako minimální reziduální nádorová choroba (minimal residual disease – MRD). MRD nelze zaměňovat za mikrometastázy, což jsou shluky nádorových buněk se stromálními buňkami (clustery) do velikosti 2 mm. I když jsou oba stavy považovány za prekursorů vzniku vzdálených metastáz, nemusí v ně vždy nutně vyústit. Zatím nejsou známy přesné mechanismy, za jakých okolností k tomu dochází. Koncentrace MRD ve zkoumaných vzorcích je pod detekčním limitem klasických cytologických metod a obtížně jsou prokazatelné i imunohistochemickými vyšetřeními. Až rozvoj nových molekulárně biologických metod (RT-PCR) v posledních letech umožňuje zkoumání MRD na nové kvalitativní úrovni. Vyšetření MRD se jeví jako perspektivní ukazatel zpřesňující klasifikaci („ultrastaging“), prognózu, indikaci adjuvantní léčby a dispenzarizaci nemocných.

K zamezení rozsevu nádorových buněk během operace se doporučuje celá řada opatření. Doporučuje se preparovat v dostatečné vzdálenosti od nádoru, vyvarovat se jeho natržení, při srůstech nádoru s okolím spojení nerozrušovat, ale provést „en bloc“ resekci spolu s okolními tkáněmi, případně spolu s částí sousedního k nádoru fixovaného orgánu. Existují další doporučované postupy jako ligatura odtokových žil, protětí či podvaz střeva nad a pod tumorem k zábráně intraluminálního šíření nádorových buněk, což vše náleží do konceptu takzvané techniky no-touch isolation. Často se doporučuje i výplach střeva či břišní dutiny např. roztokem Betadine. Tato doporučení mají své teoretické zdůvodnění, ale jejich význam není jednoznačně ověřen vědeckými studiemi.

Paliativní chirurgická terapie

Paliativní chirurgická terapie přichází v úvahu, nelze-li primární nádor a případně jeho metastázy radikálně odstranit a zároveň neexistuje jiná, pro nemocného méně zatěžující varianta léčby, která by zlepšila přežívání a zejména kvalitu života nemocného. Při zvažování paliativní chirurgické léčby je nutné postupovat přísně individuálně a brát v úvahu celkový stav pacienta, aby riziko operační letality a pooperačních komplikací nepřevýšilo očekávané prodloužení života a zlepšení jeho kvality. Tato léčba je zaměřena především symptomaticky a na řešení komplikací.

Paliativní chirurgické postupy. Při vzniku komplikací inoperabilních nádorů, jako je obstrukce, perforace či krvácení, přichází v úvahu jejich chirurgické řešení. Typickým výkonem je založení bypassu či stomie při nádorové obstrukci u kolorektálních nádorů. Mezi život zachraňující operace patří ošetření nádorové perforace či endoskopicky nestavitelného krvácení. Spektrum paliativních výkonů ukazuje tabulka 1.

Tab.1: Paliativní chirurgické postupy

Typ výkonu	Technika – účel
bypass (obejití nádoru)	laparoskopicky či otevřeně
	řešení obstrukce
stomie	laparoskopicky či otevřeně
	řešení obstrukce
implantace stentů	endoskopicky, rtg
	řešení obstrukce
zavedení venózního katetru	v lokální anestezii
	léčba bolesti, výživa
zavedení enterální sondy	perkutánně, laparoskopicky
	výživa, dekomprese střeva

V dnešní době jsou tyto chirurgické výkony stále častěji a mnohdy již výhradně nahrazovány miniinvazivními výkony endoskopickými, intervenčně radiologickými nebo se variantou otevřené operace stává výkon laparoskopický.

Paliativní resekce nádoru. Stále častěji je dnes oprávněné provádět i paliativní resekce nádorů (R1, R2). Souvisí to s poklesem výskytu per- a pooperačních komplikací a pooperační úmrtnosti (letality) v souvislosti se zdokonalením operační taktiky a techniky a se zlepšující se perioperační intenzivní péčí. Paliativní resekce působí výrazně symptomaticky, řeší či je prevencí komplikací (obstrukce, krvácení) a často zlepšuje efekt následné radiochemoterapie. Podíl těchto resekcí stoupá ve větších operačních sestavách až na 20 %. *Cytoredukci* („debulking“) rozumíme odstranění větší nádorové masy s předpokladem lepšího efektu následné onkologické léčby. Tak např. cytoreduktivní peritonektomie s následnou hypertermickou intraperitoneální chemoperfuzí se v posledních letech užívá, v některých případech se slibnými výsledky, v léčbě karcinózy peritonea.

Lymfadenektomie

Odtok lymfy z jednotlivých orgánů je dán poměrně konstantními, anatomicky definovanými cestami. S růstem nádoru a jeho pokročilostí se zvyšuje pravděpodobnost nádorového postižení regionálních mizních uzlin. Lymfadenektomie patří proto mezi základní

principy onkochirurgie. Odstranění (disekce) regionálních mízních uzlin se provádí standardně, u většiny solidních tumorů, spolu s odstraněním primárního nádoru.

Elektivní a selektivní disekce

Rozlišujeme tzv. elektivní neboli profylaktickou disekci lymfatických uzlin, kdy při kurativní operaci odstraňujeme lymfatické povodí nádoru, přestože v době operace není podle klinického, ani histologického vyšetření postižení uzlin nádorem zjevné. Postižení mízních uzlin může být někdy velmi diskrétní a prokazatelné až speciálními vyšetřovacími metodami (imunohistochemická a molekulární vyšetření jsou schopna prokázat mikrometastázy a izolované nádorové buňky nejspolehlivě při klasické histologii). To spolu s diagnostickými důvody opodstatňuje provedení elektivní disekce uzlin. Jako selektivní neboli terapeutickou disekci lymfatických uzlin označujeme odstranění uzlin postižených nádorem. Počet postižených lymfatických uzlin je důležitým prognostickým faktorem a u většiny nádorů je i kritériem pro indikaci adjuvantní léčby. Odstranění všech postižených uzlin zmenšuje i riziko lokoregionální recidivy nádoru. Na rozsah disekce lymfatických uzlin není jednotný názor. U většiny solidních nádorů je odůvodněné odstranění regionálních uzlin prvního řádu, protože neexistují spolehlivé důkazy, že extenzivní lymfadenektomie, která většinou zvyšuje operační riziko, zlepšuje léčebné výsledky.

Biopsie sentinelové uzliny

Koncepce sentinelové uzliny vychází z předpokladu konstantního odtoku lymfy do první uzliny v povodí nádoru, kde se také zachytí nádorové buňky. Výsledek histologického vyšetření této uzliny je pak podkladem pro rozhodnutí o provedení lymfadenektomie. Detekce sentinelové uzliny se provádí aplikací modře nebo radionuklidů do oblasti tumoru. V prvním případě se uzlina zbarví modře, ve druhém ji identifikujeme gamasondou. Větší zkušenosti s touto metodou jsou u karcinomu prsu a kožního melanomu.

Radiačně navigované operace

Při této metodě stanovujeme rozšíření nádoru radioimunologicky. Peroperačně detekujeme gamasondou radioaktivně označené nádorové protilátky, které se aplikují jeden až dva dny intravenózně před operací. Rozsah nádorů se zjišťuje zpravidla větší než běžnou chirurgickou explorací. Zkušenosti jsou především u břišních nádorů, ale metoda zatím není příliš rozšířena.

Optimalizace onkochirurgického výkonu, faktory ovlivňující indikaci k chirurgické léčbě, rekonstrukční operace a preventivní chirurgie

Druh a rozsah chirurgického výkonu je nutno individuálně optimalizovat pro každého nemocného v závislosti na těchto faktorech: druh a lokalizace nádoru, klinické

stadium a grading onemocnění, věk a celkový stav nemocného. Základní požadavek provedení R0 resekce nádoru může podle druhu, lokalizace a klinického stadia tumoru splňovat výkon pohybující se od pouhé excize až po multiviscerální resekci s disekcí lymfatických uzlin prvního či druhého řádu. U časných nádorových stadií je dostatečná pouhá excize nádoru, zatím co u pokročilejších stadií je nutný daleko extenzivnější výkon. Naše rozhodování o radikalitě výkonu ovlivňuje i grading nádoru. U tumoru s vyšším stupněm malignity je vhodnější dodržet větší vzdálenost resekcí linie od nádoru a např. u nádoru žaludku s vyšším gradingem dáme přednost gastrektomii před subtotální resekci žaludku. Základním kritériem při volbě rozsahu výkonu je splnění požadavků na R0 resekce. Paušální odstraňování celých orgánů a rozsáhlá disekce mizních uzlin nepřináší automaticky zlepšení výsledků a navíc jsou tyto rozsáhlé výkony spojeny s vyšším rizikem pro nemocného. Tyto superradikální operace, nemají-li jasné zdůvodnění, nejsou proto v současnosti odůvodněné.

Indikaci k operaci a volbu rozsahu výkonu ovlivňuje i věk a celkový stav nemocného. Vyšší věk není sám o sobě kontraindikací operace a i rozsáhlejší onkochirurgické výkony se dnes provádějí stále častěji i v sedmém a osmém deceniu života. Rozhodující je především biologický stav organismu. Ten je dán stavem výživy, dalšími doprovodnými chorobami a v neposlední řadě psychickým stavem a vůlí nemocného při léčbě spolupracovat. Velký počet onkologických nemocných (20–50 %) má špatný stav výživy, který se prakticky hodnotí podle tělesné hmotnosti a především podle ztráty hmotnosti podle výchozího stavu před onemocněním. Podrobnější zhodnocení stavu výživy bere v úvahu i další, především laboratorní parametry, např. hodnotu albuminu v séru a další. Takto lze z různých parametrů (albumin v séru, tloušťka kožní řasy nad m. triceps, hladina

Tab. 2: Posouzení statusu performans dle IPI a Karnofskyho indexu

Stupeň rizika	IPI	Karnofskyho index	
		%	tělesná aktivita
0	–	90–100	normální aktivity bez omezení
nízké	I / 0–1	70–80	schopen lehčí práce, ne těžké fyzické aktivity
nízké střední	II / 2	50–60	soběstačný, neschopen práce, tráví 50 % dne mimo lůžko
vysoké střední	III / 3	30–40	omezeně soběstačný, upoután na lůžko více než 50 % denní doby
vysoké	IV / 4–5	20–30 0–20	odkázán na cizí péči, trvale upoután na lůžko moribundní nemocný

IPI – International Prognostic Index, počet bodů – vysvětlení v textu

Tab. 3: Klasifikace stavu pacienta podle Americké anesteziologické asociace (American Society of Anesthesiologists)

Třída	Stav nemocného	Riziko
1	zdráv	běžné
2	lehké onemocnění bez omezení funkční výkonnosti (např. kompenzovaná hypertenze, diabetes mellitus)	mírné
3	závažné onemocnění s omezením funkční výkonnosti (např. dekompenzovaná hypertenze, onemocnění srdce omezující aktivitu)	střední
4	těžké onemocnění ohrožující život nemocného (např. dekompenzovaná srdeční vada, manifestní angina pectoris)	vysoké
5	moribundní nemocný s malou šancí na přežití (např. disekující aneurysma)	velmi vysoké

transferinu v séru a zpomalená reakce na vyrovnání kožní řasy) propočítat podle Mullenova prognostický nutriční index (PNI), jehož hodnota odpovídá riziku komplikací u nemocného. Perioperační komplikace a úmrtnost korelují s tíží podvýživy a podvýživě nemocní s nádory by měli být před výkonem krátkodobě, tj. 3 až 7 dní, živeni pokud možno enterálně a není-li to možné, parenterálně. Ke zhodnocení celkového fyzického stavu (PS – performans status) se nejčastěji užívá tzv. Karnofskyho index, který posuzuje celkovou tělesnou aktivitu. Z tohoto hodnocení vychází i mezinárodní prognostický index (IPP – International Prognostic Index) navržený Shippovou. Bere v úvahu základní klinické údaje, které se jeví při multivariačním hodnocení jako nezávislé faktory (PS, věk nad 60 roků, klinické stadium III a IV, postižení více než jedné extranodální lokalizace, z laboratorních vyšetření se hodnotí pouze zvýšení LDH) z nichž každý je hodnocen jedním bodem a podle jejich součtu zařazuje nemocné do čtyř rizikových skupin (tab. 2). Současná komorbidita a z ní vyplývající rizika pro anestezii a operaci se obvykle hodnotí podle anesteziology užívané klasifikace ASA (tab. 3). Únosnost výkonu pro nemocného musí brát v úvahu i funkční následky operace, dopad na kvalitu života a u starších nemocných je třeba hodnotit i předpokládanou délku zbývajících života.

Po radikálním odstranění nádoru spolu s částí či celým postiženým orgánem má rekonstrukční fáze operace za cíl obnovit funkci. Na vhodné volbě této rekonstrukce a způsobu náhrady příslušného orgánu záleží, do jaké míry bude zachována kvalita života. To má význam zejména u pacientů s dlouhodobou příznivou prognózou. Velký význam má rekonstrukce defektů měkkých tkání na končetinách či rekonstrukce prsu po jeho nutném snesení. Ve viscerální chirurgii se jeví jako funkčně výhodné vytváření rezervoárů po odstranění žaludku či tlustého střeva nebo zakládání nízkých kolorektálních či koloanálních anastomóz k zachování kontinence nemocného.

Pokroky v genetice a molekulární diagnostice vedou k možnosti vytipování rizikových jedinců pro vznik maligních nádorů. To vede v chirurgii k novým možnostem preventivních operací zabraňujících pozdějšímu vzniku zhoubného nádoru. Tak např. u familiární adenomatózní polypózy je možná preventivní proktokolektomie k zábraně vzniku kolorektálního karcinomu. Stejně tak u syndromu MEN II provedení thyreoidektomie vylučuje možnost vzniku medulárního karcinomu štítné žlázy.

Chirurgická léčba metastáz

Výskyt vzdálených metastáz, a to jak synchronních, které zjistíme již v době operace primárního nádoru, tak metachronních, které se objeví v různém odstupu od primární resekce nádoru, nevylučují možnost radikální kurativní operace (R0). Podmínky pro kurativní odstranění metastáz jsou tyto: je možno odstranit primární či recidivující nádor, nejsou přítomny další neodstranitelné metastázy, odstranění metastázy je technicky proveditelné s únosným rizikem pro nemocného. Ideální indikací k operaci představuje solitární metastáza, vícečetné metastázy mohou být limitujícím faktorem operace. Nejčastěji prováděnými resekcemi jsou metastázy kolorektálního karcinomu do jater a plic. Při splnění daných podmínek však má operace smysl i u jiných primárních nádorů a metastáz do jiných orgánů. Zkušenosti ukazují, že srovnatelných výsledků se dosahuje jak u anatomických resekcí, tak u pouhých excizií metastáz při dodržení minimálně jednocentimetrového bezpečnostního lemu do zdravé tkáně. Je možné i opakované odstranění metastáz zejména v játrech. Pětileté přežití se pohybuje mezi 20–30 % a lepší prognózu mají solitární metastázy. Alternativou chirurgického odstranění metastáz mohou být lokálně destruuující metody jako laserová ablace, kryodestrukce a v dnešní době zejména radiofrekvenční ablace, využívající k destrukci nádorové masy teplo. U neresekovatelných vícečetných metastáz v játrech lze užít lokoregionální chemoterapie přes intraarteriálně zavedený port. Zvláště u vícečetných metastáz v játrech lze všechny uvedené metody i kombinovat.

Naléhavé stavy v onkologii

Nemocní s nádorovými onemocněními mohou být postiženi různými akutními stavy, z nichž některé vyžadují výhradně či většinou chirurgické řešení, jindy působí chirurg jako konziliář při zvažování zařazení některých chirurgických metod do léčebného konceptu.

Mezi nejčastější příčiny urgentních operací u pacientů s nádory patří střevní obstrukce. Příčinou ileózního stavu je nejčastěji kolorektální karcinom, karcinom ovaria nebo žaludku. U ostatních intraabdominálních a extraabdominálních nádorů, např. karcinomu prsu, plic či melanomu, vzniká střevní neprůchodnost méně často. Příčinou střevní obstrukce může být primární nebo metastatický nádor ve stěně střeva, nebo metastatické postižení mezenteria, omenta a peritonea, které způsobí uzávěr střeva.

Porucha průchodnosti střeva může být způsobena i postiradiační strikturou nebo poruchou motility, kterou vyvolá nádorová infiltrace retroperitonea, či některé podávané léky, např. opiáty, antidepresiva apod. Klinické příznaky se většinou vyvíjejí pomalu a mají intermitentní charakter. Nevolnost, zvracení a kolikovitě bolesti jsou intenzivnější a vyvíjejí se rychleji u výše uložené překážky na tenkém střevě, nežli u obstrukce na tlustém střevě, pro kterou je charakteristický špatný odchod stolice a větrů. Břicho je vzednuté s bubínkovým poklepem, zpočátku je slyšitelná zvýšená „překážková“ peristaltika, která po dilataci a únavě střevní stěny vymizí. Na přehledném rentgenovém snímku vestoje jsou patrné pro ileózní stav charakteristické „hladinky“. Při podezření na obstrukci na tlustém střevě je možno vyšetření doplnit irigografií, při neúplné překážce na horní části zažívacího traktu přichází v úvahu vyšetření střevní pasáže. Jen zřídka je ke stanovení diagnózy střevní neprůchodnosti třeba dalších vyšetření, např. výpočetní tomografie.

Střevní obstrukce je často známkou pokročilého onemocnění, o jehož rozsahu jsme většinou informováni z předchozích vyšetření či operace. Proto je nutno pečlivě zvážit nutnost chirurgického výkonu. Zpravidla se nejdříve snažíme zlepšit stav konzervativní léčbou: zavedení nazogastrické sondy, parenterální výživa a úprava vnitřního prostředí. Při této léčbě je možno setrvat i několik dní, není-li známek strangulace, perforace či peritonitidy. Jsme-li nuceni při trvajícím ileózním stavu operovat, lze očekávat možnost chirurgicky stav úspěšně vyřešit pouze tehdy, není-li nádorová generalizace v břiše příliš rozsáhlá. Podle nálezu volíme uvolnění srůstů, založení anastomózy, resekci kličky a někdy je jedinou možností založení dekompresní stomie na tenkém či tlustém střevě. Při pokročilém nálezu je velké nebezpečí vzniku komplikací: enterokutánních píštělí, povolení stehů, hnisání apod. a je i riziko opakování neprůchodnosti. Doba přežívání se u těchto stavů počítá na týdny až měsíce. Alternativními postupy může být laparoskopický přístup či endoskopická aplikace stentu, především do tlustého střeva. Podle moderních trendů, není-li obstrukce odstranitelná chirurgicky či stentem, je třeba se zaměřit jen na léčbu podpůrnou a symptomatickou bez žaludeční sondy a parenterální výživy.

Perforace dutého orgánu postiženého nádorem je urgentní náhlou příhodou břišní s klinickým obrazem odpovídajícím difúznímu zánětu pobřišnice. K proděravění dochází buď v místě nádoru, nebo více než v polovině případů v jiné lokalizaci, např. v dilatované části tračníku nad nádorem. Proděravění nitrobřišních nádorů se vyskytuje poměrně vzácně a častější je pouze u gastrointestinálních lymfomů až ve 20 %. Typická prudká bolest břicha může u zesláblých pacientů léčených cytostatiky chybět. Klasickým příznakem je přítomnost pneumoperitonea na nativním snímku břicha vestoje. Jde o život ohrožující stav, který vyžaduje okamžitou operaci. Pokud to dovoluje stupeň zánětu v místě perforace a stav nemocného, je třeba usilovat o léčbu základního onemocnění podle onkochirurgických zásad. Není-li náročnější výkon možný, pak na žaludku provádíme sešití perforace a překrytí sutury omentem. Na střevě je zpravidla

nutné nádor resekovat a konce střev vyvést jako stomii, nebo anteponovat nádor s místem perforace před stěnu břišní.

Akutní krvácení z nádorů v horní části zažívacího traktu se projeví hematemézou či melénou a z dolní části traktu enteragii. Primárně se postupuje konzervativně, pacient se stabilizuje po stránce hemodynamické, standardně prováděná endoskopie má význam nejen diagnostický, ale skýtá i možnost endoskopického stavění krvácení (elektrokoagulace, laser, klipy, sklerotizace apod.). Operace přichází v úvahu jen při selhání neoperativní léčby nebo tam, kde předpokládáme možnost a únosnost resekce nádoru.

Častým projevem nádorového onemocnění je vznik ascitu, který je většinou podmíněn peritoneálním rozsevem nádoru. Vedle konzervativní léčby a opakovaných punkcí může chirurg přispět především ke zpřesnění diagnózy provedením laparoskopie a odběrem materiálu k histologickému vyšetření. U ascitu nereagujícího na konzervativní léčbu může ke zlepšení kvality života přispět operativní založení peritoneovenózního shuntu. Jde o implantaci speciálního katetru s ventilem, jenž přečerpává ascites do venózního oběhu. Délku přežití tato operace neovlivní. Podobně u předpokládaného maligního pleurálního výpotku pomůže videotorakoskopie stanovit diagnózu tam, kde se to nepodařilo jinými metodami. Torakoskopicky je možné provést i mechanickou pleurodézou, pleurektomií či aplikaci sklerotizujících látek, např. talku, bleomycinu apod. s cílem vyvolat zánětlivou reakci, která vede k fibrotizaci a slepení pleurálních listů, čímž se zabrání recidivě výpotku. U syndromu horní duté žíly, způsobené trombózou, kompresí nebo invazí tumoru v horním mediastinu, je dnes chirurgická léčba nahrazena konzervativními postupy, především radiologickými intervenčními technikami. U pacientů po chemoterapii zejména hematologických a systémových maligních onemocnění jsou časté bolesti břicha na podkladě tzv. neutropenické enterokolitidy. Jedná se o ulcerózní až nekrotizující zánět střeva s maximem změn většinou na pravé polovině kolon. Primárně je indikována konzervativní léčba spočívající v parenterální výživě a podání širokospektrých antibiotik. Operace spočívající v resekcii postižené části střeva je indikována při komplikaci, jako je krvácení či perforace. Konce střeva se obvykle vyvádějí jako stomie a rekonstrukce pasáže se provádí až s několikaměsíčním odstupem.

Neoadjuvantní a adjuvantní terapie

V souladu s komplexním přístupem k léčení nádorových onemocnění byly v uplynulých desetiletích ověřovány různé kombinace chirurgické léčby s jinými léčebnými metodami (radioterapie, chemoterapie, radiochemoterapie, imunochemoterapie apod.) u většiny solidních zhoubných nádorů.

Jako *neoadjuvantní* (iniciální) terapii označujeme aplikaci některé z uvedených metod před plánovanou operací s tímto cílem:

- zmenšit primárně neresekovatelný nádor a převést ho do resekabilního stadia tzv. „down staging“ a umožnit tak jeho radikální R0 resekci,

- zmenšit riziko pooperační lokoregionální recidivy nádoru a zvýšit např. u karcinomu rekta možnost provedení většího počtu sfinkter zachovávajících operací.

Podle některých studií byla např. u nádorů jícnu a rekta účinnost podle shora uvedených kritérií prokázána, aniž by to však ovlivnilo dlouhodobé léčebné výsledky. U resekabilních i neresekabilních nádorů slinivky břišní, žaludku aj. význam neoadjuvantní léčby dosud prokázán nebyl. Neoadjuvantní léčba je velmi slibným postupem doplňujícím operační léčbu, ale ve většině případů dosud nebyl její vliv na zlepšení prognózy jednoznačně ověřen.

Na radikální odstranění nádoru můžeme navázat *adjuvantní léčbou*. I zde je možné využít nejruznějších kombinací neoperativních léčebných metod. Jejich cílem je zlikvidovat mikroskopické nádorové metastázy či volně kolující nádorové buňky (minimální reziduální nádorová choroba), jejichž přítomnost lze i po radikální operaci v těle někdy prokázat. Předcházíme tak vzniku recidivy nádoru či manifestaci vzdálených metastáz. I zde je však přínos adjuvantní terapie prokázán jen u některých nádorů .

Literatura

1. Becker HD, Hohenberg W, Junginger T, Sehlag PH, Editors. Chirurgická onkologie. (Překlad německé monografie: Chirurgische onkologie, Georg Thieme Verlag 2002), Praha: Grada Publishing; 2005.
2. Duda M, Vysloužil K, Skalický P, Klementa I, Starý L, Hajduch M, et al. Minimální reziduální nádorová choroba u kolorektálního karcinomu – nový prognostický marker v onkochirurgii. Slovenská chirurgie. 2006;3(5):16–22.
3. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. Surgical Onkology. In Dusek L, et al. Czech cancer care in number 2008–2009. Praha: Grada Publishing; 2009, 283–291.
4. Duda M, Czudek S. Principy chirurgické léčby nádorových onemocnění. In: Jurga LM, ed. Klinická a radiační onkologie. Martin: Osveta; 2010. p.306–316.
5. Duda M, Vysloužil K. Metastázy do jater – chirurgická léčba. V: Jurga LM, ed. Klinická a radiační onkologie. Martin: Osveta; 2010. p. 1328–1334.
6. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. Chirurgická léčba solidních nádorů v České republice. Rozhl Chir. 2010;89(10):588–593.
7. Duda M, Ryska M, Žaloudík J. Specializace v chirurgické onkologii v České republice. Rozhl Chir. 2010;89(10):619–624.
8. Fialová J, Kalinová L, Duda M, Bachleda P. Význam zavádění portu u onkologických nemocných. Rozhl Chir. 2012;91(3):181–184.
9. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, Editor. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press;1948, p. 191–205.

10. Klener P, Editor. Klinická onkologie. Praha: Galén, Karolinum; 2002.
11. Sabel MS, Diehl KM, Chang AE. Principles of Surgical Therapy in Oncology. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella T, Pass HI, Schiller JH, Stone RM, Strecher V, eds. Oncology An evidence – Based Approach. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2006. P. 2022 p. 58–72.

4.2 Radioterapie nádorů (J. Žaloudík)

V radioterapii nádorů se používá elektromagnetického nebo korpuskulárního záření.

Zdroje záření lze používat distančně z ozařovacích přístrojů jako **teleterapii** nebo kontaktně zavedením radioaktivních izotopů přímo do cílových tkání a orgánů jako **brachyterapii**.

Podstatou léčebného účinku radioterapie je cílené dodání vysokého množství energie do cílové nádorové tkáně, která řadou radiobiologických efektů dosáhne narušením struktur a funkcí buněk letálního účinku. Hlavními fyzikálními změnami, které záření navodí, jsou ionizace, excitace a jaderná absorbce. Biofyzikálním důsledkem je vznik volných radikálů a reaktivních oxidačních činidel, které poškozují buněčné struktury, zejména však molekulu DNA. Kritickými lézemi jsou pak zejména zlomy dvojitě navinuté DNA. Změny navozené zářením jsou do 4–6 hodin po expozici záření opravovány reparačními enzymy, jejichž aktivita se tkáňově i individuálně liší.

Koncentrace kyslíku v tkáni a buněčná proliferace významně ovlivňují radiosenzitivitu, dobře oxidované tkáně jsou citlivější k záření, hypoxické a málo proliferující nádorové buňky jsou naopak k záření dosti rezistentní. K velmi **radiosenzitivním** nádorům patří leukémie, lymfomy, seminomy, dysgerminomy, Wilmsův nádor ledviny, neuroblastom, retinoblastom, Ewingův sarkom, tedy především nádory dětského věku. Na druhém konci spektra radiosenzitivity stojí naopak velmi **radiorezistentní** nádory s významným podílem diferencovaných buněk jako sarkomy, oligodendrogliom či maligní melanom. Ostatní velmi časté nádory, tedy především karcinomy všech typů se nacházejí ve škále relativní radiosenzitivity mezi těmito krajními skupinami malignit.

Elektromagnetické záření je vlnově se šířícím kvantem energie, v radioterapii je využíváno záření gama nebo záření X. Záření gama je produktem rozpadu radioaktivních látek, záření X vzniká v urychlovačích nebo v rentgenové lampě při zabrzdění elektronů na wolframovém terči anody.

V radioterapii dříve dominovaly **gama zářiče** se zdrojem **radioaktivního kobaltu Co60**, poločasem rozpadu 5,26 roku a dvěma blízkými vrcholy energií 1,17 a 1,33 MeV, nicméně pro praxi lze gama záření pokládat za homogenní s průměrnou energií 1,25 MeV. Další speciální metody pak využívají izotopové zdroje záření gama **cesium (Cs137)**, **radiojód (I131)**, **iridium (Ir192)** a další.

Vysokoenergetické paprsky X o podstatně vyšších energiích 4–25 MeV však mají výhodu v maximu absorbované dávky ve větších hloubkách od povrchu a tím i v ochra-

ně kožního povrchu v ozařovaném poli, a jsou proto v současnosti hlavní metodou radioterapie, která v ČR stojí většinou na zcela dominujících technologiích lineárních urychlovačů.

Korpuskulární záření znamená přenos energie pomocí hmotných částic, které jsou charakterizovány určitou hmotností, rychlostí a elektrickým nábojem. V radioterapii se uplatnily **proudy elektronů čili záření beta** s absorpcí v tkáních blízko povrchu a prudkým poklesem dávky do hloubky, tedy s šetřením zdravých tkání za nádorem.

V současnosti je věnována pozornost také **protonovému záření** o energiích 60–300 MeV. Předností protonů může být výhodnější rozložení dávky i lepší ochrana okolních struktur s ohledem na tzv. Braggův efekt maxima absorbované dávky v ozařovaném ložisku s jejím prudkým poklesem za ložiskem. Centrum protonové terapie je nově vybudováno u nás v Praze.

V brachyradioterapii bylo používáno také **californium (Cf252)** jako zářič neutronový, a to pro nádory hrdla děložního i konečníku. Pro obtížnou dozimetrii i manipulaci a nutnost specifické ochrany v prostředí krytém vodními nádržemi však od něj bylo upuštěno, ačkoli řadu výsledků s tímto typem korpuskulární radioterapie u nás publikoval v 80.–90. letech brněnský MOÚ.

Nyní se v brachyradioterapii, která je zaváděna metodou afterloading také endoskopicky k oblastem nádorových stenóz, přímo do tkání, například u karcinomu prostaty, či jako intersticiální ozařování do lůžka nádoru, třeba po resekcích sarkomů operačně zavedenými katetry, nejvíce uplatňuje **radioaktivní iridium (Ir192)**, což je ovšem gama zářič.

Jednotkou absorbované dávky záření v systému SI je jeden **Gray (Gy)**, který znamená absorpci jednoho joulu (J) energie v jednom kilogramu tkáně. Biologický efekt ionizujícího záření je pak úměrný dávce a závisí také na druhu použitého záření, nepřímo úměrný je časovému faktoru.

Radioterapie je zpravidla aplikována ve více frakcích. Také z praktických důvodů je nejpoužívanější frakcionace v jednodenních intervalech a pět dní v týdnu s jednotlivou frakcí v dávce 1,8–2,0 Gy. **Konvenční frakcionace** s totální letální dávkou (TLD) 55–75 Gy počítá tedy s 25–40 frakcemi podanými po dobu 5–8 týdnů. **Hypofrakcionace** znamená při jednotlivé dávce nad 3 Gy 1–4 podané frakce v týdnu a podobně v 5–8 týdnech ozařování celkově nižší TLD. **Hyperfrakcionační režim** pracuje s jednotlivou dávkou 0,7–1,3 Gy v intervalech jen 4–10 hodin mezi frakcemi a při jejich celkové počtu 10–25 podaných během týdne. **Akcelerovaná frakcionace** znamená při jednotlivé dávce 1,5–2,5 Gy při intervalech 4–10 hodin asi 10–15 frakcí podaných za týden. Třeba v předoperačním ozáření se používá také **rychlá frakcionace** s více než 2,5 Gy v jednotlivé dávce v jednodenních intervalech jen po dobu 5 dnů a poté již vzápětí následuje operace. U ostatních kompletních ozařovacích režimů, následuje-li

ještě chirurgická léčba, je operace posouvána až 6–8 týdnů po skončení ozařování po odeznění akutních radiačních účinků zejména v okolních tkáních. U pacientů ve velmi špatném stavu se volí paliativní hypofrakcionované režimy od jednorázového ozařování dávkou 8–10 Gy až po pětidenní režimy s jednotlivou dávkou kolem 5 Gy.

Z hlediska indikace a záměru se radioterapie dělí na kurativní nebo paliativní. Při **kurativní radioterapii** se aplikuje totální letální dávka (TLD) do ložiska s cíle dosáhnout vyléčení nádorového procesu. Pro tento záměr musí být nádor aspoň relativně radiosenzitivní, přiměřeného rozsahu a bez vzdálených metastáz. Aplikovaná dávka pak činí 60–75 Gy. V opačném případě jde pouze o **paliativní radioterapii**, která má pouze ulevit obtížím, jež nádor působí, ať již útlakem, rychlou lokální progresí, ulcerací nebo krvácením.

Z hlediska časového umístění ve vztahu k operační léčbě lze radioterapii dělit na *předoperační, pooperační a peroperační či perioperační*.

Předoperační radioterapie má redukovat zejména aktuálně proliferující buňky v nádoru a snížit riziko jejich diseminace či implantace při operaci, má tedy zejména snížit výskyt lokálních recidiv. Celková dávka se při ní pohybuje mezi 20–40 Gy a je aplikována během 2–4 týdnů s doporučeným operačním odstupem 2–3 týdnů.

Pooperační radioterapie se aplikuje s cílem likvidovat ponechaná rezidua nádoru či mikrometastázy, zejména pak po inkompletních resekcích typu R1 a R2, případně při vyšší rizikovosti prognostických faktorů nebo operované lokality. Zpravidla jde o dávky záření kolem 50 Gy aplikované během 5 týdnů. Typicky jsou pooperačně ozařovány rizikové oblasti po operacích karcinomů prsu, konečníku, jícnu a gynekologických lokalit.

Peroperační radioterapie formou teleradioterapie má indikace hlavně u lokálně inoperabilních nádorů, zpravidla u karcinomu pankreatu nebo pokročilých malignit páneve. Tubus ozařovacího přístroje je zaveden přímo do operační rány a dávka záření tak může být poměrně vysoká, byť je jen jednorázová. Je poměrně málo využívána pro technické a organizační problémy, neboť znamená buď dovoz právě operovaného nemocného v narkóze a se specificky krytou ránou na ozařovnu, kde významně blokuje její rutinní provoz, nebo vybavení pracoviště zvláštním ozařovacím operačním sálem, případně mobilním ozařovacím přístrojem, což bývá nákladově neefektivní, neboť indikovaných případů není mnoho a je organizačně obtížné se dohodnout ve větším regionu na jejich soustředování.

Peroperační radioterapie formou brachyradioterapie znamená v praxi časnou pooperační **intersticiální radioterapii** do lůžka nádoru zaváděním iridiových zrn metodou afterloading do katetrů, které byly instalovány s pravidelnou geometrií do operační rány ihned po resekcí části výkonu. Nejčastější indikací jsou větší resekce málo ohraničených sarkomů měkkých tkání, poněkud méně končetin, a provedení této metody je dostupné na všech pracovištích, která mají k dispozici chirurgii a radioterapii vybavenou také metodami brachyradioterapie. Tato metoda je dosud i na dostatečně

technicky vybavených pracovištích užívána stále málo a důvod je zřejmě pouze v deficitu edukace a přijetí metody, která významně snižuje výskyt recidiv.

Brachyradioterapeutické systémy s automatickým zaváděním (afterloadingem) se podle dávkového příkonu dělí na zařízení s nízkou dávkovou rychlostí (LDR, 0,4–2,0 Gy/hod), střední rychlostí (MDR, 2–12 Gy/hod) a vysokým dávkovým příkonem (HDR, nad 12 Gy/hod). Moderní zařízení HDR využívají jako zdroj iridium ($Ir192$), které má energii 296–613 keV a používá se ve formě malého válečku 1,1 mm upevněného na konci lanka a možnosti připojení k více aplikátorům v počtu až 18. Pro krátký poločas rozpadu $Ir192$ 74,5 dne je třeba tyto zdroje už po 3 měsících měnit za nové. LDR ozáření trvá zpravidla několik hodin a je jednorázové, aplikace HDR trvá naopak jen několik minut. Musí se však použít více frakcí. Běžně se však používají pro dosažení maxima účinnosti také kombinace zevní radioterapie a brychy-radioterapie.

Intrakavitární brachyradioterapie je samostatnou metodou uplatňovanou v preformované dutině buď u karcinomu hrdla děložního, nebo formou radiotamponády těla dělohy při inoperabilním endometriálním karcinomu.

Intraluminální brachyradioterapie se provádí ve spolupráci s endoskopisty a je používána zejména u stenózujících bronchogenních karcinomů, u nádorů jícnu či zevních žlučových cest. Obě uvedené metody nejsou již samozřejmě vázány na chirurgickou operaci, ale představují samostatný endoradiační výkon. Mohou však mít značný paliativní význam v situacích, kdy chirurgické řešení není možné či vhodné. O aplikacích rozhoduje více zkušenost pracoviště.

Stereotaktická radiochirurgie je specifickým postupem s jednorázovým ozářením dávkou 12–20 Gy úzkým speciálně kolimovaným svazkem zaměřeným do nevelkého ložiska, zpravidla v mozku, a se snahou o maximální ochranu okolních tkání. Lars Leksell použil v padesátých letech stereotaktickou radiochirurgii při ozařování mozku. Tehdy ve stereotaktickém přístroji upevněném na hlavě rotovala RTG lampa. Po roce 1967 byl již používán jako zdroj záření $Co60$ jako dodnes užívaný gama nůž s 201 kobaltovými zdroji izocentricky uloženými na duté výseči polokoule nad hlavou ozařovaného nemocného. Od roku 1982 se však používá také stereotaktická fotonová radioterapie ve spojení s lineárním urychlovačem. Hlavními indikacemi jsou ze zhoubných nádorů menší a solitární mozkové metastázy, maligní melanom oka, maligní gliomy, případně karcinomy maxilofaciální oblasti, z nezhoubných pak neurinomy, meningeomy, adenomy hypofýzy a z neoncologických onemocnění také arteriovenózní malformace. Při použití stereotaktického fixačního kruhu a lineárního urychlovače lze použít stereotaktické cílené ozařování také kdekoli jinde na těle, tedy při nádorech míchy, ale i plic, jater a dalších orgánů a hovoříme pak o celotělové stereotaktické radioterapii, která využívá *multileaf* kolimátoru, případně *micromultileaf* kolimátorů k cílení svazku.

Konformační radioterapie je metoda, která využívá tvarování ozařovacího svazku pro optimalizaci rozložení dávky v léčeném objemu tkáně. V jednodušším provedení jde o použití různých bloků a klínových filtrů, kompenzátorů a dynamických filtrů, sofistikovanější je pak použití IMRT s počítačem ovládaným systémem lamel, které modulují svazek do potřebného tvaru a podle nastavených parametrů.

Důležitou součástí ozařovacího algoritmu je **plánování radioterapie**, které je již zcela vázáno na výpočetní software, zobrazovací diagnostickou techniku a spolupráci radičních fyziků. Ozařovací plán je vždy individuální, rozsah ozařování se může měnit i v průběhu ozařování a tvar ozařovacího pole je plně přizpůsoben anatomii oblasti a umístění nádoru. Moderní plánovací systémy umožňují výpočet dávkového rozložení s přesností na 1 mm, což má značný význam pro ochranu okolních tkání a zejména citlivých struktur. S plánováním radioterapie souvisí exaktní **dozimetrie**, pro kterou je už k dispozici celá řada přístrojových řešení až po mnohokanálové dozimetrie s 20–50 detektory a současným snímáním signálů na více místech. K zařízením pro plánování a přípravu radioterapie patří také **verifikační systémy**, které kontrolují provoz ozařovacích a plánovacích zařízení a zejména reprodukovatelnost ozáření v rámci léčebného plánu. Patří sem také simulace správného nastavení polohy pacienta, ozařovacího pole a krytí rizikových struktur. Simulační programy jsou v současnosti již vestavěné do ozařovacích přístrojů.

Radioterapie má nutně také řadu **nežádoucích účinků**. Do **akutní postradiační reakce** patří projevy iritace, aseptického zánětu, zarudnutí, pálení, mukositivity s průvodními projevy podle lokalizace záření a poškozené sliznice, tedy lokální dráždivou bolestí, chrapotem, průjmami, tenesmy či dysurií. Kůže reaguje erytémem, při vyšší radiační zátěži pak i exsudativní dermatitidou a puchýřováním. K **chronické postradiační reakci** pak patří fibrotizace, jizvení, degenerativní změny, ovšem také sekundární křehkost sliznic, která může vést i k těžším hemoragickým projevům, hlavně na sliznici močového měchýře, ovšem i rekta či vaginy. Fibrotizace, atrofie a dystrofie je patrná i po letech a chirurg se s ní setká jako s obtížně řešitelným operačním terénem zpravidla při reoperacích pro recidivy nebo i při řešení sekundárních nemaligních stenoz na střevech, močovodech nebo žlučových cestách. Postradiační meziorgánové píštěle nebo zevní **postradiační defekty** jsou naštěstí nyní při již zlepšené ozařovací a plánovací technice vzácnější.

Chirurgické řešení těchto defektů však patřilo k velmi obtížným úkolům. Bylo vždy třeba počítat jak s velmi širokou excízi radiací postižené tkáně až do prokazatelně zdravých hranic, tak ovšem poté i s většími rekonstrukčními výkony. Nádory indukované radioterapií jsou poměrně vzácné, v riziku hematologických malignit jsou zejména jedinci ozařování pro nádory v dětství či mládí. Lokálně pak v ozařovacím poli mohou vzniknout spíše mezechymální maligní proliferace, zaznamenány byly hlavně heman-giosarkomy.

4.3 Medikamentózní protinádorová léčba (J. Žaloudík)

Medikamentózní protinádorovou léčbu lze rozdělit na konvenční chemoterapii, hormonoterapii, imunoterapii, cílenou a biologickou léčbu a experimentální genovou terapii. Těžiště medikamentózní léčby nádorů je dosud stále v konvenční chemoterapii, byť obohacované řadou novinek, u některých hormonálně dependentních nádorů se významně uplatňuje také hormonální či lépe řečeno antihormonální terapie a znamenáváme prudký nástup molekul s cíleným účinkem na různých receptorových strukturách biologické i syntetické provenience, pro kterou převládá označení biologická léčba.

Pozn.: V přehledech preparátů dále uvádíme pouze generická označení bez firemních názvů a nejužívanější léky jsou v textu zvýrazněny.

4.3.1 Konvenční protinádorová chemoterapie

Konvenční protinádorová chemoterapie je ze všech metod medikamentózní léčby nádorů nejstarší, dosud nejpoužívanější a zatím nejlépe poznanou a klinicky zavedenou s řadou standardních léčebných kombinací, již přesně určenými dávkami a osvědčenými indikacemi. Její kořeny sahají do čtyřicátých let minulého století, kdy po havárii skladů s bojovou chemickou látkou nitrogen mustard v Bari v roce 1946 byl u přeživších osob pozorován významný pokles lymfocytů, což vedlo k bádání nad cytostatickými účinky nitrogen mustardu a syntéze jeho derivátu cyklofosfamidu, který je dodnes používán jako významná součást kombinovaných režimů protinádorových cytostatik.

Konvenční cytostatika interferují různými mechanismy s buněčným dělením. Jde o léčbu nespecifickou, méně selektivní a cytotoxickou pro proliferující buňky, kterých je zpravidla v nádorech menšina. Jejich různá účinnost u různých typů nádorů i odlišné nežádoucí účinky jsou dány multifaktoriálními odlišnostmi v metabolismu buněk různé histogeneze a vychází mnohem více z experimentálního testování a empirie klinických hodnocení než z teoretické prediktivní konstrukce efektivity. Totéž platí o kombinacích, které by měly postihovat různé mechanismy účinku či různé struktury a různé úrovně buněčných funkcí.

Chemoterapie vždy do značné míry postihuje také buňky normální a je tedy spojena s řadou nežádoucích účinků. Vývoj nových cytostatik směřuje tedy nejen ke zvýšení protinádorové účinnosti, ale také ke snižování nežádoucích účinků léčby.

Chemoterapeutika jsou užívána v monoterapii, častěji však v kombinacích. Tato polychemoterapie má lépe postihnout nádorové buňky na více úrovních, bývá účinnější, ale mívá také více nežádoucích účinků. Dalšího rozšíření spektra protinádorových účinků bývá dosaženo v kombinaci s hormonální nebo s cílenou biologickou léčbou

Podle mechanismu účinku lze rozdělit konvenční protinádorová chemoterapeutika do deseti skupin:

1. Antimetabolity – inhibitory enzymů metabolismu

a) pyrimidinová a purinová analoga

Pyrimidinová analoga využívají pro protinádorový účinek skutečnosti, že rychle proliferující tkáňe a především nádory využívají při syntéze nukleových kyselin zvýšeně uracil, zatímco v normálních tkáních je hlavním prekursorem kyselina orotová, a tento rozdíl vedl v vývoji léčebných derivátů uracilu. Do této skupiny patří především **5-fluorouracil**, **kapecitabin**, tegafur a UFT, které jsou účinné hlavně u nádorů trávicího traktu. Mechanismem účinku purinových analogů **fludarabinu**, 5-azacytidinu či decitabinu je inhibice DNA polymerázy, ale také inkorporace do RNA a blokáda translace.

b) analoga adeninu a cytosinu

Adeninový analog inhibuje klíčové enzymy metabolismu purinů, cytosinové deriváty účinkují inhibicí DNA polymerázy a zastavují v rychle se dělících buňkách buněčný cyklus na rozhraní G1 a S fázi buněčného cyklu G1/S. Patří sem 2-deoxykoformycin, kladribin a **cytosin arabinosid**, užívané především v hematologii. Z novějších preparátů pak také **gemcitabin**, který se uplatňuje rovněž v léčbě karcinomu pankreatu. K nejnovějším testovaným lékům z této skupiny se řadí ještě troxacitabin, nelarabin, klofarabin a elacytarabin.

c) antifolika

Deriváty kyseliny listové čili antifolika blokují syntézu DNA na různých úrovních. Dlouhá léta je již používán v celé řadě onkologických indikací **metotrexat**. K novějším lékům této skupiny patří edatrexat, pralatrexat, raltitrexat a pemetrexed.

2. Genotoxika – inhibitory replikace a transkripce DNA

a) alkylátory

Jde o velmi významnou skupinu cytostatik s velmi širokým použitím napříč celou onkologií. Alkylační látky působí vznik pevné kovalentní vazby mezi alkylační látkou guaninem, cytosinem a adeninem, což brání separaci řetězců DNA. K alkylačním cytostatikům patří látky chemicky různorodé:

- deriváty dusíkatého yperitu **cyklofosfamid**, **ifosfamid**, busulfan, melphalan,
- deriváty nitrosourey **karmustin**, **lomustin**, bendamustin,
- **mitomycin C** jako zvláštní samostatná podskupina,
- triazenové sloučeniny **dacarbazin** a temozolomid,
- platinové deriváty **cisplatina**, **karboxyplatina**, **oxaliplatina**, pikoplatina a satriplatina.

b) interkalátory

Při tomto mechanismu antiproliferačního účinku se molekula interkalačního cytostatika zasune mezi dvojspirálu DNA, kde se nekovalentně váže vodíkovými můstky a působí inhibicí replikace i transkripce. Patří sem deriváty akridinu mitoxantron a aktinomycin D a především hojně používaná antracyklinová antibiotika **doxorubi-**

cin, daunorubicin, idarubicin, a epirubicin, z novějších pak pirarubicin, aklarubicin a amrubicin.

3. Látky štěpící či poškozující DNA

Tato chemoterapeutika působí v DNA zlomy a pro podobnost s účinky ionizujícího záření se jim říká také radiomimetika a jejich klasickým zástupcem je **bleomycin**. Nově se sem řadí také trabectedin, který má zvláštní mechanismus účinku. Váže se na zářez molekuly DNA, působí její ohyb a následně pak blokádu transkripce. Je zkoušen především u sarkomů měkkých tkání.

4. Inhibitory topoizomerázy

Topoizomerázy jsou jaderné enzymy, které zajišťují hladký průběh replikace a správné napojení částí molekuly DNA. Topoizomeráza I na jednom řetězci dvošroubovice, topoizomeráza II na obou řetězcích umožňuje separaci chromozomů v mitóze. Inhibitory brání opětovnému spojení řetězců a zlomy v DNA mají pro buňky letální účinek. Účinek inhibitorů topoizomerázy I mají **topotecan**, **irinotecan**, rubitecan a gimatekan. **Etoposid**, tenipozid, etopozid fosfát, z novějších pak amonafid L-malát a voreloxin jsou inhibitory topoizomerázy II.

5. Antimitotika – inhibitory průchodu buněčným cyklem

a) antimitotika poškozující cytoskelet

Klíčovou roli pro správnou migraci chromozomů při dělení hrají cytoskeletální mikrotubuly. Podílejí se také na udržení tvaru buňky, buněčné motilitě a signalizaci mezi povrchem buňky a jádrem. Inhibice mikrotubulů je jednou z možností, jak blokovat buněčné dělení blokádou v G2/M fázi cyklu. Inhibice lze dosáhnout blokádou polymerizace či vytváření mikrotubulů nebo zástavou jejich depolymerizace a jejich stabilizací, čímž se buněčný cyklus rovněž zastaví.

Vinkristin, **vinblastin**, vinorelbin, vindezin a vinflunin jsou vinka alkaloidy inhibující polymerizaci mikrotubulů. **Paklitaxel**, **docetaxel** a z novějších preparátů tetaxel, larotaxel, ortataxel, ixabepilon označujeme souhrnně jako taxany a tyto inhibují naopak mikrotubulární depolymerizaci.

b) inhibitory aurora kináz

Aurora kinázy hrají důležitou roli při separaci chromozomů v mitóze a při formování mitotického vřeténka. Jejich inhibice blokuje dělení buněk. VC-680, AZD1152, PHA-739358 jsou zatím kódová označení nových cytotatik s tímto novým mechanismem účinku.

c) inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK_i)

Tyto látky blokují průchod buněčným cyklem, jehož plynulost zajišťují pozitivní regulátory cyklin-dependentní kinázy. Maligní buňky mají tyto regulátory různě narušeny.

Jde o relativně novou skupinu cytostatik s velmi specifickým účinkem, která lze už řadit do kategorie cílené terapie. Řadí se sem purinové selektivní inhibitory CDK1 a CDK2 bohemín, olomoucín a R-roscovitín a flavonová sloučenina flavopiridol, která inhibuje všechny typy CDK.

6. Inhibitory proteosyntézy

Tato méně užívaná cytostatika působí na úrovni syntézy bílkovin. Cílenou deplecí nezbytné aminokyseliny a nutriční deficit buněk působí L-asparagináza. Homoharringtonin je inhibitorem proteosyntézy degradací polyribosomů, které jsou pro syntézu bílkovin nezbytné.

7. Epigenetická chemoterapeutika

Epigenetickými označujeme takové změny chromatinu, které se netýkají přímo sekvence DNA, nýbrž zahrnují metylaci DNA, modifikace histonů a remodelace chromatinu. Stavební jednotkou chromatinu je nukleosom, v jehož centru je bazický histon a kolem něhož se obtáčí dvojlákno DNA. Epigenetická chemoterapeutika jsou novou skupinou cytostatik, které nepůsobí změny v samotné DNA, nýbrž ve struktuře chromatinu.

Zvýšená metylace promotorů DNA blokuje vazbu transkripčního faktoru k promotoru. Deacetylace histonů působí prostorové uzamčení přilehlých genů. Patologicky snížená exprese regulačních genů, především genů supresorových, způsobená hypermetylací nebo deacetylací, je průvodním znakem řady nádorů. Inhibitory zvýšené metylace či acetylace mohou proto vykazovat protinádorový účinek. Nové inhibitory DNA metyl-transferáz (DNMTi) jsou 5-azacytidin a 5-aza-2-deoxycytidin. Jako inhibitory histonových deacetyláz (HDACi) fungují vorinostat, panbinostat a depsipeptid.

8. Liposomální formy cytostatik

Mají zpravidla nižší toxicitu, jsou buňkami lépe absorbovány zapojením endocytózy, jsou však výrazně nákladnější než cytostatika původní. Patří sem především liposomální doxorubicin, liposomální pegylovaný doxorubicin, liposomální daunorubicin, liposomální cytarabin, pegylovaná L-asparagináza a nověji i Nab-paklitaxel vázaný na nanopartikule.

9. Fotoaktivovaná onkoterapeutika

Fotodynamická terapie neboli fotochemoterapie dosahuje protinádorového účinku aktivací specifických látek světlem určitých vlnových délek, které se po takové aktivaci stávají lokálně cytotoxickými uvolňováním kyslíkových radikálů. Je nicméně užívána jen na některých pracovištích, a to především v endoskopických aplikacích a s využitím laserového svazku pro ozáření menších nádorových lézí po aplikaci fotosenzitivní látky,

případně i jako extrakorporální fotochemoterapie pro čištění transplantační buněčné suspenze od nádorových buněk.

Porfimer sodný, verteporfin, talaporfin a temoporfin jsou hematoporfyrinové deriváty, které patří mezi lipofilní senzibilizátory. Kyselina delta-aminolevulová konvertuje v buňkách na protoporfyrin a je další vhodnou látkou k fotodynamické terapii. Metoxsalen je užíván u kožních nádorů a mycosis fungoides spolu s povrchovou aplikací světla.

10. Další pomocné látky a principy v chemoterapii

Pro úplnost je třeba uvést, že pro podporu účinku konvenční chemoterapie jsou známy a experimentálně ověřovány s různými výsledky ještě potenciátory chemoterapie a chemosenzibilizátory. Známá a používaná je potenciace účinku 5-fluorouracilu leukovorinem. Senzibilizační a synergizující účinek má také konkomitantní chemoradioterapie, tedy chemoterapie podávána synchronně v průběhu radioterapie. Příkladem může být režim předoperační radioterapie karcinomu rekta se synchronní chemoterapií kapecitabinem.

Pro některá cytostatika jsou k dispozici antidota nebo látky s protekcí nežádoucích účinků. Příkladem je podávání mesny při léčbě ifosfamidem k ochraně sliznice močového měchýře nebo erapamil jako protektivum myokardu při léčbě karcinotoxickým doxorubicinem. Při léčbě cisplatinou je užíván obligátní projektivní hydratační režim k ochraně ledvin.

Induktory diferenciacie nádorových buněk ze skupiny retinoidů jsou užívány v hematonekologii. U solidních nádorů použití induktorů diferenciacie dosud nepřekročilo experimentální rámec. Lze však u nich někdy dosáhnout diferenciacního účinku selekcí diferencovaných subpopulací i standardizovanými režimy cytostatik, jako například je pozorováno u teratokarcinomu vyzrávání rezidua po léčbě v zralý teratom.

4.3.2 Hormonální terapie nádorů

Hormonoterapie je častěji a v praktickém použití spíše antihormonální léčbou, protože stojí na principu antihormonálního účinku léků nebo léčebných postupů, které mají eliminovat promotorový, stimulační a proliferační účinek příslušného hormonu, pro který je nádor vybaven specifickými receptory a lze ho označit za hormonálně dependentní.

Hormonální, respektive antihormonální preparáty jsou v praxi využívány pouze v několika indikacích a u několika druhů nádorů. Jde především o následující mechanismy účinku:

- a) *blokáda steroidních pohlavních hormonů* u hormonálně dependentních karcinomů prsu, prostaty, případně endometria,
- b) *užití některých peptických hormonů a jejich analogů pro potlačení hormonální aktivity gonád na centrální hypofyzární úrovni* (gonadoliberiny a jejich superaktivní analogy s účinky inhibičními),

- c) podpůrné *působení syntetických gestagenů při malnutrici* onkologicky nemocných,
- d) *pomocný cytostatický účinek glukokortikoidů* na lymfoproliferativní a krevní nádorové choroby,
- e) některé novější *aplikace hormonů v inhibici endokrinních nádorů trávicího traktu*, kde jsou využívány somatostatin a jeho analoga oktreetid, vapreotid, lanreotid a pasireotid.

Ablativní antihormonální léčba

Cílem je kastrace čili vyrazení funkce gonád, které napomáhají produkci hormonu růstu nádoru. Může jít o chirurgickou, radiační nebo farmakologickou kastraci, čili odstranění gonád, vaječníků nebo varlat.

Farmakologické kastrace lze dosáhnout pomocí superaktivních agonistů gonadoliberinů, kam patří ***goserelin, busorelin, triptorelin***, leuprolin, nafarelin či leutrelin, ovšem také antagonisty gonadoliberinů, k nimž řadíme degarelix, cetorelix, abarelin, genirelix nebo azalin B.

Kompetitivní antihormonální léčba

Jde po podávání léků s antihormonálními, v praxi především antiestrogenními či antiandrogenními účinky, které znemožňují vazbu hormonů na receptor jeho pevnějším obsazením.

Mezi antiestrogeny řadíme ***fulvestrant***, což je čistý selektivní antiestrogen, a pak selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM), kam patří ***tamoxifen***, toremifen a raloxifen.

Antiandrogenní účinky mají dvě skupiny látek – steroidní androgeny odvozené od gestagenů, jako ***cyproteron acetát***, nebo účinnější syntetické nesteroidní antiandrogeny ***flutamid, nilutamid a bicalutamid***, které jsou všechny hojně užívány v léčbě pokročilého karcinomu prostaty.

Inhibiční antihormonální léčba

Je založena na blokadě syntézy hormonů. Historicky sem patří aminoglutethimid, který byl však málo specifický a zasahoval do steroidogeneze více hormonů. Postupně byly zavedeny selektivní inhibitory aromatáz s antiestrogenním účinkem ***exemestan, formestan, anastrozol a letrozol***. Přímo inhibici syntézy androgenů působí ketokonazol a abirateron.

Aditivní hormonoterapie

Inhibiční léčba gestageny, androgeny či estrogeny jako potenciálními antagonisty účinku jiných hormonů s opačným působením byla již opuštěna. V praxi zůstává využití syntetických gestagenů v podpůrné léčbě malnutrice a nádorové anorexie ***medroxyprogesteronacetátu a megestrolacetátu***.

4.3.3 Moderní cílená a biologická léčba nádorů a jejich strategie

Populární termín biologická léčba je spíše marketingový, neboť všechny druhy onkologické léčby včetně chirurgie mají v biologickém objektu, tedy jak v nádoru, tak i v jeho hostiteli, biologické účinky a důsledky. Termín biologická léčba snad chtěl upozornit na skutečnosti, že má jít v léčbě nově o biopreparáty, tedy složité produkty organismu proteinové povahy, jako jsou třeba cytokiny nebo monoklonální protilátky jako produkty buněčných hybridomů. V současném spektru preparátů však již opět tvoří většinu látky syntetické a pak se tedy upozorňuje na jejich selektivní účinek na lépe již popsanou buněčnou funkci či signální dráhu. Pak je ovšem vhodnější označení cílená léčba, i když ani ta není principiálně nová. Selektivního účinku na receptoru dosahují již starší syntetické antihormonální preparáty nebo dokonce konvenční cytostatika, která ovlivňují pouze subpopulaci proliferujících buněk, případně selektivně působí v jednotlivých fázích buněčného cyklu, jak to známe u antimetabolitů nebo látek blokujících polymerizaci či depolymerizaci mikrotubulů děličího vřeténka. Je tedy zřejmé, že termíny biologická nebo cílená léčba označují spíše modernější protinádorové preparáty s lépe definovanými účinky na molekulární úrovni, který odpovídá stupni biologického poznání současnosti.

Selektivní účinek protinádorových léků je jistě žádoucí především pro ochranu tkání zdravých a redukci nežádoucích účinků léčby. Na druhé straně nemusí být vysoce selektivní účinek výhodou v nádorové populaci, která je co do cílových struktur a lékem zasahovaných mechanismů heterogenní, takže cílený účinek postihne vždy jen část populace. To platí především o superselektivních inhibitech. Navíc má buňka, a to i nádorová, takřka vždy připravena alternativní řešení blokad signálních drah nebo cílových struktur a přechází na alternativní mechanismus, což se projeví sekundární rezistencí k původně úspěšné inhibici či léčbě.

Částečná řešení superselektivity léků a nárůstu rezistence v heterogenních nádorových populacích lze opět hledat v kombinacích různých léků a postupů, které zasahují nádor ve více funkcích nebo na více strukturách, včetně sekundárně nastavených alternativních mechanismů. Bohužel je zdaleka všechny neznáme a neumíme ani předjímat jejich možnosti a význam v individuálních případech. Vycházíme tedy opět spíše empiricky z ověřené účinnosti kombinací konvenčních cytostatik a preparátů biologické a cílené léčby. Limitací v používání kombinovaných režimů více druhů moderních protinádorových biopreparátů je v praxi extrémní nárůst ceny léčby, který nepochybně neumožňuje rutinní aplikace.

Na biologické a cílené léčbě je zatím didakticky důležitější než výčet a memorování názvů preparátů, z nichž velká část dosud nepřekračuje experimentální rámec, pochopení principů jejich účinnosti a potenciálu, který nabízí molekulární onkologie a patofyziologie pro rozvoj účinnějších terapeutických metod a postupů. Zároveň jde o kapitolu provázející nádorovou molekulární biologii v částech, kde již byly nalezeny léčebné

aplikace nebo jsou na dohled. Podle principů a mechanismů účinku lze rozdělit a popsat tyto nové typy protinádorové cílené či biologické léčby následujícím způsobem:

1. Cílená inhibice proliferace

a) Inhibitory receptorových tyrozinkináz

Principem je blokáda receptorových tyrozinkináz, které jsou klíčovými strukturami pro extracelulární mitogenní signály typu růstových faktorů. Inhibice je možná monoklonálními protilátkami (MAB) na extracelulární části receptoru nebo nízkomolekulárními tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) na vnitřní, nitrobuněčné neboli cytoplazmatické části receptorové molekuly. Spojníci mezi oběma extracelulární a intracelulární doménou receptorových tyrozinkináz tvoří ještě transmembránová část molekuly. Inhibitory tyrozinkináz jsou buď monospecifické, nebo účinkují na nitrobuněčné domény více druhů tyrozinkináz, a pak se nazývají multikinázové inhibitory.

Nejznámější a léčebně již využívané receptorové tyrozinkinázy a ligandy:

EGFR/ERBB1/ HER1. Jde o častý receptor u karcinomu střeva, plic či aerodigestivního traktu. Blokují ho monoklonální protilátky *cetuximab* nebo *panitumumab* extracelulárně, syntetické inhibitory *gefinitinib* či *erlotinib* na intracelulárním úseku. U kolorektálního karcinomu je kritériem pro správnou indikaci léčby cetuximabem také absence mutace v genu K-ras, neboť u nádorů s mutovaným K-ras je tato nákladná cílená terapie neúčinná.

HER2/ ERBB2/ NEU. Neváže ligand, ale tvoří si heterodimery, jimiž se autoaktivuje. Je přítomen u části karcinomů prsu a ovaria a pro jeho blokádu u HER2+ karcinomů se používá monoklonální protilátka *trastuzumab*. Intracelulárním inhibitorem této overexprimované tyrozinkinázové aktivity je *lapatinib*, který je ovšem již inhibitorem multikinázovým, neboť váže kromě HER2 také EGFR.

KIT/SCFR/CD117. Jde o produkt abnormálního fuzního genu, který je přítomen u myeloidní leukémie, ale také gastrointestinální stromální tumor, který byl nepříliš dávno podle tohoto receptoru rozpoznán a vyčleněn jako samostatná entita ze skupiny leiomyosarkomu. Inhibitorem této tyrozinkinázy je *imatinib mesylát*.

VEGFR1/FLT1 a VEGFR2/KDR/FLK1 jsou tyrozinkinázové receptory pro vaskulární endotelilální růstový faktor (VEGF) v nádorových cévách, jejichž inhibice může tlumit neoangiogenezi a tím i makroskopický růst solidního nádorového ložiska.

b) Inhibitory nereceptorových tyrozinkináz

Tyrozinkinázové nereceptorové proteiny čili proteinkinázy mají schopnost fosforylovat, respektive modifikovat ve smyslu aktivace nebo inhibice další proteiny dále „po proudu“ aktivačních událostí, takzvané downstream proteiny. Integrují tak řadu signálů pocházejících z mitogenních stimulů na tyrozinkinázových receptorech, fyzikální stresové faktory, podněty z extracelulární matrix apod. Představují klíčové regulátory buněčné proliferace a motility.

SRC je nereceptorová tyrozinkáza izolovaná už v roce 1911 Francísem Rousem jako Rous sarcoma virus. Šlo o historicky první izolovaný retrovirus v-src schopný maligní transformace. Objev byl oceněn Nobelovou cenou ovšem až v roce 1966, když Bishop a Varmus popsali v lidském genomu analog tohoto onkogenu protoonkogen c-SRC. Retrovirus v-src se liší pouze mutací regulační domény, která jej udržuje ve stálé aktivitě, zatímco protoonkogen c-SRC je běžně v buňce neaktivní a ožívuje se třeba stimulací mitogenem přes tyrozinkinázové receptory. Je to zároveň obecný příklad vztahů mezi virovými onkogeny v-onc a buněčnými protoonkogeny c-ONC, které dřímají v buněčném genomu a pro svůj účinek vyžadují aktivaci.

Dysregulace SRC byla popsána u mnoha maligních nádorů, a je proto logickým a validním cílem hledání terapeuticky účinných inhibitorů. **Desatinib a bosunitib** jsou zatím dva známé duální inhibitory c-SRC a c-ABL požívané v léčbě chronické myeloidní leukémie rezistentní na imanitib mesylát.

FAK (focal adhesion kinase) hraje spolu se SRC nezastupitelnou úlohu v přenosu signálů z integrinových receptorů. Má zásadní vliv na motilitu a invazivitu nádorových buněk. Je zvýšeně exprimován u celé řady nádorů, jeho blokáda může však být kompenzována dalším nereceptorovým kinázovým proteinem PTK2B/PYK2. Zkouší se proto duální inhibitor obou proteinů FAK/PYK2 dosud pouze s kódovým označením, který by mohl být cenným terapeutikám.

ABL (Abelson tyroxin kinase) je další nereceptorová proteinkináza podobná SRC, ztráta (delece) její regulační domény je nejčastějším podkladem přeměny protoonkogeny c-ABL v onkogen (podobný delecí virovému onkogeny Abelsonovy myši leukémie).

c) **Multikinázové tyrozinkinázové inhibitory**

Jak již bylo uvedeno, některé inhibitory se váží na více typů receptorových tyrozinkináz. Jsou tedy méně specifické, ale potenciálně účinnější, protože pokrývají více stimulačních drah. Patří se **lapanitib**, který inhibuje duálně HER2 i EGFR, **sunitinib** jako inhibitor KIT i PDGFR, **sorafenib**, který blokuje VEGFR, PDGFR a KIT, ale je také inhibitorem signální dráhy RAF-MEK-ERK. Dále do této skupiny náleží **canertinib**, který inhibuje více tyrozinkináz skupiny ERBB, a **desatinib s bosutinibem** jako duální inhibitory c-SARC a c-ABL. Další širokospektré inhibitory jsou dosud ve vývoji, například duální inhibitor FAK/PYK2 s kódovým označením PF-562271.

2. Inhibitory RAS

RAS (Rous adenosarcoma) je protein s GTPázovou aktivitou, který hraje klíčovou roli v přenosu mitogenních signálů z extracelárního prostředí do nitra buňky. RAS funguje jako přepínač ve formě zapnuté s navázaným GTP a vypnuté s GDP. RAS tak dočasnou aktivací přepíná signál z receptoru aktivovaného růstovým faktorem, na efektorové proteiny signálních kaskád. Různé mutace tohoto genu mohou způsobit stálou aktivaci RAS, jejímž výsledkem je signalizace nezávislá na ligandu a stálá nekontrolovaná proli-

ferace buněk. Protože enzymy farnesyltransferáza a geranylgeranyltransferáza katalyzují posttranslační modifikaci RAS, tedy prenylaci, a tím ukotvení RAS na vnitřní stranu buněčné membrány, což je pro jeho funkci nezbytné, mohou inhibitory těchto dvou enzymů inaktivovat roli aberantního RAS.

Léčebně zde mohou působit **tipifarnib** a **lonafarnib** jako inhibitory farnesyltransferázy, respektive RAS. Klinická účinnost není ovšem velká, asi pro možnost alternativní cesty, proto se pozornost obrací k duálním inhibitorům farnesyltransferázy i geranylgeranyltransferázy. **Salirasib** neboli kyselina transfarnesylthiosalicylová brání vazbě všech izoform RAS na buněčnou membránu.

3. Inhibitory signální dráhy RAF-MEK-ERK

Signální dráha RAF-MEK-ERK je jednou z lépe prozkoumaných signálních kaskád spouštěných aktivací RAS. Aktivace RAF (RAS-associated factor) probíhá na vnitřní straně buněčné membrány aktivovaným proteinem RAS a RAF zase fosforyluje kinázy MEK a ERK. Aktivní ERK po přechodu do jádra reguluje transkripční faktory JUN, MYC a jiné. Dochází pak ke změnám proteinů, které mají vliv na zvýšení invazivity, adhezivity, motility, tedy schopnosti nádorových buněk metastazovat i novotvorbu cév v nádoru. **Sorafenib** je terapeuticky využívaný multikinázový inhibitor RAF, ovšem i receptorů růstových faktorů VEGFR a PDGFR. XL-281 a PLX-4032 jsou další monospecifické inhibitory RAF a AYD-6244 a PD0325901 monospecifické inhibitory MEK dosud ve vývoji.

4. Inhibitory kaskády JAK-STAT

Receptory spřážené s kaskádou JAK-STAT (Janus kinase – signal transducers and activators of transcription) představují velkou skupinu receptorů pro celou řadu cytokinů, tedy interleukiny, interferony a hemopoetické růstové faktory EPO, GM-CSF a TPO. Proteiny STAT mohou být ovšem aktivovány také nereceptorovými tyrozinkinázovými proteiny, SRC či ABL, což podstatně zvyšuje složitost vztahů v regulaci celé aktivační kaskády. Fosforylované STAT proteiny se přemísťují do jádra, kde nasedají na specifické promotory v DNA a tam regulují transkripci cílových genů. Mezi přirozené aktivní inhibitory signální dráhy JAK-STAT patří proteiny SOCS (supressors of cytokine signaling). Aberantní hyperaktivace dráhy JAK-STAT je popsána u mnoha druhů solidních i hematologických malignit. Ve vývoji jsou následující inhibitory JAK-STAT: **Sant7**, což je monoklonální protilátka blokuující receptor pro interleukin-6 a následně dráhu JAK-STAT, inhibitory JAK **tryphostin** a **lestaurtinib** a inhibitor STAT **cucurbitacin**.

5. Inhibitory signální dráhy P13K-AKT-mTOR

Lipidová kináza P13K (phosphatidyl-inositol-3-kinase) je apikální molekulou v systému signálních drah, které integrují rozličné mitogenní stimuly zevního prostředí

s nitrobuněčnými signály. Hraje roli v regulaci dělení buněk, jejich apoptózy, invazivity a cévní novotvorby. Je provázána se systémem drah RAS, STAT, SRC, ABL v extrémně komplexní systém. PI3K katalyzuje přeměnu signálních molekul PIP2 a PIP3, které mají i svůj negativní regulátor PTEN. Dalším stupněm dráhy jsou proteiny AKT na vnitřní straně buněčné membrány. Následuje aktivace kinázy mTOR (mammalian target of rapamycin), která je klíčovým regulátorem translace. Rapamycin byl nejprve prozkoumán jako účinné imunosupresivum, až později byl objeven jeho protinádorový účinek. Pak byla syntetizována jeho terapeutická analoga, tzv. rapaloga, temsirolimus, everolimus a zotarolimus. **Temsirolimus** je již používán k terapii pokročilého karcinomu ledviny.

6. Inhibitory proteinkinázy C

Signální systém proteinkináz C (PKC) zahrnuje celou skupinu serin/threoninových kináz, které působí jako další mediátory přenosu signálů z buněčných receptorů do nitra buňky. Ke své aktivaci vyžaduje jedna skupina těchto kináz diacylglycerol a kalciové ionty, druhá nikoli. U obou však hraje klíčovou aktivační roli fosfolipáza C lokalizovaná na vnitřní straně buněčné membrány. Zvýšená exprese PKC vede k aktivaci již zmíněných drah RAS-RAF-MEK-ERK a PI3K-AKT, což stimuluje jak proliferaci, tak i transkripci antiapoptotických molekul a dává tak nádorovým buňkám silnou proliferační výhodu. Deregulace PKC vede rovněž ke zvýšení buněčné invazivity a motility, přenáší signál vasculárního růstového faktoru VEGF a účastní se také na mechanismu lékové rezistence. Inhibitory PKC existují nejen syntetické, ale i přirozené. K přirozeným patří rostlinné látky **resveratrol** a **curcumin**, dále produkt bakterií **staurosporin** nebo mořského měkkýše **bryostatín**. Testované syntetické nízkomolekulární inhibitory PKC nidostaurin, enzastaurin nebo 7-hydroxystaurosporin jsou však poměrně málo specifické a působí spíše jako multikinázové inhibitory.

7. Inhibitory proteasomu a NFkappaB

Proteasom je multiproteinový katalytický komplex zodpovědný za řízenou degradaci nitrobuněčných proteinů. Proteiny určené k degradaci jsou nejprve označeny polyubikvitinovým řetězcem a následně v proteasomu štěpeny v oligopeptidy. Hovoří se tedy o ubikvitin-proteasomovém systému. Staré, poškozené, nefunkční, patologické nebo cizorodé, třeba virové proteiny jsou po degradaci vynášeny v komplexu s molekulami I. třídy HLA na buněčný povrch. Tento likvidačně-přezentační systém pak plní také roli ve specifické stimulaci buněčného imunitního systému. Proteasom reguluje také úroveň mediátorů buněčného dělení a apoptózy v buňkách, jako jsou známé inhibitory cyklin-dependentních kináz nebo proapoptotické proteiny p53 a BAX. Zvýšená aktivita proteasomu tak může vést k inhibici apoptózy a zvýšené proliferaci buněk, což jsou děje výrazně podporující růst nádoru.

Systém NFkappaB je souhrnným označením pro skupinu transkripčních faktorů, které v důsledku zvyšují expresi řady proteinů s antiapoptotickou funkcí (BCL2, FLIP), adhezivních molekul (integriny, selektiny) a mediátorů zánětu (IL1, IL6, TNFalfa). To jsou opět faktory zvyšující maligní chování nádorových buněk. Inhibice proteasomu se ukázala být účinnou strategií pro cílenou inhibici aberantně aktivované signální dráhy NFkappaB. **Bortezomib** je vysoce účinný reverzibilní inhibitor proteasomu a nepřímý inhibitor dráhy NFkappaB, stabilizuje proapoptotické a antiproliferační proteiny, jako je p53, a působí tedy protinádorově. Carfilzomib je další, zatím jen testovaný ireverzibilní blokátor proteasomu.

8. Inhibitory telomerázy

Telomeráza je reverzní transkriptáza, která má schopnost syntetizovat a prodlužovat konce chromozomů, tzv. telomery. Telomery jsou koncové struktury chromozomů charakterizované opakujícím se motivem šesti nukleotidů TTAGGG. Dostatečně dlouhé telomery vytvářejí na konci chromozomů ochranné trojrozměrné struktury, tzv. zavřené telomery, které zabraňují aberantním chromozomálním fúzím. Průměrná délka telomer je asi 10 000 párů bází. S každým buněčným dělením se telomery zkracují o 30–100 párů bází. Zárůdečné a kmenové buňky mají telomery delší, asi 12 000–20 000 párů bází a také zvýšenou expresi telomerázy, která telomery udržuje v průběhu života těchto buněk konstantní.

Když se u somatických buněk telomery kriticky zkrátí, zastavuje se další buněčné dělení a buňky vstupují do fáze fyziologického stárnutí, označovaného jako M1 fáze (mortality stage I). Různými patologickými mechanismy, jako jsou mutace, aktivace onkogenů nebo inaktivace supresorových genů, může dojít k dělení buněk zestárlých s již zkrácenými telomery, což však vede ke zvýšení genetické nestability genomu, chromozomální fúze a zlomy jako následek neuzavřených, nechráněných konců krátkých telomer. Jde o stav označovaný M2 fáze (mortality stage II). Tyto buňky zpravidla hynou apoptózou, ale získají-li však v této fázi mechanismus ke stabilizaci telomer, zejména aktivací telomerázy, získají pak v tomto patologickém stavu nestabilního genomu schopnost nekonečné sebeobnovy, jsou imortalizovány. Tato vlastnost je jak známo jedním z klíčových kroků procesu kancerogeneze, tedy transformace buněk v buňky nádorové s maligním chováním v organismu.

Inhibice telomerázy je tedy potenciálně účinnou strategií léčby nádorů a existuje řada experimentálních přístupů k blokadě tohoto klíčového enzymu, zúčastněného v procesu imortalizace nádorových buněk a jejich neomezené proliferativní schopnosti. Inhibitory telomeráz ovšem mohou účinkovat až se značným zpožděním, neboť po zablokování telomeráz musí nejprve řadou dělení dojít ke kritickému zkrácení telomer. Z konvenčních cytostatik vykazuje aktivitu přímo na telomerách bez účinku na enzymatickou aktivitu telomerázy zvanou TTA (telomere-targeting agent) cisplatinu, a to preferenčními

vazbami na guanin, jímž jsou telomery bohaté v opakovaných sekvencích TTAGGG. Nízkomolekulárním inhibitorem telomerázy dosud ve fázi testování je látka BIBR-1532 a inhibitorem na bázi antisense nukleotidu preparát GRN163L.

9. Reparační signální dráhy

Potenciální možnost protinádorového účinku mají také inhibice několika signálních drah, které hrají roli v embryogeneze a regulaci sebeobnovy kmenových buněk. Ty by mohly být pro zastavení nádorového růstu klíčové. Jde především o dráhy NOTCH, WNT-beta-katenin, HH-GLI nebo TGFbeta-BMP-SMAD, jejichž potenciální inhibitory jsou však zatím v experimentálním a preklinickém vývoji.

10. Induktory apoptózy

Apoptóza neboli programovaná buněčná smrt je přirozený a obranný mechanismus, kterým jsou likvidovány buňky přestárlé, nefunkční nebo abnormální. Je také ochranou, aby se do reprodukce nedostávaly buňky geneticky poškozené, aberantní a vymykající se normálním regulacím, k nimž patří i buňky nádorové.

V nádorech nacházíme ve zvýšené míře řadu abnormálně exprimovaných genů s proteiny, které apoptóze brání. Indukce a reparace přirozeného procesu apoptózy může být proto jednou ze strategií protinádorové léčby. Poškozením DNA působí indukcí apoptózy většina konvenčních protinádorových cytostatik, je-li však mechanismus apoptózy v nádorových buňkách blokován, je toto působení cytostatik nedostatečné nebo může dokonce dalšími mutacemi a nekontrolovanou replikací buněk nádor dále proliferace perturbovat a klonálně diverzifikovat.

a) Agonisté „death“ receptorů

Apoptózu mohou přímo navodit ligandy vážící se na specifické receptory (death receptors) spouštějící vnější dráhu programované buněčné smrti. Mezi takové smrtící ligandy patří přirozené transmembránové cytokiny různých typů ze skupiny molekul TNF (tumor necrosis factor) TNF alfa, FASligand a TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand). *TNF alfa* jako přímý induktor apoptózy je pro svůj pleiotropní účinek a nebezpečné celkové reakce podobné septickému šoku je dosud používán pouze k pokusné regionální chemoterapii v kombinaci s melfalanem pro izolovanou perfuzi končetin postižených sarkomy nebo limitovanými metastázami maligního melanomu. Rekombinantní preparát TRAIL selektivně likviduje nádorové buňky, normální jsou vůči němu rezistentní. *Mapatumumab* (anti-TRAILR1/DR4) a *lexatumumab* (anti-TRAILR2/DR5) jsou agonistické humanizované monoklonální protilátky vážící death receptory TRAIL.

b) Induktory kyslíkových radikálů

Superoxidový anion nebo peroxid vodíku vznikají při oxidativní fosforylaci v mitochondriích. Pokud se za různých stavů tyto reaktivní kyslíkové radikály zvyšují, dochází k přímému poškození proteinů a zániku buněk apoptózou, případně i nekrotizací.

Indukce tohoto oxidativního stresu je podstatou cytotoxického účinku některých léků, jako je elesklomol, zatím jen testovaný induktor reaktivních kyslíkových radikálů, **oxid arsenitý**, který má duální účinek, neboť v nižších koncentracích indukuje diferenciaci, ve vyšších je induktorem apoptózy. Zvyšuje únik kyslíkových radikálů z mitochondrií otevřením kanálů v mitochondriální membráně.

c) Nepřímé induktory apoptózy

Patří sem třeba inhibitory BCL2 proteinů. Potenciální léčebná strategie zde spočívá v inhibici antiapoptotických proteinů, tedy v inhibici přirozených inhibitorů apoptózy a její podpoře. Byla syntetizována řada látek, které napodobují jednu z hlavních přirozených apoptózu inhibujících molekul BCL2, které se pro vazbu na vazebné místo BH3 této molekuly nazývají **BH3-mimetika**.

ABT-737 je nejvíce specifické a nejúčinnější BH3 mimetikum, k němuž však rychle vzniká rezistence působením proteinu MCL1, produkovaným v nádorových buňkách. Proto se v léčebné praxi počítá spíše s kombinacemi s látkami, které MCL1 potlačují, jako je třeba inhibitor cyklin-dependentních kináz **roscovitín**. Oblimersen je antisense oligonukleotid inhibující v preklinických testech BCL2, v klinických testech však málo účinný.

d) Inhibitory IAP/BIRP

IAP a BIRP jsou hlavními endogenními inhibitory kaspáz, enzymů, které vykonávají proces apoptózy štěpením DNA. Jejich inhibice by mohla mít proapoptotický účinek. V buňkách existují i přirozené inhibitory IAP a BIRP označované zkratkami SMAC a DIABLO.

11. Inhibitory proteinů tepelného šoku (HSP)

HSP jsou evolučně starou skupinou proteinů, které jsou indukovány různými stresovými vlivy z vnějšího prostředí, třeba teplotou, ovšem také zánětem, infekcemi apod. HSP mají různou velikost. Jednak jsou to skupiny o 100, 90, 70 a 60 kD a a pak tzv. malé HSP, které v buňce působí jako chaperony čili průvodci schopní vázat jiné tzv. klientské proteiny a měnit jejich konformaci rozvícením či svícením molekuly. Protože stabilizují stresem narušené proteiny a brání narušení strukturální integrity buňky, mají také výrazný antiapoptotický účinek. Inhibice HSP může být proto léčebnou protinádorovou strategií, o to více, že normální a nenarušené buňky exprimují HSP jen minimálně. Geldanamycin, tanespimycin, retaspimycin jsou testované inhibitory HSP90 a gusperimus je testovaný inhibitor HSP70.

12. Inhibitory PARP a CHK

PARP (poly ADP-ribose polymerase) je enzym s důležitými rolemi v opravě DNA i v procesu apoptózy. CHK čili checkpoint kinázy působí jako senzory poškození DNA a kontrolují i průchod buněčným cyklem v kontrolním bodě G2M. Olaparib vykazuje účinnost zejména u karcinomu prsu s mutací BRCA1/2. Další inhibitor 7- hydroxystau-

rosporin blokuje CHK1 i serin-threoninové proteinkinázy C, jeho účinek je synergický s mnoha cytotoxickými látkami.

13. Inhibitory angiogeneze

Jako inhibitory angiogeneze působí trombospondiny, což jsou štěpné produkty z extracelulární matrix. **Endostatin** je rekombinantní lidský štěpný produkt kolagenu XVIII, nebyl však v klinickém testování léčebné inhibice angiogeneze úspěšný. Tumstatin, kanstatin, arresten jsou štěpné produkty kolagenu IV potenciálně účinné v terapii. **Angiostatin** je štěpný produkt plazminogenu, který blokuje migraci a proliferaci endotelií.

Dalšími užívanými blokátory angiogeneze jsou inhibitory signální dráhy VEGF a VEGFR, případně dalších angiogenních kaskád ANG-TIE. **Bevacizumab** je již běžně používán v klinické praxi. Blokuje angiogenezi neutralizací volného VEGFR. Aflibercept (VEGF-trap) je kompetitivním inhibitorem VEGF receptorů (VEGFR).

Klinicky již rovněž běžně využívané preparáty **sorafenib**, **sunitinib** a **pazopanib** dosahují antiangiogenního efektu, jak již bylo dříve uvedeno, multikinázovou inhibicí tyrozinkináz na intracelulární části receptorů pro růstové faktory, včetně VEGF. Cediranib je další specifický inhibitor receptorových kináz VEGFR1–3.

Thalidomid, známý z nešťastných indikací u těhotných žen a teratogenní aféry v padesátých letech, a jemu obdobné látky lenalidomid a pomalidomid jsou imunomodulační látky a zažívají renesanci v léčbě nádorů pro svůj antiangiogenní účinek.

Velmi specifický, kvalitativně nový antiangiogenní mechanismus účinku vykazují **dysruptory nádorových cév**, které podporují apoptózu nádorových cév a destabilizují mikrotubuly jejich cílenou depolymerací. Patří sem především **kombretastatiny**, objevené původně jako výtažek z africké rostliny rodu *Combretum*. Kombretastatin-A4-fosfát vyvolává až stonásobné snížení průtoku krve nádorem a jen minimálně ovlivní perfuzi zdravých tkání, jde o „prodrug“ konvertující na účinný kombretastatin až v endoteliálních buňkách, kde způsobí kolaps a nekrózu. Vadimezan-DMXAA je flavonoid s účinkem dysruptoru cév, který potencuje účinek konvenční chemoterapie. Cilengitid je nový peptid, který kromě antiangiogenního účinku blokuje také proliferaci, diferenciaci a migraci endoteliálních progenitorových buněk charakteristických markerem CD133.

14. Inhibitory metastazování

Metastazování nádorů je složitým mnohastupňovým mechanismem souhry a antagonismu mnoha faktorů. Inhibitory s potenciálním léčebným účinkem jsou rovněž hledány na řadě úrovní metastatického procesu. Metastazování ovlivňuje i celá řada signálních drah, takže i jejich výše uvedené inhibitory vykazují v mnoha případech antimetastatickou aktivitu.

Lerdelimumab a **metelimumab** blokují TGF-beta receptory, zejména jejich vliv na podporu buněčné motility, invazivity a schopnosti metastazovat, další nízkomolekulární látky, které mají dosud jen kódová označení, mají inhibovat signální přenos z receptoru na nitrobuněčné straně membrány. **Volociximab** je monoklonální protilátka proti jednomu z druhů integrinů, působí antimetastaticky i antiangiogenně.

Prinomastat, **marimastat**, **batimastat** jsou inhibitory matrix-metaloproteináz (MMP), které hrají klíčovou roli při infiltraci a invazi nádorových buněk a mají tedy zásadní vliv na aktivní metastazování. MMP jsou však komplexem proteáz se širokým spektrem účinků, mnohdy i antagonistických, takže pro klinicky účinnou inhibici metastazování je nutno hledat specifitější a více selektivní inhibitory.

Bisfosfonáty **zolendronát**, **ibandronát**, **pamidronát** a **klodronát** mají kromě známé inhibice osteoklastů další mnohočetné účinky. Stimulují apoptózu, inhibují invazivitu a snižují vazbu nádorových buněk na kostní matrix, a potlačují tedy i vznik, růst a šíření kostních metastáz.

15. Genová terapie

Cílem genové terapie má být korekce či ovlivnění chybné genetické informace, která udržuje maligní fenotyp nádorových buněk. Znamená vnesení nového genetického materiálu do genomu buňky. Klíčovým problémem je, jak tento materiál do buněk vnést selektivně a v potřebném rozsahu. Efektivita genové léčby je a patrně bude vždy omezena tím, že nelze zaručit přenos do všech buněk nádorové populace. Přenos mají zajistit **vektory**, buď tranfekcí plazmidů, nebo transdukcí virů. Nejčastěji používanými vektory jsou geneticky **modifikované viry**, retroviry, adenoviry nebo parvoviry.

Rizikem je ovšem aktivace buněčných onkogenů po vstupu takového viru do buňky. Nevirové vektory, **plazmidy** a komplexy plazmidu s polymery **polyplexy** nebo s lipidy **lipoplexy** jsou sice bezpečnější a snadno je lze připravit, nevýhodou je však nižší účinnost transfekce genetické informace. Řešením do budoucna jsou nanopartikule, jako třeba atelokolagen nebo chitosan, které doručí informaci vázanou v oligonukleotidu bezpečně a s vysokou účinností přenosu.

Na předním místě se nabízí myšlenka genetické opravy mutovaných supresorových genů. Experimentálně se zkouší oprava mutovaného či deletovaného genu pro RB1 protein či transkripční faktor p53. Je již připraven **adenovirový vektor** INGN-201 contusugen ladenovec. Jinou představou je vpravení sebevražedných genů do nádorových buněk, k nimž patří třeba gen prothymidinkinázy viru herpes simplex (TK HSV). Další možností je genová terapie cílená na normální nenádorové buňky, třeba k posílení jejich odolnosti k účinkům intenzivní chemoterapie, která by tak působila selektivněji pouze na nádor.

Jiné strategie manipulace na genetické úrovni jsou nepřímé a zaměřeny na posttranskripční regulace. V klinickém zkoušení je protisměrný **antisense oligonukleotid** cenersen, který blokuje produkci p53 a má potencionovat účinek chemoterapie.

Využití snad bude možno i krátkých syntetických řetězců RNA (siRNA), které vazbou na komplementární mRNA vedou k její degradaci. Mechanismus utlumení genové exprese dvouvláknovou RNA se nazývá **RNA interference**. Jinou možností je využití ribosomů, enzymů na bázi RNA, které jsou rovněž schopny vyvolat degradaci mRNA nežádoucích transkriptů BCR-ABL, RAS, MYC či VEGFR. Také **mikroRNA**, kódující jednovláknové řetězce 20–25 nukleotidů, mohou posttranskripčně potlačit expresi cílových proteinů či onkoproteinů. MikroRNA patrně ovlivňují expresi až třetiny genů. Dokonce se zdá, že různé nádory má své specifické profily mikroRNA zvané onkomiry.

4.4 Imunoterapie nádorů (J. Žaloudík)

Metody protinádorové imunoterapie lze dělit na pasivní, jsou-li imunitní efekторы do organismu dodávány zvenčí, nebo aktivní, jsou-li v organismu aktivovány efekторы vlastní. Účinek efektorů je pak co do přesného definování antigenu, respektive cílové struktury, buď nespecifický, nebo specifický.

Do metod **pasivní nespecifické imunoterapie** lze zařadit léčbu cytokiny. V praxi jde o použití interferonu-alfa (IFN-alfa) u maligního melanomu a v hematologii především u mnohočetného myelomu, interleukinu-2 (IL-2) v kombinovaných režimech s cytostatiky a interferonem u metastatického melanomu a karcinomu ledviny, případně tumor necrosis faktoru (TNF) v hypertermických perfusích končetin postižených pokročilým melanomem nebo sarkomem. Podání imunoglobulinů, plazmy a transfuze imunoterapeutický protinádorový účinek nemá, může však mít efekt imunosupresivní a růst nádoru případně i podpořit. Pasivní imunoterapií nespecifického typu je také stav po allogenních transplantacích v hematologických indikacích, kdy reaguje štěp proti buňkám hostitele v organismu s těžkou imunosupresí, reakce štěpu se obrací i proti reziduálním leukemickým buňkám a má tedy onkoterapeutický účinek. Reakce štěpu proti hostiteli má pochopitelně i své nežádoucí účinky v normálních tkáních a je jí pak třeba léčebně tlumit.

Pasivní specifickou imunoterapií nazýváme léčebná podání antigenem stimulovaných a expandovaných T-lymfocytů známá z klinických studií Stevena Rosenberga z NCI a experimentátorů z několika dalších pracovišť, která se však pro technologickou náročnost a nejistou účinnost dosud v širší praxi neuchytila.

Aktivní nespecifická imunoterapie znamená léčebné použití nespecifických stimulatorů imunity. Mohou jím být třeba rostlinné látky či antigeny a superantigeny, vůči nimž imunita plošně a obligátně reaguje. Tato imunostimulancia mají větší hodnotu v ochraně před infekčními agens, jejich účinnost v protinádorové léčbě je pochybná, v lepším případě podpůrná. Do této kategorie léků či pomocných přípravků patří třeba

beta-glukany vysoce přítomné třeba v asijských houbách shi-také. Ačkoli je v současné době nabízena široká škála preparátů s nespecifickým imunostimulačním účinkem, je nepravděpodobné, že by kterýkoli z nich výrazněji přispěl k léčbě nádorů s měřitelnými účinky.

Aktivní specifická imunoterapie je v praxi jiný název pro očkování neboli protinádorovou vakcinaci. Ta by mohla být i účinnou primární prevencí nádorů. Ve skutečnosti však dosud očkujeme pouze proti dvěma virům, které jsou asociovány se vznikem některých zhoubných nádorů. Vakcíny proti papilomaviru mohou být protekcí proti karcinomu hrdla děložního u žen, případně některých spíše benigních papilomatózních nádorů mužů. Vakcína proti hepatitidě B může zabránit vzniku akutní a posléze chronické hepatitidy, jejíž cirhotický terén je živnou půdou vývoje hepatocelulárního karcinomu. Terapeutické vakcíny specificky připravované podle antigenní skladby různých typů nádorů nepřekročily experimentální rámec. Používaly se také lidské nádorové antigeny exprimované na vakcinia viru, adenoviru nebo hmyzím baculoviru, aby se tak staly více imunogenní. Zkoušeny byly také antiidiotypové vakcíny vycházející z kaskády imunitní reakce proti idiotypům protilátek kopírujících epitopy nádorových antigenů.

Další aktuální oblastí výzkumu jsou v současnosti **buněčné vakcíny**. Jsou tak podávány expandované dendritické buňky (APC), které již podaný antigen zpracovaly a předkládají jej k rozpoznání a imunitní reakci v organismu k imunogenní formě. Tento postup je v současnosti testován třeba u karcinomu prostaty a prsu. Sipuleucel-T (Provenge) je léčebným produktem kokultivace dendritických buněk s kyselou fosfatázou, která je přítomna u 90 % buněk karcinomu prostaty. Lapuleucel-T (Neuvenge) vzniká kokultivací dendritických buněk s fúzním proteinem se sekvencemi HER2/neu pro karcinom prsu. Další novinkou jsou DNA vakcíny připravované vpravením plazmidu s genem pro nádorový antigen. Testují se vakcíny tohoto typu proti CEA u kolorektálního karcinomu a preparát Prostavac u karcinomu prostaty.

4.5 Nežádoucí účinky protinádorové léčby (J. Žaloudík)

Protože drtivá většina protinádorové léčby je nespecifická a tak či onak se dotýká i normálních buněk a tkání, je přirozeně obligátně spojena s mnoha nežádoucími účinky. V extrémních případech, kdy nežádoucí účinky mohou ohrožovat vysokou toxicitou ireverzibilně zdraví či život, se dá dokonce říci, že „vyháníme čerta ďáblem“. Velká část znalostí a snažení chemoterapeutů je věnována prevenci, omezování a léčbě nežádoucích účinků cytostatické léčby a podobně i značná část vývoje nových protinádorových léků je věnována inovacím dosavadních cytostatik, které redukuje vedlejší účinky.

Třeba vývoj karboxyplatiny pomohl významně odstranit neurotoxický účinek prvního ho platinového preparátu, tedy cisplatinu, ovšem za cenu zvýšení hematologické toxicity.

Pro jiná cytostatika jsou zase vyvíjeny preparáty snižující jejich vedlejší účinky, jako mesna ke snížení toxicity ifosfamidů na urotel močového měchýře nebo verapamil pro snížení kardiotoxicity antracyklinů. Ostatně prevence kardiotoxicity antracyklinů musí být zajištěna již v předléčebné diagnostice řádným kardiologickým vyšetřením. Pacienti s postižením myokardu a nízkou ejekční frakcí podle sonokardiografie prostě nemohou protinádorovou léčbu doxorubicinem podstoupit a musejí být zvolena alternativní cytostatika. Ke znalostem indikací protinádorových cytostatik tak automaticky patří i povědomost o kontraindikacích, pravděpodobných vedlejších účincích a jejich zvládání v průběhu léčby.

Nežádoucí účinky chemoterapie nezhledně vedou k odložení dalších léčebných cyklů, případně přerušeni léčby. Intenzita nežádoucích účinků léčby je přitom do značné míry individuální a obtížně se předvídá. Důsledný monitoring po podání každého léčebného cyklu během celé léčby tedy musí být standardní součástí onkoterapeutického režimu. V praxi je třeba intenzivně monitorovat hlavně krevní obraz pro hrozící leukocytopenii a anemii, funkce ledvin a jater. Leukocytopenie pod 1000 je důvodem pro aplikaci růstových faktorů stimulujičích leukopoezu. Vznik febrilní neutropenie je indikací ke specifické antibiotické léčbě až po intenzivní léčbu za hospitalizace.

K popisu spektra účinnosti každého protinádorového léku tedy automaticky patří i popis jeho typických nežádoucích účinků, které je nutno během léčby sledovat, včas diagnostikovat a řešit léčbu, redukcí dávek, prodloužením intervalů nebo změnou cytostatického režimu. Také pro časté až obligátní nežádoucí účinky medikamentózní protinádorové léčby patří tato terapie do rukou specializovaných interních onkologů spíše než jiným disciplínám zúčastněným v komplexní nádorové terapii, zejména chirurgickým.

S nežádoucími účinky a doběhem cytotoxického efektu chemoterapie a radioterapie souvisí také optimální časování veškerých náročnějších operací nádorů, které nepochybně vyžadují dobrou kondici nemocného i fyziologické podmínky pro zdárné zhojení. Po plné dávce radioterapie se radikální operace doporučuje až za 6–8 týdnů od jejího dokončení. Výjimkou je akcelerovaný režim předozáření v nižší celkové dávce, kdy má naopak operace následovat bezprostředně po pětidenní aplikaci radioterapie dříve než k rozvinutí jejího účinku v operovaných tkáních dojde. Po chemoterapii doporučujeme operaci ne dříve než za 3 týdny, rozhodující je ovšem konsolidace laboratorních hodnot, zejména krevního obrazu. Odklad operace o 3–4 týdny se doporučuje také po léčbě antiangiogenními preparáty, které blokují neovaskularizaci a mohou interferovat jak s hojením, tak i s krvácivostí tkání. U operací akutně vynucených různými komplikacemi v průběhu chemoterapie či radioterapie je třeba přizpůsobit medikaci i formu intenzivní péče aktuálnímu stavu a nálezům daného onkologicky nemocného. Obecně je u léčených onkologických nemocných a zejména pokročilejších stavů nádorového onemocnění nutno počítat s imunosupresí a vyšším rizikem infekčních a zánětlivých

komplikací a rovněž s vyšší pohotovostí k trombemboliím. Nutnou součástí komplexní perioperační péče je tedy běžně známá profylaxe obou těchto druhů zvýšených rizik.

4.6 Volba optimálního léčebného postupu (J. Žaloudík)

Volba optimálního léčebného postupu u každého onkologicky nemocného je syntézou či kompromisem mezi standardizovaným léčebným postupem doporučeným pro dané stadium daného typu nádoru a individualizovaným přístupem, který zohledňuje věk, celkový stav, interkurentní choroby, a ovšem i přání a představy konkrétního pacienta. Sladit obě tato vícerozměrná kritéria nemusí být snadné, protože zasahují více oborů a pohledů.

Nejlepší ochranou proti subjektivním, méně kvalifikovaným, jednostranným nebo zjednodušeným závěrům je kolektivní posouzení celého plánovaného léčebného postupu, případně zlomových změn vývoje onemocnění a stavu pacienta ve víceoborové indikační komisi, která by měla být nepodkročitelnou metodou práce všude, kde se chtějí systematicky léčbou onkologických pacientů zabývat.

Signální kód 51881 pro výkaz péče zdravotním pojišťovnám zavedený v roce 2011, dosud však jen nedůsledně vyžadovaný, by měl být jedním z podstatných dokladů a způsobů kontroly, že poskytovatel péče o onkologicky nemocné takto postupuje a že takto postupoval i v každém dokladovaném a pojišťovnou uhrazeném případě. Pouhá dohoda odborníků či respekt k metodickému doporučení bohužel v praxi postrádají důraz a vynutitelnost a regulace ekonomickým nástrojem, tedy platbou či naopak nezaplacením nedostatečně dokumentovaného případu, je patrně nezbytností, aby se takový postup vžil a byl požadován také nemocnými.

Složení víceoborového týmu pro indikační semináře se může poněkud lišit podle okruhu onkologických diagnóz, obligátně by však měl zahrnovat příslušného diagnostika, operatéra, radiačního a interního onkologa. Indikační semináře či komise jsou také cenným příspěvkem pro zvyšování komunikační úrovně ve spolupracujícím týmu a důležitou formou vzdělávání mladých lékařů, kteří se učí nejen množstvím případů, ale i názory zkušenějších kolegů, způsoby řešení různých situací a zpětnou vazbou o výsledcích léčby, komplikacích a rekurencích, jež mají být na pravidelných jednáních indikační komise také probírány.

Záleží na velikosti pracoviště a počtu řešených případů, jak hluboce specializovány jsou tyto víceoborové onkologické týmy. V praxi běžných větších nemocnic se osvědčuje aspoň rozdělení na tým digestivní, mammární, onkogyneologický a onkourologický, další komise zpravidla vznikají ve velkých nemocnicích také pro nádory plic a hrudníku, ORL oblasti, neuroonkologii, ortopedickou onkologii a nádory dětského věku. Intervaly jednání komise by měly být týdenní, maximálně dvoutýdenní, aby semináře nezpůsobilý zpoždování terapeutických rozhodnutí a postihly změny ve stavu pacientů. Pokud by se jevilo, že jednání komise je jen formální a zbytečné nebo se koná pouze epizodicky nad velmi malými počty nemocných, nemělo by se pracoviště raději věnovat

léčbě zhoubných nádorů vůbec. Počet případů i kvalifikační úroveň týmu pro onkologii pak nejsou zpravidla valné a v současné konkurenci nemá také pracoviště naději na systematicky dobré výsledky.

Trend doby spěje nepochybně k přiměřené centralizaci a specializaci. Příliš izolované pohledy lze překonávat pouze komunikací a interdisciplinárním přístupem, v němž každý vykonává svou část úkolu v maximální kvalitě a s ochotou ke kooperaci. Objektivní zpětnou vazbou o úspěšnosti je pak práce s parametrizovanými daty a pravidelné vyhodnocování výsledků. Pouze takto založené a fungující pracoviště může být v odborně i ekonomicky náročné onkologické péči konkurenceschopné.

Literatura

1. Bolješíková E, Šándorová M, Králik G et al. Rádioterapia. In: Kaušitz J, Altaner Č, eds. Onkológia. Bratislava: Veda Bratislava; 2003. s. 213–231.
2. Jurga LM, ed. Klinická a radiačná onkologia. Martin: Osveta; 2010.
3. Klener P, ed. Základy klinické onkologie. Praha: Galén; 2011.
4. Klener P, Klener P jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada; 2010.
5. Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I, eds. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén; 2005.
6. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praxi. Brno: MOÚ Brno 2011.
7. Vyzula R, ed. Modrá kniha České onkologické společnosti. 15. vydání, Brno: Masarykův onkologický ústav Brno; 2012.

5 Organizace onkologické péče

5.1 Strukturovaná onkologická péče (J. Žaloudík)

Podle doporučení UICC je racionální a prospěšné organizovat onkologickou péči jako specializované a kvalifikačně definované činnosti ve čtyřech úrovních zdravotnických zařízení. Jsou to **cancer units (CU)**, **cancer departments (CD)**, **cancer centers (CC)** a **comprehensive cancer centers (CCC)**. Česky by tomuto členění mohly odpovídat onkologické ambulance, onkologická oddělení, onkologická centra a plně specializované komplexní onkologické ústavy.

CU mají být ambulantní provozy účelně rozložené v komunitní medicíně, zaměřené zejména na depistáž nádorů a dispenzarizaci onkologicky nemocných po léčbě, případně a v menším rozsahu na paliativní a symptomatickou léčbu, pokud ji lze vykonávat ambulantně.

CD jsou definována jako specializovaná oddělení běžných nemocnic zaměřená buď zcela, nebo částečně na léčbu onkologicky nemocných v definovaném spektru diagnóz i odborných činností a technologií. Patří sem tedy jak takzvaná onkologická oddělení, která často na nižší úrovni integrují onkologii radiační a interní, tedy konzervativní léčbu nádorů, tak i chirurgická, gynekologická, urologická a další oborově specifické oddělení, která významnou částí svých kapacit léčí v rozsahu svých odborných kompetencí onkologicky nemocné. Předpokladem jejich kvalitního fungování v onkologii je profylaxe části personálu v onkologické problematice formou nadstavbových atestací, kurzů či prokazatelnými zkušenostmi a výsledky s dlouholetou praxí.

CC představují vyšší stupeň integrace a koordinace onkologických činností ve velkých, zpravidla univerzitních, fakultních či krajských nemocnicích, která předpokládají diagnostické, operační, radiační a interní týmy věnované onkologické problematice v široké škále nádorových diagnóz. Měla by fungovat také jako referenční a koordinační centra, která ovlivňují stav onkologické péče v regionu, jsou schopna konzultovat či převzít složitější případy a jsou pro svou práci plně vybavena i financována. Lze je v jiném pohledu nazvat také onkologickým programem nebo základnou pro onkologii velké či univerzitní nemocnice, mohou mít částečně samostatné řízení či odbornou radu, jejíž odpovědností je také zajištění pravidelného chodu indikačních komisí, ovšem i návazností na preventivní programy na jedné straně a zajištění paliativní a hospicové péče

na straně druhé. CC se musejí angažovat také ve specializačním vzdělávání dravotníků a edukačních programech pro odbornou i laickou veřejnost.

CCC jsou kategorií pro velké specializované onkologické ústavy, které se plně věnují onkologické problematice, mají rozvinuty všechny potřebné obory a role jako CC a navíc mají více propracován také výzkum a vývoj, včetně technologických a personálních kapacit pro experimentální činnosti. Zahrnují zpravidla nejen onkologii solidních nádorů, ale i hematologii a dětskou onkologii. Existence CCC je obligátně spojena nejen s organizačním provázáním činností, jako je tomu u CC ve velkých všeobecných nemocnicích, ale i se zvlášť vyčleněnými budovami a areálem. Tradice těchto velkých komplexních center je ve větších počtech založena především v USA či v Rusku, napříč Evropou jsou známy spíše jednotlivá onkocentra ve velkých městech. Více než vlastní prostorové kapacity však CCC potřebují určitou tradici, celonárodní uznání a komplexní program, který naplňují i mimo vlastní region.

V České republice jsou s různou formou sebeuvědomění provozovány CU, CD a existuje postupná snaha o integrování do CC, která má v různých krajích různou intenzitu i podobu. K modelu CCC má nejbližší Masarykův onkologický ústav (MOÚ) ve svém specializovaném, komplexním i experimentálním zaměření, nesoustřeďuje však hematologická onemocnění jako před lety, ani dětské nádory, a nejbližší k podobě velkých zahraničních CCC mělo kooperující Univerzitní onkologické centrum (UOC) Brno jako horizontálně koordinovaný celek MOÚ a brněnských fakultních nemocnic, v němž je onkologie podchycena naprosto kompletně. V Praze se podobné intergační tendence rovněž projevovaly, nedošly však dosud naplnění.

V České republice byla snaha zavést takto strukturovanou péči po jednání prof. J. Dienstbiera a prof. J. Žaloudíka na koordinační schůzce o onkologických programech v evropských státech v UICC v Ženevě v roce 2003. S podporou výboru České onkologické společnosti byl pak v roce 2005 formulován rámcový Národní onkologický program a projevila se i legislativní snaha zavést strukturovanou onkologickou péči do praxe alespoň ve formě vyhlášek z let 2006 a 2008. Byla samozřejmě do maximální míry respektována již existující síť onkologicky orientovaných pracovišť. Celý proces i přes existenci několika vyhlášek o komplexních onkologických centrech byl však deformován přílišnou orientací pouze na zajištění nákladné chemoterapie, případně radioterapie a prakticky vynečával roli chirurgických, ovšem i diagnostických oborů, začlenění preventivních programů a systematického specializačního vzdělávání. Zatímco chemoterapie i radioterapie byly do značné míry a ve svých nákladnějších postupech soustředily do 15–17 nemocnic s deklarovanými komplexními onkologickými centry, obdobou CC, onkologická operativa je dosud až na výjimky hrazena ve všech nemocnicích a diagnostika s onkologickou orientací byla více vyčleněna pouze ve screeningových programech.

Lze tedy říci, že proces strukturované organizace onkologické péče v České republice se zastavil v polovině cesty a nezbývá než ho dříve či pozěji dopracovat, neboť

cesta zpět k disperzi a chaotickému systému je nákladově neefektivní a odborně spojená s poklesem kvality.

V této fázi jde nejen o posílení kvalifikační i organizační účasti chirurgických oborů v onkologii, ale zejména o naplnění obrazu skutečné klinické onkologie. Termín klinická onkologie byl u nás nesprávně pochopen a jaksi zcizen náhradě termínu interní onkologie (medical oncology). Přitom je z logiky věci i ze zahraničních srovnání zřejmé, že klinická onkologie je komplexem oborů. Klinická onkologie může být proporcionálně a účelně budována pouze na čtyřech pilířích, tedy diagnostické, chirurgické, radiační a interní onkologii. Jakékoli větší asymetrie jsou ke škodě poznání, rozvoje ekologie jako celku i ke škodě onkologicky nemocných.

V procesu deformací specializačního vzdělávání, který započal v České republice pod falešným heslem přibližování se požadavkům EU (v onkologii ostatně zcela nejednotným) od roku 2004 a dosud není napraven a inovován do plného fungování, došlo dokonce k úplnému vyčlenění chirurgických oborů z onkologické profilace či specializace. To přesto, že tyto obory zajišťují kurativu solidních nádorů, významně se podílejí i na paliativní léčbě a jsou tak angažovány nejméně v 70–80 % všech onkologických případů.

5.2 Klinická hodnocení (J. Žaloudík)

Významným ukazatelem kvality a konkurenceschopnosti pracoviště v moderní medicíně je jeho přístup k hodnocení vlastních výsledků i k odhadu přínosu nových technologií a postupů. Doba si žádá medicínské postupy založené na důkazech (EBM, evidence-based medicine). Poněkud ironicky je však třeba upozornit, že často postupuje spíše podle metody medicíny založené na víře (CBM, confidence-based medicine). Je třeba si uvědomit, že výsledky studie exaktně provedené na jiném pracovišti, zpravidla v zahraničí, popularizované a publikované v seriózním odborném tisku, nemusejí být naplněny na pracovišti vlastním, a to z řady objektivních i zcela subjektivních důvodů.

Zatímco stejný typ nového protinádorového preparátu aplikovaný v doporučené dávce a správné indikaci onkologických pacientům podle doporučení kontrolované studie může přinést výsledky podobné nebo identické jako v citované studii kdekoli, budou tyto výsledky ohroženy při nedodržení některých kritérií, třeba skladby pacientů z běžné populace, a mohou být zcela jiné, pokud je zde významnější účast lidského faktoru, tedy zkušenosti, dovednosti a znalosti metody. To je v chirurgii zcela běžné a výsledek operací zahraničních i tuzemských specialistů není jistě automaticky zaručen pracovištěm nebo operátory s jinou zkušeností nebo dovedností. Proto je možno o skutečném uplatnění medicíny založené na důkazech hovořit až po sledování a vyhodnocení také výsledků vlastních, nakolik se shodují či liší od výsledků publikovaných a dosahovaných jinde.

Další poznámka se týká rozdílu v organizování klinických studií třeba v chemoterapii a radioterapii a v chirurgických oborech. Základem kontrolované čili randomizované

studie je srovnání dvou odlišných postupů, případně srovnání hodnoceného postupu se skupinou léčenou placebem, symptomaticky nebo vůbec. V drtivě většině případů není takový postup možný v hodnocení chirurgických metod léčby. Pacienty nelze při respektování indikací a etických principů randomizovat do skupiny operovaných nebo neoperovaných či operovaných tak či onak. Známe-li, byť jen v předpokladu, možná úskalí a nepřiměřenost metody jedné, volíme metodu druhou, osvědčenou a bezpečnější. Jasná teoretická představa o plánování studie se v praxi zpravidla mění v nepoužitelnou nebo nejsou její kritéria dodržena.

Metodika randomizovaných studií různých fází I–IV s přesně stanoveným postupem a cíli byla vyvinuta pro testování léků, případně kombinovaných postupů se začleněním standardní operativy, ale pro hodnocení nových chirurgických postupů a výsledků operační léčby se pravidla vůbec nehodí. Také proto je vývoj v chirurgii nádorů méně překotný, konzervativnější, v mnohém snad i rigidnější, ale s požadavkem bezpečí a prospěchu pro nemocného. Chirurgii více mění nové diagnostické metody, konceptuálně inovované operační techniky, a to zejména v závilosti na nových a dostupných technologiích. Hodnocení je tak zřídka prospektivní, spíše retrospektivní a empirické. Je pak ovšem nutno zajistit, aby prospektivně a cílevědomě byla sbírána potřebná data, aby srovnávání různých přístupů a metod bylo retrospektivně vůbec proveditelné a nebylo nahrazováno opět jen neurčitou empirií nebo sekvencemi kazuistik. Systematická práce s daty a jejich vyhodnocování je hlavní slabinou chirurgické onkologie třeba právě ve srovnání s radiační nebo interní onkologií, kde klinické studie často diktují i nabídku léčby a léčebná rozhodování.

V České republice jsme v posledních dvou desetiletích v organizaci klinických hodnocení příliš nepostoupili, a to bez ohledu na mnohem dokonalejší registrační a výpočetní techniku než jakou měly k dispozici generace předchozí. Chybí totiž zejména povinnost či požadavky na takto hodnocenou práci a motivace se dostavuje často jen přechodně při získávání různých kvalifikačních stupňů lékařů. Iniciativu zcela převzaly firmy, převážně farmaceutické. Akademicky vedené klinické studie jsou vzácné a málo finančně podporované. Významná je naopak podpora firemních studií promočního a marketingového, méně již vědecky objeveného charakteru. Z této kritiky nutno hledat východiska ke zlepšení stavu pro procesní, ale také intelektuální ozdravení naší onkologie a onkochirurgie.

5.3 Oddělení klinických hodnocení v onkocentrech (J. Žaloudík)

Základním požadavkem na řádné fungování pracovišť deklarujících statut komplexního onkologického centra (CC či CCC) musí být ustavení specializovaného oddělení klinických hodnocení (OKH). Dochází v něm nejen ke sjednocení metodiky sběru potřebných dat, jejich řádnému zajištění i vyhodnocení, ale také k registraci všech problémů a komplikací a v neposlední řadě i ke zprůhlednění financování těchto studií,

jejichž náklady i zisky jsou obvykle nemalé. Je také zajistěn odborný farmaceutický dohled a spolupráce s etickou komisí. Větší prostor pro své dotazy a orientaci mají také pacienti, ostatně i zdravotníci. Zkušenost s fungováním takového pracoviště od roku 2001 v MOÚ Brno bohužel nenachází rychlého následování ani ve fakultních nemocnicích, přestože účast lékařů i pacientů v různých externích klinických studiích je v nich často formálně velmi bohatá. V onkologických zařízeních rozvinutých zemí deklarujících kategorii CC nebo CCC je existence specializovaných oddělení a týmů pro klinická hodnocení nepodkročitelným a vyžadovaným standardem.

5.4 Sebeevaluace pracovišť (J. Žaloudík)

Je samozřejmě ideální, pokud pracoviště nebo tým sleduje a hodnotí své výsledky a má k dispozici vlastní databázi případů, s níž pracuje. Mnohé lze o onkologických výsledcích daného regionu, nemocnice i pracoviště vyčíst ovšem také z dlouholetých údajů v Národním onkologickém registru a systému SVOD, za předpokladu, že si nechá vedení nemocnice svá agregovaná data v ÚZIS odkódovat a umí s nimi dále pracovat. Veřejné nakládání s těmito údaji nelze doporučit, nepochybně by vedlo k různým zjednodušeným a mediálně zneužitelným žebříčkům a hitparádám nemocnic bez naplnění smyslu. Smyslem je sebeevaluace a sebezdokonalování. Referenčními údaji pro sebehodnocení mohou pro srovnávání být data celorepubliková, regionální, případně data anonymního pracoviště, které však vykazuje nejvyšší počty léčených a kde je pravděpodobnost výborných výsledků, ovšem také vlastní data rozložená v časových intervalech. Podle vlastní pozice vůči těmto referenčním hodnotám nebo trendu vlastních výsledků v čase je možno rozhodnout, zda a jaká opatření je třeba přijímat pro zlepšení vlastní onkologické péče, at už jde o monoterapii nebo léčbu kombinovanou. Pouze takový přístup k sebeevaluaci může být u nás nekonfliktní, systematický, motivující a při dobrém úmyslu i prospěšný.

5.5 Kontrolované klinické studie (J. Žaloudík)

Pro klinické studie jsou mezinárodně zavedena velmi podrobná pravidla. Velmi detailní metodiku poskytuje v našem prostoru European Medicines Agency (EMA), na jejichž internetových stránkách www.emea.eu.int lze nalézt kompletní manuály pro vedení klinického výzkumu, návody pro správnou klinickou praxi, způsoby posuzování efektu léčby, principy a pravidla pro statistická hodnocení výsledků i závazné organizační pokyny. Je nepochybně nezbytné se před zahájením organizované klinické studie s těmito materiály podrobně seznámit a respektovat je nejen kvůli forenzní ochraně pacientů a výzkumníků, ale také proto, aby výsledky takové studie mohly být mezinárodně uznávány, byly publikovatelné a citovatelné.

Po seznámení s těmito směrnici bude výkonným lékařům a zejména chirurgům jasné, že takovouto řádnou organizací klinických studií nejlépe zajistí profesionalizo-

vané oddělení klinických hodnocení ve vlastním zařízení nebo spolupracujícím centru a že v této rozvinuté problematice nemožno improvizovat.

Nejlépe propracovány a nejčastější jsou v onkologii farmakoterapeutické studie čili trialů. Klinické studie fáze I a II zpravidla titrují optimální dávku a vyhodnocují nežádoucí účinky u nevléčitelných případů. Skutečné vyhodnocení protinádorové účinnosti hodnotí až klinické studie fáze III a případně rozsáhlejší srovnávací studie fáze IV. Pro maximální objektivitu i rychlejší náběr případů jsou preferovány studie multicentrické.

Na počátku projektu trialu je tzv. design studie, který určuje její základní pravidla a cíle. Někdy přechází tzv. feasibility study čili studie dostupnosti, která testuje reálnost vedení trialu v praxi. S pomocí statistiků, kteří musejí být vždy součástí výzkumného týmu, se stanoví kvantitativní kritéria studie, tedy především počty sledovaných probandů. Obecně platí zásada, že počet zkoumaných a hodnocených případů musí být alespoň pětkrát vyšší než počet sledovaných parametrů, aby studie poskytla relevantní a statisticky významnou informaci. Značnou pozornost je také třeba věnovat formulacím informovaných souhlasů pro pacienty a kontrolním mechanismům na všech článcích vedení studie, tedy v technologiích, organizaci práce, komunikaci a nakládání s daty. Příprava studie je skoro nejdůležitější částí celého procesu, protože jakékoli chyby mohou přivodit problémy s validitou výsledků a ztroskotání projektu. Důležitá je také schvalovací fáze, v níž nesmějí chybět hlediska odborná, etická ani ekonomická.

V průběhu studie jsou prováděny kontroly dodržování pravidel i tzv. interim analýzy, které provádějí předběžná statistická hodnocení, aby studie nepokračovala při zjevně velmi negativních výsledcích nebo mohla být průběžně korigována v délce či rozsahu. Studie, které provádějí srovnání dvou nebo více skupin léčených na prospektivní bázi, jsou zpravidla randomizované s náhodným zařazováním probandů do jedné ze skupin, případně jsou i dvojitě zaslepené, kdy ani lékař neví, kterou z lékových alternativ daný pacient dostává. Výsledky jsou hodnoceny zpravidla v multivaričních analýzách, univariační analýzy jsou méně spolehlivé, neboť vztahy a kauzalitu příliš zjednodušují. Z uvedeného je zřejmé, že organizace kontrolovaných klinických studií je procesem náročným i nákladným, který vyžaduje vysokou profesionalitu, a neobstojí v něm pouhý entuziasmus nebo improvizace.

Literatura

1. Dušek L, Žaloudík J, Bourek A, Kay J : HTA in Real Time: Oncology as Educational Model for Data Management in Health Care Assessment. Brno: Masarykova univerzita Brno; 2004.
2. Jurga LM, ed. Klinická a radiační onkologia. Martin: Osveta; 2010.
3. Žaloudík J. Vyhňte se rakovině aneb prevence zhoubných nádorů pro každého. Praha: Grada Publishing; 2008.

4. Žaloudík J, Dušek L, Mužík J, et al.: Práce s datovými zdroji a výsledky chirurgické a kombinované léčby některých častých zhoubných nádorů v České republice. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, eds. Chirurgická onkologie. Praha: Grada Publishing; 2005.s.823–843.

5. Žaloudík J, Slavíček L, eds. Onkologická péče v kraji Vysočina. Jihlava: Kraj Vysočina; 2012.

5.6 Léčba založená na důkazech (evidence-based medicine) (M. Duda)

Při stanovení diagnózy a v léčbě nemocných se lékaři řídí znalostmi nabytých v pre- i postgraduálním studiu a podle vlastních zkušeností získaných během své praxe. Navíc naše zákony lékaře zavazují k tomu, aby postupovali podle nejnovějších poznatků lékařské vědy, tj. lege artis.

Naplnění požadavku, aby se v diagnostice a léčbě postupovalo vždy tím nejlepším a pro nemocného optimálním způsobem, není vždy jednoduché. Mnohdy se názory na některé otázky podle zkušenosti jednotlivých lékařů mohou i značně lišit. Je proto snaha opřít naše rozhodování o objektivní průkazná fakta. K naplnění těchto požadavků jsou dnes lékařům nápomocné nové disciplíny. Na prvním místě je to **klinická epidemiologie**. Tento pojem nelze zdaleka redukovat jen na oblast infekčních chorob, jak byla u nás epidemiologie chápána zvláště před rokem 1990. Klinická epidemiologie, která se ve světě začala rozvíjet od šedesátých let minulého století, využívá kvantitativních vědeckých metod pro studium příčin a závislostí, kterými se řídí výskyt onemocnění v lidské populaci. Zakladatelé a hlavní zastánci této disciplíny A. Feinstein a D. L. Sackett v USA a A. Cochrane v Evropě se stali hlavními nositeli této metody v klinické medicíně, která se soustředila na způsoby, jak se v klinických disciplínách rozhoduje. Pojem **EBM (evidence-based medicine) – medicína založená na důkazech** – se začal užívat od počátku devadesátých let minulého století. Definuje se jako způsob péče o pacienta založený na nejlepších vědeckých důkazech pocházejících z výzkumných vědeckých klinických a epidemiologických publikací. Při aplikaci EBM v praxi je kladen důraz na spojení klinických zkušeností a umění s nejlepšími v současnosti dostupnými klinickými důkazy. Je nutné brát ohled na vyváženost rizika a prospěchu, které to pacientovi přináší, a na osobní zvláštnosti, jako je komorbidita či individuální preference nemocného.

V EBM se za důkaz považují všechny informace a poznatky, získané na základě vlastních zkušeností, empirických pozorování a různých typů výzkumu. Všechna tato data musejí být relevantní ve vztahu ke zkoumanému problému a musejí mít podle posouzení odborníků na danou tematiku význam pro klinická rozhodnutí, která se týkají daného případu, což představuje **kvalitativní posouzení** předkládaného důkazu. Podstata důkazu v EBM jako disciplíny odvozené z klinické epidemiologie však musí mít nutné **kvantitativní aspekt**. Každý důkaz představuje určitou kvantitativní pravděpodobnost-

ní složku, která ho v hierarchii důkazů řadí na určité místo. Validitou důkazů rozumíme, že budeme-li se předloženým důkazem řídit, dosáhneme požadovaného výsledku. Kvalita a síla důkazu a z něho vyplývající doporučení udává míru jistoty, že důkaz je správný a že jeho dodržováním spíše pomůžeme než ublížíme. Obr. 1 ukazuje sezaření studií podle kvality a síly doporučení. Pro stupeň kvality důkazů se používá označení číslicemi jedna až čtyři (v některých klasifikacích až pět) a bývají užívány i subkategorie a–c, a pro stupeň síly doporučení tomu odpovídají písmena A–D. Rozdíly ve způsobu klasifikace bývají i podle toho, zda je hodnocena etiologie, léčba, diagnóza, prognóza atd. Příklad hierarchie důkazů je uveden v tab. 4.

Podrobnosti o různých typech studií, vhodnosti použití pro ten či onen případ, jejich hodnocení a využití statistických metod představují dnes již ohromný objem znalostí spadající do samostatných vědních oborů a v příslušné literatuře je možno získat bližší poučení. Při koncipování a vyhodnocování této práce dnes musí klinik spolupracovat s příslušnými odborníky. Dalším krokem od EBM je cesta k praktickému využití těchto poznatků a vytváření **klinických doporučených postupů (KDP)**. Lze je definovat jako systematicky vytvářená stanoviska, pomáhající lékařům a pacientům ve specifických



Obr. 1: Na vrcholu pyramidy jsou studie nejvyšší kvality

Tab. 4: Hierarchie důkazů

Úroveň důkazu	Síla doporučení	Důkaz	Účinek
I	A	Systematický přehled a metaanalýza KRS Dobře provedené KRS	Dokázán – benefit převažuje nad rizikem
II	B	Dobrá kohortová studie nebo studie případů a kontrol	Možný – není jasné zda benefit převažuje nad rizikem
III	C	Popisné studie, nekontrolované studie, kazuistiky	Naznačen – není jasné zda benefit převažuje nad rizikem
IV	D	Expertní výroky	Nejsou důkazy

* KRS – kontrolované randomizované studie

klinických případech rozhodovat o přiměřené zdravotní péči. KDP vytvářejí odborné lékařské organizace a nejrůznější vládní a nevládní organizace. Tato činnost probíhá i v České republice, ale v současnosti existuje jen malý počet oficiálních KDP, které by se týkaly problematiky onkochirurgie.

V jednotlivých speciálních kapitolách jsou uvedena určitá doporučení vztahující se k probírané tématice. Jen v menším počtu splňují tato doporučení a jim věnované publikace vyšší stupeň kvality a síly důkazů podle zásad EBM. Důvodů, proč je tomu tak je, je celá řada. V některých případech není frekvence nádorových onemocnění, respektive určitých srovnatelných stadií příliš velká a shromáždit větší počet pacientů na jednom pracovišti trvá často léta. Z těchto důvodů může být obtížné provádět randomizaci a může to narážet v určitých případech i na etické problémy. Obtíže mohou být i s vytvářením srovnatelných homogenních skupin vzhledem ke komorbiditám a charakteristikám nádorových onemocnění atd. Často splnění požadavků zásad EBM a potřeba průkazného statistického vyhodnocení vyžadují multicentrickou studii, což nebývá vždy organizačně jednoduché. Nepochybně však i u onkochirurgických výkonů dochází k obratu ve větší aplikaci zásad EBM do výzkumu a je to dokladováno ve speciálních kapitolách. Cesta k rozhodnutí některých sporných otázek v onkochirurgii na základě vyššího stupně kvality a síly důkazů podle zásad EBM bude nepochybně dlouhá a vzhledem ke stále se objevujícím novinkám v diagnostice a léčbě jde o kontinuální nekončící proces. Důvody, proč je tomu tak je, byly zmíněny. Důležité však je, aby se naše postupy v diagnostice i léčbě stále více opíraly o doporučené postupy založené na důkazech vyšší kvality než jsou jen pouhá expertní či konsensuální doporučení.

Literatura

1. Cochrane A. Effectiveness and efficiency. London:Nuffield Provincial Hospitals Trust;1972.
2. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes BR. Evidence-based medicine. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
3. Grade Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. Brit Med J. 2004;328:1492.
4. North of England evidence based guidelines development project:methods of guidelines development. Brit Med J.1996;312:760–762.
5. Ličeník R. Klinické doporučené postupy. Olomouc: Universita Palackého v Olomouci Lékařská fakulta; 2009.
6. Janout V. Klinická epidemiologie – nedílná součást klinických rozhodovacích procesů. Praha: Grada; 1998.
7. Greenhalgh T. Jak pracovat s vědeckou publikací. Základy medicíny založené na důkazech. Praha: Grada Publishing; 2003.
8. Šejda J, Šmerhovský Z, Göpfertová D. Výkladový slovník epidemiologické terminologie. Praha: Grada Publishing; 2005.
9. Šmerhovský Z, Göpfertová D, Feberová J. Medicína založená na důkazech z pohledu klinické epidemiologie. Praha:Universita Karlova Praha Nakladatelství Karolinum; 2007.
10. Bencko V, Hrach K, Malý M, Pikhart H, Reissigová J, Svačina Š, et al. Statistické metody v epidemiologii. V: Zvárová J, Malý M, eds. Biomedicínská statistika III. Praha: Karolinum; 2003.

5.7 Hodnocení kvality v onkochirurgii (M. Duda)

Hodnocení kvality operační léčby není nic nového a chirurgové si sami v průběhu staletí vyvinuli kritéria hodnotící jejich vlastní práci. Patří mezi ně hodnocení operačních a pooperačních komplikací, úmrtnosti, počet reoperací, hodnocení spokojenosti nemocných s provedenou léčbou, délka přežívání u onkologických nemocných, počet recidiv a řada dalších kritérií. Nejvíce pozornosti je této problematice věnováno v onkochirurgii, ale obecně to platí pro veškerou chirurgickou péči. Všechny tyto údaje můžeme nalézt v publikacích starých třeba i více než sto let a chirurgové je trvale sledují. Nikdy dříve však nebyl tlak veřejnosti požadující zlepšení kvality poskytované péče tak velký. V tomto ohledu vystupují do popředí některé nové faktory, jako jsou náklady léčby, nutnost komunikace s veřejností a tiskem, stoupající význam nových technologií, ale rozhodujícím faktorem zůstává vlastní profesionální snaha po zlepšování výsledků práce chirurga. Hledají se kritéria pro hodnocení kvality, která by odrážela nově se vyvíjející koncepci hodnocení kvality v chirurgii, která vychází z předpokladu, že se zvyšujícím se počtem výkonů (operací) stoupá i kvalita dosažených výsledků. Pod pojmem

„High Volume Hospital“ se rozumějí centra, kde se provádějí vysoké počty určitých operací („Surgeon Volume“). Rozdíly v pooperační úmrtnosti a komplikacích jsou výraznější u tzv. větších operací, jako jsou resekce jater, pankreatu a jícnu, oproti jiným resekcím, např. pro kolorektální karcinom. I když existuje řada dokladů podporujících tuto koncepci, při bližším rozboru se může ukázat, že počty výkonů nemusí být rozhodujícím faktorem a přinejmenším stejný význam může mít individuální erudice chirurga, který představuje významný prognostický faktor jak ve vztahu ke komplikacím, tak výsledkům. Rozdíly v pětiletém přežívání u vybraných zhoubných nádorů na různých pracovištích v České republice byly zjištěny z analýz z Národního onkologického registru v ČR a významně korelují s počty operací provedených na jednotlivých pracovištích. Podobné rozdíly srovnatelné se situací u nás byly zjištěny i v jiných zemích, např. Spolkové republice Německo. Vedle počtu prováděných operací, což by podporovalo koncepci „High Volume“, by vliv na tyto výsledky mohlo mít špatné zařazování do klinických stadií, užívaná operační taktika a technika a rozdílné využívání kombinované léčby.

Kvalitu chirurgické péče hodnotíme jednak z pohledu kvality prováděné léčby, jednak aspektem kvality života nemocného během či po ukončení terapie. Hodnocení kvality života operovaného zahrnuje posouzení fyzického i psychického stavu pacienta a dalších psychosociálních faktorů, jako je rodina, zaměstnání, společenské vztahy, ekonomická situace a další pro nemocného důležité oblasti jeho života. Definovat kvalitu života je velmi obtížné a toto hodnocení podléhá velkým individuálním rozdílům. Existuje celá řada návodů, vizuálních škál a dotazníků pro objektivní vyhodnocení kvality života užívána pro praktické i výzkumné účely. V minulosti se pozornost soustřeďovala více na fyzické aspekty, jak tomu bylo např. u Karnofského indexu. V současnosti se dává přednost multidimenzionálnímu posouzení stavu nemocného. Takový často užívaný dotazník pro posouzení kvality života navrhla společnost EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Hodnocení kvality chirurgické péče je dnes v popředí zájmu každého chirurga, odborných společností, nemocnic a nejrůznějších státních institucí. Chirurgové se nemohou zbavit povinnosti zveřejňovat výsledky své práce, je jen otázkou, jakou formou a v jakém rozsahu je to vhodné. Jedním z legitimních a osvědčených způsobů je publikování v odborné literatuře.

Literatura

1. Bentrem DJ, Brennan MF. Outcomes in Oncologic Surgery: Does Volume Make a Difference? *World J Surg.* 2005;29:1210–1216.
2. Zinner MJ, Rogers Jr SO. The Question of Quality. *World J Surg.* 2005;29:1201–1203.
3. Hohenberg W, Meyer TH. Grundzüge der chirurgischen Onkologie (Teil 1,2). *Zentralbl Chir.* 2000;125(5,6):31–38,39–48.

4. Siewert JR, Siest MA. High Volume Hospital Über den Zusammenhang von Fallzahlen und Ergebnisqualität in der Chirurgie. *Chirurg*. 2003;74:278-281.

5. Národní onkologický registr (NOR) České Republiky, Systém pro vizualizaci onkologických dat (SVOD). www.cba.muni.cz/svod

6. Duda M, Žaloudík J, Ryska M, Dušek L. Chirurgická léčba solidních nádorů v České republice. *Rozhl Chir*. 2010;89(10):588–593.

7. Hermanek Jr P, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P, und die Studien-gruppe Kolorektales Karzinom. Lagzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colocarcinoms. *Chirurg*. 1994;65:387–397.

8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A.A duality -of - life instrument for international clinical trials in oncology. *J.Natl Cancer Inst*. 1993;85: 365–376.

Curriculum vitae



Prof. MUDr. Miloslav Duda, DrSc.

Je absolventem Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Po promoci pracoval nejprve na chirurgickém oddělení ve Šternberku a pak ve Fakultní nemocnici a na Lékařské fakultě UP v Olomouci, nejprve na I. chirurgické klinice, v letech 1985–86 absolvoval dlouhodobější studijní pobyt v USA a od roku 1986 do roku 2006 vedl II. chirurgickou kliniku FN v Olomouci. V současnosti pracuje dále jako profesor na lékařské fakultě v Olomouci. Publikoval více než 290 vědeckých prací, z toho 9krát jako hlavní autor monografii a 13krát jako spoluautor odborných knih a učebnic. Jeho odborná činnost byla oceněna řadou na-

šich i zahraničních odborných společností. Za publikační činnost zaměřenou převážně na problematiku nádorů a dalších chorob zaživacího traktu a jícnu obdržel dvakrát cenu České chirurgické společnosti, cenu prezidia Společnosti J. E. Purkyně a cenu Josefa Hlávky. Od roku 2007 se podílí na onkochirurgickém programu Komplexního onkologického centra a chirurgického oddělení nemocnice v Novém Jičíně především v oblasti hrudní a jícnové chirurgie a od roku 2011 je vedoucím nově vzniklé subkatedry onkochirurgie IPVZ.



Prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Absolvent brněnské lékařské fakulty, atestovaný chirurg a onkolog. Přes třicet let pracoval v Masarykově onkologickém ústavu v Brně v různých funkcích od sekundárního lékaře přes náměstka pro vědu a vzdělávání až po ředitele. Pracoval několik let také v onkologickém výzkumu ve Velké Británii a v USA. Po dvě funkční období byl v letech 2003–2010 děkanem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. V současné době je senátorem Parlamentu ČR a místopředsedou senátního výboru pro zdravotnictví a sociální politiku. Je členem výborů České chirurgické společnosti, České onkologické společnosti

a Společnosti pro gastrointestinální onkologii, působí též jako konzultant pro onkochirurgii KOC v Nemocnici Jihlava a ÚVN Praha, učitel onkochirurgie na LF MU v Brně a examinátor atestací z klinické onkologie a nadstavbového oboru onkochirurgie při IPVZ.