TRNAVSKÁ UNIVERZITA V TRNAVE
FAKULTA ZDRAVOTNÍCTVA A SOCIÁLNEJ PRÁCE





Vydanie tejto publikácie finančne podporili:

Eli Lilly Slovakia s. r. o.

SERVIER SLOVENSKO, spol. s r. o.

MARIÁN STREŠKO A KOLEKTÍV

VŠEOBECNÁ A ŠPECIÁLNA ONKOLÓGIA

TRNAVSKÁ UNIVERZITA V TRNAVE
FAKULTA ZDRAVOTNÍCTVA A SOCIÁLNEJ PRÁCE

TRNAVA 2025

Vylúčenie zodpovednosti

Autori a vydavateľ venovali maximálnu pozornosť tomu, aby informácie uvedené v tejto učebnici zodpovedali aktuálnemu stavu znalostí v čase prípravy učebnice. I keď tieto informácie boli dôkladne kontrolované, nemožno s istotou zaručiť ich úplnú bezchybnosť z dôvodu rýchleho trendu meniacich sa vedeckých poznatkov. Z týchto dôvodov sa vylučujú akékoľvek nároky na úhradu či už priamych, alebo nepriamych škôd.

Všetky práva vyhradené.
Žiadna časť tejto tlačenej alebo elektronickej knihy nesmie byť reprodukovaná a šírená v papie-rovej ani elektronickej podobe bez predošlého písomného súhlasu vydavateľa.

Všetky predelové obrázky pred jednotlivými kapitolami, ako aj obrázok na prednej strane obál-ky, sú v publikácii použité so súhlasom rodiny Kállayovej – © Karol Kállay.

Recenzenti

prof. Michal Mego, M.D., DrSc.
MUDr. Matej Hrnčár, PhD., MBA

Editori
Mgr. Martina Havriško, PhD.
Mgr. Vanesa Chebenová

© MUDr. Marián Streško, PhD., a kolektív autorov, 2025

ISBN 978-80-568-0725-5 (print)
ISBN 978-80-568-0675-3 (online)

DOI: 10.31262/978-80-568-0675-3/2024

Venovanie

Túto knihu venujeme všetkým, ktorí sa zaslúžili
o rozvoj odboru onkológie na Slovensku i v zahraničí.

„Bona valetudo melior est quam maximæ divitiæ“

ZOZNAM AUTOROV

MUDr. Stanislava Bubelínyová
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

MUDr. Michaela Čanigová
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

MUDr. Monika Dienerová, PhD., MPH
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

MUDr. Barbora Dobiašová
Národný onkologický ústav, Bratislava

MUDr. Radovan Drápal
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

MUDr. Igor Duda, PhD.
Chirurgická klinika, Fakultná nemocnica Trnava
Katedra ošetrovateľstva, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita v Trnave

MUDr. Erika Grmanová
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

MUDr. Rastislav Husťak, PhD.
Gastroenterologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trnava
Katedra laboratórnych a vyšetrovacích metód v zdravotníctve, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita v Trnave

doc. MUDr. Andrej Klepanec, PhD., MPH, EBIR
Rádiologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava
Slovenská zdravotnícka univerzita

MUDr. Kamil Koleják, PhD., MSc.
Neurochirurgická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

MUDr. Iveta Kopecká, PhD.
Ústav patológie, Fakultná nemocnica Trnava
Katedra laboratórnych a vyšetrovacích metód v zdravotníctve,
Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita v Trnave

MUDr. Jana Lacová
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

Mgr. Daniela Miková Baxová
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

MUDr. Michaela Miškovičová, PhD.
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.
Katedra ošetrovateľstva, Fakulta sociálnej práce a zdravotníctva,
Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre
Nemocnica Svet zdravia, Topoľčany

MUDr. Marek Rác, PhD.
Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra

MUDr. Marián Streško, PhD.
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava
Katedra verejného zdravotníctva, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce,
Trnavská univerzita v Trnave

h.doc. MUDr. Miroslav Šimek, PhD.
Hematológia a Transfuziológia, Fakultná nemocnica Nitra

MUDr. Kristián Šuták
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

MUDr. Margaréta Tanyasiová
Sahlgrenska Comprehensive Cancer Center,
Sahlgrenska University Hospital Göteborg

MUDr. Eliška Volochová
Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava

MUDr. Andrej Vondrák
Oddelenie Nukleárnej Medicíny, IZOTOPCENTRUM, s. r. o. v Nitre

OBSAH

Úvod
Onkológia ako vedný odbor */Streško/* 13

VŠEOBECNÁ ONKOLÓGIA

Kapitola 1
Etiopatogenéza a epidemiológia zhubných nádorov */Drápal/* 15
1.1 Epidemiológia v skratke 16
1.2 Epidemiológia nádorových ochorení 18
1.3 Etiológia nádorových ochorení 20
1.4 Kancerogenéza 30

Kapitola 2
Prevencia, včasná diagnostika, skríning v onkológii */Lacová/* 39
2.1 Prekancerózy 40

Kapitola 3
Patofyziológia nádorov */Kopecká/* 61
3.1 Definícia nádorov 61
3.2 Histopatologická diagnostika 64

Kapitola 4
Geneticky podmienené nádory */Miškovičová/* 71
4.1 Vznik autozomálne dominantných dedičných nádorových syndrómov 72
4.2 Nádorové syndrómy 75

Kapitola 5
Využitie možností intervenčnej rádiológie v onkológii */Klepanec/* 85
5.1 Príprava pacientov na IR výkony 86
5.2 Vaskulárna intervenčná rádiológia v onkológii 87
5.3 Nevaskulárna intervenčná rádiológia v onkológii 99

Kapitola 6
Nukleárna medicína a jej využitie v diagnostike a liečbe onkologických pacientov */Vondrák/* 111
6.1 Pozitrónová emisná tomografia (PET) 113
6.2 Scintigrafia skeletu 117
6.3 Teranostika 120

Kapitola 7
Systémová liečba onkologických ochorení */Šuták/* 125
7.1 Chemoterapia 125
7.2 Hormonálna liečba 130
7.3 Cielená liečba 133
7.4 Imunoterapia 137
7.5 Toxicita onkologickej liečby 140

Kapitola 8
Chirurgická liečba zhubných nádorov */Duda/* 147
8.1 Chirurgická liečba 148
8.2 Kuratívna chirurgická liečba 149
8.3 Chirurgické operácie na lymfatickom systéme 151

Kapitola 9
Liečba žiarením */Tanyasiová/* 159
9.1 Základné pojmy, rozdelenie v rádioterapii 159
9.2 Charakteristika a zdroje žiarenia používaného v rádioterapii 160
9.3 Plánovanie a realizácia ožarovania 167
9.4 Toxicita rádioterapie 169

Kapitola 10
Emergentné situácie v onkológii */Bubelínyová/* 175
10.1 Emergentné situácie v onkológii 175

Kapitola 11
Paliatívna medicína */Dobiašová/* 199
11.1 Najčastejšie symptómy pokročilého ochorenia 200
11.2 Malígna črevná obštrukcia (MBO) 204
11.3 Koniec života 205

Kapitola 12
Využitie endoskopických metód v diagnostike a paliatívnej liečbe onkologických ochorení */Husťak/* 209
12.1 Kolonoskopia 210
12.2 Endosonografia a navigované tenkoihlové biopsie 212
12.3 Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia 214
12.4 Cholangioskopia a indeterminované stenózy 215
12.5 Manažment malígnej dysfágie 217
12.6 Paliacia enterálnych obštrukcií 217
12.7 Paliatívne riešenie malígnych biliárnych stenóz 219
12.8 Perkutánna gastrostómia a možné techniky jej zavádzania a rozšírenia 220
12.9 Nové metódy 222

Kapitola 13
Základy chirurgickej liečby v onkogynekológii */Mlynček/* 227
13.1 Operačná liečba rakoviny vulvy 228
13.2 Operačná liečba rakoviny krčka maternice 231
13.3 Operačná liečba rakoviny tela maternice 235
13.4 Operačná liečba rakoviny vaječníka 239

Kapitola 14
Venózne prístupy */Miková Baxová/* 247
14.1 Typy CVK 248
14.2 Indikácie a kontraindikácie zavedenia CVK 251

ŠPECIÁLNA ONKOLÓGIA

Kapitola 15
Nádory centrálneho nervového systému */Koleják/* 259
15.1 Nádory CNS 259

Kapitola 16
Nádory hlavy a krku */Dienerová/* 277
16.1 Nádory hlavy a krku 277

Kapitola 17
Nádory pľúc a pleury */Dienerová/* 285
17.1 Nádory pľúc a pleury 286

Kapitola 18
Nádory kože */Čanigová/* 297
18.1 Malígny melanóm 297
18.2 Bazalióm 303
18.3 Spinocelulárny karcinóm kože 305

Kapitola 19
Nádory gastrointestinálneho traktu */Volochová/* 311
19.1 Karcinóm pažeráka 312
19.2 Karcinóm žalúdka 316
19.3 Karcinóm hrubého čreva 320
19.4 Nádory pankreasu 325
19.5 Nádory žlčníka a žlčových ciest 329

Kapitola 20
Nádory pečene */Rác/* 337
20.1 Benígne nádory pečene 337
20.2 Malígne nádory pečene 339
20.3 Cholangiocelulárny karcinóm 345

Kapitola 21
Urologické nádory */Streško/* 351
21.1 Nádory obličky 351
21.2 Karcinóm močového mechúra 355
21.3 Karcinóm prostaty 360
21.4 Nádor penisu 366
21.5 Nádory semenníkov 369

Kapitola 22
Gynekologické malignity */Grmanová/* 375
22.1 Karcinómy krčku maternice 375
22.2 Karcinómy maternice 378
22.3 Karcinómy vaječníkov 381
22.4 Karcinóm prsníka 386

Kapitola 23
Hematoonkológia */Šimek/* 403
23.1 Leukémie 403
23.2 Lymfómy 415
23.3 Mnohopočetný myelóm 420

23.4 Ph-negatívne myeloproliferatívne ochorenia 422
23.5 Pravá polycytémia 423
23.6 Esenciálna trombocytémia 424
23.7 Primárna myelofibróza 425
23.8 Myelodysplastický syndróm 426

O autoroch 433

ÚVOD

Odbor klinická onkológia zaznamenal v posledných rokoch obrovský pokrok. Rozvoj nových liečebných postupov a diagnostických metód výrazne zlepšil výsledky liečby onkologických pacientov. Táto kniha reaguje na výzvy, ktoré pred nami stoja, a mala by byť pomocníkom pri vzdelávaní a liečbe tejto zákernej choroby, spájajúc teoretické poznatky s praktickými skúsenosťami.

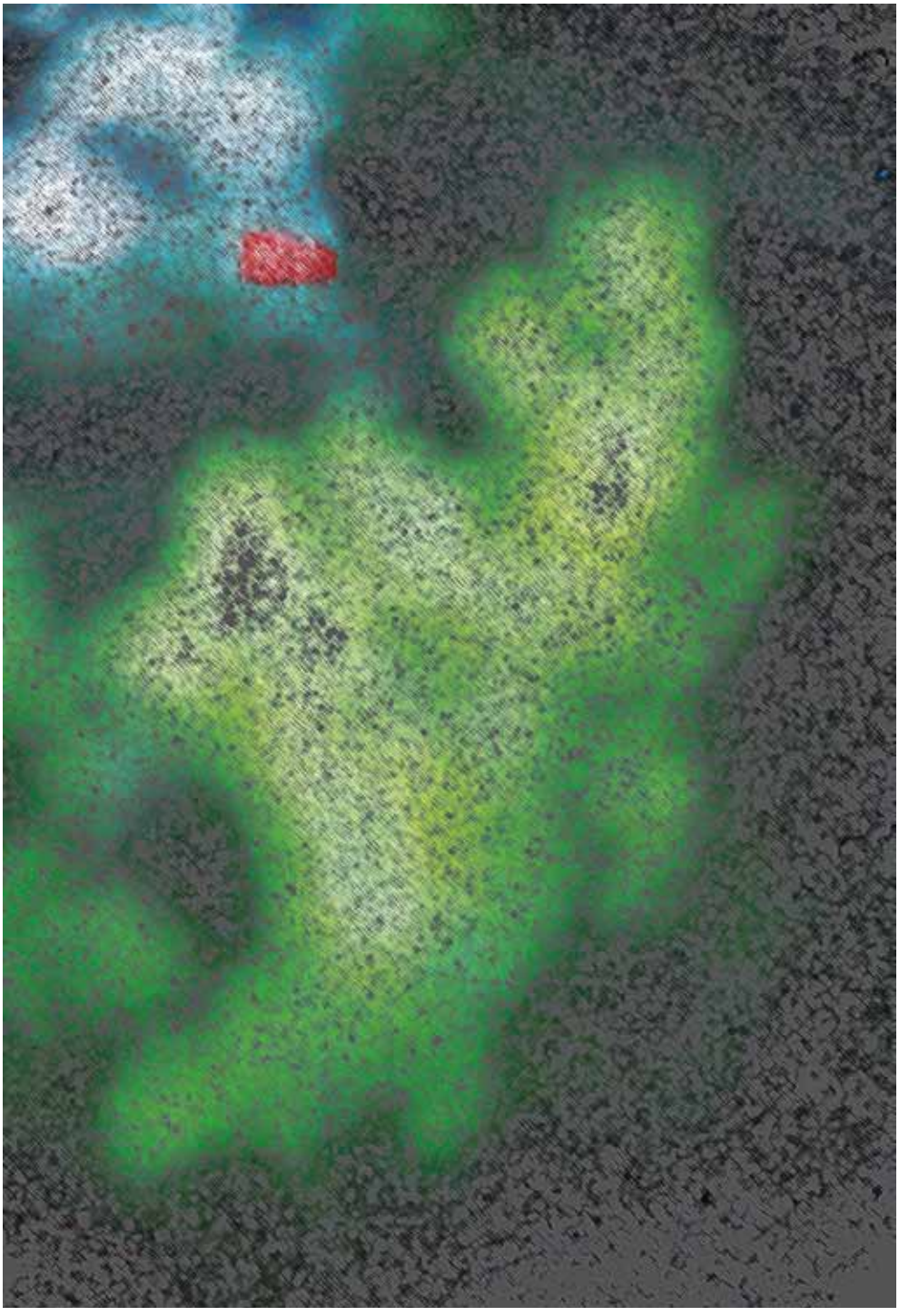
Učebnica „Všeobecná a špeciálna onkológia" poskytuje základné informácie pre študentov zdravotníctva a sociálnej práce, ako aj pre študentov medicíny, ktorí sa stretávajú s onkologickými pacientmi. Táto kniha poskytuje základný prehľad o mechanizmoch vzniku nádorového ochorenia, jeho diagnostike, liečebných metódach a psychosociálnych aspektoch onkologických ochorení.

Chcel by som sa poďakovať všetkým autorom a odborníkom, ktorí prispeli k vzniku tejto knihy, a to napriek ich veľkému pracovnému zaťaženiu. Významný odborný prínos a hlboké znalosti týchto odborníkov tvoria základ tejto knihy. Rozdelením na dve hlavné časti – všeobecnú a špeciálnu onkológiu – kniha umožňuje študentom postupne preniknúť do komplexnosti onkologickej problematiky. Prvá časť poskytuje základné informácie, potrebné pre pochopenie mechanizmu vzniku, prevencie a všeobecných prístupov k liečbe nádorových ochorení. Druhá časť knihy sa venuje diagnostike a terapeutickým prístupom k jednotlivým typom onkologických ochorení.

Celou publikáciou Vás budú sprevádzať majstrovské fotografie Karola Kállaya. Sme hrdí, že vám môžeme predstaviť aj touto formou vizuálne umenie z „Cyklu grafika KK 2010", ktorú nám poskytla rodina Kállayovcov.

Na záver by sme radi vyjadrili vďaku Trnavskej univerzite v Trnave za jej podporu a pomoc pri realizácii tohto projektu. Bez ich pomoci by sa táto kniha nemohla stať realitou. Veríme, že „Všeobecná a špeciálna onkológia" bude slúžiť ako cenný sprievodca nielen študentom, ale aj iným odborníkom, ktorí sa denne stretávajú s výzvami v oblasti onkologickej starostlivosti a liečby. Táto učebnica je dôkazom spolupráce a odhodlania odborníkov, ktorí sú pripravení zdieľať svoje vedomosti a skúsenosti za účelom zlepšenia zdravotníckej praxe a vzdelávania v oblasti onkológie.

MUDr. Marián Streško, PhD.



KAPITOLA 1

ETIOPATOGENÉZA A EPIDEMIOLÓGIA ZHUBNÝCH NÁDOROV

MUDr. Radovan Drápal

Úvod

Nádorové ochorenia sú druhou najčastejšou príčinou smrti po kardiovaskulárnych ochoreniach celosvetovo s menšími, či väčšími odchýlkami v rámci jednotlivých krajín. Podľa údajov WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) predstavujú onkologické ochorenia jedny z najčastejších ochorení postihujúcich populáciu a majú vysoký klinický, sociálny a ekonomický dopad. Napríklad, podľa údajov American Cancer Society za rok 2020, pribudlo celosvetovo 19,3 milióna nových prípadov nádorových ochorení a približne 10 miliónov úmrtí v súvislosti s nádorovými ochoreniami. Určitú časť tvorili tzv. nemelanómové nádory kože.

Medzi najčastejšie z diagnostikovaných nádorov patrili:
1. nádorové ochorenia prsníka u žien (11,7 %) teda asi 2,3 mil.,
2. nádorové ochorenia pľúc (11,4 %),
3. nádorové ochorenia hrubého čreva (10,0 %),
4. nádorové ochorenia prostaty (7,3 %),
5. nádorové ochorenia žalúdka (5,6).

Medzi najčastejšie príčiny úmrtí patrili:
1. nádorové ochorenia pľúc (18 %) teda asi 1,8 mil. úmrtí,
2. nádorové ochorenia hrubého čreva (9,4 %),
3. nádorové ochorenia pečene (8,3 %),
4. nádorové ochorenia žalúdka (7,7 %),
5. nádorové ochorenia prsníka u žien (6,9 %).

Všeobecne sa za nádory s lepšou prognózou považujú tie postihujúce prostatu a štítnu žľazu; naopak, nádory pažeráka, pečene a obzvlášť pankreasu sú považované za tie s najhoršou. Aktuálne epidemiologické dáta celosvetovo poukazujú na zvyšujúcu sa frekvenciu, prevalenciu a mortalitu nádoro-

vých ochorení napriek častokrát včasnej diagnostike a cielenej liečbe. Podľa odhadov bude v roku 2040 incidencia nádorových ochorení 28,4 miliónov prípadov/rok – teda asi 47 % nárast v porovnaní s rokom 2020. Za príčiny sa považuje hlavne globalizácia, zmena hospodárstva, rastúca ekonomika a zmena životného štýlu obyvateľstva. Vo všeobecnosti poznáme len málo etiologických faktorov onkologických ochorení, kde prevládajú faktory rizikové – teda také, ktoré priamo či nepriamo môže viesť ku vzniku nádorového ochorenia.

1.1 Epidemiológia v skratke

Pod pojmom epidemiológia rozumieme vednú disciplínu, zaoberajúcu sa skúmaním výskytu akútnych a chronických ochorení v populácii so zameraním na dôvod ich vzniku a spôsoby prenášania, navrhovaním opatrení na zlepšenie ochrany zdravia a kontrolovaním účinnosti týchto opatrení. Študuje vzťahy medzi človekom a prostredím, so zreteľom na možnosti prevencie hromadného výskytu takýchto ochorení.

Za prvý opísaný vzťah medzi vznikom zhubného nádoru a pôsobením určitého faktora sa považuje pozorovanie talianskeho lekára menom Ramazzini z roku 1713, ktorý pozoroval vyšší výskyt nádorov prsníka u rádových sestier, čo pripísal ich celibátu – bezdetnosti. Zaujímavé je, že výsledok pozorovania sa zachoval do súčasnosti – každý pôrod zvyšuje u žien ochranu pred zhubným nádorom prsníka. Expozícia inému faktoru bola zase pozorovaná začiatkom 20. storočia v Spojených štátoch, keď mladé pracovníčky farbiace ciferníky hodiniek farbami s obsahom rádia si ústami zahrocovali štetce, čo malo za následok vyšší výskyt nádorov kostí pre absorpciu rádia z tráviaceho traktu.

História slovenskej epidemiológie bola formovaná na Lekárskej fakulte UK v Bratislave, kde v roku 1951 vzniklo Laboratórium epidemiológie, ktorého vedúcim pracovníkom bol prof. MUDr. Mucha. Aj jeho pričinením bola v neskorších rokoch zavedená výučba epidemiológie ako predmetu, pričom sa v tomto období začali vydávať aj prvé učebnice a študenti Lekárskej fakulty sa takto dostávali do užšieho kontaktu s odborom. Postupným formovaním sa laboratórium premenovalo na ústav, ktorý funguje a vykonáva vedeckú činnosť dodnes.

Epidemiológiu vo všeobecnosti delíme na:

1. epidemiológiu infekčných chorôb
2. epidemiológiu neinfekčných chorôb

Poznáme aj iné delenie, a to:

1. všeobecná,
2. špeciálna (konkrétne opatrenia na konkrétne ochorenia),
3. klinická (konkrétne opatrenia na základe výsledkov klinických štúdií),
4. epidemiológia prostredia (konkrétne vplyvy prostredia na zdravie populácie).

Práca epidemiológa zahŕňa pozorovanie a skúmanie vzniku ochorenia, zber informácií a ich analýzu, interpretáciu výsledkov a navrhovanie vhodných opatrení s vyhodnocovaním ich efektivity. Základným cieľom epidemiológie je teda čo najviac ovplyvniť výskyt ochorenia v populácii. V akomkoľvek kontexte musí jej činnosť úzko súvisieť s medicínou založenou na dôkazoch – Evidence-Based Medicine (EBM).

Medzi základné pojmy v epidemiológií patria:

- ***Incidencia*** – určuje počet novozistených ochorení v danom určitom časovom období (väčšinou 1 rok) na 100.000 obyvateľov danej populácie. Je veľmi významným ukazovateľom, lebo určuje dynamiku ochorenia a jeho vývoj v čase. Podľa druhu ochorenia môže byť prepočítavaná aj na vyšší podiel obyvateľov.
  incidencia = (počet novozistených ochorení za 1 rok/počet obyvateľov) x 100.000
- ***Prevalencia*** – určuje výskyt určitého ochorenia v sledovanej populácii k určitému okamihu. Vypočítava sa ako pomer všetkých (evidovaných) osôb s ochorením k dátumu zisťovania voči populácii. Určuje sa k jednému, zvyčajne k poslednému dňu roka. Je dôležité pripomenúť, že veľkosť prevalencie narastá so zvyšujúcou sa dostupnosťou a kvalitou zdravotnej starostlivosti (viac chorých prežíva dlhší čas.), je teda jej dôležitým ukazovateľom.
- ***Mortatila resp. úmrtnosť*** – rozumieme ňou počet zomrelých za určitú časovú jednotku (väčšinou 1 rok) na 100 000 obyvateľov danej populácie. Predstavuje základný ukazovateľ pre závažnosť a rozsah jednotlivých ochorení v populácii. Mortalita môže udávať percento zomrelých pri určitej chorobe (napr. nádor pankreasu) alebo po zložitom liečebnom zákroku (napr. pooperačná mortalita).
  mortalita = (počet zosnulých za 1 rok/počet obyvateľov) x 100 000
- ***Morbidita*** – vyjadruje pomer počtu chorých osôb, voči počtu všetkých (zdravých i rozlične chorých) jedincov. Ide o dôležitý štatistický ukazovateľ chorobnosti obyvateľstva. Zvyčajne sa porovnáva s mortalitou (úmrtnosťou).
- ***Letalita*** – udáva počet zomrelých na ochorenie z celkového počtu diagnostikovaných chorých. Spolu s mortalitou a morbiditou patrí k ukazovateľom vyjadrujúcim kvantitatívne pomery v spoločnosti postihnutej určitou chorobou.

- ***Prežívanie*** – dôležitý údaj a ukazovateľ kvality zdravotnej starostlivosti. V literatúre sa udáva na určité časové obdobie (1/rok, 2/roky, 5/rokov atď.) Využíva sa takisto v rámci hodnotenia onkologickej liečby.

1.2 Epidemiológia nádorových ochorení

Nádorové ochorenia patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia v populácii, samotné ochorenia a s nimi súvisiace komplikácie patria medzi veľmi časté príčiny úmrtí. Ani v našej populácii tomu nie je inak, mierne sa však líši ich rozloženie. V rámci sledovania geografickej distribúcie je možné pozorovanie rôzneho vývoja výskytu onkologických ochorení v geopolitickej súvislosti. V minulosti bola napríklad pozorovaná vyššia úmrtnosť na nádory žlčníka a žlčových ciest v štátoch strednej a východnej Európy, čo sa dalo do súvislosti s výškou počtu obyvateľov postihnutých žlčovými kameňmi (súvis so stravou a životným štýlom). V oblasti Iránu a Kazachstanu bol zase pozorovaný vyšší výskyt nádorových ochorení dutiny ústnej a pažeráka (súvis s fajčením a požívaním žuvacieho tabaku).

Epidemiológiu nádorových ochorení delíme na dve skupiny:

1. **deskriptívna epidemiológia** – zbiera a vyhodnocuje údaje o rozsahu, vývoji a postupe daného onkologického ochorenia v populácii na základe zhodnotenia epidemiologických ukazovateľov.
2. **analytická epidemiológia** – identifikuje príčiny vzniku ochorení resp. faktory, ktoré súvisia so vznikom ochorení a tzv. rizikové skupiny obyvateľstva, ktoré sú onkologickými ochoreniami a ich vznikom ohrozené.

Za účelom zberu údajov, ich spracovania, verifikácie a dopĺňania dát, ich analýzy a interpretácie jestvuje Národný onkologický register SR (NOR SR), ktorý je súčasťou a spadá pod Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI). NOR funguje na našom území od roku 1976, pričom zber údajov sa začal už v roku 1968. Úlohou registra je viesť dlhodobú evidenciu onkologických pacientov na území SR, dopĺňať a spresňovať údaje o ich nádorových ochoreniach podľa platných medzinárodných ustanovení. Údaje z hlásení sú následne využívané na získavanie informácií o vývoji jednotlivých typoch onkologických ochorení v populácii na národnej aj regionálnej úrovni. Cieľom NOR je prispieť k analýze efektivity intervenčných postupov pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti. Onkologické registre sú medzinárodnými organizáciami, ktoré spolu úzko spolupracujú.

NOR SR má stále členstvo v nasledujúcich medzinárodných organizáciách:

- Svetová zdravotnícka organizácia (*z angl. WHO – World Health Organization*)
- Medzinárodná agentúra pre výskyt rakoviny (*z angl. International Agency for Research on Cancer*)
- Medzinárodná asociácia onkologických registrov (*z angl. International Association of Cancer Registries*)
- Európska sieť onkologických registrov (*z angl. European Network of Cancer Registries*)

Stále členstvo NOR v týchto organizáciách zabezpečuje dôležitú komunikáciu a spoluprácu v zdieľaní a spracovávaní štatistických údajov.

Medzi onkologické diagnózy, ktoré podliehajú nutnosti hlásenia do NOR podľa WHO patria nasledovné:

1. zhubné nádory (zhubné nádory všetkých možných lokalizácií),
2. nádory *in situ* (prekancerózy všetkých možných lokalizácií),
3. nezhubné nádory nervovej sústavy (registrujú sa od roku 1994),
4. nezhubné nádory endokrinných žliaz,
5. nádory neistého biologického správania.

Za primárny zdroj zberu údajov sa považuje tzv. **onkologické hlásenie** teda hlásenie o pacientovi s onkologickým ochorením, ktoré je vyplnené a odoslané v prípade, že je pacientovi diagnostikované nádorové ochorenie. Hlásenia sú následne spracované na základe právoplatných medzinárodných noriem a usmernení WHO a podľa aktuálnych klasifikácií – Medzinárodnej klasifikácie chorôb, MKCH – O a TNM klasifikácii nádorov. Po spracovaní týchto údajov dochádza k ich validácii, ktorou sa overuje správnosť a kvalita údajov. Po ukončení všetkých príslušných kontrol (NOR spolupracuje s viacerými nadnárodnými kontrolnými inštitúciami, aby bola validita údajov čo najvyššia) dochádza k vypracovaniu periodika s názvom *Cancer Incidence in Five Continents* s konečnými údajmi, pričom posledné je X. vydanie so zberom údajov medzi rokmi 2003 – 2007.

Podľa vydaného periodika vieme nasledované:

1. Medzi rokmi 2003 – 2007 bola na území SR diagnostikovaných dohromady 122 065 nádorových ochorení (aj nádory kože), pričom bola vyššia incidencia u mužov (63 452 prípadov) ako u žien (58 613 prípadov).
2. Medzi najčastejšie typy zhubných ochorení patrili u mužov nádory pľúc, následne nemelanómové nádory kože a nádory prostaty. U žien to boli nádory prsníkov, nemelanómové nádory kože a nádory tela maternice.

Tabuľka 1. Percentuálny prehľad výskytu nádorových ochorení v rokoch 2003 – 2007 v SR.

Muži	**100 000 obyvateľov**	**Ženy**	**100 000 obyvateľov**
Pľúcny systém	56,2	Prsník	51,7
Nemelanómové n.	48,6	Nemelanómové n.	38,4
Prostata	38,7	Telo maternice	19,0
Kolon	29,9	Kolon	16,7
Konečník	26,5	Krček maternice	15,8
Žalúdok	16,8	Vaječník	11,5
Močový mechúr	16,3	Konečník	11,1
Oblička	15,1	Pľúcny systém	10,5
Pankreas	11,2	Melanóm	7,6
Hrtan	8,5	Oblička	7,5
Konečník	26,5	Krček maternice	15,8

1.3 Etiológia nádorových ochorení

Etiológia, zložená z dvoch gréckych slov, je vedným odborom, ktorý sa podrobne zaoberá príčinami vzniku chorôb a ich pôvodom. Spojený pojem etiopatogenéza sa v medicíne nielenže zaoberá vznikom chorôb, ale aj ich patologickými prejavmi a dôsledkami na organizmus, resp. sa zaoberá súborom príčin, ktoré vedú ku vzniku ochorenia. V minulosti sa predpokladalo, že za vznikom určitých ochorení či stavov stál faktor, ktorý ochorenie spôsobil – tzv. etiologický faktor. Až postupom času a rozvojom medicíny s pokrokmi vo vede sa zistilo, že za vznikom určitej choroby môže stáť viacero etiologických resp. etiopatogenetických faktorov.

Podľa počtu etiologických faktorov, choroby delíme na:

1. **Monofaktorové** alebo také, na ktorých vznik stačí jeden faktor (u predisponovaného resp. imunokompromitovaného jedinca), napr. infekčné ochorenia – *Mycobacterium tuberculosis* spôsobujúce infekciu tuberkulózy.
2. **Polyfaktorové** alebo také, na ktorých vzniku sa podieľa viacero existujúcich faktorov, pričom nie vždy je možné jeden z faktorov označiť ako hlavný; v prípade že je to možné sú potom faktory hlavné a faktory doprovodné alebo vedľajšie, ktoré sa medzi sebou veľakrát potenciujú. Sem patria ochorenia

ako *Diabetes mellitus* alebo arteriálna hypertenzia, kde jej vznik závisí od viacerých faktorov: vek (častejšie postihuje starších ľudí), pohlavie (častejšie ňou trpia muži), pre existujúce iné chronické srdcové ochorenie alebo iné chronické ochorenia (*Diabetes mellitus*), hmotnosť (vo vyššom riziku sú ľudia s nadhmotnosťou a obezitou), fajčenie, alkohol a mnoho iných faktorov.

Je veľmi dôležite, zároveň však častokrát extrémne zložité, pátrať po etiológii choroby, pretože v prípade známej príčiny je možné nasadiť kauzálnu terapiu s očakávaním vyliečenia. V prípade, že nevieme, čo ochorenie spôsobuje, nazývame ich ako ochorenia idiopatické. V takýchto prípadoch existuje len liečba symptomatická nie kauzálna, ktorá však nemusí byť vždy účinná a vyliečenie pacienta nie je garantované.

Podľa inej príčiny vzniku, choroby delíme na:

1. **Psychogénne:** sú tie, pri ktorých nepoznáme organický základ ich vzniku. Vplyv viacerých faktorov ako je napr. duševné zdravie ako aj fyzická stabilita a ich výkyvy môžu viesť k ich vzniku, no jasný faktor známy nie je (napr. vznik žalúdočných vredov u psychicky labilnejších osôb)
2. **Somatogénne:** majú jasný organický základ (napr. zhubný nádor)
3. **Latrogénne:** vznikajú v súvislosti s medicínskou praxou, spôsobené pri zákrokoch (napr. chybou či nepozornosťou, v horšom prípade neodbornosťou či úmyselným poškodením)

Podľa doby vzniku, choroby delíme na:

1. **Vrodené:** také, ktoré vznikli pred narodením, vyvolávajúcim faktorom môže byť tzv. teratogén – faktor, vyvoláva vznik malformácie, vrodenej poruchy či narušenie vývoja určitého orgánu alebo celého organizmu (Conterganová resp. talidomidová aféra v 20. storočí – talidomid bežne užívaný a doporučovaný napr. na bolesti hlavy alebo prechladnutie spôsobil u tehotných žien narodenie detí s tzv. fokoméliou, pri ktorej sa nevyvíja stredná časť paže a tak prsty vyrastajú z ramena, malformácie očí, uší a hluchotu, poruchy srdca a obličiek)
2. **Získané:** také, ktoré vznikli v priebehu života a sú spôsobené vplyvmi vonkajšieho prostredia a životným štýlom

Podľa toho, či sa na vzniku ochorenia podieľajú vonkajšie alebo vnútorné faktory, choroby delíme na:

1. **Endogénne** – teda *vnútorné príčiny*: sem patria faktory ako napr. genetická predispozícia k vzniku geneticky podmieneného ochorenia, rôzne enzymopatie a iné.

2. **Exogénne** – teda *vonkajšie príčiny*: sú tie, ktoré na organizmus vplývajú z vonkajšieho prostredia a môžu viesť k vzniku ochorenia.
   Exogénne príčiny vzniku chorôb môže deliť na:
   A. *chemické*
   B. *fyzikálne*
   C. *biologické*

Chemické

Medzi chemické príčiny patria rôzne anorganické (ortuť, olovo, arzén) alebo organické (kyseliny, zásady, organofosfáty), ktoré vedú k poškodeniu tkanív či orgánov na základe rôznych biochemických reakcií. Napr. požitie kyseliny spôsobuje zrážanie bielkovín čo vedie k vzniku tzv. koagulačných nekróz. Koncentrované zásady naopak bielkoviny rozpúšťajú a prenikajú hlboko do zdravého tkaniva, kde spôsobujú kolikvačné nekrózy. Olovo, ktoré sa do organizmu dostane inhaláciou, perorálne a výnimočne aj resorpciou cez porušenú kožu, sa distribuuje krvou do tkanív, svalov, parenchýmových orgánov, nervového tkaniva a kože, pričom najväčšie množstvo sa koncentruje v kostnom tkanive (nie kostnej dreni). Hlavným patogenetickým mechanizmom je schopnosť olova pôsobiť na enzymatické reakcie v organizme, čo vedie k fragilite erytrocytov a skrátenej dobe ich prežívania. Ak nevznikli ťažké ireverzibilné zmeny zapríčinené ťažkou neliečenou otravou (encefalopatia, intersticiálna nefritída, paréza n. radialis), pacient sa môže po správnej a dostatočne dlhej liečbe uzdraviť.

Fyzikálne

Mechanické vplyvy, ktoré pôsobením neadekvátneho fyzikálneho zaťaženia na organizmus vedú k poškodeniu tkanív, pričom dôsledky poškodenia môžu byť priame (krvácanie, zlomenina, natrhnutie orgánu) alebo nepriame (ischémia či nedostatok prekrvenia, ktoré v čase môžu viesť k odumretiu tkaniva). Medzi časté fyzikálne príčiny hlavne u dlhodobo imobilných pacientov patria preležaniny, ktoré vznikajú na podklade nedostatočného prekrvenia a následnej ischémie tkaniva, čo vedie k ich odumretiu a strate, poškodením vzniká kožný až svalový defekt. Za inú príčinu sa považuje tzv. crush syndróm, ktorý je charakterizovaný vplyvom enormného fyzikálneho zaťaženia na mäkké tkanivá organizmu – napr. pri zavalení kameňmi či drevom. V dôsledku fyzikálnych vplyvov dochádza k hypoperfúzii teda k zníženému prekrveniu tkanív, čo vedie k hypoxémickému poškodeniu buniek a odumretiu všetkých zasiahnutých tkanív.

Ionizujúce žiarenie, pričom rovnaké dávky rôznych druhov žiarenia vyvolávajú odlišné účinky – príčinou je odlišné množstvo energie účinkujúcej na

tkanivá. Žiarenie účinkuje na bunkovej úrovni a poškodzuje bielkoviny a tým aj DNA. K poškodeniu dochádza priamo – ionizáciou a excitáciou atómov čo vedie k štepeniu nukleovej kyseliny a vzniku zlomov, alebo nepriamo vznikom reaktívnym radikálov, ktoré ďalej poškodzujú bunku a bunkové mechanizmy. Medzi neskoré účinky ionizujúceho žiarenia patria mutácie buniek a malígne transformácie.

Teplotné zmeny a výkyvy môžu spôsobiť také poškodenie kože, ktoré sa prejaví vznikom popálenín (extrémne vysoké teploty) alebo omrzlín (nízke teploty). Pôsobením vysokej teploty dochádza k poškodeniu kožného krytu v rôznom rozsahu, pričom biochemicky v mieste poškodenia dochádza k uvoľňovaniu zápalových mediátorov, čo pôsobí na zvýšenie priepustnosti ciev v mieste úrazu aj v jeho okolí – začervenanie, čím dochádza k úniku bielkovín a tekutín do okolia – vznik edému. Celý priebeh však závisí od intenzity pôsobiaceho tepla, od čoho závisí aj koncové postihnutie (popáleniny 1. – 4. stupňa). Omrzliny vznikajú v dôsledku vystavenia časti tela nízkej teplote, pričom najčastejšie postihnutým orgánom býva koža – najrizikovejšími sú akrálne časti tela (brada, nos, prsty horných a dolných končatín). Výsledné poškodenie závisí nielen od intenzity chladu, ale aj od dĺžky pôsobenia.

Zmeny atmosférického tlaku ako príčiny vzniku choroby sú dlhodobo známe a môžu spôsobiť napr. výškovú chorobu alebo dekompresnú chorobu potápačov. Dekompresná alebo kesonová choroba môže vzniknúť u potápačov, ktorí nedodržia správne zásady vynárania, resp. pri rýchlom opustení priestoru kesónu. Vplyvom rýchlej dekompresie dusíka (postupom do vodnej hĺbky sa tlak na telo zvyšuje), pri poklese tlaku pri vynorení mení svoje skupenstvo na plynné v neprimeranej rýchlosti a bubliny dusíka sa cez venózne riečisko dostávajú do orgánov, čo vedie k ich poškodeniu – bubliny môžu upchávať cievy, čo vedie až k orgánovej nedokrvenosti. Tento stav môže viesť ku generalizovanej slabosti a bolesti, bolesti brucha so zvracaním, ale aj k systémovým príznakom, ktoré môžu viesť k smrti potápača.

Úrazy elektrickým prúdom môžu spôsobiť poškodenie, ktoré sa pohybuje od minimálnej bodovej popáleniny až po zastavenie krvného obehu a dýchania s náhlym úmrtím.

Vibrácie a hluk. Hluk je nežiaduci, rušivý alebo škodlivý zvuk, ktorý patrí k najčastejšie sa vyskytujúcim faktorom pracovného prostredia. Strata sluchu spôsobená nadmerným zaťažením hlukom pri práci je jednou z najčastejších chorôb z povolania vyskytujúcich sa v EÚ. Vystavenie hluku nad úrovňou 80 dB(A) môže spôsobiť trvalé poškodenie sluchu. Pri lokálnom prenose vibrácií na končatiny sú najškodlivejšie vibrácie v rozmedzí 125 – 300 Hz, pričom poškodzujú najmä tkanivá horných končatín, predovšetkým rúk a prstov. Hlavný účinok vibrácií smeruje na strednú vrstvu tepien rúk, ktorá vplyvom

chronického namáhania vibráciami hrubne, čím sa priesvit cievy výrazne zníži, tým sa zhoršuje prekrvenie, vibrácie poškodzujú aj nervové tkanivo. Pôsobenie vibrácií na organizmus ako celok môžu spôsobovať kardiálne poruchy – tachykardiu, únavu, bolesť chrbtice.

Biologické

Do skupiny biologických vplyvov patria vírusy, baktérie a parazity. Ich výskumom a skúmaním vplyvu sa zaoberá mikrobiológia a imunológia. Patria sem živočíšne toxíny rôznych druhov zvierat – hadov, obojživelníkov či hmyzu.

Toxíny tvorené týmito živočíchmi delíme na:

- vazoaktívne – spôsobujú vazodilatáciu alebo krvácanie,
- hemolytické – vyvolávajú rozpad červených krviniek,
- toxíny ovplyvňujúce krvnú zrážanlivosť,
- neurotoxické – pôsobiace na funkciu nervového aparátu,
- špecifické enzýmy – napr. podporujúce proteolýzu (rozpad bielkovín).

1.3.1 Najčastejšie etiologické faktory

V onkológii vo všeobecnosti poznáme len málo priamych etiologických faktorov; teda takých, o ktorých vieme že ich expozícia organizmu vedie k vzniku nádorového ochorenia. Väčšina týchto faktorov sú faktormi rizikovými – takými, ktoré nemusia priamo viesť k vzniku choroby, avšak ich pôsobenie na organizmus razantne zvyšuje vzniku malignity.

Medzi najčastejšie etiologické faktory patria:

1. fajčenie tabaku,
2. alkohol,
3. obezita,
4. žiarenie,
5. znečistené životné prostredie,
6. kontaminované potraviny,
7. profesionálna expozícia,
8. infekčné ochorenia,
9. farmakoterapeutiká,
10. genetická predispozícia.

FAJČENIE TABAKU

Fajčenie tabaku je hlavnou známou príčinou úmrtí ľudí na rakovinu na celom svete. Riziko rakoviny pľúc súvisí s parametrami fajčenia tabaku v súlade so základnými princípmi chemickej karcinogenézy: riziko je určené dávkou karcinogénu, dĺžkou podávania a intenzitou expozície. Podľa týchto kritérií sú ženy-fajčiarky prinajmenšom rovnako náchylné ako muži.

Zvýšenie rizika rakoviny pľúc závisí aj od dĺžky fajčenia. Pozorovaná ročná úmrtnosť pre fajčiarov v skupine 55 – 64 rokov, ktorí vyfajčia 21 – 39 cigariet denne, bola asi 3x vyššia u tých, ktorí fajčili od svojich 15. rokov v porovnaní s tými, čo začali fajčiť ako 25-roční. Vznik rakoviny pľúc závisí aj od druhu cigariet; vyššie riziko mali tí, ktorí fajčili cigarety bez filtra. U pravidelných fajčiarov je relatívne riziko vzniku rakoviny pľúc viac ako 20-krát vyššie ako u nefajčiarov. V rámci pasívneho fajčenia je relatívne riziko asi 1,15 – 1,2-násobné.

Okrem rakoviny pľúc je konzumácii tabaku pripísané vyššie riziko vzniku nádorov hrtana, pankreasu, obličiek, močového mechúra a v spojení s pitím alkoholu je tu vysoká miera incidencie rakoviny dutiny ústnej a pažeráka. Tabakový dym totiž obsahuje takmer 4 000 chemických karcinogénov, v najväčšom zastúpení nikotín a jeho chemické deriváty, ako aj polycyklické uhľovodíky. Nádorové bujnenie spôsobené tabakovým dymom nie je možné pripísať len jednej chemickej zlúčenine, ale všetkým, ktoré sa v tabakovom dyme nachádzajú.

Aj keď je pre mnohých ťažké prestať s fajčením, štúdie hovoria, že ukončenie fajčenia s odstupom času výrazne redukuje riziko vzniku rakoviny pľúc, pričom klesá aj riziko vzniku iných k fajčeniu pridružených onkologických ochorení. Napriek tomu riziko vzniku nikdy nedosiahne úroveň nefajčiara. Načo netreba zabudnúť je aj fakt, že fajčenie poškodzuje organizmus jedinca ako celok a vedie k zvýšeniu rizika kardiovaskulárnych, pľúcnych a ďalších ochorení. Priemerná dĺžka života jedinca, ktorý pravidelne fajčí je o 6 – 8 rokov kratšia ako u nefajčiara.

ALKOHOL

Celosvetovo má konzumácia alkoholu a alkoholických nápojov stúpajúci trend, jasná príčina nie je však známa, pozorovaný je hlavne vzostup konzumácie v rozvojových krajinách. Prostredníctvom analyticko-epidemiologických štúdií vykonaných na mnohých populáciách s rôznymi úrovňami spotreby alkoholu bola preukázaná príčinná súvislosť medzi pitím alkoholu a zvýšením rizika rakoviny dutiny ústnej, pažeráka a pečene (často v teréne alkoholom spôsobenej cirhózy pečene). Nadmerné pitie alkoholu môže taktiež súvisieť s vyšším rizikom nádorov hrubého čreva a u žien nádorov prsníka.

Riziko vzniku nádorového ochorenia u alkoholika sa líši podľa anatomickej lokality: riziko vzniku nádoru hlavy a krku je asi 5 – 10x vyššie ako u abstinen-

ta, pričom sa zdá, že kancerogénny účinok alkoholu sa zdá byť silnejší v dutine ústnej a v pažeráku v porovnaní s ostatnými časťami tráviaceho traktu. Riziko vzniku nádoru prsníka u ženy pravidelne požívajúcej alkohol je asi dvojnásobné. Odhadom sa pitie alkoholu celosvetovo podieľa na etiológii nádorových ochorení asi 3 percentami.

Mechanizmy vzniku rakoviny účinkom alkoholu nie je známy – stále prebiehajú štúdie. Zdá sa však, že sa požívanie malého množstva alkoholu a len občasne javí ako protektívny faktor kardiovaskulárneho systému, aj keď mnohí svetoví odborníci aj túto hypotézu pokladajú za omyl.

OBEZITA

Obezita sa považuje za novodobú pandémiu ľudstva a mnohí autori ju označujú za chorobu. Je charakterizovaná ako nadmerné ukladanie energetických zásob v podobe tuku v tele jedinca. Podľa SZO je charakterizovaná ako indexom telesnej hmotnosti (Body Mass Index – BMI) vyšším ako 30. Najčastejšou príčinou vzniku obezity je nadmerný príjem – najčastejšie pri prejedaní sa, ktorý je neúmerný energetickému výdaju – teda príjem energie je vyšší ako jej výdaj. Len v malom percente je príčina obezity iná ako prejedanie sa. Z tejto malej skupiny dominuje obezita spôsobená hormonálnymi ochoreniami, či obezita z prejedania sa pri psychických ochoreniach.

V dnešnej dobe je už jasný vzťah obezity na vyššie riziko vzniku nádorového ochorenia. Medzi najčastejšie nádory postihujúce obéznych jedincov častejšie, ako ľudí s optimálnou hmotnosťou patria: nádory hrubého čreva, pankreasu, prsníkov či maternice. Obezita sa takisto spája s vyšším rizikom kardiovaskulárnych či iných ochorení.

ŽIARENIE

Vplyv žiarenia na vznik malignít je nesporný. Vystavenie ionizujúcemu žiareniu môže spôsobiť rôzne druhy onkologických ochorení, medzi nimi sú najčastejšie leukémie, nádory prsníka a štítnej žľazy. Priame slnečné žiarenie je zďaleka najvýznamnejším zdrojom UV žiarenia, ktoré môže spôsobiť viacero druhom malígnych nádorov kože. Elektromagnetické žiarenie, ktoré sa dáva so súvisu so vznikom leukémií hlavne u detí, však nebolo ako faktor ich vzniku potvrdené.

ZNEČISTENÉ ŽIVOTNÉ PROSTREDIE

V širšom slova zmysle sa „faktory životného prostredia" (znečistenie vody, vzduchu a pôdy) podieľajú na vzniku väčšiny nádorových ochorení. Odhaduje sa, že znečistenie ovzdušia, vody a pôdy spôsobuje vznik 1 – 4 % všetkých druhov onkologických ochorení. Medzi relevantné rizikové faktory patrí miesto

bydliska (život v meste alebo na vidieku), dostupnosť a kvalita vody, dostupnosť a kvalita potravín, blízke zdroje emisií. Znečistenému ovzdušiu možno pripísať asi 5 % nádorových ochorení pľúc, pričom najčastejšou kancerogénnou látkou, ktorá ho znečisťuje, je cigaretový dym.

KONTAMINOVANÉ POTRAVINY

Kontaminácia potravín a s ňou spojený kancerogénny risk je problémom hlavne rozvojových krajín. Potraviny v prírode môžu byť kontaminované vyskytujúcimi sa kancerogénmi (hlavne aflatoxíny zvyšujú riziko rakoviny pečene) alebo človekom vytvorenými látkami, ktoré do potravín prenikajú hlavne zo znečisteného prostredia – zo znečistenej vody a pôdy. Medzi veľmi časté chemické látky, ktoré sa dostávajú do potravín, sú pesticídy, hojne využívané v poľnohospodárstve.

Ku kontaminácii môže dôjsť ako počas výroby potravín, tak ich nesprávnym skladovaním (príkladom sú nesprávne skladované potraviny postihnuté rastom húb produkujúcich mykotoxíny). Správne uskladňovanie, spracovanie a odstraňovanie potenciálnych rizík vedie k zníženiu rizika kontaminácie potravín.

PROFESIONÁLNA EXPOZÍCIA

Na súvis medzi pracovnou expozíciou a vznikom nádorového ochorenia sa myslelo už v 18. storočí, pričom sa pozorovaním mnohé domnienky potvrdili. Vtedy sa dal do súvisu vznik rakoviny mieškov u kominárov často vystavovaným sadziam londýnskych komínov. Postupom času sa skúmaním prichádzalo na stále nové a nové látky, ktoré sa dali do súvisu so vznikom nádorových ochorení.

Do dnešnej doby vieme o 25 chemikáliách či chemických zmesiach (pričom ďalších 25 je klasifikovaných ako pravdepodobne karcinogénne pre ľudí), ktoré sú kancerogénmi. Patria sem napríklad: benzén, azbest, arzén, chróm, kadmium, bridlicové oleje ako aj drevný prach a ostatné. Množstvo pracovných odvetví a povolaní bolo hodnotených viacerými sledovaniami, pričom v niektorých prípadoch (napríklad drevný prach v drevárskom priemysle) bolo potvrdené zvýšené riziko vzniku onkologického ochorenia. Okrem toho existuje niekoľko faktorov, o ktorých je známe alebo existuje podozrenie, že spôsobujú rakovinu a ľudia sú nim náhodne vystavení pri vykonávaní svojho povolania (UV A, UV B, UV C, radón) – expozícia býva často náhodná.

Aromatické amíny – sú jasne charakterizovanými kancerogénmi. V 50. rokoch 20. storočia bol pozorovaný vplyv a pôsobenie benzidínu a 2-naftylamínu na vznik rakoviny močového mechúra. Aromatickým amínom sa pripísal aj častejší výskyt viacerých druhov nádorových ochorení u pracovníkov v gumárenskom priemysle.

Benzén – pracovné vystavenie benzénu je často v ropnom priemysle, kde sa používa ako rozpúšťadlo a je aj častým medziproduktom spracovania. Jeho kancerogénnemu účinku sa pripisuje vznik hematoonkologických malignít: najmä nelymfocytárnej leukémie a myeloidnej leukémie.

Azbest a jemu podobné látky – rakovina spôsobená dýchaním azbestu bola pozorovaná už v 50. rokoch 20. storočia. Všetky formy azbestu spôsobujú nádorový postih pľúcnych orgánov, vrátane nádorov pleury a mezoteliómu. Veľkosť vlákna je rozhodujúci faktor určujúci karcinogenitu azbestu. Dôkazy naznačujú, že izolačná sklená vlna a minerálna vata, ktoré sa používajú ako náhrada za azbest, nemusia spôsobovať zvýšené riziko nádorového ochorenia, hoci keramická vata je možným kancerogénom.

Kovy – rakovina pľúc môže byť spôsobená vystaveniu arzénu pri ťažbe a tavení medi. Častejší je aj výskyt rakoviny pľúc v priemysle, ktorý spracúva chróm.

Prach z práce s drevom – u pracovníkov v tomto odvetví bol pozorovaný vyšší výskyt adenokarcinómov nosohltanu.

INFEKČNÉ OCHORENIA

To, že môže byť nádorové ochorenie spôsobené infekčným agens je známe už viac ako sto rokov (začiatkom minulého storočia bol pozorovaný vznik sarkómom u kurčiat s preukázaním vírusovej infekcie). Výskumom u ľudí sa preukázala príčinná súvislosť medzi infekčným ochorením a následným vznikom nádorového ochorenia. Problémom v diagnostike a pátraní po príčinách bol však ten, že infekčné, a to hlavne vírusové ochorenia, môžu byť v organizme človeka dlhé roky a ich negatívny efekt sa prejaví len za určitých okolností. Dokázať dormantný, teda spiaci vírus v tele človeka, býva často diagnostickým problémom. Medzi najčastejšie dnes známe infekčné agens, ktoré sa dávajú do korelácie s potenciálnym vznikom nádorového ochorenia, sú vírusy.

Ľudský papilomavírus (Human papillomavirus – HPV) – existuje viac ako sto popísaných papilomavírov, z nich viacero má potenciálny kancerogénny charakter. Asi 30 z nich infikuje pohlavný trakt. Genitálne typy HVPT napr. 6 a 11 a vysokorizikové s onkogénnym potenciálom napr. 16, 18, 45 a 31 sa inkorporujú do ľudskej DNA, následkom čoho dochádza k mutácii buniek a vzniku invazívneho karcinómu krčka maternice, to poukazuje na HPV ako priamy etiologický faktor vzniku onkologického ochorenia. Okrem toho súvisí s infekciou HPV asi 80 % nádorov konečníka a asi 30 % nádorov vagíny, penisu a orofaryngu. Proti infekcii HVP však existuje očkovanie, ktoré proti infekcii poskytuje ochranu. Očkovanie je možné aj na území SR, SZO odporúča sa očkovať obe pohlavia, keďže je infekcia HPV spojená so vznikom aj nemalígnym ochorením.

Infekcia vírusom Epstein-Barrovej (EBV) – je pôvodcom infekčnej mononukleózy, prenos je najčastejší priamou cestou alebo kvapôčkami. Jednotlivci infikovaný týmto vírusom majú vyššie riziko rozvoja nádorového ochorenia ako napríklad Burkitov lymfóm alebo Hodgkinov lymfóm. Asociácia EBV je spojená s nonHodgkinovým lymfómom hlavne u pacientov s vrodenou alebo získanou imunodeficienciou.

Hepatitída typu B, C (HBV) – šírenie je časté medzi intravenóznymi užívateľmi drog, krvnými derivátmi (hlavne v minulosti), sexuálnym stykom alebo pôrodom z matky na dieťa. Okrem toho, že infekcia hepatitídou B alebo C môže viesť k vzniku cirhózy pečene, podľa viacerých štúdií bolo preukázané, že nosičstvo HBV s vyššími sérovými hladinami protilátok mali 20x vyššie riziko vzniku nádoru pečene. Vo všeobecnosti sa odhaduje, že 60 % prípadov primárnej rakoviny pečene celosvetovo možno pripísať chronickej perzistujúcej infekcii hepatitídy B. Asi 25 % prípadov rakoviny pečene vo svete možno pripísať hepatitíde C.

HIV infekcia – prevalencia infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) je najvyššia v subsaharskej Afrike (15 – 20 %). Vysoká úroveň infekcia sa vyskytuje aj medzi homosexuálnymi mužmi či drogovo závislými. HIV infekcia zvyšuje riziko Kaposiho sarkómu približne 1000-násobne a Hodgkinovho lymfómu asi 100-násobne. U HIV infikovaných osôb bol tiež pozorovaný vyšší výskyt nádorov konečníka a krčka maternice.

- Infekcia baktériou Helicobacter pylori – patrí medzi najčastejšie infekcie moderného sveta, pričom je hlavnou príčinou gastritídy a peptického vredu. Infekcia môže byť celoživotná, pokiaľ nie je adekvátne liečená. Súvislosť medzi vznikom rakoviny žalúdka a infekciou HP je vysoko pravdepodobná.

FARMAKOTERAPEUTIKÁ

Moderná medicína má k dispozícii stovky liekov, z ktorých mnohé sú nevyhnutné pre účinnú liečbu obrovského množstva chorôb. Malý zlomok z týchto liekov má kancerogénny potenciál. Medzi takéto patria lieky používané v klinickej onkológii (pri niektorých bol pozorovaný výskyt sekundárnych malignít), hormóny (napr. v onkológii používaný liek tamoxifén – antiestrogén, využívaný na liečbu nádorov prsníka, má vyššiu incidenciu vzniku nádorov maternice) alebo imunosupresíva. Je dôležité uviesť, že existujú národné aj nadnárodné orgány, ktoré kontrolujú bezpečnosť liečiv a v prípade, že je liečivo nevyhovujúce, je následne stiahnuté z trhu a jeho bezpečnosť prešetrená.

GENETICKÁ PREDISPOZÍCIA

Nádorové ochorenia sú považované za multifaktoriálne choroby. V niekto-

rých prípadoch však dochádza k zmene genetickej informácie na úrovni DNA, v rámci jednotlivých génov sú následne pozorované rôzne odchýlky, čím dochádza k zvýšeniu predispozície k určitému onkologickému ochoreniu. V 90. rokoch 20. storočia boli objavené prvé gény pre dedičné syndrómy nádorov hrubého čreva, neskôr boli objavené mutácia génov BRCA 1 a BRCA 2 – vysoko rizikové gény pre nádory prsníkov a vaječníkov. Mnohé z nádorových ochorení môžu mať súvis s genetickou záťažou v zmysle pozitivity mutácií – ide o tzv. syndrómy. Medzi pomerne časté patria **Lynchov syndróm** (chorí s Lynchovým syndrómom majú zvýšené riziko vzniku rakoviny hrubého čreva a ďalších zhubných nádorov ako je rakovina maternice, rakovina žalúdka, rakovina pankreasu, rakovina pečene, rakovina žlčových ciest a mnoho ďalších, pričom nádory u nich vznikajú v pomerne mladom veku), **Peutzov-Jeghersov syndróm** (patrí medzi dedičné nádorové syndrómy, keď sa u človeka vyvíjajú črevné polypy – nezhubné výrastky v čreve, ktoré môže malignizovať), **Von Hippelova-Lindauova choroba** (zaradená medzi vrodené ochorenie obličiek s početným familiárnym výskytom, ide o multisystémové nádorové ochorenie s autozomálne dominantným typom dedičnosti charakterizované predispozíciou k vzniku malígnym a benígnym nádorom, najčastejšie oči, mozgovomiechového tkaniva, nadobličiek, obličiek a pankreasu.) Vyliečenie z genetickej mutácie nie je možné, liečba je symptomatická.

1.4 Kancerogenéza

Aby sme pochopili malígnu premenu buniek, musíme poznať bunkový, t. j. reprodukčný cyklus zdravých buniek, keď sa delením zdvojnásobí ich počet. Delenie buniek je potrebné pri vývoji, raste a náhrade poškodených buniek. Bunkový cyklus je proces, keď sa z materskej bunky delením stávajú bunky dcérske schopné ďalšieho delenia. Cyklus je definovaný časovým úsekom – od vzniku novej dcérskej bunky až po jej rozdelenie, pričom tento časový úsek môže byť rôzne dlhý (u niektorých buniek 20 – 24 hodín, hepatocyty – bunky pečene – sa delia 2-krát do roka).

Bunkový cyklus je proces pozostávajúci z interfázy – prípravná fáza, keď sa syntézou dôležitých súčastí bunka pripravuje na delene (trvá asi 90 % času bunkového cyklu) a z M fázy – mitóza, fáza samotného delenia bunky.

Priebeh bunkového cyklu:

1. Na začiatku interfázy (resp. po ukončení mitózy) sa niektoré bunky nachádzajú v tzv. G0 fáze – fáza pokoja (z hľadiska bunkového cyklu je to poko-

jové štádium – ďalšie delenie nemusí nastať, bunky sa môžu diferencovať alebo naopak – bunky z nej môžu vstúpiť do bunkového cyklu)

2. Začína prechodom do G1 fázy bunkového cyklu, ktorá trvá asi trvá 30 – 40 % generačnej doby bunky. Je charakterizovaná vysokou metabolickou aktivitou, rastom bunky a bunkových organel. Dochádza k zdvojeniu bunkovej hmoty, zintenzívni sa syntéza bielkovín. V tejto fáze sa nachádza prvý kontrolný uzol G1/S, ktorého aktiváciou napríklad pri nepriaznivých podmienkach môže dôjsť k zastaveniu rastu. G1 fáza končí začiatkom replikácie jadrovej DNA.
3. S fáza – začína začiatkom replikácie jadrovej DNA, trvá asi trvá 30 – 50 % generačnej doby bunky. Je to fáza syntetická, počas ktorej dochádza k syntéze DNA v jadre, chromozómov a bielkovín. Enzým telomeráza syntetizuje konce vláken chromozómov. Dochádza k replikácii vláken DNA, končí ukončením replikácie.
4. Bunka následne plynulo prebieha do B2 fázy bunkového cyklu, ktorý je charakterizovaný metabolickou aktivitou so syntézou ďalších bielkovín mitotického – deliaceho – aparátu, dochádza k syntéze RNA. Trvá asi 10 – 20 % generačnej doby. V tejto fáze sa nachádza druhý kontrolný uzol bunkového cyklu G2/M, ktorý slúži na zastavenie cyklu v prípade, že nie je ukončená riadna syntéza DNA alebo je DNA poškodená.
5. Následne zdravá bunka prechádza do deliacej fázy – mitózy, trvá 5 – 10 % generačnej doby. Je to finálna fáza bunkového delenia, keď sa z jednej bunky stávajú dve. Dochádza počas nej ku karyokinéze – deleniu jadra bunky a ku cytokinéze – deleniu samotnej bunky. Zahŕňa 4 fázy delenia: profáza, metafáza, anafáza a telofáza, počas ktorých sa delenie ukončuje. Medzi metafázou a anafázou sa nachádza posledný tretí kontrolný uzol bunkového cyklu M/G1, ktorého aktiváciou je možné celý proces zastaviť.

Regulácia celého bunkového cyklu je kľúčová pre syntézu zdravej bunky, porucha regulácie môže viesť až k nádorovému bujneniu, karcinogenéze, vzniku malígnej bunky.

Regulácia sa uskutočňuje na dvoch úrovniach:

1. **aktivácia** – prechod G0 do G1 – začína expresiou primárnych génov,
2. **progresia** – prechod fáz interfázy, kontrolované sú kontrolnými uzlami bunkového cyklu: prvý kontrolný uzol G1/S, druhý kontrolný uzol G2/M a tretí kontrolný uzol M/G1.

Systém regulácie bunkového cyklu závisí od aktivity špeciálnych proteínov tzv. cyklíndependentných kináz, ktoré po vytvorení komplexu s cyklínom

umožňujú prechod bunky jednotlivými fázami bunkové cyklu. Poznáme 9 kináz.

Apoptóza

Apoptóza je charakterizovaná ako programovaná smrť bunky. Celý proces slúži k usmrteniu nepotrebných alebo poškodených buniek, ktoré nie sú schopné plniť svoju primárnu funkciu. Ide o zánik bunky, ktorý je spôsobený aktiváciou proteínov tzv. kaspáz a následne aktiváciou endonukleáz v jadre. Cieľom tejto proteínovej kaskády poškodenie DNA ak zastaveniu všetkých biosyntetických pochodov v bunke. Mutácia v génoch syntetizujúcich proteíny apoptózy vedie k tomu, že bunka nevie byť fyziologickými procesmi usmrtená, čo môže viesť k jej malígnej transformácii.

Kancerogenéza buniek

Je charakterizovaná ako niekoľkostupňový dej zmeny normálnej zdravej bunky na malígnu bunku. Všeobecne je uznávaných 6 základných zmien, ktoré sa podieľajú na vytvorení malígneho charakteru:

1. bunka musí získať sebestačnosť v produkcii rastových signálov,
2. bunka musí mať oslabenú citlivosť k antiproliferačným (protirastovým) signálom,
3. bunka musí mať oslabenú citlivosť k pôsobeniu signálov programovanej smrti – programovaná smrť je mechanizmus, ktorý je spúšťaný poškodením DNA. Prebieha účinnosťou kaspáz a jadrových endonukleáz. Proces prebieha vonkajšou cestou (aktiváciou tzv. receptoru smrti), alebo vnútornou cestou (tvorbou apoptických signálov na mitochondrii bunky). Mutáciou génov ako signál proteínom apoptózy bunky dochádza k tomu, že programovaná smrť nemôže pokračovať.
4. bunka musí mať výrazne posilnený replikačný potenciál – dochádza k nadmernej proliferácii bunky napr. zvýšenou aktiváciou enzýmu telomerázy, ktorá slúži pri replikácii koncov chromozómov počas S fázy bunkového cyklu. U väčšiny nádorov súvisí práceschopnosť zvýšenia rastového potenciálnu s reaktiváciou, a tým zvýšenou funkciou telomerázy.
5. musí dôjsť k angiogenéze (novotvorba krvných kapilár) – schopnosť nádorov presiahnúť svoju veľkosť o priemere väčšom ako 1 mm závisí od schopnosti zaistiť prístup nádoru ku krvnému systému. Najvýznamnejším stimulom angiogenézy je hypoxia – zlé prekrvenie vo vnútri nádorovej masy. Dôležitým faktorom je tzv. VEGF – vaskulárny endoteliálny rastový faktor, podporujúci rast ciev. Jeho inhibícia sa využíva v onkologickej terapii.
6. bunka musí mať schopnosť kolonizovať ostatné tkanivá, teda metastázovať – metastázy sú najzhubnejším prejavom nádorového ochorenia. Proces

začína oddelením bunky z primárneho nádora, prestúpením do krvného riečiska a založením ohniska sekundárneho nádoru – metastázy mimo primárny nádor. Presný priebeh na bunkovej úrovni nie je úplne známy.

Priebeh kancerogenézy

Priebeh býva spravidla rozdelený do 3 štádií:

- **Iniciácia** – je štádium charakterizované vznikom prvej genetickej udalosti resp. genetickej mutácie, ktorá dáva bunke výhodu a bunka získava malígny potenciál, môže sa malígne zmeniť. Je to proces, ktorý je nezvratný, avšak zastaviteľný spätnými kontrolnými dráhami vedúcimi k usmrteniu bunky.
- **Promócia** – štádium, ktoré môže trvať aj niekoľko rokov (niektoré druhy nádorových ochorení sa v tele jedinca vyvíjajú roky). V tomto štádiu je dôležitá existencia faktorov, ktoré môžu promočnú aktivitu, teda rozvoj nádorového ochorenia rozbehnúť, alebo naopak ho spomaliť či zastaviť.
- **Progresia** – štádium rastu, charakterizované je hromadením sa genetických mutácií bunky, čo vedie k rastu. Zmeny vedú k nekontrolovateľnému rastu, zmenám kritických bodov – uzlov bunkového cyklu či poškodzovaniu DNA. Nádorové tkanivo resp. primárny nádor zostáva na pôvodnom mieste, následne svojím rastom postihuje okolité tkanivo, ktoré prerastá. V poslednom bode nádor metastázuje s tvorbou sekundárnych nádorov.

Protoonkogény a onkogény

Protoonkogény sú gény, ktoré sú dôležitou súčasťou proliferácie – rastu a delenia buniek a spĺňajú dôležitú činnosť na bunkovej úrovni. Bežne sa vyskytujú v organizme. Podieľajú sa na regulácii bunkového cyklu, programovanej bunkovej smrti, imunitnej odpovedi a sú súčasťou ďalších dôležitých bunkových procesov a signálnych dráh. Mutáciou protoonkogénov vznikajú onkogény s malígnym potenciálom.

Súčasťou produkcie protoonkogénov sú napríklad rastové faktory (napr. protoonkogén sis, ktorý kóduje biologicky aktívnu časť rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek PDGF), proteíny bunkového cyklu (napr. proteíny GTP-G, ktoré regulujú priebeh bunkového cyklu, podieľajú sa na regulácii bunkovej proliferácie), cytoplazmatické proteíny (proteíny, ktoré sa spolupodieľajú na prenose informácií cez cytoplazmu bunky).

Mutáciou funkcie protoonkogénu tvoriť bielkoviny môže viesť ku:

1. bielkovina sa tvorí v bunkách, v ktorých sa normálne netvorí,
2. bielkovina má formu, ktorá nemôže byť regulovaná normálnymi mechanizmami,

3. bielkovina sa tvorí v nadmernom a neúmernom množstve, aj keď jej molekula je zachovaná.

V prípade, že dôjde ku zmene protoonkogénu na onkogén, nazývame tento proces ako onkogenéza, ktorého dôsledkom je nadmerné bunkové delenie. K aktivácii a uskutočneniu tejto zmeny môže dôjsť následkom:

- bodovej mutácie protoonkogénu – malá zmena genetickej informácie, ktorá postihne len malý počet častí DNA – väčšinou len 1 nukleotid,
- vzniku fúzneho génu v dôsledku chromozómovej prestavby, čím rozumieme recipročne vzájomnú translokáciu – teda výmenu častí chromozómov, príkladom je tzv. Filadelfský chromozóm: dochádza k translokácii medzi chromozómom 9 a 22, často dokázateľný u pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou,
- amplifikácie – utvorenie viacerých kópií určitého úseku DNA,
- translokácie – teda premiestnením do transkripčne aktívneho miesta, príkladom je Burkitov lymfóm, keď dochádza k premiestneniu protoonkogénov z chromozómom 8 na 2, 14 alebo 22 do oblasti, ktorá kóduje bielkovinové reťazce.

V tabuľke nižšie uvádzame zopár príkladov protoonkogénov, u ktorých bola dokázaná súvislosť s malígnymi ochoreniami. Využitie nachádzajú v klinickej genetike a klinickej onkológii.

Tabuľka 2. Súvislosť vzniku malígnych ochorení zapríčinenými protoonkogénmi.

Protoonkogén	Tkanivo/orgán
HER – 2	Nádory prsníka, žalúdka
B – RAF	Melanómy
K – RAS	Nádory pažeráka, hrubého čreva, pankreasu
Beta – catenin	Nádory pankreasu, hrubého čreva

Skratky

BMI Body Mass Index
B-RAF gén kodujúci proteín b-raf
BRCA gény pre rakovinu prsníka
dB decibel
DNA deoxyribonukleová kyselina

EBV	Epstein-Barrovej vírus
GTP	regulačné proteíny
HBV	vírus hepatitídy typu B
HER 2	humánny epidermálny receptor 2
HIV	vírus ľudskej imunodeficiencie
HP	*Helicobacter pylori*
HPV	ľudský papilomavírus (*z angl.* Human Papillomavirus)
K-RAS	gén kódujúci proteín k-ras (*z angl.* Kirsten rat sarcoma virus)
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NOR	Národný onkologický register
PDGF	rastový faktor odvodený od krvných doštičiek
SZO	Svetová zdravotnícka organizácia
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (*z angl.* World Health Organization)

Referencie

1. Alberts, B., Bray, D., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. 2005. Základy buněčné biologie. Úvod do molekulární biologie buňky. 2. vydanie. Ústí nad Labem: Espero Publishing, 2005. 740 s.
2. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L. A., Jemal, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians,* 2018, vol. 68, no. 6, p. 394 – 424. ISSN 00079235.
3. Connor, J. 2022. Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction*, 2017, vol. 112, no. 2, p. 222 – 228. ISSN 09652140. (Dostupné na: doi:10.1111/add.13477).
4. Forman, D., Bray, F., Brewster, D.H. *et al.* 2014. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. X. IARC Scientific Publication*, 2014, no. 164, p. 806 – 807. ISBN 978-92-832-2165-4.
5. Imran, A., Qamar, H. Y., Ali, Q,, Naeem, H., Riaz, M., Amin, S., Kanwal, N., Ali, F., Sabar, M. F., Nasir, I. A. 2017. *Role of Molecular Biology in Cancer Treatment: A Review Article. Iran J Public Health*, 2017, vol. 46, no. 11, p. 1475 – 1485.
6. Jacob, L. *et al.* 2022. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget*, 2018, vol. 9, no. 25, p. 17420 – 17429. ISSN 1949-2553. (Dostupné na: doi:10.18632/oncotarget.24724).
7. Jurga, M.Ľ. a kol. 2010. *Klinická a radiačná onkológia. Prvý diel.* Martin, Osveta, 2010, s. 63 – 144. ISBN: 978-80-8063-302-8.
8. Kaušitz, J., Altaner, Č. a kol. 2003. *Onkológia.* Bratislava : Veda, 2003, s. 685. ISBN 8022407119.
9. Mattiuzi, C., Lippi, G. 2019. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*, 2019, vol. 9, no. 4, p. 217 – 222.
10. Pisani, P., Parkin, M., Munoz, N., Ferlay, J. 1997. *Cancer and infection estimates of the attributable fraction in 1990. Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention, 1997, vol. 6, no. 6*, p. 387 – 400.

11. Puckett, Y., Nappe, T.M. 2022. *Ionizing Radiation.* In: *StatPearls*, 2022. (Dostupné na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534237/).
12. Russo, A., Zanna, I., Tubiolo, C., Migliavacca, M., Bazan, V., Latteri, M.A., Tomasino, R. M., Gebbia, N. 2000. Hereditary common cancers: molecular and clinical genetics. Anticancer Res., vol. 20, no. 6C, p. 4841 – 2851.
13. Thun, M. J., Linet, M. S., Cerhan, J. R., Haiman, C., Schottenfeld, D. 2017. *Schottenfeld and fraumeni Cancer epidemiology and prevention. Vol. 4,*. Oxford University. (Dostupné na: https: //doi.org/10.1093/oso/9780190238667.001.0001).
14. World Cancer Research Fund - American Institute for Cancer Research. 2018. Diet, Nutrition, Psychical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continous. 2018, p. 1 – 116. ISBN: 987-1-912259-46-5.



KAPITOLA 2

PREVENCIA, VČASNÁ DIAGNOSTIKA, SKRÍNING V ONKOLÓGII

MUDr. Jana Lacová

Úvod

Pre zníženie rizika vzniku nádorových ochorení a skorému zisteniu malignity v organizme sú vytvorené špecifické postupy; hovoríme o prevencii. Prevencia musí byť komplexná a dotýkať sa nielen vzniku a včasného záchytu zhubných nádorov, ale takisto dôsledkov progresie a liečby nádorovej choroby, čo znamená záchyt návratu nádorovej choroby včas, teda v období, keď je ešte stále liečiteľné.

Prevencia sa na základe toho delí na:

1. **Primárnu** – cieľom je zabrániť vzniku choroby (ide o ovplyvňovanie rizikových faktorov a činností spojených so zdravým životným štýlom, primárnou prevenciou znižujeme výskyt onkologických ochorení. napr. dodržiavanie životosprávy, vakcinácia).
2. **Sekundárnu** – cieľom je zamedziť progresii ochorenia (cieľom je včasné rozpoznanie a vyhľadanie vzniknutého ochorenia, zameriava sa na rizikové skupiny vzhľadom k rizikovosti onkologického ochorenia, snažíme sa ovplyvniť mortalitu onkologických pacientov, sem zaraďujeme aj skríning).
3. **Terciárnu** – cieľom je zabrániť vzniku komplikácií choroby (hlavným cieľom terciárnej prevencie je včasne zachytiť prípadný návrat nádorového ochorenia po primárnej liečbe, dispenzárna starostlivosť).

Primárna prevencia sa stáva z dlhodobého aspektu najefektívnejšou stratégiou kontroly výskytu malignít na celom svete. Spočíva v zdravšom životnom štýle a vo vyhýbaní sa vplyvu karcinogénov. V rámci primárnej prevencie je potrebné informovať populáciu o rizikových faktoroch vedúcich k vzniku zhubného ochorenia. Tieto faktory môžu byť fyzikálne, chemické a biologické.

Sekundárna prevencia (skríning) je celoplošné a systematické aktívne vyhľadávania najčastejších nádorových ochorení v skorom asymptomatickom štádiu, v ktorom je liečiteľné až vyliečiteľné a prostriedky diagnostiky musia byť dostupné. Vyšetrenie by malo byť nenáročné, akceptovateľné pre populá-

ciu. Skríning je garantovaný štátom a musí spĺňať určité kritériá. V Slovenskej republike sa realizuje pri troch onkologických diagnózach, t. j. skríning kolorektálneho karcinómu, karcinóm prsníka a karcinóm krčka maternice. Skríning môže z dlhodobého hľadiska prispieť k zníženiu úmrtnosti na nádorové ochorenia, a tým aj zlepšeniu zdravia obyvateľstva. Dôležité je včas identifikovať jedincov, ktorí majú zvýšené riziko vzniku nádorového ochorenia. Zamerať sa na možnú genetickú záťaž, predisponujúce faktory v osobnej anamnéze, prípadne vplyv pracovného prostredia, vyhľadávať možné prekancerózy.

2.1 Prekancerózy

Pod pojmom prekanceróza rozumieme léziu predisponujúcu k vzniku malígneho nádorového rastu. V patologickoanatomickom obraze ide o lézie, ktoré nepresahujú bazálnu membránu. Častokrát je potrebná histologizácia týchto lézii, ktoré môžu odhaliť počínajúce zmeny, prípadne už zmeny malígneho charakteru. Môžeme ich nájsť v rôznych anatomických lokalitách.

2.1.1 Gastrointestinálne prekancerózy, preventabilné ochorenia, skríning kolorektálneho karcinómu

Dutina ústna, hltan

V oblasti ústnej dutiny a hltana môžu vznikať leukoplakie, ktoré je možné ľahko diagnostikovať fyzikálnym vyšetrením ústnej dutiny. Vyskytujú sa skôr u mužov. Leukoplakia predstavuje biele ohraničené škvrny na sliznici ústnej dutiny, ktoré nemožno zotrieť. Najrizikovejšia skupina je spodina úst a ventrálna časť jazyka. Dochádza k abnormálnej tvorbe keratínu, k rohovateniu sliznice, ktoré sú bežne pokryté nerohovatejúcim dlaždicovým epitelom. Príčinou tvorby leukoplakií môžu byť rôzne faktory, najčastejšie chronické dráždenie, napr. pri protézach, fajčenie, alkohol, nedostatok vitamínov A, kariézny chrup, ale aj biologické faktory, napr. vírus EBV. Špeciálny typ leukoplakie, tzv. vlasatá leukoplakia sa vyskytuje u imunodeficientných jedincov (HIV-pozitívni). Častokrát chirurgická terapia nie je potrebná, nálezy môžu spontánne regredovať, prípadne je potrebné riešiť vyvolávajúcu príčinu. Základom je však prevencia, dôležitá je hygiena celej ústnej dutiny.

Pažerák

Pokračujúc gastrointetinálnym traktom sa môžeme stretnúť v oblasti pažeráka s ďalšou prekancerózou, tzv. Barettovým pažerákom a achaláziou.

Barrettov pažerák je prekancerózou adenokarcinómu pažeráka, ktorého incidencia v posledných desaťročiach významne narastá a vo vyspelých krajinách tvorí už viac ako polovicu všetkých karcinómov pažeráka. Barrettov pažerák je dôsledok neliečenej alebo nedostatočne liečenej gastroezofágovej refluxovej choroby (GERD), pri ktorej dochádza k spontánnej pasáži obsahu žalúdka do oblasti pažeráka. Dlhodobé pôsobenie kyslého obsahu žalúdka poškodí dlaždicové bunky, ktoré za normálnych okolností vystieľajú sliznicu pažeráka. Po čase sú poškodené dlaždicové bunky nahradené bunkami, ktoré sa bežne nachádzajú v tenkom čreve. Tieto bunky črevného typu sú určené na ochranu tkaniva pred silnými kyselinami v žalúdku. Premena dlaždicových buniek na bunky črevného typu sa nazýva intestinálna metaplázia. Makroskopicky pozorujeme zmenu farby sliznice na „lososovito". Príčinou tejto choroby môžu byť anatomické abnormality ako hiátová hernia, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka, určité jedlá a lieky, ktoré môžu znížiť tlak dolného pažerákového zvierača. Príznakmi sú pálenie záhy, bolestivé prehĺtanie, anémia, strata na hmotnosti. Diagnostika tohto ochorenia spočíva v gastrofibroskopickom vyšetrení. Gastroenterológ by mal vykonávať pravidelné endoskopické vyšetrenia s odberom bioptických vzoriek, s cieľom čo najskoršieho záchytu vznikajúcej dysplázie alebo rakoviny pažeráka. Ak sa pri 2 endoskopických kontrolách u pacienta s Barrettovým pažerákom nedokázala dysplázia, ďalšie kontroly sa realizujú každé 2 až 3 roky. Ak sa pri endoskopii dokázala dysplázia ľahkého stupňa, endoskopická kontrola sa opakuje každých 6 mesiacov, kým nález dysplázie pretrváva, ak sa pri dvoch za sebou nasledujúcich endoskopických kontrolách dysplázia nepotvrdí, kontroly sa realizujú 1x ročne. Populačný skríning nie je odporúčaný, len u jedincov s kombináciou rizikových faktorov.

Achalázia je porucha motility s nedostatočným uvoľnením svaloviny s poruchou pasáže z pažeráka do žalúdka. Jedná sa o pomerne vzácne ochorenie. Podkladom achalázie je neuromuskulárna porucha. Jedinci s potvrdenou achaláziou by mali byť pravidelne kontrolovaný endoskopicky, pretože achalázia zvyšuje riziko vzniku nádoru pažeráka.

Žalúdok

V rámci endoskopického prešetrenia horného GIT-u môžeme nájsť aj prekancerózne zmeny na žalúdku. Rizikové nálezy sú chronické zápalové zmeny, polypózne útvary, vredy a stavy po resekciách.

Zápalové zmeny na žalúdku môžeme rozčleniť na akútne a chronické. Práve chronické gastritídy sú rizikovým faktorom vzniku zhubných neoplázií. Chronická gastritída je definovaná ako prítomnosť chronických zápalových zmien sliznice, ktoré môžu vyústiť do slizničnej atrofie až tvorbe metaplázie,

keď dôjde k náhrade žalúdočného epitelu bunkami tenkého čreva. Tento patologický proces vzniká určitou dlhodobou iritáciou tkaniva.

Chronické gastritídy z etiologického hľadiska rozdeľujeme na:
- typ A (autoimunitný) – postihuje telo
- typ B (baktériový) – postihuje antrum

Najčastejšie označovanou prekancerózou v tejto oblasti je chronická atrofická gastritída, pri ktorej dochádza k atrofii žalúdočných žliaz chronickým zápalom sliznice, ktorej dominantnou príčinou býva infekcia Helicobacter pylori. Ide o gramnegatívnu paličku, ktorá rýchlo prejde z kyslého prostredia povrchu žalúdka cez slizničnú vrstvu pod jej povrch. K takejto infekcii môže dôjsť prenosom infikovanými slinami od druhého človeka, prípadne fekálnoorálny prenos pri nedodržiavaní zásad hygieny. Okrem gastritídy, môže byť príčinou vzniku žalúdočného, ale aj duodenálneho vredu. Vred žalúdka predstavuje prekancerózny stav s potrebou odberu vzorky na biopsiu k vylúčeniu neoplázie. Táto infekcia môže zohrávať rolu aj pri vzniku MALT lymfómu žalúdka. Reakcia organizmu na túto infekciu je ovplyvnená genetickou predispozíciou ako aj virulenciou bakteriálneho kmeňa. V prípade potvrdenia tejto infekcie je potrebná tzv. eradikácia, preliečenie antibiotikami a inhibítormi protónovej pumpy (amoxicilín, klaritromycín, metronidazol). Sú vypracované štandardy tejto liečby.

Autoimunitne podmienené atrofické gastritídy nebývajú spojené s infekciou *Helicobacter pylori*, sú prítomné protilátky proti parietálnym bunkám a vnútornému faktoru a býva asociovaná s pernicióznou anémiou, ktorá vzniká v dôsledku malabsorpcie vitamínu B12. Riziko vzniku karcinómu u týchto jedincov nie je konzistentné, ale je nižšie ako pri chronickej atrofickej gastritíde spojenej s infekciou *Helicobater pylori.*

Pomerne častým nálezom pri hornej endokospii sú **polypy.** Riziko malígnej transformácie je obmedzené skôr na polypy väčšie ako 10 mm, väčšinou sa jedná o benígne hypeplastické polypy, polypy z fundických žliazok. Najväčšie riziko vzniku karcinómu predstavujú adenomatózne polypy.

Stav po resekcii žalúdka s dlhým odstupom od operácie (15 – 30 rokov) môže predstavovať zvýšené riziko karcinómu. Najčastejšie sú karcinómy lokalizované na žalúdočnej strane anastomózy. Vyššie riziko predstavuje resekcia podľa Billrotha II, než I.

Pacienti s atrofiou alebo intestinálnou metapláziou, s rôznymi stupňami dysplázie by mali byť v dispenzári gastroenterológa s potrebou endoskopického vyšetrenia v intervaloch daných pokročilosťou zmien. V prípade lokalizovanej prekancerózne lézie, prípadne včasnej neoplázie je možné použiť endoskopickú resekciu.

Hrubé črevo

V Slovenskej republike má veľký význam prešetrenie dolného GITu, pretože SR sa nachádza na popredných priečkach výskytu karcinómu hrubého čreva, ktoré je považované za preventabilné. Na Slovensku je u mužov na prvom a u žien na druhom mieste vo výskyte zhubných ochorení. Prvotné príznaky sú často nenápadné. Môže ísť o zmenu pravidelnosti a tvaru stolice (ceruzkovitá stolica), bolesti brucha, krvácanie z konečníka, pocit plnosti, nadúvanie, kŕče, anémia, strata na hmotnosti.

Vo väčšine prípadov nie je jasné, čo rakovinu hrubého čreva spôsobuje. Sú však známe rizikové faktory, ktoré zvyšujú riziko výskytu týchto lézií. Môžeme ich rozdeliť na ovplyvniteľné a neovplyvniteľné, viď uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 3. Porovnanie ovplyvniteľných a neovplyvniteľných faktorov rizikových faktorov.

Ovplyvniteľné	**Neovplyvniteľné**
Sedavý životný štýl	Vek nad 50 rokov
Obezita	Familiárne podmienené syndrómy
Fajčenie	Pozitívna rodinná anamnéza
Alkohol	Chronické zápalové ochorenia hrubého čreva a konečníka
Životný štýl a strava	

Strava bohatá na vysoký obsah údenín, priemyselne spracovávaných mäsových výrobkov a nízky obsah vlákniny zvyšuje riziko. Táto strava negatívne ovplyvňuje mikróby, ktoré žijú v hrubom čreve, čo spôsobuje mikroskopický zápal, ktorý môže viesť ku vzniku rakoviny. Vláknina, ako nestráviteľná zložka potravy, má nenahraditeľnú úlohu, lebo odstraňuje z čreva aj ostatné nestrávené zvyšky potravy a toxické látky, ktoré sa môžu podieľať na vzniku rakoviny. Vláknina zvyšuje objem čreva, znižuje koncentráciu karcinogénov a skracuje čas prechodu potravy hrubým črevom, čo obmedzuje kontakt potencionálnych karcinogénov so sliznicou hrubého čreva. Konzumovať treba najmä zeleninu, obilie, cereálie a ovocie.

Pacienti s chronickými zápalovými ochorenia hrubého čreva a konečníka (ulcerózna kolitída a Crohnova choroba) majú zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu, riziko sa zvyšuje po 8 rokoch od začiatku pankolitídy. Crohnova choroba zvyšuje riziko ochorenia na rakovinu čreva 7 až 20-krát, pri ulceróznej kolitíde je toto riziko ešte vyššie.

Familiárne podmienené syndrómy

Familiárna adenomatózna polypóza (FAP):

Autozomálne dominantné dedičné ochorenie hrubého čreva s výskytom početných (tisícky) polypov a adenómov, ktoré neskôr malignizujú. Ochorenie spôsobuje zmutovaný gén APC na 5. chromozóme. Choroba prepukne najčastejšie pred 20. rokom života. K nešpecifickým ťažkostiam patrí bolesti brucha, zápcha alebo hnačky, hmatné masy v oblasti brucha, anémia, necielená strata hmotnosti. Polypy a adenómy sú na začiatku benígne, ale takmer vždy začnú zhubne rásť a vedú ku kolorektálnemu karcinómu. Ak je potvrdená mutácia APC v rodine, musia sa geneticky vyšetriť všetci prvostupňoví príbuzní, býva indikovaná totálna kolektómia.

Hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm (HNPCC)/Lynchov syndróm:

Podstatou ochorenia sú vrodené genetické mutácie niektorých génov, ktoré sú dôležité pre opravu génov v bunkách. Zlá funkcia týchto génov vedie k hromadeniu mutácií. Títo jedinci majú zvýšené riziko ďalších zhubných nádorov ako je rakovina maternice, rakovina žalúdka, rakovina pankreasu, rakovina pečene, rakovina žlčových ciest a mnoho ďalších. U daného pacienta vznikajú tieto nádory už v relatívne veľmi mladom veku. Od 21. roku života je odporučené genetické a kolonoskopické vyšetrenie, gastrofibriskopické a gynekologické vyšetrenie.

DIAGNOSTIKA

Diagnostika zhubných, prípadne prekanceróznych lézií sa opiera o paletu vyšetrení, ktoré zahŕňa odber anamnézy (aj rodinnej), fyzikálne vyšetrenie (zahŕňajúce aj *per rektum* vyšetrenie), laboratórne vyšetrenie (anémia), vyšetrenie stolice fekálnymi testami, endoskopické metódy a zobrazovacie vyšetrenia.

Fekálne testy

Test na okultné krvácanie (TOKS) – je jednoduchý test s odberom vzorky stolice, v ktorom je možné následnou analýzou odhaliť nepatrné, okom neviditeľne množstvo krvi v stolici. Test si človek vie vykonať samostatne doma. Realizujú sa guajakové testy, pred ktorými je potrebné dodržiavať bezmäsitú diétu, vynechanie ovocia a zeleniny s obsahom vitamínu C 3 dni pred uskutočnením testu.

Imunochemické testy, sú efektívnejšie a nevyžadujú predchádzajúcu diétu. Ide o najnovšie testy so stanovením DNA v stolici, ktoré sú vysoko špecifické, ale vzhľadom na vysokú cenu sa pre skríning nepoužívajú.

Pozitívny výsledok týchto testov môže signalizovať aj iné ochorenia, napríklad prítomnosť polypov, zápalového ochorenia čreva (Crohnova choroba a ulcerózna kolitída), divertikulovej choroby, či hemoroidov. Ak je TOKS pozitívny, je potrebné absolvovať kolonoskopiu.

Endoskopické vyšetrenia

Môžu priamo pozorovať a odhaliť zmeny na sliznici čreva a konečníka, umožňujú odber vzorky sliznice na histologické vyšetrenie a poskytujú tiež možnosť uskutočniť liečebné zákroky (odstránenie polypov).

Sigmoideoskopia – dochádza k vyšetreniu približne do hĺbky 50 cm do prechodu medzi sigmou a colon descendens. V tomto dosahu sa nachádza okolo 70 % nálezov. Vyšetrenie redukuje mortalitu na kolorektálny karcinóm v danom úseku o 60 až 80 %.

Kolonoskopia – môže byť realizovaná ako prvovyšetrenie pri podozrení na ochorenie hrubého čreva. Ako jednoznačná metóda je indikovaná v prípade pozitívneho okultného krvácania. Senzitivita je takmer 100 %. Môže v oblasti hrubého čreva odhaliť podozrivé polypy rôznej povahy, ktoré je možné odstrániť. Častokrát sú to práve adenómy, ktoré časom zmenia svoj benígny charakter na malígny. Až 80 % prípadov kolorektálneho karcinómu vzniká z adenómu, táto premena môže trvať aj niekoľko rokov. V prípade nálezu adenómov hrubého čreva do 1 cm je potrebné sledovanie a opakovanie kolonoskopického vyšetrenia každé 3 roky. Pri adenómoch väčších ako 1 cm, prípadne náleze mnohopočetných adenómov, opakujeme kolonoskopiu v priebehu prvých troch rokov. Ak je pozitívna rodinná anamnéza kolorektálneho karcinómu u menej ako 60-ročného prvostupňového príbuzného, prvé kolonoskopické vyšetrenie by malo byť indikované o 5 – 10 rokov skôr ako bolo diagnostikované u prvostupňového príbuzného a následne potrebné kolonoskopické kontroly každých 5 rokov.

SKRÍNING

Na Slovensku funguje skríningový program zahrňujúci bežnú populáciu. Doteraz na Slovensku fungoval vo väčšej miere tzv. príležitostný (oportúnny) skríning, kedy všeobecný lekár ponúkol svojim kapitovaným poistencom vo veku nad 50 rokov s bežným rizikom vzniku test na vyšetrenie okultného krvácania. V súčasnosti sa rozbehol celoplošný systematický skríning, v rámci ktorého posielajú zdravotné poisťovne pozvánky na skríning. Tento program sa začal od 1.1.2019. Poistencom zdravotné poisťovne posielajú jednoduchý test na okultné krvácanie, ktorý so vzorkou stolice odovzdajú vybraní jedinci svojmu všeobecnému lekárovi, ktorý test vyhodnotí. Na tento test majú nárok muži a ženy od 50. roku veku do 75. roku, jedenkrát za 2 roky. Rozhod-

nutie skrínovať kolorektálny karcinóm u populácie vo veku 76 až 85 rokov môže byť na individuálnom zvážení, pri zohľadnení všeobecného zdravia osoby a predchádzajúcej skríningovej anamnézy. Pri pozitívnom výsledku by mal pacient následne absolvovať skríningové kolonoskopické vyšetrenie s cieľom zistenia príčiny krvácania. Ak je výsledok kolonoskopického vyšetrenia negatívny, skríningový program sa u poistenca prerušuje na 10 rokov. Primárna skríningová kolonoskopia sa realizuje raz za 10 rokov vo veku nad 50 rokov.

2.1.2 Gynekologické prekancerózy, preventabilné ochorenia, skríning karcinómu prsníka a krčka maternice

Karcinóm prsníka

Karcinóm prsníka patrí celosvetovo medzi najčastejšie malígne ochoreniam u žien z hľadiska incidencie aj mortality, môže však postihnúť aj mužov. Karcinóm prsníka je rakovina, ktorá vzniká v tkanivách prsníka – najčastejšie v duktoch (mliekovodoch smerujúcich k bradavke) alebo lobuloch (žliazkach produkujúcich materské mlieko). Vzhľadom na epiteliálne bunky v mliekovodoch a žliazkach produkujúcich materské mlieko, rozlišujeme duktálne a lobulárne typy.

Prekancerózy pŕs nemajú charakteristický mamografický nebo sonografický obraz, a preto je ich diagnóza často náhodná.

Medzi prekancerózy prsníka patria:

- mastopatie s atypickou hyperpláziou epitelu (atypická duktálná hyperplázia (ADH) , atypickká lobulárná hyperplázia (ALH) – bývajú radené medzi benígne ochorenia
- carcinoma *in situ* (DCIS – duktálny CIS, LCIS – lobulárny CIS)

Etiológia a rizikové faktory

Presná príčina karcinómu prsníka nie je známa, avšak identifikovaných bolo viacero rizikových faktorov pre vznik ochorenia. Chyby v stravovaní, nedostatok telesnej aktivity, ako aj nezvládnutý stres vrátane zlozvykov majú veľký vplyv na vznik rakoviny prsníka.

U 5 – 10 % žien sa dá predpokladať dedičná etiológia. Väčšinou je spájaná s mutáciou génov *BRCA1* a *BRCA2*, ktoré sa v populácii vyskytujú veľmi zriedka (0,5 %) a zodpovedajú za menej než 5 % vzniknutých karcinómov prsníka. Väčšina geneticky podmienených karcinómov je spojená s neznámymi génmi. V prípade pozitivity takýchto génov je možná preventívna mastektómia.

Karcinóm prsníka je ochorením s úzkym vzťahom k estrogénovej expozícii. Vysoké plazmatické koncentrácie endogénnych estrogénov a ich predĺžené pôsobenie zvyšujú riziko karcinómu prsníka. Preto medzi rizikové faktory zaraďujeme skorý nástup menarché, neskorú menopauzu, vysoký vek prvého pôrodu, dlhý interval medzi menarché a prvým pôrodom, dlhodobé užívanie (viac ako 5 rokov) hormonálnej substitučnej liečby, hlavne s jej skorým začiatkom v období menopauzy a obezitu, hlavne u postmenopauzálnych pacientok, keď dochádza ku konverzii androgénov na estrogény v tukovom tkanive. Medzi protektívne faktory môžeme zaradiť nízky vek prvého pôrodu, graviditu (ako protektívny faktor pôsobí najskôr 10 rokov po pôrode), dojčenie, pričom podstatným faktorom je jeho dĺžka, a tiež infertilitu u premenopauzálnych pacientok.

Nález benígnej lézie prsníka v biopsii (fibroadenóm) neznamená pre pacientku zvýšené riziko vzniku karcinómu prsníka. Proliferatívne lézie bez atypie (hyperplázia) zvyšujú relatívne riziko vzniku dvojnásobne. Proliferatívne lézie s atypiami – duktálna alebo lobulárna hyperplázia zvyšujú riziko štvornásobne. Osobná anamnéza karcinómu in situ alebo invazívneho karcinómu prsníka zvyšuje riziko kontralaterálneho karcinómu prsníka 5-násobne.

DIAGNOSTIKA

Samovyšetrenie

Najzákladnejším a najjednoduchším vyšetrením je samovyšetrovanie prsníkov, ktoré by si mala žena realizovať každý mesiac, najlepšie pár dní po menštruácii. Pri takomto vyšetrení si môže žena všimnúť asymetriu prsníkov, zmeny na bradavke, ktorá môže byť vtiahnutá, môže byť prítomný výtok z bradavky. Koža na prsníku môže byť začervenalá, zhrubnutá, takisto môže mať charakter pomarančovej kôry. Je potrebné sa zamerať nielen na prsníky ale aj lymfatické uzliny v oblasti axily.

Mamografia

Mamografia je lekárske vyšetrenie mäkkým röntgenovým žiarením v dvoch rovinách, ktoré zobrazuje tukové tkanivo a žľazu prsníkov, a tým pomáha odhaliť mnohé prípady rakoviny prsníka v ranom štádiu. Na preventívnu mamografiu odosiela rajóny gynekológ raz za 2 roky. Ak má žena pozitívnu osobnú alebo rodinnú anamnézu, má nárok na mamografické vyšetrenie, prípadne vyšetrenie magnetickou rezonanciou prsníkov v ročnom intervale. Ženám, u ktorých bola dokázaná BRCA mutácia a nerozhodli sa pre zníženie rizika chirurgickou liečbou, by sa mali ponúknuť možnosti klinického vyšetrenia každých 6 – 12 mesiacov od veku 25 rokov (prípadne skôr – 10 rokov pred

tým, ako bol diagnostikovaný karcinóm prsníka u najmladšieho príbuzného v rodine), vyšetrenie magnetickou rezonanciou každých 12 mesiacov a od veku 30 rokov mamografia každých 12 mesiacov.

Skríningová mamografia je určená ženám vo veku 50 – 69 rokov každé 2 roky na základe pozvania zdravotnou poisťovňou. Incidencia karcinómu prsníka stúpa s vekom ženy a najväčší výskyt zaznamenávame u postmenopauzálnych žien, preto vo väčšine mamografických skríningových programov sú cieľovou skupinou ženy vo veku 50 – 69 rokov. (20) Väčšina malígnych lézií sa v mamografickom obraze demonštruje ako solídna masa, kalcifikácie, architektonická deformita.

Celosvetovo je akceptované hodnotenie mamografických nálezov systémom BI-RADS. Podľa toho sa určuje ďalšia diagnostika, vyšetrenie, kontroly.

- **BI-RADS 0** – nekompletný nález, nutné ďalšie vyšetrenie
- **BI-RADS 1** – negatívny nález, žiadne abnormality
- **BI-RADS 2** – benígny nález, bez známok malignity
- **BI-RADS 3** – pravdepodobne benígny nález, veľmi nízka pravdepodobnosť malignity
- **BI-RADS 4** – podozrivý nález, pravdepodobnosť malignity nízka až vysoká
- **BI-RADS 5** – pravdepodobne malígny nález
- **BI-RADS 6** – známa malignita

Sonografia

Ženy mladšie ako 40 rokov, tehotné alebo dojčiace matky sú vyšetrované sonograficky. Na Slovensku náplň gynekologických preventívnych prehliadok ustanovuje ženám nárok na preventívne sonografické vyšetrenie prsníkov hradené z verejného poistenia od 18. roku, raz za 2 roky. V prípade užívania hormonálnej antikoncepcie je potrebné absolvovať sonografické vyšetrenie prsníkov každý rok. (19) V mladších vekových skupinách žien sa karcinóm prsníka vyskytuje podstatne menej často, s rýchlejším priebehom a problematickejšou diagnostikou. V mladej fertilnej žľaze má totiž mamografia zníženú senzitivitu a sonografia zas vysokú falošnú pozitivitu pre veľký výskyt benígnych, hormonálne podmienených ložiskových zmien, ktoré sa morfologicky môžu prekrývať s malignitou. Výsledkom sonografickej prevencie je nárast počtu doplňujúcich vyšetrení, biopsií a skorších kontrol benígnych lézií na potvrdenie ich benignity. Ide najmä o cysty, fibroadenómy a rôzne benígne proliferatívne lézie. Vo všeobecnosti sa v tejto vekovej skupine vo svete nevykonáva rutinný skríning karcinómu.

Indikáciami k USG vyšetreniu mimo preventívnej prehliadky sú:

1. rozlíšenie medzi cystickým a solídnym tumorom,
2. diagnostické doplnenie mamograficky verifikovaného tumoru,
3. diagnostika lokálneho postihnutia pri novozistenom karcinóme (multicentricita, multifokalita, lokoregionálna lymfadenopatia, kontralaterálne postihnutie),
4. klinicky signifikantná secernácia mamily,
5. zápalové ochorenia prsníka (mastitída, absces),
6. posúdenie lokálnej odpovede na neoadjuvantnú liečbu,
7. diagnostika MR detegovaných mamograficky okultných lézií (second look),
8. skríning vysoko rizikových žien s denznou žľazou,
9. navigácia biopsie hmatných a nehmatných lézií

Magnetická rezonancia

MRI nie je súčasťou bežného vyšetrenia, môže sa použiť za určitých okolností, napr. u pacientok s rodinnou anamnézou karcinómu prsníka, prsníkovými implantátmi, lobulárnym karcinómom, ak je podozrenie na viacpočetné nádory alebo, ak sú výsledky ostatných zobrazovacích techník nekonkluzívne. MRI sa používa tiež na zistenie, či nádor reagoval na liečbu a na plánovanie ďalšej terapie.

Core cut biopsia

Biopsia poskytuje lekárovi dôležitú informáciu o type karcinómu prsníka. Súčasne s biopsiou, je možné umiestniť do nádoru marker, aby neskôr pomohol chirurgovi odstrániť celý nádor. Biopsia sa odoberá ihlou, zvyčajne pod navigáciou ultrazvukom (alebo niekedy s pomocou mamografie alebo MRI, ak nádor nevidieť na ultrazvuku), aby bolo isté, že sa vykonala biopsia zo správneho miesta v prsníku.

SKRÍNING

Väčšina oficiálnych populačných skríningových programov odporúča začať mamografický skríning vo veku 50 rokov. V súčasnosti je najdôležitejšou úlohou rozšíriť sieť certifikovaných pracovísk vykonávajúcich skríningové mamografické vyšetrenia, ktoré musia spĺňať presne stanovenú kvalitu vrátane jej pravidelného vyhodnocovania. Je dôležité, aby ženy absolvovali skríningové mamografické vyšetrenie práve na týchto certifikovaných pracoviskách. Štúdie ukazujú, že ženy diagnostikované a liečené v centrách pre liečbu nádorov prsníka majú o 18 % väčšiu šancu na prežitie a vyššiu kvalitu života.

Na Slovensku bol v septembri 2019 začatý pozývací populačný mamografický skríning, na ktorý pozývajú poisťovne ženy podľa presne stanovených kritérií. Skríning je určený pre ženy vo veku 50 – 69 rokov, ktoré nemali v predchádzajúcich 2 rokoch uskutočnené mamografické vyšetrenie. Primárnym cieľom kvalitného celoplošného skríningu rakoviny prsníka na Slovensku je včasné rozpoznanie karcinómov v neinvazívnom, resp. včasne invazívnom štádiu bez metastáz (priemer pod 2 cm) a zníženie úmrtnosti na toto ochorenie. Pri 70 až 75 percentnej účasti žien môže dôjsť ku zníženiu úmrtnosti na rakovinu prsníka o 30 až 35 %.

Ovariálny karcinóm

Rakovina vaječníkov je závažné, agresívne a, žiaľ, nenápadné ochorenie ženských reprodukčných orgánov. Rakovina vaječníkov predstavuje ôsmu najčastejšie diagnostikovanú rakovinu u žien na svete.

Stanovené rizikové faktory pre rakovinu vaječníkov zahrňujú vek a výskyt ochorenia v rodine. Ďalšie rizikové faktory sú zlý životný štýl (fajčenie, konzumácia alkoholu), neskorá menopauza (strata menštruácie po prechode) alebo dedičnosť (vrodené génové mutácie BRCA). Naopak, užívanie antikoncepcie, dojčenie alebo tehotenstvo môžu mať istý ochranný účinok proti rakovine vaječníkov.

Ženy s potvrdenou BRCA mutáciou by mali každoročne absolvovať gynekologické vyšetrenie s transvaginálnou sonografiou a s vyšetrením onkomarkera Ca-125. Skríningový program k tomuto typu ochorenia nie je možný.

Prekancerózy a rakovina tela maternice

Prekancerózou je atypická hyperplázia endometria a carcinom *in situ*.

Rizikovými faktormi pre vznik takýchto lézií sú nadmerná estrogénová aktivita (môže byť spôsobená exogénne užívaním Tamoxifenu pri karcinóme prsníka), obezita. Tieto lézie diagnostikujeme sonograficky na základe hrúbky endometria s realizovaním kyretáže a histopatologickým vyšetrením, v niektorých prípadoch je indikovaná hysterektómia s adnexetómiou. U mladých žien, ako fertilitu zachovávajúci výkon, je možné podávanie gestagénov. Vzhľadom na invazívny charakter diagnostiky nie je možné využitie skríningových metód.

Dysplázia a rakovina krčka maternice

Podľa svetových epidemiologických údajov z roku 2018 bola incidencia karcinómu krčka maternice na treťom mieste a mortalita na štvrtom mieste. V Slovenskej republike bola incidencia karcinómu krčka maternice – podľa posledných publikovaných epidemiologických údajov – na piatom mieste. Vrchol výskytu sa pohybuje okolo 45. roku života žien. Za príčinný faktor ochorenia je

považovaný ľudský papilomavírus (HPV), ktorý sa prenáša pohlavnou cestou. Existuje viac ako 150 typov, avšak vysokorizikových, ktoré sú zodpovedné za vznik prekanceróz a karcinómu krčka maternice, je asi 13. Podmienkou je perzistentná HPV infekcia, z ktorej sa iba v niektorých prípadoch a relatívne za dlhé obdobie (aj 15 rokov) cez štádiá ťažkej dysplázie vyvinie invazívny karcinóm.

Vulvovaginálne prekancerózy

Príčinou prekanceróz v tejto oblasti je taktiež chronická infekcia papilomavírusom spolu s fajčením, imunodeficienciou a promiskuitov.

Rozlišujú sa dva typy vulvárnej intraepitelovej neoplazie (VIN):

1. Usual VIN (uVIN) – lepšia prognóza, asociácia s HPV infekciou
2. Differentiated VIN (dVIN) – horšia prognóza, bez asociácie s HPV infekciou

Kedysi sa tieto neoplázie označovali ako VIN I – III, dnes toto označenie už neplatí. Histológia je pre diagnostiku zásadná.

Vaginálna intraepitelová neoplazia (VaIN) sa vyskytuje u pacientiek po hysterektomii v operačnom pahýle.

DIAGNOSTIKA

Kolposkopia

Pomocou kolposkopie je možné povrch cervixu detailnejšie vyšetriť a v prípade potreby odobrať cielene vzorky tkaniva na vyšetrenie.

PAP test

PAP test (konvenčná cytológia) – na vyhľadávanie predrakovinových štádií a rakoviny krčka maternice formou cytologického steru vyhľadá akékoľvek abnormálne alebo predrakovinové zmeny v bunkách krčka maternice. HPV vyšetrenie sa používa až následne, ak sa zistia patologické zmeny v oblasti krčka maternice. Odporučené skôr u mladých žien, keďže HPV infekcia môže byť zachytená u mladej pohlavne aktívnej ženy sporadicky. Infekcia vírusom HPV nemusí ešte znamenať, že sú prítomné patologické zmeny na bunkách krčka maternice. S týmto typom infekcie sa stretne prakticky každá žena v pohlavne aktívnom veku, ale imunitný systém sa s tým vo väčšine prípadov vie vysporiadať sám. Vyšetrenie HPV by tak viedlo k zbytočnej záťaži týchto žien ďalším nadvyšetrovaním. Metóda je odporučená aj WHO.

LBC

LBC alebo *z angl.* Liquid Based Cytology je metóda, pri ktorej sa pracuje s tekutým médiom – princíp cytológie je veľmi podobný, ster sa robí kefkou

a dáva sa do tekutiny. V prípade abnormálneho cytologického nálezu sa realizuje doplnkový test na detekciu ľudského papilomavírusu (HPV). Výhodou tejto metódy je, že sa ňou dá súčasne vyšetriť aj prítomnosť vírusu, čiže dokázať, či je prítomné DNA alebo RNA ľudského papilomavírusu. Cena tejto metódy je vysoká, preto nie je zaradená do skríningu.

Cytologický nálezy

V cytologickom vyšetrení sa popisujú dlaždicové a cylindrické bunky. Ak tieto bunky už zmenili svoj vzhľad, hovoríme o dysplastických zmenách. Rozoznávame 3 stupne dysplázie – ľahká, stredná a ťažká cervikálna intraepitelová neoplázia (CIN1 – CIN3). Číslo označuje rozsah hrúbky výstelky krčka, v ktorom sú abnormlálne bunky. Čím je abnormalita krčka ťažšia, tým je väčšia pravdepodobnosť, že môže dôjsť k rakovine.

Tabuľka 4. Bethesda klasifikácia zmien na dlaždicových bunkách.

Nález	Abnormalita
NILM (z angl. Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy)	normálny nález
ASCUS (z angl. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)	prítomné abnormality sú mierne a ich pôvod nie je známy, častokrát sú to reaktívne zmeny na sliznici pri zápale, ktoré spôsobuje nejaký faktor
ASC-H (z angl. Atypical Squamous Cells- cannot exclude HSIL)	závažnejšie zmeny na bunkách ako pri ASC-US, ale stále ešte nie je podozrenie z cytologického náteru na predrakovinový stav, v tomto prípade by žena mala byť odoslaná na expertné kolposkopické vyšetrenie krčka maternice
L-SIL (z angl. Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)	poškodenie dlaždicovobunkového epitelu nízkeho stupňa označuje mierne abnormálne bunky krčka (CIN1) s potrebnou cytologickou kontrolou o rok. Medzitým je možné preliečenie intravaginálnymi gélmi
H-SIL (z angl. High grade Squamous Intraepithelial Lesion)	skvamózna intraepitelová lézia vysokého stupňa označuje už ťažko abnormálne bunky krčka (CIN2-CIN3), u ktorých je vysoká pravdepodobnosť prechodu do rakoviny, preto je potrebné odstránenie postihnutej časti krčka maternice konizáciou
L-SIL (z angl. Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)	poškodenie dlaždicovobunkového epitelu nízkeho stupňa označuje mierne abnormálne bunky krčka (CIN1) s potrebnou cytologickou kontrolou o rok

Tabuľka 5. Klasifikácia žľazových (cylindrických) atypií.

Nález	Abnormalita
AGC (z angl. Atypical Glandular Cells)	atypické žľazové bunky
Endocervical AIS (z angl. Endocervical adenocarcinoma *in situ*)	neinvazívna, lokalizovaná forma rakoviny zo žľazových buniek
Adenocarcinoma	invazívna rakovina zo žľazových buniek

SKRÍNING

Skríning karcinómu krčka maternice na Slovenku spočíva z odberu steru z povrchu krčka maternice s následným cytologickým vyšetrením cestou patológa, ktorý realizuje PAP test, prípadne LBC.

Skríningový program vykonáva gynekológ konvenčnou cytológiou a je odporučený pre ženy od 23. roku života, iniciálne dochádza k odberu vzorky s ročným odstupom 2 roky po sebe, pri negatívnych nálezoch sa kontrolné cytologické vyšetrenie realizuje raz za 3 roky (1-1-3), skríningový program sa ukončuje u žien vo veku 65 rokov, pokiaľ mala posledné 3 cytologické vyšetrenia v trojročnom intervale negatívne a nemala zachytenú vysokorizikovú léziu oblasti krčka maternice.

Rakovina krčka maternice, ako jedno z mála zhubných ochorení, má známeho bezprostredného vyvolávateľa, čím sa vytvorila účinná forma primárnej prevencie proti HPV infekcii a tým je očkovanie. Vakcinácia je odporučená najmä mladým ženám pred prvým pohlavným stykom, avšak všeobecne sa odporúča u oboch pohlaví vo veku od 9 do 45 rokov, pričom s vyšším vekom sa efekt vakcinácie znižuje. Na Slovensku sú dostupné 2 očkovacie látky – dvojvaletná a nonavaletná. Od 1.5.2022 sa Slovenská republika zaradila k vyspelým krajinám, v ktorých dievčatá a chlapci medzi 12. – 13. rokom života môžu byť zaočkovaní najmodernejšou nanovalentnou vakcínou Gardasil 9 proti vírusu HPV, a to bezplatne, do tohto dátumu bolo očkovanie pre deti len čiastočne hradené zo zdravotného poistenia. Aj napriek očkovaniu je potrebné pokračovať v skríningu pre iné typy HPV infekcie, keďže nonavalentná očkovacia látka chráni proti 9 typom HPV vírusu. Najrizikovejšie typy sú 16 a 18. Žiaľ, miera zaočkovanosti na Slovensku je nízka.

2.1.3 Prekancerózy a karcinóm prostaty

PIN – Prostatická intraepiteliálna neoplázia

Prostatická intraepiteliálna neoplázia predstavuje bunkové zmeny, ktoré

sa môžu vyvinúť do karcinómu, preto je potrebné aktívne sledovanie. Klinickým významom by sme tento nález mohli prirovnať k dysplastickým zmenám na krčku maternice. Rozoznávajú sa dve kategórie – low-grade a high-grade. Odhaduje sa viac ako 10-ročná perióda medzi prítomnosťou low-grade PIN a vznikom invazívneho karcinómu.

Karcinóm prostaty

V európskych krajinách je karcinóm prostaty po karcinóme pľúc a karcinóme hrubého čreva 3. najčastejším zhubným nádorom u mužov. Väčšina karcinómov vzniká na periférii žľazy v perifernej zóne prostaty, ktorá je vzdialená od močovej rúry. Nádor preto rastie dlho nepozorovane a klinicky sa neprejaví. Vďaka urologickým preventívnym prehliadkam sa dá zachytiť vo veľmi včasnom asymptomatickom štádiu. Väčšina mužov však prevenciu zanedbáva a prichádzajú k lekárovi, až v prípade výskytu ťažkostí. Jedným z najčastejších prejavov sú časté močenie, hlavne v noci, neschopnosť močenia, pocity plného mechúra, bolestivé močenie, bolestivá ejakulácia, krv v moči alebo ejakuláte. Tieto príznak však signalizujú už pokročilé ochorenie. V 15 – 20 % prípadov sa ochorenie primárne prejaví vzdialenými metastázami. Väčšinou býva postihnutý axiálny skelet. Pacient sa sťažuje na bolesti v kostiach, ktoré lokalizuje najčastejšie do panvovej oblasti. Inokedy má difúzne bolesti v chrbtici, panvovej oblasti, v lopatkách alebo dolných končatinách. Malé, dobre diferencované karcinómy môžu zostať až do smrti pacienta klinicky nemé.

Rizikový faktor pre vznik predstavuje vek a rodinný výskyt. Prevažná väčšina karcinómov prostaty sa vyskytuje u mužov starších ako 50 rokov. Ak sa vyskytne karcinóm prostaty u jedného alebo viacerých členov rodiny, je riziko vzniku tohto ochorenia u ostatných geneticky príbuzných 6 až 10-krát vyššie ako u mužov zdravej populácie. Exaktné príčiny prepuknutia rakoviny prostaty nie sú známe, podmienkou je však normálna hladina testosterónu v sére, ale aj strava, fajčenie a nesprávna životospráva sú považované za faktory zvyšujúce riziko výskytu.

DIAGNOSTIKA

Vo včasnej diagnostike používame **digitálne rektálne vyšetrenie (DRV), stanovenie hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA), prípadne zobrazovacie vyšetrenie ako USG, MRI.** Pri rektálnom vyšetrení sa posudzuje veľkosť prostaty, jej konzistencia, ohraničenie a povrch prostaty. Pre karcinóm prostaty je typický nález tvrdej, hrboľatej a nebolestivej prostaty. Odhaduje sa, že asi 50 % karcinómov prostaty diagnostikovaných vyšetrením per rektum sa už rozšírilo mimo prostatu.

Prostatický špecifický antigén (PSA) v súčasnosti reprezentuje jediný rutinný sérový marker na diagnostiku, monitorovanie účinnosti liečby, prípadne

diagnostiku rekurencie ochorenia. PSA je bielkovina, ktorú produkujú žľazové bunky prostaty. PSA sa pokladá za orgánový, nie za nádorový marker, preto jeho zvýšené hodnoty sú prítomné aj u pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty, prípadne s prostatitídou, po pohlavnom styku. Dôležité je jeho sledovanie v dynamike a v komplexe s inými faktormi (veľkosť prostaty, vek, možná infekcia močových ciest a podobne). Odber PSA sa u pacientov nad 75 rokov v rámci skríningového programu neodporúča, pretože sa nepredpokladajú potenciálne výhody z diagnostiky ochorenia u asymptomatického pacienta vo vzťahu k prežívaniu jedinca. PSA nie je ideálnym markerom pre populačné skríningové programy.

Ak na základe vyšetrení vznikne podozrenie na karcinóm prostaty, je indikovaná biopsia prostaty, t. j. odber vzoriek tkaniva prostaty tenkou ihlou za účelom histologického vyšetrenia. Realizuje sa pomocou transrektálnej sonografie.

SKRÍNING

Postoj ku skríningu karcinómu prostaty zostáva preto kontroverzný, na Slovensku nefunguje skríningový program, ale preventívne urologické vyšetrenia po 50. roku života sú odporúčané.

2.1.4 Prekancerózy a preventabilné ochorenia kože

Dysplastické névy

Dlhodobé vplyvy chemických látok, žiarenia, chronických zápalov kože môžu viesť k zmenám na koži, ktoré v konečnom dôsledku môžu vyústiť až do rakoviny kože. Poznáme rôzne typy zhubných nádorov, najzhubnejší a najagresívnejší je malígny melanóm vznikajúci malígnou transformáciou melanocytov kože.

Za najčastejšiu príčinu predrakovinových a rakovinových stavov kože je považované ultrafialové žiarenie. Predpokladá sa, že až 60 – 90 % melanómov vzniká v dôsledku zvýšenej expozície kože slnečnému žiareniu. UVA a UVB sú potenciálne karcinogénne a môžu iniciovať tvorbu melanómu cez mnohé mechanizmy. Intermitentné opaľovanie je rizikovejšie ako chronické.

UVA vyvolávajú rýchle, ale prechodné zhnednutie kože, tzv. „rýchlu pigmentáciu", zvyšujú citlivosť kože na lúče UVB, oslabujú imunitný systém, urýchľujú starnutie kože.

UVB vyvolávajú zhnednutie kože a pri nadmernom množstve spôsobujú začervenanie kože a vznik popálenín, v genetickom materiáli buniek kože môžu spôsobiť zmeny, ktoré neskôr vedú k vzniku malígneho melanómu,

množstvo lúčov UVB sa mení v priebehu dňa i roka, čím je slnko na oblohe vyššie, tým sú lúče UVB silnejšie.

UVC sa odrážajú od ozónovej vrstvy, ktorá sa nachádza medzi Zemou a Slnkom, takže na našu zem nedopadnú, riziko však predstavuje oslabenie ozónovej vrstvy, ktoré je jednou z hlavných príčin výrazne zvýšeného výskytu rakoviny kože a zhubného melanómu.

Ďalšie rizikové faktory zvyšujúce vznik rakoviny kože sú:

- svetlý fototyp kože I-II (jedinci majú svetlé alebo ryšavé vlasy, svetlé oči, svetlú pokožku, ktorá sa vždy spáli, opáli do červena a nikdy nezhnedne),
- opakované používanie solárií (osoby, ktoré navštevovali soláriá, majú 3-krát vyššiu pravdepodobnosť vzniku melanómu ako ľudia, ktorí nikdy nepoužili zariadenia s umelým zdrojom UV žiarenia),
- oslabený imunitný systém, napríklad pri užívaní imunosupresívnych liekov,
- atypické (dysplastické, neobvyklé) pigmentové znamienka, ktoré môžu byť podmienené aj familiárne (prítomnosť solitárneho dysplastického névu zvyšuje riziko vzniku melanómu dvojnásobne, prítomnosť desiatich dysplastických névov zvyšuje riziko vzniku melanómu desaťnásobne),
- pacienti po rádioterapii,
- ľudia vystavení ionizujúcemu žiareniu (piloti a palubní pracovníci, rádiologickí a rádioterapeutickí pracovníci),
- rizikovou skupinou sú najmä deti – koža nezabúda, ak je chronicky poškodzovaná už od útleho detstva, hrozí riziko vzniku rakoviny kože. Ľudia, ktorí sa v detstve pravidelne či viackrát spálili, sú viac ohrození vznikom rakoviny kože v dospelosti.

Prevencia

- samovyšetrenie kože
- pravidelné kontrolné dermatoskopické vyšetrenia dermatológom raz ročne
- pri pobyte vo vonkajšom prostredí dodržiavať ochranné pomôcky, ochranný faktor s minimálnym SPF30 (v ochrannom prípravku sú chemické látky, ktoré zachytávajú UV žiarenie tým, že preniknú do rohovinovej vrstvy kože), vyhýbať sa priamemu slnečnému žiareniu medzi 10. – 14. hodinou,
- vyhýbať sa soláriám

Prekancerózy

Ostro ohraničené začervenanie kože, ktoré sa striedavo objavuje a stráca, označované ako solárna alebo aktinická keratóza, predstavuje prekancerózu, ktorá sa lieči zmrazovaním. V prípade neliečenia môže dôjsť k tvorbe spinalió-

mu. Tieto lézie sa najčastejšie vyskytujú na miestach, kde nie je kože vystavená slnečnému žiareniu (tvár, uši, temeno, chrbát rúk, lakte, chrbát). Takéto lézie vytvárajú malé ružové alebo červené škvrnky s drsným povrchom.

Nádory kože rozdeľujeme na:

1. **Nemelanómové**, ďalej rozdeľujeme na:
   - *Bazocelulárny karcinóm (BCC)* – vzniká z bazálnych buniek pokožky, rastie pomaly, niekoľko rokov aj desaťročí, šíri sa lokálne, často recidivuje a nemetastázuje, dá sa liečiť chirurgickým odstránením
   - *Spinocelulárny karcinóm (SCC)* – vzniká z buniek pokožky keratinocytov, môže metastázovať do blízkych, tzv. regionálnych lymfatických uzlín, zriedkavo vo vzdialenejších orgánov, liečba je chirurgická
2. **Melanómové**
   - *Malígny melanóm (MM)* – vzniká z buniek produkujúcich pigment v pokožke (melanocyty), má vysoké riziko metastázovania

Malígny melanóm môže sa vyskytnúť kdekoľvek na tele, jeho typické lokalizácie sú na hlave, krku a u žien na dolných končatinách, nebezpečná je lokalizácia pod nechtami na rukách aj nohách, dúhovke. Keďže melanocyty sa nachádzajú aj na slizniciach, raritným nálezom môže byť aj nález v gastrointestinálnom trakte, na leptomeningoch, v uchu. V typických prípadoch býva tmavohnedo sfarbený melanínovým pigmentom, môže byť plochý ale aj hrboľatý až bradavičnatý, často mokvajúci, v pokročilejšom štádiu aj krvácajúci.

Existujú 4 základné typy MM:

1. Povrchovo sa šíriaci malígny melanóm (SSM)
2. Nodulárny melanóm
3. Lentigo maligna melanoma
4. Akrálny lentiginózny melanóm

DIAGNOSTIKA

Základnou vyšetrovacou modalitou je vyšetrenie pohľadom a dermatoskopom. **Dermatoskopické vyšetrenie** je neinvazívne vyšetrenie, pri ktorom sa využíva prenosný ručný dermatoskop, čo je osvetlená 10 – 20-x zväčšujúca lupa, umožňuje pozorovať farebné, štrukturálne i cievne zmeny v sledovanej pigmentovanej lézii. Dermatoskopické vyšetrenie napomáha diagnostickému spresneniu ochorenia malígneho melanómu o 20 – 30 %.

Typické znaky podozrivé z malígneho melanómu nám označuje schéma **ABCDEF** vychádzajúca z anglických slov:

- **A**symetria (nepravidelný, nerovnomerný tvar),

- **B**order – nepravidelné ohraničenie,
- **C**olor – rozličné zafarbenie, môže mať viacero druhov zafarbenia
- **D**iameter – priemer viac ako 5 mm
- **E**levacia – vyvýšenie pôvodne plochého znamienka
- **F** – prítomnosť rizikových faktorov

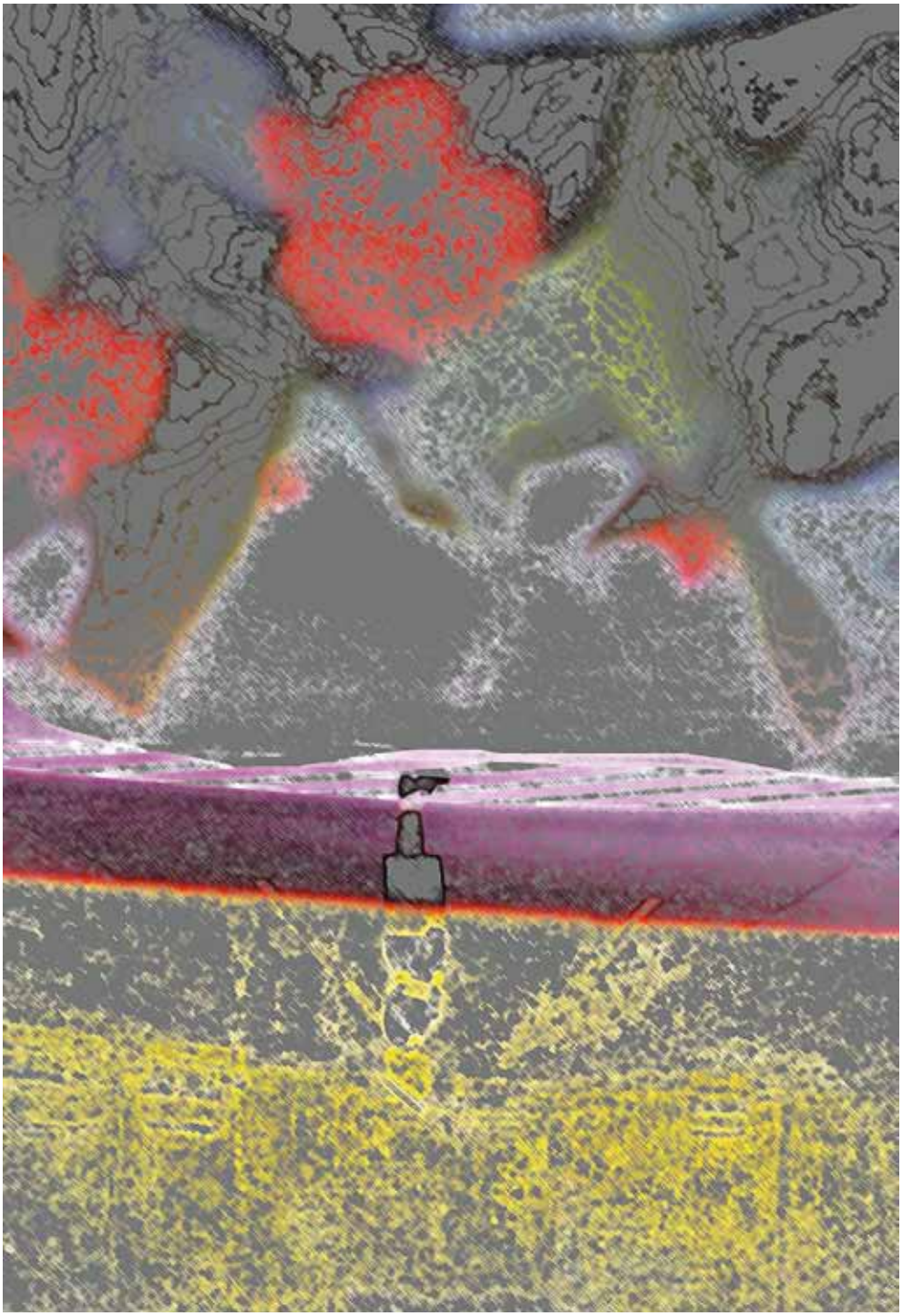
Diagnózu však vždy potvrdí až histologické vyšetrenie. Okrem potvrdenia diagnózy nájdeme hodnotenie hrúbky tumoru (Breslow), ktorý je najdôležitejší prognostický faktor a stupeň invázie (Clark), hodnotí sa prítomnosť ulcerácií, intenzitu lymdocytárneho infiltrátu, prítomnosť alebo neprítomnosť regresie, mitotický index.

Skratky

ADH	atypická duktálna hyperplázia
ALH	atypickká lobulárna hyperplázia
BCC	bazocelulárny karcinóm
CIN	cervikálna intraepitelová neoplázia
DCIS	duktálny karcinóm *in situ*
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DRV	digitálne rektálne vyšetrenie
EBV	Epstein-Barrovej vírus
FAP	familiárna adenomatózna polypóza
GERD	gastro-ezofágová refluxná choroba
GIT	gastrointestinálny trakt
HIV	vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
HNPCC	hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm
HPV	ľudský papilomavírus
LBC	cytológia na tekutej báze
LCIS	lobulárny karcinóm *in situ*
MM	malígny melanóm
MRI	magnetická rezonancia
PSA	prostatický špecifický antigén
RNA	ribonukleová kyselina
SCC	spinocelulárny karcinóm
TOKS	test na okultné krvácanie
USG	ultrasonografia
UV	ultrafialové žiarenie
VIN	vulvárna intraepitelová neoplazia
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia

Referencie

1. Behúnová, Z. 2020. Preventívna sonografia prsníkov u mladých žien Má zmysel? In: Slov. radiol., 2020, vol. 27, no. 1 – 2, s. 23 – 27.
2. Bujdák, P. 2014. Skríning karcinómu prostaty vo svetle súčasných poznatkov. In: *Onkológia*, 2014, roč. 9. no. 3, S 149 – 151.
3. Falt, P., Hanousek, M., Kundrátová, E., Urban, O. 2013. Prekancerózy žalúdku. In: *Klin Onkol,* 2013, vol. 26. p. 22 – 28. (Dostupné na: https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/391/4360.pdf)
4. Goncalves, F. 2017. Včasný karcinóm prostaty: osobitosti liečby. In: *Onkológia*, 2017, roč. 12, no. 1. s. 38 – 41.
5. Hlodáková, V., Diba, S. Ch. a kol. 2018. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Vydavateľstvo NCZI, Bratislava 2018. (Dostupné na: https://www.noisk.sk/files/2020/2020-08-20-skrining-krk-pozyvanie-noi-final.pdf)
6. HPV-College. Prevence proti HPV infekci [online]. [cit. 2.5.2022]. (Dostupné na: https://www.hpv-college.cz/prevence#)
7. Hradil, D. 2014. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. In: Onkologie, 2014; vol. 8, no. 1, s. 15 – 18. (Dostupné na: https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/04.pdf)
8. Kozárová, A., Minariková, E. 2020. Malígny melanóm – klinický obraz, diagnostika a liečba. In: *Dermatológia pre prax*, 2020, vol. 14, no. 3, s. 104 – 111.
9. Murárová, Z., Borecká, D. 2016. Malígny melanóm – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a manažment pacienta. In: *Onkológia*, 2016; roč. 11, no. 6, s. 342 – 347.
10. Orságh, A., Pekárek, B. 2021. Včasná diagnostika, surveillance a liečba Barrettovho pažeráka. In: Preventívne postupy Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, 2021, s. 13.
11. Polakovičová, J. 2007. Včasná diagnostika malígneho melanómu a iných nádorových kožných ochorení ako výsledok spolupráce praktického lekára a dermatológa. In: *Ambulantná terapia*, 2007, roč. 5, s. 172 – 175.
12. Rečková, M. a kol. 2014. Vybrané kapitoly z klinickej onkológie. Bratislava, ROWEX, spol. s. r. o., 160 s. ISBN 978-80-969863-6-1.



KAPITOLA 3

PATOFYZIOLÓGIA NÁDOROV

MUDr. Iveta Kopecká, PhD.

Úvod

Patofyziológia je kombináciou dvoch medicínskych termínov – patológie a fyziológie. Patológia zahŕňa štúdium štrukturálnych a funkčných zmien v bunkách, tkanive alebo orgánoch, ktoré sú spôsobené určitým ochorením. Na druhej strane fyziológia skúma funkcie ľudského tela. Preto možno patofyziológiu definovať ako štúdium základných zmien vo fyziológii tela, ktoré sú výsledkom choroby.

Patofyziológia nádoru skúma základné zmeny v tele, ktoré sú výsledkom nádoru alebo metastáz rakovinových buniek. Preto patofyziológia rakoviny zahŕňa fyzické a hormonálne zmeny spojené s rakovinou a paraneoplastickým syndrómom.

Vo všeobecnosti sa nádorové ochorenie vyskytuje v štyroch hlavných štádiách. Patologické štádium rakoviny sa určuje biopsiou (odstránením malého telesného tkaniva na laboratórne vyšetrenie), kde sa nádorové bunky porovnávajú s normálnymi bunkami. Štyri hlavné štádiá rakoviny sú:

- Štádium 1 – Nádorové ochorenie je zvyčajne lokalizované v malej oblasti
- Štádium 2 – Veľkosť nádorového ochorenia sa zvyšuje
- Štádium 3 – Veľkosť nádorového ochorenia sa zväčšuje a začína sa šíriť do niektorých častí tela vrátane lymfatických uzlín
- Štádium 4 – Nádorové ochorenie sa rozrástlo a rozšírilo do väčšiny častí tela

3.1 Definícia nádorov

Nádor (*z lat. tumor*) je proliferácia buniek tkaniva, ktorá má charakteristické znaky:

- je nekontrolovateľná (vymyká sa riadiacim mechanizmom organizmu)
- vykazuje rôzne stupne podobnosti (diferenciácie) s bunkami tkaniva, z ktorých vychádza
- má autonómny rast (rastie bez ohľadu na potreby organizmu)

- pretrváva, aj keď vyvolávajúca príčina už nepôsobí
- jej rast je ireverzibilný (trvalý)
- spôsobuje morfologické a funkčné zmeny postihnutého orgánu

Morfologické zmeny pri nádore sa prejavujú ako zväčšenie a/alebo zmeny tvaru orgánu, vred alebo ložisko inej konzistencie a/alebo farby v orgáne.

Funkčné zmeny môžu byť spôsobené obturáciou lumenu alebo tlakom zvonka na dutý orgán (spôsobujú ikterus, ileus, hydronefrózu), produkciou hormónov, deštrukciou tkaniva, opakovanými infekciami alebo krvácaním s porušenou funkciou orgánu.

Podľa biologického správania rozdeľujeme tumory na:

1. Benígne (nezhubné)
2. Malígne (zhubné)
3. Semimalígne (hraničné)

Benígne nádory

Nezhubné nádory spravidla neohrozujú život pacienta. Makroskopicky sú: presne ohraničené od normálneho tkaniva, rastú pomaly a expanzívne (iba odtláčajú okolité tkanivo), dajú sa ľahko vyoperovať, po odstránení už spravidla nerecidivujú a nerobia metastázy. Mikroskopicky sa ich stavba podobá tkanivu, z ktorého vyrastajú (sú zrelé, diferencované). Aj benígny nádor môže niekedy ohroziť život svojím umiestnením (napr. v mozgu zvýši vnútrolebečný tlak alebo spôsobí útlak životne dôležitých štruktúr). Niekedy sa môže benígny nádor zmeniť na malígny (malígny zvrat).

Malígne nádory

Zhubné nádory môžu ohroziť život pacienta. Makroskopicky sú: nepresne ohraničené od okolia, rastú rýchle a infiltratívne (vrastajú a deštruujú okolité tkanivo), vyoperovanie nádoru je ťažké (hranica medzi nádorom a zdravým tkanivom je neostrá), po operácii môžu recidivovať a robia metastázy. Mikroskopicky sa líšia od tkaniva, z ktorého vyrastajú (sú nezrelé, menej diferencované), bunky majú rôznu veľkosť, tvar, zväčšené nepravidelné jadro a početné (aj atypické) mitózy. Na určenie pôvodu tkaniva, z ktorého nádor vyrastá, je potrebné imunohistochemické, niekedy i molekulárnogenetické vyšetrenie.

Semimalígne nádory

Hraničné (*z angl.* borderline) nádory sú na hranici medzi benígnymi a malígnymi nádormi (často sú v ováriách). V ojedinelých prípadoch môžu i metastázovať.

Hlavným rozdielom v **správaní sa benígnych a malígnych tumorov** je spôsob rastu. Malígne tumory rastú **invazívne** (prerastajú do ďalších tkanív orgánu alebo do okolia), **metastázujú** na vzdialené miesta (generalizácia nádoru). Tieto dva faktory sú zodpovedné za väčšinu úmrtí na zhubný nádor.

3.1.1 Metastázy

Matastáza je dcérske ložisko zhubného nádoru, ktoré sa oddelilo od svojho materského nádoru.

Spôsoby vzniku metastáz sú:

1. **Hematogénne (krvnou cestou)** – malígne bunky sa z primárneho ložiska inváziou cez stenu kapilár a venúl dostanú do krvi (cirkulujúce nádorové bunky), odtiaľ sa spätným prechodom cez cievnu stenu dostanú do iných orgánov (pečeň, pľúca, mozog, kosti a i.) a vytvoria tam nové nádorové ložiská. Nádorové bunky cirkulujúce v krvnom obehu sa dajú identifikovať a využiť pri diagnostike a liečbe pacienta.
2. **Lymfogénne (lymfatickou cestou)** – malígne bunky sa z primárneho ložiska inváziou cez stenu lymfatických ciev dostanú do lymfy. Lymfou sú zanesené do regionálnych lymfatických uzlín. Lymfatické uzliny lokalizované najbližšie k tumoru sa nazývajú sentinelové (strážne). V lymfatických uzlinách vznikajú nové nádorové ložiská, čo sa prejaví ich zväčšením.
3. **Porogénne** – v dutých orgánoch sa uvoľnené nádorové bunky pohybom zanesú do ďalších častí orgánu (napr. karcinóm pľúc v lumene bronchov).
4. **Implantačne** – v telovej dutine sa uvoľnené nádorové bunky implantujú na seróznu blanu (napr. karcinóm ovária na peritoneum).

Celý proces od aktivácie bunky na nádorovú až po vznik generalizovaného malígneho tumoru prebieha dlhodobo a v etapách. Preto je možné pri určitých typoch karcinómov (karcinóm krčka maternice, hrubého čreva alebo prsníka) v rámci pravidelných preventívnych prehliadok zachytiť ochorenie v prednádorovom alebo včasnom nádorovom štádiu.

Etapy vývoja zhubného nádoru sú:

- **dysplázia** (prednádorové štádium) má 2 stupne – low grade (LG) a high grade (HG). Diagnostikuje sa mikroskopicky (cytologicky alebo histologicky). Je charakterizovaná rôznym stupňom bunkovej a jadrovej atypie, nepravidelného usporiadania buniek a zvýšenou mitotickou aktivitou v rámci epitelu (postihuje iba sliznicu), bez invázie cez bazálnu membránu, bez tvorby metastáz.

- **neinvazívny karcinóm** (in situ) – vyznačuje sa ťažkými bunkovými a jadrovými atypiami, stratou pravidelného usporiadania buniek a výrazne zvýšenou mitotickou aktivitou, bez inváziecez bazálnu membránu, bez tvorby metastáz.
- **invazívny karcinóm** – nádorové bunky prerastajú cez bazálnu membránu do hlbších tkanív v orgáne alebo do okolia.
- **generalizovaný invazívny karcinóm** – nádorové bunky sa šíria do vzdialených orgánov.

Čím je nádor skôr zachytený, tým má lepšiu prognózu. Nádor v štádiu dysplázie alebo neinvazívneho (in situ) karcinómu netvorí metastázy a je možné ho úplne vyliečiť iba chirurgickým zákrokom. Invazívny karcinóm má rôzne veľké riziko tvorby metastáz a lieči sa kombináciou rôznych typov onkologickej liečby (chirurgická liečba, chemoterapia, rádioterapia, biologická liečba, imunoterapia).

3.2 Histopatologická diagnostika

Každý materiál (bunky, tkanivo, orgán) odobraný z tela pacienta, zvlášť ak je podozrivý z nádoru, by mal byť histologicky alebo cytologicky vyšetrený **patológom**. Iba histopatologické vyšetrenie dokáže stanoviť presný typ nádoru a jeho biologické správanie, a je nevyhnutnou podmienkou k nastaveniu správnej onkologickej liečby a ďalšieho terapeutického postupu.

Patológ hodnotí **morfologické zmeny** vo vyšetrovanom materiáli:
- *makroskopicky* (voľným okom) – veľkosť, tvar, farbu, konzistenciu
- *mikroskopicky* (svetelným mikroskopom) – cytologicky (bunky) a/alebo histologicky (tkanivo)

Pri **cytologickom a histologickom vyšetrení** sa využívajú ďalšie špeciálne metodiky:
1. **Histochemické vyšetrenia** (dôkaz špeciálnych štruktúr: vlákna medzibunkovej hmoty, pigmenty, hlien, tuky, enzýmy a pod.)
2. **Imunohistochemické vyšetrenia** (dôkaz špecifických antigénov na potvrdenie pôvodu buniek, prítomnosti receptorov na povrchu buniek, intracelulárnych štruktúr a pod.)
3. **Molekulárno-genetické vyšetrenia** (zmeny na úrovni génov)

Úlohou patológa pri diagnostike nádorov je v nádore určiť:

1. **typing** – histologický typ nádoru
2. **grading** – stupeň diferenciácie nádoru
3. **staging** – rozsah nádoru
4. **rating** – prognostické a prediktívne markery nádoru

1. Typing nádoru

Podľa histologického typu (tkaniva, z ktorého nádor vychádza) delíme nádory na:

- Epitelové
- Mezenchymálne
- Neuroektodermové
- Germinálne
- Choriokarcinóm

Epitelové nádory

Epitelové nádory vychádzajú z krycieho alebo žľazového epitelu. Benígne nádory z krycieho epitelu sú papilómy, malígne sú karcinómy. Benígne nádory zo žľazového epitelu sú adenómy, malígne sú adenokarcinómy. Nádory zo žľazového epitelu môžu byť aj cystické (cystadenómy alebo cystadenokarcinómy). Adenokarcinómy sú najčastejším typom zhubných nádorov a môžu sa vyskytovať vo väčšine orgánov (hrubé črevo, žalúdok, pankreas, ovárium, uterus, pľúca a pod.).

Mezenchymálne nádory

Mezenchymálne nádory vychádzajú zo spojivového a podporného tkaniva (väzivo, chrupka, kosť), svaloviny, ciev a krvných buniek. Benígne nádory majú koncovku -óm k názvu tkaniva (napr. fibróm, benígny nádor z väziva). Malígne nádory majú koncovku -sarkóm k názvu tkaniva (napr. fibrosarkóm). Nádory z krvi majú inú terminológiu. Rozdeľujeme ich na:

- **leukémie** (vychádzajú z buniek kostnej drene),
- **lymfómy** (vychádzajú z buniek lymfatických uzlín a lymfatického tkaniva v niektorých orgánoch).

Leukémie rozdeľujeme podľa typu leukocytov, z ktorých vychádzajú, na lymfocytové (lymfocyty) a myeloidné (granulocyty) a podľa priebehu na akútne a chronické. Akútne leukémie sa vyskytujú najčastejšie u detí.

Lymfómy rozdeľujeme na Hodgkinove a nonHodgkinove (NHL). Non-Hodgkinove lymfómy sa ďalej delia podľa typu postihnutých lymfocytov na B--NHL a T-NHL. Hodgkinove lymfómy sa vyskytujú prevažne u mladých ľudí.

Neuroektodermové nádory

Neuroektodermové nádory vychádzajú z:

- **gliových** (podporných) buniek centrálnej a periférnej nervovej sústavy,
- **melanocytov** (koža a niektoré orgány).

Nervové bunky (neurocyty) nemajú schopnosť sa deliť, takže z nich nádory nevznikajú. Aj histologicky benígny tumor CNS môže byť malígny svojou lokalizáciou (obmedzený priestor lebečnej dutiny a miechového kanála alebo životne dôležité centrum). Histologicky benígny tumor má koncovku -óm (napr. astrocytóm), malígny tumor má koncovku -blastóm (napr. glioblastóm).

Benígny tumor z melanocytov sa nazýva névus (kožné znamienko), malígny tumor z melanocytov sa nazýva malígny melanóm. Patrí k najagresívnejším zhubným nádorom.

Germinálne nádory

Germinálne nádory vychádzajú zo zárodočných buniek v ováriu alebo testis. Benígne tumory u žien sú teratómy, iba zriedkavo môžu byť malígne. U mužov, naopak, je väčšina teratómov malígnych. Malígne tumory u žien sú napr. dysgerminóm, u mužov seminóm alebo embryonálny karcinóm.

Choriokarcinóm

Choriokarcinóm je jediný zhubný nádor, ktorý nevychádza z vlastných buniek organizmu, ale z buniek trofoblastu, ktoré pokrývajú chóriové klky placenty. Vzniká v súvislosti s tehotenstvom po potrate alebo pôrode. Môže sa vyvinúť z benígnej hydatidóznej moly. Vylučuje vysoké množstvá ľudského chóriového gonadotropínu (hCG).

Všetky histologické typy nádorov sú popísané v medzinárodnej WHO klasifikácii zhubných nádorov, ktorá je pravidelne aktualizovaná. Každý typ nádoru má svoj štvormiestny morfologický kód (**M**) a koncové číslo, ktoré udáva jeho biologické správanie (0 – benígny, 1 – hraničný, 2 – in situ, 3 – malígny, 6 – metastáza), napr. adenokarcinóm – M 8140/3.

2. Grading nádoru

Grading nádoru udáva stupeň jeho diferenciácie (zrelosti). Určuje sa podľa mikroskopického vzhľadu tumoru a jeho podobnosti s tkanivom, z ktorého vychádza. Čím je nádor menej diferencovaný (menej zrelý), tým menej sa podobá na pôvodné tkanivo, tým je viac agresívny, ale aj citlivejší na liečbu. Histologický pôvod menej diferencovaných nádorov je potrebné dokázať imunohistochemickým vyšetrením.

Grading nádoru sa označuje písmenom G a má 4 stupne:

- **GX** – nedá sa stanoviť
- **G1** – dobre diferencovaný
- **G2** – stredne diferencovaný
- **G3** – nízko diferencovaný
- **G4** – nediferencovaný

Novšia klasifikácia hodnotenia gradingu má iba 2 stupne:

- **LG** – low grade (G1 a G2)
- **HG** – high grade (G3 a G4)

3. Staging nádoru

Staging nádoru udáva rozsah postihnutia organizmu nádorom. Určuje sa podľa medzinárodnej TNM klasifikácie, ktorá sa pravidelne aktualizuje.

TNM klasifikácia určuje:

- **T** – rozsah postihnutia orgánu tumorom (TX, T0, Tis, T1, T2,T3,T4)
- **N** – postihnutie lymfatických uzlín (NX, N0, N1, N2, N3)
- **M** – vzdialené metastázy (MX, M0, M1)

Môže sa určovať klinicky (podľa zobrazovacích vyšetrení, TNM), patologicky (po operácii, pTNM), postterapeuticky (po liečbe, yTNM) alebo po recidíve (rTNM). Súhrnom všetkých nálezov určujeme štádium ochorenia s rôznou prognózou:

- Štádium 0 – in situ karcinóm, bez metastáz
- Štádium 1 – lokalizovaný invazívny karcinóm, bez metastáz
- Štádium 2 – lokalizovaný invazívny karcinóm, s malým postihnutím lymfatických uzlín
- Štádium 3 – rozsiahly invazívny karcinóm, s postihnutím početných lymfatických uzlín
- Štádium 4 – invazívny karcinóm so vzdialenými metastázami

Čím vyššie je štádium, tým je prognóza ochorenia horšia.

4. Rating nádoru

Rating nádoru znamená určenie jeho **prognostických** a **prediktívnych** markerov.

Prognostické markery určujú prognózu pacienta s nádorom. Vyšetrujú sa imunohistochemicky. Patria sem:

- proliferačné markery
- hormonálne receptory

Proliferačné markery sú markery, ktoré vyjadrujú proliferačnú alebo mitotickú aktivitu alebo ich reguláciu, a tým určujú agresivitu tumoru. Patrí sem najmä:

- **Ki-67 index** – hodnotí proliferačnú aktivitu buniek tumoru (zastúpenie proliferujúcich buniek v nádore v %), čím je vyšší, tým je tumor agresívnejší. Využíva sa na hodnotenie biologického správania tumoru (benígny vs. malígny, benígny tumor má index do cca 2 %) a určenie gradingu malígneho tumoru (G1 tumor má index do cca 20 %, najagresívnejšie tumory majú index blížiaci sa k 100 %).
- **PHH3** – hodnotí mitotickú aktivitu buniek nádoru, uľahčuje počítanie mitóz, udáva sa v počte pozitívnych jadier v 10 zorných poliach. Agresívne tumory majú vysokú mitotickú aktivitu.
- **p53** – určuje stav tumor supresorového génu. Mutovaný je v agresívnych tumoroch, nemutovaný (wild-type) je v benígnych a nízko malígnych tumoroch.

Hormonálne receptory sa vyšetrujú v určitých typoch nádorov, ich prítomnosť v tumore znamená lepšiu prognózu. Hodnotí sa zastúpenie pozitívnych buniek v nádore v % a intenzita pozitivity. Patria sem:

- estrogénové receptory (ER) – pri karcinóme prsníka, endometria a ovária
- progesterónové receptory (PR) – pri karcinóme prsníka, endometria a ovária
- androgénové receptory (AR) – pri karcinóme prostaty

Prediktívne markery určujú odpoveď nádoru na cielenú terapiu. Vyšetrujú sa imunohistochemicky alebo molekulárne-genetickými metódami. Najznámejšie sú:

- **HER2 receptor** – jeho pozitivita znamená, že tumor bude odpovedať na cielenú (biologickú) liečbu. Súčasne znamená vyššiu agresivitu tumoru, takže je aj negatívny prognostický marker.
- **PD-L1 receptor** – jeho pozitivita znamená, že tumor bude odpovedať na imunoterapiu (check-point inhibítormi).
- **Hormonálne receptory (ER, PR, AR)** – ich pozitivita znamená, že tumor bude odpovedať na hormonálnu terapiu. Súčasne znamená aj lepšiu prognózu tumoru.
- **Mutácie a prestavby rôznych génov** – vyšetrujú sa hlavne molekulárno-genetickými metódami a na liečbu tumorov s prítomnou mutáciou/prestavbou je vyvinutá cielená (biologická) liečba. Patria sem mutácie a prestavby génov: EGFR, ALK, ROS1, MET, RET (karcinóm pľúc), KRAS, NRAS (karcinóm hrubého čreva), BRAF (malígny melanóm, karcinóm hrubého čreva a štítnej žľazy), BRCA1/2 (karcinóm prsníka a ovária) a iné.

Skratky

ALK	anaplastic lymphoma kinase, onkogén
AR	androgénny receptor
B-NHL	non-Hodgkinov lymfóm z B-lymfocytov
BRCA	gén rakoviny prsníka
Co	kobalt
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGFR	receptor epidermálneho rastového faktora (*z angl.* Epidermal Growth Factor Receptor)
ER	estrogénový receptor
hCG	ľudský chóriový gonadotropín
HER2, HER2/neu	receptor ľudského epidermálneho rastového faktora, protoonkogén
HIV	vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
HPV	ľudský papilomavírus
Ki-67	proliferačný marker
KRAS, NRAS	protoonkogény
MET, RET, BRAF	protoonkogén
NHL	non-Hodgkinov lymfóm
Ni	nikel
p53	proteín 53, kódovaný supresorovým génom TP53
Pb	olovo
PD-L1	ligand naprogramovanej smrti 1
pHH3	mitotický marker
PR	progesterónový receptor
ROS1	c-ros oncogene 1, onkogén
Rtg	rentgenové žiarenie
T-NHL	non-Hodgkinov lymfóm z T-lymfocytov
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia

Referencie

1. Kopecký, Š. a kol. 2006. Základy patologickej anatómie. SAP – Slovak Academic Press, s r.o. 2006, s. 84. ISBN 80-89104-20-7
2. Nečas, E. 2013. Obecná patologická fyziologie: učební texty Univerzity Karlovy v Praze. 3. vyd., dotisk. Praha: Karolinum – nakladatelství Univerzity Karlovy, 2013, s. 377. ISBN 978-80-246-1688-9
3. Pathology outlines. 2022. Dostupné na: https://www.pathologyoutlines.com/
4. Rubin, R., Strayer, D.S. 2008. Rubin´s Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine. Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2008, p. 1341



KAPITOLA 4

GENETICKY PODMIENENÉ NÁDORY

MUDr. Michaela Miškovičová, PhD.

Úvod

Príčinou vzniku nádorov môžu byť rôzne faktory vnútorného i vonkajšieho prostredia, preto sú malignity vo väčšine prípadov považované za multifaktoriálnu chorobu. Najdôležitejší rizikový faktor predstavuje vek, v dôsledku ktorého dochádza k zvyšovaniu frekvencie vzniku somatických mutácií, k znižovaniu reparačných schopností a k jednoduchšej kumulácii získaných chýb v DNA. Hromadením mutačných zmien v protoonkogénoch, tumor-supresorových génoch a DNA-reparátorových génoch dochádza postupne k poruche proliferácie, diferenciácie a k selekčnej rastovej výhode. Okrem prirodzeného starnutia organizmu je závažným rizikovým faktorom u veľkej časti pacientov i expozícia rôznym mutačným agens.

Väčšina nádorov vzniká ako náhodný proces a má sporadický výskyt, čo znamená, že mutácie génov nastali len v somatických bunkách. Približne len k 5 – 10 % nádorových chorôb dôjde na základe vrodenej dedičnej predispozície. Kvôli zárodočnej mutácii prenášanej z generácie na generáciu dochádza k určitým typom nádorov.

Pre familiárny výskyt nádorov je charakteristické a k testovaniu dedičnej etiológie sa pristupuje v rodinách s kumuláciou určitých typov nádorov, často v mladom veku, prípadne s výskytom niekoľkých malignít u jedného jedinca (multifokálny alebo bilaterálny výskyt či nádorová multiplicita). V prípade, že sa preukáže závažná mutácia vo vysoko penetrantnom géne, je možné testovať všetkých príbuzných v riziku na prítomnosť (nosičstvo) rovnakej mutácie. Pomocou týchto postupov sa diagnostikuje vysoké riziko u viac členov rodiny, a je možné tak využiť najnovšie metódy nádorovej sekundárnej a primárnej prevencie, tzn. včasnú diagnostiku alebo dokonca aktívne predchádzanie samotnej chorobe.

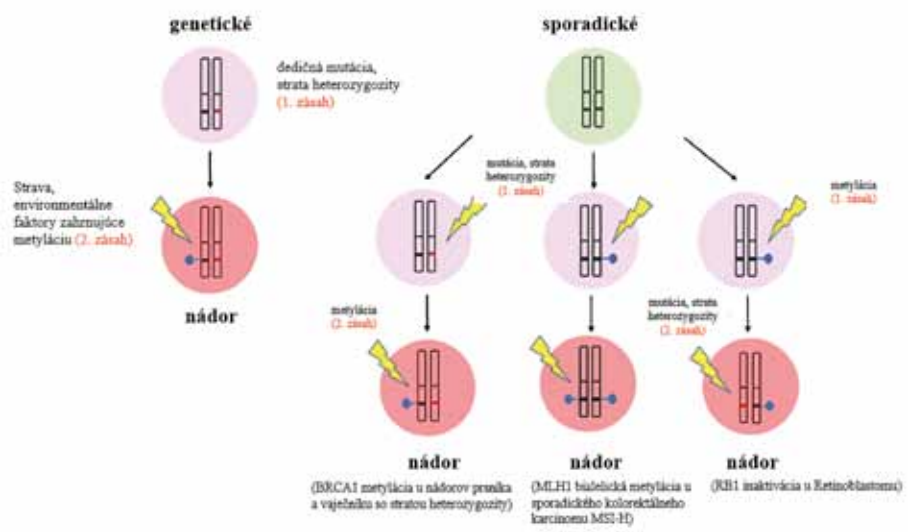
Genetické testovanie dedičných nádorových ochorení sa vo všetkých laboratóriách presunulo od testovania individuálnych génov k testovaniu panelmi mnohých génov pomocou tzv. sekvenovania novej generácie – NGS (Next generation sequencing).

4.1 Vznik autozomálne dominantných dedičných nádorových syndrómov

Z hľadiska formálnej genetiky sa výskyt dedične predisponovaných nádorov javí ako dedičnosť autozomálne dominantná s neúplnou penetranciou. Znamená to, že sa vloha dedí bez ohľadu na pohlavie, klinické prejavy môžu byť podľa pohlavia rôzne. Nie každý nosič rizikovej mutácie musí nádorom ochorieť, ale táto jeho pravdepodobnosť je omnoho vyššia, ako u ostatnej populácie. Celkovo je známych viac ako 200 rôznych dedičných nádorových syndrómov (databáza OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man).

Podľa Knudsonovej teórie dvojitého zásahu (Obrázok 1) vytvára zdedená zárodočná (germinálna) mutácia v nádorovom supresorovom géne prvý zásah, ktorý spôsobí veľkú náchylnosť k nádorom. K spusteniu nádorového bujnenia stačí u takéhoto jedinca len druhý zásah v podobe somatickej mutácie, čím dôjde k vyradeniu oboch kópií dôležitého génu z funkcie a bunka získava selekčnú výhodu.

Somatický zásah môže mať formu bodovej mutácie, straty veľkej časti génu alebo utlmenia činnosti génu zmenou metylácie. Strata funkcie „strážnych" génov (gatekeepers) vedie k vzniku veľmi agresívneho rizika malignít s takmer 100 % penetranciou, nádory sa často objavujú už v detskom veku. Tieto gény majú dôležitú funkciu pri kontrole bunečného cyklu a priamej inhibície bunečného delenia. Ide napríklad o gény TP53 alebo RB1, ktoré spôsobujú dedičný



Obrázok 1. Knudsonova teória dvojitého zásahu; Epigenetika (strata heterozygozity, metylácia DNA) sa pripája ku Knudsonovej teórii dvojitého zásahu. Epigenetické utlmenie génovej expresie môže nastať u 1 alebo 2 alel. (zdroj: Gao A., Guo M., 2020)

Li-Fraumeni syndróm a dedičnú formu retinoblastómu. Väčšina nádorových syndrómov je ale spôsobená „správcovskými" génmi (caretakers), ktoré zaisťujú stabilitu genómu. Pri strate oboch alel je zvýšené riziko kumulácie ďalších mutácií, zrýchlenia bunečného cyklu a prechodu k malignite. Ochorenia sa u týchto génov objavujú skôr v dospelom veku.

Frekvenčne najčastejším dedičným syndrómom je hereditárny syndróm nádorov prsníka a vaječníkov a hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm (Lynchov syndróm). S rozvojom molekulárno-genetických metód sa však objavujú stále nové gény, ktoré hrajú dôležitú úlohu pri vytváraní dedičného rizika nádorov. Vysoko rizikové gény zvyšujú riziko malignít päť- i viacnásobne v porovnaní s ostatnou populáciou. Stredne rizikové gény 2 – 4-násobne a nízko rizikové gény menej než dvojnásobne. Z klinického hľadiska je najdôležitejšie zameranie na vysoko rizikové gény, ich diagnostiku a testovanie u rodinných príbuzných. Úloha a charakteristika stredne rizikových génov nie je často presne popísaná, podobne ako u nízko rizikových génov, ktoré môžu byť často len súčasťou polygénnej etiológie nádorových ochorení. U niektorých nádorových syndrómov nepoznáme genetickú príčinu vôbec. Prehľad najčastejších dedičných nádorových chorôb je uvedený nižšie v Tabuľke 6.

Tabuľka 6. Vybrané syndrómy s rizikom malígnych ochorení

Názov syndrómu	Mutovaný gén (dedičnosť)	Hlavné malignity a celoživotná pravdepodobnosť ochorení v %
Hereditárne nádory prsníka/ ovaria	**BRCA 1, BRCA 2 (AD),** gény stredného rizika: **CHEK2, PALB2, ATM, BRIP1** aj	karcinóm prsníka (85 %), vaječníkov (BRCA1 60 %, BRCA2 10 – 20 %), kolorekta (4x), žalúdku (BRCA2 2,5x), prostaty (3x), pankreasu (BRCA2 3,5x), melanómy (BRCA2 2,5x), karcinóm žlčových ciest (BRCA2 5x), karcinóm prsníka u mužov (BRCA1 3 %, BRCA2 6 %)
Hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm (Lynchov syndróm)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PMS1 (AD)	karcinóm kolorekta (24 – 75 %), endometria (27 – 71 %), vaječníku (3 – 13 %), tenkého čreva (4 –7 %), žalúdku (2 –13 %), močových ciest (1– 12 %), hepatobiliárne (2 %), melanómy, lymfómy, nádory CNS (1 – 4 %), karcinóm prsníka
Familiárna adenomatózna polypóza	APC (AD)	karcinóm kolorekta (100 %), papil. štítnej žľazy (do 2 %), sarkómy, karcinóm pankreasu (do 2 %), žalúdku (do 1 %), tenkého čreva, meduloblastóm, hepatoblastóm
Peutzov-Jeghersov syndróm – hamartomatóza	STK11 (AD)	polypy, karcinóm tenkého čreva, kolorekta (30 %), prsníka (50 %), žalúdku, vaječníku, endometria, cervixu, testes, pľúc, pigmentácie slizníc a pier

Hereditárny difúzny karcinóm žalúdku	CDH1 (AD)	difúzny karcinóm žalúdku (80 %), nádory prsníka (60 %), tenkého čreva, žalúdku, pankreasu
Von Hippelova-Lindauova choroba	VHL (AD)	karcinóm obličky, hemagioblastómy CNS (60 – 80 %), retinálne hemangioblastómy (60 %), neuroendokrinné pankreatické tumory (15 %), feochromocytóm (10 – 15 %), karcinóm obličky (40 %)
Mnohonásobná endokrinná neoplázia typ 1, MEN1	MEN1 (AD)	karcinóm hypofýzy (40–50%), hyperplázia alebo adenómy parathyreoidey, neuroendokrínne tumory pankreatu (50-65 %) i iných lokalít, ich častá generalizácia, kožné angiofibrómy (8 5%), kolagenómy (70 %), lipómy (30 %)
Mnohonásobná endokrinná neoplázia typ 2, MEN2	RET (AD)	Medulárny karcinóm štítnej žľazy (100 %), feochromocytóm (50 %); typ 2A: hyperparathyreoidismus typ 2B: marfanoidný habitus, neurinomy, ganglioneuromatóza
Li-Fraumeni syndróm	TP53 (AD)	sarkómy mäkkých tkanív i osteosarkómy, adrenokortikálny karcinóm, karcinóm prsníka, CNS, leukémie, melanómy, karcinóm žalúdku, kolorekta, germinálne nádory; celkové riziko do 60 rokov 90 %
Retinoblastóm	RB1 (AD)	retinoblastóm (90 %), sarkómy radiačného poľa i mimo, najviac sarkómy femuru (200 – 500x)
Hereditárny papilárny karcinóm obličky typ 1 (HPRC1)	MET (AD)	typ 1. papilárny karcinóm obličky (1 – 50 %)
Syndróm familiárneho melanómu (FAMMM)	CDKN2A/p16/ p14, CDK4 (AD)	malígny melanóm (60 %), karcinóm pankreasu (11 – 17 %), prsníka, CNS, mnohonásobný myelóm, karcinóm kolorekta a prostaty
Tuberózna skleróza	TSC1, TSC2 (AD)	hamartómy rôznych orgánov, karcinóm obličky
Cowdenov syndróm – hamartóza	PTEN (AD)	mnohonásobné hamartómy, nádory prsníka (25 – 50 %), kolorekta (10 %), folikulárne nádory štítnej žľazy (10 %), nádory endometria (5 – 10 %), dysplastický gangliocytóm mozočku
Neurofibromatóza 1	NF1 (AD)	neurofibrómy, optické gliómy (15 – 40%), malígne tumory periférnych nervových obalov (2-10%), feochromocytómy a iné endokrinne aktívne nádory, sarkómy, rabdomyosarkómy, Wilmsov tumor, neuroblastóm, leukémia, karcinóm prsníka (40 %)
Neurofibromatóza 2	NF2 (AD)	bilaterálne neurinomy akustiku, benígne nádory centrálneho a periférneho nervového systému, hamartómy, riziko malignity 0,5 – 1 %

4.2 Nádorové syndrómy

4.2.1 Hereditárny syndróm nádorov prsníka a vaječníkov

Výskyt nádorov prsníka a vaječníkov je v našej populácii veľmi rozšírený, vo viacerých rodinách sa môže vyskytovať opakovane a nemusí ísť o hereditárnu etiológiu. Pozorujeme často len náhodnú koincidenciu, obzvlášť keď ide o choroby vo vyššom veku. Niekedy ide o polygénnu dispozíciu spôsobenú kombináciou niekoľkých génov nízkeho a stredného rizika. U neselektovaných nádorov prsníka sa uvádza dedičná predispozícia asi u 3 % pacientiek, u nádorov vaječníkov u viac ako 10 % pacientiek. Celoživotné riziko ochorenia nádorom prsníka sa v našej bežnej populácii pohybuje okolo 6 – 7 %, nádorom vaječníkov okolo 3 %. U dedičnej predispozície je ale riziko ochorenia desať až viacnásobne zvýšené. Za hereditárny syndróm nádorov prsníka a vaječníkov je zodpovedná vo väčšine prípadov zárodočná mutácia v génoch **BRCA1** a **BRCA2**.

Gény BRCA1 (lokus 17q21-q24, 24 exónov) a BRCA2 (lokus 13q12-q13, 27 exónov) sú tumor supresorové gény, ktoré predstavujú súčasť multiproteinových komplexov udržujúcich stabilitu genómu. Podieľajú sa na riadení regulácie bunečného cyklu a apoptózy, homológnej rekombinácie (HR) a DNA reparačných mechanizmov spojených s HR, regulácie reparačných procesov spojených s transkripciou, interakcie s komplexmi reparácie. Zúčastňujú sa aj na lokálnych zmenách štruktúry chromatínu a majú vplyv na stabilitu cieľových proteínov signálnych dráh.

V našej populácii presnú *incidenciu* mutácií génov BRCA1 a BRCA2 nepoznáme, vo svete je odhadovaná cca na 1:500 – 1:800. Dedičná dispozícia sa dedí ako autozomálne dominantne prenášaný znak s neúplnou, ale veľmi vysokou *penetranciou*.

Genetické poradenstvo a testovanie je rutinne ponúkané rizikovým osobám. Dôležité je, aby boli odoslané svojimi lekármi ku genetickému vyšetreniu všetci s podozrením na možnú dedičnú príčinu ochorení.

Základnými kritériami k testovaniu syndrómu sú:
Familiárny výskyt:

- minimálne 3 príbuzní s nádorom prsníka alebo vaječníkov, bez limitácie veku,
- 2 príbuzní s nádorom prsníka, aspoň jeden dg. pred 50. rokom; u rodín len s nádormi vaječníkov alebo kombináciou nádoru prsníka a vaječníkov bez vekovej limitácie.

Sporadický výskyt:

- bilaterálny nádor prsníku, prvý dg. pred 50. rokom veku,
- unilaterálny nádor prsníku dg. pred 50. rokom veku, triplenegatívny karcinóm prsníka (ER-, PR-, her2 -) dg. do 60. roku veku,
- testovanie všetkých epitelových karcinómov vaječníkov, karcinómov vajcovodov a peritoneálnych karcinómov bez vekovej limitácie,
- duplicita nádoru prsníka a vaječníkov bez vekovej limitácie,
- nádor prsníka u muža bez vekovej limitácie,
- medulárny karcinóm prsníka (do 60. roku veku u sporadického výskytu).

Nádory prsníka a vaječníkov môžu byť súčasťou i iných závažných dedičných nádorových syndrómov. Môžu byť spôsobené i génmi stredného rizika, ktoré zvyšujú riziko karcinómu prsníka miernejším spôsobom. Ide najčastejšie o gény CHEK2, PALB2, ATM a BRIP1, podobne s autozomálne dominantnou dedičnosťou. U zdravých nosičiek (heterozygotiek, t. j. prenášačiek len 1 mutácie) týchto génov je zvýšené riziko karcinómu prsníku 3 – 4x oproti bežnej populácii (cca 30 – 40 % celoživotného rizika ochorenia). K preventívnemu vyšetrovaniu prsníkov by sa malo pristupovať 2x ročne (podľa protokolu pre BRCA nosičky), preventívne operačné výkony nie sú doporučené. Pre nosičky mutácie v géne CHEK2 je typické i riziko papilárneho karcinómu štítnej žľazy, preto je doporučené endokrinologické vyšetrenie minimálne 1x ročne. Niektoré z týchto génov spôsobujú u homozygotov závažné recesívne dedičné syndrómy (ataxia teleangiectatica u ATM, Fanconiho anémia u PALB2 a BRIP1).

Preventívna starostlivosť u nosičiek alebo nosičov mutácie v génoch BRCA1/2

Zaistenie adekvátnej preventívnej starostlivosti všetkým nosičkám a nosičom zárodočnej mutácie je najdôležitejším výstupom genetického testovania. Opiera sa o znalosť a závažnosť rizík nádorových ochorení a v súčasnej dobe najlepšie a najefektívnejšie možnosti primárnej a sekundárnej prevencie. Sekundárna prevencia zahrňuje aj rutinné použitie magnetickej rezonancie prsníkov. Táto metóda je používaná pravidelne od 25. do 60. roku veku, má omnoho vyššiu pravdepodobnosť skorého záchytu nádorov prsníka so zníženým rizikom expozície ionizačnému žiareniu, hlavne u mladých žien s rýchle rastúcimi a agresívnymi nádormi, než ultrazvuk a mamografia.

Doporučená sekundárna prevencia u nosičiek a nosičov mutácie v génoch BRCA1/2

U nosičiek BRCA1/2 mutácie (začiatok od 25 rokov, dôležité sú i údaje o najskoršom výskyte ochorenia v rodinnej anamnéze – v tomto prípade je

odporučené začať sledovanie 10 rokov pred vekom ochorenia blízkeho príbuzného):

- polročné kontroly onkológom vrátane celkového fyzikálneho vyšetrenia,
- kontroly prsníkov 2x ročne, vrátane striedavej ultrasonografie (USG), magnetickej rezonancie (MRI) po roku (do 60 rokov), mamografie (MMG) v 30 rokoch v šikmej projekcii k vylúčeniu mikrokalcifikácii, pravidelne od 35 rokov 1x ročne; zjednodušený harmonogram: striedavo USG/MMG a MRI prsníkov po pol roku,
- 2x ročne gynekologické kontroly vrátane vaginálneho ultrazvuku a markeru CA125,
- od 40 rokov každoročné vyšetrenie krvi v stolici – hemokult test,
- od 45 rokov kolonoskopia – vyšetrenie hrubého čreva, následne opakovanie po 3 – 5 rokoch podľa nálezu, v prípade výskytu prekanceróz i v častejšej frekvencii podľa odporučenia,
- u nosičiek BRCA2 mutácie je doporučená i gastroskopia v intervale á 5 rokov,
- ultrazvukové vyšetrenie brušných orgánov 1x ročne,
- kožné a očné vyšetrenie 1x ročne (hlavne u nosičiek BRCA2 mutácie).

Je veľmi potrebné dodržovať sledovania žien i v tehotenstve a laktácii z dôvodu rizika prípadov rýchlo rastúcich karcinómov prsníka práve v tomto období hormonálnej stimulácie. Ženy by mali byť kontrolované v polročných intervaloch pomocou ultrazvuku prsníkov.

Pre mužov nosičov BRCA1/2 mutácie (začaté sledovania od 30 rokov) sú odporučené:

- polročné kontroly onkológom vrátane celkového fyzikálneho vyšetrenia,
- kontroly prsníkov onkológom, USG prsníkov (event. MMG podľa typu žľazy) 1x ročne od 30 rokov,
- do 40 rokov každoročné vyšetrenie krvi v stolici – hemokult test,
- od 45 rokov kolonoskopia – vyšetrenie hrubého čreva, následne opakovanie po 3 – 5 rokoch podľa nálezu, v prípade výskytu prekanceróz i v častejšej frekvencii podľa odporučenia,
- u nosičov BRCA2 mutácie je doporučená i gastroskopia v intervale á 5 rokov,
- od 45 rokov urologické kontroly vrátane PSA 1x ročne,
- kožné a očné vyšetrenie 1x ročne (hlavne u nosičov BRCA2 mutácie).

Preventívne sledovanie je nutné zaistiť v onkologických centrách alebo cestou onkologických pracovísk, ktoré môžu indikovať vyšetrenie magnetic-

kou rezonanciou. Gynekologickú preventívnu starostlivosť je vhodné ponechať v onkogynekologických centrách, veľa žien sa však vracia do starostlivosti primárnych gynekológov hlavne z kapacitných dôvodov. V tomto prípade je dôležitá dostatočná informovanosť týchto lekárov o syndróme a možnostiach zaistenia sekundárnej i primárnej prevencie.

Všetky ženy musia byť vždy poučené genetikom a následne onkológom a gynekológom o preventívnej starostlivosti, nutnosti dodržiavania termínov vyšetrení a o možnostiach vyšetrení. Je dôležité im zdôrazniť, že sekundárna prevencia nezabráni vzniku ochorenia (snáď jedine kolonoskopia), no snaží sa o skorý záchyt ochorenia. V prípade diagnózy nádoru je nutná štandardná liečba navrhnutá individuálne, vrátane chemoterapie a rádioterapie, veľmi často z dôvodu agresívnejšieho ochorenia pri genetickej predispozícii i omnoho intenzívnejšieho charakteru. Preto je zásadné informovať ženy predovšetkým o primárnej prevencii, úprave životného štýlu, ale obzvlášť o profylaktických operáciách, ktoré môžu vzniku nádorového ochorenia zásadne zabrániť.

Profylaktické operácie

Obojstranná profylaktická subkutánna mastektómia s rekonštrukciou implantátmi alebo vlastným tkanivom môže znížiť celoživotné riziko ochorenia nádorom prsníka z 85 % na 1,5 % reziduálneho rizika. Najdôležitejšie je indikovať zákrok u zdravých žien, ktoré ešte neboli pre karcinóm prsníka liečené. Profylaktické operácie s rekonštrukciou prsníkov by mali byť vykonávané v špecializovaných centrách plastickej chirurgie, kde už majú skúsenosti s rekonštrukčnými technikami a histopatologickým vyšetrením odobranej prsnej žľazy.

Profylaktická adnexektómia (odstránenie vaječníkov a vajcovodov) je najdôležitejšou preventívnou operáciou, ktorá môže nosičkám mutácie BRCA1/2 predĺžiť život. Celoživotné riziko ochorenia klesne z 20 – 60 % na 1 – 5 %. Zostáva asi 5 % reziduálne riziko vzácneho primárneho peritoneálneho karcinómu. Stále viac sa odporúča i preventívne odstránenie maternice, hlavne u žien vo veku nad 40 rokov, z dôvodu mierne zvýšeného rizika nádorov tela a krčka maternice, dominantne u nosičiek BRCA1 mutácie. Hormonálna substitúcia po operácii je možná na nevyhnutne nutnú dobu. Hormonálny deficit je pre nosičky mutácie výhodný, lebo znižuje riziko ochorenia nádorom prsníka až o polovicu. U žien po profylaktickej mastektómii a adnexektómii nie je následne žiadny problém s dlhodobým podávaním hormonálnej substitúcie.

4.2.2 Dedičné formy nádorov zažívacieho traktu

Hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm **(HNPCC, Lynchov syndróm)**

Etiológia nádorov kolorekta súvisí s rôznymi faktormi životného štýlu. S narastajúcim vekom je častejší vznik polypov a ich postupný vývoj do karcinómu, v prípade, že nie sú odstránené. Screening nádorov kolorekta vo veku nad 50 rokov môže zabrániť veľkej časti nádorových ochorení hrubého čreva, v prípade, že bude dostatočne propagovaný.

Len asi 5 – 10 % kolorektálnych karcinómov súvisí s dedičnou etiológiou. V týchto rodinách sa objavujú nádory hrubého čreva už v mladšom veku, výnimkou nie je včasná dospelosť. Samozrejme je nutné začať preventívne sledovanie vrátane kolonoskopie omnoho skôr než v bežnom populačnom screeningu. Odporučené je začať s kolonoskopiami 10 rokov predtým, než bolo zachytené najskoršie ochorenie v rodine. Je dôležité, aby dokázali lekári primárnej starostlivosti prevenciu správne odporučiť.

Lynchov syndróm je jednou z príčin vysokého rizika nádorov hrubého čreva a konečníku i ďalších nádorov. Ide o komplexný syndróm, kde sa okrem nádorov kolorekta objavujú i nádory endometria, ovárií, žalúdku, tenkého čreva, žlčových ciest, močového systému, malígne melanómy i iné kožné nádory, lymfómy a nádory mozgu. *Incidencia* je asi 1:1000 až 1:2000. Príčinou môže byť zárodočná mutácia v niektorých z génov, ktoré sa zúčastňujú opravy chýb v párovaní báz, tzv. mismatch repair génov. Hlavnými génmi sú MLH1 (lokus 3p22), MSH2 (lokus 2p21), MSH6 (lokus 2p16), PMS2 (lokus 7p22) a PMS1 (lokus 2p32). U mutácií v géne MLH1 sa vyskytuje predovšetkým typický HNPCC, u MSH2 génu sa objavuje tiež typický HNPCC, býva tu však vyššie riziko pre extrakolické nádorové ochorenia. U nosičov MSH6 mutácie sa objavujú ochorenia vo vyššom veku, v distálnej lokalizácii, s nízkym stupňom MSI a s vyšším výskytom i nádorov endometria. MLH3 mutácia vedie k distálne uloženým nádorom.

Penetrancia je veľmi variabilná, predpokladané riziko ochorenia nádorom kolorekta dosahuje celoživotne až 80 %, nádorom endometria 60 %, vaječníku až 12 %, nádorom žalúdku až 19 %, nádorom hepatobiliárneho traktu a močového ústrojenstva 7 %. Vyššie riziká môžu byť i pre nádory kože, prsníka, mozgu a nádory tenkého čreva.

Je nutné začať prevenciu už od 20. roku veku, v prípade veľmi častého výskytu ochorenia o desať rokov skôr, než sa ochorenia v rodine vyskytlo. Celoživotné kolonoskopie sa odporúčajú v 1 – 2-ročnom intervale, nutné sú i gastroskopie, USG brušných orgánov so zameraním i na močové cesty, kožné a očné kontroly, u žien sú dôležité polročné vaginálne ultrazvuky, vyšetrovanie

markeru CA 125, USG prsníkov a mamografie 1x ročne. Profylaktická hysterektómia a adnexektómia by mala prebehnúť najneskôr do 40. roku veku, profylaktická kolektómia sa v tomto prípade neodporúča.

Familiárna adenomatózna polypóza (FAP)

Toto autozomálne dominantne dedičné ochorenie má *incidenciu* asi 1:8000 a *penetranciu* až 100 %. Ide o častú príčinu vysokého rizika kolorektálneho karcinómu, ktorý sa vyskytuje vo veľmi mladom veku. Kvôli zárodočnej mutácii v APC géne (lokus 5q21-22) sa začínajú objavovať mnohonásobné adenomatózne polypy (stovky až tisíce), predovšetkým v rekte a sigmoideu, často už v detskom veku s hroziacim skorým malígnym zvrhnutím. Podľa uloženia mutácie je možné odhadnúť i predpokladanú závažnosť ochorenia a možné komplikácie. Existuje atenuovaná forma s menej než 100 polypmi až veľmi ťažká forma. Do klinického obrazu spadá i vrodená hypertrofia pigmentového epitelu retiny, vysoké riziko desmoidov či hepatoblastóm u malých detí najčastejšie do 5. roku veku. Súčasťou FAP môžu byť aj osteómy, zubné anomálie, polypy a nádory horného zažívacieho traktu, nádor pankreasu, štítnice, nádory mozgu. Prediktívne testovanie príbuzných je vhodné vzhľadom k možnému hepatoblastómu čo najskôr v detskom veku.

Prevencia je zameraná na kolonoskopie, u detí sigmoideoskopie, odstraňovanie polypov, USG brušných orgánov, gastroduodenoskopie, urologické kontroly od 40 rokov, očné kontroly, neurologické a stomatologické vyšetrenia. Nutnosťou je profylaktická kolektomie.

Peutzov-Jeghersov syndróm

Gén STK11 môže byť príčinou autozomálne dominantne dedičného syndrómu, ktorého *incidencia* sa pohybuje okolo 1:100 000. Hamartomatózne polypy sú typické najčastejšie pre tenké črevo a môžu byť príčinou mnohonásobných invaginácií. Objavujú sa aj v hrubom čreve, pažeráku i žalúdku. Kumulatívne riziko nádorov zažívacieho traktu je 66 %, zvýšené je i riziko ostatných nádorov, hlavne pankreasu, prsníka a vaječníkov, či nádorov semenníkov zo Sertoliho buniek. Klinicky sú viditeľné mnohonásobné pigmentové škvrny na perách, slizniciach, niekedy i okolo očí, v podpazuší, na dlaniach a prstoch, často sa začínajú objavovať okolo 5. roku. Z tohto dôvodu je prediktívne testovanie a sledovanie vhodné už od detského veku.

***Hereditárny difúzny karcinóm žalúdku* (HDGG)**

Vzácnejší difúzny typ karcinómu žalúdku môže mať aj svoju dedičnú formu, jej príčinou je zárodočná mutácia v géne CDH1 (lokus 16q22), ktorý kóduje E-cadherin, dôležitý proteín pre reguláciu diferenciácie epitelových

tkanív a kontaktnú inhibíciu proliferácie. Celoživotné riziko ochorenia nádorom žalúdku je až 83 % u žien a 67 % u mužov. U nosičov je zvýšené i riziko nádorov hrubého čreva a u žien nádorov prsníka, predovšetkým lobulárneho typu. Prevencia je problematická a je nutné zvážiť i profylaktickú gastrektómiu. V prípade sekundárnej prevencie je možné pokúsiť sa o nález patologického ložiska pomocou gastroduodenoskopie a náhodných biopsií.

4.2.3 Dedičné príčiny nádorov obličiek

***Von Hippelova-Lindauova choroba* (VHL)**

Tento autozomálne dominantný dedičný syndróm má *incidenciu* 1:35 – 40 000 s *penetranciou* až 100 %. Zárodočné mutácie v géne VHL (lokus 3p25) vedú k vysokému riziku hemangioblastómov, predovšetkým mozočku, ako i retiny (často bilaterálne v detskom veku), miechy a mozgového kmeňa. Ďalej sa objavujú cysty alebo neuroendokrinné nádory pankreasu, pečene, angiómy alebo cysty sleziny i nádory endolymfatického vaku, ktoré môžu spôsobiť stratu sluchu. Svetlobunkové karcinómy obličiek môžu byť jedno- i obojstranné a postihujú asi 40 % nosičov mutácie. Niekedy pozorujeme i viacnásobné feochromocytómy.

Prediktívne testovanie je vhodné už u detí, preventívne sledovanie využíva celotelovú magnetickú rezonanciu, nutné sú kontroly krvného tlaku, testy metanefrínov, očné kontroly i kontroly sluchu.

Wilmsov tumor

Nefroblastom je jedným z najčastejších solídnych nádorov u detí a vyskytuje sa ako sporadický alebo dedičný. Len asi 1 % pacientov má pozitívnu rodinnú anamnézu, 5 % trpí obojstranným nádorom, 80 % nádorov sa objaví do 8. roku života. Asi 75 % nádorov sa vyskytne u zdravých detí. Wilmsov tumor môže byť súčasťou niekoľkých kongenitálnych syndrómov s malformáciami. Zárodočné mutácie v géne WT1 (11p13) sú veľmi vzácne, somatické sa vyskytujú u menej ako 10 % sporadických nádorov. WT1 gén je dôležitý pre normálny vývoj genitourinárneho systému a mezoteliálneho tkaniva, preto je familiárny prenos redukovaný.

4.2.4 Syndrómy s endokrinnými nádormi

***Syndróm mnohonásobnej endokrinnej neoplázie typu 1* (MEN1)**

Incidencia tohto syndrómu je približne 1:50 000 s *penetranciou* 95 %. Hlav-

ným príznakom býva hyperkalcémia, často s obličkovými kameňmi, ďalšie príznaky sa vyvíjajú podľa typu nádoru a hormonálnej sekrécie. Tento autozomálne dominantne dedičný syndróm je spôsobený mutáciami v géne MEN1 (lokus 11q13). Okrem hyperplázie alebo adenómov prištítnych teliesok s hyperparatyreózou sú ďalšími prejavmi enteropankreatické neuroendokrinné nádory, adenómy hypofýzy a nádory kôry nadobličiek.

Syndróm mnohonásobnej endokrinnej neoplázie typu 2 (MEN2)

Príčinou tohto autozomálne dominantného dedičného syndrómu je mutácia v RET protoonkogéne (lokus 10q11), rôzne mutácie sa líšia fenotypovým prejavom. *Incidencia* sa odhaduje na 1:25 000 až 1:50 000, *penetrancia* asi na 80%. MEN2A je najčastejší syndróm, hlavými príznakmi sú primárna hyperparatyreóza, feochromocytomy a medulárny karcinóm štítnej žľazy.

MEN2B syndróm sa prejavuje ako marfanoidný habitus, očné anomálie, feochromocytómy, neurinómy, ganglioneuromatóza zažívacieho traktu a medulárny karcinóm štítnej žľazy.

Prediktívne testovanie je nutné už v detstve, pre vysoké riziko agresívneho medulárneho karcinómu štítnej žľazy sa odporúča profylaktická tyreoidektómia.

Li-Fraumeniho syndróm

Charakteristickými nádormi tohto autozomálne dominantného dedičného syndrómu s veľmi vysokou penetranciou sú sarkómy, nádory prsníka, mozgu, leukémie, lymfómy a adrenokortikálne karcinómy. Môžu sa však objaviť i iné nádory, ako Wilmsov tumor, nádory hrubého čreva, žalúdku, pľúc, pankreasu, melanómy, germinálne tumory, často sa vyskytujú i viacnásobné malignity. Zvýšené môže byť riziko v podstate akéhokoľvek zhubného novotvaru. Zárodočné mutácie v géne TP53 (17p13.1) sú hlavnou príčinou tohto syndrómu a u veľkej časti pacientov môžu vznikať *de novo*. Asi u 90 % nosičov sa malignita prejaví do 60. roku veku.

GENETICKÉ TESTOVANIE DEDIČNÝCH NÁDOROVÝCH OCHORENÍ

Zistením vysoko rizikových mutácií, ktoré sú príčinou dedičnej formy zhubných nádorov v rodinách, je možné zabezpečiť lepšie prežitie rizikovým osobám pomocou adekvátnej primárnej i sekundárnej prevencie. Rozhodnutie o profylaktických operáciách by bez správne indikovaného a presného genetického testovania bolo veľmi problematické.

V poslednej dobe sa pracuje i s alternatívou plánovania rodičovstva s možnosťou zastavenia prenosu ochorení do ďalšej generácie. U mnohých germinál-

nych či somatických mutácií je známa účinnejšia molekulárne cielená alternatíva liečby, ktorá zásadne obohacuje armamentárium špecifickej onkologickej terapie a významne tak zlepšuje vyhliadky pre našich pacientov.

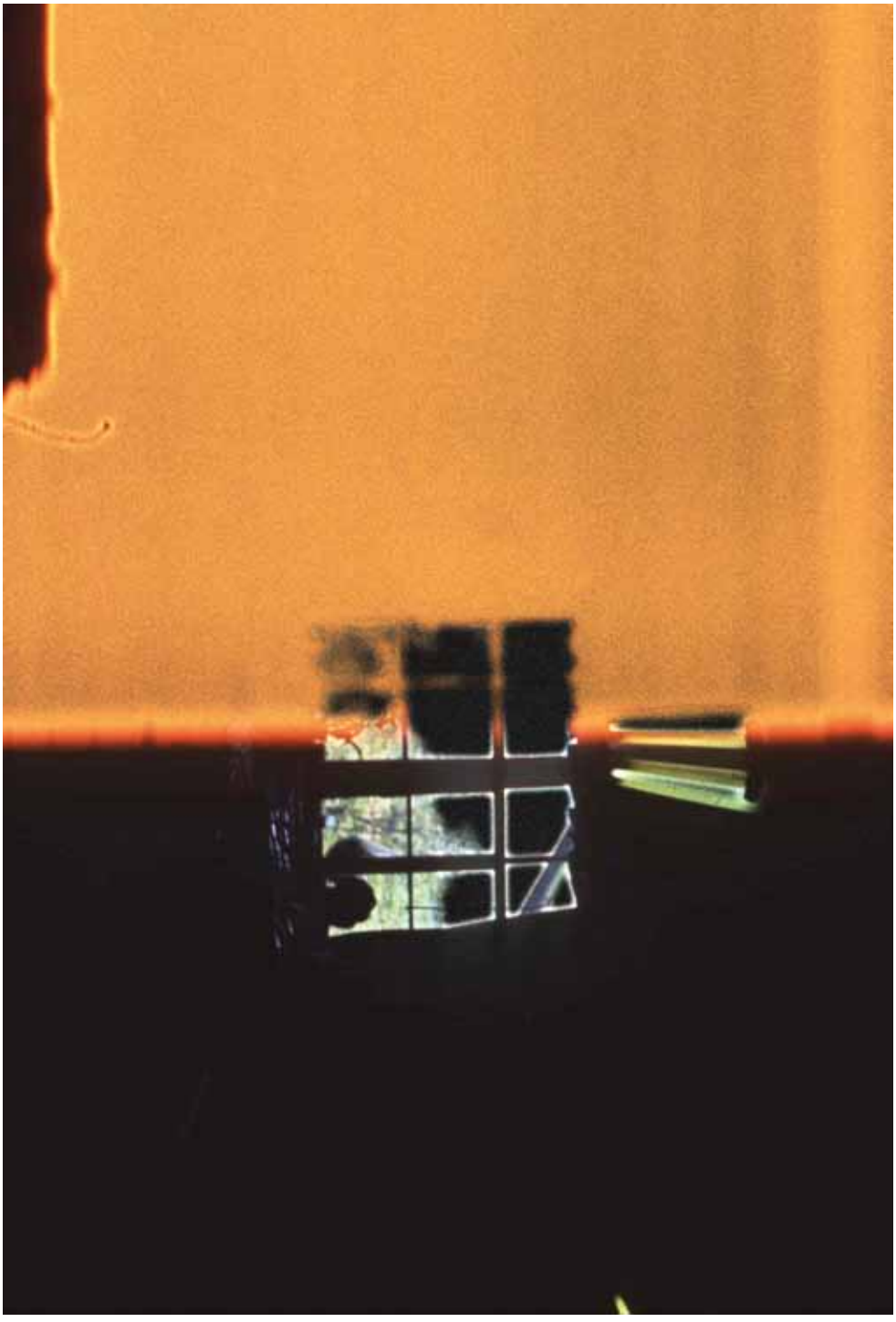
Diagnostika nádorových syndrómov, ich dispenzarizácia a liečba by mala byť v rukách úzko spolupracujúcich špecializovaných odborníkov s adekvátnymi skúsenosťami. Na druhej strane je nesmierne dôležité šíriť myšlienku genetických syndrómov a testovania medzi všetky odbornosti, hlavne tie, ktoré majú s našimi pacientmi primárny kontakt.

Skratky

DG diagnostikovateľné
DNA deoxiribonukleová kyselina
HR homológna rekombinácia

Referencie

1. Cragun, D., Weidner, A., Tezak, A. *et al.* 2020. Cancer risk management among female BRCA1/2, PALB2, CHEK2, and ATM carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2020, vol. 182, no 2, p. 421 – 428.
2. Foretová, L., Macháčková, E., Palácová, M. *et al.* 2016. Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech BRCA1 a BRCA 2 u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií. In: *Klin onkol,* 2016, vol. 29, p. 9 – 13.
3. Foretová, L., Navrátilová, M., Svoboda, M. *et al.* 2019. Doporučení pro sledování žen se vzácnějšími genetickými příčinami nádorů prsů a ovarií. In: *Klin onkol,* 2019, vol. 32, no. 2, p. 6 – 13.
4. Gao, A., Guo, M. 2020. Epigenetic based synthetic lethal strategies in human cancers. In: *Biomarker Research*, 2020, vol. 8, no. 1, p. 44
5. Lowry, K.P., Geuzinge, H.A., Stout, N.K. *et al.* 2022. Breast Cancer Screening Strategies for Women with ATM, CHEK2, and PALB2 Pathogenic Variants: A Comparative Modeling Analysis. In: *JAMA Oncol,* 2022, vol. 8, no. 4, p. 587 – 596.
6. Shao, C., Chang, M.S., Lam, F.C. *et al.* 2022. A Systematic Review and Meta-Analysis on thePrognosticValue of BRCA Mutations, Homologous Recombination Gene Mutations, and Homologous Recombination Deficiencies in Cancer. IN: *J Oncol.*, 2022, p. 1 – 12.
7. Tomášek J. *et al.*2015. Onkologie-minimum pro praxi. 1. vyd. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius. ISBN 978-80-88046-01-1.



KAPITOLA 5

VYUŽITIE MOŽNOSTÍ INTERVENČNEJ RÁDIOLOGIE V ONKOLÓGIÍ

doc. MUDr. Andrej Klepanec, PhD., MPH, EBIR

Úvod

Intervenčná rádiológia (IR) je miniinvazívna subšpecializácia v oblasti rádiológie, ktorá využíva zobrazovacie modality ako sú fluoroskopia, digitálna subtrakčná angiografia (DSA), počítačová tomografia (computed tomography – CT), cone beam CT, magnetická rezonancia (MR) alebo ultrazvuk na diagnostiku a liečbu rôznych ochorení, ako sú napríklad pacienti s periférnym arteriálnym ochorením dolných a horných končatín, ochoreniami aorty, mozgovými aneuryzmami, pacientov s gynekologickými, urologickými ochoreniami a, samozrejme, onkologickými ochoreniami. V prípade onkologických výkonov došlo v poslednej dekáde k významnému rozvoju, čo viedlo k vytvoreniu subšpecializácie v rámci IR pod názvom intervenčná onkológia (IO). Na rozdiel od operačných odborov IR využíva miniinvazívne možnosti, pomocou ktorých zabezpečuje diagnostiku a liečbu pacientov. Pre manažment pacientov s onkologickými ochoreniami je v dnešnej dobre nevyhnutná multiodborová spolupráca, tzv. multidisciplinary board (MDB) odborníkov z rôznych špecializácií, kde IR hrá významnú úlohu v získaní priamej diagnózy onkologického pacienta ako aj pri samotnej jeho liečbe. Principiálne môžeme preto možnosti IR v onkológii rozdeliť na výkony diagnostické a terapeutické. Podľa toho, kde sa IR výkony zase realizujú, či už priamo v cievnom riečisku alebo mimo cievneho riečiska, ich môžeme rozdeliť na výkony v oblasti vaskulárnej intervenčnej rádiológie, ktoré sa najčastejšie vykonávajú pod kontrolou DSA, resp. fluoroskopie a výkony v oblasti nevaskulárnej intervenčnej rádiológie, ktoré sú najčastejšie realizované pod kontrolou CT, ultrazvuku a fluoroskopie.

Intervenční rádiológovia zohrávajú dôležitú úlohu v celom procese starostlivosti o onkologického pacienta, či už v úvode pri získaní samotnej histológie nádoru, následne v procese kontroly šírenia ochorenia pomocou metód alebo pri symptomatickej liečbe bolesti, krvácania alebo dyspnoe či už pomocou kuratívnych alebo paliatívnych metód IR. Cieľom tejto kapitoly je poskytnúť prehľad o jednotlivých IR možnostiach v diagnostike a liečbe onkologických pacientov.

5.1 Príprava pacientov na IR výkony

Či už pri výkonoch v oblasti vaskulárnej alebo nevaskulárnej IR, hrá dôležitú úlohu príprava pacientov na samotné vyšetrenie. Nevyhnutnosťou je klinické zhodnotenie a príprava pacienta a samozrejme správna indikácia na výkon na základe multiodborového konsenzu. Pred výkonom je dôležité skontrolovať anamnézu pacienta, jeho medikáciu a výsledky laboratórnych parametrov predovšetkým koagulačného stavu pacienta. Podľa odporúčaní Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) sa výkony v oblasti IR podľa rizika krvácania rozdeľujú na výkony s nízkym rizikom krvácania a na výkony so stredným/vysokým rizikom krvácania, pričom príprava pacienta má byť realizovaná tak, aby boli dosiahnuté cieľové koagulačné parametre ako hemoglobín (Hg), počet trombocytov (PLT) ako aj hodnota INR

Tabuľka 7. Rozdelenie IR výkonov podľa rizika krvácania na nízkorizikové a stredne/vysoko rizikové.

IR výkony s nízkym rizikom krvácania	**IR výkony so stredným/ vysokým rizikom krvácania**
Hg > 70 g/l	Hg > 80 g/l
PLT ≥ $20x10^9$/L	PLT ≥ $50x10^9$/L
INR≤2,0, ak na antagonistovi vitamínu K	INR≤1,5, ak na antagonistovi vitamínu K
Vaskulárne intervencie	
Venografie, PICC, CVK, PORT(+ extrakcie), kaválny filter (+jednoduchá extrakcia), transjugulánra biospia pečene, venoplastiky, embolizácie gonadálnych vén	TIPSS, komplexné techniky extrakcie kaválneho filtra
Angiografia, periférne intervencie, TACE, embolizácia myómov, fistulografie, fistuloplastiky, embolizácie prostaty, neuroangiografie, karotický stenting, viscerálne intervencie	Neurointervencie, aortálny stentgrafting
Nevaskulárne intervencie	
Povrchové biopsie/FNA/drenáže (prsník, lymfatické uzilny, štítna žľaza), GIT stenting, extrakcie/výmeny drenážnych katétrov, torakocentézy a paracentézy pod ultrazvukom	Perkutánne biopsie/drenáže a ablácie (pľúca, pečeň, obličky) PTC/PTD, biopsie/drenáže retroperitonea
Muskuloskeletálne intervencie	
Kĺbne aspirácie, injekcie, facetové bloky, končatinové biopsie	Vertebroplastika, kyfoplastika, spinálne biopsie, lumbárne punkcie, epidurálne injekcie

(Tabuľka 7). Kompletný návod – ako a kedy prípadne zastaviť alebo obnoviť antiagregačnú alebo antikoagulačnú liečbu u týchto skupín pacientov – je zhrnutý v odporúčaniach CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) z roku 2021.

Nevyhnutnosťou pred samotným IR výkonom je získanie informovaného súhlasu intervenčným rádiológom, ktorý realizuje daný výkon, pričom pacient musí byť informovaný o benefitoch a rizikách spojených so samotným IR výkonom ako aj s alternatívami postupu. Pacient musí mať pred výkonom zaistený cievny prístup, 4 až 6 hodín byť nalačno, predovšetkým vtedy, ak je požadovaná sedácia. Prípadná nutnosť sedácie sa volí na základe posúdenia komplexnosti výkonu, prípadnej spolupráce, resp. komorbidít pacienta na základe zváženia intervenčného rádiológa. Celková anestéza pri IR výkonoch je odporúčaná u detí a úplne nespolupracujúcich pacientov. Profylaktické podávanie antibiotík sa neodporúča u všetkých výkonov, závisí od typu IR výkonu. Vzhľadom na to, že pri intraarteriálnych výkonoch sa využívajú jódové kontrastné látky, je potrebné pri príprave ako aj po výkone postupovať v súlade s aktuálnymi odporúčaniami európskej spoločnosti pre urogenitálnu rádiológiu pre podávanie kontrastných látok.

Starostlivosť o pacientov po IR výkone

Nakoľko po IR výkone, môže dôjsť k vzniku prípadných komplikácií najčastejšie 4 – 6 hodín po výkone, je potrebné v závislosti od typu IR výkonu u pacienta monitorovanie 1 – 6 hodín po výkone s klinickou observáciou, sledovaním vzniku prípadnej bolesti a vitálnych známok. U výkonov so stredným/vysokým rizikom krvácania je možné zvážiť kontrolné krvné odbery. V prípade indikácie kontrolných zobrazovacích vyšetrení, je ich nutné realizovať pred prepustením pacienta, resp. podľa návrhu follow-up po výkone. Zo zobrazovacích vyšetrení v rámci sledovania odpovede na IR liečbu pomocou RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kritérií sa využíva najčastejšie CT, PET/CT alebo MR. V prípade potreby je možné pacientovi predpísať analgetiká, rovnako pacient musí byť pri prepustení informovaný o prípadnej nutnosti ďalšej starostlivosti po výkone.

5.2 Vaskulárna intervenčná rádiológia v onkológii

Pri výkonoch v oblasti vaskulárnej intervenčnej rádiológie je najčastejšie katéter, resp. mikrokatéter zavedený na angiografickej sále pod kontrolou zobrazovacích metód ako DSA, resp. fluoroskopia do jednotlivých vetiev zásobujúcich nádor, čo umožňuje selektívnu aplikáciu liečiva do nádoru vo vysokej

dávke. Základným prístupovým miestom pri vaskulárnych IR výkonoch na arteriálnom systéme je femorálna artéria po zabezpečení cievneho prístupu pomocou Seldingerovej metódy. Pri intraarteriálnej aplikácii, či už chemoterapeutika alebo rádioaktívnej látky, predstavujú liečebné možnosti pod kontrolou zobrazovacích metód na lokálnu aplikáciu chemoterapie, resp. rádioterapie s cieľom dosiahnuť vysokú lokálnu dávku. Embolizácia zase predstavuje metódu, ktorá zabezpečuje uzavretie ciev s embolizačným materiálom. Existuje viacero embolizačných látok, ktoré rozdeľujeme podľa toho, či pôsobia dočasne alebo permanentne. Predstaviteľom dočasnej embolizačnej látky je napríklad spongostan alebo krvná zrazenina, predstaviteľom trvalých demobilizačných látok sú napríklad častice, koily a tekuté embolizačné látky. Výber látky na embolizáciu závisí od typu ochorenia, nádoru, lokalizácie, skúseností operatéra a cieľa liečby. Medzi výkony v oblasti vaskulárnej intervenčnej rádiológie môžeme zaradiť výkony ako transarteriálna chemoembolizácia (TACE), hepatická arteriálna infúzia (HAI), transarteriálna rádioembolizácia (TARE), paliatívna embolizácia v liečbe krvácania v onkológii, endovaskulárna liečba syndrómu hornej dutej žily, endovaskulárna liečba hlbokej žilovej trombózy, akútnej pľúcnej embólie a implantácia kaválnych filtrov ako aj perkutánna implantácia centrálnych cievnych prístupov.

Transarteriálna chemoembolizácia (TACE)

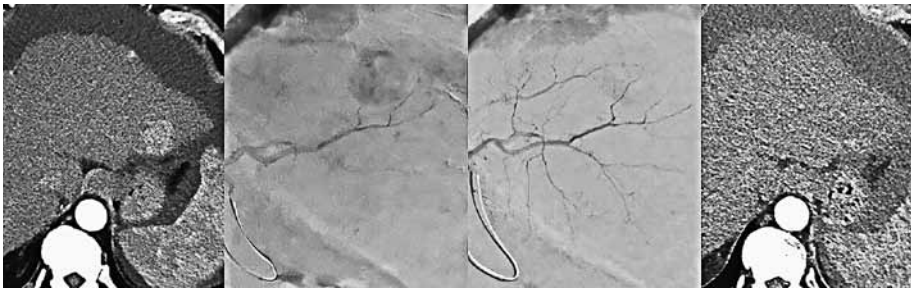
TACE predstavuje výkon, pri ktorom sa mikrokatéter pod kontrolou fluoroskopie zavedie do cieľovej artérie, ktorá zásobuje nádor a aplikujú sa častice, na ktoré je naviazané chemoterapeutikum, ktoré spôsobia uzatvorenie cievneho zásobenia nádoru ako aj uvoľňovanie chemoterapeutika priamo v nádore. Variantom TACE je transarteriálna embolizácia (TAE), pri ktorej sa do cieľovej artérie nádoru aplikujú len embolizačné látky bez naviazaného chemoterapeutika. V princípe môžeme rozdeliť možnosti TACE podľa druhu použitého embolizačného materiálu na chemoembolizáciu na 3 základné druhy – konvenčná TACE (cTACE), drug-eluting bead (DEB) TACE (DEB-TACE) a degradable starch microspheres (DSM) TACE (DSM-TACE). Pri TACE sa do nádorového tkaniva pomocou tejto kombinácie embolizačného materiálu s naviazaným chemoterapeutikom dosiahne kombinácia uzatvorenia cievneho zásobenia nádorového tkaniva a cieleného uvoľňovania chemoterapeutika priamo v nádore, čo vedie k silnému cytotoxickému efektu zvýraznenému ischémiou. Pri cTACE sa ako embolizačná látka využíva rádiokontrastná látka lipiodol, na ktorý je naviazané chemoterapeutikum. Pri DEB-TACE častice, na ktoré sa naväzuje chemoteraputikum, sú tzv. mikrosféry, čo sú najčastejšie drobné sférické častice veľkosti od 30μm do 500 μm, ktoré sa podávajú intraarteriálne selektívne, resp. superselektívne pomocou tzv. mikrokatétra do

nádorového tkaniva po sondáži cievy zásobujúcej nádor (Obr. 1). Pri DSM--TACE sa ako embolizačné častice využívajú degradabilné častice škrobu, na ktoré sa naväzuje chemoteraputikum. Tento materiál je odbúravaný sérovými amylázami s polčasom rozpadu asi 45 minút, čo vedie len k dočasnej ischémii pečene s lokálnym zvýšením prietoku pečeňou, zvýšením koncentrácie chemoterapeutika v nádore, ktorá je 2000-krát vyššia ako v systémovom riečisku. Ako chemoterapeutikum pri TACE je možné využiť rôzne látky v závislosti od typu nádoru. Najčastejšie používané chemoteraputikum pri transarteriálnej liečbe v oblasti pečene je doxorubicin, ďalej je možné využiť látky ako irinotekan, cisplatina, epirubicin, mitomycin C, gemcitabin, oxaliplatina, 5-FU, adriamycin.

Typickým príkladom využitia TACE je liečba pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC), ktorý predstavuje jednu z najčastejších malignít na svete a je na treťom mieste globálne ako príčina úmrtia v súvislosti s rakovinou (Obrázok 2). Pri HCC je využitie IR metód jednoznačnou dlhodobou súčasťou tzv. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) odporúčaní, ktoré boli založené v roku 1999 a predstavujú najčastejšie využívané odporúčania v západných krajinách na staging a manažment pacientov s HCC. TACE je dlhodobo štandardom starostlivosti u pacientov s HCC v intermediárnom štádiu ochorenia ako prvolíniová liečba. V nových BCLC z roku 2022 odporúčaniach sú zahrnuté nevaskulárne IR metódy ako ablácia ako aj vaskulárne IR metódy ako TACE a prvýkrát v histórii aj tzv. transarteriálna rádioembolizácia (TARE). Pri TACE sa ako chemoterapeutikum využíva doxorubicin. V najnovšej verzii týchto BCLC odporúčaní z roku 2022 sú dve základné zmeny, ktoré vedú ku komplexnejšej stratégii liečby HCC, ktorá zahŕňa napríklad zložku rozhodovania pre liečbu navrhnutej na mieru pacienta nielen na základe charakteristiky pacienta a nádoru ale, aj na základe lokálnej skúsenosti a technickej dostupnosti liečby. Prvou je zavedenie tzv. treatment stage migration – TSM, čo znamená, že u pacienta s HCC, ktorý špecifický profil alebo pri zlyhaní liečby, prípadne nemožnosti jej realizácie, je možné zmeniť liečebnú stratégiu na liečbu, ktorá by bola zvažovaná v pokročilejšom štádiu HCC. Druhú zmenu predstavuje uznanie transplantácie pečene ako jedného z hlavných cieľov nielen u pacientov s multifokálnym HCC ≤ 3cm.

Okrem HCC je TACE možné využiť pri liečbe pacientov s cholangiocelulárnym karcinómom, aj keď neexistujú žiadne prospektívne randomizované kontrolované štúdie. Okrem TACE je možné využiť aj iné transarteriálne techniky ako hepatická arteriálna infúzia (HAI) alebo TARE.

Ďalším príkladom možnosti využitia TACE sú pacienti s metastázami (MTS) kolorektálneho karcinómu (CRC) aj keď transarteriálna liečba v oblasti pečene nie je v súčasnosti odporúčaná ako štandardná liečba MTS CRC



Obrázok 2. Pacient s cirhózou pečene s hypervaskulárnym ložiskom HCC v ľavom laloku na CT (A), pred TACE hypervaskulárne ložisko na DSA (B), po TACE bez opacifikácie ložiska (C) a na kontrolnom CT parciálna odpoveď na TACE (D).

a chirurgia, resp. systémová chemoterapia predstavujú prvolíniové liečebné metódy u týchto pacientov. V prípade pacientov s neresekovateľnými MTS len alebo dominantne lokalizovanými v pečeni alebo u pacientov, ktorí neodpovedajú na systémovú chemoterapiu, vaskulárna IR poskytuje možnosti na lokálnu kontrolu ochorenia alebo na downstaging rozsahu ochorenia. U pacientov s MTS CRC sa ako chemoterapeutikum naviazané na mikročastice používa irinotekan, preto hovoríme o DEBIRI-TACE pri liečbe pacientov s MTS CRC. Dve randomizované štúdie porovnávali DEBIRI versus konvenčnú chemoterapiu u pacientov s neresekovateľnými MTS CRC, pričom pacienti s DEBIRI dosiahli lepšie celkové prežívanie a zlepšený medián prežívania bez progresie. Pri review pacientov s neresekovateľnými MTS, ktorí podstúpili DEBIRI--TACE, 850 pacientov dosiahlo celkovú odpoveď 56,2 % a medián prežívania bez progresie 8,1 mesiacov a celkové prežívanie 16,8 mesiacov. Podľa ESMO odporúčaní z roku 2022 intraarteriálna chemoterapia by mohla byť voľbou u pacientov s neresekovateľnými MTS CRC na jednak získanie odpovede ako aj dosiahnutie resekcie pečene, u pacientov s oligometastatickým ochorením môže byť TACE považovaná za liečebnú možnosť s nekuratívnym zámerom.

Okrem pacientov s HCC alebo MTS CRC je transarteriálnu embolizačnú liečbu možné využiť napríklad pri pacientoch s MTS neuroendokrinných nádorov, u pacientov s MTS prsníka alebo ďalšími MTS. Transarteriálna embolizácia zabezpečuje adekvátne zlepšenie príznakov u pacientov s karcinoidným syndrómom a je rovnako schopná dosiahnuť parciálnu odpoveď v dôležitej časti pacientov a rozumné prežívanie bez progresie.

Hepatická arteriálna infúzia (HAI)

Hepatická arteriálna infúzia (HAI) je ďalšia lokoregionálna intraarteriálna metóda, pri ktorej sa podáva chemoterapeutikum selektívne do pečene, čo umožňuje dosiahnuť vyššiu koncentráciu chemoterapeutika, nakoľko MTS sú

primárne vytvárané z krvného prietoku z hepatálnej artérie, zatiaľ čo normálne tkanivo pečene je zásobené z v.portae. V prípade pacientov s MTS CRC, má HAI signifikantné výhody z hľadiska odpovede nádoru s ≥ 6-krát nárastom v efektívnej dávke. Rovnako aj in vivo metabolické vlastnosti chemoterapeutík ako ich absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie ovplyvňujú ich klinickú účinnosť. 5-FU, oxaliplatina alebo molekulárne látky ako bevacizumab a cetuximab, ktoré sa podávajú cez HAI majú krátky polčas rozpadu a sú primárne metabolizované v pečeni, čo vedie k extrémne nízkej koncentrácii v periférnej cirkulácii ako aj znižuje efekt prvého metabolizmu v pečeni. HAI, aj keď na Slovensku takmer nevyužívaná, je preto vhodná na selektívne podanie efektívnych vysokých dávok chemoterapie priamo do nádoru v pečeni a zároveň znižuje riziko nežiaducich systémových vedľajších účinkov. V analýze 18 prospektívnych randomizovaných kontrolovaných štúdií s 1766 pacientami, pacienti s MTS CRC liečení pomocou HAI mali signifikantne vyššiu mieru celkového prežívania v porovnaní s pacientami liečebnými pomocou štandardnej liečby. Rovnako ak pri TACE MTS RC podľa ESMO odporúčaní z roku 2022 u pacientov s oligometastatickým ochorením môže byť HAI považovaná za liečebnú možnosť s nekuratívnym zámerom.

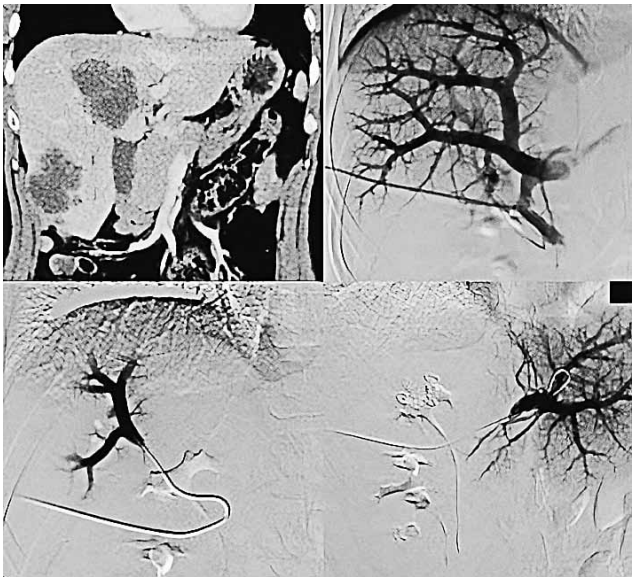
Transarteriálna rádioembolizácia (TARE)

TARE alebo SIRT (z angl. selective internal radiation therapy) je transarteriálna liečebná možnosť pre pacientov s primárnymi alebo sekundárnymi nádorovými ochoreniami pečene, pri ktorej sa podávajú Yttrium-90 (^{90}Y) mikrosféry, ktoré sa podávajú superselektívne do hepatickej artérie. TARE je možné využiť u pacientov, u ktorých nie je možné využiť primárnu chirurgickú alebo ablačnú liečbu pečene. Pri TARE na rozdiel od TACE alebo TAE nie je snaha o uzáver arteriálneho zásobenia nádoru, ale rádioaktívne mikrosféry zachytené v arteriolách nádoru spôsobia poškodenie DNA. Yttrium-90, β žiarič s polčasom rozpadu 64,2 hodín a penetráciou tkanív 2,5 – 11 mm, je inkorporovaný do mikrosfér zo skla (TheraSphere) alebo živice (SIR-Spheres), ktoré majú priemer 20 – 60 μm. Nakoľko pri TARE dochádza k podaniu interného zdroja radiácie, TARE je formou brachyterapie, pričom umožňuje bezpečné podanie terapeuticky vysokých dávok (až do 150 Gy) s nižším rizikom radiačne indukovaného poškodenia pečene ako pri externej rádioterapii (pri 35 – 40 Gy). Medzi indikácie na TARE sa zaraďujú downsizing intrahepatických nádorov, zväčšenia veľkosti future liver remnant (FLR) pred chirurgickou operáciou, ako bridging k transplantácii u pacientov s HCC, u pacientov s HCC v štádiu O alebo A pri zlyhaní resekcie alebo ablácie s jedným HCC ≤ 8cm ako výsledok štúdie LEGACY, pri kontrole veľkosti tumoru a navodení hypertrofie FLR pred resekciou – tzv. radiačná lobektómia a ako primárna liečba izolovaných pečeňových lézií – tzv. radiačná segmentek-

tómia. Dáta z literatúry sú v niektorých spomenutých indikáciách limitované. Pacienti musia pri indikácii na TARE spĺňať nasledovné kritériá: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 – 2, normálna funkcia pečene (aspartát aminotransferáza (AST)/alanín aminotransferáza (ALT) <5× horná hranica normálu, bilirubín <2 mg/mL), normálna hodnota kreatinínu, Child Pugh score A-B7 (pre pacientov s HCC), minimálne komorbidity, neinfiltrujúci typ nádoru, a <70 % objem ochorenia (objem nádoru <70 % cieleného objemu pečene) alebo nádorové noduly, ktorých nie je príliš veľa na spočítanie. Pred samotnou TARE je nevyhnutné realizovať CT angiografiu, resp. DSA s identifikáciou anatomických variantov extrahepatálneho arteriálneho zásobenia a vykonať embolizáciu jednotlivých extrahepatických vetiev do gastrointestinálneho traktu v prípade potreby. Pre rádiotoxicitu podaných rádioaktívnych mikrosfér na pľúca, žlčník, žalúdok alebo tenké črevo je nevyhnutné realizovať mapovaciu štúdiu s ^{99m}Tc makroagregovaným albumínom na stanovenie frakcie shuntingu do pľúc ako aj stanovenia prípadnej extrahepatickej depozície. Pred samotnou TARE je nevyhnutná dozimetria pre individuálneho pacienta, ktorá zahŕňa kalkuláciu distribúcie rádioaktívnej dávky v nádore ako aj normálnej nezasiahnutej pečeni. Najčastejším vedľajším účinkom TARE je postradioembolizačný syndróm, ktorý pozostáva z únavy, nauzey, vracania, abdominálnej bolesti a straty chuti, resp. váhy a vyskytuje sa od 20 % do 70 % pacientov v priebehu 2 týždňov po TARE. Menej často sa vyskytuje tzv. radioembolizáciou/radiáciou indukované ochorenie pečene (REILD), ktoré sa vyskytuje u 0 % do 11 % pacientov s HCC a od 0 % do 20 % pacientov s MTS. Podobne ako pri TACE, resp. HAI, podľa ESMO odporúčaní z roku 2022 u pacientov s oligometastatickým ochorením pri MTS CRS môže byť TARE/SIRT považovaná za liečebnú možnosť s nekuratívnym zámerom.

Predoperačná embolizácia portálnej žily (PVE)

Predoperačná embolizácia portálnej žily (PVE) predstavuje výkon realizovaný u pacientov, ktorí majú podstúpiť rozsiahlu resekciu pečene a prípadný reziduálny zvyškový objem pečene po resekcii (future remnant liver – FLR). PVE vyvoláva atrofiu embolizovaných segmentov pečene a kompenzačnú hypertrofiu FLR, pričom cieľom je maximalizácia FLR pred hepatektómiou. Realizuje sa perkutánne po kanylácii periférnych segmentov portálnej žily, zavedení katétra, resp. mikrokatétra s následnou embolizáciou jednotlivých častí portálneho riečiska pomocou embolizačnej látky (Obrázok 3). PVE je odporúčaná u pacientov pred veľkou hepatektómiou, kde predoperačná FLR je nedostatočná (menej ako 25 % objemu pečene). Ďalšou možnosťou na zväčšenie FLR u pacientov pred veľkou hepatektómiou je vyžitie tzv. liver venous deprivation (LVD). LVD predstavuje novšiu metodiku, pri ktorej dochádza



Obrázok 3. Pacient s MTS CRC na CT (A) pred veľkou hepatektómiou a v priebehu predoperačnej embolizácie portálnej vény (B, C, D).

k simultánnemu uzáveru portálnej vény ako aj jednej alebo dvoch hepatálnych vén s cieľom zvýšiť poškodenie embolizovanej časti pečene, a tým zvýšiť hypertrofiu kontralaterálneho parenchýmu pečene.

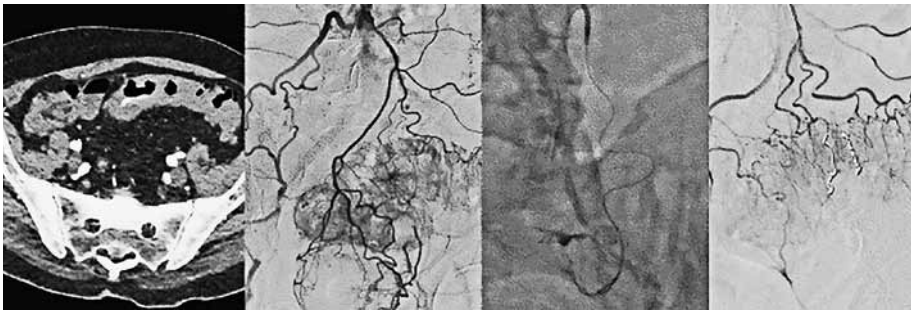
Paliatívna embolizácia v liečbe krvácania v onkológii

Pri onkologických ochoreniach predstavuje krvácanie pomerne častú komplikáciu, pričom sa vyskytuje až pri 10 % onkologických pacientov. Môžeme ho rozdeliť na akútne život ohrozujúce alebo chronické krvácanie a môže vznikať na podklade rôznych príčin v súvislosti s nádorom samotným pri poškodení ciev alebo ako následok predchádzajúcej onkologickej liečby. Pri kontrole krvácania je možné využiť okrem miniinvazívnych metód ako endoskopia, cystoskopia alebo bronchoskopia, resp. paliatívna rádioterapia aj embolizačné IR možnosti ako TAE. TAE je možné využiť napríklad pri liečbe hemoptýzy, krvácania z obličky, krvácania z močového mechúra, prostaty, pečene, gastrointestinálneho traktu, v ORL oblasti alebo pri gynekologických krvácaniach. Z veľkej väčšiny ide u týchto pacientov o paliatívne výkony pri pokročilých formách nádorového ochorenia.

Pri hemoptýze je takmer 90 % príčinou krvácanie z bronchiálnej artérie. Zriedkavo môže hemoptýza vzniknúť aj na podklade pseudoaneuryzmy v oblasti pulmonálnej cirkulácie. V samotnom diagnostickom procese je dôležitá realizovaná CT angiografického vyšetrenia na potvrdenie alebo vylúčenie

zdroja krvácania. TAE pre hemoptýzu je možné realizovať nielen pri malígnych procesoch aj v prípade krvácania na podklade benígnej príčiny ako napríklad pri sarkoidóze, pri nekrotizujúcej pneumónii, traume, iatrogénne. V prípade TAE sa výkon najčastejšie realizuje po superselektívnej katetrizácii bronchiálnych artérií pomocou mikrokatétra s aplikáciou sférických častíc o veľkosti 300 μm až 500 μm. Pri embolizácii pseudoaneuryzmy pulmonálnej artérie sa využívajú buď koily alebo cievne zátky na uzáver pseudoaneuryzmy.

Pri krvácaní do pečene, resp. gastrointestinálneho traktu (GIT) ide najčastejšie o krvácanie pri ruptúre HCC v oblasti pečene alebo krvácanie v oblasti žalúdka pri nádoroch. Pri krvácaní do GIT-u je primárnou metódou endoskopia. Pred prípadnou embolizáciou gastrointestinálneho krvácania je vhodná realizácia CT angiografie na identifikáciu prípadného zdroja krvácania, resp. anatomických variantov cievneho zásobenia (Obrázok 4 a 5). Ako embolizačné agens sa využívajú najčastejšie koily, tekuté embolizačné činidlo alebo častice.

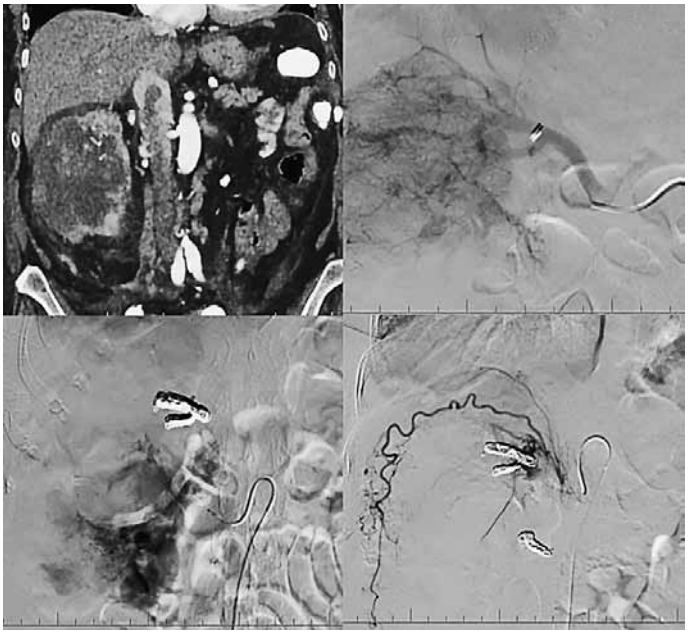


Obrázok 4. Pacient s tumorom v oblasti colon sigmoideum s akútnym krvácaním do GIT s aktívnou extravazáciou kontrastnej látky na CT (A), pred embolizáciou (B) a po embolizácii implantáciou špirál (C).

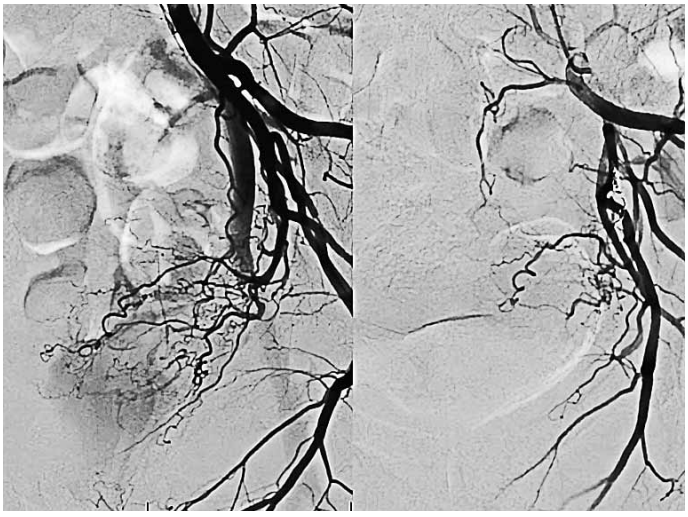


Obrázok 5. Pacient s inoperabilným nádorom v oblasti hlavy pankreasu s akútnym krvácaním do GIT, aktívny leak kontrastnej látky na CT (A), pred embolizáciou (B) a po embolizácii a.gastroduodenalis (C).

U urologických onkologických pacientov je možné využiť embolizáciu predovšetkým pri hematúrii pri inoperabilných nádoroch obličky, močového mechúra alebo prostaty (Obrázok 6). Dôsledná znalosť anatómie v oblas-



Obrázok 6. Pacientka s masívnou hematúriou s rozsiahlym inoperabilným nádrom pravej obličky na CT (A), a počas embolizácie (B, C, D).



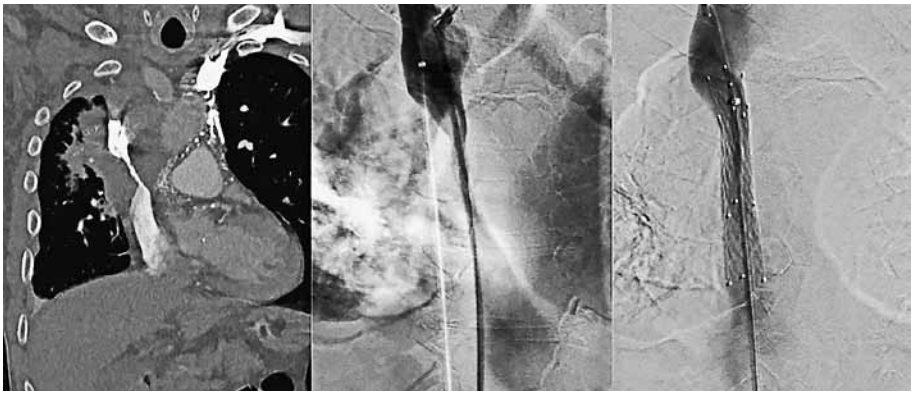
Obrázok 7. Pacientka s inoperabilným nádorom krčka maternice pred embolizáciou (A) a po embolizácii (B).

ti malej panvy hrá dôležitú úlohu pri TAE, preferovane sa realizuje v oblasti malej panvy obojstranná embolizácia vzhľadom na rozsiahlu kolaterálnu sieť, v prípade nemožnosti superselektívnej embolizácie je možné realizovať aj neselektívnu embolizáciu pomocou uzáveru kmeňu a.iliaca interna bilaterálne. Pri nádoroch v oblasti obličiek je možné využívať rôzne embolizačné látky, najčastejšie absolútny alkohol, koily alebo častice.

V gynekológii pri onkologických pacientkách je embolizácia často metódou voľby pri akútnou vaginálnom krvácaní na podklade malignity, rovnako však môže byť využitá pri odhalení zdroja krvácania pri chronickom krvácaní alebo pri predoperačnej embolizácii alebo u inoperabilných nádorov (Obrázok 7). Ako embolizačné látky sa môžu využívať koily, častice alebo dočasné embolizačné látky ako spongostan.

Endovaskulárna liečba syndrómu hornej dutej žily

Syndróm hornej dutej žily predstavuje súbor príznakov vzniknutý na podklade obmedzenia venózneho odtoku pri kompresii hornej dutej žily. Najčastejšou príčinou v onkológii sú primárne nádory pľúc, ktoré tvoria až 70 % prípadov syndrómu hornej dutej žily. Endovaskulárna liečba je realizovaná pomocou implantácie stentov a perkutánnej transluminálnej angioplastiky (PTA) z transfemorálneho alebo transjugulárneho venózneho prístupu (Obrázok 8). Umožňuje rýchle uvoľnenie symptómov pacientov s nízkym výskytom komplikácií, restenózy a vysokou technickou mierou úspešnosti, čo ju dostáva medzi prvolíniové možnosti liečby u pacientov so syndrómom hornej dutej žily, medzi ktoré dlhodobo patrila rádioterapia. Medzi možné zriedkavé komplikácie endovaskulárnej liečby sa zaraďujú vznik trombózy stentov, ich prí-

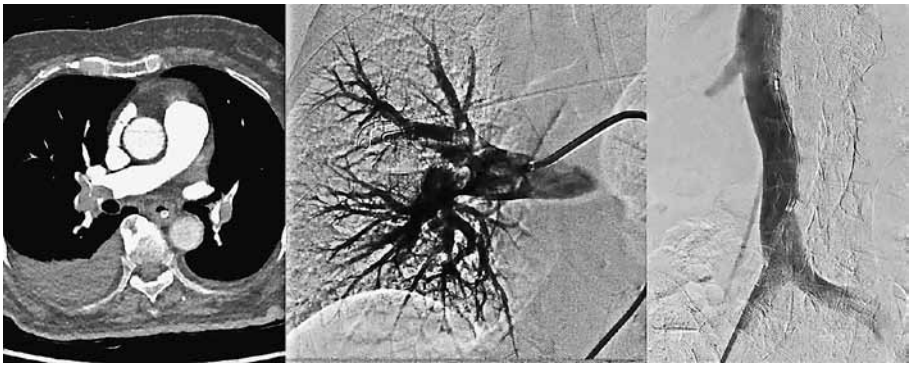


Obrázok 8. Pacient so syndrómom hornej dutej žily s rozsiahlym centrálnym tumorom pľúc kritickystenotizujúcim hornú dutú žilu na CT (A), DSA pred endovaskulárnou liečbou (B) a po endovaskulárnej liečbe s voľným odtokom kontrastnej látky po implantácii stentov do hornej dutej žily (C).

padná migrácia alebo restenóza. Otázka antiagregačnej, resp. antikoagulačnej liečby po implantácii stentov nie je jednoznačne pri syndróme hornej dutej žily stanovená s rôznymi protokolmi v jednotlivých štúdiách. Syndróm hornej dutej žily môže byť spôsobený nielen útlakom hornej dutej žily, ale aj obštrukciou oboch brachiocefalických vén, čo rovnako môže byť riešené pomocou endovaskulárnej liečby s implantáciou stentov a častokrát jednostranné spriechodnenie venózneho riečiska vedie k uvoľneniu symptómov pacientov. U pacienta s klinickými známkami syndrómu hornej dutej žily je vhodné pred endovaskulárnou liečbou realizovať CT flebografiu na posúdenie anatomických pomerov a vizualizácie prípadnej stenotizácie venózneho systému.

Endovaskulárna liečba hlbokej žilovej trombózy, akútnej pľúcnej embólie a implantácia kaválnych filtrov

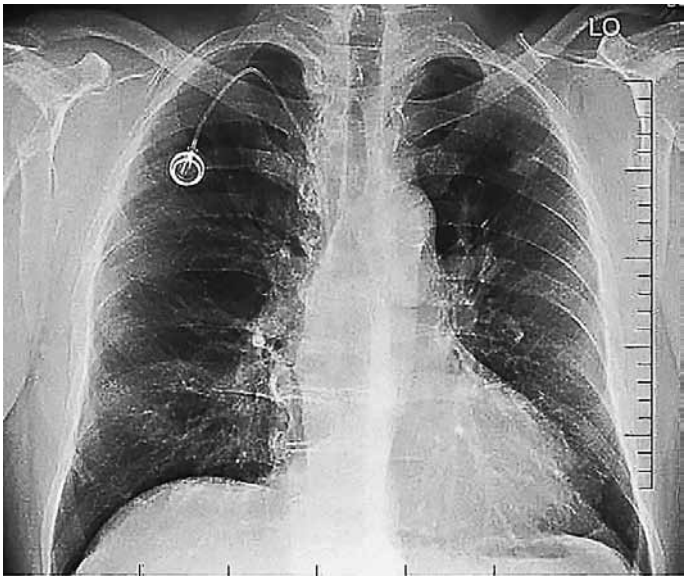
Onkologické ochorenia predstavujú významný rizikový faktor pre vznik venózneho tromboembolizmu, pričom štandardnou liečbou pacientov je antikoagulačná liečba. Súčasné využitie kaválnych filtrov a antikoagulačnej liečby u pacientov s venóznym tromboembolizmom neprináša pre pacientov žiadny benefit. Implantácia kaválnych filtrov je v súčasnosti odporúčaná len u skupiny pacientov s rekurentnou akútnou hĺbkovou venóznou trombózou a/alebo veľkou kontraindikáciou na teraputickú antikoagulačnú liečbu. Z endovaskulárnych možností u pacientov s hlbokou venóznou trombózou ako komplikácie nádorového ochorenia je možné využitie endovaskulárnej liečby akútnej pľúcnej embólie v prípade jej vzniku u pacienta s malignitou, resp. endovaskulárnu liečbu hlbokej žilovej trombózy u pacienta s vysokou ileofemorálnou žilovou trombózou s phlegmasia cerulea dolens. Princípom endovaskulárnej liečby akútnej pľúcnej embólie je priame odstránenie krvných zrazenín z arteria pulmonalis alebo jej vetiev pomocou rôznych katétrov alebo zariadení na odstránenie zrazenín či už pracujúcich na princípe aspirácie zrazeniny alebo na inom princípe, rovnakú metodiku je možné využiť aj pri endovaskulárnej liečbe hlbokej venóznej trombózy. Priame odstránenie zrazeniny je možné doplniť o lokálnu intraarteriálnu kontinuálnu aplikáciu látky na rozpúšťanie zrazeniny, tzv. alteplázy pomocou selektívnej intraarteriálnej trombolýzy buď samostatne alebo pri ultrazvukom akcelerovanej intraarteriálnej trombolýze. Aj v prípade liečby pacientov s akútnou pľúcnou embóliou je štandardom liečby antikoagulačná liečba, endovaskulárna liečba akútnej pľúcnej embólie je v akútnom stave zvažovaná u pacientov s kontraindikáciou antikoagulačnej liečby alebo u vysoko rizikových pacientov s výrazným preťažením pravej komory na základe CT angiografického vyšetrenia (Obrázok 9). Nevyhnutnosťou je v tomto prípade aktivácia tzv. pulmonary embolism response team (PERT) tímu s cieľom koordinovať starostlivosť o pacientov s akútnou pľúcnou embóliou.



Obrázok 9. Vysokorizikový pacient s CT angiografickým nálezom obojstrannej pľúcnej embólie s preťažením pravej komory (A), počas endovaskulárnej liečby akútnej pľúcnej embólie (B) a po implantácii kaválneho filtra do dolnej dutej žily vzhľadom na kontraindikáciu antikoagulačnej liečby (C).

Perkutánna implantácia centrálnych cievnych prístupov

Zabezpečenie centrálneho cievneho prístupu pri onkologických ochoreniach zohráva nevyhnutnú súčasť komplexnej starostlivosti o onkologického pacienta s cieľom podávanie liečby, chemoterapie, parenterálnej výživy, odberu krvi ako aj podávanie kontrastných látok pri stagingových opakovaných CT vyšetreniach. Centrálne cievne prístupy môžeme podľa potreby dĺžky zavedeného cievneho prístupu rozdeliť na krátkodobé, strednodobé a dlhodobé cievne prístupy. Pri onkologických pacientoch sú najčastejšie využívané strednodobé a dlhodobé cievne prístupy. Medzi strednodobé prístupy sa zaraďujú tzv. PICC (periférne implantovaný centrálny katéter) katétre, ktoré sa implantujú cez periférne vény ako v.basilica, v.cephalica alebo v.brachialis. Predstaviteľmi dlhodobých centrálnych cievnych prístupov sú port katétre a tunelizovaný katéter typu Hickman, pri ktorých sa ako miesto prístupu volí vena jugularis interna, v.subclavia alebo v.femoralis. Pri port systémoch sa infraklavikulárne vytvorí subkutánny rezervoár, kde sa umiestni komôrka portu, na ktorý je napojený katéter (Obrázok 10). Pri tunelizovaných katétroch sa katéter tunelizuje pod povrchom kože. Aj keď v minulosti hrali významnú úlohu pri implantácii centrálnych cievnych prístupov otvorené techniky, dnes dominujú mininvazívne možnosti pod kontrolou zobrazovacích metód. V súčasnosti umožňuje IR implantáciu cievnych prístupov pod kontrolou zobrazovacích metód ako ultrazvuk a fluoroskopia, ktoré sú využívané či už pri punkcii cievy alebo pri zavedení a kontrole distálneho konca katétra. Medzi komplikácie cievnych prístupov zaraďujeme komplikácie periprocedurálne ako napríklad vznik pneumothoraxu alebo dlhodobé komplikácie ako trombóza cievneho prístupu, infekcia, dehiscencia rany alebo dislokácia katétra.



Obrázok 10. Implantovaný port systém na snímke hrudníka.

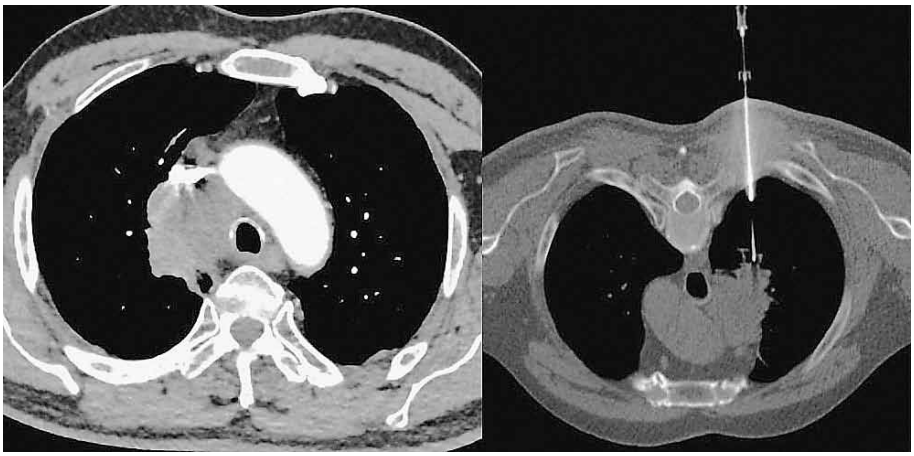
5.3 Nevaskulárna intervenčná rádiológia v onkológii

Nevaskulárne IR výkony môžeme rozdeliť na perkutánne biopsie, ablácie pri onkologických ochoreniach, perkutánnu transhepatickú cholangiografia a drenáž, paliatívnu drenáž malígnych výpotkov, perkutánne vertebrálne augmentácie a intervenčné výkony na gastrointestinálnom trakte.

Perkutánne biopsie

Získanie adekvátnej a včasnej diagnózy a staging pacienta s onkologickým ochorením zohráva kľúčovú úlohu v samotnom jeho terapeutickom manažmente. Pri stagingu pacientov hrá v dnešnej dobe kľúčovú úlohu rádiológia so zobrazovacími modalitami ako sú najmä CT a MR. Samotnú diagnózu pacienta je možné potvrdiť len na základe histologického vyšetrenia pomocou odberu vzorky z ložísk podozrivých alebo charakteristických pre onkologické ochorenie a v súčasnej dobre práve pomocou miniinvazívnych metód intervenčnej rádiológie je možné ľahko odobrať vzorky na histológiu alebo cytológiu pomocou perkutánnej biopsie. Perkutánna biopsia môže byť realizovaná či už pod kontrolou ultrazvuku, CT, cone beam CT alebo MR. Výhodou využitia ultrazvuku pri perkutánnej biopsii je jeho ľahká dostupnosť, nie je prítomná radiačná záťaž, nevýhodou je obtiažna dostupnosť napríklad pri vysoko pod bránicou uložených ložiskách pečene. CT je zase primárne využívanou

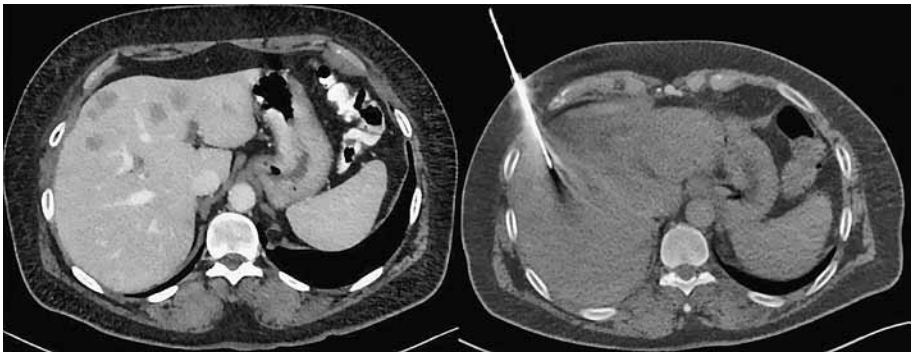
modalitou na navigáciu napríklad pri perkutánnych biopsiách v oblasti pľúc, mediastina, abdomenu, pankreasu, malej panvy, stavcov alebo retroperitonea (Obrázok 11 a 12). Perkutánna biopsia zahŕňa tenkoihlovú biopsiu – tzv. FNAB (fine-needle aspiration biopsy) a core cut biopsiu. Pri FNAB sa využíva tenká ihla o priemere 18 – 25G na odber vzorky na cytologické vyšetrenie pomocou aspirácie alebo v niektorých prípadoch aj malých vzoriek na histológiu. Pri core cut biopsii sa využíva ihla o väčšom priemere 9 – 20G, ktorá zabezpečí odber väčšej vzorky materiálu na histologické vyšetrenie. Pri perku-



Obrázok 11. Pacient s rozsiahlou TU expanziou na CT (A) a počas perkutánnej biopsie pod CT kontrolou (B).



Obrázok 12. Pacient s tumoróznou expaziou v retroperitoneu na CT (A) a počas perkutánnej biopsie pod CT navigáciou (B).



Obrázok 13. Pacient s MTS do pečene neznámej etiológie na CT (A) a počas perkutánnej biopsie pod CT kontrolou (B).

tánnej biopsii sa pod kontrolou zobrazovacích metód môže zaviesť ku ložisku najprv tzv. koaxiálna ihla, cez ktorú sa zavedie do ložiska bioptická ihla, pomocou ktorej sa odoberie následne niekoľko vzoriek na histológiu (Obrázok 13). Táto tzv. koaxiálna technika umožňuje odber viacerých vzoriek na histológiu cez jeden vpich. Výhodou týchto perkutánnych výkonov je, že sú pre pacienta miniinvazívne s vysokou reprodukovateľnosťou, realizované z veľkej väčšiny v lokálnej anestéze a môžu byť realizované aj ambulantnou cestou bez potreby hospitalizácie pacienta.

Ablácie pri onkologických ochoreniach

Ablačná liečba predstavuje miniinvazívnu nechirurgickú liečbu rôznych nádorových ochorení pod kontrolou zobrazovacích modalít. Zo začiatku ju predstavovala perkutánna etanolová injekcia využívaná v liečbe pacientov s HCC. Následne boli zavedené v onkológii dnes najčastejšie využívané termálne ablačné metódy ako rádiofrekvenčná ablácia (RFA), mikrovlnná ablácia (MVA) a kryoablácia, a následne netermálna ablácia tzv. ireverzibilná elektroporácia (IRE).

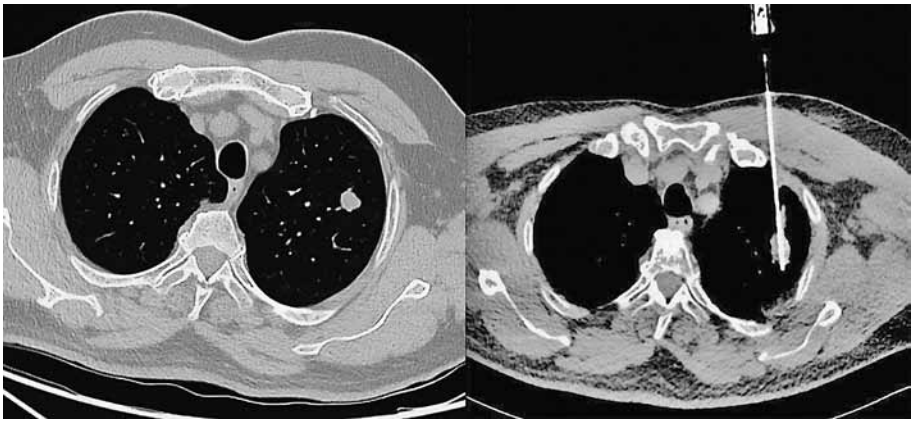
RFA je termálna ablačná metóda, ktorá využíva striedavý prúd na indukciu bunkovej smrti, pričom pacient je súčasťou uzavretého okruhu tvoreného RFA generátorom, uzemňovacími vankúšikmi a RFA elektródou. Striedavý prúd vyvoláva v liečenej oblasti iónovú agitáciu, čím vytvára frikčné teplo spôsobujúce denaturáciu nádoru od 60 °C do 120 °C. Výsledná zóna ablácie závisí od tkanivovej kondukcie, impedancie a perfúzie tkaniva. Hlavnou nevýhodou RFA predstavuje tzv. „heat-sink" efekt, čo znamená že pokiaľ je lokalizovaný v blízkosti veľkej cievy (predovšetkým dolnej dutej žily a hepatálnych vén), je ochladzovaný kontinuálnym prietokom krvi v cieve, čo môže viesť k nedostatočnej ablácii nádoru v blízkosti veľkých ciev. RFA predstavuje najčastejšie využívanú ablačnú metódu celosvetovo.

MVA využíva elektromagnetické pole o veľkosti 950MHz alebo 2450 MHz, pričom tvorba tepla je založená na princípe rýchleho trecieho pohybu molekúl vody vo vysokofrekvenčnom elektromagnetickom poli. Pri porovnaní s RFA má MVA niekoľko výhod ako menšia náchylnosť na „heat-sink" efekt z okolitých ciev, vyššia teplota v nádoroch, rýchlejšia ablácia, väčšia zóna ablácie ako aj nevyžaduje použitie uzemňovacích vankúšikov.

Kryoablácia vyvoláva cytotoxicitu zmrazením a následným roztopením, čo vedie k rozpadu a smrti bunky, pričom cieľové teploty sú od –20 °C do –40 °C. Bunková smrť je zapríčinená priamou formáciou ľadu, čo vedie k poškodeniu plazmatických a cytoplazmatických organelových membrán. Výhodou kryoablácie je, že v priebehu liečby môže byť ablačná zóna zobrazená pomocou CT, MR alebo ultrazvuku.

Ireverzibilná elektroporácia (IRE) je na rozdiel od RFA, MVA a kryoablácie, netermálna ablačná metóda, pri ktorej sú krátke pulzy vysokovoltážnej elektrickej energie aplikované do liečeného tkaniva pomocou elektród, čo vedie k porušeniu lipidovej dvojvrstvy a dôjde k otvoreniu pórov v bunkovej membráne a bunkovej smrti.

Ablačné metódy môžeme využiť pri liečbe rôznych malignít, ako napríklad pacienti s HCC, MTS heparu, primárnymi nádormi pľúc, MTS pľúc, nádormi alebo MTS obličiek, nadobličiek, pankreasu, kostnými nádormi alebo MTS kostí, mäkkotkanivovými nádormi. V závislosti od pacienta a typu ablácie môžu byť ablačné výkony realizované či už v lokálnej anestéze v analgosedácii alebo aj v celkovej anestéze, pričom zo zobrazovacích modalít pod kontrolou ktorých je ablácia realizovaná, sa najčastejšie využíva CT, UZ alebo MR (Obrázok 14 a 15). Ideálna veľkosť nádoru pri ablácii je do 3 cm, možné je realizovať abláciu aj pri väčších ložiskách s využitím väčšieho počtu elektród v závislosti od typu nádoru a ďalších faktorov.



Obrázok 14. Pacient s MTS pľúc vľavo na CT (A) a počas rádiofrekvenčnej ablácie (B).

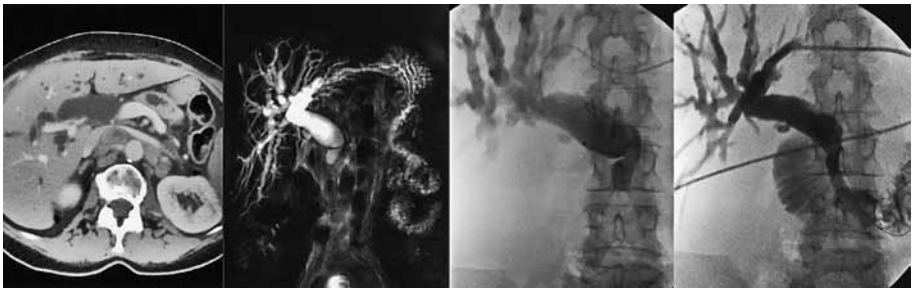


Obrázok 15. Pacient s CT nálezom karcinómu obličky vpravo (A), počas mikrovlnnej ablácie (B) a na kontrolnom CT (C).

Výsledky ablácie v liečbe nádorových ochorení sú rôzne v závislosti od typu nádoru. U pacientov v MTS CRC do pľúc lokálna kontrola bola dosiahnutá u 88 % – 94 % po roku a 77 % – 90 % po 3 rokoch, pričom termálna ablácia u pacientov, ktorí benefitovali z chirurgie, zlepšuje pečeň špecifické prežívanie bez progresie. U pacientov s HCC podľa BCLC klasifikácie z roku 2022 má ablácia jasné postavenie v algoritme liečby pacientov vo veľmi včasnom a včasnom štádiu ochorenia.

Perkutánna transhepatická cholangiografia a drenáž

Perkutánna transhepatická cholangiografia (PTC) je intervenčný rádiologický výkon, pri ktorom sa po perkutánnej transhepatickej kanylácii žlčových ciest pod kontrolou fluoroskopie a ultrazvuku zobrazí pomocou aplikácie jódovej kontrastnej látky žlčový strom a väčšinou naň priamo nadväzuje perkutánna transhepatická drenáž (PTD), keď sa zavedie drén alebo metalický stent. V prípade, že nie je možné prejsť cez uzáver v oblasti žlčového stromu až do duodena, zavedie sa drén pre vonkajšiu drenáž a drén sa napojí na zberný vak,



Obrázok 16. Pacient s TU hlavy pankreasu s dilatáciou intrahepálnych žlčových ciest a ductus choledochus na CT (A), na MRCP (B), pri PTC so stop kontrastnej látky v distálnej časti ductus choledochus a po perkutánnej implantácii metalického stentu s voľným odtokom kontrastnej látky do duodena (D).

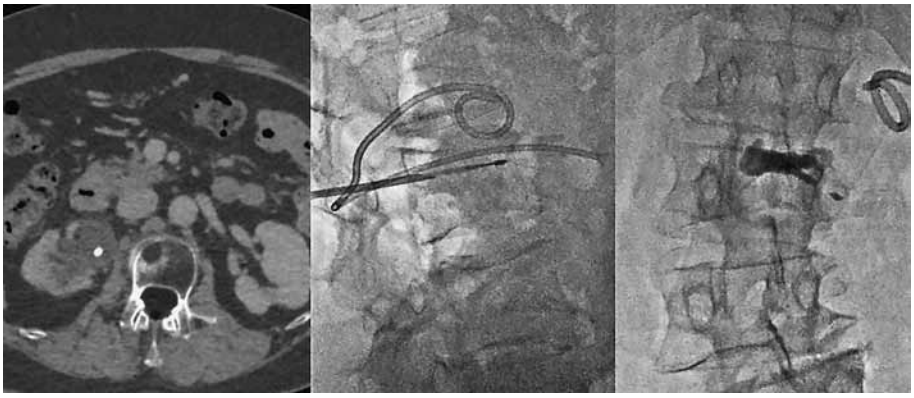
hovoríme o tzv. vonkajšej drenáži. Pri rekanalizácii uzáveru až do duodena je možné zaviesť buď plastový drén do duodena, hovoríme o tzv. vnútornej drenáži alebo metalický stent do miesta malígnej obštrukcie (Obrázok 16). Výkon je bezpečnou alternatívou endoskopickej retrográdnej cholangiopankreatikografie (ERCP), PTD sa realizuje väčšinou v analgosedácii pod kontrolou ultrazvukovej a fluoroskopickej navigácie. Pri plánovaní výkonu je vhodné realizovať CT vyšetrenie alebo MRCP vyšetrenie na posúdenie dilatácie žlčových ciest a miesta prístupu. V prípade potreby je možné cestou PTD realizovať aj odber vzorky, či už vo forme brush cytológie alebo biopsie kliešťami. Cez PTD je možné realizovať tiež cholangioskopiu s priamou vizualizáciou morfológie žlčového stromu.

Paliatívna drenáž malígnych výpotkov

Paliatívna starostlivosť o onkologického pacienta s malígnym výpotkom je súčasťou každodennej bežnej praxe v onkológii. Malígne výpotky u onkologických pacientov zhoršujú kvalitu ich života a podľa lokalizácie sa vyskytujú či už v pleurálnych dutinách, v brušnej dutine alebo v perikarde. Tieto výpotky je možné pod kontrolou zobrazovacích metód perkutánne drénovať, či už pomocou opakovaných menších drenáží ako thorakocentéza, paracentéza alebo perikardiocentéza alebo zavedením dočasných netunelizovaných alebo permanentných tunelizovaných drénov predovšetkým v prípade malígneho ascitu alebo malígneho pleurálneho výpotku.

Perkutánne vertebrálne augmentácie

Perkutánne vertebrálne augmentácie predstavujú miniinvazívnu metódu, ktorá je dlhodobo využívaná na liečbu pacientov s bolestivými vertebrálnymi zlomeninami a metastázami. Najčastejším klinickým príznakom a indikáciou na liečbu u pacientov s MTS chrbtice je bolesť. V rámci IR metodík u pacientov s MTS chrbtice je možné využiť perkutánnu vertebrálnu augmentáciu aplikáciou cementu pomocou vertebroplastiky, insufláciu balóna pomocou kyfoplastiky pri kompresívnej fraktúre, abláciu MTS alebo ich kombináciu. Rozhodnutie o liečbe pacientov pomocou týchto metodík by malo byť realizované, podobne ako pri iných výkonoch, na základe rozhodnutia MDB odborníkov. Aj keď je základným kameňom manažmentu pacientov s bolestivými MTS chrbtice rádioterapia, existuje viacero dôvodov prečo perkutánna vertebrálna augmentácia s abláciou hrajú tiež dôležitú doplnkovú metódu, medzi ktoré patria napríklad rýchlejší ústup bolesti alebo možnosť stabilizácie chrbtice pomocou vertebrálnej augmentácie pred prípadnou rádioterapiou. Perkutánnu vertebrálnu augmentáciu s abláciou je možné kombinovať aj so samotným odberom vzorky na histológiu (Obrázok 17). Pri ablácii podobne ako pri

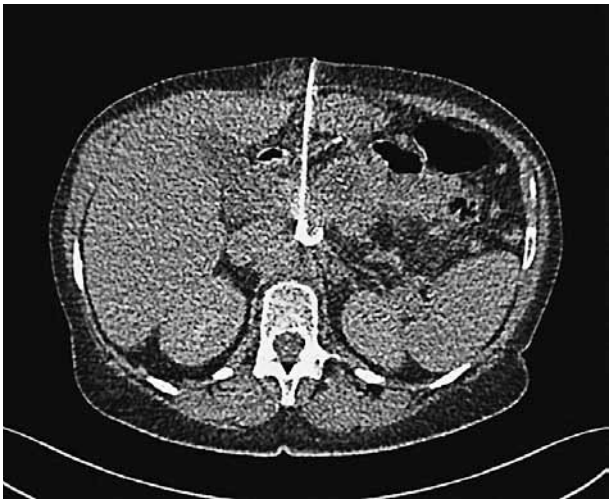


Obrázok 17. Pacient s MTS v tele stavca L2 na CT (A), počas perkutánnej biopsie s následnou mikrovlnnou abláciou (B) s následnou vertebroplastikou (C).

iných lokalitách je najčastejšie využívanou ablačnou metódou rádiofrekvenčná ablácia, medzi ďalšie využívané ablačné možnosti sa zaraďujú mikrovlnná ablácia a kryoablácia. Pri plánovaní zákroku využíva zobrazovanie pomocou MR, keďže MR umožňuje rozlíšenie akútnosti fraktúry, epidurálneho šírenia, resp. odpovede na liečbu. Pri augmentačnej liečbe sa využíva prístup transpedikulárny, buď unilaterálny alebo najčastejšie bilaterálny, môže sa realizovať či už v oblasti krčnej, hrudnej alebo lumbálnej chrbtice. Aplikáciu cementu, či už najčastejšie samostatne alebo v kombinácii s abláciou, môžeme využiť aj v manažmente bolesti pacientov s kostnými MTS v iných lokalitách, najčastejšie v oblasti panvy, v tomto prípade hovoríme o tzv. cementoplastike. Medzi najčastejšiu možnú komplikáciu vertebrálnych augmentačných výkonov sa zaraďuje leak cementu mimo MTS, či už intravaskulárne alebo extravaskulárne.

Intervenčné výkony v oblasti gastrointestinálneho traktu

Okrem liečby pacientov s krvácaním do GIT-u môže byť IR využitá v liečbe komplikácií pacientov s malignitami GITu ako sú napríklad abscesy, obštrukcie GITu alebo pri liečbe bolesti. V prípade abscesu, či už ako primárna manifestácia onkologického ochorenia alebo pri komplikácii chirurgickej liečby, je perkutánna drenáž či už pod UZ alebo CT kontrolou metódou voľby u vhodných pacientov. U pacientov s obštrukciou GITu či už pri nádoroch ezofágu alebo žalúdka je možné využiť stenting malígnej obštrukcie ezofágu alebo zavedenie perkutánnej rádiologicky implantovanej gastrostómie (RIG), prípadne jejunostómie. Rovnako je možné u pacientov aj využitie implantácie metalických stentov pod fluoroskopickou kontrolou pri obštrukciách gastrointestinálneho traktu alebo hrubého čreva. U pacientov s bolesťami z nádorov GITu, predovšetkým v oblasti pankreasu je možné v rámci manažmentu boles-



Obrázok 18. Neurolýza celiakálneho plexu pod CT kontrolou u pacienta s nádorom pankreasu.

ti využiť rôzne intervenčné možnosti v liečbe bolesti ako napríklad neurolýzu celiakálneho plexu pod CT kontrolou (Obrázok 18).

Skratky

ALT	alanín aminotransferáza
AST	aspartát aminotransferáza
BCLC	Klinika rakoviny pečene v Barcelone, (*z angl.* Barcelona Clinic Liver Cancer)
CIRSE	Kardiovaskulárna a intervenčná rádiologická spoločnosť Európy, (*z angl.* Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe)
CRC	kolorektálny karcinóm
CT	počítačová tomografia
CTA	počítačová tomografia angiografia
CVK	centrálny venózny katéter
DSA	digitálna subtrakčná angiografia
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina, (*z angl.* Eastern Cooperative Oncology Group)
ERCP	endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia
FLR	budúci zvyšok pečene, (*z angl.* Future liver remnant)
GIT	gastrointestinálny trakt
HAI	hepatálna arteriálna infúzia, (*z angl.* Hepatic arterial infusion)

HCC	hepatocelulárny karcinóm
Hg	hemoglobín
INR	medzinárodný normalizovaný pomer, (*z angl.* International Normalised Ratio)
IO	intervenčná onkológia
IR	intervenčná rádiológia
IRE	ireverzibilná elektroporácia
LVD	pečeňová venózna deprivácia, (*z angl.* Liver venous deprivation)
MDB	multidisciplinárny board
MR	magnetická rezonancia
MRCP	magnetická rezonančná cholangiopankreatikografia
MTS	mestastázy
MVA	mikrovlnná ablácia
PICC	periférne implantovaný centrálny katéter
PLT	trombocyty
PTA	perkutánna transluminálna angioplastika
PTC	perkutánna transhepatická cholangiografia
PTD	perkutánna transhepatická drenáž
PVE	predoperačná embolizácia portálnej vény
RECIST	kritériá hodnotenia odozvy u solídnych nádorov, (*z angl.* Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RIG	rádioliologicky implantovaná gastronómia
RFA	rádiofrekvenčná ablácia
SIRT	selektívna interná radiačná terapia, (*z angl.* Selective internal radiation therapy)
TACE	transarteriálna chemoembolizácia
TAE	transarteriálna embolizácia
TARE	transarteriálna rádioembolizácia

Referencie

1. Akinwande O, Dendy M, Ludwig JM, Kim HS. Hepatic intra-arterial injection of irinotecan drug eluting beads (DEBIRI) for patients with unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. Surg Oncol. 2017/09// 2017;26(3):268-275.

2. Azizia, H., Shafib, I., Zhaoc, M. *et al*. 2021. Endovascular therapy for superior vena cava syndrome: A systematic review and meta-analysis. In: EClinical Medicine, 2021, vol. 37, p. 100970.

3. Cervantes A. Adam R., Roselló S. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct 25;S0923-7534(22)04192-8.

4. Das M, van der Leij C, Katoh M, Benten D, Hendriks BMF, Hatzidakis A. CIRSE Standards

of Practice on Percutaneous Transhepatic Cholangiography, Biliary Drainage and Stenting. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Oct;44(10):1499-1509.
5. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Oct 1;198(7):839-849.
6. Gupta S, Wallace MJ, Cardella JF, Kundu S, Miller DL, Rose SC. Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy. J Vasc Interv Radiol. 2010;21(7):969-975.
7. Hadi M, Walker C, Desborough M, et al. CIRSE Standards of Practice on Peri-operative Anticoagulation Management During Interventional Radiology Procedures. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Apr;44(4):523-536.
8. Chehab MA, Thakor AS, Tulin-Silver S, et al. Adult and Pediatric antibiotic prophylaxis during vascular and ir procedures: a society of interventional radiology practice parameter update endorsed by the cardiovascular and interventional radiological society of europe and the canadian association for interventional radiology. J Vasc Interv Radiol. 2018;29(11):1483-1501.e1482.
9. Kanabar R, Barriuso J, McNamara M, et al. Liver Embolisation for Patients with Neuroendocrine Neoplasms: Systematic Review. Neuroendocrinology 2021;111:354-369.
10. Kobayashi K, Yamaguchi T, Denys A, et al. Liver venous deprivation compared to portal vein embolization to induce hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy: A single center experience. Surgery. 2020 Jun;167(6):917-923.
11. Lucatelli, P., Guiu B. 2022. Update of BCLC Treatment Algorithm of HCC: What's New for Interventional Radiologists? In. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022, vol. 45, no. 3, p. 275 – 276.
12. Maas, M., Beets-Tan, R., Gaubert, JY. et al. Follow-up after radiological intervention in oncology: ECIO-ESOI evidence and consensus-based recommendations for clinical practice. Insights Imaging 2020 11, 83.
13. Mattie R, Brar N, Tram JT, et al. Vertebral Augmentation of Cancer-Related Spinal Compression Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. Spine (Phila Pa 1976). 2021 Dec 15;46(24):1729-1737.
14. Mikell, J.K., Dewaraja, Y.K., Owen D. 2020. Transarterial Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Metastases: Clinical Aspects and Dosimetry Models. In: *Semin Radiat Oncol*., 2020, vol. 30, no. 1, p. 68 – 76.
15. Niekamp, A., Sheth, R.A., Kuban, J., Avritscher, R., Ganguli, S. 2017. Palliative Embolization for Refractory Bleeding. In: *Semin Intervent Radiol.*, 2017, vol. 34, no. 4, p. 387 – 397.
16. Puijk, R.S., Ruarus, A.H., Vroomen, L.G..PH. *et al*. 2018. COLLISION Trial Group. Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial. BMC Cancer. 2018, vol. 18, no. 1, p. 821.
17. Reig, M., Forner, A., Rimola, J., *et al.* 2022. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system. The 2022 update. In: *J Hepatol,* 2022, vol. 76, no.3, p. 681 – 693.
18. Reitano E, de'Angelis N, Bianchi G, Laera L, Spiliopoulos S, Calbi R, Memeo R, Inchingolo R. Current trends and perspectives in interventional radiology for gastrointestinal cancers. World J Radiol. 2021 Oct 28;13(10):314-326.
19. Rohan, T., Hustý, J., Andrašina, T., *et al.* 2020. DSM (degradable starch microspheres) – embolizační materiál rozšiřující možnosti transarteriální chemoembolizace jater. In: *Ces Radiol*, 2020, vol. 74, no. 2, p. 108 – 113.
20. Rojas-Hernandez, C.M., Zapata-Copete, J.A., García-Perdomo, H.A. 2018. Role of vena cava filters for the management of cancer-related venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. In: *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, vol. 130, p. 44 – 50.
21. Sousa, B., Furlanetto, J., Hutka, M., *et al*. 2015. ESMO Guidelines Committee. Central veno-

us access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. In: *Ann Oncol,* 2015, vol. 26,no. 5, p. 152 – 168.

22. Stokes LS. Percutaneous Management of Malignant Fluid Collections. Stokes LS. Percutaneous management of malignant fluid collections. Semin Intervent Radiol. 2007;24(4):398-408.

23. Tam A, Ensor JE, Snyder H, Gupta S, Durand JB, Wallace MJ. Image-guided drainage of pericardial effusions in oncology patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2009 Nov;32(6):1217-26.

24. van der Molen, A.J., Reimer, P., Dekkers, I.A. et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. Eur Radiol 2018 28, 2856–2869.

25. Veltri, A., Bargellini, I., Giorgi, L., Almeida, P.A.M.S., Akhan, O. 2017. CIRSE Guidelines on Percutaneous Needle Biopsy (PNB). In: Cardiovasc Intervent Radiol. 2017, vol. 40, no. 10, p. 1501 – 1513.

26. Vogl, T.J., Lahrsow, M. 2022. The Role of Conventional TACE (cTACE) and DEBIRI-TACE in Colorectal Cancer Liver Metastases. In: *Cancers*, 2022, vol. 14, no. 6, p. 1503.

27. Zhang, Y., Wang, K., Yang, T. *et al.* 2021. Meta-Analysis of Hepatic Arterial Infusion for Liver Metastases From Colorectal Cancer. In: *Front Oncol.* 2021, vol. 11., p. 1 – 14.



KAPITOLA 6

NUKLEÁRNA MEDICÍNA A JEJ VYUŽITIE V DIAGNOSTIKE A LIEČBE ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV

MUDr. Andrej Vondrák

Úvod

Nukleárna medicína odvodzuje svoj názov od rádionuklidov (nukleus = jadro), ktoré sú základnou súčasťou rádiofarmák.

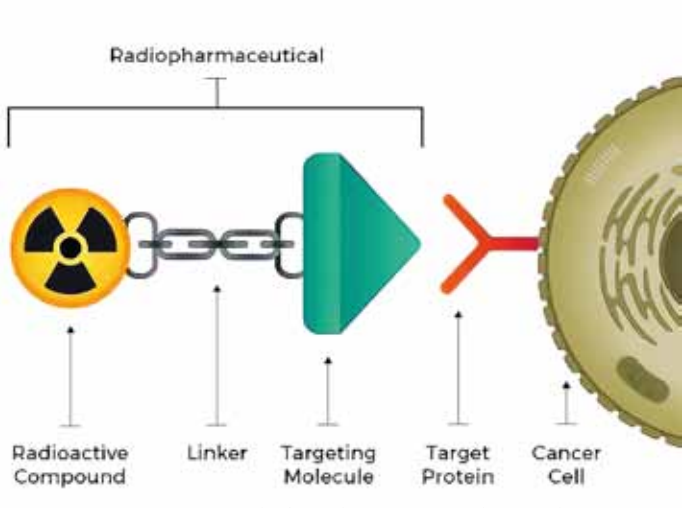
Rádiofarmaká sú farmaceutické prípravky obsahujúce rádionuklid a „účinnú molekulu" ktorá je biologicky aktívna.

Rádiofarmakum sa vpraví do organizmu (najčastejšie intravenóznou aplikáciou, intramuskulárne, ale aj vdýchnutím, potravou...) a následne sa jeho distribúcia zisťuje špecializovaným snímačom rádioaktívneho žiarenia (scintilačná kamera, PET skener). Výsledný obraz sa dokumentuje a môže sa následne kvantitatívne spracovávať. Vyšetrovaný sa po aplikácii rádiofarmaka stáva na krátku dobu (pri diagnostike hodiny, pri terapii dni) zdrojom ionizujúceho žiarenia.

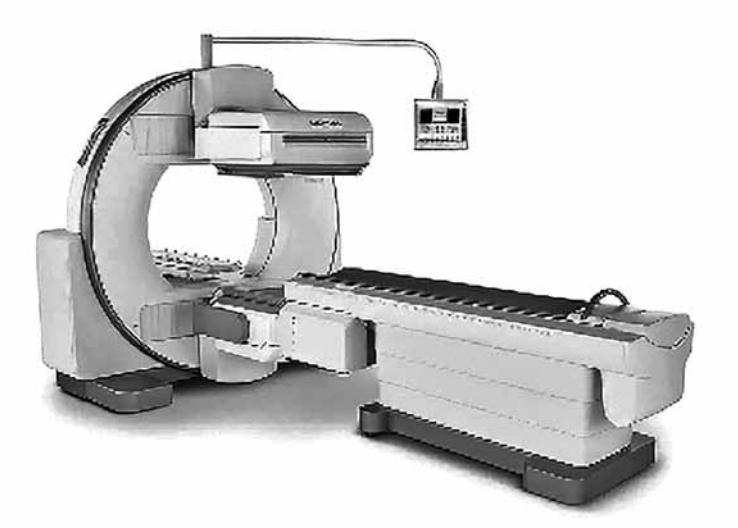
Rádiofarmaká sa skladajú z dvoch častí (Obrázok 19):

Rádionuklid je zodpovedný za to, že pod prístrojom „vidíme" kde sa nachádza = *signálna časť molekuly* (v diagnostike) alebo zodpovedá za letálny efekt (v terapii). V diagnostike sa používajú žiariče gama (žiarenie nie je korpuskulárne a podobne ako žiarenie pri rádiodiagnostických vyšetreniach zaťažuje organizmus len minimálne), polpremena je krátka – rádovo v minútach či jednotkách hodín – aby bolo umožnené vyšetrenie, aby však ďalej žiarenie zbytočne nezaťažovalo organizmus. V terapii sa používajú žiariče beta a alfa (korpuskulárne žiarenie), ktoré majú schopnosť usmrcovať bunky (hlavne pomocou deštrukcie DNA) a ich polpremena je niekoľko dní, aby bolo dosiahnuté v cieľovom tkanive dostatočného letálneho efektu.

Biologicky účinná molekula = *väzobná časť molekuly* je látka, ktorá odpovedá za umiestnenie v organizme. Zapája sa do metabolického deja, vychytáva sa na receptoroch a transportéroch a podobne. V nádorovej diagnostike i terapii táto časť molekuly využíva *odlišnosť nádorového tkaniva od normálneho tkaniva* – nádor vychytáva a kumuluje rádiofarmakum viac než zdravé tkanivo.



Obrázok 19. Rádiofarmaká – princíp schématicky.



Obrázok 20. PET/CT skener a scintilačná kamera.

Prístroje, ktoré sa používajú v diagnostike k zobrazovaniu, sa nazývajú **scintilačná kamera a pozitronový skener** (Obrázok 20). Na rozdiel od rádiodiagnostiky prístroje v nukleárnej medicíne sú len záznamové zariadenia (snímače) a neprodukujú žiarenie. Záznam z vyšetrenia sa spracováva a vyhodnocuje v digitálnej podobe na výkonných počítačoch v trojrozmernom priestore a kvantitatívne analyzuje.

V onkológii má nukleárna medicína niekoľko inými metódami nenahraditeľných vyšetrení, ktoré na rozdiel od metód rádiológie prinášajú hlavne **informáciu o biologických charakteristikách nádoru**. Kým rádiológia je viac orientovaná na anatómiu a patologickú anatómiu, nukleárna medicína je orientovaná na patologickú fyziológiu a biochémiu. Nukleárna medicína s rádiológiou sú v komplementárnom vzťahu, nekonkurujú si.

6.1 Pozitrónová emisná tomografia (PET)

Pozitrónová emisná tomografia (PET) – pozitrónová preto, lebo používa pozitrónové žiariče, emisná preto, lebo na rozdiel od CT nevyužíva transmisiu žiarenia cez telo, avšak emisiu žiarenia z tela (z podaného rádiofarmaka) a tomografia preto, lebo umožňuje trojrozmerné zobrazenie. Dnes už nie sú vyrábané PET skenery samostatne, ale vyrábajú sa len hybridné prístroje – PET/CT a PET/MR, ktoré umožňujú simultánne posúdenie rozloženia rádiofarmaka i morfologických zmien tkanív a orgánov.

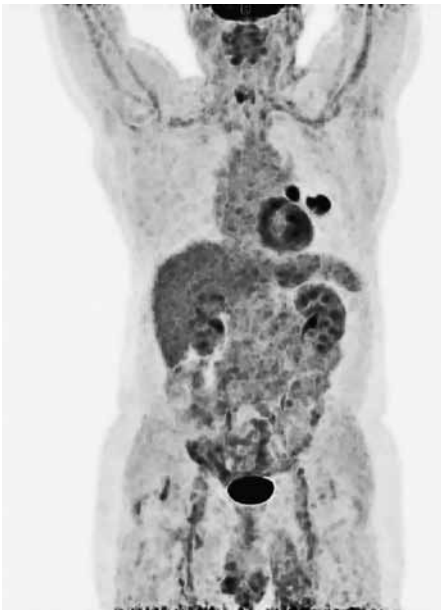
Využíva sa v mnohých klinických situáciách – pre primárnu diagnostiku, pre stanovenie rozsahu ochorenia, pri výbere terapie, pri hodnotení efektu liečby, pri vyhľadávaní nádoru neznámej lokalizácie, pri plánovaní rádioterapie alebo rádionuklidovej terapie. Samozrejme, rozhodujúci je druh rádiofarmaka, PET je len snímač (pacient absolvuje vyšetrenie s FDG, DOTA-TOC, PSMA...), takže na rozdiel od CT – kde je druhom prístroja dané vyšetrenie – u PET musí vždy byť uvedené rádiofarmakum, ktorým bude/bol pacient vyšetrovaný.

18F-FDG – fluorodeoxyglukóza je najpoužívanejšie rádiofarmakum v onkológii. Ide o značený cukor, ktorý sa vychytáva v tkanivách podľa intenzity glukózového metabolizmu. Vyšetrenie sa používa k zobrazovaniu všetkých dediferencovaných nádorov, nedajú sa ňou zobraziť dobre diferencované nádory, ktoré ešte nie sú odkázané na primitívny glukózový metabolizmus (Obrázok 21-25).

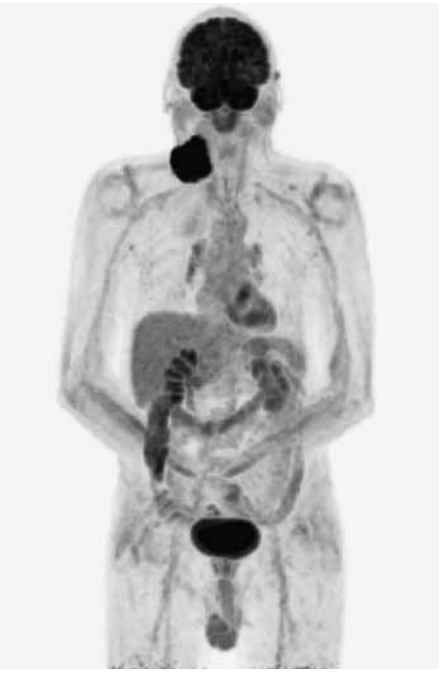
68Ga-PSMA – prostatický špecifický membránový antigén sa vychytáva na povrchu buniek karcinómu prostaty (Obrázok 26-27).

68Ga-DOTA-TOC – je komplexné rádiofarmakum zo skupiny analógov somatostatínu, zobrazuje sa ním nádorové tkanivo ktoré exprimuje somatostatínové receptory (Obrázok 28).

18F-FET – Fluoroetyltyrozín je značená aminokyselina, ktorá sa zabudováva do rýchlorastúcich nádorov mozgu, umožňuje primárnu diagnostiku nádorov, ale najviac sa využíva pre posúdenie recidívy v pooperačnom a postiradiačnom teréne, kde iné metódy zlyhávajú (Obrázok 29).

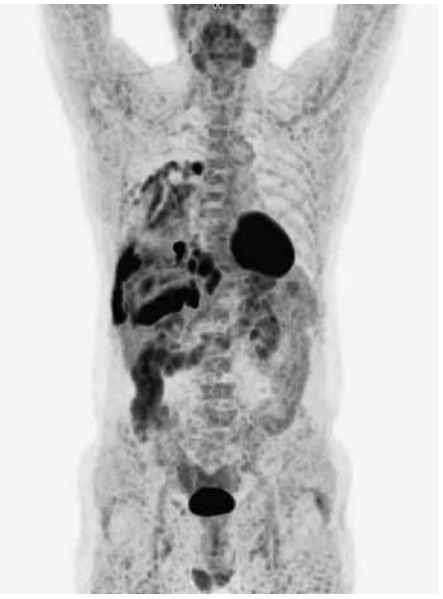


Obrázok 21. Karcinóm pľúc s metastázami do uzlín ľavého pľúcneho hilu.

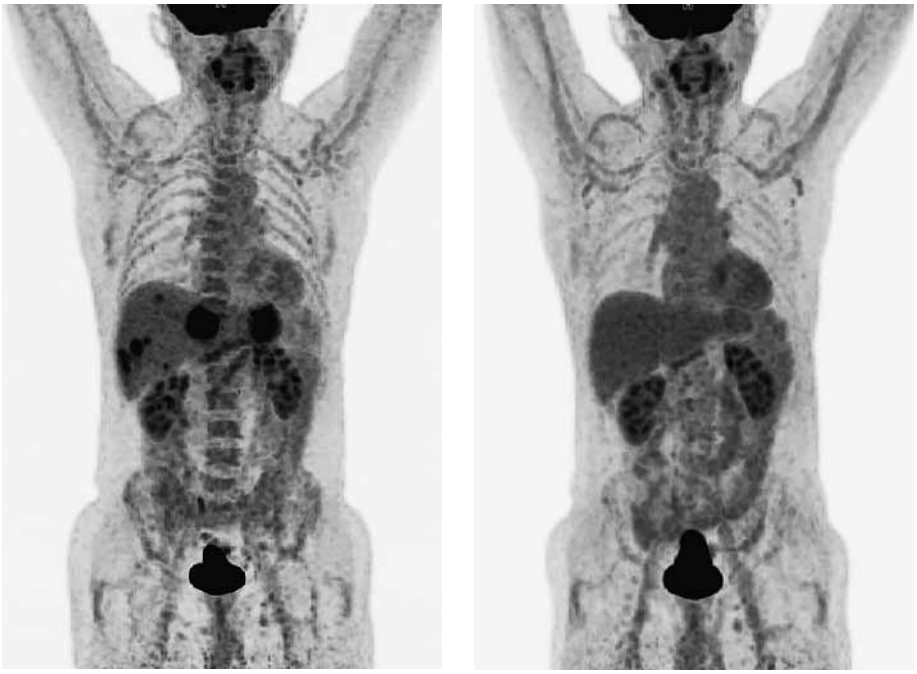


Obrázok 22. Karcinóm krčných uzlín vpravo.

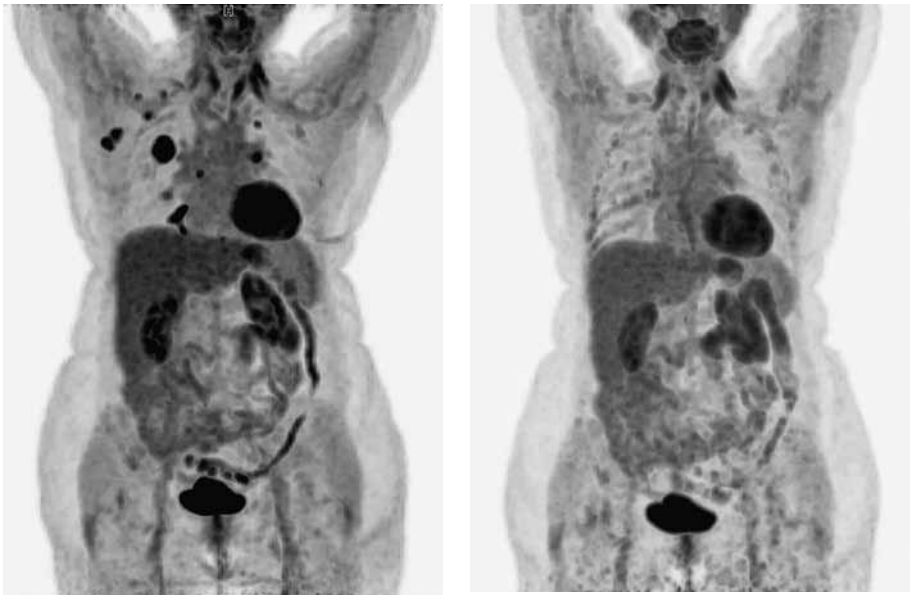




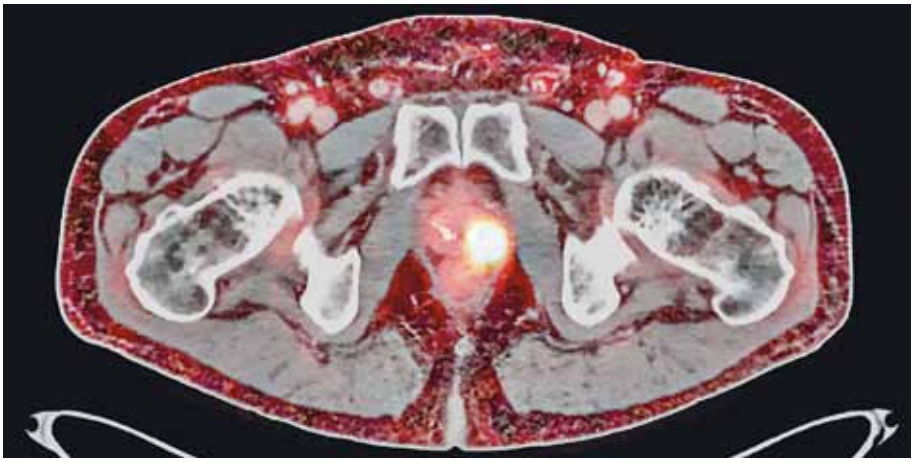
Obrázok 24. Karcinóm žalúdka s metastázami do heparu – efekt terapie.



Obrázok 23. Malígny mezotelióm pleury vpravo – progresia ochorenia.



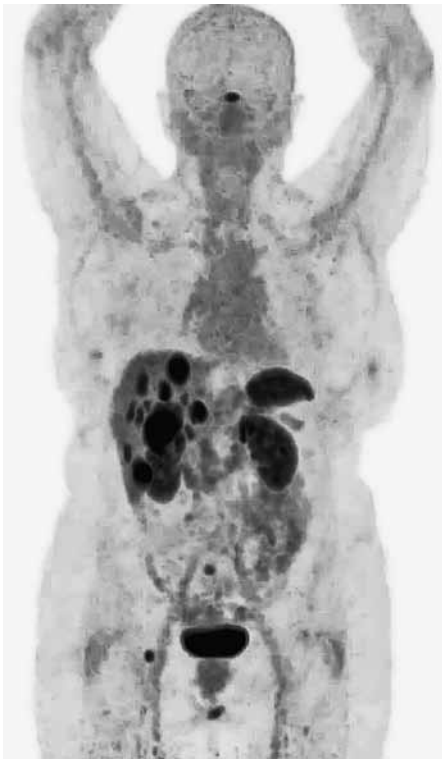
Obrázok 25. Karcinóm prsníka – efekt terapie.



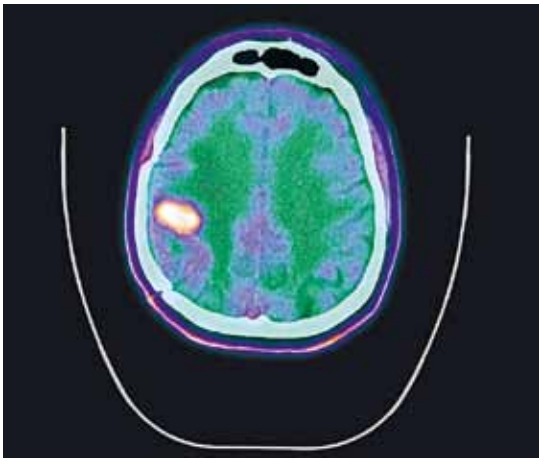
Obrázok 26. Lokalizovaný karcinóm prostaty.



Obrázok 27. Generalizovaný karcinóm prostaty.



Obrázok 28. Neuroendokrinný nádor GIT – mnohopočetné metastázy.



Obrázok 29. Glioblastóm mozgu – recidíva po resekcii.

6.2 Scintigrafia skeletu

Scitigrafia skeletu je jedno z najstarších vyšetrení v nukleárnej medicíne. Princíp je založený na vysokom vychytávaní osteotropného rádiofarmaka v kosti, ktorá má zvýšenú osteoblastickú aktivitu. Vyšetrenie je veľmi senzitívne, dokáže metastázy odhaliť až niekoľko mesiacov skôr, než sú detekovateľné morfologicky (CT, MR), ale je veľmi nešpecifické – osteoblastická aktivita sa zvyšuje aj pri zápaloch, po traume a pod. (Obrázok 30).

Scintigrafia adrenergných nádorov nadobličiek

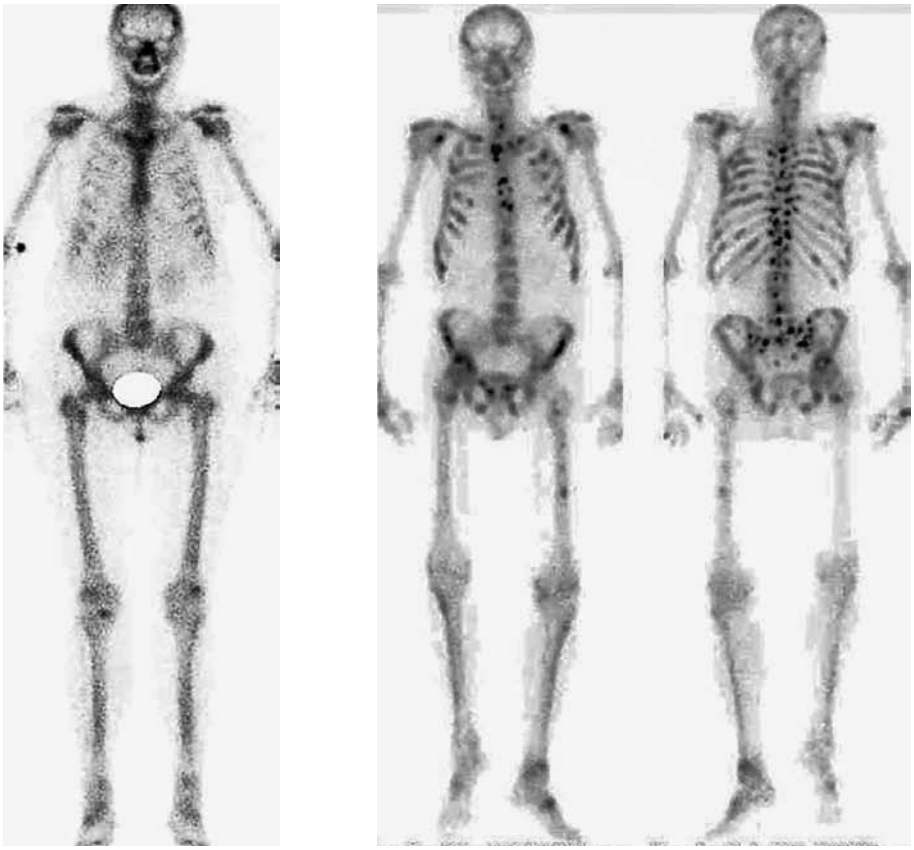
Využíva sa MIBG – meta-jodo-benzyl-guanidin – je analóg epinefrínu, k zobrazeniu adrenergných nádorov – feochromocytóm, paraganglióm (Obrázok 31).

Scintigrafia nádorov štítnej žľazy

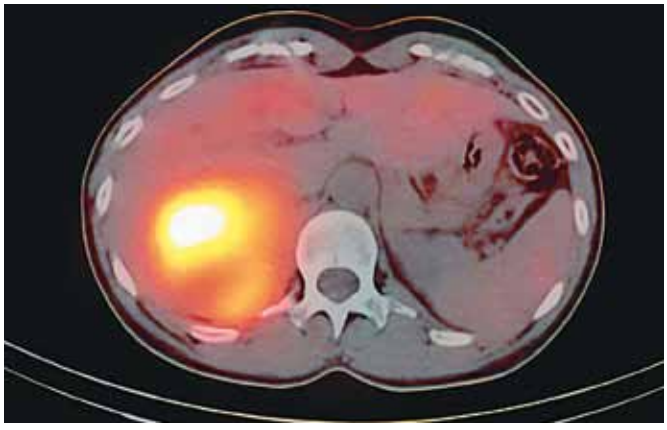
Využíva sa metabolizmus jódu, ktorý je pre štítnu žľazu špecifický – zobrazuje tkanivo štítnej žľazy aj prípadné metastázy.

Lokalizácia sentinelovej uzliny

Sentinelová uzlina je prvá uzlina v spádovej oblasti. Jej detekcia je potrebná k tomu, aby sa určil rozsah operačného výkonu – posúdenie prípadných uzlinových metastáz. Aplikuje sa značená koloidná látka do okolia nádoru a následne sa s časovým odstupom sníma oblasť spádových sentinelových uzlín,



Obrázok 30. Fyziologická distribúcia rádiofarmaka v skelete a rozsiahle metastatické postihnutie skeletu.



Obrázok 31. Malígny feochromocytóm.

ktoré sa vyznačia na kožu pre operatéra. Peroperačne sa potom v rýchlej histológii odstránenej sentinelovej uzliny určí, či je nutná radikálna lymfadenektómia alebo nie. Tento jednoduchý princíp detekovania sentinelovej uzliny s jej následnou histologizáciou šetrí pacientov pred lymfedómom po „zbytočnej" lymfadenektómii.

Verifikácia lymfedému

Aplikácia koloidu do podkožia končatiny alebo inej oblasti, kde je prítomný lymfedém a posúdenie odtoku lymfy. Pri sekundárnom lymfedéme po ožarovaní alebo chirurgickom výkone pre malignitu je možné okrem verifikácie lymfedému nájsť optimálny kolektor pre lymfovenóznu anastomózu (Obrázok 32).



Obrázok 32. Sekundárny lymfedém ľavej dolnej končatiny, vpravo normálny nález odtoku lymfy a zobrazenie panvových lymfatických uzlín.

Terapia nádorov pomocou rádiofarmák

V súčasnosti je terapia nádorov metódami nukleárnej medicíny možná len za predpokladu, že ide o dobre diferencované nádory, ktorých biologická charakteristika umožňuje deponovať v nich značné množstvo rádiofarmaka. Základné podmienky pre terapiu – rádiofarmakum sa vo vysokej mierne kumuluje v nádorovom tkanive a minimálne v zdravých tkanivách, zotrváva v nádorovom tkanive dostatočne dlhú dobu (nemetabolizuje sa, ani sa rýchlo nevyplavuje a pod.), žiarič v rádiofarmaku má dostatočný letálny potenciál (alfa a beta žiariče). Rádionuklidová terapia spravidla umožňuje dodať do nádoru dávku až niekoľko sto Gy, čo je výhoda oproti rádioterapii, ktorá spravidla umožňuje dodať do nádoru okolo 602-70 Gy. Ďalšou výhodou rádionuklidovej terapie je možnosť ožiarenia všetkých lézií v organizme (tumor, metastázy), ktoré majú afinitu k podanému rádiofarmaku. Vedľajšie účinky pri rádionuklidovej terapii sú tiež výrazne menšie než pri klasickej rádioterapii. Tiež však dochádza k ožiareniu iných orgánov, v ktorých sa terapeutické rádiofarmakum prechodne deponuje – najčastejšie sú postihnuté slinné žľazy, kostná dreň, obličky, sliznica žalúdka. Po terapii je pacient ešte niekoľko dní zdrojom žiarenia a preto je pri radionuklidovej terapii nutné dodržať rádiohygienické pravidlá aby nedošlo k ožiareniu ďalších osôb.

6.3 Teranostika

Názov vznikol zo slov TERApia a diagNOSTIKA, ide o terapiu „navigovanú“ diagnostikou. V diagnostickom i terapeutickom rádiofarmaku je použitá rovnaká biologicky aktívna molekula, ktorá má rovnakú afinitu k cieľovým bunkám. Pri diagnostike presne vidíme a môžeme aj kvantifikovať množstvo rádiofarmaka jednak v cieľových léziách, ale aj v ostatných orgánoch. Toto nám umožňuje spočítať následnú dávku ožiarenia v cieľovom tkanive (žiadúci efekt – tumor, metastázy) ako aj v zdravých tkanivách (nežiadúci efekt – napríklad kostná dreň, obličky...). Pri terapii potom len „vymeníme“ pri príprave rádiofarmaka diagnostický žiarič za terapeutický žiarič. Diagnostickým a terapeutickým žiaričom, ktoré sa môžu naviazať na rovnaký základ, sa hovorí aj teranostické páry.

Terapia nádorov štítnej žľazy 131I-radiojódom

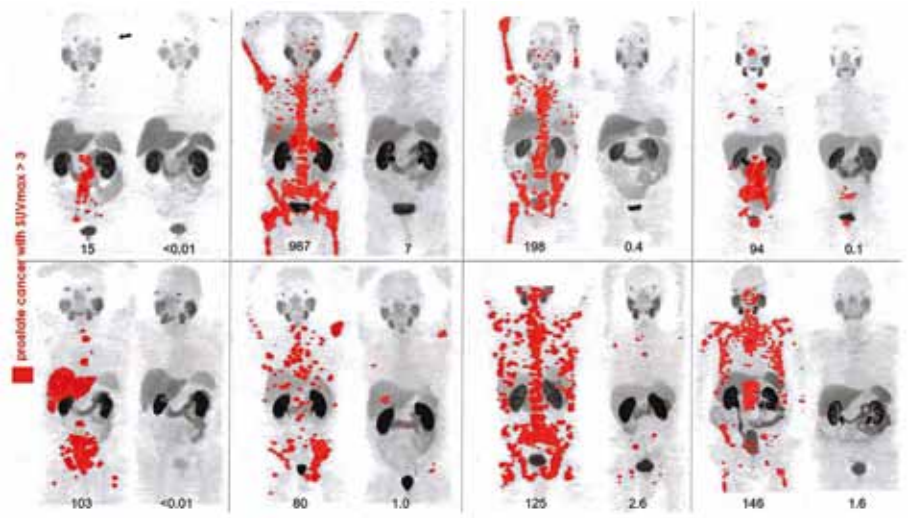
Terapia diferencovaných nádorov štítnej žľazy rádioaktívnym jódom začala v roku 1942. Dnes je to spolu s chirurgickým výkonom štandardizovaný spôsob liečby, ktorý umožňuje vyliečiť až okolo 90 % pacientov, a to dokonca aj v prípade generalizovaného ochorenia. Podmienkou je, aby bol nádor diferencovaný a mal dobrú schopnosť kumulovať rádiojód. Práve schopnosť vychytávať a metabolizovať jód, ktorú nemajú žiadne iné bunky v organizme umožňuje veľmi dobrý pomer ožiarenia tumoru štítnej žľazy v pomere k ostatným tkanivám. Zaujímavosťou je, že rádionuklid jódu je zároveň rádiofarmakom, pretože jód je sám o sebe biologicky aktívny a rádiojód sa od neaktívneho jódu nijako chemicky nelíši. Teranostickým párom je ^{123}I (gama emisia) - diagnostika a ^{131}I (beta emisia) – terapia.

Terapia karcinómu prostaty 177Lu-PSMA

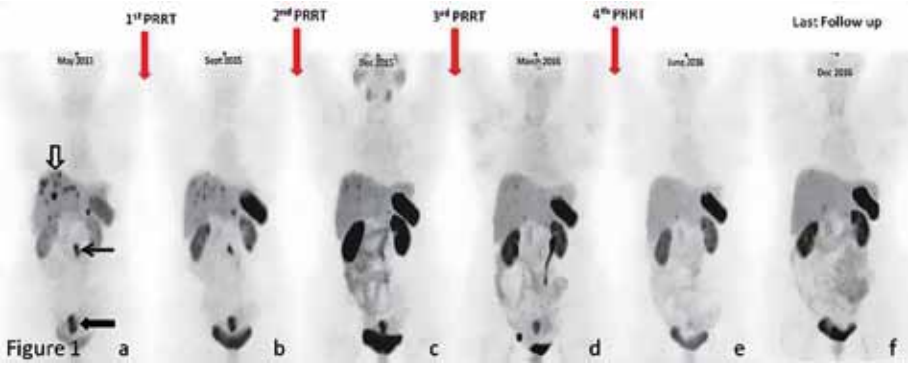
Terapia karcinómu bola umožnená objavom PSMA – je prostatický špecifický membránový antigén, ktorý sa vo zvýšenej miere exprimuje v karcinómoch prostaty a minimálne v benígnom tkanive prostaty. Liečba je zatiaľ vyhradená pre pokročilé metastatické (kastračne rezistentné) karcinómy prostaty. Predĺženie a zlepšenie kvality života liečených pacientov sa očakáva u minimálne 50 %. Teranostickým párom je ^{68}Ga (gama emisia – diagnostika) a ^{177}Lu (beta emisia) alebo ^{211}At, ^{213}Bi, ^{225}Ac, ^{223}Ra (alfa emisia) – terapia. Na obrázku je uvedených niekoľko veľmi dobrých výsledkov liečby pomocou ^{177}LU-PSMA (Obrázok 33).

Terapia neuroendokrinných nádorov 177Lu-DOTA-TATE

Ďalším príkladom rádionuklidovej liečby je Peptidová Receptorová Rádio-



Obrázok 33. SNMMI Obrázok roka: 68Ga-PSMA-11 PET snímky maximálnej intenzity projekcie (MIP) na začiatku a tri mesiace po 177Lu-PSMA-617 u ôsmich pacientov s poklesom PSA > 98 percent



Obrázok 34. Účinok PRRT (Gupta, Manoj, 2017).

nuklidová Terapia (PRRT). Peptidovou sa nazýva preto, že účinná molekula je peptid – analóg somatostatínu. Je formou cielenej onkologickej terapie neuroendokrinných nádorov a má veľmi dobré výsledky pri zastabilizovaní pokročilých a metastatických nádorov, ktoré majú vysokú hustotu somatostatínových receptorov.

V niekoľkých stranách bol podaný len veľmi stručný náčrt problematiky nukleárnej medicíny v onkológii. Faktom je, že sa táto oblasť veľmi rýchlo rozvíja, objavujú sa nové špecifické rádiofarmaká pre diagnostiku i terapiu.

Cieľom je získať kontrolu priebehu onkologického ochorenia, hľadajú sa nové možnosti odlíšenia nádorového od normálneho tkaniva pomocou zmeny angiogenézie v nádoroch, proliferácie, rozličných receptorových sústav, hypoxie atď. Súhrnne teda ide o snahu o zobrazovanie ďalších biologických charakteristík nádorov. V diagnostike sa táto možnosť niekedy označuje aj ako „histologizácia in vivo".

V terapii sa okrem využitia nových špecifickejších rádiofarmák a účinnejších alfa rádionuklidov vyvíjajú tiež nové algoritmy postupov so zaradením rádionuklidovej terapie do včasnejších línií onkologickej liečby. Je nepochybné, že rádionuklidová terapia je na vzostupe a bude hrať do budúcna významnejšiu úlohu.

Skratky

CT	počítačová tomografia
DOTA-TATE - DOTA-[Tyr3]	octreotate
DOTA-TOC - DOTA-[Tyr3]	octreotide
FDG	fluorodeoxyglukóza
FET	fluoroetyltyrozín
GIT	gastrointestinálny trakt
Gy	Grey
MIBG	meta-jodo-benzyl-guanidín
MIP	projekcia maximálna intenzity
MR	magnetická rezonancia
PET	pozitrónová emisná tomografia
PRRT	peptidová receptorová rádionuklidová terapia
PSMA	prostatický špecifický membránový antigén

Referencie

1. Beheshti, M., Mottaghy, F.M., Payche, F. et al. 18F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 42, 1767–1777 (2015). https://doi.org/10.1007/s00259-015-3138-y
2. Bluemel, C., Herrmann, K., Giammarile, F. et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 42, 1750–1766 (2015). https://doi.org/10.1007/s00259-015-3135-1
3. Boellaard, R., Delgado-Bolton, R., Oyen, W.J.G. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 42, 328–354 (2015). https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x
4. Campennì, A., Avram, A.M., Verburg, F.A. et al. The EANM guideline on radioiodine therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 50, 3324–3348 (2023). https://doi.org/10.1007/s00259-023-06274-5

5. Fendler, W.P., Eiber, M., Beheshti, M. et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 50, 1466–1486 (2023). https://doi.org/10.1007/s00259-022-06089-w

6. Giammarile, F., Alazraki, N., Aarsvold, J.N. et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 40, 1932–1947 (2013). https://doi.org/10.1007/s00259-013-2544-2

7. Giammarile, F., Bozkurt, M.F., Cibula, D. et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. Eur J Nucl Med Mol Imaging41, 1463–1477 (2014). https://doi.org/10.1007/s00259-014-2732-8

8. Giovanella, L., Avram, A.M., Iakovou, I. et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 46, 2514–2525 (2019). https://doi.org/10.1007/s00259-019-04472-8

9. Giovanella, L., Treglia, G., Iakovou, I. et al. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 47, 61–77 (2020). https://doi.org/10.1007/s00259-019-04458-6

10. Guedj, E., Varrone, A., Boellaard, R. et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. Eur J Nucl Med Mol Imaging 49, 632–651 (2022). https://doi.org/10.1007/s00259-021-05603-w

11. Gupta, M. 2017. Exceptional Therapeutic Outcome of Metastatic Neuroendocrine Tumor with Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Brief Review of Literature. In: Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy, 2017, vol. 8, no. 3, p. 1- 3 ISSN:2155-9619

12. Hope, T.A., Allen-Auerbach, M., Bodei, L. et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2023 Feb;64(2):204-210. doi: 10.2967/jnumed.122.264860. PMID: 36725249

13. Jones, D. W., Hogg, P., & Seeram, E. (Eds.) (2013). Practical SPECT/CT in nuclear medicine. Springer-Verlag London Ltd. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4703-9

14. Kratochwil, C., Fendler, W.P., Eiber, M. et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). Eur J Nucl Med Mol Imaging 50, 2830–2845 (2023). https://doi.org/10.1007/s00259-023-06255-8

15. Kubinyi, J., Sabol, J., Vondrák, A. Principy radiační ochrany v nukleární medicíně. Grada Publishing, a.s., 2018. ISBN 978-80-271-2162-9

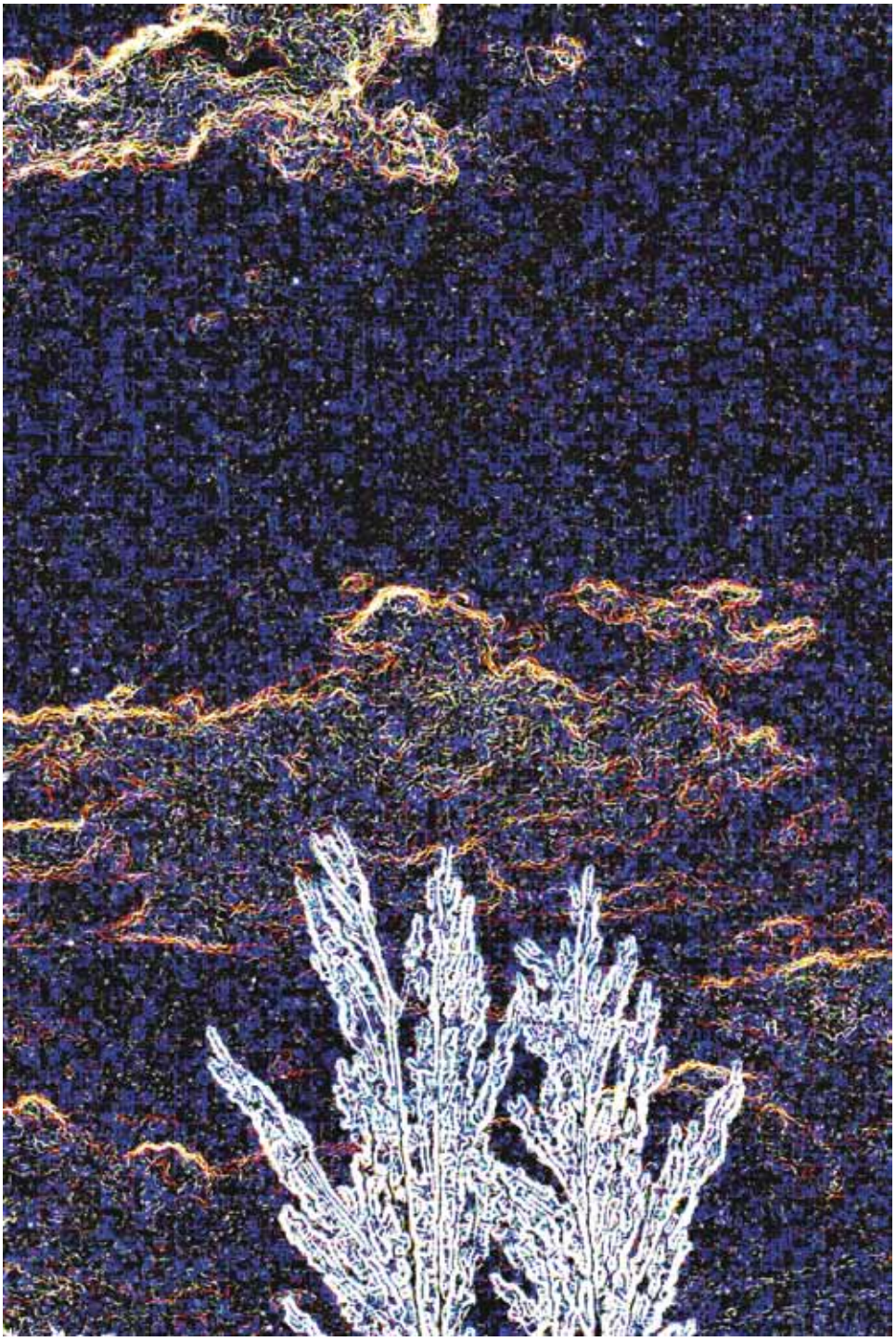
16. Law, I., Albert, N.L., Arbizu, J. et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 46, 540–557 (2019). https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9

17. Luster, M., Clarke, S.E., Dietlein, M. et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35, 1941–1959 (2008). https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1

18. Van den Wyngaert, T., Strobel, K., Kampen, W.U. et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 43, 1723–1738 (2016). https://doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4

19. Taïeb, D., Hicks, R.J., Hindié, E. et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 46, 2112–2137 (2019). https://doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1

20. Zaknun, J.J., Bodei, L., Mueller-Brand, J. et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging40, 800–816 (2013). https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6



KAPITOLA 7

SYSTÉMOVÁ LIEČBA ONKOLOGICKÝCH OCHORENÍ

Kristián Šuták

Úvod

Zhubné nádory patria medzi život ohrozujúce ochorenie, kde včasná diagnostika a správna liečba môže viesť k úplnému vyliečeniu pacienta. Liečba rakoviny vyžaduje multidisciplinárny prístup. V minulosti to boli chirurgovia, ktorí hrali kľúčovú rolu v liečbe rakoviny, no v súčasnosti – so zvyšujúcimi sa liečebnými možnosťami – sa zvyšuje aj dôležitosť najmä klinických a radiačných onkológov v liečbe a manažmente pacienta. Napriek pomerne rýchlemu rozvoju nových liečiv, či už je to cielená „biologická" liečba, alebo imunoterapia, chemoterapia stále zostáva najefektívnejšia liečebná možnosť pre niekoľko druhov rakoviny.

7.1 Chemoterapia

Cieľom chemoterapie je inhibícia proliferácie a znásobovania nádorových buniek a tak vyhnutie sa invázii a tvorbe metastáz. Termín chemoterapia bol prvýkrát použitý nemeckým lekárom a vedcom Paul Ehrlichom na označenie antibakteriálnej terapie, neskôr bol tento termín rozšírený o označenie aj protinádorovej liečby, aj keď je medzi nimi veľký rozdiel. Antibakteriálne lieky inhibujú len metabolické cesty, špecifické pre prokaryotické bunky ako sú napríklad baktérie a vzhľadom na ich vysokú selektivitu sú prakticky neúčinné na hostiteľské bunky a tak majú veľmi nízku toxicitu. Na rozdiel od toho protinádorové lieky inhibujú metabolické cesty spoločné pre normálne a neoplastické eukaryotické bunky, čo má za následok značnú mieru toxicity. Bezpečnosť liečiv vyjadrujeme pomocou terapeutického indexu, čo je pomer toxickej dávky lieku s minimálnou dávkou, ktorá vyvolá žiadaný terapuetický efekt. Čím vyšší terapeutický index je, tým je liek bezpečnejší. Aj napriek tomu, že protinádorové lieky ho majú nízky, stále prevyšuje ich klinický benefit nad možnými nežiadúcimi účinkami.

Využitie

Na rozdiel od minulosti, keď sa chemoterapia využívala prakticky len pri pokročilom ochorení, máme v súčasnosti štyri rôzne klinické indikácie:

1. **Primárna indukčná liečba** pre pokročilé ochorenie, alebo v prípade keď nepoznáme iný efektívny liečebný prístup. Je to hlavný prístup pre liečbu pacientov s pokročilým, metastatickým ochorením. Vo väčšine prípadov, môžeme túto liečbu nazvať aj „paliatívnou", keď je jej hlavným cieľom zlepšiť kvalitu života, predĺžiť čas do progresie (TTP) a celkové prežívanie (OS). U malého množstva pacientov s pokročilým ochorením, môže byť liečba kuratívna, ktorej cieľom je vyliečenie. Medzi takého ochorenia patria Hodgkinove a Non-Hodgkinove lymfómy, germinatívne nádory, akútne leukémie a choriokarcinómy.
2. **Neoadjuvantná liečba**, ktorá sa podáva pred operáciou alebo radikálnou rádioterapiou. Je indikovaná u pacientov, ktorí síce majú lokálne ochorenie, ale vyššie spomenuté definitívne riešenia by boli nedostatočné. Podáva sa za účelom zmenšenia nádorovej nálože a tým umožnenia radikálneho alebo viac šetriaceho výkonu. Zároveň slúžia na eradikáciu prípadných mikrometastáz. Neoadjuvantný prístup najčastejšie zvažujeme u rakoviny konečníka, močového mechúra, prsníka, pažeráka, lokálne pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) a iných.
3. **Adjuvantná chemoterapia** sa používa ako liečebná modalita nasledujúca po chirurgickej resekcii alebo definitívnej rádioterapii u ochorení pri ktorých je vysoké riziko návratu bez jej podania, z čoho vyplýva, že hlavným cieľom liečby je zníženie lokálnej a systémovej rekurencie a predĺženie OS. V súčasnosti je potvrdený benefit adjuvantnej chemoterapie u pacientov s karcinómom prsníka, kolorektálnym karcinómom, karcinómom žalúdka a NSCLC.
4. **Priama aplikácia cytostatika** do krvného riečiska, ktoré zásobuje špecifickú časť tela postihnutú nádorom.

Princípy chemoterapie

Na základe klinických poznatkov vieme, že účinok chemoterapie je najväčší:

1. na začiatku ochorenia, keď nádor rastie exponenciálne a má najväčšiu proliferačnú aktivitu
2. pri dodržiavaní časových intervalov postačujúcich na zabránenie opätovnému nárastu nádorových buniek
3. používaním správnych kombinácií chemoterapeutík, čím je zvýšená účinnost liečby, bez významnejšieho zvýšenia toxicity.

Medzi základné princípy kombinácie patria:

- kombinovať cytostatiká, ktoré sú účinné v liečbe daného ochorenia aj v monoterapii,
- používať cytostatiká s rôznym mechanizmom účinku, ako prevencia vzniku rezistencie a rozdielnou toxicitou, za účelom zníženia rizika ťažkej toxicity, aj keď počet nežiadúcich účinkov sa tým zvyšuje.

Mechanizmus účinku

Pre pochopenie mechanizmu účinku je nutné uvedomiť si, že všetky bunky (normálne aj nádorové) sa rozmnožujú prostredníctvom niekoľkých na seba naväzujúcich krokov, ktoré súhrnne nazývame bunkový cyklus. Primárne účinkujú zasahovaním do syntézy DNA, RNA, proteínov, alebo rôrnymi spôsobmi ovplyvňujú metabolizmus buniek. Pokiaľ je tento účinok dostačne silný, vedie to k bunkovej smrti, a to buď priamym účinkom cytostatika, alebo spustením apoptózy. Keďže tento účinok je nešpecifický, postihnuté sú aj zdravé bunky, ale vo všeobecnosti sú najviac ovplyvnené rýchlo deliace sa bunky, z čoho vyplýva aj paleta nežiaducich účinkov, predovšetkým gastrointestinálne príznaky a útlm kostnej drene.

Väčšina cytostatík má efekt len na proliferujúce sa bunky (nemajú efekt na bunky v G0 fáze, ktoré sú bohužiaľ hojne zastúpené v nádore v čase diagnózy), ale poznáme aj malú skupinu, ktorá funguje nezávisle od bunkového cyklu a teda aj na bunky v G0 fáze. Sú veľmi účinné a radíme sem niektoré alkylačné látky.

Na základe miesta posobenia chemoterapeutik vzhľadom k prebiehajucemu bunkovému cyklu a mechanizmu účinku poznáme 3 hlavné druhy medzi ktoré patria: antimetabolity, látky poškodzujúce DNA a inhibítory mitózy.

Antimetabolity

Svoj názov dostali na základe štrukturálnej podobnosti s prirodzene sa vyskytujúcimi metabolitmi. Pôsobia prostredníctvom inhibície syntézy nukleotidov potrebných pre replikáciu DNA a transkripciu RNA. Medzi základné druhy patria anfifoláty, purínové a pyrimidínové analógy. Antifoláty zasahujú do syntézy nukleových kyselín v neskorej G1/S fáze. Táto skupina liečiv je spojená s nízkym rizikom neskorej myelotoxicity a na rozdiel od iných chemoterapeutík, najmä alkylačných látok, ich nezaraďujeme medzi karcinogény. Purínové a pyrimidínové analógy sú charakteristické svojou štrukturálnou podobnosťou k príslušným nukleotidom, alebo sú do nich priamo inkorporované, čo vedie k syntéze „falošných" nukleotidov, ktoré následne vytvoria nefunkčnú nukleovú kyselinu.

Tabuľka 8. Prehľad antimetabolitov

Skupina	Zástupcovia	Klinické využitie	Nežiaduce účinky
Antifoláty	Metotrexát, Pemetrexed	Leukémie, karcinóm prsníka, karcinómy hlavy a krku, SCLC a adenokarcinóm pľúc	pancytopénia, stomatitída, nauzea, zvracanie, hnačky
Pirimidínové analógy	5- Fluorouracil, capecitabín, gemcitabín, cytarabín	Gastrointestinálne nádory, karcinóm prsníka, karcinómy hlavy a krku, karcinóm močového mechúra	Myelosupresia, flu-like syndróm, kožné vyrážky, hand-foot syndróm
Purínové analógy	6-merkaptopurín 6-thioguanín	Akútna leukémia	Myelosupresia, nauzea, zvracanie, hnačky

Látky poškodzujúce DNA

Ide o veľmi rozsiahlu skupinu liečiv a mnohé z nich majú kľúčovu úlohu v modernej protinádorovej liečbe. Alkylačné látky su charakteristicé schopnosťou tvorby alkylačnej reakcie, ktorá predstavuje kovalentnú väzbu medzi alkylačným činidlom (CH3, C2H5) a bázami DNA, čo vedie k vzniku stabilného spojenia medzi špirálami DNA. Výsledok toho je blokáda replikácie DNA, transkripcie RNA a proteosyntézy. Pôsobia hlavne na proliferujúce bunky, bez ohľadu na fázu bunkového cyklu. Vývoj tejto skupiny liečiv začal už v prvej polovici 20. storočia, skúmaním pôsobenia bojového plynu, použitého v 1. svetovej vojne – Yperit. Podobný mechanizmus účinku sa uplatňuje aj u ďalšej skupiny liečiv nazývaných platinové deriváty.

Medzi interkalátory zaraďujeme molekuly, ktoré sú schopné inkorporácie medzi dvojšpirálu DNA, čím spôsobia štrukturálnu zmenu a tým inhibíciu syntézy DNA a RNA. Do tejto skupiny radíme aj antracyklíny, ktoré tiež inhibujú Topoizomerázu II, enzým ktorý sa viaže na reťazce dvojšpirály, spôsobuje ich rozpojenie a následné spojenie a na cytotoxickom účinku tejto skupiny sa podieľa aj pôsobenie voľných kyslikových radikálov. Za účelom zníženia toxicity, boli nedávno vytvorené lipozomálne formy jedného zo zastupiteľov tejto skupiny – Doxorubicínu. Lipozómy sú nanočastice s priemerom 50 – 200 nm. Keďže kapiláry cievneho zásobenia tumoru majú širšie póry, nanočastice preferenčne vnikajú do nádoru, čo má za následok zníženú toxicitu a vyššiu efektivitu.

Topoizomerázy patria medzi kľúčové enzými replikácie DNA. Topoizomeráza I spôsobuje rozpojenie jedného reťazca dvojšpirály DNA počas replikácie alebo transkripcie RNA, uvoľni torzné sily a následne režazec opäť spojí. Inhibíciou týchto enzýmov nedôjde k opätovnému spojeniu reťazcov a zlomi v DNA spôsobia bunkovú smrť v S fáze.

Tabuľka 9. Prehľad látok poškodzujúcich DNA.

Skupina	Zástupcovia	Klinické využitie	Nežiaduce účinky
Alkylačné látky	Chlorambucil, ifosfamid, cyklofosfamid, lomustín, dakarbazín, temozolomid	Karcinóm prsníka, hemtologicke malignity, sarkomy, nádory mozgu	Myelotoxicita, nauzea, zvracanie, (ifosfamid – hemoragicka cystitida), riziko sekundárnej malignity
Platinové driváty	Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina	Gynekologické nádory, nádory močového mechura, hlavy a krku, pľúc	Cisplatina – nefrotoxicita, nauzea, zvracanie, myelotoxicita, oxaliplatina – periférna neurotoxicita
Antracyklíny	Doxorubicín, epirubicín, daunorubicín, lipozomálny doxorubicín	Karcinóm prsníka, štítnej žľazy, gynekologické malignity, sarkómy,	Pancytopenia, alopécia, nauzea, zvracanie, kardiotoxicita (dávkovo závislá toxicita)
Ostatné interkalátory	Mitoxantrón, bleomycín	Nádory hlavy a krku, germinatívne nádory, lymfómy	Belomycin – kožná toxicita (erytém, hyperpigmentácie, Raynaudov fenomén), dávkovo závislá pľúcna toxicita (môže progredovať až do fibrózy
Inhibítory topoizomerázy I	Irinotecan, topotecan	Irinotecan – KRK Topotecan – ovarialny karcinóm, SCLC	Myelosupresia, nauzea, zvracanie, irinotecan – hnačky
Inhibítory topoizomerázy II	Etoposid, teniposid	Germinatívne nádory, SCLC, lymfómy	Pancytopenia, alopécia, nauzea, zvracanie,

Inhibítory mitózy

Spoločnou vlastnosťou týchto preparátov je, že svoj cytotoxický účinok sa prejavuje v priebehu M fázy bunkového cyklu, prostredníctom poškodenia štruktúry a funkcie mikrotubulov. Patria sem vinca alkaloidy, prirodzene sa vyskytujúce substancie, ktoré sa viažu na tubulín, inhibujú jeho polymerizáciu na mikrotubuly a tým vznik deliaceho vretienka. Taxány sú preparáty, ktoré sa tiež pôvodne extrahovali z rastlín, dnes ich už získavame semisynteticky.

Tabuľka 10. Prehľad inhibítor mitózy

Skupina	Zástupcovia	Klinické využitie	Nežiaduce účinky
Vinca alkaloidy	Vinblastín, vinkristín, vinorelbin	Lymfómy, karcinóm semenníkov, prsníka, NSCLC	Myelosupresia, bolesť brucha, mukozitida, dávkovozávislá periferna neuropatia
Taxány	Docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel	Karcinóm prsníka, vaječníkov, pľúc, Docetaxel – karcinóm prostaty	Leukopenia, periferna neuropatia, alopecia, Paclitaxel – alergická reakcia, Dcetaxel – kožná toxicita
Ostatné	Eribulín, emtansine	Karcinóm prsníka	Myelosupresia, nauzea, zvracanie, hnačky, hepatotoxicita

7.2 Hormonálna liečba

Hormonálna liečba je ďalšia terapeutická modalita, ktorá sa využíva u istých druhov nádorov, ktorých rast je ovplyvňovaný endokrinnými signálnymi dráhami. Medzi najčastejšie takéto nádory patria karcinóm prsníka, karcinóm prostaty a ostatné nádory ako napríklad NETy. V porovnaní s chemoterapiou sa vyznačuje nižšiou toxicitou, najmä vďaka jej vyššej selektivite a nežiadúce účinky ako útlm kostnej drene a alopécia sa u nej prakticky nevyskytujú. Môže pôsobiť buď priamou inhibíciou produkcie hormónov, alebo znížením ich aktivity ovplyvnením hormonálnych receptorov.

Hormonálna liečba pozostáva z hormónov, hormonálnych analógov, inhibítorov syntézy a protihormonálnych prípravkov.

Estrogénová signálna dráha

Estrogénový receptor (ER) patrí k širokej rodine steroidných receptorov, nachádza sa takmer vo všetkých orgánoch a je lokalizovaný najmä v bunkovom jadre. Dysregulácia v estrogénovej signálnej dráhe je podstata vzniku hormonálne dependentných nádorov, najmä karcinómu prsníka.

Poznáme niekoľko druhov preparátov ovplyvňujúcich túto dráhu, patria sem: selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM), inhibítory aromatáz (IA) a downregulátory ER.

Selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM)

Selektívne modulátory estrogénových receptorov je skupina liečiv, ktorá spôsobuje buď estrogénový alebo antiestrogénový efekt, a to na základe toho v akom tkanive pôsobia. Hlavným zástupcom je Tamoxifén, čo je nesteroidná látka ktorá sa priamo viaže na ER, pôsobí ako estrogén pri regulácii metaboliz-

mu kosti a cholesterolu a ako antiestrogén v nádorových bunkách. Je indikovaný najmä u hormonálne pozitívneho karcinómu prsníka u premenopauzálnych žien. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria návaly tepla, nauzea, zvracanie, poruchy menštruačného cyklu a endometrióza. Ďalším preparátom tejto skupiny je raloxifén, ktorý využívame najmä ako prevenciu invazívneho karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien.

Inhibítory aromatáz

Podstatou účinku tejto skupiny liečiv, je zabránenie konverzie androgénov na estrogény. U postmenopauzálnych žien síce klesá produkcia estrogénov vo vaječníkoch, ale pokračuje tvorba androgénov najmä v nadobličkách, ktoré sú následne konvertované na estrogény a preto sú najefektívnejšie u postmenopauzálnych žien. Môžu sa podávať aj u premenopauzálnych žien, avšak len za súčasného podávania agonistov hormónu uvoľňujúceho luteizačný hormón (LHRH), ktorý spôsobí iatrogénnu menopauzu. Medzi hlavných zastupiteľov patria Examestan a nesteroidné preparáty anastrozol a letrozol. Používame ich u postmenopauzálnych žien s hormonálne pozitívnym karcinómom prsníka. K spoločným nežiaducim účinkom patria artralgie, myalgie, anorexia a u nesteroidných látok sú to aj hypertenzia a ICHS.

Downregulátory ER

Najznámejším zástupcom tejto skupiny je fulvestrant, ktorý sa kompetitívne a reverzibilne viaže na ER, a tým zabraňuje naviazaniu estrogénov. Je indikovaný najmä na liečbu pokročilého, hormonálne senzitívneho karcinómu prsníka, preferenčne s inhibítorom CDK 4/6 (viď ďalej). K prejavom toxicity patria nauzea, zvracanie, hnačka, zápcha, bolesť kostí a anorexia.

Androgénová signálna dráha

Androgénový receptor (AR) nachádzame najmä v cytosóle bunky a látky, ktoré ho aktivujú nazývame androgény, kde radíme napríklad testosterón a jeho veľmi účinný metabolit dihydrotestosterón. V rozvoji takmer všetkých druhov karcinómu prostaty nachádzame poruchu androgénovej signálnej dráhy, preto okrem výnimočných prípadov toto ochorenie liečime hormonálnymi preparátmi, ktoré delíme do troch hlavných skupín: prvogeneračné inhibítory AR, druhogeneračné inhibítory AR a inhibítory syntézy androgénov.

Inhibítory AR

Hlavnými zástupcami 1. generácie sú flutamid a novší bikalutamid. Sú to nesteroidálne látky, ktoré sa kompetitívne s androgénmi viažu na AR. Medzi jeho hlavné indikácie patrí liečba adjuvantná a liečba metastatického karcinó-

mu prostaty často v kombinácii s LHRH analógom, čím sa zvyšuje účinnosť ako aj toxicita najmä v podobe zníženého libida, gynekomastie, bolesti kostí, nadmerného potenia, anémie a zmien nálad, najmä depresie. K druhogeneračným inhibítorom zaraďujeme enzalutamid, čo je tiež nesteroidový antiandrogén s podobným mechanizmom účinku ako má predchádzajúca skupina avšak je niekoľkokrát viac účinnejší.

Inhibítory syntézy androgénov

Patria k novšej generácii steroidných antiandrogénov, ktorých hlavný zástupca je abiraterón, čo je derivát progesterónu a pôsobí prostredníctvom selektívne a irreverzibilnej inhibícii enzýmu CYP17A1, esenciálneho pre syntézu androgénov. Používame ho na liečbu metastatického, kastračne rezistentného karcinómu prostaty spolu s prednizónom. Toxicita sa prejavuje v podobe artériovej hypertenzie, hepatopatie, retencií tekutín a edémov, hypokalémie a infekcii močových ciest.

Hypotalamo-hypofyzárny systém a LHRH analógy/antagonisti

Hypotalamus je časť diencefala a patrí k endokrinným orgánom. Jednou z jeho funkcií je produkcia uvoľňovacích hormónov – liberínov, ktoré stimulujú hypofýzu k produkcii a uvoľňovaniu hormónov, ktorými ovplyvňujú širokú škálu fyziologických procesov v tele. LHRH je hormón produkovaný v hypotalame, ktorý je zodpovedný za uvoľňovanie hypofyzárneho, folikuly stimulačného hormónu (FSH) a luteizačného hormónu (LH), ktoré stimulujú tvorbu pohlavných hormónov. Mechanizmus účinku LHRH analógov spočíva v pretrvávajúcej stimulácii hypofýzi, a tým produkcii FSH a LH, preto v úvode liečby môžeme sledovať zväčšenie nádoru, avšak po čase dôjde k desenzibilizácii hypofýzi k LHRH, čo má za následok pokles sekrécie FSH a LH. Zavedenie týchto analógov takmer úplne nahradilo chirurgickú kastráciu. Antagonisti LHRH priamo a rýchlo blokujú sekréciu FSH a LH prostredníctvom reverzibilnej väzby na LHRH receptor a tak nie je potrebné súbežné podávanie antiandrogénu.

Medzi najpoužívanejšie LHRH analógy patria goserelín a leuprorelín a sú indikované na liečbu karcinómu prostaty a karcinómu prsníka u premenopauzálnych žien spolu s inou hormonálnou liečbou. Najviac používaným antagonistom LHRH je degarelix a to najmä pri pokročilom karcinóme prostaty. K nežiaducim účinkom patria návaly tepla, zmeny hmotnosti a erektilná dysfunkcia.

Somatostatínové analógy

K ďalším hormonálnym preparátom zaraďujeme somatostatínové analógy, čo sú lieky indikované na liečbu karcinoidového syndrómu a dobre až stredne diferencovaných NETov.

K hlavným predstaviteľom patria oktreotid a lanreotid, ktorých účinok je závislý na prítomnosti somatostatínových receptorov na bunkách nádoru. Podávajú sa v depotných formách subkutánne, a keďže ovplyvňujú aj iné hormóny ako gastrín, inzulín a glukagón, toxicita sa prejavuje v podobe dyspeptických ťažkostí, hypo alebo hyperglykémie, hnačky, zápchy a lokálnymi prejavmi v mieste aplikácie.

7.3 Cielená liečba

Zvýšená úroveň vedomostí v oblasti syntetickej chémie, biológii nádorov a pokroky v biotechnológii nám umožnili rozvoj cielenej molekulárnej terapie. Pôsobí selektívne na špecifické molekulárne črty nádorových buniek ako aberácie v génoch, proteínoch, alebo dráhy, ktoré ovplyvňujú rast a progresiu nádoru. Podkladom vzniku tejto liečby bolo zistenie v čom sa na molekulárnej úrovni líši nádorová bunka od zdravej a jej cieľom bolo vytvorenie viac účinnej a menej toxickej protinádorovej liečby.

Cielenú liečbu môžeme rozdeliť na dve základné kategórie:
1. monoklonálne protilátky (MoAb)
2. malé molekuly

Monoklonálne protilátky

Pod pojmom MoAb rozumieme umelo vytvorené proteíny alebo molekuly imunitného systému, ktoré boli vytvorené za účelom rozpoznania a zaútočenia na špecifickú časť nádorovej bunky. Ich podstatou je fakt, že nádorové bunky exprimujú na svojom povrchu určité antigény, ktoré sa na zdravých bunkách nenachádzajú a tieto antigény je možné rozoznať našim imunitným systémom. Poznáme niekoľko druhov týchto látok podľa ich mechanizmu účinku. Môže ísť o látky, ktoré sa naviažu na špecifický proteín na nádorovej bunke, čím ju označia a následne je zničená bunkami nešpecifickej imunity ako sú granulocyty alebo monocyty. Alebo ich môžeme využívať ako cielenú liečbu, keď blokujú abnormálne proteíny. Prvou monoklonálnou protilátkou v hematológii bol rituximab, namierený proti povrchovému antigénu CD20 u B-lymfocytov.

Malé molekuly

Pod pojmom malé molekuly rozumieme látky, ktoré prenikajú do vnútra bunky, kde ovplyvňujú intracelulárne procesy. K jedným z najdôležitejších a najviac zastúpeným skupinám cielenej liečby s indikáciou na veľké množstvo solídnych nádorov a hematologických malignít patrí tyrozín kinázový recep-

tor. U solídnych nádorov sa najviac pozornosti venuje rodine receptorom pre epidermálne rastové faktory (HER). Ich aktivácia vyžaduje interakciu extracelulárneho pólu receptora s príslušným ligandom, čim dôjde k dimerizácii a transfosforylácii dvoch podjednotiek na tyrozinových zvyškoch. Do rodiny HER patrí: HER1, známy ako receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR), HER2, HER3 a HER4. Zaujímavosťou je, že u HER2 nepoznáme prirodzený ligand a HER4 považujeme za protektívny faktor v prirodzených tkanivách, najmä myokarde.

Anti EGFR liečba

Tento receptor je aktívny v mnohých druhoch nádorov, medzi najčastejšie patrí NSCLC a CRC. Za účelom inhibície aberantnej aktivácie EGFR boli vynájdené rovnako MoAb ako aj kinázové inhibítory. Prvá MoAb zaradená do klinickej praxe je cetuximab, čo je chymérická, IgG1 protilátka proti EGFR. Je účinná najmä v nádoroch so zvýšenou expresiou EGFR jako je CRC a nádory hlavy a krku v kombinácii s chemoterapiou. Neskôr po cetuximabe nasledovala čisto humánna IgG2 MoAb proti EGFR nazývaná panitumumab. Podmienkou pre funkciu oboch inhibítorov, je nemutovaný stav génu RAS. K najčastejšej toxicite týchto preparátov patrí kožná v podobe akneiformných vyrážok.

Kinázové inhibítory radíme k malým molekulám, ktorých prvý zástupca *gefitinib*, určený do kombinácie s chemoterapiou u NSCLC však v následných klinických štúdiách nepreukázal efektivitu. Neskôr sa však ukázalo, že je efektívny len u podskupiny pacientov s prítomnou aktivačnou mutáciou EGFR. Na rozdiel od ostatných druhov cielenej liečby je táto perorálna. K ďalším kinázovým inhibítorom patrí *erlotinib*, ktorý je tiež určený do prvej línie u metastatického NSCLC s aktivačnou EGFR mutáciou, ale využívame ho aj pri liečbe lokálne karcinómu pankreasu v kombinácii s chemoterapiou. Tretím preparátom tejto skupiny je druhogeneračný kinázový inhibítor, *afatinib*, ktorý reverzibilne inhibuje EGFR, HER2 a HER4 kinazovu aktivitu. Najčastejšou toxicitou vo všetkých 3 prípadoch je kožná, nasleduje hnačka a nechutenstvo. Posledným prírastkom je *osimertinib*, čo je treťogeneračný irreverzibilný inhibítor EGFR.

Anti HER2 liečba

Zvýšená expresia HER2 je najviac pozorovaná u karcinómu prsníka (takmer 20 %), potom karcinóme žalúdka a gastroezofagealnej junkcie. Zavedením tejto liečby u HER2 pozitívneho karcinómu prsníka viedla k významnému zvýšeniu OS. Prvým preparátom tejto skupiny je Trastuzumab, humanizovaná MoAb, ktorá je však menej efektívna pri dimerizácii HER2 s inými receptormi skupiny (EGFR a HER3), čo viedlo k vývoju druhej humanizovanej

MoAb proti inému epitopu HER2, nazývanej pertuzumab. Štandardom liečby u HER2 pozitívneho karcinómu prsníka je duálna blokáda HER2 (trastuzumab + pertuzumab) + chemoterapia (docetaxel). V tejto kombinácii sa najčastejšie stretávame s toxicitou v podobe infúznych reakcií, nauzei, zvracania, hematologickej toxicity a kardiotoxicity.

Trastuzumab-emtansine je konjugát protilátky s liečivom, ktorý obsahuje trastuzumab a veľmi potentné cytostatikum, ktoré – keby sme ich podávali samé – malo by veľmi vysokú toxicitu. V takomto spojení, je priamo doručené k HER2 exprimujúcemu karcinómu prsníka, čím sa zvýši efektivita a zníži toxicita. Používa sa po zlyhaní vyššie uvedenej kombinácii liečiv.

Poznáme aj kinázový inhibítor, zameraný duálne na EGFR a HER2, nazývaný lapatinib. Patrí k reverzibilným inhibítorom, ktorý pre svoju vyššiu toxicitu a nižšiu efektivitu ako MoAb používame ako rezervu vo vyšších líniách liečby.

ALK inhibítory

Je to skupina perorálnych, proteínkinázových inhibítorov, ktoré využívame na liečbu nádorov s mutáciou anaplastickej lymfómovej kinázy (ALK), ako napríklad translokácia EML4-ALK. Túto mutáciu najčastejšie nachádzame u NSCLC (v 3 – 5 % prípadov) a v dobe pred týmito inhibítormi predstavovala významný nepriaznivý faktor. Prvým schváleným liekom bol crizotinib a to v indikácii ALK pozitívneho NSCLC, u ktorého významne zvýšil obdobie bez progresie (PFS) v porovnaní s chemoterapiou. Druhogeneračné preparáty: ceritinib, alectinib, brigatinib a treťogeneračný inhibítor lorlatinib, boli vyvinuté za účelom prekonania rezistencie, na použitie po zlyhaní predchádzajúcej línie liečby. Ďalšou zaujímavosťou je, že okrem crizotinibu majú aj dobrú penetráciu do CNS.

BRAF/MEK inhibítory

Dráha Ras-Raf-MEK-Erk prenáša signál z povrchového receptoru do jadra, kde spúšťa fosforylačnú kaskádu, ktorá ovplyvňuje rast, diferenciáciu a prežívanie bunky. K najčastejšie mutovaným génom v tejto dráhe patria jednoznačne RAS, ktoré sú však veľmi nestabilné a preto do dnešného dňa nemáme žiadnu schválenú RAS cielenú liečbu. Zameranie sa na ďalší krok tejto dráhy, Raf proteíny sú presnejšie na najčastejšie mutovaného člena tejto skupiny, BRAF už priniesol ovocie v podobe BRAF inhibítorov, ktoré často vyúžívame u BRAF mutovaných (presnejšie mutácia V600E a V600K) malígnych melanómov. K predstaviteľom dnes využívaných BRAF inhibítorov patria vemurafenib a dabrafenib. BRAF mutácie sa však vyskytujú aj u iných druhov nádorov, ale benefit z liečby BRAF inhibítormi (ďalší preparát encorafenib) sa ukazuje len u BRAF V600E mutovaného CRC v kombinácii najmä s anti EGFR.

Za účelom prekonania rezistencie na BRAF inhibítory, boli vynájdené MEK inhibítory, čo sú proteínkinázy, ktoré katalyzujú ďalší krok v signálnej kaskáde. Najznámejší je trametinib, ktorý používame spolu s dabrafenibom u malígneho melanómu.

m-TOR inhibítory

Ďalšia signálna dráha, ktorá ovplyvňuje rast, proliferáciu a apoptózu buniek je dráha PI3K/AKT/mTOR. Prvé preparáty, zamerané na túto signálnu dráhu boli m-TOR inhibítory. K najznámejším patrí everolimus, ktorý našiel klinické využitie ako časť kombinovanej liečby karcinómu obličky a karcinómu prsníka.

PARP inhibítory

Poly(ADP-ribózo)polymeráza (PARP) je enzým, ktorý má významnú úlohu v procese opravy DNA. V úvode boli PARP inhibítory vynájdené za účelom podpory účinku DNA poškodzujúcich látok, no aj napriek znižovaniu dávok nebolo možné dosiahnuť uspokojivý terapeutický index.

Katalytická funkcia tohto enzýmu je aktivovaná zlomami v DNA, tvoriacich rozsiahle poly(ADP-ribózové) reťazce na proteínoch v blízkosti poškodenej DNA. Potlačenie tejto aktivity zabraňuje správnej oprave DNA, navyše zachycuje samotný enzým do poškodenej DNA, čo spôsobí kolaps DNA replikačných vidlíc a následne sa vytvoria dvojvláknové zlomy, ktoré potrebujú reparáciu homológnou rekombináciou (HRR). Ukázalo sa, že nádorové bunky s deficitom HRR, ide najmä o také s potvrdenou mutáciou BRCA1/2, sú veľmi senzitívne na PARP inhibítory. Do klinickej praxe sa dostali 3 preparáty tejto skupiny a to: olaparib, rucaparib a niraparib. Sú indikované u pacientiek s rekurentným, platina senzitívnym ovariálnym karcinómom s potvrdenou germinatívnou alebo somatickou mutáciou.

CDK 4/6 inhibítory

Cyklín-dependentné kinázy 4 a 6(CDK 4/6) pôsobia počas G1 fázy bunkového cyklu a majú za úlohu fosforyláciu retinoblastómového proteínu. Inhibícia CDK 4/6 spôsobí zastavenie bunky v G1 báze a zabráni jej vstúpiť do S fázy.

Nakoľko je stimulácia rastu HR+ karcinómu prsníka závislá od cyklínu D1, uvažovalo sa od začiatku, že by CDK 4/6 inhibítory mohli byť efektívne u týchto nádorov. Na základe predpokladaného synergického efektu s antiestrogénmi bol palpociclib (CDK 4/6 inhibítor) v kombinácii s aromatózovým inhibítorom podrobený klinickým skúškam, kde sa potvrdila jeho efektivita v podobe zdvojnásobenia PFS. Ďalšie preparáty, ribociclib a posledný abemaciclib, potvrdili efektivitu a bezpečnosť. Zaujímavý je toxický profil tejto liečby.

Zatiaľ čo palbociclib a ribociclib pôsobia skôr hematotoxicky (obdobný stupeň jako u chemoterapie, aj keď manažment je úplne odlišný), abemaciclib sa prejavuje skôr gastrointestinálnou toxicitou. Táto liečba, bohužiaľ, nie je efektívna u všetkých a zatiaľ sa nám nepodarilo nájsť jej prediktívny faktor.

Inhibítory angiogenézy

Angiogenéza je fyziologický proces tvorby nových ciev, ale stretávame sa s ňou aj pri patologických situáciách, ako je rakovina, keď pôsobí ako odpoveď na hypoxiu, ktorá sa vyvíja spolu s rastom nádorovej masy. Hypoxia vedie k produkcii viacerých rastových faktorov, jedným z najdôležitejších je vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF). Rovnako patrí VEGF a jeho membránové receptory VEGFR1-3 k najviac preštudovaným, preto nie je prekvapením, že liečba cielená na VEGF bola vynájdená ako prvá. Prvým liekom tohto druhu, zavedeného do klinickej praxe bol bevacizumab, čo je humanizovaná MoAb proti VEGF, ktorá sa naviaže na rozpustný VEGF a zabráni jeho väzbe na receptor. Medzi jeho najčastejšie klinické indikácie patri metastatický CRC, NSCLC, karcinóm ovárií a krčka maternice. K ďalším MoAb patri ramucirumab, ktorý je zameraný proti VEGFR2 a využívame ho najmä na liečbu karcinómu žalúdka. Aflibercept, je chimérický proteín, ktorého rozpustný receptor pôsobí ako návnada pre angiogéne VEGFs, čím poskytuje významnú antiangiogénnu blokádu.

Ďalšími preparátmi – zameranými proti VEGF – sú tyrozín-kinázové inhibítory. Patrí sem sorafenib, sunitinib a pazopanib. Blokujú tyrozín-kinázovú aktivitu VEGFR1-3 a iné TK receptory. Cabozantinib je perorálne podávaný inhibítor viacerých TK receptorov a je indikovaný najmä na liečbu medulárneho karcinómu štítnej žľazy a karcinómu obličky. Aj keď táto liečba preukáza efektivitu a to najmä v kombinácii s inou protinádorovou liečbu, celkový efekt nie je až taký významný ako sa v úvode predpokladalo.

7.4. Imunoterapia

Aj napriek zvyšujúcej sa incidencii nádorových ochorení a pretrvávajúcom výskume ich biologických vlastností, ani v súčasnej dobe nepoznáme účinnú liečbu pre všetkých pacientov. Svetlo nádeje priniesla éra nových preparátov, nazývaných imunoterapia. Je to forma liečby, ktorá stupňuje schopnosť imunitného systému rozpoznať a zabiť abnormálne nádorové bunky, bez poškodenia zvyšku tela. Je založená na fakte, že imunitný systém nie vždy vyhodnotí nádorové bunky ako cudzorodé alebo nebezpečné, a niekedy keď ich aj rozo-

zná nie je schopný dostatočne silnej imunitnej odpovedi. Na základe poznatkov z biológie nádorov vieme, že imunitný systém veľmi významne ovplyvňuje rast nádoru a tvorbu metastáz. V súčasnej dobe sa najväčšie úsilie zameriava na zistenie prediktívnych faktorov, na základe ktorých by sme spoľahlivo vyselektovali skupinu pacientov, ktorí budú dobre odpovedať na liečbu a ktorí nie. Najviac preskúmaným biomarkerom je PD-L1, u ktorého viacero štúdií ukázalo, že vysoká expresia PD-L1 na nádore, je spojená s vysokou efektivitou anti-PD-1 alebo anti PD-L1 liečby. Avšak stanovovanie tohoto markeru má viaceré úskalia. Je veľmi dynamický, existuje viacero imunohistochemických postupov k jeho stanoveniu, čo vedie k rozdielnym výsledkom a jeho expresia v bioptickom materiáli nemusí zodpovedať tej v celom nádore. Ukazuje sa, že niektoré klinické parametre by mohli mať negatívnu prediktívnu hodnotu, patria sem: zlý performance status (PS), veľká nádorová nálož, mozgové metastázy a rýchlo progredujúce ochorenie.

Imunoterapiu môžeme rozdeliť na aktívnu, ktorá priamo ovplyvňuje imunitný systém na boj proti nádorovým bunkám, zatiaľ čo pasívna potencuje už existujúce odpovede imunitného systému na prítomnosť nádorových buniek v podobe cytokínov, lymfocytov a monoklonálnych protilátok (MoAb).

Je efektívna na širokú paletu onkologických ochorení a je často indikovaná v prípadoch, keď je chemoterapia alebo rádioterapia neefektívna. Na základe výsledkov viacerých klinických štúdií sa ukazuje, že je najefektívnejšia na začiatku ochorenia, keď má pacient nízku nádorovú nálož, čo sa odráža aj vo svetových odporúčaniach pre liečbu jednotlivých ochorení. Je však dôležité uvedomiť si, že – v porovnaní s inými liečbami – trvá dlhší čas, kým imunoterapia začne mať efekt. Ďalšou výhodou je bezpečnostný profil týchto liekov, keďže nemajú priamy cytotoxický efekt, sú lepšie tolerované z dlhodobého hľadiska.

Druhy imunoterapie

Inhibítory imunitných kontrolných bodov

Zaraďujeme sem látky schopné pomôcť rozpoznať a zabiť nádorové bunky. Vo všeobecnosti zabraňujú vyhnutiu sa imunitnej odpovedi tým, že odhalia ich skutočnú povahu a označia ich na deštrukciu T lymfocytmi. V súčasnosti sú schválené: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab a atezolizumab, výskum ďalších však neustále prebieha. Tieto látky rôznymi mechanizmami ovplyvňujú 3 známe kontrolné proteínové dráhy. Jedným z nich je cytotoxický T-lymfocyt asociovaný proteín 4 (CTLA-4), čo je proteín, ktorý je zapojený v dráhe, ktorá potláča aktiváciu T-lymfocytov. Inhibícia tejto dráhy vedie k aktivácii viacerých T-lymfocytov, a tým vystupňovaniu imunitnej odpovede. Medzi ďalšie dráhy patria programovaná bunková smrť jedna a dva (PD-1)

a (PD-2), ktorých inhibícia tiež zvyšuje efektivitu imunitného systému. Keďže aktiváciou T-lymfocytov môžu byť ovplyvnené aj zdravé bunky, toxicita tejto liečby sa prejavuje zápalovými reakciami rôznych orgánov; medzi najvážnejšie patria pneumonitída a hepatitída. Našťastie, väčšina z nich dobre reaguje na liečbu kortikoidmi.

CAR T-bunková liečba

CAR T-bunky (T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom) predstavujú ďalši perspektívny spôsob imunoterapie. Využíva T-lymfocyty, ktoré sú v úvode nazbierané od pacienta, následne geneticky upravené a späť vložené do pacienta. Podstatou liečby je podanie pacientovi umelo vytvorené receptory z MoAb, čo sú molekuly, ktoré majú schopnosť tváriť sa ako prirodzene sa vyskytujúce protilátky proti špecifickým antigénom v ľudskom tele. CAR T sú špecificky zamerané na antigény lokalizované na nádorových bunkách. Znamená to, že takto upravené T-lymfocyty sú schopné rozpoznať a zabiť nádorové bunky. V minulosti prebehlo a stále prebieha mnoho klinických štúdií, ktoré potvrdzujú ich veľký benefit v liečbe najmä niektorých druhov leukémie a B bunkových malignít.

Nádorové vakcíny

Jedným z najúspešnejších pokrokov v medicíne je preventívne očkovanie proti infekčným chorobám. Nádorové vakcíny môžeme zaradiť k špecifickým formám imunoterapie. Rozdeľujeme ich na 2 základné druhy: preventívne vakcíny, ktoré využívame ako prevenciu nádorových ochorení spôsobených určitými infekčnými ochoreniami a liečebné vakcíny. Nádorové vakcíny sa odlišujú od iných vakcín tým, že sa nepodávajú zdravým ľuďom, ale za účelom zabíjania nádorových buniek a posilnenia imunitného systému najmä CD8+ bunkovej imunity.

Nešpecifická imunoterapia

Patria sem inferferóny a interleukíny. Inteferóny sú látky, ktoré pomáhajú imunitnému systému s bojom proti nádorovým bunkám a spomaleniu ich rastu. Umelo vytvorené interferóny nazývame interferón alfa, ktorých poznáme niekoľko druhov. Medzi nežiaduce účinky tejto liečby patria vyrážky, flu-like syndróm a zvýšené riziko infekčných ochorení. Na rozdiel od nich interleukíny podporujú špecifickú imunitu zvýšenou tvorbou T buniek schopných zničiť špecifické nádorové bunky. K najpoužívanejším patri Interleukín-2, ktorý využívame na liečbu niektorých nádorov kože a karcinómu obličky.

7.5 Toxicita onkologickej liečby

Spolu s narastajúcim počtom nádorových ochorení, spolu so zvyšujúcim sa množstvom liečebných možností, narastá aj počet pacientov s rozdielnymi toxickými profilmi. Postihnutý môže byť každý orgán a vo väčšine prípadov ide o ľahkú a reverzibilnú toxicitu. Ale v niektorých prípadoch môže ísť o život ohrozujúce stavy, ktorých len skoré rozpoznanie a správne začatá liečba vedie k prežitiu. Správny manažment toxických prejavov protinádorovej liečby je nevyhnutný k správnej adherencii pacienta k nej.

Hematologická toxicita

Kostná dreň a bunky periférnej krvi sú veľmi často ovplyvnené protinádorovou liečbou. Keďže chemoterapia je najúčinnejšia na rýchlo sa deliace bunky spolu s nádorovými bunkami spôsobuje aj útlm kostnej drene – myelosupresia a poškodzuje aj všetky 3 krvné rady – pancytopénia. Chemoterapiou indukovaná neutropénia je definovaná ako absolútny počet neutrofilov <500 neutrofilov na 1 μL, alebo pod 1000 neutrofilov na 1 μL s predpokladaným poklesom na 500 neutrofilov na 1 μL. Takíto pacienti sú veľmi rizikoví vznikom infekcie. Na základe druhu chemoterapie, podávanej pacientovi ich môžeme rozdeliť na vysokorizikové, stredne- a nízkorizikové skupiny. Pričom po podaní vysokorizikovej chemoterapie indikujeme v rámci primárnej profylaxie febrilnej neutropénie (viď nižšie) podanie G-CSF a to v časovom okne 24 až 72 hodín po podaní chemoterapie.

Anémia je definovaná ako pokles hemoglobínu na nefyziologické hodnoty. Je častá u pacientov s rakovinou a vzniká kombináciou viacerých faktorov, kde radíme nutričný deficit substrátov, krvné straty, myelosupresiu a priamy cytotoxický účinok chemoterapie. Prejavuje sa anemickým syndrómom, čo je súbor symptómov sprevádzaných anémiu: slabosť, bledosť kože a slizníc, zadýchavanie při námahe a tachykardia. Liečba záleží na závažnosti anémie. U ťažkej (pri hemoglobíne pod 80 g/l) je indikované podanie transfúzie. U symptomatických pacientov s hladinou pod 100 g/l môžeme na základe vyšetreného metabolizmu železa indikovať podanie erytropoetín stimulujúceho preparátu spolu s orálnym avšak parenterálnym železom.

Chemoterapiou indikovaná **trombocytopénia** je častý problém a predstavuje pokles hladiny krvných doštičiek <100 × 109/L. Zvyšuje riziko krvácania a štandardom liečby ostáva transfúzia krvných doštičiek.

S **hematotoxicitou** sa stretávame najčastejšie pri liečbe chemoterapiou, no vyskytuje sa aj pri cielenej proti nádorovej liečbe. Zaujímavé sú v tomto CDK 4/6 inhibítory (palbociclib a ribociclib), u ktorých môže neutropénia dosahovať podobnej závažnosti ako pri chemoterapii , no nevyskytujú sa komplikácie najmä v podobe infekčných.

Kožná toxicita patrí k najviac pozorovaným toxicitám, ktorá síce nie je život ohrozujúca, významne však ovplyvňuje kvalitu života. Najčastejšie sú popisované príznaky ako: alopécia, vyrážky, suchá koža, hyperpigmentácie a zmeny na nechtoch. Najhoršie tolerovanou toxicitou (najmä u žien) je alopécia, s ktorou sa stretávame najmä u niektorých druhoch chemoterapie, ale aj cielenej liečby, kde patria EGFR a BRAF inhibítory. Najčastejšou kožnou toxicitou EGFR TK inhibítorov je akneiformný rush, ktorý začína týždeň po 1. podaní a niekedy je pacientom tak zle tolerovaný, že odmietne jeho ďalšie podanie. V liečbe využívame antibiotiká ako doxycyklín a kortikosteroidy. K pomerne častým radíme ešte Hand-foot syndróm, je to dávkovo závislá toxicita najmä pri liečbe capecitabínom.

Gastrointestinálna toxicita

Protinádorová liečba môže poškodiť aj zdravé bunky v tráviacom trakte, čo môže viesť k nežiaducim účinkom ako je nechutenstvo, nauzea, zvracanie, mukozitída, hnačky a zápcha. Asi k najobávanejšej toxicite patrí nauzea a zvracanie sprevádzané chemoterapiou (vyskytuje sa aj pri cielenej liečbe a imunoterapii), čo nepriaznivo ovplyvňuje kvalitu života a vedie k redukcii príjmu potravy. V súčasnej dobe vďaka účinnej liečbe postihuje len približne 10 – 20 % pacientov. Medzi základné skupiny liečiv patria antagonisti serotonínových receptorov (setróny), inhibítory neurokinínových receptorov, kortikoidy (najmä dexametazón) a u vysoko emetogénnych režimov aj druhogeneračné antipsychotiká ako olanzapín.

Chemoterapiou indukovaná hnačka vzniká u viac ako 50 % pacientov a jej výskyt závisí na podávanom chemoterapeutickom režime (najmä fluoropyrimidíny a irinotecan). Je to multifaktoriálny proces, ktorý vedie k poškodeniu črevnej steny a spôsobuje dehydratáciu, depléciu elektrolytov, malnutríciu, stratu hmotnosti a môže viesť až k obličkovému zlyhaniu. Stretávame sa s ňou aj pri cielenej liečbe, pri EGFR-TK inhibítoroch, BRAF a MEK inhibítoroch a dokonca aj pri imunoterapii – anti CTLA-4. Štandardne na liečbu používame loperamid s prípadnou náhradou tekutín a elektrolytov.

Mukozitída je charakterizovaná zápalom a ulceráciami na sliznici tráviaceho traktu. Najčastejšími prejavmi najmä orálnej mukozitídy sú bolesti v dutine ústnej, suché ústa, ťažkosti s prehĺtaním alebo rozprávaním a zápach z úst. V rámci prevencie je dôležitá ústna hygiena a vyhýbanie sa dráždivým, pikantným a kyslím jedlám. V liečbe sa ujali rôzne roztoky na výplach dutiny ústnej, ďalej sú to lokálne anestetiká, analgetiká a antiflogistiká.

Zápcha sa u pacientov s onkologickým ochorením vyskytuje veľmi často a okrem protinádorovej liečby ju často spôsobuje aj znížená črevná peristaltika pri liečbe opiátmi, dehydratácia alebo elektolytová dysbalancia. Častejšie sa

vyskytuje u starších a imobilných pacientov. Ako prevencia je nutný dostatočný pitný režim a zvýšený príjem vlákniny. Na liečbu využívame rôzne druhy laxatív.

Kardiovaskulárna toxicita

Kardiotoxicita sa v onkológii prejavuje v podobe: akútneho srdcového zlyhávania, ischémie, tromboembolických príhod, hypertenzie, predĺženého QT intervalu a arytmii. Môže sa vyskytnúť niekoľko dní až týždňov po kardiotoxickej liečbe, alebo aj po dlhšom čase od ukončenia takejto liečby. Ďalej ju môžeme rozdeliť na irreverzibilnú a prechodnú. Pred podávaním takejto liečby by sme mali u každého pacienta zrealizovať kardiologické vyšetrenie. Kardiotoxicita antracyklínov patrí k dávkovo závislým a spôsobuje poškodenie myocytov. V rámci prevencie by sme nemali presiahnuť odporúčanú kumulatívnu dávku, používať lipozomálne preparáty za účelom zníženia toxicity a nepodávať ich u pacientov už v úvode s dysfunkciou ľavej komory srdca. S kardiotoxicitou v podobe zníženej ejekčnej frakcie ľavej komory sa stretávame aj u anti HER2 MoAb a TK inhibítorov. S hypertenziou sa najčastejšie stretávame pri podávaní VEGF inhibítorov. Hoci takto indukovaná hypertenzia predurčuje dobrú odpoveď na liečbu, jej kontrola účinok liečby neznižuje.

Venózny tromboembolizmus patrí k hlavným príčinám smrti u onkologických pacientov. K rizikovým faktorom patria vek, genetická preddispozícia a typ nádoru (lymfóm, myelóm, pankreas, mozog, pľúca). U každého pacienta by sme mali zhodnotiť riziko takejto príhody a mali by sme mu podávať profylaxiu v podobe nízko molekulového heparínu.

Pľúcna toxicita

S vývinom nových protinádorových preparátov, predovšetkým imunoterapie, sa čoraz viac stretávame s pľúcnymi nežiadúcimi účinkami. Spomedzi chemoterapeutík asi k najznámejším patrí bleomycín, ktorého toxicita sa prejavuje paletou pľúcnych syndrómov, najmä intersticialnou pneumonitídou, ktorá môže vyvinúť do fibrózy. Patrí k dávkovo závislej toxicite, s ktorou sa zvyčajne stretávame počas liečby, no neraz sa môže vyvinúť aj po 6 mesiacoch od ukončenia liečby. Prejavuje sa suchým kašľom, tachypnoe, dyspnoe a v rámci prevencie by sa malo aktívne po týchto príznakoch pátrať s včasným prerušením liečby.

Ako už bolo spomenuté, s pneumonitídou sa najčastejšie stretávame pri liečbe imunoterapiou, a to najmä pri kombinácii anti PD-1/CTLA-4. Ku klinickým príznakom patrí dyspnoe, suchý kašeľ, únava až respiračné zlyhanie. Ľahšie formy, ktoré sú najčastejšie, riešime dočasným prerušením liečby, prípadne kortikoidmi. Pri ťažších formách liečbu prerušujeme natrvalo a podávame vysoké dávky kortikoidov, prípadne pridávame imunosupresíva.

Nefrotoxicita

U viac ako polovice onkologických pacientov sa do istej miery stretávame s obličkovou dysfunkciou. Môže byť spôsobená toxickým pôsobením liečby ako aj nádorovým ochorením samotným (tumor lysis syndróm, tromboembolické príhody). Pri liečbe cisplatinou sa u vyše 30 % pacientov stretávame s poškodením obličkových tubulov, čo sa prejaví napríklad hypomagnezémiou alebo AKI. Ako najefektívnejšia liečebná stratégia sa ukázala dostatočná hydratácia spolu s diuretikami. K ďalším nefrotoxickým preparátom patrí Ifosfamid, ktorý okrem poškodenia tubulov môže spôsobiť stav nazývaný hemoragická cystitída, čo je krvácavý zápal močového mechúra. K hlavným preventívnym opatreniam patrí súčasné podávanie Mesny, ako uroprotektívum.

Neurotoxicita

Nežiadúce účinky systémovej onkologickej liečby sa môžu prejaviť v podobe širokej škály neurologických komplikácií. K najčastejším patrí periférna neuropatia a stretávame sa s ňou najmä u taxánov, platinových derivátov a vinca alkaloidov. Zvyčajne sa vyvíja postupne a prejavuje sa ako senzorická neuropatia v podobe bolestí, nepríjemných pocitov, alebo necitlivosti. V menšom počte prípadov sa môžeme stretnúť aj s motorickou a autonómnou neuropatiou. Do dnešného dňa nepoznáme účinný preparát v rámci prevencie alebo liečby tohto druhu toxicity a preto sa manažment opiera o redukciu prípadne až prerušenie neurotoxického preparátu a symptomatickú liečbu bolestí.

Skratky

TTP	čas do progresie
OS	celkové prežívanie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
RNA	ribonukleová kyselina
CRC	kolorektálny karcinóm
SCLC	malobunkový karcinóm pľúc
NSCLC	nemalobunkový karcinóm pľúc
NET	neuroendokrinný tumor
SERM	selektívne modulátory estrogénových receptorov
ER	estrogénový receptor
IA	inhibítory aromatáz
ICHS	ischemická choroba srdca
AR	androgénový receptor
LHRH	hormón uvoľnujúci luteizačný hormón

FSH	folikuly stimulačný hormón
LH	luteizačný hormón
MoAb	monoklonálne protilátky
PS	performance status
CTLA-4	cytotoxický T-lymfocyt asociovaný proteín 4
CAR T-bunky	T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom
HER	receptory pre ľudské epidermálne rastové faktory
EGFR	receptor pre epidermálny rastový faktor
ALK	anaplastická lymfómová kináza
PFS	obdobie bez progresie
PARP	poly(ADP-ribózo)polymeráza
HRR	reparácia homológnou rekombináciou
CDK 4/6	cyklín-dependentné kinázy 4 a 6
VEGF	vaskulárny endotelový rastový faktor
TK	tyrozínkináza
G-CSF	granulocyty colony stimulating facktor

Referencie

1. Abdulkareem, I.H., Zurmi, I.B. 2012. Review of hormonal treatment of breast cancer. In: *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2012, vol. 15, no. 1, p. 9 – 14. ISSN 1119-3077
2. Aprille, G. 2015. Treatment-related gastrointestinal toxicities and advanced colorectal or pancreatic cancer: A critical update. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2015, vol. 21, no. 41, p. 11793 – 11803. ISSN 1007-9327
3. Blagosklonny, M, 20015. Carcinogenesis, cancer therapy and chemoprevention. In: *Cell Death & Differentiation*, 2005, vol. 12, no. 6, p. 592 – 602. ISSN 1350-9047
4. Bragalone, D.L. 2014. *Drug information handbook for oncology: complete guide to combination chemotherapy regimens*. 12th ed, Lexicomp drug reference handbooks, 2014, p. 2215. ISBN 978-1-59195-329-6
5. Bukamur, H. et al. 2021. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pulmonary Toxicity: A Comprehensive Review, Part II. In: *Southern Medical Journal*, 2021, vol. 114, no. 9, p. 614 – 619. ISSN 1541-8243
6. Dhamija, E. et al. 2021. Chemotherapy-induced pulmonary complications in cancer: Significance of clinicoradiological correlation. In: *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 2021, vovl. 30, no. 1, p. 20 – 26. ISSN 0971-3026
7. Draganescu, M., Carmocan, C. 2017. Hormone Therapy in Breast Cancer. In: *Chirurgia*, 2017, vol. 112, no. 4, p. 413 – 4117. ISSN 1221-9118
8. Esfahani, K. *et al.* 2020. A Review of Cancer Immunotherapy: From the Past, to the Present, to the Future. In: *Current Oncology*, 2020, vol. 27, no. 12, p. 87 – 97. ISSN 1718-7729
9. Falzone, L., Salomone, S., Libra, M. 2018. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, vol. 9, p. 1 – 29. ISSN 1663-9812
10. Flynn, J.F., Wong, CH., Wu, J.M. 2009. Anti-EGFR Therapy: Mechanism and Advances in Clinical Efficacy in Breast Cancer. In: *Journal of Oncology*, 2009, p. 1 - 16. ISSN 1687-8450

11. Garrod, L.P. 1973. *Antibiotic and chemotherapy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 4th edt., 1973 p. 546

12. Goldberg, G.S., Arley, R. 2020. *Cancer chemotherapy: basic science to the clinic*. Second edition, 2020, p. 320. ISBN 978-1-118-96385-2

13. Hartmann, J. *et al.* 2009. Tyrosine Kinase Inhibitors – A Review on Pharmacology, Metabolism and Side Effects. In: *Current Drug Metabolism*, 2009, vol. 10, no. 5, p. 470 – 481. ISSN 13892002

14. Huang, Ch.Y. *et al.* 2017. A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non–small cell lung cancer. In: *BioMedicine*, 2017, vol. 7, no. 4. ISSN 2211-8039

15. Hurvizt, S.A. *et al.* 2018. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology*, 2018, vol. 19, no. 1, p. 115 – 126. ISSN 14702045

16. Koury, J. *et al.* 2018. Immunotherapies: Exploiting the Immune System for Cancer Treatment. In: *Journal of Immunology Research*, 2018, p. 1 – 16. ISSN 2314-8861

17. Koutsoukis, A. *et al.* 2018. Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. In: *European Cardiology Review*, 2018, vol. 13, no. 1, p. 64 – 69. ISSN 1758-3756

18. Kumler, I. *et al.* 2014. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. In: *Cancer Treatment Reviews*, 2014, vol. 40, no. 2, p. 259 – 270. ISSN 03057372

19. Magon, N. 2011. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas. In: *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2011, vol. 15, no. 4, p. 261 – 267. ISSN 2230-8210

20. Montoya, L. 2007. Managing Hematologic Toxicities in the Oncology Patient. In: *Journal of Infusion Nursing*, vol. 2007, vol. 30, no. 3, p. 168 – 172. ISSN 1533-1458

21. Santos, M.L.C. et al. 2020. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. In: *World Journal of Clinical Oncology*, 2020, vol. 11, no. 4, p. 190 – 204. ISSN 2218-4333

22. Stone, J.B., Deangelis, L.M. 2016. Cancer-treatment-induced neurotoxicity—focus on newer treatments. In: *Nature Reviews Clinical,* 2016, vol. 13, no. 2, p. 92 – 105. ISSN 1759-4774

23. Student, S. *et al.* 2020. Anti-androgen hormonal therapy for cancer and other diseases. In: *European Journal of Pharmacology*, 2020, vol. 866, p. 1 – 13. ISSN 00142999

24. Waldmann, A.D., Fritz, J.M., Lenardo, M.J. 2020. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. In: *Nature Reviews Immunology*, 2020, vol. 20, no. 11, p. 651 – 668. ISSN 1474-1733

25. Was, H. et al. 2022. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. In: *Frontiers in Pharmacology*, 2022, vol. 13, p. 1 – 35. ISSN 1663-9812.

26. Wilkes, G.M. 2018. Targeted Therapy: Attacking Cancer with Molecular and Immunological Targeted Agents. In: *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 2018, vol. 5, no. 2, p. 137 – 155. ISSN 23475625

27. Yasar, P. *et al.* 2017. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reproductive Medicine and Biology*, 2017, vol. 16, no. 1), p. 1 – 17. ISSN 14455781

28. Zhang, Y., Zhang, Z. 2020. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. In: *Cellular & Molecular Immunology*, 2020, vol. 17, no. 8ä§, p. 807 – 821. ISSN 1672-7681

29. Zhao, Y., Singh, R.P., 2018. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. In: *Drugs in Context*, 2018, vol. 7, p. 1 – 10. ISSN 17404398



KAPITOLA 8

ZÁKLADY CHIRURGICKEJ LIEČBY ZHUBNÝCH NÁDOROV

MUDr. Igor Duda, PhD.

Úvod

Napriek tomu, že incidencia nádorových ochorení stále rastie, mortalita na niektoré zhubné ochorenia v rozvinutých krajinách sveta klesá. Významný podiel na tomto úspechu má včasná a presná diagnostika, ako aj onkologická liečba. Symbióza vnímania biologických vlastností nádorov a technického pokroku vyústila do vzniku nových diagnostických a liečebných metód, ktoré zvyšujú kurabilitu a predlžujú prežívanie.

Spoznávanie mechanizmov karciogenézy umožnilo cielenejšie liečebné zásahy, čo sa prejavuje podstatným zlepšením liečebných výsledkov vo včasných i pokročilých štádiách ochorenia. V ostatných rokoch prichádza čoraz viac informácií dôležitých pre diagnosticko-liečebný proces a ich aplikácia v klinickej praxi závisí od úzkej spolupráce väčšieho počtu odborníkov. V rámci onkologickej liečby solídnych nádorov je práve chirurgická liečba dominujúca. Chirurgická liečba v mnohých prípadoch zostáva jedinou potencionálne kuratívnou liečbou, napriek pokrokom, ktoré sa dosiahli za posledné obdobie v oblasti systémovej liečby, rádioterapie, imunológie a iných príbuzných odborov. Radikalita je rozhodujúca v chirurgickej liečbe nádorov, ale multidisciplinárny prístup v liečbe nádorov umožňuje ústup od rozsiahlych, mnohokrát až mutilujúcich výkonov k výkonom, ktorých cieľom je zachovanie funkčnosti orgánových systémov pri dodržaní onkologickej radikality. Neoadjuvantná liečba posunula možnosti chirurgickej liečby u mnohých nádorov, ktoré sa v minulosti pokladali za inoperabilné.

Chirurgia zastáva dôležité miesto aj v diagnostike, prevencii, paliatívnej starostlivosti a rekonštrukčnej onkochirurgii. Súčasťou onkochirurgie sa stávajú výkony miniinvazívnej chirurgie.

Kuratívna alebo paliatívna liečba závisí najmä od biologickej povahy nádoru, štádia ochorenia a klinického stavu pacienta. Primárnym cieľom onkochirurga je radikálne chirurgické odstránenie tumoru so spádovou lymfatickou drenážou s kuratívnym zámerom. Odstránenie nádorovej masy podmieňuje úspešnosť adjuvantnej liečby.

Súčasná onkologická liečba vyžaduje od chirurga dostatočný rozhľad v ostatných onkologických odboroch, prácu s najnovšími vedeckými poznatkami, participáciu na výskume a schopnosť revidovať výsledky vlastnej práce. Nevyhnutná je intenzívna spolupráca chirurga s ostatnými odborníkmi v multidisciplinárnom tíme.

8.1 Chirurgická liečba

Chirurgickú liečbu onkologických ochorení môžeme v zásade rozdeliť do dvoch kategórií, ktoré sa od seba líšia najmä očakávaným cieľom:

- **radikálne operácie,** t. j. odstránenie tumoru a regionálneho lymfatického riečiska v snahe vylúčiť recidívu. Niekedy sa naviac predoperačne (neoadjuvantne) a/alebo pooperačne (adjuvantne) používa neoperačná špecifická protinádorová liečba
- **paliatívne operácie** s cieľom vyriešiť sprievodné symptómy, ktoré odstraňuje alebo zmierňuje (ikterus), alebo zvládnutie akútneho stavu (ileus, krvácanie, perforácia)

Hranica medzi týmito dvomi typmi operácií je plynulá a určenie o ktorý typ operácie ide, určuje veľa faktorov, medzi ktoré rátame typ primárneho tumoru, jeho lokalizáciu, vzťah k okolitým orgánom, štádium a grading ochorenia, ale samozrejme aj typ chirurgického výkonu. Dôkaz, že hranica medzi oboma typmi operácií je plynulá, ukazuje aj fakt, že ak nie je k dispozícii rýchla perioperačná histológia, mikroskopicky pozitívna resekčná línia (R1) v definitívnom histologickom vyšetrení preklasifikuje operačný zákrok do paliatívnej sféry, čo samozrejme ovplyvňuje vznik recidívy ochorenia a prognózu ochorenia.

Presnejšie klasifikačné určenie hraníc radikality a paliatívnosti operačných výkonov v rámci resekcie môže priblížiť táto klasifikácia:

- R0 resekcia: kompletné odstránenie tumoru
- R1 resekcia: mikroskopické rezíduum tumoru
- R2 resekcia: makroskopické rezíduum tumoru

Multidsciplinárny predoperačný staging a lokalizovaný rast nádoru je podmienkou kuratívnej liečby. Využitie všetkých potrebných diagnostických metód podmieňuje správne stanovenie typu a štádia ochorenia. Chirurgická intervencia nahrádza nedokončenú diagnostiku len v prípadoch, keď inými prístupmi nie je možné predoperačne potvrdiť histopatologickú diagnózu.

Z iného pohľadu môžeme operácie v onkológii rozdeliť ďalej kritériami, ktoré sú hodnotené podľa potreby, pre ktoré sú indikované:

- **Preventívne (profylaktické) operácie** – odstránenie tkaniva, ktoré neobsahuje nádorové bunky, ale je prekancerózou (napríklad profylaktická mastektómia pri dokázanej genetickej predispozícii, kolektómia u familiárnej adenomatóznej polypóze atď.)
- **Diagnostické operácie** – operácie, pri ktorých získavame vzorku tkaniva s cieľom zistiť, či ide o nádorové ochorenie
- **Stagingové operácie** – sú niekedy indikované na verifikovanie rozsahu ochorenia (napríklad laparoskopické revízie pri podozrení na metastatické postihnutie peritonea, second look operácie)
- **Cytoredukčné** (debulking) operácie – odstránenie toľko nádorovej hmoty ako sa len dá, zvyškové nádorové tkanivo sa následne lieči rádioterapiou, chemoterapiou alebo kombináciou týchto metód. Cieľom je zlepšiť situáciu pre iné nádor deštruujúce metódy.

8.2 Kuratívna chirurgická liečba

Kuratívnu liečbu predstavuje kompletná resekcia tumoru en block so spádovou lymfatickou drenážou pri primárnej operácii, s možnosťou spojenia so samplingom alebo cielenou biopsiou lymfatických uzlín.

Radikálna operácia

Radikálna operácia je kompletná resekcia nádoru v celku bez ponechania reziduálneho ochorenia. Predpokladom pre operačnú kuratívnu liečbu je v zásade lokoregionálne obmedzený rast nádoru. Dosiahnutie úplného odstránenia nádoru viedlo v minulosti k neustále rozsiahlejším výkonom, ktoré boli spojené s väčšou morbiditou a stratou kvality života, a pritom nie vždy sa dosiahol očakávaný cieľ liečby. Toto viedlo u nádorov niektorých orgánov ku kombinovaniu obmedzených a menej mutilujúcich operácií s adjuvantnou liečbou, aby sa dosiahla menej obmedzená kvalita života pri zachovaní rovnakých dlhodobých výsledkov.

Operačné princípy onkologickej kuratívnej liečbe zahrňujú:

- odstránenie nádoru v zdravom tkanive, vrátane potencionálne postihnutých susedných štruktúr
- anatomicky orientovaná disekcia regionálnych lymfatických ciest
- zabránenie rozsevu nádorových buniek.

Cieľom je úplné odstránenie nádorového tkaniva pri primárnej operácii (R0-resekcia). Nádej pre uzdravenie je pri druhotnej operácii pre pretrvávanie nádoru alebo lokoregionálnu recidívu neporovnateľne horšia.

Aby sa dosiahlo odstránenie nádoru v zdravom tkanive je potrebné odstrániť okrem makroskopicky viditeľného nádoru aj ***bezpečnostný lem***, ktorý zodpovedá trojdimenzionálnemu šíreniu nádoru. To je možné len pri dodržaní postranných a cirkumferenčných bezpečnostných okrajov. Platí to jednak pre parenchymatózne orgány a nádory mäkkých tkanív ako aj pre nádory gastrointestinálneho traktu. Veľkosť nutnej bezpečnostnej zóny je u nádorov jednotlivých orgánov rozdielna a je závislá od typu a štádia nádoru. Veľkosť lemu sa určuje na základe histologických vyšetrení a podľa frekvencie lokálnych recidív v závislosti na bezpečnej vzdialenosti. Práve údaje o dostatočnom resekčnom okraji sú v literatúre najdiskutovanejšími.

Ďalšou podmienkou kuratívneho výkonu je ***rešpektovanie anatomických štruktúr*** daných embryonálnym vývojom, čo podmieňuje tzv. „fyziologické operovanie" bez krvných strát a s minimálnym poškodením okolitých štruktúr. Prirodzené anatomické štruktúry tvoria bariéru šíreniu nádorových buniek a napomáhajú pri voľbe úrovne resekcie. Napríklad totálna mezorektálna resekcia preparáciou v avaskulárnej vrstve medzi fascia *pelvis parietalis* a *visceralis* má okrem dodržania distálnej bezpečnostnej vzdialenosti na rekte zásadný význam pre radikalitu. To platí aj pre nádory mäkkých tkanív, ktoré sa šíria vnútri svalového kompartmentu. Úplné odstránenie postihnutej svalovej skupiny s okolitou fasciou (resekcia kompartmentu) zaisťuje najväčšiu možnú radikalitu. Ak nádor infiltruje okolité štruktúry, je snaha ich odstrániť spolu s primárnym nádorom, ak je to možné a dá sa predpokladať prínos pre pacienta takouto ***multiviscerálnou en bloc resekciou***. Rozhodnutie o takomto postupe je vždy individuálne a je závislé na posúdení celkovej situácie. Je potrebné zohľadniť nádorovú biológiu, operačné riziko a prognózu. Obzvlášť v onkochirurgii má význam ***no-touch technika***, cieľom ktorej je vyvarovanie sa ruptúre tumoru, a tým potencionálne zabrániť možnej diseminácii nádorových buniek do okolia. Implantačným metastázam sa dá predchádzať izoláciou tumoru od okolia (napr. odstránenie tumoru v endobagu), alebo výplachmi dutín. K zamedzeniu rozsevu nádorových buniek slúžia aj ďalšie postupy, ako sú včasná ligácia odtokových žíl, pri nádoroch čreva ligatúra čreva proximálne aj distálne od nádoru, aby sa predišlo k intraluminálnemu rozsevu buniek.

Samotné radikálne výkony podľa rozsahu je možné klasifikovať na:

- radikálne odstránený je celý orgán s nádorom, bez ponechania reziduálneho ochorenia en bloc s regionálnou lymfatickou drenážou

- segmentálne radikálne – odstraňuje sa celý nádor s časťou postihnutého orgánu a lymfatickou drenážou , eventuálne s biopsiou sentinelových uzlín
- rozšírené radikálne – resekuje sa celý orgán s nádorom aj s priľahlými infiltrovanými štruktúrami a regionálnou, eventuálne aj vzdialenou lymfatickou drenážou.
- superradikálne – ide o rozsiahle chirurgické resekcie spojené s resekciou viacerých orgánov.

8.3 Chirurgické operácie na lymfatickom systéme

Hlavným zameraním lymfatického systému je transport tekutiny z tkanív do obehového systému a zabezpečenie imunity , čo znamená ochranu pred vírusmi, baktériami a atypickými bunkami. Lymfatický systém sa skladá z uzlín, ciev a malých kapilár. Lymfa preteká cievami a uzliny sú formácie v tvare fazule, lokalizované pozdĺž celého systému a fungujú ako filtre, ktoré zachytávajú akékoľvek cudzie predmety. Najväčšie zhluky uzlín sú lokalizované v oblasti krku, podpazuší, panvy a slabín. Regionálne lymfatické uzliny sú najčastejším miestom metastázovania solídnych tumorov. Postihnutie regionálnych lymfatických uzlín je dôležitým prognostickým faktorom a ich stav je často kritériom voľby adjuvantnej terapie. *Lymfadenektómia, alebo disekcia lymfatických uzlín,* je chirurgické odstránenie jednej alebo viacerých lymfatických uzlín. Takmer vždy sa vykonáva ako súčasť chirurgickej liečby onkologického ochorenia. Lymfadenektómia sa používa nielen na diagnostiku, ale aj na blokovanie ďalšej divergencie rakovinových štruktúr v tele. Pri *regionálnej disekcii* lymfatických uzlín sa odstránia niektoré lymfatické uzliny v oblasti nádoru. Pri *radikálnej disekcii* lymfatických uzlín sa odstráni väčšina alebo všetky lymfatické uzliny v oblasti nádoru. Manažment regionálnych lymfatických uzlín prešiel v posledných desaťročiach výraznými premenami. Typ výkonu na lymfatickom spádovom systéme záleží na type a štádiu ochorenia. Rozsah a postihnutie lymfatických uzlín môže byť veľmi diskrétny a potvrdený až špeciálnymi vyšetrovacími metódami. Imunohistochemické a molekulárne vyšetrenia sú schopné preukázať mikrometastázy a izolované nádorové bunky. Práve to odôvodňuje takzvanú *elektívnu (profylaktickú)* disekciu lymfatických uzlín, pri ktorej sa rutinne odstraňuje lymfatické povodie nádoru pri kuratívnom výkone napriek tomu, že pri operácii nebolo postihnutie lymfatických uzlín ani klinicky ani histologicky preukázané. Ak je však indikácia pre disekciu lymfatických uzlín na základe ich postihnutia, potom ide o *selektívnu (terapeutickú)* disekciu lymfatických uzlín. Najznámejšími príkladmi lymfadenektómie sú axilárna disekcia lymfatických uzlín pri rakovine prsníka, radikálna krčná di-

sekcia pre rakovinu hlavy a krku a rakovinu štítnej žľazy, D2 lymfadenektómia pre rakovinu žalúdka a totálna mezorektálna excízia pre rakovinu konečníka. Trendom je ustupovať od rozsiahlych disekcií k selektívnemu samplingu lymfatickej drenáže v skorých štádiách ochorenia. Dôvodom sú komplikácie spojené s rozsiahlymi disekciami a fakt, že výrazná časť pacientov s klinicky negatívnymi uzlinami s lymfadenektómie neprofituje. Napriek tomu má systematická en block disekcia spádovej lymfatickej drenáže v onkochirurgii u časti pacientov dôležitú úlohu. Umožňuje korektný staging ochorenia, zabezpečuje lokoregionálnu kontrolu a prerušenie jednej z ciest metastázovania.

Biopsia sentinelovej uzliny

Označovanie lymfatického systému a vyhľadávanie sentinelových uzlín je novou a rýchlo rozvíjajúcou sa oblasťou onkologickej chirurgie. Predilekčné metastázovanie do určitých lymfatických uzlín, či jednej lymfatickej uzliny, bolo pozorované už dlhodobo (Virchowova uzlina u karcinómu žalúdka alebo Sorgiusová uzlina u karcinómu prsníka). Žiadna z týchto uzlín však nie je postihnutá natoľko pravidelne, aby sa bolo možné spoľahnúť sa len na ňu. Sentinelová alebo strážna uzlina je lymfatická uzlina, ktorá tvorí prvý filter lymfy z určitej oblasti ľudského tela. Ide teda o prvú lymfatickú uzlinu, alebo uzliny v lymfatickom povodí určitého nádoru , do ktorej sa nádor drenuje, a kde sa objavujú metastázy. Ide teda o uzlinu, ktorú nádorové bunky nemôžu pri svojom šírení obísť, a preto predstavuje miesto najpravdepodobnejšieho vzniku metastáz. Je to každá lymfatická uzlina, ktorá prijíma priamu lymfatickú drenáž z primárneho tumoru. Koncepcia sentinelovej uzliny je založená práve na dvoch základných princípoch: existencie pravidelného a predvídateľného toku lymfy do regionálnych lymfatických uzlín a funkcii prvej lymfatickej uzliny, ako selektívneho filtra pre nádorové bunky. Správne určenie a odstránenie sentinelovej lymfatickej uzliny je dôležité nielen z dôvodov stagingových (možnosť presného histopatologického vyšetrenia), ale aj pre určenie radikality výkonu. Nález v sentinelovej uzline má význam pri rozhodovaní o nutnosti prevedenia lymfadenektómie spádových lymfatických uzlín. U mnohých nádorov je možné sa pri negativite sentinelovej uzliny vyhnúť „zbytočnej" lymfadenektómii a s ňou súvisiacim komplikáciám. Metóda sa využíva u pacientov len so začiatočnými štádiami zhubného ochorenia, ktorí majú klinicky negatívne (nehmatné) regionálne lymfatické uzliny.

U niektorých malignít – ako sú malígny melanóm, karcinóm prsníka a karcinóm penisu – je táto metóda uznávaným štandardným postupom, avšak u iných má zatiaľ charakter čisto experimentálny a jej možný prínos sa stále overuje. V klinickej praxi sa v súčasnej dobe používa k detekcii sentinelovej uzliny modré farbivo peroperačne a/alebo rádiofarmaká pre predoperačnú

lymfoscintigrafiu s peroperačným použitím gamasondy. Príslušná uzlina sa musí najskôr identifikovať. Robí sa to vstreknutím farbiva do spádovej oblasti počas operácie samotného nádoru a sledovaním jeho postupu, a potom následným histopatologickým vyšetrením identifikovanej lymfatickej uzliny. Ďalšou možnosťou je vymeniť farbivo za rádionuklid a identifikácia lymfatickej uzliny pomocou príručného detektora.

Chirurgia vzdialených metastáz

Vzdialené metastázy v zásade nevylučujú kuratívnu operáciu. Podmienky pre kuratívne odstránenie metastáz sú nasledujúce:

- možnosť odstrániť metastázy a primárny nádor, pokiaľ možno radikálne (R0)
- absencia ďalších neodstrániteľných metastáz
- odstránenie primárneho nádoru a všetkých metastáz nie je spojené s neprimeraným rizikom pre pacienta (cost/benefit)

Resekciu metastáz je možné zrealizovať predovšetkým u pľúcnych a pečeňových metastáz kolorektálneho karcinómu, sarkómu mäkkých tkanív a kostí, malígnych melanómov. Za určitých podmienok môžu byť indikované resekcie metastáz i na iných orgánoch alebo u iných primárnych nádoroch. Anatomická resekcia a resekcia obmedzená na nádor (lokálna excízia) sú za predpokladu úplného odstránenia nádoru rovnocenné. Voľbu medzi oboma metódami určuje lokalizácia metastázy. Alternatívou pre chirurgické odstránenie metastáz môže niekedy byť ich lokálna deštrukcia použitím rádiofrekvenčného prúdu, laseru či inými ablatívnymi metódami. Metódy sa dajú medzi sebou kombinovať, a to mnohokrát i použitím lokoregionálnej chemoterapie. Je však potrebné zdôrazniť, že najväčšiu šancu na dlhodobé prežívanie má pacient, u ktorého je možné všetky zhubné ložiská radikálne odstrániť chirurgicky, a že pacienti so solitárnymi metastázami vykazujú priaznivejšiu prognózu ako pacienti s mnohopočetnými nádorovými metastázami, najmä lokalizovanými v pečeni.

Paliatívne operácie

Pod pojmom paliatívna liečba možno chápať starostlivosť o pacientov, ktorí trpia nevyliečiteľným ochorením. Hoci paliatívna medicína má dnes oveľa širší záber, jej hlavnou orientáciou zostáva starostlivosť o onkologického pacienta. Paliatívna chirurgia je časťou chirurgickej onkológie, ktorá zmierňuje symptómy u pacienta s pokročilým nádorovým ochorením. Najčastejšími dôvodmi na paliatívne výkony sú bolesť, obštrukcia, anemizácia, malnutrícia a infekcia.

Paliatívne chirurgické operácie zlepšujú u pacientov s inkurabilným ochorením kvalitu života odstránením alebo zmiernením príznakov onkologického ochorenia, zlepšujú východiskové podmienky na paliatívnu liečbu s cieľom

predĺžiť prežívania pacienta. Môžeme nimi odstrániť primárny tumor alebo ho ponechať, málokedy odstraňujeme metastázy. Paliatívny výkon sám o sebe nemôže mať kurabilný potenciál.

Z realizovaných štúdií vyplýva, že paliatívne operácie na oddeleniach onkologickej chirurgie predstavujú približne 21 % všetkých operácií s morbiditou 25 % a mortalitou 23 %. Pre paliatívne výkony sú stanovené zvláštne zásady. Pri stanovení indikácie k operačnej liečbe dávame prednosť vždy čo najefektívnejšiemu spôsobu terapie, s najmenším rizikom pre pacienta. Nebezpečenstvo reoperácií pre možné komplikácie je potrebné minimalizovať. Voľba čo najjednoduchšieho výkonu by mala minimalizovať riziko komplikácií, tiež sa odporúča u paliatívne liečených pacientov čo najkratší pobyt v nemocničnom zariadení alebo ambulantná liečba. Paliatívny chirurgický výkon sa má indikovať tam, kde sa k jeho hlavnému cieľu nedá dospieť menej invazívnym prístupom, ktorému sa dáva prednosť, ak je jeho účinnosť rovnaká alebo porovnateľná. K týmto minimálne invazívnym výkonom radíme perkutánne drenáže, endoskopické stentáže expandibilnými stentami, ablácie, opichy, punkčné gastro- alebo jejunostómie. Pre voľbu optimálnej liečebnej metódy je rozhodujúca znalosť možností, ktoré ponúkajú jednotlivé odbory a ich špecializácie. Tieto výkony by mali byť doménou špecializovaných pracovísk , kde sú k dispozícii všetky liečebné možnosti a pre pacienta môžeme vybrať ten najefektívnejší spôsob liečby. Z časového hľadiska paliatívne operácie rozdeľujeme na plánované a akútne. Najčastejšími typmi *plánovaných operácií* sú resekcie alebo obchádzkové, spojkové operácie. Resekcie primárnych tumorov sú indikované u pacientov s pokročilým diseminovaným ochorením s anemizáciou, obštrukciou, infekciou alebo rozpadom tumoru (hygienická mastektómia, resekcia čreva, žalúdka). Indikáciou obchádzkových, spojkových operácií sú obturujúce neresekabilné tumory. Najčastejšie sa vykonávajú gastro-enteroanastomózy entero-entero alebo hepatiko-enteroanastomózy. Vykonávajú sa tiež tracheostómie, talkáže pohrudnicových dutín, fenestrácie perikardu, zavedenie uretrálnych cievok a nefrostómie. *Urgentné paliatívne operácie* sú operačné výkony pre akútne stavy, ktoré sa vyskytnú počas liečby systémovou chemoterapiou alebo rádioterapiou a priamo ohrozujú paliatívneho pacienta na živote, alebo vzniknú ako urgentný stav u nediagnostikovaného pacienta s pokročilým nádorovým ochorením a počas operácie sa musí rozhodnúť o optimálnom spôsobe liečby, výsledkom však nie je radikálna operácia. Medzi tieto príhody patria najmä akútna črevná nepriechodnosť, perforácia tumoru alebo stresového ulkusu a krvácanie, ktoré sa nedarí zvládnuť konzervatívnou liečbou. Život ohrozujúce komplikácie tumoru ospravedlňujú rozsiahlu resekciu aj za cenu vyššieho rizika, ak sa týmto výkonom podarí túto komplikáciu zvládnuť. Do tejto skupiny operačných zákrokov môžeme zara-

diť napríklad totálnu gastrektómiu u konzervatívne nezvládnuteľného krvácania u pacienta so vzdialenými metastázami. Pacientovi ako aj jeho príbuzným musí byť závažnosť stavu a problematika liečby zrozumiteľne vysvetlená tak, aby pochopili, že plánovaná intervencia nie je kuratívnou liečbou. Je potrebné vysvetliť rozsah a prognózu ochorenia s ohľadom na predpokladaný efekt liečenia a tiež na dosiahnuteľné možnosti liečby.

Rekonštrukčné operácie

Vývoj onkochirurgie sa v posledných rokoch vyznačuje poklesom operačnej letality pri rozšírení radikality.

So zlepšujúcim sa dlhodobým prežívaním stúpa potreba prijateľných funkčných výsledkov po onkochirurgickej liečbe. Adjuvantná liečba redukuje rozsah operačných výkonov. Operácie pre onkologické ochorenia mnohokrát spôsobujú obmedzenie, stratu funkcie alebo deformitu časti tela. Toto má nepochybne vplyv na kvalitu života pacienta, môže spôsobovať psychickú a fyzickú traumu pacienta. Cieľom rekonštrukčnej chirurgie je minimalizovať tieto následky onkologických operácií. Zlepšuje alebo obnovuje anatómiu, funkčnosť alebo estetický efekt onkologickej liečby alebo po nej. Zvláštny význam majú rekonštrukčné operácie po rozsiahlych kožných a svalových defektoch na končatinách vrátane rekonštrukcií ciev a nervov v snahe udržať prijateľnú funkčnú schopnosť končatiny. V oblasti viscerálnej chirurgie sa náhrada žalúdka po totálnej gastrektómii pouchom z tenkého čreva, realizovaná počas rekonštrukčnej fázy operácie, pokladá za funkčne výhodnú.

Preventívne opatrenia

Zlepšenie molekulárnej biologickej diagnostiky vedie vo zvýšenej miere k identifikácii nositeľov ochorenia ešte pred klinickou manifestáciou nádoru. A práve tu nachádzajú uplatnenie preventívne alebo profylaktické operácie, ktoré predchádzajú vzniku rakoviny u pacientov s vysokým rizikom vzniku nádorového ochorenia v dôsledku genetických mutácií alebo priamej prekancerózy. Príkladmi sú rodinná familiárna polypóza hrubého čreva (FAP), dedičný nepolypózny karcinóm hrubého čreva (HNPCC), dedičný karcinóm prsníka a MEN –II- syndróm.

Cytoredukčné operácie

Cieľom cytoredukčnej operácie je odstrániť veľkú časť nádorovej masy, znížiť nádorovú záťaž a takto zvýšiť šancu na likvidáciu reziduálneho neresekabilného nádorového tkaniva inou špecifickou liečbou. Príkladom ochorenia, kde sa uplatňuje primárna cytoredukčná chirurgia je veľmi pokročilý karcinóm vaječníkov. Tento „debulking" má za cieľ dosiahnuť optimálny chirurgický výsle-

dok s minimálnou reziduálnou chorobou , po ktorom nasleduje adjuvantná chemoterapia na báze platiny. K cytoredukčným výkonom môžeme zaradiť aj tyreoidektómiu u metastatického diferencovaného karcinómu štítnej žľazy ako prípravu na rádiojodovú terapiu metastáz.

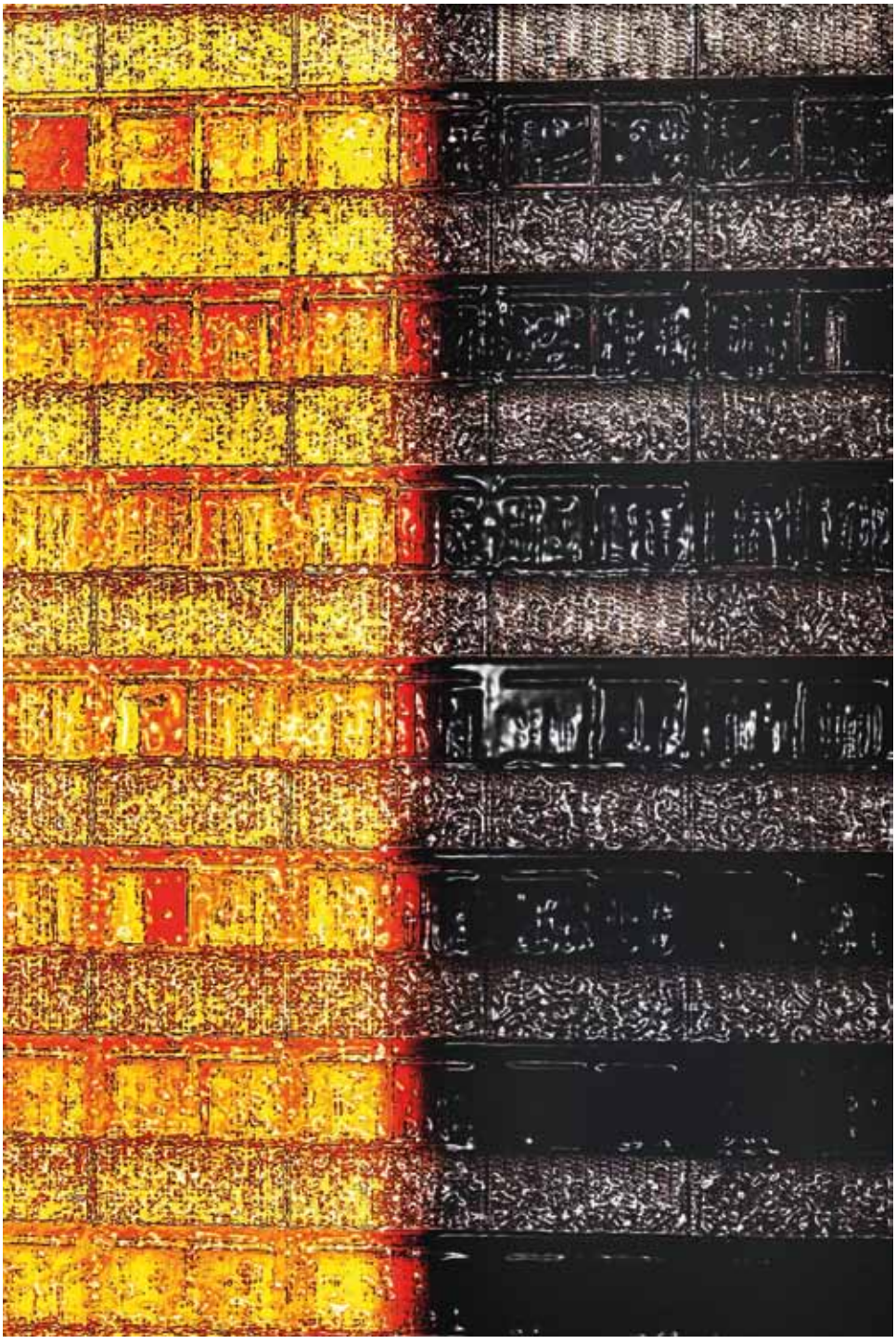
Cytoredukčná chirurgia s hypertermickou intraperitoneálnou chemoterapiou (HIPEC) je metóda, ktorá predstavuje možnosť liečby pacientov s diagnostikovanou pokročilou peritoneálnou karcinomatózou. HIPEC procedúra je druh hypertermickej liečby , pri ktorej sa dutina brušná preplachuje tekutinou so zahriatými cytostatikami. Tomu predchádza chirurgické odstránenie všetkých viditeľných nádorových ložísk pobrušnice a orgánov dutiny brušnej. Na rozdiel od intravenóznej chemoterapie, táto technika umožňuje aplikovať chemoterapiu priamo na nádorové bunky v dutine brušnej vo vyššej koncentrácii a okrem toho samotné teplo pôsobí protinádorovo, pretože zvyšuje penetráciu liečiva do bunky. HIPEC sa v súčasnosti považuje za štandardnú metódu liečby malígneho mezoteliómu peritonea, pseudomyxómu peritonea a nízkeho, či stredného postihnutia pobrušnice metastázami kolorektálneho karcinómu. Je možné ho použiť tiež v prípade metastáz pobrušnice u karcinómu vaječníkov a karcinómu žalúdka skôr experimentálne.

Skratky

FAP	familiárna polypóza hrubého čreva
HIPEC	hypertemická intraperitoneálna chemoterapia
HNPCC	nepolypózny karcinóm hrubého čreva

Referencie

1. Becker H.D., Hohenberger W., Juninger T., Schlag P.M. et al. Chirurgická onkológia. Praha, Grada Publishing 2005.
2. Bolješíková E., Májek J., Makovník P., Mlkvý P., Šálek T. Gastrointestinálna onkológia, Bratislava, INFOMA Business Trading 2008.
3. Jurga L.M. Klinická a radiačná onkológia. Martin, Osveta 2010.
4. Kaušitz J., Ondruš D. a kol. Všeobecná onkológia , Bratislava, Solen 2017.
5. Krupa K. Cytoreduktívna chirurgia a HIPEC v liečbe lokálne pokročilých malignít dutiny brušnej a karcinomatózy. Onkológia , 2010 ; roč. 5(5): 282-287.
6. Kroupa K., Pinďák D., Pechán I. Význam a riziká paliatívnych výkonov. Onkológia, 2007; roč. 2 (5): 314-315.
7. Krška Z., Hoskovec D., Petruželka L. a kol. Chirurgická onkológie. Praha, Grada Publishing 2017.
8. Saclarides T. J., Millikan K.W., Godellas C. V. Surgical Oncology An Algorithmic Approach. New York, Springer 2003.
9. Siman J., Haruštiak S., Kothaj P. a kol. Princípy chirurgie. Bratislava, SAP- Slovak Academic Press 2007.
10. Way L.W. Současná chirurgická diagnostika a léčba 1. díl. Praha, Grada Publishing 1998



KAPITOLA 9

LIEČBA ŽIARENÍM

MUDr. Margaréta Tanyasiová

Úvod

Rádioterapia je liečebná metóda, ktorá využíva ionizujúce žiarenie na liečbu zhubných nádorov a v menšej miere špecifických benígnych ochorení. Jej cieľom je dodanie presnej dávky žiarenia do správne definovaného objemu, v ktorom sa nachádza nádorové tkanivo takým spôsobom, aby došlo k zničeniu nádorovej hmoty alebo k zmierneniu príznakov ochorenia s dôrazom na maximálne možnú ochranu zdravých tkanív.

Klinický odbor, ktorý využíva žiarenie v rámci komplexnej onkologickej liečby sa nazýva **radiačná onkológia**. Výsledok terapie ovplyvňuje viacero faktorov. Okrem prístrojového vybavenia, individuálnej charakteristiky pacientov a nádorov je dôležitá aj kompetencia a efektivita kvalifikovaného zdravotníckeho personálu. Na príprave a realizácii liečebného procesu spolupracujú lekári so špecializáciou v odbore radiačná onkológia, klinickí fyzici, rádiologickí technici, zdravotné sestry a sanitári.

9.1 Základné pojmy, rozdelenie v rádioterapii

Rádioterapia je najčastejšie používaná ako **lokálna** (napr. liečba primárneho nádoru) alebo **lokoregionálna** (liečba primárneho nádoru a regionálnej lymfatickej drenáže) modalita. V špecifických indikáciách sa používajú aj **veľkoobjemové techniky** (napr. celotelové ožarovanie v rámci liečby niektorých typov leukémie).

Ak je zámer terapie vyliečiť pacienta označuje sa ako **kuratívna.** V tom prípade sú dávky žiarenia spravidla vyššie a podmienené histologickým typom a objemom tumoru a zároveň toleranciou zdravých tkanív. V prípade ak je cieľom liečby zmierniť ťažkosti spôsobené rastúcim nádorom hovoríme o liečbe **paliatívnej.**

Ožarovanie je aplikované ako samostatná modalita alebo častejšie ako súčasť kombinovanej multimodálnej liečby (v kombinácii s chirurgickou liečbou, chemoterapiou, hormonálnou alebo tzv. biologickou liečbou). V súvis-

losti s chirurgickým zákrokom sa rádioterapia používa pred operáciou ako **neoadjuvantná** intervencia alebo po operácii ako **adjuvantná** intervencia.

Podľa lokalizácie zdroja žiarenia vzhľadom k cieľovému objemu, ktorý vyžaduje liečebnú dávku delíme rádioterapiu na **externú (ERT)** – zdroj žiarenia sa nachádza mimo tela pacienta a **brachyterapiu (BRT)** – zdroj žiarenia je zavedený priamo do nádorového ložiska alebo do jeho tesnej blízkosti. V súčasnosti je vyžadovaná minimálne **konformná** respektíve trojrozmerná konformná rádioterapia **(3D-CRT)**, predpísaná dávka žiarenia kopíruje nepravidelný trojrozmerný tvar cieľového objemu. V minulosti akceptované dvojrozmerné plánovanie rádioterapie je v dnešnej dobe výnimočne využívané v príprave vysokopaliatívnej rádioterapie. Vďaka technologickému pokroku sa spravidla liečba plánuje a realizuje formou **rádioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)** alebo **objemovo modulovanej oblúkovej terapie (VMAT).** Vďaka uvedeným technikám je možné aplikovať vysoké dávky do oblasti nádoru s akceptovateľnou toxicitou. Dôležitým predpokladom presnej liečby je možnosť kontroly presnosti realizácie ožarovania vďaka **obrazom riadenej rádioterpii (IGRT)**. Na liečbu menších lézií (vrátane niektorých špecifických benígnych lézií) v tesnej blízkosti na ožarovanie citlivých zdravých tkanív je možné využiť **stereotaktickú rádiochirurgiu** (jednorazový výkon) alebo **stereotaktickú rádioterapiu** (menší počet jednotlivých vysokých dávok žiarenia). Tieto techniky sú charakterizované prudkým spádom dávky mimo cieľový objem a vychádzajú z presného definovania ožarovaného objemu pomocou trojrozmerného koordinačného systému a zobrazovacích modalít s vysokým rozlíšením (CT a MR) s vysokým nárokom na imobilizáciu respektíve sledovanie pohybu cieľového objemu. V prípade liečby intrakraniálnych lézií pri **intrakraniálnej stereorádioterapii** ev. **stereorádiochirurgii** pomocou fixácie napr. stereotaktickým rámom, prípadne stereotaktickej masky a v prípade **extrakraniálnej stereorádioterapie, stereorádiochirurgie** pomocou **4D-technológie (4D-RT)**, ktorá využíva okrem imobilizačných pomôcok aj koordináciu žiarenia s pohybom cieľového ložiska (vyspelejšia forma IGRT).

9.2 Charakteristika a zdroje žiarenia používaného v rádioterapii

Ionizujúce žiarenie je žiarenie s vysokou energiou, ktoré vyvoláva v médiu, ktorým je absorbované ionizáciou (vzniknú elektricky nabité častice), v dôsledku čoho dochádza k zmenám na chemickej úrovni, ktoré v konečnom dôsledku vyvolajú biologické premeny v oblasti buniek a tkanív. V externej rádioterapii aktuálne dominuje využitie fotónonového a elektrónového žia-

renia s vysokou energiou menej často protónového žiarenie eventuálne iného korpuskulárneho žiarenie. Druh a energia použitého žiarenia významne ovplyvňuje distribúciu dávky v tele pacienta. Grafickým vyjadrením priebehu dávky v tkanivách sú krivky nazývané **izodózy,** ktoré spájajú body s rovnakou hodnotou dávky. Hodnoty môžu byť uvedené v absolútnych číslach alebo v percentách predpísanej liečebnej dávky.

Základná jednotka absorbovanej dávky žiarenia je **gray (Gy).** Jeden gray je absorbovaná energia 1 joul (J) tkanivom s hmotnosťou 1 kilogram (kg), t. j. 1Gy=1J/kg.

Ožarovanie je v súčasnosti plánované pomocou plánovacích systémov (zložitý software), ktoré prepočítajú 3D-distribúciu absorbovanej dávky podľa úrovne šedi zaznamenanej plánovacím CT v digitálnej forme. Výsledkom výpočtu je tzv. **ožarovací plán**, predpis podľa ktorého je po jeho overení dozimetrickým systémom (napr. meraním dávky vo vodnom fantóme) realizovaná liečba. V liečbe je spravidla celková liečebná dávka (total dose, TD) z dôvodu lepšieho šetrenia zdravých tkanív rozdelená na niekoľko jednotlivých dávok, tzv. frakcií.

Najčastejším zdrojom ionizačného žiarenia používaným v medicínskej praxi je **lineárny urýchľovač (LU)**, ktorý produkuje fotónové žiarenie alebo elektrónové žiarenie s vysokou energiou. Základnou časťou lineárneho urýchľovača je urýchľovacia trubica, v ktorej dochádza k urýchleniu vstupujúcich elektrónov vplyvom dynamicky sa meniaceho vysokého napätia a magnetického poľa. Elektróny získajú vysokú energiu a následne sú účinkom magnetického poľa nasmerované k brzdiacemu terčíku, kde dochádza k ich zabrzdeniu. Energia zabrzdených elektrónov sa transformuje do energie zväzku fotónových lúčov (X žiarenie, brzdné žiarenie) a tie sú pomocou kolimačného systému usmernené do nádorového ložiska v tele pacienta. Elektrónové žiarenie je využívané menej často. Urýchlené elektróny sú bez použitia brzdiaceho terčíka navigované do nádorového ložiska. X žiarenie je pomocou **mnoholamelového kolimátora (MLC)** ohraničené do požadovaného tvaru zodpovedajúceho oblasti, ktorú potrebujeme liečiť. MLC funguje ako sústava proti sebe stojacich dynamických lamiel, ktorých vzájomná pozícia určuje individuálny tvar ožarovaného poľa, t. j. žiarenie mimo definovaného objemu je lamelami blokované. Elektrónový zväzok je fokusovaný pomocou tubusov, ktoré sa pripevňujú k hlavici urýchľovača a individuálne vyrobenými blokmi. Zlepšenie konformity žiarenia (oblasť v tele, ktorá absorbuje vysokú dávku žiarenia potrebnú na dosiahnutie liečebného efektu presne kopíruje tvar nádoru) zvyšuje nároky na presnosť nastavenia pozície pacienta prípadne na sledovanie pohybu cieľa, ktorá je ovplyvnená dýchacími pohybmi, peristaltikou eventuálne zmenou náplne močového mechúra. Podmienkou aplikácie modernej rádioterapie

je integrácia zobrazovacích techník do ožarovacích prístrojov. Odchýlky od naplánovanej pozície cieľového objemu sú vďaka tomu korigované, liečba je efektívnejšia a znižuje sa intenzita nežiadúcich účinkov. V praxi je najčastejšie využívaná kontrola pomocou dvojrozmerného zobrazenia tzv. portálového zobrazenia alebo trojrozmerného CT zobrazenia. Pri portálovej kontrole je zdrojom fotónové žiarenie z hlavice LU alebo pridaná röntgenka a obraz je získaný detekciou žiarenia po prechode telom pacienta štítom podobne ako pri štandardnom röntgenovom zobrazení. Pri CT kontrole je najčastejšie použitý kužeľový zväzok žiarenia z pridanej röntgenky snímaný detektorom. Aktuálny obraz je následne porovnávaný s referenčným obrazom vytvoreným pri plánovacom CT, ktorý bol podkladom pre výpočet distribúcie dávky. Odchýlky v zobrazení sú korigované upravením pozície pacienta najčastejšie automaticky zmenou polohy ožarovacieho stola.

V súčasti je pri liečbe žiarením využívaná najčastejšie **VMAT** technológia, pri ktorej je fotónové žiarenie vychádzajúce z hlavice LU kontinuálne modulované pohybom lamiel MLC počas jej pohybu po kruhovej dráhe okolo pacienta, čo v porovnaní s klasickou **IMRT** technológiou umožní rýchlejšie ožiarenie s nižšou radiačnou záťažou okolia.

Ostatné prístroje napr. **cyberknife** alebo **tomoterapia**, používané v rámci rádioterapie, sú určené na liečbu špecifických ochorení, spravidla malých lézií v tesnej blízkosti na žiarenie citlivých zdravých štruktúr, pri ktorých je mimoriadne dôležitá presnosť zariadenia. Z prístrojov, využívajúcich ako zdroj časticové žiarenie, je najbežnejší **protónový urýchľovač**. Na rozdiel od lineárneho urýchľovača získavajú protóny vysokú energiu urýchlením medzi elektródami napojenými k zdroju napätia s vysokou frekvenciou v silovom pôsobení magnetického poľa, čím dochádza k deformácii ich dráhy do tvaru špirály. Po dosiahnutí požadovanej energie opúšťajú priestor medzi elektródami a sú navigované smerom k pacientovi. Protónové žiarenie má oproti X žiareniu hlavne fyzikálne výhody, maximum dávky je absorbované v určitej hĺbke, čo umožňuje ochranu zdravých tkanív pred a za nádorovým ložiskom. Ožarovacie prístroje, ktoré majú ako zdroj žiarenia umelé rádioizotopy (napr. kobalt alebo cézium), boli postupne nahradené modernejšími. Výnimkou je **gama nôž** s malými kobaltovými zdrojmi umiestnenými na zariadení v tvare pologule používané na stereorádiochirurgiu.

Ďalšou formou rádioterapie je **brachyterapia**. Brachyterapia je metóda, pri ktorej sú zdroje v tesnej blízkosti nádorového ložiska. Maximálna dávka je absorbovaná v blízkosti aplikátora a následne prudko klesá, čím je možné dodať vysokú lokálnu dávku a zároveň chrániť zdravé okolie. Je vhodná na liečbu malých ohraničených nádorov. Je to vysoko účinná invazívna modalita náročná na technické vybavenie, erudíciu personálu a logistiku. Najčastejšie

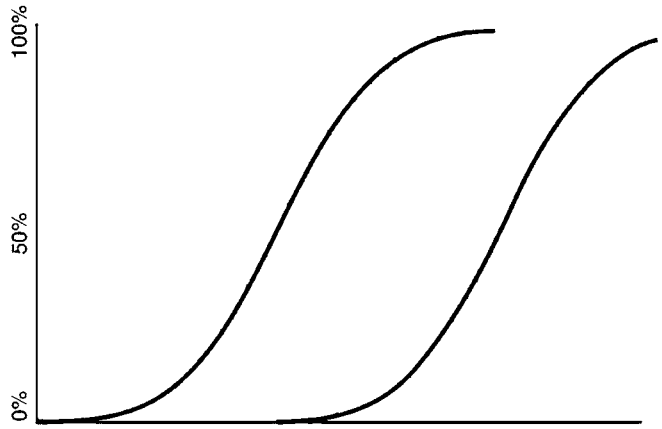
sa používa v liečbe gynekologických nádorov a nádorov prostaty. Rádioaktívne zdroje môžu byť zavádzané priamo do ložiska, kde zostávajú po vyžiarení potrebnej dávky natrvalo alebo sú do nádoru zavedené pomocou vodičov dočasne a po čase potrebnom na vyžiarenie liečebnej dávky sú odstránené. Zavádzanie zdrojov alebo vodičov je realizované ako operačný výkon vyžadujúci anestézu. Pri **permanentnej brachyterapii** prostaty sa používajú rádioaktívne zrná, ktoré sú jednorazovým výkonom zavedené do prostaty pomocou ihiel pod kontrolou ultrazvukového obrazu snímaného z rektálne zavedenej sondy. Umiestňovanie jednotlivých zŕn je zvolené podľa potreby rozloženia liečebnej dávky tak, aby čo najkonformnejšie kopírovala priestor, ktorý je potrebné ožiariť. Pri **dočasnej brachyterapii** sa používa spravidla **afterloadingový systém**. V prvom kroku sú na operačnej sále do ožarovanej oblasti zavedené ihly alebo plastové katétre, ktoré slúžia ako duté vodiče, v ďalšom kroku sa naplánuje pomocou magnetickej rezonancie alebo ultrazvuku plánovacím systémom rozloženie zdrojov. Zdroje sú následne zavedené do vodičov po ich pripojení ku katétrom kontajnera, v ktorom sú bezpečne uschované v čase, keď sa prístroj nepoužíva. Všeobecne sa delí brachyterapia podľa spôsobu umiestnenia žiaričov na **intrakavitárnu** – žiarič je zavedený do telesnej dutiny napr. pri gynekologických malignitách, **intraluminálnu** – žiarič je zavedený v trubicových orgánoch napr. pažerák, priedušky, **intersticiálnu** – zdroj je aplikovaný pomocou plastických alebo kovových vodičov priamo do nádorového tkaniva a **povrchovú** – aplikátory sú umiestnené na povrch kože prípadne sliznice. Podobne ako v externej rádioterapii aj pri plánovaní a realizácii brachyterapie sa zvýšili nároky na zaistenie kvality a presnosti pomocou zobrazovacích techník (obrazom riadená brachyterapia s integráciou MR, CT alebo USG). Ako zdroje sa využívajú vysoko aktívne žiariče – rádioizotopy. Na rozdiel od zdrojov externej rádioterapie, kde je dávka a dávkový príkon (rýchlosť akou je dodaná potrebná energia) ovplyvnená konštrukciou a nastavením prístroja, je pri brachyterapii dávka a dávkový príkon daná aktivitou zdroja.

Aktivita zdroja je definovaná ako počet rádioaktívnych premien v zdroji za jednotku času, je udávaná v Bq (Becqueler s rozmerom s^{-1}) a ovplyvňuje spôsob aplikácie a rádiobiologický efekt v tkanivách. Pri dočasnej brachyterapii sa používajú zdroje (napríklad ^{192}Ir) s vysokým dávkovým príkonom (>12Gy/hod.), označované ako **HDR** (high dose rate) prístroje. Presne definovaná dávka potrebná na dosiahnutie liečebného efektu sa dosiahne časovým obmedzením pôsobenia žiariča v tesnej blízkosti nádorového tkaniva a jeho následným odstránením. V prípade permanentnej brachyterapie sa využívajú rádioizotopy s nízkym dávkovým príkonom (0,4 – 2Gy/hod.) označované ako **LDR** (low dose rate, napr. ^{125}I, ^{198}Au). Menej často sa používajú zdroje so stredným dávkovým príkonom – **MDR** (medium dose rate, 2 – 12Gy/hod.). Pri

HDR a MDR je na dosiahnutie LDR zodpovedajúcemu efektu často potrebné aplikovať liečbu opakovane.

Rádiobiologické predpoklady

Wilhelm C. Röntgen dokázal existenciu ionizačného žiarenia v roku 1895. Už v roku 1906 opísali Bergonié a Tribondeau súvislosť medzi rastovým cyklom buniek a ich citlivosťou na ionizačné žiarenie, keď konštatovali, že deliace sa kmeňové bunky reagujú citlivejšie na ionizačné žiarenie ako bunky v interfáze alebo zrelé, diferencované bunky. Žiarenie pôsobí na všetky štruktúry bunky, je však zrejmé, že pre prežívanie alebo smrť bunky je rozhodujúci poškodenie DNA. Radiačné poškodenie sa prejavuje rýchlejšie v prípade rýchlo sa deliacich buniek, napr. buniek kostnej drene, slizníc alebo gonád v porovnaní s bunkami, ktoré sú zrelé a nedelia sa, napr. nervové, svalové bunky. Súčasne s radiačným poškodením tkanív prebieha aj ich reparácia. Základným predpokladom účinku rádioterapie je **nižšia schopnosť nádorových tkanív opraviť poškodenie vzniknuté v dôsledku žiarenia**. Podobne ako pri zdravých tkanivách existujú rozdiely v citlivosti na žiarenie aj medzi jednotlivými typmi nádorov. Nádory, ktoré reagujú na žiarenie veľmi citlivo nazývame **rádiosenzitívne**. Do tejto skupiny patria napr. seminóm, niektoré typy lymfómov, zhubné nádory krčka maternice. **Rádiorezistentné nádory** ako napr. malígny melanóm a väčšina sarkómov, žiareniu odolávajú. Rozdiel v účinku žiarenia na nádorové a zdravé tkanivá výstižne ilustruje **Pattersonov graf** (Obrázok 35). Obsahuje dve krivky: krivka *t* ukazuje podiel usmrtených nádorových buniek v závislosti od aplikovanej dávky a krivka *z* ukazuje podiel poškodených buniek zdravého tkaniva v okolí. Vzdialenosť medzi krivkami definuje tzv. terapeutickú šírku. Čím väčšia je vzdialenosť medzi krivkami, tým vyššia je prav-



Obrázok 35. Pattersonov graf

depodobnosť vyliečenia nádoru a zároveň klesá riziko nežiadúcich účinkov. Pozícia krivky *t* je ovplyvnená napríklad objemom nádorového tkaniva, histologickým typom, úrovňou hypoxie a poloha krivky *z* záleží napríklad od typu rizikových orgánov v okolí nádoru. Posun krivky z doľava znamená zvýšenie rádiosenzitivity a posun krivky doprava znamená zvýšenie rádiorezistencie.

V praxi je nutné zvoliť výšku dávky tak, aby bola frekvencia vážnych akútnych a neskorých komplikácií akceptovateľná, preto sú stanovené **tolerančné dávky**, ktoré je nutné zohľadniť pri plánovaní ožarovania. Zdravé orgány v rádioterapii, nazývané rizikové (**organs at risc, OAR**), sa z pohľadu ich funkčného usporiadania delia na orgány sériové alebo paralelné. V prípade paralelných orgánov (napr. pečeň) je možné aplikovať vyššiu dávku do oblasti s malým objemom, bez poškodenia funkcie orgánu. Naopak, v prípade sériového orgánu môže vyššia ako tolerančná dávka významne narušiť funkciu orgánu. Preto je dôležité dodržiavať maximálna bezpečnú dávku v danej štruktúre. Vo všeobecnosti môže ožiarenie veľkého objemu tkaniva orgánu aj menšou dávkou spôsobiť jeho závažné poškodenie z dôvodu neskorých nežiadúcich účinkov, hlavne vo forme fibrózy a porušenia cievneho zásobenia.

Biologický efekt žiarenia je opisovaný rôznymi matematickými modelmi, z ktorých je aktuálne najrelevantnejší **lineárne kvadratický model (LQ- model)**. Základom k jeho výpočtu sú krivky prežitia buniek v ožiarenej populácii tkanivových kultúr skúmaných in vitro. Pokles krivky zmierňuje v úvode vplyv reparácie zo subletálneho poškodenia so zvyšovaním dávky krivka klesá prudšie. LQ-model je pomôcka na porovnávanie rádiobiologického účinku rôznych frakcionačných režimov. Vzťah medzi frakciou prežívajúcich buniek a výškou ožarovacej dávky je možné opísať ako exponenciálnu funkciu:

$$SF_d = e^{-\alpha d - \beta d^2}$$

SF_d je frakcia prežívajúcich buniek pri dávke žiarenia d, e je Eulerovo číslo, α je lineárny koeficient a β je kvadratický koeficient. Sú to parametre charakterizujúce letálne a reparabilné poškodenie, d je dávka žiarenia. Pre frakcionované ožarovanie platí vzťah:

$$E = \alpha n d + \beta d^2$$

E je efekt žiarenia, n je počet frakcií, α je lineárny koeficient a β je kvadratický koeficient, d je dávka. Biologický efekt žiarenia je závislý od pomeru koeficientov α/β. Pri rýchlo proliferujúcich bunkách prevažuje rýchly účinok žiarenia a α/β je vysoký (pre väčšinu nádorov platí: α/β=10) a pri neskoro reagujúcich tkanivách je α/β nízky (napr. nervové tkanivo α/β=1-2). Na porov-

nanie účinnosti rôznych frakcionačných režimov a zhodnotenie rizika vzniku neskorých postradiačných komplikácií sa v praktickej rádioterapii častejšie používa formula:

$$BED=D(1+d/\ \alpha/\beta)$$

BED zodpovedá **biologickej ekvivalentnej dávke**, D je celková aplikovaná dávka.

Po ožiarení zároveň s odumieraním poškodených buniek prebiehajú aj ďalšie procesy. V rádiobiológii sú spoločne nazývané ako **Withersovo pravidlo 4R**: reparácia, repopulácia, redistribúcia a reoxygenácie. Reparácia je proces opráv poškodenia na bunkovej úrovni. Repopulácia je nahrádzanie populácie poškodených kmeňových buniek novými, ktoré po doplnení môžu pokračovať v generovaní efektorových, dcérskych buniek, a tým po fáze zhoršenia akútnych nežiadúcich účinkov (spôsobených ich deficitom) umožnia ich postupnú úpravu. Redistribúcia je jav, pri ktorom sa bunky postupne synchronizujú do rovnakej fázy bunkového cyklu, ako následok ubúdania buniek ožiarených v rádiosenzitívnych fázach. Reoxygenácia prebieha po zmenšení nádorovej hmoty, ktorá je spravidla hypoxická a zlepšení distribúcie a dostupnosti kyslíka, čo zvýši možnosť tvorby voľných radikálov, ktoré zvyšujú účinok žiarenia.

Sumárna liečebná dávka je rozdelená do viacerých menších dávok (**frakcií**). Empiricky stanovená tzv. **štandardná frakcionácia**, pri ktorej je jednotlivá dávka zodpovedá **2Gy** a je aplikovaná 1-krát denne, 5 dní v týždni s prestávkou 2 dni, je aktuálne porovnávaná s tzv. neštandardnými režimami v snahe o zvýšenie efektu liečby bez navýšenia toxicity na základe rádiobiologických poznatkov. Celková dávka pri klasickej frakcionácii je závislá od rádiosenzitivity nádorov (20-80 Gy). Pri použití vyššej jednotlivej dávky a zároveň znížení celkovej dávky a celkového liečebného času hovoríme o **hypofrakcionácii.** Najčastejšie sa používa v paliatívnej liečbe. Menší počet frakcií a rýchly nástup účinku sú hlavným benefitom pre pacienta so symptómami (bolesť, krvácanie, syndróm útlaku a iné). Nezanedbateľné sú aj ekonomické výhody ako skrátenie pobytu v nemocnici a možnosť poskytnutia liečby väčšiemu počtu pacientov. Najčastejšie schémy pri ožarovaní symptomatických metastáz v kostiach sú: 1x8Gy, 5x4Gy, 4x5Gy a 10x3Gy. Na základe nových poznatkov o rádiobiológii nádorov sa hypofrakcionácia využíva stále viac aj v radikálnej kuratívnej liečbe. Napríklad pri ožarovaní zhubných nádorov prostaty alebo pri stereotaktickej rádioterapii. Vzhľadom k potrebe vyššej celkovej dávke na rozdiel od paliatívnych indikácií, sa zároveň zvyšujú nároky na presnosť realizácie ožiarenia (podmienkou je IGRT). Klinické štúdie potvrdzujú účinnosť a porovnateľnú toxicitu aj v prípade tzv. **akcelerovanej frakcionácie** pri niektorých

diagnózach, keď je cieľom skrátiť celkový liečebný čas. Naopak pri nádoroch s rýchlou proliferáciou buniek je možné zlepšiť odpoveď na liečbu pri aplikácii vyššieho počtu frakcií s nižšou jednotlivou dávkou na deň bez zásadného skrátenia celkovej dĺžky liečby. Uvedený režim sa označuje ako **hyperfrakcionácia**. Celková aplikovaná dávka je vyššia ako pri klasickej frakcionácii a zvyšuje sa aj akútna toxicita. Hyperfrakcionáciu je možné použiť napríklad v liečbe zhubných nádorov hlavy a krku. Jednotlivá dávka je môže byť napríklad 1,15Gy aplikovaná 2-krát denne s odstupom minimálne 6 hodín.

Všeobecný názov **protrahovaná** liečba znamená použitie nižšej ako štandardnej dávky na frakciu a predĺženie času trvania celej liečby. Podobne názov **akcelerovaná** rádioterapia charakterizuje frakcionácie, ktoré skracujú celkovú dobu ožarovania. V prípade, ak sa v rámci ožarovaného objemu vyskytujú oblasti, ktoré vyžadujú aplikáciu vyššej dávky, je možné využiť alternatívnu frakcionáciu – **konkomitantný boost**, t. j. doplnenie druhej samostatnej frakcie na ožiarenie menšieho objemu v daný ožarovací deň s časovým odstupom potrebným na regeneráciu alebo v súčasnosti najčastejšie používaný tzv. **simultánny integrovaný boost (SIB),** t. j. ožiarenie rôznej dávky v rámci jednej frakcie vďaka IMRT plánovaniu. Boost znamená doplnok alebo navýšenie základnej liečebnej dávky. SIB techniky sú výhodné z rádiobiologického hľadiska, umožňujú rýchle dodanie kuratívnej dávky s väčšou šancou na vyliečenie do najrizikovejšej oblasti, ktorou je spravidla primárny tumor alebo metastáza a zároveň menšej dávky v oblasti predpokladaného mikroskopického šírenia ochorenia v krátkom čase pri zachovaní prijateľnej toxicity v oblasti okolitých zdravých tkanív.

9.3 Plánovanie a realizácia ožarovania

Po schválení indikácie liečby ožarovaním začne príprava na samotné ožarovanie. Prvým krokom je realizácia **plánovacieho CT**. Pacient je uložený v stabilnej, a hlavne pri každom ožarovaní reprodukovateľnej pozície, čo sa dosiahne použitím vhodných fixačných pomôcok. Používajú sa komerčne vyrobené štandardné podložky alebo podložky umožňujúce individuálne nastavenie (napríklad podložky pod kolená, podložky pod hlavu alebo na fixáciu zdvihnutých ramien pri ožarovaný hrudníka a pod.) Špecifické pre rádioterapiu v oblasti hlavy a krku sú plastové masky, ktoré sa po nahriatí individuálne vytvarujú podľa anatómie pacienta a pri izbovej teplote stuhnú v danom tvare, čím je zabezpečená presná pozícia hlavy a krku počas každého ožarovania. Pri zložitejších technikách (napríklad stereorádiochirurgia alebo stereorádioterapia) je možné využiť veľmi presné individuálne pomôcky ako napríklad váku-

ové podložky alebo stereotaktické rámy. Informácia o predpokladanej pozícii virtuálneho izocentra (bod v ktorom sa stretávajú centrálne osi ožarovacích polí a ktorým prebieha os okolo ktorej rotuje hlavica ožarovacieho prístroja) je počas CT definovaná pomocou laserových línií, ktoré sa premietajú na telo pacienta a ich obraz je zaznačený formou značiek zakreslených na koži pacienta (body eventuálne kríže nakreslené alebo vytetované). Priložením RTG kontrastných značiek (napríklad tenký drôt) sa značka zviditeľní na CT obraze. Identický laserový systém je súčasťou vybavenia ožarovacej miestnosti. Informácia zo súradnicového systému je prenosná medzi CT, plánovacím systémom a ožarovacím prístrojom a zabezpečuje identické nastavenie pacienta počas CT zobrazenia, plánovania a liečby. V prípade náročnejších techník sa využívajú rôzne technológie zobrazujúce pohybujúce sa ciele, napríklad zaznamenávanie dychového cyklu v synchronizácii s CT obrazom, ktoré sa využíva pri **4D rádioterapii**. Pri niektorých diagnózach (napr. karcinóm prostaty) sa používa aj **plánovacie MR**, ktoré umožní presnejšie definovanie cieľových objemov.

CT eventuálne MR obraz je v digitálnej podobe prenesený do plánovacieho systému, ktorého súčasťou je **zakresľovacia (kontúrovacia)** stanica. Pre potreby plánovania liečby je nutné identifikovať jednotlivé objemy, ktoré sú z pohľadu distribúcie dávky významné. Zakreslí sa obrys tela pacienta, rizikové orgány (**organ at risk, OAR**) a tzv. cieľové objemy. Základné objemy, ktoré je nutné zakresliť sú GTV, CTV a PTV. GTV (gross tumour volume) objem nádoru viditeľný na CT alebo MR obrazoch doplnený o klinické informácie. CTV (clinical target volume) je objem GTV s pridaním rezervy, ktorá zohľadní eventuálne mikroskopické šírenie nádoru a PTV (planning target volume) je GTV + CTV + lem na kompenzáciu možných odchýlok v rámci plánovania, pohybu cieľových štruktúr eventuálne chýb nastavenia pozície pacienta. PTV je geometrický koncept vytvorený na zabezpečenie dodania predpísanej dávky do oblasti CTV.

Plánovací systém je súbor počítačových programov, ktoré spracujú dáta prichádzajúce vo forme digitálnej informácie z CT zobrazenia (rozdielna homogenita tkanív viditeľná v škále odtieňov šedi, kvantifikovaná v Housfieldových jednotkách je transformovaná na elektrónovú denzitu) v korelácii s parametrami ožarovacieho prístroja (druh, energia žiarenia, možnosti kolimácie zväzku, modulácie dávkového príkonu a podobne) a predpísanou celkovou dávkou a frakcionáciou s cieľom vypočítania distribúcie dávky v cieľových objemoch a rizikových štruktúrach a parametre nastavenia ožarovacieho prístroja. Optimálny ožarovací plán je zvolený po zhodnotení rozmiestnenia izodóz v multiplanárnej rekonštrukcii CT obrazu a objemového histogramu. Dávkovo-objemový histogram (**dose volume histogram, DVH**) je grafické zobrazenie

(sústava kriviek), kde je kvantifikovaná dávka absorbovaná v danom objeme určeného tkaniva (každá krivka predstavuje konkrétnu štruktúru zakreslenú v plánovacom CT). Pre potreby kontroly presnosti nastavenia pacienta sú vytvorené digitálne röntgenografy (DRR) na kontrolu v 2D obraze alebo sú expedované snímky z plánovacieho CT (v prípade prístroja vybaveného CBCT) na porovnanie v 3D obraze. CBCT (cone beam CT) je CT prístroj s kužeľovým tvarom zväzku rtg lúčov.

Po schválení optimálneho plánu sa pri v súčasnosti používaných zložitých technikách (IMRT, VMAT, sterotaxia) overuje ožarovanie dozimetricky a distribúcia dávky sa meria v adekvátnom fantóme.

Pred ožarovaním je pacient umiestnený na ožarovacom stole v rovnakej polohe ako pri plánovacom CT. Sú použité rovnaké fixačné pomôcky a značky na koži pacienta korešpondujú s laserovým systémom na ožarovni. V ďalšom kroku je overené nastavenie pozície pomocou zobrazovacích metód. Pri 2D kontrole (tzv. portálové zobrazenie) sa realizujú 2 ortogonálne snímky pomocou röntgenky alebo priamo žiarením z hlavice LU (zosnímané detektorom), ktoré sú porovnané s DRR poslanými z plánovacieho systému. Pri 3D kontrole sa realizuje CBCT a obraz je porovnaný s plánovacím CT. Odchýlky viditeľné porovnaním obrazom je možné korigovať zmenou nastavenia pozície ožarovacieho stola alebo pacienta. Pri väčších rozdieloch je nutné realizovať nový ožarovací plán. Ak pri porovnaní (**matching**) pozícia súhlasí eventuálne sa pohybuje v schválených referenčných zónach je možné ožiarenie realizovať.

9.4 Toxicita rádioterapie

Napriek technologickému pokroku v rádioterapii nie je možné sa nežiaducim účinkom spôsobeným ožiarením zdravých tkanív vyhnúť. Úroveň závažnosti nežiaducich účinkov sa hodnotí v rádioterapii najčastejšie podľa skórovacích systémov (RTOG/EORTC alebo LENT/SOMA).

Pri schvaľovaní ožarovacích plánov je dôležité zohľadniť rádiobiologické predpoklady a vyhodnotiť pravdepodobnosť vzniku nežiaducich účinkov. Na definovanie miery rizika poškodenia zdravých tkanív je používaná **minimálna tolerančná dávka $TD_{5/5}$**, t. j. dávka žiarenia, ktorá spôsobí menej ako 5 % závažných nežiaducich účinkov do piatich rokov od ukončenia liečby a **maximálna tolerančná dávka $TD_{5/50}$**, t. j. dávka žiarenia, ktorá spôsobí viac ako 50 % závažných nežiaducich účinkov.

Všeobecne sa nežiaduce účinky delia podľa rozsahu na **celkové** a **lokálne** a z časového hľadiska na **včasné** a **neskoré.**

Celkové (systémové) reakcie sa vyskytujú pri ožarovaní väčších objemov. Najčastejšie príznaky sú únava, nauzea, anorexia, psychické zmeny, poruchy spánku. Vzhľadom k vysokej senzitivite hemopoetického tkaniva sa môže objaviť hematologická toxicita (napr. leukopénia). **Lokálne reakcie** sa prejavia v ožarovanej oblasti a majú charakter neinfekčnej zápalovej reakcie. Napr. rádiodermatitída (kožné zmeny) pri ožarovaní v oblasti prsníka, rádiomukozitída (zmeny na slizniciach) pri ožarovaní nádorov hlavy a krku, radiačná proktitída (poškodenie sliznice konečníka) a podobne.

Ako **akútne** sú označované nežiadúce účinky, ktoré sa objavia počas ožarovania alebo v období do troch mesiacov od jeho ukončenia. Okrem lokality a veľkosti ožarovanej oblasti sú závislé od celkovej dávky, frakcionačného režimu, konkomitantne podávanej chemoterapie, celkového stavu pacienta a pod. Po ukončení ožarovania spravidla ustupujú. Medzi akútnymi a neskorými nežiaducimi účinkami nemusí byť súvislosť.

Neskoré nežiaduce účinky sa objavujú po ukončenej rádioterapie niekoľko týždňov, mesiacov alebo aj rokov. Objavujú sa v neskoro reagujúcich tkanivách s nízkou proliferáciou buniek s vysokým stupňom zrelosti (spojivové tkanivá, cievy, nervové tkanivo, pľúca, srdce, obličky) a v klinickom obraze dominujú fibrotické zmeny a poškodenie mikrovaskulatúry, čo spôsobuje ďalej sekundárne poškodenie a funkčné defekty orgánov (napr. lymfedémy končatín, fibrózy podkožia, pľúc, močového mechúra osteorádionekróza a iné). Neskorá toxicita je závislá hlavne na výške jednotlivej dávky a je často ireverzibilná.

Nežiaduce účinky, ktoré sa prejavia po presiahnutí tolerančnej dávky sa nazývajú prahové a tie, ktoré nemajú definovanú prahovú dávku sa nazývajú stochastické. Tolerančné dávky pre niektoré tkanivá boli stanovené empiricky na základe pozorovaní a neskôr boli podložené dátami z dozimetrických štúdií a výpočtami s použitím rádiobiologických matematických modelov. V klinickej praxi sa najčastejšie používajú dáta z QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effekcts in the Clinic). Naopak, stochastické, spravidla veľmi neskoré nežiaduce účinky nie sú dôsledkom prekročenia prahovej dávky a sú dôsledkom porušenia genetickej informácie, ktoré sa fenotypovo prejavia s odstupom niekoľkých rokov. Príkladom sú napríklad sekundárne malignity vzniknuté u pacientov ožarovaných v detskom veku alebo genetické poruchy ako dôsledok mutácií v zárodočných bunkách.

Možnosti zvýšenia efektivity rádioterapie

Okrem technických inovácií a zmeny frakcionačných režimov sú na potenciáciu účinku ožiarenia najčastejšie využívané cytostatiká.

Chemoterapia je podávaná v sekvencii alebo súčasne s rádioterapiou. V sekvencii je možné aplikovať chemoterapiu pred lokálnou kuratívnou me-

tódou (operáciou alebo rádioterapiou) – **neoadjuvantne** alebo po nej – **adjuvantne**, prípade pred aj po (sandwich). Ak je chemoterapia pridávaná počas ožarovania hovoríme o **konkomitantnom** podávaní.

V kombinácii modalít sa využíva senzibilizujúci efekt niektorých cytostatík. Presný mechanizmus potenciácie nie je známy. Predpokladá sa zníženie schopnosti regenerácie, spoluúčasť pri inhibícii repopulácie a pri synchronizácii bunkového cyklu heterogénnej populácie nádorových buniek do rádiosenzitívnej fázy. Cytostatiká ako systémovo pôsobiace liečivá znižujú aj pravdepodobnosť diseminácie (vzniku vzdialených metastáz) ochorenia. Nevýhodou je navýšenie nežiaducich účinkov, čo zvyšuje nároky na správnu selekciu pacientov, ktorí sú schopní intenzívnu liečbu tolerovať. V konkomitancii sa najčastejšie používa cisplatina. Aplikuje sa v monoterapii alebo ako súčasť kombinovaných režimov. Môže byť indikovaná napr. pri liečbe zhubných nádorov hlavy a krku, gynekologických nádorov prípadne nádorov pľúc. Pri liečbe nádorov mozgu sa používa napríklad temozolomid. Pri predoperačnej rádiochemoterapii nádorov konečníka sa používa napríklad 5-fluorouracil alebo capecitabin.

Ďalšou možnosťou je kombinácia rádioterapie s cielenou biologickou liečbou napr. monoklonálne protilátky blokujúce epidermálny rastový faktor (EGFR) používaná v konkomitancii pri liečbe nádorov v oblasti hlavy a krku.

Ostatné možnosti ako napr. kombinácia rádioterapie s aplikáciou vysokej teploty 41 – 43°C (hypertermiou) sa využívajú skôr experimentálne a nepresadili sa v bežnej klinickej praxi.

Ožarovanie využívané v liečbe neonkologických ochorení

Okrem onkologických ochorení sa ionizačné žiarenie využíva v liečbe niektorých benígnych ochorení. Využíva protizápalový a analgetický účinok žiarenia. Dávky aplikované v nenádorových indikáciách sú výrazne nižšie ako pri onkologických. Analgetická a antiflogistická rádioterapia sa využíva najčastejšie pri liečbe chronických degeneratívnych ochorení pohybového aparátu (artrózy, pätová ostroha, tenisový lakeť ai.). Na rozdiel od liečby zhubných ochorení si táto liečba nevyžaduje podrobné plánovanie. Ako zdroje žiarenia sa používajú terapeutické röntgenové prístroje alebo ojedinele izotopové ožarovacie prístroje, ktoré produkujú žiarenie s nižšou energiou (napr. céziový ožarovací prístroj). Vzhľadom k potencionálnemu riziku veľmi neskorých stochastických nežiaducich účinkov sa ožarovanie indikuje až po vyčerpaní všetkých ostatných možností liečby a nepoužíva sa v liečbe mladých ľudí. Podobne nie je vhodné ožarovať lokality v blízkosti reprodukčných orgánov u pacientov vo fertilnom veku.

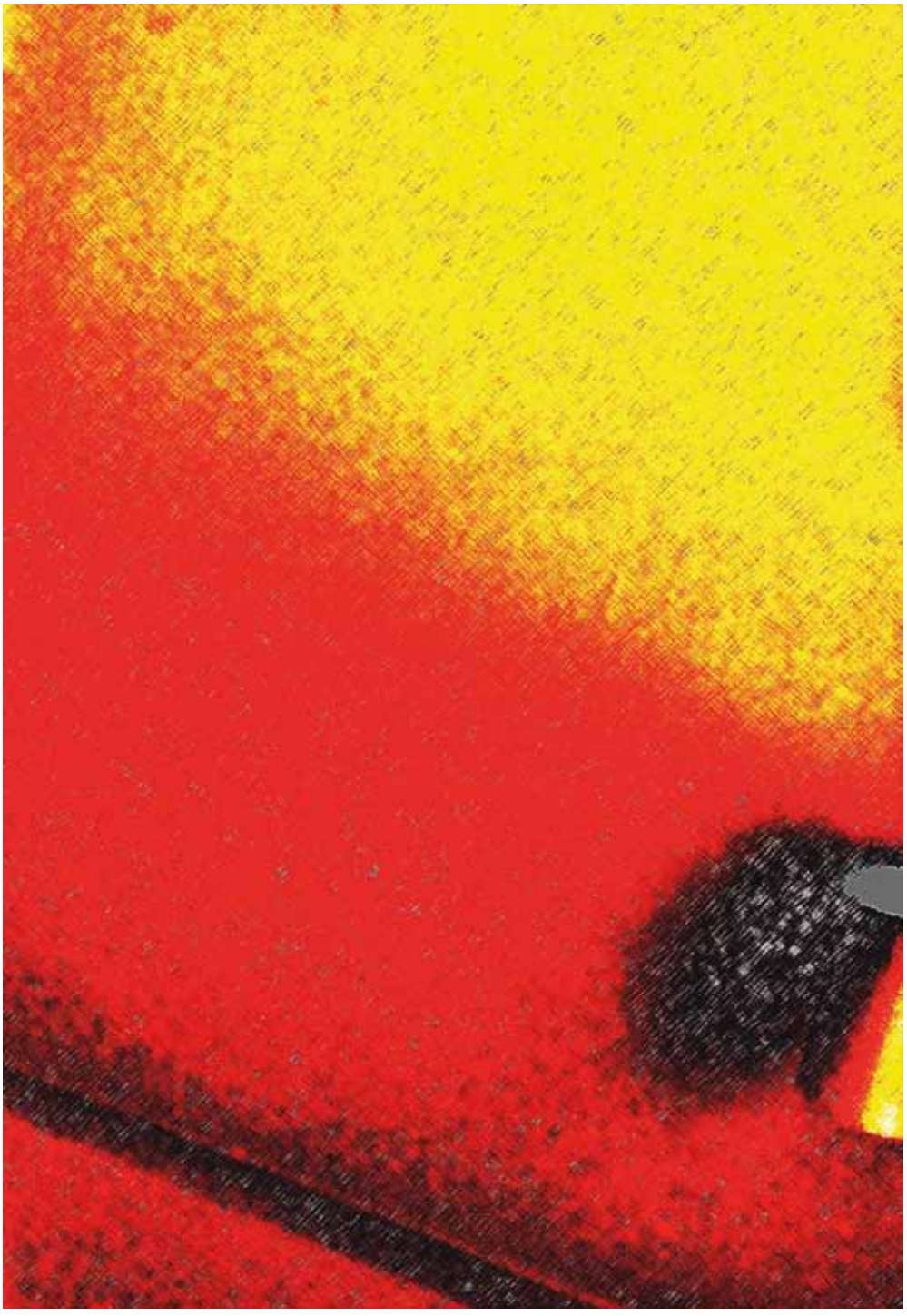
Skratky

3D-CRT	trojrozmerná konformná radiačná terapia, (*z angl.* Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy)
4D-CRT	štvorrozmerná konformná radiačná terapia, (*z angl.* Four-Dimensional Conformal Radiation Therapy)
BED	biollogicky účinná dávka, (*z angl*. Biologically Effective Dose)
BRT	brachyterapia (z angl. Brachytherapy)
CBCT	počítačová tomografia s kužeľovým lúčom, (*z angl.* Cone Beam Computed Tomography)
CT	počítačová tomografia, (*z angl.* Computed Tomography)
CTV	klinický cieľový objem, (*z angl.* Clinical Target Volume)
DVH	histogram objemu dávky, (*z angl.* Dose Volume Histogram)
EGFR	receptor epidermálneho rastového faktora, (*z angl.* Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny, (*z angl.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
ERT	externá rádioterapia, (*z angl.* External Radiotherapy)
GTV	hrubý objem nádoru, (*z angl.* Gross Tumor Volume)
Gy	grey, (*z angl.* Gray)
HDR	vysoká dávková frekvencia, (*z angl.* High Dose Rate)
hod.	hodina
IGRT	radiačná terapia riadená obrazom, (*z angl.* Image Guided Radiation Therapy)
IMRT	intenzívne modulovaná radiačná terapia Intensity, (*z angl.* Modulated Radiation Therapy)
J	joule
Kg	kilogram
LDR	nízka dávka, (*z angl.* Low Dose Rate)
LENT	neskoré účinky normálneho tkaniva, (*z angl.* Late Effects Normal Tissue)
LQ	lineárna kvadratická, (*z angl.* Linear Quadratic)
LU	lineárny urýchľovač, (*z angl.* Linear Accelerator)
MDR	stredná dávka, (*z angl.* Medium Dose Rate)
MLC	viaclistový kolimátor, (*z angl.* Multi Leaf Collimator)
MR	magnetická rezonancia, (*z angl.* Magnetic Resonance)
OAR	orgán v ohrození, (*z angl.* Organ at Risk)
PTV	cieľový objem plánovania, (*z angl.* Planning Target Volume)

QUANTEC	kvantitatívne analýzy účinkov na normálne tkanivo na klinike, (*z angl.* Quantitative Analyses of Normal Tissue Effekcts in the Clinic)
RTG	röntgen
RTOG	Onkologická skupina pre radiačnú terapiu, (*z angl.* Radiation Therapy Oncology Group)
SOMA	analytický manažment subjektívnych cieľov, (*z angl.* Subjective Objective Management Analytic)
TD	celková dávka, (*z angl.* Total Dose)
USG	ultrasonografia, (*z angl.* Ultrasonography)
VMAT	volumetrická modulovaná oblúková terapia, (*z angl.* Volumetric Modulated Arc Therapy)

Referencie

1. Degerfält, J., Moegelin, I.M., Sharp, L. Strålbehandling. 2008. Studentlitteratur AB, Lund, 2008, p. 276
2. Šlampa, P. a kol. 2021. Radiační onkologie. Maxdorf-Jessenius, Praha, 2021, s. 771
3. Joiner, M., Van der Kogel, A., J. 2018. Basic Clinical Radiobiology, fifth edition, CRC Press, 2018, p. 350
4. Tepper, E., J. Gunderson and Tepper's Clinical Radiation Oncology, fifth edition, Elsevier, 2020, p. 1656
5. Ringborg, U., Dakianis, T., Henriksson, R. 2008. Onkologi, andra upplagan, 2008, Förtfattarna och Liber AB, Karlstad, p. 656



KAPITOLA 10

EMERGENTNÉ SITUÁCIE V ONKOLÓGII

MUDr. Stanislava Bubelínyová

10.1 Emergentné situácie v onkológii

S rastúcou incidenciou nádorových ochorení, rozširujúcimi sa možnosťami ich liečby a zlepšením prežívania chorých, sa stále častejšie stretávame s významnými a často až život ohrozujúcimi komplikáciami vlastných malignít a ich liečby.

Komplikácie alterujúce životne dôležité funkcie sa vyskytujú až u 5 % pacientov so solídnymi nádormi a až u 15 % pacientov s hematologickými malignitami v priebehu ich ochorenia, alebo liečby. Ich základný prehľad je uvedený v tabuľke 11.

Tabuľka 11. Prehľad akútnych stavov v onkológii

Akútne stavy v onkológii	
Metabolické emergencie	Hyperkalcémnia Hyponatrémia Hypoglykémia Syndróm nádorového rozpadu Hyperlaktatémia a metabolická acidóza
Kardiovaskulárne emergencie	Parikardiálny výpotok a srdcová tamponáda Syndróm hornej dutej žily (SHDŽ)
Neurologické emergencie	Malígna miechová kompresia Vnútrolebečná hypertenzia
Hematologické emergencie	Hyperviskózny syndróm Hyperleukocytóza a leuokostáza Hematofagocytárny syndróm a syndróm aktivácie makrofágov
Respiračné emergencie	Malígna obštrukcia dýchacích ciest
	Malígny fluidotorax
Infekčné emergencie	Febrilná neutropénia
Poliekové emergencie	Alergia a anafylaxia mukozitída Extravazácia chemoterapeutík Syndróm uvoľnenia cytokínov

10.1.1 Kardiovaskulárne emergencie

Syndróm hornej dutej žily (SHDŽ), syndróm *vena cava cranialis* (VCC)

Patofyziológia u onkologických pacientov so SHDŽ vzniká kompresiou hornej dutej žily tumorom vyrastajúcim z pravého hlavného, alebo horného bronchu, alebo útlakom zväčšených lymfatických uzlín v pravom paratracheálnom, alebo prekarinálnom priestore. U lymfómov podobne vedie k SHDŽ rast patologickej lymfadenopatie v mediastíne s útlakom cievnych štruktúr mediastína.

Syndróm sa prejavuje obrazom „mestnania" v spádovej oblasti HDŽ, a to pletorou až cyanózou, opuchom tváre a krku (zhoršujúcim sa v ľahu), zvýšeným jugulárnym venóznym tlakom s dilatáciou krčných žíl a výrazne dilatovanou podkožnou žilovou kresbou, najmä na hornej časti hrudníka (superficiálne venózne kolaterály).

Pacient môže mať bolesť hlavy a rozmazané videnie. Následkom vonkajšieho tlaku nádoru, alebo LU na tracheu sa môže zjaviť aj dýchavica. Rozsah a vážnosť symptómov závisia od rýchlosti progresie obštrukcie VCC a od rýchlosti a rozsahu rozvoja kolaterálnej cirkulácie. Rýchly nástup obštrukcie je vážny a nebezpečný pre rozvoj symptómov CNS, vrátane kómy a úmrtia. Vznik syndrómu VCC znamená inváziu nádoru do mediastína s horšou prognózou pacienta.

DIAGNOSTIKA

Diagnostický proces začína dôkladnou anamnézou s fyzikálnym vyšetrením. Pacienti so SHDŽ sa zo začiatku sťažujú na zachrípnutie, kašeľ a postupne sa pridáva zvýšenie žilovej náplne s dilatovanými cievami na hlave, krku a hrudníku, môže byť prítomný opuch a zmena sfarbenia tvárovej oblasti a krku (tzv. Stokesov golier) a horných končatín. Neskôr sa pridáva dysfágia, dyspnoe, ale aj klasický Hornerov trias (mióza, ptóza, enoftalmus). (2)

Tzv. Pembertonov manéver je provokačný manéver, pri ktorom pacient súčasne zdvihne obe horné končatiny nad hlavu. Následkom je zvýšenie jugulárneho venózneho tlaku sprevádzané rozšírením povrchových vén hlavy a krku, začervenaním v oblasti hlavy a krku a inspiračným stridorom. (3,4)

Najvážnejšími (život ohrozujúcimi) prejavmi sú laryngeálny edém a edém mozgu s prejavmi obnubilácie, letargie, podráždenosti, bolesťami hlavy, alebo kvantitatívnou poruchou vedomia.

U každého pacienta je vhodné odobrať krvný obraz s diferenciálnym rozpočtom leukocytov (detekcia prípadných blastov, zmeny hemogramu pri infiltrácii kostnej drene), biochémiu (detekcia možnej hyponatrémie pri paraneoplatických prejavoch malobunkového karcinómu pľúc), krvné plyny. Zo

zobrazovacích metód je najvýznamnejšie kontrastné CT event. MRI vyšetrenie hrudníka. Na CT môžeme sledovať uzáver cievy (obštrukciu, infiltráciu) alebo zmenšenie lumenu cievy útlakom zvonka, slabé plnenie kontrastom pod prekážkou a plnenie kolaterálnych vén. V prípade, že lézia spôsobujúca SVCO nebola histologizovaná, CT vyšetrenie nám pomôže rozhodnúť sa o najvhodnejšej ceste odberu materiálu na histologické vyšetrenie. Absolútne potrebné je histologické vyšetrenie, od ktorého závisí ďalšia liečba. (3) Histologické vyšetrenie je dôležité aj v prípade suspektného karcinómu pľúc, umožní nám odlíšiť dva základné histologické podtypy – malobunkový karcinóm pľúc (small-cell lung cancer – SCLC, približne 15 % prípadov karcinómu pľúc) a nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer – NSCLC, približne 85 % prípadov karcinómu pľúc) s odlišnou liečebnou stratégiou.

10.1.2 Neurologické emergencie

Syndróm kompresie miechy

Ku kompresii miechy dochádza v prípade, keď primárny tumor, alebo jeho MTS spôsobí útlak miechy s neurologickým deficitom. Patrí k najdevastujúcejším komplikáciám u pacienta s nádorovým ochorením. Najčastejšie sa MTS nachádzajú v zadnej časti stavcového tela a utláčajú prednú časť miechy. Môžu sa však nachádzať aj v zadnej časti stavcového oblúka a utláčať zadnú časť miechy. K útlaku následkom paravertebrálnych procesov môže dôjsť aj tak, že najskôr dochádza k útlaku časti intervertebrálnych otvorov a následne posterolaterálnej časti miechy.

Etiológia

U väčšiny pacientov je diagnóza malígneho ochorenia známa. Niekedy je však iniciálnym prejavom malígneho ochorenia. Z diferenciálno-diagnostického hľadiska prichádza do úvahy osteomyelitída, tuberkulóza stavcových tiel, epidurálne hematómy, herniácia intervertebrálnych diskov a spondylóza. Najčastejšími malígnymi ochoreniami s MTS postihnutím skeletu sú karcinómy prsnej žľazy, pľúc, prostaty, obličiek, mnohopočetný myelóm a sarkómy. Najčastejšie postihnutým úsekom je hrudná chrbtica (70 %), lumbosakrálna chrbtica (20 %) a cervikálna chrbtica (10 %). Tumor môže spôsobiť svojím rastom priamy mechanický tlak na miechu, alebo môže dôjsť k fraktúre stavcového tela s posunom kostného fragmentu a útlakom miechy. Okrem toho môže byť miecha poškodená na ischemickom podklade následkom postihnutia cievneho vertebrálneho plexu.

Klinický obraz

- bolesť chrbta (býva väčšinou prvým príznakom a môže mať lokalizovaný, alebo radikulárny charakter v závislosti od lokalizácie postihnutia, väčšinou sa zhoršuje pri kašli, pohybe a v ležiacej polohe),
- slabosť,
- motorický a/alebo senzorický deficit (podľa lokalizácie možno určiť lokalizáciu útlaku miechy),
- retencia moču a porucha vyprázdňovania stolice v rámci syndrómu kaudy spolu s ostatnými typickými neurologickými prejavmi (s nevyhnutnosťou urgentného zacievkovania, alebo epicystostómie).

DIAGNOSTIKA

Dôležitá je včasná diagnostika, pretože včasná dekompresia je kľúčová pre zachovanie neurologickej funkcie, a tak kvality života (maximálne do 72 hodín, ideálne do 24 – 48 hodín). Rtg vyšetrenie chrbtice patrí medzi užitočné rýchle zobrazovacie vyšetrenia, ktoré nám poskytnú informáciu o prítomnosti poškodenia stavcového tela – napr. prítomnosť kompresívnej fraktúry. MR vyšetrenie je diagnostickou metódou voľby a odporúča sa vyšetriť celú chrbticu vzhľadom na možnosť prítomnosti viacetážového MTS postihnutia. Myelogram a CT vyšetrenie sú používané v prípade, že MR vyšetrenie je kontraindikované. Myelogram je však invazívna vyšetrovacia metóda a nemožno ňou získať informáciu o paravertebrálnych a intramedulárnych procesoch. Súčasne treba v prípade kompletnej blokády miechy v niektorej úrovni urobiť viac ako jednu punkciu. Platí, že pacienti s vertebrogénnym bolestivým syndrómom, bez neurologického deficitu s abnormálnym rtg nálezom (straty pedikulov, kompresívne fraktúry), musia byť prednostne vyšetrení s cieľom vylúčiť kompresiu miechy (preferenčne, ako je uvedené vyššie pomocou NMR chrbtice).

Liečba

Neurologický stav pred začiatkom liečby je kľúčový. 80 % chodiacich pacientov chodí po liečbe, ale už rozvinutú paraplégiu možno zvrátiť iba v 5 % prípadov. Jeden rok prežíva 73 % chodiacich pacientov, no iba 9 % nechodiacich. Rýchlosť odstránenia kompresie miechy je rozhodujúca.

V liečbe sa uplatňujú:

- analgetická liečba,
- kortikosteroidy – dexametazón 16 mg i. v. bolus a následne 6 – 8 mg každých 6 hodín, po 48 – 72 hodinách môže byť dávka redukovaná na 4 mg každých 6 hodín a následne znižovaná každé 4 dni. V prípade zhoršenia

neurologického nálezu počas znižovania dávky dexametazónu (DXM) sa treba vrátiť na tú predchádzajúcu dávku dexametazónu, pri ktorej sa nevyskytli zhoršené neurologické symptómy,
- neurochirurgická liečba – dekompresia miechy, laminektómia, hemilaminektómia,
- externá rádioterapia – v prípade nemožnosti neurochirurgickej liečby, aj ako súčasť analgetickej liečby,
- špecifická liečba základného ochorenia,
- podporná liečba – laxatíva, antidepresíva, hypnotiká.

Syndróm intrakraniálnej hypertenzie

Približne 25 % pacientov s nádorovou chorobou má pri pitve mozgové MTS. Najčastejším nádorom metastázujúcim do mozgu je karcinóm pľúc (30 % mozgových metastáz), z ďalších nádorov je to karcinóm obličky, prsníka a malígny melanóm (všetky približne po 10 %) a karcinóm neznámeho pôvodu (15 %), predovšetkým ak sa pri týchto nádoroch vyskytujú aj pľúcne metastázy. Karcinómy ovária, prostaty a maternice zriedkavo metastázujú do mozgu. Lymfómy, najčastejšie agresívne non-Hodgkinove lymfómy (NHL), sa môžu primárne alebo sekundárne manifestovať v CNS vo forme nepravidelných a neostro ohraničených infiltrátov, zvyčajne periventrikulárne. Lymfoidné malignity (NHL – akútna lymfoblastová leukémia) môžu spôsobovať syndróm intrakraniálnej hypertenzie (ICH) leptomeningeálnou infiltráciou (diagnostická je lumbálna punkcia). K mozgovým MTS dochádza najčastejšie hematogénnou diseminá-ciou, distribúcia zodpovedá cievnemu zásobeniu mozgu, pričom 80 % MTS je lokalizovaných supratentoriálne, 15 % v mozočku a 5 % v oblasti mozgového kmeňa. Približne 50 % MTS je solitárnych, hlavne pri karcinóme prsníka, obličky, kým pri karcinóme pľúc a malígnom melanóme sú zvyčajne mnohopočetné. Metastázy môžu byť solídne, cystické, alebo hemoragické – hlavne pri germinatívnych nádoroch a melanóme. CNS je chránený voči pôsobeniu exogénnych látok, ku ktorým patrí aj cytostatická liečba pomocou hematoencefalickej bariéry. V praxi sa preto stáva, že primárny nádor sa zmenšuje vplyvom chemoterapie, a napriek tomu sa u pacienta vytvoria mozgové metastázy. Pri neliečených MTS je medián prežitia približne 1 mesiac. Ak sa liečia, prežitie je od 3 do 8 mesiacov, pri nádoroch prsníka však prežívajú pacienti zvyčajne dlhšie a pri germinatívnych nádoroch majú 50 % šancu na vyliečenie.

Klinický obraz

Príznaky mozgových metastáz sa môžu objaviť náhle a manifestujú sa náhlym vznikom neurologických symptómov, podobne ako pri náhlej cievnej mozgovej príhode (NCMP), alebo je nástup symptómov postupný. Solitárna

MTS sa zvyčajne prejavuje vo forme fokálnych neurologických symptómov (napr. hemiparéza, monoparéza), kým mnohopočetné MTS sa častejšie prejavujú bolesťou hlavy a zmenami mentálneho stavu.

Medzi najčastejšie príznaky patrí:

- všeobecné príznaky – napr. bolesti hlavy hlavne ráno (40 % pacientov), nevoľnosť, vracanie, zmeny mentálneho stavu,
- neurologické prejavy – napr. hemiparéza, expresívna afázia, monoparéza, epileptické záchvaty hlavne pri lokalizácii v temporálnej oblasti, diplopia.

DIAGNOSTIKA

Okrem neurologického vyšetrenia je suverénnou diagnostickou metódou CT mozgu, resp. ak je k dispozícii MR vyšetrenie mozgu, ktoré je citlivejšie ako CT pri procesoch v oblasti zadnej jamy lebky. V prípade lymfómov a leukémie je kľúčovou diagnostickou metódou lumbálna punkcia.

Diferenciálna diagnostika:

- metabolická encefalopatia – hyponátriémia, hypernátriémia, hyperkalciémia, hypoxémia, urémia, hepatálna encefalopatia, hypotyreóza,
- liekmi indukovaná encefalopatia – analgetiká, sedatíva, steroidy, cytostatiká,
- cerebrovaskulárne ochorenia – ischemická a hemoragická NCMP
- infekcia CNS,
- nutričná karencia – Wernickeho encefalopatia,
- paraneoplastické syndrómy – subakútna cerebelárna degenerácia najčastejšie pri malobunkovom karcinóme pľúc.

Liečba

Cieľom liečby je zmiernenie neurologických symptómov a predĺženie prežitia. Presná liečba závisí od histológie nádoru metastázujúceho do mozgu, počtu a veľkosti metastáz, ako aj rozsahu a aktivity nádoru mimo CNS.

Antiedémová liečba:

- dexametazón sa podáva zvyčajne iniciálne 16 mg i. v., následne 4 – 8 mg každých 6 hodín podľa efektu. Efekt je krátkodobý (niekoľko týždňov). Vzhľadom na jeho nežiaduce účinky ho treba znižovať tak rýchlo, ako je to možné po definitívnej liečbe MTS,
- manitol – 1 – 2 g/kg podať v priebehu 15 min. (v praxi pre 70 – 80 kg pacienta odpovedá napr. 500 ml 20 % manitolu i. v.). Manitol je kontraindikovaný v prípade prítomného intracerebrálneho krvácania pre riziko zhoršenia krvácania svojím osmotickým účinkom.

Antiepileptická liečba sa podáva len u pacientov s anamnézou záchvatov, preventívne podanie sa neodporúča.

Externá rádioterapia mozgu je štandardnou liečbou mozgových MTS, hlavne mnohopočetných, ak nie je možné neurochirurgické odstránenie alebo stereotaktická rádiochirurgia, alebo sú tieto postupy kontraindikované (napr. kontraindikácia celkovej anestézie).

Neurochirurgická liečba výrazne zlepšuje prežívanie pacientov. Medián prežitia pacientov s chirurgicky odstránenou MTS je 10 – 12 mesiacov. Vhodnými kandidátmi sú pacienti so solitárnou metastázou, ktorí majú minimálnu chorobu v systéme (t. j. mimo CNS), alebo u pacientov, ktorých nádor mimo CNS reaguje na onkologickú liečbu. Preto súčasťou vyšetrení pred rozhodnutím o operačnom riešení by malo byť zhodnotenie celkového rozsahu choroby a možností jej liečby.

Stereotaktická rádiochirurgia je metóda, pri ktorej sa aplikuje jedna radiačná dávka do dobre definovaného cieľa. Výhodou tejto liečby je podanie pomerne veľkej dávky na oblasť MTS s minimálnym poškodením okolitého tkaniva mozgu. Ďalšou výhodou je minimálna invazivita výkonu, nevýhodou je, že ju možno použiť len pri obmedzenom počte metastáz (zvyčajne menej ako 3) s limitovanou veľkosťou (do 4 cm). Podobne ako pri neurochirurgickej liečbe pacienti liečení stereotaktickou rádiochirurgiou prežívajú dlhšie.

Chemoterapia – u pacientov s nádormi veľmi dobre citlivými na chemoterapiu (germinatívne nádory) možno dosiahnuť aj samotnou chemoterapiou zmenšenie, resp. vymiznutie metastáz. V prípade leptomeningeálnej infiltrácie pri lymfómoch a leukémii podávame chemoterapiu intratekálne.

10.1.3 Metabolické emergencie

Hyperkalciémia

Hyperkalciémia je najčastejší paraneoplastický syndróm, vyskytuje sa u 10 – 20 % pacientov s pokročilým nádorovým ochorením. Môže byť prítomná pri solídnych nádoroch, aj pri hematologických malignitách. Karcinóm prsníka, pľúc a mnohopočetný myelóm sú najčastejšie nádorové ochorenia asociované s hyperkalciémiou (Tabuľka 12).

Závažná hyperkalciémia pri malígnych ochoreniach je obvykle zlým prognostickým znakom.

Patogenéza

Hyperkalciémia u pacientov s malígnym ochorením vzniká zvýšenou exkréciou vápnika z kostí.

Tabuľka 12. Malignity asociované s hyperkalciémiou

Osteolytické metastázy	Karcinóm prsníka
	Mnohopočetný myelóm
	Lymfómy, Leukémie
Humorálna hyperkalciémia (PTHrP)	Humorálna hyperkalciémia (PTHrP)
	Karcinóm obličky
	Karcinóm močového mechúra
	Karcinóm prsníka
	Karcinóm vaječníkov
	NHL
	CML
	Leukémie
	Lymfómy
1,25-dihydroxyvitamín D (kalcitriol)	Lymfómy (NHL, HL, lymphomatóza/granulomatóza)
	Dysgerminómy vaječníkov
Ektopická sekrécia PTH	Karcinóm vaječníka
	Pľúcne karcinómy
	Neuroektodermálne tumory
	Papilárny karcinóm štítnej žľazy
	Rabdomyosarkóm
	Karcinóm pankreasu

Existujú štyri hlavné mechanizmy vzniku hyperkalciémie:

- osteolytické metastázy s lokálnym uvoľnením cytokínov
- nádorová sekrécia proteínu podobnému parathormónu (parathormon related protein – PTHrP)
- produkcia 1,25-dihydroxyvitamínu D (kalcitriol)
- ektopická produkcia parathormónu – v nižšom percente prípadov

Klinické príznaky

Hyperkalciémia indukuje osmotickú diurézu inhibíciou antidiuretického hormónu. Výsledkom je polyúria spolu s nevoľnosťou, zvracaním, ktorá vedie k dehydratácii pacienta. Do klinického obrazu patrí i obstipácia a dezorien-

tácia. Klinické príznaky závisia od závažnosti hyperkalciémie a rýchlosti jej vzniku. Pacienti, u ktorých sa vyvíja hyperkalciémia postupne, majú príznaky pri závažnej hyperkalciémii mierne, pričom pacienti s tou istou hladinou vápnika, u ktorých sa hyperkalciémia vyvinula rýchlo, môžu mať rôzny stupeň kvantitatívnej poruchy vedomia.

Laboratórne parametre

V laboratórnych parametroch je dôležitá hodnota korigovaného vápnika, ktorá závisí od hladiny albumínu v sére, keďže vápnik sa viaže na albumíny. Pacient môže mať normálnu hladinu vápnika, no tým, že má málo albumínov, v skutočnosti už má hyperkalciémiu. Hyperkalciémia do 3 mmol/l obyčajne nevyžaduje urgentnú liečbu. Chronická hladina vápnika 3 – 3,5 mmol/l môže byť ešte dobre tolerovaná, vyžaduje už intenzívnejší prístup a hladina vápnika nad 3,5 mmol/l je život ohrozujúca komplikácia, s potrebou akútneho riešenia a intenzívneho monitorovania pacienta. O intenzite liečebného prístupu rozhodne klinický stav pacienta.

Terapia

- **všeobecné opatrenia** – diéta so zníženým obsahom kalcia, eliminácia liekov, ktoré spôsobujú hyperkalciémiu (tiazidové diuretiká, lítium, vitamín D), úprava dávky sedatív a analgetík, ktoré znižujú prietok obličkami,
- **hydratácia –** liečba začína vždy hydratáciou pacienta. Samotná intravenózna hydratácia dokáže znížiť hladinu vápnika v sére o 0,5 mmol/l. Liečba sa začína izotonickými roztokmi. Rýchlosť hydratácie závisí od mnohých faktorov: závažnosť hyperkalciémie, vek pacienta, kardiálne komorbidity pacienta a stav obličkových funkcií. Iniciálne sa začne hydratácia rýchlosťou 200 – 300 ml/hod., pokračuje sa v dávke 100 – 150 ml/hod. za pravidelného sledovania bilancie tekutín a cirkulačných parametrov. Potrebné je monitorovať hladinu elektrolytov a stav vnútorného prostredia. Podľa potreby, po iniciálnej hydratácii a doplnení objemu, možno pridať do liečby furosemid. Spolu s hydratáciou sa obvykle začne liečba bisfosfonátmi. Opatrnosť je potrebná u kardiakov, u pacientov s respiračnou insuficienciou na podklade metastáz, fluidotoraxu, pre riziko prevodnenia, opakovane treba pátrať po príznakoch kardiálnej dekompenzácie (auskultácia pľúc, náplň jugulárnych vén), u veľmi rizikových pacientov je vhodné zavedenie centrálneho venózneho katétra za účelom intenzívneho monitorovania,
- **diuretiká** – až po doplnení hypovolémie, pri znakoch kardiálnej dekompenzácie, kľučkové diuretiká majú kalciurický účinok,
- **bisfosfonáty** sú syntetické analógy pyrofosfátov, ktoré sa naviažu na povrch kostného hydroxyapatitu a inhibujú uvoľňovanie vápnika z kostí, za-

čiatok účinku o 2 – 4 dni. V akútnej fáze sa používajú výlučne intravenózne bisfosfonáty. V súčasnosti sa najčastejšie používa pamidronát, zoledronát. Pamidronát dosahuje normokalciémiu v 90 %. Podáva sa v dávke 90 mg jedenkrát za 3 – 4 týždne. Trvanie infúzie nemá byť kratšie ako 1 – 2 hodiny. Zoledronát je bisfosfonát tretej generácie, normokalciémiu dosahuje v 90 %, je o niečo účinnejší ako pamidronát. Nástup účinku je od 4 do 10 dní. Podáva sa v dávke 4 mg jedenkrát za 3 – 4 týždne a jeho výhodou je len 15-minútové trvanie infúzie. Bisfosfonáty sú vcelku dobre tolerované, s malým výskytom nežiaducich účinkov, môže sa vyskytnúť pyretická reakcia po podaní, ktorá je zvládnuteľná antipyretikami. Môže sa taktiež vyskytnúť prechodné zvýšenie hladiny kreatinínu a prechodná hypokalciémia a hypofosfatémia. Zriedkavou, zato závažnou komplikáciou dlhodobého podávania bisfosfonátov, je osteonekróza temporo-mandibulárneho kĺbu. Sú menej účinné pri hyperkalcémii spôsobenej tvorbou PTHrp. Najúčinnejší bisfosfonát v súčasnosti je kyselina zoledrónová s úspešnosťou takmer 90 % v úprave hyperkalciémie. Závažnou toxicitou okrem nefrotoxicity je osteonekróza sánky (najmä po stomatologických výkonoch),

- **kalcitonín** – je hormón parafolikulárnych buniek štítnej žľazy, inhibuje osteoklastami riadenú resorbciu vápnika z kostí a zvyšuje výdaj vápnika a nátria obličkou, nástup účinku je o 1 – 2 hodiny. Je to pomerne netoxický a účinný liek pri hyperkalciémii. V dávke 4 – 8 IU/kg i. m. alebo s. c., každých 6 – 8 hodín dokáže znížiť hladinu kalcia o 0,3 – 0,5 mmol/l v priebehu 2 – 6 hodín. V kombinácii s hydratáciou je účinným liekom pri závažnej hyperkalciémii. Hemodialýza je možná u pacientov s nemožnosťou hydratácie, pri renálnom zlyhaní, alebo pri kardiálnom zlyhávaní. Dôležité pri hyperkalciémii je si uvedomiť, že jedinou kauzálnou liečbou je liečba samotného nádorového ochorenia.
- **kortikosteroidy** znižujú vstrebávanie vápnika v čreve a in vitro inhibujú aktivitu osteoklastov (uplatňujú sa skôr pri kortiko-dependentných nádoroch – lymfómy, leukémie, mnohopočetný myelóm, zriedkavo nádory prsnej žľazy),
- **dialýza** sa používa pri nereagujúcej hyperkalciémii a renálnom zlyhaní. Je indikovaná len u pacientov, u ktorých je predpoklad účinku ďalšej onkologickej liečby.

Syndróm nádorového rozpadu, ***Tumor lysis syndrom (TLS)***

TLS je akútny stav v onkológii, ktorý je spôsobený masívnym rozpadom nádorových buniek a uvoľňovaním veľkého množstva draslíka, fosfátu a kyseliny močovej do systémového obehu. Usadzovanie kryštálov kyseliny močovej, alebo fosforečnanu vápenatého v renálnych tubuloch môže viesť k akútnemu

poškodeniu obličiek 1. Gupta A, Moore JA. Tumor Lysis Syndrome. JAMA Oncol 2018;4:895 s vývojom oligúrie, alebo anúrie. Katabolizmus nukleových kyselín na kyselinu močovú vedie k hyperurikémii, výrazné zvýšenie vylučovania kyseliny močovej môže mať za následok jej vyzrážanie v obličkových tubuloch a renálnu vazokonstrikciu, poruchu autoregulácie, zníženie prietoku obličkami, oxidáciu a zápal, čo vedie k akútnemu poškodeniu obličiek. Vysoké koncentrácie kyseliny močovej a fosfátu toto riziko potencujú, pretože kyselina močová sa ľahšie vyzráža v prítomnosti fosforečnanu vápenatého a naopak. Syndróm je charakterizovaný rýchlym rozvojom hyperurikémie, hyperkaliémie, hyperfosfatémie, hypokalciémie a akútneho poškodenia obličiek. TLS je definovaný ako laboratórnymi (Tabuľka 13) tak aj klinickými kritériami.

Tabuľka 13. Laboratórne zmeny u TLS (Cairova-Bishopova laboratórna definícia)

Vyšetrenie	Hodnota	Zmena od bazálnej hodnoty
Kyselina močová	≥ 476 µmol/l	25%
Kalium	≥ 6,0 mmol/l	25%
Fosfor	≥ 2,1 mmol/l u detí ≥ 1,45 mmol/l u dospelých	25%
Kalcium	≤ 1,75 mmol/l	25%

Dve alebo viac laboratórnych zmien do troch dní pred cytotoxickou terapiou alebo sedem dní po cytotoxickej terapii.

Klinické príznaky TLS:

- nevoľnosť a zvracanie
- nechutenstvo
- únava
- oligurie, anurie, bolesť v boku
- necitlivosť, záchvaty alebo halucinácie
- svalové kŕče a spasmy
- palpitácia

Etiológia a patogenéza

- Vysoké riziko: hematologické malignity – high grade non-Hodgkinove lymfómy, akútna leukémia
- Stredné a nízke riziko: ďalšie hematologické malignity, solídne nádory – testikulárne nádory, malobunkový bronchogénny karcinóm, neuroblastóm, karcinóm prsníka, choriokarcinóm, meduloblastóm a iné rýchle rastúce nádory.

Hlavné rizikové faktory:

- nízka diuréza a dehydratácia
- renálna insuficiencia, obštrukcia močového systému
- zvýšená hladina kyseliny močovej už pred liečbou
- zvýšená hladina laktátdehydrogenázy
- brušná „bulky disease", alebo iné známky veľkého nádoru

Fosfáty uvoľnené do cirkulácie z rozpadnutých buniek precipitujú s kalciom a ukladajú sa vo forme komplexov v mäkkých tkanivách. Súčasne vyviazaním kalcia dochádza k hypokalcémií s rizikom tetánie. Depozity kryštálov kalcium fosfátov a hlavne kyseliny močovej vedú k poškodeniu obličiek a môžu byť príčinou až renálneho zlyhania. Pri hyperkaliémii je pacient ohrozený arytmiami až náhlou srdcovou smrťou. TLS najčastejšie vzniká 1 – 3 dni po začatí liečby. Zriedkavo sa môže objaviť už pred začiatkom terapie, alebo krátko (do 5 dní) po ukončení. Ak sa TLS nevyvinie do 72 hodín od začatia liečby, je pravdepodobnosť neskoršieho rozvoja malá.

Najčastejšie vzniká pri liečbe chemoterapiou, rádioterapiou, po cielenej liečbe či po chemoembolizácii. Môže sa vyskytnúť aj pri kortikoterapii, hormonoterapii a zriedkavo k nemu môže dôjsť aj spontánnou nekrózou objemných nádorov.

Stanovenie diagnózy – vyšetrovacie metódy

Hyperurikémia

Zvýšený zánik buniek → vysoký obrat nukleových kyselín → výšená hladina kyseliny močovej – v prípade fyziologicky kyslého pH moča → precipitácia kryštálikov kyseliny močovej v tubuloch, dreni a zberných kanálikoch → akútne obličkové zlyhanie (väčšinou oligurického typu).

Hyperfosfatémia

Zvýšený zánik buniek → vyliatie intracelulárneho poolu fosfátov → vznik kalciumfosfátov → sekundárna hypokalciémia → zvýšená neuromuskulárna dráždivosť → tetania → ukladanie depozit kalciumfosfátov v obličkových tubuloch → akútne obličkové zlyhanie.

Hyperkaliémia

Zvýšený rozpad buniek → vyliatie intracelulárneho poolu kalia → hyperkaliémia → kardiotoxicita (bradykardia, fibrilácia, hypotenzia až zástava srdca v diastole)

Liečba hyperkaliémie:

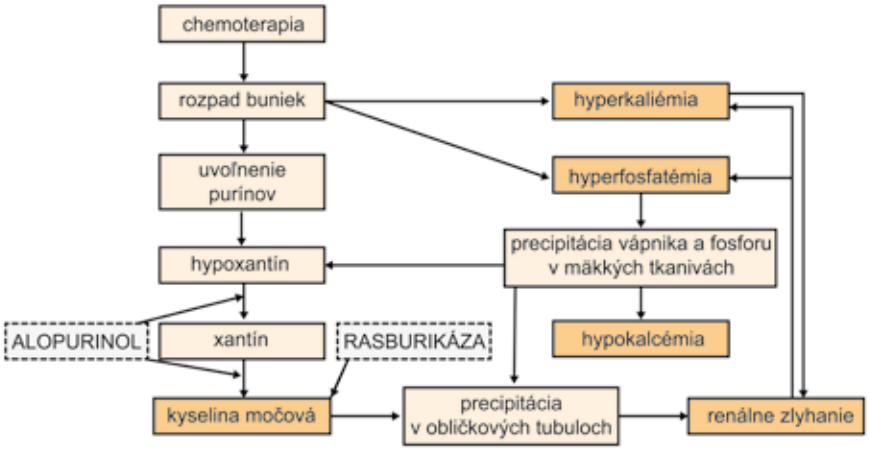
- inhalačne betamimetiká (fenoterol 2 vdychy) pri závažnej hyperkaliémii sa podávajú s cieľom rýchleho poklesu hladín draslíka (efekt je krátkodobý),
- iónomeniče (napr. calcium resonium 3-krát 15 g denne v malom množstve tekutiny) v hrubom čreve vyväzujú draslík,
- kalcium glukonát znižuje arytmogénny vplyv hyperkaliémie,
- hypertonická glukóza s inzulínom podporuje presun draslíka do buniek. Podávame 1 g glukózy na kg hmotnosti za hodinu (1 g/kg/h) spolu s inzulínom. Napríklad pacientovi s hmotnosťou 70 kg podáme v priebehu hodiny 70 g glukózy (napríklad 350 ml 20 % glukózy) so 17,5 U inzulínu. Sérovú hladinu draslíka a glukózy kontrolujeme každú hodinu,
- korekcia acidózy bikarbonátom podporuje presun draslíka do buniek,
- kľučkové diuretiká,
- dialýza.

Hyperfosfatémia a hypokalciémia:

- kľučkové diuretiká,
- iónomeniče – aluminium hydroxid 30 ml 4-krát denne,
- hypertonická glukóza s inzulínom,
- kalciumglukonát – len v prípade tetanických prejavov, riziko precipitácie s fosforom,
- dialýza.

Hypokalcémia

Precipitácia fosfátov v mäkkých tkanivách → vyviazanie kalcia s následnou hypokalciémiou s rizikom tetanie.



Obrázok 36. Patofyziológia syndrómu lýzy tumoru

Klinické príznaky prebiehajúceho TLS

1. celková slabosť, nechutenstvo a zvracanie
2. postupne sa rozvíjajúca svalová slabosť, kŕče, psychické zmeny, arytmie (príznaky vyplývajú z kombinácie hyperurikémie, hyperfosfatémie, hyperkaliémie a hypokalciémie)

Fyzikálne vyšetrenie a klinický nález

- pravidelný monitoring TK, P a stavu vedomia
- pravidelné monitorovanie EKG (zmeny pri hypokalcémii a hyperkaliémii)
- letargia, nevoľnosť, vracanie pri KM 600 – 900 mol/l
- hypertenzia, poruchy vedomia pri KM 1200 mol/l
- gangrenózne zmeny na koži, iriditis, artritis pri ukladaní deposit kalciumfosfátu
- karpo-pedálne spazmy, kŕče, poruchy srdcového rytmu (bradykardia až zástava) pri hypokalcémii
- a hyperfosfatémiu

Laboratórne vyšetrenie

- KO+diff, urea, kreatinín, KM, Na, K, Cl, Ca, Ca2+, P, Mg, AST, ALT, GMT, ALP, LD,
- bilirubín priamy a nepriamy, celková bielkovina a albumín, glukóza
- analýza moču: základná biochémia, vyšetrenie sedimentu, pH (v prípade nefyziologických hodnôt renálnych funkcií doplniť UZ alebo CT retroperitonea)

Liečba podľa klinického štádia:

Najdôležitejšia je prevencia. Základom terapie je hydratácia. Alkalizácia moču je kontroverzná (dostupné sú iba experimentálne dáta, alkalizácia môže podporovať ukladanie depozit kalciumfosfátov do mäkkých tkanív). Asymptomatickú hypokalcémiu neliečime, kým nedôjde ku korekcii hyperfosfatémie – hrozí riziko vzniku precipitátov kalciumfosfátov v tkanivách.

U pacientov s nízkym rizikom vzniku TLS je preferovaná hydratácia pred preventívnym podaním alopurinolu.

Prevencia vzniku TLS:

1. určiť riziko vzniku TLS u pacienta
2. zvážiť umiestnenie pacienta na JIS
3. zabezpečiť žilový vstup
4. v prípade, že je to možné, odložiť začatie terapie do normalizácie vstupných sledovaných parametrov

5. monitorovať kardiopulmonálne funkcie po 4 – 6 hodinách
6. pravidelne kontrolovať laboratórne hodnoty pred začatím aj v priebehu terapie
7. prehydratácia pacienta 24 – 48 hodín pred začiatkom chemoterapie roztokmi kryštaloidov v dávke 3000ml/m2/deň
8. alopurinol: 300 mg/m2/deň 2 – 3 dni pred začatím terapie 150 mg/m2/deň po 4 dňoch užívania – rasburikáza: v prípadoch, keď dávky alopurinolu nie sú dostačujúce 0,2 mg/kg/deň v 50ml FR po dobu 30 minút
9. podpora diurézy – manitol, furosemid, event. dopamín 2 ug/kg/min s cieľom udržania diurézy na 150 ml/hod, monitorovať bilanciu tekutín
10. každodenné váženie (retencia tekutín)
11. alkalizácia moču (pH =7): kontroverzný!

Algoritmus u pacienta s TLC

Syndróm rozpadu nádorových buniek je veľmi závažný akútny stav, ktorý môže chorého pripraviť o obličky, alebo dokonca o život. Z tohto dôvodu je nutné u pacientov s poruchou renálnych funkcií alebo s rizikovým typom či rozsahom zhubného nádoru alebo v prípade použitia intenzívnej alebo vysokodávkovanej terapie tejto situácii predísť predovšetkým dostatočnou hydratáciou v priebehu onkologickej systémovej liečby. Starostlivé monitorovanie obličkových funkcií, koncentráciou kyseliny močovej a hodnôt minerálov môže včas odhaliť vyvíjajúcu sa komplikáciu rozpadu zhubného nádoru a zdôvodniť začatie liečby alopurinolom, rasburikázou alebo dialýzou. Pacient s rozvinutým tumor lysis syndrómom vyžaduje intenzívnu starostlivosť.

10.1.4 Infekčné emergencie

Febrilná neutropénia

Febrilná neutropénia je definovaná ako výstup orálnej teploty nad 38,3 °C alebo dva výstupy axilárne nad 38 °C v priebehu dvoch hodín, pričom absolútny počet neutrofilov je pod hranicou 0,5 x 109 /l alebo sa takýto pokles očakáva.

Pokles neutrofilov je vyvolaný chemoterapiou a priemerne trvá 6 – 8 dní. Stupeň neutropénie závisí od použitého chemoterapeutického režimu.

Okrem typu chemoterapie existujú ďalšie rizikové faktory, ktorých prítomnosť upozorňuje na možnosť vzniku vyššieho stupňa neutropénie a jej dlhšie trvanie. Sú to:

- vyšší vek,
- pokročilé ochorenie,

- bez použitia antibiotickej profylaxie a G-CSF (granulocyty – kolónie stimulujúci faktor),
- mukozitída,
- zlý výkonnostný stav,
- kardiovaskulárne ochorenie.

Pacienti s febrilnou neutropéniou sú ohrození až 70 % mortalitou v prípade, že dôjde k oddialeniu začatia širokospektrálnej antibiotickej liečby. Špeciálnu pozornosť si vyžadujú geriatrickí pacienti, pacienti s urémiou a pacienti liečení kortikoidmi, ktorí sú neutropenickí, pretože u nich nemusí byť prítomná horúčka ani iné prejavy infekcie a prvý prejav môže byť až septický šok. Sepsa je definovaná ako systémová zápalová reakcia na infekciu. Septický šok je život ohrozujúci stav prejavujúci sa hypotenziou, hypoperfúziou životne dôležitých orgánov, oligúriou až anúriou, alteráciou vedomia, až multiorgánovým zlyhávaním.

Febrilná neutropénia (granulocytopénia) je emergentný stav vyžadujúci rýchle diagnostické a terapeutické kroky. Následky febrilnej neutropénie okrem ohrozenia pacientovho života môžu spôsobiť odklad a zníženia dávky chemoterapie. Dĺžka a hĺbka neutropénie sú podstatné pre určenie stupňa rizika. Približne 50 % pacientov s FN má horúčku ako jediný prejav infekcie, u druhej polovice sa podarí infekciu klinicky, alebo mikrobiologicky dokumentovať (určí sa diagnóza pneumónie, močovej infekcie, infekcie kože a mäkkých tkanív a pod., a to s alebo bez identifikácie vyvolávajúceho patogéna). U približne 15 – 20 % pacientov s hlbokou neutropéniou (< 100/mm^3) sa zistí bakteriémia. Mortalita na iniciálnu infekciu je v súčasnosti relatívne nízka, jedna z posledných štúdií EORTC u rizikových neutropenických pacientov s hematologickými malignitami opisuje počas antibiotickej liečby celkovú mortalitu 5 – 7 % a infekčnú mortalitu 1 – 2 %. Vzhľadom na špecifiká neutropenického pacienta je plne akceptovaný postup tzv. iniciálnej empirickej liečby. Jej princíp je založený na okamžitom nasadení širokospektrálnych antibiotík (ATB) po vykonaní relevantnej mikrobiologickej diagnostiky.

Klinický obraz

Horúčka, zimnica, triaška, klinické znaky infekcie môžu byť u neutropenického pacienta minimálne. Dôležité je aktívne pátranie po možnom zdroji infekcie, teda dôkladné kompletné fyzikálne vyšetrenie pacienta, vrátane vyšetrenia aj perirektálnej oblasti s cieľom vylúčenia perirektálneho abscesu, odber vzoriek na kultivačné vyšetrenie, pričom medzi štandardné vyšetrenia patrí kultivačné vyšetrenie zo sliznice nosa, dutiny ústnej, moč na kultivačné vyšetrenie, v prípade prítomnosti hnačiek ster z rekta, ev. stolica na kultivačné

vyšetrenie a v prípade prítomnosti kašľa spútum, ev. bronchoalveolárna laváž s kultivačným vyšetrením. Odoberá sa aj hemokultúra (z dvoch periférnych žíl, ev. v prípade zavedeného centrálneho venózneho katétra z jeho všetkých lúmenov + súčasne z periférnej žily) a ďalšie odbery a vyšetrenia sa riadia klinickým obrazom pacienta. K štandardným vyšetreniam patrí biochemické krvné vyšetrenie s cieľom zistenia renálnych, hepatálnych funkcií, glykémie a v prípade potreby vyšetrenie acidobázickej rovnováhy. Zo zobrazovacích metód patrí k paušálnym vyšetrovacím metódam rtg vyšetrenie hrudníka v dvoch projekciách (slúži aj ako vstupné vyšetrenie s cieľom sledovania dynamiky zmien v prípade zhoršujúceho sa klinického stavu pacienta, ev. za účelom posúdenia liečebného efektu).

Liečba

Základom je podanie širokospektrálnych antibiotík podľa antibiotických odporúčaní (na základe nemocničnej antibiotickej politiky rešpektujúcej hlavne spektrum rezistentných kmeňov, s cieľom zabránenia ich vzniku). Výber antibiotika sa riadi prognostickým indexom pacienta, ktorý je daný základnou diagnózou, celkovým stavom pacienta, prítomnou komorbiditou, ako aj použitým chemoterapeutickým režimom, na základe ktorého možno určiť očakávanú dĺžku neutropénie. Prognostický index pacienta s febrilnou neutropéniou sa vyjadruje tzv. MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) skórovacím rizikovým indexom.

Tabuľka 14. MASCC skórovací rizikový index

MASCC skórovací rizikový index	**počet bodov**
žiadne alebo minimálne symptómy	5
žiadna hypotenzia	5
žiadna CHOBPCH	4
solídny tumor alebo žiadna predchádzajúca mykotická infekcia	4
žiadna dehydratácia	3
stredne ťažké prejavy choroby	3
ambulantný stav pacienta	3
vek menej ako 60 rokov	2
maximálny súčet bodov	**26**

Pacient je v zvýšenom riziku, ak je maximálny súčet menší ako 21 bodov.

Príklad: Odporúčané antibiotické postupy:

1. **Nízke riziko**
   - (ampicilín/amoxycilín + klavulanát/sulbaktám) + ciprofloxacín p.o
   - pri alergii na betalaktámy: klimicín + ciprofloxacín p.o.
   - alebo ceftriaxon/cefotaxim + ciprofloxacín i.v.
2. **Vysoké riziko:**
   - Leukémie a neutropénia stupňa 4 (podľa CTC kritérií) viac ako 7 dní
   - Lymfómy
   - MASCC skóre menej ako 21
   - 1. línia: ceftazidím/cefepim/cefoperazon+sulbaktam/piperacilín+tazobaktam,
   - 2. línia: 1 + aminoglykozid u cirkulačne nestabilného pacienta s gramnegatívnou baktériémiou, ev. zvážiť u cirkulačne stabilného pacienta s gramnegatívnou baktériémiou,
   - 3. línia: meropenem – rezerva pre pacientov s dokumentovanou infekciou alebo pri neúčinnej 2. línii.

Ďalšia liečba septického šoku (okrem antimikrobiálnej liečby)

Včasné štádium septického šoku. Základom je zvrat šokového stavu v prvých hodinách jeho vzniku a cieľom je udržanie centrálneho venózneho tlaku (CVT) medzi 8 až 12 mm Hg, stredného artériového tlaku > 65 mm Hg, výdaj moču > 0,5 ml/kg/h a saturáciu O2 > 70 %.

Rezistentný septický šok. Okrem základnej liečby, ako je uvedené vyššie, je indikované okrem hydratácie aj pridanie vazopresorov.

Refraktérny septický šok. Indikované je pridanie nízkych dávok kortikosteroidov, nutričná podpora (enterálna, v prípade jej kontraindikácie parenterálna výživa), profylaxia hlbokej žilovej trombózy (ak nie je kontraindikácia podania heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou), prevencia stresových gastroduodenálnych vredov, podanie G-CSF (granulocytového rastového faktora), prípadne úprava antimikrobiálnej liečby (podľa klinického stavu a výsledkov kultivačných vyšetrení).

Pre dobrý manažment FN je dôležité odobrať dôkladnú anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, monitoring tlaku a diurézy, vyšetrenie krvného obrazu s absolútnym počtom neutrofilov a základných biochemických parametrov, odber krvi na hemokultiváciu z dvoch miest (centrálny a periférny prístup alebo dva periférne prístupy), kultivačné vyšetrenie moču a odber materiálu na mikrobiologickú diagnostiku z miest, ktoré predstavujú možný zdroj infekcie.

FN predstavuje až 30 % z komplikácií chemoterapeutickej liečby, ktoré vyžadujú hospitalizáciu a je zodpovedná za 10 % mortality onkologických

pacientov. Ak sa dokáže mikrobiologický záchyt gram-negatívnych mikroorganizmov v hemokultúre, mortalita sa pohybuje okolo 18 %, pri záchyte gram-pozitívnych mikroorganizmov je mortalita 5 %. Riziko ťažkého priebehu neutropénie a mortalitu možno určiť na základe výšky MASCC skóre (vytvorený Multinational Association of Supportive Care in Cancer).

Etiológia febrilnej neutropénie

V 60 – 75 % (t. j. viac než u polovice pacientov) sú ako etiologické agens izolované grampozitívne baktérie (stafylokoky, streptokoky, enterokoky). Candida species sa izolujú približne v 10 %, Aspergillus v 5 % a gramnegatívne baktérie (Enterobacteriaceae a Pseudomonas aeruginosa) asi len v 15 % prípadov. Prehľad najčastejších patogénov zodpovedných za febrilnú neutropéniu uvádza tabuľke 15.

Tabuľka 15. Zoznam najčastejších patogénov vyvolávajúcich febrilnú neutropéniu.

Gram-negatívne baktérie	Gram-pozitívne baktérie	Iné baktérie	Mykózy
E. coli	Koaguláza – negatívne stafylokoky	Clostridioides	Aspergillus spp.
Klebsiella spp.	Staphylococcus aureus	Mycobacteria	Candida spp.
Enterobacter spp.	Enterococcus spp.		
Pseudomonoas aeruginosa	Viridujúce streptokoky		
Citrobacter spp.	Streptococcus pneumoniae		
Acinetobacter spp.	Streptococcus pyogenes		
Stenotrophomonas maltophilia			

Prevencia

Zahrňuje režimové opatrenia, chemoprofylaxiu (antibiotiká a antimykotiká) a rastové faktory (RF).

Profylaktické podávanie

Granulocyty – kolónie stimulujúce faktory sa odporúčajú štandardne podávať v prevencii vzniku febrilnej neutropénie pacientom, ktorí dostávajú chemoterapiu s vysokým rizikom vzniku tejto komplikácie (> 20 %) – v tejto

skupine sú pacienti s hematologickými malignitami, po transplantácii krvotvorných buniek, pacienti so solídnymi nádormi liečení agresívnou chemoterapiou (sarkómy, germinatívne nádory, karcinóm prsníka a iné). Pacientom so stredným rizikom (10 – 20 % riziko vzniku FN) sa odporúča podávanie G-CSF ak je prítomný ešte aspoň jeden rizikový faktor (napríklad vek > 65 rokov).

Terapia

Výber vhodnej iniciálnej liečby závisí od stupňa neutropénie, jej predpokladanej dĺžky, epidemiologickej situácie v nemocnici, od predchádzajúcej antibiotickej liečby a pravdepodobného zdroja infekcie.

Pri nedostatočnom efekte a pretrvávajúcich febrilitách upravujeme antibiotickú liečbu cielene podľa kultivačných záchytov. Ak febrility pretrvávajú po týždni liečby, treba myslieť na mykotickú infekciu.

U pacientov so vzostupom neutrofilov nad 0,5×109/l, ktorí sú asymptomatickí a afebrilní 48 hodín, možno atb liečbu prerušiť. Ak nedošlo k regenerácii hemopoézy a neutrofily sú pod hranicou 0,5×109/l, možno antibiotickú liečbu prerušiť, ak je pacient afebrilný 7 dní.

Prehľad antibiotík vhodných na iniciálnu liečbu uvádza tabuľke 16.

Tabuľka 16. Zoznam antibiotík vhodných na iniciálnu liečbu febrilnej neutropénie podľa rizika závažného priebehu

Antibiotiká vhodné na iniciálnu liečbu febrilnej neutropénie u pacientov s *vysokým* rizikom ťažkého priebehu	**Antibiotiká vhodné na iniciálnu liečbu febrilnej neutropénie u pacientov s *nízkym* rizikom ťažkého priebehu**
Cefepim	Amoxicílin/klavulanát
Piperacilín/tazobaktám	Ciprofloxacín
Cefrazidim	Levofloxacín
Cefoperazon/sulbaktám	Moxifloxacín
Meropeném	Klindamycín
Imipeném/cilastatín	Ceftriaxon
Aminoglykozidy	Cefotaxim

Terapeutické použitie G-CSF

Ak podávanie G-CSF počas už prebiehajúcej FN nie je spojené so zlepšením prognózy pacienta, odporúča sa zvážiť jeho podanie pacientom s FN, ktorí neodpovedajú na antibiotickú liečbu alebo ktorí majú vážny priebeh FN (septický šok, invazívna mykotická infekcia a podobne). G-CSF prípravky podávané v uvedených profylaktických alebo terapeutických indikáciách sú fil-

grastim alebo jeho pegylovaná forma – pegfilgrastim. Podávajú sa subkutánne jedenkrát denne opakovane až do výstupu neutrofilov do normálu, pegylovaná forma na rozdiel od nepegylovaného filgrastimu sa podáva jednorazovo a postupne sa uvoľňuje do organizmu. Ide o bezpečné prípravky a z vedľajších účinkov sú najčastejšie bolesti kostí (najmä v miestach aktívnej krvotvorby) a prejavy podobné chrípke.

10.1.5 Poliekové emergencie

Paravenózny únik cytostatika

Pri paravenóznom úniku (extravazácii) cytostatika závisí stupeň podškodenia tkanív od typu, koncentrácie a dávky paravenózne podaného cytostatika. Cytostatiká možno podľa účinku na tkanivá rozdeliť na iritanciá a vezikanciá.

Iritanciá

- alkylačné látky: karmustín, dakarbazín, karboplatina, cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan, oxaliplatina, tiotepa,
- antimetabolity: cytarabín, fl udarabín, 5-fl uorouracil, gemcitabín, metotrexát, raltitrexed,
- antibiotiká: bleomycín,
- epipodofylotoxíny: etopozid,
- kamfotecíny: irinotekan.

Vezikanciá

- alkylačné látky: mechloretamín (nitrogen mustard),
- antracyklíny: daunorubicín, adriamycín, epirubicín, idarubicín,
- antibiotiká: mitomycín C,
- vinka alkaloidy: viblastín, vinkristín, vinorelbín,
- taxány: docetaxel, paclitaxel.

Klinický obraz

Iritanciá spôsobujú zápalovú reakciu, bolesť, pálenie, lokálny pocit tepla, opuch, alebo flebitídu v mieste podania cytostatika, alebo v žilovom priebehu. Môžu spôsobiť aj zatvrdnutie, alebo hyperpigmentáciu v žilovom priebehu. Klinické symptómy netrvajú dlho.

Vezikanciá môžu spôsobiť dlhotrvajúce a závažné poškodenie tkanív až ich nekrózu. Symptómy sa môžu objaviť ihneď po extravazácii, alebo po niekoľkých dňoch až týždňoch. Prejavujú sa bolesťou, lokálnym pálením, miernym erytémom, svrbením, alebo opuchom. Neskôr dochádza k zhoršovaniu ery-

tému a bolesti a dochádza k zmene sfarbenia a indurácii kože, suchej deskvamácii, alebo môže dôjsť k rozvoju pľuzgierov. V prípade závažnej extravazácie sa môže rozvinúť nekróza s tvorbou vredov a s postihnutím priľahlých tkanív. Ihneď ako zistíme paravenózny únik cytostatika, prerušíme jeho podávanie a ihlou, ktorou nastal únik látky sa pokúsime aspirovať maximum jej objemu, pričom sa vyhneme zbytočnému tlaku na okolie miesta úniku cytostatika. V prípade, že existuje, použijeme antidotum (napríklad dexrazoxán v prípade antracyklínov, alebo hyaluronidázu v prípade taxánov). V prípade antracyklínov, mitomycínu C, aktinomycínu D a alkylačných látok používame studené obklady s cieľom lokalizovať cytostatikum, pričom je potrebné vyhnúť sa alkoholovej kompresii. Naopak, v prípade taxánov a platinových derivátov používame teplé obklady s cieľom disperzie cytostatika. Postihnutú končatinu elevujeme a podávame analgetiká, protizápalové lieky a antibiotiká podľa potreby. Niekedy je potrebná chirurgická liečba.

Skratky

CNS	centrálny nervový systém
DXM	dexametazónu
FN	febrilná neutropénia
FN	febrilná neutropénia
ICH	intrakraniálnej hypertenzie
LU	lymfatické uzliny
MASCC	skórovací rizikový index (*z angl.* Multinational Association of Supportive Care in Cancer)
MR	magnetická rezonancia
MTS	metastáza
NCMP	náhla cievna mozgová príhoda
NSCLC	nemalobunkový karcinóm pľúc (*z angl.* non-small cell lung cancer)
SCLC	malobunkový karcinóm pľúc (*z angl.* small-cell lung cancer)
SHDŽ	syndróm hornej dutej žily
TLS	Syndróm rozpadu nádoru (*z angl.* Tumor lysis syndrom)
VCC	syndróm *vena cava cranialis*

Referencie

1. Krimsky, W. S, Behrens, R. J, Kerkvliet, G. J. 2002. Oncologic emergencies for the internist. In: *Clin J Med*, 2002, vol. 69, no. 3, p. 209 – 210
2. Wilson, L. D., Detterbeck, F. C., Yahalom, J. 2007. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. In: *N Engl J Med*, 2007, vol. 356, no. 18, p. 1862 – 1869
3. Pemberton, H. S. 1946. Sign of submerged goitre. In: *Lancet*, 1946, vol. 251, p. 509.

4. Stewart, A. F. 2005. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer.In: *N Engl J Med,*2005,p. 352 – 373
5. Clines, G .A., Guise, T. A. 2005. Hypercalcemia of malignancy and basic research on mechanism Responsibil for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. In: *Endocr Relat Cancer,* 2005, vol. 12, p. 549
6. Horwitz M. J., Stewart A. F. Hypercalcemia associate with malignancy. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society of Bone and Mineral Research 2006; 31: 195.
7. Horwitz, M. J. *et al.* 2003. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on calcium plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. In: *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, vol. 88, p. 1603
8. Van Houten, J. N. *et al.* 2006. Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. In: J Clin Endocrinol Metab, 2006, vol. 91, p. 580
9. Howard, S. C., Jones, D. P., Pui, C.H. 2016. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. In: *Ann Hematol*, 2016, vol. 95, p. 563
10. Klastersky, J. *et al.* 2016. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. In: *Ann Oncol*., 2016, vol. 27, no. 5, p. 111 – 118
11. Klastersky, J. *et al.* 2000. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. In: *J Clin Oncol.*, 2000, vol. 18, p. 3038 – 3051
12. Freifeld, A. G. *et al.* 2011. Clinical practice guidlines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. In: *Clin Infect Dis.,* 2011, vol. 15, no. 52, p. 56 – 93
13. Drgona L. 2012. Febrilná neutropénia. In: *Onkologia,* 2012, vol. 7, no. 1, p. 20 – 23



KAPITOLA 11

PALIATÍVNA MEDICÍNA

MUDr. Barbora Dobiašová

Úvod

Paliatívna medicína je samostatný špecializačný odbor, ktorý sa zaoberá paliatívnou liečbou zameranou na kvalitu života pacientov. Paliatívna starostlivosť je aktívna starostlivosť poskytovaná pacientom trpiacim na nevyliečiteľné ochorenie typicky v jeho pokročilom alebo terminálnom štádiu, pričom môže ísť nie len o onkologické ochorenia (napr. chronické srdcové zlyhanie, chronická obštrukčná pľúcna choroba, neurodegeneratívne ochorenia). Cieľom tejto starostlivosti je zmierniť telesné prejavy progredujúceho ochorenia, ako aj pozitívne ovplyvniť psychosociálne dopady ochorenia na život pacienta a jeho blízkeho okolia, ako aj napĺňať jeho spirituálne potreby. Vo svojej komplexnosti by mala byť včas poskytovaná všetkým pacientom s onkologickým ochorením už v priebehu aktívnej protinádorovej liečby v jednotlivých fázach ochorenia podľa individuálnych potrieb (tzv. včasná integrácia). V situácii, keď sú možnosti protinádorovej liečby vyčerpané, pacient nemá výkonnostný stav na jej podstúpenie alebo si ju sám nepraje, sa paliatívna starostlivosť stáva hlavným liečebným prístupom. Po celú dobu rešpektuje priania a preferencie pacienta, chráni jeho dôstojnosť a hodnotové priority a s ohľadom na to vytvára podmienky vľúdneho prostredia, poskytuje oporu celému blízkemu okoliu.

Všeobecná (základná) paliatívna starostlivosť je poskytovaná v rámci liečby základného ochorenia lekárom, onkológom či iným zdravotníckym personálom.

Špecializovaná paliatívna starostlivosť je spravidla komplexný prístup poskytovaný lekárom špecialistom v odbore paliatívna medicína alebo celým paliatívnym tímom, ktorý je okrem lekára tvorený sestrou, sociálnym pracovníkom, psychológom/psychoterapeutom, duchovným. Môže mať organizačnú formu ambulancie paliatívnej medicíny, lôžkového paliatívneho oddelenia, konziliárneho paliatívneho tímu alebo mobilného paliatívneho tímu do zariadení sociálnych služieb či domáceho prostredia pacienta, kedy v našich podmienkach hovoríme o hospicovej starostlivosti na konci života.

11.1 Najčastejšie symptómy pokročilého ochorenia

Bolesť predstavuje jeden z najzávažnejších prejavov zväčša pokročilého nádorového ochorenia, ktorý zásadným spôsobom ovplyvňuje kvalitu života. Ide o nepríjemnú zmyslovú a citovú skúsenosť, ktorá je spojená s aktuálnym alebo potenciálnym poškodením tkaniva. Je to subjektívny, vždy komplexný pocit súvisiaci s emocionálnym nastavením, väčšinou však má objektívnu príčinu. Podľa prevažujúceho patofyziologického mechanizmu rozlišujeme bolesť **nociceptívnu** (somatickú a viscerálnu) a **neuropatickú**. U onkologických pacientov najmä s pokročilým ochorením býva často kombinovaná. Vedomosť o podiele neuropatickej zložky bolesti je kľúčová k voľbe správneho liečebného postupu. Iným rozdelením môže byť podľa vzťahu k ochoreniu – bolesť **vyvolaná nádorom** (kostné metastázy, infiltrácia nervových štruktúr), **spôsobená diagnostikou** (punkcie) či samotnou **protinádorovou liečbou** (pooperačná bolesť, neuropatia po chemoterapii, chronická cystitída po radioterapii), ako aj bolesť **súvisiaca s pokročilým ochorením** (dekubity, muskuloskeletálne bolesti pri imobilite). Špecifickou je **bolesť na konci života**, ktorá je komplexná a má výraznú emocionálnu zložku spojenú s ťažkým distresom. Intenzita nádorovej bolesti v priebehu dňa kolíše. Epizódy vzplanutia bolesti u pacientov s nastavenou analgetickou medikáciou označujeme ako **epizodické** alebo **prelomové bolesti.** Typicky sa objavuje na konci dávkového intervalu, ale aj ako *bolesť incidentálna* – vyvolaná konkrétnym faktorom (pohyb, kašeľ, defekácia), či bolesť bez identifikovateľnej príčiny. Pred započatím liečby bolesti je potrebné jej riadne zhodnotenie, pričom najvýznamnejší parameter pri voľbe liečby je **intenzita bolesti**. Na jej zhodnotenie sú využívané rôzne *jednoduché* (numerická, vizuálna, verbálna škála) i *viacrozmerné nástroje* (dotazníky).

Základnou metódou symptomatickej liečby bolesti je farmakoterapia. Analgetiká volíme podľa intenzity bolesti, čo schematicky znázorňuje trojstupňový analgetický rebríček vypracovaný v roku 1986 Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Tabuľka 17. Analgetický rebríček WHO (zdroj: WHO, 1986).

I. stupeň – mierna bolesť	**II. stupeň – stredne silná bolesť**	**III. stupeň – silná bolesť**
Neopioidné analgetiká	Slabé opioidy + neopioidné analgetiká	Silný opioid +/- neopioidné analgetiká
+/- koanalgetiká		

1. stupeň predstavuje liečbu bolesti **neopioidnými (periférnymi) analgetikami**, z ktorých najviac používanými sú *paracetamol, metamizol* a *nesteroidné antiflogistiká (NSAID)*. Používajú sa v monoterapii pri miernej bolesti, ale aj v kombinácii s opioidmi pri strednej a silnej bolesti, či ako koanalgetiká. Pokiaľ nie je maximálnymi dávkami v priebehu dvoch dní dosiahnutý analgetický efekt, je indikovaný prechod na analgetiká vyššieho stupňa. Kombinácia paracetamolu alebo metamizolu s NSAID zvyšuje analgetický účinok, iné kombinácie nie sú racionálne. Nezastupiteľné miesto majú NSAID aj v liečbe incidentálnej bolesti. Pri pravidelnom či dlhodobom užívaní je potrebné pamätať aj na riziko hepatálneho či renálneho poškodenia, ako aj riziko gastrointestinálneho krvácania u onkologického pacienta.

2. stupeň tvoria **slabé opioidy**, medzi ktoré patria *tramadol, kodeín* a *dihydrokodeín*. Sú určené na liečbu stredne silnej bolesti prostredníctvom svojho pôsobenia na μ receptory v centrálnom nervovom systéme (CNS). Dávku je potrebné titrovať postupne maximálne do odporúčanej dennej dávky pre svoj stopový efekt. Výhodná je kombinácia s periférnymi analgetika a koanalgetikami. Tramadol sa tiež vyznačuje inhibíciou spätného vychytávania noradrenalínu na presynaptických štrbinách, čo umožňuje jeho použitie aj v liečbe neuropatickej bolesti. V prípade nedostatočného liečebného efektu pri maximálnej a kombinovanej liečbe slabými opioidmi v priebehu niekoľkých dní, je potrebné zvážiť prechod na analgetiká vyššieho stupňa. V liečbe silnej nádorovej bolesti je prípustné dokonca 2. stupeň rebríčka obísť a iniciálne liečbu započať malými dávkami silných opiátov.

3. stupeň WHO rebríčka tvoria **silné opioidy** využívané v liečbe silnej nádorovej bolesti, ktorou trpí až 60 – 90 % onkologických pacientov v rôznych fázach ochorenia. Indikované sú vždy, keď bolesť nemožno zmierniť periférnymi alebo slabými opioidmi bez ohľadu na prognózu základného ochorenia. Účinkujú väzbou na viaceré opioidné receptory v CNS a podľa farmakodynamického efektu, ktorý na nich vyvolávajú ich delíme na agonistov a antagonistov, niektoré majú zmiešaní efekt. Patria sem – *morfín, oxykodon, hydromorfón* a *tapentadol*, vo forme náplastí *fentanyl* a *buprenorfín*. Okrem transdermálnej formy sú možnosti aplikácie perorálne, parenterálne či subkutánne. Preparáty sa tiež rozlišujú podľa pôsobenia na formy s rýchlym a riadeným uvoľňovaním. Lieky podávame v pravidelných intervaloch, podľa potreby podávame lieky len v prípade záchrannej medikácie. Dávky titrujeme podľa analgetického efektu a miery nežiadúcich účinkov. Výhodná je kombinácia s neopioidnými analgetikami a koanalgetikami, dlhodobá kombinácia silných a slabých opiátov obvykle prínosná nie je, a aj keď tento postup nie je považovaný za štandardný, v niektorých klinických situáciách je výhodný. Za niektorých okolností možno za výhodnú považovať aj kombináciu dvoch silných opioi-

dov (tzv. duálna opioidná terapia). Hoci silné opioidy nemajú stanovenú maximálnu dennú dávku, za relatívne stropovú dávku je považovaných 300 mg ekvivalentu morfínu perorálne za deň. V rámci variability vnímania pacientov môže dôjsť k nepriaznivému pomeru medzi analgetickým účinkom a nežiadúcimi účinkami podanej liečby. Vzniká tak napríklad psychická závislosť spôsobená euforizujúcim účinkom opioidov, ktorý je vyvolaný podaním supraanalgetickej dávky, teda nie dávky postačujúcej na zabezpečenie analgetického účinku. Iným problémom môže byť rozvoj tolerancie opioidov či hyperalgézie. Riešením je tzv. **rotácia opioidov**, keď sa opioid nahrádza iným s cieľom dosiahnutia lepšieho analgetického účinku a eliminácie nežiadúcich účinkov. Pri stanovení dávky nového opioidu vychádzame z ekvianalgetickej dávky (podľa dostupných prevodových tabuliek) v iniciánej redukcii cca o 30 % s následnou titráciou dávky podľa efektu a nežiadúcich účinkov.

Pri začatí liečby silnými opioidmi sa často vyskytuje nauzea či vracanie. S cieľom vyhnúť sa nepríjemnému vedľajšiemu účinku je možné liečbu začať súčasne s prechodným podaním antiemetickej liečby, najúčinnejšie sú centrálne antiemetiká (napr. haloperidol v dávke 3-3-5 mg). Iným častým nežiadúcim účinkom liečby opioidmi býva obstipácia.

V prevencii jej rozvoja môžu pomôcť osmotické a zmäkčujúce laxatíva (napr. laktulóza, magnéziový prášok), pri nedostatočnom efekte použiť kontaktné stimulačné laxatíva (napr. sennový list, bisakodyl), účinná býva rektálna aplikácia (napr. glycerínové, bisakodylové čapíky). Kombinácia *oxykodonu s naloxonom* môže byť vhodným analgetikom u pacientov s torpídnou obstipáciou, pretože naloxon blokuje lokálne účinky oxykodonu na opioidných receptoroch čreva. Jeho použitie nie je vhodné pre pacientov s hepatálnou insuficienciov.

Koanalgetiká sú pomocné analgetiká rôznych skupín, ktoré dopĺňajú analgetickú liečbu pre špecifický typ bolesti. Patria sem **bisfosfonáty** či **denosumab** používané pri liečbe kostných metastáz, **kortikosteroidy** na zlepšenie neurologického deficitu pre svoj antiedémový účinok napr. pri útlaku nervových štruktúr alebo intrakraniálnej hypertenzii. Svoje miesto majú napr. aj pri bolesti spôsobenej distenziou púzdra pečene, pri viscerálnej bolesti sú vhodné tiež **spazmolytiká**. Špecifická býva neuropatická bolesť spôsobená poškodením periférnych nervových štruktúr, kde liekom voľby je *gabapentín* zo skupiny **antikonvulzív** alebo **antidepresív** *(amitriptylin, duloxetin, venlafaxin).*

Inými symptomatickými možnosťami liečby bolesti sú metódy regionálnej analgézie, neuroablatívne postupy, rehabilitácia a fyzikálna liečba, psychologické postupy.

Dušnosť je subjektívny pocit nedostatku vzduchu, ktorého intenzita nemusí korelovať s objektívnymi parametrami. Je jedným z najčastejších príznakov

nielen nádorového ochorenia. V posledných týždňoch života je pozorovaná u 50 – 80 % pacientov. Jej príčiny môžu byť akútne (napr. pľúcna embólia, infekcia) či chronické, ktoré sú pri nádorových ochoreniach často kombinované (napr. metastatické pľúcne postihnutie, obštrukcia dýchacích ciest chorobou, lymfostáza, pleurálny výpotok). Dušnosť býva trvalá alebo sa prejavuje epizodicky, môže mať progredujúci charakter a tiež závisieť od pridružených faktorov. Posúdenie etiológie dušnosti je nevyhnutné pred začatím kauzálnej liečby (podanie chemoterapie, rádioterapia, zavedenie stentu, drenáž výpotku, liečba infekcie...). Pri hyposaturácii ako aj subjektívnom pocite pri normosaturácii sa odporúča použitie oxygenoterapie maskou alebo nosnými okuliarmi. Súčasťou liečby pacienta trpiaceho týmto symptómom je aj jeho edukácia a usmernenie vo využití životného potenciálu s obmedzením (prioritizácia aktivít), či pomoc v zaistení potrebných pomôcok. Z farmakologických postupov sa využíva liečba **opioidmi**, najviac skúseností je s morfínom, ktorí znižuje nadmerné respiračné úsilie, nespôsobuje retenciu CO2 ani klinicky významný útlm dychového centra pri správnom dávkovaní. U opioid naivných pacientov je iniciálna dávka morfínu 2,5 – 5 mg podkožne v 4 hodinových intervaloch, u pacientov s ťažkou dýchavicou môže byť tento interval skrátený, aplikácia môže byť aj parenterálna. Pokiaľ sú dve iniciálne dávky podaného opiátu dobre tolerované bez dosiahnutia požadovaného efektu, možno dávku zdvojnásobiť. Pacientom, ktorí majú v chronickej medikácii opiáty pre bolesť, možno dennú dávku navýšiť o 20 – 30 %, pričom je potrebné započítať aj dávky podané podľa potreby. Pri súčasnom výskyte úzkosti pri dušnosti možno liečbu opiátmi kombinovať s použitím sedatív s inhibíciou dychového centra zo skupiny **benzodiazepínov** (diazepam, bromazepam, alprazolam, midazolam). U pacientov v terminálnej fáze nádorového ochorenia s refraktérnou dušnosťou a úzkosťou je na zváženie zahájenie kontinuálnej paliatívnej sedatívnej liečby (viď. nižšie). Pri súčasnom výskyte chrčivého dýchania je v tejto situácii namieste použitie **anticholinergika** s cieľom redukovať brochiálnu sekréciu – butylskopolamín 20 – 40 mg á 6 – 8 hod. V liečbe dušnosti sa uplatňujú aj **kortikosteroidy** za predpokladu, že za etiológiou stojí bronchokostrikcia, edém bronchiálnej sliznice či karcinomatózna lymfangoitída (dexamethazon, metylprednisolon, prednisolon). Pri dobrom klinickom efekte tejto liečby je potrebná rýchla ale postupná redukcia dávky na najnižšiu účinnú dávku, pokiaľ sa efekt liečby neprejaví do max. 7 dní od začatia, má byť liečba kortikoidom ukončená. U pacientov s chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou je potrebné optimálne nastavenie **bronchodilatačnej liečby**. Dušnosť spôsobená retenciou tekutín alebo dekompenzáciou kardiálneho zlyhávania je indikovaná k liečbe **diuretikami.** Sťažené vykašliavanie či auskultačný nález zahlienenia možno upraviť inhalačným či celkovým podaním **mukolytík**.

11.2 Malígna črevná obštrukcia (MBO)

MBO je častá komplikácia predovšetkým pokročilého nádorového ochorenia, keď sú už možnosti radikálneho chirurgického riešenia limitované. Je definovaná ako redukcia alebo absencia posunu žalúdočného alebo črevného obsahu gastrointestinálnym traktom. Najčastejšie postihuje tenké črevo (66 %) a vyskytuje sa prevažne pri diagnóze ovariálneho karcinómu (20 – 50 %), ale aj nádoroch postihujúcich gastrointestinálny trakt, či karcinómoch endometria, prsníka alebo malígnych melanómoch. Okrem prítomnosti nádorového ochorenia je k vysloveniu diagnózy potrebná aj typická klinická symptomatológia, nález na zobrazovacích vyšetreniach, laboratórne môžu byť prítomné známky metabolickej poruchy. Komplexné zhodnotenie terapeutických možností u konkrétneho pacienta zohľadňuje jeho výkonnostný stav, štádium ochorenia, prebiehajúcu liečbu a ďalšie liečebné možnosti, komorbidity a aktuálne ťažkosti. *Chirurgické riešenie* je voľbou predovšetkým u pacientov v dobrom celkovom stave s predpokladaným priaznivým efektom operácie (prežívanie viac ako 2 mesiace od operácie). *Konzervatívna nefarmakologická liečba* si dáva za cieľ dekompresiu čreva, resp. postihnutú časť tráviaceho traktu zavedením stentu alebo nazogastrickej sondy (NGS). Jej alternatívou je ventilujúca perkutánna endoskopická gastrostómia (venting PEG). *Konzervatívna farkomakologická liečba* je podávaná parenterálne. Pre zvyčajne kontinuálnu bolesť je indikované použitie **analgetík** v podobe silných opioidov (morfín, transdermálne formy opioidov), pri kolikovitej bolesti v kombinácii so spazmoanalgetikami a anticholinergikami. Z **antisekrečných liekov** sa uplatňuje použitie butylskopolamínu v dávke 40 – 120 mg/deň. Ide o anticholinergikum s analgetickým účinkom, ktoré znižuje tonus a peristaltiku hladkých svalov a znižuje sekréciu v GITe. Má menej centrálnych nežiadúcich účinkov, objaviť sa môže suchosť v ústach. Oktreotid je syntetický analóg somatostatínu, ktorý inhibuje uvoľnovanie a aktivitu gastrointestinálnych hormónov, ovplyvňuje produkciu kyslej žalúdočnej sekrécie, znižuje výdaj žlče a tiež spasticitu zodpovednú sa kolikovité bolesti. Iniciálna dávka je 0,3 mg/deň s následnou eskaláciou dávky na 0,6 – 0,9 mg/deň v kontinuálnom podaní alebo vo forme pravidelných bolusov v intravenóznej alebo subkutánnej forme. Za terapeutický úspech sa považuje redukcia vracania a bolesti, ktorá sa v literatúre udáva v 60 – 90 %. Napriek tomu, že k dispozícii nie sú dáta z randomizovaných štúdií, ktoré by hodnotili benefit použitia **inhibítorov protónovej pumpy** a **H2 blokátorov**, pre svoje účinky redukcie sekrécie a supresie žalúdočnej acidity sa používajú v liečbe MBO. **Antiemetikom** prvej voľby v symptomatickej liečbe MBO je selektívny antagonista dopamínových receptorov haloperidol v dávke 5 – 20 mg/deň. Naopak, použitie metoklopramidu nie je rutinne vhodné, jeho intermi-

tentné podanie v dáv-ke 30 – 60 mg/deň je indikované výhradne pri parciálnej obštrukcii. Na ovplyvnenie nevoľnosti a vracania je využívané aj antipsychotikum olanzapín v dávke 2,5 – 20 mg/deň, v tejto indikácii však u nás dosiaľ nebol registrovaný. Ako racionálne sa javí tiež použitie **glukortikoidov**, ktoré redukujú peritumorálny zápalový edém, pre ich použitie u pacientov s MBO ale nie sú dostatočné dáta. V prípade ich použitia bez efektu do 5 dní nie je indikácia k pokračovaniu v tejto liečbe, pri dobrom efekte je potrebná postupná deeskalácia liečiva na minimálnu udržiavaciu dávku. Rutinné podávanie **parenterálnej výživy** pri MBO u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením je kontroverzné. Jej začatie je limitované u pacientov s dobrým výkonnostným stavom s expektáciou prežívania viac ako 3 mesiace, pri pomaly rastúcich tumoroch a očakávanej odpovedi na protinádorovú liečbu. Pacient s malígnou črevnou obštrukciou by mal zomierať komfortne, bez nazogastrickej sondy, čo je jedným z cieľov konzervatívnej farmakologickej liečby. Pri nutnosti zavedenia NGS na konci života by mala byť pacientovi ponúknutá možnosť paliatívnej sedatívnej liečby.

11.3 Koniec života

Koniec života ako klinická situácia nie je urgentným stavom, ak nastáva očakávane, teda sú vyčerpané všetky možnosti ovplyvnenia základného ochorenia a nie je spojený s fyzickým utrpením. Vždy je dôležité zadefinovanie tejto situácie v čase, keď nastane, s čím je spojená aj prognostikácia ako výhradná povinnosť lekára. Zomieranie nie je len patofyziologický proces, súčasne ide o konečnú fázu jedinečného ľudského života, ktorá má svoju psychologickú, sociálnu a spirituálnu dimenziu. Preto je v tejto terminálnej fáze potrebné zamerať sa na kvalitu zostávajúceho života a tiež vytvárať priestor na komunikáciu s pacientom a jeho blízkymi. Zapojením pacienta do rozhodnutí o tom, kde a ako bude chcieť stráviť svoje posledné chvíle prispievame k rozšíreniu jeho pocitu autonómie a dôstojnosti. Najčastejšími symptómami v terminálnej fáze choroby bývajú bolesť, dušnosť a prejavy malígnej črevnej obštrukcie (viď vyššie). V prípade, že tieto alebo iné symptómy sú napriek intenzívnej liečbe na konci života na túto liečbu refraktérne, je indikované podanie **paliatívnej sedatívnej liečby**. Ide o monitorované zníženie úrovne vedomia prostredníctvom sedatív s cieľom zmierniť utrpenie pacienta. Sedácia môže byť plytká alebo hlboká, trvalá, prechodná alebo intermitentná. Neskracuje život ani samotné umieranie. Pred začiatkom tejto liečby je potrebný konsenzus všetkých členov ošetrujúceho tímu a súhlas pacienta a podľa jeho priania poskytnutie informácií blízkym osobám. Dávky, resp. rýchlosť podania, titrujeme do sta-

vu dosiahnutého pacientovho komfortu. Po celý čas je potrebné monitorovať stav vedomia a prehodnocovať potreby hydratácie. Najčastejšie používaným **benzodiazepínom** je midazolam v dávke 30 – 100 mg/24 hod, ktorý – na rozdiel od menej preferovaného diazepamu – možno kombinovať s inými liekmi. V kombinácii s midazolamom býva používané *incizívne neuroleptikum* haloperidol v iniciálnej dávke 5 mg/24 hod. Táto dávka má antiemetický efekt a zaisťuje prevenciu zmätenosti pri kontinuálnom podávaní benzodiazepínov spôsobenú mechanizmom retrográdnej amnézie. Na potencovanie sedácie práve pri zmätenosti je indikované použitie ďalšieho **antipsychotika**, a to sedatívneho levopromazínu v dávke 75 – 300 mg/24 hod. Pri typicky nočnej zmätenosti sa jeho použitie pre svoj pomalší nástup účinku odporúča večer, možné je ale aj jeho kontinuálne podávanie. **Opioidy** v monoterapii sa na navodenie sedácie nepoužívajú pre svoj supraanalgetický efekt s rozvojom tachyfylaxie, čo zhoršuje komfort pacienta na konci života. Použitie morfínu je indikované výlučne pri bolesti alebo terminálnej dušnosti. V analgetickej intencii ho možno použiť bezpečne v kombinácii so sedatívami v kontinuálnej pumpe. Pri chrčavom dýchaní je vhodné pridať butyskopolamín v dávke 20 – 120 mg/24 hod. Paliatívnu sedatívnu liečbu možno pacientovi podávať v kontinuálnej infúzii parenterálnym alebo subkutánnym spôsobom.

Paliatívna medicína je neoddeliteľnou súčasťou komplexnej starostlivosti o onkologických pacientov. Do pozornosti sa dostáva nielen na konci života. Vo svetle nových štúdií za ostatné obdobie sa dokázalo, že použitie zručností paliatívnej medicíny ako skorej intervencie pri nevyliečiteľnom ochorení nielen zlepšuje kvalitu života, ale aj šetrí zdroje a niekedy život dokonca zmysluplne predlžuje. Manažment ďalších symptómov presahuje rámec tejto kapitoly.

Skratky

CNS	centrálny nervový systém
GIT	gastrointestinálny trakt
MBO	malígna črevná obštrukcia
NGS	nazogastrická sonda
PEG	perkutánna endoskopická gastrostómia

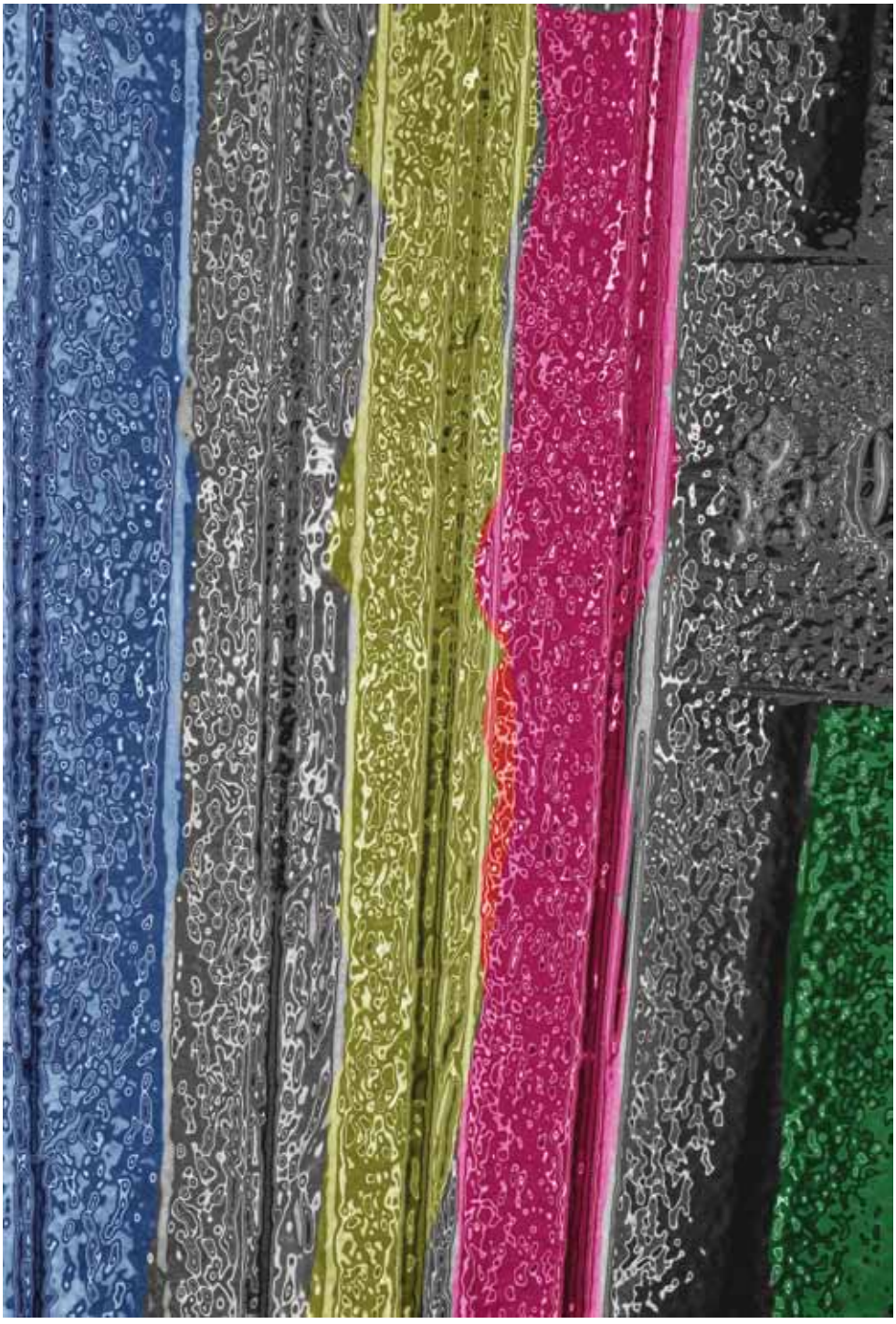
Referencie

1. Adam, Z. a kol. 2011. Obecná onkologie. Galén, 2011, s. 394. ISBN 978-80-7262-715-8

2. Bruera, E. *et al.* 2021. Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care. CRC Press, 2021, p. 974. ISBN 978-03-6764-203-7

3. Fallon, M. *et al.* 2018. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. In: *Ann Oncol*, 2018, vol 29, p. 1 – 26

4. Cherny, N. *et al.* 2021. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press, 2021, p. 1408. ISBN 978-01-9882-132-8
5. Jakubovitšová, K. a kol. 2017. Paliatívna medicína a liečba bolesti: Konzervatívna liečba malígnej črevnej obštrukcie. In: *Solen*, 2017, vol. 10, s. 1 – 75
6. Sláma, O., Kabelka, L. 2022. Paliativní medicína pro praxi. Praha: Galén, 2022, s. 352. ISBN 978-80-7492-627-3
7. Gazdíková, K. a kol. 2021. Všeobecné lekárstvo. Solen, 2021, s. 1552. ISBN 978-80-8985-823-1.



KAPITOLA 12

VYUŽITIE ENDOSKOPICKÝCH METÓD V DIAGNOSTIKE A PALIATÍVNEJ LIEČBE ONKOLOGICKÝCH OCHORENÍ

MUDr. Rastislav Husťak, PhD.

Úvod

V súčasnosti je endoskopia jedna z najprogresívnejšie sa vyvíjajúcich metód v medicíne. Medicínu 21. storočia môžeme označiť skôr ako preventívnu a v jej intenciách okrem iného endoskopia zohráva dôležitú úlohu. Od klasických fibrooptických metód, ktoré nemali ideálnu kvalitu zobrazenia, sa do praxe zaviedli flexibilne endoskopy, ktoré získali rad významných technologických inovácií nápomocných najmä pri diagnostike. Vývoj pokročilejších technológií viedol k zmene paradigmy „endoskopia → len diagnostika" a endoskopisti začali cieliť na detekciu a ***liečbu*** malých, včasných malígnych alebo prekanceróznych lézií, a tým aktívne znižovali prevalenciu hlavne malignít v populácii. Na druhej strane pri klinických stavoch, u ktorých je zjavné, že nie sú kuratívne a/alebo samotný pacient nie je kandidátom chirurgického (invazívneho postupu), endoskopické techniky začali predstavovať miniinvazívny spôsob riešenia týchto stavov.

Všeobecne má endoskopia v gastrointestinálnej onkológii ***diagnostické***, ***terapeutické*** a ***paliatívne*** uplatnenie. Kvalitné zobrazenie sa používa na detekciu (diagnostiku) lézií, uľahčuje makroskopickú klasifikáciu nádorov a umožňuje ich cielenú biopsiu. Endoskopickým výkonom na sliznici tráviaceho traktu možno dosiahnuť kuratívnu resekciu včasnej malignity v lumene tráviaceho traktu (GIT-u) pomocou polypektómie, endoskopickej mukozálnej resekcie (EMR) alebo endoskopickej submukóznej disekcie (ESD); (viac v texte nižšie). Polypektómia (mukozálna resekcia) je historicky prvým miniinvazívnym endoskopickým výkonom, ktorá sa môže vykonávať avulziou („za tepla" pomocou elektrického prúdu) alebo dnes preferované menšie polypy „za studena" („cold snare"). ***Paliatívna starostlivosť*** – podľa WHO definície – predstavuje aktívnu starostlivosť o pacientov, u ktorých ochorenie neodpovedá na liečbu a/alebo nie je ochorenie kuratívne riešiteľné. V paliatívnom prístupe sa využíva najmä implantácia stentov ako miniinvazívnej techniky v liečbe luminálnej nepriechodnosti, či perkutánna endoskopická gastrostómia.

12.1 Kolonoskopia

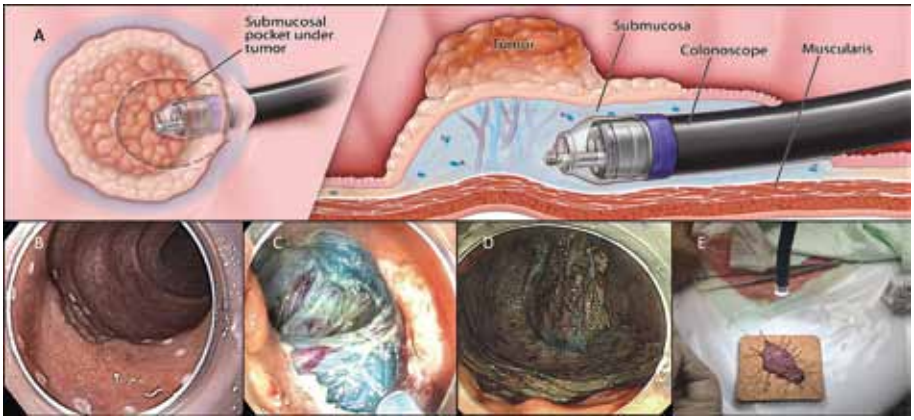
Kolonoskopia sa etablovala ako zásadná ***skríningová metóda*** k detekcii kolorektálnych polypov a ich odstraňovaním sa minimalizovalo riziko vzniku kolorektálneho karcinómu (KrKA). Známa sekvencia „bunkovej genetické alterácie" → adenomatózny polyp → karcinóm, je najčastejšou cestou vzniku KrKA. Zavedením flexibilných endoskopov s bielym svetlom, digitálnou chromoendoskopiou (NBI, FICE, ..) a zväčšovacou optikou, či dnes i umelou inteligenciou (obr. 1) (AI, autonómne vyhľadávanie polypov) sa zásadne znížil výskyt intervalového karcinómu (objavenie KrKA po predchádzajúcej negatívnej kolonoskopii) a zvýšila sa detekcia adenomatóznych slizničných lézií (ADR, adenoma detection rate). ADR charakterizuje endoskopistu ako „dokonale" robí kolonoskopiu, je to akýsi benchmark kvality. Všeobecne, čím vyššie ADR, tým menej KrKA (minimálne ADR u žien je 15 % a 20 % u mužov: odpovedá hodnote, v koľkých zo 100 kolonoskopií pre jednotlivé pohlavie endoskopista nájde adenomatózne polypy). Polypektómiou, EMR či ESD sa preruší patologický vzťah: ***polyp → rakovina***.



Obrázok 37. Lézia s nálezom včasného karcinómu (20x12mm), sesilný polyp v haustre čreva, a AI identifikujúca malú léziu na sliznici čreva (čierna šípka) (postupne zľava doprava).

Na preventívne kolonoskopické vyšetrenie sa odosiela pacient bez ťažkostí (primárny skríning) po 50. roku života, alebo asymptomatický jedinec po predchádzajúcom pozitívnom teste na okultné krvácanie zo stolice.

Pri náleze slizničnej lézie, musí endoskopista posúdiť, či daná lézia je vhodná alebo už nevhodná na endoskopické (miniinvazívne) odstránenie. Existujú rôzne alternatívy a technické špecifiká prevedenia odstránenia lézie, ale v princípe možno uviesť, že ESD umožňuje kompletnú excíziu plochej lézie (>20mm) (Obrázok 38), kým pri polypektómii či EMR sa odstraňuje buď lézia celá (tzn. en bloc) alebo po častiach (piece meal). V prípade lézie nevhodnej k endoskopickému odstráneniu alebo nálezu karcinómu je možné danú oblasť označiť tušom pre potreby chirurga, aby ju vedel pri operácii identifikovať. Osobitnú kapitolu dôkladného dozorovania predstavujú pacienti s hereditár-

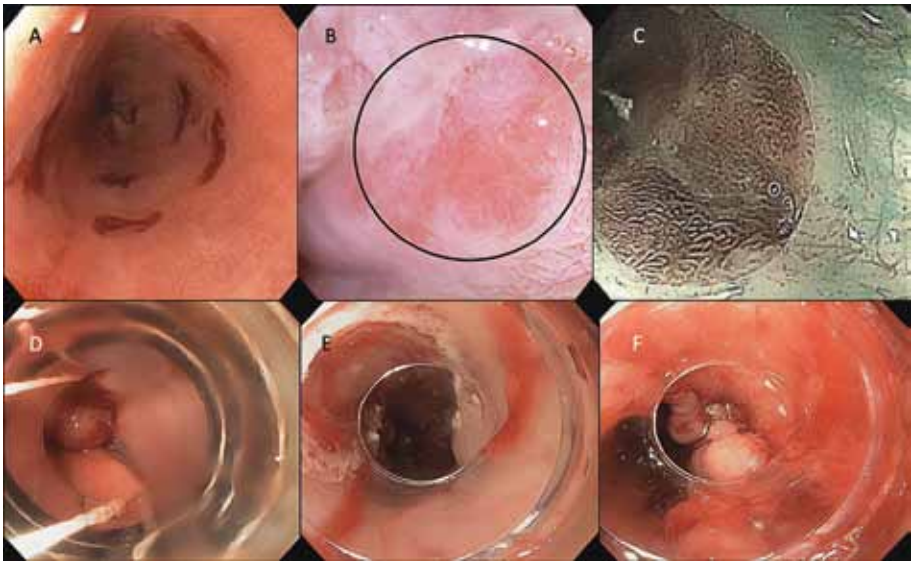


Obrázok 38. A) Schématické zobrazenie princípu ESD pri odstraňovaní lézie s podozrením na včasnú malignitu. B) vyznačenie okrajov lézie, C) postup samotnej disekcie, D) endoskopický pohľad na spodinu po odstránení lézie, E) resekát fixovaný korku. (zdroj: foto archív Husťak).

nymi syndrómami (napr. Familiárna adenomatózna polypóza, HNPCC/Lynch syndróm), ktorí musia podstupovať pravidelné endoskopické kontroly. Ostatné špecifiká ďalších indikácií presahujú možnosti kapitoly.

Pri hornom tráviacom trakte väčšina pacientov prichádza so zjavnými symptómami (nechutenstvo, pokles hmotnosti, manifestné krvácanie do GITu), alebo sa pacienti prešetrujú pre nešpecifické príznaky (dyspepsia, nauzea, anémia, a pod). Cielená biopsia z ložiska pomáha určiť jeho biologickú povahu. Na druhej strane existujú skupiny pacientov, u ktorých endoskopické dozorovanie (survelliance) znižuje výskyt karcinómu. V Barretovom pažeráku (BE) (obr. 3), ktorý je komplikáciou refluxnej choroby pažeráka (u 10 – 15 %), sa v priebehu ich života môže objaviť v metaplastickom epitely dysplázia (LGIN, HGIN) a následne adenokarcinóm (ročné riziko progresie BE bez dysplázie do karcinómu je 0,2 %, pri LGIN 13,4 %, pri HGIN až 20 %). Existujú jasné pravidlá endoskopického dozorovania, pričom základom liečby BE je trvalá a zväčša celoživotná liečba inhibítormi protónovej pumpy a prípadne endoskopické odstraňovanie podozrivých lézii v teréne BE (Obrázok 39). Objavuje sa viac dôkazov, že obézny pacient (zväčša muž), po 50 r. života s anamnézou refluxných epizód by mal byť referovaný na skríningovú gastroskopiu (i keď to predstavuje ekonomickú záťaž zdravotného systému) z dôvodu skríningu BE.

Helicobakter pylori patrí medzi karcinogény I. kategórie (WHO) a je asociovaný s rizikom vzniku ***intestinálnej metaplázie (prekanceróza)***, ***adenokarcinómu*** žalúdka alebo ***MALT-ómu*** (Obrázok 40), preto jeho diagnostika a eradikácia je súčasťou guidelines odborných spoločností. Identicky ako v čreve,



Obrázok 39. A) Endoskopický pohľad do lumenu pažeráka s biopsiami sliznice v rámci endoskopického dozorovania BE, B) Chýbanie zafarbenia sliznice (v kruhu) po aplikácii kyselinou octovou (bežný „ocot"), poukazuje na prítomnosť dysplázie v sliznici, C) Virtuálne farbenie pomocou napr. tzv. NBI, ktorá zvýrazňuje reliéf ciev a slizničných štruktúr, D - E) Schématické zobrazenie jednej z techník (EMR, ligate and snare) odstraňovania včasných dysplastických lézii v teréne BE (A, B, C) (zdroj: foto archív Husťak).



Obrázok 40. A) Okrsky intestinálnej metaplázie v antre žalúdka, B) adenokarcinóm antrokorporálneho prechodu žalúdka, C - D) MALT-om sliznice žalúdka, biopsia sliznice.

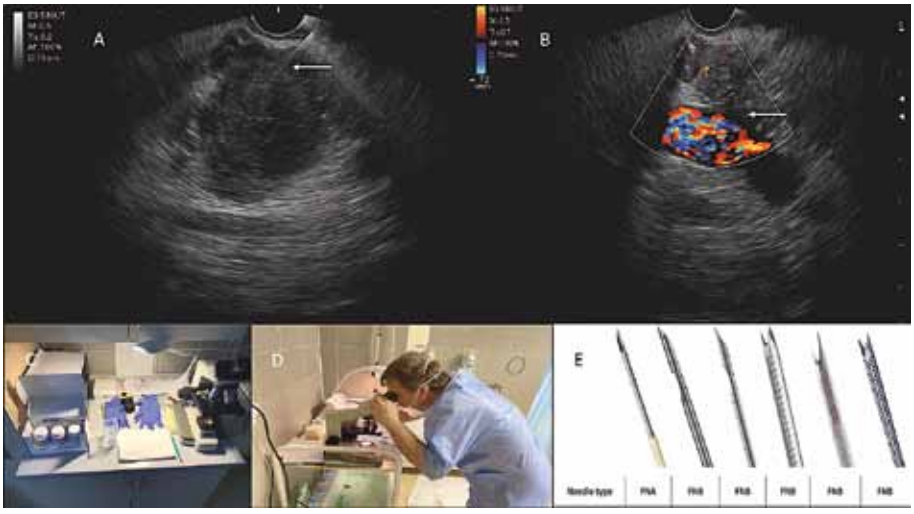
slizničné lézie (ploché i väčšie polypy) v žalúdku sa odstraňujú polypektómiou alebo ESD. Rizikové z pohľadu malignity sú najmä adenomatózne polypy resp. prekancerózy (inkompletná intestinálna metaplázia).

12.2 Endosonografia a navigované tenkoihlové biopsie

Endosonografia (EUS) je minimálne invazívna endoskopická metóda, ktorá použitím vysokofrekvenčných zvukových vĺn (5 – 12 MHz) poskytuje detailné

zloženie vrstiev stien vyšetrovaného horného tráviaceho traktu a blízkych orgánov ako je pankreas, hepatobiliárny systém, nadobličku l. sin, mediastinum a lymfatické uzliny. EUS je považovaná za výhodnú metódu pri hodnotení solídnych a cystických lézií pankreasu, stagingu rakoviny pažeráka a žalúdka, hodnotení patológií spoločného žlčovodu a žlčníka. V praxi je etablovaný radiálny (len diagnostické účely) tak aj lineárny echoendoskop, ktorého veľkou výhodou je možnosť vykonávať sonograficky navigovanú biopsiu v dostupnej oblasti. I preto je EUS považovaná za dôležitú diagnostickú a terapeutickú metódu v oblasti onkológie a má dôležitú úlohu pri stagingu, stanovení prognózy a optimalizácii terapeutických možností pri riešení onkologického pacienta. Pri absencii metastáz sa EUS ukázala ako presná metóda na hodnotenie T a N stagingu (lepšia ako CT). Vývojom akcesórií ako sú „core biopsy" ihly alebo aspiračné ihly (FNA/B) (Obrázok 41), či technologických inovácií ako elastografia či vylepšenie kontrastného rozlíšenia, sa zlepšila diagnostická presnosť EUS a ukázala sa ako zásadná pre lokoregionálny staging v predoperačnom zhodnotení (diagnostická presnosť 90 – 96 % pri malignitách pankreasu, 85 – 88 % pri cholangiokarcinóme). EUS znižuje počet zbytočných operácií a vedie lekárov k najvhodnejšej terapeutickej stratégii.

Diagnostickú presnosť EUS navigovaných biopsii je možné zvýšiť on site cytologickým vyšetrením vzorky (Obrázok 41 C – D). On site zhodnotenie umožní vynechanie nežiaducich „opakovaných" biopsií z napr. pankreasu a ohroziť tak pacienta komplikáciami.



Obrázok 41. A) Ložisková lézia hlavy pankreasu, tenkoihlová biopsia (šipka), B) zjavná invázia lézie do vena portae, C – D) Cytologické „on site" zhodnotenie biopsie lekárom, E) Typy najčastejších EUS ihiel.

12.3 Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia

Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia (ERCP) predstavuje hybridnú endoskopicko-rádiologickú metódu, ktorá je nedeliteľnou súčasťou starostlivosti o pacienta s biliopankreatickými ochoreniami. ERCP je hlavne terapeutická metóda používaná pri ochoreniach žlčových a pankreatických ciest spojených najmä s ikterom a/alebo cholestázou. Pre diagnostické účely je preferovaná magnetická rezonancia (MRCP) a event. CT, ktoré ponúkajú priestorové zhodnotenie postihnutej oblasti.

Biliárne striktúry sú častým postihnutím žlčového systému u onkologických pacientov či už s primárnym alebo sekundárnym postihnutím. ERCP s RTG navigovanou biopsiou a/alebo cytologickým sterom (brush) môže napomôcť určeniu presnej diagnózy biliárnych stenóz, pričom diagnostická presnosť ERCP navigovanej biopsie alebo brush nie je ideálna (dosahuje 60 – 80 %) (Obrázok 42), no terapeutickým zásahom sa súbežne vyrieši ikterus či prípadne cholangitída. Najčastejšou malignitou žlčových ciest je cholangiokarcinóm (2/3 v hilu pečene – tzv. Klatskinov tumor).

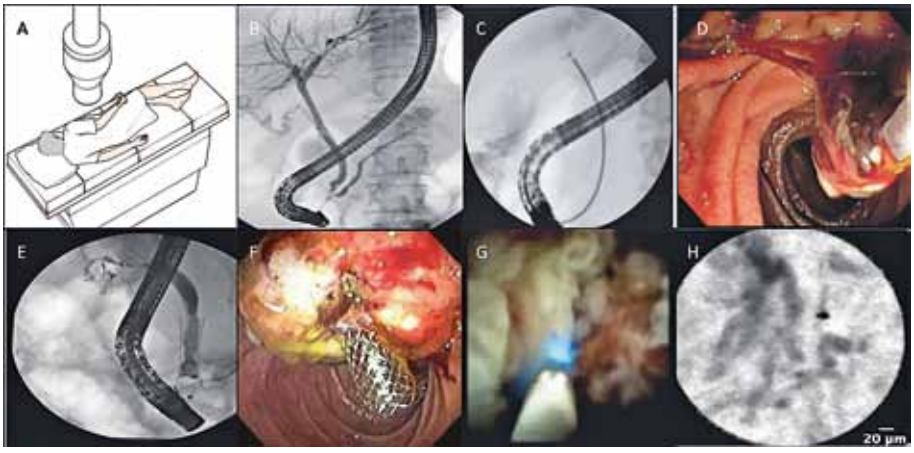
Základné indikácie ERCP sú:

1. K riešeniu ikteru s preukázanou biliárnou obštrukciou (USG, MRCP, EUS, CT) a k zaisteniu duodenobiliárnej alebo nazobiliárnej drenáže
2. K riešeniu choledocho/hepatikolitiázy
3. Pri cholangitíde (urgentný zákrok do 24 hod.)
4. K tkanivovému odberu k určeniu biologickej povahy biliárnej stenózy, vrátane predoperačnej drenáže hilárnych tumorov i keď PTD a unilaterálna drenáž budúceho pečeňového remnantu, môže byť taktiež účinná
5. K perorálnej cholangioskopii, dilatácii stenóz žlčových ciest, radiofrekvenčnej ablácii
6. Po endoskopickej ampulektomii – odstránenie lézie v oblasti Vaterskej papily

Pri riešení malígnych obštrukcií žlčových ciest je možné použiť plastové alebo metalické stenty. Plastové duodenobiliárne stenty majú kratšiu dobu priechodnosti (zväčša do 3M), sú lacnejšie a vyžadujú opakované výmeny. Metalické stenty (SEMS) sa vyznačujú podstatne dlhšou priechodnosťou lumenu, no sú niekoľkonásobne drahšie. Na trhu sú dostupné ešte biodegradabilné, ktoré sa postupne spontánne odbúravajú, no u onkologických pacientov nemajú širšie uplatnenie. Zlepšiť diagnostickú presnosť ERCP sa dá ***konfokálnou laserovou endomikroskopiou*** (CLE), ktorá umožňuje detekciu a histologickú „in vivo" charakterizáciu lézií v lumene GITu a odlíšenie malígnej od benig-

nej lézie po predchádzajúcom intravenóznom podaní fluoresceínu. Avšak CLE nenašla väčšie uplatnenie v bežnej klinickej praxi a je zväčša súčasťou terciárnych pracovísk (pre finančne náročný režim, či expert dependentne vyšetrovací postup). Pri indeterminovaných stenózach je možné doplniť cholangioskopiu (viď nižšie).

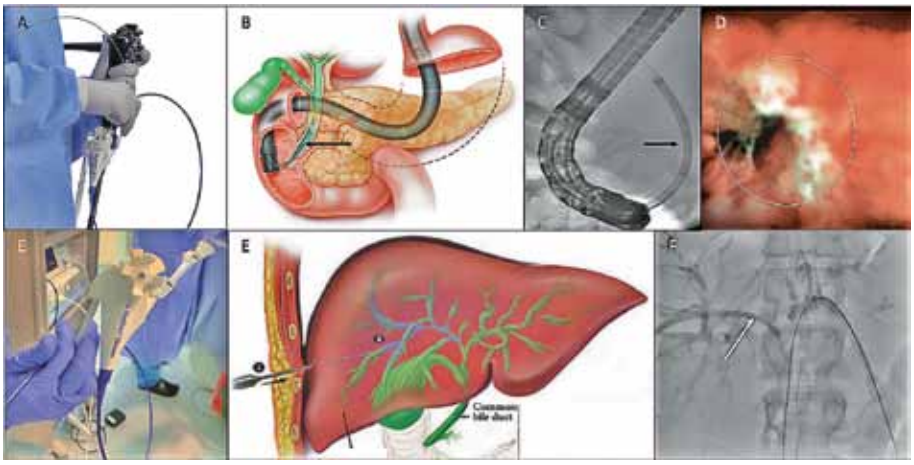
Pri lokálne pokročilých nálezoch je možné k riešeniu priechodnosti malígnej stenózy použiť endoluminálnu rádiofrekvenčnú abláciu, ktorá je nasledovaná inzerciou zväčša SEMS a zabezpečí sa tak dlhšia priechodnosť stenózy. I spracovanie vzoriek získaných pri endoskopickom výkone vyžaduje osobitý prístup (touch imprint – otlačenie vzorky tkaniva na podložné sklíčko k cytologickému rozboru, a pod). Cytologické spracovanie vzorky získanej pri ERCP metódou FISH (fluorescenčnej *in situ* hybridizácie) má vysokú špecificitu, no senzitivita je nižšia (vyžaduje naviac špecialistu, ktorý dokáže realizovať a vyhodnotiť danú cytologickú metodiku). Pri nemožnosti retrográdneho prístupu do biliárnych ciest je možné využiť alternatívne postupy alebo EUS navigované prístupy.



Obrázok 42. A) Poloha pacienta k ERCP, B) Cholangiogram a pankretikogram, C) RTG navigované biopsie, D) Endoskopický pohľad na bioptické kliešte pri odbere tkaniva zo stenózy, E) SEMS v distálnom choledochu pri tumore pankreasu, F) Endoskopický pohľad na oblasť Vaterskej papily pri tumore pankrease, G) Sonda k CLE pri cholangioskopii, H) „real time" zobrazenie atypických bunkových štruktúr pri cholangiokarcinóme.

12.4 Cholangioskopia a indeterminované stenózy

Technický pokrok v poslednom desaťročí dospel k zavedeniu dvoch endoskopov do klinickej praxe. Historicky prvý bol katéter (SpyGlass DS) k pe-



Obrázok 43. A) perorálna cholangioskopia SpyGlass DS, B) schématické znázornenie inzercie SpyScopu (katétra) do biliárneho stromu, C) RTG kontrola polohy katétra v choledochu, D) cholangioskopický pohľad na malígnu stenózu v žlčových cestách. E) Krátky katéter (Spy Discover), ktorý je k perkutánnej cholangioskopii, F) Princíp perkutánnej cholangiografie a E) RTG navigovaná kontrola inzercie katétra do povodia pravého hepatiku (zdroj: foto archív Husťak).

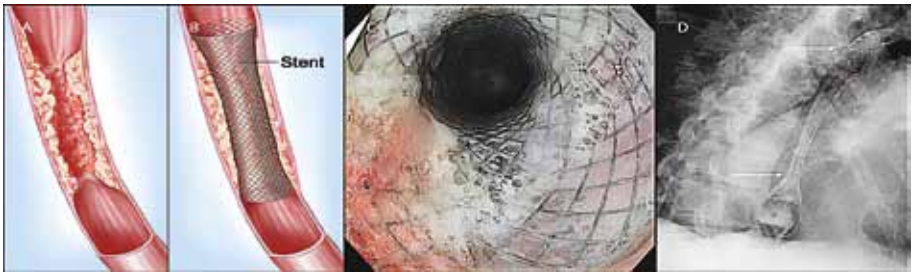
rorálnej cholangioskopii, ktorá predstavuje miniinvazívnu endoskopickú metódu rozširujúcu možnosti ERCP a cieli na abnormality biliárneho stromu. Druhým typom katétra je SpyGlass Discover, ktorý je kratší a slúži k perkutánnemu prístupu do žlčového stromu (Obrázok 43).

V bežnej praxi sa vyskytujú situácie (asi 20 % prípadov), u ktorých bežné diagnostické postupy nevedú k určeniu biologickej povahy stenózy v žlčových cestách. Priama vizualizácia umožňuje diagnostické, ale i terapeutické procedúry v zobrazenej časti biliárneho riečiska. Odlíšenie benígnej od malígnej lézie žlčových ciest je v klinickej praxi často kruciálne z pohľadu ďalšieho onkochirurgického manažmentu pacienta (2/3 stenóz v oblasti hilu pečene sú malígne). Cholangioskopia je indikovaná pri: indeterminovaných stenóz žlčových ciest (sú to stenózy, ktorých biologická povaha napriek dostupným technikám ako ERCP, CT, MRCP alebo EUS nebola určená), posúdení operability (tzv. intraluminálny staging) cholangiokarcinómu, či cielenej drenáži komplexnej stenózy.

Perorálna cholangioskopia je bezpečná metóda, i keď je sprevádzaná vyšším rizikom komplikácií ako ERCP samotná. Medzi jej najčastejšie komplikácie patria: cholangitída či postinštrumentálna pankreatitída. Napriek týmto skutočnostiam perorálna cholangioskopia prináša v bežnej klinickej praxi významný posun pri diagnostike a liečbe patologických nálezov v biliárnom strome.

12.5 Manažment malígnej dysfágie

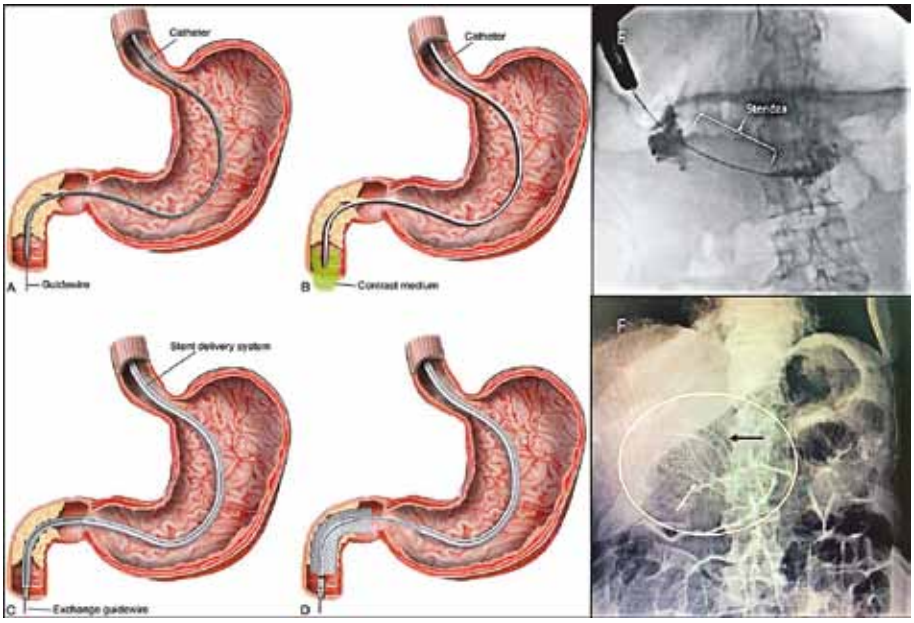
Príčinami môžu byť intrinsic alebo extrinsic patologické procesy komprimujúce lumen pažeráka a spôsobujúce stenózu, cez ktorú pacient nie je schopný posúvať sústo stravy. V úvode môže tolerovať kašovitú stravu, ale úmerne s uzatváraním lumenu stenózy dokáže prijímať len tekutiny až sa kompletne uzavrie. V našej populácii je najčastejšou príčinou tumoru pažeráka spinocelulárny karcinóm (SCC). Postupne však môžeme pozorovať nárast adenokarcinómu, ktorý sa vyskytuje u pacientov s Barretovym pažerákom alebo vyrastá z oxyntickej sliznice kardie a pri pokročilých stavoch prerastá do distálneho pažeráka. Existuje niekoľko techník, ktorými je možné malígnu dysfágiu riešiť (termické – argón plazma koagulácia, laser, či chemické – fotodynamická liečba. Bežné sú mechanické – dilatácie a aplikácia metalických stentov (SEMS). Vkladanie SEMS je možné realizovať buď pri RTG kontrole (Obrázok 44) alebo už sú dnes na trhu stenty, ktoré je možné aplikovať do stenózy pri endoskopickej kontrole.



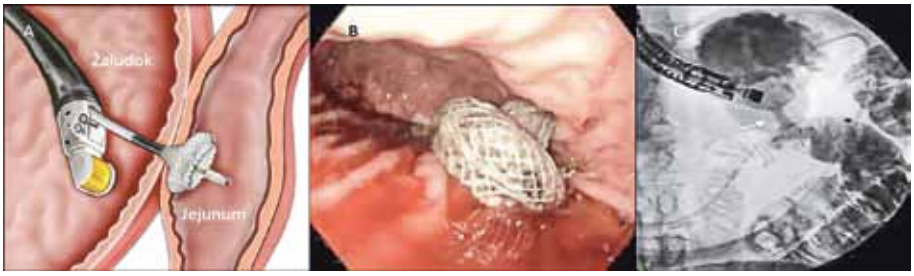
Obrázok 44. A) schématické zobrazenie malígnej lézie pažeráka, B) zavedený metalický stent k zabezpečeniu priechodnosti pažeráka, C) endoskopický pohľad do lumenu metalického stentu v pažeráku, D) RTG kontrola polohy stentu v pažeráku (zdroj: foto archív Husťak).

12.6 Paliacia enterálnych obštrukcií

Malígna obštrukcia GIT (mimo pažeráka), ktorá vyžaduje paliatívnu starostlivosť sa vyskytne asi u 15 % pacientov. Uzavretie výtokovej časti žalúdka (napr. pri tumore pankreasu) je, okrem iného, sprevádzané objavením sa nevoľnosti (nauzey), či vracaním žalúdočného obsahu. V princípe existuje niekoľko možných riešení daného stavu. Ak je pacient „fit for surgery" gastroenteroanastomóza (laparoskopicky) je efektívnou alternatívou a malým percentom komplikácií. Ak je očakávaná dĺžka prežívania menšia ako 3M, zdá sa najefektívnejší duodenálny metalický stent (Obrázok 45). Úspešnosť správneho vloženia stentu je nad 90 %, pričom o majority pacientov (80 – 90 %) sa ob-



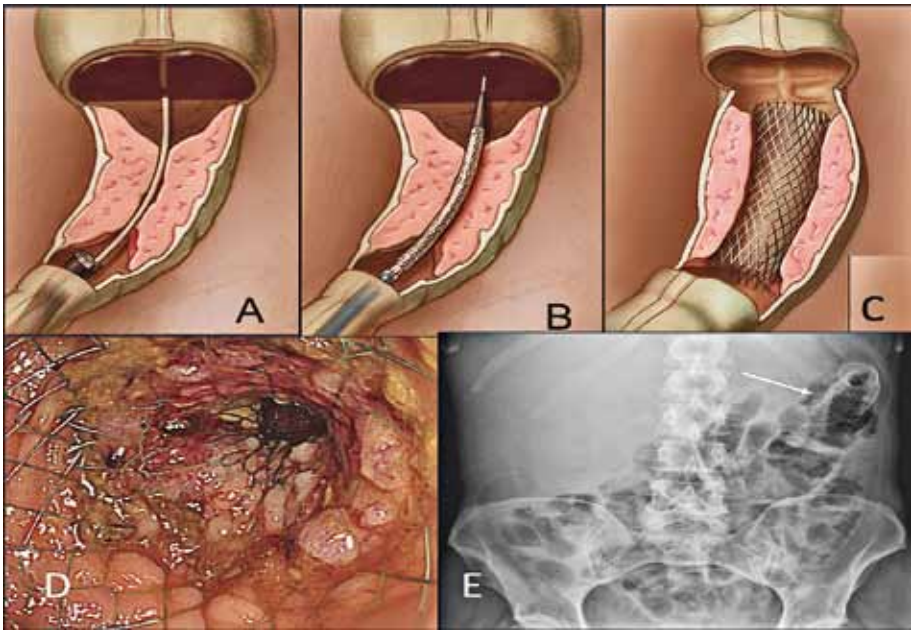
Obrázok 45. A – D) Schématické zobrazenie princípu zavedenia metalického duodenálneho stentu, E) RTG asistované meranie dĺžky stenózy duodena, F) zavedený metalický biliárny (čierna šipka) a duodenálneho stentu (biela šípka) pri riešení malígnej obštrukcii výtokovej časti žalúdka (zdroj: foto archív Husťak).



Obrázok 46. A) Schématické znázornenie EUS navigovanej gastroenteroanastomózy pomocou LAMS, B) Endoskopický pohľad do žalúdka s rozvinutým LAMS, C) RTG kontrola polohy LAMS.

noví príjem per os. Funkčnosť stentu sa nepriamo odzrkadľuje aj na prežívaní pacientov. Ak je očakávané prežívanie >3M je možné realizovať EUS navigovanú gastroenteroanastomózu (Obrázok 46), ktorá je miniinvazívnou technikou s malou mierou komplikácií realizovanej pomocou lumen apozičných stentov (LAMS). Je logické, že pri nekomplikovanom priebehu sú endoskopické metódy spojené s kratšou hospitalizáciou a nižšími postprocedurálnymi komplikáciami.

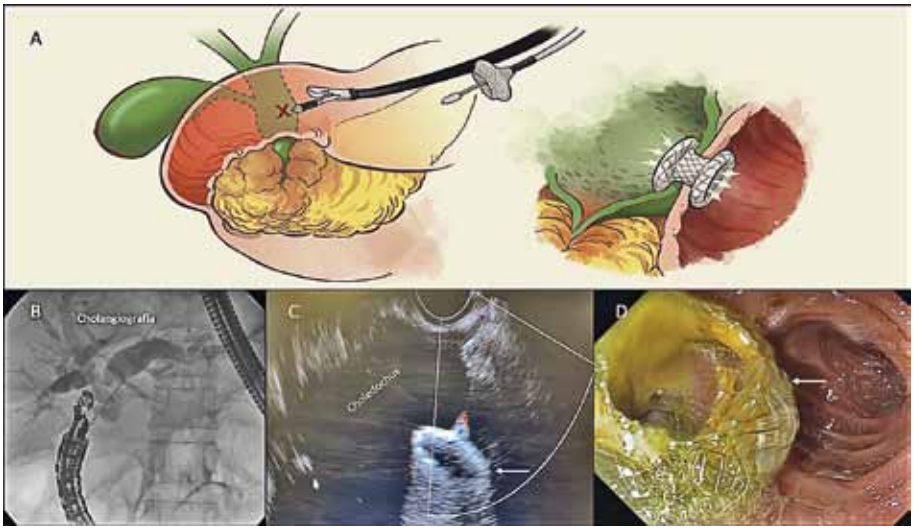
Pri obštrukcii hrubého čreva a jeho náhlej nepriechodnosti (ileóznom stave) sa na väčšine pracovísk pristúpi k paliatívnej stómii. Intervenčná endoskopia ponúka možnosť vkladania metalických stentov do hrubého čreva, no pre ich vysoké riziko migrácie a závažné komplikácie je potrebné ich zavádzanie personalizovať. Je vhodné ich použiť v ľavom kolóne (rektosigma až lienalna flexúra) ako „bridge" terapiu u pacienta, ktorý následne do pár dní podstúpi resekciu tumoru nakoľko v danom momente je operácia vysokoriziková (závažný rozvrat vnútorného prostredia, mozgová príhoda, infarkt, a pod), alebo ide o paliatívne riešenie disseminovaného ochorenia s obštrukciou lumenu, kde chirurg nedokáže ponúknuť alternatívu (Obrázok 47).



Obrázok 47. A – C) Schématické znázornenie zavedenia SEMS do malígnej kolonickej stenózy, D) Endoskopický pohľad na rozvinutý stent v lumene hrubého čreva, E) RTG overenie polohy stentu.

12.7 Paliatívne riešenie malígnych biliárnych stenóz

Väčšina malígnych obštrukcií distálneho choledochu je spôsobená karcinómom pankreasu. V čase diagnostiky 90 % nálezov je lokálne pokročilých resp. disseminovaných. Drenáž žlčových ciest predstavuje paliatívnu starostlivosť v riešení ikteru, ktorý zhoršuje kvalitu života a zároveň až jeho zlepšením/normalizáciou môže onkológ ponúknuť adjuvantnú alebo paliatívnu che-

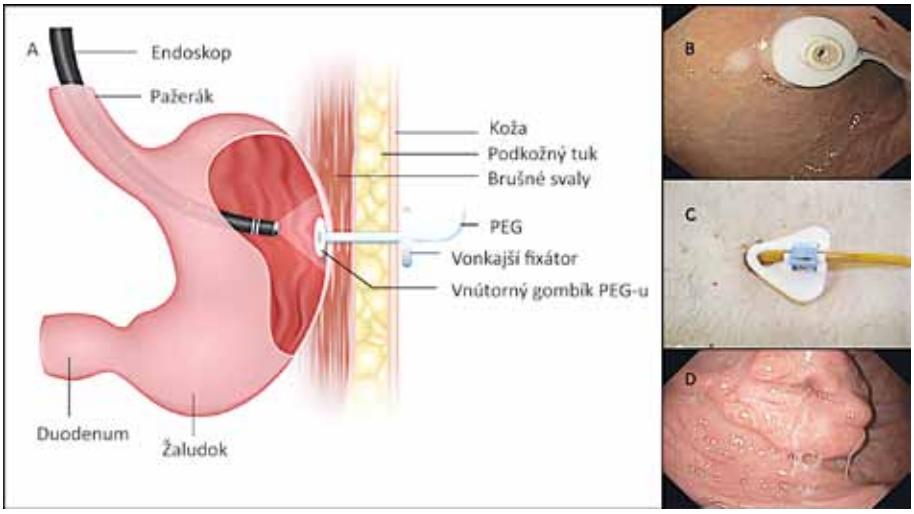


Obrázok 48. A) Schématické znázornenie biliodigestívnej anastomózy pomou LAMS, B) Cholangiografia pri EUS, C – D) zavedenie LAMS a vytvorenie choledochoduodenoanastomózy (zdroj: foto archív Husťak).

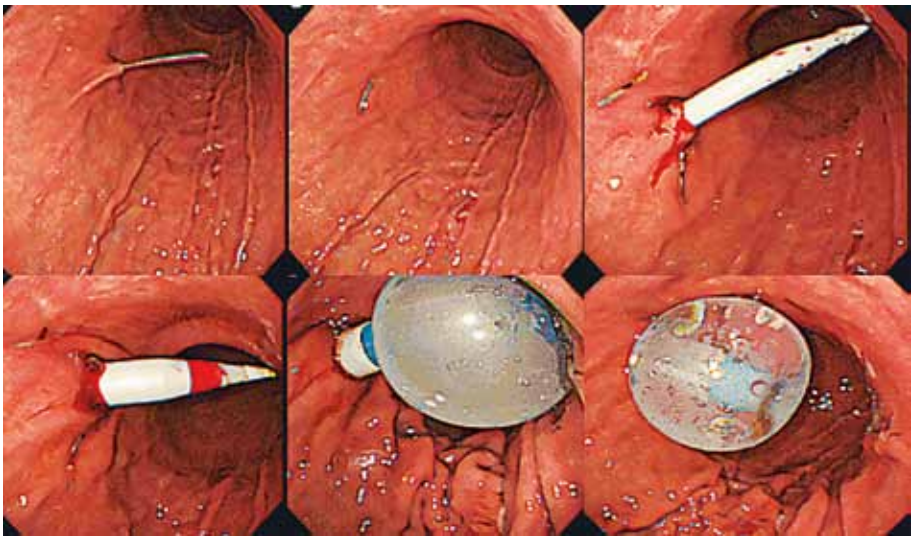
moterapiu. Konsekvenciou blokády biliárnych ciest je malá absorpcia tukov, progresia malnutrície, pruritu a cholangitídy. Cholangiokarcinóm predstavuje druhú najčastejšiu príčinu obštrukcie biliárneho stromu, pričom 2/3 týchto tumorov je lokalizovaných do junkcie (Klatskin tumor). Endoskopický prístup pomocou ERCP je úspešný až v 90 % prípadov. Drenáže sa potom zabezpečujú použitím plastových alebo metalických stentov. Životnosť metalických (finančne náročnejších) je neporovnateľne dlhšia oproti plastovým. Tradične, pri nedostupnosti retrográdneho prístupu (napr. nepriechodnosť duodena) v našich podmienkach pacient s malígnym ikterom podstúpil PTC/PTD. Dnes je však možné pacientovi pri nemožnosti retrográdneho prístupu (ERCP) ponúknuť endosonograficky navigovanú biliodigestívnu drenáž pomocou LAMS stentov (Obrázok 48), ktoré zabezpečia odtok žlče do GITu.

12.8 Perkutánna gastrostómia a možné techniky jej zavádzania a rozšírenia

Pri problémovom príjme potravy z dôvodu napr. rakoviny pažeráka alebo orofaringu, ale i pred rádioterapiou SCC pažeráka je indikované zavedenie perkutánnej gastrostómie. V princípe existujú dve techniky **pull** (Obrázok 49) a **push** technika (Obrázok 50). Ak nie je možné zaviesť PEG pull metódou



Obrázok 49. A) Schematický postup zavedenia PEG-u pull metódou. B) Knoflík PEG-u z luminálnej strany žalúdka, C) Vonkajší fixátor PEG-u, D) Burried bumper syndróm žalúdka



Obrázok 50. Schématické znázornenie endoskopicky asistovanej push metódy zavedenia PEG-u. Základom je externá fixácia steny žalúdka kovovými kotvičkami, následne rozšírenie ústia perkutánnej fistuly a zavedenie samotného PEG-u s balónikom, ktorý bráni jeho dislokácii.

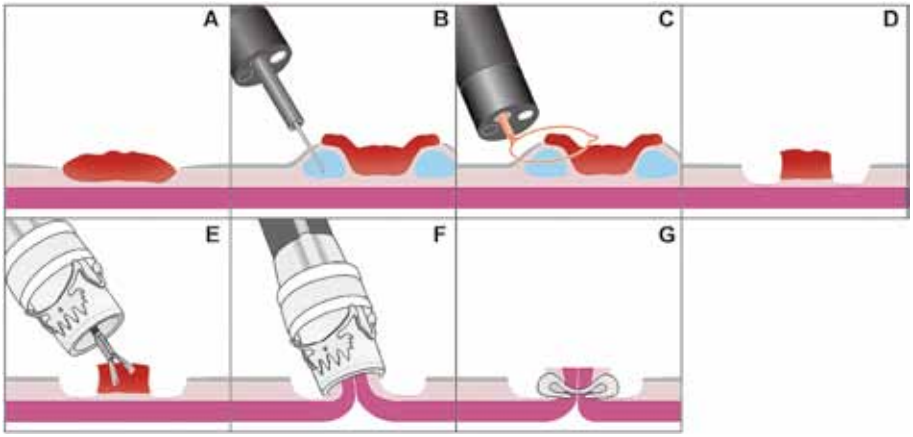
(aj z dôvodu zníženia rizika zanesenia tumoróznych buniek do brušnej steny či steny žalúdka) je alternatívou push PEG. Gastrostómia slúži k enterálnemu živeniu definovanou stravou, možno ňou podávať tekutiny, ale i chronickú me-

dikáciu. Nemala by sa zavádzať v prípade významného ascitu či nedosiahnutia špecifických podmienok pre bezpečné zavedenie PEG-u. Občasne sa môže vyskytnúť krvácanie z fistuly či infekcia brušnej steny. Závažnou komplikáciou je vrastenie knoflíka PEG-u do steny žalúdka tzv. „burried bumper syndróm".

12.9 Nové metódy

Endoskopická full thickness resekcia

Relatívne novou endoskopickou metódou je full thickness resekcia, ktorá umožňuje vybratie lézie (20 – 25mm) en bloc aj keď je nález lokálne pokročilý. Vysoko selektovaná skupina pacientov z danej miniinvazívnej techniky môže profitovať (Obrázok 51).

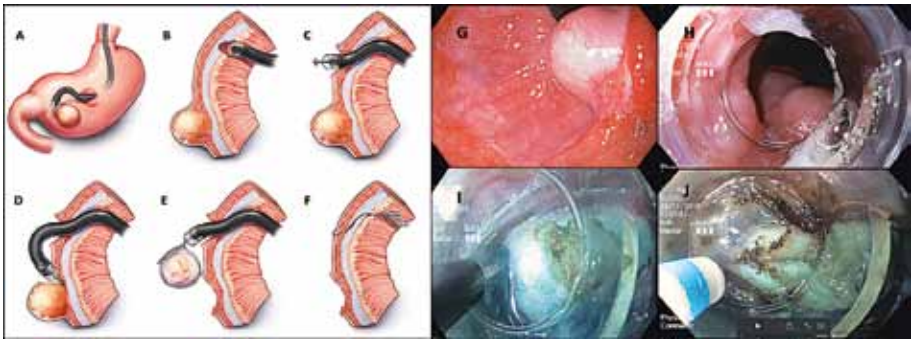


Obrázok 51. A – G) schématické znázornenie postupu odstránenia pokročilej lézie v lumene tráviaceho traktu.

Submukózna tunelová endoskopická resekcia

S rozšíreným endoskopie v bežnej klinickej praxi a technologickým pokrokom v zobrazovacích technikách vzrástla detekcia submukóznych/extramurálnych nádorov nejasnej povahy v oblasti pažeráka a žalúdka. Submukózne tumory horného tráviaceho traktu (najmä tie <3 cm) sú väčšinou benígne. Niektoré mezenchymálne novotvary (Gastrointestinálny stromálny nádor – GIST) vychádzajúce z vrstvy muscularis propria, sa však môžu zvrhnúť na malígne. Submukózna tunelová endoskopická resekcia (STER) umožňuje dnes bez jedinej jazvy na koži sa dostať k vybranej lézii a en bloc ju prípadne vybrať (Obrázok 52).

Endoskopiu možno chápať dnes ako samostatný a progresívne sa rozvíjajúci odbor, ktorý predstavuje zásadnú diagnostickú a najmä terapeutickú



Obrázok 52. A – F) Princíp endoskopickej transmurálnej resekcie tumorov. G – J) Subepiteliálny tumor vychádzajúci zo IV. vrstvy (muscularis propria) (zdroj: foto archív Husťak).

metódu riešenia mnohých patologických stavov o to viac v onkológii, kde sú pacienti veľmi limitovaní výkonnostným stavom. Miniinvazívny prístup zlepšuje zásadným spôsobom prežívanie a kvalitu života pacientom s onkologicky pokročilými stavmi, no na druhej strane, ak je endoskopia indikovaná včasne, je schopná pacienta vyliečiť.

Skratky

ADR	Adenoma Detection Rate, záchytnosť adenómov
AI	Artificial Intelligence, umelá inteligencia
BE	Barret esophagus, Barretov pažerák
CT	počítačová tomografia
EMR	Endoskopická Mukozálna Resekcia
ESD	Endoskopická Submukózna Disekcia
FNA/B	Fine Needle Aspiration/Biopsy, tenkoihlová aspirácia/biopsia
FICE	Fuji Intelligent Color Enhancement
HGIN	High grade intraepitelialna neoplázia
HNPCC	Hereditárny Nonpolypózny Kolorektálny Karcinóm
KrKA	Kolorektálny karcinóm
LAMS	Lumen Aposing Metal Stent, lumen apozičné metalické stenty
LGIN	Low grade intraepitelialna neoplázia
NBI	Narrow band imaging
pCLE	Katétrová konfokálna laserová endomikroskopia

Referencie

1. Adler, D. G. *et al.* 2015. Quality indicators for ERCP. In*: Gastrointest Endosc,* 2015, vol. 81, no. 1, p. 54 – 66
2. Bhenswala, P. *et al.* 2021. Novel Uses of Lumen-apposing Metal Stents: A Review of the Literature. In: *J Clin Gastroenterol,* 2021, vol. 55, no. 8, p. 641 – 651
3. Crinò, S. F. *et al.* 2021. Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Biopsy With or Without Rapid On-site Evaluation for Diagnosis of Solid Pancreatic Lesions: A Randomized Controlled Non-Inferiority Trial. In: *Gastroenterology,* 2021, vol. 161, no. 3, p. 899 – 909
4. Ferlitsch, M. et al. 2017. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. In: *Endoscopy,* 2017, vol. 49, no. 3, p. 270 – 297
5. Gkolfakis, P. et al. 2021. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients – Part 2: Peri- and post-procedural management. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. In: *Endoscopy*, 2021, vol. 53, no. 2, p. 178 – 195
6. Hathorn, K.E. *et al.* 2019. EUS-guided biliary drainage is equivalent to ERCP for primary treatment of malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis. In: *Endosc Int Open*., 2019, vol. 7, no. 11, p. 1432 – 1441
7. Hustak, R. *et al.* 2017. Digital, Single-Operator Cholangiopancreatoscopy in the Diagnosis and Management of Pancreatobiliary Disorders: Results From the Multicenter Czech and Slovak National Database. In: *Gastrointestinal endoscopy*, 2017, vol. 85, no. 5,
8. Chen, G., Liu, S., Zhao, Y., Dai, M., Zhang, T. 2013. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. In: *Pancreatology*, 2013, vol. 13, no. 3, p. 298 – 304
9. Kaminski, M.F. *et al.* 2010. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. In: *N Engl J Med*., 2010, vol. 362, no. 19, p. 1795 – 1803
10. Kaminski, M.F. *et al.* 2017. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. In: *Endoscopy*, 2017, vol. 49, no. 4, p. 378 – 397
11. Kollár, M. *et al.* 2018. Confocal laser endomicroscopy in the diagnostics of gastrointestinal lesions literary review and personal experience. In: *Rozhl Chir.,* 2018, vol. 97, no. 12, p. 531 – 538
12. Martínek, J. *et al.* 2020. Confocal laser endomicroscopy in diagnosing indeterminate biliary strictures and pancreatic lesions a prospective pilot study. In: *Rozhl Chir.*, 2020, vol. 99, no. 6, p. 258 – 265
13. Pouw, R.E. *et al.* 2021. Endoscopic tissue sampling – Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. In: *Endoscopy*, 2021, vol. 53, no. 11, p. 1174 – 1188
14. Spaander, M. C. W. *et al.* 2021. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2021. In: *Endoscopy,* 2021, vol. 53, no. 7, p. 751 – 762
15. Van der Merwe, S. W. *et al.* 2021. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. In: *Endoscopy,* 2022, vol 54, no. 2, p. 185 – 205
16. Weusten, B. et al. 2017. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. In: *Endoscopy*, 2017, vol. 49, no. 2, p. 191 – 198
17. Winawer, S.J. *et al.* 1993. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. In: *N Engl J Med*., 1993, vol. 329, no. 27, p. 1977 – 1981



KAPITOLA 13

ZÁKLADY CHIRURGICKEJ LIEČBY V ONKOGYNEKOLÓGII

prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.

Úvod

Operačná liečba má nezastupiteľné miesto v manažmente benígnych a malígnych nádorov ženského genitálu. Jej cieľom je v spolupráci s patológom diagnostika nádorového ochorenia, zistenie rozsahu a odstránenie nádoru.

Označenie R0 je odstránenie tumoru s resekčnými okrajmi bez mikroskopického dôkazu nádoru, čo je optimálny výsledok operačnej liečby. Výsledok operácie R1 znamená, že sú mikroskopicky infiltrované resekčné okraje a R2 je termín pre makroskopicky infiltrované resekčné okraje, čo je najmenej priaznivý výsledok z hľadiska krátko a dlhodobého prežívania pacientiek.

Pri indikácii operačnej liečby treba analyzovať výsledky diagnostických metód (klinické vyšetrenie, biopsia, sonografia, počítačová tomografia, nukleárna magnetická rezonancia, nádorové markery v sére), vek pacientky a jej zdravotný stav (performans status). U starších polymorbidných pacientiek treba brať do úvahy benefit operačnej liečby, kontraindikácie k operácii a kvalitu života po rozsiahlom výkone.

V prípade jednoznačných výsledkov diagnostických metód, svedčiacich pre benígny nádor, je možné pacientku operovať v spádovom zdravotníckom zariadení. Pri najmenších pochybnostiach o benignite a pri jednoznačných známkach malígnej povahy nádoru sa musí pacientka odoslať do onkogynekologického centra. V onkogynekologickom centre po analýze na multidisciplinárom stretnutí (onkogynekológ, rádiológ, onkológ) sa zváži postup.

Operačný prístup pri riešení gynekologických tumorov je možný *vaginálnou cestou*, otvorením brušnej dutiny (*abdominálny prístup*), *miniinvazívne laparoskopicky* alebo *roboticky.*

13.1 Operačná liečba rakoviny vulvy

Karcinóm vulvy tvorí 3 – 5 % gynekologických malignít. Ročne býva celosvetovo diagnostikovaných približne 27 000 nových prípadov. Najvyššia incidencia je v Európe, najnižšia v Ázii. Na Slovensku býva priemerne diagnostikovaných 100 prípadov ročne.

U mladých žien sa vyskytuje vzácne a jeho incidencia (počet nových prípadov na 100 000 žien za 1 rok) stúpa po 50. roku. Priemerný vek v čase diagnózy je 60 – 75 rokov. Ide o onemocnenie, ktoré je v 80 % prípadov diagnostikované vo včasnom štádiu. Najčastejšie sa vyskytuje dlaždicovobunkový karcinóm, druhým v poradí výskytu je malígny melanóm.

HPV asociovaný dlaždicovobunkový karcinóm je spojený s vysokorizikovými typmi ľudského papilomavírusu, fajčením, imunosupresívnymi stavmi a s premalignými léziami typu VIN 2/3 (vulvárna intraepiteliálna neoplázia 2./3. stupňa). HPV asociované karcinómy majú lepšiu prognózu ako HPV independentné typy dlaždicovo-bunkového karcinómu. HPV independentné typy sú spojené s existenciou chronických zápalových afekcií na vulve ako je lichen sclerosus, lichen planus. Vyskytuje sa obvykle u žien v 8. dekáde života. Prognóza je závislá na štádiu ochorenia, 5-ročné prežívanie v I. – II. štádiách je 80 – 90 %.

Možnosti primárnej prevencie zatiaľ nie sú známe. Nádejné výsledky primárnej prevencie sú spájané s HPV vakcináciou, ktorá je primárne určená na prevenciu rakoviny krčka maternice. Sekundárna prevencia zahŕňa preventívne gynekologické vyšetrenia u asymptomatických žien raz do roka. U symptomatických pacientiek je nutné gynekologické vyšetrenie pri objavení príznakov, najmä pri prurite a objavení tumoru na vulve. Z každej vulvárnej lézie suspektného vzhľadu by mala byť odobratá biopsia na stanovenie diagnózy a na potvrdenie alebo vylúčenie invazívneho rastu. Je potrebné popísať vzhľad tumoróznej lézie, jej veľkosť, multifokalitu, lokalizáciu, vzdialenosť od strednej čiary, klitorisu, anu, pošvy, uretry, u pokročilých nádorov fixáciu k pubickým kostiam. Vždy je potrebné posúdiť stav ingvinálnych lymfatických uzlín (veľkosť, fixácia ku spodine, prítomnosť exulcerácií, edém dolnej končatiny na podklade lymfostázy). Súčasťou stanovenia rozsahu ochorenia je expertné ultrazvukové vyšetrenie malej panvy, brucha a ingvín. K diagnostickému algoritmu patrí RTG snímok hrudníka a laboratórne vyšetrenie, vrátane krvného obrazu. U lokálne pokročilých nádorov sa realizuje nukleárna magnetická rezonancia, CT brucha a malej panvy, a ev. PET CT na detekciu vzdialených metastáz. Prognostické faktory karcinómu vulvy sú: štádium, stupeň diferenciácie (grading), hĺbka invázie, veľkosť primárneho nádoru, histologický typ. Dôležité je postihnutie lymfatických uzlín, vrátane ich lokalizácie, počtu a ex-

trakapsulárneho šírenia nádoru. Závažným negatívnym prognostickým faktorom je postihnutie panvových lymfatických uzlín.

S ohľadom na pomerne nízku incidenciu karcinómu vulvy je nutné pacientky centralizovať do onkogynekologických centier.

Operačná liečba vulvárneho karcinómu

Mala by byť individualizovaná s cieľom vykonať čo najviac konzervatívny operačný výkon s kuratívnym výsledkom.

Mikroinvazívny nádor je definovaný ako lézia do veľkosti 2 cm a s hĺbkou invázie maximálne 1,0 mm. Pre toto štádium (IA) je metódou liečby *radikálna široká excízia tumoru* (*wide local excision*) bez potreby operačného výkonu v ingvínach.

V prípade multifokálneho výskytu karcinómu alebo súčasne sa vyskytujúcich preinvazívnych lézií sa odporúča *jednoduchá vulvektómia (vulvectomia simplex)*. Zdravé resekčné okraje (bez mikroskopického potvrdenia nádoru, R0) by mali byť aspoň 10 mm na nefixovanom a aspoň 8 mm na fixovanom preparáte. V prípadoch štádia IB a II je súčasťou operácie aj *ingvinofemorálna lymfadenektómia*.

U nádorov v blízkosti klitorisu, uretry alebo anu je prípustný aj menší chirurgický okraj pri možnosti zachovania týchto anatomických štruktúr a ich funkcie. Rozsah lokálneho výkonu na vulve je možné podľa lokalizácie a veľkosti tumoru vykonať vo forme *širokej excízie*, *hemivulvektómie* alebo *vulvektómie*. Hemivulvektómiu možno spraviť podľa veľkosti a lokalizácie tumoru vo forme prednej, zadnej alebo laterálnej (*hemivulvectomia anterior, posterior, lateralis*).

Ak sa tumor nachádza bližšie ako 2 cm smerom ku strednej čiare, ak je multifokálny (na viacerých miestach na vulve), alebo je väčší ako 4 cm, alebo je prítomné metastatické postihnutie ingvinálnych uzlín, musí sa vykonať systematická obojstranná ingvinofemorálna lymfadenektómia (*lymphadenectomia inguinofemoralis bilateralis*). Tento výkon zahrňuje exstirpáciu povrchových a hlbokých ingvinofemorálnych uzlín. K pooperačným komplikáciám patrí vznik lymfocýst, sekundárne hojenie operačnej rany a vznik lymfedému na mons veneris a dolnej končatiny.

Za účelom zníženia pooperačnej morbidity po systematickej ingvinofemorálnej lymfadenektómii je možné za presne stanovených podmienok vykonať detekciu a biopsiu sentinelovej uzliny (*sentinel lymph node biopsy, SNLB*). Tento výkon sa realizuje u pacientiek s nálezom unifokálneho tumoru, ktorý je lokalizovaný na oblasť vulvy, je menší ako 4 cm, so stromálnou inváziou väčšou ako 1 mm a bez podozrenia na postihnutie ingvinálnych lymfatických uzlín. Pokiaľ sa nenájde sentinelová uzlina, musí sa vykonať kompletná ingvinofemorálna lymfadenektómia na danej strane (*lymphadenectomia ipsilatera-*

lis). Ak sa zistí pri histopatologickom vyšetrení nádorové postihnutie uzliny, musí sa vykonať kompletná bilaterálna ingvinofemorálna lymfadenektómia. Označenie sentinelovej uzliny (prvej strážnej spádovej uzliny) sa robí kombináciou rádiokolodu technécia a modrého farbiva. Niektoré pracoviská pridávajú k metóde s rádiokoloidom použitie farbiva ICG (indocyanínovej zelene) s fluorescenčným zobrazením. U nádorov zasahujúcich do strednej čiary sa musí vykonať bilaterálna detekcia sentinelových uzlín. Histopatologické spracovanie sentinelovej uzliny sa robí v sériových rezoch po úrovniach 200 μm. Ak je klasické farbenie hematoxylín eozínom negatívne (nezistí prítomnosť nádorových buniek), musí patológ vykonať imunohistochemické vyšetrenie.

Extirpácia sentinelovej lymfatickej uzliny (SNLB) a jej histopatologické spracovanie je invazivitu redukujúci postup, ktorý slúži nielen na zníženie morbidity, ale umožňuje aj precízne histopatologické vyšetrenie najrizikovejších „spádových" lymfatických uzlín.

Podľa odporúčaní European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) by mal byť počet výkonov s detekciou SNLB v ingvíne aspoň 10 za rok na onkogynekologické centrum.

Liečba pokročilých štádií rakoviny vulvy

Za pokročilé štádiá sa považujú nálezy, kde sa tumor šíri mimo oblasť vulvy, a/alebo má pacientka pozitívne zväčšené fixované lymfatické uzliny (bulky uzliny). Plánovanie liečby (po CT, NMR, ev. PET CT vyšetreniach) je individuálne, záleží na veľkosti primárneho nádoru, regionálnych a vzdialených metastázach. Vždy treba brať do úvahy komorbiditu, výkonnostný stav pacientky (performans status) a vek. Metódou voľby je resekčný operačný výkon s mikroskopicky čistými okrajmi (R0). Alternatívou operačnej liečby je konkomitantná chemorádioterapia (súčasné podávanie chemo a rádioterapie). Extrémne rozsiahle výkony typu panvovej exenterácie s odstránením všetkých nádorovo postihnutých štruktúr je možné vykonať v prísne selektovaných prípadoch s kuratívnym zámerom. Pri prednej exenterácii sa odstraňuje aj močový mechúr, pri zadnej konečník a pri totálnej močový mechúr s konečníkom (*exenteratio pelvis anterior, posterior, totalis*). Súčasťou týchto výkonov je rekonštrukcia panvového dna s deriváciou odtoku moču a stolice. Tieto výkony sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou.

Najčastejším miestom recidívy karcinómu vulvy je oblasť vulvy. Recidíva v mieste primárneho tumoru má zvýšené riziko výskytu u pacientiek, kde pri primárnej operácii bol dosiahnutý zdravý lem (R0) v šírke 8 mm a menej. Recidíva na inom mieste ako bol primárny tumor, sa objavuje obvykle po dlhšom intervale od primárnej operácie a vyskytuje v súvislosti s prítomnosťou lichen sclerosus.

Metódou voľby pri recidívach na vulve **je *sekundárny operačný operačný výkon s cieľom kompletne odstrániť recidívu***. Alternatívou je aplikácia **rádioterapie, chemoterapie,** najmä pri recidívach mimo oblasť vulvy. Tieto liečebné modality sú uvedené v iných kapitolách týchto skrípt.

Liečba malígneho melanómu vulvy

Melanóm je malígny nádor, ktorý vzniká z melanocytov. Približne 3 % melanómov u žien vzniká v genitálnom trakte. Melanóm predstavuje 5 – 10 % malígnych nádorov vulvy. Väčšina melanómov vzniká vplyvom expozície ultrafialového žiarenia (opaľovanie na slnku, v soláriách), melanóm vulvy však vzniká nezávisle na opaľovaní. Melanóm v urogenitálnej oblasti sa môže vyskytovať v oblasti vulvy, vagíny, krčka maternice, najčastejší je na vulve. Jednoznačné príčiny vulvárneho melanómu nie sú presne známe, uvažuje sa o vplyve imunosupresie, genetických faktorov, zvýšeného výskytu melanocytárnych névov a prítomnosti atypických, tzv. dysplastických névov. Ide o tmavo pigmentované lézie, avšak 25 % je amelanotických. Najčastejšie symptómy sú pruritus, krvácanie, výtok, bolestivosť a palpačný nález tumoru. Podobne ako u kožného melanómu je možné využitie dermatoskopického vyšetrenia. Väčšina vulvárnych a vaginálnych melanómov je diagnostikovaná v pokročilých štádiách, štvrtina pacientiek v čase zistenia diagnózy má metastázy v spádových lymfatických uzlinách a 5 – 10 % má vzdialené orgánové metastázy. U lokalizovaných lézií na vulve je 5-ročné prežitie v 75 %, pri vzdialených metastázach prežíva 5 rokov menej ako pätina pacientiek.

Liečebnou metódou voľby u vulvárneho melanómu je chirurgické odstránenie širokou radikálnou lokálnou excíziou. Súčasným trendom je zníženie operačnej radikality, pretože rozsiahle operácie primárnych melanómov vulvy (radikálna vulvektómia s odstránením vulvy a spádových ingvinofemorálnych uzlín) nezlepšuje prežívanie. Šírka zdravého lemu u primárneho melanómu ja závislá na jeho hrúbke v klasifikácii podľa Breslowa. Vykonanie ingvinofemorálnej lymfadenektómie je kontroverzné. Ak sa vykoná, je to za účelom zistenia rozsahu ochorenia (staging), kuratívny benefit odstránenia ingvinofemorálnych uzlín je sporný. V adjuvantnej pooperačnej liečbe je možná aplikácia interferónu, chemoterapie, ev. kombinovanej chemoterapie s imunoterapiou. Biologická agresivita melanómu vysvetľuje jeho chemorezistenciu a nízku rádiosenzitivitu.

13.2 Operačná liečba rakoviny krčka maternice

Karcinóm krčka maternice je celosvetovo druhou najčastejšou príčinou úmrtia na zhubný nádor. Ročne sa na svete diagnostikuje približne 500 000

nových prípadov a viac ako polovica postihnutých žien v dôsledku tohto malígneho ochorenia zomrie.

Na Slovensku sa diagnostikuje ročne 600 nových prípadov a 200 žien každý rok zomiera. Začatie povinného celoštátneho skríningu prekanceróz krčka maternice spolu s HPV vakcináciou by malo priniesť aj u nás kontinuálny pokles incidencie a mortality.

Prvý vrchol incidencie karcinómu krčka maternice je okolo 40. až 45. roku života, druhý nižší vrchol je okolo 60. roku. 80 % prípadov tvoria spinocelulárne karcinómy, 20 % pripadá na ťažšie diagnostikovateľné adenokarcinómy. Vzácne sú diagnostikované iné histologické typy, vrátane vysoko malígných neuroendokrinných nádorov. Takmer všetky prípady karcinómu hrdla maternice sú spôsobené perzistentnou infekciou jedným alebo viacerými z 18 onkogénnych genotypov ľudských papilomavírusov (human papilloma virus, HPV). Najčastejšie sú zistené genotypy HPV 16 a 18. Pre rozvoj invazívneho nádoru je podstatné dlhodobé pretrvávanie (perzistencia) onkogénneho HPV typu/typov, čo vedie k integrácii vírusovej DNA do genómu bazálnych buniek sliznice krčka maternice. Za rizikové a podporné faktory pre získanie a perzistenciu HPV infekcie sa považuje včasné koitarché (začiatok pohlavného života), promiskuita, fajčenie, imunosupresívne stavy. Karcinóm krčka maternice sa hodnotí ako preventabilné ochorenie. K dispozícii sú efektívne profylaktické vakcíny proti najčastejším genotypom HPV (primárna prevencia) a účinné formy skríningu, buď odberom cytológie z krčka maternice, alebo dôkazom HVP infekcie (sekundárna prevencia).

DIAGNOSTIKA

Prekancerózy a včasné štádiá karcinómu krčka maternice sú obvykle bezpríznakové. Zriedkavo sa môžu prejavovať postkoitálnym krvácaním alebo krvavým výtokom. V pokročilých štádiách sa objavuje nepravidelné krvácanie sprevádzané vodnatým a zapáchajúcim výtokom. Šírenie nádorového procesu z krčka maternice do okolia (rektum, močový mechúr) sa prejavuje bolestivou defekáciou, dyzúriou, hematúriou.

Obligatórne diagnostické vyšetrenia zahrňujú fyzikálne a gynekologické vyšetrenie, vrátane kolposkopie a odberu biopsie, základné laboratórne vyšetrenie, RTG hrudníka, EKG, ultrazvukové vyšetrenie, nukleárnu magnetickú rezonanciu, počítačovú tomografiu. Stanovenie nádorových markerov, SCCA u spinocelulárnych karcinómov a CA 125 u adenokarcinómov a ich elevácia môže korelovať s lokálne pokročilým ochorením, s postihnutím regionálnych lymfatických uzlín a s prítomnosťou vzdialených metastáz.

K histologickej verifikácii zhubného ochorenia na krčku sa vykonáva *minibiopsia* bioptickými kliešťami, endocervikálnou kyretážou alebo excíziou. Pre

dôkaz mikroinvazívneho karcinómu je potrebná buď *konizácia*, alebo *široká excízia*.

Pre predliečebné posúdenie rozsahu ochorenia je indikovaná expertná sonografia certifikovaným sonografistom, nukleárna magnetická rezonancia, počítačová tomografia, ev. PET CT na dôkaz vzdialených metastáz.

Základnou požiadavkou na liečbu je výber optimálnej terapeutickej metódy so snahou o minimalizáciu kombinácie viacerých liečebných postupov, ktoré spôsobujú zvýšenú morbiditu a zhoršujú kvalitu života.

Hlavnou liečebnou modalitou u prekanceróz a včasných štádií ochorenia je operačný výkon.

Primárna chirurgická liečba je indikovaná u závažných prekanceróz CIN 3/CIS (cervikálna intraepiteliálna neoplázia 3. stupňa/karcinóm in situ), u mikroinvazívnych nádorov (štádium IA) a u nádorov v štádiu IB1 a IB2 (nádor limitovaný na krček maternice do 4 cm priemeru).

Chirurgická liečba sa môže uplatňovať aj u štádií IIA (nádor infiltrujúci horné dve tretiny pošvy bez súčasnej infiltrácie parametrií), a u objemných „bulky" nádorov štádia IB3 (nádor limitovaný na hrdlo maternice väčší ako 4 cm v priemere).

Alternatívou chirurgického výkonu je rádioterapia. Táto liečebná modalita je preferovaná u pacientiek v zlom celkovom stave, vo vysokom veku (nad 75 rokov) alebo u polymorbidných pacientiek. Od štádia IIB (šírenie nádoru do parametrií) dominuje v liečbe rádioterapia v kombinácii s malými dávkami chemoterapie.

Hlavným kritériom, ktorý určuje rozsah operačnej liečby vo včasných štádiách je hĺbka invázie nádoru do strómy krčka maternice. U nádorov s inváziou do 1 mm je postihnutie regionálnych lymfatických uzlín v panve takmer nulové, pri invázii do 3 mm je okolo 1 % a pri invázii 3 až 5 mm je 3 – 6 %. U nádorov v štádiách IB – IIB je metastatické postihnutie lymfatických uzlín až v 62 %. Zatiaľ žiadna zobrazovacia metóda nedokáže spoľahlivo predikovať stav spádových lymfatických uzlín, preto je súčasťou operačného postupu v liečbe včasných štádií s inváziou väčšou ako 3 mm vykonanie panvovej lymfadenektómie *(lympha-denectomia pelvica)*. Po vykonaní kompletnej, systematickej panvovej lymfadenektómie je zvýšené riziko vzniku lymfocýst a lymfedému dolných končatín so zhoršením kvality života. Pre zlepšenie zistenia stavu lymfatických uzlín sa preto využíva koncept sentinelových uzlín (SLN). Koncept SLN spočíva v detekcii sentinelových uzlín, ich exstirpácii a následným podrobným histopatologickým vyšetrením (ultrastaginové vyšetrenie). K detekcii uzlín a lymfatických ciev sa používa – podobne ako pri karcinóme vulvy – označenie modrým farbivom patent blau a rádiokolodiom technécia.

Novým postupom je fluorescenčná detekcia indocyanínovej zelene po jej peritumoróznej aplikácii.

Samotná biopsia sentinelových uzlín (prvé spádové uzliny postihnuté nádorom) bez doplnenia systematickej lymfadenektómie je štandardným postupom len v iniciálnych štádiách ochorenia (štádiá T1a1, T1a2). Vo vyšších štádiách (s tumormi o priemere nad 2 cm) vykonanie samostatnej biopsie sentinelovej/sentinelových uzlín nie je považované za dostatočný výkon.

Vlastný operačný výkon vo včasných štádiách okrem uzlinového stagingu zahrňuje odstránenie maternice, adekvátnu resekciu parametrií a pošvovej manžety *(hysterectomia radicalis)*. Len u nádorov s inváziou menšou ako 5 mm postačuje ako terapeutický výkon extrafasciálna hysterektómia bez resekcie parametrií a pošvy *(hysterectomia extrafascialis)*.

Radikálna hysterektómia zahrňuje niekoľko typov operácií s odlišnou radikalitou, peroperačnou a pooperačnou morbiditou. Na klasifikáciu radikálnych hysterektómií sa používa hodnotenie podľa Querleua a Morrowa modifikovaná Cibulom, ktoré delí radikálne hysterektómie podľa rozsahu resekcie parametrií do 6 typov.

Odstránenie alebo ponechanie ovárií nie je ovplyvnené prítomnosťou karcinómu hrdla maternice, ale závisí na veku, želaní pacientky, posúdení patológie vaječníkov operatérom. Po odstránení vaječníkov spolu s vajíčkovodmi *(adnexotomia bilateralis)* nie je kontraindikovaná estrogénna substitučná liečba. Dĺžka resekcie pošvy k dosiahnutiu tzv. vaginálnej manžety je adaptovaná podľa uloženia tumoru a rozsahu postihnutia pošvy.

V prípade pooperačne zistenej histopatologickej pozitivity lymfatických uzlín, pozitivity resekčného okraja pošvovej manžety alebo pri dokázanej invázie nádoru do parametrií je indikovaná pooperačná adjuvantná chemorádioterapia.

Najvýznamnejšia pooperačná morbidita po radikálnej hysterektómii je dôsledkom prerušenia autonómnej inervácie panvových orgánov. Následkom sú dlhodobé mikčné ťažkosti, obtiažna defekácia a poruchy sexuality. Možnosť zachovať autonómnu inerváciu močového mechúra, rekta a pošvy je pri tzv. *nervové pletene šetriacej modifikácii radikálnej hysterektómii*. Princíp modifikácie výkonu spočíva v zachovaní sympatických a parasympatických vlákien nervus hypogastricus a plexus hypogastricus inferior, ktoré prebiehajú na spodine zadných a postranných parametrií.

Na základe výsledkov multicentrickej randomizovanej štúdie LACC (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) publikovanej v 2018 bol zistený významný rozdiel v období bez recidívy a dĺžky prežívania medzi klasickým laparotomickým a minimálne invazívnym (laparoskopickým a robotickým) prístupom. Tieto výsledky sa pripisujú používaniu uterinného tenákula

a hmoždeniu nádorového tkaniva na krčku v priebehu miniinvazívnych operácií. Tieto zistenia viedli k odporučeniu preferovať pri operačnej liečbe rakoviny krčka maternice laparotomický prístup.

Pri liečbe lokálne pokročilých karcinómov limitovaných na cervix, tzv. „bulky" nádorov, je obvykle indikovaná primárna konkomitantná chemorádioterapia.

V liečbe pokročilých štádií (šírenie karcinómu krčka do okolia a do vzdialených orgánov) sú hlavnými liečebnými modalitami rádioterapia kombinovaná s chemoterapiou.

Z vyššie uvedených informácií jednoznačne vyplýva, že každá pacientka s novodiagnostikovaným karcinómom krčka maternice musí prejsť cez tzv. tumor board, multi-odborové stretnutie za účasti onkogynekológa, patológa, klinického onkológa, rádioterapeuta, kde po analýze výsledkov vyšetrení v rámci predliečebného stagingu, zváženia výkonnosti pacientky (performans status), určí sa terapautický plán. Je samozrejmosťou, že liečbu by mala pacientka absolvovať v onkogynekologickom/onkologickom centre, ktoré spĺňa odborné a prístrojové predpoklady a má dostatočný počet liečených prípadov.

Fertilitu zachovávajúce liečebné postupy, terapia cervikálneho karcinómu v gravidite a liečba recidív presahuje nároky na vedomosti študentov medicíny, preto nie je uvedená v tejto kapitole.

13.3 Operačná liečba rakoviny tela maternice

Karcinóm tela maternice je najčastejšou malignitou ženských reprodukčných orgánov vo vyspelých krajinách. Zvyšujúca incidencia súvisí s postupným znižovaním parity (počtu detí) a predlžovaním veku žien. Približne 65 % prípadov je diagnostikovaných v 1. štádiu, keď je ochorenie lokalizované na telo maternice. 5-ročné prežívanie v 1. štádiu sa pohybuje okolo 90 %. Celoživotné riziko ochorenia je 3 %, u geneticky zaťaženej populácie stúpa na 40 – 60 %, najmä u žien s Lynchovým syndrómom. Karcinóm endometria sa lokálne šíri prerastaním do myometria, krčka, vagíny. Postihnutie vagíny, povrchu maternice a adnexov je príznakom pokročilého ochorenia. Lymfogénne šírenie sa propaguje do panvových a paraaortálnych lymfatických uzlín. Hematogénna diseminácia je najčastejšia do pľúc a pečene, menej často do skeletu.

DIAGNOSTIKA

Aj keď pre diagnostiku karcinómu tela maternice nemáme spoľahlivé skríningové programy, nádor je zistený obvykle vo včasnom štádiu. Hlavným príznakom prekanceróz a karcinómu je uterinné krvácanie rôznej intenzity, ktoré

sa manifestuje vo väčšine prípadov, a ak sa objaví u postmenopauzálnej ženy, musí byť považované za varovný signál k začatiu vyšetrovacieho algoritmu. Ďalšie symptómy ako bolesti, zväčšovanie brucha sú neskorými príznakmi pokročilých štádií. Vaginálnym sonografickým vyšetrením u postmenopauzálnych žien hodnotíme výšku endometria. Ak zistíme polyp alebo endometrium vyššie ako 4 mm u krvácajúcej postmenopauzálnej ženy, alebo hrúbku endometria väčšiu ako 11 mm u asymptomatickej pacientky, je vždy indikované bioptické vyšetrenie, kyretáž alebo hysteroskopia s odberom na histologické vyšetrenie.

Ak histologické vyšetrenie potvrdí diagnózu rakoviny tela maternice, nasledujú stagingové vyšetrenia na stanovenie rozsahu malígného ochorenia. Ku obligatórnym stagingovým vyšetreniam patrí základné gynekologické vyšetrenie, vaginálne a abdominálne sonografické vyšetrenie, RTG snímok hrudníka. Ako fakultatívne vyšetrenia sa realizujú CT brucha a panvy, CT hrudníka a PET CT pri podozrení na pokročilé ochorenie.

Za karcinóm endometria boli označované 2 skupiny nádorov, ktoré sa líšia svojou etiológiou, histopatológiou a prognostickými vlastnosťami. Približne 80 – 90 % nádorov tvorí tzv. typ I. Ide o estrogénne dependentné nádory, ktoré vznikajú v teréne hyperplastického endometria u pacientiek v období perimenopauzy za prítomnosti klasických rizikových faktorov (obezita, hypertenzia, diabetes mellitus). Vznikajú v teréne atypickej hyperplázie (endometriálna intraepiteliálna neoplázia). Tieto nádory majú lepšiu prognózu ako typ II, majú vyšší stupeň histologickej diferenciácie a najčastejšie ide o endometrioidný histotyp, grade 1 alebo 2 a mucinózny karcinóm. Väčšinou sú diagnostikované vo včasnom štádiu.

Tzv. typ II je estrogénne nezávislý, non-endometrioidný, agresívny nádor s nepriaznivou prognózou, býva diagnostikovaný v pokročilých štádiách. Jeho etiológia na rozdiel od karcinómov typu I nie je známa. Vyskytuje sa u žien vo vyššom veku, najčastejšie v 6. až 8. decéniu bez typických rizikových faktorov v teréne atrofického endometria. Typ II tvorí približne 10 – 20 % karcinómov. Tieto nádory sú hormonálne nezávislé, s negativitou estrogénových a progesterónových receptorov.

Nedávno bola vytvorená klasifikácia karcinómov endometria na základe údajov The Cancer Genome Atlas, podľa ktorej sa karcinómy endometria delia do 4 molekulárnych kategórií: POLE mutované (ultramutované), mikrosatelitovo instabilné (hypermutované), copy number low (mikrosatelitovo stabilné, bez špecifického molekulárneho profilu) a copy number high (serous-like group).

Základnými kritériami sú nálezy mutácie v géne polymerázy E, nález mikrosatelitovej instability – mutácie v génoch mismatch repair systému, nález genetickej mutácie TP53.

Tieto 4 subtypy karcinómu endometria vykazujú vysokú prognostickú presnosť. Najlepšiu prognózu má skupina POLE mutovaných karcinómov (tvorí 7 % karcinómov endometria). Najhoršiu prognózu má subtyp copy number high (26 % karcinómov endometria) s typickým nálezom TP53 mutácie a aneuploidie. Strednú prognózu má kategória mikrosatelitovo instabilných karcinómov. Strednú prognózu má tiež kategória copy number low (39 % karcinómov endometria), ktorá sa označuje mikrosatelitovo stabilná alebo tiež kategóriou bez špecifického molekulárneho profilu. Je predpoklad, že táto nová genomická klasifikácia v budúcnosti nahradí doteraz používané klasické histopatologické popisy.

Známe rizikové faktory karcinómov tzv. typu I súvisia s hyperestrogénnym stavom organizmu. Patria k nim: skorá menarché, neskorá menopauza, nuliparita, sterilita, obezita s produkciou estrogénov v periférnom tukovom tkanive, hyperplázia endometria, dlhodobá aplikácia neoponovaných estrogénov v rámci substitučnej terapie v peri a postmenopauze, diabetes melllitus hlavne typ II, hyperlipidémia, hypertenzia, aplikácia antiestrogénu tamoxifénu ako súčasť terapie rakoviny prsníka, syndróm polycystických ovárií, anovulačné cykly, vek nad 40 rokov, výskyt karcinómu endometria alebo hrubého čreva v osobnej alebo rodinnej anamnéze. Karcinómy tzv. typu II sa považujú väčšinou za estrogén independentné a majú nejasnú etiopatogenézu. Medzi protektívne faktory patria počet gravidít a doba laktácie (u ženy po prvom pôrode klesá riziko ochorenia o polovicu), užívanie hormonálnej antikoncepcie, intrauterínne teliesko s progestínom, dostatočná fyzická aktivita a racionálna strava.

Operačná liečba

Pri určení rozsahu chirurgickej liečby treba brať do úvahy zdravotný stav pacientky. Základom operačnej liečby je extrafasciálna hysterektómia s bilaterálnou adnexotómiou *(hysterectomia extrafascialis cum adnexotomia bilaterali).*

U pacientiek mladších ako 45 rokov s grading 1 endometrioidného karcinómu s myometriálnoiu inváziou menšou ako 50 % bez šírenia do okolia je možné ponechať ováriá, odporúča sa však vykonať bilaterálnu salpingektómiu (má protektívny efekt pre vznik karcinómu ovária). Ponechanie ovárií sa neodporúča pacientkam s pozitívnou onkogynekologickou anamnézou, nositeľkám rizikových genetických mutácií (Lynchov syndróm, BRCA1,2 mutácie).

Operačný výkon je možné realizovať *laparotomickým, laparoskopickým, robotickým prístupom.*

Metódy miniinvazívnej chirurgie (laparoskopia, robotická chirurgia) skracujú čas rekonvalencie a interval medzi operáciou a prípadnou adjuvantnou liečbou, ktorá sa stanoví na multiodborovom stretnutí po zhodnotení prognostických a prediktívnych faktorov.

Pri akomkoľvek operačnom prístupe sa nesmie uterus hmoždiť, morcelovať, musí sa vybrať in toto bez intraoperačnej ruptúry. Ak zdravotný stav pacientky (vysoký vek, polymorbidita) nedovolí vykonať laparoskopický alebo laparotomický operačný výkon, je možné zvoliť vaginálnu hysterektómiu s odstránením adnexov *(hysterectomia vaginalis cum adnexotomia bilaterali)*.

Pri kontraindikáciách operačnej liečby je alternatívou rádioterapia alebo hormonálna liečba.

Pri pokročilých štádiách III. – IV. sa odporúča *optimálna makroskopická operačná cytoredukcia* (odstránenie nádorovej choroby bez ponechania makroskopického rezídua). Pokročilé ochorenie – rovnako ako metastatické alebo recidivujúce ochorenie – sa liečia operačne len vtedy, ak je predoperačný predpoklad výsledku operácie *nulové rezíduum*. Cytoredukcia zahrňuje aj odstránenie zväčšených lymfatických uzlín. Resekcia vzdialených metastáz sa realizuje len vtedy, ak je to operačne realizovateľné s výsledným nulovým nádorovým rezíduom.

Pacientky s vysokým vekom, polymorbiditou nie sú indikované na operačný výkon, u nich je možné aplikovať primárnu rádioterapiu.

Paliatívne operačné výkony sa vykonávajú pre zmiernenie symptómov (napr. pri krvácaní, vzniku fistúl, črevnej obštrukcii). Tieto výkony nepredlžujú prežívanie, môžu zlepšiť kvalitu života.

Lymfadenektómia u pacientiek s karcinómom endometria bola dlhodobo vykonávaná v rozsahu systematickej pelvickej a paraaortálnej lymfadenektómie s odstránením minimálne 15 uzlín z panvovej a aspoň 10 uzlín z paraaortálnej oblasti. Je dokázané, lymfadenektómia má význam stagingový (diagnostika rozsahu ochorenia), nie terapeutický. Histopatologické vyšetrenie odstránených lymfatických uzlín umožňuje adekvátne plánovanie adjuvantnej liečby.

V posledných rokoch nahradzuje systematickú lymfadenektómiu koncept detekcie sentinelovej uzliny (SLN) s podrobným, tzv. ultrastagingovým histolopatologickým vyšetrením tak, ako to bolo uvedené pri karcinóme vulvy a karcinóme krčka maternice. Využitie detekcie a exstirpácie sentinelovej/sentinelových uzlín (prvá spádová uzlina/prvé uzliny, do ktorých nádor najskôr metastazuje) znižuje pooperačnú morbiditu, najmä lymfedém dolných končatín.

Sentinelová alebo strážna uzlina je prvá v poradí uzlín, ktoré odvádzajú lymfu z príslušného orgánu a ich postihnutie nádorom alebo ich negativita poskytuje dôležitú informáciu o uzlinovom postihnutí pacientky. Aplikáciu konceptu sentinelovej uzliny u pacientiek s karcinómom endometria odporúčajú aj najnovšie odporúčania ESGO (European Society Gynaecological Oncology). Ako ideálna značkovacia látka pri ca endometria sa preferuje ICG (indocya-

ninová zeleň). Kedysi sa používala kombinácia modrého farbiva (patent blue) a rádiokoloidu technécia. Fluorescenčné farbivo ICG sa podáva pomocou povrchových a hlbokých injekcií do tkaniva krčka maternice. Počas operačného výkonu sa musia odstrániť nielen sentinelové (farbivom označené) uzliny, ale všetky zväčšené suspektné uzliny. Ak sa sentinelová uzlina/uzliny, nezobrazia, musí sa vykonať systematická lymfadenektómia.

Pri niektorých typoch karcinómov endometria (serózny histotyp, karcinosarkóm, nediferencovaný karcinóm) sa vykonáva aj odstránenie veľkej predstery pri úpone colon transversum *(omentectomia infracolica).*

Ako po každej operácii onkogynekologického ochorenia aj u pacientok s rakovinou endometria na multiodborovom stretnutí sa po analýze prognostických a prediktívnych faktorov zváži indikácia a typ adjuvantnej liečby.

13.4 Operačná liečba rakoviny vaječníka

Karcinóm ovária je siedmym najčastejším zhubným ochorením žien a zároveň je hlavnou príčinou smrti pacientiek s gynekologickými malignitami. Ročne je celosvetovo diagnostikovaných približne 225 000 nových prípadov karcinómu ovária a zomiera 140 000 žien.

Ovariálny karcinóm je názov pre epiteliálne zhubné nádory. Ide o karcinómy vznikajúce v ováriu, tubách a na peritoneu. Tieto tkanivá majú spoločný vývojový základ v mülleriánskych vývodoch, spolu s endometriom a časťou endocervixu. Ovariálny karcinóm nie je jedno ochorenie. Rôzne histotologické typy tohto nádoru predstavujú rôzne jednotky s odlišným biologickým správaním a rozdielnym mechanizmom vzniku.

High-grade serózny karcinóm predstavuje 70 % všetkých karcinómov, endometrioidný karcinóm 10 %, clear cell 10%, low-grade serózny karcinóm 5 % a mucinózny karcinóm menej ako 3 %. Ostatné typy (malígny Brennerov tumor, séromucinózny karcinóm, nediferencovaný karcinóm) sú vzácne. Tieto nádory sa líšia nielen histopatologickou morfológiou, ale aj molekulárnymi zmenami a biologickým správaním.

Operačná liečba karcinómu ovária predstavuje komplexnú a neustále sa vyvíjajúcu oblasť gynekologickej onkológie. Má nezastupiteľné postavenie v starostlivosti o pacientky s týmto zákerným ochorením, pre ktoré zatiaľ neexistuje efektívna skríningová metóda. Pri ¾ prípadov sa diagnostikuje, až keď sa ochorenie rozšíri za hranice malej panvy. Situáciu komplikuje skutočnosť, že u mnohých pacientiek sa rakovina vaječníka zistí až v priebehu operácie. Ochorenie nerešpektuje hranice orgánov, preto musí byť operatér pripravený zvládnuť dopredu nepripravené situácie. Aj napriek významným pokrokom

v chemoterapii zostáva operačná liečba stále míľnikom, od ktorého sa odvíja osud pacientky. Nádory vaječníka môžu vzniknúť z povrchového epitelu (90 % prípadov), zo stromálnych a sex cord buniek kôry a zo zárodočných buniek. Operačné princípy liečby týchto 3 základných druhov ovariálnych nádorov sú veľmi podobné. Pre operatéra čakajúceho na výsledok peroperačnej histológie nie je rozhodujúcim histologický typ ovariálneho tumoru, no záver patológa, či ide o benígny, semimalígny alebo malígny tumor, a či je nádor ovariálneho alebo extraovariálneho pôvodu. Na základe peroperačného vyšetrenia zo zmrazeného rezu (frozen section) patológ nevie vždy jednoznačne určiť, či ide o primárny tumor alebo metastázu do ovária. V prípadoch, keď peroperačný záver patológa nie je jednoznačný, operatér sa musí riadiť klinickým nálezom a väčšinou postupovať tak, ako keby išlo o karcinóm ovária. Intraperitoneálne šírenie karcinomatóznych buniek z ovária sleduje prúdenie peritoneálnej tekutiny v smere hodinových ručičiek do parakolických priestorov, do kupúl bránice, omenta, serózy tenkého a hrubého čreva a mezentéria. Lymfatické šírenie do pelvických a paraaortálnych uzlín sa vyskytuje až v tretine prípadov zdanlivo lokalizovaných len na ováriu. Hematogénne šírenie karcinómu ovária vzniká väčšinou až v neskorom štádiu. Z týchto anatomických poznámok vyplýva, že operatér musí poznať biologickú povahu tohto ochorenia a efektivitu intervencií, ktoré prichádzajú do úvahy.

Základné úlohy operatéra možno rozdeliť do 3 oblastí:

- v spolupráci s patológom určiť rozsah ochorenia (*staging*) pri staging laparotómii,
- v iniciálnych štádiách (I. a II. štádium) kompletne odstrániť nádor,
- v pokročilých štádiách (III. a IV. štádium) vykonať maximálne zmenšenie nádorovej choroby (*optimálny debulking, cytoredukcia*).

Operačné výkony sa klasifikujú na primárne a sekundárne.

1. Primárne výkony:

- *Staging laparotómia* s otvorením brušnej dutiny od symfýzy nad pupok s odberom biopsií zo štandardných miest.
- *Konzervatívny výkon s jednostranným ponechaním adnexov* je možný u mladej ženy, ktorá nemá deti a pri potvrdení štádia IA, gradingu 1 a v prípade priaznivého histologického typu.
- *Primárna cytoredukčná operácia* s cieľom odstrániť všetko nádorové tkanivo (optimálny cytoredukčný výkon, mikroskopicky nulové pooperačné nádorové rezíduum R0) alebo zmenšiť nádorovú chorobu na minimálny objem.
- *Interval debulking surgery (IDS)* – cytoredukcia po 3 – 6 kúrach chemo-

terapie, ak zobrazovacie metódy poukazujú na nemožnosť dosiahnuť R0 rezíduum pri primárnej operácii.
- *Restaging laparotómia* – ak primárna operácia bola nedostatočná, nesplnili sa kritériá na klasifikáciu operačného výkonu.

2. Sekundárne výkony po ukončení primárnej liečby:
- *Second look laparotómia* – výkon po ukončení komplexnej liečby, pacientka je bez subjektívnych ťažkostí, zobrazovacie vyšetrenia a tumor markery sú v norme. Výkon je možné realizovať len ako súčasť klinických štúdií na overenie účinnosti nových liečebných postupov. V rutinnej praxi sa už nepoužíva.
- *Sekundárna cytoredukčná operácia* – jej cieľom je odstrániť alebo zmenšiť recidívu, po nej nasleduje znovu chemoterapia. Aj pri tejto operácii je optimálnym cieľom dosiahnuť R0 rezíduum.
- *Paliatívny operačný výkon* – za účelom zmenšenia utrpenia pacientky, hlavne pri ileóznych stavoch.

Základom pre chirurgicko-patologický staging rakoviny vaječníka je *staging laparotómia*, ktorej súčasťou sú tieto výkony: odber ascitickej tekutiny alebo laváže na cytologické vyšetrenie, úplná aspexia a palpácia celej brušnej dutiny, biopsia lézií suspektných z metastáz, abdominálna hysterektómia s obojstrannou adnexotómiou (v prísne indikovaných prípadoch je možný aj konzervatívny výkon, ale všetky ostatné fázy staging laparotómie musia byť vykonané), infrakolická omentektómia (pri štádiách I. – II.), kompletná omentektómia pri štádiách III. – IV., biopsia, resekcia adhézií k primárnemu tumoru, biopsie z plica vesicou-terina a plica rectouterina, biopsie z peritonea pravej a ľavej parakolickej jamy, biopsie alebo ster z pravej bráničnej klenby, biopsie z peritonea v mieste primárneho tumoru (fossa ovarica), apendektómia pri mucinóznych tumoroch, pelvická lymfadenektómia, paraaortálna lymfadenektómia do výšky ľavej renálnej vény. Zatiaľ neexistujú iné presnejšie metódy ako staging laparotómia na stanovenie diagnózy a rozsahu tohto ochorenia. Na veľkých súboroch je dokázané, že najpresnejšie sa určí rozsah ochorenia, ak pacientku operuje v onkogynekologickom centre gynekologický onkológ, a nie gynekológ alebo všeobecný chirurg vo všeobecnej nemocnici. Hoci dnes možno prejudikovať s vysokou pravdepodobnosťou biologickú povahu nádoru ovária na základe predoperačných vyšetrení (UZ, CT, NMR, tumor markery), pri každej operácii pre tumor ovária musí operatér počítať s možnosťou nálezu rakoviny vaječníka. Aj keď to neplatí absolútne, u žien nad 50 rokov s ovariálnym tumorom nad 5 cm a s hladinou CA 125 nad 100 IU/ml je vysoká pozitívna predikcia nálezu rakoviny vaječníka. Na druhej strane, u žien pod 45 rokov

s unilokulárnou cystou pod 6 cm a normálnou hladinou CA (do 35 IU/ml) je nepravdepodobný nález karcinómu ovária. Zatiaľ nie je známy jednoznačný prekurzor rakoviny ovária a nie je k dispozícii žiadna efektívna skríningová metóda na zachytenie preinvazívnych a včasných štádií karcinómu ovária. Preto je vhodné odstrániť všetky patologické útvary na ováriu, aj benígnej povahy. Pre tieto indikácie hlavne u mladých žien je metódou voľby laparoskopické odstránenie cýst, cystických útvarov. Ak po týchto výkonoch patológ diagnostikuje malignóm, nasleduje štandardná stagingová operácia. Aj napriek negatívnym predoperačným vyšetreniam pri každej operácii pre ovariálny nádor by malo byť zabezpečené peroperačné histologické vyšetrenie. Pacientka musí byť pred operáciou oboznámená s možnosťou rozsiahleho výkonu pri potvrdení zhubného nádoru vaječníka. Prognózu pacientiek s týmto ochorením zhoršujú punkcie do nádoru (cez laparoskop, vpichom cez brucho – paracentézou, či vpichom cez vaginálnu klenbu – kuldocentézou). Tieto výkony sú spojené s diseminácou a implantáciou nádorových buniek v brušnej dutine. Operácie pre ovariálny nádor sa musia vykonávať pri dostatočnom sprístupnení brušnej dutiny, to znamená zo strednej laparotómie od symfýzy a podľa potreby s rozšírením rezu až k processus xiphoideus.

Miniinvazívny prístup (laparoskopický, robotický) nie je kontraindikovaný, musí ho však vykonať skúsený onkologický tím, ktorý je schopný vykonať týmto prístupom všetky indikované výkony. Napriek neustálemu pokroku v technickom vybavení a zvyšujúcej sa erudícii laparoskopistov sa laparoskopia v prípadoch ovariálneho karcinómu zatiaľ nepovažuje za rutinnú metódu. Prichádza do úvahy pri inoperabilných štádiách s cieľom diagnostiky a následnej chemoterapie, po ktorej sa vykonaná vlastný cytoredukčný výkon. Ďalšou oblasťou, avšak tiež len v experimentálnej rovine, je second look po ukončení primárnej liečby. So stúpajúcim počtom laparoskopických výkonov pribúdajú prípady primárne laparoskopovaných pacientok s ovariálnymi tumormi, u ktorých boli vykonané insuficientné výkony (resekcia ovária, cystektómia, adnexotómia). Po obdržaní histologického výsledku sa tieto musia podrobiť štandardnej stagingovej a cytoredukčnej operácii. Vzhľadom na diseminácu nádorových buniek v brušnej dutine počas laparoskopie je prognóza týchto pacientok horšia ako po primárnej štandardnej laparotomickej operácii.

Záver

Operačná liečba gynekologických malignít je založená na interdisciplinárnom prístupe a vyžaduje od lekára s kvalifikáciou v gynekologickej onkológii praktické a teoretické znalosti v operačnej liečbe, rádioterapii, chemoterapii, hormonálnej liečbe, imunoterapii, genetike a komunikácii.

European Union of Medical Specialists (UEMS) definovala gynekologickú onkológiu ako subšpecializáciu, ktorá nadväzuje na základnú špecializáciu v odbore gynekológia a pôrodníctvo. Národné a medzinárodné odborné spoločnosti, hlavne ESGO (European Society of Gynaecological Society) a IGCS (International Society of Gynecologic Oncology) organizujú tréning a certifikáciu v subšpecializácii gynekologická onkológia.

Cieľom ESGO aj IGCS je, aby výchova a vzdelávanie lekárov v gynekologickej onkológii vychádzali z rovnakých princípov vo všetkých krajinách. Pacientka s onkogynekologickým ochorením by mala dostať liečbu v súlade s aktuálnym odporúčaniami. Slovensko, členský štát Európskej únie, harmonizuje toto vzdelávanie v nadväznosti na odporúčania ESGO. Výhodou zdravotníckeho systému na Slovensku je existencia 3 špecializovaných onkologických ústavov (Onkologický ústav sv. Alžbety v Bratislave, Národný onkologický ústav v Bratislave a Východoslovenský onkologický ústav v Košiciach), kde onkogynekologická starostlivosť je integrálnou súčasťou ich činnosti a má dlhoročnú tradíciu. Vzhľadom na kapacitu týchto 3 ústavov a stúpajúcu incidenciu onkogynekologických ochorení táto liečba je poskytovaná aj v ďalších zdravotníckych zariadeniach na Slovensku.

Európska spoločnosť gynekologickej onkológie kontinuálne zverejňuje zoznamy indikátorov kvality operačnej liečby karcinómu vulvy, krčka maternice, endometria a karcinómu ovária. Cieľom indikátorov kvality je zlepšenie starostlivosti o pacientky s onkogynekologickými ochoreniami, akreditácia centier a vybudovanie európskej siete špecializovaných centier pre liečbu onkogynekologických ochorení. Tieto indikátory a postupy je potrebné rešpektovať aj na Slovensku.

Skratky

BRCA	breast cancer gene
CA 125	cancer antigen 125
CIN	cervikálna intraepiteliálna neoplázia
CIS	carcinoma in situ
CT	počítačová tomografia
DNA	deoxynukleová kyselina
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
EUMS	European Union of Medical Specialists
HPV	human papilloma virus
ICG	indocyanínová zeleň
IDS	interval debulking surgery
IGCS	International Gynecologic Cancer Society

LACC	laparoscopic approach to cervical cancer
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
PET/CT	pozitrónová emisná tomografia/počítačová tomografia
POLE	polymeráza
RO, R1, R2	zdravé, mikroskopicky infiltrované, makroskopicky infiltrované resekčné okraje
RTG	röntgen
SCCA	squamous cell carcinoma antigen
SLNB	sentinel lymph node biopsy
UZ	ultrazvuk
VIN	vulvárna intraepiteliálna neoplázia

Referencie

1. Alkatout, I. *et al.* 2015. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation and management options. In: *Int J Womens Health*, vol. 7, p. 305 – 313
2. Arbyn, M. *et al.* 2018. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. In: *Cochrane Database Syst Rev.*, vol. 5, no. 5, p. 1 – 184
3. Arbyn, M. *et al.* 2020. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. In: *The Lancet, Global health.,* vol. , no. 2, p. 191 – 203
4. Ayhan, A. *et al.* 2017. Textbook of Gynaecologic Oncology. Günes Publishing. p. 1649 ISBN: 978-975-277-682-1
5. Birkmeyer, J. D. *et al.* 2007. Hospital volume and late survival after cancer surgery. In: *Ann Surg.*, vol. 245, no. 7, p. 777 – 783
6. Bogani, G. *et al.* 2020. Patterns of recurrence after laparoscopic versus open abdominal radical hysterectomy in patients with cervical cancer: a propensity-matched analysis. In: *Int J Gynec Cancer,* vol. 30, no. 7, p. 987 – 992
7. Buskwofie, A. *et al.* 2020. A review of cervical cancer: incidence and disparities. In: *J Natl Med Assoc.*, vol. 112, no. 2, p. 229 – 232
8. Cibula, D. *et al.* 2020. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for surgical treatment of cervical cancer. In: *Int J Gynecol Cancer.*, vol. 30, no. 1, p. 3 – 14
9. Concin, N. *et al.* 2021. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. In: *Int J Gynecol Cancer.*, vol. 31, no. 1, 12 – 39
10. Concin, N. *et al.* 2021. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. In: *Int J Gynecol Cancer.*, vol. 31, no. 12, p. 1508 – 1529
11. De sanjose, S. *et al.* 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. In: *Lancet Oncol.*, vol. 11, no. 11, p. 1048 – 1056
12. Du Bois, A. et al. 2009. Impact of treatment guidelines and implementation of a quality assurance program on quality of care in endometrial cancer. In: *Onkologie, vol.* 32, no. 8 – 9, p. 493 – 498
13. Fotopulou, C. *et al.* 2020. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. In: *Int J Gynecol Cancer.,* vol. 30, no. 4, p. 436 – 440

14. Hoffman, M. S. *et al.* 2020. Surgical training in gynecologic oncology: Past, present, future. In: *Gynecol Oncol.*, vol. 158, no. 1, p. 188 – 193
15. Huguet, M. *et al.* 2018. Being treated in higher volume hospitals leads to longer progression--free survival for epithelial ovarian carcinoma patients in the Rhone-Alpes region of France. In: *BMC Health Serv Res.*, vol. 18, no. 1, p. 3
16. Johnson, A. *et al.* 2020. The role of histology on endometrial cancer survival disparities in diverse Florida. In: *PLoS ONE.*, vol. 15, no. 7, e0236402
17. Joura, E. A. *et al.* 2015. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. In: *N Engl J Med.*, vol. 372, no. 8, p. 711 – 723
18. Khazaei, Z. *et al.* 2018. Worldwide incidence and mortality of ovarian cancer and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN sources and methods 2018. In: *J Prev Med Hyg.*, vol. 62, no. 1, p. 174 – 184
19. Lee, B. *et al.* 2018. Impact of hospital care volume on clinical outcomes of laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. In*: Medicine*, vol. 97, no. 49, p. 13445
20. Luyckx, A. *et al.* 2020. Acceptability of quality indicators for the management of endometrial, cervical and ovarian cancer: results of an online survey. In: *BMC Womens Health*, vol. 20, p. 151
21. Matsuo, K. *et al.* 2021. Hospital volume-outcome relationship in vulvar cancer treatment: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. In: *J Gynecol Oncol*., vol. 32, no. 2, p. 24
22. Minig, L. *et al*. 2019. Optimization of surgical treatment of advanced ovarian cancer: a Spanish expert perspective. In: *Clin Transl Oncol.,* vol. 21, no. 5, p. 656 – 664
23. Nitecki, R. *et al.* 2020. Survival after minimally invasive vs open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *JAMA Oncol.*, vol. 6, no. 7, p. 1019 – 1027
24. Wright, J. D. *et al.* 2015. Influence of treatment center and hospital volume on survival for locally advanced cervical cancer. In: *Gynecol Oncol*, vol. 139, no. 3, p. 506 – 512
25. Wright, J. D. et al. 2019. Potential consequences of minimum-volume standards for hospitals treating women with ovarian cancer. In: *Obstet Gynecol.*, vol. 133, no. 6, p. 1109 – 1119
26. Zhang, X. *et al.* 2021. Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: A meta--analysis. In: *Cancer Med.*, vol. 10, no. 8, p. 2590 – 2600



KAPITOLA 14

DLHODOBÉ VENÓZNE VSTUPY

Mgr. Daniela Miková Baxová

Úvod

Dlhodobé centrálne venózne katétre (CVK, angl. central venous devices, CVADs) sa v súčasnosti široko využívajú v rámci manažmentu onkologických pacientov, a to predovšetkým na intravenózne podávanie systémovej protinádorovej liečby, parenterálnu výživu, hemosubstitúciu ako aj hydratáciu v paliatívnej starostlivosti, liečbu ďalšími látkami (napr. ATB), ktoré sú klasifikované ako vezikanty alebo iritanty. Okrem toho sa dlhodobé CVK používajú aj na pravidelné odbery krvi či podávanie kontrastných látok pri zobrazovacích vyšetrovacích metódach, čo v onkológii je pomerne časté a v neposlednom rade zvyšujú komfort pacientovi a znižujú stres onkologickým pacientom z opakovaných venepunkcií a kanylácií.

Všetky žilové vstupy majú svoje indikácie, ale môžu byť spojené s komplikáciami, ktoré je potrebné poznať, a je treba vedieť ako im predchádzať. V prevencii komplikácií hrá významnú úlohu nielen správne využívanie príslušných technológií a dodržiavanie odporúčaných postupov pri zavádzaní i ošetrovaní, ale predovšetkým aj individuálny výber najvýhodnejšieho žilového vstupu pre každého pacienta.

Vo Fakultnej nemocnice Trnava sa dlhodobé CVK začali zavádzať od roku 2015, pričom doteraz bolo zavedených PORT katétrov – 1097 a PICC katétrov – 612. V spolupráci s rádiodiagnostickou klinikou vo FN Trnava tak Klinická onkológia prešla na bezpečné intravenózne podávanie. Na zavádzaní dlhodobých CVK sa podieľa vyškolený tím lekárov, sestier a rádiologických pracovníkov. Okrem zavádzania cievnych vstupov sa tento tím venuje riešeniu komplikácií v súvislosti s cievnymi vstupmi a edukácii ďalších zdravotníckych pracovníkov v nemocnici.

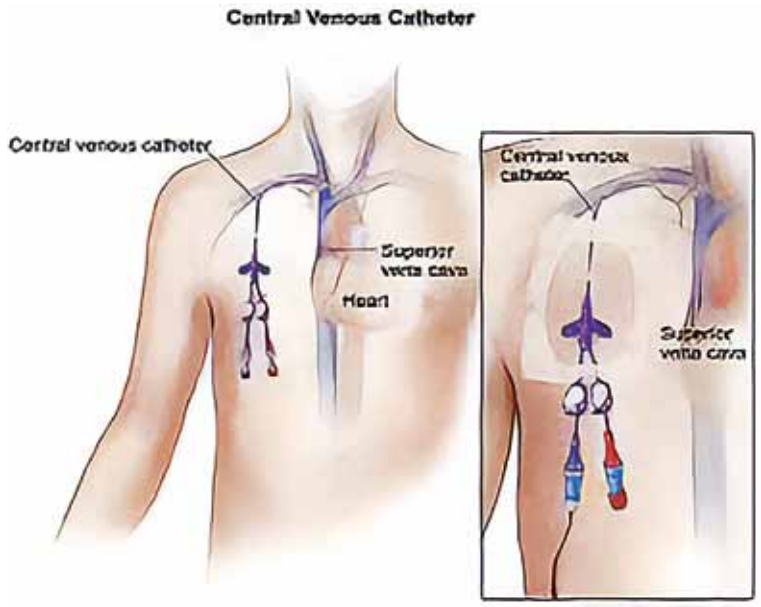
14.1 Typy CVK

Najčastejšie používanými dlhodobými centrálnymi venóznymi katétrami sú:

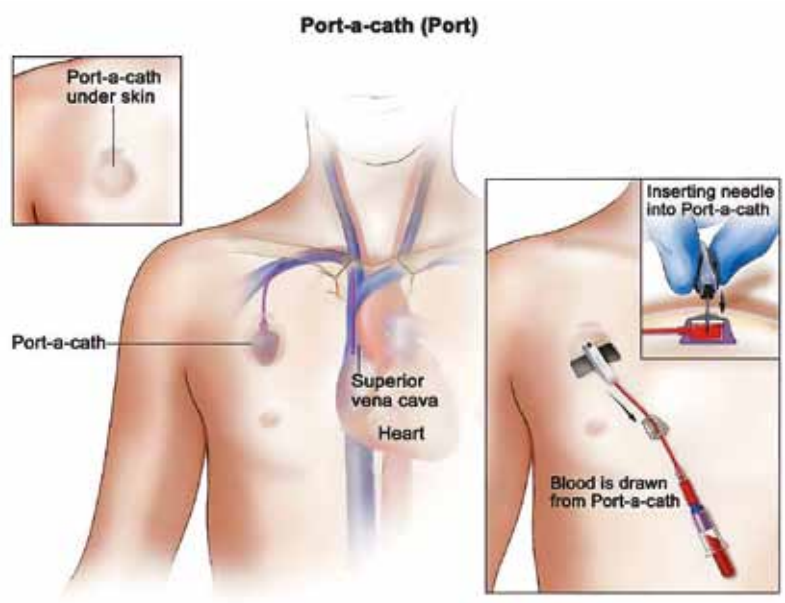
1. Tunelizované CVK (Obrázok 53)
2. Totálne implantované intravenózne katétre, tzv. portové systémy (Obrázok 54)
3. Periférne zavádzané CVK (PICCs) (Obrázok 55)
4. Dialyzačné katétre (Obrázok 56)

Tunelizované CVK

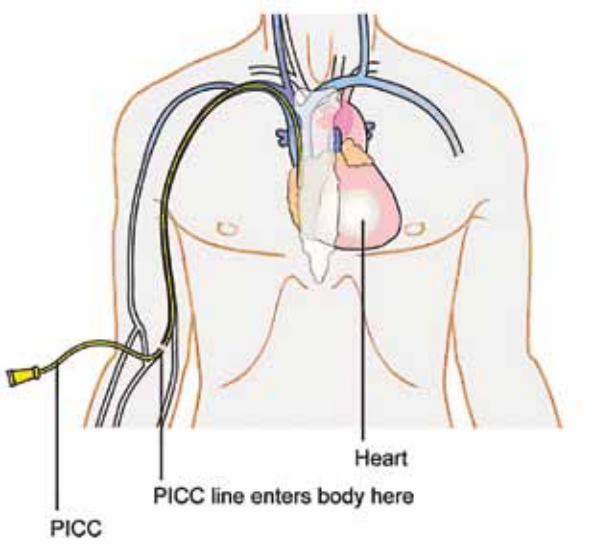
- sú výhodnejšie pre pacientov, ktorí vyžadujú frekventnú alebo kontinuálnu infúznu liečbu, opakované krvné odbery alebo podávanie venotoxických liečiv, ktoré by pri extravazácii mohli poškodiť podkožné tkanivo
- nevýhodou je náročnejšia starostlivosť o katéter a obmedzenie pacientov v niektorých aktivitách ako aj vyššia incidencia katétrových infekcií oproti portom
- katétre sú dostupné s variabilným počtom lúmenov a rôznym vnútorným priemerom,
- dostupné sú špeciálne katétre poťahované heparínom alebo antimikrobiálne pôsobiacimi látkami, ktorých cieľom je znížiť výskyt trombózy katétra či infekcií.



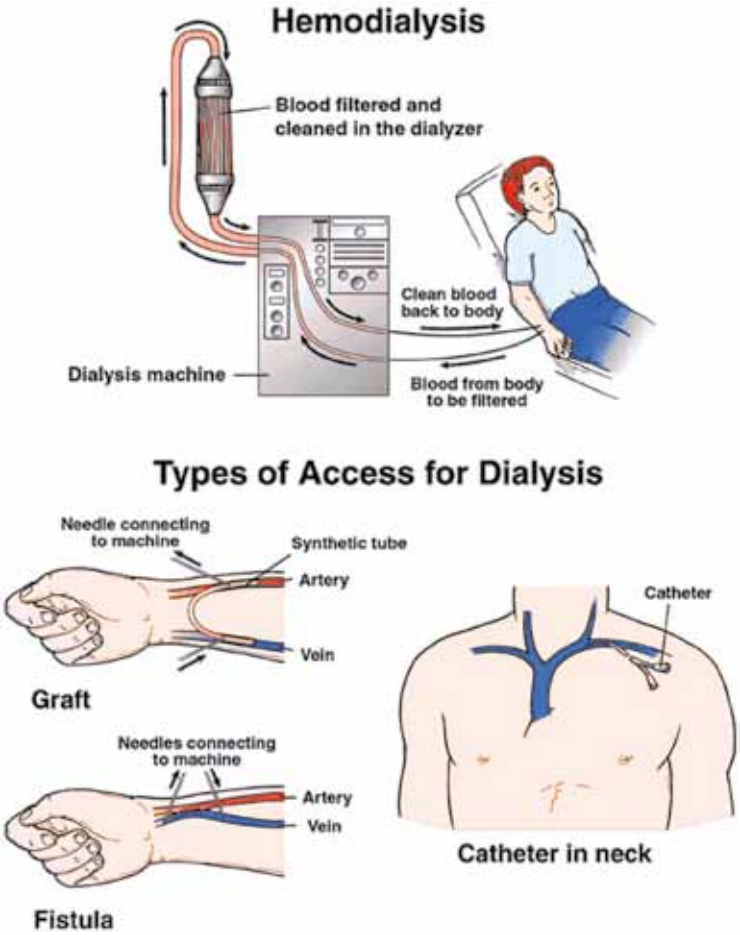
Obrázok 53. Tunelizovaný CVK (zdroj: https://www.chop.edu/treatments/tunneled-central-line)



Obrázok 54. Portový systém (Port-a-cath (Port) so zavedením Huberovej ihly (zdroj: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/port)



Obrázok 55. Koniec katétra je umiestnený v oblasti kavoatriálej junkcie (zdroj: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/vyhody-zavedeni-picc-periferne-implantovane-centralni--kanyly-pro-potreby-stredne/)



Obrázok 56. Prístupy pre hemodialyzačný katéter (zdroj: https://www.surgspecswfl.com/conditions-we-treat/hemodialysis-access/)

Totálne implantované intravenózne katétre

- zabezpečujú venózny prístup na niekoľko mesiacov, prípadne až niekoľko rokov
- určené sú pre pacientov, u ktorých sa predpokladá potreba centrálneho venózneho prístupu v trvaní viac ako 30 dní
- ich výhodou je minimálna starostlivosť o katéter a väčší komfort pre pacienta
- nevýhodou je nutnosť opakovanej perkutánnej punkcie portu spojená s bolestivosťou ako aj ich vyššia cena

Periférne zavádzané CVK (PICCs)

- sú určené na intermitentné použitie v ambulantnej alebo domácej starostlivosti, a to na účely domácej parenterálnej výživy, infúznej liečby a chemoterapie
- ich nevýhodou je častejšie zlyhanie umiestnenia konca CVK v hornej dutej žile, menší prietok cez užší lúmen katétra, kratšia trvácnosť a vyššia incidencia trombóz

Dialyzačné CVK

- na dlhodobé použitie, resp. katétre určené na aferézu, existujú vo forme tunelizovaných katétrov s kotviacou manžetou. Sú kratšie a širšie v priemere s cieľom dosiahnuť adekvátny prietok.

Vhodný typ katétra závisí od mnohých faktorov:

1. predpokladaná frekvencia či dĺžka liečby (intermitentná alebo kontinuálna)
2. typ podávanej liečby (napr. venotoxicita)
3. frekvencia krvných odberov
4. podporná liečba (napríklad parenterálna výživa, koncentrované roztoky iontov),
5. schopnosť zabezpečiť adekvátnu starostlivosť o katéter
6. preferencie a komfort pacienta

Ako aj pri krátkodobých CVK všeobecne platí výber čo najmenšieho počtu lúmenov a priemeru katétra, pretože väčší počet lúmenov a diameter zvyšujú riziko trombózy, následnej venóznej stenózy, prípadne infekcie katétra.

14.2 Indikácie a kontraindikácie zavedenia CVK

Indikácie a kontraindikácie zavedenia dlhodobého CVK sú:

- dlhodobá chemoterapia, transplantácia kostnej drene a kmeňových buniek
- dlhodobá adjuvantná medikácia – antibiotická liečba
- parenterálna výživa
- opakované podávanie krvných preparátov
- opakované odbery krvi
- hemodialýza, plazmaferéza, leukoferéza
- liečba bolesti

Absolútnou kontraindikáciou na zavedenie dlhodobých CVK je systémová infekcia spojená s bakterémiou a diseminovaná intravaskulárna koagulopatia. V prípade, že v týchto prípadoch pacient vyžaduje centrálny venózny prístup, sú uprednostňované krátkodobé CVK alebo PICCs. Zavedenie dlhodobého CVK sa odporúča až po eradikácii systémovej infekcie.

Relatívnymi kontraindikáciami na zavedenie dlhodobého CVK sú lokálna celulitída, neutropénia, trombocytopénia a iné koagulopatie. Pred nevyhnutným zavedením dlhodobého CVK je nutné uvedené abnormality korigovať, prípadne počkať do regenerácie krvných elementov.

Výber miesta zavedenia Tunelizované CVK a portové systémy

Tunelizované CVK sú najčastejšie uložené v hornej časti hrudnej steny v infraklavikulárnej oblasti. Podkožný tunel alebo podkožné puzdro, v ktorom je umiestnený rezervoár portového systému, fungujú ako ochranná bariéra proti migrácii baktérií pozdĺž katétra do krvného prúdu. Do centrálneho venózneho systému sú zavádzané najčastejšie cestou: **v. subclavia (VS)** alebo **v. jugularis interna (VJI)**. Ak nie je možné zaviesť CVK cestou uvedených žíl, je alternatívou jeho zavedenie cez **v. femoralis**, hoci pri tomto prístupe je vyššia incidencia katétrových infekcií a trombóz.

Zavádzanie dlhodobých CVK má byť vždy realizované ako plánovaný zákrok.

Pred zavedením je nutné:

1. pacienta fyzikálne vyšetriť
2. zhodnotiť jeho venózny systém
3. zozbierať anamnestické údaje o predchádzajúcich centrálnych venóznych kanyláciách a predchádzajúcich trombózach
4. bezpodmienečne nutné je korigovať všetky hemokoagulačné abnormality (odporúčané INR < 1,5, počet Tr > 50 tis/μl)
5. vyriešiť všetky infekčné a trombotické komplikácie
6. samozrejmosťou je dodržanie „základných pravidiel prevencie katétrových infekcií", ku ktorým patria dodržanie hygieny rúk, maximálnej sterilnej bariéry, asepsy, dezinfekcia kože 2 % chlórhexidínom
7. výber optimálneho miesta zavedenia CVK a denné prehodnocovanie potreby CVK

Komplikácie

Skoré komplikácie – sa vzťahujú k zavádzaniu CVK alebo vznikajú bezprostredne po jeho zavedení. Ide najčastejšie o mechanické komplikácie. Cel-

ková incidencia skorých komplikácií je 4 – 8 %, pritom za posledné roky je zaznamenaná ich redukcia, a to najmä vďaka štandardnému používaniu zobrazovacích techník ako ultrazvuk a skiaskopia.

Najčastejšími skorými komplikáciami sú:
- punkcia artérie
- krvácanie/podkožný hematóm
- vzduchová embólia
- pneumotorax, hemotorax
- srdcové arytmie
- poškodenie vény alebo nervu
- malpozícia katétra
- dehiscencia rany

Neskoré komplikácie – vznikajú v priebehu používania CVK. Ich vznik najčastejšie podmieňuje prítomnosť cudzorodého materiálu v krvnom prúde či mechanické namáhanie a opotrebovanie katétra.

Najčastejšími neskorými komplikáciami sú:
- trombóza katétra/cievy
- infekcie spojené so zavedeným CVK
- iné dysfunkcie katétra: mechanická oklúzia, chemická oklúzia precipitáton, malpozícia hrotu/konca katétra, zalomenie katétra, kompresia, fraktúra, embolizácia katétra, poškodenie vonkajšej časti tunelizovaného katétra, extravazácia infuzátu (dislokácia ihly z rezervoáru portu), inverzia portu.

Dysfukcia

Dysfunkcia dlhodobých CVK je najčastejšie spojená s ich uzáverom. Navonok sa prejavuje dvoma spôsobmi:
1. nemožnosťou aspirovať krv cez CVK,
2. nemožnosťou voľného podávania roztoku do CVK.

Najčastejšou príčinou nemožnej aspirácie je prítomnosť fibrínového puzdra, ktoré sa začína formovať okolo CVK už do 24 hodín po inzercii. Podľa viacerých štúdií (na podklade pitevného nálezu alebo venograficky) sú po 30 dňoch pokryté všetky CVK fibrínovým puzdrom.

Preventívne opatrenia

K preventívnym opatreniam – zameraným na zníženie tvorby intralumi-

nálneho trombu v prípade nepoužívania dlhodobého CVK – patrí už roky tzv. „heparínová zátka" (rozriedený roztok heparínu). Výsledky viacerých metaanalýz porovnávajúcich účinnosť heparínového roztoku v prevencii katétrovej trombózy a infekcie v porovnaní s roztokom NaCl však väčšiu účinnosť heparínu nepotvrdzujú.

Na udržanie priechodnosti CVK a PICCs sa používajú aj roztoky s obsahom taurolidínu, ktorý má antiseptické a antikoagulačné vlastnosti. Väčšina „smerníc pre starostlivosť o dlhodobé centrálne venózne vstupy" odporúča pravidelné preplachovanie dlhodobo nepoužívaných CVK roztokom NaCl, ak nie je výrobcom katétra odporúčané inak.

Rovnako existujú nejasnosti vo frekvencii preplachovania. Väčšina smerníc odporúča prepláchnutie tunelizovaného CVK raz za jeden až dva týždne a prepláchnutie portov jedenkrát za mesiac (4 týždne).

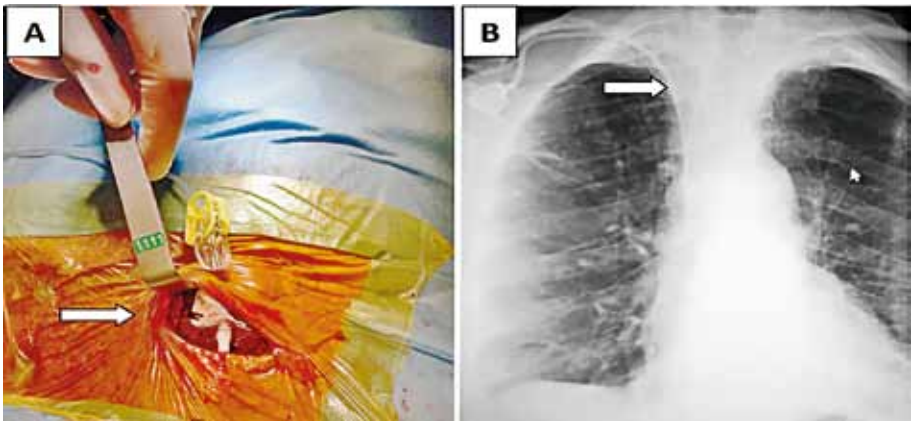
Riziká vzniku infekcie

V rámci infekcií spojených so zavedenými dlhodobými CVK sú definované tri typy:

1. **„Exit site infection"** – infekcie v mieste inzercie CVK: lokálna infekcia prejavujúca sa edémom, začervenaním, bolestivosťou alebo purulentnou sekréciou
2. **„Tunnel/pocket infection"** – infekcia podkožného tunelu alebo vrecka: lokálne infekcie siahajúce hlbšie do podkožia, je definovaná sčervenaním, bolestivosťou a zdurením v mieste podkožného tunela v dĺžke viac ako 2 cm.
3. **„Catheter-related bloodstream infection"** – infekcia krvného prúdu spojená so zavedeným CVK je definovaná ako primárna infekcia krvného prúdu s nálezom identického mikrobiálneho druhu v hemokultúrach odobratých zo špičky CVK a z periférnej vény, prítomným aspoň jedným systémovým príznakom infekcie (horúčka, triaška, hypotenzia) a neprítomnosťou iného zdroja systémovej infekcie.

Rizikové faktory (RF) pre vznik katétrovej infekcie sú rovnaké ako pri krátkodobých katétroch. Z nemodifikovateľných RF sú to tzv. pacientske RF ako typ a závažnosť základného ochorenia, imunosupresia, liečba, hustota mikrobiálneho osídlenia kože, porucha kožnej bariéry alebo vzdialené infekcie.

K tzv. modifikovateľným rizikovým faktorom patria faktory vzťahujúce sa CVK ako typ, materiál, miesto zavedenia, počet lúmenov a tzv. inštitucionálne faktory týkajúce sa nemocničnej praxe, ako sú edukácia personálu, dodržiavanie postupov pri zavádzaní a starostlivosti o CVK, mikrobiálne prostredie nemocnice a podobne.



Obrázok 57. Extrakcia PORTu
(zdroj: https://clinmedjournals.org/articles/ijsrp/ijsrp-8-134-001.jpg)

Dĺžka zavedenia a extrakcia

Dlhodobé CVK môžu byť ponechané in situ niekoľko mesiacov, dokonca až rokov. Pre mnohých onkologických pacientov predstavujú doživotnú zdravotnú pomôcku. V súčasnosti sa všeobecne uprednostňuje aj v prípade komplikácií dlhodobý CVK zachovať a tieto komplikácie riešiť menej radikálnou cestou.

Extrakcia dlhodobého katétra so sebou totiž rovnako prináša svoje riziká a mali by ju realizovať len skúsení zdravotníci. Odstránenie dlhodobých CVK predstavuje malý chirurgický zákrok v lokálnej anestézii a vyžaduje dodržanie všetkých zásad asepsy (Obrázok 57).

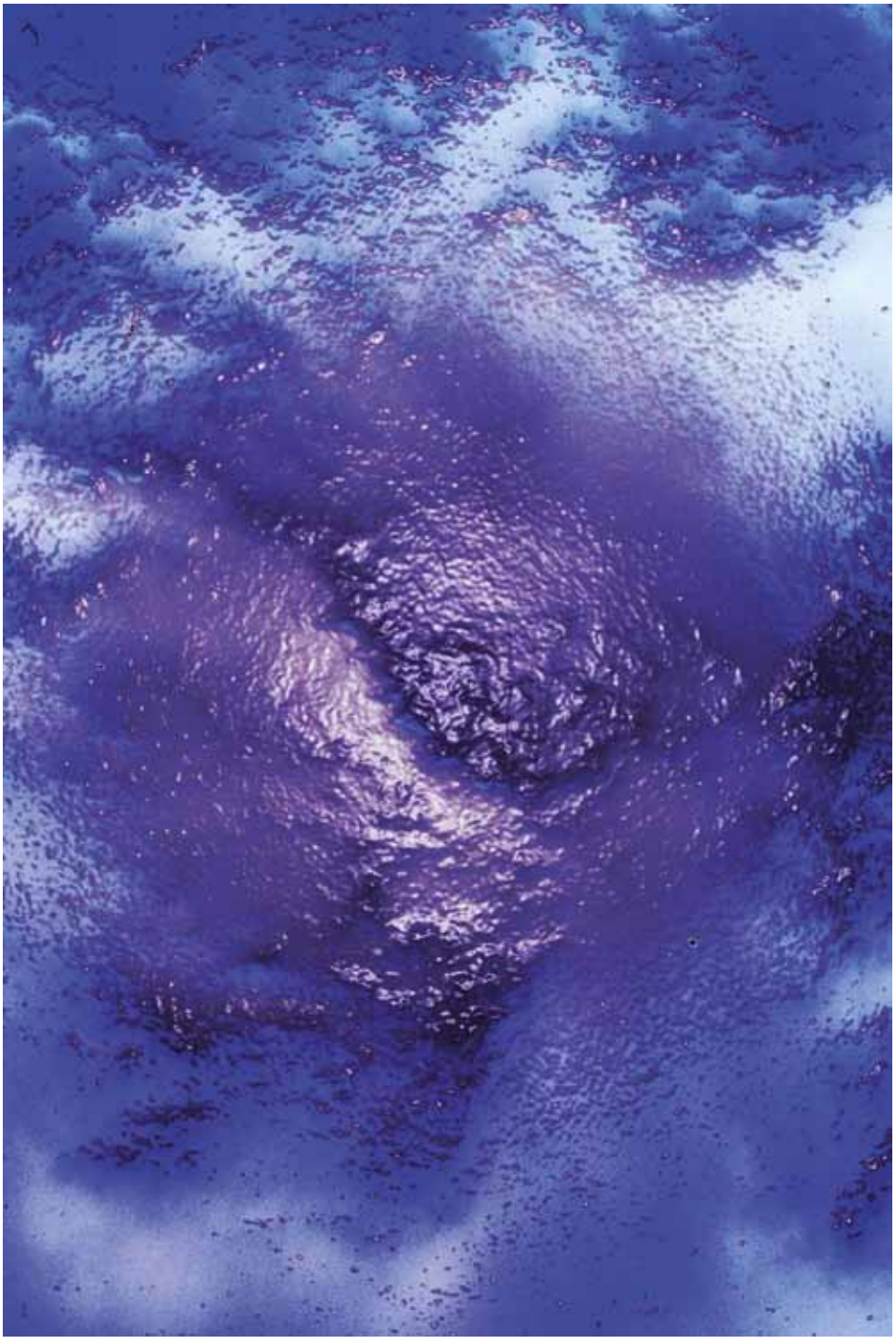
Skratky

CVK	centrálny venózny katéter
NaCl	chlorid sodný
PICCS	periférne zavádzané venózne katétre
RF	rizikové faktory

Referencie

1. Maňásek, V. *et al.* 2012. Výhody zavedení PICC (periferné implantované centrální kanyly) pro potřeby střednodobé parenterální terapie u pacientu s nádory ORL oblasti. In 2012 XiX. Jihočeské onkologické dny, 2012
2. Nemčíková Antoňáková, A. *et al.* 2017. Dlhodobé centrálne venózne katétre – možná voľba pre onkologických pacientov. In Onkológia 12, 2017

3. Országhová, Z. *et al*. 2023. Dlhodobé centrálne venózne vstupy a kvalita života onkologických pacientov – kazuistiky. In: Onkológia 6, 2023
4. Surgical specialists of Southwest Florida, 2018. P.A. hemodialysis Access., 2018
5. Zhang, Q. *et al.* 2021. Analysis of PICC Based on Dysfunction Module Personalized Nursing Treatment in Chemotherapy of Advanced Esophageal Cancer. In: *Journal of Healthcare Engineering*, 2021



KAPITOLA 15

NÁDORY CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

MUDr. Kamil Koleják, PhD., MSc.

Úvod

Nádory centrálneho nervového systému (ďalej CNS) sú závažné ochorenia, ktoré napriek nižšiemu výskytu, prinášajú pre pacienta a jeho okolie bezprostredný pocit ohrozenia zdravia. Charakter ochorenia, ale aj jeho liečba, sprevádza potencionálne riziko poškodenia nervového systému, ktoré sa môže prejaviť rôznym stupňom zhoršenia kvality života. Napriek rozvoju a dostupnosti všetkých technických vymožeností diagnostiky a liečby, je ochorenie často diagnostikované neskoro a pri určitých typoch nádorov CNS sú výsledky liečby naďalej neuspokojivé.

15.1 Nádory CNS

EPIDEMIOLÓGIA

Incidencia nádorových ochorení CNS kolíše v závislosti od geografickej polohy krajiny, pohlavia a veku pacienta, v ktorom sa jednotlivé nádory typicky vyskytujú. Výskyt nádorov ovplyvňuje kvalita a dostupnosť diagnostiky a liečby, demografia, mimoriadne aj vonkajšie faktory. Všeobecne, vo vzťahu k veku, dosahuje výskyt ochorení dva vrcholy. V detstve medzi 5 – 9 rokom života a potom v 6 – 8 decéniu. Na Slovensku v posledných desaťročiach tvoria primárne nádory mozgu **1,5 % zo všetkých primárnych novozistených nádorov**. Celkovo je **incidencia** na Slovensku **6,5 – 8,9/100 000 obyvateľov**, pričom vyššie počty sú zaznamenávané v mužskej populácii. Pre porovnanie, v krajinách ako sú USA, Kanada, Austrália je výskyt nádorových ochorení CNS o niečo vyšší, v Afrike je nižší. Predpokladáme, že tieto čísla ovplyvňuje priemerná dĺžka života, kvalita a dostupnosť diagnostiky a zdravotnej starostlivosti. Ďalšie dôležité epidemiologické údaje sa týkajú už jednotlivých typov nádorových ochorení CNS, podľa ich lokalizácie, pohlavia a veku v ktorom sa typicky vyskytujú. Tak napríklad najväčší výskyt primárnych gliových nádorov (80 – 85 %) sa vyskytuje v 6 – 8 decéniu. Sú uložené supratentoriálne a prevažujú muži. Najčastejšie ide o tzv. multiformný glioblastóm. Naproti

tomu, v detskom veku medzi 5 – 9 rokom, je prevaha tumorov infratentoriálne. Najčastejšie ide o meduloblastóm, ependymóm, pilocytárny astrocytóm. Nádory mozgu v detskom veku po leukémii, predstavujú druhé najčastejšie novozistené nádorové ochorenie (až 25 %). V strednom veku prevažujú gliové nádory uložené supratentoriálne (astrocytómy). Niektoré tumory sa vyskytujú aj familiárne (neurofibromatóza, meduloblastóm a pod.). Alarmujúcim faktorom je **mortalita** (úmrtnosť) spojená s primárnymi nádormi mozgu, ktorá dosahuje **4,9 – 7/100 000** obyvateľov. Prevažujú muži. Pozitívnym údajom je, že incidencia stúpa, ale úmrtnosť nie. Päťročné prežívanie pacientov je okolo 35 %.

ETIOLÓGIA

Príčiny a rizikové faktory pre vznik nádorových ochorení CNS, tak ako ich poznáme u iných nádorov napr. zhubný nádor hrubého čreva, krčku maternice, alebo pľúc, nie sú známe. Je potrebné počkať na výsledky ďalších vedeckých štúdií. Zatiaľ žiadna epidemiologická štúdia nepotvrdila, že napr. úraz, zloženie stravy, alebo používanie mobilných telefónov, je príčinou nádorových ochorení CNS. Máme všeobecné znalosti o prebiehajúcej mutácii génov na chromozómoch (napr. mutácia tumor supresorového génu p53) v procese vzniku nádorového bujnenia, ako aj nekontrolovateľnom raste nádorových buniek, stratou kontroly pri poruche imunitného systému. Dynamicky sa tiež rozvíjajú imunohistochemické vyšetrenia vzoriek nádorov, na základe výsledkov ktorých, vieme lepšie predikovať prognózu ochorenia. Ďalej máme vedomosti o vplyve ionizujúceho žiarenia na vznik určitých nádorových ochorení CNS (meningiómy). Existuje genetická predispozícia pre vznik nádorových ochorení CNS u vzácnych ochorení napr. Von Hippel-Lindau, neurofibromatóza a pod. Zatiaľ môžeme len všeobecne konštatovať, že na vzniku nádorových ochorení mozgu sa uplatňujú genetické predispozície v kombinácii s faktormi vonkajšieho prostredia.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinické prejavy nádorových ochorení CNS sú veľmi pestré a závisia od viacerých faktorov. Jedným z faktorov je **lokalizácia nádoru** vo vzťahu k mozgu. Supratentoriálne uložené nádory sa klinicky väčšinou prejavujú poruchou funkcie jednotlivých mozgových lalokov a funkčných centier, v blízkosti ktorých sa nádor nachádza. Pri hlboko uložených nádoroch a tzv. „stredočiarových" nádoroch sa nádory prejavujú poruchou funkcie z útlaku, alebo prerastania nádoru do bazálnych ganglií, hypotalamu, hypofýzy, prípadne rastom do III. komory s hydrocefalom. Podobne je to pri nádoroch uložených infratentoriálne – v oblasti mozgového kmeňa, mozočka a IV. komory. Ďalším

faktorom, ktorý ovplyvňuje klinický obraz, sú **biologické vlastnosti nádoru** a z toho vyplývajúca schopnosť nárastu objemu a prerastania do okolitých štruktúr. Tento proces môže byť sprevádzaný vznikom tzv. neurologického deficitu, alebo rozvojom klinických prejavov intrakraniálnej hypertenzie. Aj malé, pomaly rastúce nádory, uložené hlboko v blízkosti likvorových ciest, pri ich obštrukcii a vyčerpaní kompenzačných mechanizmov, môžu viesť k rýchlemu rozvoju poruchy vedomia. Niektoré druhy nádorov môžu spôsobovať len latentnú zmenu správania sa, takže sú tieto prejavy prisudzované k iným psychiatrickým diagnózam.

Medzi časté a zároveň najzávažnejšie prejavy prítomnosti nádorov CNS považujeme **zvýšenie vnútrolebečného tlaku (z angl.: "intracranial hypertension" ICH**).

Bolesť hlavy, nauzea až zvracanie, opuch papily zrakového nervu s postupným rozvojom poruchy vedomia, až dýchania, je typická kaskáda klinických prejavov narastania vnútrolebečného tlaku. Intrakraniálna hypertenzia sa môže rozvíjať buď postupne, pri pomalom raste nádoru a využití kompenzačných mechanizmov, alebo náhle pri rýchlom náraste objemu nádoru napr. zakrvácaním, obštrukciou likvorových ciest, alebo kritickým presunom mozgového tkaniva. V detskom veku môže nárast objemu expanzie kompenzovať zväčšovanie objemu hlavičky, až do momentu zrastenia švov. Samotná bolesť hlavy, ktorá súvisí s nárastom intrakraniálnej hypertenzie, má svoje špecifické znaky. Bolesť je progresívna, objavuje u pacientov, ktorí pred tým bolesťami netrpeli, budí pacienta zo spánku, objavuje sa skoro ráno, zmierňuje sa po zvracaní. Preto novovzniknutá bolesť hlavy v detskom, alebo vysokom veku vyžaduje zvýšenú obozretnosť. Zanedbaním varovných príznakov intrakraniálnej hypertenzie a vyčerpaním kompenzačných mechanizmov, môže dôjsť v dôsledku presunu mozgovej hmoty ku vzniku tzv. kónusov. Temporálny kónus vzniká presunom spánkového laloka do incisúry tentória, ďalej okcipitálny kónus, pri presune mozočkových tonzíl do foramen magnum. Oba tieto stavy, spolu s transtentoriálnou herniáciou (presunom kmeňa kraniálne cez incissura tentorii) sú konečnou fázou vnútrolebečnej hypertenzie.

Kŕče (fokálne, alebo generalizované) sú ďalším pre nádory mozgu špecifickým klinickým prejavom. Vyskytujú sa hlavne u tzv. „low grade" gliómov (ďalej LGG) a to až v 80 % prípadov. Ide o pomaly rastúce nádory mozgu vyskytujúce sa najčastejšie v strednom veku.

Neurologický deficit vo forme postihnutia hybnosti končatín, alebo hlavových nervov je ďalším typickým prejavom prítomnosti nádorových ochorení CNS. Tieto prejavy nám umožňujú predpokladať lokalizáciu nádoru vo vzťahu k motorickej oblasti čelového laloka (gyrus praecentralis), alebo pri poruche rečí k Brocovmu centru. Ku klinickým prejavom prítomnosti ná-

dorov v čelovej oblasti patrí **zmena správania sa, spomalenie psychomotorického tempa a poruchy kognitívnych funkcií**, prípadne **porucha čuchu** (typicky meningiómy čuchovej jamy). Pri lokalizácii nádorov v temennej oblasti sa stretávame s **poruchou porozumenia reči a symbolických funkcií**. V spánkovej oblasti môžu nádory indukovať epileptické záchvaty. Pre lokalizáciu nádoru v záhlavnom laloku môže byť typicky prítomná **porucha zraku**. Lokalizácia tzv. „stredočiarových" tumorov ovplyvňuje fungovanie hlboko uložených štruktúr, medzi ktoré patrí hypotalamus a hypofýza. Útlak, alebo poškodenie môže spôsobovať **poruchy vnútorného prostredia a produkcie hormónov**. Klinicky významné sú **poruchy zraku a okohybných nervov** pri nádoroch uloženým v tzv. selárnej oblasti (sella turcica) a kavernóznych splavov. Infratentoriálne uložené nádory v oblasti mozgového kmeňa a spodine IV. komory sa prejavujú **postihnutím centier hlavových nervov**. Nádory rastúce v oblasti mozočka sa klinicky prejavujú **poruchou stability** a môžu viesť k obštrukcii likvorových ciest s rozvojom hydrocefalu. Medzi menej frekventované nádory mozgu patria nádory v oblasti tzv. mostomozočkového uhla (schwanomy n. statoacusticus, meningiómy), ktoré sa klinicky prejavujú jednostrannou poruchou sluchu, ktorej predchádza **tinitus**, alebo **neuralgia** trojklaného nervu. Pre celkové zhodnotenia klinického stavu pacienta s nádorovým ochorením CNS používame tzv. **Karnofského skóre** (0 – 100). Skóre nám pomáha pri voľbe správnej liečby, ale aj pri hodnotení výsledkov liečby.

DIAGNOSTIKA

Včasná a adekvátna diagnostika nádorových ochorení CNS zohráva rozhodujúcu úlohu pri stanovení liečby a prognózy pacienta. Medzi úskalia stanovenia diagnózy môžu patriť nielen nešpecifické klinické prejavy, pomalý nástup ťažkostí, zmenšovanie závažnosti (dysimulácia) ťažkostí zo strany pacienta z obavy z ochorenia, ale aj detský vek, keď dieťa nedokáže interpretovať svoje ťažkosti. Diagnostika nádorových ochorení CNS sa opiera o zhodnotenia **anamnestických údajov** súvisiacich s ochorením, dĺžku anamnézy s podrobnou analýzou charakteru ťažkostí a o celkové **neurologické vyšetrenie,** so zameraním na klinické prejavy, odpovedajúce možným patologickým prejavom, podľa lokalizácie nádoru. Neurochirurgia je špecializovaný odbor, kde neprichádza pacient „z ulice", väčšinou ide o pacienta už vyšetreného na neurológii, alebo onkológii, prípadne internistom. Takže pri získavaní anamnestických údajov nezabiehame do detailov, ktoré nesúvisia s ochorením, v snahe neunaviť pacienta, ale usilujeme sa ho upriamiť na údaje súvisiace so základným ochorením. V prípade metastatického postihnutia mozgu sa zameriavame aj na rozsah a stav základného onkologického ochorenia.

Klinickým vyšetrením pacienta sa zameriavame na zhodnotenie stavu vedomia pacienta (kvalitatívne a kvantitatívne poruchy), schopnosť komunikovať. V prípade poruchy reči (dysfázie) analyzujeme či ide o percepčnú, alebo expresívnu poruchu. Ďalej vyšetrujeme orientáciu osobou, časom, priestorom. Zisťujeme prítomnosť poruchy symbolických funkcií (dyslexia, dysgrafia, dyskalkúlia). Hodnotíme aj celkový habitus. Pri vyšetrení hlavy sa zameriavame na vyšetrenie hlavových nervov podľa poradia (n. I. – XII.), prítomnosť opozície šije, (meningeálne príznaky horné, dolné). Motorické funkcie pyramídové zánikové (parézy) aj iritačné, a extrapyramídové (rigidita, tras), poruchy citlivosti (taktilné, algické, vibračné a polohocit), prítomnosť resp. neprítomnosť šľachovo-okostnicových reflexov na horných a dolných končatinách, brušné reflexy, ďalej hodnotíme svalový tonus. Vyšetrujeme mozočkové funkcie (peleo a neocerebelárne príznaky). Na záver hodnotíme schopnosť mobility (stoj, chôdzu).

Medzi ďalšie vyšetrenia, ktoré realizujeme pred indikáciou neurochirurgického výkonu, zvlášť u starších pacientov, patrí celkové zhodnotenie zdravotného stavu **internistom** a **anestéziológom,** pretože niektoré rozsiahle nádory si vyžadujú aj niekoľkohodinový výkon v celkovej anestézii. Na posúdenie psychického stavu a schopnosti spolupracovať pacient absolvuje vyšetrenie **psychológom**, alebo **psychiatrom**. Pri lokalizácii nádoru v rečovom centre, ktorá vyžaduje tzv. "awake craniotomy" – výkon, pri ktorom je pacient prechodne prebudený do stavu vedomia, je potrebná spolupráca aj s **logopédom**. Spoluprácu so psychológom v niektorých prípadoch vyžaduje nielen pacient, ale aj jeho rodina, už pri samotnom informovaní o náleze zhubného ochorenia. Okrem neurologického vyšetrenia, pacienti s nádorovým ochorením CNS vyžadujú vyšetrenie **oftalmológom**, konkrétne vyšetrenie očného pozadia, pri objektivizácií prítomnosti zvýšenia vnútrolebečného tlaku. Ďalej vyšetrenie na perimetri pri nádoroch nachádzajúcich sa v blízkosti zrakových nervov, dráh a centier. **Endokrinologické** vyšetrenie realizujeme vždy pri nádoroch lokalizovaných v oblasti tureckého sedla, vo vzťahu k hypofýze a hypotalamu. Najčastejšie ide o tzv. adenómy hypofýzy. Vyšetrenie sluchu **otorinolaryngológom** na audiometrii je potrebné pri tumoroch vyrastajúcich zo sluchového nervu. Medzi ďalšie vyšetrenia, ktoré realizuje **neurológ** počas prípravy na operačnú liečbu, ale aj po operácii nádorov mozgu, je EEG vyšetrenie pri liečbe epilepsie.

Zobrazovacie metódy

Najvýznamnejšiu úlohu v diagnostike nádorových ochorení CNS zohráva magnetická rezonancia a jej modality. Napriek tomu je potrebné sa zmieniť aj o ostatných zobrazovacích modalitách. V minulosti sa využívalo aj **klasické**

röntgenové vyšetrenie lebky pri identifikácii deštrukcie Tureckého sedla pri nádoroch hypofýzy.

Ako vyšetrenie prvej voľby sa v súčasnosti využíva **CT (komputerová tomografia)** mozgu s podaním kontrastnej látky. Vyšetrenie nám poskytuje základné informácie a až na výnimky CT vyšetrením detegujeme, alebo vylučujeme prítomnosť nádorového ochorenia CNS. Patologické ložisko v CT obraze sa prejavuje zmenou denzity oproti denzite mozgového tkaniva. Po podaní kontrastnej látky dochádza u väčšiny nádorov k vysycovaniu kontrastnej látky, ktoré je jedným z určujúcich prejavov. Bohaté cievne zásobenie (tzv. vaskularizácia), prítomnosť kalcifikátov, expanzívny charakter spôsobujúci opuch okolitého tkaniva, sú ďalšie špecifické charakteristiky jednotlivých nádorov. Pri akútnych stavoch je možné CT vyšetrením verifikovať zakrvácanie do nádoru, identifikovať obštrukciu likvorových ciest nádorom s hydrocefalom a podobne. CT vyšetrením získavame základné informácie pri diferenciálnej diagnostike mozgových expanzií. Vyšetrenie je možné doplniť o vyšetrenie ciev – CT angiografiu (CTA), ktorá nám zobrazuje nielen cievne zásobenie nádoru, ale aj vzťah nádoru voči cievnym štruktúram a splavom. Rekonštrukcie 3D nám poskytujú možnosť priestorovej orientácie pre neurochirurga vo vnútrolebečnom priestore, čo zvyšuje bezpečnosť výkonu. Ďalej CT zobrazenie sa používa nielen pri neuronavigácii, pri plánovaní, ale aj počas prístupu do vnútrolebečného priestoru (kraniotómii). CT navigovaný prístup tiež využívame pri mikrochirurgickom, alebo endoskopickom transnazálnom transfenoidálnom prístupe k nádorom v selárnej oblasti a pri mozgovej endoskopii. Sú však špecifické druhy nádorov, ktoré sa nemusia zobraziť na CT vyšetrení (napr. low grade gliómy), ani po podaní kontrastnej látky. Rovnako ako nádory v počiatočnom štádiu rastu, resp. malé nádory by mohli zostať CT vyšetrením nerozpoznané. Neoceniteľnou výhodou CT (oproti MR) je dostupnosť a pomerne rýchla realizácia vyšetrenia, čo oceňujeme pri akútnych stavoch, nespolupracujúcich pacientoch, ako aj u pacientov na umelej pľúcnej ventilácii. CT vyšetrenie využívame aj pri skríningovom vyšetrení celého pacienta pri metastatickom postihnutí CNS. Pre plánované chirurgické výkony primárnych nádorov mozgu je však toto vyšetrenie v súčasnosti nepostačujúce.

Angiografia (DSA – digitálna subtrakčná angiografia) je ďalšie vyšetrenie, ktoré sa v diagnostike nádorov CNS dnes využíva sporadicky, no v prípade úvahy o embolizácii extrémne vaskularizovaných nádorov je vyšetrenie DSA nutné. **MRI „magnetic resonance imaging“** je rozhodujúcim vyšetrením pre stanovenie lokalizácie, rozsahu a charakteru nádoru (benígny, malígny, intra-extraxiálny a pod.). Rovnako je MR dôležité pre stanovenie stratégie liečby. MR nám bez radiačnej záťaže pacienta poskytuje detailný obraz všetkých intrakraniálnych štruktúr (mozgové tkanivo, cievy, hlavové nervy, obaly apod.).

V súčasnosti nám závery MR vyšetrenia u niektorých typických nádorov (napr. multiformný glioblastóm), poskytujú istotu stanovenia diagnózy ako výsledok histologického vyšetrenia. Neoddeliteľnou súčasťou MR vyšetrenia mozgu je T1,T2, FLAIR váženie, podanie kontrastnej látky (gadolínia) a spektroskopické vyšetrenie. V prípade lokalizácie nádoru vo funkčne dôležitých oblastiach mozgu, nám MR umožňuje aj vyšetrenie traktov (traktografia). Funkčným vyšetrením fMR je možné lokalizovať rečové centrá, pyramídovú dráhu a zrakové centrum. Nevýhodou MR vyšetrenia je samotná dĺžka vyšetrenia a podmienkou je spolupráca pacienta pri vyšetrení. Kovové implantáty v tele pacienta sú kontraindikáciou vyšetrenia.

PET/CT pozitrónová emisná tomografia je vyšetrenie, pri ktorom pomocou intravenóznej aplikácie fluorodeoxyglukózy (FDG), ako aj iných rádiofarmák, sledujeme metabolizmus buniek. FDG sa metabolizuje v nádorových bunkách, kde ju môžeme detegovať. Stanovujeme prítomnosť a lokalizáciu nádoru, no hlavne aj jeho biologické vlastnosti (tzv. grading). Toto vyšetrenie sa využíva hlavne na diferenciálnu diagnostiku vysoko a nízkostupňových primárnych nádorov CNS (hight versus low grade gliomas) a identifikáciu postradiačných zmien, oproti recidíve nádorového ochorenia (tzv. lokorecidívy). PET/CT vyšetrenie spolu s MR je štandardnou súčasťou vyšetrení pri plánovaní chirurgickej liečby gliových nádorov CNS. Cieľom diagnostických postupov u pacientov s nádorovým ochorením CNS je nielen stanovenie diagnózy ochorenia, ale využívame ich aj pri zhodnotení výsledku liečby a sledovaní pacienta po operačnom výkone, rádioterapii, chemoterapii, alebo kombinácii týchto modalít.

LIEČBA

Medzi základné modality liečby nádorových ochorení CNS patrí **chirurgia, rádioterapia** a **chemoterapia**. Prevažuje kombinácia chirurgie a rádioterapie. Rozhodujúcu úlohu v procese rozhodovania zohráva charakter nádoru. Rozdielny postup navrhujeme v prípade primárneho nádoru mozgu a iný v prípade sekundárneho postihnutia. Rovnako rozdielnu stratégiu volíme pri tzv. intraxiálnom nádore (napr. glióm), alebo extraxiálnom nádore (napr. meningióm).

V súčasnosti poznáme viac ako 120 druhov nádorových ochorení CNS. Na základe aktualizácie **WHO klasifikácie z roku 2021**, ktorá zohľadňuje najnovšie poznatky z molekulárnej diagnostiky nádory mozgu rozdeľujeme a z nich vyberáme najčastejšie sa vyskytujúce:

1. *Gliómy, glioneurálne a neuronálne nádory* medzi ktoré patria difúzne gliómy dospelého veku (astrocytóm, oligodendroglióm, glioblastóm), ďalej difúzne gliómy vysokého stupňa u detí, ohraničené astrocytické gliómy

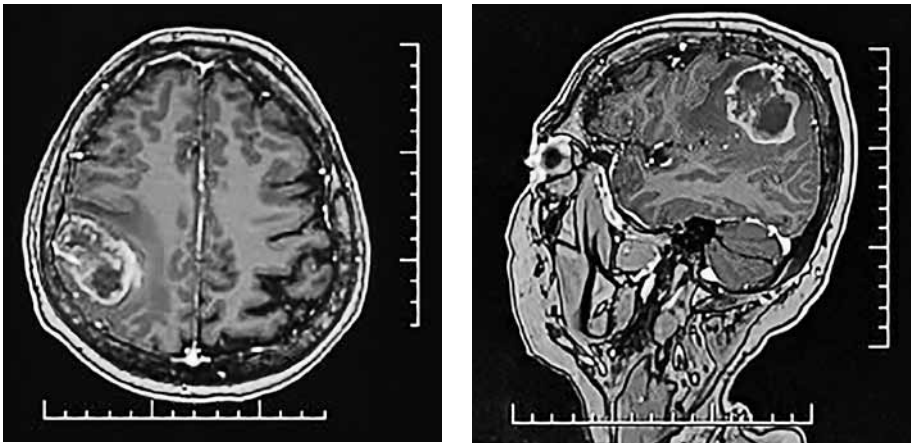
(pilocytárny astrocytóm, pleomorfný xantoastocytóm, subependymálny astrocytóm, chordoidný glióm, astroblastóm). Medzi glioneurálne a neuronálne nádory patria: gangliogliom, gangliocytóm, neurocytóm, Ependymálne nádory (ependymóm, subependymóm).
2. *Nádory choroidálneho plexu* (papilóm, atypický papilóm, karcinóm plexu)
3. *Embryonálne nádory* (meduloblastómy, iné embryonálne nádory CNS)
4. *Nádory glandula pinealis (šišinka)* (pinealocytóm, pinealoblastóm)
5. *Nádory hlavových a paraspinálnych nervov* (schwannóm, neurofibróm, perineurinóm, paraganglióm)
6. *Meningiómy*
7. *Mezenchymálne, nemeningoteliálne nádory, nádory mäkkých tkanív,* cievne nádory – hemangióm, hemangioblastóm, nádory kostrového svalstva – rabdomyosarkóm, nádory neistej diferenciácie, chondrooseálne nádory – chondróm-chondrosarkóm, chordóm
8. Melanocytárne nádory
9. *Hematolymfoidné nádory* – lymfómy CNS včítane zriedkavých foriem, histiocytárne nádory
10. *Nádory zárodočných buniek* – teratómy, germinóm, embryonálny karcinóm, nádor žĺtkového vaku, choriokarcinóm
11. *Nádory selárnej oblasti* – kraniofaryngeóm, adenóm
12. *Metastázy do CNS*

Stratégiu liečby determinuje druh angl. „**typing**" (histologický výsledok) a biologické vlastnosti nádoru anlg. „**grading**" podľa WHO CNS klasifikácie 1 – 4. Pri stanovení diagnózy sa opierame o anamnestické údaje, získané od pacienta, výsledky zobrazovacích vyšetrení (CT, MR, PET/CT). V špecifických prípadoch ku stanoveniu stratégie liečby je nutná znalosť výsledku histológie už pred začatím liečby (gliómy, primárny lymfóm CNS), ktorú získame pomocou biopsie.

Biopsia je chirurgická metóda, ktorej cieľom je bezpečné, minimálne invazívne odobratie vzorky – malého, ale reprezentatívneho množstva tkaniva z nádoru. Realizujeme ju pomocou navigačného systému jednorazovou odberovou ihlou v lokálnej anestézii. Metóda je bezpečná. Rizikom je získanie nedostatočného objemu, alebo nereprezentatívnej vzorky (tzv. falošne negatívna vzorka), v prípade zvolenia nevhodnej lokality v nádore. Výnimočne môže dôjsť pri výkone ku zakrvácaniu do nádoru v mieste odberu.

Liečba najčastejšie sa vyskytujúcich gliových nádorov spočíva v kombinácii chirurgickej liečby, rádioterapie a chemoterapie. Na základe histológie a biologických vlastností gliové nádory rozdeľujeme na tzv. nízkostupňové gliómy (WHO grade 1 – 2) anglicky „low grade glioma (LGG)" a vysokostupňové

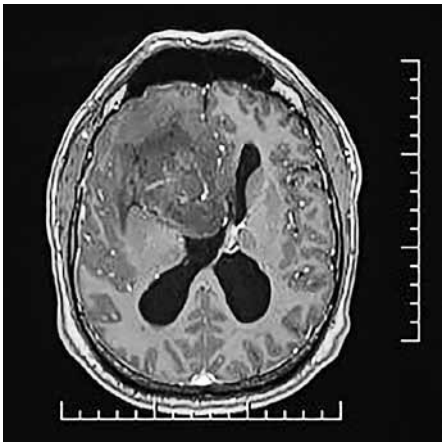
gliómy (WHO grade 3 – 4) anglicky „high grade glioma" (HGG), ktoré tvoria 70,5 % zo všetkých gliómov. Najčastejšie sa vyskytujúcim zhubným nádorom mozgu je **multiformný glioblastóm (WHO grade 4**). Ide o primárny nádor mozgu, postihujúci prevažne mužov v 6 – 8 decéniu, klinicky s krátkou anamnézou ťažkostí zodpovedajúcich lokalizácii nádoru v mozgu. Najčastejšie sú to zmeny správania sa, spomalenie psychomotorického tempa, parézy končatín, poruchy reči a podobne. MR vyšetrenie vykazuje typický obraz so znakmi invazívneho rastu (nepravidelný tvar, centrálne s nekrózami, neovaskularizáciou, perifokálnym edémom, s vysycujúcim sa okrajom po podaní gadolínia). Vyšetrenia doplňujeme PET/CT vyšetrením, ktoré vykazuje kumuláciou fluordeoxyglukózy. Pri nejednoznačnom obraze je nutné realizovať biopsiu. Pokiaľ nám to umožňuje lokalizácia a rozsah nádoru v mozgu, primárne uvažujeme o chirurgickej liečbe. Cieľom chirurgickej liečby je maximálne zmenšenie objemu nádoru – cytoredukcia, bez rizika zhoršenia kvality života pacienta. Chirurgickú liečbu limituje vek pacientka, klinický stav (Karnofského skóre), lokalizácia nádoru vo vzťahu k tzv. elokventným oblastiam (motorická zóna, rečové, zrakové centrum a pod.) a rozsah nádoru. Pri lokalizácii nádoru v oblasti mozgového kmeňa, s ktorým sa stretávame aj u pacientov mladšieho a stredného veku, nevieme poskytnúť pacientovi operačné riešenie ani biopsiu, len rádioterapiu. Tomu zodpovedá doba prežívania 4 – 6 rokov. Naopak, pri včasnom stanovení diagnózy, súčasných možnostiach mikrochirurgie, vedenie neuroanestézy, využitia intraoperačného neuromonitoringu, použitia kyseliny 5-aminolavulovej kyseliny (5-ALA) pre detekciu nádorového tkaniva, sa nám darí posúvať hranice bezpečnej resekcie gliových nádorov, a tak predĺžiť prežívanie pacientov po operácii. Zásadnú úlohu v liečbe multiformného glioblastómu (WHO grade 4) zohráva rádioterapia. Aplikuje sa na lôžko nádoru s 2 – 3 cm lemom v konvenčnej frakcionácii v dávke 60 Gy za 6 týždňov, bezprostredne po chirurgickej liečbe. Rádioterapia sa simultánne kombinuje s chemoterapiou temozolamidom v dávke 75 mg/m^2 a ďalej adjuvantným podávaním 150 – 200 mg/m^2 ďalších 6 mesiacov. Napriek všetkým terapeutickým snahám dosahujeme kontrolu nad ochorením 6 – 12 mesiacov (medián prežitia je 1 – 1,5 roka), potom prichádza recidíva nádoru. Efekt reoperácie je väčšinou limitovaný rozsahom a lokalizáciou recidívy, dochádza k DIR (difúznej invazívnej recidíve). Pri vyčerpaní možností rádioterapie, chirurgická liečba stráca význam, pretože nevedie k zmene nepriaznivej prognózy. Vývoj nových protirakovinových liekov a imunoterapie pri multiformnom glioblastóme je v štádiu klinických štúdií. Menej jednoznačný postup liečby je pri anaplastických gliómoch grade 3, kde napriek absencii štúdií postupujeme ako pri multiformnom glioblastome. Prežívanie je dlhšie, ochorenie pri tomto postupe dokážeme kontrolovať 18 – 36 mesiacov.



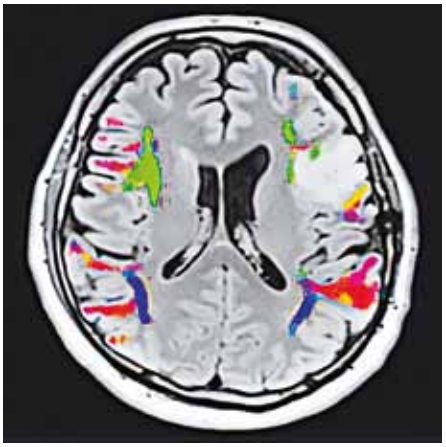
Obrázok 58. Multiformný glioblastóm v oblasti temenného laloka vpravo MR (axiálny A, sagitálny B rez)

Low grade gliómy (LGG) sa vyskytujú v mladších vekových skupinách, väčšinou okolo 35 – 45 rokov. Do tejto skupiny patrí prognosticky a histologicky široké spektrum nádorov. Pri **pilocytárnom astrocytóme** (grade 1) pri radikálnej resekcii môžeme, bez nutnosti ďalšej liečby, očakávať dlhoročné prežívanie 20 rokov u viac ako 80 % pacientov. Pri **oligodendrogliómoch**, ktoré tvoria 10 % všetkých nádorov CNS, **difúznych astrocytómoch** (grade 2) po niekoľkých rokoch – napriek radikálnej liečbe – dochádza k recidíve resp. tzv. transformácii na zhubné vysokostupňové gliómy (grade 3 – 4). Typickým prvým klinickým príznakom ochorenia sú epileptické záchvaty. Nádory rastú pomaly, difúzne, vyskytujú sa prevažne v čelovom a spánkovom laloku, často v blízkosti elokventných oblasti – centier reči a hybnosti končatín, alebo v oblasti tzv. inzuly. Diagnózu stanovujeme na základe MRI s typickým obrazom hypointenzívnej lézie v T1 vážení, hyperintezívnej v T2 a FLAIF vážení, nie sú prítomné známky perifokálneho edému, nekróz a hemorágií. Môžu byť prítomné známky útlaku okolitého tkaniva angl. „mass efect". MR spektroskopiou identifikujeme tzv. známky transformácie na vyšší stupeň nádoru ako aj lokalizáciu týchto zón. V prípade potreby realizácie biopsie sa zameriavame práve na tieto oblasti.

Stratégiu chirurgickej liečby LGG ovplyvňuje viacero faktorov, medzi ktorými zohráva významnú úlohu lokalizácia a rozsah nádoru. Väčšinu skoro zachytených nádorov malého rozsahu primárne sledujeme opakovanými MR vyšetreniami vo frekvencii 6 – 12 mesiacov. Pre chirurgické riešenie sa rozhodujeme v prípade progresie rastu, pri zhubnej transformácii nádoru objektivizovanou MR spektroskopiou, alebo PET/CT vyšetrením, prípadne biopsiou.



Obrázok 59. Oligodendroglióm v oblasti čelového laloka vpravo MR (axiálny rez).



Obrázok 60. Low grade glióm čelového laloka vľavo MR so zobrazením dráh – traktografia (axiálny rez)

Pokiaľ je indikovaná chirurgická liečba, snažíme sa o radikálnu resekciu nádoru. Rozsah resekcie nádoru priamo súvisí s dĺžkou prežívania, návratom ochorenia vo forme recidívy a potrebou rádioterapie po výkone. Tam, kde je to možné, jednoznačne sa snažíme resekovať celý nádor. K dosiahnutiu radikálnej resekcie využívame mikrochirurgickú techniku operovania, neuronavigáciu a intraoperačný neuromonitoring. Keďže väčšina nádorov má blízky vzťah k elokventným oblastiam a dráham, pri plánovaní chirurgického výkonu využívame okrem štandardného vyšetrenia MR aj tzv. vyšetrenie traktov – traktografiu na vyšetrenie mozgových dráh ako aj funkčné vyšetrenie – fMRI so zameraním na rečové, zrakové a pohybové centrá.

Napriek tomu, na základe dostupných štúdií, nie je možné sa plne spoľahnúť na výsledky zobrazovacích vyšetrení. Preto informácie získané z fMRI kombinujeme s intraoperačným monitoringom (IOM). IOM detekujeme centrá a dráhy počas operácie, v snahe vyhnúť sa poškodeniu týchto štruktúr. Ďalšou možnosťou detekcie centier hybnosti, dráh a hlavne rečového centra (Brocového rečové centrum) je výkon na mozgu v bdelom stave, tzv. „awake craniotomy". Vo fáze, keď prebieha resekcia nádoru v blízkosti rečového centra, pohybových dráh je pacient v bdelom stave, počas výkonu stimulujeme tieto centrá, prípadne pacient komunikuje s logopédom tak, aby sme zabránili poškodeniu uvedených funkcií. Uvedené postupy a vedenie anestézie nám umožňuje dosiahnuť lepšiu kvalitu života po operácii u pacientov s LGG, ale aj HGG. Tam, kde nie je možná radikálna resekcia sa zameriavame na maximálnu resekciu, bez poškodenia funkcií a vzniku trvalého neurologického deficitu. Do 48 hodín po operácii realizujeme kontrolné MR vyšetrenie, s cieľom vyhodnotenia

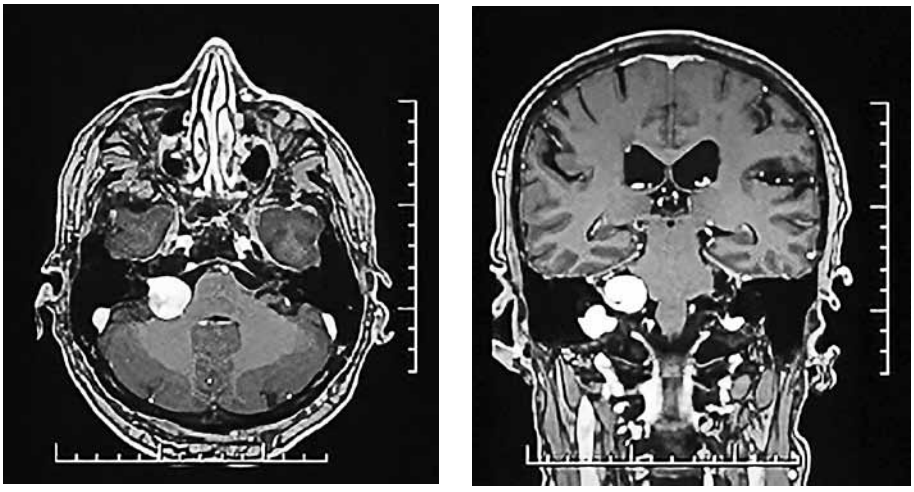
rozsahu resekcie nádoru. Po obdržaní histologického výsledku a podľa jeho charakteru, zvažujeme sledovanie pacienta, alebo v spolupráci s onkológom plánujeme rádioterapiu (40 – 45 Gy) a chemoterapiu. Pri relapse ochorenia, resp. transformácii rezídua na HGG zvažujeme reoperáciu. Napriek všetkému úsiliu, v skupine LGG, v závislosti od histológie dosahujeme priemerné prežívanie 5 – 7 rokov, 20 % pacientov prežíva viac ako 10 rokov.

Nádory CNS majú svoju predilekčnú lokalizáciu. A napriek rozdielnym biologickým vlastnostiam a histológii, majú spoločné klinické prejavy. Preto hovoríme napríklad o skupine tzv. **komorových nádorov**. Ide o nádory rastúce primárne v mozgových komorách, alebo sekundárne prerastajú do komôr. V postranných komorách sa vyskytujú papilómy chorioidálneho plexu, meningiómy, subependyóomy, astrocyóomy, alebo metastázy. Takto lokalizované nádory sa môžu prejavovať obštrukciou likvorových ciest, ktorá vyžaduje urgentnú intervenciu. Z chirurgického hľadiska mimoriadnou výzvou predstavujú nádory uložené v 3. mozgovej komore. Úzky vzťah 3. komory k hlbokým štruktúram mozgu (bazálne gangliá, hypothalamus, hypofýza) vytvára riziko poškodenia týchto štruktúr následkom operačného výkony a spolu s rizikom obštrukcie likvorových ciest bezprostredne ohrozujú život pacienta. V oblasti foramen Monroi sa typicky vyskytuje koloidná cysta, ale vyskytujú sa tu aj málo frekventované nádory (napr. centrálny neurocytóm). Do 3. komory prerastajú aj nádory vyrastajúce so selárnej oblasti. Chirurgicky sa snažíme dosiahnuť resekciu nádoru bez poškodenia priľahlých štruktúr, so spriechodnením likvorových ciest. Infratentoriálne v mozočku a v 4. komore, na spodine ktorej sa nachádzajú jadrá hlavových nervov, je chirurgická intervencia zaťažená ešte väčším rizikom poškodenia pacienta. Nádory lokalizované v tejto oblasti sa prejavujú obštrukciou likvorových ciest, so známkami intrakraniálnej hypertenzie, lézie hlavových nervov, parézami končatín a vertigom. V detskom veku sa v tejto oblasti vyskytujú meduloblastómy, v dospelom veku ependymómy, hemangioblastómy a papilomy. Chirurgická liečba v tejto oblasti vyžaduje IOM – monitorovanie hlavových nervov a dráh. Cieľom operačnej liečby je dosiahnutie maximálneho zmenšenia nádoru bez poškodenia štruktúr mozgového kmeňa, predĺženej miechy a spodiny 4. komory a tiež spriechodnenie likvorových ciest. Na základe histologického výsledku je chirurgická liečba kombinovaná s rádioterapiou.

Ďalšou anatomicky a chirurgicky špecifickou lokalizáciou je **pineálna oblasť** (lokalizácia šuškovitého telieska). Vyskytujú sa tu nádory s nízkou incidenciou (1 % v dospelej populácii, 3 % v detskej populácii): pinealocytómy, pinealoblastómy germinómy gliómy a choriokarcinómy. Keďže ide o pestrú skupinu nádorov s rôznymi biologickými vlastnosťami, pred definitívnym stanoveným liečebného postupu uprednostňujeme histologizáciu procesu

biopsiou, pretože časť nádorov je rádiosenzitívna (pinealoblastóm, geminóm) a reaguje aj na chemoterapiu.

Pomerne frekventovanou oblasťou pre výskyt nádorov z hlavových nervov a extraxiálnych nádorov je oblasť **pontocerebelárneho uhla** (anatomická oblasť medzi hemisférou mozočka, Varolovým mostom a skalnou kosťou). Vyskytujú sa tu v 90 % prípadov schwannómy sluchového nervu VIII. (tvoria 6 – 10 % nádorov z celkového počtu intrakraniálnych nádorov), ďalej sú to meningiómy, menej často dermoidy a epidermoidy. Schwannómy VIII. hlavového nervu sa vyskytujú najčastejšie v strednom veku, incidencia stúpa pri neurofibromatóze II. typu. Prejavujú sa na začiatku ušným šelestom, postupným rozvojom jednostrannej poruchy sluchu, neskôr poruchou rovnováhy. Na určenie veľkosti nádoru používame tzv. Koosovu klasifikáciu podľa MR vyšetrenia, ktorým sa nádor zároveň diagnostikuje. V liečbe dominuje chirurgická extirpácia nádoru, väčšinou z retrosigmoidálneho prístupu s cieľom zachovania tvárového nervu, v závislosti od rozsahu nádoru aj zachovania sluchového nervu. Podmienkou dobrého výsledku je okrem mikrochirurgickej operačnej techniky aj využitie intraoperačného neuromonitoringu sluchového aj tvárového nervu. Pri neskorom stanovení diagnózy, keď nádor svojím objemom komprimuje mozgový kmeň, je výkon zaťažení rizikom trvalého poškodenia tvárového nervu. Sluchový nerv v týchto prípadoch nie je možné identifikovať. Nádor už nie je možné radikálne odstrániť. Dôvodom je riziko poškodenia štruktúr mozgového kmeňa. Rezíduum resp. recidívu nádoru je možné kontrolovať gama nožom, resp. lineárnym urýchľovačom. Vo vysokom veku, pokiaľ nádor neutláča štruktúry mozgového kmeňa a nemáme dôkaz o progresívnom raste nádoru, je ho možné len pozorovať.



Obrázok 61. Schwannóm sluchového nervu MR (axiálny A, koronárny B rez).

Medzi najčastejšie nádory **selárnej oblasti** (oblasť tureckého sedla) patria adenómy hypofýzy (8 % zo všetkých intrakraniálnych nádorov), Rathkeho cysta, kranyofaryngeómy a meningiómy. Ide o anatomicky mimoriadne komplikovanú oblasť, v ktorej sa nachádza hypofýza, vnútorná karotída, prebiehajú hlavové (okohybné) nervy, žilné splavy, nad tureckým sedlom sa nachádza hypotalamus. Všetky uvedené štruktúry sú mimoriadne dôležité pre fungovanie organizmu a stabilitu vnútorného prostredia. Adenómy hypofýzy (80 % nádorov selárnej oblasti) podľa veľkosti rozdeľujeme na tzv. makroadenómy (väčšie ako 10 mm) a mikroadenómy (menšie ako 10 mm). Adenómy svojím objemom môžu postupne utláčať, a tak spôsobovať poruchu funkcie hypofýzy. Neskôr môžu aj komprimovať chiazmu zrakových nervov, s typickou poruchou zraku (bitemporálna hemianopsia), aj prerastať do kavernóznych splavov. Adenómy hypofýzy môžu produkovať nadmerné množstvo hormónov (a to aj pri malom objeme – mikroadenómy). Potom ich nazývame tzv. funkčné adenómy. Klinicky sa manifestujú poruchou hormonálnych funkcií, alebo poruchou zraku. Z hormonálne aktívnych adenómov sa najčastejšie vyskytujú tzv. prolaktinómy. Tie adenómy hypofýzy, ktoré spôsobujú poruchu funkcie hypofýzy, alebo utláčajú chiazmu zrakových nervov, prípadne produkujú hormóny a nie je ich možné kontrolovať farmakologicky, sú indikované na operačnú liečbu. Adenómy hypofýzy je možné operovať transnazálnym, transfenodiálnym prístupom (mikroskopicky, alebo endoskopicky) bez nutnosti použitia otvoreného prístupu do lebky (transkraniálne). Cieľom je selektívna resekcia nádorové tkaniva, dekompresia chiazmy a zníženie nadprodukcie hormónov pri funkčných adenómoch. V prípade rezíduá nádoru po operácii v oblasti kavernóznych splavov, alebo pri recidíve nádoru, ktorú nie je možné riešiť opakovanou chirurgickou intervenciou, je možné ochorenie kontrolovať rádiochirurgicky (gama nôž, lineárny urýchľovač).

Meningiómy tvoria 20 % všetkých intrakraniálnych nádorov s incidenciou 2 – 6/100 000 obyvateľov. Po gliových nádoroch a metastázach patria k najčastejším intrakraniálnym nádorom. Vyskytujú sa prevažne u žien, typicky v strednom veku (okolo 45 rokov). Pri neurofibromatóze typu I. je incidencia vyššia a môžu sa vyskytovať aj mnohopočetne. Vo väčšine prípadov ide o benígne lézie (WHO grade 1 – 2), no aj tie majú schopnosť torpídne recidivovať, ale poznáme aj malígne formy (WHO grade 3.). Meningiómy, tak ako majú v názve, vyrastajú z mozgových obalov, preto sa nachádzajú v typických lokalizáciách – extraxiálne. Väčšinou rastú pomaly, preto aj klinický obraz sa vyvíja nebadane. Lokalizácia meningiómov typicky v oblasti tzv. čuchovej jamy je spojená s poruchou čuchu, zraku, s postupným rozvojom psychických zmien. Pri uložení minigiómov nad hemisférami tzv. konvexitárnych meningiomov sa stretávame s parézami končatín a poruchami reči. Pri lokalizácii v oblasti

krídla klinovej kosti a selárnej oblasti sú prítomné poruchy zraku a hlavových nervov.

Medzi ďalšie typické lokalizácie patrí lebečná spodina, oblasť zadnej jamy lebečnej, pontocerebelárny uhol, klivus, ale aj veľký záhlavný otvor. Meningiómy diagnostikujeme pomocou MR vyšetrenia, podľa potreby doplnené o CT , resp. MR angiografiu. V prípade nutnosti ozrejmenia si nie len lokalizácie nádoru, ale aj jeho cievneho zásobenia realizujeme DSA. Primárnym spôsobom liečby meningiómov, ktoré spôsobujú útlak priľahlých štruktúr a preukázateľne rastú, je chirurgická extirpácia celého nádoru. Pokiaľ to dovoľujú anatomické pomery s nádorom odstraňujeme aj infiltrované mozgové obaly. Veľké, väčšinou výrazne cievne zásobené meningiómy, obrastajúce marginálne tepny, žily, splavy a nervy nie je možné radikálne odstrániť. Napriek možnostiam mikrochirurgickej techniky, navigácie, intraoperačnému monitorovaniu hlavových nervov a dráh, je výkon zaťažený vysokým rizikom poškodenia nervových štruktúr, hlavne hlavových nervov, tepien a žilovej drenáže, aj kritickými krvnými stratami počas operácie. Chirurgickú liečbu komplikuje aj v prípade ohraničeného nádoru tuhá konzistencia, prítomnosť kalcifikátov a infiltrácia ciev. Medzi ďalšie úskalia patrí chirurgický prístup k hlboko uloženým nádorom na spodine lebky (napr. selárna oblasť, petrokliválna oblasť a pod.). Pri neúplnej resekcii narastá riziko recidívy nádoru do 10 rokov po operácii, ktoré sa vyskytuje až v 40 % prípadov. Pokiaľ nie je možné realizovať chirurgickú liečbu z rôznych závažných dôvodov, pri histologickom náleze malígneho nádoru, ponechaní rezídua, alebo mnohopočetných nádorov prichádza do úvahy rádiochirurgia (gama nôž, lineárny urýchľovač, protónová terapia).

Medzi ďalšie menej frekventované nádory CNS, s ktorými sa stretávame sú **hematolymfoidnné nádory**. Lymfómy (primárne alebo sekundárne) grade 3. – 4. sú homogénne po podaní kontrastu sa farbiace periventrikulárne nádory, s výrazným efektom kortikoterapie. Pri podozrení na tento druh nádorov preferujeme biopsiu, nakoľko v liečbe dominuje chemoterapia. Doba prežívania, napriek agresívnej chemoterapii, je podobná ako pri multiformnom glioblastóme. Ďalej sú to nádory zo zárodočných buniek – germinálne nádory. Ide o heterogénnu skupinu (germinómy, embryonálny karcinóm, teratómy) nádorov biologicky grade 1. – 4. uložených v pineálnej, supraselárnej oblasti. Vyskytujú sa hlavne v detskom veku. Klinicky sa prejavujú hydrocefalom a príznakmi intrakraniálnej hypertenzie. Pri voľbe stratégie liečby preferujeme primárne stanovenie diagnózy biopticky, potom často je liečbou voľby rádioterapia. Chirurgicky riešime len rádiorezistentné nádory. Obštrukciu likvorových ciest riešime drenážou resp. implantáciou shuntu.

Metastázy sú najčastejším nádorovým ochorením mozgu. Vyskytujú sa vo vyššom veku s maximom v 6. decéniu, prevažujú muži. Môžu sa vyskytovať so-

litárne, mnohopočetne, alebo vo forme meningeálnej karcinomatózy. Rozsah postihnutia CNS zohráva rozhodujúcu úlohu pri voľbe liečby, podobne ako charakter, prognóza a rozsah primárneho ochorenia. Najčastejšie sa metastázy mozgu vyskytujú pri bronchogénnom karcinóme pľúc (viac ako polovica), karcinóme prsnej žľazy a obličiek. Metastázy sa šíria prevažne hematogénnou cestou. Vzácne metastázujú aj primárne mozgové nádory likvorovou cestou, aj to do spinálneho kanála (PNET, vysokostupňové gliómy). Medzi najčastejšie lokalizácie metastáz do mozgu je čelový lalok, temenný lalok a mozoček. Typický je rýchly nárast objemu metastázy, resp. metastáz, ktoré sa na CT, podrobnejšie MR zobrazujú ako ohraničené lézie ovoidného tvaru s typicky perifokálnym edémom. Klinický obraz je determinovaný rozsahom a charakterom základného ochorenia a podľa lokalizácie a počtu metastáz do CNS. Narastajúca bolesť hlavy, ako prejav intrakraniálnej hypertenzie, neurologický deficit – hemiparéza, epileptický záchvat sú často primárnymi prejavmi ochorenia. Až v 15 % prípadov je metastáza do CNS vôbec prvým prejavom ochorenia. Naopak, 50 % pacientov s metastázami do mozgu má metastázy aj v iných orgánoch. Preto pri zistení resp. podozrení na metastázy do CNS, realizujeme komplexné vyšetrenia zamerané na zistenie primárneho procesu (rtg, CT pľúc, brucho, panva, mamografia, celotelové PET a pod.). V prípade vedomosti o primárnom ochorení, onkológ hodnotí a stanovuje rozsah procesu a prognózu ochorenia. Až na základe týchto údajov pristupujeme k samostatnému manažmentu liečby metastáz do CNS, ktorá zahŕňa kortikoterapiu, chirurgickú liečbu, rádioterapiu a chemoterapiu. Cieľom liečby je dosiahnuť radikálnou extirpáciou metastáz maximálne prežitie, pri zachovaní dobrej kvality života. Samotná kortikoterapia má výrazný efekt na redukciu perifokálneho edému, zmierňuje prejavy ochorenia a poskytuje časové okno, na prípravu ostatných liečebných modalít. Chirurgická liečba je indikovaná u pacientov so stabilizovaným základným ochorením, jednou, chirurgicky bezpečne dostupnou metastázou, resp. pri viacerých metastázach dostupných, z jedného prístupu, alebo možnosťou využitia radiochirurgie na zostávajúce metastázy. Lokalizácia metastázy v oblasti zadnej jamy lebečnej, do mozočka vedie k obštrukcii likvorových ciest a rozvoju hydrocefalu, ktorý vyžaduje pri zhoršujúcom sa stave akútny výkon. Stereotaktická rádiochirurgia (lineárny urýchľovač, gama nôž) predstavuje ďalšiu modalitu liečby aj u viacpočetných metastáz, optimálne s limitovanou veľkosťou do 2 cm. Paliatívna rádioterapia je určená pre pacientov s metastázami do CNS, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na chirurgický, alebo rádiochirurgický výkon.

Skratky

CNS	centrálny nervový systém
CT	komputerová tomografia
CTA	CT angiografia
DSA	digitálna subtrakčná angiografia
FDG	fluorodeoxyglukózy
IOM	intraoperačný monitoring
LGG	low grade gliómy
MR/MRI	magnetická rezonancia
PET/CT	pozitrónová emisná tomografia
RTG	röntgen
WHO	World Health Organization

Referencie

1. Greenberg, M. S. 2019. Handbook of Neurosurgery, 9th edition, Thieme, 2019, p. 1784, ISBN 9781684201372
2. Chakravarthi, S. S. et al. 2021. Principles of Neuro-Oncology, In: Springer, 2021, p. 394
3. Louis, D. N. 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. In: Neuro Oncol., 2021, vol. 23, no. 8, p. 1231 – 1251
4. Winn, H. R. 2016. Youmans and Winn Neurological Surgery, 4-Volume Set (Youmans Neurological Surgery). 7th Edition. Publisher: Elsevier; 7th edition, 2016, p. 4944



KAPITOLA 16

NÁDORY HLAVY A KRKU

MUDr. Monika Dienerová, PhD., MPH

Úvod

Nádory hlavy a krku sú vážnym verejným zdravotným problémom. Všeobecne pojem rakovina hlavy a krku zahŕňa malígne nádory horných dýchacích a hltacích orgánov, veľkých a malých slinných žliaz, mäkkých tkanív, nádory parafaryngického priestoru. Viac než 90 % všetkých malignít hlavy a krku predstavujú skvamocelulárne karcinómy. Väčšinu ostatných malignít tvoria adenokarcinómy, melanómy alebo nádory mäkkých tkanív. Rakovina hlavy a krku v užšom zmysle slova predstavuje skvamocelulárne karcinómy dutiny ústnej, hltana a hrtana, ktoré patria medzi najčastejšie.

V starostlivosti o pacienta s rakovinou hlavy a krku platí, že včasnejšia diagnostika prináša lepšie liečebné výsledky, lepšiu šancu na vyliečenie pacienta, no ešte efektívnejšia je prevencia. K primárnym preventívnym opatreniam patrí zníženie až vylúčenie pôsobenia rizikových faktorov vzniku rakoviny hlavy a krku, ktorými sú predovšetkým fajčenie, konzumácia alkoholu a infekcia ľudským papilomavírusom. Prevencia HPV asociovaného karcinómom orofaryngu by mohla byť dosiahnutá profylaktickou HPV vakcináciou – primárna prevencia. Sekundárnu prevenciu – skríningové testy na identifikáciu včasných lézií – zatiaľ nemáme.

16.1 Nádory hlavy a krku

EPIDEMIOLÓGIA

Rakovina hlavy a krku predstavuje asi 4 % všetkých malígnych nádorov (Európa, USA). Celosvetovo sú karcinómy hlavy a krku 7. najčastejšou malignitou u mužov a 13. najčastejšou malignitou u žien.

Pomer mužov a žien je viac než 3:1, za posledné desaťročia však incidencia všetkých oblastí rakoviny hlavy a krku u žien stúpa, čo úzko súvisí so zvyšujúcou sa konzumáciou tabaku a alkoholu u žien.

Za posledné roky pozorujeme vzostup incidencie karcinómu orofaryngu, pričom incidencia karcinómu dutiny ústnej klesá. Slovensko patrí do skupiny

krajín, kde je incidencia karcinómu orofaryngu u mužov aj žien signifikantne vyššia v mladšom veku (do 60 rokov).

ETIOLÓGIA

Časté užívanie tabaku a alkoholu – obzvlášť kombinácia oboch – patrí k najvýznamnejším etiologickým faktorom karcinómov hlavy a krku. Zvyšujúca sa spotreba cigariet a alkoholu významne zvyšuje riziko vzniku skvamocelulárneho karcinómu. Chronická expozícia slizníc karcinogénmi spôsobuje vznik dysplastických alebo premalígnych lézií, čo neskôr vedie k vzniku karcinómu. Asi 15 – 20 % pacientov s karcinómom hlavy a krku nikdy nefajčilo a pravidelne nekonzumuje alkohol. Vznik karcinómu sa tu pripisuje vírusovej etiológii. Epsteinov-Barrovej vírus (EBV) je asociovaný so vznikom karcinómu nosohltana. Ľudský papilomavírus (HPV) je čoraz častejšou príčinou vzniku orofaryngického karcinómu.

Fajčenie

Fajčenie je základný rizikový faktor rakoviny hlavy a krku. Fajčenie zvyšuje riziko vývoja duplicitnej malignity, ak kontinuálne pôsobí po skončení liečby, tiež zvyšuje pravdepodobnosť rekurencie a celkovú mortalitu. Fajčeniu sa pripisuje takmer jedna tretina úmrtí v dôsledku rakoviny, priama príčinná súvislosť je potvrdená pri karcinóme pľúc, hlavy a krku, pažeráka. Preto je liečba tejto závislosti dôležitou súčasťou protinádorového programu.

Alkohol

Alkohol je tiež nezávislý faktor vzniku rakoviny hlavy a krku, ktorý synergicky spolupôsobí s fajčením. Riziko konzumácie alkoholu sa vyjadruje v počte alkoholických nápojov za deň, pričom jeden alkoholický nápoj predstavuje 0,5 l piva, 0,2 l vína alebo 0,05 l destilátu. Vo všetkých prípadoch ide približne o 13 g alkoholu. Potvrdená je asociácia medzi zvýšenou konzumáciou alkoholu a vznikom karcinómu hlavy a krku u mužov aj žien. Za nadmernú konzumáciu alkoholu sa u žien považuje konzumácia viac než 3 nápojov denne alebo 7 nápojov týždenne, a u mužov viac než 4 nápoje denne alebo 14 nápojov týždenne. Zaujímavá je pozitívna korelácia medzi vyššou konzumáciou alkoholu a nižším počtom rokov vzdelania.

Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV)

Mení sa demografické zloženie pacientov s orofaryngickým karcinómom – prechod z populácie starších pacientov (viac než 60 rokov) s abúzom fajčenia a konzumácie alkoholu na populáciu mladších pacientov (menej než 60 rokov) bez, alebo s minimálnou expozíciou tabaku a alkoholu. Tieto trendy so

zvyšujúcou sa incidenciou karcinómu orofaryngu, demografickými zmenami a s lepším prežívaním súvisia s infekciou ľudským papilomavírusom (HPV). Infekcia HPV je celosvetovo najčastejšia sexuálne prenosná infekcia. Za posledné 2 desaťročia došlo k zmenám v sexuálnom správaní, znižuje sa vek sexuálneho debutu, zvyšuje sa počet sexuálnych partnerov počas života aj orálnych sexuálnych partnerov; toto všetko sa spolupodieľa na epidémii HPV infekcie. Sexuálne správanie je teda významný rizikový faktor, no HPV asociovaný karcinóm sa tiež vyskytuje aj u ľudí s konzervatívnejším sexuálnym správaním. Vyšší počet tonzilárneho karcinómu bol zistený u manželov žien s karcinómom krčka maternice. Imunosupresia tiež zvyšuje riziko orálnej HPV infekcie.

KLINICKÝ OBRAZ

Príznaky karcinómu hlavy a krku môžu byť spočiatku veľmi všeobecné, a tak pacienta zriedka dovedú na odborné vyšetrenie. Symptómy závisia od lokalizácie nádoru.

Nádory nosa, nosohltana a vedľajších nosových dutín:

- zhoršená nosová priechodnosť alebo výrazná sekrécia z nosu (niekedy aj s prímesou krvi),
- príznaky sa týkajú len jednej nosovej dierky,
- huhňavosť,
- zápach z nosa,
- porucha čuchu,
- bolesť hlavy,
- jednostranná porucha sluchu a bolesť jedného ucha,
- opuch na krku,
- opuch na tvári,
- obrna hlavových nervov,
- zhoršenie zraku a dvojité videnie

Nádory dutiny ústnej, hltana a jazyka:

- pocit cudzieho telesa v krku alebo v ústach,
- krvácanie,
- povrchová, slizničná nehojaca sa lézia,
- pretrvávajúci biely povlak na jazyku, nehojaci sa vred,
- zápach z úst,
- nemožnosť poriadne uložiť doteraz funkčnú zubnú náhradu,
- bolesti v súvisiace zo zubnou náhradou,
- sťažené alebo bolestivé hltanie,
- zväčšenie krčných uzlín,

- problémy s rečou,
- poškodenie tvárového nervu, napr. pokles ústneho kútika

Nádory hrtanu:
- pretrvávajúci chrapot,
- pocit cudzieho telesa v krku,
- bolesti v oblasti krku,
- hltacie problémy,
- dušnosť,
- opuch krku

Nádory hlasiviek:
- pretrvávajúci chrapot

Nádory slinných žliaz:
- nebolestivý opuch v oblasti slinnej žľazy (príušná, podsánková a podjazyková),
- bolestivosť pri slinení,
- neskôr bolesť a poškodenie tvárového nervu, napr. pokles ústneho kútika.

V dôsledku poruchy prijímania potravy dochádza k strate hmotnosti, neskôr býva strata chuti do jedla, kachektizácia, čo sú typické príznaky onkologickej choroby.

DIAGNOSTIKA

V diagnostike sa hodnotia anamnestické údaje vzťahujúce sa na symptómy z oblasti nádorov hlavy a krku. Obzvlášť sa treba zamerať na rizikovú skupinu pacientov, silných fajčiarov, konzumentov destilátov. V posledných rokoch treba mať na zreteli osoby s rizikovým sexuálnym správaním, s vyšším počtom sexuálnych partnerov, orálnych sexuálnych partnerov.

Základným vyšetrením je priamy, alebo nepriamy pohľad do jednotlivých ORL oblastí, či už prostredníctvom zrkadiel alebo fibroskopom. Nevyhnutnou súčasťou je palpačné vyšetrenie dutiny ústnej a palpačné vyšetrenie hlavy a krku. Inšpekciou možno zistiť nepravidelnú, hrboľatú, na dotyk krvácajúcu nádorovú infiltráciu, ktorá býva pri väčšom karcinóme centrálne exulcerovaná s navalitými okrajmi. Povrch nádoru vyrastajúci zo sliznice býva často pokrytý fibrínovými povlakmi, ktoré môžu imitovať hnisavý exsudát. Býva nápadná asymetria. Palpačným vyšetrením krku sa zisťuje prítomnosť zväčšených lymfatických uzlín, hodnotí sa ich počet, konzistencia, pohyblivosť a lokalizácia. Pred začiatkom liečby musí byť klinické vyšetrenie doplnené histopatologickým vyšetrením vzorky z nádoru.

Odber možno realizovať v lokálnom znecitlivení alebo pri endoskopickom vyšetrení v celkovej anestézii, ktoré je v určitých lokalitách nádoru potrebné aj na posúdenie rozsahu choroby. Panendoskopické vyšetrenie karcinómu hlavy a krku je opodstatnené aj vzhľadom na signifikantný výskyt duplicitnej malignity v hltacích orgánoch.

Diagnostika sa skompletizuje doplnením zobrazovacích vyšetrení na primárny nádor aj regionálne lymfatické uzliny. Vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT) je vhodnejšie na oddiferencovanie nádorového postihnutia kostného skeletu – sánky, maxily, bázy lebky. Magnetická rezonancia (MR) je presnejšia metóda na hodnotenie mäkkých štruktúr. Ultrasonografické vyšetrenie (USG) možno využiť na hodnotenie uzlinového nálezu na krku a na vyšetrenie slinných žliaz, ak sa už neindikovalo CT alebo MR.

PREVENCIA A SKRÍNING

V rámci preventabilných rizikových faktorov pri karcinóme hlavy a krku patrí striedmosť v prijímaní alkoholu a absencia fajčenia. HR HPV sa podieľa na karcinóme orofaryngu (20 %) a preto vytvorenie profylaktických vakcín proti určitým typom HPV a ich zavedenie do praxe prinieslo víziu na postupné znižovanie výskytu HPV asociovaných nádorov. Schválená je indikácia v prevencii prekanceróz a karcinómu orofaryngu. Vďaka plne hradenej celoplošnej profylaktickej vakcinacii proti HPV v SR vo veku medzi 13 – 15 rokom u dievčat a chlapcov môžeme predpokladať ďalší pokles výskytu všetkých HPV asociovaných malignít. Očkovať sa môže aj dospelá populácia. Skríning na karcinóm hlavy a krku neexistuje.

LIEČBA

Hoci je pri plánovaní liečby primárnym cieľom dosiahnutie kontroly onkologickej choroby, nemenej dôležité je myslieť na poliečebnú kvalitu života pacienta. Pri liečbe karcinómov hlavy a krku sa využívajú viaceré modality onkologickej liečby.

V závislosti od lokalizácie a rozsahu nádoru sa indikuje:

- chirurgická liečba,
- rádioterapia
- chemoterapia
- cielená biologická liečba.

Pri výbere liečebnej modality zvažujeme na jednej strane účinnosť liečby, no na druhej strane morbiditu liečby. Všeobecne pri liečbe karcinómov hlavy a krku platí, že včasné štádiá choroby sú liečené jednou liečebnou modalitou,

chirurgickou liečbou alebo rádioterapiou, čo sú nosné modality pri týchto chorobách. Pri pokročilých štádiách sa indikuje multimodálna liečba. Často je to chirurgická liečba s následnou rádioterapiou alebo primárna rádioterapia a chemoterapia. Pri nepriaznivých nálezoch sa využívajú všetky tri modality. Cielená biologická liečba sa využíva primárne v kombinácii s rádioterapiou alebo ako paliatívna liečba.

Pred plánovanou chirurgickou liečbou treba okrem zhodnotenia lokalizácie a rozsahu nádoru zhodnotiť aj existujúci a očakávaný funkčný deficit, kozmetický výsledok. Vždy sa musí zvažovať vek, výkonnostný stav a komorbidity pacienta. Za posledných 20 rokov možno konštatovať všeobecný ústup od chirurgie z otvoreného prístupu ako primárnej liečby. Je to dôsledok pokrokov v rádioterapii a chemoterapii a technologických pokrokov v chirurgii (endoskopy, laser, mikroskop, robotická chirurgia). Funkčné dôsledky sú menšie, lebo sa možno vyhnúť dôsledkom z otvoreného prístupu, tým je nižšia morbidita a lepšia kvalita života. Najpodstatnejšia je však porovnateľná onkologická bezpečnosť. Posledné roky pozorujeme v chirurgii hlavy a krku trend menej invazívnych chirurgických výkonov, liečba pokročilých nádorov je skôr nechirurgická a chirurgická liečba je rezervovaná ako záchranná.

PROGNÓZA

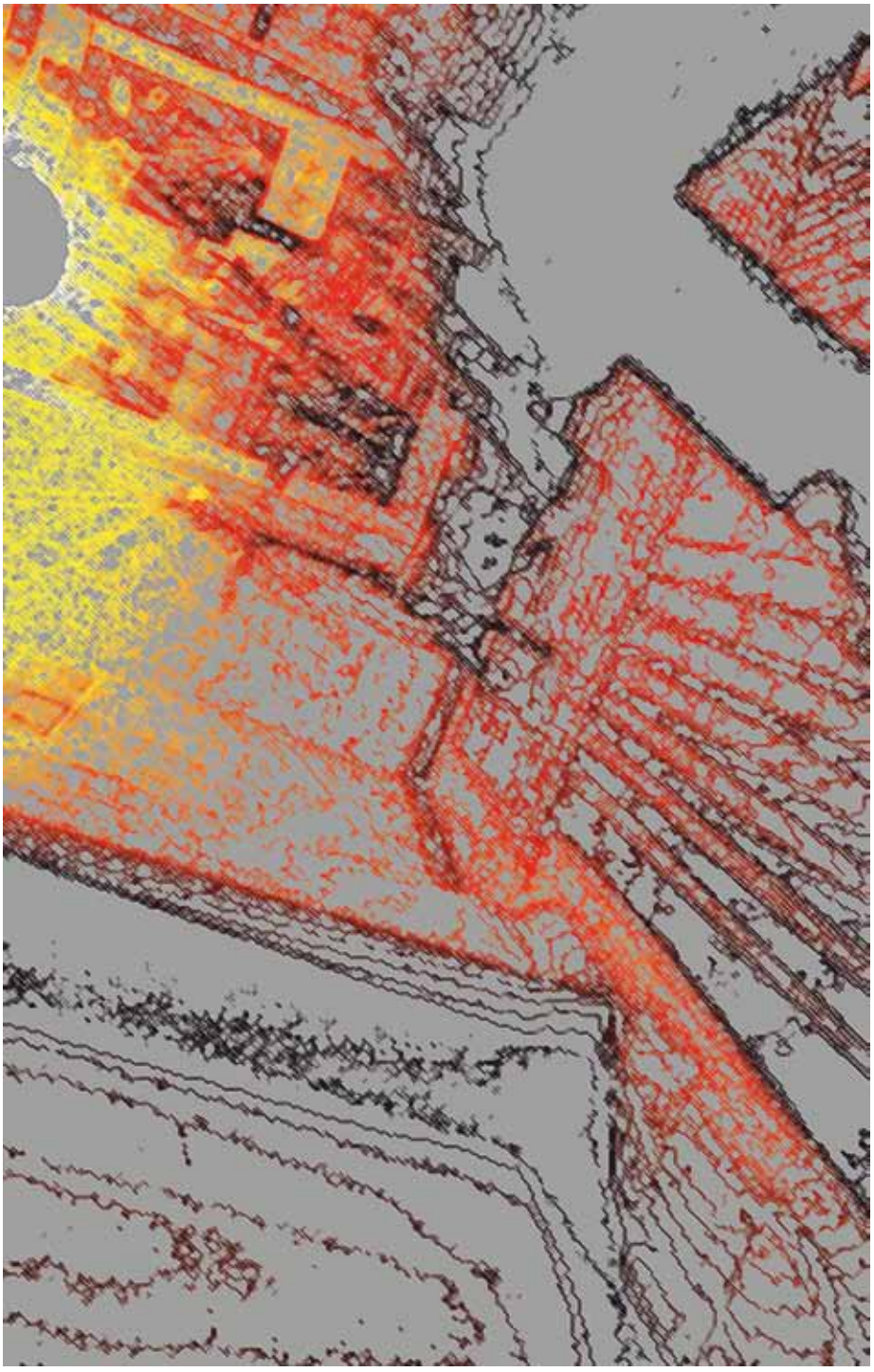
Lokalizácia primárneho nádoru ovplyvňuje včasný vznik príznakov, a tým včasnú diagnózu, čo ovplyvňuje prognózu, a teda aj možnosť radikálneho chirurgického riešenia. Prognóza je horšia vzostupným gradientom smerom odpredu cez dutinu ústnu do hltanu. Významnejšou pre prognózu je však rozsah primárneho nádoru v dobe stanovenia diagnózy. Napr. malý nádor v oblasti, hlasiviek a pery má 5-ročné prežitie až u 80 % chorých. Pokročilé nádory však majú prognózu veľmi zlú, 5-ročné prežitie u nich nepresahuje 10 – 15 %. Druhotné nádory sú popisované v oblasti hlavy a krku asi v 40 % u chorých liečených pre prvý karcinóm, ktorí neprestali fajčiť. K miestnym recidívam dochádza až v 66 % a väčšina recidív sa objavuje do 2 rokov od začiatku liečby. Vzdialené metastázy nie sú časté a vznikajú väčšinou neskoro. Prognóza je ešte zhoršená častými pridruženými chorobami.

Skratky

HPV ľudský papilomavírus
ORL otorinolaryngológia

Referencie

1. Freedman, N. D. *et al.* 2007. Alcohol and head and neck cancer risk in a prospective study. In: *Br J Cancer*., 2007, vol. 96, no. 9, p. 1469 – 1474
2. Genden, E. M. *et al.* 2013. Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. In: *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2013, vol. 270, no. 2, p. 405 – 416
3. Gillison, M. L. 2014. Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. In: *Int J Cancer*., 2014, vol. 134, no. 3, p. 497 – 507
4. Gourin, C. G, Frick, K. D. 2012. National trends in oropharyngeal cancer surgery and the effect of surgeon and hospital volume on short-term outcomes and cost of care. In: *Laryngoscope*, 2012, vol. 122, no. 3, p. 543 – 551
5. Gourin, C. G., Frick, K. D. 2012. National trends in laryngeal cancer surgery and the effect of surgeon and hospital volume on short-term outcomes and cost of care. In: *Laryngoscope*, 2012, vol. 122, no. 1, p. 88 – 94
6. Gritz E. R. 2000. Facilitating smoking cessation in cancer patients. In: *Tob Control.*, 2000, p. 50.
7. Gritz, E. R. *et al.* 1991. A smoking cessation intervention for head and neck cancer patients: trial design, patient accrual and characteristics. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1991, vol. 1, no.1, p. 67 – 73
8. Hammarstedt, L. *et al.* 2006. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. In: *Int J Cancer*., 2006, vol. 119, no. 11, p. 2620 – 2623
9. Hartl, D. M. 2013. Is open surgery for head and neck cancers truly declining? In: *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2013, vol. 270, no. 11, p. 2793 – 2802
10. Chaturvedi, A. K. *et al.* 2013. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. In: *J Clin Oncol.*m 2013, vol. 31, no. 36, p. 4550 – 4559
11. Kreimer, A. R. 2014. Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. In: *Oral Oncol.*, 2014, vol. 50, no. 6ú, p. 555 – 559
12. Pytynia, K. B., Dahlstrom, K.R., Sturgis, E.M. 2014. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. In: *Oral Oncol.*, 2014, vol. 50, no. 5, p. 380 – 386.
13. Shah, J. P., Lydiatt W. 1995. Treatment of cancer of the head and neck. In: *CA Cancer J Clin*., 1995, vol. 45 p. 352 – 368
14. Sturgis, E. M., Ang, K.K. 2011. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? In: *J Natl Compr Canc Netw*., 2011, vol. 9, no. 6, p. 665 – 673
15. Sturgis, E. M., Wei, Q., Spitz, M.R. 2004. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. In: *Semin Oncol*., 2004, vol. 31, no. 6, p. 726 – 33
16. Štefanička, P., Rosolanka, M., Zdražil, B., Tedla, M. 2007. Karcinómy ústnej časti hltana – včasná diagnostika v ambulancii praktického lekára. In: *Via pract*., 2007, vol. 4, no. 2, p. 73 – 75



KAPITOLA 17

NÁDORY PĽÚC A PLEURY

MUDr. Monika Dienerová, PhD., MPH

Úvod

Nádory pľúc a pleury zahŕňajú malígne nádory v dolných dýchacích cestách a na pohrudnici. Zvyčajne vznikajú v bunkách, ktoré lemujú priedušky a časti pľúc, ako sú priedušky alebo alveoly. Rakovina pľúc je charakterizovaná nekontrolovateľným rastom abnormálnych buniek v pľúcach. Hlavné formy rakoviny pľúc sú nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) a malobunkový karcinóm pľúc (SCLC). Nemalobunkový karcinóm pľúc predstavuje najčastejšiu formu rakoviny pľúc (približne 85 % všetkých prípadov).

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC): ide o častejší typ rakoviny pľúc a zodpovedá za 80 až 90 % všetkých malignít pľúc.

V starostlivosti o pacienta s rakovinou pľúc a pleury, že včasnejšia diagnostika prináša lepšie liečebné výsledky, lepšiu šancu na vyliečenie pacienta, no ešte efektívnejšia je prevencia. K primárnym preventívnym opatreniam patrí zníženie až vylúčenie pôsobenia rizikových faktorov vzniku rakoviny pľúc, ktorými je predovšetkým fajčenie. K sekundárnej prevencii patria skrínigové programy u rizikovej populácie, ktoré momentálne nie je k dispozícii. Odborníci na Slovensku pod záštitou ministerstva zdravotníctva pracujú na príprave onkologického skríningu rakoviny pľúc. Existujú údaje o tom, že vyšetrenie tzv. nízkodávkovaným CT vyšetrením pľúc v populácii ľudí vo vysokom riziku ochorenia pľúc, pričom sa berie do úvahy hlavne fajčiarska anamnéza, dokáže znížiť úmrtnosť na rakovinu pľúc.

Mezoteliom je nádor vychádzajúci z mezotelu (výstelka telových dutín pochádzajúca z coelomového epitelu – mezodermálneho pôvodu). Pleura (pohrudnice) je **tenká väzivová blana**, ktorou je vystlaná hrudná dutina. Zhubné nádory pleury (malígný mezoteliom) je vzácne ochorenie. Hlavným rizikovým faktorom je **expozícia azbestom**. Rizikové je tiež predchádzajúce ožiarenie hrudníka pre iný nádor.

17.1 Nádory pľúc a pleury

EPIDEMIOLÓGIA

Zhubné nádory pľúc sú vo vyspelých častiach sveta jednou z najvýznamnejších skupín nádorových ochorení. Nádory pľúc sú hlavnou príčinou úmrtia na nádorové ochorenia. Sú jedným z najčastejších a súčasne najobávanejších nádorových ochorení. Celosvetovo predstavujú nádory pľúc najčastejšiu príčinu úmrtia v súvislosti s nádorovým ochorením. Je 4. najčastejšie diagnostikovaným nádorom u nás. Trend incidencie je dlhodobo výrazne odlišný u mužov a u žien. Zatiaľ čo u mužov je mierny ľahký pokles, u žien, naopak, dochádza k výraznému nárastu. Pomer mužov a žien je zhruba 6:1 s postupným nárastom v prospech ženskej populácie. U oboch pohlaví je incidencia najvyššia vo veku 60 – 75 rokov. Viac ako 50 % pľúcnych nádorov sa vyskytuje vo veku nad 65 rokov. Asi 30 – 40 % je diagnostikovaných vo veku nad 70 rokov. Medián veku v čase diagnózy je 69 rokov.

ETIOLÓGIA

Existuje jednoznačne preukázateľný príčinný vzťah k fajčeniu. 85 – 90 % chorých s bronchogénnym karcinómom sú fajčiari alebo bývalí fajčiari. Početné retrospektívne štúdie jasne demonštrujú vzťahy medzi počtom zhubných nádorov pľúc na jednej strane a dennou spotrebou cigariet, počtom rokov fajčenia, veku v čase začatia fajčenia, kvalitou a druhom tabaku, spôsobmi fajčenia, obsahom dechtu a iných látok v tabakovom dyme na druhej strane.

Približne 8 z 10 prípadov rakoviny pľúc súvisí s fajčením. Rakovina pľúc však môže mať aj iné príčiny. Každoročne vo svete pribudne okolo 352 tisíc prípadov rakoviny pľúc u nefajčiarov.

Medzi ďalšie rizikové faktory rakoviny pľúc patria:

- **radiácia** – napr. pacienti podstupujúci liečbu rádioterapiou majú zvýšené riziko vzniku rakoviny pľúc,
- **rizikové povolania** – pracovníci pôsobiaci v určitých priemyselných odvetviach, v ktorých sú vystavení karcinogénnym látkam (ako napríklad azbest), sú viac ohrození rakovinou pľúc,
- **znečistené ovzdušie v mestách** – vo všeobecnosti v mestách pozorujeme vyšší výskyt rakoviny pľúc oproti vidieckym oblastiam,
- **iné ochorenia pľúc** – pacienti s pľúcnou formou tuberkulózy a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc patria medzi osoby so zvýšeným rizikom rakoviny pľúc.

KLINICKÝ OBRAZ

Príznaky karcinómu pľúc môžu byť spočiatku veľmi všeobecné, a tak pacienta zriedka dovedú na odborné vyšetrenie. Symptómy závisia od lokalizácie nádoru. Mnoho skorých štádií rakoviny pľúc je diagnostikovaných ako náhodný nález pri vyšetrení na iný účel. Ale keď sa skoré symptómy objavia, poznanie varovných príznakov rakoviny pľúc môže umožniť dať sa vyšetriť skôr. Včasné rozpoznanie rakoviny pľúc umožňuje individuálnejšie možnosti liečby s oveľa lepšou úspešnosťou.

Pretrvávajúci kašeľ

Kašeľ je prostriedok, ktorý telo používa, aby zabránilo akýmkoľvek časticiam vniknúť do dýchacích ciest a pľúc. Kašeľ, ktorý pretrváva a stáva sa z neho chronický kašeľ, je jedným z najbežnejších príznakov rakoviny pľúc.

Dýchavica

Dýchavica býva často jedným z príznakov rakoviny pľúc. Ak nádor pľúc blokuje dýchacie cesty, môže to spôsobiť dýchavicu alebo pískanie pri dýchaní. Niekedy tekutina nahromadená v pľúcach môže sťažiť dýchanie, čo by tiež mohlo byť príznakom rakoviny pľúc.

Zachrípnutie

Rakovina pľúc môže poškodiť nervy, ktoré spúšťajú tento pohyb. Tieto zmeny vášho hlasu môžu naznačovať rakovinu pľúc, avšak chrapot alebo iné zmeny v hlase sú tiež často spojené s mnohými ďalšími stavmi, ako je napríklad laryngitída.

Bronchitída, zápal pľúc alebo emfyzém

Chronická bronchitída, zápal pľúc alebo emfyzém, ktorý pretrváva alebo sa neustále vracia, by mohol byť príznakom rakoviny pľúc.

Bolesť na hrudníku

Bolesť na hrudníku, môže to znamenať, že sa v pľúcach vyskytuje nádor, alebo zväčšené lymfatické uzliny alebo sa tam hromadí tekutina.

Nevysvetlené chudnutie

Jedným z prvých príznakov rakoviny, vrátane rakoviny pľúc, je nevysvetlená strata hmotnosti. Môže to byť spôsobené tým, že nádorové bunky spotrebovávajú energiu z potravy mimo normálnych metabolických procesov na ich vlastný nekontrolovateľný bunkový rast.

DIAGNOSTIKA

Prvým vyšetrením pri diagnostike nádoru pľúc (po klinickom vyšetrení) je röntgen pľúc. Nádory sú často na ňom dobre viditeľné. Pri podozrivom náleze pri röntgene zvyčajne nasleduje počítačová tomografia (CT), ktorá poskytuje podrobnejší obraz a pre detekciu nádorov je citlivejšia. CT odhalí aj malé nádory, preukáže tiež prípadné postihnutie lymfatických uzlín, pohrudnice, pečene, nadobličiek a kostí metastázami). Pozitrónová emisná tomografia v kombinácii s CT (PET-CT) deteguje miesta metabolickej aktivity nádoru v tele. Využíva sa pri zvažovaní operability nádoru pľúc. Pre potvrdenie a určenie konkrétneho typu rakoviny pľúc je potrebné získať vzorky nádoru pľúc (cytológie a biopsie). Je možné získať ich zo spúta, bronchoskopicky (endoskopická metóda vyšetrenia dolných dýchacích ciest), ihlovými odbermi pod ultrasonografickou alebo CT kontrolou, z bronchoalveolárnych laváží, pleurálnej tekutiny, prípadne chirurgicky.

Získané vzorky nádoru vyšetruje patológ, ktorý stanoví diagnózu. Získané vzorky tkaniva sa (najmä pri adenokarcinómoch) analyzujú tiež imunohistochemicky a geneticky v snahe o detekciu genetických zmien, ktoré sú zodpovedné za nádorový rast, alebo o detekciu proteínu PD-L1, ktorý je zodpovedný za únik rakoviny z imunitného dozoru.

Ďalšou metódou zobrazovacieho vyšetrenia je magnetická rezonancia (MRI), využíva sa pri postihnutí centrálneho nervového systému metastázami.

Na základe vyšetrenia nádorového tkaniva (biopsia pleury, transparietálna punkcia pleury pod CT kontrolou, videoasistované torakoskopie – VATS) môžeme definitívne potvrdiť diagnózu maligného pleurálneho mezoteliomu histologicky. Niekedy môže byť diagnóza potvrdená na základe prítomnosti nádorových buniek v pohrudničnom výpotku. Najčastejšie však definitívna diagnózu stanovujeme na základe odberu a vyšetrenia nádorového tkaniva.

ŠTÁDIÁ OCHORENIA

Štádium 0: toto štádium sa nazýva carcinoma in situ, čo znamená, že karcinóm je lokalizovaný na miesto svojho vzniku, nešíri sa a neprerastá do priľahlého tkaniva.

Štádium I: nádor nepresiahol veľkosť 4 cm a nerozšíril sa do lymfatických uzlín, je možné kompletné odstránenie nádoru.

Štádium II: nádor je väčší ako 4 cm ale nie viac ako 5 cm a môže, ale nemusí postihovať lymfatické uzliny.

Štádium III: toto štádium sa delí na štádiá IIIA, IIIB a IIIC. Delenie závisí od veľkosti nádoru a do ktorých lymfatických uzlín sa nádor rozšíril. Nádor sa nešíri do vzdialenejších častí tela. Pre štádium IIIA a takmer pre všetky štádiá typu IIIB je obtiažne, niekedy až nemožné, tumor kompletne vyoperovať.

Štádium IV: znamená šírenie rakoviny do druhého pľúcneho krídla, do tekutiny obklopujúcej srdce a pľúca alebo do vzdialených častí tela pomocou krvného riečiska. Štádium IVA – nádor sa rozšíril v rámci hrudníka a/alebo sa rozšíril do jednej oblasti mimo hrudníka. Štádium IVB – nádor sa rozšíril mimo hrudníka do viac ako jednej oblasti v jednom orgáne alebo do viac než jedného orgánu.

PREVENCIA A SKRÍNING

K primárnym preventívnym opatreniam patrí zníženie až vylúčenie pôsobenia rizikových faktorov vzniku rakoviny pľúc, ktorými je predovšetkým fajčenie. K sekundárnej prevencii patria skríningové programy u rizikovej populácie, ktoré momentálne nie je k dispozícii.

LIEČBA

Nádory pľúc

Chirurgická liečba

Hlavným cieľom chirurgického zákroku je kompletné odstránenie nádoru a priľahlých lymfatických uzlín v hrudníku. Tumor musí byť odstránený aj s časťou okolitého zdravého pľúcneho tkaniva. „Negatívny okraj" znamená, že patológ vyšetrujúci vzorku z pľúc, nenájde v okolitom zdravom tkanive žiadne nádorové tkanivo a je veľká pravdepodobnosť, že nádor bol kompletne vyoperovaný.

V liečbe sa využívajú tieto chirurgické výkony:

- **Lobektómia** – pľúca majú päť lalokov, z toho tri sú vpravo a dva vľavo. Pri lobektómii je odstránený celý lalok. Aj keď je nádor iba malý, považuje sa aktuálne za najúčinnejšiu formu zákroku.
- **Klinovitá resekcia** – neodstraňuje sa celý lalok, ale iba nádor a jeho bezprostredné okolie.
- **Segmentektómia** – podobne ako pri predchádzajúcom výkone sa neodstra-ňuje celý lalok, ale iba nádor a jeho širšie okolie (jeden alebo viac segmentov pľúcneho laloka).
- **Pneumonektómia** – znamená odstránenie celého pľúcneho krídla najmä, ak je tumor veľký alebo sa nachádza blízko centrálnej časti pľúc.

Adjuvantná liečba

Adjuvantná liečba sa podáva po operačnom výkone. Používa sa na odstránenie rakovinových buniek, ktoré mohli ostať v tele pacienta po operácii a znižuje tým riziko rekurencie ochorenia, aj keď riziko, že sa nádor vráti späť, tu

je vždy. Pozostáva z rádioterapie a systémovej terapie (chemoterapia, cielená terapia a imunoterapia).

Podobne ako pri chirurgickej liečbe ani pri rádioterapii výsledky u vyšších štádií ochorenia nie sú uspokojivé. Pomocou zobrazenia CT prístrojmi je možné žiarenie zacieliť na nádor a znížiť tým nežiadúce účinky pre zdravé tkanivo. Medzi takéto metódy patrí rádioterapia s modulovanou intenzitou zväzku (IMRT) a stereotaktická rádioterapia (SBRT – stereotactic body therapy). Tieto možnosti prichádzajú do úvahy pri včasných štádiách ochorenia, ak je nádor ešte malý, alebo ak pacient nemôže podstúpiť operáciu.

Chemoterapia

Chemoterapia sa môže aplikovať pred operačným výkonom (neoadjuvantná chemoterapia) alebo po operačnom výkone (adjuvantná chemoterapia). Chemoterapia sa využíva najmä pri liečbe pokročilejšieho ochorenia, kedy sa rakovina rozšírila do iných častí tela, a teda chirurgický výkon nie je možný. Väčšina prípadov rakoviny pľúc je diagnostikovaná práve v pokročilom štádiu.

Chemoterapia funguje na princípe prerušenia rastu a delenia nádorových buniek. Táto liečba má však vplyv aj na ostatné zdravé bunky v organizme. Chemoterapia sa zvyčajne podáva pred i po operácii NSCLC. Niektorí pacienti podstupujú chemoterapiu súbežne s rádioterapiou, tzv. chemorádioterapia. Chemoterapia sa podáva s cieľom vyliečiť nádorové ochorenie alebo predĺžiť život pacienta a ovplyvniť príznaky ochorenia (paliatívna liečba).

Cielená terapia

Je typ liečby, pri ktorej sa používajú látky, ktoré vedia priamo zacieliť (na rozdiel od chemoterapeutík) na špecifické proteíny a gény nádorových buniek alebo na molekuly, ktoré prispievajú k ich rastu a prežívaniu. Nie všetky nádory majú rovnaké cieľové molekuly, preto je potrebné, aby lekár určil testy, ktoré odhalia abnormálne proteíny typické pre nádorové bunky karcinómu pľúc. Na základe výsledkov môže potom lekár pristúpiť k efektívnejšej a cielenejšej terapii.

Cielená terapia zahŕňa tieto metódy, príkladom cielenej liečby je:

- **Antiangiogénna terapia** je zameraná na zastavenie tvorby nových ciev v okolí nádoru, ktoré sú potrebné na jeho rast, šírenie a výživu a tým nádor „vyhladujú".
- **Liečba cielená na genetické mutácie** inhibítory EGFR (receptora epidermálneho rastového faktora) blokujú EGFR a tým pomáhajú v zastavení a spomalení rastu karcinómu. Inhibítory ALK (kinázy anaplastického lymfómu), mutácie v ALK géne sa nachádzajú asi u 5 % nemalobunkového kar-

cinómu. V liečbe sa ďalej používajú aj lieky, ktoré sú zacielené na mutácie v ROS1 géne alebo BRAF géne (PB: liečba NRTK+ NSCLC nie je registrovaná, liečba BRAF+ áno).

Imunoterapia

Tiež nazývaná aj biologická terapia, posilňuje prirodzenú schopnosť tela bojovať s rakovinou. Používa látky tvorené telom alebo vytvorené v laboratóriu na zvýšenie, zacielenie a obnovu imunitného systému jedinca.

Imunitný systém rozpoznáva a ničí všetko, čo je pre naše telo cudzie, a to vrátane normálnych buniek, z ktorých sa stali bunky nádorové. Za normálnych okolností imunitný systém odstraňuje cudzorodé alebo abnormálne bunky pomocou T-lymfocytov, ktoré vyhľadávajú a ničia potenciálne hrozby. Obranný systém organizmu dokáže rozpoznať aj nepatrné zmeny, ktoré premenia normálnu bunku na „cudzorodú". V niektorých prípadoch zmutované bunky dokážu uniknúť imunitnej odpovedi a môžu sa z nich rozvinúť zhubné nádory.

Vďaka znalostiam biológie nádorových ochorení a imunitného systému bol vyvinuté rôzne podtypy protinádorovej imunoterapie, ktoré využívajú imunitný systém organizmu v boji proti nádorovým bunkám.

U časti pacientov v pokročilejšom štádiu ochorenia, kde nemôže byť použitá cielená terapia, je imunoterapia, niekedy v kombinácii s chemoterapiou, preferovaná ako úvodná časť liečby. Rozličné formy imunoterapie majú aj rôzne vedľajšie účinky (napr. hnačka, zmeny hmotnosti alebo kožné prejavy).

Aký je rozdiel medzi chemoterapiou a imunoterapiou?

Chemoterapia je priama forma útoku na rýchlo sa deliace nádorové bunky, čo však môže mať vplyv aj na zdravé bunky. Keď pacienti na liečbu zareagujú, účinky liečby sa prejavia pomerne rýchlo. Efekt chemoterapie však trvá iba dovtedy, kým sa liečba podáva.

Imunoterapia umožňuje imunitnému systému rozpoznať a ničiť nádorové bunky alebo pomáha aktivovať silnejšiu imunitnú odpoveď proti nádorovému ochoreniu. Nástup účinku imunoterapie zvyčajne trvá dlhšie, avšak tento účinok môže pretrvávať aj po ukončení liečby.

Rádioterapia

Rádioterapia používa ionizujúce žiarenie, ktoré ničí DNA nádorových buniek a spôsobuje ich zánik. Používa sa spolu s chirurgickou liečbou pri liečbe včasných štádií NSCLC. Môže byť tiež použitá následne po chemoterapii alebo súbežne (chemorádioterapia). Rádioterapia môže byť použitá tiež za účelom ovplyvnenia príznakov v pokročilých štádiách ochorenia alebo v prípade

rozšírenia ochorenia do iných častí tela. Existujú rôzne techniky aplikácie rádioterapie, napríklad stereotaktická ablatívna rádioterapia (SABR), pokiaľ je dostupná. Ide o ožiarenie externým radiačným lúčom s vysokou dávkou žiarenia, cieleným na nádor. Odpoveď na akúkoľvek liečbu, musí byť pravidelne vyhodnocovaná za účelom zistenia jej efektivity a posúdenia benefitu oproti vedľajším účinkom. Posúdenie liečebnej odpovede je odporúčané v čase 6 – 12 týždňov od začatia systémovej liečby. To znamená zopakovanie iniciálnych zobrazovacích vyšetrení, na základe ktorých bolo zistené nádorové ochorenie.

Nádory pleury

Maligný pleurálny mezotelióm patrí medzi nádory, ktoré majú zlú prognózu, pretože je k liečbe málo citlivý. V liečbe môžeme použiť všetky dostupné modality: chemoterapiu, rádioterapiu, chirurgické postupy.

Chemoterapia

Cieľom chemoterapie je zmenšiť veľkosť nádoru a obmedziť jeho šírenie. Systémovou chemoterapiou môžeme významne znížiť množstvo príznakov ochorenia.

Rádioterapie

Z dôvodu veľkého cieľového objemu a nutnosti vysokých dávok žiarenia je radikálna rádioterapia indikovaná zriedka. Rádioterapie sa používa k odstráneniu nepríjemných symptómov ochorenia, hlavne pri prerastaní nádoru do hrudnej steny.

Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je možná iba výnimočne pri ohraničenej forme ochorenia. Iba u malého množstva pacientov sa podarí dosiahnuť kompletného odstránenia nádoru. Preto býva často chirurgická liečba doplňovaná adjuvantnou chemoterapiou.

Paliatívna liečba

Paliatívna liečba je celková liečba a starostlivosť o chorých, ktorých ochorenie nereaguje na liečbu. Najdôležitejšou je liečba bolesti a ďalších symptómov, rovnako ako riešenie psychologických, sociálnych a duchovných problémov chorých. Cieľom paliatívnej medicíny je dosiahnutie čo najlepšej kvality života. S paliatívnym zámerom môžu byť využité všetky vyššie uvedené modality.

PROGNÓZA

Celkovo je prognóza SCLC vo všeobecnosti zlá. Priemerná doba prežitia pre SCLC v lokalizovanom štádiu je 20 mesiacov s 5 ročnou mierou prežitia 20 %. Pacienti v pokročilom a metastatickom štádiu SCLC majú obzvlášť zlú prognózu s 5-ročnou mierou prežitia pod 1 %. Odhaduje sa, že 60 % až 70 % pacientov má pri diagnostike lokálne pokročilé alebo diseminované ochorenie. Pri kombinovanej chemoterapii majú pacienti v pokročilom štádiu mieru kompletnej odpovede 20 % a priemerné prežívanie 7 mesiacov, avšak len 2 % pacientov žijú viac ako 5 rokov. U pacientov v lokalizovanom štádiu liečených kombinovanou chemoterapiu a rádioterapiou je miera úplnej odpovede 80 % a prežívanie 17 mesiacov 12 – 15 % pacientov žije viac ako 5 rokov.

U pacientov s NSCLC u štádia I je 5-ročné prežitie 40 – 50%. U štádia II je 5-ročné prežitie okolo 30 %. Štádium III okolo 10 % a pri štádiu IV okolo 1 %. Medián prežitia pre recidivujúce štádia II a III je okolo 2 rokov. Pri štádiu IV je medián 12 mesiacov.

BOJ PROTI FAJČENIU

Aj keď nádory sú ochorenia s komplexnou multifaktoriálnou etiológiou a v ich etiopatogenéze sa uplatňuje komplex endogénnych aj exogénnych faktorov, fajčenie cigariet je jeho najvýznamnejším rizikovým faktorom. Chronická expozícia cigaretovému dymu je zodpovedná za 80 – 90 % vzniknutých karcinómoch pľúc u mužov a okolo 50 % u žien. V niektorých rozvinutých krajinách sveta je tento podiel ešte vyšší a dosahuje vyše 90 % u mužov a 85 % u žien. Epidemiologické štúdie, ktoré sa zaoberajú hodnotením asociácie karcinómu pľúc s rizikovými faktormi jednoznačne potvrdili, ako aj kvantifikovali mieru rizika, ktoré predstavuje fajčenie tabaku. Na druhej strane zistili, že ak fajčiari ukončili fajčenie pred 35. rokom svojho veku, ich krivky celkového prežitia sa signifikantne nelíšili od krivky prežitia nefajčiarov. Epidemiologické štúdie poukázali na to, že rastúce trendy incidencie a mortality na KP u mužov paralelne kopírujú predošlé trendy prevalencie fajčenia alebo spotreby tabakových výrobkov. Medzi krivkami rastu spotreby tabakových výrobkov a krivkami rastu mortality na KP, je približne 20- až 30-ročný odstup. U žien sa vývoj vzostupu kriviek incidencie a mortality KP oneskoril asi o 25 rokov za mužmi pre neskoršie masové rozšírenie fajčenia v ženskej populácii. Mimoriadne veľké množstvo štúdií, publikovaných vo svete, sa zaoberalo a zaoberá fajčením a ostatnými rizikovými faktormi KP. Preto rôzne odborné skupiny expertov a komisií aj svetových organizácií periodicky publikujú komplexné prehľady vplyvu fajčenia na vznik KP a na zdravie, ako napr. SZO (Svetová zdravotnícka organizácia) a IARC (International Agency for Research on Cancer). Na základe vedeckých dôkazov potvrdili, že aj pasívne fajčenie (nedobrovoľná inha-

lácia cigaretového dymu nefajčiarmi) patrí k rizikovým faktorom vzniku KP. Aj keď je ťažké pri pasívnom fajčení určiť presnú mieru rizika KP, udáva sa, že relatívne riziko predstavuje v priemere asi desatinu rizika aktívneho fajčenia. Expozícia v domácom a pracovnom prostredí zvyšuje riziko KP približne 1,24-krát, kým v baroch a kaviarňach až 1,73-násobne. Podľa relevantných odhadov pasívne fajčenie zapríčiňuje v Európe 13 400 úmrtí na karcinóm pľúc za rok. Odhaduje sa, že pasívne fajčenie je zodpovedné za 20 – 25 % KP u nefajčiarov. Treba zdôrazniť, že problematiku karcinómu pľúc rieši tím lekárov rôznych špecializácií. Dispenzarizácia, sledovanie chorých s KP patrí do rúk pneumológa s onkologickým zameraním, nielen čo sa týka stanovenia stratégie liečby a jej sledovania, ale aj včasného odhalenia progresie choroby a začatia ďalšej liečby. Vďaka pravidelným kontrolám sa môže včas ordinovať aj dobre zvolená paliatívna liečba, a tak zlepšiť kvalita života pacientov. Napriek využitiu stále modernejších diagnostických metód neklesá podiel pacientov diagnostikovaných v pokročilých klinických štádiách. Karcinóm pľúc je aj dnes choroba s vysokou letalitou. Päť a viac rokov od diagnózy všetkých klinických štádií prežíva 12 – 16 % pacientov. Vysoká mortalita volá po ešte rozsiahlejšom komplexnom výskume, najmä objavení metód včasnej diagnostiky a nových modalít liečby s vyššou účinnosťou.

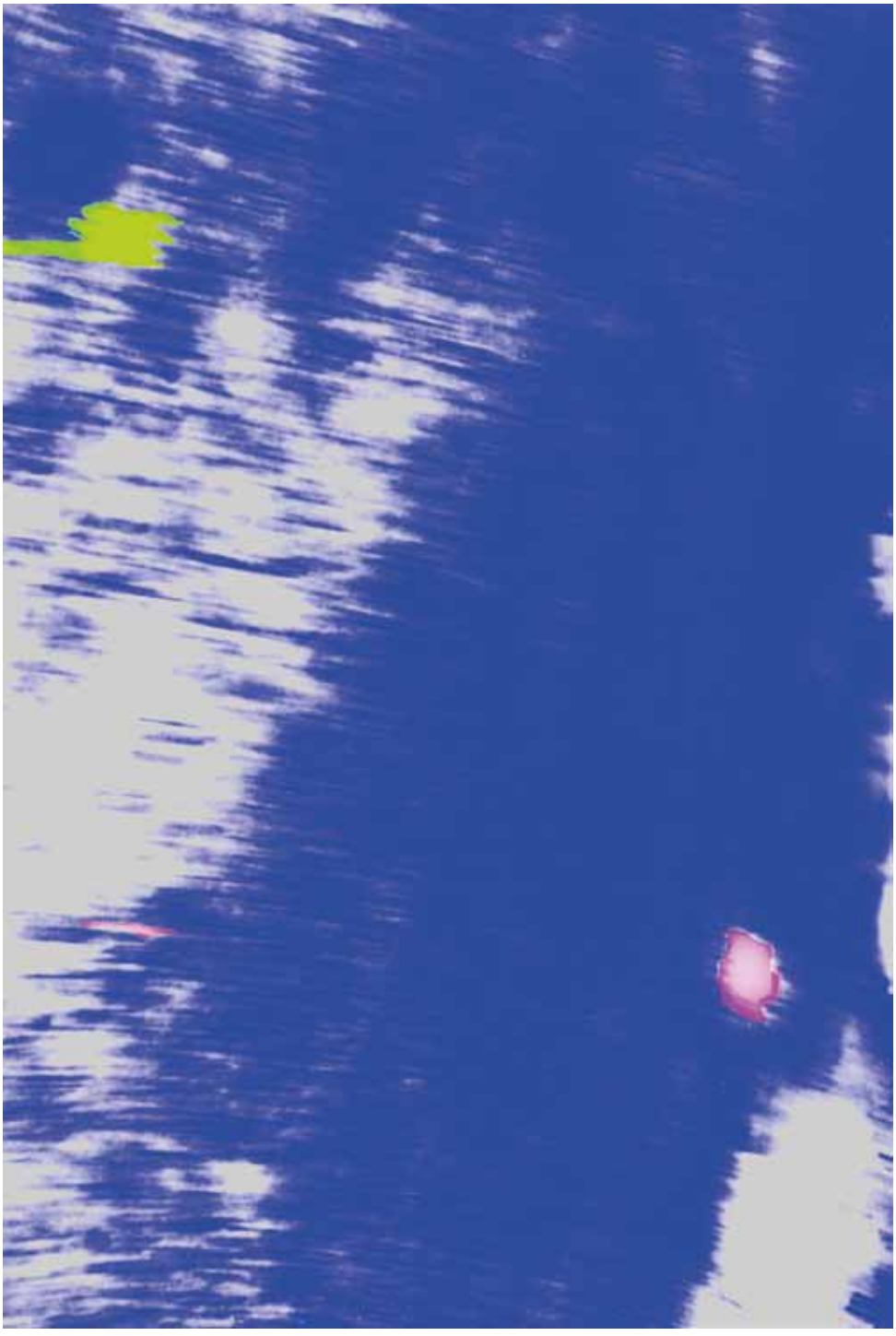
SKRATKY

ALK	kinázy anaplastického lymfómu
EGFR	receptora epidermálneho rastového faktora
IARC	International Agency for Research on Cancer
NSCLC	nemalobunkový karcinóm pľúc
SCLC	malobunkový karcinóm pľúc
SZO	Svetová zdravotnícka organizácia

Referencie

1. Doll, R., Hill, A. B. 1950. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. In: *BMJ.*, 1950, vol. 2, p. 739 – 748
2. Doll, R., Peto, R., Boreham, J., Sutherland, I. 2004. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. In: *BMJ,* 2004, vol. 328, p. 1519 –1528
3. Hammmond, E. C. 1996. Smoking in the relation to the death rates of one million men and women. In: *J. National cancer Ins. Monogr*., 1996, vol. 19, p. 127 - 204
4. Cherny, N. I. 2014. ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. In: *Ann Oncol*, 2014, vol. 25, p. 143 – 152
5. Kavcová, E., Ondrušová, M., Dzian, A. 2010. Karcinóm pľúc prekročil hranice tretieho milénia – I. časť, In: *Via pract*., 2010, vol. 7, no. 5, p. 215 – 221
6. Klener a kol. 2002. Klinická onkologie. 2002, p. 376 – 377

7. Ondrušová, M., Kuraj, J., Suchanský, M. 2015. Vybrané epidemiologické aspekty zhubného nádoru priedušiek a pľúc. In: *Onkológia*, 2015, vol. 10, no. 4, p. 214 – 218
8. Parkin, D. M. 2001. Global cancer statistics in the year 2000. In: *Lancet Oncol*, 2001,, vol. 2, p. 533 – 543
9. Wingo, P. A., Cardinez, C. J., Landis, S. H. *et al*. 2003. Long term trends in cancer mortality in the United States. In: *Cancer*, 2003, vol. 97, p. 3133 –3275
10. Zappa, C., Mousa, S. A. 2016. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. In: *Translational lung cancer research*, vol. 5, no. 3, p. 288 – 300



KAPITOLA 18

NÁDORY KOŽE

MUDr. Michaela Čanigová

Úvod

Melanóm označuje nádor vzniknutý transformáciou melanocytu, bunky bazálnej vrstvy epidermy, ktorá tvorí pigment melanín. Malígny melanóm je 19. najčastejšie onkologické ochorenie na svete. Tvorí približne 4 % kožných nádorov, no spôsobuje 90 % úmrtí na nádory kože. Patrí medzi najagresívnejšie a najzhubnejšie nádorové ochorenia s relatívne rýchlym metastázovaním lymfatickou i krvnou cestou do vzdialených orgánov, pričom má schopnosť metastázovať do pľúc, mozgu, pečene, kostí, kože, známe sú tiež prípady metastáz do srdca. Melanóm primárne postihuje kožu, avšak keďže melanocytové bunky sú prítomné aj v očiach, vo vnútornom uchu, okolo ciev, v periférnych nervoch, v leptomeningoch, či v sliznici gastrointestinálneho traktu a anogenitálnej oblasti, nezriedka sa vyskytuje aj v týchto lokalitách.

Bazalióm, alebo bazocelulárny karcinóm, patrí spolu so spinocelulárnym karcinómom k najčastejším nemelanómovým kožným nádorom. Je málo agresívny, ojedinele však môže dôjsť k lokálnej deštrukcii. Veľmi zriedkavo metastázuje.

Spinocelulárny karcinóm (tiež nazývaný skvamocelulárny, epidermoidný, dlaždicovobunkový karcinóm, spinalióm) predstavuje klinicky široké spektrum od povrchových až po hlboko invazívne lézie a metastatické formy, so šírením predovšetkým do uzlín a pľúc.

18.1 Malígny melanóm

EPIDEMIOLÓGIA

Malígny melanóm tvorí zhruba 4 % všetkých kožných nádorov. Celosvetovo je incidencia tohto ochorenia 4 – 6 %, hlavne v populácii so svetlou pleťou. Jeho výskyt v posledných desaťročiach stúpa vzhľadom na zvýšenú migráciu obyvateľstva z oblastí s relatívne nízkou intenzitou UV žiarenia do krajín s vysokou intenzitou, a to najmä počas dovoleniek v jarnom a letnom období. V európskych krajinách sa zvyšuje počet novodiagnostikovaných melanómov

každoročne asi o 5 %. Na Slovensku sa výskyt melanómu za posledných vyše 30 rokov viac ako strojnásobil, pričom jeho závažnosť spočíva v relatívne vysokej mortalite, najmä v prípade, ak je zachytený v neskorších štádiách ochorenia.

ETIOLÓGIA

Príčiny malígnej transformácie melanocytu na bunku melanómu nie sú dodnes celkom jasné. Pri vzniku malígneho melanómu zohráva dôležitú úlohu genetická predispozícia jedinca v kombinácii s vplyvmi vonkajšieho prostredia.

Genetické faktory

Približne 5 – 10 % pacientov má známy výskyt melanómu u blízkeho príbuzného. Familiárny melanóm je výrazným rizikovým faktorom pre všetkých členov rodiny. Môže byť geneticky determinovaný (napr. mutácie nádorového supresorového génu *CDKN 2A*).

U nositeľov hereditárnych melanómov je udávaný nižší vek pri jeho vzniku, často mávajú viacpočetné primárne melanómy a mnohopočetné dysplastické névy.

Dysplastické névy sú lézie, ktoré svojím klinickým a dermatoskopickým obrazom môžu imponovať ako malígny melanóm. Samotné dysplastické névy však zvyčajne zostávajú nezmenené, prípadne dokonca po čase podliehajú regresii.

Faktory prostredia

Ultrafialové žiarenie, t. j. expozícia slnku, je jedným z najlepšie zdokumentovaných rizikových faktorov vzniku malígneho melanómu, čo potvrdilo mnoho štúdií. Je predpoklad, že až 60 – 90 % nových melanómov vzniká práve v dôsledku zvýšenej expozície kože voči slnečnému žiareniu. Rizikovými skupinami sú osoby s tendenciou k spáleniu kože (fototyp I) a opakovanými epizodickými spáleniami kože do veku 18 rokov.

Početné štúdie dokazujú, že zvýšené riziko vzniku melanómu je aj u pacientov liečených UVA fotochemoterapiou s použitím psoralénov, UVB a UVA fototerapiou, alebo u jedincov opakovane a často využívajúcich soláriá. Zvýšené riziko vzniku melanómu bolo pozorované aj u pacientov s imunosupresívnou liečbou, so získanými a s vrodenými poruchami imunitného systému a s onkologickými ochoreniami liečenými agresívnou chemoterapiou alebo imunoterapiou.

Aj migrácia ľudí môže ovplyvniť riziko objavenia sa melanómu. Ľudia so svetlou pokožkou, ktorí sa presťahovali do miest s vysokou intenzitou slnečného žiarenia, majú vyššie riziko vzniku melanómu.

Iné rizikové faktory

Xeroderma pigmentosum je zriedkavé dedičné ochorenie charakterizované vysokou senzitivitou na slnečné žiarenie, ktoré vedie k zvýšenému riziku vzniku malígneho melanómu.

Ostatné rizikové faktory predstavujú relatívne riziko – patrí sem tehotnosť, vyšší vek, mužské pohlavie.

KLINICKÝ OBRAZ

Pre melanóm je charakteristická jeho výrazná morfologická mnohotvárnosť. Vo väčšine prípadov na diagnózu upozorní údaj „meniaceho sa pigmentového ložiska" – zmena zafarbenia, zmena veľkosti, zneostrenie ohraničenia lézie, asymetria, náchylnosť ku krvácaniu, svrbenie, vytvorenie rany na povrchu. Melanóm vo väčšine prípadov býva na prvý pohľad zjavne iný ako okolité névy.

Klinický obraz melanómu závisí od jeho histologického typu. Podľa klasifikácie, ktorú navrhol Clark a kolektív, rozdeľujeme malígne melanómy na povrchovo sa šíriace melanómy, nodulárne melanómy a lentigo maligna melanómy, pričom každý typ má svoj charakteristický klinický vzhľad.



Obrázok 62. Superficiálne sa šíriaci melanóm (zdroj: www.solen.sk).

Superficiálne, t. j. povrchovo sa šíriaci melanóm

Je najčastejším typom melanómu a najčastejšie sa diagnostikuje v 4. a 5. dekáde života. Býva lokalizovaný najmä na chrbte, trupe, u žien častejšie na dolných končatinách. V klinickom obraze sa prejavuje ako postupne narastajúca hnedá makula – „škvrna" obvykle s priemerom väčším ako 6 mm, s nepravidelnými okrajmi, je nehomogénne sfarbený, ostroohraničený s hypopigmentovanými alebo ružovkastými miestami (Obrázok 62).

Nodulárny melanóm

Vyskytuje sa najčastejšie medzi 50. a 60. rokom života, častejšie u mužov. Vzniká väčšinou primárne na normálnej koži. Býva lokalizovaný najčastejšie na trupe, hlave, krku a predkoleniach. Je typický rýchlym rastom v horizonte niekoľkých týždňov, resp. mesiacov, patrí medzi vysokorizikové lézie. Lézie sú často

symetrické a vytvárajú tmavohnedé až čierne vyvýšenia alebo prominujúce uzly s náchylnosťou na ulcerácie a krvácanie po minimálnom poranení.

***Lentigo maligna* melanóm**

Vyskytuje sa na koži chronicky exponovanej slnku, najmä v 6. a 7. dekáde života. Najčastejšie býva lokalizovaný na tvári, zriedkavejšie na dorzách horných končatín, či ušniciach. Klinicky sa javí ako hnedá alebo čierna makula nepravidelného tvaru, ktorá rastie veľmi pomaly, mnohokrát až niekoľko rokov. Malígna konverzia je charakterizovaná vznikom tmavohnedých až čiernych nepravidelných pigmentácií alebo vývojom modročiernych uzlov.

Ku klasifikácii bol neskôr pridaný štvrtý typ – ***akrálny lentiginózny melanóm***. Vyskytuje sa na dlaniach, chodidlách, v nechtovom lôžku a na sliznici. V klinickom obraze bývajú prítomné zväčša veľké plošné pigmentované lézie na koži. Sliznicové melanómy sú pomerne zriedkavé, vznikajú na sliznici ústnej a nosovej dutiny, v rektálnej a vulvovaginálnej oblasti. Akrálny lentiginózny melanóm je veľmi agresívny a včasne metastázuje.

DIAGNOSTIKA

V rámci diagnostiky malígneho melanómu je dôležitá dôkladná anamnéza so zameraním sa na výskyt melanómu a početných pigmentových névov u príbuzných, údaje o opakovanom spálení kože v minulosti, pobyt v soláriu a realizácia invazívneho výkonu v postihnutej oblasti (chirurgický zákrok, liečba laserom, kryoterapia). Zameriavame sa na informácie v súvislosti so zmenami farby a veľkosti nádoru, výskytom krvácania, mokvania a svrbenia. Pri *vyšetrení* posudzujeme veľkosť, tvar, sfarbenie lézie. Je potrebné skontrolovať aj kožu kapilícia, dlane, chodidlá, nechty a dostupné sliznice. Palpačne vyšetrujeme spádové lymfatické uzliny. V praxi sa na vizuálne odlíšenie klinicky atypických pigmentových lézií a in situ (neinvazívnych) melanómov od malígnych melanómov najčastejšie využíva tzv. ABCD pravidlo (A-assymetry – nepravidelnosť, B-border – nepravidelný okraj, C-color – nepravidelná farba, D-diameter – priemer nad 6 mm).

Dermatoskopia

Neinvazívna metóda, ktorá poskytuje vyššiu senzitivitu pri detekcii malígneho melanómu oproti vyšetreniu voľným okom. Dermatoskopom sa sledujú farebné a štrukturálne zmeny, pigmentová sieť, cievne štruktúry. Dnes je využívaná aj digitálna dermatoskopia, ktorá pomáha zvýšiť záchyt včasných foriem malígneho melanómu.

Ultrasonografické vyšetrenie

Ako jediná neinvazívna metóda umožňuje merať hrúbku malígneho melanómu pred jeho chirurgickou extirpáciou, na základe čoho môže byť odporučený adekvátny rozsah excízie.

Histopatologické vyšetrenie

Je zlatý štandard diagnostiky melanómu. Výsledok histopatologického vyšetrenia musí obsahovať makroskopický popis lézie zahŕňajúci dĺžku, šírku, hrúbku tumoru v mm (podľa Breslowa), úroveň invázie (podľa Clarka), prítomnosť či neprítomnosť ulcerácie, prítomnosť krvácania, lokalizáciu tumoru, typ chirurgického výkonu (excízia, reexcízia, biopsia), či ide o primárny alebo sekundárny typ (rekurencia, metastáza). V mikroskopickom popise je uvedená definitívna diagnóza a určenie TNM klasifikácie, a tiež základné imunohistochemické vyšetrenie.

Laboratórne vyšetrenia

Po potvrdení diagnózy zahŕňajú krvný obraz, základnú biochémiu a vyšetrenie hladiny LDH (laktátdehydrogenáza). Zvýšené hladiny ALP (alkalická fosfatáza) môžu signalizovať metastázy v kostiach a pečeni, zvýšené AST (aspartátaminotransferáza) a ALT (alanínami-notransferáza) metastázy v pečeni.

Malígny melanóm môže mať rôzne *mutácie* génov. Detekcia týchto mutácií je dôležitá pre ďalšie rozhodnutie o adekvátnej liečbe. Najčastejšia je mutácia BRAF génu, vyskytuje sa u 45 – 50 %.

Diagnostika metastatického melanómu využíva *zobrazovacie metódy* ako RTG vyšetrenie, ultrazvuk, celotelové CT, vrátane mozgu, magnetickú rezonanciu, či PET/CT.

PREVENCIA A SKRÍNING

Včasná diagnostika je najefektívnejší nástroj na boj s rastúcou incidenciou malígneho melanómu. Na Slovensku má každý poistenec právo na preventívnu prehliadku pigmentových lézií raz ročne. Okrem toho je dôležitou súčasťou prevencie vzniku melanómu dostatočná ochrana kože pred UV žiarením, zabránenie nadmernému opaľovaniu, poučenie pacienta o pravidelnom samovyšetrovaní pigmentových lézií.

Vzhľadom na anamnestické riziká je odporúčané vyšetrenie príbuzných pacientov so známym melanómom. Prítomnosť melanómu v osobnej anamnéze je indikáciou na dôslednú dispenzarizáciu prípadných ďalších pigmentových lézií.

LIEČBA

Lokalizované ochorenie

Včasná chirurgická exstirpácia primárneho tumoru s dostatočným bezpečnostným lemom s extirpáciou aj priliehajúceho podkožného tkaniva je zatiaľ jediná kuratívna liečba tohto nádorového ochorenia. Šírka excízie závisí od hrúbky nádoru.

Vo všeobecnosti sa podozrivá lézia odstraňuje s lemom 1 – 3 mm zdravého tkaniva. Dôležitou súčasťou liečby je vyšetrenie sentinelovej lymfatickej uzliny drénujúcej oblasť, v ktorej sa vyskytol nádor, a teda je prvým miestom potenciálnych metastáz. Vyšetrenie sentinelovej lymfatickej uzliny je indikované štandardne pri hrúbke nádoru podľa Breslowa viac ako 0,8 mm (v prípade prítomných ulcerácií alebo krvácania, sentinelova uzlina sa vyšetruje aj pri tumoroch s menšou hrúbkou). Rozsah chirurgickej liečby na regionálnych uzlinách závisí od rozsahu postihnutia uzlín.

V prípade mikroskopického postihnutia regionálnych uzlín, ktoré bolo zistené pri vyšetrení sentinelovej uzliny sa odporúča len sledovanie. Disekcia regionálnej uzlinovej oblasti sa pri mikroskopickom postihnutí sentinelovej uzliny dnes takmer nerealizuje, nakoľko zvyšuje morbiditu a nemá vplyv na dĺžku celkového prežívania (individuálne ju možno zvážiť u vysoko rizikových pacientov s cieľom zvýšiť lokálnu kontrolu ochorenia, napr. extrakapsulárne šírenie, postihnutie viacerých uzlín).

V prípade makroskopického postihnutia regionálnych uzlín (hmatné uzliny alebo patologické uzliny na zobrazovacom vyšetrení) je uzlinová disekcia stále štandardom. U pacientov, u ktorých je radikálny chirurgický výkon kontraindikovaný alebo nie je vzhľadom na lokalizáciu možný (napr. väčšie plošné ložiská melanómu na tvári), možno zvážiť kuratívnu rádioterapiu. U pacientov s postihnutím lymfatických uzlín sa zvažuje aj adjuvantná liečba.

Adjuvantná liečba zahŕňa imunoterapiu (anti-PD-1 protilátky) a cielenú liečbu inhibítormi signálnych dráh (BRAF a MEK inhibítory).

Imunoterapia predlžuje čas do vzniku metastatického ochorenia, nebol však dokázaný jej vplyv na zlepšenie celkového prežívania. Vzhľadom aj k nežiadúcim účinkom imunoterapie sa táto liečba zvažuje individuálne.

U pacientov s BRAF mutáciou je indikovaná liečba BRAF a MEK inhibítormi. Pacienti s BRAF mutáciou majú horšiu prognózu ako pacienti bez mutácie. Cielená liečba predlžuje celkové prežívanie u tejto podskupiny pacientov a je štandardom liečby u BRAF mutovaného malígneho melanómu.

Pokročilé a metastatické ochorenie

V prípade dokázania metastáz sa volí adekvátna liečba chirurgická, rádioterapia, chemoterapia či biologická liečba. Postup liečby u takýchto pacientov je vedený cestou špecializovaných melanómových komisií.

V prvej línii sa u pacientov, ktorí nemajú rozsiahle metastatické ochorenie alebo sú bez prítomnosti BRAF V 600 mutácie indikuje imunoterapia. Účinnosť imunoterapie je nezávislá na stave mutácie onkogénu BRAF.

V prípade rozsiahleho ochorenia u pacientov s dokázanou prítomnosťou mutácie BRAF V 600 v nádorových bunkách je indikovaná liečba BRAF inhibítormi. Výhodou tejto liečby v porovnaní s imunuterapiou je rýchlejší nástup účinku. Imunoterapia má pomalší nástup účinku, ale časť pacientov dosahuje dlhotrvajúce odpovede na liečbu.

Chemoterapia

Chemoterapia je podávaná ako druholíniová liečba u pacientov, u ktorých bola cielená liečba/imunoterapia neúčinná alebo kontraindikovaná. Z cytotoxických látok sú na liečbu melanómu preferované kombinácia karboplatina a paklitaxel, menej často sa využíva aj dakarbazín, či kombinovaná liečba cisplatina/vinblastín/dakarbazín.

PROGNÓZA

Základné prognostické faktory melanómu a najsilnejšie prediktory prežitia sú: hrúbka nádoru (najvýznamnejší prognostický faktor), prítomnosť ulcerácie a mitotická aktivita, anatomický stupeň invazivity rastu, známky regresie, vaskulárna a perineurálna invázia, imunitná odpoveď, dezmoplázia, Ki67.

Prognóza pacienta závisí od štádia ochorenia v čase diagnostiky, päťročné prežívanie sa líši u jednotlivých štádií, od takmer 100 % pri ochorení v 1. štádiu, po približne 30 % pre metastatické melanómy.

18. 2 Bazalióm

EPIDEMIOlÓGIA

Bazalióm, alebo bazocelulárny karcinóm, patrí spolu so spinocelulárnym karcinómom k najčastejším nemelanómovým kožným nádorom (NMSC).

Rozdiely v incidencii nemelanómovej rakoviny kože v jednotlivých krajinách sú ovplyvnené odlišnou intenzitou UV žiarenia, etnickými a demografickými faktormi. Výsledky štúdií dokazujú zvýšenú incidenciu týchto malignít celosvetovo, vo všetkých vekových skupinách a u oboch pohlaví, a je to vzrastajúcim problémom zdravotníckych systémov v mnohých krajinách. Najvyšší výskyt týchto nádorov je v Austrálii, kde je bazocelulárny karcinóm diagnostikovaný viac ako u 1 000/100 000 osôb ročne a celkovo NMSC je diagnostikovaná u 69 % mužov a 58 % žien do 70. roku života. Vzrastá tiež inciden-

cia v krajinách Európy. Približný pomer medzi bazocelulárnym karcinómom (BCC) a skvamocelulárnym karcinómom (SCC) je 2,5:1.

ETIOLÓGIA

Etiológia je multifaktoriálna, pričom ako najvýznamnejšia príčina vystupuje expozícia ultrafialovému žiareniu, nakoľko sa bazalióm vyskytuje predominantne na miestach exponovaných slnku a u jedincov so svetlou pokožkou (fototyp I–II). S latenciou 2 – 3 dekád sa môže objaviť aj po predchádzajúcej expozícii ionizujúcemu žiareniu, alebo po predchádzajúcej fototerapii pre iné kožné ochorenia (napr. psoriáza). Chronické zápalové zmeny alebo trauma tiež môžu prispieť k vzniku bazaliómu (chronické vredy predkolení, jazvy po popálení, lupus vulgaris). Z chemických karcinogénov môže byť v príčinnej súvislosti arzén. Pri genetických poruchách je častý napr. u pacientov s xeroderma pigmentosum.

KLINICKÝ OBRAZ

Bazalióm sa najčastejšie tvorí v tzv. solárnych lokalizáciách najviac exponovaných slnku (tvár, ušnice, krk), väčšina rastie pomaly, niekedy roky. Môžu tiež vyrastať aj z terminálnych úsekov vlasového folikulu. Klinicky sa javia ako perleťovité uzlíky, hrboly, nehojace sa ulcerácie (Obrázok 63), pričom rozlišujeme niekoľko foriem bazaliómu:

- **Nodulárny** – tvorí lesklé, tuhé, hladké uzlíky a hrboly, nebolestivé, bez zápalových zmien v okolí,
- **Superficiálny** – ohraničené ložiská červenofialovej farby, na povrchu so šupinami, chrastami,
- **Ulcerujúci** – charakterizovaný veľkými léziami, najčastejšie vo vlasatej časti hlavy a na tvári s centrálnou ulceráciou, perličkovým okrajom, lézie zvyčajne nebolestivé, niekedy sa objavuje spontánne krvácanie,
- **bazalióm s pigmentom** – vyzerá ako pigmentová forma nodulárneho bazaliómu, zvyčajne hnedofialovej alebo čiernofialovej farby, môže imponovať ako malígny melanóm,
- **menej časté typy** – sklerodermiformný, fibroepitelový, polypoidný, cystický obrovský (fungoidný) bazalióm.



Obrázok 63. Bazalióm

DIAGNOSTIKA

Diagnostika je histologická, po chirurgickej extirpácii alebo probatórnej excízii nádoru. Vhodné je predbioptické vyšetrenie dermatoskopom. V istých prípadoch možno upresniť diagnózu pomocou ultrasonografického vyšetrenia.

PREVENCIA

V rámci prevencie sa odporúča fotoprotekcia, vyhýbanie sa priamej a dlhodobej expozícii slnečnému žiareniu.

LIEČBA

Určuje sa s ohľadom na lokalizáciu, rozsah nádoru, vek pacienta, kozmetický efekt, dostupnosť metódy. Výskyt v okolí očí, ušníc a nosa obmedzuje možnosti terapie.

Najčastejšou modalitou je **chirurgické odstránenie** nádoru s lemom do zdravého okolia s následnou histologizáciou.

Ďalšie možnosti liečby zahŕňajú **kryoterapiu,** t. j. rýchle zmrazenie patologického tkanica a blízkeho zdravého okolia pri teplote – 180 °C pomocou kryosondy naplnenej tekutým dusíkom, dochádza tu k devitalizácii buniek nádorového tkaniva. Výkon je dobre tolerovaný, s vyhovujúcim kozmetickým efektom.

Fotodynamická liečba znamená liečené využitie viditeľného svetla s vlnovou dĺžkou 600 – 800 nm a fotosenzibilizátora pri prítomnosti kyslíka na deštrukciu kožných nádorov.

Rádioterapia je nebolestivá, postradiačné zmeny na koži v ožarovanej lokalizácii sú však ireverzibilné. Používa sa frakcionované dávkovanie 3 – 5 Gy do celkovej dávky 50 – 60 Gy.

PROGNÓZA

Pri správnej voľbe liečby vo včasnom štádiu bazaliómu je prognóza priaznivá. Hoci bazalióm zriedka metastázuje, rastie lokálne invazívne a deštruuje okolité tkanivo. Môže teda zasiahnuť dôležité štruktúry a viesť k strate ich funkcií.

18.3 Spinocelulárny karcinóm

EPIDEMIOLÓGIA

Spinocelulárny karcinóm predstavuje klinicky široké spektrum od povrchových až po hlboko invazívne lézie a metastatické formy. SCC je druhý

najčastejší spomedzi keratinocytových nádorov kože, tvorí približne 20 %. Incidencia sa zvyšuje vekom, spája sa so svetlejším fototypom, je častejšia u mužského pohlavia, závisí od zemepisnej šírky, je vyššia v miestach s vyšším počtom hodín slnečného žiarenia. Určité percento NMSC (tak SCC ako aj BCC) nie je vôbec histologicky vyšetrených, a tak nie sú súčasťou histopatologickej dokumentácie. Skutočná incidencia týchto nádorov je teda určite vyššia.

ETIOLÓGIA

Zatiaľ čo bazocelulárny karcinóm vzniká prevažne de novo, spinalióm vzniká často v teréne prekurzorových lézií akými sú napr. aktinické keratózy.

Z rizikových faktorov sú to najmä chronická expozícia UV žiareniu, svetlý fototyp, dlhodobá predchádzajúca fototerapia pre iné dermatózy, profesionálna expozícia rtg žiareniu alebo ožarovanie pre iné malignity, chemické karcinogény. Niekedy vzniká u dlhotrvajúcich chronických venóznych vredov predkolenia, pri fistulujúcich zápaloch, v jazvách po popálení. Najvýznamnejšou kožnou prekancerózou je xeroderma pigmentosum, a tiež spomínaná aktinická keratóza. Náchylnejší sú imunosuprimovaní pacienti. Častejšie sa vyskytuje u mužov, predominantne vo vyšších vekových kategóriách.

KLINICKÝ OBRAZ

Spinocelulárny karcinóm vyzerá ako ulcerovaný uzlík, erózia, môže sa prezentovať aj ako nádor karfiolovitého vzhľadu (Obrázok 64). Najčastejšie je lokalizovaný na dolnej pere, ušniciach, koži hlavy alebo rúk. Rozlišujeme difúzne infiltrujúcu formu, ulcerovanú formu a exofytickú formu – posledná metastázuje do uzlín po pomerne krátkom čase remisie.

DIAGNOSTIKA

Prioritu má histopatologické vyšetrenie po chirurgickom odstránení nádoru alebo probatórnej excízii. Patológ musí potvrdiť, že okraje a spodina lézie sú bez nádorových buniek.



Obrázok 64. Spinocelulárny karcinóm kože (zdroj: skinsite.co.nz)

PREVENCIA

Zvýšená expozícia ultrafialovému žiareniu, chronická alebo intermitentná, profesionálna alebo rekreačná v detstve a v dospelosti je spojená so zvýšeným rizikom pre BCC i SCC. Osvetové kampane sú zamerané na zníženie expozície

UV žiarenie. Odporúča sa vynechať slnenie medzi 10. a 16. hodinou, nosenie dlhých rukávov, aplikácia opaľovacích krémov, nepoužívanie solárií. Zo systémových liečiv sa testovali retinoidy, nikotínamid a NSAID. Nevýhodou retinoidov v reálnej praxi je ich teratogenita.

Významnou súčasťou prevencie je, ako u všetkých nádorov kože, pravidelné samovyšetrovanie kože a taktiež vyšetrenie odborníkom v rámci preventívnych prehliadok.

LIEČBA

Metódou voľby je chirurgická liečba spočívajúca v odstránení nádoru s lemom zdravého tkaniva. Ak extirpácia nie je z nejakého dôvodu možná, tak sa po probatórnej excízii na lôžko lézie aplikuje rádioterapia, ktorá rovnako nasleduje po odstránení metastaticky postihnutých lymfatických uzlín. V prípade lokálne pokročilého či metastatického spinocelulárneho karcinómu je indikovaná chemoterapia (cisplatina, 5-fluorouracil, paklitaxel, bleomycín, metotrexát), prípadne kombinovaná chemorádioterapia.

PROGNÓZA

SCC kože má vo všeobecnosti relatívne priaznivú prognózu, ktorá ale závisí od niekoľkých klinickopatologických ukazovateľov. Najdôležitejšie histomorfologické nálezy asociované so zvýšeným rizikom rekurencie, metastázovania a mortality sú rozmer lézie, hĺbka nádorovej invázie, infiltrácia do podkožného tukového tkaniva, nízky stupeň diferenciácie a perineurálna nádorová propagácia.

Väčšina SCC, pokiaľ sa lieči zavčasu a správne, zriedkavo metastázuje. Väčšina týchto nádorov má veľmi dobrú prognózu, s viac ako 5-ročným prežívaním u vyše 90 % pacientov. Rekurencia sa odhaduje asi u 4,6 % pacientov, 3,7 % má nodálne postihnutie a 2,1 % pacientov na toto ochorenie zomiera. Riziko sa zvyšuje vekom, u mužov, u pacientov s imunosupresiou, pri lokalite na ušnici a pere.

Skratky

ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanínaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
BRAF	gén kódujúci proteín B-Raf
BCC	bazocelulárny karcinóm
CDKN 2A	inhibítor cyklín-dependentnej kinázy 2A
CT	počítačová tomografia

Gy	Gray (*pozn.* jednotka vyjadrujúca dávku žiarenia)
Ki-67	proliferačný marker
LAG-3	gén 3 aktivujúci lymfocyty
LDH	laktátdehydrogenáza
MEK	mitogénom aktivovaná kináza regulovaná extracelulárnym signálom
NMSC	nemelanómová rakovina kože
PD-1	proteín programovanej smrti bunky 1
PET/CT	pozitrónová emisná tomografia/počítačová tomografia
RTG	röntgen
SCC	skvamocelulárny (spinocelulárny) karcinóm
TNM	klasifikačný systém nádorov (tumor, uzliny, metastázy)
UV(A/B)	ultrafialové žiarenie (A/B)

Referencie

1. Jurga, Ľ. M. a kol. 2010. *Klinická a radiačná onkológia: Druhý diel.* Vydavateľstvo Osveta, Martin, 2010, s. 1213 – 1239. ISBN: 978-80-8063-302-8

2. Kozárová, A., Minariková, E. 2020. *Malígny melanóm – klinický obraz, diagnostika a liečba.* In: Dermatológia pre prax, 2020, vol. 14, no. 3, p. 104 – 111

3. Soura, E., Eliades, P., Shannon, K., Stratigos, A., Tsao, H. 2017. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management – Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. In: *J Am Acad Dermatol,* 2016, vol. 74, no. 3, p. 395 – 407

4. Hercogová, J. *et al.* 2019. Klinická dermatovenerologie. In: *Mladá fronta,* 2019, s. 1736, ISBN 9788020453211

5. Murárová, Z., Borecká, D. 2016. Malígny melanóm – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a manažment pacienta. In: *Onkológia,* 2016, vol. 11, no. 6, p. 342 – 347

6. Strmeňová, V., Minariková, E. 2005. Malígny melanóm kože. Vydavateľstvo Osveta: Martin, 2005, s. 79, ISBN: 80-8063-177-8

7. Poláková, K. 2009. Nemelanómová rakovina kože – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba, In: Onkológia, 2009, vol. 4, no. 3, p. 154 – 159

8. James, W. D., Berger, T. G. *et al.* 2006. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology.: Saunders Elsevier. ISBN: 0-7216-2921-0

9. Garbe C. *et al.* 2016. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. In: European Journal of Cancer, 2016, vol. 63, p. 201 – 217

10. Česká onkologická společnost (2023). *Modrá kniha České onkologické společnosti. 29. aktua-lizace. Zhoubné novotvary kůže.* Dostupné na: https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/22/857.pdf

11. Poláková, K., Murárová, Z. (2021). *Liečba bazocelulárneho karcinómu*. Štandardné postupy. Dostupné na webovej stránke Ministerstva zdravotníctva SR.

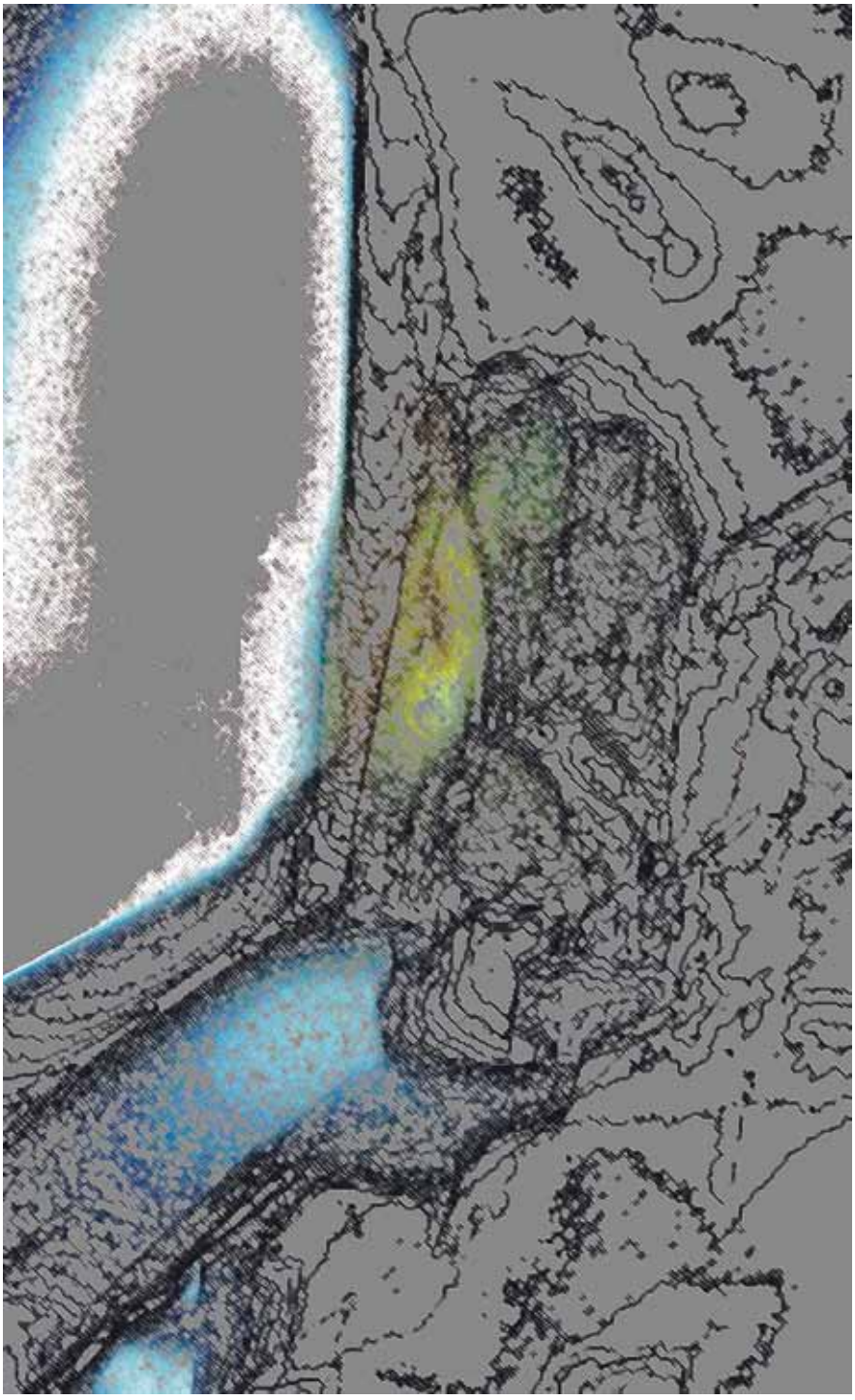
12. Poláková, K., Murárová, Z. (2021). *Manažment nemelanómovej rakoviny kože (NMSC – Non Melanoma Skin Cancer). Rakovina z keratinocytov (KC- Keratinocyte Cancer). Manažment kožného skvamocelulárneho karcinómu (cSCC).* Štandardné postupy. Dostupné na webovej stránke Ministerstva zdravotníctva SR.

13. Bartoš., V., Kullová, M. (2013). *Spinocelulárny karcinóm kože – hodnotenie histopatologic-*

kých nálezov a porovnávanie TNM klasifikácií v súbore diagnostikovaných prípadov. Dostupné na: https://www.solen.sk/storage/file/article/45235a7955a918108c1b042996a658ab.pdf

14. Coit, D.G. et al. (2020). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma. Version 2.* Dostupné na: http://www.nccn.org/professionals/physician_ gls/PDF/melanoma.pdf

15. Cancer.net Editorial Board (2020). *Xeroderma pigmentosum.* Dostupné na: https://www.cancer.net/cancer-types/xeroderma-pigmentosum



KAPITOLA 19

NÁDORY GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU

MUDr. Eliška Volochová

Úvod

Incidencia **karcinómu pažeráka** narastá. Rozdiely v geografickej distribúcii dvoch hlavných karcinómov pažeráka (epidermoidného a adenokarcinómu) súvisí s rozdielnymi faktormi spojenými s ich vznikom. O liečebnom postupe by mal rozhodovať multidisciplinárny tím. Liečba a prognóza pacienta závisí od lokalizácie nádoru, histologického typu nádoru, štádia ochorenia, výkonnostného stavu pacienta a jeho komorbidít.

Napriek poklesu incidencie **karcinómu žalúdka** sa stále takmer jedna tretina karcinómov diagnostikuje v štvrtom štádiu. Liečba závisí od lokalizácie nádoru, histologického typu nádoru, štádia ochorenia, výkonnostného stavu pacienta a jeho komorbidít. Chirurgická liečba je základnou liečebnou modalitou a stále jedinou liečbou s kuratívnym zámerom.

Incidecia karcinómu hrubého čreva narastá. Hlavný faktor ktorý ovplyvňuje prežívanie pacientov je včasný záchyt ochorenia. Dôležitú úlohu v tom zohráva screening kolorektálneho karcinómu. Liečba karcinómu hrubého čreva závisí od lokalizácie nádoru, rozsahu ochorenia, výkonnostného stavu pacienta a jeho komorbidít. V liečbe sa využívajú všetky liečebné modality.

Incidencia a mortalita karcinómu pankreasu narastá. **Karcinóm pankreasu** je naliehavým problémov v onkológii vzhľadom na jeho rezistenciu na liečbu. Jedinou potencionálne kuratívnou liečebnou modalitou je radikálna chirurgická resekcia tumoru ktorá by mala byť vykonávaná v špecializovaných centrách. O stratégii liečby by mal rozhodovať multidisciplinárny tím.

Karcinómy žlčníka a žlčových ciest sa vyznačujú pomerne nízkou incidenciou. Ide o ochorenia s veľmi zlou prognózou**.** Chirurgická liečba je jediná liečba s kuratívnym potenciálom.

19.1 Karcinóm pažeráka

EPIDEMIOLÓGIA

Incidencia karcinómu pažeráka narastá, pričom vyšší výskyt je u mužov. Incidencia narastá s vekom, najvyšší počet chorých je medzi 60. – 80. rokom života. Vo svete je najvyšší výskyt v Číne, Japonsku a Iráne.

ETIOLÓGIA

Rizikové faktory sa líšia pre epidremoidné karcinómy a adenokarcinómy. Hlavné rizikové faktory pre epidremoidné karcinómy pažeráka sú fajčenie a abúzus alkohol. Významný vplyv majú aj diétne vplyvy (pitie horúcich nápojov, avitaminóza A, B, C, E, nedostatok vlákniny, jedenie silno korenených jedál, nitrosaminy vo vode a potravinách), infekcia ľudským papilomavírusom (HPV). Predpokladá sa, že nárast adenokarcinómu distálneho pažeráka súvisí s nárastom obezity, gastroezofagiálnym refluxom a Barrettovým pažerákom (intestinálna metaplázia sliznice pažeráka).

KLINICKÝ OBRAZ

Vo včasnom štádiu sa karcinóm pažeráka diagnostikuje len zriedka. Väčšinou ide o náhodný nález alebo pri sledovaní prekancerózy ako je napr. Barrettov pažerák. Väčšina pacientov prichádza na vyšetrenie s príznakmi pokročilého ochorenia, keď nádor prerastá do okolia a zvyčajne bývajú prítomné aj vzdialené metastázy. Vzdialené metastázy sa najčastejšie vyskytujú v pečeni (viac ako 50 %), v pľúcach (viac ako 30 %), v kostiach, nadobličkách a mozgu. Medián prežívania pacientov s metastázami sa udáva medzi 6 – 8 mesiacmi. Najčastejšími príznakmi, ktoré sa vyskytujú u 90 % chorých, je chudnutie a dysfágia. Dysfágia sa väčšinou vyvíja niekoľko mesiacov. Pacienti majú najskôr ťažkosti s prehĺtaním tuhej, neskôr kašovitej či dokonca tekutej stravy. Dysfágia je niekedy sprevádzaná odynofágiou (bolesťami pri prehĺtaní) alebo bolesťami na hrudníku ktoré sa postupne stávajú trvalými pri prerastaní nádoru do okolia. Hemateméza sa vyskytuje zriedka, u pokročilých nádorov môže mať však fatálny priebeh. Lokálne pokročilé nádory sa môžu prejaviť syndrómom hornej dutej žily, poškodením n. recurrens, paralýzou bránice z poškodenia n. phrenicus, Hornerovým syndrómom, pri regurgitácii stravy a pri fistulácii do dýchacích ciest sa objavuje kašeľ.

DIAGNOSTIKA

Cieľom diagnostického postupu je histologické potvrdenie ochorenia, určenie klinického štádia, nutričného stavu pacienta a určenie možnosti chirur-

gického výkonu. Základnou diagnostickou metódou je ezofagogastroskopia s odberom vzorky na histologické vyšetrenie. Najpresnejšia metóda na určenie hĺbky inváziе nádoru do steny pažeráka, infiltráciu okolitých štruktúr (T) a určenie stavu uzlín v okolí (N) je endoskopická ultrasonografia pažeráka (EUS). CT vyšetrenie hrudníka a brucha je základným vyšetrením na zhodnotenie postihnutia lymfatických uzlín (N) a vzdialených metastáz (M). 18F-FDG-PET/CT je štandardnou vyšetrovacou metódou s najvyššou senzitivitou a špecificitou v určovaní stagingu N a M (až 90 %). Je indikované pri rozhodovaní sa o indikácii neoadjuvantnej liečby a v hodnotení odpovede na neoadjuvantnú liečbu. Pri špecifických príznakoch, ako je kašeľ a hemoptýza, je indikovaná bronchoskopia za účelom vylúčenia útlaku a fistuly do dýchacích ciest. Na zhodnotenie priechodnosti pažeráka pred zavedením stentu slúži RTG vyšetrenie pasáže pažeráka kontrastnou látkou. U lokálne pokročilých adenokarcinómov gastroezofagiálnej junkcie s infiltráciou kardie sa zvažuje diagnostická laparoskopia za účelom vylúčenia vzdialených metastáz (pozitívna peritoneálna cytológia sa hodnotí ako M1). Podľa TNM klasifikácie zhubných nádorov rozoznávame krčný pažerák, horný hrudný, stredný hrudný a dolný hrudný pažerák. Pri popisovaní lokalizácie nálezu sa v röntgenológii a chirurgii rozoznáva horná, stredná a dolná tretina pažeráka. Asi len 15 % karcinómov pažeráka postihuje hornú tretinu. Najväčší výskyt je v strednej a dolnej tretine. Treba si uvedomiť, že lokalizácia nádoru významne ovplyvňuje liečebný postup.

Z laboratórnych vyšetrení sa vyšetruje krvný obraz, biochémia, onkomarkery nemajú diagnostický význam, môže sa však vyšetriť. U epidermoidných karcinómov sa vyšetruje SCCA, CYFRA, u adenokarcinómov CEA, Ca 19-9, Ca 72-4.

Histológia

V minulosti bol dominantný epidermoidný karcinóm pažeráka. Zvyšuje sa však počet adenokarcinómov distálneho pažeráka a gastroezofagiálnej funkcie, ich podiel je viac ako 60 %. V pažeráku sa vyskytujú aj vzácne histologické typy s odlišnou liečebnou stratégiou: malobunkový karcinóm, malígny melanóm, leiomyosarkóm, karcinosarkóm, lymfóm, GIST, neuroendokrinný nádor.

Súčasťou histologického vyšetrenia je aj vyšetrenie biomarkerov, ktoré majú vplyv na výber liečby. U všetkých pacientov s metastatickým adenokarcinómom distálneho pažeráka je odporučené vyšetrenie expresie HER2 a PDL-1. Ďalej sa vyšetruje stav MSI/MMR, fúzia NTRK.

PREVENCIA A SKRÍNING

Epidermoidný karcinóm pažeráka súvisí s fajčením a abúzom alkoholu. Boj proti fajčeniu a alkoholizmu je jeho primárnou prevenciou. Barrettov pažerák

(intestinálna metaplázia sliznice pažeráka) ako následok refuxnej ezofagitídy je považovaný za prekancerózu adenokarcinómu pažeráka. V širšom zmysle slova možno liečbu refluxnej ezofagitídy považovať za prevenciu adenokarcinómu pažeráka. Pravidelné endoskopické a bioptické vyšetrenia by mohli viesť k včasnému záchytu dysplázie alebo rakoviny pažeráka, a tým k väčšej nádeji na úspešnú liečbu. Populačný skríning nie je odporúčaný, len u jedincov s kombináciou rizikových faktorov. Podrobnejšie viď kapitola prevencia, včasná diagnostika, skríning v onkológii.

LIEČBA

O liečebnom postupe by mal rozhodovať multidisciplinárny tým. Primárna liečba závisí od lokalizácie nádoru, histologického typu nádoru, štádia ochorenia, výkonnostného stavu pacienta a jeho komorbidít. U všetkých pacientov s karcinómom pažeráka je dôležité venovať pozornosť nutričnej podpore. A to buď formou vyživovacej jejunostómie, perkutánnou endoskopickou gastrostómiou (PEG) alebo zavedením stentu. PEG a stent nie sú vhodné v prípade že sa plánuje chirurgický výkon. Chirurgická liečba je liečebnou modalitou, ktorá nachádza uplatnenie vo všetkých štádiách ochorenia. Rádioterapia sa používa vo forme externej rádioterapie. V kuratívnom zámere sa aplikuje 60-70Gy, pri paliatívnom ožarovaní sa používajú dávky do 50Gy. Externú rádioterapiu je možné kombinovať s brachyrádioterapiou, ktorá sa aplikuje intrakavitálne. Chemoterapia je síce menej účinná ako u iných nádorov, napriek tomu sa považuje za užitočnú liečebnú metódu. Podáva sa adjuvantne, neoadjuvantne, konkomitantne s rádioterapiou. Najmenej účinná je vtedy, keď sa podáva ako paliatívna chemoterapia pri pokročilých nádoroch. Vtedy je odpoveď len krátkodobá. Z chemoterapeutík sa používa cisplatina, 5-fluorouracil, doxorubicín, taxány, metotrexát, bleomycín a iné. U lokálne pokročilého a metastatického ochorenia je indikovaná aj imunoterapia.

Liečba podľa štádia ochorenia

Liečba včasného štádia ochorenia (nádor ohraničený na muscularis propria)

Základnou liečebnou modalitou pri limitovanom ochorení je chirurgická liečba. V prípade, že operácia nie je možná pre nesúhlas pacienta, alebo z dôvodu komorbidít je indikovaná chemorádioterapia, ktorá má lepšie výsledky ako rádioterapia samotná. U pacientov s T1a adenokarcinómom je preferovaná endoskopická resekcia. U pacientov s nádorom T1/T2N0 je primárna liečba chirurgická bez podávania neoadjuvantej liečby.

Liečba operabilného lokálne pokročilého karcinómu pažeráka

U lokálne pokročilom ochorení je indikovaná neoadjuvantná liečba nasledovaná operáciou. Výber neoadjuvantnej liečby závisí od histologického typu a lokalizácie ochorenia. U epidermoidných karcinómov je preferovaná neoadjuvantná chemorádioterapia (preferovaným režimom je karboplatina/paclitaxel). V prípade krčnej lokalizácie nádoru a u pacientov bez možnosti chirurgickej liečby (nesúhlas pacienta, komorbidity, neresekabilný nádor) je indikovaná kuratívna chemorádioterapia. U adenokarcinómov pažeráka a gastroezofagiálnej junkcie je indikovaná perioperačná chemoterapia v celkovej dĺžke 8 – 9 týždňov pred operáciou a 8 – 9 týždňov po operácii alebo neoadjuvantná chemorádioterapia. Neoadjuvantná chemorádioterapia nasledovaná operáciou je preferovaná u proximálne uložených alebo hranične operabilných tumorov. U pacientov, ktorí boli liečení neoadjuvantnou chemorádioterapiou s následnou operáciou a nedosiahli kompletnú remisiu v štúdii adjuvantné podávanie imunoterapie nivolumabom predĺžilo dobu do relapsu ochorenia.

Liečba inoperabilného lokálne pokročilého a metastatického karcinómu pažeráka

Chemoterapia je indikovaná u pacientov s dobrom výkonnostnom stave. Výber chemoterapie závisí od celkového stavu pacienta, komorbidít, nežiadúcich účinkov chemoterapie a histologického typu karcinómu. U epidermoidných karcinómov je štandardom v I. línii kombinácia cisplatiny a 5-FU. U adenokarcinómov je štandardom kombinácia oxa-liplatiny a 5-FU, alternatívou je kombinácia fluorouracilu s irinotekanom. U HER2 pozitívnych adenokarcinómov je štandardom kombinácia trastuzumabu s chemoterapiou. Výber chemoterapie v ďalších líniách závisí od predchádzajúcej chemoterapie a klinického stavu pacienta. Imunoterapia je indikovaná u obidvoch typov nádorov, s lepšou efektivitou u epidermoidných karcinómov.

Sledovanie pacientov

Sledovanie pacientov po liečbe je zamerané na nutričné poradenstvo, liečbu symptómov vyvolaných samotnou liečbou a pátranie po recidíve ochorenia. Až 90 % recidív ochorenia sa objavuje do 2 rokov, popisované sú aj recidívy po viac ako po 5 rokoch.

PROGNÓZA

Karcinóm pažeráka patrí medzi nádory s veľmi zlou prognózou. Prognóza závisí od agresivity tumoru, štádia ochorenia, zvolenej liečby, veku a komorbidít pacienta. Pri operabilnom tumore je 5-ročné prežívanie približne u 20 –

25 % pacientov. Najhoršiu prognózu majú pacienti v metastatickom štádiu. Medián prežívania pacientov s metastázami sa udáva medzi 6 – 8 mesiacmi.

19.2 Karcinóm žalúdka

EPIDEMIOLÓGIA

Celosvetovo má incidencia karcinómu žalúdka klesajúci tendenciu, pričom k poklesu dochádza u oboch pohlaví. Ide o piaty najčastejší nádor a tretiu najčastejšiu príčinu úmrtia na zhubný nádor. Najvyšší výskyt je v krajinách východnej Ázie, východnej Európy a južnej Ameriky. Najnižší výskyt je v krajinách severnej Európy, Severnej Ameriky a v Afrike. Pokles incidencie súvisí s poklesom fajčenia, zmenami v stravovacích návykoch, zmenou skladovania potravín (skladovanie v chladničkách), zmenami životného štýlu, environmentálnymi zmenami a poklesom infekcie H.pylori. Aj napriek tomu, že incidencia klesá, takmer jedna tretina karcinómov sa diagnostikuje v štvrtom štádiu, keď 5 rokov prežíva asi len 30 % pacientov. Napriek tomu, stav pacientov diagnostikovaných v prvom štádiu je stabilný, 5 rokov prežíva až 70 %.

Podľa WHO klasifikácie z roku 2019 sa nádory žalúdka delia na nádory epiteliálne a menej časté mezenchymálne nádory (gastrointestinálny stromálny tumor) a malígne lymfómy.

Epiteliálne nádory žalúdka sa klasifikujú na základné histologické typy: adenokarcinómy, dlaždicobunkové karcinómy, adenoskvamózne karcinómy, nediferencované karcinómy, neuroendokrinné tumory (NET), neuroendokrinné karcinómy (NEC), zmiešané neuroendokrinné – nonneuroendokrinné neoplázie (MINEN).

Súčasťou histologického vyšetrenia je aj vyšetrenie biomarkerov, ktoré majú vplyv na výber liečby. U všetkých pacientov s metastatickým adenokarcinómom pred začatím liečby je odporúčané vyšetrenie expresie HER2 a PDL-1. EBV sa považuje za pozitívny prognostický a prediktívny marker. Ďalej sa vyšetruje stav MSI/MMR, fúzia NTRK.

ETIOLÓGIA

Rozlišujeme kardiálny a nekardiálny karcinóm žalúdka. Rizikové faktory sa líšia pre kardiálne a nekardiálne karcinómy. Na vznik kardiálneho karcinómu má vplyv obezita a gastroezofagiálny reflux. Na vzniku nekardiálneho karcinómu žalúdka sa podieľajú vonkajšie vplyvy ako fajčenie, pitie koncentrovaného alkoholu, zvýšený príjem konzervovaných a údených potravín, zvýšený príjem soli, nedostatočný príjem ovocia, zeleniny, vitamínu C a A. Asi 90 % karcinómov nekardiálneho pôvodu je zapríčinených infekciou H. pylori. Dôležitým

faktorom sú chronické zápalové zmeny sliznice vedúce k slizničnej metaplázii a dysplázii; bol popísaný aj vzťah s infekciou EBV. K ďalším rizikovým faktorom patria benígne ochorenia žalúdka, pernicióza anémia, reflux žlčových kyselín, krvná skupina A a rodinná záťaž. Ide o hereditárne syndrómy ako je hereditárny difúzny karcinóm, familárna adenomatózna polypóza, mnohopočetné polypózy žalúdka a ďalšie.

KLINICKÝ OBRAZ

Príznaky karcinómu žalúdka sú hlavne na začiatku málo špecifické. Prvé symptómy sú často príznakom pokročilého ochorenia. Preto akékoľvek epigastrické ťažkosti u pacientov nad 50 rokov by nemali ostať bez povšimnutia. Medzi najčastejšie príznaky patria brušný dyskomfort, pocit tlaku až bolesti v oblasti epigastria, strata chuti k jedlu, chudnutie, únava, nevoľnosti, epizodické zvracanie. Časom sa tieto ťažkosti stupňujú, výrazné bolesti bývajú príznakom pokročilého, často inoperabilného ochorenia. U niektorých pacientov môžu byť príznaky pripomínajúce žalúdočný vred (bolesti nalačno s úľavou po jedle). U malého percenta pacientov sa môže ochorenie prejaviť melenou. U karcinómov kardie býva prvým príznakom dysfágia. Pri fyzikálnom vyšetrení môžeme nahmatať zväčšenú supraklavikulárnu lymfatickú uzlinu (Virchowovova uzlina). Ochorenie môže byť sprevádzané komplikáciami ako je krvácanie, obštrukcia pyloru, zvracanie stagnujúcej stravy. Karcinóm žalúdka najčastejšie metastázuje do pečene, pľúc, kostí, vaječníka (Krukenbergerov karcinóm).

DIAGNOSTIKA

Základnou diagnostickou metódou je endoskopické vyšetrenie (ezofagogastroduodenofibroskopia), ktoré umožňuje určiť lokalizáciu, veľkosť nálezu, exulceráciu, známky krvácania, obštrukcie, a to najdôležitejšie – odber vzorky na histologické vyšetrenie. Chromoendoskopia (kombinácia endoskopie s farbením včasných slizničných lézií) sa čoraz viac uplatňuje aj v bežnej endoskopickej praxi. Toto vyšetrenie je prínosné v identifikácii a v rozhodovaní o spôsobe riešenia včasného karcinómu pred eventuálnym kuratívnym endoskopickým výkonom (endoskopická polypektómia, endoskopická submukózna resekcia alebo endoskopická submukózna disekcia). Endoskopická ultrasonografia (EUS) je súčasťou predoperačných vyšetrení pri plánovaní rozsahu operačného zákroku. Ide o najpresnejšiu metódu na určenie hĺbky invázie nádoru do steny žalúdka, infiltráciu okolitých štruktúr (T) a určenie stavu uzlín v okolí (N). CT vyšetrenie hrudníka a brucha je základným vyšetrením na zhodnotenie postihnutia lymfatických uzlín (N) a vzdialených metastáz (M). PET/CT vyšetrenie je štandardným vyšetrením u nádorov GEJ, ale nemá prí-

nos k zhodnoteniu samotného tumoru žalúdka. USG vyšetrenie brucha má zmysel pri diagnostike metastáz heparu, obštrukčného ikteru, lymfadenopatie a ascitu. Vyšetrenie horného GITu kontrastnou látkou v predoperačnom období môže odhaliť poruchy pasáže, v pooperačnom období je indikované pri diagnostike pooperačných komplikácií (poruchy pasáže, dehiscencia anastomóz). U pacientov s T3/T4 ochorením by mala byť zvažovaná laparoskopia s peritoneálnou lavážou za účelom vylúčenia peritoneálneho rozsevu.

Z laboratórnych vyšetrení sa vyšetruje krvný obraz, kde u pokročilých ochorení väčšinou nachádzame mikrocytovú anémiu, biochémia, onkomarkery nemajú diagnostický význam, ale sú štandardom sledovania ochorenia a hodnotenia efektu liečby. U epidermoidných karcinómov sa vyšetruje SCCA, CYFRA, u adenokarcinómov CEA, Ca 19-9, Ca 72-4.

Histológia

Podľa WHO klasifikácie z roku 2019 sa nádory žalúdka delia na nádory epiteliálne a menej časté mezenchymálne nádory (gastrointestinálny stromálny tumor) a malígne lymfómy.

Epiteliálne nádory žalúdka sa klasifikujú na základné histologické typy: adenokarcinómy, dlaždicobunkové karcinómy, adenoskvamózne karcinómy, nediferencované karcinómy, neuroendokrinné tumory (NET), neuroendokrinné karcinómy (NEC), zmiešané neuroendokrinné – nonneuroendokrinné neoplázie (MINEN).

Súčasťou histologického vyšetrenia je aj vyšetrenie biomarkerov, ktoré majú vplyv na výber liečby. U všetkých pacientov s metastatickým adenokarcinómom pred začatím liečby je odporúčané vyšetrenie expresie HER2 a PDL-1. EBV sa považuje za pozitívny prognostický a prediktívny marker. Ďalej sa vyšetruje stav MSI/MMR, fúzia NTRK.

PREVENCIA A SKRÍNING

Existujú dôkazy, že eradikácia H. pylori podstatne znižuje výskyt rakoviny žalúdka u zdravých jedincov, pacientov s atrofiou žalúdka a ľudí s pozitívnou rodinnou anamnézou rakoviny žalúdka. Podľa odporúčaní európskej endoskopickej spoločnosti jedinci s intestinálnou metapláziou, pozitívnou rodinnou anamnézou karcinómu žalúdka, pretrvávajúcou gastritídou asociovanou s H. pylori by mali mať realizované endoskopické s bioptickým vyšetrením každé 3 roky. Endoskopický skríning asymptomatických jednotlivcov sa odporúča len v regiónoch s veľmi vysokým výskytom rakoviny žalúdka. V prípade podozrenia na familiárny syndróm sa odporúča zvážiť genetické vyšetrenie.

LIEČBA

Liečba závisí od lokalizácie nádoru, histologického typu nádoru, štádia ochorenia, výkonnostného stavu pacienta a jeho komorbidít. Chirurgická liečba je základnou liečebnou modalitou a stále jedinou liečbou s kuratívnym zámerom. Vo včasných štádiách je alternatívou k chirurgickej liečbe endoskopická resekcia. U lokalizovaných nádorov je indikovaná totálna alebo subtotálna gastrektómia s D2 lymfadenektomiou. Súčasťou operácie je zavedenie jejunostómie k zachovaniu enterálnej výživy po operácii. V IV. štádiu ochorenia sa chirurgická liečba využíva paliatívne pri riešení symptómov ako je krvácanie, obštrukcia pasáže. Obštrukciu pasáže je možné riešiť aj paliatívnymi endoskopickými výkonmi /endoluminálna laserová liečba, zavedenie endoluminálneho stentu alebo vyvedenie gastrojejunostómie/. Rádioterapia sa v liečbe karcinómu žalúdka používa okrajovo. Adjuvantná rádioterapia a adjuvantná chemorádioterpia nie sú štandardom. Uplatnenie nachádza v paliácii pri kontrole symptómov ako je krvácanie, bolesti, obštrukcia a to vo forme externej rádioterapie v dávke 40 – 45Gy. Chemoterapia sa môže použiť perioperačne, adjuvantne, konkomitantne s rádioterapiou a paliatívne. Z chemoterapeutík sa používa cisplatina, 5-fluorouracil, oxaliplatina, ironotekan, doxorubicín, taxány a iné. U lokálne pokročilého a metastatického ochorenia je indikovaná aj imunoterapia.

Liečba podľa štádia ochorenia

Nádor ohraničený na submukózu

Základnou liečebnou modalitou je chirurgická liečba. U pacientov s Tis a T1a je preferovaná endoskopická resekcia.

Liečba lokalizovaného (operabilného) karcinómu žalúdka

Štandardným postupom u pacientov s potenciálne resekabilným karcinómom žalúdka a gastroezofagiálnej junkcie je perioperačná chemoterapia. Štandardom je chemoterapia na báze FLOT. Vzhľadom na vyššiu toxicitu je indikovaný u pacientov v dobrom klinickom stave, alternatívnou je dvojkombinácia 5-FU s oxaliplatonou alebo cisplatinou. V prípade, že perioperačná chemoterapia nie je možná, menej vhodnou alternatívou je adjuvantná chemoterapia, alebo adjuvantná chemorádioterapia. U pacientov s adenoakrcinómom gastroesofafiálnej junkcie, ktorí boli liečení neoadjuvantnou chemorádioterapiou s následnou operáciou a nedosiahli kompletnú remisiu v štúdii adjuvantné podávanie imunoterapie nivolumabom predĺžilo dobu do relapsu ochorenia.

Liečba ineoperabilného lokálneho pokročilého a metastatického karcinómu pažeráka

U pacientov s inoperabilným lokálne pokročilým a metastatickým karcinómom žalúdka v dobrom klinickom stave je indikovaná paliatívna chemoterapia, ktorá zlepšuje kvalitu života aj celkové prežívanie. Základnými používanými cytostatikmi je 5-fluorouracil, deriváty platiny, taxany, irinotekan. U HER2 pozitívnych karcinómoch je indikovaná biologická liečba trastuzumabom. Ďalšou možnosťou je antiVEGFR2 protilátka ramucirumab. U pacientov po perioperačnej chemoterepii a operácii, ktorí majú pozitívnu cytológiu z peritoneálnej laváže a nemajú iné známky diseminácie ochorenia môžu podstúpiť HIPEC.

Sledovanie pacientov

Sledovanie pacientov po liečbe je zamerané na nutričné poradenstvo, liečbu symptómov, vyvolaných samotnou liečbou, a pátranie po recidíve ochorenia. Pacienti by mali byť sledovaní systematicky. Naše odporúčania vychádzajú z odporúčaní českej onkologickej spoločnosti. Kontrola laboratórnych parametrov v prípade že je klinicky indikovaná.

PROGNÓZA

Aj napriek tomu, že incidencia klesá, takmer jedna tretina karcinómov sa diagnostikuje v štvrtom štádiu ochorenia, keď 5 rokov prežíva asi len 30 % pacientov. Počet pacientov diagnostikovaných v prvom štádiu je stabilný, 5 rokov prežíva až 70 %.

19.3 Karcinóm hrubého čreva a konečníka

EPIDEMIOLÓGIA

Incidencia karcinómu hrubého čreva a konečníka narastá. Výskyt je častejší u mužov ako u žien. Incidencia stúpa s vekom, s najvyšším výskytom po 65 roku života. Viac ako polovica karcinómov hrubého čreva a konečníka sa diagnostikuje v pokročilom štádiu čo sa odráža aj v prežívaní pacientov. V I. klinickom štádiu päťročné prežívanie dosahuje 90 % pacientov, naopak, v IV. klinickom štádiu 5 rokov prežíva len 15 % pacientov. Hlavným faktorom, ovplyvňujúcim prežívanie pacientov, je včasný záchyt karcinómu hrubého čreva. Dôležitú úlohu v tom zohráva screening kolorektálneho karcinómu; viď kapitola screening zhubných nádorov.

ETIOLÓGIA

Medzi základné rizikové faktory pre vznik kolorektálneho karcinómu patrí

západný životný štýl spojený s obezitou, nízkou pohybovou aktivitou, zvýšený príjem živočíšnych tukov, údenín, červeného mäsa, alkoholu a fajčenie. Okrem životného štýlu sa na vzniku karcinómu podieľa vek a hereditárne faktory ako familiárny kolorektálny karcinóm, familiárna adenomatózna polypóza (FAP), Lynchov syndróm a ďalšie. Vyššie riziko karcinómu hrubého čreva majú pacienti, ktorí podstúpili rádioterapiu na oblasť dutiny brušnej pre malignitu v detskom veku.

KLINICKÝ OBRAZ

V počiatočných štádiách sa kolorektálny karcinóm prejavu necharakteristickými ťažkosťami ako je nafukovanie, striedanie hnačiek a zápchy. Mikroskopická enterorágia je prítomná u väčšiny karcinómov hrubého čreva a konečníka. Dôkaz prítomnosti krvi v stolici je základom screeningových metód. Klinický obraz sa líši podľa lokalizácie nádoru. Nádory colon ascendens sú – vzhľadom na riedky črevný obsah a priestranné črevo – dlhodobo asymptomatické. Pacienti udávajú slabosť, únavu, nechutenstvo, chudnutie, bolesti brucha, často prichádzajú s hmatným tumorom. V krvnom obraze býva prítomná anémia. Nádory v oblasti colon descendes a sigmy sa častejšie prejavujú poruchami pasáže, kedže črevo je užšie a obsah hustejší. Pacienti trpia zápchami ktoré sú striedané hnačkami. Časté sú kolikovité bolesti brucha. Pri nádoroch v oblasti rekta sa objavuje rektálny syndróm (tenezmy nasledované defekáciou krvavých hlienov alebo enterorágiou). Medzi komplikácie nádorov hrubého čreva a konečníka patrí perforácia čreva s následnou peritonitídou, ileus, vznik rektovaginálnej alebo rektovezikálnej fistuly. Karcinómy hrubého čreva metastazujú hlavne do pečene čo sa môže prejaviť bolesťami pod pravým rebrovým oblúkom, hmatnou pečeňou, ascitom.

DIAGNOSTIKA

V diagnostike karcinómu hrubého čreva a konečníka zohráva dôležitú úlohu rodinná anamnéza. V prípade výskytu karcinómu hrubého čreva u príbuzného I. stupňa (súrodenci, rodičia) sa nedá vylúčiť hereditárna forma karcinómu hrubého čreva. Dôležitú úlohu zohráva klinické vyšetrenie abdomenu, ktoré môže odhaliť hepatomegáliu, ascites a digitálne vyšetrenie konečníka per rectum. Väčšina karcinómov je dostupná digitálnemu vyšetreniu. Pri diagnostike kolorektálneho karcinómu sa používa množstvo vyšetrovacích metód, ktoré by sa mali indikovať prísne individuálne. Základnou diagnostickou metódou je kolonoskopické vyšetrenie. Hlavnou výhodou vyšetrenia je odber vzorky na histologické vyšetrenie. Vždy je nutné zrealizovať pankolonoskopiu (vyšetrenie celého kolonu až do céka), a to aj v prípade patologického nálezu v distálnej časti kolonu, pretože nález viacpočetných nádorov je častý. V prí-

pade, že sa kolonoskopické vyšetrenie nedá zrealizovať je indikovaná virtuálna kolonoskopia. V rámci stagingu ochorenia je indikované CT vyšetrenie hrudníka, abdomenu a malej panvy, ultrasonografické vyšetrenie abdomenu nie je dostačujúce. U karcinómov rekta je indikované MRI vyšetrenie malej panvy alebo TRUS (transrektálne ultrasonografické vyšetrenie), ktoré môže s veľkou presnosťou určiť stupeň invázie nádoru stenou rekta. Ďalšie vyšetrenia ako PET/CT vyšetrenie by mali byť indikované len v nejasaných klinických situáciách.

Z laboratórnych vyšetrení sa vyšetruje krvný obraz, kde u pokročilých ochorení väčšinou nachádzame mikrocytovú anémiu, kompletná biochémia, onkomarkery Ca 19-9, CEA.

Histológia

Najväčšiu časť nádorov hrubého čreva a konečníka tvoria adenokarcinómy (mucinózny adenokarcinóm, medulárny adenokarcinóm a adenokarcinóm z buniek pečatného prsteňa). Ostatné histologické typy ako neuroendokrinné nádory, dlaždicovobunkový karcinóm, adenoskvamózny karcinóm a nediferencovaný karcinóm sú vzácne.

Súčasťou histologického vyšetrenia by malo byť molekulové vyšetrenie: MMR, RAS, BRAF, prípadne NTRK.

PREVENCIA A SKRÍNING

Riziko vzniku rakoviny hrubého čreva závisí od geneticky podmienených faktorov a faktorov, ktoré možno zaradiť do charakteristík životného štýlu alebo správania. Na tieto faktory je zameraná aj prevencia rakoviny hrubého čreva. Jednotlivci s vysokým rizikom rakoviny hrubého čreva musia byť aktívne vyšetrovaní a v prípade podozrenia na dedičné syndrómy majú podstúpiť aj genetické poradenstvo. Postupný proces vzniku kolorektálneho karcinómu uľahčuje prevenciu rakoviny a včasnú diagnostiku, keď je nádor ešte v počiatočnom štádiu a liečiteľný prostredníctvom skríningových programov. Skríning karcinómu hrubého čreva obsahuje vyšetrenie stolice na okultné krvácanie a kolonoskopické vyšetrenie; bližšie viď kapitola prevencia, včasná diagnostika, skríning v onkológii.

LIEČBA

Liečba kolorektálneho karcinómu závisí od lokalizácie nádoru, rozsahu ochorenia, výkonnostného stavu pacienta a jeho komorbidít. V liečbe sa využívajú všetky liečebné modality. Chirurgická liečba je základnou liečebnou modalitou a uplatňuje sa vo všetkých štádiách ochorenia. Profylaktická chirurgia je indikovaná u prekanceróznych stavov ako je familiárna adenomatózna

polypóza, kde sa odporúčajú výkony od subtotálnej kolektómie až po totálnu proktokolektómiu. V lokalizovaných štádiách ochorenia je chirurgická liečba hlavná kuratívna liečebná metóda. Súčasťou radikálnej resekcie je vyšetrenie mezokolických a pararektálnych lymfatických uzlín. V liečbe pokročilých a obturujúcich nádorov má chirurgická liečba paliatívny charakter s cieľom zachovania pasáže GITom. Rádioterapia nachádza uplatnenie hlavne v liečbe karcinómu konečníka. Štandardným postupom je predoperačná rádioterapia, ktorá znižuje počet lokálnych recidív a predlžuje prežívanie pacientov. Používa sa štandardná frakcionácia s operáciou o 3 – 4 týždne, alebo akcelorovaná frakcionácia s okamžitou operáciou pred vyvinutím postradiačných zmien. Pooperačná rádioterapia je indikovaná pri prerastaní nádoru črevnou stenou, pri neistote o radikalite operačného výkonu. Chemoterapia sa využíva adjuvantne, neoadjuvantne, paliatívne alebo lokálne. Z chemoterapeutík sa používa 5-fluorouracil, capecitabin, oxaliplatina, irinotekan. U pacientov v IV. klinickom štádiu na základe molekulárnych vyšetrení a lokalizácie nádoru je indikovaná cielená liečba (inhibítory EGFR, inhibítory VEGFR, inhibítory BRAF, monoklonálne protilátky).

Liečba karcinómu kolonu 0-III štádium

Štádium in situ

Lokálna excízia alebo polypektómia do zdravého tkaniva bez adjuvantnej chemoterapie.

Včasné štádium – ochorenie ohraničené lamina muscularis propria

Základom je chirurgická resekcia podľa lokalizácie nádoru s lymfadenektómiou bez adjuvantnej chemoterapie.

Lokálne pokročilé ochorenie bez postihnutia regionálnych LU

Základom je chirurgická resekcia podľa lokalizácie nádoru s lymfadenektómiou. Adjuvantná chemoterapia je indikovaná u high-risk podskupiny pacientov. Do high-risk podskupiny sú pacienti zaradení podľa hlavných a vedľajších prognostických parametrov ako je vyšetrených menej ako 12 lymfatických uzlín, pT4 štádium zahrnujúce črevnú perforáciu, high grade tumor, vaskulárna invázia, lymfatická invázia, perineurálna invázia, nádorová obštrukcia v čase diagnózy. Každý pacient by mal mať realizované molekulárne vyšetrenie MMR pred začatím chemoterapie.

Lokálne pokročilé ochorenie s postihnutím regionálnych LU

Základom je chirurgická resekcia podľa lokalizácie nádoru s lymfadenek-

tómiou. Chirurgická liečba má byť nasledovaná adjuvantnou chemoterapiou na báze FOLFOX, CAPOX, FLOX. Dĺžka adjuvantnej chemoterapie (3 mesiace verzus 6 mesiacov) závisí od rizikovosti pacienta.

Liečba karcinómu rekta 0-III štádium

O liečebnom postupe by mala rozhodovať komisia. Aby bolo možné vybrať ten najoptimálnejší liečebný postup je veľmi dôležitý staging ochorenia. V rámci stagingu ochorenia je indikované MRI vyšetrenie malej panvy alebo TRUS (transrektálne ultrasonografické vyšetrenie), CT vyšetrenie hrudníka a brucha. Mala by byť stanovená prítomnosť/neprítomnosť invázie do mezorektálnej fascie (MRF + alebo -), extramurálna vaskulárna invázia (EMVI + alebo -) zhodnotenie radiálneho cirkumferenčného okraju (CRM= circumferential resection margin) podľa MRI. Podľa vzdialenosti tumoru od análneho okraja (merané rektoskopicky) sa rektum delí na dolné rektum < 5 cm, stredné rektum 5 – 10 cm, horné rektum >10 – 15 cm. Na základe vyššie uvedených vyšetrení sa pacienti rozdeľujú do troch rizikových skupín, od čoho sa odvíja liečebný postup.

Pacienti s nízkym rizikom: cT1-2, priaznivé cT3a/b N0, MRF-, (CRM-).

Pacienti so stredným rizikom: T3 dolné rektum, T3c/d horné a stredné rektum, N1, EMVI-, (CRM-).

Pacienti s vysokým rizikom: T4, N2, EMVI+, CRM+, tesný vzťah alebo infiltrácia levátorov.

U pacientov s nízkym rizikom je indikovaná samostatná chirurgická liečba. U pacientov so stredným a vysokým rizikom sa na základe veku, výkonnostného stavu pacienta, komorbidít, symptómov a schopnosti podstúpiť chemoterapiu navrhuje najlepší liečebný postup. Do úvahy prichádza niekoľko kombinácií neoadjuvantnej chemoterapie, rádioterapie, chemorádioterapie a operácie. Adjuvantná rádioterapia (+ - chemoterapia) je indikovaná len v prípade, že nebola realizovaná pred operáciou. Ak nebola pacientovi podaná totálna neoadjuvantná liečba môže byť indikovaná v III. štádiu a u rizikových nádorov II. štádia adjuvantná chemoterapia. Dĺžka adjuvantnej chemoterapie je 6 mesiacov.

Liečba metastického kolorektálenho karcinómu

V liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu sa využívajú všetky liečebné modality. O liečebnom postupe by mala rozhodovať komisia na základe zhodnotenia celkového stavu pacienta. Či je pacient schopný podstúpiť intenzívnu liečbu, vrátane chirurgickej liečby. Jedinou potenciálne kuratívnou liečbou je resekcia metastáz alebo ich ablácia. Indikácia a načasovanie chirurgickej liečby primárneho nádoru a metastáz má byť starostlivo posudzovaná

na základe symptómov ochorenia cestou komisie. V prípade neresekovateľných metastáz je preferovaná systémová liečba. V čase diagnózy metastatického ochorenia by mali byť realizované molekulárne vyšetrenie (RAS, BRAF, MMR), ktoré ovplyvnia výber vhodného režimu do prvej aj ďalších línií systémovej liečby. Pri výbere systémovej liečby by sme – okrem prediktívnych a prognostických faktorov – mali brať do úvahy celkový stav pacienta, jeho komorbidity a preferencie. Kombinovaná liečba je účinnejšia ako monoterapia. V I. línii liečby je indikovaná chemoterapia v kombinácii s cielenou liečbou. Na výber cielenej liečby má vplyv lokalizácia nádoru, ktorá má veľký prognostický a prediktívny význam. Nádory na pravej strane kolonu majú horšiu prognózu a vyžadujú agresívnejšiu liečbu. Výber liečby vo vyšších líniách treba posudzovať individuálne na základe výkonnostného stavu pacienta, komorbidít, rozsahu ochorenia, predchádzajúcej liečby a toxicity liečby. Prešetrovanie účinnosti liečby sa realizuje vždy po 2 – 3 mesiacoch a v liečbe sa pokračuje do progresie ochorenia.

Sledovanie pacientov

Sledovanie pacientov je zamerané na odhalenie skorého relapsu ochorenia. U pacientov v I. klinickom štádiu (T1-2, N0, M0) sa odporúča realizovať len kolonoskopické vyšetrenie v 1. roku, v 3. roku a následne každých 5 rokov. Ak je zachytený rizikový adenóm, tak sa odporúča opakovať kolonoskopiu po roku. Sledovanie pacientov v II. a III. klinickom štádiu kolorektálneho karcinómu po liečbe.

PROGNÓZA

Prognóza pacientov závisí od štádia ochorenia. V I. klinickom štádiu päťročné prežívanie dosahuje 90 % pacientov, naopak v IV. klinickom štádiu 5 rokov prežíva len 15 % pacientov.

19.4 Karcinóm pankreasu

EPIDERMIOLÓGIA

Incidencia aj mortalita karcinómu pankreasu narastá, v súčasnosti ide o tretiu najčastejšiu príčinu smrti vo vyspelých krajinách. Najčastejší výskyt je medzi 55. – 85. rokom života, ženy a muži sú postihnutí rovnako. Viac ako 60 % ochorení je diagnostikovaných v pokročilom štádiu.

ETIOLÓGIA

U karcinómu pankreasu rozlišujeme negenetické a genetické rizikové fak-

tory. Medzi negenetické rizikové faktory patrí chronická pankreatitída, diabetes mellitus, fajčenie (dlhodobé), obezita, vysoká spotreba červeného mäsa, alkoholu, cukru, infekcia H. pylori, infekcia hepatitídou B a C a stavy po operácii žalúdka a žlčníka. Asi 10 % pacientov má pozitívnu rodinnú anamnézu (výskyt karcinómu pankreasu v rodine) a asi len u 20 % je diagnostikovaný hereditárny nádorový syndróm ako napr. Peutz-Jeghersov syndróm, Lynchov syndróm a ďalšie.

KLINICKÝ OBRAZ

Včasné štádiá karcinómu pankreasu sú väčšinou asymptomatické. Prvým príznakom karcinómu hlavy pankreasu býva často hyperbilirubinémia s ikterom z útlaku žlčových ciest. Karcinómy kaudy pankreasu sa často prejavujú bolesťami chrbtice, ktoré sú omylom považované za vertebrogénne. Abdominálne bolesti, bolesti v chrbte, nechutenstvo, chudnutie, dyspeptické ťažkosti, nauzea, slabosť, únava sú príznakmi pokročilého, často inoperabilného ochorenia. Rast nádoru do retroperitonea býva spojený so silnými bolesťami trvalého charakteru. Pri deštrukcii pankreasu môže byť prítomná hyperglykémia. K hlavným komplikáciám karcinómu pankreasu patrí porucha pasáže duodenom, hyperbilirubnémia s ikterom a krvácanie do GITu. Karcinóm pankreasu môže byť lokalizovaný vo všetkých častiach pankreasu. Asi 2/3 nádorov sa vyskytuje v oblasti hlavy pankreasu, kde často prerastá do žlčových ciest a parapankreatických ciev. Zvyšnú 1/3 tvoria nádory tela a kaudy pankreasu, ktoré môžu dorastať do veľkých rozmerov, prerastajú do okolia, infiltrujú žalúdok, duodenum a tenké črevo. Metastazujú do lymfatických uzlín, heparu, v pokročilom štádiu býva prítomná aj peritoneálna diseminácia nádoru.

DIAGNOSTIKA

Diagnostické kroky vedú k objasneniu ťažkostí pacienta. V diagnostike karcinómu pankreasu sa využíva kombinácia viacerých metód na určenie lokálneho rozsahu nádoru, posúdenia operability nádoru a potvrdenia ev. vylúčenia vzdialených metastáz. Prvým vyšetrením býva transabdominálna ultrasonografia, ktorá môže odhaliť postihnutie pankreasu vo forme nehomogénnej hypoechogénnej masy, dilatáciu žlčových ciest, prítomnosť pečeňových metastáz a ascitu. Pomocou CT vyšetrenia je zistených až 95 % ochorení. Ide o zásadné vyšetrenie, ktoré určí vzťah nádoru k okolitým tkanivám a cievam, potvrdí dilatáciu žlčových ciest, pankreatického vývodu, zväčšenie lymfatických uzlín a diagnostikuje vzdialené metastázy. V diagnostike malých nádorov zohráva úlohu endoskopická utrasonografia (EUS), ktorá umožňuje aj odber tkaniva na cytologické vyšetrenie cestou tenkoihlovej biopsie (FNAB). V prípade obštrukčného ikteru zohráva dôležitú úlohu endoskopická retrográdna

cholangiopankreatikografia (ERCP), ktorá sa využíva v diagnostike aj liečbe (zavedenie duodenobiliárneho stentu) karcinómu pankreasu. Ak sa ERCP nedá zrealizovať pri dilatovaných intrahepatálnych žlčovodoch je indikovaná perkutánna transhepatická cholangiografia (PTC). Magnetická rezonancia (MRI) môže nahradiť ERCP v diagnostike, nie však v liečbe. Pri podozrení na peritoneálnu diseminácia u pacientov pred plánovanou operáciou sa môže zvážiť diagnostická laparoskopia. Histologické alebo cytologické vyšetrenie je indikované u všetkých pacientov okrem tých, u ktorých sa neplánuje onkologická liečba. U lokalizovaných ochorení sa využíva odber na cytologické vyšetrenie cestou FNAB alebo brush cytológia odobraná počas ERCP, ktorá býva menej výťažná. V prípade metastatického ochorenia je indikovaný odber biopsie z hepatálnej metastázy pod USG alebo CT kontrolou. Z laboratórnych vyšetrení sa vyšetruje krvný obraz, kompletná hemokoagulácia, kompletná biochémia vrátane amyláz a lipáz. Z onkomarkerov sa vyšetruje CEA a Ca 19-9, ktoré sú dôležité v sledovaní priebehu ochorenia.

Histológia

Viac ako 90 % karcinómov tvoria duktálne karcinómy (mucinózne, medulárne, adenoskvamózne, mikropapilárne, sarkomatoidné, anaplastické, signet ring cells). Ostatné typy nádorov sú vzácne.

PREVENCIA A SKRÍNING

V rámci prevencie sporadického karcinómu pankreasu zohráva dôležitú úlohu primárna prevencia. Nefajčiť, znížiť príjem alkoholu, zdravá životospráva s redukciou hmotnosti vedú k zníženiu rizika karcinómu pankreasu. Jedinci s pozitívnou rodinnou anamnézou by mali absolvovať genetické vyšetrenie a mal by sa zvážiť zápis do registra výskumných skríningov. V súčasnosti je u vysokorizikových jedincov odporúčaná realizácia endoskopickej ultrasonografie (EUS) pankreasu alebo magnetická rezonancia (MRI) pankreasu. Sledovanie zvyčajne začína vo veku 50 rokov, alebo o 10 rokov skôr ako je vek najmladšieho postihnutého príbuzného s cieľom zachytiť skoré štádiá karcinómu pankreasu.

LIEČBA

O liečebnom postupe u pacientov bez metastáz by mal rozhodovať multidisciplinárny tým. Chirurgická liečba je základnou liečebnou modalitou a stále jedinou liečbou s kuratívnym potenciálom. Predpokladom k chirurgickej liečbe je včasná diagnostika a dobrý klinický stav pacienta. To, či je nádor resekabilný alebo nie je, závisí od jeho vzťahu k cievnym štruktúram. K základným chirurgickým výkonom patrí Whippleova operácia (hemipankreatodu-

odenektómia), totálna pankreatektómia a distálna pankreatektómia. Realitou však ostáva, že väčšinu chirurgických výkonov tvoria paliatívne operácie za účelom zachovania pasáže GITom. Rádioterapia sa najčastejšie využíva vo forme konkomitantnej chemorádioterpie v dávke 40-50Gy. Technicky náročnejšou, ale účinnejšou je stereotaktická rádioterapia v dávke 40Gy. Chemoterapia sa podáva adjuvantne, neoadjuvantne a paliatívne pri metastatickom ochorení. Z chemoterapeutík sa používa cisplatina, 5-fluorouracil, oxaliplatina, irinotekan, gemzar, taxány a iné. U pacientov s pokročilým karcinóm pankreasu treba myslieť aj na symptomatickú liečbu s cieľom zachovať kvalitu života. Symptomatická paliatívna liečba spočíva v nutričnej podpore, liečbe bolesti, ktoré bývajú často pri karcinóme pankreasu refraktérne na analgetickú liečbu, substitúcii pankreatických enzýmov, riešení ikteru, porúch pasáže GITOm, krvácania do GITu.

Liečba podľa štádia ochorenia

Liečba lokalizovaného (operabilného) karcinómu pankreasu

V prípade lokalizovaného primárne operabilného karcinómu pankreasu (10 – 15 % pacientov) je indikovaná radikálna R0 resekcia. Aj po správnej operácii dochádza až v 80 % pacientov k relapsu ochorenia do 6 – 7 mesiacov. Adjuvantná chemoterapia je indikovaná u všetkých pacientov po operácii ktorí sú toho z klinickej stránky schopní. Podaním adjuvantnej chemoterapie sa čas do relapsu ochorenia predĺžil na 13 – 21 mesiacov. U pacientov v dobrom klinickom je indikovaná liečba na báze FOLFIRONOX, u pacientov v horšom klinickom stave je indikovaný gemzar v kombinácii s capecitabinom. Adjuvantná chemorádioterapia nie je indikovaná. U pacientov s hranične operabilným karcinómom pankreasu je indikovaná neoadjuvantná chemoterapia alebo neoadjuvantná chemorádioterapia. Cieľom neoadjuvantnej liečby je zvýšiť pravdepodobnosť R0 resekcie, identifikovať pacientov s rýchlou progresiou a lepšia spolupráca pacientov pri liečbe pred operáciou ako po operácii. V súčasnosti je štandardom neoadjuvantná CHT po dobu 3 mesiacov nasledovaná radikálnou operáciou a adjuvantnou chemotrapiou do celkovej dĺžky liečby 6 mesiacov.

Liečba lokálne pokročilého (inoperabilného) karcinómu pankreasu

Lokálne pokročilý, inoperabilý karcinóm pankreasu tvorí jednu štvrtinu až jednu tretinu pacientov. Štandardom je podávanie chemoterapie s potenciálnym neoadjuvantným zámerom. Výber chemoterapie závisí od klinického stavu pacienta (mFOLFORINOX, gemzar s nab-paclitaxelom, gemzar v monoterapii). Prešetrenie sa realizuje po 3 mesiacoch liečby. V prípade regresie

nálezu sa prehodnocuje operabilita ochorenia. Pokiaľ inoperabilita pretrváva možno zvážiť konkomitantnú chemorádioterapiu, eventuálne stereotaktickú rádioterapiu.

Liečba metastatického karcinómu pankreasu

Cieľom liečby metastatického karcinómu pankreasu (50 – 60 % pacientov) je regresia nálezu, predĺženie života a zlepšenie kvality života pacientov. U pacientov v dobrom klinickom stave je indikovaný mFOLFORINOX, alternatívou je gemzar s nab-paclitaxelom. U pacientov v horšom klinickom stave je indikovaný gemzar v monoterapii. Po zlyhaní liečby je II. línia indikovaná len u pacientov v dobrom klinickom stave. Jej výber záleží od predchádzajúcej liečby.

Sledovanie pacientov

Po radikálnej operácii a adjuvantnej chemoterapii je sledovanie zamerané na klinické vyšetrenie a kontroly onkomarkeru Ca 19-9. CT vyšetrenie je indikované pri symptómoch a elevácii Ca 19-9.

PROGNÓZA

Aj napriek zlepšovaniu diagnostických a liečebných postupov je dlhodobé prežívanie pacientov po operácii pankreasu stále neuspokojivé. Až 85 % pacientov má relaps ochorenia buď vo forme lokálnej recidívy alebo vzdialených metastáz do 2 rokov od operácie. 5-ročné prežívanie sa pohybuje medzi 6 – 9 %. Prežívanie pacientov s metastatickým ochorením bez liečby sa pohybuje okolo 4 mesiacov, s liečbou v priemere do jedného roka.

19.5 Karcinóm žlčníka a žlčových ciest

EPIDEMIOLÓGIA

Karcinóm žlčníka a žlčových ciest patria medzi karcinómy s pomerne nízkou incidenciou. V niektorých oblastiach je ich počet vyšší. Vyskytujú sa približne rovnako u mužov a žien. Incidencia narastá s vekom.

ETIOLÓGIA

Patogenéza karcinómu žlčníka a žlčových ciest nie je jasná. Hlavným rizikovým faktorom karcinómu žlčníka je cholelitiáza. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí obezita, nadmerný energetický príjem v potravinách. Na druhej strane sa dokázali ochranné účinky niektorých vitamínov – C, E, pyridoxínu a rastlinných vlákien. Medzi hlavné rizikové faktory karcinómu žlčových

ciest sú chronické zápalové stavy hrubého čreva, cysty choledochu a primárna skterotizujúca cholangitída. Karcinómy žlčových ciest sa delia podľa úseku žlčovodu, ktorý je nádorom postihnutý na proximálne, stredné a distálne karcinómy. Predilekčná oblasť karcinómu je oblasť junkcie v proximálnom úseku žlčovodu v porta hepatis. Karcinóm tejto oblasti na nazýva Klatskinov tumor.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz karcinómu žlčníka a žlčových ciest býva často necharakteristický. Okrem nechutenstva a chudnutia sa môžu objaviť dyspeptické ťažkosti. Asymptomatický karcinóm žlčníka môže byť náhodne zachytený pri cholecystektómii pre cholelitiázu alebo pri ultrasonografickom vyšetrení abdomenu. Významným príznakom je obštrukčný ikterus. Karcinóm žlčníka rastie väčšinou infiltratívne, v pokročilom štádiu prerastá cez lôžko žlčníka do pečene, môže infiltrovať okolité štruktúry. Metastázuje lymfatickou cestou. Karcinóm žlčových ciest sa okrem nechutenstva a chudnutia prejavuje bezbolestným ikterom, ktorý je často sprevádzaný pruritom. Asi u tretiny pacientov sa objavujú príznaky cholangitídy – zimnica, triaška, teploty. Karcinómy žlčových ciest prerastajú do pečene. Uzlinové metastázy sú prítomné asi u 50 % resekabilných karcinómov žlčových ciest a často sú zdrojom návratu ochorenia.

DIAGNOSTIKA

Pri podozrení na karcinóm žlčníka a žlčových ciest je prvým diagnostickým vyšetrením ultrasonografia abdomenu. Pred plánovanou operáciou je indikované CT vyšetrenie hrudníka a abdomenu za účelom určenia rozsahu ochorenia. U pacientov s ikterom a pacientov s operabilným karinómom žlčových ciest je indikované MRCP k potvrdeniu operability nálezu. ERCP je metóda, ktorá umožňuje určiť lokalizáciu obštukcie, odber vzorky na cytologické vyšetrenie a terapeutické riešenie ikteru zavedením stentu. Z laboratórnych vyšetrení sa vyšetruje krvný obraz, kompletná hemokoagulácia, kompletná biochémia, z onkomarkerov sa vyšetruje CEA a Ca 19-9, ktoré sú dôležité v sledovaní priebehu ochorenia.

Histológia

Väčšina nádorov žlčníka sú adenokarcinómy, menej časté sú papilárne karcinómy. Vzácne sa môžu vyskytovať anaplastické a plochobunkové karcinómy. Najčastejšie nádory žlčových ciest sú adenokarcinómy, ktoré rastú infiltratívne, alebo vytvárajú papilárne a nodulárne formy.

PREVENCIA a SKRÍNING

Prevencia by mala byť zameraná na rizikové faktory ktoré sú spojené s vyš-

ším výskytom karcinómu žlčníka a žlčových ciest. V súčasnosti nemáme k dispozícii skríningové odporúčania.

LIEČBA

Chirurgická liečba je jediná liečba s kuratívnym potenciálom. Chirurgická liečba sa indikuje s prihliadnutím na klinický stav pacienta, k štádiu ochorenia a uloženia nádoru. Externá rádioterapia je u karcinómov žlčníka a žlčových ciest neúčinná. Brachyterapia je indikovaná u karcinómov žlčových ciest, ktoré nie sú vhodné na resekciu a môžu byť kanylované. Chemoterapia je málo účinná. Z cytostatík sa používa 5-FU, gemcitabín, cisplatina a iné. Benefit adjuvantnej liečby bol preukázaný u pacientov s R1 resekčným výkonom alebo pozitívnymi uzlinami. V prípade, že sú prítomné známky obštrukčného ikteru je pred začatím onkologickej liečby indikovaná endoskopická alebo perkutánna drenáž žlčových ciest.

Liečba podľa štádia ochorenia

Včasné štádium (nádor prerastá do svalovej vrstvy)

Po radikálnej resekcii (R0) karcinómu žlčníka a žlčových ciest nie je adjuvantná liečba indikovaná.

Lokálne pokročilý operabilný karcinóm (nádor prerastá cez svalovú vrstvu do perimusculárneho tkaniva)

Po radikálnej resekcii (R0) karcinómu žlčníka je indikovaná adjuvantná chemorádioterapia alebo systémová chemoterapia. Po radikálnej resekcii (R0) karcinómu žlčových ciest nie je adjuvantná liečba indikovaná, odporúča sa sledovanie.

Lokálne pokročilý inoperabilný karcinóm (nádor prerastá cez serózu s pozitívnymi regionálnymi uzlinami)

Po drenáži žlčových ciest je indikovaná paliatívna chemoterapia alebo paliatívna chemorádioterapia. U pacientov s pozitívnymi resekčnými okrajmi po operácii (R1) a s pozitívnymi lymfatickými uzlinami je indikovaná adjuvantá liečba.

Metastatické ochorenie

U pacientov v dobrom klinickom stave je indikovaná paliatívna chemoterapia založená na cisplatine s gemcitabinom. Kombinovaná liečba je účinnejšia ako monoterapia.

Sledovanie pacientov

U pacientov po kuratívnom operačnom výkone je indikované CT vyšetrenie a onkomarkery každé 3 mesiace po dobu 3 rokov. Následne sa vyšetrenia realizujú v intervaloch 6 mesiacov. Po 5 rokoch sa pacienti sledujú 1 za rok.

PROGNÓZA

Karcinóm žlčníka a žlčových ciest sú ochorenia s veľmi zlou prognózou. Dôvodom sú veľmi časté lokálne recidívy a generalizácia ochorenia. 5-ročné prežívanie sa uvádza len u 5 až 15 % pacientov.

Skratky

BRCA	gény pre rakovinu prsníka
B-RAF	gén kódujúci proteín b-raf
CA 72-4	*tumor*-asociovaný glykoproteín 72
CEA	karcinoembryonálny antigén
CT	počítačová tomografia
CYFRA 21	cytokeratínový nádorový marker
CA 19-9	karbohydrátový antigén 19-9
EBV	Epstein-Barrovej vírus
EUS	endoskopická ultrasonografia
ERCP	endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia
FAP	familiárna adenomatózna polypóza
FNAB	tenkoihlová biopsia
GEJ	gastroezofagiálna junkcia
GIST	gastrointestinálny stromálny tumor
GIT	gastrointestinálny trakt
HER 2	humánny epidermálny receptor 2
HIPEC	hypertermická intraabdominálna chemoterapia
HPV	ľudský papilomavirus (*z angl.* Human Papilomavirus)
K-RAS	gén kódujúci proteín k-ras (*z angl.* Kirsten rat sarcoma virus)
MINEN	zmiešané neuroendokrinné – non-neuroendokrinné neoplázie
MRCP	magnetická rezonančná cholangiopankreatikografia
MRI	magnetická rezonancia
MSI	mikrosatelitová nestabilita
NEC	neuroendokrinné karcinómy
NET	neuroendokrinné tumory
NTRK fúzia	génové fúzie neurotrofickej tyrozínovej receptorovej kinázy
PDL-1	ligand programovanej smrti 1
PEG	perkutánna endoskopická gastrostómia

PET/CT s 18F-FDG	pozitrónová emisná tomografia/počítačová tomografia s 18F-fluorodeoxyglukózou
PTC	perkutánna transhepatická cholangiografia
RTG	röntgenové vyšetrenie
SCCA	antigén skvamóznych nádorových buniek
TRUS	transrektálne ultrasonografické vyšetrenie
USG	ultrasonografické vyšetrenie
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor
WHO	svetová zdravotnícka organizácia
5-FU	5-fluorouracil

Referencie

1. Klener, P., Abrahámová, J., Mališ, J. *et al.* 2022. Klinická onkologie. 2022, s. 397 – 413, 423 – 433
2. Kaušitz, J., Altaner, Č. *et al*. 2003. Onkológia, 2003, s. 323 – 362.
3. TNM klasifikácia zhubných nádorov 8. vydanie, 2017
4. Modrá kniha Českej onkologickej spoločnosti. 3. 2022 Brno
5. Diagnosticko-liečebné protokoly Masarykov onkologický ústav Brno, dostupné na www.mou.cz
6. https://www.onkologia.infoma.sk/
7. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. Lancet 2013; 381(9864): 400 – 412
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 1.2022, dostupné na www:http://www.nccn.org.
9. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v50-v57.
10. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOSAnnals of Oncology 30: 34 – 43, 2019. doi:10.1093/annonc/mdy498. Published online 22 November 2018
11. NCCN Guidelines: Gastric Cancer, version 1.2022, dostupné na www:http://www.nccn.org.
12. ESMO Clinical Recommendations, Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 5): v38-v49.
13. Smyth E.C., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v 38-49, 2016.
14. Argilés G, Tabernero J, Labianca R et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020 Oct;31(10):1291-1305.
15. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol . 2016 Aug;27(8):1386-422
16. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., Boudewijn van Etten et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29-42 28.
17. Conroy T., Bosset J. F., Etienne P.L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNI-

CANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021 May;22(5):702-715 30.

18. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E. et al. Clinical practice guidelines Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017.

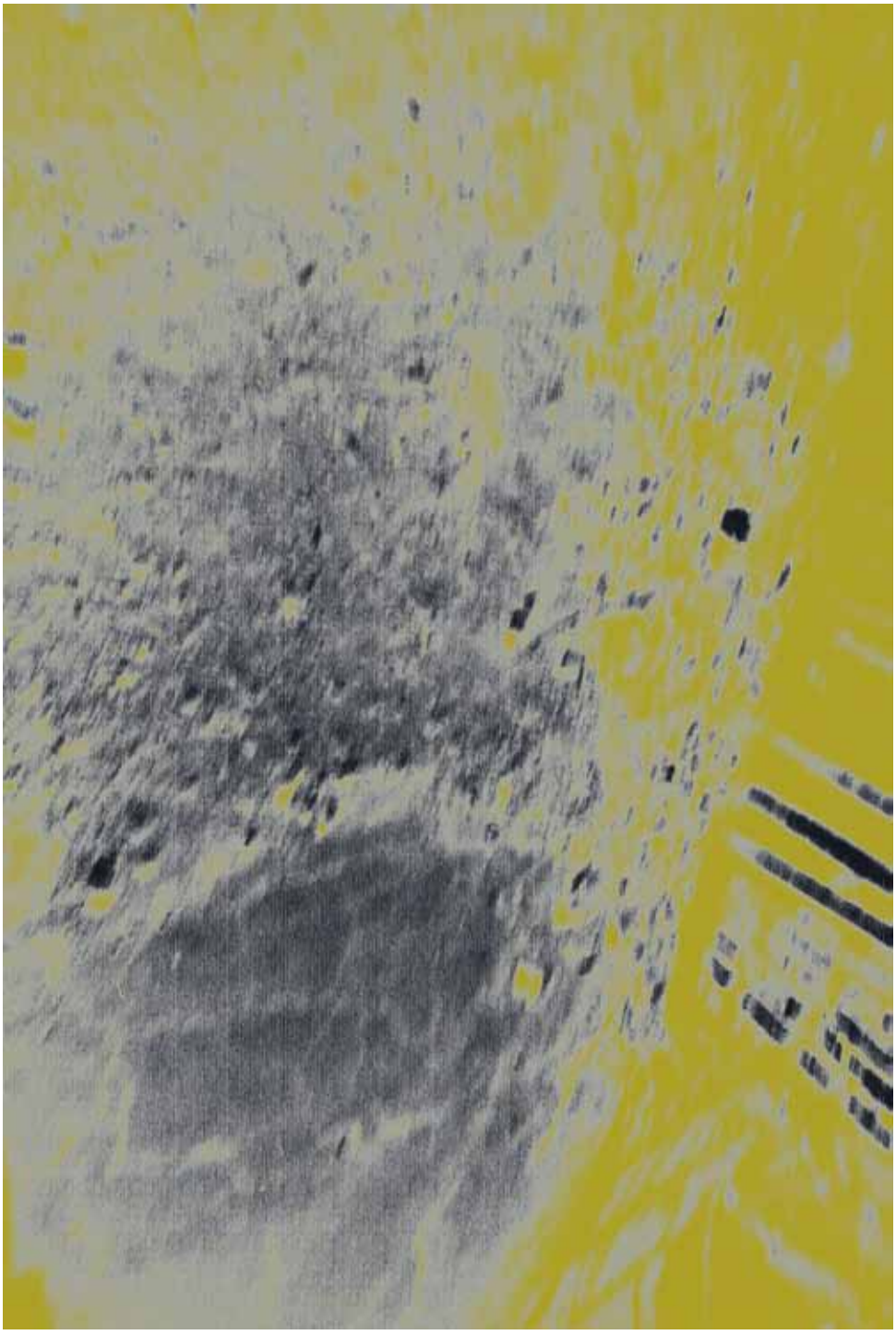
19. Ducreux M., Sa Cuhna A., Caramella C. et al. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v56-v68

20. eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations Published: 15 March 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee

21. NCCN Guidelines: Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2021, dostupné na www:http://www.nccn.org.

22. Javle M., Bekaii-Saab T., Jain A., Wang Y., et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. Cancer. 2016 Dec 15;122(24):3838- 3847.

23. Marin J.J.G., Prete M.G., Lamarca A., et al. working group 6 of the COST-action 18122 (Euro-Cholangio-NET) as part of the European Network for the study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Current and novel therapeutic opportunities for systemic therapy in biliary cancer. Br. J. Cancer. 2020 Sep;123(7):1047-1059



KAPITOLA 20

NÁDORY PEČENE

MUDr. Marek Rác, PhD.

20.1 Benígne nádory pečene

Benígne nádory pečene predstavujú heterogénnu skupinu lézií rozličného bunkového pôvodu. Ich nález je často náhodný (incidentálny) v rámci širokého využívania zobrazovacích vyšetrení. Do skupiny benígnych ložiskových lézií pečene zaraďujeme: hemangióm pečene, fokálnu nodulárnu hyperpláziu (FNH) a hepatocelulárny adenóm.

Diagnostika benígnych ložiskových lézií pečene

K identifikácii benígnych ložísk pečene prichádza často náhodne, pri realizácii ultrazvukového vyšetrenia. Identifikáciu ložiska má vždy sprevádzať dôsledný odber anamnézy, ktorá môže ozrejmiť relevantné okolnosti v kauzálnom vzťahu s ložiskovým procesom. Za rizikové znaky a prejav zhubných nádorov treba považovať anorexiu, pokles telesnej hmotnosti a nebolestivý ikterus. V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné dotazovať sa cielene po znakoch infekcie, epidemiologickej a cestovateľskej anamnéze. Dôležitá je lieková anamnéza, zvlášť užívanie orálnej antikoncepcie. Dôslednou anamnézou je možné odhaliť a identifikovať rizikové diagnózy a stavy, ktoré sa spájajú s pečeňovou cirhózou a rizikom rakoviny pečene. Ide o vírusové hepatitídy, podanie transfúzie, rizikovú tetováž, užívanie intravenóznych drog, konzumáciu alkoholu, metabolický syndróm, diabetes mellitus, obezitu, fajčenie a rodinnú anamnézu chronickej choroby pečene alebo nádorov pečene. Z pohľadu poškodenia pečene je potrebné vylúčiť konzumáciu rizikových liekov: metotrexátu, tamoxifenu alebo androgénov. Po dôslednom odbere anamnézy a klinickom vyšetrení je potrebné vylúčiť preexistujúce chronické ochorenie pečene. Následne sa pokračuje vhodným výberom zobrazovacích vyšetrení. Najdôležitejšie je zobrazovanie za použitia kontrastných látok. Dostupné metodiky sú CEUS (kontrastná ultrasonografia), počítačová tomografia (CT) a magnetická rezonancia (MR). Pri podozrení na benígne ložiskové postihnutie pečene obyčajne volíme prioritne MR, pre detailnejšie zobrazenie parenchýmu a lepšiu charakterizáciu ložiska. MR vyšetrenie nenesie so sebou radiačnú záťaž, a preto je zvlášť vhodné u ľudí mladšieho veku. Ak sú aké-

koľvek pochybnosti o benígnom charaktere ložiska, je potrebná histologizácia cestou cielenej pečeňovej biopsie. Ide o invazívnu metodiku, ktorá nesie so sebou riziko komplikácií. Preto indikácia biopsie je rozhodnutím skúseného multidisciplinárneho tímu odborníkov.

Hemangióm

Hemangióm je najčastejšie sa vyskytujúcim nádorom pečene. Výskyt v populácii sa odhaduje na 20 %. Typický je náhodný záchyt pri zobrazovacích vyšetreniach z najrozličnejších dôvodov. Mikroskopicky ide o kavernózne vaskulárne štruktúry. Podľa makroskopického vzhľadu a veľkosti sa delia na kapilárny, kavernózny a „giant" hemangióm. V zdravej pečeni majú obyčajne typický obraz v zobrazeniach. Na diagnostiku hemangiómov do 3 centimetrov postačuje obyčajne sonografia. U pacientov s poškodením pečene, onkologickou anamnézou sa vyžaduje nadstavbová kontrastná zobrazovacia metodika (CEUS, CT, MR). Vzhľadom na benígnu povahu sa nevyžaduje sledovanie. Gravidita ani užívanie kontraptív nie je pri hemangiómoch kontraindikované. Len pri symptomatických hemangiómoch sa vyžaduje invazívne riešenie.

Fokálna nodulárna hyperplázia (FNH)

Fokálna nodulárna hyperplázia je považovaná za druhý najčastejší benígny nádor pečene. V pitevných nálezoch sa vyskytuje v 1 – 3 %. Takmer výlučne sa vyskytuje u žien (90 % prípadov). Vo väčšine prípadov ide o solitárnu léziu do veľkosti 5 cm. FNH reprezentuje proliferatívnu bunkovú odpoveď na prítomnú aberantnú dystrofickú artériu. Patofyziologicky ide o polyklonálnu proliferáciu pečeňových buniek nasadajúcu na cievnu malformáciu. Z charakteru lézie vyplýva, že ide o asymptomatickú a stabilnú štruktúru, ktorá sa komplikuje v extrémne zriedkavých prípadoch. V zobrazeniach sa prejavuje typickou centrálnou jazvou. Manažment FNH býva konzervatívny a sledovanie FNH sa neodporúča.

Adenóm

Adenóm pečene patrí k zriedkavým benígnym nádorom pečene, výskyt sa odhaduje na 0,001 až 0,004 %. Výskyt je asi 10-násobne zriedkavejší v porovnaní s FNH. V pomere 10:1 sú častejšie postihnuté ženy. Dáva sa to do súvisu s úlohou pohlavných hormónov pri vzniku adenómov. 40-násobný nárast incidencie je pri dlhodobom užívaní hormonálnej kontracepcie. Nárast incidencie u mužov sa spája s užívaním anabolických steroidov. Aktuálny nárast prevalencie je evidentný v kontexte obezity a metabolického syndrómu. Podľa špecifickej morfológie sa určuje riziko vzniku komplikácií a riziko malígnej transformácie. Veľkostne môže ísť o drobné pár milimetrové lézie až po 30 cen-

timetrový nádor. Histologicky ide o zhluk pečeňových buniek – hepatocytov. Potenciálne nebezpečné sú pre riziko ruptúry a krvácania na jednej strane, na strane druhej pre riziko malígnej transformácie. Rizikové z pohľadu krvácania bývajú lézie väčšie ako 5 centimetrov. Rovnaké pravidlo platí pre riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu.

V diagnostike zohráva kľúčovú úlohu magnetická rezonancia, ktorá umožňuje typizáciu adenómov. Sledovanie a liečba sú závislé na pohlaví, veľkosti a rizikových znakoch progresie. Základnou podmienkou manažmentu je ukončenie užívania antikoncepcie, hormonálnych preparátov a zmena životného štýlu vedúca k poklesu telesnej hmotnosti. Chirurgické riešenie (resekcia) sa odporúča, ak je veľkosť adenómu nad 5 centimetrov u ženy, u muža sa odporúča resekcia nezávisle na veľkosti.

20.2 Malígne nádory pečene

Hepatocelulárny karcinóm (HCC)

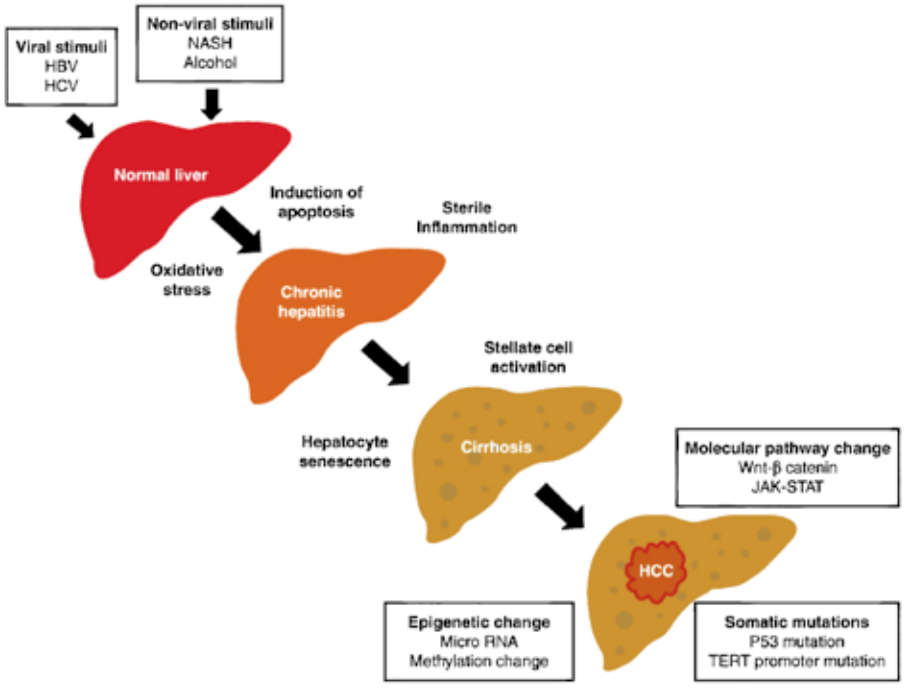
EPIDEMIOLÓGIA

HCC aktuálne predstavuje celosvetovo piate najčastejšie onkologické ochorenie, je na druhej priečke spomedzi úmrtí z nádorovej príčiny. V posledných rokoch sa pozoroval významný vzostup incidencie HCC. Globálne dominujúcu príčinu predstavujú chronické vírusové hepatitídy. Avšak v západnom svete viac ako polovica prípadov postihuje pacientov, ktorí nemajú hepatitídu vírusovej etiológie. Dve dominantné príčiny predstavuje alkoholová choroba pečene (ALD) a tuková nealkoholová (metabolická) choroba pečene (NAFLD). Bez ohľadu na etiologickú príčinu, cirhózu má zistenú asi 80 % pacientov s hepatocelulárnym karcinómom.

ETIOLÓGIA

Rozvoj HCC v teréne cirhózy predstavuje kaskádu dejov. Podobne, ako tomu býva pri iných neopláziách, vznik HCC v cirhóze predstavuje postupný proces v sekvencii dejov od hyperplázie, dysplázie až po karcinóm. Uvedený proces v teréne chronickej choroby pečene trvá roky až desaťročia. Neustály proces hepatocelulárnej deštrukcie, kompenzačnej proliferácie v teréne zápalu, oxidatívneho stresu, imunitnej odpovede na poškodenie, vedie za vzniku fibrózy k vytvoreniu vhodných podmienok pre karcinogenézu. Kľúčovú úlohu pri tomto procese zohráva aktivovaná stelátová bunka pečene. Jej primárnou úlohou po jej aktivácii je produkcia kolagénu, čo môže viesť až ku vzniku cirhózy. Aktivované stelátové bunky však produkujú aj množstvo cytokínov

a rastových faktorov, ktoré vedú k stimulácii onkogénnych dráh a napomáhajú expanzii a klonálnej selekcii hepatocytov. Postupujúcou fibrózou dochádza k akumulácii genomických aberácií, ktoré vedú ku vzniku HCC. Najčastejšie z nich sú bodové mutácie, mnohopočetné alelické delécie, erózie telomér a reaktivácia telomeráz. Kritickým krokom pri tomto procese karcinogenézy je selekcia monoklonálnej populácie premalígnych hepatocytov alebo progenitorových buniek, z ktorých následne vznikne HCC. Výnimočná heterogenita genomických aberácií dokazuje, že na uvedenom procese karcinogenézy sa zúčastňujú mnohé procesy a regulačné dráhy. Fenotypová heterogenita malígnych hepatocytov pri HCC zrejme odzrkadľuje rozličné etiológie, nádorové charakteristiky a rôzny klinický priebeh choroby. Dnes už je všeobecne známym faktom, že HCC môže vzniknúť aj v necirhotickom teréne. Neurčitá frakcia je na podklade transformácie hepatálnych adenómov. Doposiaľ sa najčastejšie prípady necirhotických HCC spájali s hepatitídou B. Priamy onkogénny potenciál vírusu hepatitídy B sa spája s integráciou vírusového genómu a transaktivačného efektu HBx proteínu. Dokázaný je synergický efekt aflatoxínu na priebeh hepatokarcinogenézy. HCC bez preexistujúcej cirhózy môže vzniknúť aj v teréne hepatitídy C, je tomu tak v cca 15 % prípadov. Tento



Obrázok 65. Prevencia hepatokarcinogenézy pri cirhóze pečene

proces potenciuje používanie alkoholu. Neustále rastúca incidencia HCC sa však zvyšuje s rastúcim počtom poškodení pečene v kauzálnom vzťahu k metabolickému syndrómu. HCC sa dokázal aj u pacientov s rozvinutým metabolickým syndrómom a histologicky preukázanou steatózou pečene, aj bez dokázanej steatohepatitídy či fibrózy. Toto zistenie je alarmujúce, nakoľko sa dá predpokladať, že ku vzniku HCC za určitých okolnosti postačuje jednoduchá steatóza pečene. Analýza údajov z USA v období rokov 2002 – 2008 preukázala, že NAFLD bola najčastejšia choroba etiologicky spájaná s HCC. Bolo tomu tak vo viac ako tretine prípadov. Cirhóza bola zistená v menej ako polovici prípadov HCC. Tieto epidemiologické údaje poukazujú na ohromný rozmer problému. Spomedzi rizikových faktorov vzniku HCC sa postupne vyprofilovali a považujú sa za najzávažnejšie obezita, diabetes mellitus. Najpodstatnejší samostatný rizikový faktor predstavuje cirhóza pečene, tá je vo všeobecnosti prítomná až do 80 % prípadov HCC. A to nezávisle od etiologickej príčiny jej vzniku. Obrátene platí, že asi 20 – 30 % pacientov postihnutých HCC nemá karcinóm v teréne cirhózy. Cirhóza teda nepredstavuje esenciálnu podmienku vzniku HCC.

KLINICKÝ OBRAZ

Obezita predstavuje chronický systémový zápalový proces, ktorý sa spája s rozvojom inzulínovej rezistencie. Tukové tkanivo nepredstavuje len pasívnu zásobáreň energie, ale predstavuje hormonálne aktívny orgán. Secernuje množstvo adipocyt špecifických proteínov, adipocytokínov a ďalších hormónov so širokým spektrom fyziologických efektov. Tieto signálne molekuly môžu za patologických podmienok viesť k rozvoju komplikácií obezity. Adipocytokíny, medzi ktoré patria TNF alfa, rezistín, leptín, adiponektín, účinkujú na lokálnej (autokrínna/parakrínna) a systémovej (endokrinná) úrovni. Vedú spoločne ku vniku prozápalového prostredia. Následne k zhoršeniu inzulínovej rezistencie, inhibícii apoptózy, k zvýšeniu bunkovej proliferácie a angiogenéze. V tukovom tkanive dochádza k expresii molekúl s priamym efektom na metabolizmus buniek, napríklad faktor rastu cievneho endotelu – vascular endothelial growth factor (VEGF). Ten stimuluje expresiu prozápalových a proonkogénnych proteínov TNF-alfa, IL-6 a IL-1. Lipotoxicita predstavuje kľúčový faktor vzniku dysfunkcie hepatocyte. Odpoveď v zmysle reparácie, regenerácie, fibrózy a zápalu môžu viesť k poškodeniu pečene, vzniku fibrózy, cirhózy a HCC.

Diabetes mellitus sa spája so zvýšeným rizikom vzniku neoplázií. Kľúčovú úlohu zohráva inzulínová rezistencia. Výsledky veľkej populačnej štúdie z USA preukázali, že diabetes mellitus zvyšuje riziko vzniku HCC 3-násobne. Inzulínová rezistencia sa spája so zníženou senzitivitou na inzulín, ako výsledok porušenej schopnosti inzulínu suprimovať glykózu a stimulovať elimináciu

glukózy v periférii. K prekonaniu inzulínovej rezistencie a na zachovanie normálnej metabolickej funkcie má slúžiť nadmerná produkcia inzulínu – kompenzačná hyperinzulinémia. Pečeň secernuje rastový factor, insulinlike growth factor (IGF)-1. IGL-1 je jedným z najpotentnejších aktivátorov bunkovej proliferácie. Taktiež predstavuje silný inhibítor apoptózy. Hyperinzulinémia vedie k početným dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy, zvýšení mitogenéz, ktoré môžu viesť ku vzniku tumoru. Inzulínová rezistencia priamo akceleruje hepatokarcinogenézu cez stimuláciu neovaskularizácie v pečeni. Inzulín a IGF-1 vedú k proliferácii buniek, zvyšujú množstvo rastových faktorov (prevažne endothelial growth factor) a inhibujú apoptózu. IGF-1 má priamy mitogénny efekt a aktivuje MAPK (mitogen-activated protein kinase). Taktiež zvyšuje expresiu protoonkogénov c-fos a c-jun.

DIAGNOSTIKA

Aktuálne rastie potenciál vyšetrovania genetických polymorfizmov a ich úloha v diagnostike a rozhodovacom procese nielen u pacientov s rizikom HCC. Viaceré polymorfizmy a genetické faktory mnohých génov významne vplývajú na priebeh a progresiu chronických ochorení pečene a podmieňujú celkový výsledok patologických procesov v pečeni. Variácie v géne PNPLA3 (Patatinlike phospholipase domain-containing protein 3, tzv. adiponutrin) sa spájajú so zrýchlenou progresiou fibrózy. Nosičstvo PNPLA3 rs738409 C>G polymorfizmu sa spája zo zvýšeným rizikom vzniku HCC.

Včasná detekcia cestou surveillance (pravidelná, periodická kontrola) je efektívny spôsob diagnostiky HCC vo včasných štádiách s potenciálom kurabilnej liečby. Detekcia na základe prítomnosti symptómov reflektuje pokročilé štádiá HCC, kde vyliečenie už nie je možné. Cieľom surveillance je redukcia mortality špecifickej pre HCC záchytom v kurabilných včasných štádiách. Dnes sa preferenčne využíva periodické ultrazvukové vyšetrenie pečene u rizikových pacientov v 6-mesačných intervaloch.

Kľúčom k úspechu liečby HCC je schopnosť včasne a rýchle stanoviť diagnózu HCC. Ide o preventabilné ochorenie, ktoré sa vyskytuje takmer výlučne v teréne chronického pečeňového ochorenia. Dôsledné používanie efektívnych nástrojov surveillance by malo umožniť efektívnu liečbu pacientov s HCC. Na predikciu výsledku/vyhliadok pacienta a na určenie primeranej modality liečby sa aktuálne používa Barcelonská klasifikácia HCC (BCLC). Zohľadňuje charakteristiky tumoru ako veľkosť, počet ložísk, prítomnosť cievnej invázie a markery závažnosti pečeňového poškodenia. Aktuálne žiadna prognostická klasifikácia integrujúca relevantné kritéria do praktického rozhodovacieho algoritmu nezohľadňuje molekulárne charakteristiky tumoru.

AFP (alfafetoproteín) nepotvrdil svoju schopnosť preukázať diagnózu

HCC, neumožnuje odlíšiť vysoko a nízko rizikového pacienta pre vznik HCC a ani vysokorizikové znaky tumoru ako diferenciácia tumoru či mikroinvázia. Jeho nedostatkom je nízka senzitivita. Takmer polovica pacientov s HCC má jeho hodnoty normálne. Ani ďalšie sérové markery HCC ako napríklad aglutinin-reactive AFP (AFP-L3), desgamma carboxyprotrombin (DCP) a gly--pican-3 (GPC3) nepreukázali svoje opodstatnenie pri včasnej detekcii HCC.

Diagnostika HCC pozostáva z detekcie malígne transformovaných hepatocytov zistených pri biopsii alebo na základe charakteristického obrazu v dynamickom kontrastnom zobrazení (CT, MR). Typickým rádiologickým znakom HCC je detekcia hypervaskularizovanej nodulárnej lézie (uzla). Charakteristickým rádiologickým znakom HCC je intenzívne vychytávanie kontrastnej látky v areriálnej fáze vyšetrenia (wash-in), po ktorom nasleduje typický washout kontrastu v neskorej venóznej fáze vyšetrenia. Tento obraz reflektuje arteriálne zásobenie HCC.

KLASIFIKÁCIA

HCC pozostáva zo širokého spektra nádorov s rôznym biologickým správaním, ktoré tvorí paralelu pestrému portfóliu etiológií pečeňového ochorenia. Alokácia liečby nie je ovplyvnená len štádiom a rozsahom nádorového procesu, ale aj stupňom pečeňovej dysfunkcie. Preto správna diagnostika preexistujúcej pečeňovej choroby a jej klasifikácia býva v rozhodovacom procese pri manažmente pacienta kruciálna. Vo svete sa používa viacero validovaných systémov klasifikácie HCC. Najširšie uplatnenie má BCLC klasifikácia. Liečebný algoritmus vychádza z Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikácie. BCLC systém posudzujúci štádium choroby popisuje ako veľmi včasné štádium karcinómu pečene stav, keď je prítomné v parenchýme pečene jedno ložisko, rozmer ložiska <2 cm, poškodenie pečene v triede Child-Pugh A (štádium 0). Prípady solídneho ložiska alebo prítomnosť ≤3 uzlov s rozmerom ≤3 cm ako včasné štádium (štádium A). Multinodulárny HCC predstavuje stredne pokročilé štádium HCC (štádium B). Prípady s prítomnou vaskulárnou inváziou alebo extrahepatálnym šírením predstavujú pokročilé štádium (štádium C). V prípadoch, ak má pacient cirhózu klasifikovanú ako triedu Child-Pugh C a nízky výkonnostný status ≥2, považujeme za terminálne štádium HCC (štádium D). Pacienti vo včasnom štádiu 0 alebo A majú lepšiu prognózu ako pacienti v pokročilom štádiu choroby. Záchyt vo včasných štádiách s dobrou prognózou však nebýva častý. Len asi 25 % pacientov s rakovinou pečene sa zdiagnostikuje vo včasnom štádiu.

LIEČBA

Podľa uvedených kritérií je jednotlivým štádiám priradený optimálny

spôsob liečby. Podľa BCLC odporúčaní je alokácia liečby nasledovná: pre pacientov s HCC vo veľmi včasnom a včasnom štádiu HCC je indikovaná **chirurgická liečba** (resekcia alebo transplantácia) alebo **ablačná technika.** Pri dostatočnej funkčnej rezerve parenchýmu pečene, respektíve pri HCC v necirhotickej pečeni odporúčajú resekciu ako metódu prvej voľby, transplantáciu pečene v prípade, ak nie je resekčný výkon možný. V teréne pečeňovej cirhózy s nedostatočnou funkčnou rezervou je ortotopická **transplantácia pečene** najlepšou možnosťou liečby. Jednak sa odstráni nádorové tkanivo, odstráni sa cirhotická pečeň, ktorá je považovaná za prekancerózu a dôjde k reštitúcii hepatálnych funkcií. Aktuálne pri dodržaní tzv. Milánskych kritérií – za prísnej selekcie pacientov – sa dosahuje 5-ročné prežívanie vo viac ako 70 %.

Ablácia je alternatívou chirurgickej liečby pacientov v skorom štádiu HCC pri kontraindikácii chirurgickej intervencie. Aktuálne sa širšie využívajú dve metodiky. RFA (rádiofrekvenčná ablácia) a MWA (mikrovlnná ablácia) sú potenciálne kurabilnou liečbou s podobným prežívaním ako chirurgická liečba. 5-ročné prežívanie dosahuje cca 50 % pacientov.

Transkatétrovú artériovú chemoembolizáciu je optimálne použiť v štádiu stredne pokročilého HCC. TACE je založená a pozostáva zo simultánnej aplikácie chemoterapeutika (doxorubicín) a embolizácie okluzívnymi časticami. Využíva sa práve kľúčová charakteristika HCC – hypervaskularizácia tumoru. Selektívne podanie chemoterapie a oklúzívnych častíc umožňujú dosiahnutie vysokej koncentrácie chemoterapeutika v nádorovom tkanive bez významnejšej systémovej distribúcie. Práve oklúzia ciev nádoru spoločne s účinkom chemoterapeutika rezultujú do ischémie a hypoxie, ktorá by mala potencovať účinok lokálne podanej chemoterapie. Efekt tejto paliatívnej modality je však limitovaný a optimálnu odpoveď dosahuje len cca tretina pacientov. Rádioembolizácia za použitia mikročastíc s ytriom-90 sa nazýva SIRT (selektívna intraartériová rádioterapia). Je určená pre pacientov s neresekabilným HCC.

Sorafenib a regorafenib sa indikuje v pokročilom štádiu choroby. Sorafenib je orálny multityrozínový kinázový inhibítor a inhibítor angiogenézy. Vykazuje aktivitu voči rastovému faktoru endotelu (VEGFR)-2, PDGFR, c-Kit receptorom, BRAF a p38 signálnej dráhe. Bol prvou dostupnou systémovou liečbou pri pokročilom HCC s preukázaným benefitom na prežívanie.

V terminálnom štádiu sa odporúča **podporná liečba.** Počas posledných dvoch dekád, uvedené terapeutické modality priniesli pacientom predĺženie života. Týkajú sa hlavne manažmentu pacientov vo včasných štádiách HCC. Preto snaha smeruje do včasnej detekcie a liečby HCC v skorom štádiu, keď je potenciálne možná kuratívna liečba. Rozsah pečeňovej choroby a poškodenie funkčnej rezervy pečene predstavujú dva kľúčové body multidisciplinárnej spolupráce.

20. 3 Cholangiocelulárny karcinóm (CCA)

CCA predstavuje skupinu malígnych nádorov, ktoré postihujú žlčovody. CCA je druhým najčastejším primárnym malígnym ochorením pečene. Pre CCA je typická nepriaznivá prognóza a rezistencia voči používanej chemoterapii. Podľa anatomickej lokalizácie sa delí na intrahepatický (iCCA), perihilárny (pCCA) a distálny CCA (dCCA). Vo včasných štádiách býva obyčajne asymptomatický, preto uniká diagnostike v kurabilnom štádiu. Diagnostikuje sa prevažne ako symptomatický, metastázujúci nádor na základe klinického obrazu, nešpecifických serologických biomarkerov, výsledkov zobrazení či na podklade bioptického vyšetrenia. Neskorá diagnostika neumožňuje efektívnu liečbu, ktorá pozostáva z chirurgického riešenia (resekcia, transplantácia pečene). Chemoterapia predstavuje paliatívnu časť možnosti liečby.

CCA vzniká z bunky, ktorú postihne karcinóm spôsobujúca mutácia. Nádorové kmeňové bunky sú zodpovedné za rast a šírenie nádoru. Anatomické rozdiely, správanie nádoru smerujú k potenciálne rozdielnemu pôvodu buniek CCA. Makroskopicky sa obyčajne prezentuje ako nádorová masa so zavzatím žlčovodu a okolia (90 %). Izolovaná periduktálna infiltrácia alebo intraduktálne rastúci proces sú zriedkavé. Väčšinou histologicky ide o hlien produkujúci adenokarcinóm. Intrahepatický CCA sa môže vyskytovať ako kombinácia dvoch subtypov: hlien produkujúci adenokarcinóm v koexistencii s okrskom diferencovaných hepatocytov a neoplastickej duktálnej proliferácie.

Primárna sklerotizujúca cholangitída, pečeňové parazitózy, HBV a HCV spôsobené poškodenie pečene predstavujú najvýznamnejšie rizikové faktory CCA. Väčšina CCA však vzniká pri absencii evidentnej chronickej choroby pečene či zrejmých rizikových faktorov.

Klinické prejavy môžu byť heterogénne, v začiatku choroby býva priebeh asymptomatický. V prípade intrahepatického CCA sa 25 % prípadov objaví incidentálne. V prípade perihilárneho a distálneho CCA býva nebolestivý ikterus častým klinickým nálezom. V prípade PSC sa CCA môže prejaviť ako rýchle zhoršenie klinického stavu, ako dominantná striktúra či počas predtransplantačných vyšetrení alebo aj náhodne počas procesu transplantácie. Diagnostika sa opiera o kombináciu klinických, rádiologických a nešpecifických biochemických nálezov. Pri nejasnostiach je často potrebná biopsia ložiska s histologizáciou. Rádiologický obraz sa obyčajne prejavuje ako striktúra žlčovodu (ERCP). MR spoločne s MRCP (magnetickorezonančná cholangiopankreatikografia) reprezentuje diagnostickú modalitu s najvyššou presnosťou. Výzvou zostáva definitívne preukázanie malígneho pôvodu striktúry. Pre definitívnu diagnózu býva obyčajne potreba realizácie ERCP, v dnešných podmienkach je možnú túto zobrazovaciu metodiku doplniť o cholangioskopiu s biopsiou.

Kompletná resekcia alebo transplantácia u selektovaných pacientov býva jediná potenciálne kurabilná metóda liečby. V prípade neresekabilného tumoru sú k dispozícii viaceré možnosti lokoregionálnej terapie (transarteriálna chemoembolizácia, transarteriálna rádioembolizácia, rádiofrekvenčná ablácia) alebo chemoterapia. Liečba sa viaže na dedikované centrá s multidisciplinárnou expertízou, v ktorých je možné diagnostiku a liečbu personalizovať.

Skratky

ALD	alkoholová choroba pečene
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
CCA	cholangiocelulárny karcinóm
CT	komputerová tomografia
FNH	fokálna nodulárna hyperplázia
HBV	hepatitída typu B
HCV	hepatitída typu C
HCC	hepatocelulárny karcinóm
IGF-1	insuline-like growth factor
MR	magnetická rezonanica
MRCP	magnetickorezonančná cholagiopankreatikografia
NAFLD	tuková nealkoholová (metabolická) choroba pečene
RFA	rádiofrekvenčná ablácia

Referencie

1. Bahirwani R., Reddy K.R. Review article: The evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(8):953-965. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03805.x
2. Colombo M., Forner A., Ijzermans J., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65(2):386-398. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.001
3. Marrero J.A., Ahn J., Rajender Reddy K., Americal College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1328-1347. doi:10.1038/ajg.2014.213
4. Bonder A., Afdhal N. Evaluation of Liver Lesions. *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):271-283. doi: 10.1016 /j.cld.2012.03.001
5. Giannitrapani L., Soresi M., La Spada E., Cervello M., D'Alessandro N., Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:228-236. doi:10.1196/annals.1386.044
6. Socas L., Zumbado M., Pérez-Luzardo O., et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med*. 2005;39(5):1-4. doi:10.1136/bjsm.2004.013599
7. Bioulac Sage P., Taouji S., Possenti L., Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: The impact of overweight and obesity. *Liver Int*. 2012;32(8):1217-1221. doi:10.1111/j.1478--3231.2012.02786.x

8. Bieze M., Phoa S.S.K.S., Verheij J., Van Lienden K.P., Van Gulik T.M. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg*. 2014;101(7):847-855. doi:10.1002/bjs.9493

9. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107

10. Sanyal A., Poklepovic A., Moyneur E., Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(9):2183-2191. doi: 10.1185/ 03007995. 2010. 506375

11. Starley B.Q., Calcagno C.J., Harrison S. a. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51(5):1820-1832. doi:10.1002/hep.23594

12. Hashimoto E., Yatsuji S., Tobari M., et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(S19):89-95. doi:10.1007/s00535-008-2262-x

13. Thorgeirsson S.S., Grisham J.W. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2002;31(4): 339-346. doi:10.1038/ng0802-339

14. Farazi P.A., DePinho R.A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):674-687. doi:10.1038/nrc1934

15. Stoot JHMB, Coelen RJS, De Jong M.C., Dejong CHC. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB*. 2010;12(8):509-522. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00222.x

16. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273.e1. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.061

17. Hussain S.P., Schwank J., Staib F., Wang XW, Harris C.C. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene*. 2007;26(15):2166-2176. doi:10.1038/sj.onc.1210279

18. Yeh M.M., Daniel HD-J, Torbenson M. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinomas in non-cirrhotic livers. *Mod Pathol*. 2010;23(2):276-283. doi:10.1038/modpathol.2009.174

19. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*. 2009;49(3):851-859. doi:10.1002/hep.22734

20. Guzman G., Brunt E.M., Petrovic L.M., Chejfec G., Layden T.J., Cotler S.J. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(11):1761-1766. doi:10.1043/1543-2165-132.11.1761

21. Dyson J., Jaques B., Chattopadyhay D., et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60:110-117. doi:10.1016/j.jhep.2013.08.011

22. Sanyal A.J., Yoon S.K., Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4(Supplement 4):14-22. doi:10.1634/theoncologist.2010-S4-14

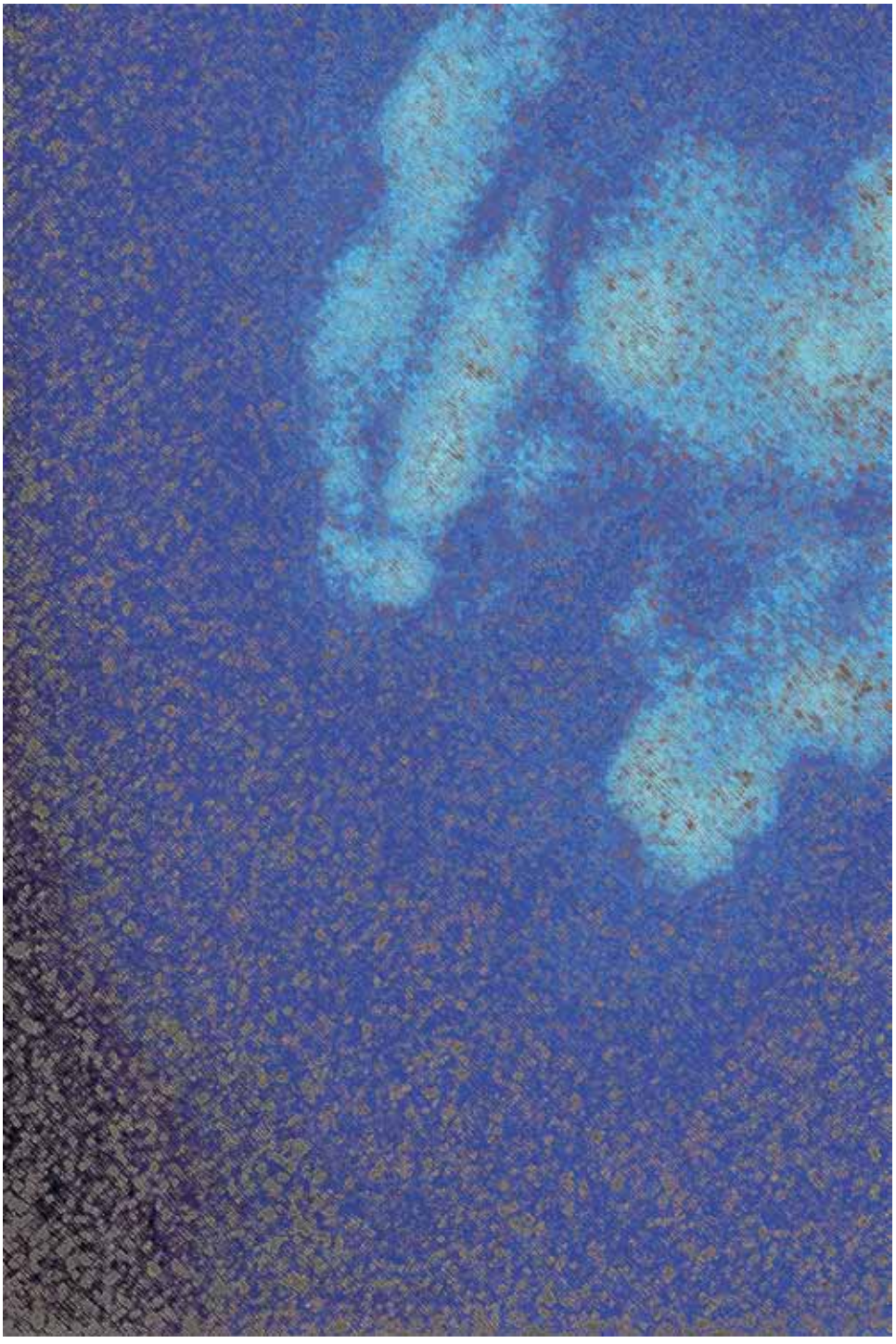
23. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., et al. Diabetes and Cancer: A consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-1685. doi:10.2337/dc10-0666

24. Welzel T.M., Graubard B.I., Zeuzem S., El-Serag H.B., Davila J.A., McGlynn K.A. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-medicare database. *Hepatology*. 2011;54(2):463-471. doi:10.1002/hep.24397

25. Liu Y.-L., Patman G.L., Leathart J.B.S., et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):75-81. doi:10.1016/j.jhep.2014.02.030

26. Badinková Jana, Skladaný Ľubomír, Adamcová-Selčanová Svetlana et al. Surveillance hepatocelu-lárneho karcinómu v rizikovej kohorte HEGITO BB: prvé výsledky. *Trendy v hepatológii*. 2011;3(suppl 1):29-30.

27. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.
28. Farinati F., Marino D., De Giorgio M., et al. Diagnostic and Prognostic Role of alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or Neither? *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):524-532. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00443.x
29. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-700. doi:10.1056/ NEJM199603143341104
30. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857
31. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Accessed May 23, 2017. http://www.easl.eu/medias/cpg/issue7/English-Report.pdf
32. Banales J.M., Cardinale V., Carpino G., et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):261-280. doi:10.1038/ nrgastro.2016.51
33. Komuta M., Govaere O., Vandecaveye V., et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. 2012;55(6):1876-1888. doi:10.1002/ hep.25595
34. Rösch T., Meining A., Frühmorgen S., et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(7):870-876. doi:10.1067/ mge.2002.124206



KAPITOLA 21

UROLOGICKÉ NÁDORY

MUDr. Marián Streško, PhD.

21.1 Nádory obličiek

EPIDEMIOLÓGIA

Nádory obličiek *Renal cell carcinoma* (RCC) predstavujú 3 % až 5 % všetkých zhubných nádorov u dospelých mužov a žien. RCC je 7. najčastejším nádorovým ochorením u mužov a celkovo 10. najčastejším nádorovým ochorením. Incidencia a miera úmrtnosti RCC je v poslednom období stacionárna. Je to dôsledkom rozšíreného použitia neinvazívnych rádiologických techník predovšetkým sonografie a počítačovej tomografie. Tieto vyšetrovacie modality umožňujú včasnú diagnostiku skorých klinických štádií RCC. To vedie k lepším výsledkom liečby a k zlepšenému prežívaniu pacientov.

ETIOLÓGIA

Príčiny vzniku RCC nie sú známe. Existuje niekoľko rizikových faktorov, ktoré zvyšujú riziko vzniku RCC:

Fajčenie: U fajčiarov bolo dokázané o 36 % zvýšené riziko vzniku nádoru obličky. Fajčiari majú väčšinou diagnostikované ochorenie v pokročilejšom štádiu, čo je spôsobené agresívnejšou povahou ochorenia.

Obezita: Obezita je rizikový faktor pre vznik renálneho karcinómu u žien aj u mužov. Riziko vzniku renálneho karcinómu sa zvyšuje s rastúcim body mass indexom. Pacienti so zvýšenou hmotnosťou majú nádory, ktoré sú väčšinou diagnostikované vo včasnom štádiu a sú menej agresívne. Ak sa u týchto pacientov vyskytne metastatické ochorenie títo pacienti majú lepšiu prognózu ako pacienti s nižšou hmotnosťou.

Cystické ochorenie obličiek a chronické ochorenie obličiek: Riziko rozvoja renálneho karcinómu je u dialyzovaných pacientov s polycystickým ochorením obličiek až 30-krát vyššie ako u bežnej populácie. U pacientov s chronickým ochorením obličiek je klesajúca rýchlosť glomerulárnej filtrácie spojená so zvýšeným rizikom rakoviny obličiek.

Pracovná expozícia: Pracovná expozícia toxickým zlúčeninami, ako je kadmium, azbest a vedľajšie ropné produkty je spojená so zvýšeným rizikom RCC.

Analgetiká: Dlhodobé požívanie analgetických kombinácií, ako napríklad fenacetínu a aspirínu, môže viesť k chronickému zlyhaniu obličiek. Títo pacienti sú vystavení zvýšenému riziku vzniku panvičkových a uroteliálnych nádorov.

Genetické faktory: Riziko druhého, metachrónneho RCC je zvýšené u pacientov, ktorí už prekonali karcinóm obličiek. Toto zvýšené riziko je najvýraznejšie u pacientov, ktorý prekonali karcinóm obličky v mladšom veku.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz karcinómu obličky pozostáva z klasickej triády. Je to hematúria, bolesti bedrovej oblasti a hmatný tumor v mieste obličky. Hematúria je najčastejšie príznakom karcinóm obličky a vyskytuje sa približne už u 60 % pacientov. Bolesti bedrovej oblasti sa vyskytujú asi pri 45 % prípadov a hmatný tumor asi u 35 % prípadov. Tieto príznaky sú však už známkami pokročilého nádoru. Asi 30 % pacientov má paraneoplastické prejavy. Tieto prejavy sú spôsobené imunitnou reakciou. Medzi tieto prejavy patria subfebrility alebo febrility nejasnej etiológie a nočné potenie.

DIAGNOSTIKA

Základnom diagnostiky je určenie rozsahu ochorenia. CT vyšetrenie brucha je základné vyšetrenie pri diagnostike nádorov obličiek. Ultrasonografické vyšetrenie obličiek je menej senzitívne ako CT. Je výhodné pri diferenciálnej diagnostike benígnych cýst voči solídnemu nádoru. Magnetická rezonancia brucha je indikovaná na určenie lokálneho rozsahu ochorenia a postihnutia lymfatických uzlín. Používame ju v prípade, keď predchádzajúce vyšetrenia sú nejednoznačné.

HISTOLOGICKÉ PODTYPY

Nádory obličiek rozdeľujeme na malígne alebo benígne nádory renálneho parenchýmu a dutého systému obličky.

Nádory obličiek sa klasifikujú podľa štádia, histologického typu a gradingu ochorenia. Toto sú 3 základné kritériá, ktoré je nutné stanoviť pri diagnóze karcinómu obličky.

Štádium ochorenia určuje rozsah nádoru a poukazuje na prítomnosť respektíve neprítomnosť metastáz v uzlinách alebo v iných orgánoch. Štádium ochorenia určíme pomocou TNM klasifikácie.

Histologický typ nádoru. Najčastejším malígnym ochorením je adenokarcinóm, ktorý vzniká z buniek proximálnych tubulov (v oblasti kôry obličiek). Z adenokarcinómov je najčastejším histologickým typom svetlobunkový karcinóm, ktorý sa vyskytuje približne v 80 %. Papilárny renálny karcinóm sa vyskytuje asi v 10 % a chromofóbny renálny karcinóm asi v 5%. Zvyšných 5 %

tvoria karcinóm karcinómy zo zberných obličkových kanálikov a viacero vzácnych podtypov karcinómu obličiek.

U detí sa vyskytuje nefroblastóm, ktorý sa označuje ako Wilmsov nádor a tvorí približne 5 % všetkých zhubných nádorov obličky.

Grade nádoru – stupeň diferenciácie klasifikujeme podľa Fuhrmanoveho nukleárneho gradingu. Na základe neho rozdeľujeme nádory do štyroch stupňov od 1 po 4 podľa agresivity nádoru.

PREVENCIA A SKRÍNING

Skríning asymptomatických jedincov sa neodporúča z dôvodu nízkej prevalencie RCC v bežnej populácii. Jedinci s vysokým rizikom rozvoja RCC by však mali podstupovať pravidelné monitorovanie pomocou abdominálnej ultrasonografie, počítačovej tomografie (CT) alebo zobrazovania magnetickou rezonanciou (MRI), aby sa zistilo skoré ochorenie.

Kandidáti na skríning zahŕňajú pacientov s ktorýmkoľvek z nasledujúcich stavov:

- Dedičné stavy spojené so zvýšeným výskytom RCC alebo iných nádorov obličiek, vrátane Von Hippel-Lindauovho syndrómu a tuberóznej sklerózy.
- Konečné štádium ochorenia obličiek, najmä mladších jedincov bez závažných komorbidných ochorení, ktorí sú na dialýze tri až päť rokov alebo dlhšie.
- Silná rodinná anamnéza RCC.
- Predchádzajúce ožarovanie obličiek.

LIEČBA

Lokalizované ochorenie: Jedinou liečebnou možnosťou, ktorá môže trvalo vyliečiť pacienta je chirurgická liečba:

Chirurgická liečba: Základná liečebná možnosť pri ktorej odstraňujeme nádor alebo nádor aj s obličkou. Máme dve základné liečebné možnosti.

Parciálna nefrektómia – odstránenie nádoru so zachovaním postihnutej obličky. Je indikovaná u nádorov pod 10 cm.

Radikálna nefrektómia – odstránenie nádoru spolu s obličkou. Je indikovaná u pokročilých nádorov.

Nechirurgický prístup – u pacientov, u ktorých nie je možná operácia je možná termálna ablácia nádoru (rádiofrekvenčná ablácia, kryoterapia).

Adjuvantná liečba: U pacientov s vysokým rizikom rekurencie ochorenia je možná adjuvantná liečba imunoterapiou (pembrolizumab). Vzhľadom k nežiaducim účinkom tejto liečby je nutné zohľadniť riziká a prínos tejto liečby. Doteraz ešte nie sú dostupné informácie o tom, či táto liečba zlepšuje celkové prežívanie.

Pokročilé a metastatické ochorenie:

Vznik metastatického ochorenia je pomerne častá komplikácia RCC. Po chirurgickej resekcii RCC sa až u jednej tretiny pacientov vyskytne recidíva ochorenia. Približne 15 % pacientov s karcinómom obličky má lokálne pokročilý alebo metastatický nádor, ktorý nie je chirurgicky riešiteľný. Priebeh ochorenia u pacientov s pokročilým alebo metastatickým RCC sa môže značne líšiť. Prežívanie sa pohybuje od niekoľkých mesiacov až po niekoľko rokov v závislosti od klinických, patologických, laboratórnych a rádiologických znakov ochorenia. Na základe týchto kritérií sa rozhodujeme o liečbe pacienta.

Stratifikácia rizika – Výber liečby u pacientov s pokročilým ochorením je založený na prognostických rizikových faktoroch. Najpoužívanejší prognostický model International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium **(IMDC)** zahŕňa šesť nepriaznivých prognostických faktorov:

1. Výkonnostný stav podľa Karnofského (KPS) <80 percent
2. Čas od diagnózy po l. vznik recidívy <1 rok
3. Koncentrácia hemoglobínu nižšia ako spodná hranica normy
4. Vápnik v sére je vyšší ako horná hranica normy
5. Počet neutrofilov je vyšší ako horná hranica normy
6. Počet krvných doštičiek je vyšší ako horná hranica

Pacienti, ktorí nemajú žiadny z týchto rizikových faktorov majú nízke riziko. Pacienti s jedným alebo dvoma rizikovými faktormi majú stredné riziko. Pacienti s tromi alebo viacerými rizikovými faktormi majú vysoké riziko.

Liečebné možnosti:

Máme k dispozícii dve hlavné skupiny liekov, a to je imunoterapia a cielená liečba. Chemoterapia je u RCC málo účinná a v súčasnosti sa používa len výnimočne.

Imunoterapia: O veľkom význame imunity pri vzniku RCC potvrdzujú údaje o tom, že odstránenie primárneho nádoru obličky môže vyvolať imunitnú odpoveď, ktorá niekedy vedie k spontánnemu ústupu metastáz.

Možnosti imunoterapie:

1. Inhibítory kontrolného bodu programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) (nivolumab a pembrolizumab)
2. Inhibítory kontrolného bodu ligandu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-L1) (avelumab a atezolizumab).

Možnosti cielenej liečby:

1. Monoklonálne protilátky: Ipilimumab: Imunitné T-lymfocyty môžu priamo usmrtiť nádorovú bunku, na ktorej povrchoví štruktúru (antigén) sa naviažu. T-lymfocyt má na svojom povrchu receptory (antigény) ktoré regulujú jeho účinnosť. Kľúčovým regulátorom účinnosti je antigen CTLA-4, ktorý svojou aktivitou inaktivuje T-lymfocyt. Týmto mechanizmom, môže nádorová bunka prežiť. Ipilimumab sa viaže na antigén CTLA-4 a tím bráni inaktivácii T-lymfocytu a T lymfocyt je aktívny a môže usmrtiť nádorovú bunku.
2. Inhibítory vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) (axitinib, sunitinib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib a bevacizumab).

Ochorenie s priaznivým rizikom a nízkou náložou ochorenia – odporúčame len sledovanie, bez aktívnej liečby. Toto nám umožňuje odloženie liečby aj na niekoľko mesiacov.

Ochorenie s nízkym rizikom a vyššou náložou ochorenia – odporúčame režimy založené na imunoterapii v kombinácii s inhibítormi VEGF. Táto liečba má relatívne priaznivý profil nežiaducich účinkov, ale neskorší nástup účinku.

Ochorenie so stredným alebo vysokým rizikom – u týchto pacientov sa odporúča kombinácia imunoterapie s inhibítormi VEGF alebo s ipilimumabom. Kombinácia imunoterapie s ipilimumabom dosahuje rýchlejšiu odpoveď, má však viacej nežiaducich účinkov, a preto je vhodná u pacientov s agresívnym ochorením.

PROGNÓZA

Prognóza pacientov s nádorom obličky závisí od niekoľkých faktorov, vrátane štádia ochorenia, veľkosti nádoru, jeho agresivity, prítomnosti metastáz, celkového zdravotného stavu pacienta a účinnosti liečby. Všeobecne platí, že čím skôr je nádor diagnostikovaný, tým lepšie sú vyhliadky na celkové prežitie.

U pacientov s lokalizovaným ochorením je až 90 % pravdepodobnosť 5-ročného prežívania. U pacientov s lokalizovaným alebo metastatickým ochorením je 15 % pravdepodobnosť 5-ročného prežívania.

21.2 Nádory močového mechúra

EPIDEMIOLÓGIA

Zhubné nádory močového mechúra (NMM) sú najčastejšie nádory uropoetického systému. NMM sa vyskytujú častejšie u mužov a predstavujú celosvetovo 10. najčastejší typ nádorového ochorenia. Najčastejšími NMM sú nádory z prechodného epitelu – urotelu. Približne dve tretiny karcinómov močového mechúra sa vyskytujú vo veku nad 65 rokov.

Incidencia NMM sa celosvetovo mierne zvyšuje u oboch pohlaví. Na Slovensku sa za sa posledných 30 rokov zaznamenal stabilizovaný trend incidencie aj mortality. To je možno vysvetliť skvalitnením diagnostických metód a záchytom ochorenia vo včasných štádiách.

ETIOLÓGIA

Zhubné NMM patria medzi ochorenia, pri vzniku ktorých sa predovšetkým uplatňujú faktory vonkajšieho prostredia. Povrchový epitel (urotel), ktorý lemuje povrchy slizníc celého močového traktu, je vystavený potenciálnym karcinogénom, ktoré sa buď vylučujú močom, alebo sa aktivujú z prekurzorov v moči hydrolýzou enzýmov.

Fajčenie

Fajčenie je považované za hlavný rizikový faktor vzniku NMM. Fajčenie zvyšuje 2- až 4-násobne riziko vzniku ochorenia. U mužov sa podieľa na vzniku 50 – 65 % zhubných NMM a 20 – 30 % zhubných NMM u žien. Riziko vzniku ochorenia stúpa s počtom vyfajčených cigariet. Fajčiari majú aj vyššiu pravdepodobnosť výskytu agresívnejších foriem nádorov a agresívnejšieho priebehu ochorenia ako nefajčiari. Fajčiari, ktorí sa rozhodnú prestať s fajčením si znižujú riziko vzniku NMM. Po 1 – 4 rokoch abstinencie klesá o riziko vzniku NMM o 40 %, po 25 rokoch abstinencie až o 60 %.

Profesionálne riziko

Profesijné riziko je 2. najdôležitejším rizikovým faktorom. Predpokladá sa, že sa podieľa na vzniku 20 – 25 % NMM. Ohrození sú najmä pracovníci v textilnom priemysle, pri spracovaní gumy a výrobe pneumatík, v kožiarskom, chemickom, tlačiarenskom a petrochemickom priemysle.

Pitná voda

Chlórovanie je najbežnejší proces, ktorým sa pitná voda dekontaminuje. *Trihalometány* vznikajú ako vedľajší produkt pri použití chlóru alebo brómu na dezinfekciu vody na pitie a pri vysokých koncentráciách môžu mať nepriaznivé zdravotné účinky. Niektoré štúdie dokázali až 40 % zvýšené riziko NMM.

Arzén – Viaceré epidemiologické štúdie preukázali súvislosť medzi vysokými koncentráciami arzénu v pitnej vode a následným rozvojom NMM.

Zvýšenie celkového príjmu tekutín môže zriediť vylúčené karcinogény močom a skrátiť čas kontaktu s urotelom. Zistilo sa, že celkový denný príjem tekutín bol nepriamo spojený s rizikom rakoviny močového mechúra. Denný príjem tekutín > 2,5 l za deň môže znížiť riziko vzniku NMM takmer o 50 %.

Rádioterapia

Pacienti, ktorí mali aplikovanú rádioterapiu na oblasť malej panvy (zhubné nádory ženského ústrojenstva, nádory prostaty) majú 2 – 4-krát vyššie riziko vzniku zhubného NMM.

Chemoterapia

Pacienti liečení cyklofosfamidom majú až 9-krát vyššie riziko vzniku zhubného NMM. Doba do vzniku NMM je väčšinou do 10 rokov od podania cyklofosfamidu.

HPV infekcie

Viaceré štúdie naznačujú, že existuje vzťah medzi infekciou ľudským papilomavírusom (HPV) a NMM. Väčšina z nich bola spojená s vysoko rizikovými sérotypmi HPV, najmä HPV 16.

KLINICKÝ OBRAZ

Najčastejším príznakom je prítomnosť nebolestivej hematúrie. Ďalším spôsobom, ktorým sa môže nádor MM prejaviť, je bolestivé močenie (štípanie, pálenie, rezanie) alebo časté nutkanie na močenie. Pri pokročilom ochorení môže nádor močového mechúra blokovať prietok moču a spôsobiť až anúriu.

DIAGNOSTIKA

Neinvazívne vyšetrenia

Močová cytológia: Močová cytológia je zlatým štandardom skríningových metód. Vyšetrenie sa vykonáva u dobre hydratovaného pacienta z vymočeného moču (nie z prvej rannej vzorky) alebo z výplachu močového mechúra na odlúčené karcinómové bunky.

Ultrasonografia: Je štandardnou diagnostickou metódou. Pomocou ultrasonografie vizualizuje intraluminálne defekty v náplni močového mechúra a nepriame známky nádoru ako napríklad hydronefrózu.

Standingové CT vyšetrenie: Používame na určenie lokálneho rozsahu ochorenia a vylúčenie vzdialených metastáz.

Magnetická rezonancia malej panve sa používa na upresnenie lokálneho rozsahu nádoru močového mechúra.

Diagnostická cystoskopia: Je nevyhnutná na bezpečnú diagnózu nádoru močového mechúra. Jej cieľom je popísať prítomnosť nádoru, zmeny sliznice, prípadne výplachom získať materiál na cytologické vyšetrenie.

Invazívne vyšetrenia

Diagnostická cystoskopia: Je nevyhnutná pre diagnózu NMM. Jej cieľom

je určiť veľkosť nádoru, zmeny sliznice močového mechúra, získať materiál na cytologické a histologické vyšetrenie.

HISTOLOGICKÉ PODTYPY

Zhubný nádor MM najčastejšie vychádza zo slizničnej výstelky močového mechúra. Najčastejším nádorom je nádor z prechodných buniek (uroteliálny karcinóm), ktorý tvorí vyše 90 % prípadov. Menej častými typmi zhubných nádorov postihujúcich sliznicu MM sú spinocelulárne karcinómy (6 – 8 %) a adenokarcinómy (2 %).

Podľa rozsahu postihnutia nádory rozdeľujeme do dvoch základných skupín:

Neinvazívny (povrchový) NMM:

Nádor postihujúci len sliznicu a neprerastajúci do hlbších vrstiev steny MM. Takýchto prípadov je v čase diagnózy približne 75 %. Tento typ nádorov väčšinou nevytvára vzdialené metastázy.

Invazívny NMM:

Nádory MM prerastajúce do hlbších štruktúr močového mechúra. Tento typ nádorov je prognosticky nepriaznivejší typ. Invazívne NMM môžu vytvárať vzdialené metastázy.

PREVENCIA

V súčasnosti neexistujú žiadne randomizované štúdie hodnotiace skríning a dostupné observačné štúdie nepotvrdili prínos skríningu u vysokorizikových populácií.

LIEČBA

Lokalizovaná choroba

Liečba neinvazívnych (povrchových) nádorov

Transuretrálna resekcia – je základným liečebným postupom v liečbe povrchových nádorov MM.

Intravezikálna instilačná liečba (výplachy močového mechúra) – Povrchové nádory MM veľmi často recidivujú. Na zníženie rizika recidívy NMM sa používa adjuvantá intravezikálna liečba. Intravezikálna liečba pôsobí len na povrchové nádory MM, u invazívnych nádorov je neúčinná.

Používajú sa dva základné typy:

1. **Intravezikálna chemoterapia** – do mechúra je aplikované cytostatikum. Najčastejšie mitomycín-C, epirubicín alebo doxorubicín. Nálevy sa spravidla podávajú 1x mesačne po dobu jedného roka.
2. **Intravezikálna imunoterapia (BCG)** – do mechúra je aplikovaný oslabený kmeň baktérie tuberkulózy (ide o kmeň, ktorý sa využíva pri očkovaní proti tomuto ochoreniu). Baktérie vyvolávajú v mechúre obrannú imunitnú reakciu, ktorá pôsobí proti nádorovým bunkám v povrchovej vrstve sliznice močového mechúra.

Liečba invazívnych NMM

Do tejto skupiny patria nádory, ktoré prerastajú do svaloviny MM. Správanie týchto nádorov je veľmi agresívne.

Operačná liečba – radikálna cystektómia – metódou voľby u invazívneho nádoru MM, je radikálna cystektómia (odstránenie močového mechúra).

Neoadjuvantá a adjuvantná chemoterapia – neoadjuvantná chemoterapia s cisplatinou je preferovanou liečebnou možnosťou. Význam adjuvantnej chemoterapie nebol jednoznačne dokázaný.

Rádioterapia – kuratívna rádioterapia prichádza do úvahy u inoperabilných foriem alebo u pacientov odmietajúcich operáciu alebo s kontraindikáciou operácie. Má tiež významný prínos pre chorých v metastatickom štádiu, najmä pri symptómoch choroby, ako je hematúria alebo bolesti pri kostných metastázach.

Metastatické ochorenie

Chemoterapia

Štandardným postupom v liečbe inoperabilného lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu je chemoterapia. Základným liekom je cisplatina. Napriek relatívne vysokým počtom odpovedí na liečbu je medián celkového prežívania len okolo 15 mesiacov.

Vzhľadom k nefrotoxicite a vysokej objemovej záťaži pri liečbe cisplatinou až 50 % pacientov s pokročilým uroteliálnym karcinómom nie sú vhodní na túto liečbu (poruchy funkcie obličiek, neuropatia, srdcové zlyhanie).

Imunoterapia

Napriek tomu, že väčšina NMM je citlivá na chemoterapiu, po krátkej dobe od ukončenia chemoterapie dochádza k progresii ochorenia. Imunoterapia check point inhibítory pomáhajú zlepšiť výsledky liečby, ktoré sme dosiahli chemoterapiou.

Imunoterapia je indikovaná v troch základných indikáciách:

1. V prípade, že je kontraindikácia podania cisplatiny (pembrolizumab, atezolizumab),
2. V prípade, že dôjde k zlyhaniu platinového derivátu v prvej línii pri metastatickej chorobe (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab),
3. Udržiavacia liečba u pacientov, ktorí boli liečení platinovou chemoterapiou a po ukončení liečby nebola dokázaná progresia ochorenia.

PROGNÓZA

Včasná diagnóza zvyšuje pacientovu šancu na prežitie. U pokročilého karcinómu močového mechúra je prognóza ochorenia nepriaznivá.

Len 5 % pacientov, ktorým bola diagnostikovane pokročilé metastatické ochorenie, prežije viac ako 5 rokov od stanovenia diagnózy.

21.3 Karcinóm prostaty

EPIDEMIOLÓGIA

Karcinóm prostaty (KP) je ochorenie s celosvetovo rastúcim počtom nových prípadov. Podľa štatistických údajov je KP najčastejším nádorovým ochorením u mužov v rozvinutých krajinách a po karcinóme pľúc druhou najčastejšou príčinou úmrtia na onkologické ochorenie. Výskyt karcinómu prostaty (KP) silne koreluje s vekom a postihuje hlavne starších dospelých. Výskyt KP rýchlo stúpa so zvyšujúcim sa vekom, začínajúc okolo 50. roku, pričom najvyššia incidencia je vo veku 70 až 80 rokov. KP je treťou najčastejšou príčinou úmrtia na nádorové ochorenie u mužov vo veku 80 rokov a starších.

ETIOLÓGIA

Príčina vzniku KP nie je známa. Existuje však niekoľko rizikových faktorov, ktoré sa podieľajú na vzniku KP.

Životný štýl: Vyšší príjem mäsa, živočíšnych tukov a fajčenie môže zvyšovať riziko vzniku KP. Rovnako tak nedostatok zeleniny, ovocia a vitamínu D sa môže podieľať na vzniku nádoru KP.

Testosterón: Jeho vplyv na vznik KP nie je jednoznačný. Nebolo potvrdené vyššie riziko vzniku KP u mužov, ktorým bol testosterón podávaný z dôvodu nízkej hladiny tohto hormónu.

Vek: S rastúcim vekom sa zvyšuje incidencia KP. Najčastejšie je KP zistený u mužov vo veku 65 – 79 rokov.

Genetická predispozícia: pozitívna rodinná anamnéza (výskyt KP u príbuzného) je spojená so zvýšeným výskytom KP. Bolo dokázané, že v prípade

jedného priameho príbuzného (najčastejšie otca) s KP je riziko vzniku KP 2x vyššie. V prípade dvoch a viacerých príbuzných je toto riziko až 11x vyššie. KP s genetickou predispozíciou je spojený s nástupom choroby o šesť až sedem rokov skôr ako v bežnej populácii.

KLINICKÝ OBRAZ

KP sa vo väčšine prípadov zistí náhodne na základe zvýšenej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA). Toto ochorenie prebieha veľmi dlho bez klinických príznakov, ktoré sa väčšinou vyskytujú až u pokročilejšieho ochorenia.

Priebeh ochorenia KP je rôzny a pohybuje sa od asymptomatického KP, ktorý sa nikdy klinicky neprejaví až po agresívny KP, ktorý rýchlo metastazuje a končí smrťou pacienta.

V čase diagnózy až 78 % pacientov má lokalizované ochorenie. 12 % má KP s postihnutím regionálnych uzlín a 6% má prítomné vzdialené metastázy.

Najčastejšími príznakmi lokalizovaného KP sú problémy pri močení, ktoré je ťažko odlíšiť od príznakov súvisiacich s benignou hyperplaziou prostaty. Medzi ďalšie známky patrí časté močenie v noci (nykturie) a cez deň (polakisurie), nútenie na močenie (urgencia), únik moču po vymočení, slabý prúd moču alebo pocit nedostatočne vyprázdneného močového mechúra. Krv v ejakuláte alebo v moči je už príznakom pokročilého ochorenia.

Pacienti s pokročilým alebo metastatickým nádorom majú príznaky, ktoré súvisia aj so vzdialenými metastázami. Medzi tieto príznaky patrí trvalá bolesť chrbtice, chudnutie, bledosť, celková slabosť a opuchy dolných končatín.

DIAGNOSTIKA

Základným vyšetrením prostaty je vyšetrenie cez konečník (vyšetrenie *per rectum*) a odber krvi na prostatický špecifický antigén (PSA).

Prostatický špecifický antigén (PSA) je bielkovina, ktorá sa tvorí iba v prostatických žľazách. Jeho najväčšia koncentrácia je v ejakuláte. Len malá časť je uvoľnená do krvného obehu. Pri poškodení štruktúry žľazy nádorom sa PSA dostáva do krvi vo vyššej miere. Samotná hodnota PSA nemusí nutne súvisieť s nádorom. Príčinou zvýšenia PSA môže byť benígna hyperplázia prostaty alebo zápal prostaty. V prípade zvýšenia hladín PSA test zopakujeme o niekoľko týždňov, aby sme potvrdili, že hladina zostáva zvýšená. Pred opakovaným odberom, by sa mali odstrániť faktory, ktoré môžu dočasne zvýšiť PSA (jazda na bicykli na dlhé vzdialenosti, ejakulácia do 48 hodín od testu).

Vyšetrením *per rectum* zhodnotíme povrchu prostaty pohmatom. KP je pri pohmate tvrdý ako kameň a je na povrchu hrboľatý. Tým sa odlišuje od benignej hyperplázie, pri ktorej je hladký povrch prostaty.

Na určenie rozsahu ochorenia sa používa:

- Magnetická rezonancia, ktorá nám presne určí lokálny rozsah ochorenia,
- CT vyšetrenie a PET Ga-PSMA vyšetrenie slúži na vylúčenie vzdialených metastáz.

Tieto vyšetrenia sú len pomocné a základom diagnostiky nádorov prostaty je bioptický dôkaz nádoru v prostate. Biopsia sa najčastejšie vykonáva punkciou cez konečník pod ultrazvukovou kontrolou.

Toto vyšetrenie sa indikuje:

- na základe vyšších hodnôt PSA
- na základe podozrivého nálezu pre vyšetrení *per rectum*
- na základe podozrivého ložiska na MR prostaty.

Rozhodujúce údaje pred liečbou KP sú:

- Histologický podtyp
- Granding
- Veľkosť nádoru
- Prítomnosť vzdialených metastáz

HISTOLOGICKÉ PODTYPY

Existuje 5 hlavných typov rakoviny prostaty:

Acinárny adenokarcinóm: Je najčastejší typ tvoriaci až 90 % všetkých prípadov. Acinárny adenokarcinóm vzniká vo vonkajších žľazových bunkách prostaty.

Duktálny adenokarcinóm: Je typ rakoviny prostaty, ktorý vzniká v bunkách vystielajúcich dukty (alebo tuby) prostaty. Duktálne adenokarcinómy majú tendenciu rýchlejšie rásť ako acinárne adenokarcinómy.

Nádor z prechodných (alebo uroteliálnych) buniek: vzniká v uretre. Väčšinou začína v močovom mechúre a šíri sa do prostaty, avšak vzácne môže vznikať v prostate, odkiaľ sa môže šíriť do močového mechúra a priľahlých tkanív.

Dlaždicovo-bunkový nádor prostaty: vzniká z plochých buniek, ktoré pokrývajú prostatu a má tendenciu rýchlejšie rásť ako adenokarcinómy**.**

Malobunkový nádor prostaty: je to typ neuroendokrinného nádoru. Malobunkový karcinóm prostaty je veľmi vzácny, pričom zodpovedá za menej ako 2 % všetkých prípadov.

Granding určuje stupeň bunkovej diferenciácie. U karcinómu prostaty stanovujeme tzv. **Gleasonovo skóre.**

V Gleasonovom systéme gradingu sa objavujú stupne 2 až 10, pričom stupeň 2 predstavuje najmenej agresívny nádor a stupeň 10 je najagresívnejší

nádor. Toto skóre je súčtom dvoch najčastejšie nájdených histopatologických nálezov (stupne 1 – 5) tumorózneho rastu vo vzorke nádoru.

PREVENCIA A SKRÍNING

Skríning u KP je odporúčaný urologickými medzinárodnými organizáciami u mužov nad 50 rokov. Existujú však určité kontraverzie ohľadom skríningu, a to pre možnosť nadliečenia pacientov, ktorí majú diagnostikovaní asymptomatický málo agresívny KP.

V prospech skríningu hovoria údaje o tom, že viac ako 70 % KP je odhalených na základe vyššej hodnoty onkomarkeru PSA. Takto zachytený KP sa môže diagnostikovať až o desať rokov skôr ako sa vyvinú príznaky ochorenia. Takto diagnostikované nádory sú menej agresívne a sú diagnostikované vo včasnom štádiu.

Vzhľadom na pomalý rast nádoru a vzhľadom k tomu, že väčšina KP sa vyskytuje u starších pacientov je veľká pravdepodobnosť, že dĺžka ich života nebude KP ovplyvnená – „zomrú s karcinómom prostaty, ale na inú príčinu". Tým sa nádory prostaty zásadne líšia od iných zhubných ochorení. Americká urologická spoločnosť (AUA) a Európska urologická spoločnosť (EAU) na základe týchto faktov odporúčajú skríningové vyšetrenie u mužov nad 50 rokov s očakávanou dĺžkou života aspoň 10 – 15 rokov.

LIEČBA

Lokalizovaná choroba

Lokalizované nádory prostaty rozdeľujeme na tri rizikové skupiny. Tieto rizikové skupiny zahŕňajú rozsah ochorenie (T), Gleasonovo skóre, hladinu PSA:

- nízkorizikové nádory prostaty: nízka pravdepodobnosť rastu a šírenia sa nádoru.
- (Gleasonovo skóre menej ako 6, PSA menej ako 10 ng/ml, T1-T2a – nádor postihuje menej ako polovicu jedného laloka prostaty),
- strednerizikové nádory prostaty: nízka pravdepodobnosť rastu a šírenia sa nádoru počas niekoľkých rokov,
- (Gleasonovo skóre 7 alebo PSA 10 – 20 ng/ml alebo T2b-T2c – nádor postihuje maximálne obidva laloky prostaty),
- vysokorizikové nádory prostaty: je možné, že nastane rast a šírenie sa nádoru počas nasledujúceho roka.

(Gleasonovo skóre viac ako 8 alebo PSA viac ako 20 ng/ml alebo T3a a viac – nádor sa šíri za hranice prostaty).

Liečebné možnosti:

1. **Pozorne sledovanie pacienta** (odložená liečba – *watchful waiting*) sa definuje ako liečebná stratégia, pri ktorej sa pacient s novodiagnostikovaným KP nelieči, pozorne sa v istých časových intervaloch kontroluje a liečba sa začne až pri progresii ochorenia. Indikuje sa hlavne u nízkorizikových pacientov.
2. **Radikálna prostatektómia** (RAPE – kompletne odstránenie prostatickej žľazy spolu so semennými vačkami) je indikovaná najmä u mladších pacientov (s očakávaným dožitím 10 a viac rokov). Indikuje sa hlavne u stredne a vysokorizikových pacientov.
3. **Rádioterapia** (RT) – má podobné výsledky ako RAPE. Indikuje sa hlavne u stredne a vysokorizikových pacientov. U nízkorizikových pacientov je možné indikovať **transperineálnu intersticiálnu brachyterapiu.** Jej podstatou je zavedenie rádioaktívnych implantátov – „zŕn" do prostatického nádorového tkaniva.

Metastatické ochorenie

Karcinóm prostaty najčastejšie metastázuje do kostí (až 90 % prípadov). KP patrí medzi hormonálne citlivé nádory. Karcinóm prostaty potrebuje pre svoj rast mužský pohlavný hormón testosterón, preto je hlavným cieľom hormonálnej liečby / androgén deprivačnej liečby / zabrániť tvorbe testosterónu.

Pri rozhodovaní o liečbe metastatického KP je rozhodujúce či nádor odpovedá na androgén deprivačnú liečbu (ADT). Na základe toho rozdeľujeme metastatické ochorenie do dvoch základných skupín.

1. Kastračne senzitívny karcinóm prostaty:

Primárne zníženie hladiny androgénov spôsobujú orchiektómia a podávanie LH-RH agonistov.

Orchiektómia zabráni tvorbe testosterónu v Leydigových bunkách. Chirurgická liečba spočíva v obojstrannom odstránení semenníkov (tzv. bilaterálna orchiektómia). Výhodou liečby je rýchly nástup účinku a nie sú nutné kontroly hladiny testosterónu v ďalšom priebehu sledovania. Nevýhodou je psychologický a kozmetický efekt, keď pacient prichádza o určitý znak svojej „mužnosti".

LH-RH analógy znížia hladinu luteinizačného hormónu a zabránia tak stimulácii Leydigových buniek a tvorbe testosterónu. Nevýhodou hormonálnej liečby je navodenie andropauzy, keď môže dochádzať k návalom tepla, zväčšeniu pŕs, zníženiu libida,poruchám erekcie, priberaniu na hmotnosti, únave, úbytku svalovej hmoty a osteoporóze.

Nové (druhogeneračné) antiandrogény – táto liečba je cielená na signálnu cestu androgénov.

Abiraterón inhibuje syntézu androgénov na všetkých troch miestach produkcie – v nadobličkách, semenníkoch a v nádorovom tkanive prostaty, čím dochádza v kombinácii s ADT k výraznému zníženiu hladiny testosterónu.

Enzalutamid, potentný inhibítor androgénového receptora, sa viaže priamo na androgénny receptor (AR), a tým blokuje väzbu dihydrotestosterónu na AR.

Apalutamid je nový, orálny nesteroidný antiandrogén, ktorý sa priamo viaže na ligand viažúcu doménu AR, a tým bráni nukleárnej translokácii AR, blokuje jeho väzbu na DNA a zabraňuje transkripcii sprostredkovanej AR.

Liečebné možnosti:

Liečba závisí od rozsahu ochorenia. Podľa rozsahu ochorenia rozdeľujeme KP na:

1. **Ochorenie s nízkou záťažou:** (Low burden) – u pacientov s nízkou záťažou podávame kombináciu ADT v kombinácii s druhogeneračnými antinadrogénmi.
2. **Ochorenie s vysokou záťažou:** (High burden) – u pacientov s vysokou záťažou pridávame k tejto kombinácii ešte liečbu s docetaxolom.

Ochorenie s vysokou záťažou je definované:

- de novo metastatické ochorenie
- viac ako tri kostné metastázy alebo prítomné viscerálne metastázy.

2. Kastračne rezistentný karcinóm prostaty:

V prípade neúčinnosti hormonálnej liečby ide o kastračne rezistentný karcinóm prostaty. Je najzávažnejším štádiom tohto ochorenia.

Kastračne rezistentný KP je definovaný nárastom PSA pri kastračných hladinách testosterónu alebo zhoršením nálezu na zobrazovacom vyšetrení.

V liečbe sa odporúča naďalej pokračovať v kastračnej liečbe, ktorá udržuje testosterón na nízkych hladinách. K liečbe sa pridávajú taxány – docetaxel.

Kostné metastázy

Kostné metastázy sú najčastejšie metastázy u KP. Kostné metastázy môžu byť veľmi bolestivé. Najčastejšie sú postihnuté stavce a dlhé kosti (kosť ramenná alebo stehenná). Pri zlomenine hrozí aj útlak miechy s následným obmedzením hybnosti pacienta.

Liečba: Je zameraná na prevenciu kostných udalostí.

Bisfosfonáty alebo monoklonálne protilátky sú lieky na potlačenie resorbcie kostného tkaniva. V prípade kostných metastáz sa na prevenciu zlomenín odporúča denosumab (monoklonálna protilátka) alebo kyselina zoledrónová (bisfosfonát) v kombinácii s vitamínom D. Možným vedľajším účinkom je osteonekróza čeľuste.

Rádiofarmaká sú rádioaktívne lieky, ktoré cielia na nádorové bunky v kostiach. Najčastejšie sa využíva Rádium 223, ktoré má podobný metabolizmus ako vápnik. Týmto mechanizmom dochádza k výraznej kumulácii prvku Rádia 223 do postihnutej kosti. Napádajú prostredníctvom malého množstva žiarenia nádorové bunky v ich konkrétnych častiach, ktoré sú zodpovedné za rast. Táto liečba je účinná len u pacientov, ktorí majú príznaky spôsobené kostnými metastázami.

Rádioterapia sa u metastatického karcinómu prostaty využíva na zmiernenie príznakov spojenými s kostnými metastázami.

PROGNÓZA

Prognóza ochorenia vo včasných štádiách je priaznivá. Desaťročné prežitie u lokalizovaného karcinómu prostaty po radikálnej prostatektómii je medzi 75 – 93 %. Naopak, nepriaznivá prognóza je u pokročilého ochorenia, kde sa prežívanie pohybuje medzi 18 – 30 mesiacmi.

21.4 Nádory penisu

EPIDEMIOLÓGIA

Zhubné nádory penisu postihujú predovšetkým mužov veku 40 – 50 rokov. V Európe KP tvoria iba niečo okolo 0,1 – 2 % všetkých zhubných nádorov. Nižšia incidencia vo vyspelých krajinách je spôsobná lepšou hygienou ako aj vykonávaním obriezky u rizikových skupín. V niektorých krajinách Afriky, Ázie a Južnej Ameriky predstavuje KP zhruba 10 – 20 % všetkých malígnych tumorov.

Najdôležitejšiu úlohu pri rozvoji tohto ochorenia zohráva **nedostatočná hygiena** predkožkového vaku. Pod predkožkou sa potom hromadí belavá, ľahko páchnuca hmota – smegma, ktorá je vedľajším produktom pôsobenia baktérií na odlúčené bunky sliznice. K zvýšenej tvorbe smegmy sú náchylnejší pacienti trpiaci fimózou (zúženie predkožky), keď predkožku nie je možné pretiahnuť cez žaluď a dôkladne ho tak umyť.

ETIOLÓGIA

V Európskych krajinách za vzostup incidencie KP zodpovedný hlavne ľudský papilomavírus HPV (konkrétne predovšetkým o kmeň HPV-16 alebo

HPV-18), ktorý sa najčastejšie šíri prostredníctvom pohlavného styku alebo pri tesnom kontakte s infikovaným partnerom. U žien potom môže byť tento vírus pôvodcom rakoviny krčka maternice.

Medzi ďalšie rizikové faktory patria:

- fajčenie,
- chronické dráždenie,
- expozícia azbestu,
- striedanie sexuálnych partnerov,
- nízky vek pri prvom pohlavnom styku,
- vystavenie UV žiareniu (napr. liečba PUVA).

KLINICKÝ OBRAZ

Charakteristické príznaky rakoviny penisu:

- začervenanie – ešte pred vznikom samotného karcinómu penisu dochádza k vzniku in situ karcinómu – Queyratova erytroplázia, ktorého prejavom je vznik červeného machovitého ložiska,
- uzol na predkožke alebo žaludi,
- postupný rast nádorového ložiska,
- mokvanie a rozpad nádoru,
- nepríjemný zápach,
- rozšírenie nádoru do uzlín.

Typická lokalizácia nádoru je v oblasti žaluďa penisu.

DIAGNOSTIKA

Základom diagnostiky je histologické vyšetrenie podozrivého ložiska. Často dochádza aj k postihnutiu inguinálnych lymfatických uzlín. Postihnutie uzlín je možné vyšetriť pohmatom alebo ultrazvukovým vyšetrením. Najpresnejšie je vyšetrenie sentinelovej uzliny pomocou rádioaktívnej látky.

Na posúdenie rozsahu ochorenia sa indikuje:

- CT (počítačová tomografia) – vylúčenie vzdialených metastáz
- MRI (magnetická rezonancia) malej panvy – posúdenie regionálnych lymfatických uzlín a lokálny rozsah ochorenia – inváziu do corpora cavernosum a spongiosum.

HISTOLOGICKÉ PODTYPY

Spinocelulárny karcinóm predstavuje asi 95 % prípadov KP. Zvyšok tvoria nádory z Merkelových buniek, malobunkové karcinómy, melanómy alebo bazaliómy.

PREVENCIA

Prevencia KP je v prevencii HPV infekcie a v preventívnom očkovaním proti HPV infekcii.

LIEČBA

Lokalizovaná choroba

Základom liečby je chirurgická liečba.

U včasných štádií nádoru sa vykonáva excízia alebo konzervatívne chirurgické ošetrenie. Nádory in situ je možne ošetriť laserom.

Pokiaľ ide o pokročilejšie nádory je najčastejšie indikovaná parciálna resekcia penisu.

U lokálne pokročilého nádoru, ktorý nedovoľuje zachovanie dostatočne dlhého pahýľa, aby umožňoval močenie postojačky, sa indikuje totálna amputácia penisu.

Pri postihnutí inguinálnych uzlín sa indikuje obojstranná radikálna inguinálna lymfadenektómia. Postihnutie inguinálnych uzlín je najdôležitejší prognostický faktor. Päťročné prežívanie u pacientov s negatívnymi inguinálnymi uzlinami je 66 % a s pozitívnymi inguinálnymi uzlinami len 27 %.

Rádioterapia – pri liečbe povrchových útvarov, ktoré dosahujú veľkosť maximálne do 4 centimetrov, je možne indikovať rádioterapiu ako alternatívu k chirurgickému výkonu. Rádioterapia sa podáva formou externého ožarovania alebo formou brachyterapie.

Metastatické ochorenie

Metastatické ochorenie KP sa vyskytuje približne u 4% pacientov s lokálne pokročilým nálezom na penise. U mužov s metastatickým ochorením individualizujeme liečbu na základe výkonnostného stavu a symptómov pacienta. Pre pacientov, ktorí majú dobrý výkonnostný stav, ponúkame chemoterapiu na báze platiny alebo zaradenie pacientov do klinického skúšania vzhľadom k neuspokojivým liečebným výsledkom (predpokladané prežívanie do 2 rokov je <10 % a po 5 rokoch je 0 %).

PROGNÓZA

Ak je nádor penisu diagnostikovaný vo včasnom štádiu, je prognóza vo väčšine prípadov veľmi dobrá.

Metastatické ochorenie sa vyskytuje zriedkavo a má zlu prognózu.

21.5 Nádory semenníkov

EPIDEMIOLÓGIA

Nádory semenníkov sú najčastejším solídnym nádorovým ochorením postihujúcim mužov vo veku od 15 do 35 rokov. Nádory semenníkov na Slovensku tvoria necelé 2 % všetkých zhubných nádorov mužov. Za posledných 30 rokov výskyt tohto nádorového ochorenia vzrástol takmer 5-násobne. Mortalita je už vyše 10 rokov stabilizovaná, respektíve má v dôsledku zavedenia vysokovoltovej rádioterapie v 60. rokoch a najmä kombinovanej chemoterapie s cisplatinou v 70. rokoch uplynulého storočia mierne klesajúcu tendenciu.

ETIOLÓGIA

Príčiny vzniku testikulárnych nádorov nie sú známe. Existujú však rizikové faktory, ktoré sa dávajú do súvislosti s ich vznikom.

Medzi najvýznamnejší rizikový faktor patrí **syndróm testikulárnej dysgenézy**, ktorý v sebe zahrňuje kryptorchizmus, hypospádiu (rozštep močovej trubice na spodnej stene penisu) a zníženú plodnosť. Rôzne chemické vplyvy v priebehu tehotenstva zvyšujú pravdepodobnosť tohto syndrómu. Medzi chemikálie, u ktorých sa dokázala priama súvislosť so vznikom testikulárnych karcinómov patria organochlórové insekticítdy. Tieto organické zlúčeniny sú široko používané v priemysle od štyridsiatych rokov 20. storočia.

Kryptorchizmus je vrodená chyba mužských pohlavných orgánov, znamenajúca neprítomnosť semenníkov v skróte. Zvýšené riziko vzniku zhubných nádorov semenníkov existuje aj u kryptorchikov, ktorých kryptorchizmus bol odstránený. Toto riziko existuje aj u mužov s jednostranným kryptorchizmom pre druhostranné, normálne zostúpené semenníky.

Marihuana – štúdie naznačujú súvislosť medzi marihuanou a rizikom vzniku nádorov semenníkov. V niekoľkých metaanalýzach bolo riziko nádorov semenníkov dvakrát vyššie u tých, ktorí marihuanu užívali v porovnaní s tými, ktorí ju nikdy neužívali.

KLINICKÝ OBRAZ

Testikulárne nádory sa vyskytujú najčastejšie medzi pätnástym a štyridsiatym rokom života. Môže sa však vyskytnúť v ktoromkoľvek veku, ale ich výskyt je výrazne nižší.

Klinické príznaky:

- Zmena objemu semenníka – zväčšenie, ale aj zmenšenie,
- Stvrdnutie semenníka,
- Výskyt hrbolčekov či hrčiek,
- Pocit napätia, citlivosť a zväčšenie prsných žliaz (gynekomastia).

DIAGNOSTIKA

Rakovina semenníkov je zvyčajne diagnostikovaná ako jednostranná testikulárna masa zistená pacientom alebo náhodne identifikovaná pri ultrazvukovom vyšetrení.

Základným vyšetrením je ultrazvukové vyšetrenie semenníkov, ktoré je nebolestivé a nezaťažuje pacienta RTG žiarením.

Na definitívne určenie diagnózy je potrebné histologické vyšetrenie nádoru. Odber histológie sa realizuje len pri operácii. Ober histologickej vzorky sa nikdy nerealizuje punkčnou biopsiou zo semenníka.

Sérové nádorové markery sú súčasťou diagnostiky u pacientov s podozrením na zhubný nádor semenníkov. Odber markerov by sa mal realizovať ešte pred operáciou.

Stanovenie onkomarkerov pomáha pri diferenciálnej diagnostike nádorov semenníkov. Stanovujeme AFP (alfa fetoproteín, b-HCG (chorionický gonadotropín) a LDH (laktátdehydrogenázu).

Sledovanie hladín onkomarkerov u pacientov po operácii s pôvodne zvýšenými hladinami onkomarkerov má veľký prognostický význam. Pretrvávajúce alebo zvyšujúce sa nádorové markery po orchiektómii zvyčajne naznačujú metastatické ochorenie.

- CT vyšetrenie brucha, malej panvy a pľúc: cieľom je pátranie po metastázach v lymfatických uzlinách a po orgánových metastázach,
- PET (pozitrón emisnej tomografia) využíva sa pri nejasných CT nálezoch. Vyššia senzitivita a špecificita je pre seminómoch.

HISTOLOGICKÉ PODTYPY

Okolo 95 % testikulárnych nádorov predstavujú nádory z germinatívnych buniek. Tieto nádory rozdeľujeme do dvoch základných skupín**:**

- Seminomy
- Neseminomy

Medzi ďalšie zriedkavejšie nádory testis patria: nádory medulárnych povrazcov (gonadálnej stromy) – nádory Leydigových buniek, nádory Sertoliho buniek, nádory buniek granulózy.

PREVENCIA A SKRÍNING

Skríning vo všeobecnosti nie je odporúčaný. Európska urologická asociácia odporúča mužom vykonať samovyšetrenie semenníkov, ak majú prítomné rizikové faktory (pozitívna rodinná anamnéza).

LIEČBA

Základným liečebným postupom je chirurgické odstránenie postihnutého

semenníka (orchiektómia). Mikroskopickým vyšetrením (histológiou) odobraného tkaniva sa zisťuje typ nádorového ochorenia a jeho vzťah k okoliu.

Včasné štádium – štádium I. (nádor je ohraničený na oblasť semenníka)

U pacientov v tomto štádiu je odporúčané väčšinou len sledovanie vzhľadom k nízkemu riziku recidívy ochorenia.

Liečba sa líši podľa histologického podtypu:

- **Seminom:** v tomto štádiu je prítomných približne 80 % pacientov so seminómom, s mierou prežitia 99 %, nezávisle od zvolenej stratégie liečby. Vzhľadom k tomu je prioritou minimalizácia toxicity, preto sa odporúča len sledovanie pacientov.
- **Neseminomy:** v štádiu I. je miera prežitia 98 % – 100 %. Pacientov rozdeľujeme – podľa neprítomnosti alebo prítomnosti vaskulárnej invázie – do dvoch skupín:
- nízkeho rizika (12 % miera relapsu)
- vysokého rizika (40 % – 50 % miera relapsov).

U pacientov s vysokým rizikom zvažujeme 1 cyklus chemoterapie BEP.

Pokročilé štádium – Štádium II. – III. (metastázy v regionálnych LU alebo prítomné vzdialené metastázy)

V tomto štádiu pacientov liečime chemoterapiou. Základnou liečebnou kombináciou je chemoterapie BEP (bleomycin, cisplatina, etoposid). Väčšinou sa podávajú 3 cykly chemoterapie BEP. U pacientov neseminomov a vysokým rizikom podávame 4 cykly chemoterapie BEP.

U seminomov v štádiu II A (u pacientov s postihnutými retroperitoneálnymi do 2 cm) sa indikuje pooperačná rádioterapia; má za cieľ zničenie predpokladaných zvyšných nádorových buniek. Vykonáva sa spravidla na oblasť brucha a je zameraná na priebeh spádových lymfatických uzlín. Ponechaný druhostranný zdravý semenník je vždy mimo zväzku žiarenia.

Recidívy ochorenia

Napriek vysokej účinnosti chemoterapie časť nádorov recidivuje (20 % – 30 %). Manažment týchto pacientov je multidisciplinárny a časť týchto pacientov môže byť trvalo vyliečená.

Vedľajšie liečebné účinky

Pre relatívne dobrú prognózu ochorenia a k výskytu tohto ochorenia u mladých pacientov je nutná minimalizácia nežiadúcich účinkov vzhľadom k predpokladanému dlhému prežívania týchto pacientov.

- **Vedľajšie liečebné účinky po chirurgických zákrokoch** – orchiektómia

je pomerne ľahká operácia a rekonvalescencia je krátka. Odstránenie lymfatických uzlín (retroperitoneálna lymfadenektómia) patrí k operáciám stredne ťažkým a vyžaduje dlhšiu rekonvalescenciu. Väčšinou dôjde k zahojeniu bez následkov. V niektorých prípadoch môže dôjsť k tzv. suchej ejakulácii – ejakulát pri úplne normálnej erekcii a sexuálnej schopnosti neobsahuje spermie.

- **Vedľajšie liečebné účinky po rádioterapii** – počas radiačnej liečby býva častá zvýšená únavnosť obzvlášť v posledných ožarovacích dňoch. Starostlivosti o kožu v ožarovanej oblasti je potrebné venovať zvýšenú pozornosť.
- **Vedľajšie účinky chemoterapie** – po dlhodobej intenzívnej chemoterapii môže dôjsť k **oligospermii až azoospermii**. Znamená to, že ejakulát obsahuje buď malý, alebo žiadny počet spermií. U niektorých chorých sa môže stav upraviť, u niektorých je trvalým stavom. Sexuálna schopnosť je vždy úplne zachovaná. Preto pred chemoterapiou sa odporúča odobratie spermií a ich uchovanie v zmrazenom stave. Pacienti majú zvýšené riziko **vzniku sekundárnych malignít**. Toto riziko je 2 až 3-násobne vyššie ako v bežnej populácii. Ide predovšetkým o nádory hrubého čreva, močového mechúra, pankreasu a žalúdka. Muži s testikulárnymi nádormi, po chemoterapii, sú tiež vystavení zvýšenému riziku vzniku leukémie.
- **Kardiovaskulárne komplikácie** – sú jedným z najdôležitejších neskorých následkov chemoterapeutických režimov na báze cisplatiny. Medzi hlavné kardiovaskulárne problémy patrí dyslipidémia, hypertenzia, skorá ateroskleróza a ochorenie koronárnych artérií, Raynaudov fenomén a tromboembolické príhody.

PROGNÓZA

Prognóza ochorenia vo včasných štádiách je veľmi dobrá. U pokročilého a metastatického ochorenia je pravdepodobnosť 5-ročného prežívania až 95 % s veľkou pravdepodobnosťou trvalého vyliečenia.

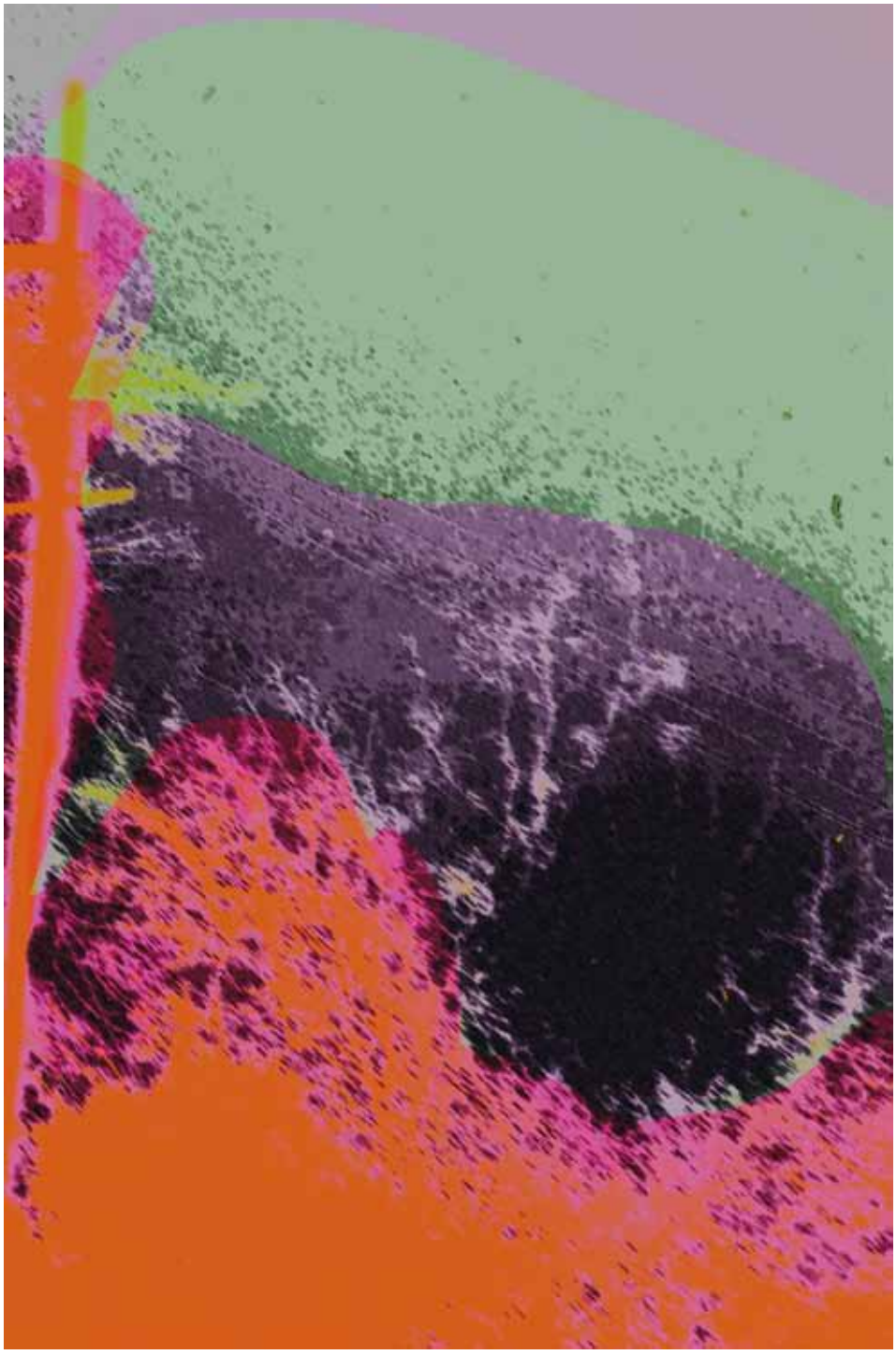
Skratky

ADT	androgén deprivačná liečba
CT	počítačová tomografia
HPV	ľudský papilomavírus
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
KP	karcinóm prostaty
MM	močový mechúr
MR/MRI	magnetická rezonancia

NMM	zhubné nádory močového mechúra
PSA	prostatický špecifický antigén
RAPE	radikálna prostatektómia
RCC	renal cell carcinoma
RT	rádioterapia
VEGF	vaskulárny endotelový rastový faktor

Referencie

1. Atkins M.B.: Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma Official reprint from UpToDatewww.uptodate.com. 2023 UpToDate.
2. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol. 2013;63(2):234-241.
3. Curtis A. Pettaway, Carcinoma of the penis: Clinical presentation, diagnosis, and staging, www.uptodate.com, 2023
4. H.Van Poppe et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi115–vi124, 2013
5. Kanesvaran R.,: Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis. treatment and follow-up of patients with renal cell carcinoma, Available online 1 December 2021
6. Kanesvaran, R., et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis,
7. treatment and follow-up of patients with prostate cancer. Available online 4 July 2022
8. Kliment Ján, et al., 2019, Komplexný pohľad na liečbu metastatického hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty, Onkológia (Bratislava), 2019;14(5):306 – 312
9. Marenčák J., 2010, Karcinom prostaty, Via pract., 2010, 7 (3): 114 – 120
10. Marenčák J.: Súčasný pohľad na diagnostiku a liečbu karcinómu obličky, Klinická onkológia 2017. 30(3): 175 – 181
11. Mary-Ellen Taplin et al. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. www.uptodate.com 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
12. M Dror Michaelson et al. Treatment-related toxicity in testicular germ cell tumors, www.uptodate.com 2023 UpToDate
13. National Comoprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Penile cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf (Accessed on April 18, 2020).
14. Oldenburg, J., Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice. Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Available online 19 January 2022
15. Ondruš: Nádory močového mechúra,Urologie pro praxi 6/2004
16. Powles T., Albiges L., Bex A., et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2021. https://doi.org/10.1016/ annonc2021.09.014.
17. Powles, T.: Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of oncology, available online 30 November 2021
18. Siamka Daneschmand: Epidemiology and risk factors of urothelial (transitionalcell) carcinoma of the bladder, Official reprint from UpToDatewww.uptodate.com, 2023 UpToDate
19. Stephenson A., Eggener S.E., Bass E.B., et al. Diagnosis and treatment of early stage testicular cancer: AUA guideline. J Urol. 2019;202(2): 272-281.
20. Znaor A., Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., et al. Testicular cancer incidence predictions in Europe 2010 – 2035: a rising burden despite population ageing. Int J Cancer. 2020;147(3):820-828.



KAPITOLA 22

GYNEKOLOGICKÉ MALIGNITY

MUDr. Erika Grmanová

22.1 Karcinómy krčka maternice

EPIDEMIOLÓGIA

Zhubný nádor krčka maternice predstavuje tretí najčastejší nádor u žien, napriek tomu, že ide o pomerne ľahko diagnostikovateľné a preventabilné ochorenie, až v takom meradle, že by na rakovinu krčka maternice nemusela zomrieť žiadna žena. Na Slovensku registrujeme približne 600 nových prípadov ročne a asi 200 úmrtí ročne. Najvyššia incidencia sa celosvetovo zaznamenáva v menej vyspelých krajinách, napr. krajiny strednej a východnej Afriky, a najnižší výskyt v krajinách západnej Ázie a Európy. Slovenská republika sa zaraďuje ku krajinám EÚ s vysokou prevalenciou ochorenia. Incidencia stúpa už od 25. roku života, s najčastejším výskytom vo veku 40. – 45. roku a 55. – 59. roku.

ETIOLÓGIA

Základným etiopatogenetickým faktorom je infekcia HPV vírusom. Prítomnosť DNA HPV sa preukáže až u 99,7 % spinocelulárnych karcinómov a 95 % u adenokarcinómov. Najvyššie riziko malígnej transformácie buniek krčka maternice predstavuje HPV typ 16 a 18. Proces karcinogenézy prebieha cez prekurzorové lézie, ktoré sú cytologickým vyšetrením dobre rozpoznateľné (od atypických buniek, cez ľahký a ťažký stupeň intraepiteliálnych lézii až po vznik karcinómu in situ). Zamorenosť HPV infekciou v populácii je veľmi vysoká, cca 80 %, prenáša sa hlavne pohlavným stykom. Avšak imunitný systém tieto infekcie spravidla eliminuje do dvoch rokov, takže odoznejú prakticky asymptomaticky. Z hľadiska rizika karcinogenézy sú kľúčové roky pretrvávajúce HPV infekcie rovnakým typom vírusu. Vývoj od infekcie k nádoru môže trvať 10 – 15 rokov. K samotnému vzniku zhubného nádoru prispievajú aj ďalšie rizikové faktory ako pohlavná promiskuita, včasné začatie pohlavného styku (pred 16. rokom), včasná prvá gravidita, sexuálne prenosné infekcie (HIV, chlamýdie...), ako aj fajčenie a porucha imunity.

KLINICKÝ OBRAZ

Ochorenie v začiatkoch je bezpríznakové, neskôr najčastejším symptómom je abnormálne krvácanie z pošvy, bolesti a krvácanie pri pohlavnom styku, zapáchajúci či krvavý výtok, pri pokročilom ochorení bolesti panve a chrbta, aj príznaky v súvislosti zo šírenia do okolia – z obštrukcie čreva a močových ciest, ako aj nechutenstvo a hmotnostný úbytok.

DIAGNOSTIKA

Hlavnou diagnostickou aj skríningovou metódou je cytologické vyšetrenie z exocervixu a endocervixu maternice; hodnotí sa podľa Bethesda klasifikácie s hodnotením intraepiteliálnych lézií. Podľa stupňa závažnosti dysplázie sa určí ďalší postup. Pri náleze ľahkej dysplázie sa odporúča – podľa veku a rozsahu postihnutia – prísne sledovanie alebo konizácia, v prípade ťažkej dysplázie až ca in situ je indikovaná konizácia. Ďalším štandardným vyšetrením je kolposkopia, s cieľom identifikovať léziu na cervixe a odber tkaniva na histologické vyšetrenie. V prevažnej väčšine ide o spinocelulárny karcinóm (85 – 90 %), ktorý sa obvykle vyvíja dlhodobo cez prednádorové vyššie zmienené štádiá. V 10 – 15 % ide o adenokarcinóm, ktorému obvykle predchádza len krátkodobý vývoj a častejšie postihuje mladšie ženy s horšou prognózou. V prípade diagnostiky invazívneho karcinómu sa vykonávajú ďalšie vyšetrenia s cieľom stanovenia štádia ochorenia. Štandardom je gynekologické vyšetrenie, vrátane vaginálneho USG na posúdenie infiltrácie parametrie, ďalej RTG hrudníka a USG abdomenu obličiek. Ďalšími vyšetreniami sú cystoskopia a urografia, rektoskopia, CT abdomenu a MP s cieľom posúdenia stavu parenchýmových orgánov, uropoetického systému. Magnetická rezonancia MP prispieva k presnejšiemu posúdeniu rozsahu infiltrácie krčka maternice a posúdeniu stavu mäkkých tkanív v okolí. Z nádorových markerov je vhodný na monitorovanie SCCA, CYFRA 21-1 a CEA.

Na zhodnotenie zhubných nádorov cervixu maternice využívame TNM a FIGO klasifikáciu.

PREVENCIA A SKRÍNING

Základom prevencie je dobre organizovaný skríning a preočkovanosť populácie proti infekcii HPV, vďaka čomu sa vo vyspelých krajinách zaznamenáva pokles výskytu ochorenia. V súčasnosti sú k dispozícii 3 profylaktické neživé vakcíny (bivalentná, kvadrivalentná, nanovalentná). Najlepšie je očkovať tínedžerov pred začiatkom pohlavného života (12. – 13. rok), keď je vakcinácia najúčinnejšia. V júli 2021 sa na Slovensku oficiálne začal organizovaný, populačný, celoplošný skríning krčka maternice. Cieľovou skupinou sú ženy vo veku 23 – 64 rokov.

Skríningovou metódou je konvenčná cytológia, prvé 2 roky v ročnom intervale a v prípade negativity sa pokračuje v trojročných intervaloch. Odber cytológie z krčka maternice realizuje gynekológ a náter vyhodnocuje certifikované cytologické laboratórium v aktuálnom Bethesda systéme. Cieľom skríningu je záchyt choroby v štádiu, keď je dobre liečiteľná. Ďalšou možnosťou včasného záchytu sú HPV testy na dôkaz HPV infekcie. Ide o relatívne rýchle a zároveň vysoko senzitívne metódy a v mnohých krajinách sa využívajú ako primárne testy v rámci skríningových programov.

LIEČBA

Nádor lokalizovaný v hrdle maternice do 3 cm

V súčasnosti sa odporúča vyhýbať kombinácii radikálnej chirurgie a rádioterapie, s cieľom redukovať morbiditu uvedenej kombinovanej liečby. Do štádia IB2 je štandardom chirurgická liečba, hysterektómia a detekcia sentinelovej uzliny, pri jej negativite realizácia panvovej lymfadenektómie. Pri peroperačnej pozitivite SNB je odporučené upustiť od hysterektómie a lymfadenektómie s výnimkou extirpácie bulky uzlín. Ak pacientka nemôže podstúpiť operačný výkon zo závažnej komorbidity alebo odmieta, je indikovaná konkomitantná chemorádioterapia.

Nádor sa šíri mimo maternicu, nedosahuje však po stenu panve a dolnú tretinu pošvy

Od štádia IB3 do štádia IIA2 je možnosť voľby medzi radikálnou HYE s panvovou lymfadenektómiou alebo primárnou chemorádioterapiou s brachyterapiou.

Liečba pokročilého a metastatického ochorenia

T4 nádor postihuje sliznicu močového mechúra alebo recta alebo sa šíri mimo malej panve alebo postihnutie panvových lymfatických uzlín

V tomto štádiu je preferovanou liečebnou možnosťou primárna chemorádioterapia s následnou brachyterapiou. Konkomitantne podávaná chemoterapia je preferenčne cisplatina. Externá rádioterapia sa aplikuje na panvu zväčša v TD 45-50 Gy v štandardnej frakcionácii 1,8-2Gy na frakciu 5-krát týždenne, u pokročilejších štádií sa dosycujú parametria, paraaortálne uzliny. Pravdepodobnosť lokálnej kontroly a stupeň toxicity okolitých tkanív je závislá od dávky, ktorá je aplikovaná. Ku akútnej toxicite patria hnačky, cystitída, únava, pokles krviniek, čo sa však do niekoľkých týždňov po rádioterapii upraví. Nebezpečnejšia je neskorá toxicita (2 – 5 rokov po liečbe), vyskytuje sa u 5 – 10 %, a to gastrointestinálna (malabsorbcia, proktitída, obštrukcia alebo striktúra čreva), komplikácie močového traktu (chronická cystitída, striktúry uretry), výskyt

vezikovaginálnych a rektovaginálnych fistúl. Využitie zobrazovacích modalít v brachyterapii umožnilo poznať rozsah reziduálneho ochorenia po externej rádiochemoterapii a umiestniť aplikátory do tumoru tak, aby dokázali čo najviac chrániť okolité zdravé tkanivá a zabezpečiť zvýšenie lokálnej kontroly a aj zlepšenie prežívania.

Metastatické ochorenie

U solitárnych vzdialených metastáz je indikovaná ich resekcia s alebo bez rádioterapie alebo využitie lokálnych ablačných metód. Najčastejším miestom diseminácie sú pelvické a paraaortálne lymfatické uzliny, pľúca, pečeň, peritoneum, nadoblička a črevá.

V štádiu IV B je odporučená paliatívna chemoterapia (preferenčne CDDP + paklitaxel alebo CBDCA + paklitaxel), u pacientiek v dobrom výkonnostnom stave s pridaním biologickej liečby – bevacizumab; (štúdia GOG 240, pridanie bev, zlepšilo ORR, PFS, OS).

V II. línii liečby možno použiť docetaxel, ifosfamid, epirubicin, topotecan, gemcitabin, 5-fuorouracil, mitomycin C, irinotecan. V paliatívnej intencii možno využiť aj rádioterapiu na zmiernenie krvácania, analgéziu alebo uvoľnenie obštrukcie ureteru. Prebiehajú mnohé štúdie hlavne s imunoterapiou, FDA už schválila pembrolizumab v II. línii na základe štúdie KEYNOTE 158.

PROGNÓZA

Prognóza pacientiek so zhubným nádorom krčka maternice je priamoúmerná štádiu ochorenia, závislá od objemu tumoru, postihnutia LU, hĺbky stromálnej invázie, diferenciácie nádoru, histologického typu. Vo všeobecnosti horšiu prognózu majú objemnejšie tumory, s hlbšou inváziou, postihnutými lymfatickými uzlinami, nízkou diferencované adenokarcinómy. Ku všeobecným nepriaznivým faktorom patrí zlý celkový zdravotný stav, porucha imunity a ďalšie pridružené ochorenia. Podľa štatistických celosvetových hodnotení je 5-ročné prežívanie pri štádiu I. 92 %, štádiu II. 75 %, v štádiu III. okolo 50 %.

22.2 Karcinóm tela maternice

EPIDEMIOLÓGIA

Zhubné nádory tela maternice predstavujú na Slovensku najčastejšiu gynekologickú malignitu, celosvetovo sa však radia za zhubné nádory krčka maternice a zastupujú 5. miesto v rebríčku všetkých zhubných nádorov u žien. Priemerná incidencia na Slovensku sa pohybuje okolo 900 – 1000 nových prípadov a 220 úmrtí ročne. Vzostup incidencie sa zaznamenáva po 35. roku ži-

vota a vrcholí medzi 65. – 69. rokom. Celosvetovo incidencia a mortalita stúpa, čo súvisí s predlžujúcou sa dĺžkou života, aktívneho hormonálneho obdobia ženy a civilizačnými faktormi (obezita, diabetes, hypertenzia).

ETIOLÓGIA

Zhubné nádory tela maternice predstavujú heterogénnu skupinu. Z etiopatogenetického hľadiska ich môžeme rozdeliť do 2 väčších skupín. Nádory hormonálne dependentné vznikajú stimuláciou endometria estrogénmi a druhou skupinou sú karcinómy, vznikajúce v atrofickom endometriu bez zjavného pôsobenia estrogénov. Za rizikové faktory sa považuje vysoký vek, estrogénová substitučná liečba na kontrolu menopauzálnych symptómov, expozícia neoponovaným estrogénom, skoré menarché, neskorá menopauza, nuliparita, obezita, vyšší príjem živočíšnych tukov a bielkovín, DM, hypertenzia, imunodeficientné stavy. Asi u 5 % je prítomná genetická mutácia, hlavne u žien s Lynchovým syndrómom.

KLINICKÝ OBRAZ

Prvým príznakom ochorenia je abnormálne krvácanie z rodidiel. Ďalšie príznaky sú prejavom pokročilého ochorenia z prerastania do okolitých štruktúr, ako bolesti hlavne v panvovej oblasti, dysfunkcia gastrointestinálneho a uropoetického traktu, nechutenstvo.

DIAGNOSTIKA

Základom je gynekologické vyšetrenie. Diagnóza sa stanovuje na podklade bioptického vyšetrenia materiálu získaného z dutiny maternice pri frakcionovanej kyretáži alebo biopsii pod hysteroskopickou kontrolou. Štandardom je ultrazvukové vyšetrenie malej panvy vaginálnou sondou na posúdenie objemu tumoru, hĺbky infiltrácie do myometria, stav vaječníkov a parametrie. Ďalej RTG hrudníka a USG abdomenu na posúdenie prenchymových orgánov, z nádorových markerov vyšetrujeme C125, HE4. V prípade predpokladaných metastáz, alebo ak dané vyšetrenia nie sú dostatočné, dopĺňa sa CT abdomenu, MRI MP, cystoskopia, rektoskopia prípadne PETCT vyšetrenie. Najčastejším histologickým typom je endometroidný adenokarcinóm, asi 20 % nádorov je nonendometroidných, kde patrí hlavne svetlobunkový karcinóm a serózny adenokarcinóm. Na určenie štádia sa využívajú TNM a FIGO skórovacie systémy. FiGO štádiá sú založené na chirurgickom stagingu.

Podľa najnovších odporúčaní, ESGO-ESTRO-ESP konsenzu z r. 2021 (European Society of Gynaecological Oncology) European Society for Radiotherapy and Oncology (European Society of Pathology) sú jednotlivé typy charakterizované histologickými a molekulárnymi rysmi, ktoré predurčujú ich

biologické správanie. Stanovuje sa histologický typ, grade tumoru, myometrálna invázia, LVSI (invázia lymfovaskulárnych priestorov), stav lymfatických uzlín, ďalej sa využívajú 3 imunohistochemické markery (p53, MSH6, PMS2) a 1 molekulárny test (POLE mutačná analýza). Výsledky umožňujú kategorizovať pacientky do rizikových skupín, čo úzko súvisí s efektivitou liečebných postupov a umožňuje identifikovať skupinu nízkorizikových pacientiek, ktoré neprofitujú z adjuvantnej chemoterapie a zároveň vyčleniť vysokorizikové pacientky. Na základe imunohistochemických markerov sa ako prvé identifikujú mikrosatelitne instabilné MSI / MMRd deficientné nádory, čo má prognostický význam a nezastupiteľné miesto vo vyhľadávaní nositeľov Lynchovho syndrómu. Nádory s MMRd a nádory s nešpecifickým molekulárnym profilom (NSMP) sú radené do skupiny stredného rizika, v prípade potvrdenia POLEmut. Ide o tumory s excelentnou prognózou, naopak mutácia p53 (p53abn) je spojovaná s veľmi zlou prognózou.

PREVENCIA A SKRÍNING

Za protektívne faktory sa považuje vyššia parita, dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie, redukcia tzv. civilizačných faktorov (obezita, DM, hypertenzia), opatrenia zamerané na zmenu životného štýlu (výživa, cvičenie, fajčenie) a pravidelné gynekologické prehliadky s vaginálnym ultrazvukom, ktoré môžu odhaliť ochorenie v bezpríznakovom včasnom štádiu.

LIEČBA

Lokalizované ochorenie (tumor ohraničený na telo maternice)

Pri lokalizovanom ochorení je štandardom chirurgická liečba, totálna hysterektómia s bilaterálnou salpingo-ooforektómiou a staging lymfatických uzlín, u low-risk a intermediate-risk je preferované vyšetrenie sentinelovej uzliny, u high- intermediate a high risk skupine je indikovaná lymafenektómia v rozsahu aortopelvickej až po kríženie ľavostrannej renálnej vény s aortou. U mladých pacientiek so želaním zachovania fertility sa odporúča individuálny prístup podľa posúdenia rizikových faktorov. Po chirurgickom výkone nasleduje observácia, vaginálna brachyterapia, externá rádioterapia na panvu alebo ich kombinácia alebo adjuvantná chemoterapia podľa zaradenia do rizikových skupín. U pac. v low risk je postačujúci samostatný operačný výkon, naopak u high risk skupine je indikovaná adjuvantná rádioterapia aj chemoterapia (ide hlavne o nádory p53abn a nonendometroidné). Primárna rádioterapia je metódou voľby pri kontraindikácii operačného riešenia alebo odmietnutia operácie.

Pokročilé a metastatické ochorenie

V prípade ochorenia lokalizovaného mimo tela maternice, vrátane karci-

nosarkómov, je indikované k radikálnemu operačnému výkonu vrátane odstránenia zväčšených lymfatických uzlín, v prípade, že je dosiahnuteľná kompletná makroskopická resekcia. Ak nemôžeme očakávať dosiahnutie nulového rezídua, je indikovaná primárne systémová liečba, alebo primárna rádioterapia, a podľa odpovede na liečbu môžeme zvažovať odložený operačný výkon. Ďalej je indikovaná adjuvantná systémová liečba, preferenčne karboplatina + paklitaxel, alebo kombinácia adjuvantnej chemoterapie a rádioterapie.

V prípade disseminovaného ochorenia v paliatívnej intencii máme k dispozícii hormonoterapiu u nádoroch dobre diferencovaných s pozitívnymi hormonálnymi receptormi (preferenčne megestrol acetát alebo tamoxifen) alebo u rýchloprogredujúceho ochorenia s viscerálnymi metastázami je indikované padanie paliatívnej chemoterapie. Štandardom v I. línii sa stal režim karboplatina + paklitaxel, 6 cyklov v 3-týždňových intervaloch (podľa štúdií GOG209).

Neexistuje štandardná liečba II. línie. Podľa rýchlosti progresie môžeme opakovať liečbu na báze platiny (ak je progresia po viac ako 6 mes.), alebo liečiť monoterapiou napr. doxorubicin, paklitaxel, bevacizumab, u pacientiek s dMMR/MSI-H dostarlimab, u nádorov s mikrosatelitnou instabilitou pembrolizumab, či zaradenie do klinických štúdii, ak si pacientky želajú pokračovať v liečbe a majú vyhovujúci výkonnostný stav.

PROGNÓZA

Prognóza je závislá na štádiu ochorenia, gradingu, histopatologickom type a molekulárnej klasifikácie tumoru. Vysokorizikové histologické podtypy sú serózny papilárny adenokarcinóm, svetlobunkový karcinóm a karcinosarkóm. Asi 70 % pacientiek má ochorenie limitované má maternicu s 5-ročným prežívaním v 93 %, asi 20 % v štádiu s postihnutými lymfatickými uzlinami s 5-ročným prežívaním na úrovni asi 67 % a asi 8 % v metastatickom štádiu s 5-ročným prežívaním do 16 %. Aj preto sa karcinóm tela maternice považuje za nádor s dobrou prognózou a nepatrí medzi 10 najčastejších príčin úmrtí na nádorové ochorenia.

22. 3 Karcinóm vaječníkov

EPIDEMIOLÓGIA

Zhubné nádory ovárií dlhodobo zaujímajú prvé miesto v mortalite na gynekologické malignity. Až u 2/3 pacientiek sa ochorenie diagnostikuje v neskorom štádiu, čo výrazne zhoršuje prognózu. V incidencii na Slovensku predstavuje 6. miesto výskytu všetkých zhubných nádorov u žien s priemernou incidenciou okolo 550 prípadov ročne so stúpajúcou tendenciou a okolo 270

úmrtí ročne s miernym poklesom. Slovensko sa zaraďuje medzi krajiny sveta s veľmi vysokými hodnotami, pričom celosvetovo je vyššia incidencia v ekonomicky vyspelých krajinách. Výskyt ovariálneho karcinómu stúpa s vekom po 40. roku a kulminuje medzi 60. – 70. rokom života.

ETIOLÓGIA

Karcinómy ovária tvoria veľmi heterogénnu skupinu chorôb. Nádor môže vzniknúť prakticky z ktoréhokoľvek typu bunky, ktorá je prítomná v tkanive vaječníka. Genetická záťaž sa popisuje asi v 15 %. Ide hlavne o BRCA 1 a BRCA 2 mutáciu (riziko rozvoja ovariálneho karcinómu je u BRCA 1 mutácii okolo 39 % a u BRCA 2 cca 17 %). Vyššie riziko je aj u pacientiek s rodinným výskytom hereditárneho nepolypózneho kolorektálneho karcinómu (Lynchov syndróm). Medzi známe rizikové faktory sporadického karcinómu patrí nuliparita, estrogénová substitučná liečba, endometrióza, sterilita.

KLINICKÝ OBRAZ

Absencia symptómov v počiatočných štádiách je dôvodom diagnostiky ochorenia u väčšiny žien v pokročilých štádiách. Neskorším príznakom býva subakútna panvová bolesť, pocit panvového tlaku v dôsledku nádorovej masy, meteorizmus, pocit plnosti v abdomene, dyzurické ťažkosti, menštruačné nepravidelnosti, pri ascite postupný nárast objemu brucha, nechutenstvo, zvracanie, postupná kachektizácia, črevná nepriechodnosť. Ďalšie príznaky závisia od rozsahu a lokalizácie vzdialených metastáz.

DIAGNOSTIKA

Približne 90 % – 95 % malígnych nádorov tvoria epitelové karcinómy, menej častou skupinou sú nádory z gonadálneho mezodermu (sex cord) a germinatívne nádory, ktoré postihujú ženy v mladšom veku, zvyčajne sú diagnostikované v počiatočnom štádiu a sú spojené s priaznivejšou prognózou. Epiteliálne karcinómy majú vyššie riziko intraperitoneálnej disseminácie na rozdiel od neepitelových, ktoré sú častejšie dobre ohraničené. Každý podtyp má odlišný klinický priebeh, metastatický potenciál, rozdielnu odpoveď na chemoterapiu a dĺžku celkového prežívania. Z epitelových karcinómov sú najčastejšie high grade serózny predstavuje 70 %, je so zlou prognózou, až v 80 % je v čase diagnózy ako pokročilé ochorenie, endometroidný 10 %, je spojený s priaznivou prognózou, 50 % včasné štádium v čase diagnózy, svetlobunkový 10 %, so strednou prognózou, 60 % včasné štádium v čase diagnózy, low grade serózny karcinóm do 5 %, typické pokročilé štádium, stredná prognóza a mucinózny, do 5 %, so strednou prognózou, v 80 % včasné štádium v čase diagnózy. Vo väčšine prípadov, keď sa hovorí o karcinóme ovária, myslí sa tým

na serózny karcinóm s vysokým stupňom malignity, ktorý je najčastejším histologickým podtypom.

Základom diagnostiky je gynekologické vyšetrenie a panvový ultrazvuk s funkčným dopplerovským vyšetrením prietoku, CT brucha, MRI MP, RTG hrudníka, PETCT (nádory zo zárodočných buniek). Z onkomarkerov sa vyšetruje Ca 125 (až 80 % pac. s karcinómom ovária má zvýšené hodnoty) falošná pozitivita z nemalígnych príčin býva pri endometrióze, zápaloch ovárií, fluidotoraxe, ascite , HE4, Ca 19-9, CEA, HCG a AFP u mladších pacientiek. Pri mucinóznom karcinóme je nutné endoskopické vyšetrenie gastrointestinálneho traktu nakoľko zväčša ide o metastázu z iného orgánu. V súčasnosti je štandardom aj vyšetrenie BRCA mutácie a testovanie HRD (deficiencia homologenej rekombinácie).

PREVECNIA A SKRÍNING

Medzi protektívne faktory karcinómu ovária radíme multiparitu (každý pôrod znižuje riziko cca o 10 %), dojčenie (1 mesiac dojčenia znižuje riziko o 1 – 2 %), hormonálna antikoncepcia (relatívne riziko po 5 r. užívania klesá na 0,5 % a redukcia rizika pretrváva 15 – 20 r).

LIEČBA

Lokalizované ochorenie

Zásadný význam má operačná liečba, ktorá umožní histologizáciu ovariálnych más, staging ochorenia pri včasných štádiách a cytoredukciu pri pokročilom ochorení. Chirurgický výkon pri karcinóme ovária vyžaduje veľkú erudíciu a je jasne dokázaná súvislosť medzi optimálne vykonaným operačným výkonom a dĺžkou celkového prežívania. Preto by mali byť pacientky operované v onkogynekologických centrách. Podľa výsledku operácie môže ísť o kompletnú debalkizáciu (nie je prítomné žiadne makroskopické rezíduum, R0, resekcia), optimálnu debalkizáciu (makroskopické rezíduum do 1cm, R1 resekcia), suboptimálnu debalkizáciu (rezíduum viac ako 1cm, R2 resekcia). Vykonanie radikálnej operácie zahrňuje obojstrannú adnexektómiu, hysterektómiu, infrakolickú omentektómiu, panvovú a paraaortálnu lymfadenektómiu a extirpáciu nádorových ložísk. V prípade mladých žien so záujmom o graviditu je prísne individuálny prístup podľa histologického typu nádoru a štádia ochorenia. Výsledok operačnej liečby závisí od resekability tumoru a celkového stavu pacientky, ktorý umožní vykonať extenzívny operačný výkon. V prípade, že iniciálny operačný výkon bol neradikálny alebo neadekvátny, môžeme po 3 – 4 sériách chemoterapie zvážiť radikalizujúcu operáciu (tzv. interval debulking surgery).

Až 50 % pacientiek vo včasnom štádiu po primárnej chirurgickej liečbe relabuje, preto u väčšiny pacientiek je indikovaná následná systémová liečba.

U štádia IA low. grade je indikovaná prísna dispespenzarizácia za podmienok úplnej stangingovej operácie vrátane panvovej a paraaortálnej lymfadenektómie, u všetkých ostatných štádií je indikovaná adjuvantná systémová liečba – chemoterapia na báze karboplatina + paklitaxel, u starších pacientiek v zlom výkonnostnom stave a s početnými komorbitami môžeme zvážiť monoterapiu CBDCA alebo kombinovaný weekly režim.

Pokročilé a metastatické ochorenie

U skupiny pacientiek, u ktorých iniciálne nie je možný operačný zákrok (celkový stav, komorbidity, pokročilé ochorenie bulky III., IV. štádia, u ktorých je malá pravdepodobnosť optimálneho výkonu) je indikovaná neoadjuvantná chemoterapia (CBDCA + paklitaxel). Po 3 – 4 cykloch sa zváži operačné riešenie. Zároveň platí, že radikalita operačnej liečby má vplyv na celkové prežívanie a veľkosť ponechanej reziduálnej choroby koreluje s dĺžkou prežívania.

U štádia FIGO IV alebo III u neoperovaných alebo s rezíduom viac ako 1 cm je indikovaná systémová liečba CBDCA + paklitaxel + bevacizumab, 6 cyklov a následne sa pokračuje sólo bevacizumab, liečba sa ukončuje po 18 cykloch alebo progresii či intolerancii.

Aj keď väčšina pacientiek z tejto prvolíniovej liečby profituje, asi u 80 % prípadov sa diagnostikuje relaps v priebehu jedného až dvoch rokov s následnými ďalšími recidívami a rezistenciou na platinovú liečbu. Preto je naliehavým problémom predĺžiť obdobie bez progresie a zlepšiť prežívanie. Tu zastávajú významnú úlohu PARP inhibítory (inhibítory poly-ADP-ribóza polymerázy). Alterácia mechanizmu homologne rekombinácie je asociovaná s 30 – 50 % ovariálnych karcinómov a bunkové reparačné mechanizmy sú následne závislé od alternatívneho mechanizmu opravy poškodenej DNA. Najväčšia účinnosť PARP inhibítorov bola zaznamenaná v liečbe pacientiek nesúcimi BRCA mutáciu, zárodočnú alebo somatickú a HRD (deficiencia homologne rekombinácie). PARP inhibítory primárne preukázali veľký význam v udržiavacej liečbe pacientiek pri platina senzitívnom relapse bez ohľadu na prítomnosť BRCA mutácie (klinickým biomarkerom je samotná senzitivita na platinu). V tejto indikácii potvrdili svoju efektivitu niraparib (NOVA/ENGOT-OV16), olaparib (SOLO2/ENGOT-OV21), rucaparib (ARIEL3). Ďalej potvrdili svoj benefit aj u pacientiek s novodiagnostikovaným karcinómom ovárií, a to v štúdii SOLO1 (olaparib), PAOLA-1 (ENGOT-OV25) olaparib + bevacizumab), PRIMA/ENGOT-OV26 (niraparib) a VELIA/GOG-3005 (velaparib). V súčasnosti je na Slovensku indikovaný olaparib na udržiavaciu liečbu u pacientiek, ktoré odpovedali na I. líniu platinovej chemoterapie s BRCA mutáciou (štúdia

SOLO 1, 24 mesiacov u pacientiek bez prítomného ochorenia, alebo do progresie u pacientiek s parciálnou remisiou po chemoterapii, 4-ročné prežívanie bez progresie 53 % v. s. 11 % u skupine bez použitia PARP inhibítora, PFS 42.2 vs. 13.8 mes.), ďalej ako aj udržiavacia liečba rekurentného epitelového karcinómu nezávisle na BRCA mutácii (SOLO2).

Cieľom pri liečbe rekurentného ochorenie je zmiernenie symptómov, predĺženie života a udržanie kvality života. Biológia nádoru, predchádzajúca liečba, odpoveď na liečbu, čas medzi relapsom a poslednou terapiou platinovým derivátom, toxicita liečby a výkonnostný stav pacientky hrajú podstatnú úlohu pri výbere následnej liečby.

Ak pacientka zrelabuje – sprogreduje po dobe dlhšej ako 6 mesiacov, je predpoklad, že bude reagovať na liečbu platinovým derivátom, pričom kombinovaná chemoterapia dosahuje lepšie výsledky.

Ak pacientky dosiaľ neboli liečené antiangiogénnou liečbou je možná kombinácia CBDCA + gemcitabin + bevacizumab (štúdia OCEAN), CBDCA + paklitaxel + bevacizumab (štúdia GOG313) alebo caelyx + CBDCA + bevacizumab. Realizácia debulkingu má význam u pacientiek hlavne, ak ide o solitárnu recidívu a vieme realizovať kompletnú cytoredukciu, čo vedie k predĺženiu celkového prežívania. Najvhodnejšie sú pacientky, u ktorých dôjde k recidíve po viac ako 12 mesiacoch. Ak pacientka zrelabuje – sprogreduje po dobe kratšej ako 6 mesiacov, nie je predpoklad, že bude reagovať na liečbu platinovým derivátom – hovoríme o platinarezistentnom ochorení. Najväčší benefit môžeme očakávať od kombinácie chemoterapie (paklitaxel, topotecan, pegilovaný lipozomálny doxorubicin) s bevacizumabom (štúdia AURELIA).

Vo vyšších líniách paliatívnej liečby sa dôraz kladie na zlepšenie kvality života, a tak vyberáme liečbu s minimálnou toxicitou, preferenčne cytostatiká v monoterapii.

U germinálnych tumorov je najčastejšie používanou chemoterapiou BEP (cisplatina, bleomycin, etopozid), u mucinóznych nádoroch – okrem štandardnej chemoterapie – môžeme zvážiť režim FOLFOX alebo CAPOX, u karcinosarkómoch chemoterapeutické režimy s ifosfamidom.

Rádioterapia pri liečbe karcinómu ovaria sa využíva pri symptomatickom metastatickom ochorení mozgu, skeletu, infiltratívnych metastázach v oblasti brušnej steny či patologickej lymfadenopatii.

PROGNÓZA

Karcinóm ovárií patrí medzi onkologické diagnózy s nepriaznivou prognózou. Priemerne sa celkové 5-ročné prežívanie pohybuje na úrovni asi 30 % vzhľadom na včasné recidívy. Prognóza je závislá na histologickom type, gra-

dingu, štádiu ochorenia, ako aj od podanej liečby (hlavne kvalita operačného výkonu a použitie PARP inhibítorov). Nádory zo zárodočných buniek v I. štádiu sú takmer v 100 % vyliečiteľné, v III. a IV. štádiu sa vylieči cca 75 % pacientiek. Až u 85 % pacientiek s epiteliálnym karcinómom, ktoré dosiahnu úplnú remisiu po I. línii liečby, vznikne rekurentné ochorenie, ktoré je nevyliečiteľné s mediánom prežívania 12 – 24 mesiacov. Prežívanie koreluje aj s operačným výkonom, pri optimálnej cytoredukcii 5-ročné prežívanie bolo 46 % oproti 17 %, ak sa optimálna cytoredukcia nepodarila dosiahnuť. Preto je dôležitá nielen iniciálna liečba, ale aj následná dispenzarizácia pacientiek po liečbe (skorá detekcia recidív, monitorovanie toxicity).

22.4 Karcinóm prsníka

EPIDEMIOLÓGIA

Karcinóm prsníka predstavuje celosvetovo najčastejšiu malignitu u žien. V celej populácii mužov a žien (s výnimkou nemelanómových nádorov kože) ide o druhý najčastejší zhubný nádor, hneď po nádore pľúc. Predstavuje aj najčastejšiu príčinu úmrtia na zhubný nádor u žien a je druhou najčastejšou príčinou úmrtia u žien celkovo. Zároveň ide o ochorenie s efektívnym vplyvom skríningu. Slovenská republika sa zaraďuje medzi krajiny sveta so stredne vysokými hodnotami výskytu ochorenia. Pričom sa dlhodobo pozoruje nárast incidencie, stúpa od 30 rokov a vrcholí do 80. roku života. Asi 40 % pacientiek je starších ako 65 rokov. Ale v posledných rokoch stúpa výskyt u mladších žien vo veku 24 – 45 rokov stúpla incidencia o 30 %. Zároveň zaznamenávame nárast počtu ochorení vo včasnom štádiu a pokles ochorení diagnostikovaných v disseminovanom štádiu, čo je aj cieľom vykonávania skríningových programov, a tým zníženie mortality a morbidity.

ETIOLÓGIA

Karcinóm prsníka je heterogénne ochorenie podmienené multifaktoriálne. Vznik zhubného nádoru prsníka predpokladá pôsobenie rôznych faktorov vonkajšieho prostredia, ako aj vplyv genetických mutácií. Hereditárny typ tvorí asi 5 – 10 % prípadov karcinómu prsníka, najčastejšou je mutácia génov BRCA 1 a BRCA 2. Ďalšie genetické mutácie sú vzácnejšie a miera rizika je menšia (mutácie hlavne v génoch ATM, TP53,CHEK2, CDH1, STK11, PALB2). Hlavným rizikovým faktorom je ženské pohlavie, nakoľko výskyt karcinómu prsníka u mužov je extrémne zriedkavý. Ďalším rizikovým faktorom je vek, biela rasa, pozitívna rodinná anamnéza na karcinóm prsníka a karcinóm prsníka v osobnej anamnéze, ako aj radiácia v oblasti prsníka (hlavne v mladosti

pre M. Hodgkin). Ďalším významným rizikovým faktorom je dlhšia expozícia pohlavných hormónov – estrogénu a progesterónu – včasná menštruácia (menarché pred 11. rokom, neskorá menopauza (po 55. roku), nulipar, prvorodičky po 35. roku života, absencia dojčenia. Stále veľmi diskutovanými témami s kontroverznými názormi sú hormonálna antikoncepcia a hormonálna substitučná liečba po menopauze. Ďalšie rizikové faktory sú spojené so životným štýlom, a to hlavne strava s vysokým obsahom tukov, denný príjem alkoholických nápojov, nedostatočná fyzická aktivita, vyššia telesná hmotnosť, hlavne v prípade postmenopauzálneho karcinómu prsníka.

KLINICKÝ OBRAZ

Zhubný nádor prsníka býva hlavne vo včasných štádiách asymptomatický, neskôr sa prejavuje lokálne vťahovaním kože, nepravidelnosť bradavky, hmatná rezistencia v prsníku, zmena sfarbenia a hrúbky kože prsníka (vzhľad kože pripomínajúci pomarančovú kôru), sekrécia z bradavky, exulcerácia, zvýraznená cievna kresba, mastodýnia (bolesti prsníka). Neskôr sú to príznaky pokročilého onkologického ochorenia vyplývajúce z lokality a rozsahu diseminácie. Príznaky sú rôznorodé a málo špecifické. Ide hlavne o celkovú slabosť, únavu (anémia), nechutenstvo, bolestí kostí, zlomeniny (metastázy do skeletu), sťažené dýchanie (metastázy do pľúc, fluidotorax), narastanie objemu brucha (ascites pri karcinomatóze peritonea, či zlyhávaní heparu pri metastázach ad hepar), bolesti hlavy, závrate, dvojité videnie (metastázy ad mozog, mozoček).

DIAGNOSTIKA

Vyšetrenia s cieľom diagnostikovania ochorení prsníkov sa vykonávajú u žien v rámci skríningu či preventívnych prehliadok, ďalej u žien s podozrením na léziu v prsníku a ako ďalšie sledovanie, v praxi označované „follow-up". Samovyšetrovanie prsníkov je všeobecne odporúčané, nakoľko tieto ženy častejšie podstupujú preventívne vyšetrenia. Klinické vyšetrenie zložené z anamnézy terajšieho ochorenia, osobnej anamnézy a rodinnej anamnézy s ohľadom na rizikové faktory vzniku karcinómu prsníka. Ďalej dôkladné fyzikálne vyšetrenie prsníkov a regionálnych lymfatických uzlín (inšpekcia, palpácia, expresia bradaviek).

Mamografia má dominantné postavenie v diagnostike nádorov prsníka. MMG ako preventívne vyšetrenie sa odporúča asyptomatickým ženám po 40. roku života v 2-ročných intervaloch. V septembri 2020 bol na Slovensku spustený skríningový program rakoviny prsníka pre všetky ženy od 50 do 69 rokov s opakovaním v 2-ročných intervaloch. Vykonáva sa digitálnym mamografom v 2 projekciách (kraniokaudálnej a mediolaterálnej), vyhodnocujú dvaja rádiológovia nezávisle od seba (tzv. dvojité čítanie) podľa BIRAD systému (Bre-

ast Imaging-Reporting and Data System). V prípade, že je potrebné doplnenie ultrazvukového vyšetrenia, dopĺňa sa ihneď, a to hlavne na odlíšenie cystických a solidných lézií. V prípade podozrivého nálezu sa realizuje preferenčne core-cut biopsia a bioptický materiál je odoslaný na histologické a imunohistochemické vyšetrenie na patológiu. Toto všetko preventívne skríningové pracovisko zabezpečí do 15 pracovných dní. Cieľom skríningu je odhalenie rakoviny v jej ranom štádiu, a tak zníženie morbidity a mortality.

Ultrazvuk je hlavnou diagnostickou metódou u žien pod 40. roku, zároveň doplnkovou metódou pri mamografii a dominantnou metódou na intervenčné výkony. Jeho výhodou je rozlíšenie cystických a solidných lézií a detekcia postihnutia spádových lymfatických uzlín. Využíva sa aj na zavedenie klipov pred neoadjuvantnou onkologickou liečbou a zavedenie vodičov do tumoru pred operáciou.

Magnetická rezonancia má význam hlavne na posúdenie vzťahu tumoru k hrudnej stene, pri detekcii multifokality, multicentricity a bilaterality hlavne pri lobulárnych karcinómoch, na posúdenie recidívy v teréne postradiačných a postoperačných zmien, posúdenie efektu neoadjuvantnej CHT, u žien so silikónovými epitézami a pri dispenzarizácii žien s potvrdenou mutáciou BRCA génu.

Biopsia podozrivej lézie je nutná za účelom zabezpečenia histologického nálezu. V súčasnosti sa preferuje cure-cut biopsia pod USG kontrolou pred FNAB (perkutánna tenkoihlová aspiračná biopsia). Pri léziách zistených na MMG sa indikuje mamografická stereotaxia alebo vákuová biopsia hlavne pri mikrokalcifikátoch. K dispozícii je aj biopsia pod MRI, a to v prípade, že ložisková lézia nemá korelát v iných zobrazovacích modalitách.

Patológ vyšetrí odobratú vzorku z lézie prsníka. Najväčšiu skupinu predstavujú epitelové nádory. Karcinómy prsníka sú neinvazívne (duktálny karcinóm in situ a lobulárny karcinóm in situ) a invazívne, ktoré sa delia na invazívny (duktálny) karcinóm bližšie nešpecifikovaný, ktorý tvorí až 55 %. Ďalej špecifické typy karcinómov ako napríklad invazívny lobulárny karcinóm, mucinózny, karcinóm s medulárnymi črtami, metaplastický a vzácne histologické typy ako napríklad karcinóm s neuroendokrinnými črtami. Pri invazívnych karcinómoch sa hodnotí histologický typ, stupeň diferenciácie (histologický grading), stav hormonálnych receptorov, HER 2 status (HER 2 pozitivitu nádorových buniek definuje semikvantitatívne pomocou IHC-imunohistochémie alebo FISH-fluorescenčná in situ hybridizácia – dôkazom génovej amplifikácie), proloferačný index.

Z hľadiska molekulovej klasifikácie rakovinu prsníka považujeme za heterogénne ochorenie. Bolo charakterizovaných 5 základných podtypov karcinómu prsníka pre potreby klinickej praxe:

1. Luminal A – ER a PR pozit. a HER2 negat. a Ki 67 nízke (pod 13 %)
2. Luminal B HER2 negat – Er pozit. a HER2 negat plus aspoň jedno kritérium: vysoké Ki 67, PR negat alebo nízke (pod 20 %)
3. Luminal B HER2 pozit – ER pozit + HER 2 pozit
4. Non-luminal-ER a PR negat a HER2 pozit
5. TNBC-triple negat – ER a PR negat a HER 2 negat

Za účelom vylúčenia disseminácie sa indikujú vyšetrenia orgánov ako napr. RTG hrud., USG abd., scintigrafia skeletu, prípadne CT hrudníka a abdomenu, krvné testy v zmysle vyšetrenia KO, biochémie a onkomarkerov (CEA, CA 15-3, TPS). Presné odporúčania na vylúčenie možných MTS neexistujú. Rutinné CT vyšetrenie v štádiu T1/T2 u asymptomatických pacientov nie je indikované.

Danou paletou vyšetrení nádor zaklasifikujeme podľa TNM klasifikácie:

- **TIS** (DCIS, LCIS, Pagetova choroba)
- **T1 a** tumor do 0,5 cm **T1b** tumor do 1 cm **T1 c** tumor do 2 cm
- **T2** tumor 2 – 5 cm
- **T3** tumor nad 5 cm
- **T4a** infiltrovná hrudná stena, **T4b** infiltrovaná koža – ulceracie, uzly **T4c** a+b, **T4d** inflamatórny karcinóm
- **No** bez postihnutia lymfatických uzlín (LU)
- **N1** axilárne LU
- **N2** axilárne LU fixované
- **N3 a** infraclavikulárne LU **T3b** vnútorné mamárne + axilárne **N3c** supraclavikulárne LU
- **M0** bez vzdialených metastáz /MTS/
- **M1** prítomné vzdialené MTS – hlavne skelet, hepar, pulmo, CNS

Tabuľka 18. Štádiá podľa TNM klasifikácie

Štádium	N0M0	N1M0	N2M0	N3M0	N0-3M1
T1	IA	IIA	IIIA	IIIC	IV
T2	IIA	IIB	IIIA	IIIC	IV
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIC	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC	IV

PREVENCIA A SKRÍNING

Prevencia karcinómu prsníka je fokusovaná na identifikáciu rizikových skupín a včasnú diagnostiku. Elimináciou rizikových faktorov a rozšírením

preventívnych vyšetrení, ako aj skríningového programu vieme identifikovať rizikové pacientky, a tak diagnostikovať karcinóm prsníka viac vo včasných štádiách u asymptomatických žien, a tým znížiť celkovú morbiditu a mortalitu na karcinóm prsníka. V neposlednom rade aj indikácia genetických vyšetrení a identifikácia rodín s rizikom vzniku hereditárneho karcinómu prsníka pomáha v prevencii vzniku karcinómu prsníka.

LIEČBA

V prípade rakoviny prsníka sa vyžaduje multidisciplinárny prístup a úzka spolupráca špecialistov z odborov rádiológia, chirurgia, gynekológia, klinická onkológia, radiačná onkológia, patologická anatómia, nukleárna medicína, klinická genetika, plastická chirurgia, klinická psychológia, intenzívna medicína, kardiológia. Takéto odborné tímy pracujúce v nemocniciach zabezpečia efektívnu a rýchlu diagnostiku a liečbu zodpovedajúcu presne konkrétnemu onkologickému ochoreniu a zdravotnému stavu pacientky. Štandardom pre výber liečby stále ostávajú tradičné klinické faktory (rozsah ochorenia, celkový stav pacienta, komorbidity, preferencie pacienta), histomorfologické (veľkosť nádoru, podtyp karcinómu), imunohistochemické markery (ER, PR, HER2, Ki 67) a predpokladaná citlivosť k liečbe a benefit z nej. Možnosti liečby a prežívanie vo veľkej miere závisia od podtypu nádoru (HR+HER2-, TNBC, HER2+).

Včasné ochorenie

Chirurgická liečba je dominantnou liečebnou modalitou vo včasných štádiách, preferujú sa prsník záchovné operácie. Podľa odporúčaní ESMO a St. Gallen je dostatočným okrajom „žiaden tuš na tumore", pri DCIS je preferovaný resekčný okraj viac ako 2mm. V prípade pozitívneho resekčného okraja sa spravidla indikuje reresekcia alebo mastektómia.

Medzi kontraindikácie k prsník zachovaným operáciám patria inflamatórny karcinóm (iniciálne je indikovaná systémová liečba), kontraindikácia pooperačnej RAT, príp. predchádzajúca RAT na oblasť hrudníka, opakovane pozitívny resekčný okraj. Vtedy prichádza do úvahy mastektómia, čo predstavuje odstránenie celej prsnej žľazy.

Súčasťou chirurgickej liečby je aj operácia na axiálnom lymfatickom systéme. V praxi sa vykonávajú 2 druhy operácií, a to biopsia sentinelovej uzliny pri invazívnych karcinómoch alebo axiálna disekcia. Všeobecne pozorujeme trend znižovania radikálnych výkonov v axile.

Rádioterapia na prsník a regionálne lymfatické uzliny je štandardnou súčasťou liečby a jej pridanie znižuje riziko recidívy cca o 20 %. Adjuvantná rádioterapia sa má začať do 6 týždňov po operácii, prípadne do 6 mesiacov, ak

je podávaná adjuvantná chemoterapia. Ak je odporučená aj adjuvantná endokrinná liečba, jej začatie je možné už počas rádioterapie.

Systémová liečba

Neoadjuvantná, nazývaná aj primárna, alebo predoperačná je v súčasnosti štandardným liečebným postupom u pacientiek s inflamatórnym karcinómom, lokálne pokročilým nálezom (T3, T4, prerastanie do hrudnej steny, kože, postihnutie LU), ako aj pri operabilných nádoroch, ktoré majú agresívny histologický typ (HER2 pozitivita, TNBC, vysoký grading, vysoká hodnota KI67, negativita ER), ide o tumory s vysokou pravdepodobnosťou skorej systémovej disseminácie vzhľadom na vysoký metastatický potenciál. Neoadjuvantná liečba má porovnateľný pozitívny efekt celkový ako adjuvantná liečba a zároveň sa od nej očakáva „downstaging", čo je zmenšenie veľkosti primárneho tumoru, čo umožňuje vykonanie menej invazívneho operačného výkonu, prípadne dosiahnutie operability pôvodne neoperabilného nálezu. Zároveň poskytne čas na genetické testovanie. V prípade TNBC a HER2 pozit. karcinómu je dosiahnutie pCR po neoadjuv. liečbe signifikantne spojené s lepšou prognózou ochorenia. Najčastejšie je podávaná neoadjuvantná chemoterapia na báze antracyklínov a taxánov s klinickou odpoveďou u 60 – 90 % pacientiek. Efekt neoadjuvantnej liečby sa monitoruje zväčša klinicky, prípadne USG či MRI kontrolou. Celá plánovaná chemoterapia (ak pacientka počas liečby neprogreduje) sa podáva predoperačne, čo aj zvyšuje pravdepodobnosť dosiahnutia kompletnej remisie (pCR 10 – 30 %). Nadmerná expresia receptora HER2 sa nachádza pri 15 – 20 % karcinómoch prsníka a je spojená s vyšším rizikom rekurencie a kratším prežívaním. Tieto pacientky však môžu byť s úspechom liečené cielenou anti HER 2 liečbou (kombinácia trastuzumabu a pertuzumabu). Neoadjuvantnú endokrinnú liečbu môžeme zvažovať u pacientiek, u ktorých nie je indikovaná neoadjuvantná ani adjuvantná CHT, a u ktorých sa dá očakávať odpoveď na hormonálnu liečbu (nádory s pozit. ER a PR, s nízkym gradingom, nízkym proliferačným indexom Ki67). U premenopauzálnych pacientiek je preferovaná ovariálna supresia a IA a u postmenopauzálnych IA. Trvanie liečby je zväčša 6 mesiacov. Samotná hormonálna liečba bez následného chirurgického výkonu je možnosťou voľby u pacientiek vo vysokom veku s krátkou expektáciou života.

Adjuvantná liečba

Ide o postoperačnú liečbu s cieľom eradikácie potencionálnej mikrometastatickej choroby, zníženie rizika recidívy a predlženia prežívania. Podaniu predchádza zhodnotenie prognostických faktorov. Novou možnosťou v indikácii adjuvantnej liečby je využitie tzv. prediktívnych systémov, ktoré využívajú

analýzu aktivity génov (Oncotype DX analyzuje aktivitu 21 génov a Mammaprint aktivitu 70 génov). Výsledkom analýzy je stanovenie tzv. skóre rekurencie ochorenia, ktorého hodnota pomáha v rozhodovaní o podaní adjuvantnej cytostatickej liečby.

Adjuvantná chemoterapia (CHT) podľa záverov zo St. Gallen 2021 by mala byť zvažovaná u TNBC, HER2 pozitívnych nádorov, pri nádoroch luminal A podtypu pri postihnutí 4 a viac LU a pri TU veľkosti T3 a viac, u luminal B podtypu podľa rozsahu ochorenia a biologického správania tumoru. Začiatok podávania adjuvantnej CHT je 3 – 6 týždňov po chirurgickom výkone, adjuvantná endokrinná terapia (ET) je podávaná po ukončení adjuvantnej CHT rovnako aj rádioterapie. Účinnosť polychemoterapie je vyššia ako monoterapie. Najčastejšie používanými cytostatikami sú antracyklíny (doxorubicin, epirubicin) v kombinácii s cyklofosfamidom a taxánové režimy zväčša sekvenčne po antracyklínoch. Ide o značne toxickú liečbu, preto jej indikovaniu musí predchádzať veľmi dôsledné zhodnotenie rizikových faktorov a stavu pacienta. V praxi sa najčastejšie stretávame s toxicitou hematologickou (neutropenia, anémia, GIT nauzea, zvracanie, hnačka, nechutenstvo), alopécia, polyneuropatia a v neposlednom rade aj kardiálna toxicita. Preto je pacientka prísne monitorovaná (pravidelné kontroly KO, EKG, ECHOkg srdca, anamnéza, klinické vyšetrenie). V prípade HER2 pozitívnych nádorov je indikovaná adjuvantná liečba trastuzumabom, celkovo 1 rok. Kombinácia trastuzumabu a pertuzumabu (štúdia Aphinity) prispela ku klinicky významnému predĺženiu prežívania bez ochorenia. U pacientiek s reziduálnym invazívnym karcinómom prsníka po neoadjuvantnej anti HER2 liečbe možno zvážiť ďalej v adjuvancii T-DMI, čo prinieslo zníženie recidív alebo smrti o 50 %.

Adjuvantná endokrinná terapia /ET/

Je indikovaná u pacientiek s pozitivitou hormonálnych receptorov, čo predpokladá citlivosť na ET. Podstatou hormonálnej liečby je zabránenie účinku endogénneho estrogénu na stimuláciu rastu nádorových buniek. V súčasnosti máme k dispozícii viacero možností: SERM-selektívne modulátory estrogénových receptorov (TMX), AI-inhibítory aromatázy, ktoré účinkujú supresiou syntézy estrogénu (nesteroidné-anastrozol, letrozol, steroidné-exemestan). U premenopauzálnych pacientiek je podávaná ET v kombinácii s ovariálnou abláciou (preferenčne LHRH analógy).

Pokročilé a metastatické ochorenie

Pokročilý karcinóm prsníka (advanced breast cancer, ABC) zahŕňa inoperabilný, lokálne pokročilý a metastatický karcinóm prsníka. Toto ochorenie zostáva stále nevyliečiteľným. Pri rekurentnom ochorení sa odporúča biopsia

tumoru a zhodnotenie stavu expresie receptorov (ER,PR,HER2) na stanovenie prípadných zmien biologických vlastností tumoru, nakoľko od daných parametrov sa odvíja stratégia liečby. Progresia, či recidíva ochorenia musí byť verifikovaná rádiologicky. Sekundárny rozsev býva najčastejšie nielen do kostí, pľúc, heparu, ale aj do CNS (hlavne u TNBC a HER 2 pozit. Tumorov). Faktory ovplyvňujúce výber liečby: expresia HR, HER2, prítomnosť BRCA mutácií, PIK3CA mutácia, expresia PD-L1 v TNBC, genetické testovanie hlavne u TNBC. Ďalej sa do úvahy berie aj predchádzajúca liečba a jej toxicita a efektivita (prežívanie bez prejavov ochorenia DFS), PS, komorbidity, menopauzálny status, nádorová nálož (počet a lokalizácia MTS a funkčnosť postihnutých orgánov) a v neposlednom rade aj dostupnosť liečby v krajine pacienta. Efektivita by mala byť posudzovaná po 2 – 4 mesiacoch liečby pomocou zobrazovacích metód. Hlavným cieľom liečby ABC je kontrola symptómov ochorenia, predĺženie prežívania (hlavne jeho aktívnej časti), zlepšenie alebo aspoň zachovanie kvality života, minimalizácia vedľajších efektov liečby, oddialenie progresie ochorenia.

Endokrinná liečba

Viac ako 2/3 karcinómov prsníka sú charakterizované pozitívnosťou hormonálnych receptorov (HR+) a negatívnosťou receptorov 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2). Signálna dráha estrogénového receptora je hlavným faktorom rastu u týchto nádoroch, preto je ET najúčinnejším spôsobom liečby. Vo väčšine prípadov však dochádza k rozvoju rezistencie voči ET a k progresii ochorenia. Primárna endokrinná rezistencia – relaps počas prvých 2 rokoch adjuvantnej ET alebo progresia počas prvých 6 mes. ET pre ABC. Sekundárna endokrinná rezistencia – relaps po 2 rokoch adjuvantnej ET až 12 mesiacov od jej ukončenia alebo progresia po viac ako 6 mesiacoch ET pre ABC.

Vzhľadom na to, že cyclin-dependentné kinázy hrajú veľmi dôležitú úlohu v priebehu bunkového cyklu a proliferácii bunky má inhibícia CDK veľký potenciál v protinádorovej liečbe. Ide o perorálne preparáty, ktoré inhibujú funkciu CDK4/6 prostredníctvom zásahu do fosforylácie Rb proteínu, ktorú blokujú. Uvedená inhibícia fosforylácie Rb proteínu vedie k zastaveniu bunkového cyklu medzi G1 fázou a S fázou. Vzhľadom na to, že zvýšená aktivita komplexu cyklín D1-CDK4/6 prispieva k rezistencii na endokrinnú liečbu, inhibícia tohto mechanizmu môže prispieť k zvýšeniu alebo reindukcii antiproliferačného účinku endokrinnej liečby.

Kombinácia ET a s inhibítorom cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4/6) inhib CDK4/6 otvorila novú éru hormonálnej liečby karcinómu prsníka, takmer 2-násobné PFS, signifikatne lepšia liečebná odpoveď, pre-

dĺženie celkového prežívania, zlepšenie kvality života a dobrou toleranciou s priaznivým profilom toxicity sú výsledky nielen štatisticky, ale aj klinicky významné, a preto táto kombinácia sa stala štandardom v liečby, a to aj v prípade viscerálneho postihnutia pokiaľ nedôjde k viscerálnej kríze. Svetové organizácie (ESMO, ASCO, NCCN, ABC4, ABC5) jednoznačne odporúčajú kombináciu IA a inhibítora CDK4/6 v I. línii liečby ako aj kombináciu fulvestrantu a inhibítora CDK4/6 v 1. a 2. línii liečby. U premenopauzálnych pacientiek je potrebné dosiahnuť adekvátnu supresiu funkcií ovárií, a to buď bilaterálnou ovarektómiou alebo kontinuálnym užívaním agonistov hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). Toxicita inhibítorov CDK4/6 je predvídateľná a dobre manažovateľná s nízkou mierou závažných komplikácií. Pri liečbe abemaciclibom sa častejšie objavujú hnačky, elevácia sérového kreatinínu, pri ribociclibe a palbociclibe dominuje neutropénia, nauzea, únava. I keď je pri liečbe pomerne častá neutropénia (nad 60 %), frekvencia febrilnej neutropénie je nízka (do 2 %). Liečba ribociclibom môže byť sprevádzaná aj elevációu pečeňových enzýmov a predĺžením QTC intervalu.

Optimálna sekvencia ET vo vyšších líniách nie je známa. Podávajú sa lieky, ktoré v predchádzajúcej liečbe neboli použité (nesteroidné inhibítory aromatázy – anastrozol, letrozol, steroidné inhibítory – exemestan, tamoxifen, fulvestrant, megestrol acetát (alebo aj kombinácia exemestan + everolimus/MTOR inhibítor) preukázala benefit v PFS v štúdii Bolero 2 ale za cenu vyššej toxicity (hlavne stomatitída). Až pri absencii klinického prínosu po troch po sebe nasledujúcich režimoch ET je priestor pre použitie CHT.

Rozvoj rezistencie na ET môže byť podmienený hyperaktiváciou dráhy fosfatidylinozil-3-kinázy (PI3K) v dôsledku mutácie génu PIK3CA. Tento gén kóduje katalytickú alfapod-jednotku a jeho mutácia sa zistila približne u 40 % chorých HR + HER2 – ABC. Orálny alfašpecifický inhibítor PI3K – alpelisib v kombinácii s fulvestrantom je možnosťou v liečbe nádorov s prítomnou mutáciou PIK3CA v exone 9 a 20 po predchádzajúcej ET (štúdia SOLAR1, BYLieve).

Aj pri metastatickom ochorení má miesto chirurgická liečba, a to hygienická – paliatívna ME, čo je amputácia celého prsníka bez axilárnej disekcie, s cieľom zredukovať nádorovú masu a zabrániť komplikáciám – krvácanie, zápal, šírenie nádoru do hrudníka. Do úvahy prichádza aj vertebroplastika pri nestabilných patologických fraktúrach pri MTS postihnutí skeletu hlavne u pacientiek s dobrou expektáciou života za účelom zmiernenia bolesti a zlepšenia kvality života. Ďalej drenáž pleurálneho, perikadiálneho či peritoneálneho výpotku. V prípade disseminovaného ochorenia je rádioterapia prísne individuálna. S výhodou je možné využiť hypofrakcionačné a akcelerované techniky (napr. 10x3Gy, 5x4Gy, či jednorazové ožiarenie). Ide hlavne o palia-

tívnu rádioterapiu na bolestivé skeletálne MTS, na mozgové MTS, lokálna pri exulcerovanej a krvácajúcej lézie kože a podkožia.

Chemoterapia (CHT)

CHT je základnou súčasťou iniciálnej liečby HER2+ a TNBC a tiež u HR+ a HER2- pacientiek vo viscerálnej kríze, ktorá je charakterizovaná ako rýchlo progredujúce ochorenie a závažná orgánová dysfunkcia, pri ktorej hrozí zlyhanie životne dôležitých orgánov; je stanovená podľa klinických symptómov a laboratórnych parametrov. Ide o stavy ako karcinomatózna meningitída, infiltrácia kostnej drene, karcinomatózna lymfangoitída, rozsiahle pľúcne MTS s respiračnou insuficienciou, pokročilé MTS postihnutie pečene s poruchou funkcie. Ukončenie CHT by malo nastať v prípade nedosiahnutia odpovede na 3 za sebou nasledujúce línie CHT. Po CHT ako udržiavacia liečba je indikovaná ET u HR + nádoroch. V 1. a 2. línii sú najčastejšie používané antracyklíny a taxány, vo vyšších líniách capecitabin, gemcitabin, vinorelbin, platinové deriváty, etopozid, cyklofosfamid, irinotecan. V súčasnosti v liečbe HER2 pozit. karcinómu prsníka používame 2 monoklonálne protilátky (trastuzumab a pertuzumab), 1 konjugát monoklonálnej protilátky a cytostatika (trastuzumab emtanzín-T-DM1-trastuzumab naviazaný na inhibítor mikrotubulov DM1) a 2 inhibítory tyrozínkinázy (lapatinib a neratinib). Ďalšou novou liečebnou možnosťou je trastuzumab derustecan, ktorý potvrdil lepšie DFS a OS v II. línii liečby podľa štúdie DESTINY-Breast 03.

Asi 5 % pacientiek s karcinóm prsníka má potvrdenú germinatívnu BRCA mutáciu, pričom až 80 % sa vyskytuje u pacientiek s HER2 negatívnym nádorom, preferenčne TNBC. V štúdii OLympiaAD u HER2 – pacientiek s mutáciou génu BRCA bola potvrdená efektivita olaparibu ako PARB inhibítora, pričom pacienti musia byť predliečení CHT (antracyklíny, taxany) a v prípade HR + aj endokrinnou liečbou. Ďalší PARP inhibítor – talazoparib preukázal účinnosť podľa štúdie EMBRACA.

Osteoprotektívna liečba

V liečbe skeletálnych MTS s cieľom prevencie kostných udalostí sa uplatňujú látky ovplyvňujúce aktivitu osteoklastov – bifosfonáty (kyselina zoledronová, pamidronát, klodronát) a RANKL inhibítory – denosunab, ktorý je vhodný aj pri renálnej insuficiencii a aplikuje sa s.c. Počas liečby je nutný monitoring renálnych parametrov a mineralogramu ako aj stomatologické vyšetrenie vzhľadom na riziko osteonekrózy. Odporúča sa suplementácia vitamínu D a kalcia počas liečby.

PROGNÓZA

Včasný karcinóm prsníka, ktorý je limitovaný na tkanivo prsníka alebo sa šíri iba do axilárnych lymfatických uzlín je považovaný za liečiteľné ochorenie. Optimalizácia multimodálnej liečby dáva šancu na vyliečenie približne 80 % pacientov. Pokročilý karcinóm prsníka je chronicky liečiteľným ochorením s mediánom celkového prežívania približne 3 roky, i keď v podskupine s biologicky priaznivejším profilom inkorporáciou nových molekúl pozorujeme medián OS viac ako 5 rokov s mierou odpovedí viac ako 50 % / HR+HER2- pri kombinovanej liečbe s CDK4/6 inhibítormi.

Skratky

ABC	advanced breast cancer
CT	počítačová tomografia
DM	diabetes mellitus
EKG	elektrokardiografia
ECHO	echokardiografia
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	endokrinná terapia
FDA	Food and Drug Administration
GIT	gastrointestinálny trakt
HPV	ľudský papilomavírus
CHT	chemoterapia
KO	klinický obraz
LHRH	luteionizačný hormón
MMG	mamografia
MTS	metastázy
NSMP	nádory s nešpecifickým molekulárnym profilom
PARP	poly-ADP-ribóza pomylerázy
SERM	selektívne modulátory estrogénových receptorov
USG	ultrasonografia

Referencie

1. Alemayehu A., Lohajová Behúlová R. : Význam genetického testovania pre skríning karcinómu krčka mater-nice, Onkológia 1/2020; 21 – 24
2. Arbyn M., Attila A., Jordan J. et al.:European Gudelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Scree-ning.2nd eed. Summary document. Ann. oncol. 2010;21[3]:448 – 458
3. Babala P. a kol.: Zhubné nádory vaječníka in: Kaušitz J., Ondruš D. a kolektív: Špeciálna onkológia, Bratislava 2020; 400 – 418
4. Barila R., Janíková K., Plank L: Súčasný stav poznatkov s olaparibom v udržiavacej liečbe vysokomaligneho serozného karcinomu vaječníkov s mutáciou génov BRCA1/2 a triple ne-

gatívneho metastatického karci-nómu prsníka – celoslovensnský prieskum liečebného prístupu na Slovensku, Onkologia 2020,15/1/: 68 – 70
5. Bella V. a kol.: Zhubné nádory prsníka in.: Kaušitz J., Ondruš D. a kolektív: Špeciálna onkológia, Bratislava 2020; 315 – 345
6. Biel R., Zriedkavé nádory oovárii, Onkologia 2019,14/4/, 246 – 248
7. Brierley J. D., Gospodarowicz M.K., Wittekind CH.: UICC. The TNM Classification on malignant tumor. 8th ed., new Zork:Wiley-Blackwell, 2017.253
8. Brown A., Miller C., Robinson K. et al.: Differencial expression of Ca125 and a novel serum tumor marker HE4 in epithelial ovarian cancer. ASCO annual meeting Proceedings; J.Clin. Oncol.2008;26[155 suplement]:5533
9. Cardoso F., Paluch-Simon S., Senkus E. et al 5thESO-ESMO international consensus guidelines for advenced breast cancer /ABC5/, Ann Oncol. 2020, 31/12/:1623 – 1649
10. Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al 4thESO-ESMO international consensus guidelines for advenced breast cancer /ABC4/, Ann Oncol. 2018, 29/8/:1634 – 1657
11. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., et al.: ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial Cancer:diagnosis, treatment and follow-up. Ann.Oncol.2016;27[1]:16 – 41
12. Colombo N., Sessa C., du Bois A. et al ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer. Ann Oncol 2019,30:672 – 705
13. Concin N., et al ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. &international *Journal of Gynecologic Cancer. 2021,31:1
14. Du Bois A., Luck H., Meier W. et al.: A randomized clinical trial of cisplatin/paklitaxel vs. Carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J.Natl.Cancer Inst.2003;95[17]:1320-1329
15. Europen Society of Gynekologic Oncology:algorithms for management of cervical cancer. dostupné na:<http://ebooks.esgo.org/Cervical-Cancer-Algorithms
16. Farmakológia 2019, supplementum 7, aktuálne poznatky z odborného podujatia Onkospektrum 2019
17. Ferlay J., Sorejomataram I., Dikshit R., et al.: cancer incidence and mortality world wide:-sources, methods and major patterns in Globocan 2012. Int.J.Cancer.2015;136[5]:E359-386. Bratislava:NCZI,2018.198 s. ISBN 978-80-89292-64-6.
18. Ferlay J., Sorejomataram I., Dikshit R., et al.: cancer incidence and mortality world wide:sources, methods and major patterns in Globocan 2015. Int.J.Cancer.2015;136[5]:E359-386.
19. Fisherova D., Burgetova A., Seidl Z. et al: Diagostika a diagnostiké metody. In Cibula D., Petruželka L. et al: Onkogynekologie. Praha:Grada,2009. 406 – 411
20. Gonzáles-Martin A., Oza A. M., Emleton A.C., et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial od carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. Gynecol Oncol 2019,152:53-60
21. Gupta K. K. et.al.:Ovarian cancer:screening and future directions. Int J Gynecool Cancer. 2019,29/1/:195 – 200
22. Harbeck N., Penault-Liorca F., Cortes J. et al, Breast cancer, Nat Rev Dis Primers 2019, 5/1/:66
23. Henley S. J., et al. Uterine cancer incidence and mortality, Morbidity and mortality Weekly Report, 2018,67 [48]:1333
24. Hlodáková V., Safaei-diba C.: incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Bratislava:NCZI,2018.198 s. ISBN 978-80-89292-64-6.
25. Národné centrum zdravotníckych informácií. 2024. Odhad incidencie zubných nádorov (podľa NCZI).Bratislava:NCZI, 2024, Dostupné na: https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/rok

26. Masák L. a kol.: Zhubné nádory krčka maternice In.: Kaušitz J., Ondruš D. a kolektív: Špeciálna onkológia, Bratislava 2020; 363 – 379
27. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al.: The 2001 Bethesda system:Terminology for reporting results of cervical cytology. Jama. 2002;287[16]:2114-2119
28. Wright T. C., Massad L. S., Dunton C. J. et al:2006 consensus guidelines for management of women with ab-normal cervical cancer screening tests. Am.J.Obstes.gynecol. 2007;197[4]:346 – 355
29. Masák, L.: Návod na riešenie abnormálnych cytologických nálezov a dysplázii krčka maternice. Gynekol.prax.2011;9[1]:14 – 18
30. Kállayová D.: Skríning karcinómu krčka maternice, onkológia 2/2019; 85 – 87
31. https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4372.pdf/s-d93ff9e16992?_ts=1655451094
32. Pobijáková M.: Rádiochemoterapia a obrazom vedená brachyterapia v liečbe lokálne pokročilého karcinó-mu krčka maternice v NOU- analýza výsledkov, Onkologia-Suplement 2, 2021[16],S2, 48
33. Tewari k.S.,Sill M. W., Long H. J. et al.: oncorporation of bevacizumab in the treatment of recurretńt and metastatic cervical cancer:A Phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. J.Clin.Oncol. 2013;31
34. Ondrušová M.,Sádovský O., Pšenková M.: Epidemiologia vybraných gynekologických malignít na Slovensku. Onkologia 2015;10[4]:223 – 225
35. Pike M. C., Peters R. K., Cozen W. et al: Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. j.natl.cancer Ins. 1997;89[15]:1110 – 116
36. Renehan A.G., Tyson M.,Egger M. et al.: Body-mass index and incidence of cancer, lancet 2008;37[9612]:569 – 578
37. McPherson C. P., Sellers T. A., Potter J. D.: reproductive factors and risk of endometrial cancer. the lowa Womens Health Study. am.J. epidemiol.1996;143[12]:1195 – 1202
38. Kaščák P., Operačná liečba karcinómu endometria, Onkológia 2021, 16/4/, 264 – 267
39. Pecorelii S.: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cevix and endometrium. FIGO commitee on Gynekologic Oncology. Int. J. Gynecol. Obstet.2009;105[2]:103 – 104
40. Sedláček T., Aktualizácia rizikových skupín endomtrialného karcinómu, Onkológia, 2021, 16/4/, 246 – 251,
41. https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/28-16-zhoubny-novotvar-tela-delozniho-c54/
42. National Comprehesive Cancer Network.https://www.nccn.org/profesionals/physician-gls/pdg/uterine.pdf
43. Princ D., Garčicová J.,Šlampa P. a kol.: Zhoubné nádory ďeložního těla. In: Šlampa P. a kol: Radiačná onko-logie v praxi, Třetí aktualizovné vidání. Masarykuv onkologický ústav, Brno, 2011:157 – 161
44. Klačko m. a kol.: Zhubné nádory maternice in.: Kaušitz J, Ondruš D. a kolektív: Špeciálna onkológia, Bratislava 2020; 380 – 399
45. Up to Date.Treatment of reccurent or metastatic endometrial cancer. http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-reccurent-or-metastatic-endometrial-cancer
46. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al Global Cancer Statistics 2020:GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021,71/3/:209 – 249
47. Masarykuv onkologický ústav, 2020. Karcinom vajecniku a vejcovodu. Dostupné na: https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4374.pdf/s-238ad9f56f19?_ts=1655451214
48. Sojáková M., Zriedkavé nádory ovárií, Onkológia 2021, 16/4/, 271 – 278
49. Kajo K.:Patológia karcinómov vaječníka. In:Heľpianská L. a kol.:Karcinóm ovária.Praha:-Farmakon Press,spol sro,2015:18 – 32

50. Heľpianská L., Úloha PARP inhibítorov v liečbe karcinomu ovárií, Onkologia 2021, 16/4/:252 – 262
51. Sojáková M., Inhibítory PARP v liečbe novodiagnostikovaného karcinómu ovárii, Farmakoterapia 2022, 12/1-2/:70-76/
52. Linkos.2024.Zhoubný novotvar ovárií a tuby.https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym /personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/28-17-zhoubny-novotvar-ovarii-a-tuby-c56-57/
53. Querleu, D., Planchamp, F., Chiva, L., Fotopoulou, C., Barton, D., Cibula, D., ... du Bois, A. (2017). European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. International Journal of Gynecological Cancer, 27(7), 1534 – 1542. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001041
54. Rauh-Hain J. A., Nitschmann C. C., Worley M. J. et al.: Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. gynecol.Oncol.2013;129[1]:63 – 68
55. Sojáková M., Inhibítory PARP – súčasné možnosti a perspektíva ich využitia v liečbe karcinómu ováriii, Farmakoterapia 2019,9/1/:25 – 31
56. Mirza M.R., Coleman L.R., Gonzales-Martin A. et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. Ann Oncol 2020,31:1148-59/
57. Šlampa P. a kol.: Radiační onkologie v praxi. Brno: Masarykuv onkologický ústav, 2014
58. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenence olaprib in pacients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018,379/26/:2495-505
59. International Agency for Research on Cancer. Cancer causes. Dostupné na: http://globocan.iarc.fr/pages/factsheetscancer.aspx
60. Ondrušová M., Mužík J., Durdík Š. et al.: Long-term trends in the develompnet of the epidemiology of breast cancer in the Slovak and Czech Republic with reference to applied screening and international comparisons. Neoplasme. 2012;59[1]:70 – 78
61. Kallayová A., skríningové mamografické vyšetrenie prsníkov žien na Slovensku, onkologia, jún 2020, odborná príloha Lekárskych novín ročník III., 11 – 13
62. Ondrušová M., Mardiak J., Pšenková M.: Vybrané ukazovatele epidemiológie karcinómu prsníka na Sloven- sku. Onkológia., Bratislava.2015;10[4]:210 – 213
63. Kállayová A., Bella V.: Mamografický skríning rakoviny prsníka: Zníženie mortality o 30%. Onkologia, Bratislava.2012;7[2]:98 – 100
64. The Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2011. Dostupné na: http://cancer.gov/bcrisktool/default.aspx,2011
65. Masarykuv onkologický ústav. 2020. Karcinom prsu. Dostupné na: https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4375.pdf/s-094052c31ede?_ts=1655451229
66. American Cancer Society. Brast cances signs and symptoms. Dostupné na: http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-signs-symptoms
67. American Cancer Society. Breast types. Dostupné na: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast
68. American Cancer Society. Brast cancer detection. Dostupné na: http://www.cancer.gov/breastcancer/detailedguide/breats-cancer-detection
69. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. et al.: Primary breast cancer: ESMo clinical practice guidelines for diag-nosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2015;26 supl. 5:628 – 637
70. Ščepanovič D., Hypofrakcionovaná versus konvenčná rádioterapia u pacientiek k karcinómom prsníka, Onkologia 2019, 14/2/:116 – 119.
71. Tan A.R., Im S.A., Mattar A. et al FeDEriCa study goup, Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemoterapy in HER2-positive early

breast cancer:A rando-mised, open label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study, Lancet Oncol 2021, 22:85 – 97

72. Lešková Jaroslava, Účinnosť a riziko kardiotoxicity cielenej anti HER 2 liečby v adjuvancii HER2 pozitívneho karcinómu prsníka, Onkológia, 2020, 15/1/:44 – 50

73. Krajcsovics K., Postavenie inhibítorov cyklin-dependentných kináz 4/6 v 1. línii metastatického karcinómu prsníka, onkologia 2019, 14/4/:262 – 267

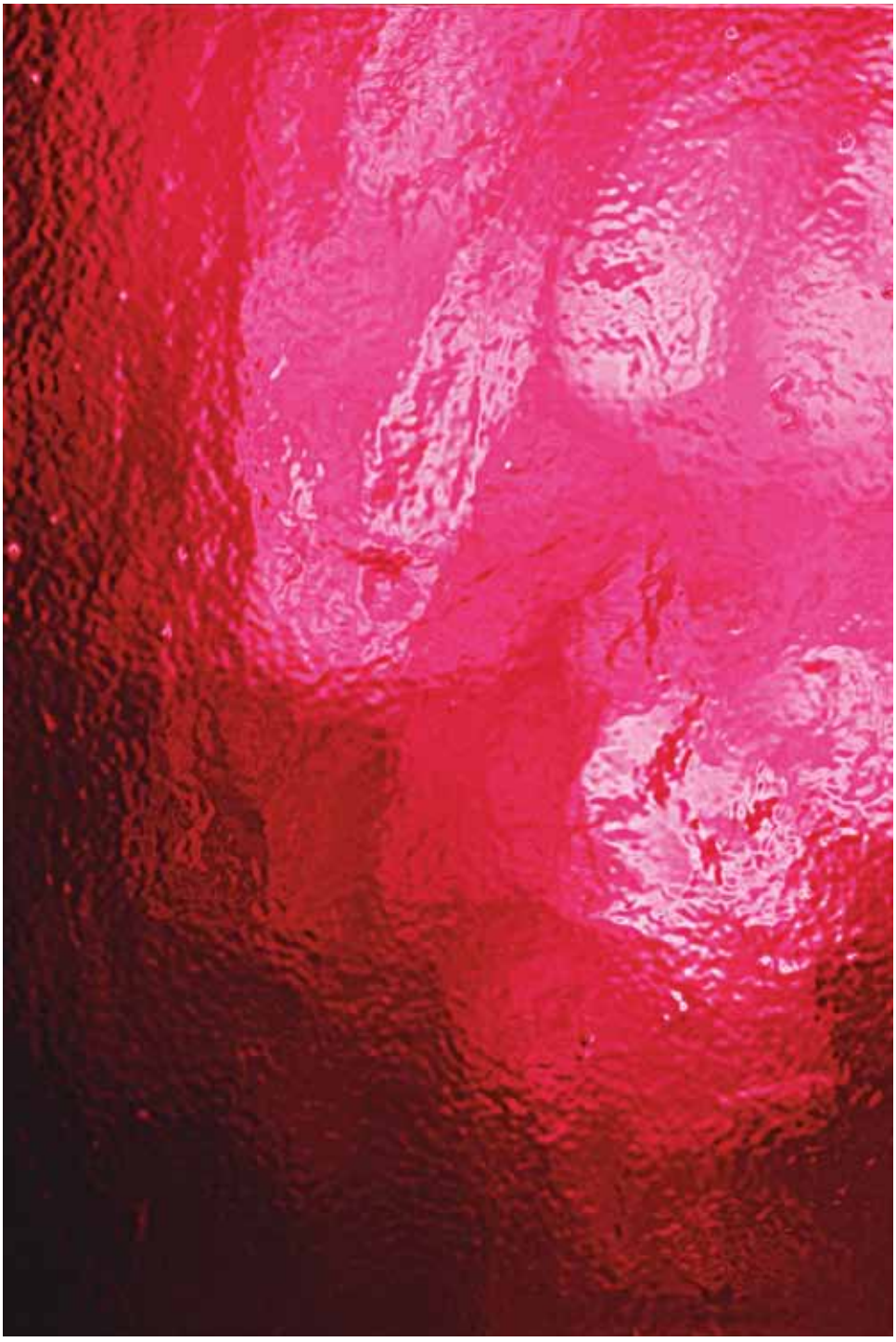
74. Andre F., Ciruelos E.M., Juric D. et al Alpelis plus fulvestrant for PIK3CA mutated, hormon receptorpozi-tive, human epidermal grow factor receptor 2-negative advanced breast cancer:final overall survival results from SOLAR -1, Ann Oncol 2021,32/2/:208 – 217

75. Nunnery SE, Mayer IA. Management of toxicity to isoform a specific PI3K inhibitors Ann Oncol 2019, 30/suppl 10/:x20 – x26

76. Turner S., Chia S., Kanakamedala H. et al Effektiveness of alpelisib + fulvestrant compared with real-world standard treatment patienets with HR+,HER2-,PIK3CA-mitated breast cancer. Oncologist 2021, 26 : e1133-e1142

77. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html/

78. Robson M. et al, Olaparib for metastatic breast cancer in patient with a germline BRCA mutation, New England Journal of Medicine 2018, 379.8:753 – 763



KAPITOLA 23

HEMATOONKOLÓGIA

h.doc. MUDr. Miroslav Šimek, PhD.

Úvod

Hematoonkológia sa zaoberá nádorovými ochoreniami krvi a hematopoetických orgánov, medzi ktoré zahŕňame čo do výskytu hlavne leukémiu, lymfómy, mnohopočetný myelóm, myeloproliferatívne ochorenia a myelodysplastický syndróm. Príčina vzniku týchto ochorení je dôsledkom získanej poruchy zárodočnej hematopoetickej bunky, ktorá sa následne vyvíja do populácie nádorových buniek.

NHL (Non-Hodgkinov lymfóm) je termín používaný na opis viac ako 75 rôznych typov lymfómov a patrí – čo do výskytu – medzi najčastejšie hematoonkologické ochorenia s priemerným vekom stanovenia diagnózy 70 rokov. Nasleduje B-chronická lymfocytárna leukémia (B-CLL) a mnohopočetný myelóm (MM). Najnižší priemerný vek (25 – 35 rokov) je zaznamenaný u pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) a Hodgkinovom lymfóme (HL). Naopak, vyšší vek (65 – 75 rokov) sa vyskytuje u pacientov s myelodysplastickým syndrómom a B-CLL. Prežitie pacientov s hematologickými malignitami sa z celkového pohľadu medzi jednotlivými diagnózami výrazne líši. Rozdiely sú spôsobené viacero faktormi, medzi hlavné patria biologická povaha nádoru a celkový stav pacienta. Päťročné relatívne prežitie sa u hematoonkologických pacientov v čase stále zlepšuje, najme u pacientov diagnostikovaných s chronickou myeloidnou leukémiou (CML), NHL, ALL a MM. Zvyšujúce sa hodnoty prežitia odrážajú zlepšujúcu kvalitu liečebnej péče pacientov s hematoonkologickými ochoreniami v SR.

23.1 Leukémie

Leukémie sú charakterizované nádorovým množením jedného typu krvných buniek a potlačením zdravej krvotvorby. Podľa priebehu leukémie rozdeľujeme na akútne a chronické. Symptómy leukémie sú nešpecifické a vyplývajú z útlmu normálnej krvotvorby. U pacientov sa často vyvinie únava, slabosť, objavujú sa prejavy krvácania a infekcie. Zatiaľ čo akútna leukémia vedie

k rýchlemu rozvoju ochorenia a pacient je zvyčajne nútený rýchlo konzultovať lekára, chronické leukémie sa zisťujú skôr náhodne, napr. počas preventívnych vyšetrení, predoperačných vyšetrení atď. a nie vždy vyžadujú naliehavú liečbu.

23.1.1 Akútna myeloidná leukémia (AML)

Akútna myeloidná leukémia (AML) je malígne klonálne ochorenie krvotvorby, charakterizované proliferáciou a akumuláciou nezrelých myeloidných prekurzorov krvných buniek (blastov) v kostnej dreni alebo i v periférnej krvi (v niektorých prípadoch sa nádorové bunky nemusia vyplavovať do periférnej krvi). Na stanovenie diagnózy AML je nutná prítomnosť > 20% blastov v kostnej dreni alebo periférnej krvi.

AML predstavuje 80 % všetkých akútnych leukémií u dospelého pacienta. Incidencia sa zvyšuje s vekom, u detí je to asi 2 – 3 prípady na 100 000 obyvateľov ročne, u starších dospelých pacientov asi 15 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne. Akútna promyelocytová leukémia (APL) je klasifikovaná ako AML – podľa klasifikácie z roku 2008. Je to však špecifická a samostatná podjednotka s inou prognózou a terapiou v porovnaní s inými AML.

AML vzniká malígnou transformáciou kmeňovej hematopoetickej bunky, ktorá sa diferencuje na myeloidné alebo myelomonocytové blasty, v zriedkavých prípadoch erytroidné alebo megakaryocytové blasty. Za fyziologických podmienok podlieha proliferácia krvných buniek samoregulačným mechanizmom. Pri AML je táto autoregulácia mimo kontroly a dochádza k zvýšenej akumulácii blastov v kostnej dreni, čo potláča zdravú krvotvorbu a vedie k poklesu krvných buniek v periférnej krvi.

Z toho plynú aj klinické príznaky u pacienta u pacientov s AML Zmena zdravotného stavu nastáva asi 2 – 3 týždne väčšinou od plného zdravia, dominuje slabosť, únava, infekcie dýchacích ciest, teplota. Pri ťažkej trombocytopénii pozorujeme aj hemoragickú diatézu. Splenomegália sa zvyčajne nevyskytuje, v niektorých prípadoch to môže byť pri myelomonocytovej leukémii. Leukostáza (počet leukocytov vyšší ako $100x10^9$/l v periférnej krvi) sa vyskytuje u malého percenta pacientov a vyžaduje si urgentnú cytoredukciu hydroxyureou a v niektorých prípadoch i leukaferézu.

Príčina vzniku AML nie je úplne známa – žiarenie, karcinogénne chemikálie alebo cytostatiká (hlavne alkylačné cytostatiká alebo blokátory topoizomerázy II) majú schopnosť vyvolať vývoj tohto ochorenia. Medzi ďalšie riziká AML patria niektoré dedičné ochorenia – napr. Fanconiho anémia, Downov syndróm. Na molekulárnej úrovni majú genetické zmeny, najčastejšie translokácie vznikajúce v oblasti fúznych génov pre transkripčné faktory, zásadný

Tabuľka 19. Klasifikácia akútnych myeloidných leukémií

Akútna myeloidná leukémia s recidivujúcimi genetickými odchýlkami
AML s translokáciou t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
AML s inv(16)(p13q22) nebo t(16;16)(p13;q22); CBFB-MYH11
Akútna promyelocytová leukémia s t(15;17)(q22q12);(P ML-RARA)
AML s t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
AML s t(6;9)(p23;q34);D EK-NUP214
AML s inv(3)(q21q26) nebo t(3;3)(q21;q26); RPN1-EVI1 AML megakaryoblastická s t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
AML s mutáciou v géne MPM1
AML s mutáciou v CEBPA géne
AML s myelodysplastickými zmenami
AML ako výsledok predchádzajúcej liečby (rádioterapia alebo chemoterapia)
AML nezaradená inde (NOS)
AML bez diferenciácie alebo s minimálnou diferenciáciou
AML bez maturácie
AML s maturáciou
Akútna myelomonocytová leukémia
Akútna monoblastická a monocytová leukémia
Akútna erytroblastická leukémia
Akútna megakaryocytová leukémia
Akútna bazofilná leukémia
Akútna panmyelóza s myelofibrózou
Myeloidný sarkóm
Akútna myeloidná proliferácia pri Downovom syndróme
Neoplázie z blastických plazmocytoidných dendritických buniek

význam pre vznik AML. V dôsledku zmien v aktivite transkripčných faktorov dochádza k dysregulácii vývoja kmeňových buniek a rozvoju leukémie. Preto sa v súčasnosti používa novšia klasifikácia AML podľa genetických odchýlok, ale v klinickej praxi stále používame i staršiu morfologickú klasifikáciu (Tabuľka 19). Niektoré známe cytogenetické a molekulárne genetické nálezy

Tabuľka 20. Prognostické skupiny AML

Priaznivá skupina	t(8; 21)(q22; q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16) (p13q22) alebo t(16,16)(p13; q22); CBFB-MYH11 Génová mutácia MPM1 bez prítomnosti FLT3-ITD (normálny karyotyp) mutácia CEBPA (normálny karyotyp)
Stredná skupina – I	Mutácia NPM1 a FLT3-ITD (normálny karyotyp) NPM1 (nemutovaná) a FLT3-ITD (normálny karyotyp) NPM1 (nemutovaná) bez FLT3-ITD (normálny karyotyp)
Stredná skupina – II	T(9;11)(p22; q23); MLLT3-MLL Cytogenetické nálezy neklasifikované ako priaznivé alebo nepriaznivé
Nepriaznivá skupina	inv(3)(q21q26) alebo t(3; 3)(q21,q26); RPN1-EVI1 t(6; 9)(p23; q34); DEK-NUP214 t(v; 11)(v; q23); preskupenie génu MLL -5 alebo del(5q); -7; abnormality 17p; komplexný karyotyp

(Tabuľka 20) sú rozhodujúce pri určovaní prognózy pacienta a určovaní ďalšieho terapeutického postupu. U pacientov mladších (vo veku 18 – 60 rokov) je naším cieľom dosiahnuť úplnú remisiu indukčným režimom, kombináciou antracyklínu aplikovaného 3 dni a cytarabínu 7 dní v kontinuálnej infúzii. S týmto režimom dosiahneme asi 60 – 80 % úplnej remisie choroby a ďalej pokračujeme v procese konsolidácie. U pacienta s priaznivým rizikom pridávame k chemoterapii gemtuzumab ozogamicín – monoklonálnu protilátku namierenú proti antigénu CD33, ktorá je kovalentne naviazaná na cytotoxickú látku N-acetyl-gamakalicheamicín. Ďalej v prípade mutovanej formy FLT3 kinázy, ktorá stimuluje rast a prežitie blastických buniek, pridaním liečebnej látky mydostaurín blokovaním tohto enzýmu dosahujeme lepšie výsledky u pacientov s mutáciou FLT3. Ak nedosiahneme úplnú remisiu po prvej indukcii, použijeme druhý indukčný režim v rovnakom zložení so zvýšenými dávkami alebo iný režim. Konsolidačná liečba je založená na cytogenetickom riziku a niektorých ďalších rizikových faktoroch – hyperleukocytóze, neskorej odpovedi na indukčnú liečbu. Pacienti s priaznivým rizikom sa zvyčajne liečia 3 – 4 cyklami vysokých dávok cytarabínu a pri rizikových faktoroch 1 – 2 cyklami cytarabínu a autológnou transplantáciou. Pacienti v strednej rizikovej skupine majú prospech z alogénnej transplantácie kostnej drene (KD) pri prvej úplnej remisii, a ak darca nie je k dispozícii, z 1 – 2 cyklov konsolidačnej chemoterapie a autologénnej transplantácie. U pacientov s nepriaznivým rizikom sa snažíme zrealizovať alogénnu transplantáciu KD v čo najkratšom čase po dosiahnutí úplnej remisie. U starších pacientov (vek > 60 rokov) dosahuje

indukčná chemoterapia iba 18 % remisií s vysokým rizikom komplikácií počas indukčnej liečby. V súčasnosti uprednostňujeme liečbu azacitidínom v kombinácii s venetoklaxom. Táto kombinácia významne zvyšuje počet úplných remisií až o 50 % a predlžuje celkové prežívanie pacientov v porovnaní so štandardnou liečbou nízkymi dávkami cytarabinu alebo hydroxyurei. Súčasťou terapie pacienta s AML je i komplexná podporná liečba vrátane podávania krvných derivátov a antibiotickej liečby. Kritické situácie zahŕňajú febrilnú neutropéniu, kde pacienti rýchlo upadajú do sepsy a septického šoku. Prognóza pacienta s AML ani v súčasnosti nie je dobrá, 5-ročné prežitie u mladších pacientov je na úrovni 30 % a u starších pacientov len 10 – 15 %.

23.1.2 Akútna promyelocytová leukémia (APL)

APL predstavuje približne 10 % všetkých prípadov AML u dospelých s mediánom veku v čase diagnózy 47 rokov. Ide o špecifickú podjednotku AML s inou prognózou a terapiou pacienta. Príčina ALP je založená na translokácii génu pre receptor alfaretinovej kyseliny (RARa) z chromozómu 17 na chromozóm 15. Na chromozóme 15 sa vytvára fúzny gén PML-RARa, ktorý syntetizuje aberantný retinoidný receptor s vyššou aktivitou na DNA a blokuje ďalšiu transkripciu a diferenciáciu buniek. Klinické príznaky zahŕňajú únavu, slabosť, petechie, krvácanie zo slizníc. APL je charakterizovaná ťažkou koagulopatiou s trombocytopéniou a hypefibrinolýzou, formou diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC). Pacienti sú vystavení riziku závažného krvácania napr. do mäkkých tkanív, GIT alebo CNS, existuje však aj riziko trombotických komplikácií, napr. hlboká žilová trombóza dolných končatín, pľúcna embólia. Diagnóza APL je perakútny stav, pri ktorom sú pacienti priamo ohrození krvácavými komplikáciami pri inak dobre vyliečiteľnom ochorení, preto je potrebné ich okamžite poslať do hematoonkologického centra a začať liečbu. Diagnóza APL je stanovená na základe morfologických nálezov patologických promyelocytov a blastov v periférnej krvi a potvrdená dôkazmi o prítomnosti translokácie t(15;17) a fúzneho génu *PML-RARA* v leukemických bunkách pomocou cytogenetických metód (karyotyp a FISH) a metód molekulárnej genetiky (RT-PCR). Najdôležitejšie vyšetrenie potvrdzujúce diagnózu APL je však RT-PCR kvôli jeho rýchlosti, výsledok je k dispozícii v priebehu niekoľkých hodín.

Pacienti s APL sú rozdelení do dvoch prognostických skupín:

- nízke riziko (počiatočný počet leukocytov ≤ 10 x 10^9 /l)
- vysoké riziko (leukocyty > 10 x 10^9 /l)

Prognostická stratifikácia má veľký vplyv na liečbu. Leukocytóza (20 – 30 % pacientov) je spojená s významne vyšším rizikom vzniku závažných krvácavých komplikácií a relapsu. Rovnako, ako pri iných akútnych leukémiách, liečba APL je rozdelená na indukčné, konsolidačné a udržiavacie fázy v tomto type leukémie. Základom liečby je kyselina all-trans retinová (ATRA), oxid arzénový (ATO) a cytostatická chemoterapia (antracyklín) v závislosti od prognostickej skupiny. ATRA sa podáva už pri podozrení na APL bez čakania na výsledok RT-PCR vyšetrenia. Relapsy APL nie sú bežné. V prípade, že pacient v prvej línii nedostal ATO, je indikovaný režim založený na ATO. Podobne u pacientov s neskorým (viac ako 6 mesiacov) relapsom, aj keď boli liečení ATO. Pri skorom relapse po liečbe obsahujúcej ATO sa odporúča režim na báze antracyklínov. Závažné komplikácie liečby ATRA alebo ATO zahŕňajú syndróm diferenciácie. Vyplýva z rýchlej diferenciácie promyelocytov na zrelšie formy granulocytov skoro po začatí indukčnej liečby, je častejšia u pacientov s leukocytózou. Prejavuje sa retenciou tekutín a edémom, pleurálnymi a perikardiálnymi výpotkami, horúčkou, dýchavičnosťou, bolesťami hlavy, intersticiálnymi pľúcnymi infiltrátmi, zvýšením počtu leukocytov v krvnom obraze. V závažných prípadoch dochádza k hypotenzii, zlyhávaniu obličiek, pečene alebo viacero orgánov. Terapia pozostáva z dočasného prerušenia liečby ATRA alebo ATO, podávania dexametazónu a podpornej liečby.

23.1.3 Akútna lymfoblastná leukémia (ALL)

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) vzniká malígnou transformáciou hemopoetickej kmeňovej bunky, ktorá sa diferencuje na lymfoblasty. Okrem kostnej drene môžu byť infiltrované aj iné orgány, ako je pečeň, slezina a lymfatické uzliny. Medzi klinicky významné postihnutie patrí infiltrácia mediastína a centrálneho nervového systému. Imunofenotypizácia blastov, presnejšie stanovenie ich membránových a cytoplazmatických antigénov, umožní rozlíšiť medzi B a T bunkovými líniami a určiť stupeň dozrievania – klasifikácia podľa *skupiny EGIL (Európska skupina pre imunologickú charakterizáciu leukémie),* (Tabuľka 21). ALL z B rady predstavujú 75 % prípadu u dospelých pacientov. Niekedy môžu blasty niesť lymfoidné aj myeloidné znaky a – podľa ich prezentácie – rozlišujeme AML s aberantnou expresiou lymfoidného charakteru alebo ALL s aberantnou expresiou myeloidného znaku (tzv. bifenotypová leukémia). Incidencia ALL je 1,1/100 000 obyvateľov, s výskytom v detstve okolo 4 rokov a u dospelých pacientov starších ako 50 rokov. Väčšina ALL nesúvisia s vonkajšími environmentálnymi faktormi, vyšší výskyt je opísaný v niektorých dedičných syndrómoch – Fanconiho anémia, Bloomov syndróm alebo neurofibromatóza.

U ALL pozorujeme často chromozomálne translokácie, napr. t(9; 22) typickú pre chronickú myeloidnú leukémiu. Je prítomná približne u 20 % prípadov ALL, viacej u starších ľudí. Pacienti s Ph-pozitívnou ALL patrili do najhoršej prognostickej skupiny, ktorá sa teraz výrazne zlepšila zahrnutím inhibítorov tyrozínkinázy do štandardnej chemoterapie. Translokácia t(4; 11) s fúznym génom KMT2A-AFF1 predstavuje horšiu prognózu, zatiaľ čo ETV6-RUNX1 mutácia je spojená s lepšou prognózou, najmä v detstve. O Ph-like ALL hovoríme o heterogénnej skupine genetických aberácií (hlavne fúzia génov CRLF2, génové poruchy v signálnych dráhach JAK/STAT a ABL, delécia v *géne IKZF1*), ktoré napriek absencii fúzneho génu *BCR-ABL1* majú podobný profil génovej expresie ako Ph-pozitívny ALL a nepriaznivú prognózu. Klonalitu ochorenia zisťujeme premiestnením génov pre imunoglobulíny (IgH) alebo pre T-bunkový receptor (TCR).

V krvnom obraze dochádza k anémii a trombocytopénii rôzneho stupňa, počet leukocytov sa môže zvýšiť, znížiť, alebo byť aj v medziach normy. Pri diferenciálnom rozpočte leukocytov sú prítomné blasty. Skoro u všetkých pacientov je pri stanovení diagnózy zvýšená hodnota LDH a kyseliny močovej v sére. Základnou diagnostickou metódou je mikroskopické vyšetrenie náteru periférnej krvi a najmä aspirátu kostnej drene. Kľúčovým vyšetrením pri diagnostike akútnej leukémie je už spomínaná prietoková cytometria kostnej drene alebo periférnej krvi, ktorá rozlišuje ALL, AML a ďalšie zriedkavé typy akútnej leukémie. Tiež vykonávame lumbálnu punkciu s cytologickým a prietokovým vyšetrením likvoru na riziko infiltrácie CNS.

Liečba ALL prebieha v špecializovaných hematoonkologických centrách pre pacientov v detskom alebo dospelom veku. Používajú sa kombinované režimy pozostávajúce z chemoterapie, imunoterapie, inhibítorov tyrozínkinázy, kortikosteroidov, rádioterapie a transplantácie hematopoetických kmeňových buniek. Intenzívna liečba mladších pacientov (do 55 rokov) pozostáva z niekoľkých krokov. *Indukcia* je najintenzívnejšia časť liečby zameraná na vyvolanie úplnej remisie, t. j. zničenie celej populácie nádoru zistiteľnej mikroskopickým vyšetrením v myelograme. V ideálnom prípade je možné na úrovni detekcie prietokovou cytometriou alebo molekulárnymi genetickými metódami eradikovať aj minimálne reziduálne ochorenie. U pacientov s infiltráciou CNS alebo veľkou mediastinálnou lymfadenopatiou sa vykonáva aj rádioterapia postihnutej oblasti. *Konsolidácia* je fáza liečby na udržanie úplnej remisie a ďalšie odstránenie minimálneho reziduálneho ochorenia. Pacienti s nižším rizikom dostávajú niekoľko cyklov liečby v trvaní približne 12 mesiacov v kombinovanom ambulantnom a lôžkovom režime. Pacienti s vyšším rizikom sú po 1 – 2 cykloch konsolidačnej chemoterapie indikovaní k alogénnej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek. Po ukončení kon-

solidačnej liečby nasleduje *udržiavacia* liečba malými dávkami metotrexátu a 6-merkaptopurínu, aby sa znížilo riziko neskorých relapsov, trvajúca približne dalšie 1 – 2 roky. Po alogénnej transplantácii sa zvyčajne nepodáva. U starších pacientov, ktorí nemôžu podstúpiť intenzívnejšiu toxickú liečebnú liečbu a pre recidivujúce relapsujúce ochorenia, pri ktorých sa vyčerpali iné možnosti liečby, nastupuje paliatívna liečba. Liečba relapsu alebo primárne rezistentného ochorenia zahŕňa záchranné chemoterapeutické režimy s vysokú toxicitou. Ako sme spomenuli v niektorých prípadoch, napr. pri Ph pozitívnej ALL pozitivite pridávame ku liečbe inhibítor tyrozínkinázy imatinib, pri relapse 2. a 3. generáciu dasatinibu a ponatinibu. Pri pozitivite CD20 na B lymfoblastech indikujeme podanie rituximabu. Postupne začíname využívať monoklonálne protilátky u B-ALL typu blina-tumomab (bispecifická protilátka anti-CD19/anti-CD3) a inotuzumab ozogamicín (imunokonjugát anti-CD22 a cytostatika kalicheamycinu). V prípade relapsu u T-ALL u pacientov vhodných na alogénnu transplantáciu kostnej drene ako premosťujúcu liečbu možno použiť purinový analog nelarabin. V posledných rokoch sa postupne zavádza tzv. imunoterapia pomocou autológnych CAR-T lymfocytov, ide o geneticky modifikované T-lymfocyty pacienta s vloženým génom pre chimérický antigénový receptor (CAR) namierený proti jednému z antigénov na povrchu blastov, najčastejšie CD19. Liečba je vysoko účinná, no nákladná so špecifickou toxicitou (syndróm uvoľňovania cytokínov a syndróm neurotoxicity spojený s imunitnými efektorovými bunkami). Všeobecne po druhej indukcii relapsu musí vždy nasledovať alogénna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek pri úplnej remisii ochorenia, inak je šanca na udržanie dlhodobej remisie v podstate nulová. U starších pacientov, ktorí nemôžu podstúpiť alogénnu transplantáciu, je liečba relapsu vždy paliatívnou liečbou. Na rozdiel od detí, kde viac ako 80 % pacientov s ALL prežije v remisii po dlhú dobu, dlhodobú remisiu možno dosiahnuť u dospelých iba u 30 – 50 % pacientov.

Tabuľka 21. Klasifikácia ALL podľa skupiny **EGIL**
(Európska skupina pre imunologickú charakterizáciu leukémie).

B-línia: (CD19+ a/alebo CD79a+ a/alebo CD22+)	**pro-B ALL:** CD10+
	common-B ALL: CD10+, cIg– (nejčastejšia)
	pre-B ALL: CD10+, cytoplazmatické cIg+, povrchové Ig–
T-línia: (CD3+)	**pro-T ALL:** CD7+, CD2–, CD5–, CD8–, CD1a–
	pre-T ALL: CD2+ a/alebo CD5+ a/alebo CD8+
	tymická-T ALL: CD1a+

23.1.4 Chronická myeloidná leukémia (AML)

Chronická myeloidná leukémia (CML) je malígne klonálne ochorenie krvotvorby, charakterizované prítomnosťou špecifickej získanej genetickej abnormality – philadelfského chromozómu (Ph-chromozóm), ktorý je tvorený translokáciou t(9;22). Na výslednom philadelfskom chromozóme sa nachádza fúzny gén *BCR-ABL1*. Tento gén produkuje patologickú, konštitutívne aktivovanú tyrozínkinázu Bcr-Abl, ktorá je zodpovedná za nekontrolované množenie hematopoetických buniek a ich zníženú odpoveď na proapoptotické signály. CML predstavuje asi 15 – 20 % novozistených leukémií, incidencia je 1,2/100 000 obyvateľov ročne. Medián diagnózy je okolo 60 – 65 rokov, u detí je výskyt zriedkavý. Ochorenie je charakterizované 3 štádiami: *chronické* (CF, 95 % v čase diagnózy), *akcelerované* (AF) a *blastické (*BF). Intenzita symptómov sa zvyčajne zvyšuje s postupom fázy. Samotné príznaky sú nešpecifické: únava, zvýšené potenie, subfebrility, splenomegália, prípadne hepatomegália. Zriedkavo krvácanie a prejavy leukostázy, keď je hodnota leukocytov vyššia ako 400 000/μl. Vysoký počet leukocytov vedie k zvýšeniu viskozity krvi, obštrukcii kapilár a následnej hypoxii alebo krvácaniu počas ich prasknutia. To sa prejavuje rôznymi neurologickými príznakmi, poškodením zraku pri krvácaní do sietnice, dýchavičnosťou, ischémiou iných orgánov alebo priapizmom. U pacientov s hyperleukocytózou a prejavmi leukostázy vykonávame leukaferézu a cytoredukciu (hydroxyurea), aby sme zabránili alebo zmiernili tieto príznaky a komplikácie. Približne 50 % pacientov je asymptomatických a ochorenie sa zistí náhodou. V krvnom obraze typicky leukocytóza s posunom doľava v neutrofiloch, sú prítomné stredné vývojové formy granulocytov (myelocytov, metamyelocytov), eozinofílie, bazofílie. Často trombocytémia, zriedkavejšie trombocytopénia, anémia. V akcelerovaných a blastových fázach sa v periférnej krvi vyskytujú aj myeloidné blasty, podobné akútnej myeloidnej leukémii. Cytogenetické vyšetrenie aspirátu kostnej drene ukáže prítomnosť Ph-chromozómu, fluorescenčná hybridizácia in situ ukáže prítomnosť génu *BCR-ABL1*, RT-PCR potvrdí pozitivitu transkriptu *BCR-ABL1*.Počiatočná, chronická fáza ochorenia, môže prebiehať dlhý čas bez povšimnutia, bez výrazných klinických príznakov a zvyčajne trvá niekoľko rokov. S plynutím času sa agresivita ochorenia zintenzívňuje, rýchlosť proliferácie buniek sa zvyšuje a citlivosť leukemických buniek na liečbu klesá. Postupne sa choroba dostáva do zrýchlenej fázy, výnimočne sa choroba zistí až v blastickej fáze, keď má náčrty akútnej leukémie. V akcelerovanej fáze sa zvyšujú nešpecifické príznaky, veľkosť sleziny sa zvyšuje s útlakom orgánu. Počas cytogenetického vyšetrenia nájdeme ďalšie chromozomálne odchýlky mimo Ph chromozómu. Histologicky sa v kostnej dreni objavuje kolagénová fibróza. Kritérium definujúce ak-

celerovanú fázu zahŕňajú: 15 – 29 % blastov v krvi alebo kostnej dreni alebo blasty a promyelocyty viacej ako 30 %, viacej ako 20 % bazofil v periférnej krvi alebo trombocytopénie. Blastová fáza CML sa podobá akútnej leukémii. Stav pacienta sa zhoršuje, môže sa objaviť leukémia infiltrátov kože a iných orgánov. Kritériá blastovej fázy zahŕňajú viacej ako 30 % blast v krvi alebo v kostnej dreni alebo extramedulárna proliferácia. Charakter blastov môže byť myeloblastický (60 %), lymfoblastický (30 %) alebo myelolymfoblastický (10 %). Asi 10 – 15 % pacientov prechádza do terminálnej fibrózy. V súčasnosti sa na stanovenie prognózy pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou liečených inhibítormi tyrozínkinázy (TKI) používa niekoľko bodovacích systémov – Eutosov index, Sokalovo a Has-fordovo skóre. Základom liečby CML sú inhibítory tyrozínkinázy (TKI), ktoré blokujú leukemickú tyrozinkinázu zablokovaním väzby ATP. Liečebným cieľom je dosiahnuť hlbokú molekulárnu odpoveď, definovanú ako zníženie hladiny transkriptu *BCR-ABL1* o 4 – 5 logaritmov vo vzťahu k štandardizovanej úrovni. Liečba prvej línie je buď pomocou TKI imatinibu 1. generácie, alebo TKI 2. generácie – nilotinib, dasatinib alebo bosutinib. Výber konkrétnej TKI závisí od rizika CML a komorbidít pacienta. Prítomnosť mutácie T315I v doméne ABL kinázy je indikáciou pre použitie TKI 3. generácie ponatinibu. Každá z dostupných TKI má účinnosť na inom spektre mutácií domény ABL kinázy a iných nežiaducich reakcií. Preto je vždy potrebné vybrať najvhodnejší prípravok pre konkrétneho pacienta a v konkrétnom štádiu ochorenia. Po zlyhaní druhej línie sa môže pacientom s nízkym a stredným rizikom podať 3-generačný TKI a u vysokorizikových pacientov je indikovaná transplantácia hematopoetických kmeňových buniek. Pacientom s diagnostikovanou akcelerovanou a blastovou fázou sa podáva TKI (zvyčajne 2. alebo 3. generácia). V prípade nedosiahnutia optimálnej odpovede, alebo ak sa počas liečby vyskytne prechod do ďalšej fázy, je indikovaná transplantácia hematopoetických kmeňových buniek. Pri rýchlom priebehu a vysokom počte blastov sa pred transplantáciou podáva jeden z intenzívnych záchranných chemoterapeutických režimov, podobne ako u AML alebo ALL. Paliatívna cytoreduredukcia hydroxyureou nastupuje u pacientov s vyčerpanými všetkými možnosťami liečby. Terapeutický účinok TKI sa monitoruje krvným obrazom, cytogenetickým vyšetrením v 3., 6. a 12. mesiaci a RT-PCR každé 3 mesiace. U pacientov s dlhodobou hlbokou molekulárnou remisiou bez predchádzajúceho zlyhania liečby sa môže zvážiť postupné vysadenie TKI pri dôkladnom sledovaní stavu ochorenia. Prerušenie TKI a jeho podmienky sú v súčasnosti predmetom klinických štúdií a diskusií medzi odborníkmi. U pacientov s CML zistenou v chronickej fáze sa dlhodobé prežitie takmer nelíši od zdravej populácie pre optimálnu odpoveď na liečbu. V akcelerovanej fáze ochorenie je prežitie 6 – 8 rokov u 60 – 80 % pacientov. V blastovej fáze

zostáva prognóza nepriaznivá, pričom medián prežitia sa pohybuje medzi 6 a 24 mesiacmi.

23.1.5 Chronická lymfocytová leukémia

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je indolentné malígne lymfoproliferatívne ochorenie, ktorého podstatou je klonálna proliferácia a porušená apoptóza zrelých B lymfocytov s typickým imunofenotypom. Nádorové bunky sa v dôsledku popísaných porúch hromadia v krvi, kostnej dreni, pečeni a slezine. Je to najčastejšia leukémia v západnej dospelej populácii, jej výskyt je asi 6/100 000 populácie ročne. Typicky sa vyskytuje u staršej populácie, medián veku pri diagnóze je 72 rokov. Výskyt sa zvyšuje s vekom.

Diagnóza CLL sa stanovuje na základe krvného obrazu a prietokovej cytometrie periférnej krvi. Vyžaduje sa prítomnosť ≧ 5x10^9/l klonových B lymfocytov. Morfologicky ide o rovnomerne zrelé lymfocyty s okrúhlym alebo oválnym jadrom a kondenzovaným chromatínom. Tieto bunky sú krehké, v nátere nájdeme aj rozpadnuté zvyšky buniek, takzvané *Gumprechtove tiene*. Prietoková cytometria potvrdzuje klonalitu a imunofenotyp B lymfocytov. Typické CLL bunky, okrem univerzálnych B-bunkových antigénov CD19 a CD20, exprimujú CD5 a CD23, slabo CD79b a sIg (povrchový imunoglobulín) a sú negatívne na povrchový antigén FMC7 (dg. kritériá podľa Matutesovej). Histologické vyšetrenie uzlín a kostnej drene nie je potrebné na diagnostiku CLL, je však dôležité v prípade podozrenia na transformáciu CLL do agresívnejšej lymfoidnej malignity (Richterov syndróm), pri atypickom fenotype buniek a pri objasňovaní etiológie možnej anémie a trombocytopénie. Forma CLL bez dôkazu klonálnych lymfocytov v periférnej krvi a kostnej dreni, iba s postihnutím lymfatických uzlín alebo iných orgánov, sa nazýva malý lymfocytový lymfóm (SLL). Podľa klasifikácie WHO ide o rovnaké ochorenie CLL/SLL, liečba je rovnaká ako pri CLL. Diagnóza CLL je založená na fyzikálnom vyšetrení, krvnom obraze a stanovení klinickým štádiom podľa Rai a Binet (Tabuľka 22). Pri významne zvýšenej laktátdehydrogenáze (LDH), rýchlej progresii lymfadenopatie (najmä asymetrickej), rozvojom B symptómov alebo progresii ochorenia pri prebiehajúcej liečbe, zriedka CLL transformuje do inej agresívnejšej lymfoproliferácie, najčastejšie do difúzneho veľkobunkového B-lymfómu (DLBCL). Prognosticky je to veľmi nepriaznivý jav. Lieči sa ako agresívne lymfómy podľa príslušného histologického typu.

CLL je ochorenie s veľmi heterogénnym priebehom, pri špecifikovaní individuálnej prognózy jednotlivých pacientov alebo predpovedaní refrakterity na niektoré typy terapie používame množstvo prognostických faktorov:

1. Vyšetrenie cytogenetických aberácií fluorescenčnou hybridizáciou in situ (FISH) z periférnej krvi
   - 13q14 – prognóza priaznivá
   - trizómia chromozómu 12 – nepriaznivá prognóza
   - delécia 11q22.3 (gén ATM) – prognóza veľmi zlá
   - delécia 17p13.1 (gén TP53) – prognóza veľmi zlá
2. Stanovenie mutačného stavu génu pre premenlivú časť ťažkého reťazca imunoglobulínu
   - nemutovaný IgVH – prognosticky horší
3. Mutácie génov pre p53 alebo ATM – samostatne alebo s del17p/11q
   - veľmi nepriaznivé, môžu sa vyvinúť aj počas liečby
4. Vyjadrenie znaku CD38 je spojené s horšou prognózou

Tabuľka 22. Klinické štádium CLL podľa Bineta a Raia

Štádium	Binet		Rai	
	Klinické prejavy	**Riziková skupina**	**Štádium**	
A	< 3 oblasti lymfadenopatie	Nízka	0	Lymfocytóza
B	> 3 oblasti lymfadenopatie	Stredná	I	Lymfadenopatie
			II	Hepatomegália alebo splenomegália
C	Hemoglobín < 110g/l nebo Trombocyty < $100x10^9$/l	Vysoká	III	Hemoglobín < 110 g/l
			IV	Trombocyty < $100x10^9$/l

Liečba pacienta s CLL by mala byť individuálna, berúc do úvahy všetky okolnosti súčasného stavu pacienta. Liečba je indikovaná len u pacientov s pokročilým ochorením Rai III a IV, Binet C alebo u pacientov s aktívnym ochorením (Rai II, Binet B) – lymfadenopatia nad 10 cm, splenomegália nad 6 cm pod rebrovým oblúkom, progresívna lymfocytóza alebo zdvojnásobenie času lymfocytov pod 6 mesiacov, autoimunitná anémia alebo trombocytopénia nereagujúca na liečbu kortikosteroidmi, prítomnosť B symptomatológie alebo príznaky zlyhania kostnej drene. Liečba CLL dosiahla v posledných rokoch

významné zmeny z dôvodov výrazných liečebných úspechov ibrutinibu (blokátor Bruton tyrozínkinázy), idelalisibu (blokátor PI3 kinázy) alebo venetoklaxu (blokátor proteínov Bcl-2). Monoklonálne protilátky proti antigénu CD20 v kombinácii s bendamustínom alebo fludarabínom sa používajú v čoraz užšej skupine pacientov. Primárne refraktérne ochorenie je definované rezistenciou na liečbu do 2 mesiacov od začatia liečby alebo progresie ochorenia do 6 mesiacov od dosiahnutia úplnej alebo čiastočnej remise. Liečba relapsu ochorenia je komplikovanejšia, závisí od toho, či je relaps do 12 mesiacov od ukončenia liečby (skorý relaps) alebo viac ako 12 mesiacov (neskorší relaps), predchádzajúcej podanej liečby a celkového stavu pacienta. V prípade opakovaného relapsujúceho alebo refrakterného ochorenia je možno použiť u mladších pacientov alogénnu transplantáciu kostnej drene, zvyčajne po využití všetkých možností liečby.

23.2 Lymfómy

Lymfómy tvoria skupinu malígnych nádorov lymfatického systému s veľmi odlišnými stupňami malignity. Podľa typu nádorových elementov sú rozdelené na hodgkinské a non-hodgkinské, podľa priebehu na indolentné a agresívne, podľa miesta postihnutia na uzlové a mimouzlinové. Lymfómy sa najčastejšie prejavujú bezbolestným zväčšením lymfatických uzlín. Na určenie diagnózy je vždy potrebné vykonať odber lymfatické uzliny nebo infiltrované tkaniva (biopsia, extirpácia) na histologické vyšetrenie. Stále sa uprednostňuje „klasická" extirpácia chirurgickými prostriedkami s odstránením celej postihnutej oblasti alebo lymfatických uzlín. Biopsia pomocou tenkej ihly si získava čoraz väčšiu priazeň hlavne pre nízku invazívnosť, ale získané tkanivo nemusí vždy vykazovať dostatočné množstvo patologického materiálu potrebného na bližšiu diagnostiku. Na základe nových zistení o patofyziológii lymfómov, najmä na úrovni cytogenetických zmien, je klasifikácia lymfómu stále nekonzistentná a postupne sa vyvíja a zahŕňa nové podskupiny. Spočiatku sa používali morfologické klasifikácie, ale od roku 1994 bola stanovená klasifikácia WHO (Tabuľka 23), ktorá zahŕňa morfologické, imunofenotypické, genetické, molekulárne biologické a klinické parametre. Na základe pôvodu malígnych lymfocytov rozdeľujeme lymfómy na B, T a NK (nature killer). B lymfómy tvoria až 90 % všetkých lymfómov a väčšinou s lepšou prognózou v porovnaní s T a NK lymfómami. Po stanovení diagnózy ďalej určujeme rozsah ochorenia, čo je dôležité pre stanovenie ďalšej liečby (niektoré lymfómy v nízkych štádiách neliečime, len pozorujeme). Na rozdiel od solídnych nádorov, kde pracujeme s klasifikáciou TNM, pre lymfóm používame Ann Arbor klasifikáciu lymfó-

Tabuľka 23. Klasifikácia lymfoidných malignít WHO

B-BUNKOVÁ NEOPLÁZIA	T- BUNKOVÁ NEOPLÁZIA
Prekurzorová B-bunková neoplázia	Prekurzorová T-bunková neoplázia
Prekurzorová B-lymfoblastická leukémia/lymfóm	Prekurzorová T-lymfoblastická leukémia/lymfóm
Zrelá B-bunková neoplázia	Zrelá neoplázia T-buniek
Chronická lymfocytová leukémia/lymfocytový lymfóm	T-prolymfocytová leukémia
B-prolymfocytová leukémia	T-bunková leukémia z veľkých granulárnych buniek (LGL)
Vlasatá bunková leukémia	Chronická lymfoproliferácia z NK buniek
Splenický lymfóm/leukémia neklasifikovatelná	Agresívna NK leukémia
Folikulový lymfóm	EBV-pozitívna T-lymfoproliferácia v detstve
Primárny kožný lymfóm folikulárneho centra	T-leukémia/lymfóm u dospelých
Lymfoplazmocelulárny lymfóm	Periférny T-lymfóm, nešpecifický
Choroby z ťažkého reťazca	Angioimunoblastický T- lymfóm
Plazmocelulárna leukémia	Anaplatický veľkobunkový lymfóm, ALK+
Lymfom z plášťových buniek – (MCL)	Anaplastický veľkobunkový lymfóm, ALK-
Uzlový lymfóm okrajovej zóny	Extranodálny NK/T lymfóm, nazální typ
Slezinný lymfóm okrajovej zóny	Subkutánna pannikulitída podobná T-lymfómu
Extranodálny lymfóm okrajovej zóny spojený so slizničným lymfoidným tkanivom (MALT)	T-lymfóm asociovaný s enteropatiou
Difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL)	Mycosis fungoides
Mediastinálny (thymický) veľkobunkový B-lymfóm	Sézaryho syndróm
Veľkobunkový B-lymfóm bohatý na T-lymfocyty a histiocyty	Primárna kožná CD30+ T-lymfoproliferácia
Primárny DLBCL CNS	Hepatosplenický T-lymfóm
Primárny kožný DLBCL, „typ nohy“	Primárny kožný gama-delta T-lymfóm
EBV pozitívny DLBCL u starších pacientov	
DLBCL spojený s chronickým zápalom	
Lymfomatózna granulomatóza	
ALK pozitívny veľkobunkový B-lymfóm	
Intravaskulárny veľkobunkový B-lymfóm	
Primárny efúzny lymfóm	
Plazmoblastický lymfóm	
DLBCL spojený s HHV8+multocentrickou Castelmanovou chorobou	
Burkittov lymfóm	
B-lymfóm, neklasifikovateľný s vlastnosťami medzi DLBCL a klasickým Hodginovým lymfómom	
B-lymfóm, neklasifikovateľný s vlastnosťami medzi DLBCL a Burkittovým lymfómom	
Hodginov lymfóm	
Klasický Hodginov lymfóm	
-miešaný celulárny typ	
-typ bohatý na lymfocyty	
-typ nodulárnej sklerózy	
-typ lymfocytární deplece	
Hodginov lymfóm nodulárny s lymfocytovou dominanciou	

mov pozri v tabuľke 24. V súčasnosti z diagnostických modalít najčastejšie realizujeme PET/CT, pre niektoré typy lymfómu (menej avidný) postačuje CT.

Tabuľka 24. Revidovaná klasifikácia lymfómov podľa IWG (International working group) z roku 2014.

Štádium I	postihnutie 1 oblasti LU alebo extralymfatického orgánu (IE)
Štádium II	postihnutie 2 alebo viacerých skupín LU na rovnakej strane bránice alebo stupeň I a II s postihnutím priľahlého extralymfatického orgánu (IIE) vrátane 1 alebo viac skupín LU na tej istej strane membrány
Štádium III	postihnutie LU alebo orgánu na oboch stranách bránice, ktoré môže byť sprevádzané postihnutím sleziny (IIIS)
Štádium IV	Postihnutie jedného alebo viacerých extralymfatických orgánov alebo tkanív, ako je pečeň, pľúca, kostná dreň

23.2.1 Non-Hodgkinské lymfómy

Non-Hodgkinské lymfómy (NHL) sú prevažne ochorenia staršieho veku. Až na niekoľko významných výnimiek (Burkittov lymfóm, primárny mediastinálny B-lymfóm, T-lymfoblastný lymfóm) je medián výskytu väčšiny klinických jednotiek medzi 55. – 65. rokmi. V populácii vo veku od 60 do 75 rokov môže vekovo špecifický výskyt dosiahnuť až 60 nových pacientov na 100 000 obyvateľov tejto vekovej skupiny ročne. Z toho vyplýva, že s týmito diagnózami sa bežne stretáva väčšina lekárov. Najčastejším podtypom u dospelých je difúzny veľkobunkový lymfóm (DLBCL). Etiológia nie je presne známa, často existujú asociácie s chronickými autoimunitnými ochoreniami, chronickými infekciami (helicobacter pylori, ľudský herpes vírus 8, hepatitída C) alebo imunosupresívna liečba. Genetické aberácie tiež zohrávajú úlohu v patogenéze lymfómu, často sa vyskytujúce v oblasti génu kódujúceho molekulu imunoglobulínu a gén kódujúci proliferáciu alebo apoptózu (bcl2, bcl6, c-myc). Typické translokácie spojené s lymfómom sú t(11; 14) pre lymfóm z plášťových buniek, t(14; 18) pre folikulový lymfóm, t(8; 14) pre Burkittov lymfóm, t(11; 18) pre MALT lymfóm a t(2; 5) pre ALK pozitívny anaplastický veľkobunkový lymfóm. Liečba lymfómu závisí od histologického podtypu lymfómu, klinického štádia a ďalších prognostických faktorov napr. vek, celkový stav pacienta, delécia p53, pozitivita ALK). Princíp liečby sa výrazne líši pri nízko agresívnych lymfómoch – folikulový lymfóm, B lymfóme z malých lymfocytov (SLL) a skupine lymfómu okrajovej zóny – MZL (marginal zone lymfoma).

Proliferatívny index nádorových buniek je zvyčajne veľmi nízky a rast nádoru sa realizuje akumuláciou buniek s poruchou apoptózy. Liečbu začíname až pri pokročilom štádiu choroby, chemoterapie navodzuje obdobi bez príznakov, no ochorenie sa vracia a vyžaduje znovu liečbu. Medzi agresívne lymfómy radíme DLBCL, MCL, Burkittov lymfóm a väčšinu T-lymfómov. Chemoterapia má potenciál pacienta vyliečiť, preto liečbu aplikujeme vždy po stanovení diagnózy. Očakávame kompletné vyliečenie týchto typov lymfómu vo všeobecnosti – takmer 50 % pacientov sa podarí vyliečiť. Preto by sa tu liečba mala začať čo najskôr v ktoromkoľvek štádiu ochorenia. Rozsah ochorenia závisí aj od výsledku liečby. Lymfómy sú dobre chemo a rádiosenzitívne. Rádioterapia sa zvyčajne aplikuje v dávke asi 25 Gy u pacientov s lokalizovaným ochorením. Systémová chemoterapia kombinujúca niekoľko látok (alkylačná cytostatika, antracyklín alebo purínové analógy a vysokodávkový kortikosteroid) spôsobujú rýchle vymiznutie zväčšených uzlín a existenciu asymptomatických období. Liečba sa opakuje cyklicky, zvyčajne 6 – 8 cyklov, v intervale 3 – 4 týždňov. Po liečbe, niekedy aj v priebehu liečby zvyčajne po 4 cykloch, sa vykoná vyhodnotenie odpovede na liečbu (CT, PET/CT). Pretože znak CD20 je prítomný na B lymfocytoch, do systémovej liečby sa pridávajú monoklonálne protilátky namierené proti antigénu CD20 (rituximab), ktoré významne zvýšili počet liečebných odpovedí a predĺžili celkové prežitie. U niektorých typov lymfómov (folikulový lymfóm, lymfóm z plášťových buniek) pri dosiahnutiu kompletnej alebo parciálnej remisie pokračuje po dobu 2 rokov v udržiavacej liečbe rituximabom. Pri nedostatočnej odpovedi alebo relapsu ochorenia sa používa záchranná liečba, po ktorej nasleduje autológna transplantácia kostnej drene u mladých pacientov (vo veku 65 rokov). V poslednej dobe sa objavujú nové liečebné možnosti založené na inhibícii rôznych bunkových dráh – ibrutinib, lenalidomid, brentuximab vedotin, polatuzumab vedotin. Taktiež nie je možné zmieniť možnosť T-CAR (chemeric antigen receptor) liečby, najmä pri liečbe DLBCL.

23.2.2 Hodgkinov lymfóm

Hodgkinov lymfóm (HL) sa líši od iných lymfómov morfológiou a odpoveďou na liečbu. Charakteristické sú pre ochorenie malígne bunky Reed-Sternberg a Hodgkin, ktoré produkujú početné cytokíny lokálne spôsobujúce zápalovú reakciu okolo malígnych buniek. Táto zápalová odpoveď je veľmi špecifická pre HL, pomer malígne bunky na nezhubné bunky môžu byť až 1:100. V rámci HL rozlišujeme dve odlišné podjednotky – väčšina prípadov je *klasický Hodgkinov lymfóm* (cHL) až do 95 % prípadu, zvyšok

zahŕňa *nodulárne predominantný lymfocytový Hodgkinov lymfóm* (NLPHL). Tieto 2 podjednotky majú rôznu morfológiu, ale aj terapeutické možnosti expresie rôznych CD antigénov na povrchu bunky. Klasický HL sa vyznačuje pozitivitou CD30+ a CD15+, zatiaľ čo NLPHL exprimuje antigén CD20 (anti-CD20 protilátka – rituximab). Typický je vysoký výskyt u mladých ľudí vo veku okolo 20 rokov a následne u starších ľudí vo veku okolo 50 – 60 rokov. Infekcia EBV sa podieľa na vývoji ochorenia, ktoré spôsobuje abnormálnu reakciu u vhodne predisponovanej osoby. Klinické príznaky sú veľmi podobné príznakom NHL. Viac ako 75 % prípadov má postihnuté uzliny v krčnej oblasti, po ktorých nasledujú uzliny mediastína, axíl a retroperitona. Infiltrácia kostnej drene je zriedkavá. Základom správnej diagnózy je extirpácia infiltrovanej lymfatickej uzliny. Na účely stanovenia klinického štádia pomocou klasifikácie Ann Arbor používame PET/CT a spolu s ďalšími prognostickými faktormi (sedimentácia, B príznaky, extranodálne šírenie) klasifikujeme pacientov do troch štádií a zodpovedajúcu liečbu. Väčšinou v nízkom štádiu choroby, aby sme minimalizovali toxicitu liečby, podávame 2 – 4 cykly ABVD chemoterapie (doxorubicín, bleomycín, vinblastín, dakarbazín) a potom ožarujeme postihnutú oblasť minimálnou dávkou žárenia. V pokročilom štádiu vyberáme u mladších pacientov kombinovanú toxickejšiu chemoterapiu BEACOPP (cyklofosfamid, doxorubicín, etopozid, prokarbazín, vinkristín, bleomycín, prednizón) a ožarujeme iba PET/CT pozitívne rezíduum. U starších pacientov aplikujeme 6 cyklov ABVD. U štádia IV možno zlepšiť výsledky liečby podávaním brentuximab vedotinu (protilátka proti znaku CD30). V NLPHL je liečba založená aj na klinických štádiách ochorenia. V počiatočnom štádiu sa vyberú 4 cykly na chemoterapie (CHOP alebo ABVD režim) ± rituximabu (R), po ktorých nasleduje rádioterapia, pre pokročilé formy 6 cyklov chemoterapie R-CHOP. V prípade rezistencie alebo relapsu ochorenia sa používa chemoterapia druhej línie (DHAP, ICE, GDP), po ktorej nasleduje možná autológna transplantácia kostnej drene a konsolidácia brentuximab vedotinu. U starších pacientov nevhodných na chemoterapiu opäť vyberáme brentuximab vedotin, alebo pristupujeme k inovatívnej liečbe pembrulizumabom alebo nivolumabom.

Prognóza ochorenia je veľmi dobrá, dokážeme vyliečiť až 80 % pacientov aj v skupinách s pokročilým ochorením. Keďže ide väčšinou o mladých pacientov, je potrebné pozorne sledovať možné vedľajšie účinky tejto liečby. Pacienti majú byť sledovaní nielen na recidívu ochorenia, ale aj na relatívne vysoký výskyt sekundárnych malignit, ktoré sa vyskytuje často v ožiarenej oblasti (nádory prsníka, pľúc, štítnej žľazy).

23.3 Mnohopočetný myelóm

Mnohopočetný myelóm je ochorenie, pri ktorom dochádza ku klonálnemu množeniu plazmocytov v kostnej dreni a sekrécii monoklonálneho imunoglobulinu (paraproteinu) do krvi, ktorý poškodzuje niektoré orgány – napr. obličky, srdce, nervy. Klinicky sa prejavuje postihnutím kostí, infiltráciou kostnej drene s útlakom krvotvorby a/alebo zlyhaním obličiek, polyneripatii. Nie všetky prejavy musia byť prítomné súčasne. Pretože bunky myelómu zvyčajne tvoria kompletnú molekulu monoklonálneho imunoglobulínu (paraproteínu) a/alebo ľahkých reťazcov kappa alebo lambdy, diagnóza sa stanovuje vyšetrením kostnej drene, detekciou paraproteínu v krvi alebo v moči a dôkazom postihnutia kostí. Nesekrečné formy mnohopočetného myelómu sú výnimočné, kde dochádza k infiltrácii myelómovými bunkami v kostnej dreni, ale v sére nie je detekovateľný monoklonálny imunoglobulín. Mnohopočetný myelóm predstavuje asi 10 % všetkých hematologických malignít, s výskytom 3 – 4/100 000 a mediánom veku približne 66 rokov. Ochoreniu predchádza monoklonálna gamapatia neistého významu (MGUS), z ktorej sa môže v priebehu rokov vyvinúť mnohopočetný myelóm. Medzi najčastejšie príznaky ochorenia patrí únava, bolesť chrbta a dlhých kostí, v niektorých prípadoch opakujúce sa infekcie. V laboratórnych hodnotách často nájdeme anémiu a u pacienta, čo vylučuje zvýšené množstvo ľahkých reťazcov, aj príznaky nefropatie. Hyperkalcémia naznačuje významnú infiltráciu skeletu. V tomto bode by sme chceli zdôrazniť, že bežná bolesť chrbtice sa často zmierňuje alebo zmizne do jedného mesiaca. Ak sa však bolesť zintenzívňuje, je potrebné hľadať iné príčiny, hlavne premýšľať o mnohopočetnom myelóme a ordinovať iné, hlavne laboratórne testy zamerané na prejav monoklonálneho imunoglobulínu alebo zvýšené hladiny voľných reťazcov kappa alebo lambda. Na účely určenia rozsahu postihnutia skeletu používame nízkodávkované CT vyšetrenie skeletu, ktoré nás informuje o hydroxyapatitovej štruktúre kostí a PET/CT informuje o biologickej aktivite infiltrátu. Miesto magnetickej rezonancie (MR) je v diagnostike lokalizovanej bolesti chrbtice pre prípadnú extramedulárnu infiltráciu mäkkých tkanív. Monoklonálna gamapatia však nie je prítomná len pri mnohopočetnom myelóme, ale sprevádza aj množstvo ďalších ochorení. Patria sem napríklad niektoré malígne lymfoproliferatívne ochorenia (Waldenstromöva makroglobulinémia, chronická lymfocytová leukémia a iné malígne lymfómy). Môže sa vyskytnúť aj imunitná trombocytopénia (väzba paraproteínu na krvné doštičky) alebo získaná von Willebrandova choroba (paraproteín interferuje s funkciou krvných doštičiek alebo urýchľuje odstránenie von Willebrandovho faktora z obehu). V dôsledku zhoršenej imunity pri narušenej B-bunkovej imunity a neskôr aj T-bunkovej imunity sa schopnosť organizmu tvoriť adekvátny imunoglo-

bulín po antigénnej stimulácii postupne znižuje. Monoklonálna gamapatia je klasifikovaná do troch skupín. Prvá skupina takzvaného MGUS (monoklonálna gamapatia nejasného významu) zahŕňa pacientov s nálezmi monoklonovej gamapatie bez ďalších diagnostických kritérií pre mnohopočetný myelóm – viď tabuľka 25. Pretože sa u tejto skupiny pacientov môže vyvinúť postupne mnohopočetný myelóm, týchto pacientov v pravidelných intervaloch pozorne sledujeme. Pri asymptomatickom myelóme zisťujeme vyššiu koncentráciu monoklonálnych imunoglobulínov, no z dôvodu absencie takzvaného postihnutia orgánov sa táto skupina tiež monitoruje a nelieči. Indikovaná je liečba až pri symptomatickom mnohopočetnom myelóme, ktorá je založená na protinádorovej chemoterapii a podpornej liečbe podľa stavu pacienta napr. analgetická liečba, rádioterapia, operatívna liečba patologických zlomenín, dialýza. Protinádorová liečba je založená v prvej línii na chemoterapii, u pacientov mladších ako 65 rokov nasleduje autológna transplantácia kostnej drene. Súčasnou zložkou chemoterapie je kombinácia bortezomibu, talidomidu alebo lenalidomidu v kombinácii s alkylačným činidlom (napr. cyklofosfamid alebo melfalán) a jednotlivé vysoké dávky glukokortikoidu (dexametazón 20 – 40 mg). Liečba prebieha v 28-dňových cyklov 6 – 8 mesiacov. Naším cieľom je dosiahnuť remisiu ochorenia, v ktorom pacient zostáva dlhú dobu bez príznakov ochorenia. Avšak choroba sa po určitom čase vráti, zvyčajne dávame chemoterapiu iného zloženia ako v prvej línii, plus máme niektoré ďalšie možnosti liečby, ako je daratumumab, ixazomib alebo karfilzomib. Rádioterapia slúži na zničenie nádorových buniek v konkrétnej lokalite. Túto liečebnú metódu zvyčajne používame na osteolytické ložiska potenciálne ohrozujúce nosnosť kostry alebo na extramedulárne šírenie myelómových hmôt. Chirurgické zlomeniny stavca sú vždy hodnotené ortopédom alebo neurochiruchirurgom. V indikovaných prípadoch sa odporúča preventívna vnútorná fixácia pre zaistení stability stavca. Po chirurgickom zákroku je vhodná rádioterapia postihnutej oblasti. V prípade, že chirurgický zákrok nie je potrebný, pomôže vonkajši ortéza a následná rádioterapia stlačeného stavca. Kompresia miechy pri patologickej zlomenine stavca vyžaduje neurochirurgickú intervenáciu do 24 hodín od prvých klinických príznakov. V prípade, že kompresia miechy je spôsobená extramedulárnou expanziou myelómu do miechového kanála, uprednostňuje sa liečba vysokými dávkami dexametazónu a rádioterapia so začatím do 24 hodín. Podporná liečba zahŕňa aj bisfosfonáty, ktoré spomaľujú rozpad kostí a zmierňujú bolesť. Chemoterapia predĺžila medián prežitia z 8 – 11 mesiacov na 3 – 4 roky, autológna transplantácia kostnej drene o ďalších 1,5 roka. Nové lieky, ktoré sa používajú v posledných rokoch (lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, daratumumab), predĺžili medián celkového prežívania o ďalšie 2 roky.

Tabuľka 25. Diagnostické kritériá pre monoklonálne gamapatie

MGUS	Asymptomatický myelóm	Symptomatický myelóm
M- proteín v sére < 30 g/l	M-proteín v sére > 30g/l a/alebo počet monoklonálnych plazmocytov v KD > 10 %	M-proteín v sére a/alebo moči (bez špecifickej koncentrácie)
		Počet monoklonových plazmocytov v KD > 10% alebo biopticky potvrdený plazmocytom
Chýbajúce prejavy poškodenia orgánov	Chýbajúce prejavy poškodenia orgánov	Súčasné prejavy poškodenia orgánov – CRAB
Absencia inej B-lymfoproliferácie, AL-amyloidoza, kryoglobulinémie		„nesekrečný myelóm" Počet monoklonálnych plazmocytov v KD > 10 % bez M-proteínu v sére/moči + príznaky poškodenia orgánov

KD – kostná dreň
Poškodenie orgánov CRAB – hyperkalciémia, nefropatia, anémia, osteolytické ložiská

23.4 Ph-negatívne myeloproliferatívne ochorenia

Pojem myeloproliferatívne ochorenie/ochorenia (MPN) zahŕňa niekoľko ochorení, pri ktorých dochádza k malígnej transformácii na úrovni kmeňových buniek, po ktorej nasleduje nekontrolovaná proliferácia a diferenciácia. Najčastejšie dochádza ku zmnoženiu jedného radu krvných buniek a postupne sa pridávajú ďalšie. Myeloproliferatívne ochorenia zahŕňajú polycytémiu vera (PV), esenciálnu (primárnu) trombocytémiu a idiopatickú (primárnu) myelofibrózu. Na začiatku ochorenia nájdeme hypercelulárnu kostnú dreň s rôznym zmnožením jednotlivých krvných radov, postupne dochádza k fibrotizácii kostnej drene a aktivácii extramedulárnej krvotvorby (slezina, pečeň). Kľúčom k pochopeniu patofyziológie Ph negatívnych MPN je dysregulácia signalizačnej dráhy JAK/STAT (JAK – Janus kinasa, STAT – signal transducers and activators of transcription). V roku 2005 bola objavená mutácia v exóne 14 JAK 2 génu, ktorá vzniká zámenou fenylalanínu za valín v pozícii 617 (V617F) a bola identifikovaná u pacientov s diagnózou PV. Táto mutácia zodpovedá za spomínanú dysreguláciu molekulovej signalizačnej dráhy, aberantnú aktiváciu JAK/STAT dráhy a zodpovedá aj za hypersenzitivitu hematologických progenitorových buniek na rastové faktory. Výsledkom týchto zmien je nekontrolovaná proliferácia krvných buniek. Po tomto zásadnom objave mutácie JAK 2 V617F sa zistili ďalšie mutácie (MPL, JAK 2 exon 12, TET2, ASXL1, ASXL 1, EZH2,

LNK, IDH), čo odhalilo nečakanú molekulárnu zložitosť MPN. Dysregulácia JAK/STAT cesty na podklade mutácie JAK 2 V617F objasňuje približne 60 % MPN. Aj vzhľadom na tento fakt môžeme predpokladať, že spomínaná mutácia nie je pre vznik MPN patognomická, jednoznačne však prispieva k existencii ochorenia a mení jeho fenotyp.

23.5 Pravá polycytémia

U pravej polycytémie (polycytemia vera PV) sa transformovaná kmeňová bunka diferencuje hlavne do erytrocytového radu. Klinicky nadmerný počet erytrocytov v periférnej krvi spôsobuje jej viskozitu a súvisiace bolesti hlavy a závraty. Príležitostne sa vyskytujú tráviace problémy a vredy žalúdka. Zvýšený počet bazofilov uvoľňuje histamín, ktorý stimuluje sekréciu kyseliny chlorovodíkovej. Ďalším príznakom je svrbenie tela v spojení s teplou vodou. Nájdeme tiež krvácanie alebo trombotické komplikácie, trombóza je jednou z najčastejších príčin chorobnosti u pacienta s PV. V diferenciálnej diagnostike erytrocytózy významne pomohol objav JAK 2 kinázy, konkrétne jej mutácia V617F, ktorá sa vyskytuje u viac ako 95 % pacientov s PV a je znakom klonality ochorenia. Ďalšia mutačná zmena v géne exónu 12 JAK 2 kinázy je približne u 2 – 4 % pacientov. Z toho vyplýva, že vyšetrenie kostnej drene už nie je nevyhnutne potrebné na stanovenie diagnózy (Tabuľka 26); (diagnostické kritériá pre WHO PV 2008). V prípade negativity mutácie JAK 2 musíme hľadať ďalšie príčiny erytrocytózy. Sekundárna polyglobúlia sa zistí u približne 2/3 pacientov s podozrením na PV najčastejšie na podklade hypoxie pri pľúcnych chorobách. Je potrebné hľadať arteriovenózne skraty v pľúcach alebo v srdci, v niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť mimomaternicová produkcia erytropoetínu (nádory obličiek, pečene, vaječníkov, cerebelárneho hemamgioblastómu). Niektoré lieky na tlak a diuretiká spôsobujú zvýšenie hematokritu. Zriedkavejšou formou je porucha receptora erytropoetínu. Liečbu začíname pri hematokrite > 50 %, symptomatickou splenomogáliou alebo trombocytózou > 1000 – 1500x10^9/l. Venepunkciu realizujeme na začiatku liečby, nie je však vhodná na dlhodobú liečbu. Cytoredukčná liečba hydroxyureou je vyhradená pre starších pacientov, u mladších – pokiaľ neexistujú kontraindikácie – uprednostňujeme interferón alfa. Pri vysokom počte krvných doštičiek sa liečba môže kombinovať s anagrelidom. Súčasťou liečby je aj podávanie protidoštičkovej terapie – najčastejšie kyseliny acetylsalicylovej pri hodnotách krvných doštičiek 400 – 1000x10^9/l. Paradoxne, krvácavé komplikácie sa vyskytujú pri podávaní protidoštičkovej liečby u pacientov s hladinou krvných doštičiek nad 1500x10^9/l, keď túto liečbu neaplikujeme. Prežitie liečených pa-

cientov je podobné prežitiu zvyšku populácie, avšak zvýšené riziko trombotických komplikácií je často sprevádzané komplikáciami. Prechod ochorenia do akútnej leukémie alebo postpolycytemickej fibrózy je menej častý.

Tabuľka 26. Diagnostické kritériá pre pravú polycytémiu (WHO 2008).

Veľké kritériá	
1	Hemoglobín nad 185 g/l u mužov a 165 g/l u žien alebo zvýšená erytrocytárna masa
2	Prítomnosť mutácie JAK2 V617F alebo mutácie exon 12 JAK2
Malé kritériá	
1	Hypercelularita kostnej drene s panmyelózou vo všetkých vývojových radoch
2	Sérový erytropoetín na dolnej hranici normálu
3	Rast erytroidních kolónií bez erytropoetínu

23.6 Esenciálna trombocytémia

Esenciálna trombocytémia (ET) je relatívne benígna Ph negatívna myeloproliferatívna neoplázia, charakterizovaná zvýšenou produkciou trombocytov a pretrvávaním ich zvýšeného počtu. ET je často asociovaná so vznikom vaskulárnych komplikácií, ktoré zvyšujú morbiditu a niekedy majú charakter fatálnych trombotických komplikácií (napr. trombóza splanchnickej oblasti). Naopak, pri hodnotách krvných doštičiek nad 1500x 10^9/l sa pozorovali krvácavé komplikácie v dôsledku zvýšeného vychytávania von Willebrandovho faktora. V krvnom obraze nachádzame zvýšený počet krvných doštičiek, normálny alebo len mierne zvýšený počet leukocytov s prevahou neutrofilov bez vylučovania menej zrelých foriem granulocytov alebo erytroblastov. Hodnoty erytrocytov a hematokritu neprekračujú referenčnú hodnotu. Prítomnosť mutácie JAK2 V617F býva v 50 % prípadov, a to vždy v heterozygotnej forme, len ojedinele možno nájsť mutáciu MPL W515. Mnoho pacientov má preukázanú mutáciu CALR (calreticulin). V kostnej dreni dominuje nález hyperplázie megakaryopoézy, hoci granulopoéza alebo erytropoéza môžu byť tiež mierne hyperplastické. Histologicky (trepanobiopticky) nájdeme hniezda megakaryocytov, fibróza kostnej drene nie je prítomná. Zvýšený počet krvných doštičiek sa často vyskytuje v laboratórnych hodnotách ako reaktívna zmena pri zápalovom procese, anémii z nedostatku železa, po splenektomii, metastázujúcom onkologickom ochorení alebo inej myeloproliferatívnej chorobe. Preto pozitivita zmien molekulárnych génov a biopsie kostnej drene jasne odlišuje reaktívne zmeny v počte krvných doštičiek od esenciálnej trombocytémie (Ta-

buľka 27) diagnostická kritéria WHO 2008 ET – bod 4. Na rozdiel od iných podtypov MPN Ph-negatívnych neoplázií prežívanie pacienta – v porovnaní so zdravou populáciou – v prvej dekáde od diagnostiky nie je rozdielne. Liečba ET je celoživotná s primárnym cieľom znížiť riziko tromboembolických komplikácií. U mladších pacientov bez prekonania cievnych komplikácií volíme len monitorovanie; cytoredukčná liečba sa začína len pri trombocytoch pri hodnotách nad 1000x10^9/l. Naopak, u pacienta s prekonanou trombotickou udalosťou začíname cytoredukčnú liečbu anagrelidomom alebo interferonom ihneď. Ako ďalšiu možnosť používame hydroxyureu. Cytoredukčnú liečbu kombinujeme s protidoštičkovou liečbou a používame aj dlhodobú antikoagulačnú liečbu u pacientov s trombotickými komplikáciami.

Tabuľka 27. Diagnostické kritériá esenciálnej trombocytémie WHO 2008 musia byť splnené

1	Trvalo zvýšené krvné doštičky nad 450x10^9/l
2	V kostnej dreni proliferácia megakaryocytovej línie so zvýšeným počtom zrelých megakaryocytov.
3	Kritériá pre pravú polycytémiu, primárnu myelofibrózu, chronickú myeloidnú leukémiu, myelody-splastický syndróm a iné myeloidné malignity nie sú prítomné
4	Prítomnosť mutácie JAK2 kinázy alebo iných markerov klonality. Pri absencii klonality by sa mala vylúčiť reaktívna trombocytóza.

23.7 Primárna myelofibróza

Podstatou primárnej myelofibrózy (PMF) je postupne sa vyvíjajúce väzivové preskupenie (fibróza) kostnej drene. Kľúčovú úlohu na začiatku ochorenia zohráva patologická transformácia hematopoetickej kmeňovej bunky, ktorá najprv vedie k zvýšenej produkcii krvných doštičiek a bielych krviniek. V priebehu ochorenia sa hematopoetické tkanivo kostnej drene postupne nahrádza spojivovým tkanivom a vytvára sa menší počet krvných buniek. Fibrotizácia kostnej drene je pravdepodobne spôsobená rastovým faktorom derivátu krvných doštičiek (PDGF) a faktorom krvných doštičiek 4, ktoré stimulujú fibroblasty k produkcii kolagénu. Ako reakcia na nedostatok krvných buniek sa hematopoéza presúva do pečene a sleziny, čo je dôvodom zväčšenia týchto orgánov. Pečeň a slezina však nie sú schopné tvoriť krvinky v dostatočnom množstve a postupne sa všetky krvné bunky znížia. Okrem toho zväčšená slezina čiastočne zadržuje už vytvorené červené krvinky, čo je ďalším dôvodom ich zníženého počtu. Choroba prebieha chronicky, zvyčajne v priebehu niekoľkých rokov. Príčina ochorenia nie je známa (idiopatická). Primárna myelofibróza je diagnostikovaná väč-

šinou u pacientov starších ako 50 rokov, dvakrát častejšie u mužov ako u žien. U niektorých pacientov (40 – 50 %) nájdeme mutáciu génu JAK2 V617F, v malej časti prípadov je gén trombopoetínového receptora (MPL) mutovaný. Ďalšou mutáciou, ktorá je špecifická pre vývoj osteomyelofibrózy, je mutácia génu pro calretikulín (CALR), ktorá sa vyskytuje v 30 – 35 % prípadov. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť v ET, vo PV sa nevyskytuje.

V počiatočnom štádiu ochorenia môže byť klinický obraz identický s esenciálnou trombocytémiou a iba dlhodobým monitorovaním pacienta v špecializovanej ambulancii a kontrolným vyšetrením kostnej drene (na posúdenie prítomnosti väziva v kostnej dreni) možno rozlíšiť obe ochorenia.

Väzivová premena kostnej drene (myelofibróza) sa môže vyvinúť aj v dôsledku iného ochorenia a nazýva sa sekundárna myelofibróza. Postihuje pacientov s polycytémiou vera (postpolycytemická myelofibróza), chronickou myeloidnou leukémiou, akútnou myeloidnou leukémiou, vlasatobunkovou leukémiou a niektorými ďalšími lymfoproliferatívnymi ochoreniami. Tieto sekundárne myelofibrózy sa liečia odlišne ako idiopatická myelofibróza, a preto sa na začiatku ochorenia musí vykonať podrobné vyšetrenie. V krvnom obraze sa počet neutrofilov mierne zvyšuje, zvyčajne okolo hodnoty 15 – $20x10^9$/l, dominuje anisopoikilocytóza. Okrem toho nájdeme v periférnej krvi mladšie vývojové formy myelocytovej alebo erytrocytovej série. Blastické elementy sa vyskytuje v pokročilých formách ochorenia a nepresahujú 10 %. Liečba je závislá od štádia ochorenia, ktoré je určené skórovacím systémom IPSS (International Prognostic Score System). Vek nad 65 rokov, klinické príznaky, hladina hemoglobínu < 100 g/l, leukocyty > $25x10^9$/l a prítomnosť blastických buniek v periférnej krvi > 1 % sa hodnotia jedným bodom. Nízke riziko je 0 bodov, stredné 1 bod, rizikoví a vysoko rizikoví pacienti s 2 a viac bodmi. U mladších a stredne rizikových pacientov volíme v liečbe interferón alfa s dôvodom najnižšej možnej toxicity pre kmeňovú homeopoetickú bunku. Pacienti so splenomegáliou a výraznými klinickými príznakmi môžu mať prospech z inhibítorov JAK2 – ruxolitinibu. U mladých pacientov s vysokorizikovým ochorením je možné zvážiť alogénnu transplantáciu kostnej drene. Splenektómia sa bežne nepoužíva, rádioterapia sleziny pre brušný dyskomfort je možná, no často vedie k ťažkej cytopénii. U starších pacientov je najčastejšou liečbou na zníženie počtu krvných buniek hydroxyurea.

23.8 Myelodysplastický syndróm

Myelodysplastický syndróm (MDS) je charakterizovaný neúčinnou krvotvorbou, pri ktorej väčšina krvných buniek odumiera v kostnej dreni a ich

množstvo sa postupne znižuje. Príčinou je poškodenie kmeňovej bunky, ktorá produkuje patologický klon. Ďalšia nestabilita genómu vedie k ďalším mutáciám postihujúcich hlavne gény bunkového cyklu. V krvnom obraze pozorujeme cytopéniu v jednej alebo viacerých krvných líniách so zvýšeným rizikom transformácie do akútnej myeloidnej leukémie. Výskyt MDS je 1 – 2/100 000 obyvateľov, avšak vo veku nad 70 rokov sa zvyšuje až na 20 – 40/100 000 obyvateľov. Pri diagnostike MDS sa spoliehame na morfologické vyšetrenie kostnej drene a cytogenetické zmeny. Podľa počtu blastov v kostnej dreni, počtu línií cytopénie a cytogenetických rizikových skupín sú pacienti rozdelení do štyroch prognostických skupín s mediánom prežitia dľa rizikových skupín (Tabuľka 28). Liečba sa vždy vyberá individuálne, berúc do úvahy podtyp MDS a kategóriu prognostických skupín. V súčasnosti používame epigenetickú liečbu, ktorá je založená na potlačení hypermetylácie, ktorá vyvoláva expresiu génov supresorov nádoru. Takzvané hypometylačné činidlá zahŕňajú najmä 5-azacytidín, ktorého terapeutický účinok sa dosahuje hlavne u pacientov so stredným až vysokým rizikom. U pacienta s izolovanou deléciou 5q sa preukázala účinnosť lenalidomidu, ktorý zaisťuje dlhú kontrolu ochorenia. U veľmi rizikových pacientov je možná aj cytostatická liečba ako pri AML alebo u mladých pacientov sa uvažuje aj o alogénnej transplantácii kostnej drene. Pri prevládajúcim vysokom veku pacientov s MDS dominuje hlavne symptomatická liečba, ktorá je založená na vysokodávkovanom podávaní erytropoetínu

Tabuľka 28. Medzinárodný prognostický index pre myelodysplastický syndróm

Parameter	**Počet bodov**				
	0	0,5	1	1,5	2
Počet blastov v kostnej dreni	0 – 4	5 – 10	–	11 – 19	20 – 30*
Počet línií s cytopéniou	0 – 1	2 – 3			
Cytogenetické rizikové skupiny	Priaznivý	Stredný	Nepriaz-nivý	–	–
Riziková skupina	**Skóre (počet bodov)**		**Medián prežitia**		
Nízke riziko Stredne pokročilé riziko I Stredne pokročilé riziko II Vysoké riziko	0 0,5 – 1,0 1,5 – 2 > 2		5,7 roka 3,5 roka 1,2 roka 0,4 roka		
Karyotyp priaznivý = normálny, -Y,del (5q), del (20q) Stredný karyotyp = iné abnormality Nepriaznivý karyotyp = 3 alebo viac abnormalít alebo abnormalít chromozómu 7 Cytopénie: hemoglobín < 100g/l, neutrofily < 1,8x10^9/l, trombocyty < 100x10^9/l • táto skupina je už klasifikovaná ako AML dľa WHO klasifikácie z roku 2008					

s liečebným účinkom u 15 – 20 % pacientov. U symptomatickej anémie realizujeme transfúznu liečbu krvnými prípravkami, najčastejšie deleukotizovanými erytrocytovými prípravkami.

Skratky

ALL	akútna lymfoblastová leukémia
AML	akútna myeloidná leukémia
APL	akútna promyelocytárna leukémia
ATO	oxid arzenitý
ATP	adenozíntrifosfát
ATRA	all-trans retinová kyselina
CAR	chimerický antigénny receptor
CAR-T	T lymfocyt s chimerickým antigénnym receptorom
CLL	chronická lymfatická leukémia
CML	chronická myeloidná leukémia
ET	esenciálna trombocytémia
KD	kostná dreň
MGUS	monoklonálna gamapatia nejasného významu
MPN	myeloproliferatívne choroby
PMF	primárna myelofibróza MR – magnetická rezonancia
PV	pravá polycytémia
R	rituximab
sIg	povrchový imunoglobulín
SLL	malý lymfocytárny lymfóm
TKI	inhibítor tyrozinkinázy

Referencie

1. American Cancer Society Key statistics for acute myeloid leukemia (AML) https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html
2. Burnett A., Wetzler M., Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. J. Clin Oncol. 2011;29(5):487 – 494
3. Byrd J. C., Dodge R. K., Carroll A., et al Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. J Clin Oncol. 1999;17(12):3767–3775
4. DiNardo C. D., Pratz K. W., Letai A., et al Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2018;19(2):216 – 228
5. Fernandez H. F., Sun Z., Yao X., et al Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N. Engl J. Med. 2009;361(13):1249 – 1259
6. Iland H. J., Bradstock K., Supple S. G., et al All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV

arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood. 2012;120(8):1570 – 1580
7. Kwaan H. C., Cull E.H. The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia–what have we learned in the past twenty years. Best Pract Res Clin Haematol. 2014;27(1):11 – 18
8. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M., et al; Italian GIMEMA Cooperative Group. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood. 2010;116(17):3171 – 3179
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for treatment of cancer by site: acute myeloid leukemia. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. Accessed July 27, 2018
10. Patel J. P., Gönen M., Figueroa M. E., et al Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N. Engl J. Med. 2012;366(12):1079 – 1089
11. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N. L., et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008
12. Bhojwani D., Yang J. J., Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):47 – 60
13. Pui C. H., Roberts K. G., Yang J. J., Mullighan C. G. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leuke-mia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(8):464 – 470
14. Roberts K. G., Yang Y. L., Payne-Turner D., et al. Oncogenic role and therapeutic targeting of ABL-class and JAK-STAT activating kinase alterations in Ph-like ALL. Blood Adv. 2017;1(20):1657 – 1671
15. Wolach O., Stone R. M. Mixed-phenotype acute leukemia: current challenges in diagnosis and therapy. Curr Opin Hematol. 2017;24(2):139 – 145
16. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H. M., et al Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333 – 2340
17. Druker B. J., Talpaz M., Resta D. J., et al Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr--abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N. Engl J. Med. 2001;344(14):1031 – 1037
18. Gambacorti-Passerini C., Cortes J.E., Kantarjian H.M. et al. Safety and efficacy of second--line Bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase 1/2 study. Haematologica. 2018;103(8):1298 – 1307
19. Hanfstein B., Müller M. C., Hehlmann R., et al Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia. 2012; 26(9):2096 – 2102
20. Hehlmann R., Lauseker M., Saußele S., et al Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia. 2017;31(11):2398 – 2406
21. Mikuskova E., Rohon P., Chudej J., et al. Odporúčania pre manažment pacientov s chronickou myelocy-tovou leukémiou v Slovenskej republike. Oncol. Supl., 2021;16(S1):3 – 22
22. Slezakova K., Sninská Z., Rohon P., et al. Možnosti liečby chronickej myelocytovej leukémie po zlyhaní inhi-bítorov tyrozínkinázy 2. generácie. Onkológia (Bratislava), 2022;17(3):198 – 201
23. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E., et al Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125(16):2497 – 2506
24. Cheson B. D., Byrd J. C., Rai K. R., et al Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. J. Clin Oncol. 2012;30(23):2820 – 2822
25. Eichhorst B., Fink A. M., Busch R., et al Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclopho-sphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in compa-

rison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study) [abstract]. Blood. 2014;124(21). Abstract 19

26. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S., et al Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2015;16(2):169 – 176

27. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D., et al iwCLL Guidelines for diagnosis, indications for treatment, res-ponse assessment, and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2018; 131(25): 2745 – 2760

28. Lazarian G., Guièze R., Wu C. J. Clinical implications of novel genomic discoveries in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2017;35(9):984 – 993

29. Rossi D., Khiabanian H., Spina V., et al Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lympho-cytic leukemia. Blood. 2014;123(14):2139 – 2147

30. Seymour J. F., Kipps T. J., Eichhorst B., et al Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N. Engl J. Med. 2018;378(12):1107 – 1120

31. Borchmann P., Goergen H., Kobe C., et al PET-guided treatment in patients with advanced--stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2017;390(10114):2790 – 2802

32. Coiffier B., Lepage E., Briere J., et al CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235 – 242

33. Fermé C., Eghbali H., Meerwaldt J. H., et al Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N. Engl J. Med. 2007;357(19):1916 – 1927

34. Flinn I. W., van der Jagt R., Kahl BS, et al Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014;123(19): 2944 – 2952

35. Friedberg J. W., Byrtek M., Link B. K., et al Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the national lymphocare study. J. Clin Oncol. 2012;30(27):3368 – 3375

36. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., et al Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(27):4184 – 4190

37. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M., et al Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005; 106(12):3725 – 3732

38. Kluin-Nelemans H. C., Hoster E, Hermine O, et al Treatment of older patients with mantle--cell lymphoma. N. Engl J. Med. 2012;367(6):520 – 531

39. Meyer R. M., Gospodarowicz M. K., Connors J. M., et al ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. N. Engl J. Med. 2012;366(5):399 – 408

40. Lenz G., Staudt L. M. Aggressive lymphomas. N. Engl J. Med. 2010; 362(15):1417 – 1429

41. Maurer M. J., Bachy E., Ghesquières H., et al Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. Am J. Hematol. 2016;91(11):1096 – 1101

42. Rezvani A. R., Storer B., Maris M., et al Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(2):211–217

43. Rummel M. J., Niederle N., Maschmeyer G., et al Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203 – 1210
44. Salles G., Seymour J. F., Offner F., et al Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9759):42 – 51
45. Steidl C., Connors J. M., Gascoyne R. D. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evi-dence of the importance of the microenvironment. J. Clin Oncol. 2011;29(14):1812 – 1826
46. Vranovský A., Kolenová A. Súčasné indikácie CAR T-bunkovej liečby. Onkológia (Bratislava), 2021;16(1):55 – 61
47. Xing K. H., Connors J. M., Lai A., et al Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. Blood. 2014;123(23):3567 – 3573
48. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C., et al Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with trans-plantation for myeloma. N. Engl J. Med. 2017;376(14):1311 – 1320
49. Dimopoulos M. A., Sonneveld P., Leung N., et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J. Clin Oncol. 2016;34(13): 1544 – 1557
50. Durie B. G., Hoering A., Abidi M. H., et al Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenali-domide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519 – 527
51. Jakubowiak A. J., Dytfeld D., Griffith K. A., et al A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. Blood. 2012; 120(9):1801 – 1809
52. Kumar S., Flinn I., Richardson P. G., et al Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combi- nations of bortezomib, dex-amethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated MM. Blood. 2012;119(19):4375 – 4382
53. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A., et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15(12):e538 – e548
54. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S., et al Treatment of multiple myeloma with high--risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016;127(24):2955 – 2962
55. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M., et al Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N. Engl J. Med. 1995;332(17):1132 – 1137
56. Hatalová A., Wild A., Vallova A., et al. Odporúčania pre manažment pacientov s polycytémiou vera v Slovenskej republike Onkol. Supl., 2022;17(S1):3 – 15
57. Gisslinger H., Gotic M., Holowiecki J., et al Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET study, a randomized controlled trial. Blood. 2013;121(10):1720 – 1728
58. James C., Ugo V., Le Couédic J. P., et al A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005;434(7037):1144 – 1114
59. Kiladjian J.-J., Cassinat B., Chevret S., et al Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood. 2008;112(8):3065 – 307
60. Levine R. L., Wadleigh M., Cools J., et al Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in

polycythemia ve-ra, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005;7(4):387 – 397

61. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G., et al Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N. Engl J. Med. 2013;368(1):22 – 33

62. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., et al Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N. Engl J. Med. 2013;369(25):2391 – 240

63. Vannucchi A. M., Kiladjian J. J., Griesshammer M., et al Ruxolitinib versus standard therapy for the treat-ment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015;372(5):426 – 435

64. Bejar R., Steensma D. P. Recent developments in myelodysplastic syndromes. Blood. 2014;124(18):2793 – 2803

65. Fenaux P., Mufti G. J., Hellstrom-Lindberg E., et al Efficacy of azacitidine compared with that of conven-tional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndro-mes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10(3):223 – 232

66. Greenberg P. L., Tuechler H., Schanz J., et al Revised International Prognostic Scoring System for myelo-dysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454 – 2465

67. List A., Dewald G., Bennett J., et al Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006;355(14):1456 – 1465

O AUTOROCH

MUDr. Stanislava Bubelínyová
Lekárka, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava.

MUDr. Michaela Čanigová
Lekárka, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava. Vyštudovala Lekársku fakultu UK v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. Ako sekundárny lekár pôsobila na Oddelení klinickej onkológie FNsP Nové Zámky a FN Trnava, kde pôsobí dodnes. Je zaradená v špecializačnom štúdiu v odbore klinická onkológia LF UK. Od roku 2022 je súčasťou Melanómovej komisie vo FN Trnava, ktorej snahou je včasný záchyt a ďalší manažment malígnych melanómov.

MUDr. Monika Dienerová, PhD., MPH
Lekárka, primárka, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava. Vyštudovala Lekársku fakultu UK v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. Doktorandské štúdium absolvovala na Katedre LVMvZ TU. MPH špecializačné štúdium absolvovala na SZU v Bratislave. V roku 2000 absolvovala atestáciu I. stupňa z vnútorného lekárstva a v roku 2006 atestáciu II. stupňa z klinickej onkológie. Od roku 2007 je primárkou OK FN TT. Od roku 2018 je odborná konzultantka pre Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou.

MUDr. Barbora Dobiašová
Lekárka, pôsobí na Národnom onkologickom ústave v Bratislave. Vyštudovala Lekársku fakultu UK v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. Po ukončení štúdia pôsobila v Masarykovom onkologickom ústave v Brne. V roku 2018 absolvovala atestáciu I. stupňa z klinickej onkológie na Karlovej univerzite v Prahe**.** Vedomosti získala aj v odbore Umelej výživy a metabolickej starostlivosti, je držiteľkou funkčnej licencie F016. Niekoľko rokov sa angažovala v oblasti paliatívnej medicíny v lôžkovom Hospici sv. Alžběty v Brne. Od roku 2020 je zaradená do atestačného odboru Paliatívna medicína.

MUDr. Radovan Drápal
Lekár mobilného hospicu, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava. Vyštudoval Lekársku fakultu UK v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. Postupovú skúšku z internej medicíny absolvoval v roku 2022. Zaoberá sa klinickou onkológiou a paliatívnou medicínou. Absolvoval zahraničnú stáž na Klinike Urologii i Onkologii Urologicznej PUM v Štetíne v Poľsku.

MUDr. Igor Duda, PhD.
Lekár, prednosta, pôsobí na Chirurgickej klinike vo FN Trnava a ako odborný asistent Katedry ošetrovateľstva FZaSP Trnavskej univerzity. Vyštudoval Lekársku fakultu UK v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. Atestáciu I. a II. stupňa absolvoval v odbore chirurgia v rokoch 1995 a 2001. Doktorandské štúdium absolvoval na Katedre LVMvZ TU. V rokoch 2011 – 2012 pôsobil ako primár, a od roku 2018 pôsobí ako prednosta Chirurgickej kliniky FN TT. V rámci odboru sa venuje najmä proktológii a kolorektálnej chirurgii.

MUDr. Erika Grmanová
Lekárka, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava. Vyštudovala Lekársku fakultu UPJŠ v Košiciach, odbor všeobecné lekárstvo. Atestáciu I. stupňa absolvovala z internej medicíny v r. 2007, atestáciu II. stupňa absolvovala z klinickej onkológie v r. 2009. Spolupodieľa sa na výskumnej a prednáškovej činnosti pod záštitou SLK, SLS a SOS. Je aktívnou členkou mamologickej komisie pôsobiacej vo FN TT.

MUDr. Rastislav Husťak, PhD.
Lekár, primár, pôsobí na Oddelení gastroenterológie vo FN Trnava a ako odborný asistent na Katedre LVM v zdravotníctve FZaSP Trnavskej univerzity. Vyštudoval Lekársku fakultu UPJŠ v Košiciach. Po atestácii v odbore gastroenterológia (2013) pokračoval v práci na Klinike Vnútorného lekárstva Fakultnej nemocnice Trnava. Od 2014 bol prijatý na postgraduálne doktorské štúdium v Prahe na 1. Lekárskej fakulte Univerzity Karlovej, ktorú v roku 2023 úspešne absolvoval. Od roku 2023 je primárom Oddelenia gastroenterológie FN Trnava. Je členom Slovenskej a Európskej gastroenterologickej spoločnosti.

doc. MUDr. Andrej Klepanec, PhD., MPH, EBIR
Lekár, prednosta, pôsobí na Rádiologickej klinike vo FN Trnava. Vyštudoval Lekársku fakultu Univerzity Komenského, odbor všeobecné lekárstvo. Postgraduálne štúdium ukončil v roku 2010 v odbore Rádiológia na Slovenskej zdravotníckej univerzite v Bratislave. Doktorandské štúdium absolvoval v odbore Rádiológia na Lekárskej fakulte Masarykovej univerzity v Brne. V roku 2015 ukončil špecializačné štúdium Odborník na riadenie vo verejnom zdravotníctve (Master of Public Health) na Slovenskej zdravotníckej univerzite.

MUDr. Kamil Koleják, PhD., MSc.
Lekár, prednosta, pôsobí na Neurochirurgickej klinike v Nitre. Od promócie v roku 1993 na Univerzite Karlovej v Prahe bol zamestnaný na neurochirurgickom pracovisku Nové Zámky. V roku 1996 atestoval v chirurgickom odbore – I. stupeň a v roku 2002 atestoval v odbore neurochirurgia. Doktorandské štúdium ukončil na UPJŠ v Košiciach s prácou Chirurgická liečba stenózy spinálneho kanála v driekovej oblasti chrbtice. Od roku 2009 bol primárom Neurochirurgického oddelenia v Nitre a od roku 2010 sa stal prednostom Neurochirurgickej kliniky FN Nitra. Je členom Slovenskej neurochirurgickej spoločnosti, Slovenskej spondylochirurgickej spoločnosti, AO Spine Slovensko, Spine Society of Europe a EANS ako individuálny člen.

MUDr. Iveta Kopecká, PhD.
Lekárka, primárka, pôsobí na Ústave patológie. Je absolventkou Lekárskej fakulty UK v Bratislave. Po ukončení štúdia nastúpila na Patologicko-anatomické oddelenie FN Trnava. V roku 1999 získala špecializáciu v odbore patologická anatómia II. stupňa. Je krajskou odborníčkou pre odbor patologická anatómia v Trnavskom samosprávnom kraji. V roku 2017 sa stala primárkou Patologicko-anatomického oddelenia. Oddelenie sa v roku 2022 transformovalo na Ústav patológie. Od roku 1994 pôsobí na Katedre LVM v zdravotníctve FZaSP Trnavskej univerzity. Je členkou Slovenskej lekárskej spoločnosti – Spoločnosti patológov, Sekcie klinickej cytológie, Spolku lekárov Trnava a členkou Slovenskej lekárskej komory.

MUDr. Jana Lacová
Lekárka, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava. Vyštudovala Lekársku fakultu UK v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. Od roku 2019 je zaradená do atestačného odboru Klinická onkológia. Je členkou Melanomovej komisie vo FN Trnava.

Mgr. Daniela Miková Baxová
Vedúca sestra, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava. Vyštudovala odbor Ošetrovateľstvo a rehabilitácia na Fakulte zdravotníctva a sociálnej práce Trnavskej univerzity. V roku 2003 ukončila špecializáciu v odbore Manažment v ošetrovateľstve a v roku 2004 v odbore Ošetrovateľská starostlivosť v onkológii.

MUDr. Michaela Miškovičová, PhD.
Lekárka, prednostka, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Nitra. Vyštudovala 1. Lekársku fakultu Univerzity Karlovej v Prahe, odbor všeobecné lekárstvo, kde od roku 2014 pôsobila ako odborný asistent, keď v r. 2021 zavŕšila doktorandské štúdium v odbore biochémia a patobiochémia. Od roku 2011 pôsobila na Onkologickej klinike Všeobecnej fakultnej nemocnice a 1. Lekárskej fakulty Univerzity Karlovej v Prahe, kde dosiahla atestáciu I. stupňa z klinickej onkológie. Je členkou ESMO (European Society for Medical Oncology), Sekcie onkologickej imunológie Českej lekárskej spoločnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP) a Kooperatívnej skupiny pre neuroendokrinné nádory ČLS JEP.

prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.
Lekár, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava a v Nemocnici Svet zdravia v Topoľčanoch. Taktiež pôsobí ako profesor na Katedre ošetrovateľstva sociálnej práce a zdravotníctva UKF v Nitre. Vyštudoval Jesseniovu Lekárska fakultu v Martine a absolvoval aj štúdium na 1. Lekárskej fakulte Univerzity Karlovej v Prahe. Doktorandské štúdium absolvoval na Lekárskej fakulte v Martine. Atestáciu I. a II. Stupňa dosiahol v odbore gynekológia a pôrodníctvo, taktiež v odbore klinickej onkológie a subšpecializáciu v odbore onkológia v gynekológii. Je členom výboru Slovenskej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti, predseda Sekcie gynekologickej onkológie Slovenskej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti, členom European Society of Gynecologic Oncology, a čestný člen Českej gynekologicko-porodnickej společnosti a Slovenskej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti.

MUDr. Marek Rác, PhD.
Lekár, narodil sa v roku 1974 v Nitre. Vysokoškolské štúdium medicíny absolvoval na Lekárskej fakulte v Innsbrucku a Martine. Špecializačné štúdium absolvoval v odboroch vnútorné lekárstvo, klinická farmakológia a hepatológia. Pracuje ako klinický farmakológ a hepatológ vo Fakultnej nemocnici Nitra,

zastáva pozíciu primára Internej kliniky. Aktuálne pôsobí na katedre klinickej farmakológie LF SZU. Je členom viacerých domácich a zahraničných odborných spoločností, je členom gastroenterologickej spoločnosti, SAO, pracuje vo výbore spoločnosti klinickej farmakológie, a takisto je členom výboru Slovenskej hepatologickej spoločnosti a vedúcim pracovnej skupiny pre MASLD. Je autorom a spoluautorom mnohých odborných publikácií v Slovenských a medzinárodných časopisoch.

MUDr. Marián Streško, PhD.
Lekár, pôsobí ako prednosta Onkologickej kliniky SZU a FN Trnava a ako pedagóg na Katedre ošetrovateľstva FZaSP na Trnavskej univerzite. Vyštudoval 1. lekársku fakultu Univerzity Karlovej v Prahe, odbor všeobecné lekárstvo. Dosiahol atestáciu z vnútorného lekárstva a z klinickej onkológie. Titul PhD. získal na Trnavskej univerzite. Je členom výboru Slovenskej onkologickej spoločnosti a členom výboru SEKCAMA (sekcia pre karcinóm prsníka). Je členom ESMO (European Society for Medical Oncology). Je autorom a spoluautorom mnohých odborných publikácií v slovenských a medzinárodných časopisoch.

h.doc. MUDr. Miroslav Šimek, PhD.
Lekár, pôsobí na Hematologickej ambulancii FN Nitra. Vyštudoval Lekársku fakultu MU v Brne, odbor všeobecné lekárstvo. Doktorandské štúdium absolvoval na Lekárskej fakulte UK v Bratislave, odbor vnútorné choroby. Atestáciu I. stupňa absolvoval z vnútorného lekárstva v r. 2001, atestáciu II. stupňa absolvoval z hematológie a transfuziológie v r. 2004, a atestáciu zdravotnícky manažment a financovanie v r. 2006. Je členom American Society of Hematology – international member.

MUDr. Kristián Šuták
Lekár, narodil sa v roku 1992 v Martine. Počas štúdia všeobecného lekárstva na Jesseniovej lekárskej fakulte v Martine Univerzity Komenského sa zúčastnil zahraničnej stáže na Lekárskej fakulte Ostravskej univerzity. Od úspešného ukončenia štúdia v roku 2018 pracuje na Onkologickej klinike Fakultnej nemocnice v Trnave. Od zaradenia do atestačného programu klinická onkológia v roku 2019 pôsobil ako subinvestigátor v klinických štúdiách zameraných na karcinóm pľúc a kachexiu.

MUDr. Margaréta Tanyasiová
Lekárka, pôsobí v Göteborgu na Sahlgrenska Comprehensive Cancer Center – Sahlgrenska University Hospital. Štúdium absolvovala na Lekárskej fakulte UPJŠ v Košiciach. Atestáciu I. a II. stupňa absolvovala v odbore radiačnej onkológie na Onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave.

MUDr. Eliška Volochová
Lekárka, pôsobí na Onkologickej klinike vo FN Trnava. Vyštudovala Lekársku fakultu UK v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. V roku 2014 absolvovala atestáciu II. stupňa v odbore Klinická onkológia. Je členkou Slovenskej onkologickej spoločnosti. Je aktívnou členkou mamologickej komisie pôsobiacej vo FNTT.

MUDr. Andrej Vondrák
Lekár, primár, pôsobí na pôsobí na Oddelení Nukleárnej Medicíny IZOTOP-CENTRUM, s. r. o. v Nitre. Vyštudoval Lekársku fakultu UK v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. Počas jeho pôsobenia boli na oddelení zavedené viaceré inovatívne metódy nukleárnej medicíny, hlavne v oblasti neurológie a onkológie. V súčasnosti sa venuje hlavne teranostike, ako aktuálne najprogresívnejšiemu odvetviu nukleárnej medicíny, ktoré kombinuje špecifickú cielenú diagnostiku so špecifickou cielenou terapiou metódami nukleárnej medicíny.

MARIÁN STREŠKO A KOL.

VŠEOBECNÁ A ŠPECIÁLNA ONKOLÓGIA

Zodpovedný redaktor: Mgr. Peter Kolník
Jazyková redaktorka: Mgr. Vanesa Chebenová
Návrh obálky: Mgr. Marek Petržalka
Grafická úprava: Jana Janíková

Pre Fakultu zdravotníctva a sociálnej práce Trnavskej univerzity
v Trnave vydalo vydavateľstvo Typi Universitatis Tyrnaviensis,
spoločné pracovisko Trnavskej univerzity
a VEDY, vydavateľstva Slovenskej akadémie vied, ako 425. publikáciu.
Vytlačila VEDA, vydavateľstvo SAV.

ISBN 978-80-568-0725-5 (print)
ISBN 978-80-568-0675-3 (online)

DOI: 10.31262/978-80-568-0675-3/2024