

# OBEČNÁ ONKOLOGIE

**Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.**  
*Ústav patologie a molekulární medicíny  
2. FL UK a FN Motol*

# EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ

---

Výskyt ZN v populaci stoupá úměrně s:

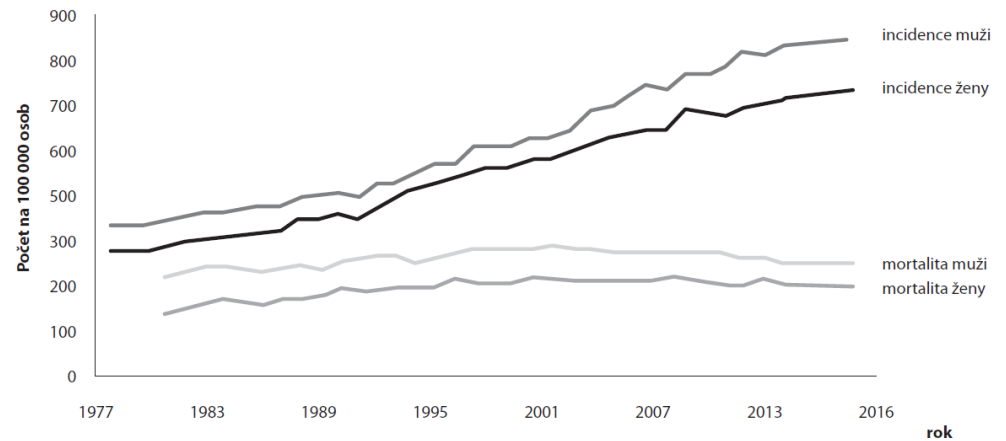
- *rozvojem civilizace*
- *stárnutím populace*

**2. nejčastější příčina úmrtí**

**25% úmrtnosti**

- po roce 2000:
  - stabilizace *mortality*
  - rostoucí *incidence*
  - významný nárůst *prevalence*

INCIDENCE A MORTALITA MALIGNÍCH NÁDORŮ V ČR



**Obr. 11-9.** Vývoj incidence a mortality maligních nádorů v ČR. V posledních letech došlo ke stabilizaci *mortality* nádorových onemocnění (mortalita = počet zemřelých na dané onemocnění za určité časové období). Při rostoucí *incidenci* zhoubných nádorů dochází k významnému nárůstu celkové *prevalence* maligních nádorů (incidence = počet nově vzniklých případů dané nemoci v populaci za určité časové období; prevalence = celkový počet případů v populaci).

**Tab. 11-5. Nejčastější maligní nádory v naší populaci.**

	MUŽI		ŽENY		Děti (< 18 let)
	Incidence	Mortalita	Incidence	Mortalita	
<b>1.</b>	Prostata	Plíce	Mamma	Plíce	Leukémie, lymfomy
<b>2.</b>	Plíce	Prostata	Plíce	Mamma	Nádory CNS
<b>3.</b>	Tlusté střevo	Tlusté střevo	Tlusté střevo	Tlusté střevo	Neuroblastom
<b>4.</b>	Močový měchýř	Pankreas	Děloha	Pankreas	Sarkomy kostí
<b>5.</b>	Melanom	Hemato- logické malignity	Štítná žláza	Ovarium	Měkkotkáňové sarkomy
<b>6.</b>	Hemato- logické malignity	Játra	Hemato- logické malignity	Hemato- logické malignity	Nefroblastom

**nejčastější je BAZALIOM !!**

**Incidence** 2018 - **58 841 ZN**

= 554 / 100 000

**Mortalita** 2018 - **27 521 osob**

= 259 / 100 000

= **24,5 % všech úmrtí v ČR 2018**

- **ca plic** (5300 osob)
- **ca kolorekta**(3400 osob)
- **ca pankreatu** (2000 osob)
- **ca prsu** (1600 osob)
- **ca prostaty** (1400 osob)

# Historie nádorů

## **ca plic**

- do 30. let 20. stol. – málo
- pak nárůst - kouření
- nyní ženy

## **ca žaludku**

- pokles - ??

## **ca hrdla děložního**

- skrínig, HPV vakcinace

## **ca orofaryngu**

- sexuální chování



## *západní civilizace*

- ca plic, prsu, prostaty a tlustého střeva

## *rozvojový svět*

- ca jater, děložního hrdla a jícnu

# EPIDEMIOLOGICKÉ FAKTORY NÁDORŮ

---





# Věk

---

- **incidence roste s věkem**

- mortalita kulminuje mezi 60.–75. rokem

- *postupná akumulace somatických mutací*
- *delší expozice kancerogenům*
- *pokles imunity při stárnutí*

**charakteristický věkový profil nádoru**

*ALL, Hodgkin, tu varlat, astrocytomy CNS*

Děti – jen 200 případů ročně

x 10% podíl na úmrtnosti dětí do 15 let

# Geografické faktory

---

**geografické rozdíly v incidenci řady nádorů nejsou dány geneticky,  
ale regionálním působením zevních faktorů  
(tj. environmentálně)**

- rozdílná expozice kancerogenům
  - JV Asie - hepatocelulární karcinom – HBV + aflatoxin
  - Austrálie – melanom
  - Asie – ca žaludku
  - Asie (Indie, Srí Lanka, Barma) - zvykové žvýkání betelu – ca DU

# Environmentální a kulturní faktory

---

- *kouření*
- *abusus alkoholu*
- *obezita*
  - *promiskuita*
  - *věk prvního pohlavního styku*
  - *různé industriální polutanty*
  - *expozice různým typům záření*
  - *složení potravy*
  - ...

# ETIOLOGIE NÁDORŮ

---

## faktory ze zevního prostředí (*KANCEROGENY*)

- látky chemické povahy
- záření
- infekční agens

## faktory endogenní

- *genetická výbava*
- *metabolická výbava*
- *imunologické faktory*

**NELETÁLNÍ GENETICKÁ  
ZMĚNA**

**spontánní mutace genů**

# CHEMICKÉ PŘÍČINY NÁDORŮ

---

## Přímo působící genotoxické kancerogeny

- **alkylační látky** – cyklofosfamid, chlorambucil, nitrosurea atd.

*onkologie, revmatologie*

- rozvoj (sekundárního) nádoru

## Nepřímo působící genotoxické kancerogeny

- kancerogenní nejsou

– nutná biotransformace

*cytochrom P450 dependentní monoxygenázy*

*- polymorfismy v populaci*



## **Polycyklické aromatické uhlovodíky** – uhelný dehet, spalování

- v místě aplikace

- *benzo(a)pyren* + *benzantraceny*
- *epoxidy*

## • **Aromatické aminy** a **azobarviva**

- v místech, kde se metabolizují (játra) nebo vylučují (vývodné močové cesty)

- *β-naftylamin*, *benzidin*

- gumárenský průmysl, výroba anilinových barev, dříve margarín

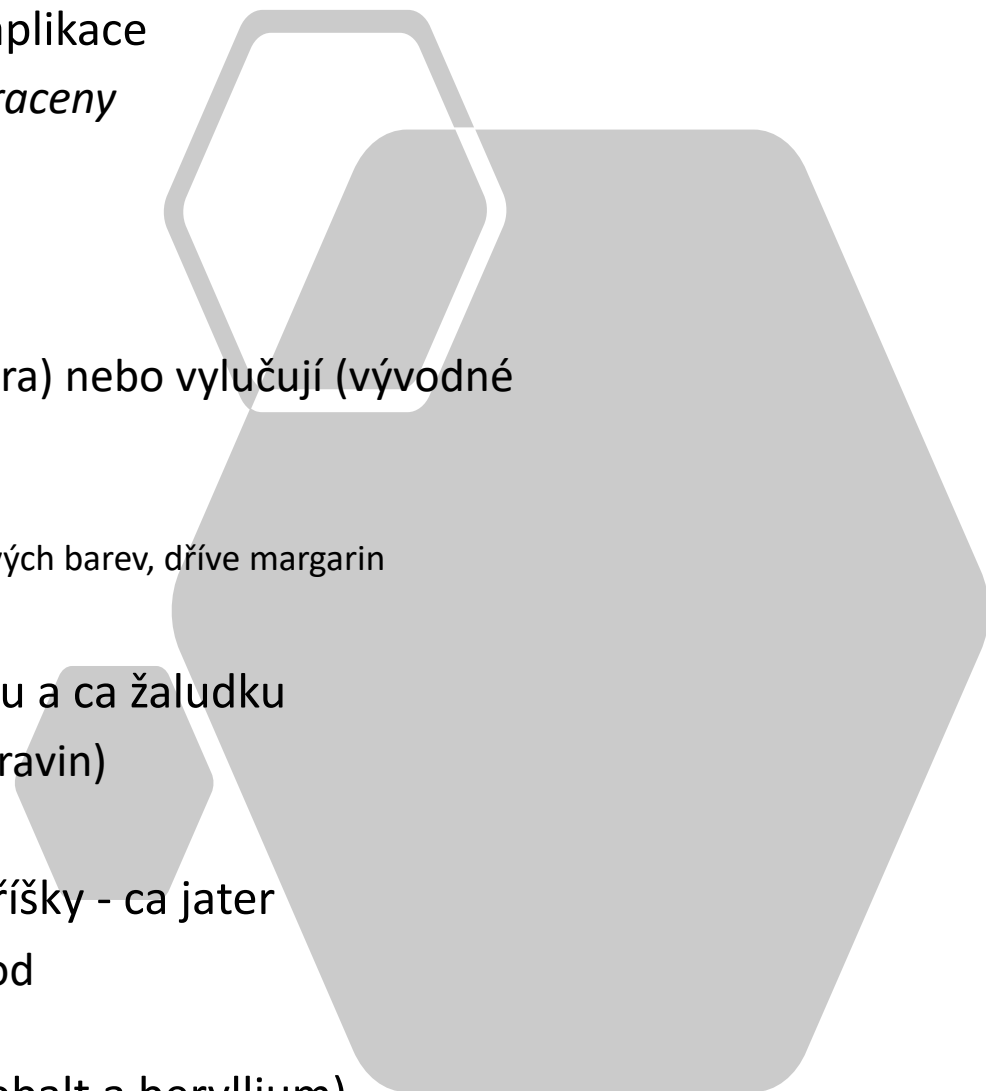
## • **Nitrosaminy** a **nitrosamidy** – ca jícnu a ca žaludku

– Čína (konzervace potravin)

## • **Aflatoxin** – *Aspergillus* – cereálie, oříšky - ca jater

– Afrika, Dálný východ

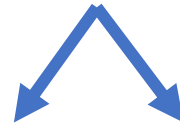
## • **Ionty kovů** (nikl, olovo, kadmium, kobalt a beryllium) – průmyslové podniky





# FYZIKÁLNÍ PŘÍČINY NÁDORŮ

---



**radiační**

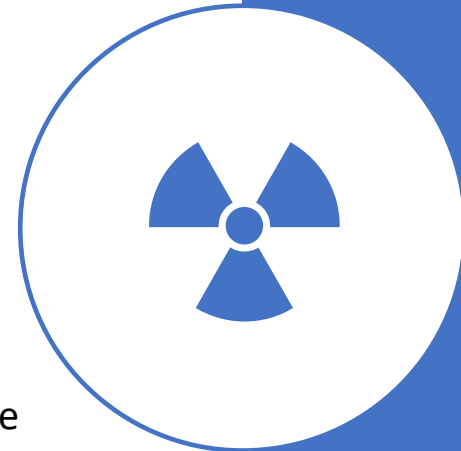
**neradiační**

# Ionizující záření

- **alfa** (proud  $\alpha$ -částic, tj. jader helia)
- **beta** (záření urychlených elektronů nebo pozitronů)
- **gama** (vysokoenergetické fotony)
- **rentgenové záření** (záření X – elektromagnetické)
- **neutronové záření** (proud volných neutronů)

## MECHANISMUS:

- **chromozomální zlomy**, translokace nebo i bodové mutace
- záření působí v buňce **ionizaci** a **tvorba kyslíkových radikálů**



**Riziko stoupá lineárně se stoupající dávkou ozáření**

+ celková délka expozice, frekvence, typ tkáně, stavu exponovaného ...

# UV záření

proniká jen na krátké vzdálenosti – epidermis

**nádory z keratinocytů** (dlaždicobuněčný karcinom a bazaliom)

celková kumulativní dávka UV záření

**melanomy**

chronická + intenzivní expozice (spálení)

**mechanismus kancerogeneze:** tvorba **pyrimidinových dimerů v DNA**

repair: excizí nukleotidů

(x *xeroderma pigmentosum*)

neradiační  
kancerogeneze

azbest

NE: trauma



# BIOLOGICKÉ PŘÍČINY NÁDORŮ

---

# INFEKCE

- **plísně** – *Aspergillus* (aflatoxin) HCC
- **paraziti**
  - *Schistosoma haematobium* SCC mm (Egypt).
  - motolice žlučová (*Clonorchis sinensis*)  
extrahepat. cholangiocelulárních ca
- **bakterie** *Helicobacter pylori* – ca žaludku  
+ MALT lymfom
- **VIROVÁ KANCEROGENEZE**

# Virová kancerogeneze

- experimentální modely
  - přímá transformace – RNA retroviry
- lidské "transformující virové infekce"
  - *DNA viry*

## *Mechanismy:*

- **zvýšená proliferace cílových bb**
- **inhibice proteinů TSG**
- **zvýšení telomerázové aktivity**

**HPV**

EBV

**EBV**

**HBV/HCV**

**HHV 8**

**HTLV 1/2**



# DIAGNOSTIKA NÁDORŮ

---

KLINICKÉ  
PŘÍZNAKY



**Tab. 11-2. Screeningové programy v ČR (v roce 2019).**

Screeningový program	Cílová populace	Screeningová metoda
Národní program screeningu <b>karcinomu děložního hrdla</b>	Všechny dospělé ženy (pozvání od 25 let)	Cytologické vyšetření stěru z děložního hrdla jednou ročně při gynekologické preventivní prohlídce
Národní program screeningu <b>karcinomu prsu</b>	Ženy ve věku od 45 let	Rentgenové vyšetření (mamografie) jednou za dva roky
Národní program screeningu <b>kolorektálního karcinomu</b>	Muži a ženy ve věku od 50 let	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 50–54 let věku – test na skryté (okultní) krvácení do stolice jednou ročně</li> <li>● Od 55 let věku – test na okultní krvácení do stolice jednou za dva roky nebo screeningová kolonoskopie jednou za 10 let</li> </ul>

# ZOBRAZOVACÍ METODY

## **Strukturální zobrazení**

CT, MRI, RTG (mammografie)

## **Funkční zobrazení**

i.v. radiofarmakum (FDG)

SPECT / PET

## **Hybridní zobrazení**

PET/CT, PET MRI

# BIOCHEMICKÉ MARKERY NÁDORŮ



Tab. 11-3. Významné biochemické markery nádorů.

Biochemický marker	Nádorové onemocnění
<b>ONKOFETÁLNÍ ANTIGENY</b>	
Alfa-fetoprotein (AFP)	Hepatocelulární karcinom, neseminomové germinální nádory
Karcinoembryonální antigen (CEA)	Karcinomy střeva, pankreatu a prsu
<b>PROTEINY ASOCIOVANÉ S NÁDORY</b>	
Prostatický specifický antigen (PSA)	Karcinom prostaty
CA 125	Karcinom ovaria
CA 15-3	Karcinom prsu
CA 19-9	Karcinomy střeva, pankreatu a prsu
Monoklonální imunoglobuliny	Mnohočetný myelom a ostatní monoklonální gamapatie
<b>ENZYMY</b>	
Prostatická kyselá fosfatáza (PAP)	Karcinom prostaty
Neuron-specifická enoláza (NSE)	Neuroblastom, malobuněčný karcinom plic
Laktát dehydrogenáza (LD)	Lymfomy, Ewingův sarkom, melanom
<b>HORMONY</b>	
Lidský choriový gonadotropin (hCG)	Choriokarcinom, neseminomové germinální nádory
Katecholaminy, kyseliny vanilmandlová a homovanilová	Neuroblastom, feochromocytom
Kalcitonin	Medulární karcinom štítné žlázy

# ONKOPATOLOGIE

TKÁŇOVÁ DIAGNOSTIKA NÁDORŮ



# ONKOPATOLOGIE

- **TYPING**
- **GRADING**
- **STAGING**
- **PREDIKTIVNÍ TESTOVÁNÍ**

## Nástroje patologa:

**morfologie** (histologie)

**proteinová exprese** – imunohistochemie + průtoková cytometrie

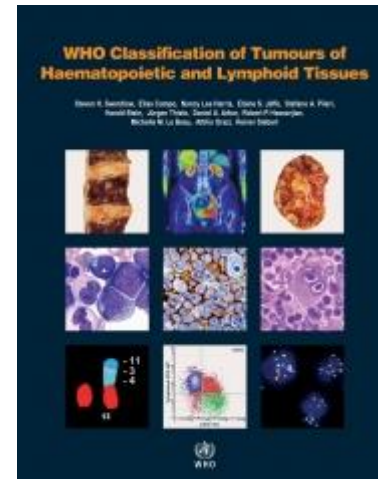
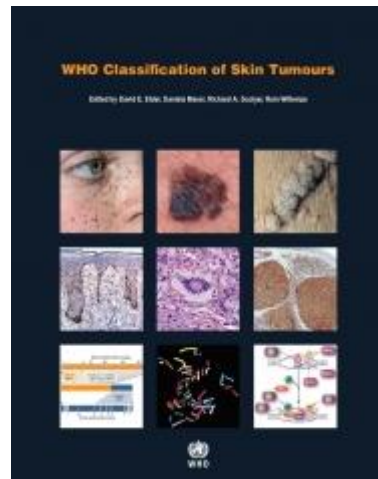
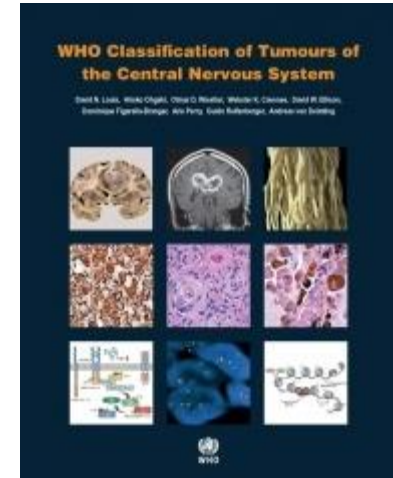
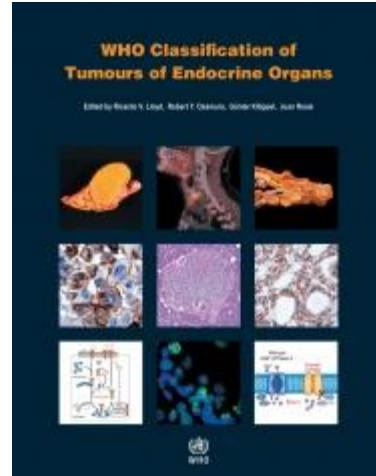
**DNA/RNA diagnostika** - FISH, PCR, sekvenace, NGS



# ONKOPATOLOGIE

## TYPING

### WHO Blue Books





# ONKOPATOLOGIE

## GRADING

- *třístupňový*:

- **grade 1** – dobře diferencovaný maligní nádor,
- **grade 2** – středně diferencovaný maligní nádor,
- **grade 3** – nízce diferencovaný (nediferencovaný, anaplastický) maligní nádor.

- *čtyřstupňový* (ca ledviny, nádory CNS)

- *vícestupňový* (Gleasonovo skóre)

- *dvoustupňový* - „**low grade**“ a „**high grade**“ (ca ovarii, některé sarkomy)

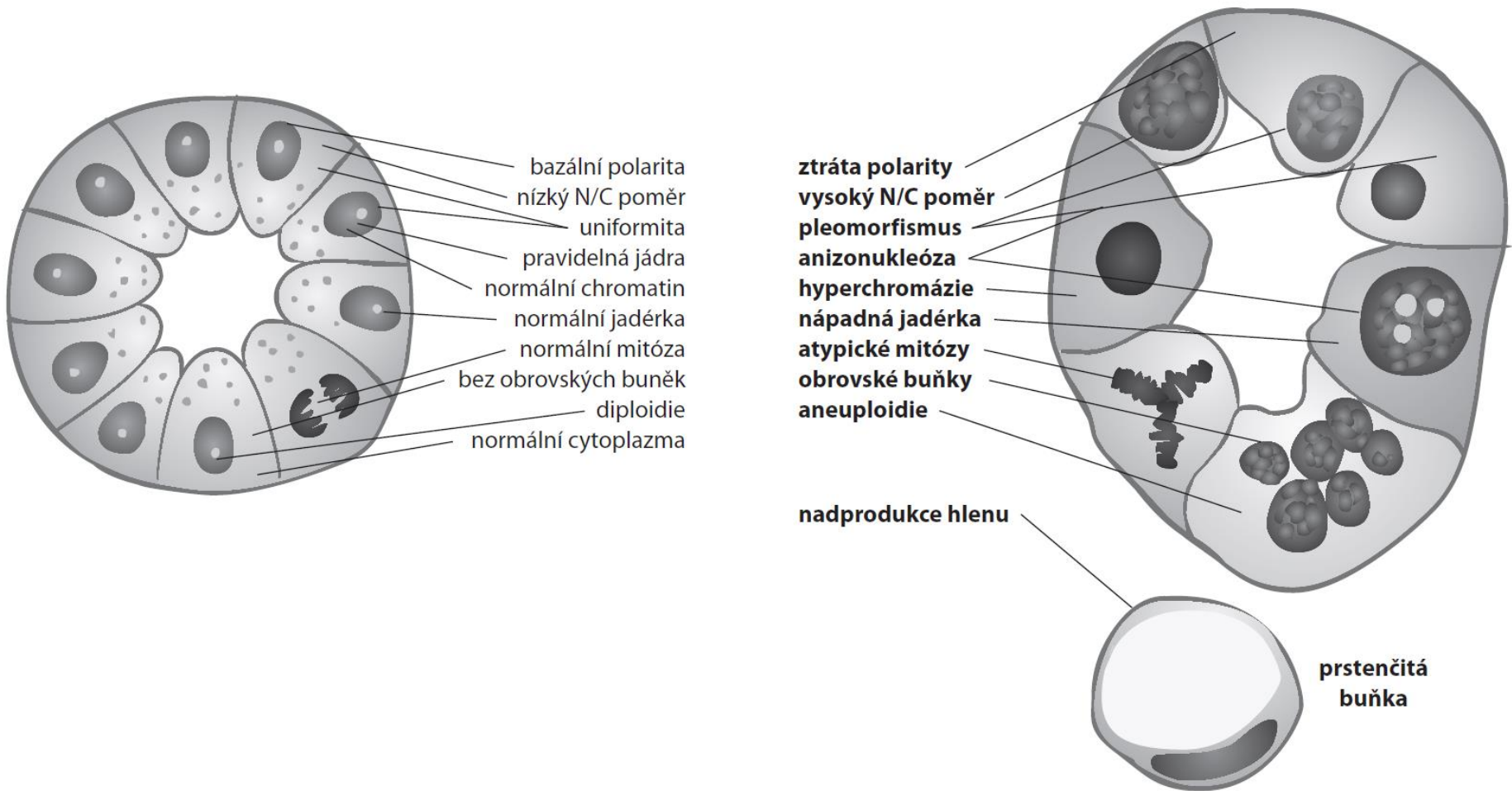
# ONKOPATOLOGIE

## GRADING

hodnotí se (většinou):

- charakter růstu nádoru,
- **stupeň diferenciac**e nádorových buněk,
- jaderné atypie,
- mitotická aktivita,
- přítomnost nekróz

# stupeň diferenciace nádorových buněk



### TNM klasifikace

#### *System FIGO*

ca vulvy, děložního hrdla a endometria

#### *Klasifikace podle Clarka a Breslowa*

melanom

#### *Klasifikace z Ann Arbor*

lymfomy

# cTNM

# pTNM

# ypTNM



**Tab. 11-4. Principy stagingu nádorů na podkladě TNM klasifikace.**

<b>T</b>	is	Carcinoma in situ
	1–4	... podle rostoucí velikosti, hloubky lokální invaze nádorem a vztahu nádoru k okolním strukturám.
<b>N</b>	X	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit.
	0	Regionální lymfatické uzliny bez metastáz.
	1–3	Metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin. Někdy bývá dělení topograficky upřesněno za použití dalších písmen, např. N1a, N1b apod.
<b>M</b>	X	Vzdálené metastázy nelze hodnotit.
	0	Bez vzdálených metastáz.
	1	Vzdálené metastázy jsou přítomny.

*Příklad: podle tohoto schématu je TNM klasifikace maligního nádoru tlustého střeva, který lokálně hluboce invadoval, metastazoval do první etáže regionálních lymfatických uzlin a neměl vzdálené metastázy – T3, N1a, M0.*

TNM klasifikace je dostupná pro nejčastější maligní nádory většiny orgánů (hlavně to jsou karcinomy).

# Klinické stadium

---

staging + další parametry