

Informační servis

Rakovina není jedna choroba

Patologii si mnozí lidé mylně spojují pouze s pitvami zemřelých. Ve skutečnosti jde o lékařský obor, který se zabývá studiem nemocí, jejich příčin, průběhu a účinků na organismus. Rakama patologů například projdou všechny tkáňové vzorky, které jsou pacientovi odebrány, včetně nádorových. Diagnostika nádorů a účinná léčba jsou bez vysoce odborné práce patologů nemyslitelné. Proč tomu tak je, jsme se dozvěděli od prof. MUDr. Josefa Zámečnicka, Ph.D.

Kdy se ze zdravé buňky stává nádorová?

Buňky s nádorovým potenciálem v těle vznikají neustále, ale organismus má mechanismy, které nádorovému bujení zabrání, a jedním z nich je imunitní systém. Nádory nejčastěji vznikají náhodnou chybou při dělení buněčné DNA, méně často působením vnějších karcinogenů. Věk je proto u nádorů nejvýznamnějším epidemiologickým faktorem. U starších lidí je riziko chyby větší, protože u nich proběhlo již mnoho dělení buněk, mají slabší imunitu a hůře fungují jejich reparační mechanismy. Aby se ale buňka změnila ve skutečně nádorovou, musí nabýt velmi mnoho vlastností, které na sebe navazují. Nádorová transformace je vlastně velmi nepravděpodobný stav pro konkrétní buňku, buněk je ale v organismu mnoho miliard.

Jaké jsou vlastnosti buněk maligního nádoru?

Taková buňka se musí umět autonomně dělit, tj. nepodléhat regulačním mechanismům. Musí se umět dělit neomezeně a nestárnout.

Nejlogičtější na rakovině je její nelogičnost.

Všechny buňky v sobě mají předurčeno, kolikrát se mohou za svého života rozdělit – maligní nádorová buňka to umí ošálit. Umí se také vyhnout programované smrti, kterou poškozené nebo vadné buňce umí nařídít organismus. Umí si pořídit kyslík a živiny, když k sobě nasměruje cévy. Umí živiny efektivně využívat a chová se jako energetický parazit.

Buňky metastazujících nádorů se navíc naučí dostat přes tkáňové bariéry do krve nebo lymfy, někde se pak usadit a ubránit se lokálním imunitním regulacím. Naším cílem je vznik všech těchto procesů pochopit a umět je pak nádorovým buňkám cílenou terapií zakázat.

Má vývoj nádoru logiku?

Nejlogičtější na rakovině je její nelogičnost. Neustále se snažíme těm pochodům přijít na kloub. Nádorové buňky mají nestabilní genom, tedy neustále mutují a změnami získávají různé selekční výhody, což komplikuje léčbu. Když zabijete léčbou i 99,9% zhoubných buněk, tak to stále nejsou všechny a znamená to, že některé léčbě odolávají. Trikem maligních nádorů je nepředvídatelnost. Jejich nestabilita a přizpůsobivost prostředí je velká výzva pro výzkum. Úkolem patologie je pochopit, jak se to děje. Onkolog od nás chce slyšet, jaké má nádor vlastnosti, protože biologická léčba cílí na konkrétní vlastnosti buněk. Dnes víme, že každý nádor je jedinečný a vyžaduje jinou léčbu.

Léčba, která zabíjí všechny dělíci se buňky, typicky klasická chemoterapie nebo ozařování, postihuje nejen nádorové, ale i zdravé tkáně. Z toho vyplývají vedlejší účinky jako vypadávání vlasů nebo problémy se zažíváním a krvetvorbou. Dnešní trend je nezaměřovat se pouze na dělení buněk, ale na řadu dalších vlastností nádorové buňky, které musíme



Prof. MUDr. Josef Zámečnick, Ph.D.

Studoval na 2. LF UK. Od r. 2021 je přednostou Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol. Mezi jeho odbornými zájmy jsou neuropatologie a neuromuskulární onemocnění. Podílí se na vzdělávání mladých lékařů. Je členem řady organizací a nositelem odborných ocenění, jeho publikace jsou hojně citované v mezinárodním prostředí. Těší ho procházky s pejskem Jonášem po Stromovce. Odpočívá při cestování.

nejdříve poznat. To je moderní patologie a cílená moderní léčba se bez nás proto neobejde. Když si někde přečtete, že existuje lék na typ vašeho nádoru, neznamená to, že je pro vás vhodný, protože mohl být vyvinut na jiné buněčné vlastnosti. Za slovem rakovina se skrývá strašně moc různých chorob. Naším cílem je udělat ze zhoubných nádorů chronická onemocnění, která budeme mít pod kontrolou, například jako cukrovku. Je to dlouhá a dobrodružná cesta.

Jak vizuálně v mikroskopu poznáte, že jde o zhoubný nádor?

Patolog se učí řadu let rozeznávat mikroskopické znaky diagnóz včetně

nádorů a je jich opravdu mnoho. Normální buňka má například uspořádanou stavbu, ty nádorové ji nemají, mohou být každá jiná, buněčné jádro může být odlišné. Dělalí se ovšem i další specializovaná vyšetření.

Vzorky, které zkoumáte, jsou různě zbarvené. Jak je připravujete?

To je histologické barvení. Vzorek od pacienta se zalije do parafinového bločku, ze kterého laboranti krájejí řezy tenké dva či tři mikrometry. Ty se pak na podložním sklíčku barví podle toho, co potřebujeme vidět.

Histologické vzorky se začaly barvit už v 19. století, základní je růžovo-fialová, ale máme další desítky barviček pro specifické změny v tkáních. Když se podíváte na nádor v mikroskopu, tak vypadá hezky, ačkoliv je to hrozná věc...



© arcyo / Adobe Stock

Co všechno vyčtete z jednoho vzorku – a co ne?

Poznáme, zda se jedná o nádor a o jaký, u celé řady z nich také předvídáme, na jakou biologickou léčbu by mohly reagovat a na jakou ne. Nejistíme ale, jak bude pacient léčbu snášet a cítit se po ní. Někdy zjistíme molekulární vlastnosti nádoru, které dnes onkolog ještě neumí postihnout léčbou, ale diagnostické obory musejí být o pár kroků napřed. Zatím

Velmi důležité je vyhledávat přednádorové stavy.

je paleta cílené léčby omezená, ale rozšiřuje se.

Nádor je nekonečně živoucí a variabilní, může se během svého vývoje měnit. Už se pracuje na metodách testování všech nádorových ložisek pacienta včetně metastáz, protože tam se buňky trochu liší, ale zatím je to pracné a extrémně drahé, proto se to stane běžnou praxí až někdy v budoucnu.

Podle čeho vizuálně poznáte, že je nádor zhoubný?

To se liší v různých lokalizacích. Například střevní adenomový polyp je benigní, ale když se jeho buňky dostanou o vrstvu hlouběji do tkání, už ho považujeme za zhoubný. Podobné je to s rakovinou kůže nebo děložního čípku. Ale lokalizací jsou stovky a kritéria se liší.

Poznáte hraniční stav mezi benigním a maligním nádorem?

Dělení na nezhoubné a zhoubné nádory je zjednodušující. Jsou benigní nádory, ze kterých nikdy nebudou maligní, například lipom, podkožní bulka. Pak existují benigní nádory, které mají potenciál změnit se v maligní, například adenomové polypy ve střevě. Víme to o nich a hovoříme o stavu prekancerózy. Nelze odhadnout, zda k rakovině dojde, nebo ne, proto je moudré přijít na ně včas a jednoduše je endoskopicky odstranit, čímž snížíme riziko k nule.

Některé nádory jsou svým chováním hraniční. Buď nejsme schopni odhadnout chování jejich buněk, nebo jde o vzácné novotvary, se kterými není dostatek zkušeností – patří do skupiny nádorů nejisté biologické povahy. V takových případech spolu s onkologem pečlivě sledujeme, jak se nádor chová,

a vymyslíme vhodný terapeutický přístup pro konkrétního pacienta.

Dostávají se k vám vzorky i v průběhu léčby?

Optimální situace je, když má onkologický pacient stanovenou diagnózu a nastavená léčba zabere. Někdy ale dochází k recidivě, a když nově vzniklý nádor vyšetřujeme, porovnááme ho s tím původním. U některých nádorů léčba nádor zmenší, aby byl snáze vyoperovatelný, a my následně zjistíme, že v něm třeba nezůstaly žádné živé nádorové buňky. Například karcinomy distálního jícnu někdy zareagují na ozařování nebo chemoterapii ještě před operací a u menšího procenta případů úplně zmizí. Možná by takové nádory nemusely být v budoucnu operovány, problém však je určit, který z těch mnoha nádorů jícnu takto zareaguje.

Co jsou negativní okraje?

Chirurg se vždy snaží vyjmout celý nádor tak, aby v okrajích resektátu nezůstaly nádorové buňky – takové okraje jsou pak negativní. Když jsou všechny nádorové buňky odstraněny, roste pravděpodobnost vyléčení. On však ty buňky v okraji nemůže pouhým okem vidět, proto často vybere vzorky z periferie nádoru a pošle nám je. My mu pak v rámci rychlé peroperační diagnostiky do 20 minut na sál zavoláme výsledek a on může v případě pozitivního okraje, tedy s nádorovými buňkami, ještě trochu tkáně odejmout. Někdy se to dělá opakovaně. Je to adrenalinová práce, musíme spěchat, ale jsme rádi, že to umíme. Zákrok je tak šetrnější.

Proč se metastázy liší od původního nádoru?

Buňky v metastázách jsou sice klony původní mutace, která vedla k nádoru, ale už získaly další vlastnosti, které jim umožnily dostat se do jiného orgánu a přežít v novém prostředí.

Známe důvody vzniku metastáz nebo proč je některé druhy nádorů vytvářejí a jiné ne?

Snažíme se to pochopit. Dlouho se předpokládalo, že jde o anatomickou podmíněnost – například krev ze střeva teče rovnou do jater, proto se zdálo logické, že nádor z tlustého střeva metastazuje většinou do jater. Dnes víme, že to tak není. Nádorové buňky musejí mít receptory, které si budou rozumět s novým mikroprostředím, jde tedy o mnohem složitější proces.

Jaké jsou nejnovější metody odborného patologického zkoumání nádorů?

Naprosto zásadním přínosem byla kdysi možnost histologického barvení tkáňových vzorků. Pak se přidaly metody, které z prostého obrazu začaly získávat další konkrétní informace, třeba imunohistochemie neboli proteinová diagnostika. Před několika lety vstoupila do patologie molekulární biologie a dnes už umíme

Onkologická diagnóza se dnes určitě nerovná rozsudku smrti.

testovat DNA i RNA nádoru a postihnout tak jeho molekulární vlastnosti, o nichž jsem mluvil. Cílem je zjistit, jestli je umíme léčit. K tomu nedávno přibyla epigenetika, která se zabývá molekulárními mechanismy, jež zapínají nebo vypínají jednotlivé geny jinak stejného genomu i bez mutace a mění tak chování buněk. To je mimochodem příčina, proč buňky v organismu, ačkoliv mají stejný genom, vytvářejí rozdílné orgány. Už umíme v nádorových buňkách zjistit, který gen je vypnutý a který zapnutý, tj. vytvořit jejich metylační profil, který si kupodivu zachovávají i při své další progresi a při metastázování.

Patologie je obor, který si vysloveně říká o zapojení umělé inteligence, protože pracujeme s obrazy a molekulárními daty. Už máme první AI algoritmy pro diagnostiku některých nejčastějších nádorů. Nenahradí nás, protože někdo to musí zkontrolovat a být za diagnostiku zodpovědný, ale pomohou a zbudeme nám čas na složitější případy.

Nádorová diagnostika je zřejmě nekončící výzva.

Maligní nádory jsou velmi dynamické a flexibilní, proto musíme také my být dynamičtí a flexibilní.

Jaké mýty a nepravdy spojené s nádory jsou zažité u laické veřejnosti?

Nemám rád slovo rakovina, protože vyvolává předsudky a strach. Onkologická diagnóza se dnes určitě nerovná rozsudku smrti. Naprostá většina nádorových onemocnění je elegantně řešitelná, zvláště když se na ně přijde v raném stádiu.

Velmi důležité je také identifikovat a vyhledávat přednádorové stavy. Například plošný screening už účinně snižuje výskyt kolorektálních nádorů nebo karcinomů děložního hrdla. Prevence je zcela zásadní a musíme investovat nejen do diagnostiky a léčby, ale také do přesvědčování lidí, aby skutečně všichni a pravidelně chodili na prevenci. Je lepší podstoupit trochu nepříjemné vyšetření než později onkologickou léčbu. Když přijdete pozdě s pokročilým nádorovým onemocněním, nepomůže vám ani ta nejdokonalejší diagnostika nebo terapie. Mýtem je také představa, že rakovina je jedna choroba. Jen seznam nádorů zabírá nemalou část mé knihovny. Mít rakovinu je tedy velmi obecné a neuchopitelné tvrzení.

Je pravda, že cukr krmí nádor? Chcete-li, tak nádor se krmí cukrem. Glukóza je velmi důležitá a nádor



© Herney / Pixabay

si umí vytvořit mechanismy, jak si ji brát na úkor ostatních buněk, protože potřebuje energii ke svému růstu a k šíření. Používá při tom stejné mechanismy jako zdravé buňky, proto nelze tyto mechanismy snadno zablokovat. Když ale organismu nedáte glukózu, první trpí zdravé nenádorové buňky – nádorové si z živin vždy vezmou více než zdravé a je jim jedno, jestli jíte více nebo méně. Proto je velmi nerozumné při onkologické diagnóze jakýmkoliv způsobem snižovat příjem energie.

Nádory jsou energetičtí paraziti. Jsou schopny paraziticky uzurpovat energii na úkor zdravých tkání, navíc vypouštějí do těla tzv. kachexiny, molekuly vyvolávající chřadnutí organismu. Pacient s pokročilým nádorem se může stravovat velmi dobře a vydatně, ale přesto chřadne. Zatím nevíme, jak proti tomu léčebně zakročit, nízkokalorická dieta s omezením cukrů ale opravdu není dobrý nápad.

Shodujete se v názorech s onkology, nebo míváte spory?

S onkology jsme na jedné lodi – pečujeme o pacienty společně. V multidisciplinárních týmech (onkolog, patolog, chirurg, radiolog, radio-terapeut, genetik atd.) probíráme jednotlivé případy s cílem efektivně pomoci. Často u toho sedí další odborníci, třeba sociální pracovníci. Komunikace mezi různými odbornostmi velmi přispívá k dobrým výsledkům moderní onkologie. ✕

Ohodnoťte článek
V chytrém mobilu otevřete aplikaci fotoaparát, namířte objektiv na QR kód a klikněte na odkaz, který se zobrazí.

