

## **OBEČNÁ ONKOLOGIE**

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:

**SANDOZ** A Novartis  
Division

GENERÁLNÍ PARTNER



**Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.  
a kolektiv**

# **OBECNÁ ONKOLOGIE**

**maxdorfjessenius**

### DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Tomáš Büchler, 2019

© Maxdorf, 2019

Illustrations © Maxdorf, 2019

Cover layout © Maxdorf, 2019

Cover photo © iStockphoto.com / Koliadzynskalryna

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: [info@maxdorf.cz](mailto:info@maxdorf.cz), internet: [www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz)

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědná redaktorka: **Mgr. Irena Kratochvílová, Ing. Veronika Pátková**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., Mgr. Veronika Mrázová**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-617-7**

#### HLAVNÍ AUTOR

- **Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

#### SPOLUAUTOŘI

- **MUDr. Ludmila Boublíková, Ph.D.**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
- **Mgr. Veronika Büchler**, Terapie.Info – psychiatrie, psychologie a psychoterapie, Praha
- **MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.**, Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment (iHETA), Praha
- **Doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
- **Doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.**, Onkologická a radioterapeutická klinika, FN a LF UK, Plzeň
- **Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.**, Klinika hematooonkologie, FN a LF Ostravské univerzity, Ostrava
- **MUDr. Petra Holečková, Ph.D.**, Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK, Praha
- **MUDr. Jana Hornová**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
- **MUDr. Štěpán Houdek**, Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha
- **RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.**, Institut biostatistiky a bioanalýz, LF Masarykovy univerzity, Brno
- **MUDr. Tomáš Jelínek**, Klinika hematooonkologie FN Ostrava a LF Ostravské univerzity, Ostrava
- **MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.**, Klinika hematooonkologie, FN a LF Ostravské univerzity, Ostrava
- **RNDr. Denisa Krejčí**, Institut biostatistiky a analýz, LF Masarykovy univerzity, Brno a ÚZIS ČR, Praha
- **MUDr. Jan Křístek, Ph.D.**, Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno
- **MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
- **MUDr. Martin Matějů, Ph.D.**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
- **RNDr. Jan Mužík, Ph.D.**, Institut biostatistiky a analýz, LF Masarykovy univerzity, Brno a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha
- **MUDr. Igor Richter, Ph.D.**, Komplexní onkologické centrum, KN Liberec a Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
- **MUDr. Blanka Rosová**, Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
- **MUDr. Aneta Rozsypalová**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
- **Prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.**, CEITEC, Brno
- **MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.**, Ambulance podpůrné a paliativní onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno
- **Mgr. Ivana Svobodová**, Institut biostatistiky a analýz, LF Masarykovy univerzity, Brno a ÚZIS ČR, Praha
- **MUDr. Hana Študentová, Ph.D.**, Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc
- **MUDr. Alice Tašková, FEBTS, MBA**, Oddělení hrudní chirurgie, Thomayerova nemocnice, Praha
- **MUDr. Katarína Lajbl Večeřová**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
- **MUDr. Michal Vočka, Ph.D.**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
- **MUDr. David Zogala**, Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
- **MUDr. Lucie Žitňanská**, Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

#### RECENZENTKA

- **Doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.**, Klinika radioterapie a onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

*Věnuji své rodině: Veronice, Samuelovi, Benjaminovi a Davidovi.*

# PŘEDMLUVA

Vážení čtenáři,

po dvou letech od vydání naší učebnice Speciální onkologie (Maxdorf, 2017) se k vám dostává i stručný přehled onkologie obecné. Autorský kolektiv je tvořen odborníky s aktivní pedagogickou klinickou nebo výzkumnou praxí. Naším cílem bylo opět napsat čtivou knihu, která obsahuje jádrové znalosti nutné nejen pro onkology, ale i pro studenty medicíny a lékaře jiných oborů, kteří o onkologické pacienty pečují. Na tyto základní znalosti lze pak navazovat rozšířeným studiem konkrétních problémů, s nimiž se u svých pacientů potýkáme.

Za autorský tým vám přeji, aby se vám knížka dobře četla a pomohla vám u zkoušek nebo v každodenní praxi.

*Tomáš Büchler*

---

# OBSAH

Předmluva	7
<b>I. BIOLOGIE NÁDORŮ</b>	
1	Základy nádorové biologie . . . . . 14
2	Hereditární nádorové syndromy . . . . . 36
3	Patologie nádorů . . . . . 46
4	Imunologie nádorů . . . . . 55
5	Paraneoplastické syndromy . . . . . 65
<b>II. EPIDEMIOLOGIE A DIAGNOSTIKA NÁDORŮ</b>	
6	Epidemiologie nádorů . . . . . 70
7	Zobrazovací metody a hodnocení klinické odpovědi . . . . . 77
8	Rizikové faktory a prevence nádorů . . . . . 87
9	Screening zhoubných nádorů . . . . . 97
10	Klasifikace a staging nádorů . . . . . 100
11	Symptomatologie nádorů . . . . . 106
12	Nádorové markery a tekutá biopsie . . . . . 110
<b>III. PŘÍSTUP K NEMOCNÝM</b>	
13	Psychoonkologie . . . . . 118
14	Komunikace s pacientem . . . . . 123
15	Geriatrická onkologie . . . . . 128
16	Kvalita života . . . . . 135
17	Základní principy farmakoekonomiky a hodnocení klinického benefitu léků . . . . . 137
<b>IV. LÉČBA NÁDORŮ</b>	
18	Terapie – cíle, definice, endpoints . . . . . 144
19	Klinické studie a medicína založená na důkazech . . . . . 147



<b>20</b>	<b>Chemoterapie nádorových onemocnění</b>	155
20.1	Biologické předpoklady účinku chemoterapie	155
20.2	Citlivost buněk k chemoterapii	156
20.3	Mechanismus účinku cytostatik	157
20.4	Aplikace chemoterapie	171
20.5	Dávkování chemoterapie a léčebné režimy	171
20.6	Postavení chemoterapie v onkologické léčbě	173
20.7	Rezistence na chemoterapii	173
20.8	Posouzení léčebné odpovědi na chemoterapii	174
20.9	Indikace a kontraindikace chemoterapie	175
<b>21</b>	<b>Radioterapie</b>	176
<b>22</b>	<b>Hormonální léčba</b>	187
<b>23</b>	<b>Cílená léčba</b>	194
<b>24</b>	<b>Imunoterapie nádorů</b>	209
<b>25</b>	<b>Onkochirurgie</b>	218
<b>26</b>	<b>Genová terapie</b>	225
<b>27</b>	<b>Nukleární medicína v onkologii</b>	230
26.1	Nukleární medicína v onkologické diagnostice	230
26.2	Nukleární medicína v onkologické léčbě	238
<b>28</b>	<b>Intervenční radiologie v onkologii</b>	243
<b>29</b>	<b>Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk</b>	256
<b>30</b>	<b>Alternativní léčba</b>	264

## V. PODPŮRNÁ PÉČE

<b>31</b>	<b>Principy paliativní péče v onkologii</b>	268
<b>32</b>	<b>Akutní stavy v onkologii</b>	279
32.1	Syndrom intrakraniální hypertenze	279
32.2	Syndrom horní duté žíly	282
32.3	Syndrom míšňí komprese	284
32.4	Syndrom nádorového rozpadu	285
32.5	Febrilní neutropenie	287
32.6	Tromboembolická nemoc	287
32.7	Nádorová obstrukce a perforace	290
32.8	Patologické fraktury	292
32.9	Další akutní stavy v onkologii	293
<b>33</b>	<b>Nutrice v onkologii</b>	295
<b>34</b>	<b>Časté symptomy nádorů</b>	305
34.1	Výpotky	305
34.2	Onkologická bolest	310
34.3	Alopecie	315

34.4	Neuropatie . . . . .	317
34.5	Nevolnost a zvracení . . . . .	319
34.6	Febrilní neutropenie . . . . .	321
34.7	Kožní toxicita . . . . .	326
<b>35</b>	<b>Dispenzarizace a rehabilitace . . . . .</b>	<b>329</b>
<b>36</b>	<b>Dlouhodobé komplikace nádorů a onkologické léčby . . . . .</b>	<b>333</b>
<b>37</b>	<b>Onkofertilita . . . . .</b>	<b>342</b>
	<b>Doporučené zdroje informací . . . . .</b>	<b>345</b>
	<b>Přehled použitých zkratk . . . . .</b>	<b>347</b>
	<b>Seznam obrázků . . . . .</b>	<b>351</b>
	<b>Medailonek hlavního autora . . . . .</b>	<b>355</b>
	<b>Rejstřík . . . . .</b>	<b>357</b>

*I.*

## **Biologie nádorů**

Tomáš Büchler

Josef Dvořák

Blanka Rosová

Ondřej Slabý

Michal Vočka

---

# 1 ZÁKLADY NÁDOROVÉ BIOLOGIE

Ondřej Slabý

## MINIMUM PRO PRAXI

- Kancerogeneze je proces, při kterém dochází k maligní transformaci buněk a následně ke vzniku nádoru na základě vnitřních a vnějších faktorů vedoucích ke změnám na úrovni DNA.
- Dvě hlavní třídy genů, které přispívají ke kancerogenezi, jsou onkogeny a nádorové supresory (včetně genů zapojených do opravných procesů DNA).
- Genomová nestabilita vede k akcelerovanému vzniku náhodných mutací včetně chromozomálních přestavb či aneuploidie, a tím k rozvoji dalších získaných znaků maligního nádoru.
- Zánět asociovaný buď s premaligní lézí, nebo již s maligním nádorem je řízen buňkami imunitního systému a pomocí řady mechanismů může podporovat progresi nádorové choroby.

## Úvod

Poznání v oblasti nádorové biologie narůstalo několik desítek let exponenciálně a byl popsán bezpočet molekulárních změn a poškození spojených s fenotypem nádorové buňky i s chováním nádoru jako komplexní tkáň, a přestože se u různých nádorů konkrétní buněčné a molekulární procesy liší, vedou vždy ke stejnému cíli. Syntézu těchto poznatků provedli v roce 2000 Hanahan a Weinberg a na jejím základě definovali v práci, kterou publikovali v časopise *Cell*, šest získaných *znaků maligního nádoru*. Tyto znaky jsou aplikovatelné na naprostou většinu nádorových onemocnění nezávisle na konkrétních molekulárních alteracích, které k nim vedou a které nádorové buňky získaly v rámci procesu *kancerogeneze*.

## Kancerogeneze

Kancerogeneze je vysoce komplexní proces, při němž dochází k maligní transformaci buněk a následně ke vzniku nádoru na základě vnitřních (spontánní mutace, genomová nestabilita) a vnějších faktorů (chemických, fyzikálních a biologických), které vedou ke změnám na úrovni DNA kódující onkogeny a nádorové supresory. Tyto faktory se vzájemně kombinují a ovlivňují a v každém individuál-

ním případě mohou hrát jednotlivé faktory různě významnou roli. Existuje řada genetických a epigenetických změn, ke kterým může v průběhu kancerogeneze docházet (viz dále Typy genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze). Tento model kancerogeneze je aplikovatelný na všechny tři překrývající se kategorie nádorových onemocnění: sporadické (asi 70% případů), familiární (15–25%) a hereditární neboli dědičné (5–10%), přičemž směrem od familiárních k hereditárním formám se mnohonásobně zvyšuje riziko výskytu daného typu nádorového onemocnění, což je z hlediska kancerogeneze dáno pouze přítomností různě závažných predisponujících mutací na úrovni onkogenů a nádorových supresorů.

Na vzniku tzv. *sporadických nádorů*, tedy nádorů bez prokazatelného dědičného základu, se významně podílejí především faktory zevního prostředí. Tyto faktory lze rozdělit dle jejich povahy na kancerogeny *chemické* (např. polycyklické aromatické uhlovodíky – PAHs), *fyzikální* (např. radiace) a *biologické* (např. onkogenní viry jako lidský papilomavirus). Společnou vlastností kancerogenů je jejich schopnost působit genetické změny, na jejichž podkladě dochází k aktivaci onkogenů nebo inaktivaci nádorových supresorů. Od faktorů, které mají schopnost vyvolat genetickou změnu, je třeba odlišit faktory pomocné, již zmíněné promotory, které nepřímo zvyšují kancerogenní účinek stimulací proliferace, nebo kokarcinogeny, které přímo zvyšují kancerogenní účinek např. indukce biotransformačních enzymů, a obojí obecně mají schopnost nasměrovat nebo potencovat důsledky genetických změn ve prospěch maligní transformace. Tak jako existují zevní faktory vedoucí ke vzniku nádorů, existují také faktory, které jejich riziko snižují, označujeme je jako chemoprotektanty. Chemopreventí nádorů potom rozumíme cílenou konzumaci těchto látek, přirozených nebo i syntetických, které působí preventivně vůči vzniku nádorů.

Nicméně i v prostředí, kde nejsou žádné kancerogeny přítomny, dochází ke *spontánním mutacím* v důsledku nepřesnosti v replikaci DNA a poruch mechanismů podílejících se na opravách DNA. Dokonce se zdá, že kancerogeny přítomné v prostředí jsou zodpovědné pouze za menší podíl mutací souvisejících s vývojem nádorů a ani jejich úplné odstranění by nás nezbavilo rizika vzniku nádorů. K těmto mutacím samozřejmě nedojde najednou, ale objevují se postupně, obvykle v průběhu mnoha let. Určitou roli v celém procesu hraje také pořadí, v jakém k mutacím dochází. Z toho důvodu jsou nádory typickou nemocí vysokého věku a průměrný věk v čase diagnózy nádorového onemocnění je 65 let, přičemž k maligní transformaci dochází v důsledku celoživotní akumulace genetických změn. Z hlediska pravděpodobnosti lze říci, že pokud bychom žili dostatečně dlouho, tak nádorem onemocní každý z nás.

Existují ovšem mechanismy, které umožňují celý proces urychlit. Pro většinu nádorových buněk je charakteristická *genomová nestabilita*, která vede k významně zvýšené rychlosti vzniku mutací. Genetická nestabilita je považována za nutný předpoklad vzniku a rozvoje nádorů. Genetické změny, které vedou k vývoji nádorů, postižené buňky zvýhodňují v soutěži se sousedními buňkami.

Přirozenou selekcí jsou pak vybírány buňky, které nesou mutace posilující proliferaci a přežívání bez ohledu na sousední buňky. Takto zvýhodněná buňka pak prochází procesem označovaným jako *klonální expanze*. Růstově zvýhodněná populace roste a dále se vyvíjí. Rychlejší proliferace je spojena s vyšší mutační frekvencí, objevují se tak další mutace a přirozeným výběrem je vždy selektována populace buněk nejsilnější z hlediska přežívání a proliferace. Genomová nestabilita společně s vlnami klonálních expanzí pak vyvrcholí vznikem plně maligního klonu buněk.

## Geny kritické pro vývoj nádoru

Existují dvě hlavní třídy genů, které přispívají ke kancerogenezi: onkogeny a nádorové supresory. Často bývá samostatně zmiňována ještě třetí skupina genů, a sice genů zapojených do opravných procesů DNA, ale i tyto geny lze ze systematického hlediska klasifikovat jako onkogeny nebo nádorové supresory.

### ONKOGENY

Onkogen lze definovat jako patologicky aktivovaný normální gen, který prodělal mutaci vedoucí buď k navýšení hladin jeho proteinového produktu (onkoproteinu), nebo ke kvalitativní změně spojené s jeho zvýšenou aktivitou. Mutace onkogenu jsou aktivující a dominantní a k dosažení efektu stačí jejich přítomnost pouze v jedné z alel daného genu. V naprosté většině případů dochází k mutacím onkogenů v somatických buňkách. Normální forma takového genu se označuje jako protoonkogen. Tyto geny se za fyziologických podmínek podílejí na regulaci procesů, jako jsou buněčná proliferace a diferenciaci. Přeměna protoonkogenu na onkogen se označuje jako aktivace protoonkogenu. Existuje mnoho mechanismů aktivace protoonkogenů. Například mutací protoonkogenu nedochází k navýšení jeho hladin, ale k významnému posílení jeho aktivity. Oproti tomu amplifikace protoonkogenu mu sice zanechá jeho původní aktivitu, ale vede k jeho významné nadprodukci. Chromozomální přestavba a vznik fúzního genu pak mohou být spojeny s vysokou nadprodukcí onkogenu s normální aktivitou nebo s chimérickou produkcí proteinu se zvýšenou aktivitou ve srovnání s původním proteinem. Pod aktivitou onkoproteinu si můžeme představit např. kinázovou aktivitu tyrosinkinázového receptoru nebo afinitu transkripčního faktoru k promotorové oblasti cílového genu. Onkogeny tradičně klasifikujeme podle funkce příslušného onkoproteinu do pěti základních kategorií:

- onkogeny kódující růstové faktory
- onkogeny kódující receptory pro růstové faktory
- onkogeny kódující nerekceptorové proteinkinázy
- onkogeny kódující transkripční faktory
- onkogeny kódující faktory buněčné signalizace (transdukční, regulační faktory), přičemž některé z onkogenů mohou být zařazeny do více kategorií, např.

■ Tabulka 1.1 Příklady a charakterizace významných onkogenů (upraveno podle Kleiner P, 2009)

Virový onkogen	Virus kódující onkogen	Typ alterace virového onkogenu	Buněčný protoonkogen	Normální funkce protoonkogenu	Nejčastější typ somatické mutace protoonkogenu	Příklady nádorů u člověka
v-sis	simian sarcoma virus	fúzní protein env-sis	PDGFB	růstový faktor	translokace	sarkomy
v-kit	Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma virus	zkrácení genu a mutace	KIT/c-Kit	tyrosinkinázový receptor	bodová mutace	hematologické malignity, GIST
v-erb-b	avian erythroblastosis virus	zkrácení genu na 5' a 3' konci	EGFR/ERBB1	tyrosinkinázový receptor	bodová mutace	kolorektální karcinom, gliomy
v-erb-b2	avian erythroblastosis virus	zkrácení genu na 5' a 3' konci	ERBB2/HER	tyrosinkinázový receptor	bodová mutace	karcinom prsu, ovaria
v-src	Rous sarcoma virus	zkrácení genu	SRC/c-Src	nereceptorová proteinkináza	bodová mutace	kolorektální karcinom a karcinom prsu
v-abl	Abelson murine leukemia virus	zkrácení genu	ABL1/c-Abl	nereceptorová proteinkináza	translokace	leukemie
v-akt	AKT8 murine leukemia virus	zvýšená exprese z virového promotoru	AKT/PKB	nereceptorová proteinkináza	amplifikace genu	karcinom ovaria a pankreatu
v-ki-ras2	Kirsten murine sarcoma virus	zvýšená exprese z virového promotoru	KRAS	faktor buněčné signalizace	bodová mutace	kolorektální karcinom a karcinom plic
v-myc	avian myelocytomatosis virus	fúzní protein gag-myc	MYC/c-Myc	transkripční faktor	translokace, amplifikace genu	Burkittův lymfóm, neuroblastom

GIST – gastrointestinální stromální tumor

onkogen Raf je nереceptorová kináza a současně faktor buněčné signalizace. Klasifikaci a příklady významných onkogenů shrnuje tabulka 1.1. Funkční charakterizace řady onkogenů bude detailně probrána v dalších kapitolách.

## NÁDOROVÉ SUPRESORY

Popis nádorových supresorů byl spojen s pozorováním, že některé typy nádorů vykazují u dědičných (hereditárních) a nedědičných (sporadických) forem rozdílný průběh. Vysvětlení pro tento fenomén nalezl v roce 1971 Alfred G. Knudson, který vytvořil model nazývaný se po něm *Knudsonův model dvou zásahů*. Knudson sledoval děti trpící retinoblastomem, nádorem tvořícím se z prekursorových nervových buněk v oční sítnici. Pro sporadickou formu je typický jeden nádor v jednom oku při průměrném věku postižených dětí 30 měsíců. Pro hereditární formu retinoblastomu je zase typický výskyt více nádorových ohnisek v jednom, případně v obou očích (v průměru 3 nezávislé nádory) při průměrném věku dítěte v době diagnózy 14 měsíců. Knudson se domníval, že existuje-li gen, který je za toto onemocnění zodpovědný, musí mít jedinec s hereditární formou tohoto onemocnění již od narození inaktivovánu jednu z jeho alel. Pro rozvoj onemocnění je tedy již potřeba jen jeden „zásah“ vedoucí k inaktivaci zbývající funkční alely daného genu. Naproti tomu u sporadické formy je zapotřebí zásahů dvou a k rozvoji onemocnění dochází až po postupné inaktivaci obou alel genu v příslušných somatických buňkách.

U hereditárních forem tak logicky dochází k rozvoji nádoru dříve. Inaktivovaná alela se navíc vyskytuje ve všech buňkách postiženého jedince, často jsou proto pozorovány vícečetné nádory. Ukázalo se, že tento model lze úspěšně aplikovat na nádorový supresor, retinoblastomový gen (RB1), ačkoli od formulování Knudsonovy hypotézy do klonování a identifikace genu RB1 musela uběhnout ještě dlouhá doba.

*Nádorový supresor* (antionkogen) lze potom definovat jako gen, jehož proteinový produkt brání vzniku a rozvoji nádoru a jehož inaktivace přispívá k procesu maligní transformace. Mutace nádorových supresorů jsou recesivní, protože pro dosažení efektu musí být odstraněny nebo inaktivovány obě alely příslušného genu. Po mutaci první alely a navození heterozygotního stavu musí proběhnout mutace nebo ztráta i druhé alely, tzv. *ztráta heterozygotnosti* (LOH – loss of heterozygosity). Nádorové supresory se podílejí především na regulaci buněčného cyklu, apoptózy nebo opravných mechanismech DNA. Často užívané je rovněž funkční dělení, které v roce 1997 zavedli Kenneth Kinzler a Bert Vogelstein, kteří rozdělili nádorové supresory na tzv. *gatekeepers* (vrátné) – nádorové supresory, které přímo regulují buněčný růst, a *caretakers* (strážce) – supresory podílející se na opravách DNA. Příklady významných nádorových supresorů shrnuje tabulka 1.2.



■ **Tabulka 1.2** Příklady a charakterizace významných nádorových supresorů

Gen	Chromozom	Funkce proteinu	Lokalizace v buňce	Příklady nádorů u člověka
APC	5q21-22	regulace/degradace volného $\beta$ -kateninu	cytoplasma	familiární adenomatózní polypóza
BRCA1	17q12-21	oprava DNA	jádro	karcinom prsu a vaječníku
BRCA2	13q12-13	oprava DNA	jádro	karcinom prsu
CDH1	16q22	mezibuněčné adheze	cytoplasmatická membrána	difuzní nádory žaludku
LKB1	19p13.3	proteinkináza	jádro/cytoplasma	Peutzův-Jeghersův syndrom, nádory tenkého střeva
MEN1	11q13	mezibuněčné adheze	jádro	nádory pankreatu a hypofýzy
NF1	17q11.2	inhibice onkogenu RAS	cytoplasmatická membrána	neurofibromatóza typu 1
NF2	22q12	protein-proteinové interakce	cytoplasmatická membrána	neurofibromatóza typu 2
CDKN2A (p16)	9p21	inhibitor cyklin-dependentních kináz	jádro	melanom, karcinom pankreatu
TP53	17p13.1	transkripční faktor	jádro	karcinomy střeva, plic, prsu, osteosarkom
RB1	13q14	vazba transkripčního faktoru e2f	jádro	retinoblastom, osteosarkom
VHL	3p25	regulace/degradace transkripčního faktoru hif	cytoplasma/jádro	non-Hippelův-Lindauův syndrom (nádory ledvin, hemangiom, feochromocytom)
WT1	11p12	transkripční faktor	jádro	Wilmsův nádor ledvin

## Typy genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze

Z předchozích informací o faktorech, které jsou kritické pro vznik a rozvoj nádorového onemocnění, vyplývá, že klíčové události v patogenezi nádorového procesu představují genetické změny neboli mutace, ke kterým může docházet na úrovni jednotlivých nukleotidů (bodové mutace) nebo mohou být tak rozsáhlé, že je lze prokázat i vyšetřením karyotypu (rozsáhlé delece, amplifikace, chromozomální translokace či inverze). Jednotlivé typy změn včetně příkladů shrnuje tabulka 1.3.

Rozsahem nejmenší mutací, i když může funkčně ovlivnit kódovaný protein, je *bodová mutace*, která je způsobena záměnou bází v sekvenci DNA. V případě protoonkogenů může tato mutace vést k jejich konstitutivní aktivaci, v případě nádorových supresorů potom k inaktivaci. Tento typ mutací je nejčastěji důsledkem neopraveného poškození DNA způsobeného např. zářením nebo chemickým činidlem.

Geny nebo i větší segmenty chromozomů mohou být ztraceny (*delece*) nebo zmnoženy (*amplifikace*), což má za následek ztrátu nebo navýšení buněčných hladin funkčně nepozměněného proteinového produktu. Delece jsou častější u solidních nádorů, přičemž vliv na funkci daného genu může variovat od snížení funkce po jeho kompletní ztrátu, zejména v závislosti na funkčnosti nemutované alely. Analogicky může docházet ke ztrátám nebo amplifikaci celých chromozomů a docházet k *aneuploidii*.

Části DNA mohou být rovněž přemístěny z jednoho chromozomu na jiný (*translokace*), což může vést k tvorbě fúzních proteinů sloučením kódujících sekvencí dvou různých genů nebo k umístění původního genu pod nové kontrolní sekvence (promotory či enhancery). Nádorově specifické translokace se vyskytují zejména u nádorů krvetvorných orgánů, sarkomů, ale také např. karcinomu prostaty, štítné žlázy či ledviny. Jednou z nejdéle známých patogeneticky specifických a také diagnosticky a terapeuticky využívaných translokací je translokace tzv. filadelfského chromozomu (Ph) u chronické myeloidní leukemie (CML). Tento chromozom je pojmenován podle města, ve kterém byl v roce 1960 poprvé popsán Peterem Nowellem a Davidem Hungerfordem. Jde o balancovanou translokaci mezi chromozomem 22 a chromozomem 9 – t(9;22)(q34;q11) vedoucí ke vzniku fúzního genu BCR-ABL.

Další významnou skupinu poruch na úrovni DNA představují tzv. *epigenetické změny*. Jde o reverzibilní změny genové exprese, které nejsou způsobeny změnou v sekvenci DNA. V kancerogenezi se z epigenetických mechanismů nejčastěji uplatňuje aberantní methylace DNA na sekvencích CpG. Oblasti genomu bohaté na sekvence CpG se označují jako CpG ostrůvky a míra methylace těchto ostrůvků ovlivňuje transkripci genů v příslušných oblastech. Hypermethylace CpG ostrůvků v promotorových oblastech je spojena se zastavením transkripce daného genu, hypomethylace s obnovou transkripce. V průběhu kancerogeneze se methylace DNA uplatňuje především ve formě aberantní hypermethylace a následné inaktivace nádorových supresorů.

■ **Tabulka 1.3** Přehled a příklady genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze

Typ poškození		Typický následek	Příklady na úrovni onkogenů a nádorových supresorů
změny v sekvenci nukleotidů	bodová mutace	pozměněný proteinový produkt, zvýšená/snížená aktivita, defektní sestřih, pozměněná stabilita mRNA	aktivace protoonkogenu KRAS, inaktivace nádorového supresoru TP53
	malá inserce/delece	mutace porušující čtecí rámec (frameshift mutations), defektní proteinový produkt, defektní sestřih	mutace porušující čtecí rámec u nádorových supresorů BRCA1 a BRCA2
	velká delece	ztráta genu nebo jeho částí, defektní nebo nekompletní proteiny bez vybraných exonů	delece CDKN2A, ztráta tzv. kapsové domény supresoru RB1
	velká inserce	poškození genu znemožňující tvorbu proteinu, defektní sestřih	inaktivace nádorového supresoru APC insercí retrotranspozonu
změny struktury chromozomů	amplifikace genů	zvýšená exprese daného genu	amplifikace onkogenů NMYC u neuroblastomu nebo EGFR u kolorektálního karcinomu
	velké delece	ztráta většího množství genů	delece částí chromozomu 8p u karcinomu prostaty
	chromozomální translokace	vznik fúzních genů, umístění genu pod nové kontrolní sekvence a deregulace jeho hladin	fúzní gen BCR-ABL u chronické myeloidní leukemie, aktivace onkogenu MYC
	chromozomální inverze	deregulace hladin daného genu, tvorba fúzních genů	aktivace onkogenu RET u nádorů štítné žlázy
změny v počtu chromozomů	aneuploidie	deregulace hladin příslušných genů	změny v počtu chromozomů jsou časté u řady nádorů
	zisk chromozomu	deregulace hladin genů lokalizovaných na daném chromozomu	zisk chromozomu 7 u papilárního renálního karcinomu spojený s aktivací onkogenu MET
	ztráta chromozomu	deregulace hladin genů lokalizovaných na daném chromozomu	ztráta chromozomu 10 u glioblastomu spojená s inaktivací nádorového supresoru PTEN

■ **Tabulka 1.3** Přehled a příklady genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze – pokračování

Typ poškození		Typický následek	Příklady na úrovni onkogenů a nádorových supresorů
změny dané virovou infekcí	inzerce částí virového genomu do buněčné DNA	zavedení virových regulačních proteinů, inzerce virových zesilovačů („enhancerů“) a promotorů	inaktivace nádorových supresorů TP53 a RB1 virovými proteiny HPV E6 a E7, aktivace protoonkogenů inzerce retrovirových regulačních LTR (long terminal repeats) sekvencí
epigenetické změny	aberantní methylace CpG oblastí	hypermethylace CpG ostrůvků promotorových oblastí zastaví transkripci příslušného genu	inaktivace nádorového supresoru RB1 u retinoblastomu nebo VHL u renálního karcinomu

## Znaky umožňující vznik maligního nádoru

Jak bylo řečeno již v úvodu, východiskem pro naše vnímání molekulární patologie nádorů se stala práce Hanahana a Weinberga publikovaná v časopise Cell, definující tzv. získané znaky maligního nádoru. V revizi jejich práce z roku 2011 definují autoři osm získaných znaků a navíc dva znaky umožňující vznik maligního nádoru, přičemž získané znaky maligního nádoru, které si budeme dále definovat, jsou majoritně, nikoli nezbytně, umožněny právě existencí dvou znaků: genomovou nestabilitou a nádorovým zánětem. Z těchto znaků je zásadní především genomová nestabilita, kvůli níž dochází k akcelerovanému vzniku náhodných mutací včetně chromozomálních přestaveb či aneuploidie, což ve svém důsledku umožní rozvoj dalších získaných znaků maligního nádoru. Druhým umožňujícím znakem je zánět, který je asociován buď s premaligní lézí, nebo již s maligním nádorem, je řízen buňkami imunitního systému a pomocí řady mechanismů může podporovat progresi nádorové choroby.

## GENOMOVÁ NESTABILITA A MUTACE

Genom buněk našeho organismu je kontinuálně vystaven působení různých druhů mutagenů (UV a ionizující záření, metabolity, reaktivní formy kyslíku a další chemické látky). Podstatou odolnosti buněk proti mutagenním vlivům je jejich schopnost poškození DNA rozpoznat a tato poškození opravit, případně indukovat senescenci (stav, kdy buňka zůstává metabolicky aktivní, ale dále neproliferuje) či apoptózu v situaci, kdy jsou poškození příliš rozsáhlá. Existuje řada molekulárních mechanismů vytvářejících bariéry, které chrání stabilitu genomu,

■ **Tabulka 1.4** Příklady poruch v mechanismech zajišťujících stabilitu genomu a s nimi spojené hereditární syndromy

Kontrolní nebo opravný mechanismus	Syndrom	Postižené geny
kontrolní body buněčného cyklu	Li-Fraumeni, hereditární karcinom prsu, retinoblastom, hereditární melanom	p53, CHK2, BRCA1, RB, p16 <sup>INK4A</sup>
oprava chybného párování bazí (MMR)	hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC)/Lynchův syndrom	MLH1, MSH2, PMS2, MSH6
nukleotidová excizní oprava	xeroderma pigmentosum	geny XP A-G
nalezení a reparace dvouřetězcových zlomů DNA	ataxia telangiectasia (AT)	ATM
	Nijmegen breakage, Berlin breakage	NBS11
	onemocnění podobné AT	MRE11
	hereditární karcinom prsu	BRCA1, BRCA2, CHK2
helikázová aktivita	Bloomův syndrom	BLM

např. kontrolní body buněčného cyklu a bod restrikce, kontrolní mechanismy poškození DNA nebo kontrola stavby dělicího (mitotického) vřeténka. Pokud má buňka tyto ochranné bariéry porušené, případně ztratí nebo má narušenou schopnost reparace DNA, obvykle přechází do senescence nebo do apoptózy v důsledku akumulace rozsáhlých poškození DNA. Může ovšem dojít ke vzniku mutací, které buňku zvýhodní v prorůstových vlastnostech, a vzniká zárodek maligního klonu. Selhání ochranných bariér (kontrolních mechanismů) a frekvence mutací daná genomovou nestabilitou dále umožní vznik dalších tzv. *driver mutací* a postupný zisk znaků maligního nádoru. Vznik genomové nestability představuje jeden z určujících momentů patogeneze nádorových onemocnění (tab. 1.4).

*K destabilizaci genomu dochází:*

- na úrovni opravných mechanismů DNA: opravy chybného párování bazí (MMR – mismatch repair, mikrosatelitní nestabilita), nukleotidové excizní opravy, bazové excizní opravy nebo opravy dvouřetězcových zlomů DNA
- na úrovni chromozomální: chromozomální nestabilita a aneuploidie

## NÁDOROVÝ ZÁNĚT

Pro zapojení zánětu do patofyziologie nádorových onemocnění svědčí řada epidemiologických studií, které ukazují, že chronický zánět je predispozicí k rozvoji různých typů nádorů. Existuje mnoho možných spouštěčů chronického zánětu, které zvyšují riziko vzniku nádorů. Mohou to být mikrobiální infekce (např. infekce *H. pylori* je spojena s rozvojem karcinomu žaludku a lymfomů žaludku nebo virus hepatitidy B (HBV) s hepatocelulárním karcinomem), autoimunitní onemocnění (např. nespecifické střevní záněty – Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou spojeny s rizikem kolorektálního karcinomu) anebo záněty neznámého původu (např. prostatitida je spojena s rozvojem karcinomu prostaty). S tím souvisí i snížená incidence některých nádorových onemocnění v důsledku používání nesteroidních protizánětlivých látek. Nádorový zánět disponuje řadou mechanismů, kterými podporuje růst a progresi nádorové choroby, přičemž znaky zánětu jsou pozorovatelné téměř u všech nádorů, i u těch, u kterých kauzální zapojení zánětu do kancerogeneze ještě nebylo dostatečně prokázáno.

## Získané znaky maligního nádoru

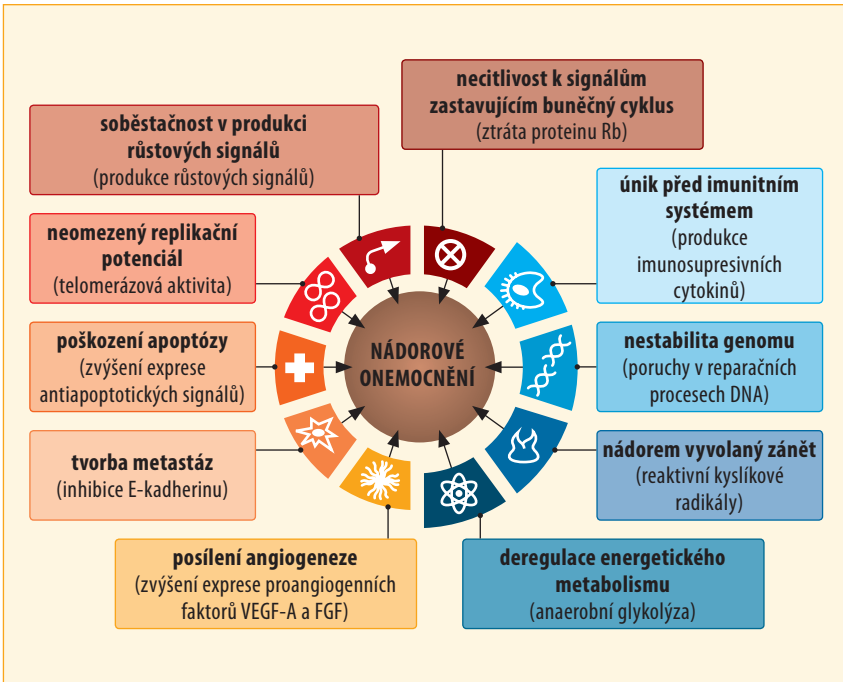
Weinberg a Hanahan v roce 2000 definovali šest získaných znaků definujících maligní nádor. Patří sem:

- nezávislost na růstových faktorech
- poškozená regulace buněčného cyklu
- neomezený replikační potenciál
- poškozené mechanismy apoptózy
- indukce angiogeneze
- invazivita a metastázování

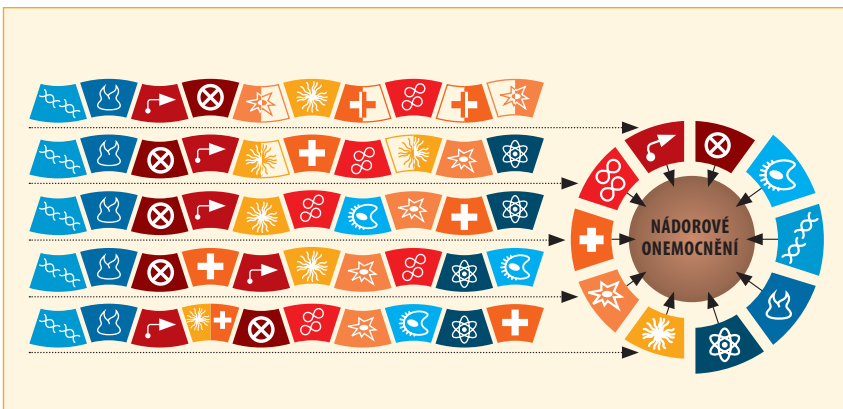
Takto nadefinované hlavní znaky maligního nádoru byly po dlouhou dobu široce akceptovány a postupně se z nich staly informace učebnicového charakteru. Nicméně pokrok v oblasti nádorové biologie v posledních deseti letech vedl k tomu, že stejní autoři revidovali v roce 2011 tuto zásadní práci a doplnili ji o další čtyři znaky (obr. 1.1):

- deregulace buněčné energetiky
- únik před imunitním systémem
- genomová nestabilita a mutace
- nádorový zánět

Poslední dva označili jako znaky „umožňující“ maligní nádor (viz Znaky umožňující vznik maligního nádoru). V rámci koncepce mnohastupňového modelu kancerogeneze je získání osmi znaků maligního nádoru podmíněno znaky umožňujícími maligní nádor. Pořadí, počet zásahů a konkrétní postižené geny v rámci získávání jednotlivých znaků maligního nádoru jsou pro každý nádor individuální (obr. 1.2).



Obr. 1.1 Hlavní znaky maligního nádoru (upraveno podle Hanahan D, 2011)



Obr. 1.2 Individuální průběh kancerogeneze (upraveno podle Hanahan D, 2000)