

Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
a kolektiv

REPETITORIUM ONKOLOGIE

maxdorfjessenius

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 přestaveb či aneuploidie, a tím k rozvoji dalších získaných znaků maligního nádoru.
- Znaky maligního nádoru poskytují široký rámec pro pochopení biologické složitosti nádorů a navrhuji terapeutické strategie zaměřené na konkrétní aspekty nádorové biologie.

ÚVOD

Nádory vznikají jako důsledek genetických a epigenetických změn, které vedou k poruše buněčné regulace. Kancerogeneze je multifaktoriální proces zahrnující genetické mutace, genomovou nestabilitu a vliv mikroprostředí. Získané znaky maligních nádorů poskytují rámec pro pochopení růstu a šíření nádorů, zároveň představují terapeutické cíle moderní onkologie.

KANCEROGENEZE

Mechanismus vzniku nádoru

⇒ Kombinace vnitřních a vnějších faktorů:

- ▶ **Vnitřní faktory:** *spontánní mutace, genomová nestabilita.*
- ▶ **Vnější faktory:** *chemické (např. polycyklické aromatické uhlovodíky), fyzikální (např. ionizující záření), biologické (např. onkogenní viry jako HPV).*

⇒ Podskupiny nádorů:

- ▶ **Sporadické nádory** (75–85 %): *převážně vliv prostředí bez rodinné zátěže.*
- ▶ **Familiární nádory** (10–15 %): *více případů v rodině bez prokázané zárodečné mutace.*
- ▶ **Hereditární nádory** (5–10 %): *prokázána konkrétní genetická mutace zvyšující riziko.*

Tabulka 1.1 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 <i>KRAS</i> • inaktivace nádorového supresoru <i>TP53</i>
	malá inserce/delece	• mutace posouvající čtecí rámec (frameshift mutations) • defektní proteinový produkt • defektní sestřih	• mutace posouvající čtecí rámec u nádorových supresorů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i>
	velká delece	• ztráta genu nebo jeho částí • defektní nebo nekompletní proteiny bez vybraných exonů	• delece <i>CDKN2A</i> • ztráta tzv. kapsové domény supresoru <i>RB1</i>
	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 <i>NMYC</i> u neuroblastomu nebo <i>EGFR</i> 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 <i>BCR::ABL</i> u chronické myeloidní leukemie • aktivace onkogenu <i>MYC</i>
	chromozomální inverze	• deregulace hladin daného genu • tvorba fúzních genů	• aktivace onkogenu <i>RET</i> u nádorů štítné žlázy

Tabulka 1.1 Přehled a příklady genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze – pokračování

Typ poškození		Typický následek	Příklady na úrovni onkogenů a nádorových supresorů
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 <i>MET</i>
	ztráta chromozomu	• deregulace hladin genů lokalizovaných na daném chromozomu	• ztráta chromozomu 10 u glioblastomu spojená s inaktivací nádorového supresoru <i>PTEN</i>
změny dané virovou infekcí	inzerce částí virového genomu do buněčné DNA	• zavedení virových regulačních proteinů • inzerce virových zesilovačů („enhancerů“) a promotorů	• inaktivace nádorových supresorů <i>TP53</i> a <i>RB1</i> virovými proteiny HPV E6 a E7 • aktivace protoonkogenů inzerací retrovirových regulačních LTR (long terminal repeats) sekvencí
epigenetické změny	aberrantní methylace CpG oblastí	• hypermethylace CpG ostrůvků promotorových oblastí zastaví transkripci příslušného genu	• inaktivace nádorového supresoru <i>RB1</i> u retinoblastomu nebo <i>VHL</i> u renálního karcinomu

Mutace a genetická nestabilita

➤ **Genetická nestabilita** je nezbytná pro maligní transformaci, urychluje mutační frekvenci a podporuje klonální expanzi buněk.

➤ **Klonální expanze:** výběr buněk s mutacemi zvýhodňujícími růst a přežívání.

Přehled a příklady genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze jsou uvedeny v tab. 1.1.

KRITICKÉ GENY A JEJICH ROLE V NÁDOROVÉ TRANSFORMACI

Onkogeny

- **Definice:**
 - ▶ Aktivované protoonkogeny vedoucí k nekontrolovanému růstu.
- **Mechanismy aktivace:**
 - ▶ *Mutace:* trvalá aktivace proteinu.
 - ▶ *Amplifikace:* nadprodukce proteinu.
 - ▶ *Translokace:* vznik fúzních genů s patologickou aktivitou.
- **Příklady:**
 - ▶ Onkogeny kódující růstové faktory, receptory (např. HER2), kinázy (BCR-ABL), transkripční faktory (MYC).

Nádorové supresory

- **Definice:**
 - ▶ Geny chránící buňku před maligní transformací.
- **Knudsonův model dvou zásahů:**
 - ▶ Sporadické nádory vyžadují dvě mutace.
 - ▶ Hereditární nádory začínají jednou dědičnou mutací, druhá vzniká somaticky.
- **Příklady:**
 - ▶ RB1 (retinoblastom), TP53 (Liův-Fraumeniho syndrom).

Typy mutací a epigenetických změn

- **Genetické mutace:**
 - ▶ Bodové mutace, delece, amplifikace, translokace.
- **Epigenetické změny:**
 - ▶ Hypermethylace CpG ostrůvků v promotorech nádorových supresorů → ztráta exprese.

ZÍSKANÉ ZNAKY MALIGNÍHO NÁDORU (HALLMARKS OF CANCER)

Získané znaky maligního nádoru (hallmarks of cancer) podle Hanahana a Weinberga:

Hanahan a Weinberg ve své přelomové práci publikované v roce 2000 a následně aktualizované v roce 2011 definovali základní **získané znaky maligních nádorů**, které popisují vlastnosti umožňující nádoru vznik, růst a šíření. K původním šesti znakům přidali další čtyři, z nichž dva označili jako **umožňující** (enabling). Tyto znaky poskytují jednotný rámec pro pochopení kancerogeneze a vývoje malignit.

2 HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY

Michal Vočka

MINIMUM PRO PRAXI

- Hereditární nádorové syndromy představují skupinu nádorových onemocnění, u kterých lze pozorovat jasný podíl dědičnosti na jejich vzniku.
- Představují přibližně 5 % všech nádorových onemocnění, ale u některých nádorových diagnóz může být podíl hereditární formy onemocnění výrazně vyšší.
- O dědičném nádorovém syndromu lze uvažovat, pokud zaznamenáme opakovaný výskyt téhož typu nádorového onemocnění, výskyt vzácných nádorů nebo nádorových subtypů v rodině.
- Genetické vyšetření při podezření na dědičný nádorový syndrom může změnit léčebný postup u daného pacienta a zachránit životy jeho příbuzných díky časně detekci nebo profylaktickým operacím.

ÚVOD

Vznik nádoru je důsledkem kumulace mutací v genech regulujících proliferaci, diferenciaci a apoptózu. U nádorů dospělých jsou nejčastější hereditární nádorové syndromy podmíněné dysfunkcí genů podílejících se na opravě DNA (např. *BRCA1* a *BRCA2*). Poruchy opravných mechanismů zvyšují pravděpodobnost mutací v důležitých regulačních genech a následně vznik nádoru.

Diagnostika hereditárních nádorů se rychle rozvíjí díky technologiím NGS (Next Generation Sequencing — sekvenování nové generace). Genetické testování umožňuje přesnější kategorizaci mutací a rizik, což vede k individualizovaným preventivním opatřením.

Mutace mohou být:

- ➔ **Sporadické** (většina případů, vyšší věk, vliv životního stylu).
- ➔ **Hereditární** (asi 5 % všech nádorů, vyšší podíl u karcinomů ovaria až 30 %).

Praktické poznámky k identifikaci možných hereditárních syndromů jsou uvedeny v tab. 2.1.

MECHANISMY VZNIKU DĚDIČNÝCH NÁDORŮ

Teorie dvou zásahů (Knudson 1971)

- ➔ Tumor supresorový gen je funkčně vyřazen po inaktivaci obou alel.
- ➔ Dědičná mutace (první zásah) vyžaduje už jen jeden další zásah.

■ Tabulka 2.1 Praktické poznámky k identifikaci možných hereditárních syndromů

1. Nádorová onemocnění jsou častá (onemocní každý třetí obyvatel ČR) – tedy téměř v každé rodině nalezneme výskyt alespoň jednoho člena s nádorovým onemocněním. Každoročně onemocní v ČR více než 96 500 lidí zhoubným novotvarem (data za rok 2016).
V roce 2016 žilo v ČR téměř 562 329 osob, u kterých bylo v průběhu jejich života diagnostikováno onkologické onemocnění.
2. I když se v rodině vyskytuje více případů onkologických onemocnění, nelze vyloučit, že se jedná o náhodný souběžný výskyt sporadických onemocnění nebo se může jednat o důsledek expozice stejnému rizikovému faktoru, např. kouření.
3. Zvýšené riziko výskytu dědičného nádorového syndromu lze zvažovat, pokud zaznamenáme:
 - opakovaný výskyt téhož typu nádorového onemocnění nebo výskyt vzácných nádorů nebo nádorových subtypů v rodině (např. karcinom ovaria, karcinom prsu u muže, sarkomy, „triple-negativní“ karcinom prsu)
CAVE! Při mnohočetném výskytu nádorových onemocnění u více příbuzných (event. ve více generacích) je důležité hodnotit maternální a paternální stranu rodiny zvlášť.
 - výskyt nádorů v atypicky mladším věku (např. karcinom střeva pod 50 let nebo karcinom prsu pod 45 let věku)
 - nádorovou multiplicitu (např. současný výskyt karcinom prsu a ovaria) nebo párové postižení (např. obě oči, ledviny nebo prsa)
CAVE! Neplatí pro karcinom ovaria, u kterého je postižení druhostranného ovaria běžné a většinou se jedná o implantační metastázu.

Mnohastupňová kancerogeneze (Fearon a Vogelstein 1990)

- ⇒ Strážné geny (gatekeepers) regulují buněčný cyklus, jejich inaktivace vede k malignitě.
- ⇒ Správcovské geny (housekeepers) zajišťují stabilitu genomu – jejich ztráta zvyšuje mutační zátěž.

Mendelovská dědičnost

- ⇒ Genetická predispozice děděná autozomálně dominantně.
- ⇒ Penetrance mutace vyjadřuje pravděpodobnost vzniku nádoru u nosiče mutace.

Polygenní dědičnost

- ⇒ Na vzniku onemocnění se podílí mnoho různých genů, z nichž každý má jen malý vliv
- ⇒ Riziko vzniku nádoru je ovlivněno kombinací mnoha genetických variant – nejčastěji tzv. SNP (single nucleotide polymorphisms = jednonukleotidové polymorfismy).

3 PATOLOGIE NÁDORŮ

Blanka Rosová

MINIMUM PRO PRAXI

- Základní rolí patologa je určit biologickou povahu nádoru (benigní vs maligní novotvar), rozpoznat prekancerózy a nádorový proces blíže typizovat.
- Na základě podobnosti nádorového procesu k výchozí struktuře (stupni diferenciace), přítomnosti anaplazie, mitotické aktivity, invazivního růstu, přítomnosti nekróz a schopnosti zakládat metastázy dělíme pravé nádory na benigní a maligní.
- Podle tkáně, z níž nádor vychází, je lze rozdělit na mezenchymové nádory, nádory krevetvorné a lymfoidní tkáně, epitelové nádory, nádory z mezotelové výstelky, nádory neuroektodermové lišty, germinální a smíšené nádory.
- Z nádorové tkáně lze určit prognózu a predikovat odpověď na různé typy onkologické léčby.

ÚVOD

Nádor (tumor) představuje lokalizovanou autonomní proliferaci buněk, které ztratily schopnost podléhat normálním regulačním mechanismům organismu. Tyto buňky se množí nezávisle na kontrolních procesech, což umožňuje jejich trvalý růst, i když byla příčina vzniku nádoru odstraněna. Tento proces, nazývaný **kancerogeneze**, zahrnuje genetické a epigenetické změny, které vedou k narušení regulace buněčné proliferace, diferenciace a apoptózy.

Nádory mohou zahrnovat **pravé nádory**, které vznikají neoplastickým procesem, a **pseudo-tumory**, jako jsou cysty, zánětlivá ložiska nebo hamartomy. Přesná klasifikace nádorů se zakládá na kombinaci makroskopických, mikroskopických a molekulárně genetických charakteristik.

DĚLENÍ NÁDORŮ PODLE BIOLOGICKÉ POVAHY

Benigní nádory

➡ Charakteristika:

- ▶ *Poměrně dobře diferencované, podobné výchozí tkáni.*
- ▶ *Nízká mitotická aktivita a minimální polymorfie jader.*
- ▶ *Expanzivní růst bez invaze do okolních struktur.*
- ▶ *V některých případech mohou malignizovat.*

⇒ Klinický význam:

- ▶ Často nezpůsobují významné komplikace, ale mohou být fatální v důsledku lokalizace (např. intrakraniální).

Maligní nádory

⇒ Charakteristika:

- ▶ Vysoce mitoticky aktivní, často se znaky **dysplazie** a **anaplazie**.
- ▶ Invazivní růst s infiltrací a destrukcí okolních tkání.
- ▶ Metastazování (lymfogenní, hematogenní, porogenní).

⇒ Histologická klasifikace:

- ▶ Diferenciace: G1 (dobře diferencované) až G4 (nediferencované, anaplastické).
- ▶ Mutace a genetická nestabilita zvyšují agresivitu a schopnost metastazovat.

Karcinomy *in situ*

⇒ Definice:

- ▶ Pokročilá dysplazie, které neporušují bazální membránu.
- ▶ Nemají schopnost invaze ani metastazování.

⇒ Význam:

- ▶ Představují prekursorové léze, které mohou přejít do invazivní malignity.

Nádory s nejistým biologickým chováním

⇒ Charakteristika:

- ▶ Nejasný potenciál invaze a metastazování.
- ▶ Vyžadují dlouhodobé sledování.

METODY DIAGNOSTIKY NÁDORŮ

Cytologické vyšetření

- ⇒ Materiál získán stěrem, punkcí nebo výplachem.
- ⇒ Používá se k rychlé orientační diagnostice a predikci biologického chování nádoru.
- ⇒ Není schopné detekovat invazi a velikost vzorku omezuje možnost molekulární diagnostiky.

Histologické vyšetření

- ⇒ Vzorky fixovány za účelem zachování struktury tkání.
- ⇒ Umožňuje přesnou diagnostiku typu nádoru a jeho charakteristik (diferenciace, invaze).
- ⇒ Používají se **imunohistochemické metody** a **molekulárně genetické analýzy** pro přesné určení podtypu nádoru.

Vybrané imunohistochemické markery jsou shrnuty v tab. 3.1.

4 PRECIZNÍ ONKOLOGIE

Tomáš Büchler, Josef Zámečník

MINIMUM PRO PRAXI

- Cílem precizní onkologie je individualizace léčby s optimálním využitím léků podle molekulární charakteristiky nádoru.
- Precizní onkologie je založená především na detekci charakteristických mutací v nádorové buňce.
- Základní metodou analýzy nádorového genomu v precizní onkologii je dnes sekvenování nové generace (NGS).

ÚVOD

Precizní onkologie je moderní přístup v onkologii, který se zaměřuje na individualizaci diagnostiky a léčby nádorových onemocnění prostřednictvím analýzy molekulárních charakteristik nádoru. Klíčovou součástí precizní onkologie je využití biomarkerů a pokročilých technologií, jako je sekvenování nové generace (NGS), které umožňuje hlubší pochopení genetických a epigenetických změn spojených s nádorovou transformací a progresí. Precizní onkologie je revoluční přístup, který umožňuje personalizaci léčby a zvyšuje její efektivitu, přičemž minimalizuje nežádoucí účinky. S dalším rozvojem technologií, jako je NGS, a rozšiřováním databází genomických dat (např. The Cancer Genome Atlas), bude precizní onkologie hrát stále významnější roli v moderní medicíně.

ZÁKLADNÍ CÍLE A PŘÍNOSY PRECIZNÍ ONKOLOGIE

- ⇒ **Cílená léčba podle molekulární charakteristiky nádoru**
 - ▶ *Identifikace a využití cílitelné (actionable) mutace specifické pro daný typ nádoru (např. HER2 u karcinomu prsu).*
 - ▶ *Aplikace nádorově agnostické léčby — cílená léčba zaměřená na mutace nezávislé na tkáňovém původu nádoru (např. NTRK fúze nebo vysoká mikrosatelitová instabilita, MSI-H).*
- ⇒ **Optimalizace dávky a snížení toxicity**
 - ▶ *Individuální úprava dávek na základě farmakogenetických testů, např. polymorfismy v genech DPD nebo UGT1A1.*
- ⇒ **Identifikace hereditárních predispozic**
 - ▶ *Genetické testování ke zjištění vrozené predispozice k nádorovým syndromům (např. BRCA mutace, Lynchův syndrom), což má dopad nejen na léčbu pacienta, ale i na prevenci u příbuzných.*

➔ Včasná diagnostika a monitorace

- ▶ Detekce minimální reziduální choroby (MRD) a sledování nádorové heterogenity pomocí tekuté biopsie.
- ▶ Vývoj testů pro včasnou diagnostiku nádorů (např. MCED – multi-cancer early detection), využívající cirkulující nádorovou DNA (ctDNA) nebo mikroRNA.

➔ Podpora rozhodování o systémové léčbě

- ▶ Multigenové testy (např. Oncotype DX, Mammaprint) pomáhají při rozhodování o adjuvantní léčbě a identifikaci pacientů, kteří mohou těžit z agresivní léčby, nebo ji lze naopak vynechat.

HLAVNÍ NÁSTROJE A TECHNOLOGIE PRECIZNÍ ONKOLOGIE

➔ Biomarkery

- ▶ Prognostické biomarkery: určují přirozený průběh onemocnění (např. TP53 mutace).
- ▶ Prediktivní biomarkery: odhadují odpověď na léčbu (např. exprese PD-L1 u imunoterapie).

➔ Sekvenování nové generace (NGS)

- ▶ Umožňuje detekci somatických i germinálních mutací, fúzí genů, amplifikací a dalších změn v DNA/RNA.

➔ Metody tekuté biopsie

- ▶ Analýza ctDNA nebo cirkulujících tumorových buněk (CTC) z periferní krve k detekci relapsů a monitoraci účinnosti léčby.

➔ Molekulární testy a klasifikace

- ▶ Specifické molekulární panely lze použít pro odhad prognózy a indikaci léčby (například Oncotype nebo Mammaprint u karcinomu prsu).
- ▶ Systém ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets) poskytuje hierarchii klinické relevance molekulárních nálezů.

HLAVNÍ VÝZVY PRECIZNÍ ONKOLOGIE

➔ Dostupnost cílené léčby

- ▶ Omezený přístup k cíleným lékům v některých regionech.
- ▶ Finanční náročnost léčby.

➔ Heterogenita nádorů

- ▶ Statická: různé části nádoru mohou mít různé genetické změny.
- ▶ Dynamická: nádor se mění v čase, což vyžaduje opakované testování.

➔ Vývoj nových biomarkerů

- ▶ Neustálá potřeba validace a integrace nových biomarkerů a testů do klinické praxe.

Tabulka 4.1 Přehled tumor-agnostických cílů v onkologii

Cíl	Popis	Výskyt	Cílená léčba
<i>NTRK</i> fúze	fúze genů <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> , <i>NTRK3</i> vedoucí k patologické aktivaci tyrosinkinázových receptorů	vzácné u běžných nádorů (karcinom plic, kolorektální karcinom); časté u vzácných nádorů (infantilní fibrosarkom)	larotrekтинib, entrekтинib
vysoká mikrosatelitová instabilita (MSI-H)/dMMR	deficit opravy chyb párování DNA, vede k vysoké mutační náloži a odpovědi na imunoterapii	Lynchův syndrom, kolorektální karcinom, karcinom endometria, žaludeční karcinom (~4 % všech nádorů)	pembrolizumab, nivolumab
vysoká mutační nálož (TMB-H)	zvýšená somatická mutační nálož (> 10 mutací/Mb), zvyšuje produkci neoantigenů	melanomy, karcinom plic, žaludeční karcinom a další solidní nádory	pembrolizumab
<i>ALK</i> fúze	fúze genu <i>ALK</i> (Anaplastic Lymphoma Kinase) vedoucí k onkogenní aktivaci tyrosinkinázy	3–7 % NSCLC, lymfomy, sarkomy	crizotinib, alectinib, lorlatinib
<i>ROS1</i> fúze	fúze genu <i>ROS1</i> vedoucí k patologické aktivaci receptorových tyrosinkináz	~1 % NSCLC, některé další nádory	crizotinib, entrekтинib
deficit homologní rekombinace (HRD)/<i>BRCA</i> mutace	defekty opravy dvouřetězcových zlomů DNA, zvyšují citlivost k inhibici <i>PARP</i>	karcinom prsu, vaječníků, prostaty, pankreatu (~15–25 %)	olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib
<i>RET</i> fúze a mutace	fúze a mutace genu <i>RET</i> vedoucí k aktivaci tyrosinkinázové signalizace	medulární karcinom štítné žlázy, NSCLC, kolorektální karcinom	selpercatinib, pralsetinib
exprese PD-L1	imuno-evazivní mechanismus nádoru inhibující aktivitu T-lymfocytů prostřednictvím <i>PD-1/PD-L1</i>	karcinom plic, hlavy a krku, melanomy, karcinom močového měchýře	pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab
<i>HER2</i> amplifikace	zvýšená exprese <i>HER2</i> receptoru, která podporuje růst nádoru	karcinom prsu, žaludku, další solidní nádory	trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab deruxtecan

5 IMUNOLOGIE NÁDORŮ

Tomáš Büchler

MALÉ REPETITORIUM

- Imunitní odpověď vyvolaná přítomností nádoru může regulovat jeho růst, případně vést k jeho eliminaci.
- Vysoká míra mutací, typická pro malignity, je zdrojem specifických antigenů, které imunitní systém vyhodnotí jako cizí.
- Avšak klinicky zjištělné nádory již imunitnímu systému unikly a jsou schopny vytvářet mikroprostředí, které je chrání před imunitní odpovědí.

IMUNOLOGICKÝ DOZOR

Předpokládá se, že nádorové buňky jsou v časném stadiu likvidovány celulární složkou imunitního systému. Tento proces se nazývá imunologickým dozorem (nebo immunosurveillance). Bez funkčních imunologických procesů by byly nádory častější a vznikaly by v mladším věku.

Imunita a kancerogeneze

⇒ **Důkazy** pro existenci imunologického dozoru:

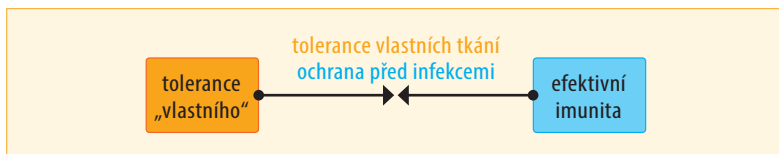
- ▶ *Pacienti s nádory bohatě infiltrovanými lymfocyty mají obvykle lepší prognózu.*
- ▶ *Pacienti s imunosupresí mají vyšší riziko nádorů.*
- ▶ *Lokální destrukce nádoru (ozáření, kryoléčba) může vést k regresi vzdálených nádorových ložisek (abskopální efekt).*
- ▶ *Imunoterapii lze některé nádory v některých případech úspěšně léčit i bez použití dalších léčebných modalit.*

⇒ Nádorový růst je úzce spojen s **chronickým zánětem**:

- ▶ *Ten je jedním ze základních znaků, kterými se nádorová tkáň odlišuje od tkáně zdravé.*
- ▶ *V prostředí chronického zánětu dochází k produkci růstových a angiogenních faktorů, které mohou podporovat přežití a proliferaci maligních buněk a podpůrných tkání nádoru.*

⇒ **Teorie 3E**

- ▶ **Elimination:** imunitní dohled dokáže eliminovat některé premaligní a časné maligní léze
- ▶ **Editing:** tlak imunitního systému podporuje selekci klonů, které dohledu unikají
- ▶ **Escape:** proliferace těchto buněk vede ke vzniku nádoru, který již imunitní systém nedokáže zvládnout



Obr. 5.1 Tolerance vlastních tkání a imunitní systém

- ➔ Rovnováha imunitního systému:
 - ▶ Imunitní systém je fyziologicky v rovnováze – poskytuje účinnou **ochranu** proti patogenům a zároveň **toleruje** vlastní tkáň (obr. 5.1).
 - ▶ Porušení této rovnováhy vede ke snížené obraně proti cizím strukturám (zevní patogeny, nádory), nebo naopak k autoimunitním onemocněním.

NÁDOROVÉ ANTIGENY

- ➔ Modifikace DNA:
 - ▶ Mutace při dělení nádorové buňky.
 - ▶ Inkorporace nové genetické informace z viru.

Vznik nádorových antigenů

- ▶ **Alterace DNA** vytváří indukuje expresi nové proteinové sekvence nebo proteinů, které běžně nejsou (nebo téměř nejsou) exprimovány.
- ▶ **Buněčné dysregulace** mají za následek abnormálně vysoké hladiny proteinů.
- ▶ **Odkrytí nebo uvolňování antigenů** normálně sekvestrovaných uvnitř buňky, resp. nepřístupných imunitnímu systému (porucha struktury a funkce membrán).
- ➔ Části těchto nových struktur prezentuje systém MHC imunitním buňkám jako **neoantigeny**.
- ➔ Kdy je nádorový antigen je **vhodným cílem** imunoterapeutické strategie?
 - ▶ Musí být intenzivně exprimován nádorovou buňkou a minimálně buňkami normálními.
 - ▶ Musí být důležitý pro přežití a funkce nádorové buňky.
 - ▶ Musí obsahovat co nejvíce imunogenních epitopů.

Nádorové antigeny – důležité pojmy

- ➔ **Antigenní nálož (antigen load)** – kvantita daného antigenu v nádorových buňkách.
- ➔ **Mutační zátěž (tumor mutation burden, TMB)** – obvykle koreluje s množstvím neoantigenů v nádorech (vyšší počet mutací = lepší je odpověď na imunoterapii).
- ➔ Dysfunkce systému opravy nesprávného párování nukleotidů v DNA (**mismatch repair, MMR**) indukuje nádory s vysokým počtem nových mutací, které jsou relativně dobře léčitelné imunoterapií. Tyto poruchy se projevují tzv. **mikrosatelitovou nestabilitou (MSI)**, jejich hereditární formy se označují jako Lynchův syndrom.

- ⇒ Odpověď imunitního systému predikuje také **klonální antigenní heterogenita**; imunologicky příznivá je nízká heterogenita, je-li vysoká, jednotlivé nádorové klony se od sebe antigenně liší, a tudíž některé úspěšně uniknou imunitnímu systému

PROTINÁDOROVÁ IMUNITA – MECHANISMY

- ⇒ **Zprostředkované vrozeným imunitním systémem** – identifikuje a útočí na nádorové buňky bez ohledu na antigenovou specifitu:
 - ▶ *Buněčná (NK buňky, lymfocyty, neutrofilů a makrofágy) i humorální (komplement).*
- ⇒ **Zprostředkované adaptivním imunitním systémem:**
 - ▶ *Antigen-specifické B a T lymfocyty, schopnost generovat paměťové buňky.*
 - ▶ *Hlavními efektorovými buňkami jsou cytotoxické T lymfocyty (CD8+).*
 - ▶ *Expozice antigenu v nepřítomnosti **kostimulace** není dostatečná pro aktivaci a udržení účinné imunitní odpovědi. Právě **nedostatek kostimulace** je důvodem, proč dochází k **toleranci nádorů** imunitním systémem a ne jejich likvidaci v rámci immunosurveillance.*

Imunitní cyklus

- ⇒ **1. fáze adaptivní protinádorové odpovědi – iniciace a propagace**
 - ▶ *Pohlčení nádorových antigenů dendritickými buňkami (DC)*
 - ▶ *DC transportují antigeny do lymfatických uzlin a prezentují je T lymfocytům.*
 - ▶ *Aktivace lymfocytů je regulována kontrolními body protinádorové imunitní odpovědi – zejm. programmed death-1 (PD-1) a CTLA4; jejich funkci jsme dnes schopni terapeuticky ovlivnit (bližší viz kap. 25 Imunoterapie nádorů).*
- ⇒ **2. fáze – pronikání aktivovaných T lymfocytů do nádoru**
 - ▶ *Aktivované T buňky pronikají do nádorového mikroprostředí krevními cévami.*
 - ▶ *Endotel v místě nádoru prezentuje specifické molekuly mezibuněčného kontaktu a umožňuje extravazaci imunitních buněk.*
- ⇒ **3. fáze – rozpoznání a likvidace nádorových buněk**
 - ▶ *Zničení buněčné membrány systémem perforinů/granzymů.*
 - ▶ *Apoptóza vyvolaná vazbou mezi Fas ligandem na T lymfocytech a receptorem Fas na cílových buňkách.*

Usmrcení nádorových buněk vede k uvolnění dalších antigenů → znovuzahájení cyklu

- ▶ *Zánětlivá infiltrace nádoru může signalizovat stav protinádorové specifické imunity a naznačit, jakou imunoterapeutickou strategii v daném případě zvolit (tab. 5. 1).*

Imunomonitoring

- ▶ *Měření stavu imunitního systému a pravděpodobnosti vzniku účinné imunitní odpovědi. Využívá periferní krev, vzorky nádoru a stěry, stolici aj.*
- ▶ **Immunoscore** – určování typů a distribuce imunitních buněk v nádorovém mikroprostředí. Immunoscore je pro kolorektální karcinom validovaným prognostickým parametrem nezávislým na TNM stadiu.

6 PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

Josef Dvořák

MINIMUM PRO PRAXI

- Paraneoplastické syndromy jsou příznaky, které provázejí nádorové onemocnění a které není možné vysvětlit lokálním šířením nebo metastatickým rozsevem nádoru.
- Mohou signalizovat přítomnost nádoru dříve, než se nádor podaří diagnostikovat.
- V rámci léčebného sledování mohou upozornit na recidivu nádorového onemocnění obdobně jako nádorový marker.
- V některých případech mohou způsobovat vážné, až fatální komplikace.
- Účinkem protinádorové léčby paraneoplastické syndromy často (ale ne vždy) ustoupí spolu s regresí nádorového onemocnění.

ÚVOD

Paraneoplastické projevy jsou často nepřímým důsledkem nádorových onemocnění a zahrnují různé symptomy způsobené působením nádorových buněk nebo humorálních faktorů. Tyto projevy mohou zahrnovat metabolické, imunologické, endokrinologické a hematologické změny. Konkrétní paraneoplastický syndrom nemusí souviset s jedním nádorem a naopak jeden nádor se může projevit různými paraneoplastickými syndromy. Přesto se některé paraneoplastické syndromy vyskytují častěji u některých konkrétních nádorů a mohou se tak stát vodítkem v diagnostice.

PARANEOPLASTICKÉ PROJEVY

Anorexie a kachexie

➤ Ztráta chuti k jídlu (anorexie):

- ▶ Častý příznak pokročilého nádorového onemocnění.

➤ Kachexie:

- ▶ Postihuje až polovinu pacientů, zahrnuje:
 - » ztrátu hmotnosti a svalovou slabost
 - » sníženou imunitní odpověď
 - » energetický deficit způsobený preferenční anaerobní glykolýzou nádorových buněk

Horečka nádorového původu

Vzniká u 5 % onkologických pacientů bez infekční etiologie nebo vlivu léčby.

➤ Příčina:

- ▶ Porucha termoregulace zprostředkovaná cytokiny (např. IL-1, IL-6).

Hematologické změny

➤ Anemie:

- ▶ Nejběžnější hematologický projev způsobený:
 - » cytokiny (IL-1, IL-6, TNF)
 - » infiltrací kostní dřeně nebo autoimunitní hemolýzou

➤ Erytrocytóza:

- ▶ Nadprodukce erytropoetinu (např. karcinom ledvin).

➤ Leukocytóza a trombocytóza:

- ▶ Zvýšení hematopoetických růstových faktorů nebo IL-6.

➤ Tromboflebitida (Trousseauův syndrom):

- ▶ Typická u adenokarcinomu pankreatu.

➤ Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC):

- ▶ Závažná, i když vzácná komplikace.

Paraneoplastické endokrinopatie

➤ Hyperkalcemie:

- ▶ Nejčastější endokrinopatie způsobená:
 - » metastatickou destrukcí kostí
 - » aktivací osteoklastů (karcinom prsu, plic)

➤ Hypokalcemie:

- ▶ Nadprodukce kalcitoninu u medulárního karcinomu štítné žlázy.

➤ Cushingův syndrom:

- ▶ Nadprodukce ACTH nebo jeho prekurzorů (např. malobuněčný karcinom plic).

➤ Syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH):

- ▶ Hyponatremie u malobuněčného karcinomu plic.

➤ Hypoglykemie:

- ▶ Nadprodukce inzulinu nebo IGF (inzulinom).

➤ Karcinoidový syndrom:

- ▶ Flush, průjmy, bronchokonstrikce.
- ▶ Způsobený serotoninem, prostaglandiny.

➤ Akromegalie:

- ▶ Nadprodukce hormonu uvolňujícího růstový hormon (např. hypofyzární nádory).

➤ Hyperpigmentace kůže:

- ▶ Nadprodukce melanocyty stimulujícího hormonu (MSH).

REJSTŘÍK

A

adjuvantní léčba 96
AIDS 341
akutní leukemie u dětí 392
akutní lymfoblastická leukemie 345
akutní myeloidní leukemie 349
akutní stavy 159
alkohol 54
alopecie 173
alternativní léčba 148
anafylaxe a anafylaktický šok 165
analgetický žebříček podle WHO 173
anemie 41
anorexie 40, 156
ascites 156, 169

B

Bacillus Calmette-Guérin 127
biomarkery 33
bispecifické protilátky 126

C

cílená léčba 117
– dlouhodobé komplikace 188
– potenciální terče 117
cíle onkoterapie 95
cytopenie 132
cytostatika 103

D

deprese 76
deregulace buněčné energetiky 22
dětská onkologie 379
digitální subtrakční angiografie 50

diseminovaná intravaskulární
koagulace 41
dispenzarizace 182
dušnost 154

E

efektivní komunikace v onkologii 78
ekonomické důsledky nádorových
chorob 90
epidemiologické studie 46
epidemiologie nádorů 45
epigenetické změny 20
erytrocytóza 41
European Quality of Life Scale-5
Dimensions (EQ-5D) 87
Ewingův sarkom/PNET 383
expozice chemikáliím 55

F

farmakoekonomika 89
febrilní neutropenie 177
feochromocytom 327
fertilita 190
fluidoperikard 172
fluidothorax 170

G

gastrointestinální stromální
tumor 321
genetická nestabilita 19
genetické mutace 20
genomová nestabilita 17
genová terapie 133
– nežádoucí účinky 135

geriatrická onkologie 82
germinální buňky 190
germinální nádory u dětí 386
grading nádorů 62

H

Harlekýn syndrom 405
hematologické malignity 345
hereditární karcinom žaludku 25
hereditární syndromy 23
Hodgkinův lymfom 373
– u dětí 389
hodnocení účinnosti léčby
(endpoints) 96
horečka
– nádorového původu 41
– u pacienta po splenektomii 165
hormonální terapie 114
hranice ochoty platit (WTP) 91
hyperkalcemie 165
hyperviskozita 165
hyponatremie 165

Ch

chemoprolaxe 56
chemoterapie 102
– dlouhodobé komplikace 186
– nežádoucí účinky 107
– rezistence 104
chirurgická léčba viz onkochirurgie
chirurgické komplikace 129
chronická lymfocytární leukemie 353
chronická myeloidní leukemie 356
chronický zánět 36

I

imunitní cyklus 38
imunohistochemické markery 29
imunologie nádorů 36
imunomodulační látky 127
imunoterapeutické modalities 123
imunoterapie 123
– dlouhodobé komplikace 189

imunoterapie geneticky
modifikovanými lymfocyty 126
infekční příčiny malignit 56
infuzní reakce 181
inhibitory kontrolních bodů
imunitního systému 124
intervenční radiologie 140
intratumorální imunoterapie
onkolytickými viry 127
ionizující a ultrafialové záření 55, 109
izolovaná končetinová perfuze 131

J

jednofotonová emisní tomografie
(SPECT) 136

K

kachexie 40, 156
kancerogeneze 17
– a imunita 36
– mnohastupňová 24
Kaplanova-Meierova křivka 99
kašel 156
klasifikace nádorů 61
klinické studie 97
– výrazy používané ve statistickém
hodnocení 98, 99
klonální expanze 19
kognitivní dysfunkce 76
kolonoskopie viz screening
kolorektálního karcinomu
komplexní geriatrické hodnocení
(CGA) 83
komunikace s pacientem 78
– doporučení 79, 80
kontrastní látky 51
kouření 53, 207
kožní toxicita 180
kritéria kauzality 46
krvácení do dýchacích cest 165
krvácení do gastrointestinálního
traktu 165
kvalita života 86
– pečovateli 88

L

leukemie

- akutní lymfoblastická 345, 392
- akutní myeloidní 349, 392
- chronická lymfocytární 353
- chronická myeloidní 356
- prolymfocytární 359
- z vlasatých buněk 362

leukocytóza 41

limity dávek záření 51

lineární urychlovač 113

Liův-Fraumeniho syndrom 25

M

magnetická rezonance 51

maligní mezoteliom 210

maligní pleurální výpotek 156

malnutrice 132, 167

mammografie viz screening

karcinomu prsu

MASCC skóre 178

medicína založená na důkazech
(EBM) 101

melanom 307

mendelovská dědičnost 24

metastazování nádorů 30

metody tekuté biopsie 33

Mezinárodní klasifikace nemocí
(MKN) 61

mnohočetný myelom 364

modalita onkologické léčby 95

molekulární testy 33

monoklonální protilátky 118

N

nádor/karcinom

- anální 230
- centrálního nervového
systému 197, 397
- děložního hrdla 264
- děložního těla 259
- endokrinních žláz 327
- extrahepatálních žlučových
cest 240

- gastroezofageální jankce 216
 - gestační trofoblastické 275
 - gynekologický 254
 - hlavy 201
 - jater 236, 401
 - jícnu 216
 - kolorektální 225
 - krku 201
 - kůže 303
 - ledvinné pánvičky a ureterů 285
 - mediastina 205
 - močového měchýře 285
 - neuroendokrinní 334
 - neznámé primární lokalizace 337
 - ovaria 254
 - pankreatu 233
 - penisu 299
 - plic 205
 - pojivové tkáně 312
 - prostaty 291
 - prsu 246
 - renální 279
 - respiračního systému 205
 - spojený s infekcí virem HIV 340
 - štítné žlázy 329
 - thymu 212
 - trávicího systému 216
 - urologický 279
 - vaginy 268
 - varlat 295
 - vulvy 271
 - žaludku 221
 - žlučníku 240
- nádorová biologie 17
- nádorová obstrukce a perforace 163
- nádorové antigeny 37
- nádorové markery 68
- nádorové supresory 17, 20
- nádorový zánět 22
- nefroblastom 416
- neoadjuvantní léčba 96
- nespecifické imunomodulační
látky 127
- neuroblastom 404
- neuropatie 174

nevaskulární intervence 141
 nevolnost 176
 nízkomolekulární cílené léky 120
 nukleární medicína 136
 nutriční 166

O

obezita 54
 onkofertilita 190
 onkogeny 17, 20
 onkochirurgie 128
 – celková rizika u operanta 132
 – profylaktická 131
 onkologická bolest 172
 onkologická ostražitost
 (awareness) 67
 onkoprevence 52
 osteosarkom 408

P

pacient v terminálním stavu 155
 paliativní péče 96, 153
 paraneoplastické endokrinopatie 41
 paraneoplastické syndromy 40
 patologické fraktury 164
 patologie nádorů 27
 perikardiální výpotek 165
 perioperační chemoterapie 96
 počítačová tomografie 50
 polygenní dědičnost 24
 polymorbidita 84
 posttraumatická stresová porucha 76
 pozitronová emisní tomografie
 (PET) 136
 precizní onkologie 32
 prolymfocytární leukemie 359
 protinádorová imunita 38
 protinádorové vakcíny 125
 přežití bez progresu (PFS) 100
 příznaky nádorových onemocnění 65
 psychoonkologie 75

Q

QALY 91

R

radiofarmaka 138
 radioterapie 109
 – dlouhodobé komplikace 189
 rehabilitace 182
 rentgenové záření a radiační
 ochrana 51
 rizikové faktory maligních chorob 52

S

sarkom
 – kostí 312
 – měkkých tkání 317, 412
 screening 58
 – karcinomu děložního hrdla 59
 – karcinomu prostaty 60
 – karcinomu prsu 59
 – kolorektálního karcinomu 58
 – plicního karcinomu 59
 sdělování špatných zpráv 80
 sekvenování nové generace 33
 sentinelová uzlina 131
 sexuální poruchy 77
 skiografie 49
 skiaskopie 49
 skvamocelulární karcinomy 201
 spiknutí ticha 81
 staging nádorů 62
 symptomatologie nádorů 64
 syndrom
 – dědičného karcinomu prsu
 a vaječníků 25
 – horní duté žíly 160
 – intrakraniální hypertenze 159
 – karcinomu tlustého střeva 25
 – míšní komprese 161
 – nádorového rozpadu 162
 – Trousseauův 41

T

tamponáda srdce 165
 tekutá biopsie 68
 teorie 3E 36
 teorie dvou zásahů 23
 teranostika 138
 TNM klasifikace 62
 transplantace krvevorných
 buněk 143, 188
 trombocytóza 41
 tromboembolická nemoc 163
 tromboflebitida 41
 Trousseauův syndrom 41
 tumor-agnostické cíle v onkologii 35

U

úhrada léčiv 89
 ultrazvuk 50
 únik nádorů před imunitou 22, 39
 úzkost 76

V

varovné signály (red flags) 65
 vaskulární intervence 141
 virus HIV 340
 výpotky 169
 vysokodávkovaná chemoterapie
 s transplantací krvevorných
 buněk 143

W

Wilmsův nádor 416

Z

získané znaky maligního nádoru
 (hallmarks of cancer) 20
 zobrazovací metody 48
 zpracované maso a strava 54
 zvracení 176

Ž

životní prostředí 53