

 GRADA®

ONKOGYNEKOLOGIE

David Cibula
Luboš Petruželka
a kolektiv

Úplná obrazová příloha na CD



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Prof. MUDr. David Cibula, CSc., prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., a kolektiv

ONKOGYNEKOLOGIE

Autorský kolektiv:

doc. MUDr. Otakar Bělohávek, CSc.
MUDr. Jiří Bouda, Ph.D.
MUDr. Andrea Burgetová
prof. MUDr. David Cibula, CSc.
PhDr. Blanka Čepická
MUDr. Martin Doležel
MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.
doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
MUDr. Daniela Fischerová, Ph.D.
doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.
prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.
doc. MUDr. Zdeněk Holub, CSc.
MUDr. Natalia Jančárková, Ph.D.
Mgr. Danuše Jandourková
doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.
MUDr. Edita Kabičková
MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.
MUDr. Ivana Krajsová
MUDr. Jan Lacheta
MUDr. Pavla Líbalová, Ph.D.

MUDr. Ladislav Masák, CSc.
prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.
doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
MUDr. Jan Novotný, Ph.D.
MUDr. David Pavlišta, Ph.D.
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
doc. MUDr. Helena Robová, Ph.D.
MUDr. Karel Řežábek, CSc.
prof. MUDr. Zdeněk Seidl, CSc.
MUDr. Jiří Sláma
MUDr. Libor Ševčík, Ph.D.
doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG
doc. MUDr. Petra Tesařová, Ph.D.
MUDr. Věra Tomancová
MUDr. Václav Urbánek, CSc.
doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.
MUDr. Pavel Vítek
prof. PhDr. Petr Weiss, Ph.D.
MUDr. Eva Závadová, CSc.
MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

Recenzenti:

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
doc. MUDr. Bohuslav Svoboda, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2009
Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 3682. publikaci
Odpovědná redaktorka PhDr. Alena Palčová
Sazba a zlom Vladimír Vašek
Zpracování CD Antonín Plicka
Fotografie dodali autoři.
Perokresby MgA. Adam Souček
Počet stran 616
1. vydání, Praha 2009

Součástí publikace je CD s úplnou obrazovou přílohou.

Vytiskla tiskárna Finidr, s.r.o.
Lipová č.p. 1965, Český Těšín

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2665-6 (tištěná verze)
ISBN 978-80-247-7036-9 (elektronická verze ve formátu PDF)
© Grada Publishing, a.s. 2011

| | |
|----------------------------|-----------|
| Autoři | 19 |
| Předmluva | 21 |

Obecná část

| | |
|--|-----------|
| 1 Buněčný cyklus a apoptóza (Z. Kleibl) | 25 |
| 1.1 Buněčný cyklus | 26 |
| 1.1.1 Mitogenní signalizace a zahájení buněčného cyklu | 27 |
| 1.1.2 G1 fáze buněčného cyklu a její restriční bod | 36 |
| 1.1.3 S fáze: replikace DNA | 38 |
| 1.1.4 G2 fáze: kontrola integrity DNA a příprava na M fázi | 40 |
| 1.1.5 Mitóza (M fáze) | 41 |
| 1.2 Apoptóza | 42 |
| 1.2.1 Průběh | 42 |
| 1.2.2 Extrinzická cesta aktivace | 43 |
| 1.2.3 Intrinzická cesta aktivace | 45 |
| 1.2.4 Kontrolní fáze | 45 |
| 1.2.5 Exekutivní část apoptotické kaskády | 46 |
| 1.3 Význam znalosti buněčného cyklu a apoptózy pro klinickou praxi | 47 |
| Literatura | 47 |
| 2 Molekulární biologie v klinické praxi (M. Zikán) | 49 |
| 2.1 Molekulární principy tumorogeneze | 49 |
| 2.1.1 Protoonkogeny a onkogeny | 50 |
| 2.1.2 Tumor supresory | 51 |
| 2.1.3 Mechanizmy mutagenese | 52 |
| 2.1.4 Epigenetické změny | 53 |
| 2.1.5 Význam molekulární genetiky pro klinickou praxi | 53 |
| 2.2 Molekulární genetika některých gynekologických malignit | 54 |
| 2.2.1 Molekulární genetika ovariálního karcinomu | 54 |
| 2.2.2 Molekulární genetika karcinomu endometria | 59 |
| 2.2.3 Molekulární genetika karcinomu děložního hrdla | 61 |
| 2.3 Metody molekulární genetiky s významem pro klinickou praxi | 62 |
| 2.3.1 Polymerázová řetězová reakce | 62 |
| 2.3.2 Reverzně transkripční polymerázová řetězová reakce (RT-PCR) | 64 |
| 2.3.3 Real-time polymerázová řetězová reakce | 64 |
| 2.3.4 Elektroforéza nukleových kyselin nebo jejich fragmentů | 64 |
| 2.3.5 Hybridizace | 65 |
| 2.3.6 Metody mutační analýzy | 65 |
| 2.3.7 Sekvenování DNA | 67 |
| 2.3.8 Metody analýzy transkripčního profilu – microchip arrays | 67 |
| 2.4 Očekávaný rozvoj molekulární genetiky malignit | 68 |

| | |
|---|-----------|
| Literatura | 68 |
| 3 Hereditární syndromy (M. Zikán) | 69 |
| 3.1 Hlavní hereditární syndromy | 69 |
| 3.2 Syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječnicků | 69 |
| 3.2.1 Gen BRCA1 | 70 |
| 3.2.2 Gen BRCA2 | 71 |
| 3.2.3 Funkce proteinů BRCA1 a BRCA2 | 71 |
| 3.2.4 Riziko vzniku hereditárního karcinomu prsu a vaječnicků | 71 |
| 3.2.5 Karcinom prsu u nositelek mutací genů BRCA1 a BRCA2 | 72 |
| 3.2.6 Karcinom ovaria u nositelek mutací genů BRCA1 a BRCA2 | 73 |
| 3.2.7 Reprodukční faktory a riziko karcinomu prsu a vaječnicků u nositelek mutací | 74 |
| 3.2.8 Hormonální kontracepce u nositelek mutací genů BRCA1 a BRCA2 | 74 |
| 3.2.9 Mutační analýza genů BRCA1 a BRCA2 a indikace k vyšetření | 74 |
| 3.2.10 Klinická péče o nositele mutací | 76 |
| 3.3 Karcinom endometria jako součást hereditárního syndromu | 77 |
| 3.3.1 Riziko vzniku hereditárního karcinomu endometria | 78 |
| 3.3.2 Mutační analýza genů MMR systému a indikace k vyšetření | 78 |
| 3.3.3 Klinická péče o nositele mutací | 80 |
| Literatura | 80 |
| 4 Incidence, mortalita a prognóza (D. Pavlišta) | 83 |
| 4.1 Incidence a mortalita | 83 |
| 4.2 Prognóza | 86 |
| Literatura | 87 |
| 5 Histopatologie (P. Dundr) | 89 |
| Literatura | 89 |
| 6 Rizikové a prognostické faktory (P. Freitag) | 91 |
| 6.1 Rizikové faktory | 91 |
| 6.2 Prognostické faktory | 91 |
| Literatura | 92 |
| 7 Prevence a screening zhoubných nádorů (M. Zikán, D. Cibula) | 93 |
| 7.1 Prevence | 93 |
| 7.1.1 Primární prevence | 93 |
| 7.1.2 Sekundární prevence | 93 |
| 7.1.3 Terciární prevence | 93 |
| 7.1.4 Kvartérní prevence | 94 |
| 7.2 Screening | 94 |
| 7.2.1 Obecné principy | 94 |
| 7.2.2 Screening zhoubných nádorů reprodukčních orgánů | 95 |
| Literatura | 95 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 8 | Staging (<i>J. Sláma</i>) | 97 |
| 8.1 | TNM klasifikace | 97 |
| 8.2 | FIGO klasifikace | 99 |
| | Literatura | 99 |
| 9 | Diagnostika (<i>D. Fischerová, A. Burgetová, Z. Seidl, O. Bělohlávek</i>) | 101 |
| 9.1 | Klasické rentgenové zobrazovací metody | 101 |
| 9.2 | Další diagnostické metody | 104 |
| 9.3 | Moderní zobrazovací metody | 105 |
| 9.3.1 | Ultrazvukové vyšetření | 106 |
| 9.3.2 | Počítačová tomografie | 112 |
| 9.3.3 | Magnetická rezonance (MR) | 116 |
| 9.3.4 | Pozitronová emisní tomografie | 121 |
| 9.4 | Klinický staging | 124 |
| 9.4.1 | Využití zobrazovacích metod ve stanovení klinického stagingu | 125 |
| 9.4.2 | Shrnutí využití jednotlivých zobrazovacích metod v klinickém stagingu | 130 |
| | Literatura | 131 |
| 10 | Sérové nádorové markery (<i>L. Masák</i>) | 133 |
| 10.1 | Dělení nádorových markerů | 133 |
| 10.2 | Vlastnosti ideálního nádorového markeru | 134 |
| 10.3 | Charakteristika nejčastěji používaných nádorových markerů | 136 |
| 10.3.1 | Karcinoembryonální antigen (CEA) | 136 |
| 10.3.2 | Alfa-1-fetoprotein (AFP) | 136 |
| 10.3.3 | Tkáňový polypeptidový antigen (TPA) | 136 |
| 10.3.4 | Choriový gonadotropin (HCG) | 137 |
| 10.3.5 | Steroidní hormony | 137 |
| 10.3.6 | Inhibin | 137 |
| 10.3.7 | Laktátdehydrogenáza (LDH) | 137 |
| 10.3.8 | Antigen epidermálních karcinomů (SCCA) | 137 |
| 10.3.9 | CYFRA 21-1 | 138 |
| 10.3.10 | CA 125 | 138 |
| 10.3.11 | CA 19-9 | 138 |
| 10.3.12 | CA 72-4 | 138 |
| 10.3.13 | CA 15-3 | 138 |
| 10.3.14 | Kyselina sialová asociovaná s lipidy (LASA) | 139 |
| 10.3.15 | Inhibitor tripsinu asociovaný s tumory (TATI) | 139 |
| 10.3.16 | S karcinomem asociovaný sérový antigen (CASA) | 139 |
| 10.4 | Možnosti využití nádorových markerů v klinické praxi | 139 |
| | Literatura | 140 |
| 11 | Proteomika (<i>J. Lacheta</i>) | 143 |
| 11.1 | Metody proteomické analýzy | 144 |
| 11.1.1 | 2D-PAGE | 144 |
| 11.1.2 | Hmotnostní spektrometrie | 144 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 11.2 | Význam proteomické analýzy v onkogynekologii | 144 |
| 11.3 | Další „-omy“ | 147 |
| | Literatura | 147 |
| 12 | Léčba – úvod (D. Cibula) | 149 |
| 13 | Chirurgická léčba – úvod (D. Cibula) | 151 |
| 14 | Lymfatické mapování a koncept sentinelové lymfatické uzliny (L. Ševčík) | 153 |
| 14.1 | Historie | 154 |
| 14.2 | Lymfatický systém | 155 |
| 14.2.1 | Lymfa a lymfatické cévy | 155 |
| 14.2.2 | Lymfatické uzliny | 156 |
| 14.3 | Metody detekce SLN | 158 |
| 14.3.1 | Metoda využívající barvivo | 158 |
| 14.3.2 | Metoda využívající radiokoloid | 159 |
| 14.3.3 | Předoperační detekce SLN | 161 |
| 14.3.4 | Peroperační detekce SLN | 161 |
| 14.4 | Radiohygienická bezpečnost lymfatického mapování | 162 |
| 14.5 | Selhání lymfatického mapování | 163 |
| 14.6 | Histologické vyšetření lymfatických uzlin | 164 |
| 14.6.1 | Pooperační vyšetření lymfatických uzlin | 164 |
| 14.6.2 | Peroperační vyšetření SLN | 164 |
| 14.6.3 | Pooperační vyšetření SLN | 165 |
| 14.6.4 | Imunohistochemické metody zpracování SLN | 166 |
| 14.6.5 | Molekulárněbiologické metody zpracování SLN | 166 |
| 14.7 | Klinický a prognostický význam konceptu lymfatického mapování | 166 |
| | Literatura | 167 |
| 15 | Význam endoskopické chirurgie (Z. Holub) | 169 |
| 15.1 | Hysteroskopie | 169 |
| 15.1.1 | Úloha hysteroskopie v diagnostice a terapii gynekologických malignit | 169 |
| 15.1.2 | Limitace a rizika hysteroskopie | 169 |
| 15.2 | Laparoskopické operace | 169 |
| 15.2.1 | Laparoskopická technika | 169 |
| 15.2.2 | Laparoskopická lymfadenektomie | 170 |
| 15.3 | Závěr | 170 |
| | Literatura | 170 |
| 16 | Urologické komplikace (L. Jarolím) | 171 |
| 16.1 | Prevence urologických komplikací | 171 |
| 16.2 | Anatomie ureteru a cévního zásobení adnex, uteru a vaginy, hemostáza | 172 |
| 16.3 | Iatrogenní poranění ureteru | 172 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 16.3.1 | Poranění ureteru rozpoznaná peroperačně | 173 |
| 16.3.2 | Poranění ureteru rozpoznaná pooperačně | 174 |
| 16.4 | Iatrogenní poranění močového měchýře | 177 |
| 16.4.1 | Poranění měchýře při oddělování dělohy od měchýře | 177 |
| 16.4.2 | Poranění měchýře rozpoznané během gynekologické operace | 178 |
| 16.4.3 | Poranění měchýře nerozpoznané během gynekologické operace | 178 |
| 16.4.4 | Vezikovaginální píštěle | 178 |
| 16.5 | Rektovezikovaginální píštěle | 180 |
| 16.6 | Uretrovaginální píštěle | 181 |
| | Literatura | 182 |
| 17 | Chirurgické komplikace (R. Gürlich) | 183 |
| 17.1 | Únik obsahu gastrointestinálního traktu do dutiny břišní | 183 |
| 17.1.1 | Perioperační poranění trávicí trubice | 183 |
| 17.1.2 | Chirurgické výkony při poranění tenkého a tlustého střeva | 184 |
| 17.2 | Dehiscence anastomózy | 184 |
| 17.2.1 | Rizikové faktory | 185 |
| 17.2.2 | Diagnostika a léčba | 185 |
| 17.3 | Poperační porucha pasáže | 185 |
| 17.4 | Ranná infekce | 186 |
| | Literatura | 186 |
| 18 | Chemoterapie (J. Finek, D. Fischerová, J. Novotný, N. Jančárková) | 187 |
| 18.1 | Nejčastěji používaná cytostatika v onkogynekologii | 188 |
| | Literatura | 190 |
| 19 | Hormonální léčba (P. Libalová) | 191 |
| 19.1 | Steroidy | 191 |
| 19.2 | „Antihormony“ | 192 |
| 19.3 | Inhibitory aromatázy | 192 |
| 19.4 | Analoga gonadoliberinů | 192 |
| | Literatura | 193 |
| 20 | Cílená molekulární biologická léčba (L. Petruželka, E. Zavadová, J. Novotný) | 195 |
| 20.1 | Principy molekulární bioregulační léčby | 195 |
| 20.2 | Skupina receptorů epidermálních růstových faktorů EGFR | 195 |
| 20.3 | Signální transdukce | 196 |
| 20.4 | Monoklonální protilátky | 197 |
| 20.5 | Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) – blokáda tyrozinkinázy intracelulární domény receptoru pro epidermální růstový faktor | 198 |
| 20.6 | Imunoterapie a molekulární cílená léčba | 199 |
| 20.7 | Antiangiogenní terapie | 201 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 20.7.1 | Antiangiogenní léčba ovariálních karcinomů | 202 |
| 20.7.2 | VEGF receptor a tyrozinkinázové inhibitory | 204 |
| 20.8 | Nežádoucí účinky biologické léčby | 204 |
| | Literatura | 206 |
| 21 | Radioterapie (V. Tomancová, J. Vaňásek, P. Vítek, M. Doležel) | 207 |
| 21.1 | Princip protinádorového efektu radioterapie. | 207 |
| 21.2 | Metody | 208 |
| 21.2.1 | Základní pojmy | 208 |
| 21.2.2 | Technika radioterapie | 209 |
| 21.3 | Klasifikace | 213 |
| 21.4 | Nežádoucí účinky | 213 |
| 21.4.1 | Geneze nežádoucích účinků | 213 |
| 21.4.2 | Časné nežádoucí účinky | 214 |
| 21.4.3 | Pozdní nežádoucí účinky | 215 |
| | Literatura | 217 |
| 22 | Podpůrná léčba a léčba komplikací chemoterapie (P. Tesařová) | 219 |
| 22.1 | Hematologická toxicita | 219 |
| 22.1.1 | Anémie pacientů se zhoubnými nádory | 219 |
| 22.1.2 | Neutropenie a její léčba | 222 |
| 22.1.3 | Léčba febrilní neutropenie | 224 |
| 22.1.4 | Trombocytopenie | 226 |
| 22.2 | Prevence a léčba chemoterapií indukované nevolnosti a zvracení | 226 |
| 22.2.1 | Patofyziologie nauzey po chemoterapii | 227 |
| 22.2.2 | Emetogenní potenciál chemoterapie | 227 |
| 22.2.3 | Akutní zvracení | 228 |
| 22.2.4 | Odložené zvracení | 229 |
| 22.2.5 | Anticipované zvracení | 229 |
| 22.2.6 | Speciální situace | 229 |
| 22.3 | Mukozitida | 229 |
| 22.3.1 | Prevence | 230 |
| 22.3.2 | Léčba | 231 |
| 22.4 | Kardiotoxicita | 231 |
| 22.4.1 | Mechanismus kardiotoxicity | 231 |
| 22.4.2 | Rizikové faktory | 232 |
| 22.4.3 | Klinické příznaky | 232 |
| 22.4.4 | Snížení rizika | 233 |
| 22.4.5 | Sledování v průběhu léčby | 233 |
| 22.4.6 | Prognóza a léčba | 233 |
| 22.4.7 | Další kardiotoxická chemoterapeutika | 233 |
| 22.5 | Hyperkoagulační stavy spojené s malignitou | 234 |
| 22.5.1 | Patogeneze | 234 |
| 22.5.2 | Incidence tromboembolické nemoci | 235 |
| 22.5.3 | Vrozená trombofilie | 235 |
| 22.5.4 | Prevence a léčba | 236 |
| 22.6 | Enterotoxicita | 236 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 22.6.1 | Průjem | 236 |
| 22.6.2 | Zácpa | 237 |
| 22.6.3 | Kolitidy | 237 |
| 22.7 | Nefrotoxicita | 237 |
| 22.7.1 | Zhodnocení glomerulární filtrace pro přizpůsobení dávky cytostatika | 237 |
| 22.7.2 | Nefrotoxicita jednotlivých cytostatik | 238 |
| 22.8 | Neurologické komplikace chemoterapie | 240 |
| | Literatura | 243 |
| 23 | Symptomatická léčba (J. Novotný) | 245 |
| 23.1 | Maligní výpotek | 245 |
| 23.2 | Lymfedém | 246 |
| 23.3 | Bolest | 247 |
| 23.4 | Metastatické postižení skeletu | 249 |
| 23.4.1 | Základní charakteristika bisfosfonátů | 249 |
| 23.4.2 | Klinické využití bisfosfonátů | 250 |
| 23.5 | Únava | 250 |
| 23.6 | Nádorová anorexie a kachexie | 251 |
| 23.7 | Hospicová péče | 252 |
| | Literatura | 253 |
| 24 | Ochrana reprodukčních funkcí a možnosti zachování fertility (K. Řežábek) | 255 |
| 24.1 | Faktory zajišťující plodnost u ženy | 255 |
| 24.2 | Ochrana folikulů | 257 |
| 24.2.1 | Při operaci | 257 |
| 24.2.2 | Při radioterapii | 257 |
| 24.2.3 | Při chemoterapii | 257 |
| 24.3 | Mimotělní uchování oocytů či embryí | 257 |
| 24.3.1 | Uchování ovariální tkáně | 258 |
| 24.3.2 | Uchování oocytů | 258 |
| 24.3.3 | Kryokonzervace embryí | 259 |
| 24.3.4 | Ochrana folikulů analogy GnRH | 259 |
| 24.3.5 | Málo běžné a budoucí způsoby uchování fertility | 260 |
| 24.4 | Bezpečnost použití kryokonzervovaných buněk | 260 |
| 24.5 | Etické a právní otázky kryokonzervace tkání a buněk | 261 |
| 24.6 | Přijetí darovaných oocytů (embryí) | 261 |
| 24.7 | Za jak dlouho po léčbě zhoubného nádoru se lze snažit o těhotenství? | 262 |
| 24.8 | Praktický postup pro zachování reprodukčních funkcí | 262 |
| | Literatura | 263 |
| 25 | Hormonální substituce po léčbě zhoubných nádorů (D. Cibula) | 265 |
| 25.1 | Karcinom ovaria | 265 |
| 25.2 | Karcinom endometria | 266 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 25.3 | Karcinom děložního hrdla | 267 |
| | Literatura | 267 |
| 26 | Psychiatrická léčba onkologických pacientek (P. Mohr) | 269 |
| 26.1 | Duševní poruchy u nádorových onemocnění | 269 |
| 26.1.1 | Diagnostika duševních poruch u onkologických nemocných | 270 |
| 26.1.2 | Deprese | 270 |
| 26.1.3 | Úzkostné poruchy | 272 |
| 26.1.4 | Delirium | 273 |
| 26.1.5 | Suicidium | 274 |
| 26.2 | Terapie depresivních a úzkostných stavů | 276 |
| 26.2.1 | Farmakoterapie – antidepressiva | 276 |
| 26.2.2 | Farmakoterapie – anxiolytika | 280 |
| 26.2.3 | Farmakoterapie – hypnotika | 281 |
| 26.2.4 | Farmakoterapie – stimulancia | 282 |
| 26.2.5 | Psychoterapie | 283 |
| 26.3 | Terapie delirantních stavů | 283 |
| | Literatura | 285 |
| 27 | Psychologie onkologického pacienta (D. Jandourková, B. Čepická) | 287 |
| 27.1 | Osobnost pacienta | 287 |
| 27.2 | Vyrovňávání se s nemocí | 288 |
| 27.3 | Stadia nádorového onemocnění a jejich prožívání | 289 |
| 27.4 | Léčebné společenství | 291 |
| 27.5 | Psychosociální intervence u onkologicky nemocných | 291 |
| 27.6 | Péče o pečovatele | 293 |
| | Literatura | 294 |
| 28 | Sexuální rehabilitace u žen se zhoubnými nádory reprodukčních orgánů (V. Urbánek, P. Weiss) | 295 |
| 28.1 | Vliv onemocnění a jeho léčby na sexuální funkci | 295 |
| 28.1.1 | Vliv operační léčby zhoubných nádorů rodidel | 296 |
| 28.1.2 | Vliv aktinoterapie při zhoubném nádoru rodidel | 297 |
| 28.1.3 | Vliv chemoterapie při zhoubném nádoru rodidel | 298 |
| 28.2 | Sexuální rehabilitace | 298 |
| 28.2.1 | Poradenská péče | 299 |
| 28.2.2 | Sexoterapie | 300 |
| 28.2.3 | Minimalizace negativního vlivu tělesných postižení | 300 |
| 28.3 | Některé závěry pro praxi | 302 |
| | Literatura | 302 |
| 29 | Sledování po ukončení léčby (M. Mlynček) | 305 |
| | Literatura | 306 |

Speciální část

| | |
|--|------------|
| 30 Prekancerózy v gynekologii (<i>J. Sláma</i>) | 311 |
| 30.1 Prekancerózy vulvy | 311 |
| 30.1.1 Klasifikace | 311 |
| 30.1.2 Etiopatogeneze a rizikové faktory | 311 |
| 30.1.3 Klinický obraz | 312 |
| 30.1.4 Diagnostika | 312 |
| 30.1.5 Management a metody léčby | 312 |
| 30.1.6 Dispenzarizace | 313 |
| 30.2 Prekancerózy pochvy | 313 |
| 30.2.1 Klasifikace | 313 |
| 30.2.2 Etiopatogeneze a rizikové faktory | 314 |
| 30.2.3 Klinický obraz | 314 |
| 30.2.4 Diagnostika | 314 |
| 30.2.5 Management a metody léčby | 315 |
| 30.2.6 Dispenzarizace | 315 |
| 30.3 Prekancerózy děložního hrdla | 315 |
| 30.3.1 Klasifikace | 315 |
| 30.3.2 Etiopatogeneze | 317 |
| 30.3.3 Diagnostika | 320 |
| 30.3.4 Management | 330 |
| 30.3.5 Dispenzarizace | 336 |
| 30.3.6 Prevence karcinomu děložního hrdla | 337 |
| 30.4 Prekancerózy endometria | 339 |
| 30.4.1 Klasifikace | 339 |
| 30.4.2 Etiopatogeneze a rizikové faktory | 339 |
| 30.4.3 Klinický obraz | 339 |
| 30.4.4 Diagnostika | 339 |
| 30.4.5 Management a metody léčby | 340 |
| 30.4.6 Dispenzarizace | 340 |
| Literatura | 340 |
| | |
| 31 Nádory vulvy | 343 |
| 31.1 Incidence a mortalita (<i>D. Pavlišta</i>) | 343 |
| 31.2 Histopatologická klasifikace (<i>P. Dunder</i>) | 343 |
| 31.2.1 Maligní epitelové nádory | 344 |
| 31.2.2 Maligní mezenchymální nádory | 347 |
| 31.2.3 Maligní melanom | 348 |
| 31.3 Rizikové a prognostické faktory (<i>P. Freitag</i>) | 349 |
| 31.3.1 Rizikové faktory | 349 |
| 31.3.2 Prognostické faktory | 349 |
| 31.4 Staging (<i>J. Sláma</i>) | 350 |
| 31.5 Diagnostika (<i>D. Fischerová, A. Burgetová, Z. Seidl, O. Bělohlávek</i>) | 351 |
| 31.5.1 Diagnostické metody u zhoubného nádoru vulvy | 352 |
| 31.6 Sérové tumorové markery (<i>L. Masák</i>) | 353 |
| 31.7 Léčba | 353 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 31.7.1 | Chirurgická léčba (<i>D. Cibula</i>) | 353 |
| 31.7.2 | Lymfatické mapování a detekce sentinelové uzliny (<i>L. Ševčík</i>) | 361 |
| 31.7.3 | Význam endoskopické chirurgie (<i>Z. Holub</i>) | 368 |
| 31.7.4 | Radioterapie (<i>V. Tomancová, J. Vaňásek, P. Vítek, M. Doležel</i>) | 368 |
| 31.7.5 | Chemoterapie (<i>D. Fischerová, J. Novotný, L. Petruželka</i>) | 369 |
| 31.7.6 | Fertilitu zachovávající léčba (<i>H. Robová</i>) | 370 |
| 31.8 | Sledování po léčbě (<i>M. Mlynček</i>) | 370 |
| 31.9 | Melanom vulvy (<i>I. Krajsová</i>) | 370 |
| 31.9.1 | Incidence | 371 |
| 31.9.2 | Etiologie a patogenze | 371 |
| 31.9.3 | Klinický obraz | 371 |
| 31.9.4 | Klasifikace | 373 |
| 31.9.5 | Prognóza | 374 |
| 31.9.6 | Léčba | 374 |
| 31.9.7 | Diferenciální diagnostika | 377 |
| | Literatura | 378 |
| 32 | Nádory pochvy | 381 |
| 32.1 | Incidence a prognóza (<i>D. Pavlišta</i>) | 381 |
| 32.2 | Histopatologická klasifikace (<i>P. Dundr</i>) | 381 |
| 32.2.1 | Maligní epitelové nádory | 382 |
| 32.2.2 | Maligní mezenchymální nádory | 383 |
| 32.2.3 | Maligní melanocytární nádory | 384 |
| 32.3 | Rizikové a prognostické faktory (<i>P. Freitag</i>) | 384 |
| 32.3.1 | Rizikové faktory | 384 |
| 32.3.2 | Prognostické faktory | 385 |
| 32.4 | Staging (<i>J. Sláma</i>) | 385 |
| 32.5 | Diagnostika (<i>D. Fischerová, A. Burgetová, Z. Seidl, O. Bělohávek</i>) | 386 |
| 32.6 | Léčba | 388 |
| 32.6.1 | Chirurgická léčba (<i>D. Cibula</i>) | 388 |
| 32.6.2 | Radioterapie (<i>V. Tomancová, J. Vaňásek, P. Vítek, M. Doležel</i>) | 389 |
| 32.6.3 | Chemoterapie (<i>D. Fischerová, J. Novotný, L. Petruželka</i>) | 390 |
| | Literatura | 390 |
| 33 | Nádory děložního hrdla | 393 |
| 33.1 | Incidence a prognóza (<i>D. Pavlišta</i>) | 393 |
| 33.2 | Histopatologická klasifikace (<i>P. Dundr</i>) | 394 |
| 33.2.1 | Maligní epitelové nádory | 394 |
| 33.2.2 | Maligní mezenchymální nádory | 399 |
| 33.2.3 | Směšené maligní epitelové a mezenchymální nádory | 399 |
| 33.3 | Rizikové a prognostické faktory (<i>P. Freitag</i>) | 399 |
| 33.3.1 | Rizikové faktory | 399 |
| 33.3.2 | Prognostické faktory | 400 |
| 33.4 | Prevence a screening (<i>J. Sláma</i>) | 401 |
| 33.5 | Staging (<i>J. Sláma</i>) | 402 |
| 33.6 | Diagnostika (<i>D. Fischerová, A. Burgetová, Z. Seidl, O. Bělohávek</i>) | 405 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 33.6.1 | Diagnostické metody | 406 |
| 33.7 | Sérové tumorové markery (<i>L. Masák</i>) | 411 |
| 33.8 | Léčba | 412 |
| 33.8.1 | Chirurgická léčba (<i>D. Cibula</i>) | 412 |
| 33.8.2 | Lymfatické mapování a detekce sentinelové uzliny (<i>L. Ševčík</i>) | 426 |
| 33.8.3 | Význam endoskopické chirurgie (<i>Z. Holub</i>) | 435 |
| 33.8.4 | Radioterapie (<i>V. Tomancová, J. Vaňásek, P. Vítek, M. Doležel</i>) | 437 |
| 33.8.5 | Chemoterapie (<i>D. Fischerová, J. Novotný, L. Petruželka</i>) | 443 |
| 33.8.6 | Fertilitu zachovávající léčba (<i>H. Robová</i>) | 446 |
| 33.9 | Sledování po ukončení léčby (<i>M. Mlynček</i>) | 450 |
| | Literatura | 451 |

34 Nádory děložního těla 457

| | | |
|--------|--|-----|
| 34.1 | Epitelové nádory | 457 |
| 34.1.1 | Incidence a prognóza (<i>D. Pavlišta</i>) | 457 |
| 34.1.2 | Histopatologická klasifikace (<i>P. Dundr</i>) | 458 |
| 34.1.3 | Rizikové a prognostické faktory (<i>P. Freitag</i>) | 465 |
| 34.1.4 | Prevence a screening (<i>M. Zikán, D. Cibula</i>) | 466 |
| 34.1.5 | Staging (<i>J. Sláma</i>) | 467 |
| 34.1.6 | Diagnostika (<i>D. Fischerová, A. Burgetová, Z. Seidl, O. Bělohávek</i>) | 470 |
| 34.1.7 | Sérové tumorové markery (<i>L. Masák</i>) | 474 |
| 34.1.8 | Léčba | 474 |
| | ■ Chirurgická léčba (<i>D. Cibula</i>) | 474 |
| | ■ Význam endoskopické chirurgie (<i>Z. Holub</i>) | 480 |
| | ■ Radioterapie (<i>V. Tomancová, J. Vaňásek, P. Vítek, M. Doležel</i>) | 483 |
| | ■ Chemoterapie (<i>L. Petruželka, D. Fischerová, J. Novotný</i>) | 485 |
| | ■ Hormonální léčba (<i>P. Libalová</i>) | 487 |
| | ■ Fertilitu zachovávající léčba (<i>H. Robová</i>) | 488 |
| 34.1.9 | Sledování po ukončení léčby (<i>M. Mlynček</i>) | 489 |
| 34.2 | Sarkomy (<i>J. Špaček</i>) | 489 |
| 34.2.1 | Incidence a prognóza (<i>D. Pavlišta</i>) | 489 |
| 34.2.2 | Charakteristika a základní klasifikace | 489 |
| 34.2.3 | Diagnostika | 492 |
| 34.2.4 | Léčba | 492 |
| | ■ Chirurgie | 492 |
| | ■ Radioterapie (<i>V. Tomancová</i>) | 494 |
| | ■ Chemoterapie | 495 |
| | ■ Hormonální léčba | 496 |
| | ■ Léčba pokročilého onemocnění | 496 |
| | ■ Léčba recidiv | 496 |
| | ■ Dispenzarizace | 496 |
| | Literatura | 497 |

35 Nádory ovaria 503

| | | |
|--------|--|-----|
| 35.1 | Border line nádory (<i>D. Cibula</i>) | 503 |
| 35.1.1 | Klinická charakteristika | 503 |
| 35.1.2 | Histopatologická klasifikace (<i>P. Dundr</i>) | 503 |
| 35.1.3 | Prognostické faktory | 505 |
| 35.1.4 | Léčba | 506 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 35.1.5 | Sledování po léčbě | 508 |
| 35.2 | Epitelové nádory | 508 |
| 35.2.1 | Incidence a prognóza (<i>D. Pavlišta</i>) | 508 |
| 35.2.2 | Histopatologická klasifikace (<i>P. Dunder</i>) | 510 |
| 35.2.3 | Rizikové a prognostické faktory (<i>P. Freitag</i>) | 519 |
| 35.2.4 | Prevence a screening (<i>D. Cibula, M. Zikán</i>) | 521 |
| 35.2.5 | Staging (<i>J. Sláma</i>) | 524 |
| 35.2.6 | Diagnostika (<i>D. Fischerová, A. Burgetová, Z. Seidl, O. Bělohávek</i>) | 527 |
| 35.2.7 | Sérové tumorové markery (<i>L. Masák</i>) | 533 |
| 35.2.8 | Léčba | 534 |
| | ■ Chirurgická léčba (<i>D. Cibula</i>) | 534 |
| | ■ Význam endoskopické chirurgie (<i>Z. Holub</i>) | 543 |
| | ■ Radioterapie (<i>V. Tomancová</i>) | 544 |
| | ■ Chemoterapie (<i>L. Petruželka, D. Fischerová, J. Novotný</i>) | 544 |
| | ■ Hormonální léčba (<i>P. Libalová</i>) | 555 |
| | ■ Možnosti fertilitu zachovávající léčby (<i>H. Robová</i>) | 555 |
| 35.2.9 | Sledování po ukončení léčby (<i>M. Mlynček</i>) | 557 |
| 35.3 | Neepitelové nádory ovaria (<i>P. Libalová</i>) | 558 |
| 35.3.1 | Incidence | 558 |
| 35.3.2 | Histopatologie | 559 |
| 35.3.3 | Prevence a screening | 559 |
| 35.3.4 | Rizikové a prognostické faktory | 559 |
| 35.3.5 | Diagnostika | 559 |
| 35.3.6 | Gonadostromální nádory – specifické rysy a léčba | 560 |
| 35.3.7 | Germinální nádory ovaria | 564 |
| 35.3.8 | Nádory smíšené germinální a gonadostromální | 568 |
| 35.3.9 | Ovariální sarkomy | 568 |
| 35.3.10 | Malobuněčný karcinom ovaria – hyperkalcemický typ | 569 |
| 35.3.11 | Úloha endoskopie v léčbě neepitelových nádorů ovaria | 569 |
| | Literatura | 569 |
| 36 | Nádory vejcovodu | 575 |
| 36.1 | Incidence a prognóza (<i>D. Pavlišta</i>) | 575 |
| 36.2 | Histopatologická klasifikace (<i>P. Dunder</i>) | 575 |
| 36.3 | Rizikové a prognostické faktory (<i>P. Freitag</i>) | 576 |
| | 36.3.1 Rizikové faktory | 576 |
| | 36.3.2 Prognostické faktory | 576 |
| 36.4 | Staging (<i>J. Sláma</i>) | 576 |
| 36.5 | Diagnostika (<i>D. Fischerová, A. Burgetová, Z. Seidl, O. Bělohávek</i>) | 578 |
| 36.6 | Sérové tumorové markery, léčba a sledování po skončení léčby (<i>L. Masák, M. Mlynček</i>) | 579 |
| | Literatura | 579 |
| 37 | Nádory v dětském věku (<i>E. Kabičková</i>) | 581 |
| 37.1 | Nádory vaječníku | 581 |
| | 37.1.1 Klinické projevy | 584 |
| | 37.1.2 Diagnostika | 585 |
| | 37.1.3 Léčba a prognóza | 585 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 37.2 | Nádory dělohy | 586 |
| 37.3 | Nádory pochvy | 586 |
| 37.4 | Nádory vulvy | 587 |
| | Literatura | 587 |
| 38 | Nádory v graviditě (J. Bouda, J. Novotný) | 589 |
| 38.1 | Radioterapie | 589 |
| 38.2 | Chemoterapie | 591 |
| 38.2.1 | Bezpečnost podání jednotlivých cytostatik v průběhu těhotenství | 591 |
| 38.2.2 | Reverzibilní nežádoucí účinky cytostatik na vyvíjející se plod | 591 |
| 38.3 | Specifika onkochirurgického výkonu | 592 |
| 38.4 | Prekancerózy a zhoubné nádory děložního hrdla | 592 |
| 38.5 | Nádory ovaria | 594 |
| 38.6 | Ostatní gynekologické zhoubné nádory | 596 |
| 38.6.1 | Prekancerózy a zhoubné nádory vulvy | 596 |
| 38.6.2 | Prekancerózy a zhoubné nádory pochvy | 596 |
| 38.6.3 | Karcinom endometria | 597 |
| 38.7 | Negynekologické zhoubné nádory | 597 |
| 38.7.1 | Karcinom prsu | 597 |
| 38.7.2 | Maligní melanom | 597 |
| 38.7.3 | Lymfomy | 597 |
| 38.7.4 | Leukemie | 597 |
| | Literatura | 598 |
| | Zkratky | 599 |
| | Rejstřík. | 605 |



Autoři

doc. MUDr. Otakar Bělohlávek, CSc.

Oddělení nukleární medicíny – PET centrum,
Nemocnice Na Homolce, Praha

MUDr. Jiří Bouda, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN
Plzeň

MUDr. Andrea Burgetová

Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

prof. MUDr. David Cibula, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

PhDr. Blanka Čepická

S.E.N.A. s.r.o., Praha

MUDr. Martin Doležel

Oddělení klinické a radiační onkologie, Pardubická
krajská nemocnice, a.s.

MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení, Fakultní
nemocnice Plzeň
LF UK v Plzni

MUDr. Daniela Fischerová, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV v Praze

doc. MUDr. Zdeněk Holub, CSc.

Gynekologicko-porodnické oddělení, Oblastní
nemocnice Kladno, a.s.

MUDr. Natalia Jančárková, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

Mgr. Danuše Jandourková

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze

MUDr. Edita Kabičková

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK
a FN Motol v Praze

MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.

Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF
UK v Praze

MUDr. Ivana Krajsová

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN
v Praze

MUDr. Jan Lacheta

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

MUDr. Pavla Líbalová, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK
a FNKV v Praze

MUDr. Ladislav Masák, CSc.

Klinika gynekologickej onkológie, Onkologický
ústav sv. Alžbety v Bratislave a SZU Bratislava

prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika FN a UKF
Nitra

doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha, 3. LF UK, Centrum neuropsychiatrických studií

MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze a Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši s.r.o.

MUDr. David Pavlišta, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Helena Robová, Ph.D.

Gynekologicko porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze

MUDr. Karel Řežábek, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

prof. MUDr. Zdeněk Seidl, CSc.

Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Jiří Sláma

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Libor Ševčík, Ph.D.

Porodnicko-gynekologická klinika FN Ostrava

doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D., IFEPAG

Porodnická a gynekologická klinika, LFUK a FN v Hradci Králové

doc. MUDr. Petra Tesařová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Věra Tomancová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Václav Urbánek, CSc.

Sexuologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

Oddělení klinické a radiační onkologie, Pardubická krajská nemocnice, a.s.

MUDr. Pavel Víték

Ústav radiační onkologie, Fakultní nemocnice na Bulovce

prof. PhDr. Petr Weiss, Ph.D.

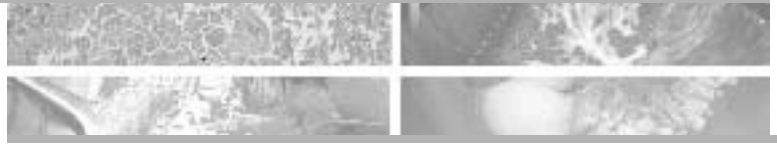
Sexuologický ústav 1. LF UK a VFN

MUDr. Eva Zavadová, CSc.

Ústav klinické imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze



Předmluva

V českém odborném písemnictví dosud nebyla problematika gynekologické onkologie v rozsahu podobném této knize zpracována. Onkogynekologie je přitom jednou ze základních subspecializací oboru gynekologie a porodnictví, a to nejen v Evropě, ale i ve většině rozvinutých zemí. Získání specializace vyžaduje nejdelší postgraduální přípravu, zejména vzhledem k nezbytnému počtu provedených chirurgických výkonů. V ČR bylo do roku 2007 jedinou možností pro získání této specializace složení atestace z klinické onkologie. Možnost subspecializace z gynekologické onkologie byla otevřena až v roce 2008. Požadavky na získání specializace jsou shodné s většinou zemí EU a byly převzaty z doporučení ESGO (European Society of Gynecological Oncology). Největší důraz je kladen na získání kvalitní erudice v onkochirurgii, součástí oboru je však komplexní léčba nádorů včetně podávání chemoterapie a podpůrné léčby.


Velká pozornost byla v ČR v posledních letech věnována systému centralizace péče o pacientky se zhoubným nádorem reprodukčních orgánů. Pod Onkogynekologickou sekci České gynekologicko-porodnické společnosti (ČGPS) byl ustanoven systém onkogynekologických center a spolupracujících oddělení. Systém je otevřený, s možností vyloučení či přijetí členů na základě počtu nových pacientek a počtu prováděných radikálních výkonů. Hlavním cílem je standardizace a zvýšení kvality diagnostické a léčebné péče. Přes veškeré úsilí a mnoho známých argumentů, dokládajících lepší výsledky léčby ve specializovaných centrech, je na těchto pracovištích v současnosti v ČR léčeno jen něco přes polovinu pacientek se zhoubnými nádory gynekologických orgánů. Věříme, že i tato kniha přispěje k úrovni poskytované péče i k centralizaci onkologických pacientek.

V incidenci zhoubných nádorů reprodukčních pánevních orgánů obsazuje Česká republika stabilně nepříznivá přední místa ve světových tabulkách. Incidence karcinomu endometria patří k nejvyšším na světě společně s USA, incidence karcinomu ovaria je jedna z nejvyšších v Evropě, srovnatelná pouze s Pobaltskými zeměmi nebo Dánskem. V incidenci

karcinomu děložního hrdla překračujeme více než dvojnásobně průměr Evropské unie; horší situace je pouze v některých zemích východní Evropy. Příčiny nepříznivé situace se liší u jednotlivých nádorů. U karcinomu děložního hrdla je to zejména neexistence organizovaného celoplošného screeningu, u dalších zhoubných nádorů přesné důvody neznáme; u karcinomu endometria se pravděpodobně uplatňují faktory životního stylu, u karcinomu ovaria může být jedním z důvodů malá frekvence užívání hormonální kontracepce v minulosti. Nepříznivé jsou i trendy vývoje incidence – u karcinomu endometria, ovaria i vulvy je dlouhodobě patrný pomalý nárůst. Pouze u karcinomu děložního hrdla je incidence stabilní, to však v žádném případě nelze považovat za úspěch – v ČR se nepodařilo napodobit výrazný pokles, který nastal ve všech zemích EU v důsledku zavedení organizovaného screeningu. V absolutních počtech v ČR každý rok onemocní okolo 4500 žen zhoubným nádorem jednoho z pánevních reprodukčních orgánů.

Kniha Onkogynekologie je určena především onkogynekologům, ale rozhodně ne pouze jim. Ucelený přehled problematiky by měli ocenit všichni gynekologové pracující v nemocničních zařízeních, kliničtí onkologové, radiční onkologové, ale i další odborníci, kteří pracují se ženami se zhoubnými nádory reprodukčních orgánů. Pečlivě vybraný kolektiv autorů čítá celkem 40 odborníků z celé ČR a ze Slovenska, kteří se dlouhodobě zabývají svěřenými oblastmi. Obsah odráží komplexnost problematiky a zdůrazňuje nutnost mezioborové spolupráce. Členy autorského kolektivu jsou kliničtí onkologové, chirurgové, urologové, psychiatři, psychologové, radiologové, radioterapeuti, sexuologové, dermatologové i teoretičtí vědci. Zcela záměrně nebyla problematika jednotlivých zhoubných nádorů svěřena jednomu autorovi, ale každý autor či kolektiv autorů zpracoval oblast své specializace.

Vzhledem k rozdílnému charakteru některých kapitol je kniha rozdělena do dvou částí. Obecná část obsahuje kapitoly, které se týkají nádorů všech nebo více orgánů, v části speciální je problematika rozdě-

lena podle jednotlivých orgánů. Atraktivitu publikace by mělo zvýšit i přiložené CD, obsahující bohatou obrazovou dokumentaci histologických, kolposkopických a peroperačních nálezů, zobrazovacích vyšetření a dalších. CD rovněž obsahuje barevné verze některých obrázků či fotografií, uvedených v knize v černobílé formě. Tyto obrázky jsou v textu označeny symbolem  a na konci kapitol je uvedený kompletní seznam obrázků, které se vztahují k dané problematice.

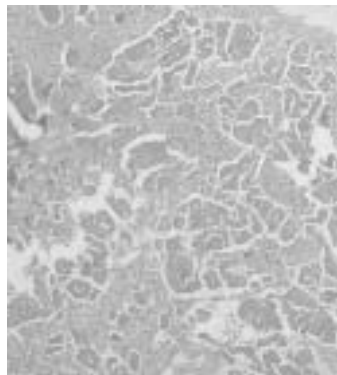
Je třeba upozornit i na problematiku, která v knize zpracována není a kterou by zde čtenář mohl hledat. Zhoubné nádory prsu byly opakovaně zpracovány v monografiích klinické onkologie. Rovněž chybí problematika gestační trofoblastické nemoci (GTN), kterou se v ČR zabývají dvě specializovaná centra

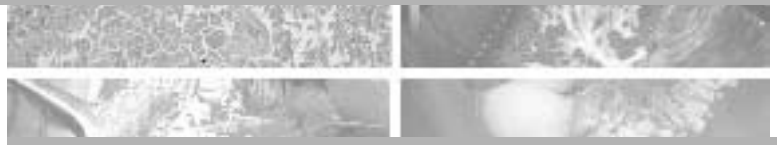
a byla v české literatuře přehledně zpracována v posledních letech několikrát.

Jedním z nedůležitějších posláních předmluvy je i poděkování oceňující velké úsilí věnované rozsáhlému dílu, které nemá komerční význam pro většinu aktérů. Srdečné poděkování za pochopení, podporu a spolupráci patří zejména autorskému kolektivu, který pečlivě připravil svěřené kapitoly, aby později trpělivě snášel četné připomínky editora; oběma recenzentům, kteří ve velmi krátké době rozsáhlé dílo připomínkovali; redaktorce – PhDr. Aleně Palčové, která významně přispěla k výsledné podobě knihy i rychlosti jejího vydání; grafikovi i akademickému malíři, kteří s citem zpracovali bohatou grafickou část; ale i mnoha kolegům a blízkým, kteří téměř rok snášeli časové zaneprázdnění autorů a editorů.

Praha, duben 2009
David Cibula

Obecná část





Buněčný cyklus a apoptóza

Nejvýznačnější charakteristikou nádorových buněk je jejich nekontrolovatelný růst napříč výstavbovým plánem organismu. Tento výstavbový plán počíná u jednotlivých buněk, sdružujících se do buněčných uskupení, ze kterých se skládají tkáně tvořící jednotlivé orgány, uspořádané do orgánových soustav. Výstavbovému plánu organismu odpovídá i jeho řízení – lokální regulace jednotlivých buněk v rámci tkání je realizována pomocí lokálních působků, růstových faktorů, zatímco regulaci orgánů a jejich soustav ovládají neurohumorální systémy. Správnou funkci buněčných komponent trvale dozoruje imunitní systém. Vznik maligního nádoru je poruchou této vyvážené regulace. Porucha začíná na úrovni buněk maligně transformované tkáně. Ta při selhání kontrolních imunitních mechanismů a v důsledku distančně se šířících metastáz může vyvolat až příznaky systémového kolapsu vedoucího ke smrti. Ačkoliv postup nádorové transformace se v jednotlivých případech odlišuje, neoplastická tkáň vždy vykazuje některé shodné charakteristiky:

- autonomii v produkci růstových signálů,
- sníženou senzitivitu k inhibičním růstovým signálům,
- poruchy apoptózy,
- bezprahový replikační potenciál (imortalizaci),
- poruchy v reparaci DNA (genomová instabilita),
- významnou angiogenezi,
- schopnost tkáňové invazivity a metastázování.

Nekontrolovatelný růst nádoru je výsledkem selhání regulačních pochodů v buňce. Jsou tak postiženy dva kritické děje, které se doplňují v ovlivňování tkáňové homeostázy – **buněčný cyklus a apoptóza**. Rovnováha mezi novotvorbou buněk vznikajících dělením v buněčném cyklu a zánikem opotřebených, nepotřebných či poškozených buněk v procesu apoptózy charakterizuje normální fyziologický stav ve tkáni dospělého organismu. Nádorové buňky se vždy vyznačují poruchou této rovnováhy, jež je způsobena zvýšením rychlosti buněčného cyklu a rezistencí k indukci apoptózy. Negativní regulace buněčného cyklu a zvýšení senzitivity k proapoptotickým me-

chanizmům v nádorové buňce tvoří tedy základní obecný koncept protinádorové terapie.

Maligní nádor je genetickým onemocněním. Na podkladě genetických alterací a s přispěním epigenetických změn vznikají autonomně se chovající nádorové buňky. Genetické změny – mutace (změny primární struktury genomové DNA) vznikají průběžně ve všech buňkách v organismu v důsledku působení exogenních vlivů (fyzikálních, chemických i biologických) i endogenních pochodů (chyby při replikaci DNA, tvorba endogenních produktů metabolismu s genotoxickými účinky). K těmto genetickým alteracím se přidružují epigenetické změny (změny metylace DNA či modifikace histonů) ovlivňující expresi genetické informace. Bez ohledu na to, zda se jedná o poškození rozsáhlé části genomu či mutace na úrovni jediného deoxyribonukleotidu genomové DNA, pro maligní transformaci je rozhodující kvalitativní a kvantitativní poškození tří skupin genů:

- **protoonkogenů**, kódujících bílkovinné produkty pozitivně ovlivňující buněčné dělení (promitotické působení) a přežívání buněk (antiapoptotické působení),
- **tumor supresorových genů**, jejichž genové produkty působí negativní regulaci buněčného cyklu nebo aktivaci apoptózy,
- **DNA reparačních genů**, které kódují proteiny podílející se na procesech oprav genomové DNA a její regulaci.

Mutace v onkogenech, které způsobují jejich trvalou aktivaci, nebo zvýšená exprese onkogenů umožňují buněčné dělení, které se v postižené buňce stává autonomním dějem, a to bez ohledu na jeho potřebu ve vztahu k vlastnímu organismu. Na akcentované proliferaci nádorových buněk se podílí i ztráta negativních regulačních signálů buněčného dělení, které vyplývá z vyřazení tumor supresorových genů mutacemi nebo hypermetylacemi jejich promotorních sekvencí. Aktivované produkty protoonkogenů a defekty některých tumor supresorových genů (účastnících se regulace apoptózy) inhibují v nádorově transformovaných buňkách spuštění apoptózy.

Poruchy DNA reparačních mechanismů dovolují v postižené buňce tolerovat vznik mutací, které by za normálních okolností vedly k zástavě buněčného cyklu a/nebo k apoptóze. Prostředí genomové nestability v prvotním klonu maligně transformovaných buněk vede kaskádovitě ke vzniku dalších genových alterací. Zakládají se tak genotypově i fenotypově odlišné subpopulace původního nádorového klonu.

V poslední době je silně diskutovaným tématem i otázka prvotní populace, ze které vzniká iniciální klast (cluster) nádorově transformovaných imortalizovaných buněk. V každé tkáni lze vysledovat (předpokládat) tři hlavní vývojové populace, které jsou nutné pro jejich fyziologickou obnovu v průběhu lidského života, neboť – až na výjimky (např. pyramidální nervové buňky) – existence většiny buněk představuje zlomek doby života organismu. Pro obnovu tkáně je tedy nutné, aby v ní byly přítomny takové buňky, jejichž replikační potenciál je srovnatelný s dobou života celého organismu. Těmito buňkami jsou (pravděpodobně) **tkáňově specifické kmenové buňky**. Jejich koncentrace ve tkáni je velmi nízká, vyznačují se sice neomezeným replikačním potenciálem, avšak nízkou mitotickou aktivitou. S ohledem na to, že z těchto kmenových buněk musí vzniknout veškeré populace specializovaných buněk příslušné tkáně, vyznačují se chyběním většiny fenotypových znaků maturovaných buněčných populací. Kmenové tkáňové buňky jsou tedy nositeli časově neomezeného replikačního potenciálu ve tkáni. Tento úkol plní tím, že obnovují zásobu **progenitorových buněk**. Progenitorové buňky se na rozdíl od kmenových buněk vyznačují omezeným replikačním

potenciálem, avšak rychlým dělením, schopností migrace a schopností se diferencovat do podoby buněk specializovaných buněčných populací příslušné tkáně. V jejich fenotypové výbavě se tak podle stupně jejich diferenciace setkáváme se znaky maturovaných buněk. **Specializované buňky tkání** vznikající diferenciací ze svých progenitorů tvoří >99 % buněčné populace ve tkáních. Jsou vykonavateli tkáňově specifických funkcí, avšak v průběhu jejich diferenciace dochází k výraznému snížení jejich replikačního potenciálu. Diferencované buňky v průběhu svých několika dělení stárnou a musí být nahrazeny novou populací buněk vznikajících diferenciací z progenitorů.

S ohledem na známé charakteristiky nádorových buněk (neomezený replikační potenciál, ztráta kontaktní inhibice, neúplná exprese fenotypových znaků plně diferencovaných buněk tkáně atd.) je pravděpodobné, že prvotní klon nádorově transformovaných buněk (**nádorové kmenové buňky**) vzniká postupnou kumulací genetických a epigenetických alterací spíše na úrovni kmenových nebo progenitorových buněk než v majoritních populacích plně maturovaných buněk tkání.

Řešení otázky původu populací buněk v maligním nádoru je nejenom významným teoretickým problémem, ale její řešení může přinést značný pokrok v onkologické terapii. Většina současných strategií sice umožňuje likvidaci satelitních populací masy nádorových buněk, avšak pravděpodobně není adekvátně účinná na kmenové buňky nádoru. Jejich setrvávání ve tkáních je pravděpodobně častou příčinou recidivy onemocnění

1.1 Buněčný cyklus

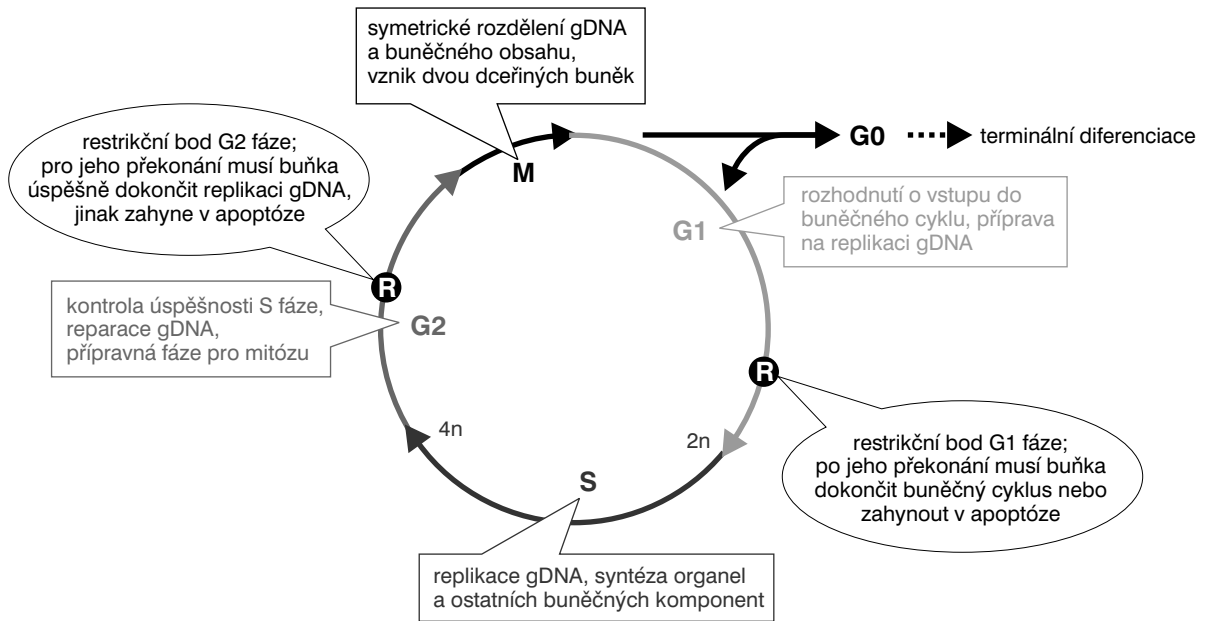
Buněčný cyklus je biochemický děj, který reguluje vznik dvou dceřiných buněk z jedné buňky mateřské. Ačkoliv morfologické charakteristiky buněčného dělení jsou známy již dlouho, teprve v posledních letech se podařilo ozřejmit základní molekulární podstatu buněčného cyklu a částečně i jeho regulaci.

Za normálních okolností se většina buněk v organismu nachází v klidové, tzv. **G0 fázi**, kdy i přes intenzivně probíhající intracelulární metabolismus a zapojení buňky v plnění specializovaných úkolů příslušné tkáně nedochází k přípravě na buněčné dělení. Za fyziologického stavu je vstup buňky do buněčného cyklu umožněn po splnění několika základních podmínek:

- dělení buňky musí být pozitivně stimulováno mitogenní signalizací,
- pro dělení buňky musí existovat dostatečný prostor ve tkáňové nise,
- k dělení může dojít pouze v buňce s intaktním genomem,
- pro dělení musí mít mateřská buňka dostatek stavebních substrátů (především deoxynukleosidtrifosfátů pro syntézu DNA) a energie (ve formě ATP).

Všechny tyto podmínky jsou do různé míry alterovány u maligně transformovaných buněk.

V rámci vlastního buněčného cyklu musí buňka vyřešit dva klíčové problémy. Prvním je absolutně přesné a správné kopírování genomové DNA proce-



Obr. 1.1 Schéma fází buněčného cyklu s vyznačením klíčových úkolů v průběhu jednotlivých fází a charakteristika hlavních restrikčních bodů (R) (gDNA – genomová DNA)

sem replikace DNA. Společně s replikací pochopitelně probíhá i zdvojení počtu buněčných organel a ostatních celulárních komponent pro nově vznikající dvě dceřiné buňky. Druhý úkol spočívá v symetrickém rozdělení mateřské buňky tak, aby dceřiné buňky obsahovaly přesnou polovinu replikovaného genetického materiálu a rovněž přibližnou polovinu buněčných organel a ostatních komponent. Řešení těchto dvou základních úkolů v rámci buněčného cyklu odpovídá i jeho rozdělení na fáze. Oběma hlavním fázím, ve kterých dochází k replikaci genomové DNA (S fáze) a konečnému dělení genetického materiálu a buněčného obsahu do dceřiných buněk (M fáze), předcházejí přípravná a kontrolní fáze (G1 a G2 fáze, obr. 1.1).

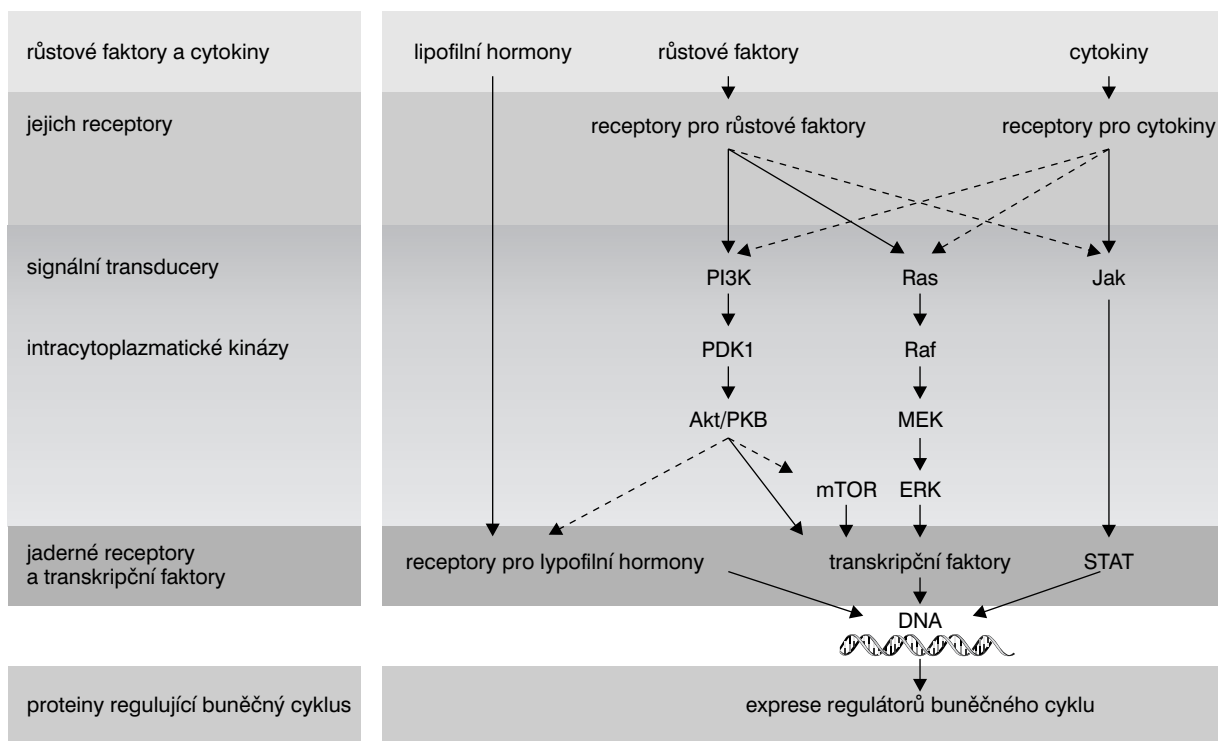
Přípravné fáze obsahují kontrolní, tzv. „restrikční“, body, jejichž překonání je kritickou podmínkou vstupu do následující fáze buněčného cyklu. Nadto restrikční body umožňují synchronizaci buněčného cyklu s dalšími pochody, nesouvisejícími přímo s buněčným dělením (např. reparací DNA).

1.1.1 Mitogenní signalizace a zahájení buněčného cyklu

V každém okamžiku působí na buňky řada pozitivních a negativních mitogenních signálů. Podmínkou zahájení buněčného cyklu je převaha pozitivní mitogenní signalizace, která většinou pochází z vnějšího

prostředí buňky. V buňce je tento signál přenášen a amplifikován cestou signálně transdukčních kaskád. Jednotlivé komponenty kaskád jsou buď malé molekuly s funkcí druhých posílů, nebo specializované bílkoviny aktivované nadřazenou signální molekulou. Po své aktivaci (často zprostředkované fosforylací) tyto proteiny specificky interagují s bílkoviny na další úrovni kaskády, které aktivují. Konečným cílem promitogenní signalizace je buněčné jádro, kde dochází ke specifickému ovlivnění míry transkripce určitých genů. Změna genové exprese se týká především regulátorů buněčného cyklu. Celý systém přenosu signálu do buněčného jádra zahrnuje několik logických a kompartmentových úrovní (obr. 1.2):

- **růstové faktory** (EGF, FGF, IGF), **cytokiny** (interleukiny, interferony, TNF),
- **receptory pro růstové faktory** (např. EGFR, ErbB2, receptorové tyrozinkinázy) a **receptory pro cytokiny** (např. TNFR1, IL-6R, receptor pro erythropoetin, receptory bez vlastní tyrozinkinázové aktivity spojené se samostatnými tyrozinkinázami),
- **přenašeče signálu** (signální transduktory, např. Ras, MAPK, Jak),
- **intracytoplazmatické kinázy** (např. RAF, MAPK, JAK) zprostředkovávající přenos signálu cytoplazmou a jeho amplifikaci,
- **jaderné receptory a transkripční faktory** (např. estrogenní receptor, RXR receptor, c-MYC) zod-



Obr. 1.2 Schéma hlavních cest přenosu signálu pro aktivaci buněčného cyklu. Mezi nejdůležitější signálně transdukční systémy patří aktivace receptorů pro steroidní hormony a kaskády zahrnující PI3K, Ras/MAPK a Jak/STAT.

povědné za aktivaci genů pro regulátory buněčného cyklu,

- **proteiny přímo regulující buněčný cyklus** (např. cykliny).

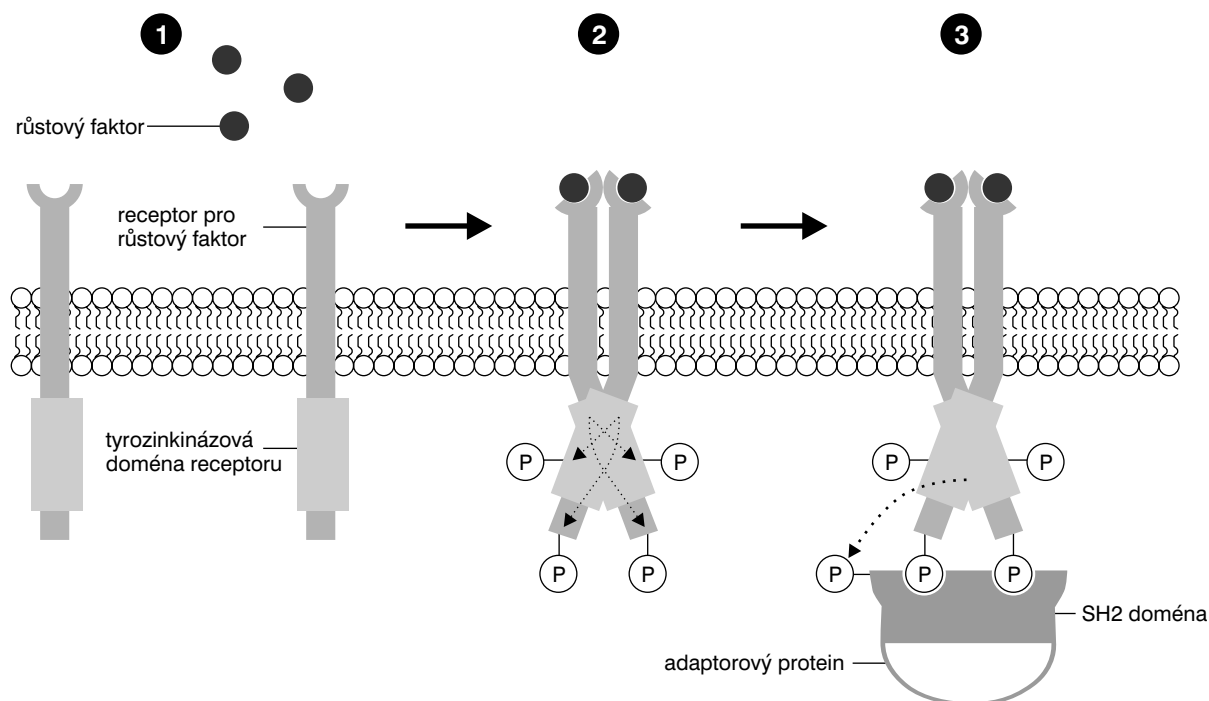
■ Receptory lokalizované na cytoplazmatické membráně a jejich kinázy

Mitogenní stimulaci iniciují hormony pocházející ze žláz s vnitřní sekrecí nebo signální molekuly produkované v samotné tkáni – cytokiny a růstové faktory.

Růstové faktory s mitogenními účinky jsou polypeptidy a proteiny produkované lokálně buňkami tkání, na které zpětnovazebně působí. Jedná se (na rozdíl od hormonů) o signalizaci s krátkým (lokálním) dosahem účinku. Při dosažení určité koncentrace a v závislosti na typu a stupni maturace cílových buněk způsobují růstové faktory mitogenní aktivaci buňky (přesun z G0 do G1 fáze). Například působením epidermálního růstového faktoru (EGF) či desičkového růstového faktoru (PDGF) dochází ke stimulaci buněčného dělení a zahájení G1 fáze. Inzulinu podobné růstové faktory (insulin-like growth factors, IGF-I a IGF-II) jsou v řadě tkání podmínkou pro úspěšný průchod G1 fází buněčného cyklu. Kromě stimulace proliferace však růstové faktory a cytokiny ovlivňují v cílových buňkách i řadu

dalších aktivit (metabolismus, diferenciaci nebo růst). Je nezbytné si uvědomit, že všechny buňky organismu jsou v průběhu své existence trvale stimulovány řadou tkáňových působků – růstových faktorů vytvářejících komplexní signální síť. Bez této neustávající stimulace by buňky zanikly apoptózou.

Membrána buněk je pro proteinové molekuly růstových faktorů neprostupná. Proto působí na cílové buňky prostřednictvím specifických receptorů – **receptorů pro růstové faktory** – zodpovědných za transmembránový přenos signálu. Tyto receptory jsou vytvářeny v cílových buňkách a lokalizovány v jejich cytoplazmatické membráně. Navázání molekul růstových faktorů vede ke změnám uspořádání bílkovinného řetězce (konformace) v receptorových molekulách a jejich dimerizaci (obr. 1.3). Receptory pro růstové faktory se vyznačují vlastní kinázovou aktivitou (hovoříme o tzv. receptorových tyrozinkinázách). Kinázová aktivita katalyzuje fosforylaci vlastního receptoru v jeho cytoplazmatické části, což je podmínkou pro navázání adaptorových proteinů (např. Grb). Tato vazba následně umožní navázání intracelulárních přenašečů signálu (transduktorů; např. Ras protein). Intracelulární transduktory jsou zodpovědné za přenos signálu z aktivovaných receptorových komplexů na kaskádu kináz v cytoplazmě.



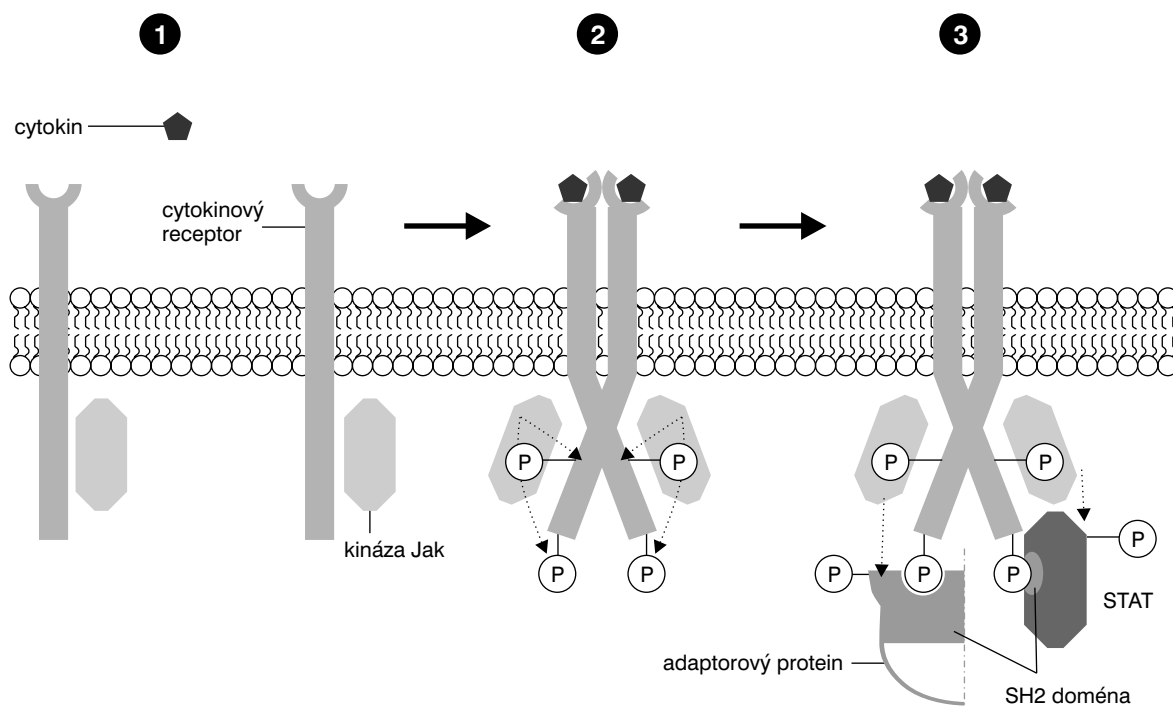
Obr. 1.3 Schéma aktivace receptorů pro růstové faktory. (1) Receptory pro růstové faktory jsou lokalizovány v cytoplasmatické membráně cílových buněk. Vně buňky se nachází extracelulární část receptoru (doména) sloužící pro navázání příslušného růstového faktoru. Receptory pro růstové faktory obsahují intracytoplasmatickou tyrozinkinázovou doménu. (2) Po navázání ligandu – růstového faktoru – receptorové molekuly dimerizují a dochází v nich ke změně konformace vyvolávající aktivaci tyrozinkinázových domén. Kinázová aktivita katalyzuje fosforylaci tyrozिनových zbytků v cytoplasmatické části receptoru. (3) Fosforylovaný receptor slouží pro navázání tzv. adaptorových proteinů. Adaptorové proteiny jsou po interakci s receptorovým komplexem často fosforylovány receptorovou tyrozinkinázovou doménou. Navázání adaptorového proteinu umožňuje interakci širšího spektra dalších proteinů (ovlivňujících signální transdukcii) s aktivovaným receptorovým komplexem. Adaptorové proteiny rozpoznávají fosforylované receptory díky přítomnosti vazebných domén (typicky Src-homologní (SH2) domény, které se vyskytují např. v proteinech Src, Grb, STAT, PI3K, Abl, SOCS).

Následná kaskádovitá fosforylace cytoplasmatických kináz umožňuje šíření signálu cytoplazmou a jeho amplifikaci. Mezi hlavní signální cesty aktivující buněčnou proliferaci patří aktivace kaskády mitogeny aktivovaných proteinkináz (MAPK), aktivace fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) a Jak/STAT kaskáda. Na konci kinázových kaskád jsou fosforylovány transkripční faktory, které aktivují genovou expresi na úrovni syntézy mRNA konkrétních genů (nebo skupin genů).

Podobně jako růstové faktory, i **cytokiny** jsou lokálními produkty tkání. Na rozdíl od růstových faktorů cytokiny vykazují především imunomodulační účinky. **Receptory pro cytokiny** postrádají vlastní tyrozinkinázovou aktivitu a jsou aktivovány podobným mechanismem jako receptory pro růstové faktory. Úlohu vnitřní tyrozinkinázové domény zde přebírají samostatné molekuly intracelulárních tyrozinkináz (např. kináza Jak; obr. 1.4).

Poruchy protoonkogenů kódujících růstové faktory a jejich receptory jsou častým nálezem u řady maligních tumorů. Nejčastějšími typy genových alterací jsou multiplikace genů, kdy vlivem poruch v genomové DNA dochází ke zmnožení kopií genů kódujících růstové faktory a jejich receptory v genomu maligně transformovaných buněk. Následná zvýšená exprese zmnožených genů vyvolává hyperstimulaci promitogenní signalizace. Časté jsou i mutace v genech receptorů pro růstové faktory. Aktivací mutace vedou k syntéze mutovaných, trvale aktivních receptorů bez ohledu na jejich stimulaci ligandem.

Receptor **HER2/neu** z rodiny receptorů pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor, EGFR) kódovaný genem *ErbB-2* zvyšuje v řadě tkání proliferaci aktivací kaskád MAPK a PI3K. Amplifikace genu *ErbB-2* se vyskytuje u přibližně 25–30 % karcinomů prsu, kde je spojena se zvýšeným rizikem recidiv a horší prognózou onemocnění. Vyskytuje se rovněž asi u 6–8 % karcino-



Obr. 1.4 Schéma aktivace receptorů s asociovanou tyrozinkinázovou aktivitou. (1) S ohledem na chybění vlastní kinázové domény v receptoru je (2) fosforylace tyrozिनových zbytků receptoru po jeho aktivaci ligandem (způsobuje dimerizaci a změnu konformace) katalyzována asociovanou kinázou (například Jak kinázou). Tato kináza fosforyluje receptor na základě konformační změny vyvolané jeho aktivací ligandem. (3) Kináza Jak kromě samotné receptorové molekuly následně fosforyluje i efektorové molekuly STAT, případně aktuálně dostupné adaptorové molekuly (viz dále obr. 1.8).

mů ovaria a 9–30 % karcinomů endometria, kde je známkou zhoršeného celkového přežití. Klinický význam *ErbB-2* spočívá především v možnosti inhibice jeho genového produktu pomocí humanizované monoklonální protilátky trastuzumabu (Herceptinu), který se s vysokou afinitou váže na extracelulární doménu HER2/neu receptoru a znemožňuje jeho aktivaci. Použití trastuzumabu u karcinomu prsu a ostatních nádorů (karcinomů plic, ovaria, endometria, ORL oblasti) je podmíněno přítomností vysoké exprese *ErbB-2*.

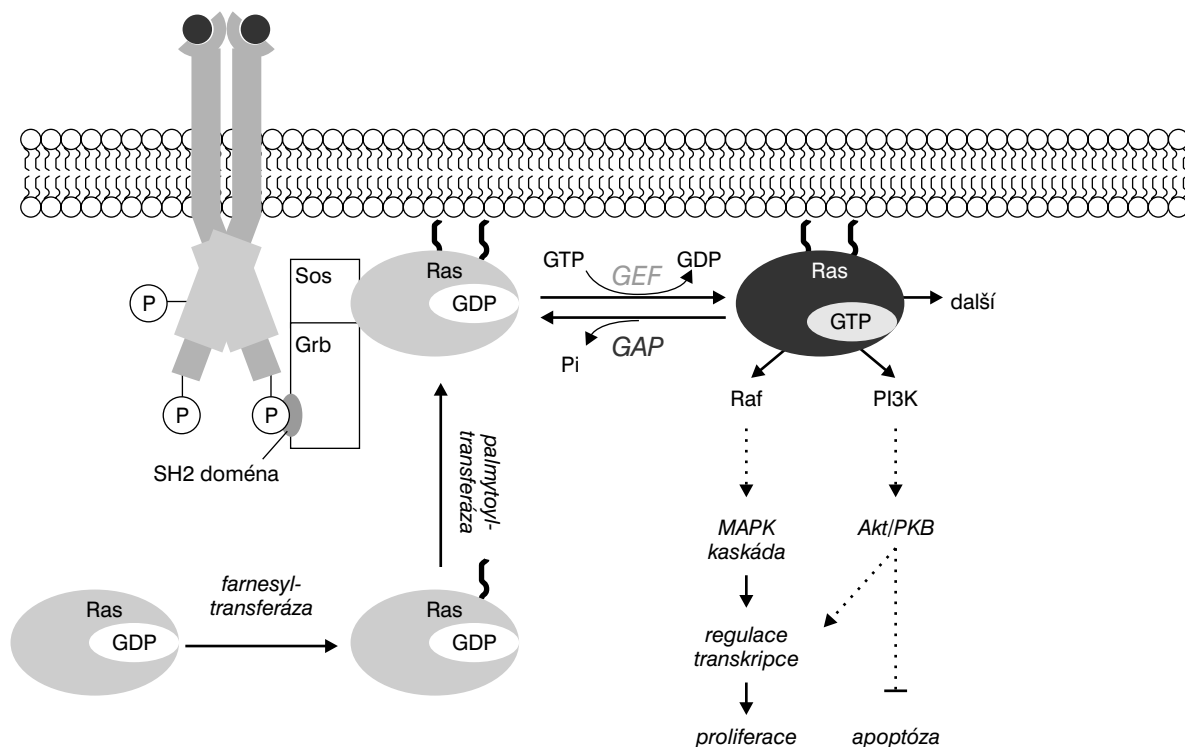
Receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) je rovněž vysoce exprimovaný u řady solidních tumorů. Jeho zvýšená exprese se vyskytuje u 35–70 % karcinomů ovaria. Podobně jako je tomu v případě HER2/neu i EGFR je atraktivním cílem specifické protinádorové léčby. V případě EGFR je pro klinické použití schváleno několik monoklonálních protilátek s mechanismem účinku podobným trastuzumabu. V současnosti je používán cetuximab (Erbix) pro léčbu metastázujícího kolorektálního karcinomu; probíhají studie léčby karcinomu cervixu, endometria a ovaria. Další monoklonální protilátky (matuzumab, EMD 72000) určené pro léčbu karcinomu ovaria jsou ve studiích fáze I/II.

Kromě protilátkových inhibitorů EGFR jsou vyvíjeny i nízkomolekulární látky intracelulárně inhibující tyrozinkinázovou aktivitu EGFR. Mezi tyto léky již používané v klinické praxi patří erlotinib (Tarceva) určený pro léčbu pokročilého karcinomu pankreatu a nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma, NSLC) a gefitinib (Iressa) pro terapii pokročilého NSLC. Duálním EGFR a HER2/neu inhibitorem schváleným pro léčbu pokročilého karcinomu plic je lapatinib (Tyverb).

Vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), aktivující angiogenezi, vykazuje potentní účinky na růst karcinomu ovaria *in vitro*. Ve stadiích II a III klinického testování je bevacizumab (Avastin), protilátka proti VEGF schválená pro léčbu metastázujících NSLC a karcinomů kolorekta. V jedné ze studií bylo monoterapií bevacizumabem dosaženo zlepšení klinické odpovědi u 21 % léčených pacientek s pokročilým karcinmem ovaria.

■ Ras protein

Přenos mitogenního signálu z aktivovaných receptorů na cytoplazmatické membráně často probíhá přes Ras proteiny. Ras proteiny tvoří rodinu molekulár-



Obr. 1.5 Schéma aktivace Ras proteinu. Aktivace proteinu Ras probíhá v oblasti vnitřního listu cytoplazmatické membrány, kde je protein Ras ukotven pomocí kovalentně vázaných lipofilních molekul mastných kyselin. Tato kovalentní modifikace je zprostředkována farnesylo- a palmitoyltransferázou. Stimulace receptoru (např. receptoru pro růstové faktory) způsobí navázání adaptorových molekul (Grb, Sos), které umožní navázání inaktivního proteinu Ras-GDP. GEF aktivita proteinu Sos umožní směnu GDP>GTP v proteinu Ras. Aktivovaný Ras-GTP asociuje s Raf kinázou, která zahajuje vlastní kaskádovou fosforylaci dalších kináz (MEK, ERK), nebo aktivuje fosfatidylinozitol-3-kinázu (PI3K), což vede k aktivaci Akt/proteinkinázy B (PKB). Kromě těchto dvou hlavních směrů může Ras-GTP ovlivňovat i řadu dalších signálních cest. Inaktivace Ras proteinu je zprostředkována hydrolyzou GTP na GDP+Pi, která je katalyzována vnitřní GTPázovou aktivitou proteinu Ras a urychlena proteiny GAP.

ních přepínačů signálu exprimovaných ve většině tkání. Aktivace Ras ovlivňuje řadu intracelulárních pochodů, především růst, diferenciaci, morfogenezi, transport vezikul a uspořádání cytoskeletu. Pro přenos mitogenních signálů na kaskády kináz slouží hlavně proteiny H-Ras, K-Ras a N-Ras (p21^{Ras}). Protoonkogeny kódující tyto proteiny jsou mutovány přibližně u 30 % všech lidských nádorů.

Aktivace molekuly Ras proteinu spočívá ve směně GDP za GTP (obr. 1.5). Proteiny Ras jsou funkčně blízké α -podjednotce G proteinů. Společným znakem je transdukční signální aktivita a schopnost směřovat guanozinfosfáty (GTP nebo GDP). Signálně aktivní forma molekuly je Ras-GTP. Ras protein má vlastní, avšak pomalou GTPázovou aktivitu hydrolyticky štěpící navázaný GTP na GDP, čímž se obnovuje signálně neaktivní stav Ras proteinu (Ras-GDP). Oscilace mezi stavem s navázaným GDP nebo GTP v Ras proteinu jsou ovlivňovány pomocnými proteiny. Zatímco proteiny skupiny GEFs (guanine nucleotide exchange factors; např. proteiny

Sos) usnadňují směnu GDP→GTP, a tak urychlují aktivaci Ras molekuly (působí proonkogeně), proteiny GAPs (GTPase activating proteins; např. neurofibromin – NF1) přibližně 10 000× urychlují štěpení vázaného GTP, čímž zásadně zkracují poločas aktivovaného Ras proteinu (působí antionkogeně).

Ras protein je zakotven na vnitřním povrchu cytoplazmatické membrány buněk pomocí lipidové kotvy tvořené zbytky mastných kyselin – kyseliny farnesylové a palmitové. Posttranslační modifikace molekuly Ras proteinu farnesylotransferázou a palmitoyltransferázou je podmínkou pro správnou lokalizaci a tedy i funkci Ras proteinu.

S aktivovaným receptorem je molekula Ras proteinu asociována pomocí heterodimeru tvořeného proteiny Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) a Sos. Grb podjednotka (díky SH2 doméně) slouží k navázání Ras molekuly na aktivovaný receptor, zatímco Sos protein s GEF aktivitou napomáhá aktivaci Ras proteinu.

Protein Ras se u člověka vyskytuje v podobě tří homologních proteinů H-Ras, K-Ras a N-Ras, exprimovaných v různých tkáních. Nejčastěji se mutace vyskytují v protoonkogenu *K-Ras* – u karcinomů pankreatu (70–90 %) a karcinomů plic (20–50 %), výjimečně u karcinomů prsu a ovaria. Je zajímavé, že mutace v *K-Ras* genu nebo jeho efektoru *B-Raf* se u karcinomu ovaria vyskytují u >50 % nádorů s nízkým gradíngem (invazivní mikropapilární serózní karcinomy a serózní borderline tumory), zatímco u agresivních forem serózních karcinomů se prakticky nenacházejí. U karcinomů endometria je výskyt mutací v *Ras* genech popisován v rozmezí 2–20 %. Mutace se výrazně častěji nacházejí u karcinomů endometria typu I (~26 %) než typu II (serózní karcinomy; <2 %).

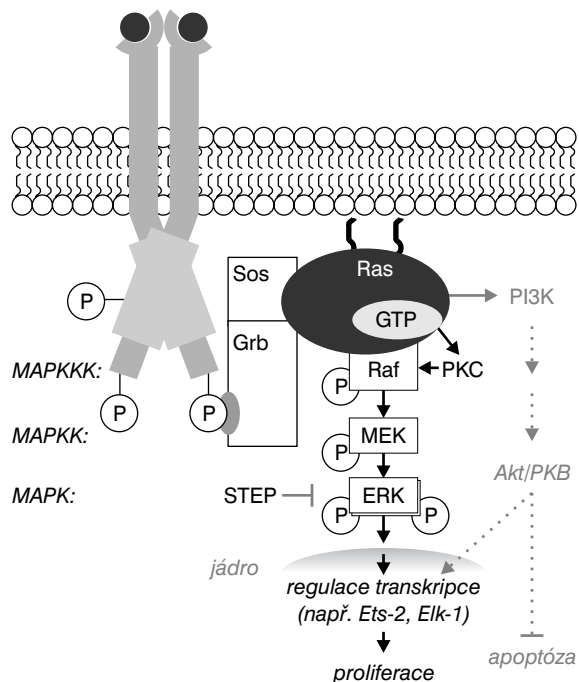
S ohledem na častý výskyt mutací v genech *Ras* u řady nádorových onemocnění se jeho ovlivnění stalo cílem protinádorové léčby. Jednou z možností je inhibice farnesylace, v jejímž důsledku by mělo být zabráněno ukotvení Ras proteinu v cytoplazmatické membráně, které je nezbytné pro efektivní přenos signálu z aktivovaných receptorů na kinázy kaskád.

Ve stadiu klinických studií je několik perorálních inhibitorů farnesyltransferázy (tipifarnib – R115777, lonafarnib – SCH66336, BMS-214662, L778123), avšak dosavadní výsledky léčby u karcinomu plic zůstávají za očekáváním.

■ MAP kinázová kaskáda

Kaskáda mitogeny aktivovaných proteinkináz (MAPK) reguluje řadu buněčných aktivit včetně regulace proliferace, diferenciace nebo syntézy autokrinních růstových faktorů. Obvyklým signálním substrátem aktivovaného Ras proteinu v mitogenní signalizaci je kináza **Raf** (obr. 1.6). Tato serin/treoninová kináza se vyskytuje v podobě tří homologních proteinů: A-Raf, B-Raf a Raf-1. Asociací s aktivovaným Ras-GTP dochází v molekule Raf ke konformační změně, v jejímž důsledku je aktivována její kinázová doména. Aktivovaný protein Raf následně disociuje z komplexu s Ras proteinem a fosforyluje kinázu **MEK** (MAP and ERK kinase, MEK1 a MEK2). Substrátem těchto duálně specifických kináz (serin/treoninové kinázy) je proteinkináza **ERK** (extracellular signal-regulated kinase). Fosforylace ERK kináz (ERK1 a ERK2) způsobuje jejich dimerizaci, po které přestupuje ERK do buněčného jádra. Intranukleárně ERK fosforyluje řadu transkripčních faktorů (např. Elk-1, Ets-2), které v konečném důsledku stimulují expresi cyklinu D1 (kap. 1.1.2).

Aktivované kinázy v MAPK kaskádě jsou za normálních okolností defosforylovány specifickými fos-

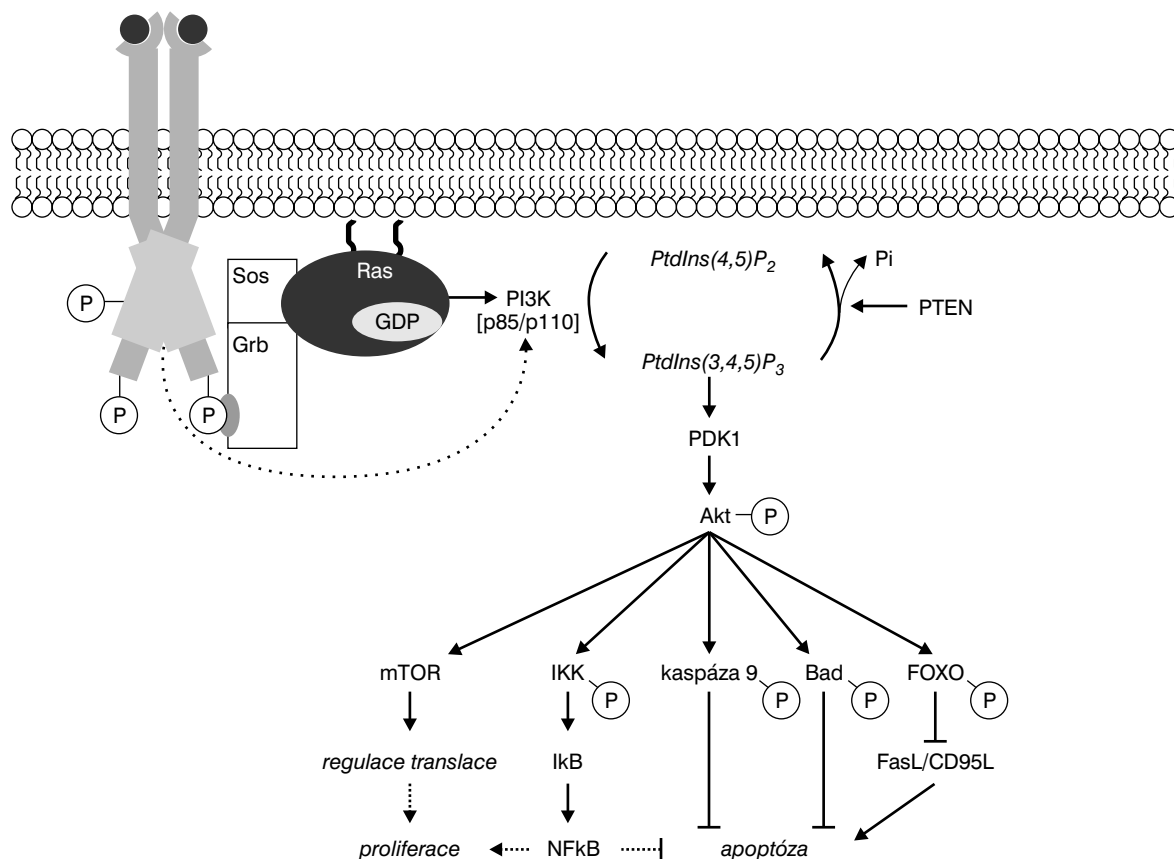


Obr. 1.6 Schéma přenosu signálu cestou kaskády MAPK. Aktivovaný Ras protein umožňuje navázání kinázy Raf, která se autokatalyticky fosforyluje a následně disociuje z komplexu s Ras-GTP. Raf fosforyluje kinázu MEK, která následně fosforyluje ERK. Po fosforylaci molekula ERK vytváří homodimer, který je translokován do buněčného jádra, kde fosforyluje transkripční faktory (např. Ets-2 nebo Elk-1) indukující expresi řady genů, jejichž proteinové produkty se podílejí na růstu a diferenciaci buňky (např. Elk-1 aktivuje expresi transkripčních faktorů iniciujících následně syntézu cyklinů skupiny D umožňujících přesun z G1 do S fáze buněčného cyklu). Komponenty kaskády MAPK jsou často označovány podle stupňů aktivace kinázové aktivity – MAPkináza kinázy kinázy (MAPKKK; např. Raf), MAPkináza kinázy (MAPKK; např. MEK) a MAPkináza (např. ERK).

fatázami. Například aktivovaná ERK2 kináza je defosforylována fosfatázami **STEP** (striatum-enriched phosphatase) nebo **DUSP2** (dual specific serin/threonine phosphatase – jejíž exprese může být aktivovaná proteinem p53). Defosforylace ERK2 blokuje její aktivační doménu, což zabraňuje transportu ERK2 do buněčného jádra.

Zatímco mutace v *Raf-1* a *A-Raf* genech jsou poměrně vzácné, mutace v protoonkogenu *B-Raf* se vyskytují u řady nádorů, nejvíce u melanomu (70 %), papilárního karcinomu štítné žlázy (50 %) a kolorektálního karcinomu (15 %). U karcinomu ovaria se (podobně jako v případě mutací v *Ras* genu) mutace *Raf* vyskytují u nádorů s nižším gradíngem; zřídka se vyskytují u karcinomu děložního hrdla a endometria.

Pro ovlivnění aktivity mutovaných Raf proteinů se studuje řada nízkomolekulárních inhibitorů v různých



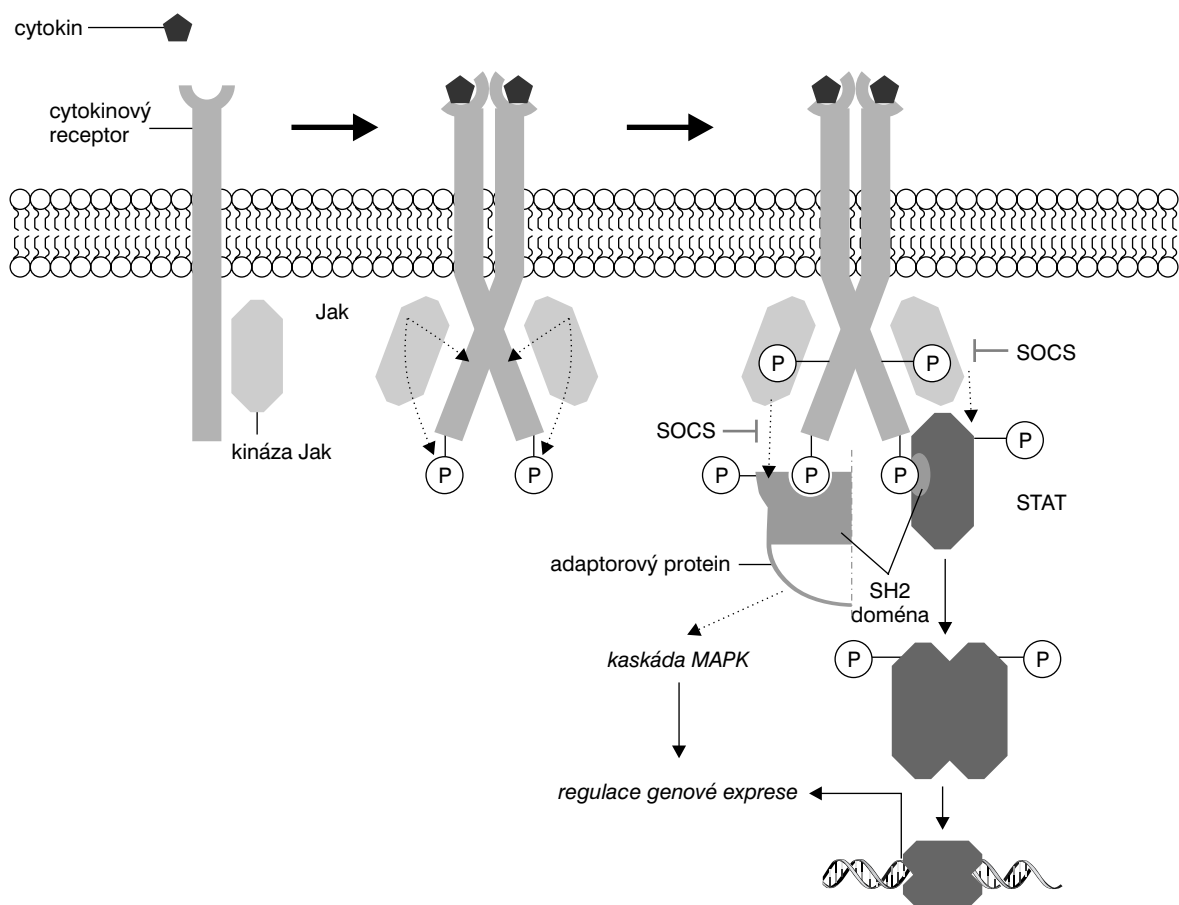
Obr. 1.7 Schéma aktivace Akt/PKB. Receptorové tyrozinkinázy aktivují PI3K/Akt kaskádu cestou interakce s molekulou proteinu Ras, nebo přímou interakcí s aktivovanou receptorovou tyrozinkinázou. Indukovaná kinázová aktivita PI3K fosforyluje PtdIns(4,5)P₂ na PtdIns(3,4,5)P₃. Molekula PtdIns(3,4,5)P₃ aktivuje PDK1, jejímž substrátem je tyrozinkináza Akt ovlivňující řadu intracelulárních pochodů: Akt kináza inaktivuje protein Bad (Bcl-2 associated death promoter), prokaspázu 9 a Forkhead proteiny (FOXO – regulátory exprese FasL/CD95L) čímž inhibuje apoptózu (dále kap. 1.1.2). Fosforylací proteinu mTOR (mammalian target of rapamycin) se podílí na regulaci translace. Fosforylace IKK (IκB kinase) umožňuje inaktivaci IκB (inhibitor of NFκB) s následnou aktivací transkripčního faktoru NFκB. Aktivita NFκB umožňuje prodloužené přežívání nebo diferenciaci a inhibici apoptózy v řadě buněčných populací. Fosforylace eNOS (endothelial nitric oxide synthase) reguluje syntézu NO a fosforylace GSK-3β (glycogen synthase kinase-3β) se podílí na regulaci glukózového metabolismu. Negativní regulace Akt/PKB je zprostředkována produktem tumor supresorového genu PTEN. Fosfatáza PTEN hydrolyticky štěpí PtdIns(3,4,5)P₃ za vzniku signálně neaktivního PtdIns(4,5)P₂.

ných stádiích klinického hodnocení. U pacientek s karcinomem ovaríí probíhají studie s použitím sora-fenibu – společného multikinázového inhibitoru receptoru pro VEGF (VEGFR), receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGFR), kináz B-Raf, Raf-1 a c-Kit. V klinickém hodnocení jsou rovněž preparáty konstruované na základě antisense oligonukleotidů (ISIS 5132), jejichž cílem je snížení exprese Raf interferencí s Raf mRNA.

Rovněž MEK kinázy jsou možným cílem protinádorové léčby, především u pacientů s konstitutivní aktivací Ras či Raf proteinů a mitogenně aktivních receptorů pro růstové faktory. Ve stadiu klinických studií je několik jejich nízkomolekulárních inhibitorů (např. CI-1040, AZD6244).

■ Aktivace PI3K a Akt/PKB

Fosfatidylinositolfosfáty (PtdInsP) jsou fosfolipidy fyziologicky se vyskytující v cytoplazmatické membráně. Signální aktivita těchto malých molekul s funkcí druhých signálních posílů závisí na stupni jejich fosforylace, kterou katalyzuje **fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K)**. PI3K je heterodimerním proteinem složeným z katalytické p110 podjednotky (PIK3CA) fosforylující PtdInsP a regulační podjednotky p85 (PIK3R1), jež má funkci adaptorového proteinu (obsahuje SH2 doménu). PI3K tak může být aktivována jednak Ras proteiny, jednak přímo receptorovými tyrozinkinázami. PI3K aktivuje serin/treoninovou proteinkinázu **PDK1** (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1), která následně



Obr. 1.8 Schéma signální cesty *Jak/STAT*. Po aktivaci ligandem cytokinem fosforyluje kináza *Jak* molekuly cytokinových receptorů v jejich intracytoplasmatické oblasti. Fosforylované receptorové molekuly umožňují navázání transkripčních faktorů *STAT*. Molekuly *STAT* jsou fosforylovány *Jak* kinázou, následně se uvolňují z receptorového komplexu, dimerizují a po translokaci do buněčného jádra regulují genovou expresi. Inhibice *Jak/STAT* signalizace spočívá v kompetici *SOCS* proteinů se *STAT* proteiny ve vazbě na *Jak* kinázy. Po fosforylaci *Jak* kinázou jsou aktivované receptory pro cytokiny schopny prostřednictvím vazby adaptorových proteinů aktivovat i další signálně-transdukční cesty, jako je např. *MAP* kinázová kaskáda.

fosforyluje proteinkinázu **Akt** (označovanou též proteinkináza B, **PKB**). *Akt/PKB* se vyskytuje v podobě tří vysoce homologních proteinů *Akt1* (*PKB α*), *Akt2* (*PKB β*) a *Akt3* (*PKB γ*). Substrátem *Akt* kináz je pestrá skupina proteinů, jejichž fosforylaci *Akt* ovlivňuje řadu buněčných aktivit, především inhibici apoptózy, růst a proliferaci buněk nebo energetický metabolismus (obr. 1.7).

Negativním regulátorem signální cesty *PI3K/Akt(PKB)* je proteinový produkt tumor supresorového genu *PTEN* (phosphatase and tensin homolog).

Aktivita signalizace *PI3K/Akt(PKB)* s významnými mitogenními a antiapoptotickými vlivy je zvýšena u řady nádorů (karcinom ovaria, prsu, kolorekta, plic). Důvodem hyperaktivity této signální dráhy jsou amplifikace nebo aktivační mutace protoonko-

genů (hlavně *PIK3CA*) a inaktivující mutace v tumor supresorovém genu *PTEN*.

Amplifikace *PIK3CA* se vyskytuje u 25–40 % obvykle serózních karcinomů ovaria s vysokým gradínem, méně často (2–5 %) jsou u těchto nádorů přítomny mutace genu. Amplifikace *PIK3CA* je v těchto případech výrazně negativním prognostickým znakem celkového přežití. Raritně byly zaznamenány u těchto nádorů i mutace v regulační *p85* podjednotce. U endometriálních karcinomů ovaria a karcinomů ze světlých buněk se mutace v *PIK3CA* vyskytují přibližně ve 20 % případů. Amplifikace *PIK3CA* jsou nalézány u více než 80 % případů karcinomů děložního hrdla.

Exprese genů *Akt* je zvýšena u několika typů nádorů. Hyperexprese *Akt1* je častým nálezem u adenokarcinomů žaludku, zvýšená exprese a amplifikace

Akt2 provází nádory prsu a ovaria (5–18 % tumorů s vysokým gradingem) a zvýšená exprese *Akt3* byla zaznamenána hlavně u karcinomů prsu neexprimujících estrogenní receptor. Předpokládá se, že aktivace Akt kinázy se podílí na zvýšené chemorezistenci ovariálních tumorů na účinky platinových derivátů.

Dědičné mutace v genu *PTEN* jsou zodpovědné za vznik Cowdenova syndromu. U nositelů mutací je zvýšeno riziko vzniku karcinomu prsu. Somatické alterace *PTEN* jsou častým nálezem u některých tumorů mozku, prostaty a u melanomu. Méně často se nacházejí u karcinomů močového měchýře, plic, prostaty a nádorů lymfatického systému. Často (~50 %) se však vyskytují u endometriálních ovariálních nádorů, avšak u jiných histologických typů je jejich nález vzácností.

■ Signální transdukcce zahrnující Jak/STAT

Signální cesta Jak/STAT je charakteristickou signální dráhou aktivovanou cytokinovými receptory (receptory bez vlastní tyrozinkinázové aktivity, obr. 1.8). Charakteristikou této signální dráhy je její linearita, kdy k rychlému přenosu signálu z cytoplazmy do jádra, kde nastávají cílené změny genové exprese, dochází aktivací malého počtu signálních molekul.

Skupina cytokinových receptorů zahrnuje receptory pro interleukiny, interferony a některé další chemokiny (např. erythropoetin, granulocyte colony stimulating factor – G-CSF). Po navázání cytokinu tyto receptory dimerizují a indukovaná změna konformace umožňuje aktivaci kinázy **Jak** (Janus activated kinase, obr. 1.8). Kináza Jak je známa v podobě čtyř homologních tyrozinkináz (Jak1, Jak2, Jak3 a Tyk2). Po aktivaci fosforyluje kináza Jak cytoplazmatickou doménu asociované receptorové molekuly, která stimuluje navázání transkripčních faktorů **STAT** (signal transducer and activator of transcription). Do současnosti bylo popsáno celkem sedm STAT proteinů (STAT1–4, STAT5A, STAT5B, a STAT6) lišících se afinitou k různým typům cytokinových receptorů a schopností řídit expresi různých genů. STAT proteiny se v cytoplasmě vyskytují v podobě monomerních neaktivních molekul. Po navázání na fosforylovaný receptor (prostřednictvím SH2 domény) jsou fosforylovány Jak kinázou asociovanou s receptorem. Jejich fosforylovaná forma disociuje z receptorového komplexu a vytváří dimerní molekuly. Aktivní dimery jsou translokovány do buněčného jádra, kde plní úlohu transkripčních faktorů, např. STAT1 a STAT3 jsou důležitými regulátory exprese genů ovlivňujících přežívání buněk (*BC1-X_L*, survivin, kaspázy) a buněčnou proliferaci (*c-Myc*, *p21*, *cyklin D1*).

Negativní regulaci Jak/STAT signalizace zajišťují proteiny SOCS (suppressors of cytokine signaling).

S ohledem na prioritní cytokinovou signalizaci v regulaci imunitní odpovědi a regulaci buněk hematopoetického systému byly mutace v Jak/STAT signální kaskádě studovány především u lymfoproliferativních onemocnění. Nejčastější poruchou je aktivací mutace V617F v Jak2 kináze vyskytující se převážně (>50 %) u nemocných s leukemiemi bez přestavby BCR/ABL.

Nedávné studie však ukazují, že poruchy regulace Jak/STAT signální kaskády se nacházejí i u solidních nádorů. Cytokiny (např. prolaktin nebo IL-6) jsou známými regulátory růstu a diferenciaci buněk prsní žlázy a ovaria. Ve vzorcích karcinomu ovaria bylo zjištěno, že aktivace a translokace STAT3 do buněčného jádra je známkou nepříznivé prognózy onemocnění a výskyt fosforylované formy STAT3 koreluje s expresí HER2/neu, EGFR, a Ki-67. Ve studii analyzující hypermetylace SOCS (negativních regulátorů Jak/STAT kaskády) ve vzorcích karcinomu ovaria a prsu byla hypermetylace a snížená exprese SOCS1 a SOCS2 (ale nikoliv SOCS3) nalezena u 23 % karcinomů prsu a 14 % karcinomů ovaria. Izolovaná hypermetylace SOCS1 byla zaznamenána u 9 % karcinomů prsu. V normálních tkáních se hypermetylace SOCS genů nevyskytují. Předpokládá se, že hypermetylacemi snížená exprese SOCS genů se může podílet na zvýšené citlivosti transformovaných buněk prsu a ovaria na proonkogenní účinky cytokinů.

■ Důsledky promitotické signalizace a zahájení buněčného cyklu

V předchozím textu jsme ukázali, že popsání signální cesty aktivují řadu transkripčních faktorů ovlivňujících genovou expresi v buněčném jádře. Prvotními geny exprimovanými v důsledku mitogenní stimulace na počátku buněčného cyklu v časné G1 fázi jsou tzv. **geny časné odpovědi**. Tyto geny kódují specifické transkripční faktory sloužící pro následné řízení genové exprese vlastních regulátorů buněčného cyklu (označované jako tzv. **geny s oddálenou odpovědí**). Typickým příkladem transkripčních faktorů ze skupiny genů časné odpovědi jsou proteiny z rodiny **E2F**, které řídí genovou expresi klíčových regulátorů buněčného cyklu – cyklinů.

Cykliny jsou transiентně exprimované regulační proteiny vytvářející katalyticky aktivní komplexy s **cyklin dependentními kinázami (Cdk)**. Bez navázaného cyklinu je samostatná Cdk neaktivní. Plné kinázové aktivity dosahují komplexy cyklin-Cdk po aktivací fosforylaci zprostředkované cyklin akti-