

# UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra botaniky



## Současné poznatky v léčbě nejčastějších typů rakoviny v ČR

### BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor:	<b>Anna Kaňová</b>
Studijní program:	Biologie pro vzdělávání
Studijní obor:	Biologie pro vzdělávání / Chemie pro vzdělávání
Forma studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	Mgr. Ondřej Kapuš, Ph.D.
Rok:	2023

## **ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ**

Čestně prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma „Současné poznatky v léčbě nejčastějších typů rakoviny v ČR“ vypracovala samostatně pod odborným vedením Mgr. Ondřeje Kapuše, Ph.D. a veškerou použitou literaturu a jiné zdroje informací jsem uvedla v referenčním seznamu.

V Olomouci dne .....

.....

Podpis

## **PODĚKOVÁNÍ**

Upřímně bych chtěla poděkovat vedoucímu práce, panu doktoru Ondřeji Kapušovi, za odborné vedení, za trpělivost a za velmi vstřícný přístup. Také bych chtěla poděkovat svým rodičům, lékařům, za cenné rady a podporu.

## **Bibliografická identifikace**

<b>Jméno a příjmení autora:</b>	Anna Kaňová
<b>Název práce:</b>	Současné poznatky v léčbě nejčastějších typů rakoviny v ČR
<b>Typ práce:</b>	Bakalářská
<b>Pracoviště:</b>	Katedra zoologie
<b>Vedoucí práce:</b>	Mgr. Ondřej Kapuš, Ph.D.
<b>Rok obhajoby práce:</b>	2023

### **Abstrakt:**

Bakalářská práce se zabývá léčbou nejčastějších typů rakoviny v České republice, přičemž je rozdělena na tři části. Úvodní část je obecná, v této části je popsán buněčný cyklus, regulace buněčného cyklu a vznik nádorového bujení. Druhá (hlavní) část práce je zaměřena na nejčastější typy karcinomů v ČR, jejich symptomatologii, diagnostiku a na současné možnosti léčby. Závěrečná část práce se věnuje prevenci a didaktickým listům pro studenty středních škol.

<b>Klíčová slova:</b>	buněčný cyklus, rakovina, léčba, prevence
<b>Počet stran:</b>	67
<b>Počet příloh:</b>	3
<b>Jazyk:</b>	Český

## **Bibliographical identification**

<b>Author's first name and surname:</b>	Anna Kaňová
<b>Title:</b>	Current knowledge in the treatment of the most common types of cancer in Czech Republic
<b>Type of thesis:</b>	Bachelor
<b>Department:</b>	Department of Zoology
<b>Supervisor:</b>	Mgr. Ondřej Kapuš, Ph.D.
<b>The year of presentation:</b>	2023

### **Abstract:**

The bachelor's thesis is focused on the treatment of the most common types of cancer in Czech Republic. It is divided into three parts. The exordium describes a cell cycle, regulation of the cell cycle and formation of the tumorous proliferation. The middle part is focused on the most common types of carcinomas in Czechia, their symptomatology, diagnosis and current possibilities of treatment. The last section is dedicated to prevention and didactic sheets for high school students.

<b>Keywords:</b>	cell cycle, cancer, treatment, prevention
<b>Number of pages:</b>	67
<b>Number of appendices:</b>	3
<b>Language:</b>	Czech

# Obsah

1. Úvod.....	8
2. Cíle práce .....	9
3. Vznik nádorového bujení.....	10
3.1 Buněčný cyklus.....	10
3.1.1 Interfáze buněčného cyklu.....	11
3.1.2 Mitotická fáze.....	11
3.2 Regulace buněčného cyklu .....	13
3.3. Nádorová transformace buňky .....	14
3.4. Etiologie .....	15
3.5. Rizikové faktory.....	15
3.5.1. Ovlivnitelné rizikové faktory .....	15
3.5.2. Neovlivnitelné faktory.....	17
4. Nejčastější typy zhoubných nádorů v České republice.....	18
4.1 Trend incidence a mortality zhoubných nádorů v ČR.....	21
4.2. Klasifikace zhoubných nádorů.....	24
4.3 Zhoubný nádor prostaty .....	26
4.3.1 Symptomatologie .....	26
4.3.2 Diagnostika.....	26
4.3.3 Gleasonův systém.....	28
4.3.4 Screening .....	29
4.3.5 Současné možnosti léčby karcinomu prostaty.....	30
4.4 Zhoubný nádor prsu .....	33
4.4.1 Symptomatologie .....	34
4.4.2 Diagnostika.....	34
4.3.3 Molekulární klasifikace nádorů prsu.....	35

4.4.4 Současné možnosti léčby karcinomu prsu.....	35
4.5 Kolorektální karcinom.....	39
4.5.1 Symptomatologie .....	39
4.5.2 Screening .....	40
4.5.3 Diagnostika.....	40
4.5.4 Současné možnosti léčby kolorektálního karcinomu .....	41
4.6 Zhoubný nádor plic .....	42
4.6.1 Rizikové faktory vzniku karcinomu plic .....	43
4.6.2 Symptomatologie .....	43
4.6.3 Diagnostika.....	43
4.6.4 Screening .....	44
4.6.5 Současné možnosti léčby karcinomu plic .....	45
5. Prevence .....	46
6. Závěr .....	48
<b>7 Referenční seznam.....</b>	<b>49</b>
8 Přílohy .....	61
8.1 Seznam obrázků .....	61
8.2 Seznam tabulek .....	61
8.3 Didaktické listy pro studenty středních škol .....	62
Opakování .....	62
Pracovní list.....	64
Křížovka .....	65
Pracovní list – řešení .....	66

# 1. Úvod

Medicínské téma je mi blízké i proto, že oba rodiče jsou lékaři a já sama jsem téměř tři roky studovala (bohužel neúspěšně) obor všeobecné lékařství. Téma léčby nejčastějších typů zhoubných nádorů v České republice je nyní velmi aktuální. Rakovina je v dnešní době označována za civilizační chorobu a téměř každý se s tímto onemocněním během života alespoň jednou setká tak, že onemocní přímo on sám nebo někdo z jeho okolí.

Práci jsem rozdělila na tři oddíly – obecný, speciální, pojednávající o nejčastějších typech nádorů v ČR, a poslední oddíl věnovaný prevenci a didaktickým listům pro studenty středních škol. V obecném oddíle je popsán buněčný cyklus, jeho regulace a poruchy, které způsobí transformaci buněk v buňky nádorové na základě mutací, které mohou být způsobené genetickými predispozicemi nebo vnějšími faktory (jako je například rentgenové záření, onkogenní viry, vystavení některým chemickým látkám a další) (Nečas, 2000). Dále jsem do obecné části zařadila rizikové faktory, které mohou být ovlivnitelné, jako je například strava, kouření, alkohol, a neovlivnitelné, jako je věk, rasa a různé genetické faktory.

Do druhé (speciální) části jsem nejprve zařadila tabulky incidence a mortality zhoubných nádorů v ČR k r. 2018. Existuje mnoho druhů rakoviny, pro svou práci jsem vybrala tři nejčastější karcinomy u mužů a u žen v České republice (data k roku 2018), mezi které patří kolorektální karcinom, karcinom prsu u žen, karcinom prostaty u mužů a karcinom plic. Největší mortalita (k roku 2018) byla zaznamenána u karcinomu plic (URL18).

Dále je ve druhé části zařazená mezinárodní klasifikace podle WHO a TNM klasifikace, která je důležitá, protože řádně klasifikovaný nádor je zásadní pro správnou léčbu, a tato klasifikace slouží také pro monitorování účinků léčby. Poté jsou v práci popsány vybrané karcinomy. U každého karcinomu jsou nejprve popsány jeho typy, popřípadě podtypy, dále pak symptomatologie, diagnostika a screening, který je důležitý pro zachycení nádorů v časném stadiu. Posledním bodem jsou aktuální možnosti terapie daného karcinomu. Vzhledem k rozsahu a složitosti tématu této bakalářské práce bylo nemožné popsat detaily každé léčby, proto jsou v této práci nastíněny pouze základy léčby daných nádorů. Mezi metody používané v léčbě rakoviny patří chirurgická terapie, radioterapie, biologická léčba, imunoterapie a chemoterapie. Volba léčby závisí na mnoha faktorech, jako je například věk pacienta, typ nádoru nebo zařazení do rizikové skupiny.



## **2. Cíle práce**

Cílem této práce je rešerše dostupné literatury, ať už české nebo zahraniční, na téma současných poznatků v léčbě kolorektálního karcinomu, karcinomu prostaty a prsu a karcinomu plic v České republice. Dílčím cílem práce jsou i didaktické listy pro studenty středních škol, které mají za cíl zvýšit povědomí o nádorovém onemocnění a jeho rizicích, a zdůraznit důležitost prevence.



### 3.1.1 Interfáze buněčného cyklu

Interfázi dělíme na tři fáze –  $G_1$ , S a  $G_2$ . Rozlišujeme ještě  $G_0$  fázi, ve které se nachází většina plně diferencovaných buněk; tato fáze je klidová a buňka se zde již nedělí. Buňka vstupuje do  $G_0$  fáze po kontrole uzlem, který se nachází na začátku  $G_1$  fáze v momentě, kdy je žádoucí, aby se buňka dále nedělila. Některé buňky zůstávají v  $G_0$  fázi až do jejich zániku (např. neurony), ale některé mohou v případě potřeby opět vstoupit do buněčného cyklu a pokračovat  $G_1$  fází (např. hepatocyty) (Šípek, 2014; Lüllmann-Rauch, 2012; Štefánek, 2011).

Fáze  $G_1$  začíná vznikem buňky a trvá až do zahájení replikace DNA. Probíhá zde duplikace buněčné hmoty, tvorba organel, začíná zde syntéza proteinů (histonů, enzymů, fosfolipidů, aj.) a RNA. V  $G_1$  fázi se nachází hlavní kontrolní bod buněčného cyklu, který rozhoduje o tom, zda vůbec buňka vstoupí do další fáze cyklu. Pokud je buňka DNA buňky poškozena, buněčný cyklus je pozastaven, a poškození je buď opraveno nebo buňka zaniká apoptózou. Když je buňka v pořádku, překoná tzv. restriční bod a může pokračovat v cyklu. Po  $G_1$  fázi následuje S fáze (Šípek, 2014; Lüllmann-Rauch, 2012; Štefánek, 2011).

V S fázi probíhá replikace DNA, dokončuje se zde ale i syntéza RNA a proteinů. Buňka přechází z  $2n2C$  na  $2n4C$  ( $n$  = počet chromozomových sad,  $C$  = počet chromatid v chromozomovém páru) (Šípek, 2014; Lüllmann-Rauch, 2012; Štefánek, 2011).

Dokončení replikace DNA řadíme do fáze  $G_2$ , kde dochází k syntéze proteinů potřebných pro vznik mitotického vřeténka a kondenzaci chromozomů.  $G_2$  fáze končí zahájením mitózy. V této fázi se nachází druhý kontrolní bod buněčného cyklu, který buňku v případě poškození vyřadí z buněčného cyklu (Šípek, 2014; Lüllmann-Rauch, 2012; Štefánek, 2011).

### 3.1.2 Mitotická fáze

V této fázi probíhá samotné dělení jádra (= karyokineze) a následné rozdělení buňky (= cytokineze). Cílem mitotického dělení je rovnoměrné předání genetické informace mezi dceřinými buňkami. Ze všech fází buněčného cyklu trvá mitóza nejkratší dobu a má šest fází:

#### a) Profáze

V první fázi mitózy dochází k zániku jadérka. Chromozomy se zkracují a kondenzují. Každý chromozom je tvořen dvěma sesterskými chromatidami, které jsou spojeny centromerou. V oblasti centromery u každé chromatidy se nachází struktura zvaná kinetochor (Šafářová, 2012; Otová, 2008; Štefánek 2011).

Centrosomy<sup>1</sup> se seskupují na pólech buňky a začíná se tvořit mitotické vřeténko<sup>2</sup>, které je prozatím mimo jádro (Šafářová, 2012; Otová, 2008; Štefánek 2011).

### **b) Prometafáze**

Jaderná membrána se rozpadá na malé vezikuly. Pokračuje kondenzace chromozomů, které jsou rozptýleny po celé buňce. Kinetochorová vlákna mají díky rozpadu jaderné membrány přístup k chromozomům, na které se napojují jednotlivé chromatidy v oblasti kinetochoru (Lüllmann-Rauch, 2012; Otová, 2008; Štefánek 2011).

### **c) Metafáze**

„Každá kinetochora musí být připojena ke správnému mikrotubulu. I když jen jediná zůstane nepřipojena, mitóza se zastaví.“ (Lüllmann-Rauch, 2012).

Chromozomy jsou v této fázi maximálně kondenzovány a pomocí tahu kinetochorových vláken (polymerace nebo depolymerace mikrotubulů) jsou seřazeny do ekvatoriální roviny (Šafářová, 2012; Otová, 2008; Štefánek 2011).

„Tato ekvatoriální rovina se nachází uprostřed vřeténka a leží kolmo k jeho ose (metafázová ploténka, monaster).“ (Lüllmann-Rauch, 2012).

### **d) Anafáze**

Pomocí enzymu separasy se rozštěpí kohesinová propojení sesterských chromatid. Anafáze probíhá ve dvou úsecích (A, B). V A-úseku se od sebe chromatidy oddalují pomocí depolymerizace kinetochorových mikrotubulů. Chromatidy se svými kinetochory přibližují dělicím pólům vřeténka. V B-úseku se buňka prodlužuje pomocí polymerací polárních mikrotubulů, tím se od sebe oddalují póly dělicího vřeténka. Na konci anafáze je buňka dvakrát delší než v metafázi a každý pól buňky má kompletní sadu chromozomů (tyto sady jsou identické) (Šafářová, 2012; Otová, 2008; Štefánek 2011; Lüllmann-Rauch, 2012 ).

---

<sup>1</sup> „Centrosom je buněčnou organelou, která se typicky nachází v blízkosti jádra buňky, kde slouží jakožto hlavní organizační centrum mikrotubulů. U živočichů se centrosom skládá ze dvou válcovitých centriol a bílkovinné hmoty zvané pericentriolární matrix, která dvojici centriol obklopuje.“ (Libusová, 2022)

<sup>2</sup> Mitotické vřeténko se skládá z mikrotubulů, které jsou jedním koncem upevněny v centrosomech, a tím tvoří póly dělicího vřeténka (Lüllmann-Rauch, 2012).

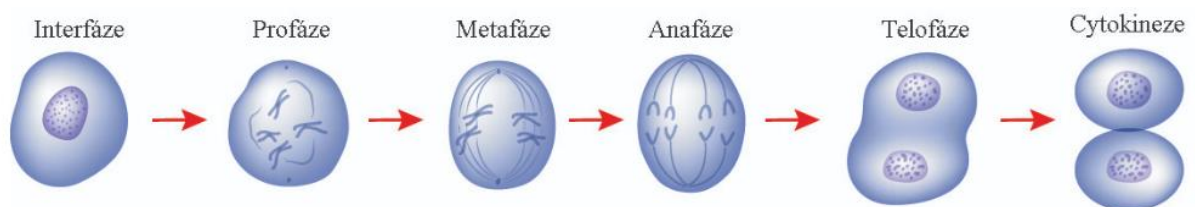
„Některá vlákna dělicího vřeténka sahají od jednoho pólu směrem k rovníku buňky – polární vlákna, jiná od centriolu ke kinetochorům – kinetochorová vlákna.“ (Šafářová, 2012)

### e) Telofáze

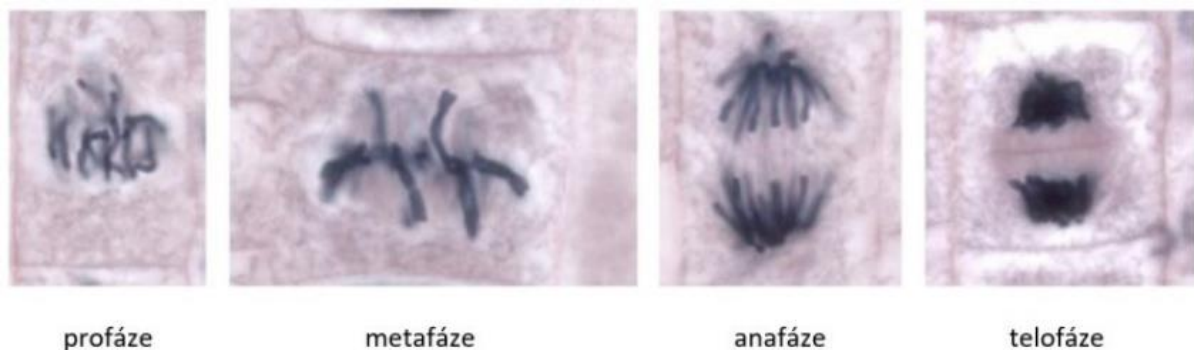
Nadále probíhá polymerace polárních mikrotubulů a tím i prodlužování buňky. Při pólech buňky, v místě chromozomů, vznikají dceřiná jádra. Jaderná membrána se začne tvořit fúzí vezikulárních fragmentů. Chromozomy dekondenzují, rozpadá se dělicí vřetenko a vzniká jadérko. Na konci telofáze se začíná buňka zaškrcovat (Lüllmann-Rauch, 2012; Šafářová, 2012).

### f) Cytokineze

Ve fázi cytokineze se cytoplazma a organely rovnoměrně rozdělí mezi dceřiné buňky. U živočišné buňky se po jejím obvodu vytváří kontraktilní prstenec z aktinových a myosinových mikrofilament, jehož kontrakcí se buňka rozdělí (Bártová, 2014).



Obrázek 2: Schéma fází mitózy (URL1)



Obrázek 3: Fáze mitózy pod mikroskopem (URL1)

## 3.2 Regulace buněčného cyklu

Buňka využívá k regulaci buněčného cyklu různých mechanismů. Jedním ze základních mechanismů regulace je systém kontrolních bodů buněčného cyklu v  $G_1$  a  $G_2$  fázi. V těchto bodech je umožněno zastavení buněčného cyklu z důvodu nedostatečné velikosti buňky, nedostatečného množství živin nebo nevhodných extracelulárních podmínek. V těchto kontrolních bodech může být systém ovlivněn i signály od ostatních buněk (Alberts, 1998).

Regulace buněčného cyklu je prováděna fosforylací a defosforylací specifických proteinů, které regulují jednotlivé procesy buněčného cyklu. Za fosforylační reakce jsou zodpovědné enzymy proteinkinázy, které katalyzují fosforylaci určité aminokyseliny v cílovém proteinu. Proteinfosfatázy katalyzují defosforylaci daných aminokyselin. Proteinkinázy jsou v buňce přítomny po celou dobu buněčného cyklu. Jejich aktivitu ovlivňují proteiny zvané cykliny. Koncentrace cyklinů se v průběhu buněčného cyklu mění (Alberts, 1998).

„Cykliny samy o sobě nemají žádnou enzymovou aktivitu, ale jejich navázání na kinázy buněčného cyklu je nezbytné k enzymové aktivaci těchto kináz. Kinázy systému regulace buněčného cyklu se proto nazývají cyklin-dependentní proteinkinázy, neboli Cdk.“ (Alberts, 1998).

Dalšími regulátory buněčného cyklu jsou Cdk inhibiční proteiny, jako je např. protein p21. Aktivita tohoto proteinu je stimulována proteinem p53, který se nachází v jádře. Protein p53 je produktem genu p53. Za fyziologických podmínek je protein p53 neaktivní. K aktivaci dochází při poškození DNA. Aktivace proteinu p53 způsobí stimulaci proteinu p21, který působí jako inhibitor cyklin-dependentních kináz (Novotná, 2005).

Za regulaci buněčného cyklu dále zodpovídá retinoblastomový protein (Rb), který je přítomen v jádře buňky (Alberts, 1998).

„Váže se na regulační proteiny a zabraňuje jim tak ve stimulaci transkripce genů, které jsou potřebné pro buněčnou proliferaci.“ (Alberts, 1998).

Gen p53 a retinoblastomový gen (jehož produktem je protein Rb) patří mezi nejvýznamnější tumor supresorové geny (zvané taky antionkogeny). Produkty těchto genů regulují buněčný cyklus. V případě mutace některého antionkogenu, nebo inaktivace jeho proteinového produktu, může dojít k maligní proliferaci buňky (Masopust, 2003).

### **3.3. Nádorová transformace buňky**

„Nádorová transformace buňky je proces, který podmíní změnu jejího fenotypu. Ta se obecně projevuje změněnou schopností její funkční diferenciaci, zvýšenou schopností proliferace, sníženou schopností apoptózy, přítomností telomerázové aktivity, změněnou interakcí s okolními buňkami a s mezibuněčnými substancemi“ (Nečas, 2000).

Ke změně fenotypu dochází nejčastěji následkem genetické mutace (bodová mutace, delece, chromozomová translokace a další) (Nečas, 2000).

### 3.4. Etiologie

Příčiny nádorového bujení můžeme rozdělit na vnitřní (genetické) a vnější (fyzikální, chemické a biologické). Mezi fyzikální faktory patří například rentgenové záření,  $\gamma$  záření, ultrafialové záření a další (Nečas, 2000). Ultrafialové záření se řadí mezi nejvýraznější přirozené mutageny a zapříčiňuje vznik tří hlavních typů rakoviny kůže (basaliom, spinocelulární karcinom a maligní kožní melanom) (de Gruijl, 1999). UV záření do těla neproniká dál než do kůže (de Gruijl, 1999) a výraznou ochranu před ním poskytuje melanin v kožních buňkách (Nečas, 2000).

Vystavení některým chemickým sloučeninám může vést ke vzniku nádorového bujení. Toto je způsobeno vyvoláním genetických (např. mutace protoonkogenů a tumor supresorových genů, mutace genů řídících buněčnou proliferaci a apoptózu) nebo i negenetických změn (např. mechanismy tlumící genovou expresi) (Oliveira et al., 2007).

Biologickými faktory jsou například onkogenní viry (Nečas, 2000).

### 3.5. Rizikové faktory

Znalost rizikových faktorů způsobujících nádorová onemocnění je velice důležitá především pro prevenci (Adam et al., 2011). Rizikové faktory můžeme rozdělit na faktory, které můžeme ovlivnit, a na ty, které ovlivnit nemůžeme (jako například věk a genetické faktory) (Klímová, 2021).

#### 3.5.1. Ovlivnitelné rizikové faktory

Tabulka 1: Vliv ovlivnitelných rizikových faktorů na vznik nádorových onemocnění v Evropě (Martin-Moreno et al., 2008)

Faktory	Muži (%)	Ženy (%)
Kouření	29–38	2–10
Alkohol	5–9	2–4
Nadváha	3	6
Pohybová aktivita	2	-
Strava	30	-

#### a) Kouření

Mezi nejvýznamnější ovlivnitelné rizikové faktory nádorových onemocnění patří kouření (Martin-Moreno et al, 2008), to je také nejčastější příčinou předčasného úmrtí, kterému lze předcházet (Sovinová, 1997). Velikost podílu kouření (i jiných rizikových faktorů) na vzniku

nádorového onemocnění se liší mezi pohlavími (viz *Tabulka 1*). Toto může být způsobeno např. biologickou odlišností či jinými faktory (Kollárová et al., 2017). Kouření má výraznější podíl na vzniku nádorového onemocnění u mužů než u žen (Klímová, 2021), což je způsobeno velkým nepoměrem mezi počtem mužských a ženských kuřáků. Na světě kouří téměř miliarda mužů (asi 35 % v rozvinutých zemích a 50 % v rozvojových zemích), zatímco žen, které pravidelně kouří, je asi čtvrtina, tedy 250 milionů (22 % v rozvinutých zemích a 9 % v rozvojových zemích) (Mackay a Eriksen, 2002).

Studie Americké společnosti pro rakovinu odhalily souvislost mezi kouřením tabáku a šestnácti druhy rakoviny (mezi nimi například rakovina hrdla, jícnu, slinivky, močového měchýře a další). Kancerogenní není jen aktivní, ale i pasivní kouření. Kouř vycházející ze žhavé špičky cigarety je až čtyřikrát škodlivější než kouř vdechovaný kuřákem. Pasivní kouření zvyšuje riziko rakoviny plic, hrtanu a leukémie u dětí a dalších nádorových onemocnění (Lewandowska et al., 2019).

#### **b) Alkohol**

Mezi užíváním alkoholu a vznikem různých druhů onemocnění (ať už nádorových nebo nenádorových) byla zjištěna jasná kauzalita. U nádorových onemocnění se jedná hlavně o rakovinu dutiny ústní, hltanu, jícnu, jater a další, u nenádorových onemocnění způsobených užíváním alkoholu jde především o jaterní cirhózu, alkoholickou kardiomyopatii, alkoholickou gastritidu, depresi a další (Boffetta a Hashibe, 2006). Velikost rizika vzniku onemocnění závisí na množství zkonsumovaného alkoholu. Některé důkazy naznačují, že malé množství alkoholu snižuje riziko vzniku ischemické choroby srdeční nebo ischemické mrtvice (Boffetta a Hashibe, 2006). Lewandowska et al. (2019) ale uvádí, že i mírná konzumace alkoholu může zvyšovat riziko vzniku rakoviny (například konzumace jednoho alkoholického nápoje denně zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu až o 11 %, konzumace dvou alkoholických nápojů denně zvyšuje riziko vzniku kolorektálního karcinomu o 8 %). Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) zařadila alkohol do karcinogenů 1. kategorie, tedy karcinogeny s prokázaným účinkem na člověka (URL20).

#### **c) Strava**

Podle zprávy Světového fondu pro výzkum rakoviny z roku 2007 je až 35 % případů nádorového onemocnění přičítáno nesprávnému stravování a nedostatku pohybové aktivity. Mezi nádorové onemocnění způsobené výše uvedeným řadíme například kolorektální karcinom, rakovinu jícnu, žaludku, prsu a další (Lewandowska et al., 2019). Výzkum



stravovacích návyků ukázal také souvislost mezi stravou a nenádorovými onemocněními jako jsou kardiovaskulární, endokrinní nebo zánětlivá onemocnění (Ruiz a Hernández, 2013).

Nesprávné, nevyvážené stravování spolu s nízkou pohybovou aktivitou může vést k nadváze nebo až k obezitě, což je problém hlavně vyspělých zemí, kde dokonce mluvíme o epidemii (Bianchini et al., 2002; Lewandowska et al., 2019). Nadváha a obezita jsou významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních onemocnění, ale také nádorových onemocnění.

### 3.5.2. Neovlivitelné faktory

Většina nádorových onemocnění má původ multifaktoriálního charakteru a je způsobena různou kombinací vlivů prostředí a genetických vlivů. Jen asi 5 % všech nádorových onemocnění je způsobeno silnou genetickou predispozicí (Turnbull a Hodgson, 2005).

Tabulka 2: Vliv neovlivitelných rizikových faktorů na vznik nádorových onemocnění v Evropě (Martin-Moreno et al., 2008)

<b>Faktory</b>	<b>Muži (%)</b>
Infekce	8
Sluneční záření	8–10
Působení pracovního a životního prostředí	5

Výrazným neovlivitelným rizikovým faktorem je infekce (viz *Tabulka 2*). Bylo identifikováno množství infekčních agens, která způsobují nádorová onemocnění nebo přispívají k jejich vzniku (Lewandowska et al, 2019). Mezi hlavní infekční agens spojené s nádorovými onemocněními patří *Helicobacter pylori*, který je spojován s adenokarcinomem a lymfomem žaludku, lidský papillomavirus (HPV), který je spojován s rakovinou děložního čípku, a jiné (např. virus Epstein-Barrové – souvislost s nazofaryngeální karcinomy) (De Martel a Franceschi, 2009).

Znečištění prostředí, ať už se jedná o znečištění ovzduší, vody nebo půdy, má také významný podíl na vzniku nádorových onemocnění. Byla například zjištěna jasná kauzalita mezi znečištěným ovzduším a rakovinou plic v Evropě, dále byla nalezena souvislost mezi rakovinou močového měchýře a vedlejšími produkty při procesu chlorace vody. Existují důkazy o souvislosti mezi rakovinou prsu a varlat a některými pesticidy (hlavně DDT) (Boffetta, 2006). Také některé kontaminanty v komerčních pesticidech mohou představovat karcinogenní riziko. Epidemiologické studie například spojily herbicidy fenoxykyselin se

sarkomem měkkých tkání a maligním lymfomem, organochlorové insekticidy jsou spojovány například se sarkomem měkkých tkání a s leukémií. Tyto asociace však nelze považovat za kauzální a je třeba dalších studií (Dich et al., 1997).

#### 4. Nejčastější typy zhoubných nádorů v České republice

Podle dat ÚZIS ČR (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR) k roku 2018 byla, v roce 2018, incidence zhoubných novotvarů 58 841<sup>3</sup>, hrubá incidence<sup>4</sup> tedy činila 553,7 na 100 000 obyvatel ČR. Mezi nejčastější onkologické diagnózy v roce 2018 patřily zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku, průdušnice, průdušek a plic, u žen zhoubné nádory prsu a u mužů zhoubné nádory prostaty. V *Tabulce 3* je znázorněna incidence nejčastějších zhoubných novotvarů v roce 2018 u mužů a u žen (značení nádorů v *Tabulce 3* využívá Mezinárodní klasifikaci nemocí).

„Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN, anglická zkratka ICD) – je klasifikace vydávaná Světovou zdravotnickou organizací (WHO). Klasifikace jednoznačně pojmenovává všechna známá onemocnění a každému onemocnění přiděluje samostatný kód, který se skládá z písmene a číselné kombinace. Kód všech zhoubných nádorů začíná písmenem C, dvě čísla označují postižený orgán (např. prs, plíce, tlusté střevo ap.), číslo za tečkou pak blíže specifikuje postiženou část orgánu (kvadrant prsu, lalok plíce, oddíl střeva ap.).“ (URL8).

---

<sup>3</sup> Nemelanomový kožní zhoubný nádor je nejčastější diagnostikované onkologické onemocnění, avšak ze statistik je vyloučen z důvodu mírné povahy tohoto onemocnění, včasnému záchytu a nízké mortalitě (URL18).

„Důvodem jeho vyřazení je, aby nedocházelo ke zkreslování ostatních závažných onkologických diagnóz.“ (URL18)

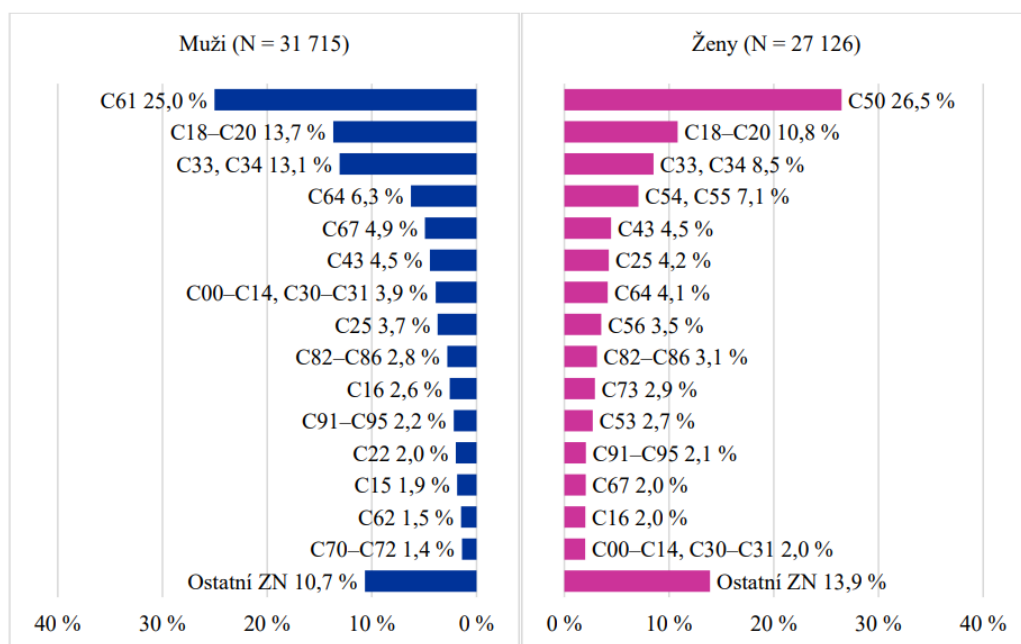
Tato práce nezahrnuje ve svém zpracování nemelanomový kožní zhoubný nádor, pokud není napsáno jinak.

<sup>4</sup> „Incidence představuje počet nově diagnostikovaných onemocnění ve sledované populaci za určitý časový interval. Incidence může být vyjádřena různými způsoby. První možnosti jsou absolutní počty, které ukazují celkovou zátěž populace daným onemocněním. Druhý způsob představuje tzv. hrubá incidence, kdy jsou absolutní počty vztaženy na 100 000 osob uvažované populace. Hrubá incidence tedy zohledňuje rozsah sledované populace.“ (URL18)

Seznam zkratk onemocnění zhoubnými nádory (ZN) v *Tabulce 3* podle MKN:

C00-C14	ZN hlavy a krku
C15	ZN jícnu
C16	ZN žaludku
C18-C20	ZN tlustého střeva a konečníku
C22	ZN jater a intrahepatálních žlučových cest
C25	ZN slinivky břišní
C30-C31	ZN nosní dutiny a středního ucha, ZN vedlejších dutin
C33, C34	ZN průdušnice, průdušek a plic
C43	Zhoubný melanom kůže
C50	ZN prsu
C53	ZN děložního hrdla
C54	ZN těla děložního
C56	ZN vaječníku
C61	ZN prostaty
C62	ZN varlete
C64	ZN ledviny (mimo pánvičku)
C67	ZN močového měchýře
C70-C72	ZN centrální nervové soustavy
C73	ZN štítné žlázy
C82-C86	ZN ne-Hodgkinův lymfom, lymfom z T/NK buněk
C91-C95	Leukémie

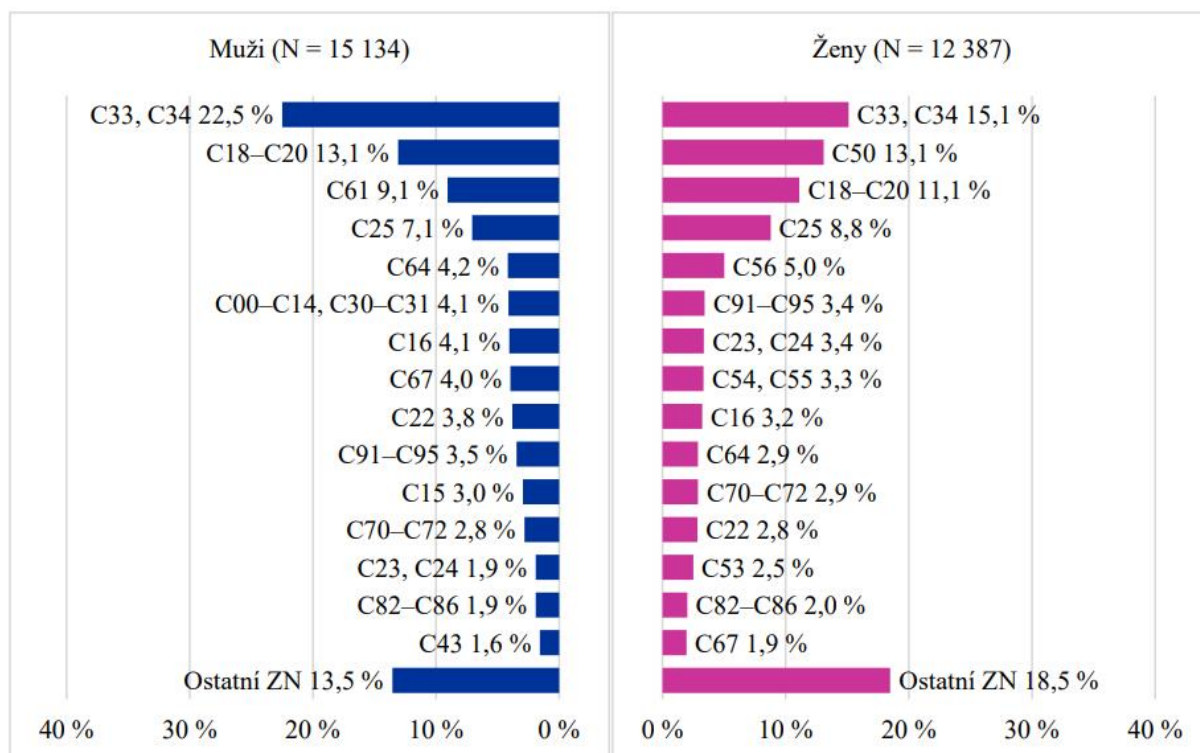
Tabulka 3: Incidence zhoubných novotvarů v ČR v r. 2018 (URL18)



Nejčastějším zhoubným nádorem u mužů v daném roce je zhoubný nádor prostaty (C61), zhoubný nádor konečníku a tlustého střeva (C18-C20) a zhoubný nádor průdušnice, průdušek a plic (C33 a C34). U žen je nejčastější zhoubný nádor prsu (C50), dále, stejně jako u mužů, zhoubný nádor konečníku a tlustého střeva (C18-C20) a zhoubný nádor průdušnice, průdušek a plic (C33 a C34) (URL18).

V roce 2018 v ČR zemřelo na onemocnění zhoubnými nádory 27 521 osob. V *Tabulce 4* je znázorněna mortalita zhoubných nádorů v ČR. Zhoubným nádorem s největší mortalitou u mužů je nádor průdušnice, průdušek a plic, tlustého střeva a konečníku a zhoubný nádor prostaty. U žen je pak nejčastější příčinou úmrtí způsobené zhoubnými novotvary zhoubný nádor průdušnice, průdušek a plic, zhoubný nádor prsu a zhoubný nádor tlustého střeva a konečníku (URL18).

Tabulka 4: Úmrtí způsobená zhoubnými novotvary v ČR v r. 2018 (URL18)



#### 4.1 Trend incidence a mortality zhoubných nádorů v ČR

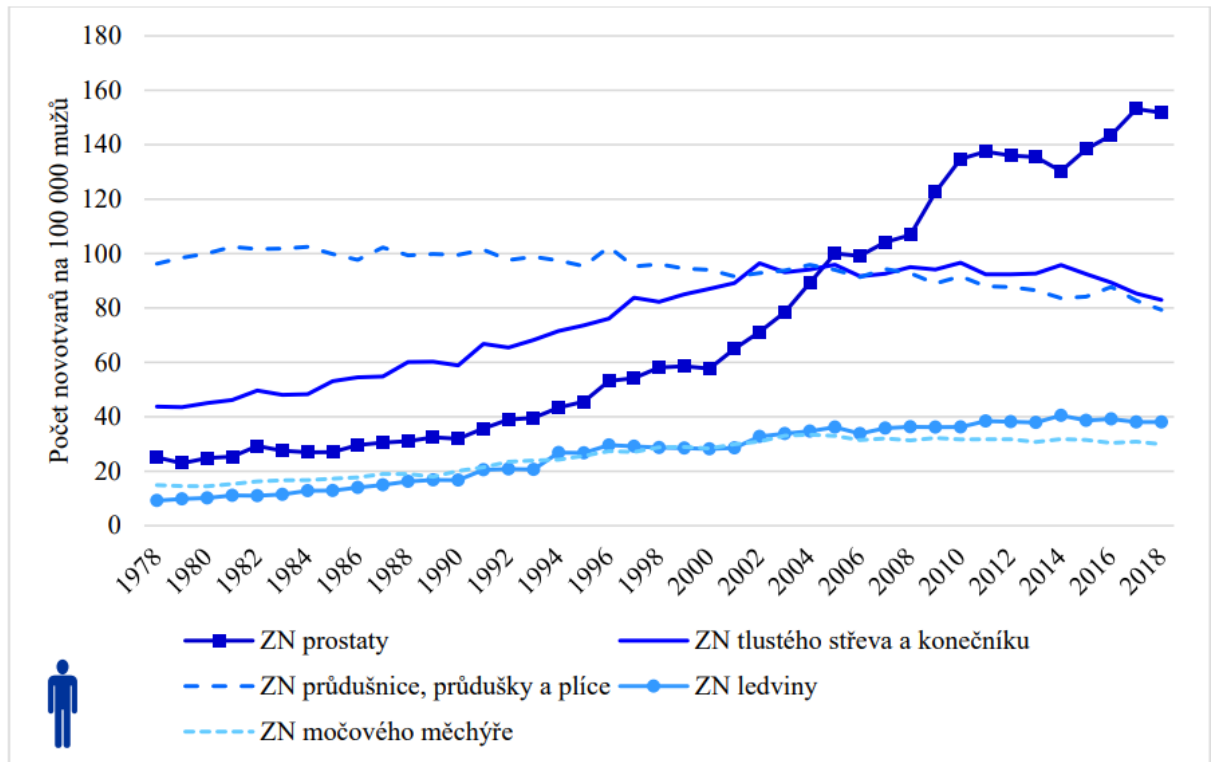
„Incidence zhoubných novotvarů v České republice v dlouhodobém pohledu setrvale roste, v posledních letech však pozorujeme zpomalení růstu. V roce 2018 bylo v ČR nově diagnostikováno 87 361<sup>5</sup> onemocnění, tedy 822,1 na 100 000 osob. (...) Mortalita na zhoubné nádory (tedy počet zemřelých na diagnózy C00–C97) vykazuje v relativních ukazatelích stabilizaci, resp. mírný pokles, který je od roku 2003 stále více zřetelný. V roce 2018 zemřelo na ZN 27 699<sup>6</sup> osob, tj. 260,7 na 100 000 osob. ZN jsou dlouhodobě druhou nejčastější příčinou úmrtí v ČR po kardiovaskulárních chorobách.“ (URL18)

Růst incidence zhoubných nádorů v ČR, která je viditelná na *Obrázku 6*, souvisí se zvyšujícím se věkem obyvatelstva, jelikož věk patří k nejvýznamnějším rizikovým faktorům pro vznik onkologických onemocnění. Se zlepšující se péčí o onkologické pacienty souvisí růst prevalence<sup>7</sup> (viditelný na *Obrázku 7*) nádorových onemocnění, který je výrazně větší než růst incidence, a stabilizace mortality (zejména po roce 2004 (*Obrázek 6*)) (Melichar, 2023).

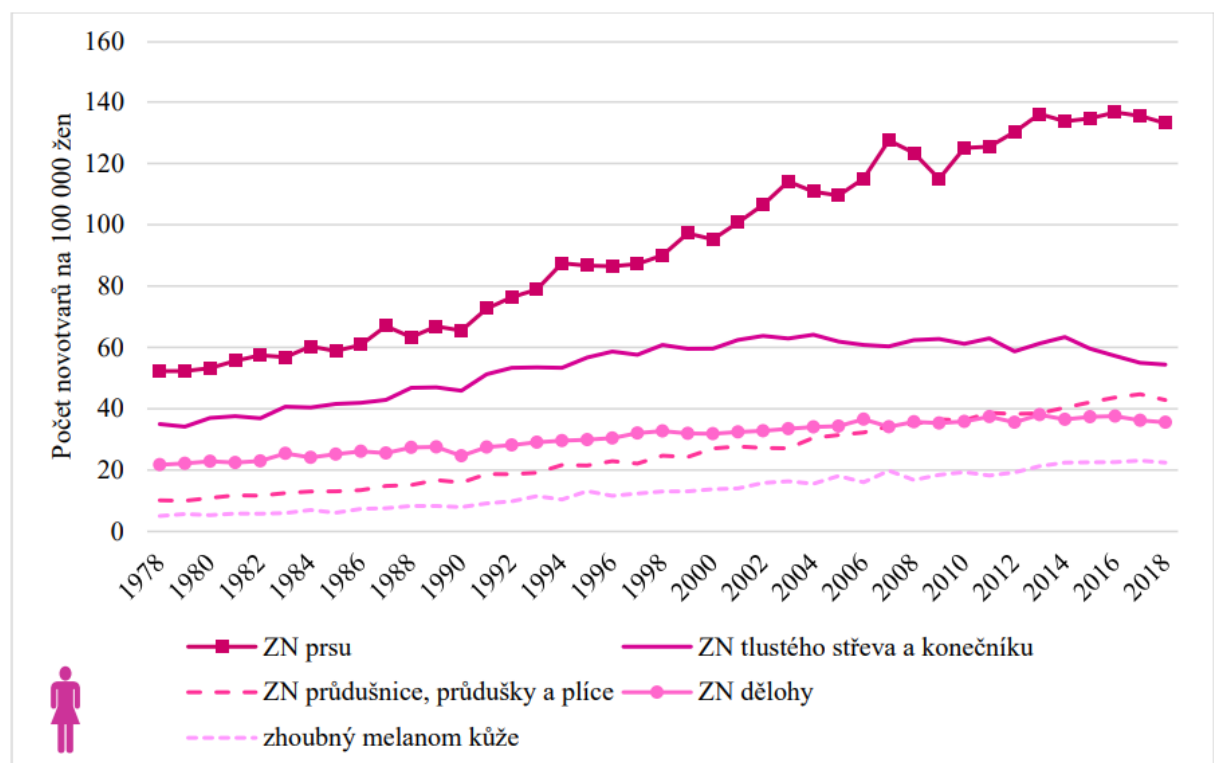
<sup>5</sup> Včetně osob s nemelanomovým kožním zhoubným nádorem.

<sup>6</sup> Včetně osob zemřelých na nemelanomový kožní zhoubný nádor.

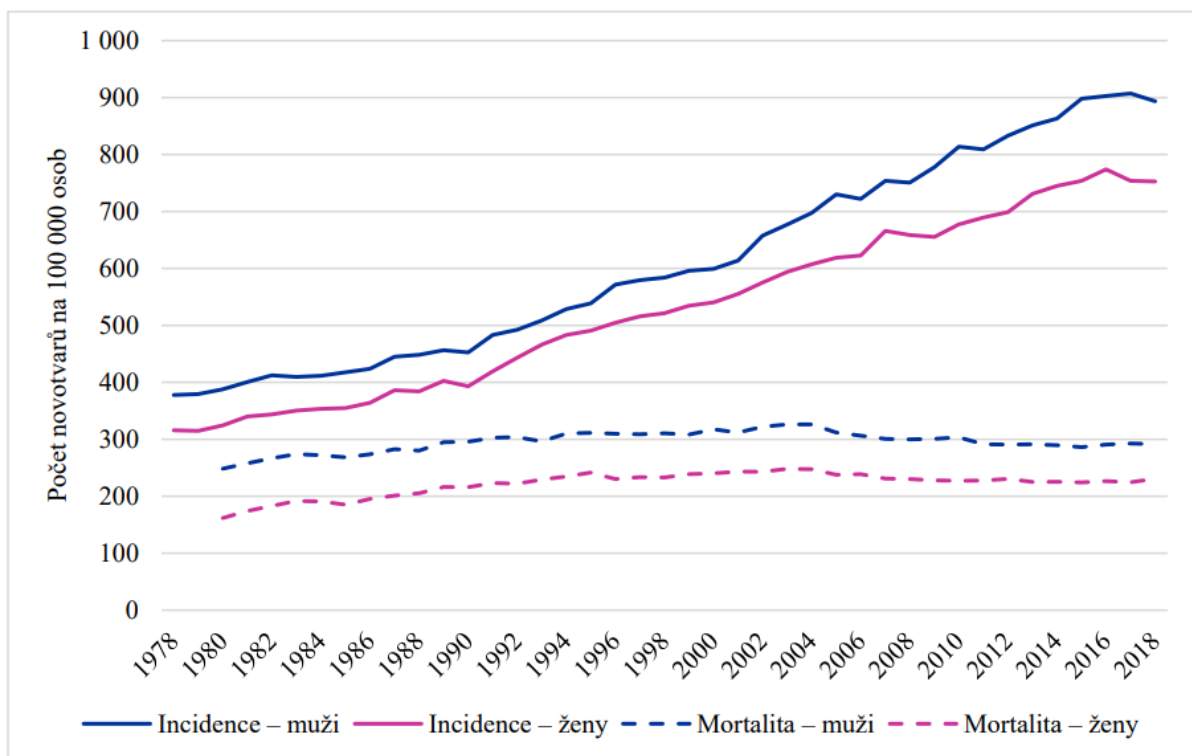
<sup>7</sup> „Prevalence udává počet žijících osob, které mají v současnosti dané onemocnění nebo prodělali toto onemocnění v minulosti.“ (URL18)



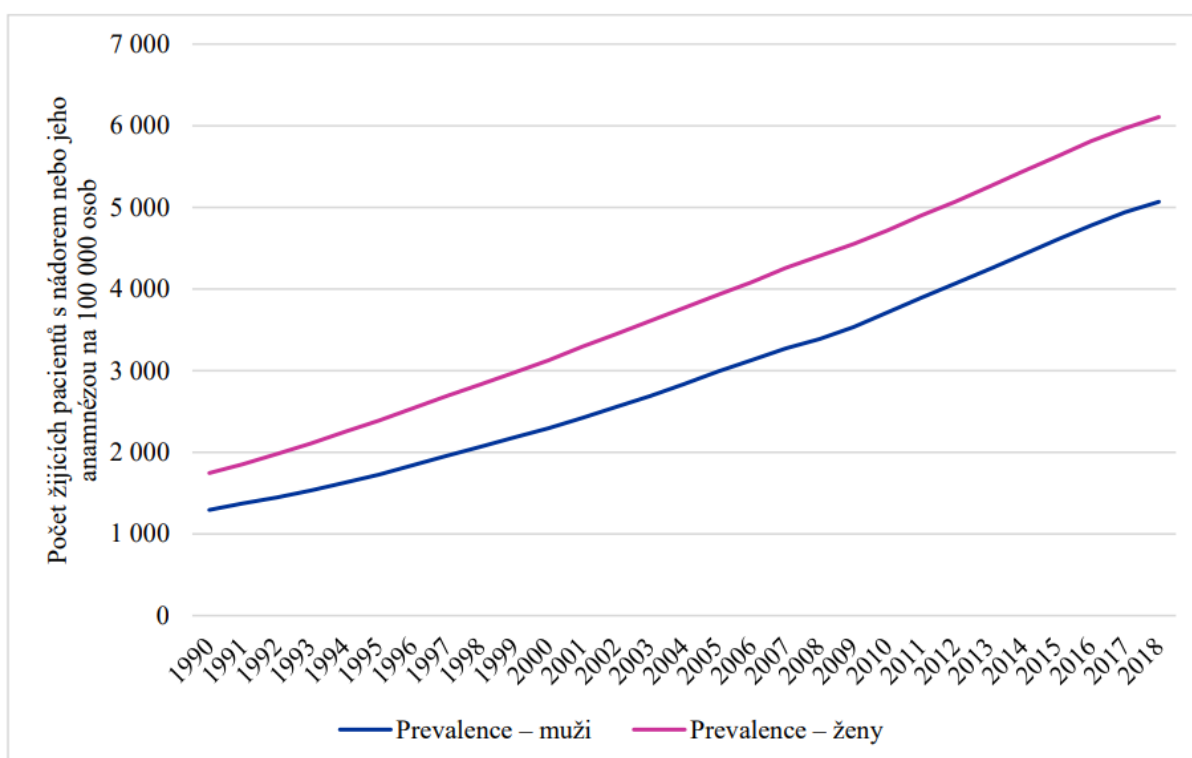
Obrázek 4: Grafický vývoj hrubé incidence (přepočten na 100 000 obyvatel) nejčastějších zhoubných nádorů u mužů v letech 1978-2018 v ČR (URL18)



Obrázek 5: Grafický vývoj hrubé incidence (přepočten na 100 000 obyvatel) nejčastějších zhoubných nádorů u žen v letech 1978-2018 v ČR (URL18)



Obrázek 6: Graf vývoje hrubé incidence (přepočten na 100 000 obyvatel) a mortality zhoubných nádorů (včetně nemelanomového kožního zhoubného nádoru) dle pohlaví v ČR (URL18)



Obrázek 7: Graf vývoje prevalence (přepočten na 100 000 obyvatel) dle pohlaví v letech 1990-2018 v ČR (URL18)

## 4.2. Klasifikace zhoubných nádorů

TNM klasifikace patří mezi nejvýznamnější a nejpoužívanější systém, který slouží k posouzení rozsahu primárního nádoru i metastáz a k určení stadia, ve kterém se nádor nachází. Každý typ nádoru má vlastní specifickou TNM klasifikaci (Kordač et al. 2016; URL16).

„Klinická klasifikace (cTNM) je stanovena na základě fyzikálního vyšetření, endoskopie a zobrazovacích metod. (...) Pro určení patologické klasifikace (pTNM) je určující detailní histopatologické vyšetření odstraněné tkáně chirurgem.“ (Kordač et al., 2016).

Tabulka 5: Klasifikace karcinomu prostaty jako příklad stagingu zhoubných nádorů podle TNM klasifikace – 6.vydání (Sobin a Wittekind, 2002)

<b>T – kategorie – primární nádor</b>		
TX	Primární nádor nelze posoudit	
T0	Bez známek primárního nádoru	
T1	Nádor není zřejmý klinickým vyšetřením, hlavně palpací a zobrazovacími metodami	
	T1a	zjištěn náhodně histologicky v < 5 % resekované tkáně po TURP
	T1b	zjištěn náhodně histologicky v < 5 % resekované tkáně po TURP
	T1c	zjištěn punkční jehlovou biopsií na základě elevace PSA
T2	Nádor omezený na prostatu	
	T2a	postihuje maximálně polovinu laloku
	T2b	postihuje více než polovinu laloku, ne však oba laloky
	T2c	postihuje oba laloky
T3	Nádor prorůstá pouzdro prostaty	
	T3a	prorůstá pouzdro jedno nebo oboustranně
	T3b	prorůstá do semenných váčků
T4	nádor je fixovaný nebo prorůstá do okolních struktur, jiných než semenných váčků, např. hrdle močového měchýře, zevního svěrače, rekta a dalších	
<b>Patologická klasifikace (pT)</b>		
pT2	Omezení na orgán	
	pT2a	jednostranné postižení postihující polovinu laloku nebo méně
	pT2b	jednostranné postižení postihující více než polovinu laloku nebo oba laloky
	pT2c	oboustranné postižení
pT3	Extraprostatické vyšetření	



	pT3a	extraprostatické šíření
	pT3b	Invaze semenných váčků
pT4	Šíření do močového měchýře a rekta	
<b>N kategorie – regionální uzliny</b>		
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit	
N0	Bez metastáz	
N1	Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách	
<b>M kategorie – vzdálené metastázy</b>		
MX	Přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit	
M0	Žádné vzdálené metastázy	
M1	Přítomnost vzdálených metastáz	
	M1a	Metastázy mimo regionální lymfatické uzliny
	M1b	Kostní metastázy
	M1c	Metastázy v jiných orgánech
<b>Histopatologický grading - G</b>		
GX	stupeň diferenciaci nelze hodnotit	
G1	dobře diferencovaný (lehká anaplazie), (Gleason 2-4)	
G2	středně diferencovaný (střední anaplazie), (Gleason 5-6)	
G3-4	málo diferencovaný až nediferencovaný (významná anaplazie), (Gleason 7-10)	

Stadium onemocnění se určuje kombinací T, N a M a rozděluje pacienty do čtyř kategorií (Cvek et al., 2023).

Tabulka 6: Stadia zhoubných nádorů (Cvek et al., 2023)

Stadium I	Velmi časně onemocnění
Stadium II	Pokročilejší onemocnění, bez metastáz, většinou i bez postižení regionálních lymfatických uzlin
Stadium III	Regionálně pokročilé onemocnění, bez vzdálených metastáz
Stadium IV	Generalizované metastatické onemocnění, někdy znamená velmi pokročilé onemocnění bez metastáz

### 4.3 Zhoubný nádor prostaty

Rozeznáváme více druhů zhoubných nádorů prostaty, mezi nimi například adenokarcinom prostaty, uroteliální karcinom, fyloidní karcinom a další. Nejčastějším typem zhoubného nádoru prostaty je adenokarcinom (URL9; Kotlabová, 2008).

„Klasický adenokarcinom vychází ze žláзовého epitelu acinu prostaty. U většiny adenokarcinomů dochází ke ztrátě vrstvy bazálních buněk, rozpadá se a následně je ztracena i bazální membrána. Objevuje se infiltrativní růst epitelálních buněk, které ztrácejí původní funkce, a mizí ohraničení tumoru. Typickým znakem karcinomu, jak je klinicky v širším slova smyslu adenokarcinom označován, je jeho hormonální (androgenní) závislost, která je využívána při léčbě.“ (Němečková, 2008)

#### 4.3.1 Symptomatologie

Karcinom prostaty nejčastěji vzniká v periferní části prostaty a roste excentricky, což způsobuje počáteční asymptomaticnost. Karcinom prostaty se nejprve neprojevuje vůbec nebo jen minimálně. Případné projevy spojené například s obtížemi při močení, hematurií, retencí moči nebo s bolestí zad jsou známkou pokročilejšího stadia nemoci (Balík a Broďák, 2011).

#### 4.3.2 Diagnostika

„Diagnostický proces využíváme u 3 následujících kategorií: jako primární diagnostiku karcinomu prostaty, k určení stadia a rizika karcinomu prostaty a v neposlední řadě k monitorování efektivity léčby.“ (Balík a Broďák, 2011)

K základním diagnostickým postupům patří anamnéza, vyšetření per rectum a odběr PSA (prostatický specifický antigen).

- **Anamnéza**

U mužů s rodinnou anamnézou karcinomu prostaty je riziko vzniku tohoto onemocnění větší (u blízkých příbuzných jako je bratr nebo otec, je riziko větší 2-3x) (Plecháčková, 2006).

- **Vyšetření per rectum**

Vyšetření prostaty per rectum je omezeno na její dorzální část. Pro karcinom prostaty je typický ložiskový nález, tuhá konzistence, asymetrie, zvětšení objemu a často také ztráta ohraničení vůči okolí (Kaplan, 2010).

### ▪ Prostatický specifický antigen (PSA)

Jedná se o nádorový marker bílkovinné povahy produkovaný prostatou. Tato bílkovina je vylučována do spermatu, způsobuje jeho zkapalnění, je tedy nezbytná pro normální funkci spermatu. Nepatrná část PSA se dostává do krve, ze které ji můžeme laboratorně stanovit. Při narušení prostatické tkáně se do krve dostává větší část PSA. Vyšší hodnoty PSA ale nutně nemusí znamenat, že se jedná o karcinom prostaty, může jít o benigní hyperplazii prostaty nebo o infekci prostaty. Vyšší hodnoty byly také popsány u infekce močových cest, při močové retenci nebo po cystoskopickém vyšetření močového měchýře. Vliv jízdy na kole, ejakulace či vyšetření per rectum, je sporný. Neexistuje všeobecná shoda, jaká hodnota PSA je již indikací k biopsii prostaty. Dlouhodobě užívaná hranice 4 ng/ml již byla opuštěna, jelikož 25 % pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty se nacházelo pod touto hranicí. Přesnější a používanější metodou interpretace výsledků vyšetření PSA je PSA specifita, která je definována podílem volné frakce PSA (fPSA) k celkovému podílu PSA. Hodnota větší než 20 % znamená, že není nutné provést biopsii. Další využívanou metodou je PSA velocita, jedná se o dynamiku hodnot v průběhu dvanácti měsíců. Bylo také zjištěno, že hladina PSA je závislá na věku pacienta (viz *Tabulka 7*). Při podezření na karcinom prostaty je nutné pacienta dovyšetřit (URL2; Veselý, 2019; Brodčák et al., 2013; Král a Kudláčková, 2019).

*Tabulka 7: Věkově specifické PSA (Král a Kudláčková, 2019)*

Věkové rozmezí (roky)	PSA rozmezí (ng/ml)
40–49	0–2,5
50–59	0–3,5
60–69	0–4,5
70 a více	0–6,5

### ▪ Další nádorové markery

Vzhledem k limitům vyšetření PSA se hledají nové markery, které by sloužily nejen k zachycení časných forem karcinomu prostaty, ale i k posouzení klinické významnosti a k monitorování úspěšnosti léčby (Veselý, 2019). Jedním z takových markerů je gen PCA3 (progenza prostate cancer gene 3). Močová PCA3 má přijatelnou diagnostickou přesnost, pomáhá při studiu pacientů s podezřením na karcinom prostaty a může být použita jako vodítko

pro provedení první biopsie prostaty, čímž se sníží počet zbytečně provedených biopsií (Rodríguez a García-Permodo, 2019). Dalším markerem může být PHI (prostate health index), který je definován jako [-2]proPSA a fPSA násobeného odmocninou celkového PSA. proPSA je prekurzorem PSA a v séru se nachází ve čtyřech izoformách - [-2]proPSA, [-4]proPSA, [-5]proPSA, [-7]proPSA. fPSA je volná frakce PSA v krvi (Veselý, 2019).

- **Transrektálně sonograficky navigovaná biopsie prostaty (TRUS-B)**

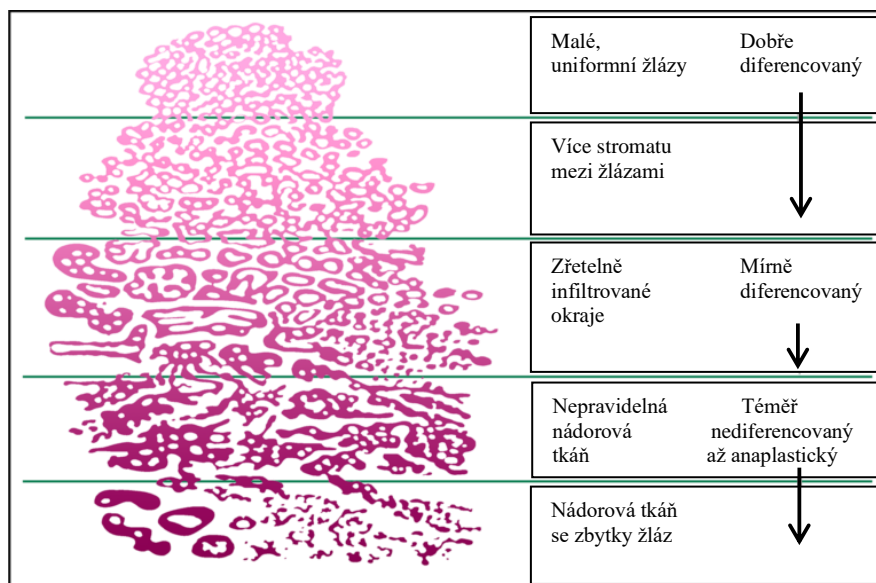
Invazivně diagnostická metoda, která se provádí při podezření na přítomnost nádorové tkáně v prostatě. Odebírá se alespoň deset vzorků z celé prostaty nebo cíleně z podezřelého ložiska. Vzorky se odesílají k histologickému vyšetření (Veselý, 2019).

### 4.3.3 Gleasonův systém

Jedním z nejpoužívanějších systémů pro klasifikaci karcinomu prostaty je Gleasonův systém a určuje stupeň diferenciaci nádoru (Němečková, 2008). Patolog, který posuzuje vzorek biopsie, přiřadí jeden Gleasonův stupeň nejvíce převládajícímu vzoru v biopsii a druhý Gleasonův stupeň druhému převládajícímu vzoru. Například: 3 + 4. Tyto dvě známky se pak sečtou a určí Gleasonovo skóre. Teoreticky se skóre Gleason pohybuje od 2 do 10. Od původní klasifikace doktora Gleasona však patologové téměř nikdy nepřidělují skóre 2-5 a přidělené skóre Gleason se bude pohybovat od 6 do 10, přičemž 6 je rakovina nejnižšího stupně (Fiala et al., 2001).

Tabulka 8: Gleasonovo skóre a rozdělení do pěti skupin podle narůstajícího malignho potenciálu (Matthews a Davies, 2021; Fiala et al., 2001)

Riziková skupina	Skupina	Gleasonovo skóre
Nízká/velmi nízká	1	≤6
Střední	2	7 (3+4)
	3	7 (4+3)
Vysoká/velmi vysoká	4	8
	5	9–10



Obrázek 8: Histologický vzorek rozdělený podle Gleasonova systému a rostoucího maligního potenciálu (Matthews a Davies, 2021; Fiala et al., 2001)

#### 4.3.4 Screening

V současné době neexistuje žádný screeningový program pro diagnostiku karcinomu prostaty, který by byl hrazen pojišťovny, a ve většině světa se ani nedoporučuje jej využívat. Uvedení screeningového programu za použití PSA do praxe je stále předmětem diskuze. Sedmdesát procent nádorů prostaty je odhaleno díky PSA, jehož hodnota je zvýšená. Nádory prostaty je tak možné zachytit včas (i o deset let dříve), kdy jsou lépe léčitelné, méně agresivní a omezené jen na prostatu. Nicméně plošné vyšetřování PSA vede k odhalení velkého množství nádorů prostaty, které by pro pacienta nikdy nebyly fatální (URL6; Mottet et al. 2020).

„Z údajů rozsáhlé studie zahrnující více než 162 tisíc mužů ve věku 55–69 let ze sedmi evropských center vyplynulo, že aktivní, plošné vyšetřování PSA a prostaty přes konečník v pravidelných intervalech sice vedlo ke snížení úmrtnosti na karcinom prostaty (ve srovnání s běžnou populací), ale za cenu velkého počtu pacientů, kteří museli léčbu podstoupit. Jinak řečeno, v období sledování 11 let bylo nutno vyšetřit 1055 mužů a následně z těchto léčit 37, abychom zabránili jednomu úmrtí na karcinom prostaty. Švédská větev studie, která má nejdelší sledování, prokázala, že k záchraně jednoho života je nutné vyšetřit a léčit nižší počet pacientů, ale efekt screening se projeví pouze u pacientů, kteří mají předpokládané přežití delší než 15 let. Screening karcinomu prostaty s sebou také nese nemalé finanční náklady pro společnost a zdravotní zátěž pro samotné pacienty.“ (URL6)

### **4.3.5 Současné možnosti léčby karcinomu prostaty**

Léčbu obecně můžeme rozlišit na kurativní, která má za cíl pacienta vyléčit, paliativní, jejímž účelem je zkvalitnit život nevléčitelným pacientům a zmírnit jejich obtíže způsobené nemocí, adjuvantní (neboli zajišťovací) léčba se používá u pacientů po základní léčbě (např. po chirurgické léčbě), jejím účelem je odstranění případných mikrometastáz nebo mikrobytků primárního nádoru. Neoadjuvantní léčba se používá ke zmenšení primárního nádoru před základní terapií (Kubecová et al., 2011).

Léčba závisí na očekávané délce dožití pacienta, na stadiu nádoru a na tom, ve které rizikové skupině se pacient nachází (URL14). Základní metody léčby karcinomu prostaty jsou: odložená léčba, chirurgická léčba, radioterapie, hormonální terapie a chemoterapie (Adam et al., 2010; Broďák et al., 2013).

#### **1. Odložená léčba**

Jde o aktivní sledování nebo pozorné vyčkávání. Aktivního sledování se využívá v případě náhodného nálezu zvýšené hodnoty PSA, kdy je nepravděpodobné, že by karcinom pacienta ohrozil. Pozorné vyčkávání se používá u starších pacientů nebo u pacientů s jinými závažnými chorobami, u kterých by razantnější léčba neovlivnila dobu celkového přežití a byla by spojena s rizikem závažných nežádoucích účinků (Adam et al., 2010; Broďák et al., 2013).

#### **2. Chirurgická léčba – radikální prostatektomie**

V současné době máme k dispozici tři varianty radikální prostatektomie – otevřenou, laparoskopickou a robotem asistovanou prostatektomii. Indikací je lokálně omezený tumor u pacienta s předpokládanou dobou přežití nad deset let. Radikální prostatektomie je vhodná pro muže se středně rizikovým a vysoce rizikovým onemocněním, u kterých by měla zabránit metastatickému rozsevu (Broďák et al., 2013; Costello, 2020).

Při tomto výkonu je odstraněna prostata a semenné vajíčky, případně pánevní lymfatické uzliny. Nejčastější komplikací je erektilní dysfunkce a inkontinence moči. Prevencí nežádoucích účinků je provedení nervy-šetřící radikální prostatektomie, při které jsou chráněny dorzolaterální nervové cévní svazky důležité pro správnou funkci kavernózních těles, případně i prostatická fascie, ve které probíhají nervové svazky (Broďák et al., 2013).

### 3. Radioterapie

Metoda, která se využívá při léčbě časných stádií karcinomu prostaty, k zamezení lokální progresu u pokročilých nádorů a k paliativní léčbě bolesti u metastazujících nádorů. S pokročilostí nádorů klesá úspěšnost této léčby. Účinnost je možno zvýšit navýšením radiační dávky nebo použitím protonových nebo neutronových částic. Radioterapii je možno použít kurativně, adjuvantně, neoadjuvantně nebo v kombinaci. Komplikace radioterapie mohou být časné nebo pozdní. Časné mizí zhruba od jednoho měsíce po ukončení, jedná se zejména o zánětlivé změny sliznice rektu, močového měchýře, mohou být přítomny kožní reakce. Pozdní komplikace přetrvávají dlouhodobě (i v řádu let), může jít o chronické průjmy, krvácení z konečníku, chronický zánět močového měchýře, impotence a inkontinence (Fiala et al., 2001)

#### ▪ Brachyterapie (intersticiální radioterapie)

Cílem je co nejpřesněji zasáhnout nádorovou tkáň bez poškození okolní zdravé tkáně. Používají se izotopy  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pa}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ <sup>8</sup>. Izotopová zrna se pod kontrolou ultrazvuku nebo rentgenu ukládají do nádorové tkáně. Metoda je vhodná pro pacienty s lokalizovaným nádorem. Mezi komplikace patří inkontinence, erektilní dysfunkce, přetrvávání bioptického histologického nálezu (Fiala et al., 2001)

#### ▪ Protonová terapie

Karcinom je ozařován svazkem vodíkových protonů, které jsou urychleny na polovinu rychlosti světla, čímž získají energii potřebnou ke zničení nádoru. Po urychlení částic je tento proud usměrněn magnetickým polem do tenkého svazku a následně je přenesen do nádorové tkáně. Vrcholem této metody je tužkové skenování PBS (Pencil Beam Scanning), které je založeno na přesném řízení změn magnetického pole, které ovlivňuje směr protonového svazku, čímž je zajištěno lepší pokrytí nádorového ložiska (URL5). Protonová terapie (ve srovnání s klasickou fotonovou radioterapií) je spojena s nižším počtem erektilní dysfunkce, s nižší urogenitální toxicitou, ale naopak s vyšší gastrointestinální toxicitou (Kubeš et al., 2021).

Ultrahypofrakcionovaná protonová radiační terapie využívá techniky tužkového skenování. Tato metoda se používá k léčbě rakoviny prostaty mnoho let a její účinnost je vysoká ve srovnání s nízkou mírou pozdních komplikací. Pacienti léčení touto metodou dostávají méně radiačních dávek než u klasické radiační terapie (Kubeš et al., 2021).

---

<sup>8</sup> Používají se izotopy: jód 125, paladium 103, zlato 198, iridium 192.

#### ▪ **Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)**

Tato metoda využívá počítačové tomografie k trojrozměrnému zobrazení nádoru (Odrážka et al., 2010).

„Tvar jednotlivých svazků záření je upraven tak, aby kopíroval hranice cílového objemu.“ (Odrážka et al., 2010)

Výhodou je přesné zacílení nádorové tkáně a minimalizace poškození okolní zdravé tkáně (Odrážka et al., 2010).

#### ▪ **Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)**

„Radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity-modulated radiation therapy) je pokročilou formou konformní radioterapie. Na rozdíl od 3D-CRT využívá IMRT nejenom tvarování svazku záření, ale navíc zde dochází k modulaci průtoku záření napříč svazkem.“ (Odrážka et al., 2010)

### **4. Hormonální terapie**

Karcinom prostaty je hormonálně senzitivní typ nádoru. Jednou z nejúčinnějších metod hormonální léčby u tohoto typu nádoru je androgen deprivační léčba (ADT). Androgen deprivační léčba je využívána zejména u nádorů v pokročilejším stadiu nebo i u metastatických nádorů. Principem ADT je farmakologické nebo chirurgické potlačení tvorby testosteronu. Výhodou farmakologické metody je její vratný charakter. Farmakologická léčba je založena na podávání LHR (luteinizační hormon) agonistů, antagonistů, na podávání estrogenů nebo antiandrogenů. Chirurgickou léčbou je oboustranná orchiektomie. Snížení hladiny testosteronu je ale spojeno s řadou vedlejších nežádoucích efektů, jako například obezita, návaly horka, deprese, ztráta libida, impotence, anémie a další. Hormonální terapie se používá i u kastrozně rezistentních typů nádorů, u kterých má za cíl prodloužit délku života (Katolická, 2014).

Systémová androgenní blokáda u nádorů s metastázami je úspěšná u 80-90 % pacientů. Léčba je účinná po dobu 18-24 měsíců, poté i přes pokračující hormonální léčbu onemocnění progreduje v hormonálně rezistentní karcinom prostaty, který je definován přítomností vzdálených metastáz, nárůstem PSA při kastročních hladinách testosteronu. Mluvíme o selhání hormonální léčby a následuje užití systémové paliativní chemoterapie (Richter et al., 2010).



## 5. Chemoterapie

Po selhání hormonální léčby u kastročně rezistentních nádorů je indikována systémová chemoterapie. Prvních úspěchů bylo dosaženo léčbou mitoxantronem, který zlepšil kvalitu života, ale neměl vliv na dobu celkového přežití. V roce 2004 byly publikovány studie s cytostatikem docetaxelem, které jako první prokázaly prodloužení doby celkového přežití. Poté přicházely další, jako vinorelbin a kabazitaxel (Richter et al., 2017).

„V roce 2013 byla publikována první klinická studie, která hodnotila přínos chemoterapie u pacientů s hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. (...) Do popředí se nyní dostává otázka využití systémové chemoterapie v adjuvantní léčbě po radioterapii či radikální prostatektomii u pacientů s nemetastatickým lokalizovaným onemocněním.“ (Richter et al., 2017)

Nyní se u hormon senzitivního karcinomu prostaty v praxi používá chemoterapie docetaxelem nebo hormonální terapie pomocí abirateron acetátu, enzalutamidu, apalutamidu a darolutamidu (Čapoun, 2019).

## 6. Imunoterapie

Léčebné pokusy o využití imunitního systému proti nádorovým buňkám poskytly v minulosti spíše smíšené výsledky. Imunoterapie však za poslední desetiletí značně pokročila a stává se běžnou pro léčbu pacientů s pokročilými solidními nádory. Zejména imunoterapie rakoviny prostaty v minulosti prokázala jen mírnou účinnost. S několika klíčovými objevy imunitních mechanismů se imunoterapie v poslední době znovu objevuje jako možnost pro léčbu rakoviny prostaty, zejména pro kastročně rezistentní karcinom prostaty (Cha et al., 2020).

### 4.4 Zhoubný nádor prsu

Karcinom prsu je nejčastěji se vyskytující zhoubný nádor u žen, nicméně toto onemocnění se vyskytuje i u mužů<sup>9</sup>. U karcinomu prsu byly dříve rozlišovány dva typy, a to invazivní duktální karcinom a invazivní lobulární karcinom. Dnes se pro invazivní duktální karcinom používá označení invazivní karcinom nespecifického typu a ostatní karcinomy jsou chápány jako podtypy (např. tubulární, lobulární, mucinózní) (Daneš et al., 2021).

---

<sup>9</sup> Tato práce se dále bude zabývat pouze karcinomem prsu u žen.

### 4.4.1 Symptomatologie

Nejčastějším příznakem karcinomu prsu je bulka v prsu. Mezi další, méně časté symptomy může patřit bolest prsou, abnormality bradavek nebo kůže na prsou, výtok z bradavek, změna velikosti nebo tvaru prsou, přítomnost axilární bulky, bolest zad a další, velmi málo časté symptomy (Koo et al., 2017).

### 4.4.2 Diagnostika

#### ▪ Anamnéza

U žen, které mají v rodinné anamnéze výskyt karcinomu prsu, je větší riziko vzniku tohoto onemocnění. Asi 10 % patientek s karcinomem prsu má genetickou predispozici ke vzniku onkologického onemocnění. Dědičnost je až na výjimky autozomálně dominantního charakteru. Za monogenetickou predispozici jsou nejčastěji zodpovědné geny *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, *RAD51C*, *RAD51D* a další (Urbán, 2020).

#### ▪ Samovyšetření prsu

Doporučuje se provádět k záchytu časných forem, nejlépe každý měsíc, druhý nebo třetí den po skončení menstruace. Je důležité tuto techniku provádět správně. Provádí se v několika fázích – nejprve pohledem se zvednutýma rukama založenýma za hlavu, následně se každý prs po kvadrantech malými krouživými pohyby prohmatává. V další fázi probíhá samovyšetření v poloze v leže (Abrahámová et al., 2009).

#### ▪ Screening

Screening je prováděn pomocí mamografie a je zatím nejefektivnějším záchytem u bezpříznakových žen (Abrahámová et al., 2009).

#### ▪ Mamografie

Mamografii rozlišujeme na screeningovou a diagnostickou. Jde o rentgenové vyšetření prsu k vyhledávání jasných forem rakoviny a prekanceróz. Screeningová mamografie je hrazena z veřejného zdravotního pojištění za těchto podmínek: musí být provedena ve screeningovém centru, indikuje ji gynekolog nebo praktický lékař. Patientky mají nárok na toto vyšetření od 45. roku a následně každé dva roky. Vyšetření může indikovat i onkolog u žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu. U části případů je mamografie doplněna ultrazvukovým vyšetřením prsu, které ji ale nenahrazuje (Májek et al., 2019).

Diagnostická mamografie se provádí u pacientek s podezřením nebo již s příznaky onemocnění v každé věkové skupině. Diagnostická mamografie není vázána na provedení ve screeningovém centru (Májek et al., 2019).

- **Ultrazvukové vyšetření prsu**
- **Počítačová tomografie**
- **Biopsie**

Při podezření na zhoubný nádor je nutné odebrat vzorek tkáně, obvykle punkcí. Tím je získán materiál k histopatologickému vyšetření, při němž je určen typ nádoru. Častým nálezem je karcinom in situ, který je neinvazivní, ale bez léčby by přešel do invazivity. Po potvrzení malignity biopsického vzorku se odebírá větší vzorek chirurgickou cestou. Z tohoto vzorku je pak určen typ nádoru, agresivita, hormonální receptory, znak HER-2-neu, proliferační aktivita, atd. Toto vyšetření je povinné a nutné pro stanovení léčby (Abrahámová et al., 2009).

#### **4.3.3 Molekulární klasifikace nádorů prsu**

„Současná molekulární klasifikace je založena na dělení na jednotlivé podtypy podle stupně exprese estrogenových receptorů (ER), progesteronových receptorů (PgR) a exprese onkoproteinu receptoru skupiny epidermálních růstových faktorů HER-2 (ErbB-2). ... Pomocí tří základních molekulárních markerů (ER, PgR, HER2) je možné definovat čtyři podtypy karcinomu prsu s rozdílnými terapeutickými přístupy:

1. hormonálně dependentní HER-2 independentní (HR+/HER2-)
2. hormonálně dependentní HER-2 dependentní (HR+/HER2+)
3. hormonálně independentní HER-2 dependentní (ER-/PgR-/HER2+)
4. hormonálně independentní HER-2 independentní (ER-/PR-/HER2- „triple negativní“).

Skupině trojitě negativních karcinomů prsu je v poslední době věnována zvýšená pozornost. Ukazuje se, že „triple-negativita“ zvyšuje pravděpodobnost mutace BRCA1, a proto by všechny nemocné s tímto nádorovým podtypem měly absolvovat příslušná genetická a laboratorní vyšetření.“ (Petruželka, 2007)

#### **4.4.4 Současné možnosti léčby karcinomu prsu**

Pro správné stanovení léčby je nutné určit staging a grading nádoru podle TNM klasifikace (Abrahámová et al., 2009).

Obecné možnosti léčby jsou: chirurgická léčba, radioterapie, hormonální léčba, chemoterapie, biologická léčba a imunoterapie (Adam et al., 2010).

## **1. Chirurgická léčba**

Má v léčbě karcinomu prsu prioritní místo. Rozsah výkonu závisí na velikosti nádoru a jeho umístění v prsu. Při rozsáhlejší lokalizovaném útvaru operaci předchází neoadjuvantní terapie. Rozlišujeme tři typy výkonů. Segmentektomie (lumpektomie) u tumorů do dvou centimetrů, s odstraněním až do zdravé tkáně. Segmentektomie se doplňuje odstraněním axilární sentinelové uzliny. Parciální mastektomie u tumorů do tří centimetrů, odstraňuje se větší část prsu, opět je doplněna odstraněním axilární sentinelové uzliny. Radikální mastektomie je odejmutí celé prsní žlázy s odstraněním axilárních lymfatických uzlin. Je snaha o co nejzáchovnější operace, radikální mastektomie s odstraněním celého prsu (ablace) se dnes již téměř neprovádí (URL11).

Obvyklou pooperační komplikací při odstranění axilární sentinelové uzliny nebo exenteraci axily je chronický lymfedém příslušné horní končetiny nebo hrudní stěny, snadná unavitelnost končetiny (Vrtělová et al., 2016).

Pokud má operace kosmetické následky, využívá se rekonstrukčních operací. Tyto výkony můžou mít zásadní pozitivní vliv na psychiku pacientky (Adam et al., 2010).

## **2. Radioterapie**

Adjuvantní radioterapie je využívána po chirurgických zákrocích pro zničení případných zbytkových buněk nádorů (Abrahámová et al., 2009).

„Radioterapie zlepšuje celkové přežití a snižuje riziko lokoregionální recidivy.“ (Kolářová a Vaňásek, 2016).

Nežádoucí účinky radioterapie jsou akutní (do tří měsíců), které se projevují hlavně u buněk s rychlým buněčným dělením, tedy u epidermálních buněk. Dochází hlavně k poškození kmenových buněk, takže toxicita se často projeví až po dvou týdnech po ozáření. Situace může být zhoršená souběžnou chemoterapií. Mezi chronické změny na kůži řadíme vazivovou přestavbu se zvýšenou tvorbou kolagenních vláken, změny pigmentace, ztrátu pružnosti kůže a ztrátu kožních adnex (Krupa, 2020).

- **Fotonová terapie**

Používá se fotonové záření vznikající v lineárních urychlovačích. Vzhledem k tomu, že paprsek poškozují i tkáň za nádorem, se pro karcinomy prsu používají tangenciální pole (Abrahámová et al., 2009).

- **Protonová terapie**

Druhou, u nás používanou formou, je ozařování protony, konkrétně metodou PBS (Abrahámová, 2009).

- **Brachyterapie**

Jde o adjuvantní metodu zavádění zářičů do místa nádoru s možností aplikace vysoké dávky záření (Abrahámová, 2009).

- **Boost**

Při technice boostu se na místo nádoru aplikuje navýšená dávka záření k dávce na ozáření celého prsu. Jedná se o metodu používanou při adjuvantní léčbě. Tato technika se využívá hlavně u pacientek mladších čtyřiceti let. Metoda boostu je vhodná při technikách ozařování fotonem, elektronovým polem či elektrony. K moderním metodám patří boostování za využití IMRT a 3D-CRT (Kubecová, 2009).

- **Respiratory gating**

Jedná se o inovační metodu, kdy počítačový software dávkuje záření podle dechových cyklů pacienta. Vychází z toho, že se nádor přirozeně pohybuje v důsledku dýchání, s tímto systémem můžeme pro pacienta vytvořit léčebný plán na míru. Můžeme definovat léčebné „okno“ a dodat záření pouze tehdy, prochází-li nádor touto předem definovanou oblastí. Často se používá u radiační terapie s modulovanou intenzitou. Může zpřesnit a zlepšit účinnost léčby. Výsledkem je minimální účinek na zdravou tkáň, zkrácení léčebného plánu (vyšší dávka záření během nižšího počtu sezení), větší komfort pro pacienta (nemusí zadržovat dech během léčby) (URL15).

DIBH je metodou využívanou při karcinomu prsu. Je založena na zadržení dechu s hlubokým nádechem asi na dvacet sekund, což umožňuje bránici tlačít srdce dále od hrudníku, čímž se vyhne radiaci (URL15).

### 3. Systémová léčba

Do systémové léčby řadíme hormonální terapii, chemoterapii, biologickou léčbu.

**Hormonální léčba** je založena na faktu, že karcinom prsu je hormon senzitivní typ nádoru. Je používána ve všech stádiích onemocnění, tedy v adjuvantní, neoadjuvantní i paliativní léčbě. Neoadjuvantní léčba trvá obvykle čtyři měsíce, pokud je regrese menší (a nedojde k progresi), léčba je prodloužena až na 12 měsíců. Adjuvantní léčba je obvykle plánována na pět let (Novotný, 2017).

Hormonální léčba má snížit nebo zabránit prorůstovému působení endogenních estrogenů na nádorové buňky. Rozlišujeme čtyři druhy hormonální léčby – ablativní, kompetiční, inhibiční a aditivní. Ablativní léčba je využívána u premenopauzálních žen a spočívá v chirurgické nebo farmakologické ablaci vaječnicků. U metastatických nádorů je využívána oboustranná ovariectomie. Kompetiční hormonální léčba je prováděna pomocí modulátorů nebo deregulátorů estrogenních receptorů, které se na estrogenové receptory váží přednostně. Inhibiční léčba je využívána u postmenopauzálních žen a dochází při ní k inhibici tvorby estrogenů. Mechanismus aditivní metody hormonální léčby není zatím přesně znám. Pomocí gestagenů seablokují nebo redukují estrogenní receptory (Lukešová a Kopecký, 2014).

Mezi nežádoucí účinky hormonální léčby patří změny v menstruačním cyklu, tromboembolická nemoc, porucha metabolismu kostí, nevolnost, únava, návaly horka, bolesti hlavy a další (URL4).

**Chemoterapie** je používána jako neoadjuvantní léčba s cílem zmenšit nádor před operací nebo předoperačně zaléčit nádory provázené zánětlivým procesem nebo při postižení lymfatických uzlin. Dále se chemoterapie používá jako adjuvantní, tedy po operaci, s cílem zlikvidovat případné zbytkové nádorové buňky a snížit riziko recidivy. Další použití je u metastatického karcinomu jako paliativní léčba. Léky se používají nejčastěji v kombinaci dvou až tří preparátů. Pro adjuvantní a neoadjuvantní léčbu se používají antracykliny (doxorubicin, epirubicin), další skupinou jsou taxany, např. docetaxel, 5-fluorouracil, kapecitabin, cyklofosfamid a karboplatina. U metastatického postižení např. antracykliny, taxany a platina. Chemoterapeutika se podávají většinou žilně do centrálního žilního portu (URL4).

Mezi vedlejší účinky chemoterapie patří alopecie, poškození sliznice dutiny ústní, změny hmotnosti, zažívací potíže a poškození nervů. Dále poškození krvevotvorby, změny menstruačního cyklu jako předčasná menopauza a neplodnost, kardiomyopatie (URL4).

**Biologická léčba** je využívána neoadjuvantně, adjuvantně a paliativně. Označuje se také jako terčová léčba, jelikož snahou je selektivně zasáhnout terče na maligních buňkách a zastavit jejich dělení (Brychta, 2018). Biologická léčba využívá monoklonálních protilátek a nízkomolekulárních tyrozinkinázových inhibitorů. Monoklonální protilátky se naváží na nádorový růstový faktor (antigen) a zabraňují expresi určitých genů zodpovědných za proliferaci nádorové buňky. Mezi používané monoklonální protilátky patří bevacizumab, trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, herceptin a další (Weinberger et al., 2012; Büchler a Čejková, 2015).

**Imunoterapie** v léčbě karcinomu prsu zatím není v praxi využívána. Nicméně podle klinických studií se tato léčba jeví jako efektivní u některých typů nádorů prsu (Holánek, 2019).

## 4.5 Kolorektální karcinom

Rozlišujeme několik typů kolorektálního karcinomu podle histologie, např. adenokarcinom, mucinózní karcinom, adenoskvamózní karcinom, skvamózní karcinom a další. Nejčastěji jde o adenokarcinom (Zavoral et al., 2013).

Z etiologického hlediska rozlišujeme sporadický (až 90 % případů), hereditární (asi 10 % případů), familiární a vznikající na základě nespecifických střevních zánětů (Zavoral et al., 2013).

Významným prvkem pro vznik nádoru i pro diagnostiku je polyp. Jedná se o morfologický termín, nikoliv histopatologický. Polypy mohou být nejen nádorové, ale například zánětlivé povahy. Jde o slizniční výrůstek, ze kterého vzniká většina malignit střeva. Nenádorové (často přednádorové) polypy dělíme na přisedlé a stopkaté. Častěji malignizují přisedlé polypy. Z histologického hlediska mohou být polypy tubulárním adenomem, vilózním adenomem, tubovilózním adenomem, hyperplastickým polypem a jinými. Výskyt polypů stoupá s věkem a stoupá i jejich maligní potenciál (Špičák et al., 2012).

### 4.5.1 Symptomatologie

Příznaky onemocnění jsou různorodé v závislosti na stádiu a na tom, jaká část střeva je postižená. Nádory lokalizované v pravé části střeva (*caecum*, *colon ascendens*) se často projeví anémií, dyskomfortem v břichu, nespecifickými potížemi, často nacházíme nádory

v pokročilém stadiu, protože střevo je zde poměrně široké a střevní obsah tekutý, takže nedochází k poruchám pasáže. Nádory umístěné v levé části střeva (*colon descendens, sigma*) se často projevují bolestí břicha, krví ve stolici, poruchami pasáže. Nádory lokalizované v *colon transversum* leží symptomatically uprostřed a jsou často nespecifické. Tumory v rektu se často projevují tlaky, nucením na stolici s odchodem malého množství, stužkovitou stolicí, bolestí v konečníku (Lukáš et al., 2015).

### 4.5.2 Screening

V České republice byl screeningový program pro karcinom kolorekta zahájen v roce 2000. Program začíná v padesáti letech věku, pacient si může vybrat, zda absolvuje screeningovou kolonoskopii nebo test okultního krvácení do stolice. Screeningová kolonoskopie je náročnější na přípravu i samotné vyšetření, je však přesnější. Při negativitě se doporučuje opakovat za deset let. Test okultního krvácení do stolice (TOKS) vyšetřujeme od padesáti do pětapadesáti let každoročně, od pětapadesáti let jednou za dva roky. Horní věková hranice není stanovena. Tento test je schopný rozpoznat mikroskopické krvácení ve stolici, hranice byla arbitrálně stanovena na 15 µg/g stolice, nad touto hodnotou je nález pozitivní. Pokud je test pozitivní, následuje došetření kolonoskopií ve screeningovém centru (Májek et al., 2022).

### 4.5.3 Diagnostika

#### ▪ Kolonoskopie

Kolonoskopie je základní vyšetřovací metoda, při které je zaveden endoskop přes řitní otvor do střeva za optické kontroly na monitoru. Cílem je prohlédnutí celého střeva až do caeca, ideálně až do terminálního ilea. Prováděná je po pozitivním testu TOKS nebo na základě příznaků pacienta. Před vyšetřením je nutné pacienta připravit. Několik dnů před vyšetřením je třeba zvolit správnou dietu (měkká, nebarevná, kašovitá strava, dostatečný přísun tekutin), krátce před vyšetřením se podává projímadlo (Suchánek et al., 2011).

Pokud je při kolonoskopii nalezen polyp, je ihned odstraněn klíšťkami a vyjmut. Pokud je léze větší, odebírá se z ní biopsií vzorek pro histologické vyšetření. Je možné použít chromoskopii na změněný úsek střeva (například po chronických zánětech), aby se lépe zobrazila struktura sliznice, používá se např. methylenová modř (Suchánek et al., 2011).

Varianta kolonostopie je CT kolonografie, tato metoda je poměrně málo senzitivní pro detekci plochých lézí. Další variantou je vyšetření kolonickou kapslí, nicméně toto vyšetření u nás není moc dostupné (Suchánek et al., 2011).



Ke stanovení stupně postižení doplňujeme ultrazvukem břicha, CT břicha, malé pánve, a dalšími. V rámci laboratorních vyšetření se stanovuje hladina onkomarkerů CEA a C199, které slouží k monitoringu léčby (Suchánek et al., 2011).

#### **4.5.4 Současné možnosti léčby kolorektálního karcinomu**

Mezi základní metody léčby patří chirurgické terapie, radioterapie, chemoterapie, imunoterapie (Adam et al., 2010; John, 2019).

##### **1. Chirurgická léčba**

Rozsah a charakter výkonu závisí na stádiu a lokalizaci nádoru. Chirurgickou léčbu u karcinomu kolorekta užíváme jako kurativní nebo paliativní. Mezi používané výkony patří pravostranná či levostranná hemikolektomie, resekce transverza, resekce sigmoidea, amputace rekta. Během operace se provádí odstranění regionálních uzlin (Adam et al., 2010). Radikální výkony na střevu mohou vést k vyší stomie (umělé vytvoření ústí střeva na stěně břišní). Tato stomie může být trvalým řešením, nebo po zklidnění situace může být zanořena (Kala et al., 2011).

Při recidivě je nejprve pokus o další radikální operaci, v případě nezdaru se pak v rámci paliace provádí bypassové výkony nebo endoskopické výkony jako např. mukózní resekce nebo submukózní disekce (Adam et al., 2010).

V minulosti byly zjištěny nádorové buňky v portální krvi, proto byl zaveden no touch koncept. S perioperační traumatizací tumoru dochází k rozsevu nádorových buněk a z lokalizovaného nádoru se může stát nádor generalizovaný. Riziko je větší u laparoskopických výkonů. Pokud dojde k nechtěnému porušení nádoru, je indikovaná adjuvantní léčba bez ohledu na grading nádoru (Kala et al., 2011).

##### **2. Radioterapie**

Radioterapie se v léčbě kolorektálního karcinomu používá zřídka. Používá se hlavně v oblasti rekta a rektosigmoidea (s lokalizací maximálně 25 cm od anu). Využívána je společně s chemoterapií jako součást neoadjuvantní léčby, díky tomu se snižuje riziko lokální recidivy a je větší šance na sfinkter zachovávající operaci. Operace se provádí asi měsíc po ukončení neoadjuvantní léčby (Adam, 2010; Zavoral et al., 2016).

### 3. Chemoterapie a biologická léčba

Chemoterapie i biologická léčba u karcinomu kolorekta jsou indikovány u pokročilejších stádií nádorů. Chemoterapie je využívána adjuvantně, neoadjuvantně i paliativně, biologická léčba pak jen paliativně. Mezi preparáty používané u biologické léčby patří např. bevacizumab, cetuximab, panitumumab a aflibercept. Poslední dobou je zaváděn pojem biochemoterapie, tedy kombinace chemoterapie (například irinotekan, oxaliplatin) s biologickou léčbou (například bevacizumab, cetuximab), tato je využívána převážně u pacientů s metastázami (Kiss et al., 2011).

### 4. Imunoterapie

Imunoterapie se dnes v léčbě kolorektálního karcinomu používá u metastatických nádorů, ale pomalu se začíná využívat i adjuvantně a neoadjuvantně v monoterapii nebo kombinačně. Imunoterapie je zprostředkovávána pomocí checkpoint inhibitorů (Liberko a Soumarová, 2022).

„Imunitní checkpointy (PD-1, PD-L1, CTLA-4) jsou fyziologické kontrolní body, které brání rozvoji autoimunitní reakce, ale současně jsou jednou z možností, kterým nádory mohou uniknout imunitnímu dozoru.“ (Liberko a Soumarová, 2022)

Efekt imunoterapie je variabilní a závisí na existenci neoantigenů (mutované nádorové antigeny). Mutované rakovinné proteiny, které jsou charakteristické pro nádorové buňky, lze zpracovat na peptidy a použít je na povrchu nádorových buněk, což vede k jejich imunitnímu rozpoznání *in vivo* jako „nevlastní“ (cizí). Zacilení na takové vysoce specifické neoantigeny, umožňuje imunitním buňkám odlišit rakovinné buňky od normálních, čímž se zabrání riziku autoimunitní reakce (Bobisse et al., 2016).

V současnosti probíhají klinické studie s preparátem anti PD-1 toripalimabem nebo dostarlimabem (též anti PD-1) (Liberko a Soumarová, 2022).

#### 4.6 Zhoubný nádor plic

Histologicky lze nádory plic rozlišit na malobuněčný nádor a nemalobuněčné nádory. Nemalobuněčné nádory tvoří statisticky 80 % až 85 % případů. Mezi nemalobuněčné karcinomy řadíme například adenokarcinom, velkobuněčný karcinom a spinocelulární karcinom a méně časté adenoskvamózní nebo sarkomatoidní karcinom. Malobuněčný karcinom

tvorí 10 % až 15 %, je agresivnější, obvykle lépe reaguje na léčbu, ale častěji recidivuje (URL21).

#### **4.6.1 Rizikové faktory vzniku karcinomu plic**

Příčinou vzniku plicního karcinomu je dlouhodobé a opakované vystavení karcinogenním látkám. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je kouření tabáku, přičemž riziko závisí na typu kuřiva. Největší rizikovou skupinu tvoří kuřáci cigaret. Riziko vzniku onemocnění dále závisí na tom, v kolika letech kuřák začal kouřit, na použití filtru a na počtu vykouřených cigaret. Jako těžkého kuřáka označujeme člověka, který kouří více jak 20 cigaret denně po dobu alespoň dvaceti let, nebo člověka, který kouří alespoň 40 cigaret denně více než deset let. Dalšími rizikovými faktory jsou pasivní kouření, znečištěné ovzduší, vystavení vlivu radioaktivních látek, azbestu či polycyklických aromatických uhlovodíků a další. Uplatňují se i genetické vlivy - dvojnásobné riziko vzniku karcinomu plic bylo shledáno u nejbližších příbuzných nemocného (Černovská a Abrahámová, 2009).

#### **4.6.2 Symptomatologie**

Mezi nejčastější symptom rakoviny plic patří kašel, dále pak dušnost, chrapot, úbytek na váze, únava, hemoptýza, paraneoplastické projevy a další. Někdy může být prvním příznakem rakoviny plic pneumonie. (Zatloukal, 2008).

#### **4.6.3 Diagnostika**

Základními diagnostickými postupy je odebrání anamnézy a fyzikální vyšetření pacienta. Dále pak vyšetření pomocí rentgenu hrudníku (skiagram), magnetické rezonance či počítačové tomografie (CT). Dalšími metodami jsou:

- **Bronchoskopie**

Jedná se o endoskopickou metodu, kdy se přístroj bronchoskop zavádí do dýchacích cest. Přístroj je flexibilní, rigidní nebo kombinovaný. V rámci přípravy na vyšetření musí pacient podstoupit šestihodinové lačnění a krevní odběry (zejména srážlivost). Metoda je prováděna v analgosedaci nebo v celkové anestezii. Při vyšetření se zjišťuje stav sliznice, epiglotis, hlasivek, rozměr a průsvit tracheobronchiálního stromu, abnormality (vrozené abnormality, cizí tělesa, krvácení, endobronchiální léze). Během vyšetření je možné provést výplach, aspiraci bronchiálního sekretu, odebrat biopsii (brush = stěr ze sliznice, klíčková biopsie, transbronchiální biopsie), případně provést excizi léze. Získaný materiál je odeslán na cytologické nebo histologické vyšetření. Dalšími možnostmi jsou: autofluorescenční

bronchoskopie (odhalování prekanceróz a časných maligních stádií), endobronchiální ultrasonografie (ultrazvukové vyšetření přes stěnu tracheobronchiálního stromu), robotická bronchoskopie a další (Petruželka et al., 2019).

- **Pleuroskopie**

Jedná se o endoskopickou metodu, při které endoskop vniká do pleurální dutiny přes hrudní stěnu. Může být rigidní nebo semirigidní. Pleuroskopie se provádí v analgosedaci nebo v celkové anestezii, pacient při ní leží na zdravé straně. Do tubusu endoskopu se zavádí instrumenty k odběru vzorků, ke stavění krvácení, k rozrušení srůstů. Po provedení všech potřebných úkonů je pleuroskop vytažen a do dutiny je zaveden dren (Petruželka et al., 2019).

- **Mediastinoskopie**

Při mediastinoskopii se zavádí endoskop do mediastina, kde je možné kromě nádorů zhodnotit či odebrat lymfatické uzliny (URL12).

- **Transparietální biopsie**

Odběr materiálu jehlou přes hrudní stěnu, který probíhá pod kontrolou některé ze zobrazovacích metod (rentgen, CT, ultrazvuk). Používá se spíše u periferně uložených nádorů (URL12).

- **Funkční vyšetření plic**

Nejdůležitější metodou je spirometrie. Jde o neinvazivní, ambulantní vyšetření funkčnosti plic. Vyšetřujeme klidové dýchání nebo dýchání při usilovných manévrech (maximální nádech a výdech). Měří se objemy a průtoky (tedy objemy za časovou jednotku). Je potřeba spolupráce pacienta. Vyšetření je možné provést několikrát za sebou (Kociánová, 2017).

#### **4.6.4 Screening**

Screeningový program v České republice byl spuštěn 1. 1. 2022 a jde o nejnovější screeningový program hrazený ze zdravotního pojištění. Týká se pacientů ve věku 55–74 let, kteří mají za sebou minimálně 20 balíčkoroků, to znamená 20 cigaret denně minimálně 20 let nebo 40 cigaret denně minimálně 10 let, může se jednat i o bývalé kuřáky. Pacient je praktickým nebo plicním lékařem poslán na RTG pracoviště k provedení nízkodávkového CT vyšetření plic (URL10).

## 4.6.5 Současné možnosti léčby karcinomu plic

Léčba plicních nádorů závisí na TNM klasifikaci, lokalizaci a biologickém stavu pacienta.

### 1. Chirurgická léčba

U nemalobuněčného karcinomu jde o resekci, obvykle o lobektomii, téměř vždy s odstraněním příslušných lymfatických uzlin. U části pacientů s malým nádorem bez známek generalizace, především u seniorů nebo u pacientů s významnými komorbiditami, je možné provést i rozsahem menší, šetrnější výkony. Chirurgická léčba malobuněčného karcinomu se provádí pouze u pacientů ve stadiu I (lokální nádor do 3 cm, bez průkazu postižení uzlin a bez vzdálených metastáz) (Petruželka et al., 2019).

### 2. Radioterapie

U lokálních nemalobuněčných nádorů do 4 cm představuje radioterapie alternativu k chirurgické léčbě. Do popředí se dostává stereotaktická radioterapie, která umožňuje prostorové modelování svazků záření, čímž dosáhne přesného zacílení, vyšší dávky v jedné frakci, a tím sníží počet ozařovacích dávek. Stereotaktická radioterapie také umožňuje kontrolu zacílení paprsků na místo nádoru během dýchacích pohybů. Opatrnosti je třeba u centrálně umístěných (hilových) nádorů, je zde větší riziko postradiačních komplikací. Radioterapie jako adjuvantní léčba po chirurgickém výkonu se používá u vyšších stádií nádorů a většinou až po adjuvantní chemoterapii. Chemoradioterapie je používána paliativně, u inoperabilních nemalobuněčných nádorů, bylo prokázáno, že je účinnější než obě metody samostatně. V léčbě karcinomu plic je využívána také protonová radioterapie (Petruželka et al., 2019).

Radioterapie u malobuněčného tumoru se používá podle toho, zda jde o limitované onemocnění (LD stadium), to jsou tumory, které jde bezpečně ozářit do předepsané dávky. Extenzivní onemocnění (ED stadium) jsou nádory velkého rozsahu s uzlinovým postižením. Je obvykle používána spolu s chemoterapií. Vzhledem k velmi častému výskytu mozkových metastáz byla prokázána účinnost preventivního ozařování mozku (Petruželka et al., 2019).

### 3. Chemoterapie

Chemoterapie u nemalobuněčného karcinomu plic je používána jako adjuvantní terapie po kurativním chirurgickém zákroku a radioterapii. U chirurgicky neřešitelných nádorů je přímo indikována chemoterapie a radioterapie. Základem léčby jsou přípravky založené na derivátu platiny v kombinaci s jinými léky. Chemoterapie se používá také paliativně u inoperabilních nádorů (Skřičková et al., 2009).

Základem u limitovaného stadia malobuněčného karcinomu je chemoterapie s radioterapií. Používá se cis-platina, karboplatina, etoposid (cytostatikum) (URL12).

#### **4. Biologická léčba**

V současnosti je používána v léčbě pokročilejších stádií nemalobuněčného nádoru. Pacienti jsou testováni na přítomnost genetických mutací, nejčastěji mutace genu EGFR (epidermal growth factor receptor) a translokace ALK genu (anaplastic lymphoma kinase). Přítomnost mutací predikuje lepší léčebnou odezvu. Používanými přípravky jsou např. efitinim, erlotinib, osimertinib a další (Černovská, 2020).

Biologická léčba je cílená přímo na nádorové buňky (inhibice EGFR protilátkou) nebo léčba zaměřená na mikroprostředí (zasahuje například do procesu angiogeneze) (Černovská, 2020).

U malobuněčného karcinomu plic účinnost biologické léčby zatím nebyla prokázána (Pešek a Mužík, 2017).

#### **5. Imunoterapie**

Imunitní terapie se používá jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými léčebnými přístupy (např. chemoterapie, radioterapie) adjuvantně. Léčba využívá check-point inhibitory a mezi používaná léčiva se řadí například pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab a další (Kiss et al., 2023; Bílek et al., 2021).

Z podstaty této léčby se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky (Bílek et al., 2021).

## **5. Prevence**

Prevenci rozdělujeme na primární, sekundární a terciární (URL13).

### **Primární prevence**

Cílem primární prevence je předcházet vzniku nádorového onemocnění. Z iniciativy Evropské komise vznikl Evropský kodex proti rakovině, který vydává doporučení ke snížení rizika vzniku nádorového onemocnění. Tento kodex obsahuje 12 doporučení, například nekuřáctví (aktivní nebo pasivní), dostatek pohybu, optimální tělesnou váhu, omezení konzumace alkoholu, zdravé stravování, omezení nadměrného vystavování se slunečnímu záření, vyhýbání se kontaktu se známými kancerogenními látkami, očkování proti nemocem,

u kterých je vyšší riziko vzniku rakoviny (hepatitida B a HPV), účast ve screeningových programech (URL13; URL3).

### **Sekundární prevence**

Sekundární prevence je vyhledávání prekanceróz a časných forem rakoviny. V rámci sekundární prevence jsou také vyhledáváni riziková pacienta, rodiny či skupiny, které jsou poté pod zvýšeným dohledem (např. familiární výskyt tumoru) (URL13).

### **Terciární prevence**

Terciární prevence je sledování pacientů po ukončené léčbě s cílem zachytit zavčas recidivu onemocnění (URL13).

### **Projekty věnující se prevenci**

V dnešní době již probíhají preventivní osvětové programy, jako je například projekt Loono, pod záštitou 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, který šíří poselství o důležitosti prevence, pořádá workshopy ve firmách a školách, vytváří edukační materiály a mnoho dalšího. Jedním z projektů Loona je aplikace Preventivka, která například připomíná samovyšetření prsou či varlat, či preventivní prohlídky u lékaře (URL7).

Preventivní programy pořádá i řada nemocnic, příkladem je Nemocnice Šumperk, která šíří osvětu ve školách v rámci organizovaných přednášek, dále organizuje dny otevřených dveří, během kterých se lidé mohou nechat bezplatně a bez objednání vyšetřit na různých pracovištích. Nemocnice se také každoročně zapojuje do celosvětové akce Movember, která cílí na prevenci rakoviny prostaty a varlat (Kaňa, 2023).

## 6. Závěr

Nádorová onemocnění jsou velmi aktuálním tématem a můžeme na ně nahlížet z různých pohledů. Jde o závažná, často život ohrožující onemocnění, jejichž výskyt se v populaci neustále zvyšuje a jsou tak právem označovány jako civilizační choroby. Výzkum a léčba nádorových onemocnění jdou dopředu velmi rychle, čímž se šance pacientů na delší a kvalitnější život výrazně zvyšují.

Tato práce se z úvodu věnuje buněčnému cyklu a jeho regulacím, vzniku nádorového bujení, které je nejčastěji způsobeno genetickými mutacemi. Tyto mutace vznikají v důsledku vnitřních nebo vnějších faktorů. Vnějšími faktory jsou například onkogenní viry, vystavení kancerogenním látkám, UV záření a rentgenové záření a další, mezi vnitřní faktory se řadí genetické predispozice.

Lidé, ať už vědomě či nevědomě, přispívají svým chováním ke vzniku rakoviny a jiných civilizačních onemocnění, ať už se jedná o špatné stravování, nedostatek pohybu, kouření či pití alkoholu, které patří mezi rizikové faktory pro vznik nádorových onemocnění.

Speciální část práce se věnuje symptomatologii, diagnóze, screeningu a léčbě nejčastějších karcinomů v ČR, dále pak prevenci.

V současné době je pravidlem multioborový medicínský přístup, kdy specialisté různých odborností spolupracují na diagnostice a léčebném plánu tak, aby byl pro každého pacienta individuální a personalizovaný (Krušínská, 2023).

Jednoznačným trendem v péči o onkologické pacienty je biologická léčba a imunoterapie, které se zatím jeví jako budoucnost onkologie (Krušínská, 2023).

Prevence je jedním z nejdůležitějších poselství této práce, ať už se jedná o prevenci primární (zdravá strava, pohyb, nekouření, atd.), nebo sekundární, která se týká hlavně screeningových programů. V ČR jsou momentálně dostupné screeningové programy týkající se rakoviny prsu, rakoviny děložního čípku, rakoviny tlustého střeva a konečníku, nově od roku 2022 rakoviny plic, a v budoucnu by měl být zaveden i screening rakoviny prostaty (URL22).

Měla by se zvyšovat informovanost lidí o možnostech prevence, o dostupnosti screeningových programů a mělo by se také apelovat na osobní zodpovědnost každého jedince.

Přiložené didaktické listy pro střední školy mají za cíl zopakování látky týkající se buněčného cyklu a poskytnutí základních informací o vzniku rakoviny a o prevenci.



## 7 Referenční seznam

ABRAHÁMOVÁ, J. et al., 2009. *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3063-9.

ADAM, Z., M. KREJČÍ a J. VORLÍČEK et al., 2011. *Obecná onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-715-8

ADAM, Z., M. KREJČÍ a J. VORLÍČEK et al., 2010. *Speciální onkologie: Příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-648-9.

ALBERTS, B., 1998. *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*. Ústí nad Labem: Espero. ISBN 80-902-9060-4.

BALÍK, M. a M. BROŽÁK. Lokalizovaný karcinom prostaty – diagnostika a léčba. *Urologie pro praxi* [online]. 2011 [cit. 2023-07-07]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/uro/2011/02/06.pdf>

BÁRTOVÁ, E., 2014. Buněčný cyklus, mitóza. *Biologie a genetika pro bakaláře* [online]. VFU Brno, Fakulta veterinární hygieny a ekologie Ústav biologie a chorob volně žijících zvířat [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: [https://cit.vfu.cz/opvk2014/?title=teorie-bunecny\\_cyklus\\_mitoza&lang=cz](https://cit.vfu.cz/opvk2014/?title=teorie-bunecny_cyklus_mitoza&lang=cz)

BIANCHINI, F., R. KAAKS a H. VAINIO, 2002. Overweight, obesity, and cancer risk. *The Lancet Oncology*. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00849-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00849-5)

BÍLEK, O., S. BOŘILOVÁ a I. KISS, 2021. Imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. *Klinická onkologie* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/489/5915.pdf>

BOBISSE, S., P. FOUKAS, G. COUKOS a A. HARARI, 2016. Neoantigen-based cancer immunotherapy. *Annals of Translational Medicine* [online]. [cit. 2023-07-17]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971382/>

BOFFETTA, P., 2006. Human cancer from environmental pollutants: The epidemiological evidence. *Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.02.015>

BOFFETTA, P. a M. HASHIBE, 2006. Alcohol and cancer. *The Lancet Oncology*. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70577-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70577-0)

BROŽÁK, M. et al., 2013. *Karcinom prostaty a radikální prostatektomie*. Olomouc: Solen. ISBN 978-80-7471-018-6.

BRYCHTA, M., 2018. Karcinom mléčné žlázy. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2018/02/04.pdf>

BÜCHLER, T. aj. ČEJKOVÁ, 2015. Přehled biologické léčby HER2-pozitivního metastatického karcinomu prsu. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. Solen Medical Education [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/far/2015/01/03.pdf>

COSTELLO, A., 2020. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nature Reviews Urology* [online]. [cit. 2023-07-10]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41585-020-0287-y>

CVEK, J. a M. HALÁMKA et al., 2023. *Onkologie pro neonkology: Pro pregraduální studium a praktické lékaře*. Praha: Grada. ISBN 978-80-271-6911-5.

ČAPOUN, O., 2019. Novinky v léčbě hormon-senzitivního karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2019/05/03.pdf>

ČERNOVSKÁ, M., 2020. Cílená léčba plicního karcinomu. *Praktický lékař* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=4627c399-2747-4aa6-b361-6f18afd6ebab%40redis>

ČERNOVSKÁ, M. a J. ABRAHÁMOVÁ, 2009. Etiologie karcinomu plic. *2009 XVI. Jihočeské onkologické dny* [online]. [cit. 2023-07-17]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/etiologie-karcinomu-plic/>

DANEŠ, J. et al., 2021. *Screening a diagnostika karcinomu prsu pro každodenní praxi*. Grada. ISBN 978-80-271-1239-5.

DE MERTEL, C. a S. FRANCESCHI, 2009. Infections and cancer: Established association and new hypotheses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.07.021](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.07.021)

DE GRUIJL, F. R., 1999. Skin cancer and solar UV radiation. *European Journal of Cancer*. ISSN 0959-8049. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00283-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00283-X)

- DICH, J., S. H. ZAHM, A. HANBERG a H. ADAMI, 1997. Pesticides and cancer. *Cancer Causes & Control: An International Journal of Studies of Cancer in Human Populations*. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1023/A:1018413522959>
- FIALA, R., F. ZÁŤURA a J. ŽENÍŠEK, 2001. *Adenokarcinom prostaty: od PSA k terapii*. Praha: StudiaGeo. ISBN 80-239-2095-2.
- HOLÁNEK, M., 2019. Imunoterapie karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2019/02/04.pdf>
- CHA, H., J. LEE a S. PONNAZHAGAN, 2020. Revisiting Immunotherapy: A Focus on Prostate Cancer. *Cancer Research* [online]. American Association for Cancer Research [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2948>
- JOHN, S., 2019. Co je nového u kolorektálního karcinomu?. In: *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2019/02/02.pdf>
- KALA, Z., P. KYSELA, L. OSTŘÍŽKOVÁ, I. KISS, V. VÁLEK a T. ANDRAŠINA, 2011. Chirurgická a miniinvazivní léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/05/07.pdf>
- KAŇA, M., primář urologického oddělení, Nemocnice Šumperk [ústní sdělení]. Šumperk, 21.7.2023
- KAPLAN, O., K. BELEJ a O. KÖHLER, 2010. Současné trendy diagnostiky karcinomu prostaty. *Onkologie* [online]. Solen Medical Education [cit. 2023-07-09]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/03.pdf>
- KATOLICKÁ, J., 2014. Hormonální léčba karcinomu prostaty. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/05/09.pdf>
- KISS, I. et al., 2023. *Modrá kniha České onkologické společnosti* [online]. [cit. 2023-07-19]. ISBN 978-80-86793-55-9. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- KISS, I., J. TOMÁŠEK a J. HALÁMKOVÁ, 2011. Farmakoterapie kolorektálního karcinomu. *2011 XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro sestry a laboranty* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/farmakoterapie-kolorektalniho-karcinomu/>

KLENER, P., 2011. *Základy klinické onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-716-5.

KLÍMOVÁ, L., 2021. *Celoživotní riziko vzniku nádorových onemocnění*. Brno. Diplomová práce. Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita. Vedoucí práce Jiří Jarkovský.

KOCIÁNOVÁ, J., 2017. Spirometrie – základní vyšetření funkce plic. *Vnitřní lékařství* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2017/11/18.pdf>

KOO, M., Ch. VON WAGNER, G. ABEL, G. RUBIN, G. LYRATZOPOULOS a S. MCPHAIL, 2017. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology* [online]. [cit. 2023-07-12]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782117300565>

KOLÁŘOVÁ, I. a J. VAŇÁSEK, 2016. Sporné otázky v radioterapii karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/04/05.pdf>

KOLLÁROVÁ, H., I. MATOUŠKOVÁ, D. HORÁKOVÁ, J. VLČKOVÁ, K. AZEEM a O. HOLÝ, 2017. *Vybrané kapitoly z epidemiologie*. Druhé, upravené a rozšířené vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-5230-2.

KORDAČ, P., D. KALFEŘT, K. SMETANOVÁ, J. LACO, M. VOŠMIK, P. ČELAKOVSKÝ a V. CHROBOK, 2016. Shoda a neshoda klinické a patologické TNM klasifikace u karcinomu orofaryngu - vliv na prognózu a výsledky léčby. *Klinická onkologie* [online]. ČLS JEP [cit. 2023-07-10]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: [https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/412.pdf?fbclid=IwAR3\\_VZcZoinPtClmBih6A9P4XEK9tjoI9kcA1h0gPjwu0o9CknBhVw5Z84s#page=40](https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/412.pdf?fbclid=IwAR3_VZcZoinPtClmBih6A9P4XEK9tjoI9kcA1h0gPjwu0o9CknBhVw5Z84s#page=40)

KOTLABOVÁ, K., 2008. *Imunohistologická charakteristika nádorů prostaty*. Hradec Králové. Diplomová práce. Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova. Vedoucí práce Vladimír Semecký.

KRÁL, M. a Š. KUDLÁČKOVÁ, 2019. Karcinom prostaty – co bychom měli znát o diagnostice. *Medicína pro praxi* [online]. Solen Medical Education [cit. 2023-07-12]. Dostupné z: <https://solen.cz/pdfs/med/2019/01/10.pdf>

KRUPA, P., 2020. Jak zvládnout nežádoucí účinky radioterapie. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2020/91/04.pdf>

KRUŠÍNSKÁ, V., lékařka na onkologickém oddělení, Nemocnice Šumperk [ústní sdělení]. Šumperk, 18.7.2023

KUBECOVÁ, M., 2009. Radioterapie karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-21]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/01/05.pdf>

KUBECOVÁ, M. et al., 2011. *Onkologie: Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK* [online]. [cit. 2023-07-17]. Dostupné z: [https://www.lf3.cuni.cz/3LF-806-version1-kubecova\\_onkologie.pdf](https://www.lf3.cuni.cz/3LF-806-version1-kubecova_onkologie.pdf)

KUBEŠ, J., A. HAAS, V. VONDRÁČEK, et al., 2021. Ultrahypofractionated Proton Radiation Therapy in the Treatment of Low and Intermediate-Risk Prostate Cancer-5-Year Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [online]. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.02.014>

LEWANDOWSKA, A. M., M. RUDZKI, S. RUDZKI, T. LEWANDOWSKI a B. LASKOWSKA, 2019. Environmental risk factors for cancer-review paper. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.26444/aaem/94299](https://doi.org/10.26444/aaem/94299)

LIBUSOVÁ, L., 2022. Jaký je rozdíl mezi centrozomem a centriolou?. *Přírodovědci.cz* [online]. Přírodovědecká fakulta UK v Praze [cit. 2022-11-21]. Dostupné z: <https://www.prirodovedci.cz/zeptejte-se-prirodovedcu/5178>

LIBERKO, M. a R. SOUMAROVÁ, 2022. Novinky imunoterapie v léčbě dMMR/MSI-H CRC. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-17]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2022/03/03.pdf>

LUKÁŠ, M., D. ĎURICOVÁ, M. LUKÁŠ, J. LATA, P. DÍTĚ a T. VAŇÁSEK, 2015. In: ČEŠKA, R. *Interna*. 2. Praha: Triton, s. 387-492. ISBN 978-80-7387-885-6.

LUKEŠOVÁ, Š. a O. KOPECKÝ, 2014. Praktické aspekty hormonální léčby karcinomu prsu. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2014/03/09.pdf>

LÜLLMANN-RAUCH, R., 2012. *Histologie*. 1. české vyd. Praha: Grada. ISBN 9788024737294.

MACKAY, J. a ERIKSEN, M., 2002. The Tobacco Atlas. WHO, 2002. 128 s. ISBN 92-4156-209-9.

MÁJEK, O., O. ZAVORAL, M. SUCHÁNEK, et al., 2022. Screening rakoviny tlustého střeva a konečníku. *Kolorektum* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.kolorektum.cz/cs/verejnost/screening-rakoviny-tlusteho-streva-a-konecniku/>

MÁJEK, O., J. DANEŠ, M. SKOVAJSOVÁ, O. NGO, L. ŠNAJDROVÁ, J. MUŽÍK, L. DUŠEK a K. HEJDUK, 2019. Screeningová vs. diagnostická mamografie: Májek, O., Daneš, J., Skovajsová, M., Ngo, O., Šnajdrová, L., Mužík, J., Dušek, L., Hejduk, K. [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.mamo.cz/cs/lekari/screeningova-vs-diagnosticka-mamografie/>

MARTIN-MORENO, J. M., I. SOERJOMATARAM a G. MAGNUSSON, 2008. Cancer causes and prevention: A condensed appraisal in Europe in 2008. *European Journal of Cancer*. ISSN 1390-1403. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.002>

MASOPUST, J. 2003, Patobiochemie buňky. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: Portál 2. Lékařské fakulty [online], [cit. 2023-4-11]. Dostupné z: <https://mefanet-motol.cuni.cz/clanky.php?aid=218>.

MATTHEWS, D. a J. DAVIES, 2021. Prostate cancer: recognition and diagnosis. *The Pharmaceutical Journal* [online]. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/prostate-cancer-recognition-and-diagnosis>

MELICHAR, B., 2023. Fórum: Jak zvládne medicína nárůst nemocnosti stárnoucí populace?. *Medical Tribune* [online]. 13.6.2023 [cit. 2023-06-24]. ISSN 1214-8911. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/zdravotnictvi/forum-jak-zvladne-medicina-narust-nemocnosti-starnouci-populace/>

MOTTET, N., R. VAN DEN BERGH, E. BRIERS, et al., 2020. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* [online]. [cit. 2023-07-10]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820307697>

NEČAS, E., 2000. *Obecná patologická fyziologie*. Praha: Karolinum. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0051-X.

- NĚMEČKOVÁ, L., 2008. *Klinická diagnostika benigního a maligního onemocnění prostaty*. Diplomová práce. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova.
- NOVOTNÁ, B. a J. MAREŠ, 2005. *Vývojová biologie pro mediky*. Praha: Karolinum. ISBN isbn80-246-1023-x.
- NOVOTNÝ, J., 2017. Novinky v hormonální léčbě karcinomu prsu. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2017/05/09.pdf>
- ODRÁŽKA, K., M. DOLEŽEL a J. VAŇÁSEK, 2010. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Ces Urol* [online]. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: <https://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2010/02/03.pdf>
- OLIVEIRA, P. R., A. COLACO, R. CHAVES, H. GUEDES-PINTO, L. F. DE-LA-CRUZ P. a C. LOPES, 2007. Chemicals carcinogenesis. *Scientific Electronic Library Online*. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1590/S0001-37652007000400004>
- OTOVÁ, B., M. KOHOUTOVÁ a A. PANCZAK, 2008. *Lékařská biologie a genetika*. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-1594-3.
- PEŠEK, M. a J. MUŽÍK, 2017. Malobuněčný karcinom plic: epidemiologie, diagnostika a léčba. *Vnitřní lékařství* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2017/11/16.pdf>
- PETRUŽELKA, L., 2007. Současné možnosti a nové perspektivy systémové léčby karcinomu prsu. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/far/2007/03/03.pdf>
- PETRUŽELKA, L., J. VOTRUBA et al., 2019. *Karcinom plic. 2*. Praha: Farmakon Press. ISBN 978-80-906589-8-1.
- PLECHÁČKOVÁ, A., 2006. *Rizikové faktory vzniku karcinomu prostaty*. Diplomová práce. 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova. Vedoucí práce Martin Lukeš.
- RICHTER, I., V. HEJZLAROVÁ, J. CHALUPA, M. KUČEROVÁ a J. BARTOŠ, 2010. Chemoterapie hormon rezistentního karcinomu prostaty. *2010 XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro sestry a laboranty* [online]. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologicky-konferencnich-abstrakt/chemoterapie-hormon-rezistentniho-karcinomu-prostaty/>

RICHTER, I., J. DVOŘÁK a J. BARTOŠ, 2017. Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Klinická onkologie* [online]. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/420.pdf#page=28>

RODRÍGUEZ, S. a H. GARCÍA-PERDOMO, 2019. Diagnostic accuracy of prostate cancer antigen 3 (PCA3) prior to first prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Urological Association Journal* [online]. [cit. 2023-07-09]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197956/>

RUIZ, R. B. a P. S. HERNÁNDEZ, 2013. Diet and cancer: Risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas: An international journal of midlife health and beyond*. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.11.010>

SKŘIČKOVÁ, J., L. BABIČKOVÁ a J. ŠPELDOVÁ, 2009. Postavení chemoterapie v léčbě karcinomu plic. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/05/05.pdf>

SLANINOVÁ, I., 2006. *Onkogeny, nádorové supresory, onkogenní viry* [online]. In: BIOLOGICKÝ ÚSTAV LF MU. [cit. 2022-11-18]. Dostupné z: [https://is.muni.cz/elportal/estud/lf/js06/bltm0111p/p25\\_Onkogeny06.pdf](https://is.muni.cz/elportal/estud/lf/js06/bltm0111p/p25_Onkogeny06.pdf)

SOBIN, L. H. a Ch. WITTEKIND, 2002. *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů*. Wiley-Liss. ISBN 80-7280-391-3.

SOVINOVÁ, H. 1997. Kouření cigaret. Jak jsme na tom se zdravím. 1. vydání. Státní zdravotní ústav, 1997. 91 s. ISBN 80-7071-069-1.

SUCHÁNEK, Š., G. VEPŘEKOVÁ, O. MÁJEK, L. DUŠEK a M. ZAVORAL, 2011. Epidemiologie, etiologie, screening a diagnostika kolorektálního karcinomu, včetně diagnosticko-terapeutických zákroků na tlustém střevě. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/05/05.pdf>

ŠAFÁŘOVÁ, D., P. VÁLOVÁ a L. UVÍROVÁ, 2012. *Praktická cvičení z obecné genetiky*.

ŠÍPEK, A., 2014. Buněčný cyklus. In: *Genetika - Biologie: Váš zdroj informací o genetice a biologii* [online]. [cit. 2022-11-18]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/bunecny-cyklus>



- ŠPIČÁK, J., M. BENEŠ, T. HUCL, et al., 2012. Podrobná studie o polypech tlustého střeva. *Vnitřní lékařství* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2012/01/05.pdf>
- ŠTEFÁNEK, J., 2011. Buněčný cyklus. In: *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2022-4-11]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/bunecny-cyklus>
- TURNBULL, C. a S. HODGSON, 2005. Genetic predisposition to cancer. *Clinical Medicine: Royal College of Physicians*.
- URBÁN, V., 2020. Hereditárna predispozícia na rakovinu prsníka. *Onkológia* [online]. Solen Medical Education [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: [https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO\\_2\\_2020\\_final%20%E2%80%93%20Urban.pdf](https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_2_2020_final%20%E2%80%93%20Urban.pdf)
- VESELÝ, Š., 2019. Současné klinické využití markerů karcinomu prostaty. *Onkologie* [online]. Solen Medical Education [cit. 2023-07-09]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2019/02/06.pdf>
- VRTĚLOVÁ, P., O. COUFAL, V. FAIT, L. GABRIELOVÁ a O. ZAPLETAL, 2016. Lymfedém po operacích na lymfatických spádových uzlinách pro karcinom prsu. *Klin onkol* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/420/5121.pdf>
- WEINBERGER, V., L. MINÁŘ a D. BRANČÍKOVÁ, 2012. Moderní chirurgická a biologická léčba karcinomu prsu. *Česká gynekologie* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/profile/Vit-Weinberger/publication/236073059\\_Modern\\_surgical\\_and\\_biological\\_therapy\\_of\\_breast\\_cancer/links/55d4783708ae7fb244f71374/Modern-surgical-and-biological-therapy-of-breast-cancer.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Vit-Weinberger/publication/236073059_Modern_surgical_and_biological_therapy_of_breast_cancer/links/55d4783708ae7fb244f71374/Modern-surgical-and-biological-therapy-of-breast-cancer.pdf)
- ZATLOUKAL, P., 2008. Karcinom plic. *Medicína pro praxi* [online]. [cit. 2023-07-17]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/01/06.pdf>
- ZAVORAL, M., G. VOJTĚCHOVÁ a Š. SUCHÁNEK, 2013. Klasifikace kolorektálního karcinomu. In: *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/04/03.pdf>

ZAVORAL, M., T. GREGA a Š. SUCHÁNEK, 2016. Komplikace léčby kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. [cit. 2023-07-14]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/01/10.pdf>

## Seznam internetových zdrojů:

URL1: Lektor Bmedic. Dostupné z: <https://bmedic-online.cz/lekce/mitoza/>

URL2: *Co je PSA (prostatický specifický antigen)?* [online], 2023. [cit. 2023-07-09]. Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/prostata/index.php?pg=co-je-psa>

URL3: Evropský kodex proti rakovině, 2016. *World Health Organisation* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/cs/>

URL4: Hormone Therapy for Breast Cancer, 2023. *American Cancer Society* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>

URL5: Jak funguje protonová léčba. *Proton therapy center* [online]. [cit. 2023-07-11]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/#jak-funguje-protonova-lecba>

URL6: Karcinom prostaty, 2023. *Česká urologická společnost ČLS JEP* [online]. [cit. 2023-07-10]. Dostupné z: <https://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>

URL7: *Loono* [online]. [cit. 2023-07-21]. Dostupné z: <https://www.loono.cz/>

URL8: Mezinárodní klasifikace nemocí, 2023. In: *Linkos* [online]. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně [cit. 2023-06-24]. ISSN 2570-8791. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/mkn-klasifikace-mezinarodni-klasifikace-nemoci/>

URL9: Nádory prostaty. *Masarykův onkologický ústav* [online]. [cit. 2023-07-04]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/nadory-prostaty/t1480>

URL10: Onkologický screening. *Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/pojistenci/prevence/onkologicke-screening>

URL11: Operace prsu. *Centrum karcinomu prsu* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.centrumkarcinomuprsu.cz/mam-rakovinu/operace-prsu/>

URL12: O zhoubných nádorech průdušek a plic, 2023. *Linkos* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/zhoubne-nadory-prudusek-plic-a-pohrudnice-c33-34/o-zhoubnych-nadorech-prudusek-a-plic/#priznaky>

URL13: Prevence zhoubných nádorů, 2013. *Onkologie Bona Dea* [online]. [cit. 2023-07-19]. Dostupné z: <https://www.onkologiebd.cz/odborne-informace/prevence-zhoubnych-nadoru/>

URL14: *Rakovina prostaty: léčba a následná péče* [online], 2023. In: . [cit. 2023-07-10]. ISSN 2695-0340. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1367-rakovina-prostaty-lecba-a-nasledna-pece>

URL15: Respiratory Gating, 2023. *Moffitt Cancer Center* [online]. [cit. 2023-07-13]. Dostupné z: <https://www.moffitt.org/treatments/radiation-therapy/respiratory-gating/>

URL16: *TNM klasifikace* [online], 2023. In: ČOS ČLS JEP [cit. 2023-07-10]. ISSN 2570-8791. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/tnm-system-tnm-klasifikace/>

URL17: Urban, 2014. Dostupné z: [https://web2.mendelu.cz/af\\_291\\_projekty2/vseo/print.php?page=1479&typ=html](https://web2.mendelu.cz/af_291_projekty2/vseo/print.php?page=1479&typ=html)

URL18: ÚZIS ČR, 2018. *Novotvary 2018 ČR* [online]. [cit. 2023-06-24]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>

URL20: *World Health Organization: International Agency for Research on Cancer* [online]. [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/>

URL21: ¿Qué es el cáncer de pulmón?, 2023. In: *American Cancer Society* [online]. [cit. 2023-07-17]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>

URL22: <https://www.zdravotnickydenik.cz/2023/02/nazral-cas-na-plosny-screening-prostaty-stale-je-vsak-nutne-odpovedet-na-nektere-otazky/>

## 8 Přílohy

### 8.1 Seznam obrázků

Obrázek 1: Buněčný cyklus (URL17).....	10
Obrázek 2: Schéma fází mitózy (URL1).....	13
Obrázek 3: Fáze mitózy pod mikroskopem (URL1).....	13
Obrázek 4: Grafický vývoj hrubé incidence (přepočten na 100 000 obyvatel) nejčastějších zhoubných nádorů u mužů v letech 1978-2018 v ČR (URL18) .....	22
Obrázek 5: Grafický vývoj hrubé incidence (přepočten na 100 000 obyvatel) nejčastějších zhoubných nádorů u žen v letech 1978-2018 v ČR (URL18).....	22
Obrázek 6: Graf vývoje hrubé incidence (přepočten na 100 000 obyvatel) a mortality zhoubných nádorů (včetně nemelanomového kožního zhoubného nádoru) dle pohlaví v ČR (URL18)...	23
Obrázek 7: Graf vývoje prevalence (přepočten na 100 000 obyvatel) dle pohlaví v letech 1990-2018 v ČR (URL18).....	23
Obrázek 8: Histologický vzorek rozdělený podle Gleasonova systému a rostoucího maligního potenciálu (Matthews a Davies, 2021; Fiala et al., 2001).....	29

### 8.2 Seznam tabulek

Tabulka 1: Vliv ovlivnitelných rizikových faktorů na vznik nádorových onemocnění v Evropě (Martin-Moreno et al., 2008).....	15
Tabulka 2: Vliv neovlivnitelných rizikových faktorů na vznik nádorových onemocnění v Evropě (Martin-Moreno et al., 2008) .....	17
Tabulka 3: Incidence zhoubných novotvarů v ČR v r. 2018 (URL18).....	20
Tabulka 4: Úmrtí způsobená zhoubnými novotvary v ČR v r. 2018 (URL18).....	21
Tabulka 5: Klasifikace karcinomu prostaty jako příklad stagingu zhoubných nádorů podle TNM klasifikace – 6.vydání (Sobin a Wittekind, 2002).....	24
Tabulka 6: Stadia zhoubných nádorů (Cvek et al., 2023) .....	25
Tabulka 7: Věkově specifické PSA (Král a Kudláčková, 2019).....	27
Tabulka 8: Gleasonovo skóre a rozdělení do pěti skupin podle narůstajícího maligního potenciálu (Matthews a Davies, 2021; Fiala et al., 2001).....	28

## 8.3 Didaktické listy pro studenty středních škol

### Opakování

#### Buněčný cyklus

Buněčný cyklus je sled dějů, kterými buňka prochází mezi dvěma buněčnými děleními. Doba jednoho cyklu se nazývá generační doba. Cyklus rozdělujeme na dvě fáze – interfáze a mitóza.

**Interfáze** je příprava na dělení buňky. Má tři fáze –  $G_1$ , S a  $G_2$  fázi.

$G_1$  fáze – začíná vznikem buňky, probíhá zde zdvojení buněčné hmoty, tvorba organel, syntéza proteinů a RNA. V  $G_1$  fázi se rozhoduje o tom, zda bude buňka pokračovat v buněčném cyklu či nikoliv. Pokud je žádoucí, aby se buňka již nedělila, hlavní kontrolní uzel „pošle“ buňku do  $G_0$  fáze (klidová fáze).

S fáze – probíhá zde replikace (zdvojnásobí se počet chromozomových sad) a dokončuje se syntéza proteinů a RNA.

$G_2$  fáze – v této fázi se dokončuje replikace DNA a začínají se kondenzovat chromozomy. V  $G_2$  fázi se nachází druhý kontrolní bod buněčného cyklu.

V **mitotické fázi** (M – fázi) probíhá vlastní dělení buňky. Mitóza má šest fází: profáze, prometafáze, metafáze, anafáze, telofáze a cytokineze.

Profáze – probíhá zde zánik jadérka, kondenzace chromozomů a začíná se tvorba dělicího vřeténka.

Prometafáze – v této fázi se rozpadá jaderná membrána, pokračuje kondenzace chromozomů a kinetochorová vlákna se napojují na chromatidy v místě kinetochoru.

Metafáze – chromozomy jsou maximálně kondenzovány, pomocí tahu kinetochorových vláken jsou seřazeny do ekvatoriální roviny.

Anafáze – dochází k rozdělení chromozomu na jednotlivé chromatidy, které se přibližují pomocí kinetochorových vláken k opačným pólům buňky, póly buňky se od sebe oddalují.

Telofáze – místě chromozomů vznikají dceřiná jádra, začíná se opět tvořit jaderná membrána, chromozomy dekondenzují, rozpadá se dělicí vřeténko a vzniká jadérko.

Cytokineze – cytoplazma a organely jsou rovnoměrně rozdělené na obou stranách buňky, vzniká kontraktilní prstenec (pouze u živočišných buněk), jehož kontrakcí se buňka rozdělí.

## **Nádorová onemocnění**

### **Vznik nádorového bujení**

Nádorové bujení vzniká nejčastěji následkem genetické mutace, která způsobí nekontrolované buněčné dělení, sníženou schopnost apoptózy nebo jiné. Příčiny vzniku nádorového bujení dělíme na vnitřní a vnější. Mezi vnější patří například UV záření, rentgenové záření, vystavení některým chemickým látkám a další. Vnitřními faktory jsou například věk či genetické predispozice.

### **Rizikové faktory pro vznik nádorového onemocnění**

Rizikové faktory dělíme na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Ovlivnitelnými rizikovými faktory jsou například kouření, strava, alkohol, obezita a další. Neovlivnitelné rizikové faktory jsou například věk a genetické faktory.

### **Nejčastější typy rakoviny v České republice**

Rakovina tlustého střeva a konečníku, rakovina prostaty, rakovina prsu a rakovina plic.

### **Jak předcházet vzniku nádorového onemocnění?**

V rámci iniciativy Evropské komise byl vydán Evropský kodex proti rakovině, který má za cíl informovat občany o tom, jak mohou snížit riziko vzniku nádorového onemocnění. Kodex obsahuje 12 doporučení, mezi které patří například – nekuřte, ani neužívejte žádnou formu tabáku, stravujte se zdravě, nepijte alkohol nebo alespoň omezte jeho konzumaci, používejte ochranu proti slunci a vyhýbejte se přílišnému vystavení slunečnímu záření, účastněte se screeningových programů.

## Pracovní list

**Seřad'te fáze mitózy tak, jak jdou za sebou:**

anafáze, profáze, cytokineze, metafáze, telofáze, prometafáze

- |         |         |
|---------|---------|
| 1. .... | 4. .... |
| 2. .... | 5. .... |
| 3. .... | 6. .... |

**Jak se nazývá doba jednoho buněčného cyklu?**

**Přiřad' děje k fázi buněčného cyklu.**

chromozomy jsou seřazeny do ekvatoriální roviny	G <sub>1</sub> fáze
vznik dceřiných jader	telofáze
zdvojení buněčné hmoty	S fáze
rozpad jaderné membrány	metafáze
zdvojení počtu chromozomových sad	G <sub>1</sub> fáze
první kontrolní bod buněčného cyklu	prometafáze

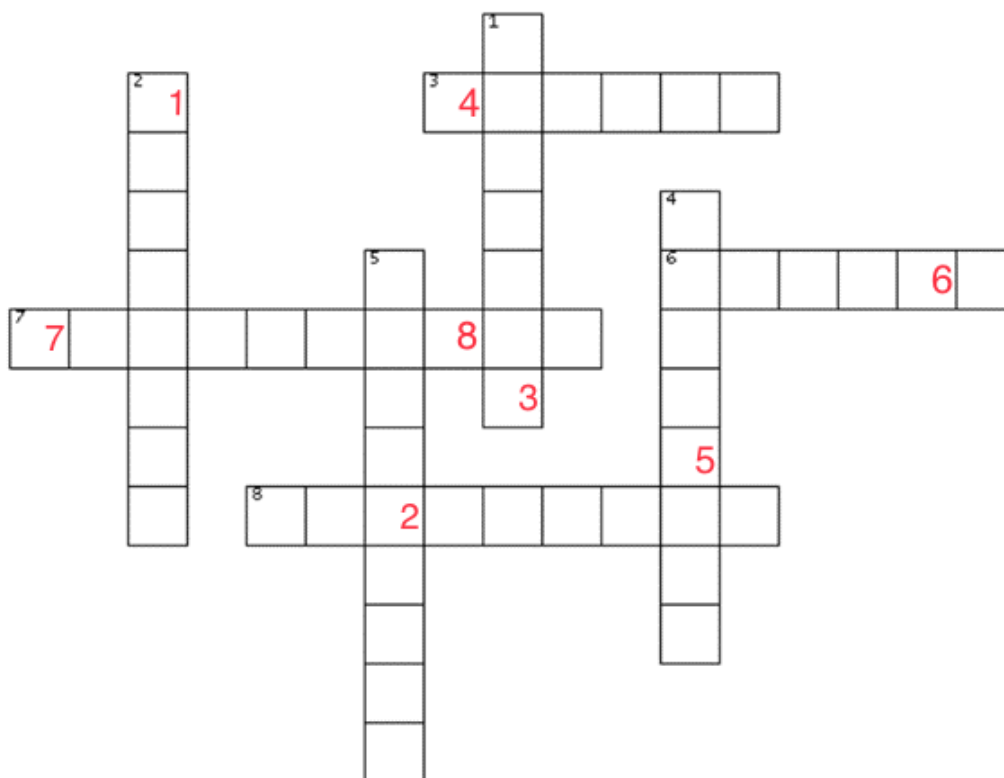
**Jmenuj alespoň tři rizikové faktory pro vznik nádorového onemocnění a u každého napiš, jestli se jedná o faktor ovlivnitelný nebo neovlivnitelný.**

**Zakroužkuj, tři nejčastější rakoviny v České republice.**

rakovina slinivky	rakovina tlustého střeva a konečníku	rakovina jater
leukémie	rakovina žaludku	rakovina prsu
rakovina děložního čípku	rakovina ledviny	rakovina dělohy
rakovina prostaty	rakovina kostí	rakovina varlat



## Křížovka



### Vodorovně

3. Rizikové faktory vzniku nádorového onemocnění dělíme na vnitřní a ...
6. V metafázi jsou chromozomy seřazeny do ekvatoriální ...
7. Fáze mitózy, ve které dojde k rozdělení buňky na dvě dceřiné.
8. Chromozomy jsou složeny ze dvou ...

### Svisle

1. V této fázi mitózy dochází k rozchodu chromatid, které se poté přibližují k pólům buňky.
2. Nádorové onemocnění, které může postihnout pouze muže = rakovina ...
4. V G<sub>1</sub> fázi začíná syntéza RNA a ...
5. Buněčný cyklus můžeme rozdělit na dvě etapy - ... a mitotická fáze.

### Tajenka

1	2	3	4	5	6	7	8
---	---	---	---	---	---	---	---

## Pracovní list – řešení

Seřad'te fáze mitózy tak, jak jdou za sebou:

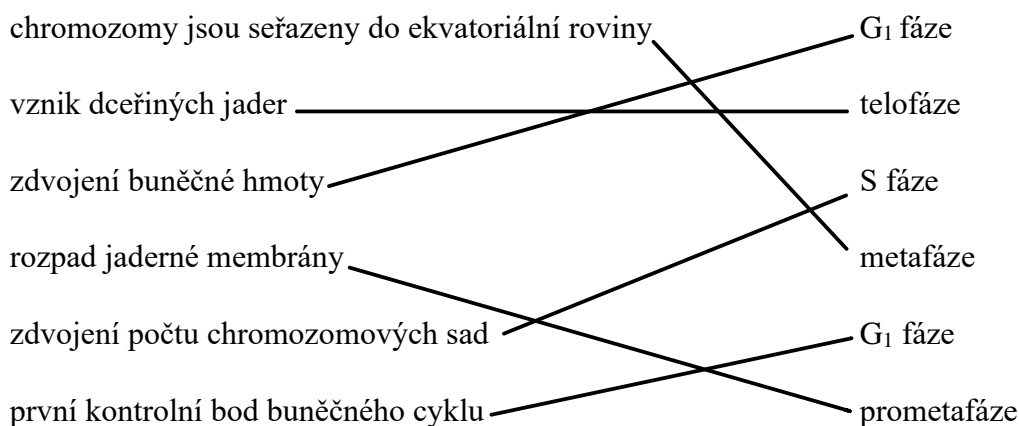
anafáze, profáze, cytokineze, metafáze, telofáze, prometafáze

- |                |               |
|----------------|---------------|
| 1. profáze     | 4. anafáze    |
| 2. prometafáze | 5. telofáze   |
| 3. metafáze    | 6. cytokineze |

Jak se nazývá doba jednoho buněčného cyklu?

Generační doba

Přiřad' děje k fázi buněčného cyklu.



Jmenuj alespoň tři rizikové faktory pro vznik nádorového onemocnění a u každého napiš, jestli se jedná o faktor ovlivnitelný nebo neovlivnitelný.

věk – neovlivnitelný faktor, kouření – ovlivnitelný faktor, strava – ovlivnitelný faktor

Zakroužkuj, tři nejčastější rakoviny v České republice.

rakovina slinivky

rakovina tlustého střeva a konečníku

rakovina jater

leukémie

rakovina žaludku

rakovina prsu

rakovina děložního čípku

rakovina ledviny

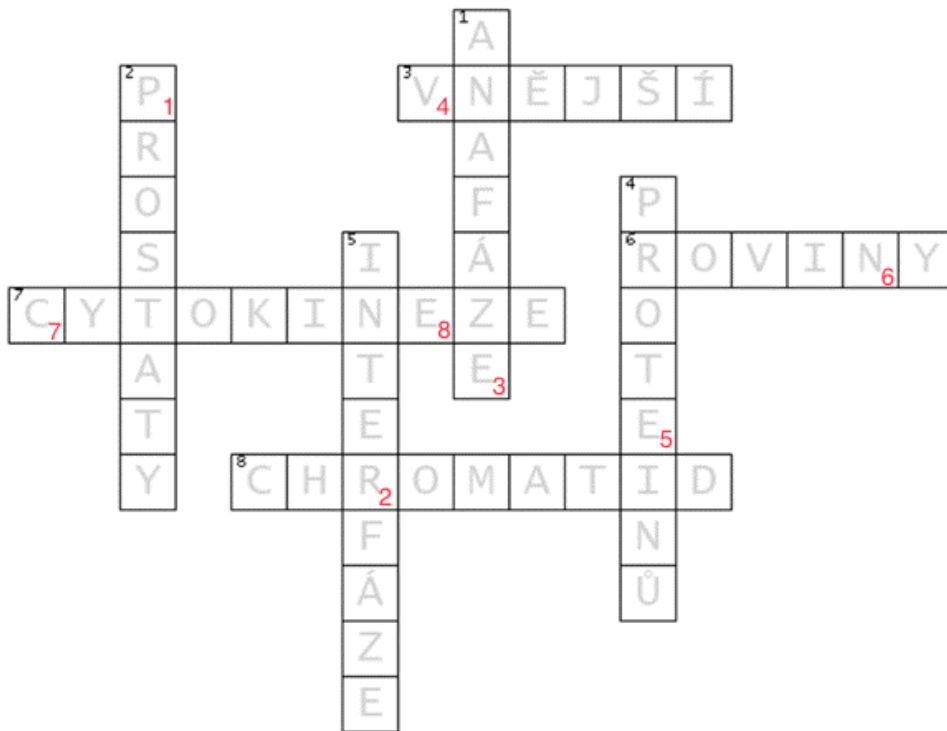
rakovina dělohy

rakovina prostaty

rakovina kostí

rakovina varlat

## Křížovka – řešení



### Vodorovně

3. Rizikové faktory vzniku nádorového onemocnění dělíme na vnitřní a **vnější**
6. V metafázi jsou chromozomy seřazeny do ekvatoriální **roviny**
7. Fáze mitózy, ve které dojde k rozdělení buňky na dvě dceřiné. **Cytokineze**
8. Chromozomy jsou složeny ze dvou **chromatid**

### Svisle

1. V této fázi mitózy dochází k rozchodu chromatid, které se poté přibližují k pólům buňky.

### Anafáze

2. Nádorové onemocnění, které může postihnout pouze muže = rakovina **prostaty**
4. V G<sub>1</sub> fázi začíná syntéza RNA a **proteinů**
5. Buněčný cyklus můžeme rozdělit na dvě etapy – interfáze a mitotická fáze.

### Tajenka

1 P	2 R	3 E	4 V	5 E	6 N	7 C	8 E
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

