

MASARYKOVA
UNIVERZITA

LF MU

VL, ZL - 2020/2021

**Rakovina jako komplexní
nemoc**
Urgentní stavy v onkologii

VL ZL 6.1.2021

Koncepce „Read and Write genome“

- Genomy jsou databáze DNA, které obsahují kódující a formátující sekvence, které umožňují dědičné předání schopnosti syntetizovat biologicky adaptivní molekuly RNA a proteinů. V průběhu evoluce se kódující sekvence i formátující signály mění, což umožňuje stále nové adaptace pomocí restrukturalizace genomu ([Shapiro, 2011](#) a [Shapiro, 2013](#)).
- Dynamický read–write (RW) genome střídá tradiční představu „read only memory“ (ROM) genomu.

Koncepce „Read and Write (RW) genome“

- Základní ideou této koncepce je myšlenka, že buňky používají DNA jako modifikovatelný prostředek skladující data („data storage medium“), který kóduje RNA a proteinové molekuly: tyto molekuly si musejí poradit s měnícím se prostředím.
- Změna je pro žijící organismy kontinuálním dějem. Ke změnám dochází během průchodu buněk cyklem buněčného dělení, s měnícími se vlastnostmi vnějšího prostředí, se zkušeností buněk s poškozením, s vývojem multicelulární morfogenezy a s interakcí buněk s jinými buňkami a organismy.

Koncepce „Read and Write (RW) genome“

- Ke zvládnutí **krátkodobých změn** buňky primárně nasazují přechodně vznikající nukleoproteinové komplexy, které jsou schopny regulaci exprese genomických dat a umožňují tak **růst a replikaci buněk**.
- Pro **dlouhodobější změny**, jako je **buněčná diferenciacce a multiceulární morfogeneze**, vstupují do hry dědičné epigenetické modifikace genomu.
- Pro **nejdlouhodobější změny**, které vytvářejí nové biologické funkce během evoluce, buňky nasazují schopnost „**natural genetic engineeringu**“, které umožňují přebírat a alterovat sekvence DNA a rekonfigurovat organizaci genomu. Někdy tyto funkce mění strukturu DNA také v zájmu krátkodobých cílů (např. rychlá nastolená diverzita mezi receptory adaptivního imunitního systému).



Tumorigeneze je komplexní evoluční proces zahrnující mnoho genetických a epigenetických alterací. Epigenetické změny během iniciace a progresu tumoru poskytují abundantní zdroj variability, která podporuje rychlou adaptaci tumoru a poskytuje bohatý zdroj labilních biomarkerů pro genetickou analýzu.

Heritabilita nádorů

- **Familiární**- více členů téže rodiny má nádor
- **Sporadické** – jen jeden člen rodiny má nádor

- Různé mechanismy

Heritabilita nádorů

- Ačkoli některé formy nádorů jsou dědičné, většina vzniká na podkladě **remodelace somatických buněk** a je způsobena **endogenními chybami v replikaci DNA, které jsou vyvolány genetickými (mutace v DNA, chromosomální aberace) i epigenetickými změnami.**
- Vliv kancerogenů
- UV-záření příslušné vlnové délky může být absorbováno bazemi DNA, která je tak poškozena za vzniku dimerů dvou sousedících pyrimidinů. Tato změna překáží normální transkripci i replikaci DNA.
- Účinek ionizujícího záření je odlišný: dochází k rozštěpení (přerušení) DNA-řetězce; vznikají tak volné řetězce DNA, které musí být beze zbytku opět navázány opravným mechanismem. Nestane-li se tak (buňka netoreluje volné konce DNA), může dojít k translokaci určitých úseků chromosomů, což bývá příčinou aktivace proto-onkogenů.

Heritabilita nádorů

Jedna genetická změna však nestačí navodit maligní transformaci buňky; ta obvykle vzniká až po několika (5ti až 10ti) genových mutacích v průběhu řady let.

- *Genová alterace navodí vznik nádorového fenotypu, např.:*
 - *proliferace epitelové buňky → hyperplazie → adenom
dysplazie → karcinom „in situ” → karcinom invazivní.*
 - *Přeměna normální tkáně organismu do stavu
invazivní nádorové choroby trvá v průměru 5 – 10 let.
Ovlivňují to hereditární genetické faktory a somatické
faktory genetické i epigenetické.*

Germinativní vs. somatické mutace

- Germinativní mutace přítomny ve všech buňkách. V průběhu života se nemění (*genetická predispozice*)
- Somatické mutace vznikají v somatických buňkách v průběhu života (*maligní transformace*).

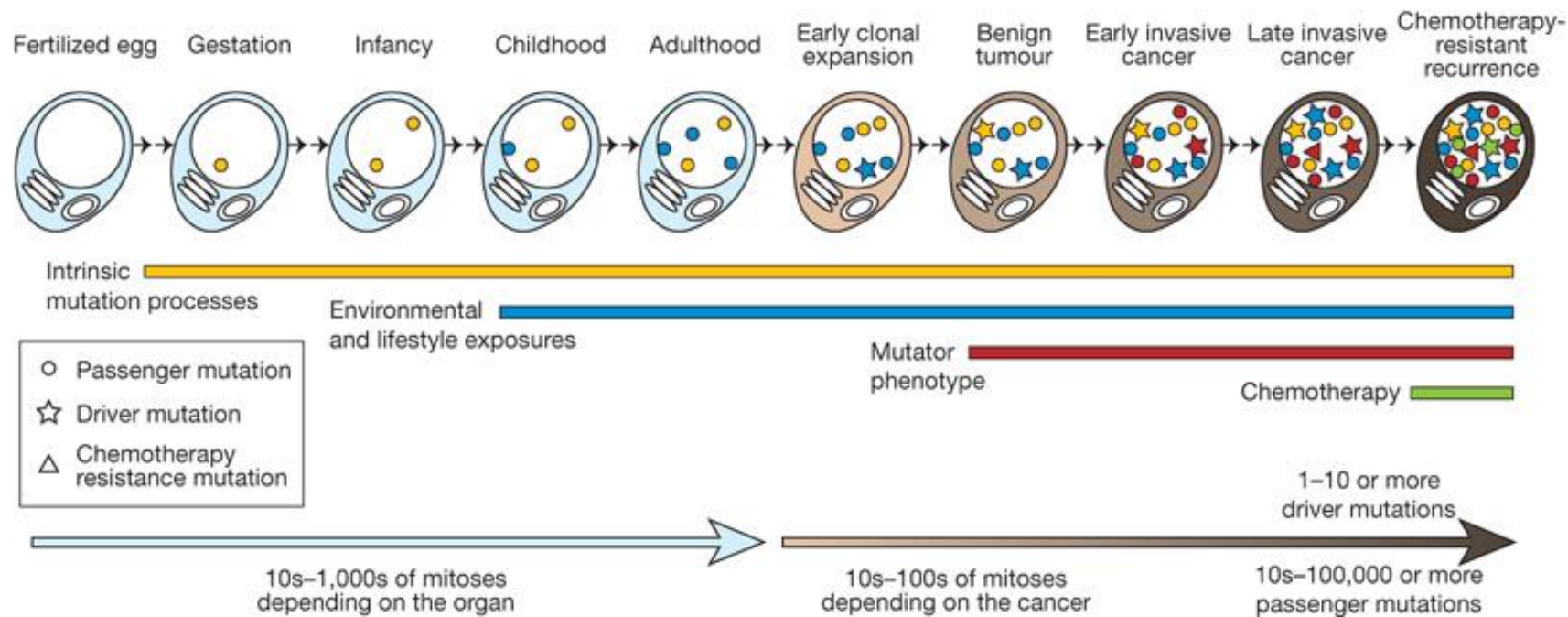
Vzácné alely a polymorfismy

- *Vzácné alely jsou „špatné“* (loss of function, gain of function)
- Jsou často pod tlakem selekce
- *Polymorfismy* (> 1% frekvence v populaci)
- Význam:
- Zdroj vrozené variability genomu
- Faktor přežití vzhledem k patogenům?
- Jak vzácné mutace, tak polymorfismy jsou způsobeny *genovými mutacemi*.
- *Genom současníků je výrazně modifikován evolucí (dlouhodoběji-paleolit) a historií pandemií (krátkodoběji-mor, syfilis, černé neštovice v Evropě)*

Vznik genové mutace

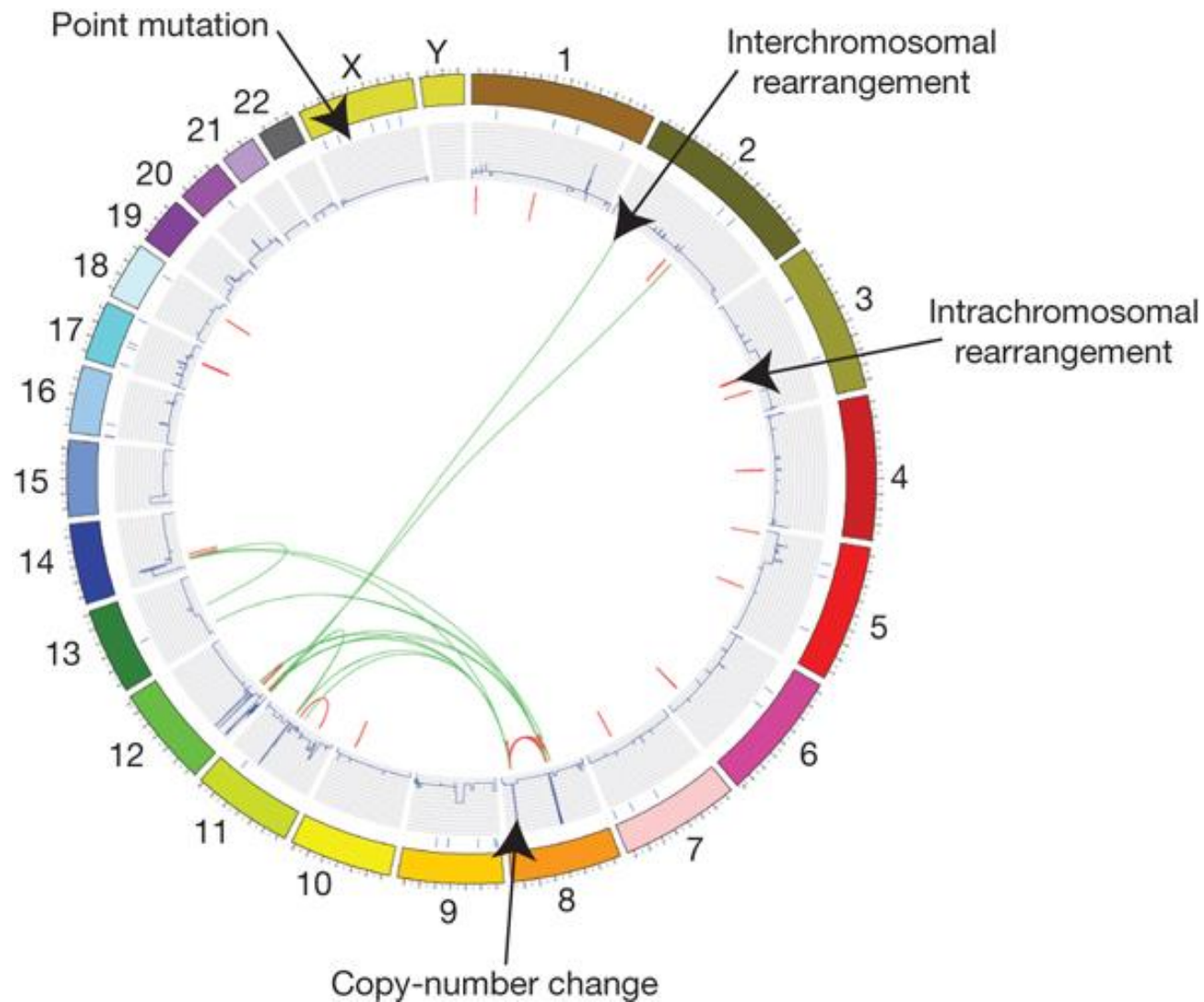
- Pravděpodobnost chyby při replikaci DNA během buněčného dělení je vysoká. Proto je nad stavem DNA ustaven přísný dohled, který zajišťuje stabilitu genomu (supresorové geny, např. P53).
- Porucha supresorových genů (zejména obou alel) zakládá přirozeně větší riziko vzniku mutací.

Nádorový genotyp: kolorektální karcinom



MR Stratton *et al.* *Nature* **458**, 719-724 (2009)

nature



MR Stratton *et al.* *Nature* **458**, 719-724 (2009)

Regulátory buněčného cyklu u maligních nádorů

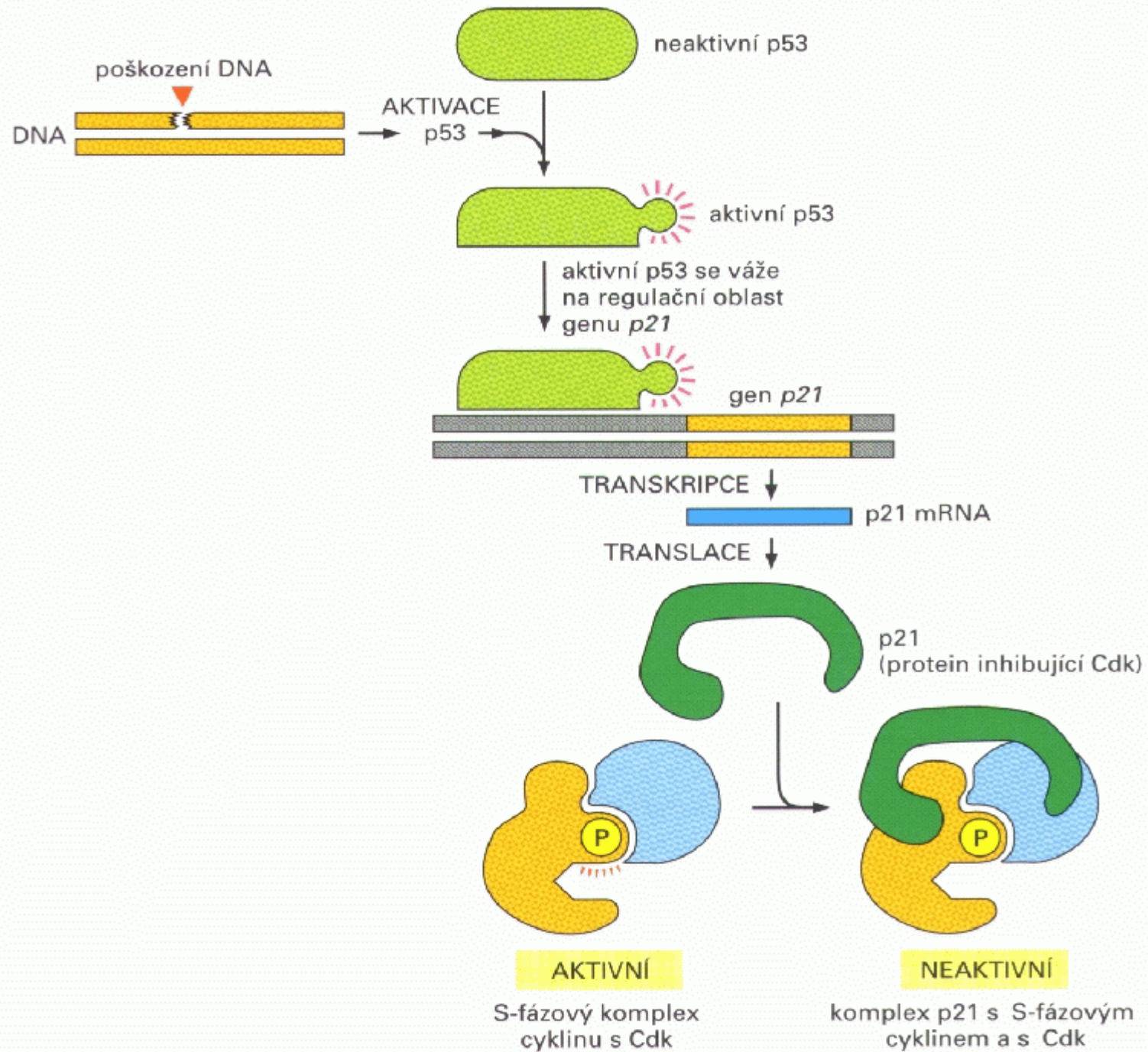
GEN	Alterace genu	TUMOR
Retinoblastoma gen (Rb)	Delece Bodová mutace	Retinoblastomy, osteosarkomy sarkomy měkkých tkání, Malobuněčné karcinomy plic, karcinomy močového měchýře a prsu
Cyklin D	Translokace chromosomů, Genová amplifikace	Adenom parathyreoidey, Některé lymfomy, Karcinomy mléčné žlázy, hlavy a krku, jater (primární), jícnu
cdk4	Amplifikace, Bodová mutace	Glioblastom, sarkom, melanoblastom
p16 ^{INK4a} (p15 ^{INK4b})	Delece, bodová mutace, metylace	Karcinomy pankreatu, ezofagu, plic (malobuněčné), Glioblastomy, sarkomy, familiární melanomy a karcinomy pankreatu

Přehled některých recesivních onkogenů podmiňujících nádorová onemocnění

Symbol	Název	Nádorové onemocnění
APC	Gen adematózní polypózy tlustého střeva	Kolorektální karcinom Karcinom pankreatu Desmoidy Hepatoblastom
BRCA1	Gen 1 pro familiární karcinom prsu/vaječníku	Hereditární karcinom prsu/ ovaria
BRCA2	Gen 2 pro familiární karcinom prsu/vaječníku	Hereditární karcinom prsu/ ovaria
CDH1	Gen pro kadherin 1	Familiární karcinom žaludku Lobulární karcinom prsu
CDNK2A	Gen inhibitoru cyklin-dependentní kinasy 2A (p16)	Maligní melanom kůže
CYLD	Gen familiární cylindromatózy	Cylindromy
EP300	Gen vazebného proteinu 300 kD-E1A	Karcinomy kolorektální, pankreatu, prsu

Geny udržující stabilitu genomu

- Označují se někdy jako *mutatorní geny* a bývají i řazeny k *tumor-supresorovým genům*. Produkty těchto genů se uplatňují v opravných mechanismech poškozené DNA.
- Jejich mutace vede ke zvýšené frekvenci mutovaných onkogenů a tumor-supresorových genů, někdy až 1000krát.



Geny udržující stabilitu genomu

- Patří sem geny, jejichž produkty zajišťují vystřížení poškozeného úseku DNA a umožňují **excizní opravný proces**. Jejich recesivní mutace způsobuje onemocnění zvané *xeroderma pigmentosum* a *Cockayenův syndrom*, což jsou prekancerózy se zvýšenou náchylností ke karcinomům kůže navozeným expozicí na UV-zářením.

Geny udržující stabilitu genomu

- Další skupinou mutatorních genů jsou „**mismatch**“ **opravné geny**; kódované proteiny opravují chybné zařazení baze při replikaci DNA (nikoliv však komplementární). Projevem mutací těchto genů je instabilita na nukleotidové úrovni – *mikrosatelitová instabilita*. Zárodečné mutace zejména MSH2 a MLH1 genů jsou podkladem *hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC)*.
- Mutace genů, jejichž produkty zajišťují „**opravné čtení**“, jehož úkolem je identifikace chybných úseků DNA při replikaci, byly prokázány u karcinomu žaludku a tlustého střeva. Jedná se především o mutaci genu pro *polymerasu d*.

Geny udržující stabilitu genomu

- Rozpoznání poškozené DNA a aktivace p53 vyžaduje přítomnost ATK. Tento gen kóduje kinasu, která aktivuje jak CHK2 tak p53 při poškození DNA. Děti trpící *ataxií-teleangiectazií* mají inaktivující mutaci obou alel.
- V klinickém obraze je pak imunodeficience, mozečkové příznaky a zvýšené riziko vzniku maligního nádorového onemocnění, především lymfomů. Buňky těchto pacientů nemohou aktivovat p53 jako odpověď na poškození DNA.

Geny udržující stabilitu genomu

Jiný syndrom označovaný jako *NBS* (*Nijmegen breakage syndrom*) je způsoben homozygotní inaktivací genu *NBS*, který se podílí přímo na opravách poškozené DNA. Do tohoto mechanismu rozpoznávajícího a opravujícího poškozenou DNA vstupuje též gen *BRCA1*. Mutace v jedné alele zárodečných buněk nesoucích tento gen je odpovědná asi za polovinu případů karcinomu mléčné žlázy s familiárním výskytem. Při účinku proteinu *BRCA1* hraje důležitou funkci jak *ATM* tak *CHK2*, které umožňují jeho fosforylaci, když dojde k poškození DNA. *ATM* také fosforyluje kofaktor *BRCA1* - *CtIP*, který reguluje transkripci genu *BRCA1*. Defekty DNA-opravného mechanismu přispívají k akumulaci genetických defektů (viz genová nestabilita navozená genem *HNPCC* = gen pro hereditární nepolypózní kolorektální karcinom) a podporují progresi maligně transformovaných buněk.

Tumor-supresorový protein p53 (TP53)

- je jeden z nukleárních proteinů, který má klíčovou úlohu v regulaci cyklu buněčného dělení při přechodu z G0 do G1-fáze. Obsahuje domény pro vazbu na specifický úsek DNA, dále oligomerizující a transkripci aktivující domény. Váže se jako tetramer na vazebné místo na určitém úseku DNA a tím aktivuje expresi genů, kódujících faktory inhibující proliferaci a podporující invazivitu buněk.
- *Mutanty genu p53* jsou nalézána u řady maligních tumorů. Pozměněný TP53 ztrácí schopnost vazby na příslušný lokus DNA, což vede k nedostatečné produkci faktorů potlačujících nádorový růst. Alterace genu p53 se objevuje nejen jako somatická mutace, ale též jako mutace v zárodečných buňkách u některých nádorových onemocnění s familiárním výskytem (*syndrom Li-Fraumeni*)

Tumor-supresorový gen p53

- je klíčovým regulačním faktorem, který monitoruje poškození DNA. I
- inaktivace p53 bývá jedním z prvních kroků, který vede k maligní transformaci při vývoji řady nádorových onemocnění.
- Pacienti s *Li-Fraumeniho syndromem* mají obvykle jednu mutantní alelu v zárodečných buňkách a tím i riziko vzniku sarkomů, leukemie a karcinomu mléčné žlázy. Vzácně pacienti s *Li-Fraumeniho syndromem* nemají v zárodečných buňkách tuto mutaci, ale mutaci genu *CHK 2*, kódující proteinkinasu, která fosforyluje protein p53, čímž dochází k jeho aktivaci. Tito pacienti však mívají alteraci v jiných genech – *MDM 2* a *p14ARF*, které regulují expresi p53.

Tumor-supresorové geny (antionkogeny také recesivní onkogeny)

- Kromě mutací v proto-onkogenech mohou vznikat mutační změny v anti-onkogenech (tumor-supresorové geny).
- Na rozdíl od onkogenů jimi kódované proteiny mají *antiproliferační účinek, podporují diferenciaci a apoptózu*. V každé somatické buňce je asi 40 tumor-supresorových genů. Aby se staly tumorigenními, musí být mutovány obě jejich alely – proto název *recesivní onkogeny*. S tím souvisí tzv. *dvouzásahová teorie*, kterou po prvé formuloval Knudson, když vysvětloval vznik vzácného *hereditárního retinoblastomu*. Na rozdíl od mnohem častějšího *sporadického retinoblastomu*, kde se jedná o náhodné mutace jedné a posléze druhé alely v buňce sítnice, je u hereditární formy jedna mutovaná alela zděděna, příslušný jedinec je heterozygot, u něhož se zděděná nádorová predispozice zatím neprojevuje. Dojde-li však k mutaci/eliminaci druhé alely, iniciuje se rozvoj nádorového klonu buněk sítnice. Tomuto procesu se říká *ztráta heterozygozity (LOH=loss of heterozygozity)*. Prvně objevený tumor-supresorový gen byl nazván *retinoblastomový gen = Rb-gen* a jeho produkt RB-protein. Vyskytuje se v každé buňce, kde reguluje buněčný cyklus dělení.

Varianty s různým počtem kopií

- Varianty s různým počtem kopií jsou asociovány s různými fenotypy. Naůř. Trisomie 21 chromosomu způsobuje *Downův syndrom*.
- Zvýšená exprese genů na chromosomu 21 má za následek klinicky heterogenní onemocnění z příznaky *poruchy kognitivních funkcí, obličejové dysmorfie, opožděného růstu, predispozice k nádorům, mikrocefalie a abnormalit srdce a kostry.*

Modifikující geny

- Jde o geny, jejichž mutace může ovlivnit vznik a rozvoj nádorového procesu.
- Jejich produkty mohou pozitivně nebo negativně působit na průběh kancerogeneze, a to s interindividuální nebo interfamiliární variabilitou.
- Na jejich prozkoumání se teprve čeká; bude umožněno nejnovějšími technikami molekulové biologie v oblasti genomiky a proteomiky.

Epigenetika tumorů

- Lidské rakovinné buňky nesou řadu genetických abnormalit
- Epigenetické alterace mohou být odpovědné za začátek tumorigeneze ([Baylin and Jones, 2011](#); [Sandoval and Esteller, 2012](#); [Sharma et al., 2010](#)).
- Tumorózní epigenom je charakteristický podstatnými epigenetickými změnami.
- Jedná se především o změny v metylaci DNA a histonů a v acetylaci histonů.

DNA methylation

- Human malignant tumors are characterized by pervasive changes in the patterns of DNA methylation. These changes include a globally hypomethylated tumor cell genome and the focal hypermethylation of numerous 5'-cytosine-phosphate-guanine-3' (CpG) islands, many of them associated with gene promoters.
- Specific DNA methylation changes were linked with tumorigenesis in a cause-and-effect relationship.
- **Cancer-associated DNA hypomethylation** may increase genomic instability.
- **Promoter hypermethylation** events can lead to silencing of genes functioning in pathways reflecting hallmarks of cancer, including **DNA repair, cell cycle regulation, promotion of apoptosis or control of key tumor-relevant signaling networks**.
- Many of the most commonly **hypermethylated genes encode developmental transcription factors**, the methylation of which may lead to permanent gene silencing. Inactivation of such genes will deprive the cells in which the tumor may initiate from the option of undergoing or maintaining lineage differentiation and will lock them into a perpetuated stem cell-like state thus providing an additional window for cell transformation.

MALIGNÍ TRANSFORMACE BUŇKY

- Dělení buněk je velmi pečlivě řízeno tak, aby odpovídalo potřebám celého organismu.
- V časných fázích života jedince kapacita dělení buněk převažuje nad jejich zanikáním, v dospělosti je v dynamické rovnováze, ve stáří začíná převažovat involuce.
- Některé buňky se však vyhnou kontrole replikace (neodpovídají na vnější signály, kontrolující jejich dělení, jsou autonomní), a mění se tak na *buňky nádorové*.
- Ty, které si alespoň přibližně zachovávají vzhled i funkci buněk normálních a především zůstávají stále na místě, kde vznikly, jsou buňky benigní a jejich proliferace dá vzniknout *benigním tumorům*. Buňky, které ztratily většinu vlastností buněk, od kterých jsou odvozeny, a mají snahu pronikat do svého okolí (*invazivita*) i na vzdálená místa (*metastázy*), jsou buňky maligní a tvoří *maligní tumory*.

Nádorový fenotyp

- se vyznačují především pokračujícím dělením.
- Snižují se u nich požadavky na přítomnost původních hormonů a růstových faktorů.
- Některé transformované buňky produkují vlastní specifické růstové faktory (*autokrinní stimulace*).
- Dochází ke *ztrátě schopnosti zastavit růst*. U normálních buněk totiž snížení hladiny isoleucinu, fosfátu, epidermálního růstového faktoru a dalších látek, které regulují růst, pod určitou prahovou koncentrací, navodí přesun do klidového stavu (G₀-fáze). Normální buňky začínají růst (dělit se) pouze, když jejich nutriční požadavky jsou řádně zajištěny. Nádorovým buňkám tato schopnost zastavit růst jako reakce na nedostatek živin a růstových faktorů schází; dokonce pokračují v proliferaci, i když přitom mohou zahynout.

Nádorový fenotyp

Nádorový fenotyp je charakterizován **maligní transformací buňky**, která se projevuje:

- **ztrátou kontroly buněčného dělení** (alterace buněčného cyklu, antiapoptóza – „nesmrtelnost“ nádorové buňky, alterace v transdukci signálů),

- **ztrátou kontaktu buňka-buňka**,
invazivitou,

- **změnami v metabolismu** (podpora enzymů anaerobní glykolýzy a potlačení enzymů oxidace cestou Krebsova cyklu, „uchvacování“ dusíku nádorovými buňkami, zvýšená lipolýza, tvorba nádorových antigenů),

- **podporou angiogeneze.**

✓ Maligně transformované buňky jsou pravděpodobně odolné vůči stresovým faktorům okolí jako je hypoxie, kyselé pH, nedostatek glukosy a živin, odloučení od bazální membrány, které normální buňky ničí.

Nádorový fenotyp

- *Transformované buňky* vykazují *zvýšené vychytávání glukosy* pro vyšší afinitu glukózového transportéru v membráně, podobně jako je tomu normálně pouze u erytrocytů nebo buněk v mozku. Koreluje to s vysokou glykolytickou aktivitou.
- Chybí u nich dále *povrchový fibronektin*, který mají klidové buňky a který udržuje jejich tvar.
- *Změny cytoskeletových elementů* (aktinová mikrofilamenta nejsou difuzně rozptýlena, ale koncentrují se blíže povrchu) jsou příčinou zvýšené mobility povrchových proteinů.
- *Nepřiměřená sekrece transformujícího růstového faktoru α a β* a dalších růstových faktorů, které řídí normálně vývoj embryonálních buněk.
- Produkují též *plasminogenový aktivator*, což je proteáza přeměňující plasminogen na plasmin. Vysoká tvorba plasminu nádorovou buňkou pomáhá penetraci skrz lamina basalis.
- *Mikroprostředí* nebo stroma, v kterém se nádorové buňky nalézají, mají rovněž vliv na progresi („teorie semene a půdy“). Bylo prokázáno, že *metaloproteinasy stromální proteinové matrix (MMP 9)* hrají významnou úlohu v časných stádiích vývoje tumoru a při angiogenezi.
U metastáz karcinomu prostaty do kostí se předpokládá jakýsi „osteomimetický“ účinek (chemoatrakce a podpora adherence ke kostnímu endotelu) a ovlivňování vlastností a chování osteoblastů a osteoklastů.

Vznik metastáz

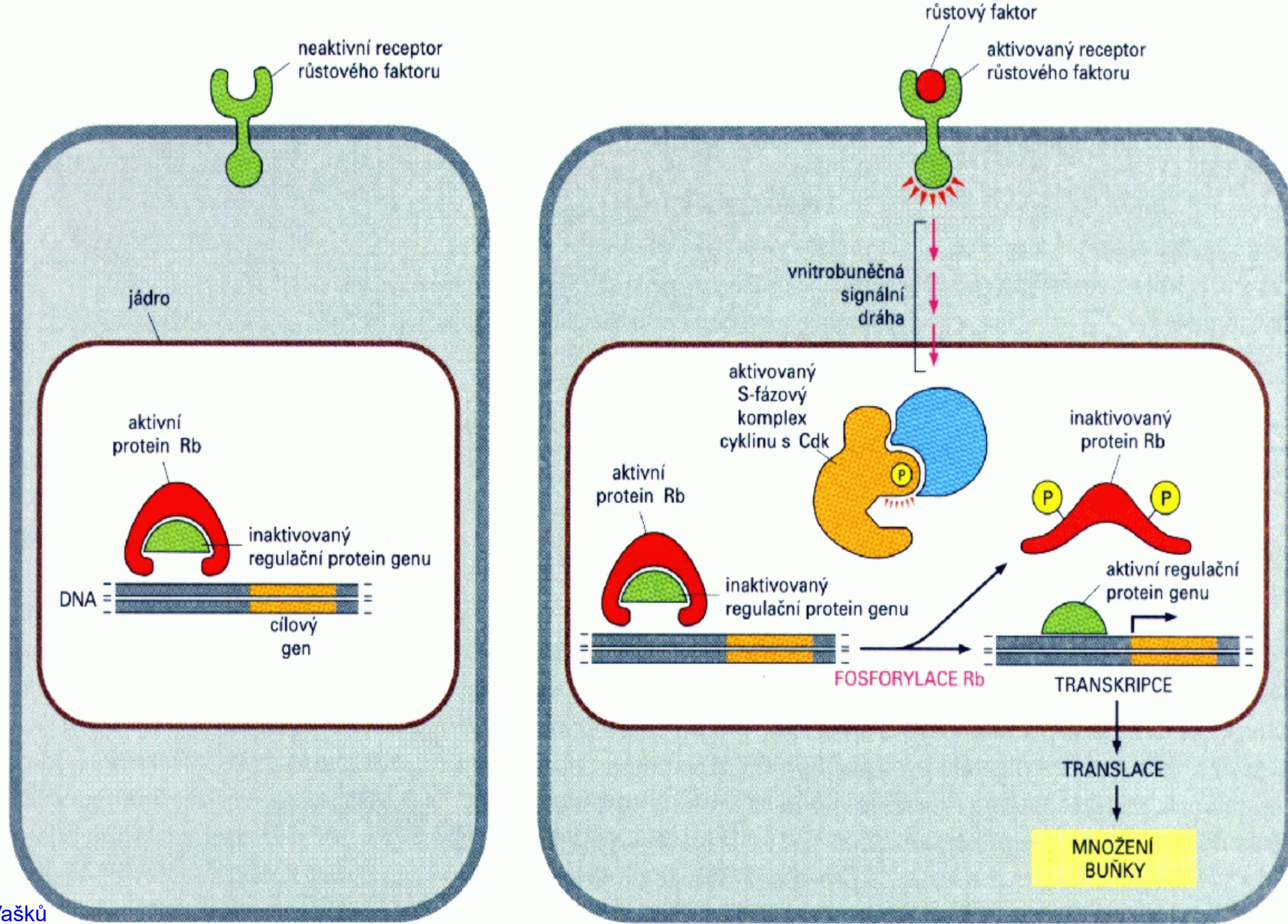
- Při vzniku metastáz hrají důležitou úlohu *chemokiny*.
- Úloha chemokinů u nádorového bujení je složitá:
 - ✓ podporují vrozenou nebo specifickou protinádorovou imunitu,
 - ✓ mohou podporovat nádorový růst a tvorbu metastáz tím, že posilují proliferaci nádorových buněk, migraci a neovaskularizaci.
 - ✓ Chemokiny tvořené nádorovými buňkami mohou působit inhibicí protinádorové imunitní odpovědi, stejně jako autokrinním mechanismem působí jako růstové faktory.

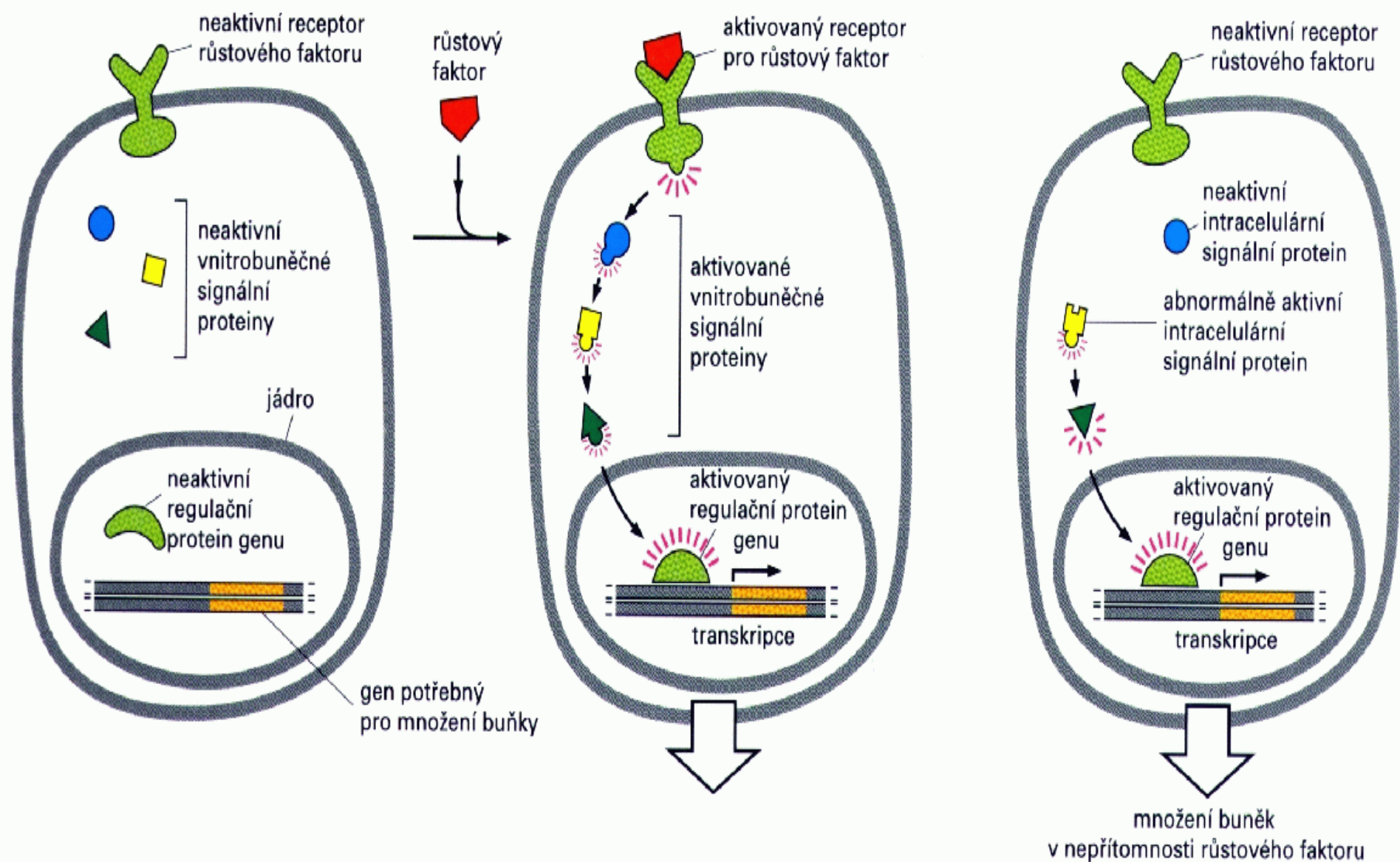
Metastatický fenotyp

- *Ztráta inhibice motility kontaktem se sousedními buňkami* je další charakteristika nádorových buněk. Znamená to, že mohou růst jedna přes druhou, mohou být na sobě i pod sebou a jen zřídka vytvářejí spoje typu „gap junctions“.
- *Změny na buněčné membráně* jako je modifikace glykolipidů a glykoproteinů (snížení množství sialové kyseliny vázané na proteiny, redukce gangliosidů). To sice nemění strukturu transformované buňky, ale zvyšuje laterální mobilitu povrchových lipidů, respektive vazbu membránových proteinů na cytoskelet.

Metastatický fenotyp

- Maligní buňky mají zvýšenou *motilitu* a schopnost pronikat do okolí (*invazivitu*) a po průniku do krevní cirkulace usadit se a množit na jiném místě (tvorit *metastázy*).
- K tomu jsou vybaveny schopností produkovat receptory, aby se mohly zachytit na proteinech bazální membrány (tvorba adhezních molekul), dále tvorbou hydrolytických enzymů, které pomohou rozrušit kolageny, proteoglykany a glykosaminoglykany bazální laminy a umožnit tak pronikání do okolí, natrávit stěnu cév, zachytit se v cirkulaci na shlucích trombocytů a vytvořit tak nádorové emboly, odolávat účinkům protinádorového imunitního mechanismu, zachytit se na stěně cév vzdáleného místa, proniknout do intersticia tkáně, založit metastázu, proliferovat, podporovat angiogenezi a případně vytvářet metastázy metastáz.
- To je tzv. metastázový fenotyp.





(A) NORMÁLNÍ KLIDOVÁ BUŇKA

(B) NORMÁLNÍ MNOŽÍCÍ SE BUŇKA

(C) MNOŽÍCÍ SE RAKOVINNÁ BUŇKA

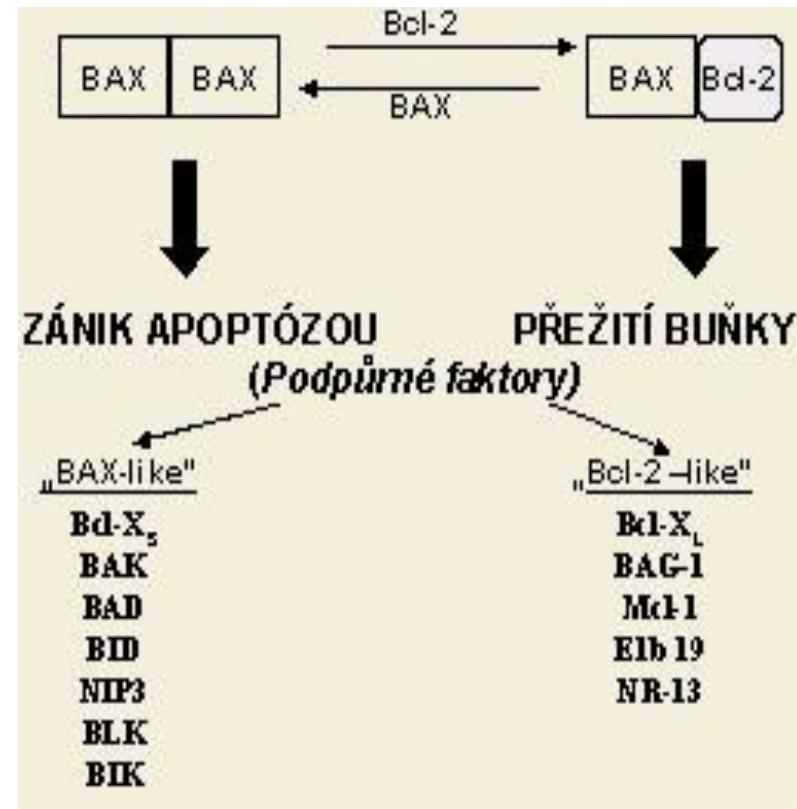
Apoptóza a tumorigeneze

- Růst nádorových buněk je podmíněn nejen nekontrolovaným buněčným dělením, ale také snížením jejich opotřebovatelnosti a naopak zvýšenou schopností přežít.
- Většina nádorových buněk, ne-li všechny, získala rezistenci vůči mechanismům vedoucím k jejich programovanému zániku – apoptóze. Existují experimentální důkazy, že narušení signalizace apoptózy je obecným předpokladem existence a rozvoje nádorových buněk. Velmi důležitou úlohu přitom má pravděpodobně *onkogenní potenciál faktoru rodiny Bcl2*.

Vliv apoptózy na přežití nádorových buněk (pro- a anti-apoptózoové faktory)

Zvýšená exprese Bcl-2 inhibuje zánik buněk apoptózou.

Je to způsobeno vazbou Bcl-2 proteinu na BAX-protein, což zabrání jeho homodimerizaci, která podporuje apoptózu.



Apoptóza a tumorigeneze

- *Bcl2* (B-cell lymphoma 2) gen byl původně objeven jako gen napojený na imunoglobulinový lokus v průběhu chromosomové translokace u folikulárního lymfomu. Přitom se též zjistilo, že jeho nadměrná exprese má spíše než na proliferaci vliv na apoptózu, respektive na její narušení. Znamená to, že nascentní neoplastické buňky získávají touto inhibicí programovaného zániku selekční výhodu. Mohou setrvávat zahnízděny jako ložiska v hostitelské tkáni, zejména v místech, kam se nedostanou cytokiny a kyslík. Tento únik před apoptózou je pak podpořen dalšími onkogenními sebezáchovnými mechanismy, které vedou ke vzniku agresivnějších klonů; defektní apoptóza též usnadňuje metastázování, protože buňky mohou ignorovat restriktivní signály přicházející z okolí a přežívat odděleně od extracelulární matrix. Mutace, které favorizují rozvoj nádoru, odvracejí odpověď na cytotoxickou terapii a vznikají tak refrakterní klony. Úloha *Bcl2* (a jeho homologů – *Bcl-xL* a *Bcl-w*) v mechanismu inhibice apoptózy spočívá pravděpodobně v ochranném účinku na integritu mitochondrií tím, že brání výstupu cytochromu c do cytoplasmy, což znemožní aktivaci kaspázové kaskády.

Nádory a „nesmrtelnost“ buněk

- ✘ Nádorová buňka se stává „nesmrtelnou“. Je to způsobeno zvýšenou aktivitou enzymu *telomerasy*. Opakované dělení buněk je omezeno - *zkracováním telomer*.
- ✘ Telomery jsou klíčovým stabilizačním faktorem terminální části chromosomu a ukotvují je k nukleární matrix. Telomery mají opakující se sekvenci nukleotidů TTAGGG. Délka telomer se zmenšuje po mnohonásobných pasážích (1 buněčný cyklus = zkrácení o 1 telomeru) a dále v buněčných kulturách od pacientů v pokročilém věku. Jejich obnovování je katalyzováno *telomerasou*; délka telomer koreluje s obsahem telomeras. Z toho důvodu se předpokládá, že úbytek DNA od konce chromosomů zkracováním telomer vede k delecí nezbytných genů, což má za následek omezení života buněk.

„NESMRTELNOST BUŇKY“

Normální somatická buňka má omezenou kapacitu proliferace danou určitým počtem možných dělení a řízenou *opakovanou* sekvencí konce DNA

- TTAGGG tzv. telomery

1 cyklus = zkrácení o 1 telomer

Nové nastavení umožňuje **TELOMERASA**

Zvýšená aktivita telomerasy u nádorových buněk

Nádory a „nesmrtelnost“ buněk

Počet telomer slouží jako *generační hodiny*, které odpočítávají jednotlivé cykly buněčného dělení a určují tak životnost buněk a replikační potenciál.

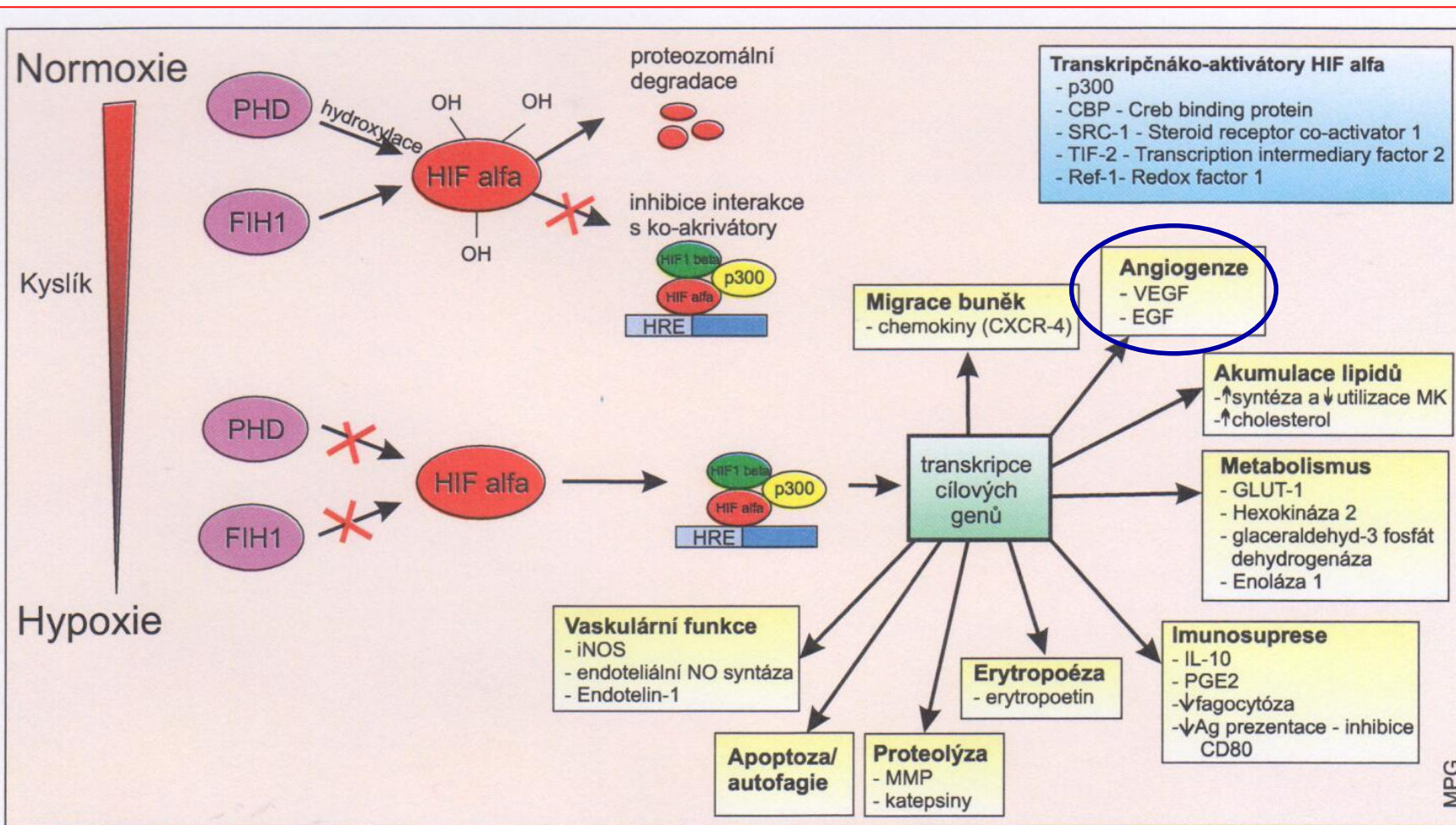
Nádorové buňky mají replikační potenciál vysoký; umožňují jim to nejméně dva mechanismy, kterými si udržují dostatečný počet telomer, respektive jejich obnovování. Nejběžnější (aktivita prokázána u 85-90% nádorových buněk) je mechanismus TERT, což je proteinová komponenta telomerasy; jen malá část nádorových buněk využívá další mechanismus tzv. alternativní prodlužování telomer (ALT), které umožňuje udržování počtu telomer bez účinku telomerasy.

Význam angiogeneze v rozvoji nádorového onemocnění

- Angiogeneze má klíčový význam pro růst nádoru. Rostoucí nádorové ložisko může bez cévního zásobení dosáhnout velikosti pouze 1 – 2 mm³, kdy přívod kyslíku a živin je možný ještě difuzí z okolní tkáně. Nádor pro další růst potřebuje vlastní cévní zásobení. Popud je tomu dán vzniklou hypoxií nádorových buněk.

Význam angiogeneze v rozvoji nádorového onemocnění

- ✘ Dochází dále k nerovnováze mezi antiangiogenními a proangiogenními faktory. Tato změna, kterou se zahájí proces nádorové angiogeneze, se nazývá „angiogenní switch“. Objevuje se nový fenotyp nádorových buněk, vyznačující se potlačením antiangiogenních faktorů – trombospodinu – a zvýšenou tvorbou angiogenních působků. Buňky nádoru a sousední endoteliální buňky se v tomto směru vzájemně ovlivňují parakrinní, ale i autokrinní sekrecí angiogenetických faktorů.

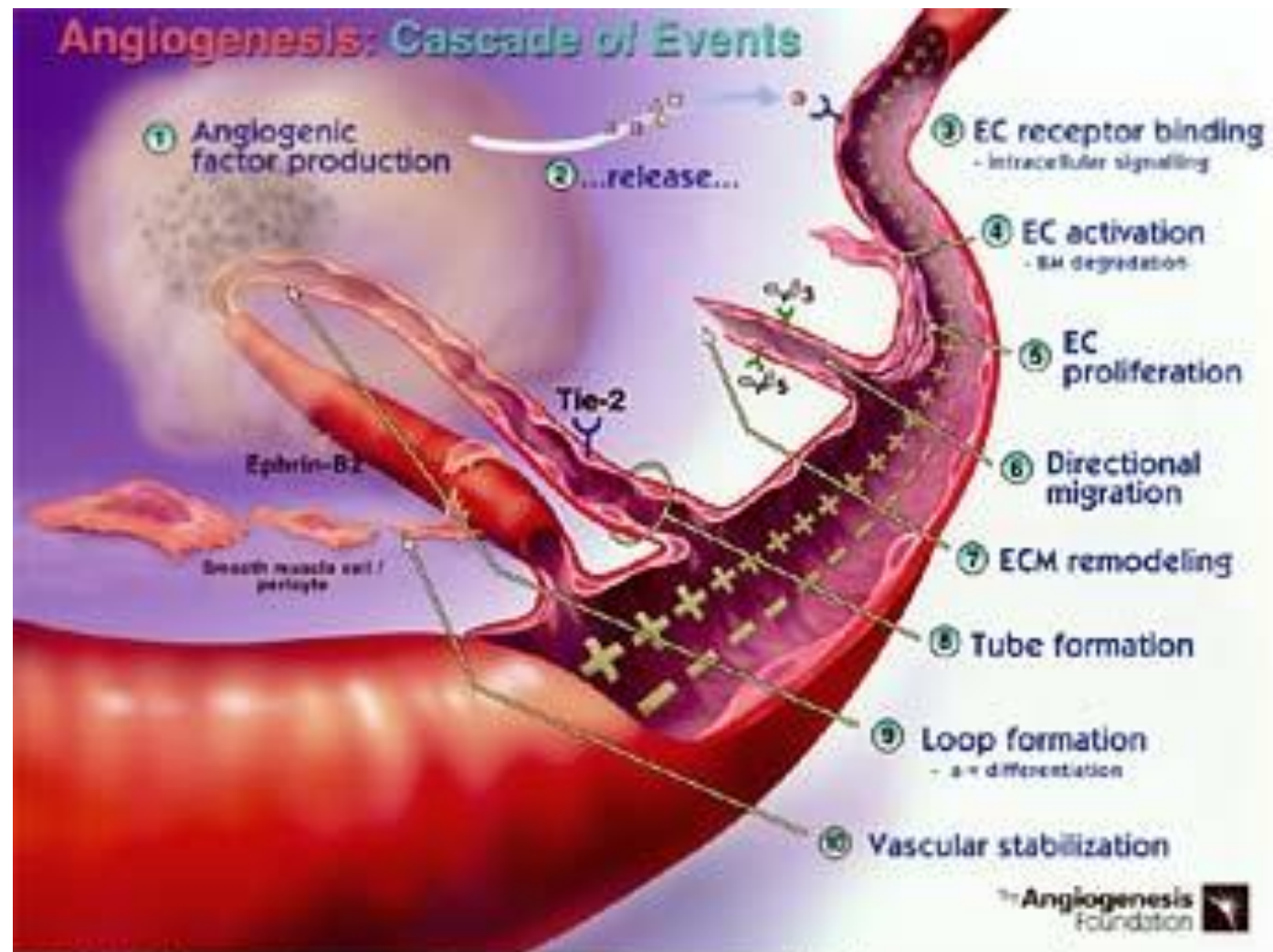


Buněčná reakce na hypoxii: Hladiny hypoxického indukibilního faktoru-1 (HIF-1) jsou regulovány úrovní buněčné oxigenace prostřednictvím hydroxylace prolinu. Reakce je katalyzována enzymy: prolyl 4-hydroxyláza (PHD1, 2 a 3). Za normoxie je intracelulární hladina HIF-1 α udržována na nízké úrovni rychlou ubikvitinací a následnou proteasomální degradací prostřednictvím von Hippel-Lindau proteinu (pVHL) závislého na hydroxylaci prolinových zbytků. Za hypoxie jsou intracelulární hladiny i transkripční aktivita HIF-1 α zvýšené, a to v důsledku potlačení aktivity PHD. HIF-1 α tvoří heterodimer s HIF-1 β a mění míru transkripce HIF-1-regulovaných genů za hypoxie. Mezi takto modulované procesy patří angiogeneze, migrace buněk, zánět, modulace metabolismu, akumulace lipidů (zvýšené TG a cholesterol), vaskulární funkce, proteolýza, erythropoéza a buněčná smrt.

Tumorová neovaskularizace

Novotvorbu cév v nádorovém ložisku předchází

- **Vazodilace cév** v nejbližším okolí navozená především zvýšenou aktivitou NO-syntasy a tím produkcí NO-radikálů. To také potencuje mitogenní účinek VEGF.
- **Produkce metaloproteináz** rozrušuje bazální membránu, čímž se usnadňuje nejen migrace endotelových buněk po fibrinových vláknech tvořených stimulací fibroblastů, ale i migrace tumorových buněk.
- **Migrující endotelie** jsou zdrojem integrinů zajišťujících jejich životnost.
- **Kapilární morfogenezi** podporují ještě další působky – (např. E-selektin). Vaskularizace nádorového ložiska umožní jeho prokrvení (perfuzi), a tím jeho další růst.
- **Tyto procesy jsou alespoň částečně koordinovány HIF**

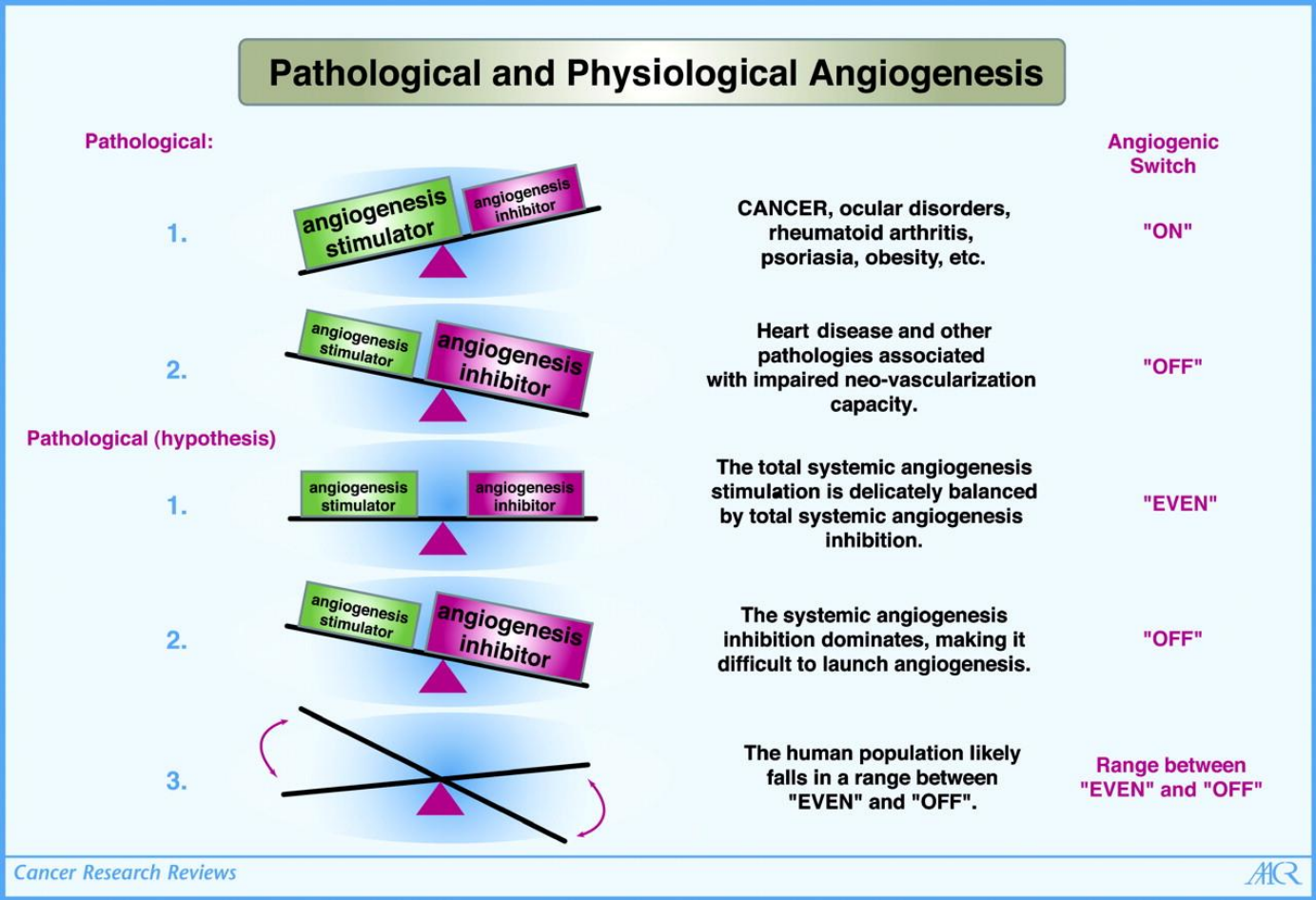


© 2000 The Angiogenesis Foundation, Inc. All rights reserved.

Tumorová neovaskularizace

- Čím je angiogeneze intenzivnější, tím je prognóza nádorového onemocnění nepříznivější; zvyšuje se riziko metastáz.
- Stupeň angiogeneze může sloužit jako prognostický faktor.
- Nejintenzivnější angiogeneze bývá na okraji nádorového ložiska, kde lze její intenzitu posoudit histologicky. Používá se také zviditelnění tzv. *horkých ložisek* (hot spots) pomocí monoklonálních protilátek proti cévním endoteliím nebo proti adhezivním molekulám (CD31, CD34), event. proti von Willebrandovu faktoru.
- Citlivým ukazatelem hustoty kapilárního řečiště je *stanovení akvaporinu-1 (AqP-1)*; jde o faktor působící synergicky s VEGF a významně zvyšující cévní propustnost.

The pathologic and physiologic angiogenic balance



Nyberg, P. et al. *Cancer Res* 2005;65:3967-3979

Zánět a tumorigeneze

- Epigenetické změny („switches“) hrají důležitou roli v rozvoji rakoviny.
- Většina až dosud objevených „switches“ je indukována zánětem nebo používá zánětlivé signální cesty.
- Chronické infekce a zánět se účastní asi u 25 % všech maligních tumorů.
- V mnoha případech je vyvolávají prozánětlivý faktor (např. IL-6) dále aktivován v nádorových buňkách k udržení nového (nádorového) fenotypu.

Zánět a tumorigeneze

- To znamená, že zánětlivá signalizace, která pochází z imunitních buněk, je rakovinnými buňkami „adoptována“ prostřednictvím epigenetických „switchů“. Protože tyto „switche“ jsou reverzibilní, mohou se stát cílem protinádorové léčby.

Urgentní stavy v onkologii

- Vznikají kdykoliv v průběhu malignity, od počátečních symptomů až k finálním stádiím.
- Někdy nemůžeme odlišit, které tyto stavy jsou dány primárním onemocněním a které léčbou.
- Jejich rychlé rozpoznání a intervence mohou prodloužit přežití zlepšit kvalitu života, a to i ve finálních stádiích.

Hyperkalcémie

- Vyskytuje se až u třetiny nemocných s malignitou ve všech stádiích nemoci.
- Nejčastější výskyt u **ca prsu, plic, ledvin, u mnohočetného myelomu a u T leukemií/lymfomů dospělých.**
- Příčiny:
 - Systémové uvolnění „parathyroid hormone-related“ peptidu (PTHrP) buňkami tumoru, ne nutně v přítomnosti kostních metastáz.
 - Místní parakrinní stimulace osteoklastů buňkami metastáz s osteolytickými efekty.
 - Systémová sekrece analogů vitamínu D tumorem, opět ne nutně v přítomnosti kostních metastáz.

Hyperkalcémie

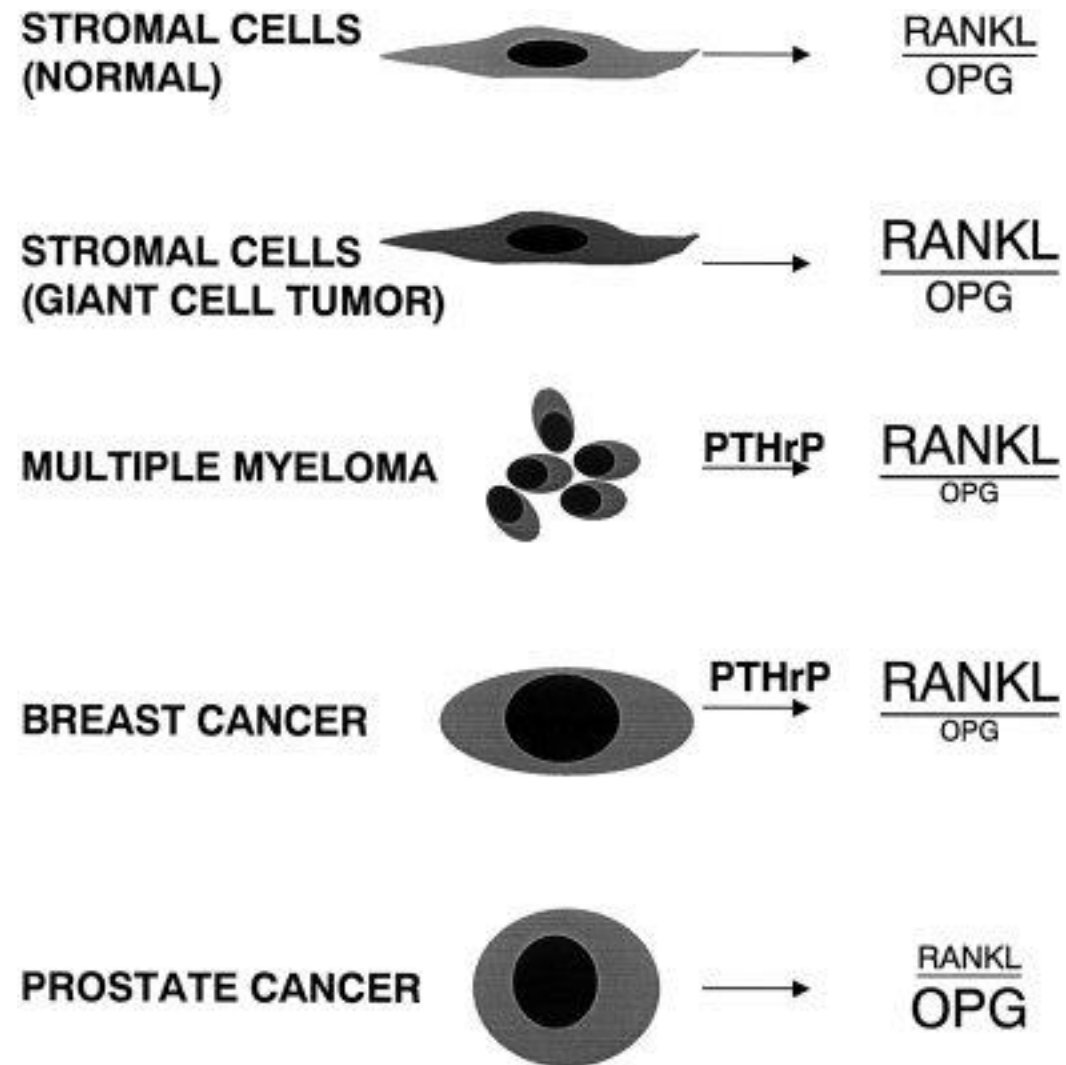
- Až 80% hyperkalcémie spojené s malignitou je způsobeno PTHrP, který je uvolňován tumorem do cirkulace.
- **PTHrP** má podobné účinky jako parathormon kromě stimulace absorpce kalcia střevem podporou vitaminu D.
- Jedná se u pravý paraneoplastický syndrom.

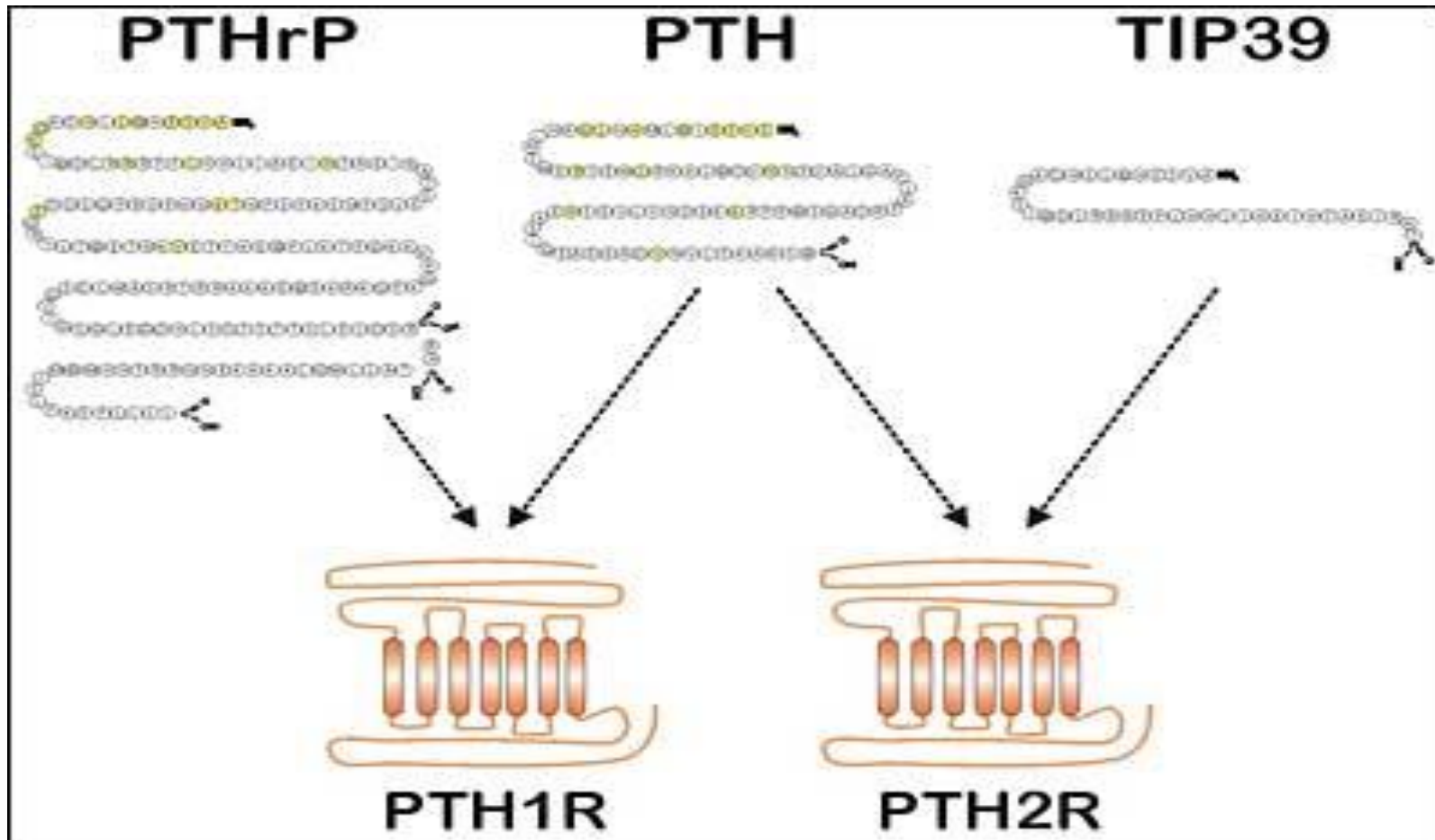
Parathyroid Hormone Relation Peptide (PTHrP)

- PTHrP byl objeven jako mediátor „**humoral hypercalcemia of malignancy**“ (HHM).
- Příznaky:
- **Hyperkalcémia**
- **Hypofosfatémie**
- **Zvýšená exkrece cAMP močí.**

OPG/RANK/RANKL jako společný efektor na úrovni imunitního a cévního systému

- OPG, RANK a RANKL jsou selektivně produkovány mnoha typy buněk v různých tkáních: lymfocyty, osteoblasty a endoteliálními buňkami
- RANKL funguje jako faktor přežití pro dendritické buňky a jako proosteoklastogenní faktor po vazbě na RANK.
- OPG inhibuje osteoklastickou aktivitu blokádou interakce RANKL/RANK.
- Triáda OPG/RANKL/RANK je považována za **osteoimunomodulační** komplex.

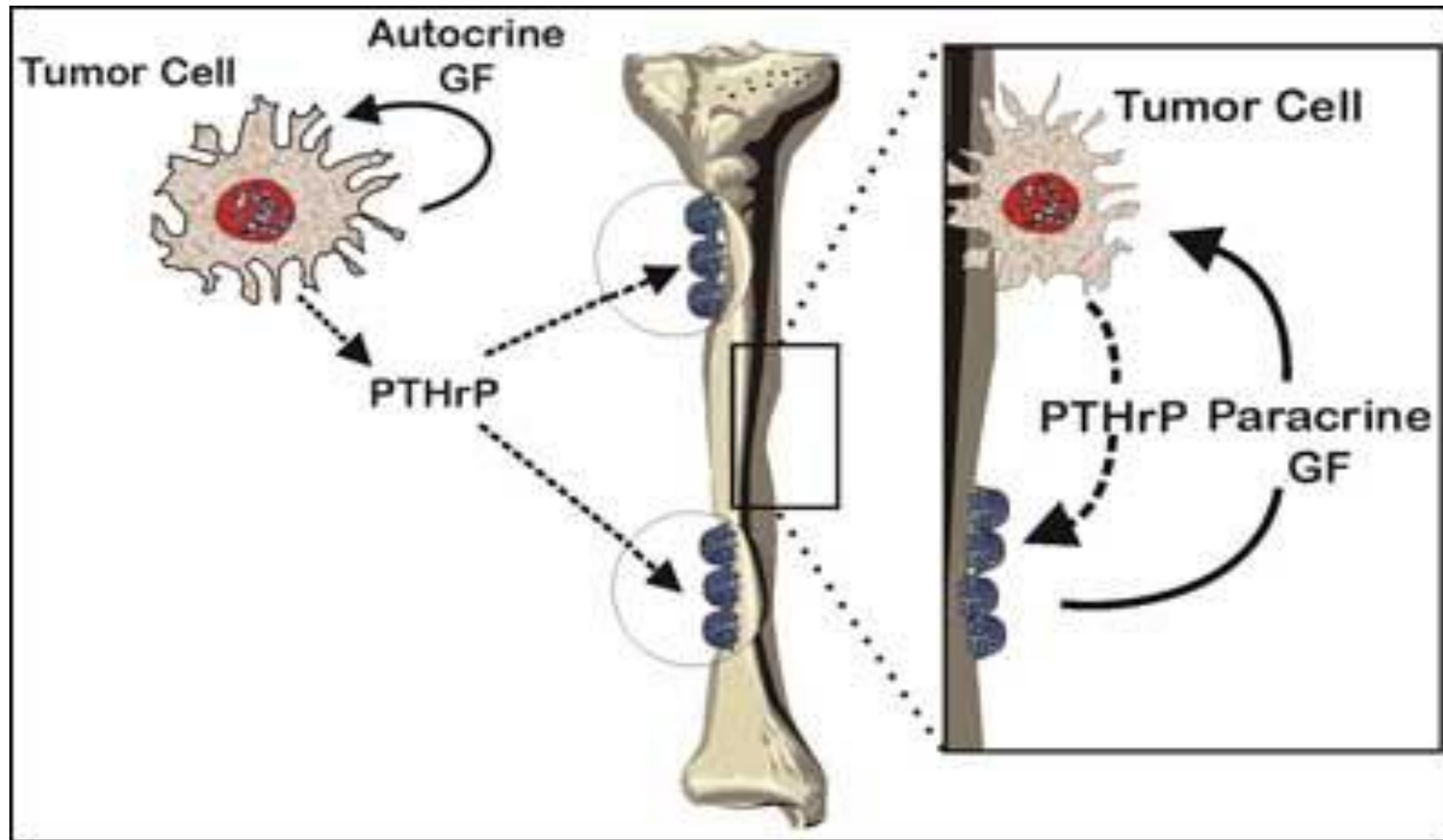




Genetické rodiny PTH a PTHrP: PTHrP, PTH and TIP39 are probably members of the same genetic family. Their receptors PTH1R and PTH2R are 7 transmembrane G protein-coupled receptors.

Hyperkalcémie

- Kostní metastázy uvolňují lokální parakrinní působky, které stimulují osteoklasty, což vede k destrukci kosti s hyperkalcémií.
- Nejčastěji u metastáz ca prsu a u mnohočetného myelomu.
- Nádor prostaty často metastazuje do kosti, ale jen zřídka způsobuje hyperkalcémii.



Production of PTHrP regulated by growth factor (GF) in tumor states. Tumor cells are able to be stimulated at a distance (outside the bone) by autocrine growth factors to an increased production of PTHrP. It reaches via circulation the bone tissue and supports bone resorption. Metastatic tumor cells in the bone are able to secrete PTHrP supporting bone resorption and paracrine growth factors which further support PTHrP production.

Onkogenní osteomalácie (TIO)

- Onkogenní osteomalácie je paraneoplastický syndrom, u něhož kostní tumor nebo tumor měkkých tkání způsobují hypofosfatémii a sníženou hladinu vitaminu D.
- Raritní paraneoplastický syndrom charakteristický ztrátou fosfátů ledvinami, což vede k hypofosfatémii a poruše kostního obratu. Biochemie: normální hladiny kalcia a parathormonu v krvi, normální nebo nízké hladiny 1,25-dihydroxyvitaminu D a elevované hladiny alkalické fosfatázy.

Onkogenní osteomalácie

- Za tyto změny je odpovědný **fosfotonin**.
- Fosfotonin způsobuje hyperfosfaturii inhibicí reabsorbce fosfátů v proximálních ledvinných tubulech.
- Za jeho produkci je patrně zodpovědný „**fibroblast growth factor**“ 23 jako gen regulující fosfáty.

Příznaky

- Nespecifické “bones, stones, moans, and groans” označuje bolest v kosterních svalech, nefrolitiázu, abdominální dyskomfort
- Kostní bolest je obvykle spojena s výskytem metastáz
- Ne u všech pacientů s hyperkalcémií se nutně musí vyvinout nefrolitiáza.
- Bolest břicha vyplývá z dysregulace motility, pankreatitidy nebo závažné zácpy.
- Letargie až koma
- Arytmie

Hyponatrémie

- Otázka: volémie?
- Hladina sodíku v krvi

Hyponatrémie

- Extracelulární objem tekutin je dán nikoliv plasmatickou koncentrací sodíku, ale množstvím sodíku v těle.
- Množství sodíku v těle a objem ECT jsou si úměrné. Při vyšším obsahu sodíku v těle dochází k edémům.
- Při poklesu hladin sodíku dochází k poklesu objemu ECT včetně cirkulace a dochází až k tachykardii a hypotenzi.
- Při nízkých hladinách sodíku je tedy potřeba posoudit stav tonicity a postupovat individuálně dle stavu.

SIADH

- Euvolemičtí hyponatremičtí pacienti s tumorem mají normální volum extracelulárních tekutin, což odpovídá normálnímu celkovému obsahu sodíku, ale excesivnímu obsahu vody v extracelulárním prostoru, který je způsoben zejména syndromem „**inappropriate antidiuretic hormone**“ (SIADH).
- Dochází ke zvýšené resorbci vody v distálním tubulu (V2 receptory) a zvýšenou žízní, protože mechanismus žízně není dostatečně inhibován.

SIADH

- SIADH se vyskytuje často u zejména metastatických tumorů plic, pleury, thymu a mozku (např. 10 - 45% pacientů s malobuněčným nádorem plic má SIADH).
- Iatrogenní příčiny hyponatrémie: cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, některé alkaloidy a imatinib. Tyto léky mohou způsobit SIADH, ale také hyponatrémii z jiných příčin (např cisplatina indukuje nefropatii se ztrátou solí, platinum-induced salt-wasting nephropathy).
- Léky s emetogenním potenciálem mohou stimulovat ADH prostřednictvím nevolnosti a imitovat tak SIADH.

Hyponatrémie

- Lehká (131-135 mmol/L),
- Střední (126-130 mmol/L),
- Závažná (<125 mmol/L).
- Je nutno měřit i **glykémii** k vyloučení falešné positivity hyperglykémie při hyponatrémii.
- SIADH je diagnostikován, pokud (po vyloučení insuficience nadledvin a hypotyreodismu) je efektivní osmolalita menší než 275 milliosmolů (mOsm)/kg vody a osmolalita moči je vyšší než 100 mOsm/kg vody. Sodík v moči nad 40 mmol/L při dodržení definovaných podmínek.

Hypoglykémie

Několik etiologií u pacientů s tumory:

- Ektopická produkce látek ovlivňujících metabolismus glukózy. Insulin se produkuje v **insulinomech a u nesidioblastóz**.
- **Mesenchymální tumory** jako sarkomy, ale také střevní intestinální stromální tumory a solitární fibrózní tumory mohou produkovat „**insulin-like growth factors**“ (IGFs), které zvyšují utilizaci glukózy v tumorech a snižují sekreci **růstového** hormonu.

Hypoglykémie

- Tumory s vyšší mitotickou rychlostí mohou konzumovat glukózu tak rychle, že to vede k hypoglykémii, např. u agresivních lymfomů (např. Burkittův lymfom) nebo u malobuněčného plicního karcinomu.
- Rychlá proliferace tumoru povede v tomto případě také k vyšší tvorbě laktátu, a to i v nepřítomnosti hypoxémie.
- Tumory jsou schopny také infiltrace orgánů klíčových pro metabolismus glukózy (hepatocelulární karcinom, feochromocytom).

Příznaky a symptomy hypoglykémie

- Vyplývají z hypoglykémie v NS a adrenergní aktivace
- Neurologické manifestace: poruchy vidění, zmatenost, záchvaty, koma, třes.
- Reakce katecholaminů na hypoglykémii zahrnují palpitace, pocení, dilatace pupil

„Tumor Lysis Syndrome“ = syndrom lýzy tumoru (TLS)

- Objevuje se, když buňky tumory uvolňují svůj obsah do cirkulace, spontánně nebo v důsledku léčby. To vede k vyloučení elektrolytů a nukleových kyselin do cirkulace.
- Rychlý rozvoj **hyperkalémie, hyperurikémie a hyperfosfatémie** může vést až k život ohrožujícím efektům na cílové orgány, jako jsou **myokard, ledviny a CNS**. Hrozí také trombotizace mikrocirkulace v důsledku aktivace koagulace nádorovým detritem (**DIC**).
- Hypokalcémie jako následek hyperfosfatémie může být součástí tohoto syndromu.

TLS

- Klinicky je TLS diagnostikován, pokud je přítomen alespoň jeden příznak z následujících tří:
- **akutní renální selhání** (1,5 x vyšší a vyšší kreatinin v krvi, který nelze přisoudit medikaci)
- **arytmie** (včetně náhlé srdeční smrti),
- **křeče**
- ARS: pokles produkce moči, uremický syndrom, elektrolytová obstrukční uropatie
- Artralgie v důsledku nárůstu kyseliny močové v krvi

TLS

- TLS is more common in the rapidly proliferative hematologic malignancies such as acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), and Burkitt lymphoma, but has been documented in solid tumors, notably small cell lung cancer, germ cell tumors, inflammatory breast cancer, and melanoma. Liver metastases may increase TLS risk.
- Treatment-provoked TLS can occur following chemotherapy, treatment with single-agent corticosteroids in patients with sensitive tumors, radiation, surgery, or ablation procedures. The onset of TLS can be delayed by days to weeks in a patient with a solid malignancy.

Kardiovaskulární emergentní stavy

Perikardiální efúze a srdeční tamponáda

- Maligní perikardiální výpotek se vyvíjí při přímém nebo metastatickém postižení perikardu. Přímě u nádorů v dutin hrudní: plicní tumory, rakovina prsu, mediastinální lymfomy.
- Metastázy v epikardu jsou u některých nádorů prsu a plic a u melanomu.
- Primární neoplazmata perikardu jsou extrémně vzácná (mezoteliomy).
- Léčba tumoru, zejména ozařování hrudníku, může způsobit transudační výpotek. Zánětlivý intraperikardiální exsudát v důsledku infekce u imunosuprimovaných pacientů.

Kardiovaskulární emergentní stavy

Perikardiální efúze a srdeční tamponáda

- Krátkodobě se perikard může roztáhnout až na objem 2 l.
- Pravá komora je vnímavější vůči podmínkám extrinsické komprese. Ta omezí diastolickém plnění komory (komor) a vede k poklesu srdečního výdeje. Patofyziologicky se může jednat až o tamponádu.

Kardiovaskulární emergentní stavy

Perikardiální efúze a srdeční tamponáda

- Perikardiální tamponáda může být asymptomatická, ačkoliv prognosticky je závažná, zejména jedná –li se o perikardiální výpotek objemnější než 350 ml.
- Perikardiální symptomy mohou předcházet rozvoji tamponády.
- Klasické příznaky tamponády (Beckovo trias):
 - ✓ Hypotenze,
 - ✓ Zvýšený tlak v jugulárních žilách,
 - ✓ Ztlumené prekordium.

Menší část pacientů s tamponádou má všechny tři příznaky. Většina pacientů popisuje **dyspnoi a dyskomfort** v oblasti hrudníku, které se mohou rozvíjet náhle.

Kardiovaskulární emergentní stavy

Perikardiální efúze a srdeční tamponáda

- Tamponádu může způsobit už výpotek 100 ml, **pokud vzniká rychle.**
- I když výpotek vzniká pomaleji, musíme počítat se syndromem „poslední kapky“, který vede ke zhroucení patofyziologických kompenzačních mechanismů a k **náhlému významnému poklesu srdečního výdeje**. Tímto způsobem i chronicky vznikající výpotek může vést k hyperakutní symptomatologii.

Diagnóza

- Tachykardie v podstatě vždy, pulsus paradoxus více než 10 mm Hg.
- RTG plic: kardiomegalie a klasický “water bottle” srdeční stín.
- EKG – nízká voltáž, posun srdeční osy v důsledku pohybu v naplněném perikardiálním vaku.
- Echokardiografie potvrzuje kolaps pravé komory během časně diastoly.

Syndrom vény cavy superior (SVC)

- VCS vrací všechnu krev z hlavy, krku a horních končetin do pravé síně.
- **Primární nebo metastazující tumory** mohou způsobit její kompresi.
- Neoncologické etiologie zahrnují **syfilitické aortální aneurysma, fibrózní mediastinitidu, substernální hypertrofii štítné žlázy, granulomatózní nemoci (TBC, sarkoidóza) a thrombózu**, danou hyperkoagulačním stavem nebo v důsledku poškození endotelu.

SVC

- Stav pacienta je dán rozsahem komprese a rychlostí jejího rozvoje. Blokáda se lépe toleruje, pokud je čas na otevření/ novou tvorbu kolaterál (z v. azygos a interní mamární žíly), což je proces trvající týdny
- Pacientovy **cévy na krku** mohou pak být **viditelně rozšířené**.
- **Edém na pažích, pletora obličeje** (ne vždy unilaterální), **chemosis** (= edematózní prosáknutí spojivky), a **periorbitální edém**. Alarmující je **stridor; zúžení laryngu a faryngu** v důsledku edému.
- **Zhrubění hlasu a dysfagie** – také důsledek edému.
- **Presynkopy a synkopy**- porucha kompenzace srdečního výdeje a jeho pokles
- **Bolesti hlavy** v důsledku distenze cerebrálních cév oproti dura mater; příznaky **zmatenosti** svědčí pro edém mozku. Tyto příznaky zřetelnější **ve stoje**.

Diagnóza

- Tumory klasicky asociované s SVC jsou **rakoviny plic** (zejména pravostranné), **rakoviny prsu, primární mediastinální lymfomy, lymphomy, thymomy a tumory z germinativních buněk** (primární nebo metastazující do mediastina).
- Pro Dg jsou zásadní zobrazovací techniky, zejména pokud se intervenuje ozařováním nebo endovaskulárními stenty.

Infekční urgentní stavy

– Neutropenní horečka

- Absolutní počet neutrofilů pacienta může klesat v důsledku **leukemických nebo metastatických interferencí v kostní dřeni**. Nejčastěji je však zaznamenána jako **důsledek cytotoxické léčby**.
- Opět záleží na rychlosti poklesu: chemoterapie, imunosuprese; redukováná GFR, kardiovaskulární komorbidity
- Nejvyšší riziko neutropenie u antracyklinů, taxanů, inhibitorů topoisomerázy, platinum, gemcitabin, vinorelbin a některá alkylační činidla jako cyklofosfamid a ifosfamid.

Neutropenní horečka

- Infekce jako příčina v polovině případů.
- Dg: teplota měřená jednorázově v ústech $38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) nebo $38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) nebo vyšší 2x v hodinovém intervalu.
- Horečka jako jediný klinický příznak. Nemusejí být přítomny příznaky na kůži a měkkých tkáních (erytém, indurace); abscesy neakumulují neutrofilny produkující hnis.
- Plicní infekce nemusejí být zřetelné na poslech a nemusejí být radiograficky viditelné.

Infekční urgentní stavy

- Jen u minority febrilních neutropenií se podaří identifikovat odpovědné infekční agens.
- **Gram+ koky** (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, the *Streptococci viridans*, and *Enterococcus faecalis* a *faecium*. *Corynebacterium* je nejčastější.
- **Gram- mikroorganismy**: *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Pseudomonas aeruginosa*.
- ***Candida* nejčastější, *Aspergillus* a *Zygomycetes*** nejobávanější pro jejich angioinvazivní predilekci.

Neurologické urgentní stavy

- Maligní komprese hřbetní míchy (MSCC)** popsána poprvé v roce 1925 Spillerem. Potřebuje promptní zásah k zachování funkcí CNS.
- Všechny tumory mohou tento sy způsobit, za 15-20% případů zodpovídají nádory prsu, prostaty a plic; za dalších 5-10% non-Hodgkinské lymphomy, karcinomy ledvina myelom.
 - U 5- 25% případů je MSCC iniciální prezentací malignity.

Neurologické urgentní stavy

- Časná detekce je kriticky významná.
- Klinický stav variabilní v závislosti na lokalizaci, závažnosti a délce trvání komprese.
- Iniciální symptomy zahrnují **bolest zad** (90% případů). Nutná pozorná diferenciální diagnostika. Může se jednat o iniciační příznak malignity.
- Bolest zad se může zhoršovat a obvykle předchází navazující neurologické syndromy za týdny až měsíce.
 - Cervikální komprese může působit bolest pod lopatkou
 - Thorakální může způsobovat lumbosakrální nebo bolest kyčle
 - Lumbosakrální může vypadat jako thorakální

Maligní komprese hřbetní míchy (MSCC)

Je potřeba postupovat rychle: kompletní vyšetření musí být hotovo do 48-72 hodin, pokud není neurologický deficit. Pokud už existuje neurologický deficit, je nutno vyšetřit okamžitě, aby nedošlo k permanentnímu poškození NS.

Zlatý standard pro Dg MSCC je **MRI** (senzitivita 93%, specifita 97%, celková spolehlivost 95%).

Neurologické urgentní stavy

- V přítomnosti symptomů jiných než je bolest je velmi pravděpodobná rychlá progrese. Jedná se o svalovou slabost, poruchu senzoričkových funkcí, dysfunkce autonomního nervového systému. Syndrom caudy equiny může být přítomen v důsledku retence moči a inkontinence (senzitivita 90%, specifita 95%). Snížená citlivost na hýždích apod.
- Zvýšená citlivost na poklep v postižených míšních oblastech u většiny pacientů.
- Valsalvův manévr může zhoršovat bolest zad.
- Hyperreflexie, spasticita a ztráta citlivosti (na polohu, teplotu, drážděním a vibraci).
- Hluboké šlachové reflexy hypoaktivní nebo nepřítomné.
- Pozdní příznaky zahrnují slabost, Babinského příznak a snížený tonus análního sfinkteru.

Zvýšený intrakraniální tlak

- Zvýšený intrakraniální tlak (ICP) sekundární při malignitě může v mozku způsobit devastující neurologické poškození. Nutná rychlá identifikace a terapie.
- **Většina intrakraniálních neoplasmů je metastatická** (nádory plic- 20%, nádory prsu - 5%, melanom - 7%, nádory ledvin -10% a kolorektální karcinom 1%).
- Neléčení pacienti mají medián přežití cca 4 týdny!!!

Klinická přítomnost mozkových metastáz

- Variace dle místa, velikosti a rychlosti růstu tumoru.
- Oproti benigním lezím se **bolesti hlavy** většinou zhoršují po Valsalvově manévru a jsou doprovázeny nauzeou a zvracením
- Častěji jsou nejhorší bolesti ráno, zlepšují se v průběhu dne; zdaleka ne u všech pacientů.
- Křeče přítomny u 10% - 20% pacientů a jsou téměř exkluzivně způsobeny supratentoriálními lezemi.
- Cévní mozkové příhody, pokud tumor embolizuje, krvácí nebo utlačuje arterii. Nejčastěji u melanomu, choriokarcinomu, rakovin štítné žlázy a karcinomu ledvin (hemoragické příhody).
- Fokální neurologické dysfunkce jsou závislé zejména na lokalizaci leze.

Křeče

- Jako příznaky intrakraniálních metastáz přítomny u 10% to 20% pacientů.
- Mohou, ale nemusejí se vyskytovat v souvislosti se zvýšeným intrakraniálním tlakem.
- Status epilepticus – emergentní léčba

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom

- **Hyperviskózní syndrom (HVS)** způsoben zvýšenou viskozitou krve. Zvýšená viskozita krve je způsobena **nadbytkem proteinů**, zejména imunoglobulinů (Igs), zejména u **Waldenströmovy makroglobulinémie (WM) (85%) a mnohočetného myelomu (MM)**.
- Může být způsobena také **nadbytkem celulárních složek krve** u hyperproliferativních stavů, jako je **leukémie nebo myeloproliferativní stavy** typu polycytemia vera (PV).

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom (HVS)

- “Klasická triáda“ zahrnuje **neurologické abnormality**, **poruchy vidění**, a **krvácení**, ačkoliv pro diagnózu nemusejí být přítomna všechna tři kritéria.
- Hyperviskozita vede k poruchám mikrocirkulace především v mozku, což se manifestuje jako **bolest hlavy**, **poruchy psychiky**, **nystagmus**, **závrať**, **ataxie**, **parestezie**, **křeče** nebo dokonce koma.

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom (HVS)

- Oční vyšetření může detekovat hyperviskozitu podle dilatovaných, přeplněných vén typu „sausage links,” což se označuje také jako „fundus paraproteinemicus“. Při neléčeném vývoje může vést až ke kompletní okluzi sítnicových vén a hemoragiím typu „**flame-shaped**“.
- **Slizniční krvácení a purpura** v důsledku poruchy primární hemostázy (destičky zmateny přítomností vysokých koncentrací Ig).
- Další klinické konsekvence HVS: **kongestivní srdeční selhání, ischemická akutní tubulární nekróza a edém plic, multiorgánové selhání.**

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom

- U zdravých osob je nejlepším indikátorem krevní viskozity **hematokrit**. Z bílkovin ji determinuje zejména **fibrinogen** (velká molekula, asymetrický tvar, náboj a koncentrace). Je významnější než albumin, přestože albuminových molekul je v krvi nejvíce.
- U paraproteinémií, jako je WM a MM se v krvi objevují excesivní množství **imunoglobulinů**. Nejčastěji se vyskytujícím Ig je zde IgM (1000 000 kD), ale HVS pozorujeme i u MM s hyperprodukcí k lehkých řetězců.

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom

- Jakmile se koncentrace Ig zvyšuje, tvoří se agregáty, které vážou vodu prostřednictvím cukernatých složek, které obsahují, což vede k nárůstu onkotického tlaku a zvýšenému odporu krevního řečiště.
- Igs jsou pozitivně nabitý, a proto snižují odpuzující síly mezi negativně nabitými erytrocyty. Pokud jsou přítomny v nadbytku, vážou se Ig na erytrocyty prostřednictvím elektrostatických sil, což vede k tvorbě **shluků erytrocytů a snížené deformability erytrocytů**. To může vést k poruchám přepravy erytrocytů, mikrovaskulární kongesci, snížené perfúzi tkání a jejich ischemickému poškození.

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom

- Polycytémia vera (PV) zvyšuje viskozitu krevní prostřednictvím zvýšení masy erytrocytů.
- PV může způsobovat další cévní symptomy a komplikace sekundární trombózou s destičkovou hyperagregabilitou, leukocytózou a zvýšeným hematokritem.
- Pokles průtoku krve mozky a vysoká incidence trombotických mozkových příhod u pacientů s PV.

Leukostáza

- Leukostáza je hematologická urgentní situace, která je asociována s **respiračním selháním, intrakraniálním krvácením a časnou smrtí**. V nerozpoznaném a promptně neléčeném případě smrtnost až 40%.
- Riziko se zvyšuje s nárůstem počtu bílých krvinek (WBC) nad $100\,000/\text{mm}^3$. Incidence 5% - 13% u pacientů s AML a 10% -30% u dospělých pacientů s ALL.

Leukostáza

- Další rizikové faktory jsou mladší věk; ALL s 11q23 rearrangementem, Filadelfským chromosomem; AML subtypy M3, M4 a M5.
- Hyperleukocytóza s sebou nese horší prognózu se zvýšeným rizikem časně mortality, speciálně pro pacienty s ALL. WBC počet je pro pacienty s ALL nejvýznamnějším prognostickým faktorem: **pacienti s WBC vyšším než 50 000/m³ mají zvláště špatnou prognózu**: velmi málo dětí s hyperleukocytózou dlouhodobě přežívá.

Leukostáza

- Může postihnout kterýkoliv systém, nejčastěji ale respirační a CNS. Příznaky:
- **Respirační dyspnoe až závažný respirační dystres** s difúzními intersticiálními nebo alveolárními infiltráty (rtg).
- **Neurologické příznaky**: lehké poruchy vědomí. Bolest hlavy, zmatenost, tinitus, poruchy vidění, poruchy zorného pole. Fyzikální vyšetření: edém papily, zvýšená náplň retinálních vén, retinální hemoragie. Intrakraniální krvácení s fokálními neurologickými deficity.
- **Infarkt myokardu, ischemie DK, trombóza renálních vén, DIC.**
- **Horečka** přítomna téměř vždy, nad 39°C. Dif Dg sepse...
- **Trombocytopenie** téměř vždy (někdy falešně negativní chyba counterů: fragmenty WBC mohou být počítány jako destičky...)
- **DIC** zejména u subtypu M3 AML, může se vyskytnout u všech typů leukémií.

Respirační urgentní stavy

Maligní obstrukce dýchacích cest (Malignant Airway Obstruction)

- Může k ní dojít teoreticky **při kterékoliv malignitě hlavy a krku**, nejčastěji u tumorů jazyka, orofaryngu, štítné žlázy, trachey, brochů a plic.
- Totéž **mediastinální tumory** (lymfomy, tumory ze zárodečných buněk, zejména u dětí).
- **Primární bronchogenní karcinomy** nejčastěji (až 30%).
- Přítomnost obstrukce nezkracuje významně přežití
- Promptní rozpoznání a léčba významně zlepšuje kvalitu života (snižuje dyspnoi)

Respirační urgentní stavy

- Obstrukce dýchacích cest může být způsobena také externí kompresí trachey nebo bronchů tumorem nebo postiženou lymfatickou uzlinou.
- Také infiltrací tumoru přes orofarynx, tracheu a bronchy se signifikantním zúžením dýchacích cest.

Respirační urgentní stavy

- Klinická manifestace maligní obstrukce dýchacích cest záleží na lokalizaci a závažnosti obstrukce. Příznaky jsou nespecifické a mohou být přítomny také u exacerbací CHOPN, astma nebo bronchitis.
- Společný příznak: **dyspnoe. Zhoršuje se v noci a vleže na zádech.**
- Produktivní kašel, poslechové fenomény, stridor (karina, trachea). Objevují se rychle, často signalizují blížící se smrt.

Urgentní stavy způsobené chemoterapií

Extravazace chemoterapie

- **Extravazace** je definována jako únik chemoterapeutického léku do extravaskulárního prostoru. Může se rozvinout v průběhu chemoterapeutické léčby
- **Vesikanty** jsou látky, které jsou schopny indukovat tkáňovou nekrózu. Patří mezi ně antracykliny, vinca alkaloidy a mitomycin C.
- **Iritanty** jako platina, taxany a inhibitory topoisomerázy I způsobují zánětlivou reakci, ale ne tkáňovou nekrózu. Závažnost tkáňového poškození záleží také na koncentraci a objemu podané látky
- **Neagresivní látky** jsou léky, které většinou nezpůsobují žádné reakce, pokud se ocitnou extravazálně.
- Frekvence extravazálních příhod cca 0,1% - 6% u periferních infúzí a o něco méně u infúzí aplikovaných přes permanentní kanyly.

Urgentní stavy způsobené chemoterapií

Extravazace chemoterapie

- Důsledky extravazace chemoterapeutika se objevují okamžitě, nebo se rozvíjejí v průběhu několika dní nebo týdnů. **Bolest, tvorba puchýřů, indurace, změna barvy.**
- **Ulcerace** se rozvíjejí dlouhodobě a mohou se zhoršovat v řádu měsíců, jak látka proniká do okolní tkáně. Ve vážných případech může nekróza kůže a podkoží vést k **infekcím, jizvení, prodloužení léčby, funkčním deficitům až k amputacím, zřídka i smrti.**
- V případě iritantů se jedná o edém, svědění a zduření postižené tkáně. Postiženy mohou být cévy: **flebitida, hyperpigmentace a skleróza podél postižené cévy.** Obvykle mizí v průběhu týdnů.
- Pacienti s malými hlubokými žilami a pacienti po četných venepunkcích mají vyšší riziko. Vyšší riziko i u pacientů s neurologickými deficity (nedodržování instrukcí při aplikaci nebo snížená citlivost). Obezita, pohyb během aplikace také nesou riziko extravazace.

Urgentní stavy způsobené chemoterapií

Extravazace chemoterapie

Diagnóza

- Pomocí místních příznaků: bolest, erytém, otok, únik tekutiny v okolí aplikace, změna rychlosti infúze, mimocévní aplikace.
- V případě podezření na extravazaci je nutno okamžitě aplikaci přerušit a ošetřit postižené místo.

Anafylaktické reakce na chemoterapii

- Potenciálně každá aplikace chemoterapeutika může vyvolat tzv. infúzní reakci, jejíž závažnost může být různá. Ačkoliv část z nich je hypersenzitivních, nedá se to říci o všech; proto se používá obecnější termín **infúzní reakce**.
- **Anafylaxe** je málo pravděpodobná u většiny konvenčních cytotoxických látek; vyskytuje se u platinových léků a taxanů. Infúzní reakce časté u cyklofosfamidu, klofosfamidu, ixabepilonu, bleomycinu, L-asparaginázy a u monoklonálních protilátek typu rituximabu.

Anafylaktické reakce na chemoterapii

- Pokud se vyvine anafylaktická reakce, pozorujeme **kožní manifestace jako kopřivku nebo angioedém** (až v 90% případů) a **respirační symptomy jako dyspnoe** (až v 70% případů), a příznaky v GIT a v kardiovaskulárním systému (až 35% případů).
- Látky obsahující platinu (cisplatina, carboplatina a oxaliplatina) mají tendenci způsobovat klasickou IgE-řízenou hypersenzitivní reakci. Většinou ale zůstane u infúzní reakce...

Summary

- Onkologické urgentní stavy mohou podstatně zhoršit kvalitu života všech onkologických pacientů. Proto rozpoznání jejich příznaků a znalost promptní léčby je podstatným požadavkem na všechny lékaře, kteří přijdou s pacientem do styku ve všech fázích klinického rozvoje onkologického onemocnění od prvních příznaků přes léčbu a její vedlejší účinky až k end-stage stavům těchto pacientů.

MUNI
MED

Děkuji vám za pozornost

