

Diplomová práce

Téma: Infekční příčiny novotvarů

**Tomáš Olos, 6.ročník, 15.kruh
školitel: MUDr.Dáňová Jana**

Hodnocení diplomové práce studenta Tomáše Olose

„Infekční příčiny novotvarů“ „Infectious agents causing cancers“

Student Tomáš Olos v diplomové práci zhodnotil infekční příčiny lidských novotvarů, zvláště se pak zabýval otázkou onkogenicity některých virů. V úvodu popsal významné příčiny vzniku nádorových onemocnění, podrobně se dále věnoval určitým typům etiologických agens, u kterých byla prokázána souvislost s nádorovým onemocněním, jsou to hepatitis B virus (DNA), hepatitis C virus (RNA), lidské papilomaviry (DNA), Epstein-Barrové virus (DNA), HTLV I (RNA). Poznatky o uvedených onemocněních v souvislosti s nádorovými onemocněními shrnul do obsažné kapitoly, věnoval se též epidemiologickým charakteristikám a možnosti prevence, a to jak primární, tak i sekundární. Práci doplnil aktuálními informacemi o výskytu hepatocelulárního karcinomu, prevalenci chronického nosičství HBsAg v některých rozvojových zemích. Diplomová práce je o rozsahu 37 stran, je přehledně členěna do předepsaných kapitol, v příloze jsou tabulky a grafy.

Závěr::

Celkově hodnotím práci studenta Tomáše Olose jako velmi dobrou. Zadané téma zpracoval přehledně a uceleně, diplomovou práci průběžně konzultoval



Dr. Jana Dáňová

školitelka

V Praze dne 23.1.2006

Obsah:

Úvod.....	3
Metodika.....	3
Příčiny vzniku nádorových onemocnění.....	4-5
Infekce jako příčina maligních nádorů.....	5
Mechanismy, kterými mohou infekce vyvolat vznik nádorů...6-7	
Infekční agens.....	8
Nádorové onemocnění spojená s výskytem virů.....	8-30
Diskuse, Závěr.....	32
Literatura.....	33
Příloha	

1. Úvod

Nádorová onemocnění jsou jedním z nejzávažnějších problémů klinické medicíny. V současné době jsou příčinou úmrtí každého pátého občana ČR a jejich výskyt neustále narůstá. Tato civilizační choroba navíc postihuje stále nižší věkové ročníky. Oproti minulosti je to dáno zejména zásadně odlišnou skladbou potravy, která obsahuje převahu cukrů a tuků, ale také stresem a kontaminací složek životního prostředí látkami s kancerogenním účinkem. Nevhodná strava a kancerogeny přítomné ve vodě, ovzduší a potravě způsobují, že se tvoří vyšší počet jednolivých nádorových buněk, než je pro organismus přirozené. Imunitní systém, který může být stresem a polutanty oslaben, pak není schopen na tuto situaci dostatečně reagovat.¹¹

2. Metodika

Vzhledem k nemožnosti sledovat dostatečný vzorek pacientů a k celkové neprobádanosti tématiky jsem shromáždil data z dostupné literatury a internetu. Pro největší množství získaného materiálu, jsem se nejvíce zabýval problematikou hepatocelulárního karcinomu a jeho vztahu k hepatitidě typu B a C.

3. Příčiny vzniku nádorových onemocnění

Značné rozšíření neoplastických transformací ukazuje, že příčiny nádorového procesu jsou v úzkém vztahu k základním jevům života. Společným jmenovatelem těchto onemocnění jsou genetické změny způsobující porušení regulačních procesů, což následně vede ke ztrátě diferenciaci buněk, k jejich nekontrolovanému dělení a ke ztrátě tkáňové celistvosti.¹

Lidé jsou k rizikovým faktorům nádorových onemocnění různě vnímaví. Někteří dokonce onemocní, přestože žádný známý rizikový faktor nemají. U jiných se vyskytuje v životě řada rizik a nikdy nádorem ne onemocní.

Na základě lékařského výzkumu můžeme říci, že nádorová onemocnění mají tyto prokazatelné rizikové faktory:

- kouření - riziko se zvyšuje s počtem vykouřených cigaret
- alkohol- nadměrná konzumace alkoholu se může podílet na vzniku řady nádorových onemocnění, často společně s kouřením
- výživa - zejména nadbytek živočišných tuků, obezita
- psychická zátěž
- sluneční záření
- ionizační záření
- chemické substance
- hormonální substituce
- dědičnost - výskyt nádorů u blízkých příbuzných
- imunologické faktory
- infekce

Na druhé straně jsou známé společné ochranné faktory ke kterým patří zejména:

- výživa -dostatek ovoce a zeleniny
- pohybová aktivita
- psychická pohoda

Další faktory jsou závislé na typu a lokalizaci nádoru.¹

Ačkoliv o rizikových faktorech většiny nádorů toho víme bohužel příliš málo, můžeme z dosavadních znalostí shrnout, že 15 až 30 % nádorů na světě má na svědomí **tabák**, na vzniku 10 až 25 % nádorů se pravděpodobně podílejí **chronické infekce** a na 15 až 30 % se podílí pravděpodobně naše **výživa**. A všechny tyto tři nejvýznamnější příčiny vzniku nádorových onemocnění jsou, pokud ne přímo odstranitelné, tak tedy alespoň ovlivnitelné, přinejmenším v rozvinutých, ekonomicky vyspělých zemích, mezi které se počítáme.¹

4. Infekce jako příčina maligních nádorů

Stále zřetelněji se ukazuje, že vedle tabáku, alkoholu a výživy by infekce mohly být další podstatnou příčinou vzniku maligních nádorů, její-muž uplatnění lze zabránit preventivními opatřeními.

K prvním signálům, že by mohla být spojitost mezi některými infekcemi a nádory, pravděpodobně patřilo pozorování výskytu nádoru u několika členů téže rodiny. Již v devatenáctém století také bylo zjištěno, že při výskytu karcinomu děložního krčku se uplatňují podobné epidemiologické pravidelnosti, jako při šíření pohlavních infekcí.¹²

Moderní výzkum této otázky mohl začít, až když byla lépe poznána molekulárně-biologická podstata infekcí, zejména virových, a byly vypracovány epidemiologické a sérologické metody vhodné pro populační studie. Přesto ale stojí za připomenutí, že historie poznávání vztahu infekcí a nádorů je již poměrně dlouhá, a že do ní patří některé zásadní objevy, mimo jiné postupně oceněné udělením pěti Nobelových cen. Prvním oceněným autorem byl Rous, považovaný za prvního člověka, který prokázal, že maligní nádor může mít infekční původ - to když v r. 1911 přenesl nebuněčným filtrátem kuřecího sarkomu nádor na jiné zvíře. Ale Nobelovu cenu získal až v r. 1966 za objev RNA viru, nazvaného virem Rousova sarkomu.¹²

Daleko dříve, již v r. 1926, získal Nobelovu cenu Fibiger, který popsal souvislost mezi přítomností parazita *Spiroptem carcinoma* a karcinomem žaludku u potkana. Fibiger zemřel dva roky po udělení ceny. O několik let později bylo prokázáno, že příčinou nádoru není parazit, ale nedostatek živin v potravě zvířat.¹²

V třicátých letech byly objeveny dva významné onkoviry savců: Shopeův papilomavirus králíků a Bittnerův mlékem přenášený virus myších nádorů mammy. Ale oba objevy byly dlouho ignorovány, protože odborné prostředí nebylo názorům o virové etiologii nádorů příznivé.¹²

Až v padesátých letech přispěl k velkému zrychlení v získávání poznatků v této oblasti objev a zavedení elektronového mikroskopu, kterým bylo po prvé možné vizualizovat viry v tkáních a buňkách. Vztah odborné veřejnosti k otázce možné úlohy virů v etiologii nádorů se postupně podstatně změnil. V období mezi 1951 a 1972 bylo objeveno celkem 22 onkovirů (a byl uznán a oceněn i Rousův objev). V r. 1963 byl Blumbergem popsán virus hepatitidy B (Nobelova cena v r. 1976), a v r. 1964 izolovali Epstein a spol. virus z buněk Burkittova lymfomu. Reakcí na tento vývoj byl koncem 60. let i vznik dlouhodobého amerického výzkumného projektu, US Virus Cancer Program, který je dodnes rozvíjen.¹²

5. Mechanizmy, kterými mohou infekce vyvolat vznik nádoru

Existují v podstatě 3 základní mechanismy:

(1) Mikroorganismus perzistující v hostiteli může vyvolat chronický zánět, při kterém činností fagocytujících buněk vzniká mnoho reaktivních forem kyslíku a dusíku. Ty mohou poškozovat DNA, proteiny a buněčné membrány, ovlivňovat aktivitu enzymů a expresi genů a podporovat tak karcinogenezi. Dalším podpurným faktorem může být zvýšená proliferace buněk, kterou je kompenzováno poškození tkáně zánětem.¹²

(2) Některá infekční agens, hlavně viry, přímo transformují buňky organismu hostitele tím, že zabudovávají své onkogeny do genomu hostitelských buněk, inhibují nádorové supresory nebo stimulují dělení buněk.¹²

(3) Některé mikroorganismy mají významné imunosupresivní účinky, které narušují „imunitní dohled“. I když ostatní rizikové faktory zůstávají stejné, nádory u imunosuprimovaných jedinců jsou zpravidla velmi agresivní.¹²

Na druhé straně je ale třeba vidět, že není snadné s jistotou označit některé infekční agens za onkogenní. Prevalence takových agens (což platí zejména pro viry) v populaci bývá vysoká. Naproti tomu s viry spojované nádory se vyskytují jen u malé části populace, a většinou po velmi dlouhém období latence. Sama infekce k vyvolání nádoru zřejmě nestačí, nezbytné jsou další kofaktory, které většinou zatím zůstávají jen hypotetické.¹²

Nepřímý účinek virových nákaz na vznik nádoru:

Viry se mohou uplatňovat v onkogenezi např. tím, že vyvolávají chronické záněty (se shora uvedenými důsledky). Tak může při chronické hepatitidě způsobené HBV nebo HCV zánět progredovat do vzniku cirhózy, případně až k rozvoji hepatocelulárního karcinomu. Mimo to, virové promotory některých DNA-virů nebo retrovirů (RNA-viry, jejichž genom je pomocí reverzní transkriptázy přepisován do DNA), pokud se integrují do buněčných chromosomů, mohou vyvolat nádorové bujení **aktivací buněčných onkogenů**. U chronických hepatitid zvířat, vyvolaných virem příbuzným HBV, byla potvrzena aktivace genů c-myc nebo N-myc virovým promotorem. HBV se ale do chromosomů lidských hostitelských buněk neintegruje a perzistuje v jádrech hepatocytů ve formě plasmidů. Přímý onkogenní účinek HBV je zatím sporný.

Zatímco perzistence genomů HBV v jádrech hepatocytů může možná mít nějaký nepřímý, dosud nevyjasněný vliv na onkogenezi, RNA-genom HCV do jádra buněk neproniká, a o onkogenním působení tohoto viru není nic známo. Přesto chronická hepatitida C, podobně jako hepatitida B, často ústí v jaterní cirhózu, následovanou rozvojem hepatocelulárního karcinomu. To podporuje představu, že hlavním faktorem při vzniku hepatocelulárního karcinomu ve spojení s chronickou hepatitidou B i C jsou procesy, související s udržováním dlouhodobého zánětu, nekrózou jaterních buněk a s reparací jaterní tkáně.¹²

6. Infekční agens

Seznam infekčních původců, spojovaných s indukcí nádorových onemocnění, u kterých je prokázána přímá či nepřímá souvislost s nádorovým onemocněním není příliš dlouhý. Patří do něj:

- 1. *virý*
 - hepatitidy B a C (HBV a HCV)
 - virus Epstein-Barr (EBV)
 - lidské papilomaviry (HPV)
 - lidský herpesvirus 8 (HHV8)
 - lidský T-buněčný leukemický virus (human thymus-derived-cell leukaemia/lymphoma virus 1, HTLV-1)
 - virus lidského imunodeficitu (HIV)
- 2. *bakterie*
 - helicobacter pylori
- 3. *paraziti*
 - schistosomy a helminty způsobující endemická onemocnění jater (sch. haematobium, sch. japonicum, pisthorchis vivemni aj.)^{14,15}

7. Nádorové onemocnění spojené s výskytem virů

Typ nádoru	Virus - charakteristika
Hepatocelulární karcinom	HBV (hepadnavirus DNA) HCV? (hepacavirus RNA)
Burkittův lymfom	EBV (herpesvirus DNA)
Nasofaryngeální karcinom	EBV (herpesvirus DNA)
Hodgkinova choroba	EBV (herpesvirus DNA)
Karcinom děložního čípku	HPV 16, 18 (papilomavirus DNA)
t-buněčná leukémie	HTLV 1 (retrovirus)¹⁵

A. Viry hepatitid a hepatocelulární karcinom

1. Hepatitidy

Definice:

Virové hepatitidy tvoří samostatnou skupinu infekcí, vyvolanou několika původci. Znamená to, že se jedná o různá onemocnění, i když s podobným klinickým obrazem (tj. s podobnými příznaky). Vžitý název "žloutenka" (ikterus) vychází z častého průvodního příznaku, tj. žlutého zbarvení kůže a sliznic, způsobeného žlučovým barvivem bilirubinem.¹⁴

Příčiny:

Jsou různé, ale v případě virových hepatitid se jedná o důsledek zánětlivého a degenerativního poškození jaterní tkáně hepatitickými viry.¹⁸

Podle viru, který onemocnění vyvolává rozlišujeme virové hepatitidy typu **A, B, C, D a E**.

Onemocnění jedním typem nechrání proti onemocnění typem jiným. Výjimečně tak může dojít k současnému onemocnění dvěma až třemi typy virových hepatitid.¹⁸

Virová hepatitida typu B

Virová hepatitida typu B, dříve nazývaná sérová žloutenka, je vyvolána virem hepatitidy B. Jedná se opět o vysoce odolný virus. V kapce zaschlé krve přežívá několik týdnů, zmrazení ho není. Zničen je např. po pětiminutovém varu nebo vhodnými dezinfekčními prostředky. Je známo, že tato infekce je 100 x nakažlivější než AIDS.¹⁸

Inkubační doba je dlouhá, 50 - 180 dní, nejčastěji 3 měsíce. Onemocnění bývá těžší a delší než hepatitida typu A, také k úmrtí dochází častěji. Kromě uvedených necharakteristických příznaků chřipkových, žaludečních a střevních bývají často přítomny příznaky kloubní, kožní, nervové. Na rozdíl od hepatitidy A předchází onemocněním hepatitidou B u 5 - 10 % pacientů do chronicity. Poškození jater může končit cirhózou nebo karcinomem jater. Také u tohoto typu infekce může, ale nemusí dojít k zežloutnutí kůže a sliznic. K lékaři pacient přichází

často s netypickými příznaky. Pro určení diagnózy jsou důležité nejen příznaky, ale i výsledky vyšetření biochemických, sérologických a dalších. Léčba lehkých forem hepatitidy B je obdobná jako u typu A, u těžkých forem se používá speciálních preparátů, ale jen s částečným úspěchem.¹⁸

Přenos:

Zdrojem onemocnění je infikovaný člověk, a to několik týdnů před objevením se prvních příznaků onemocnění a po dobu akutního onemocnění. Někteří chronicky nemocní jsou nakažliví po celý život. Virus byl nalezen téměř ve všech tělních tekutinách, ale pro přenos infekce má největší význam krev, dále sperma a poševní výměšek (sekret). Krevní přenos se uplatňuje např. ve zdravotnických zařízeních, a to buď jako profesionální onemocnění u zdravotníků, nebo jako nemocniční (tzv. nozokomiální) nákaza u pacientů. Častá jsou onemocnění intravenózních narkomanů, kteří používají společné jehly, stříkačky ale i roztoky. Významný je přenos pohlavním stykem, který ve vyspělých zemích v současnosti představuje nejzávažnější způsob přenosu viz graf č.1. Přenos z nemocné matky na novorozence je další významný způsob přenosu, který se uplatňuje nejvíce v některých zemích Asie a Afriky.¹⁸

Epidemiologie:

Rozsah problému ukazují některá čísla: na celém světě jsou HBV infikovány asi dvě miliardy lidí, z toho asi 350 milionů jsou chronicky infikovaní nosiči. viz Tab.č.1. Přitom riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu je u chronických nosičů téměř 14x vyšší, než u osob, které HBsAg v krvi nemají. Odhaduje se, že HBV je příčinou asi poloviny všech karcinomů jater na světě. Když se vezme v úvahu, že k infekci nejčastěji dojde v dětství, zatímco karcinomy jater jsou onemocněním středního věku, ukazuje se, že mezi infekcí a vznikem nádoru uplynou desítky let, a že účast kofaktorů je nezbytná (známý je např. synergismus mezi HBV, HCV a aflatoxiny plísní).¹⁷

Virová hepatitida B se vyskytuje na celém světě. Je odhadováno, že ročně je příčinou úmrtí 1,5 milionu lidí. V rozvojových zemích onemocní nejčastěji děti, ve vyspělých zemích dospívající a dospělí. V České republice je v posledních letech hlášeno průměrně 700 případů onemocnění ročně. Došlo k poklesu nemocnosti u dětí a starších osob, naopak vzrostl počet onemocnění u osob 15 - 24 letých. Kromě sexuálního přenosu se v této skupině populace

uplatňují rizikové faktory, zvláště intravenózní narkománie.

Prevence:

Spočívá především v ochraně před kontaktem s krví a tělesnými sekrety nemocných. Rizikem je nejen intimní kontakt s nakaženou osobou, nechráněný pohlavní styk, společné používání jehel, stříkaček a roztoků u drogově závislých, ale i společné používání hygienických potřeb. Existuje možnost imunizace, a to jednak pasivní, podáním specifického imunoglobulinu (výhodou je okamžitý nástup ochrany, nevýhodou krátkodobé působení. 2 - 4 měsíce), jednak aktivní. Pro aktivní imunizaci lze použít bezpečné a účinné očkovací látky. Během šesti měsíců se aplikují tři injekce, ochrana trvá 5 let, pak je doporučováno přeočkování. Strategie očkování v našem státě spočívá v očkování rizikových skupin (zdravotníků, pacientů s umělou ledvinou, tj. hemodialyzovaných pacientů, dále novorozenců matek infikovaných virem hepatitidy B). Tato očkování jsou hrazena státem. Očkování za úhradu si může vyžádat každý občan. Informace lze získat u praktického lékaře nebo na epidemiologických odděleních hygienických stanic. Očkování je zvláště doporučováno osobám cestujícím do oblastí s vysokým výskytem této infekce. osobám s rizikovým chováním (osobám střídajícím sexuální partnery. intravenózním narkomanům), hemofilikům, diabetikům, rodinným příslušníkům infikovaných. Světová zdravotnická organizace doporučuje plošné očkování. V našich podmínkách by bylo optimální očkování 12letých, v dnešní době ho však lze rodičům pouze doporučit. Výhodou je i možnost současné vakcinace proti hepatitidě typu A i B speciální kombinovanou očkovací látkou. Doporučené očkovací dávky viz Tab.č.2

Virová hepatitida typu C

Virová hepatitida typu C je vyvolána HCV, který patří do RNA virů, čeledi Flaviviridae. Většinou probíhá jako mírné onemocnění, často je diagnostikována náhodně, např. při preventivních prohlídkách. Inkubační doba je 2 týdny až 6 měsíců, nejčastěji 6 - 9 týdnů. Pokud dojde výjimečně k akutnímu průběhu s ikterem, bývá provázeno nechutenstvím, příznaky žaludečními a střevními. Nemocný často pociťuje pouze zvýšenou únavu. Závažná je skutečnost, že u 70 - 90 % případů přechází infekce do chronicity. Chronicky nemocný je

ohrožen jaterní cirhózou nebo jaterním selháním, navíc představuje zdroj infekce pro okolí.¹⁸

Přenos:

Onemocnění se přenáší obdobně jako virová hepatitida B nejčastěji krví, sexuálním stykem, přenos z matky na dítě je možný, ale daleko vzácnější viz graf č.2. Před objevením příslušného viru v roce 1989 a následným zavedením speciálních vyšetření dárců krve byl tento virus nejčastější příčinou potransfuzních hepatitid.¹⁸

Epidemiologie:

Onemocnění se vyskytuje na celém světě viz graf č.3. V České republice je ročně hlášeno 200 - 300 případů onemocnění. U intravenózních uživatelů drog je hepatitida C velmi rozšířená, více než ostatní typy hepatitid.¹⁸

Prevence:

Preventivní opatření jsou stejná jako u hepatitidy B-kromě imunizace, protože očkovací látka proti této infekci dosud neexistuje.

2.hepatocelulární karcinom

Úvod

Hepatocelulární karcinom (HCC) představuje asi 90 % primárních zhoubných onemocnění jater a v úhrnu je celosvětově jedním z nejčastějších zhoubných tumorů, jeho incidence stoupá. Nejdůležitějším rizikovým faktorem je jaterní cirhóza bez ohledu na její etiologii a chronická infekce virem hepatitidy B a C. HCC se až v 80 % případů vyskytuje v cirhotických játrech a celkem se asi u 5 % cirhotiků vyvine HCC, často v multifokální formě.¹⁹

Epidemiologie:

Hepatocelulární karcinom (HCC) je častým maligním onemocněním vyskytujícím se především v rozvojových zemích, jeho incidence však v současnosti stoupá i ve vyspělých zemích jako je Japonsko nebo USA. Na mnoha místech světa včetně zemí Evropských je patrná snižující se role viru hepatitidy B (HBV) a narůstající vliv významu viru hepatitidy C (HCV) v patogeneze cirhózy a HCC. HCC je pátým nejčastějším maligním onemocněním na světě a v roce 1990 se vyskytlo odhadem 437 000 nových případů onemocnění, což představuje asi 5% všech maligních onemocnění lidské populace. Onemocnění se vyznačuje vysokou úmrtností i přes značné pokroky v léčbě, poměr mortalita/incidence se pohybuje kolem 1 nebo tuto hodnotu i převyšuje, což indikuje, že většina nemocných se nedožije 1 roku od stanovení diagnózy. Při detailní analýze celosvětové incidence HCC se dají zjistit významné rozdíly v geografické distribuci nemoci a v zastoupení pohlaví. Z výše uvedených 437 000 případů bylo 316 000 (7,4% všech nádorů) zjištěno u mužů a 121 000 (3,2% všech nádorů) u žen. Podle zeměpisné polohy nacházíme největší koncentraci HCC v Asii (76%), především v její jihovýchodní části. Afrika zaujímá druhé místo nejčastějšího výskytu HCC zvláště v její subsaharské části. Na druhé straně nacházíme nejnižší výskyt onemocnění v severní Evropě, v Austrálii, na Novém Zélandu a v bělošské populaci Severní a Latinské Ameriky. V USA jsou popisovány významné rozdíly výskytu HCC v různých etnických skupinách s nejnižším výskytem v bělošské populaci (3,2/100 000 obyvatel u mužů a 1,2/100 000 obyvatel u žen), poměrně vysoká je incidence u indiánů (10,6), Hawajanů (6,8), v černošské populaci (6,5) a u Hispánců (6,0). U imigrantů je vysoká incidence u pacientů přicházejících z vysoce rizikových zemí (Čína, Filipíny, Japonsko, Korea), ale v průběhu následujících 1-3 generací je patrná signifikantní redukce onemocnění v souvislosti s vakcinací všech novorozenců HBsAg pozitivních matek.

V Japonsku je již od 70 let patrný 15-20% nárůst incidence HCC v důsledku zvyšujícího se výskytu HCV v souvislosti s masovou kampaní týkající se vakcinace proti tuberkulóze po 2. světové válce a vysokou spotřebou alkoholu. Podobně v USA stoupá incidence HCC z 1,4/100 000 obyvatel v roce 1976 na 2,4/100 000 obyvatel v letech 1990-1995, mortalita na HCC ve stejné době vzrostla o 41%. Vyšší incidence HCC s výskytem u mladších jedinců je v souladu s očekávaným efektem proběhlé epidemie HCV v 70-80 letech. Podobný nárůst

četnosti onemocnění je patrný i v dalších zemích, jako je Austrálie, Izrael, Kanada, Francie, Itálie, Španělsko, Velká Británie. Takto rozvinuté země s tradičně nízkou incidencí a prevalencí HCC nyní stojí před problémem zvyšujícího se výskytu HCC. Tato skutečnost má vliv na práci hepatologických center, na transplantační program a na fungování zdravotního systému. Naopak pokles incidence HCC je zřejmý z onkologických registrů Skandinávských zemí, v Číně a v Japonské populaci žijící v USA. Česká Republika nepatří mezi země s nízkým výskytem HCC. Dle onkologického registru z roku 1997 byla incidence 8,0/100 000 obyvatel, z toho u mužů 10,6/100 000 a u žen 5,6/100 000.

Ve většině vyspělých zemí je výskyt HCC nízký u jedinců mladších 40 let s progresivním nárůstem s přibývajícím věkem. Průměrný věk nemocných s HCC v důsledku HBV je 55 let, průměrný věk nemocných s HCC v důsledku HCV je asi o 10 let vyšší. V rizikových oblastech Afriky a Číny s vysokou promořeností HBV je patrná typická bimodální distribuce HCC s prvním vrcholem kolem 45 let věku v důsledku infekce v raném dětství nebo při porodu a další kolem 65 let v důsledku kombinovaného vlivu virové hepatitidy, cirhózy, alkoholu, kouření apod.¹⁸

Rizikové faktory:

Mezi nejdůležitější rizikové faktory HCC patří již zmíněné virové infekce HBV a HCV, dalším nezávislým rizikovým faktorem je samotná jaterní cirhóza a opakovaná expozice aflatoxinu. Známa je rovněž souvislost s hereditární hemochromatózou, kouřením, hormonální antikoncepcí, alkoholem, Wilsonovou chorobou atd. Pro HBsAg pozitivní pacienty je riziko HCC asi 200x vyšší ve srovnání s HBsAg negativními nemocnými; riziko je zvláště vysoké při vertikálním typu nákazy. Preventivní opatření hrají velmi významnou roli, všeobecně zavedená vakcinace v Tchajwanu vedla k snížení frekvence HBV 10x s výraznou redukcí rizika HCC. Virus hepatitidy C (HCV) zvyšuje riziko HCC asi 100x. Tento virus je zodpovědný za 70% všech případů HCC v Japonsku, 50% HCC v USA a za více než 50% HCC v Evropských zemích, ve Španělsku byla v jedné studii zjištěna asociace s HCV v 77% HCC diagnostikovaných v terénu jaterní cirhózy. Progrese jaterního onemocnění a výskyt HCC může být urychleno působením dalších faktorů, jako je abusus alkoholu, kouření a dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce. Opakovaná expozice aflatoxinu v důsledku kontaminovaných, špatně skladovaných potravin je problémem pro země Afriky a některé oblasti jihovýchodní Asie. V 50% případů HCC byla u těchto nemocných nalezena specifická

mutace genu p53. Jaterní cirhóza je dalším nezávislým rizikovým faktorem HCC, frekvence onemocnění stoupá s pokročilostí jaterního onemocnění a prohlubující se dysfunkcí jaterního parenchymu. V terénu jaterní cirhózy nacházíme až 90-96% všech případů HCC, z toho vyplývá, že efektivní screeningová strategie detekce HCC je zaměřena právě na tyto nemocné. U nemocných s hereditární hemochromatózou bylo zjištěno až 200x vyšší relativní riziko onemocnění HCC. V praxi se však na toto onemocnění i přes možnost genetického testování málokdy pomýšlí, prevalence se pohybuje u mužů 0,8-1% a u žen 0,3-0,5%.¹⁸

Diagnostika:

Vzhledem k tomu, že délka přežívání koreluje s velikostí nádorového ložiska, na včasné diagnostice závisí terapeutický efekt chirurgického výkonu, který je v současné době jedinou léčbou dávající šanci na prodloužení života nemocného

V diagnostice, kromě klinického nálezu, jsou prvořadé výsledky laboratorního vyšetření a zobrazovacích technik.¹⁹

Diagnostický postup:

1. Fyzikální vyšetření

2. Laboratorní vyšetření:

- krevní obraz, trombocyty, protrombinový čas
- funkční jaterní testy
- markery hepatitid
- a -fetoprotein
- CEA

3. Zobrazovací vyšetření:

- rtg plic, spirální kontrastní CT vyšetření podjaterní oblasti a jater
- selektivní arteriografie.

Cílenou jaterní biopsii tenkou jehlou některá pracoviště nevyžadují pro riziko vzniku implantačních metastáz v průběhu vpichu břišní stěnou.¹⁹

Léčba:

Protože HCC postrádá zvláštní varovné klinické symptomy, je nezbytné k záchytu časných stadií nemoci vyšetřovat rizikové nemocné v pravidelných intervalech pomocí ultrasonografie jater a stanovením hodnot alfa-fetoproteinu (AFP). Počáteční stadia HCC lze vyléčit pomocí resekce nebo transplantace jater. Lokální léčba (perkutánní injekce alkoholu, chemoembolizace, radiofrekvenční ablace aj.) je významným přínosem pro nemocné, kteří zpravidla pro pokročilost jaterní cirhózy a další komplikace nejsou kandidáty chirurgické léčby. Systémová chemoterapie naproti tomu přináší nemocným jen malý prospěch. ¹⁹

1. Metody nechirurgické léčby HCC

Nechirurgická léčba buď může doplňovat léčbu chirurgickou, nebo je indikována sama o sobě. Pro vysoký výskyt relapsů HCC po chirurgické léčbě, byla zkoušena adjuvantní chemoterapie jak regionální arteriální, tak i systémová.

Nemocní s lokalizovaným HCC, ale nevhodní k chirurgickému řešení (včetně transplantace jater) pro polohu tumoru v játrech, nález ložisek v obou lalocích jater, pokročilost cirhózy nebo jiné současné nemoci, jsou léčeni na prvním místě metodami vedoucími k lokální destrukci nádorové tkáně. Jsou to chemoembolizace, kryoterapie, perkutánní alkoholizace ložisek a radiofrekvenční ablace.¹⁹

Chemoembolizace a lipiodolizace vycházejí z toho, že hepatocyty jsou ze 70 - 80 % zásobeny krví z portální žíly na rozdíl od jaterních tumorů, kde 80 % krve přivádí jaterní tepna. Injekce vazookluzivního materiálu do cév zásobujících nádor radiointervenčním přístupem se nazývá embolizací, pokud je želatinová pěna nosičem chemoterapeutika, jde o chemoembolizaci. Lze jí dosáhnout vysoké lokální koncentrace léku a vzniká centrální nekróza nádoru, avšak v okrajovém lemu nádorové buňky mohou přežít, stejně jako v odvodných žilních větvích, a nelze tak léčit postižení uzlin a nádorové trombózy. Lipiodol je iodovaný ethylester mastných kyselin máku, který je retinován tkání HCC po intraarteriální aplikaci až jeden rok. Léčba chemoterapií vázanou na lipiodol je více specifická a efekt dlouhodobější.

Kontraindikací léčby je kompletní trombóza portální žíly, cirhóza klasifikace Child C a závažné koagulopatie. ¹⁹

Perkutánní injekce etanolu je jednoduchou a relativně účinnou metodou paliace. Její cytotoxický efekt je založen na neselektivní denaturaci bílkovin vedoucí k nekróze nádorových buněk a na narušení endotelií a agregaci destiček vedoucí k trombóze drobných cév vyživujících nádor a k ischemické nekróze. Kontraindikací léčby je koagulopatie s trombocytopenií a objemný ascites. ⁹

Kryochirurgie je další možností lokální léčby - je založena na chirurgicky vedeném zanoření jehly, ve které cirkuluje tekutý dusík, do tkáně tumoru.

Další slibnou metodou je **radiofrekvenční ablace** založená na lokální produkci tepla mikrovlnami zvyšující teplotu v tkáni nádoru nad 45 °C, což vede k její nekróze. Opět je nutno zavést jehlu do nádoru a to jak perkutánním, laparoskopickým či operačním přístupem. Hypertermie lze dosáhnout i aplikací laseru. ¹⁰

Pro většinu nemocných je HCC terminální komplikací jaterní cirhózy nebo chronické virové hepatitidy a pro většinu z nich je vhodná jen paliativní léčba. S nepatrnými výjimkami je dlouhodobější přežití vzácností a naprostá většina nemocných umírá do jednoho roku od zjištění diagnózy. Neuspokojivý stav v léčebných možnostech odráží i velký počet technik založených na různých principech, které jsou v nechirurgické léčbě HCC zkoušeny. V současné době zůstává bazální nechirurgickou léčbou perkutánní injekční aplikace absolutního alkoholu a TOCE pro vybrané nemocné. Je nesporné, že většímu pokroku v této oblasti brání i nejednotnost terapeutických algoritmů v různých institucích, která brání posouzení skutečného efektu jednotlivých postupů. Je žádoucí, aby i v České republice byly většině nemocných dostupné dobře vedené klinické studie. ¹⁹

2. chirurgická léčba

Léčba hepatocelulárního karcinomu je v první řadě chirurgická, resekční, s cílem odstranit nádorovou tkáň. Velmi důležitá je předoperační rozvaha o rozsahu resekce, tj. dodržení radikality na jedné straně - "margin - negative liver resection" - a nutnost ponechání dostatečné funkční rezervy jaterního parenchymu na straně druhé. Velké resekce jsou provázeny ztrátou značného objemu jaterního parenchymu: pravá lobektomie - 85 %, levá

lobektomie - 35 %, segmentální či okrajová resekce 3 - 15 %. Problém vystupuje do popředí zvláště při chronickém jaterním onemocnění (jaterní fibróza, cirhóza). Cirhotického nemocného s encefalopatií, protrombinovým časem menším než 60 %, sérovým albuminem menším než 3.0 g/dl a refrakterním ascitem není možné indikovat k resekci jater. Na základě odhadu prognózy nemocného pouze podle Childovy klasifikace je možné očekávat 8 - 25% mortalitu v případě Child A - B. Provedení funkčních testů - ICG, aminopyrinového dechového testu či MEGX - vede k signifikantnímu zlepšení v terapeutické volbě s mortalitou nepřevyšující 5 %.¹⁹

Výsledky léčby některých pracovišť viz příloha Tab.č.3

3. Transplantace:

Jak bylo zmíněno výše, léčba hepatocelulárního karcinomu je v první řadě chirurgická, resekční, s cílem odstranit nádorovou tkáň. U hepatocelulárního karcinomu je hlavní překážkou takového postupu malá funkční rezerva jater, neboť většina HCC se nalézá v terénu jaterní cirhózy, a to pokročilé. Cirhotická játra, zejména u nemocných s virovou etiologií onemocnění, neumožňují dostatečně rychlou regeneraci potřebnou k rozsáhlejší resekci . Transplantace jater se jeví jako logická metoda léčby tumorů jater, které jsou neresekabilní ať již z důvodu velikosti nádorového ložiska, nebo jeho centrální lokalizace. Radikální výkon spočívající v odstranění celých jater i hilových lymfatických uzlin navíc krom nádoru odstraní i struktury v těsném sousedství jater, které mohou obsahovat mikrometastázy . Transplantace jater navíc řeší problém různého stupně jaterní insuficience provázející jaterní cirhózu - a navíc odstraní cirhotickou tkáň, která může být místem vzniku dalších nádorových buněk, jak k tomu často dochází po úspěšné resekční terapii. Takto byla indikace k transplantaci jater pro hepatocelulární karcinom chápána v počátcích rozvoje metody. Osud mnohých pacientů však byl poznamenán rychlou a agresivní rekurencí, které byla pravděpodobnější u velkých tumorů nebo v případech nálezů většího počtu nádorových ložisek v explantovaných játrech. Naproti tomu již v počátcích vývoje metody bylo zjištěno, že nemocní indikovaní k transplantaci jater pro jaterní selhání při cirhóze s náhodně zjištěným drobným karcinomem jater, tzv. "incidentalomem", mají výbornou prognózu dlouhodobého přežívání. Přežívání nemocných tedy jednoznačně záviselo především na rekurenci onemocnění a tento vztah platí i v současnosti.¹³

4. Multimodální léčba

Multimodální léčba hepatocelulárního karcinomu spočívá v aplikaci dalších léčebných postupů před, v průběhu transplantace nebo po jejím provedení. Má za cíl především snížit riziko rekurence onemocnění při větším rozsahu nádoru nebo omezit pravděpodobnost nádorového růstu v průběhu čekání nemocných na čekací listině na transplantaci jater. V současnosti část center provádí za tímto účelem chemoembolizaci nádoru. Metoda spočívá v podávání mikropartikulí s navázaným cytostatikem (většinou cis-platinou nebo doxorubicinem) arteriálním katetrem do jaterních tepen. Tato metoda vede ke zmenšení nádorového ložiska, často i k nekróze podstatné části jaterní tkáně. Může však zhoršit jaterní funkce a být i nebezpečná v situacích omezené jaterní rezervy. V těchto případech není chemoembolizace provedena bezprostředně po zařazení na čekací listinu, ale může být aplikována před transplantací v okamžiku, kdy byl identifikován vhodný dárcce. Ačkoliv není v současnosti jednoznačný průkaz o zlepšení přežívání nemocných při použití této metody, dochází k jejímu rozšiřování.

U nádorů přesahujících svými rozměry obvyklá kritéria (tj. u stadia IVa) je v některých situacích uvažována adjuvantní systémová cytostatická terapie, a to jak před operací, během výkonu i po transplantaci.¹³

Prevence:

Prevence HCC je v rozvojových zemích zaměřena na snížení incidence a prevalence HBV zavedením všeobecného očkování všech novorozenců. Dalším důležitým bodem je opatření v zemědělské oblasti s cílem snížení expozice aflatoxinu. Ve vyspělých zemích je prevence zaměřena nejen na redukci HBV, ale i HCV infekce a na snížení spotřeby alkoholu. Důraz je kladen na pečlivé vyšetření a ošetření krevních derivátů a edukační program zaměřený na vysoce rizikové skupiny osob (i.v. narkomani, nemocní s hemofilii, imunosuprimovaní nemocní) .¹³

B. EBV: Hodgkinova choroba (MH), Burkittův lymfom a nasofaryngeální karcinom

EB virus (virus Epstein- Barrové)

EBV řadíme mezi DNA viry, čeledi Herpesviridae. Byl objeven r. 1964 v buněčných kulturách tkáně Burkittova lymfomu. V roce 1968 byl identifikován jako původce infekční mononukleózy. Výskyt viru je v populaci na celém světě běžný. V adolescenci nebo ranné dospělosti vede častěji k zjevnému onemocnění, infekční mononukleóze. Po primární infekci virus po zbytek života latentně perzistuje v epitelu orofaryngu a klidových B lymfocytech a při poklesu odolnosti hostitele dochází k aktivaci nákazy. 4

Přenos:

Virus se přenáší intimním kontaktem s osobou vylučující virus, nejčastěji líbáním. Přenos viru slinami a deskvamovanými buňkami vede k infekci epitelu sliznice nosohltanu a vývodů slinných žláz.

EBV je lymfocytotropní. B lymfocyty nejsou převážně k EBVpermisivní, ale jsou infekcí transformovány, což se projevuje jejich imortalizací, tj. klonální proliferací a schopností neomezeného růstu in vitro, kterou normální lymfocyty nemají. Změněné povrchy transformovaných lymfocytů jsou terčem cytolytického účinku NK buněk, výkonných Tc lymfocytů a produktů aktivace komplementu. To vede v plně imunokompetentním organismu záhy k jejich likvidaci.4

Klinický obraz infekční mononukleózy:

Manifestuje se faryngitidou, tonsilitidou, symetrickým zvětšením lymfatických uzlin a horečkou. Bývá zvětšena slezina a objevují se známky poruch jaterních funkcí. Onemocnění je spojeno s výrazným oslabením obranyschopnosti organismu. 4

Komplikace:

V akutním stadiu může vést k rozvoji hemolytické anemie, encefalitidy, myokarditidy. U některých jedinců se po akutním onemocnění rozvíjí syndrom chronické infekční mononukleózy (únava, subfebrilie).

Dále je jeho vznik asociován se vznikem Hodgkinovy choroby, Burkittova lymfomu, a nasofaryngeálního karcinomu.⁴

1. Hodgkinova choroba

Charakteristika:

Hodgkinova choroba je relativně vzácné nádorové onemocnění lymfatické tkáně.

Jde o onemocnění části bílých krvinek, tzv. lymfocytů. Toto onemocnění je charakteristické přítomností zvláštních buněk, které byly pojmenovány jako buňky Sternberg-Reedové.⁵

Etiologie:

Příčina vzniku není známa, zvažuje se podíl virové infekce (EBV viróza, virus infekční mononukleózy). Pro souvislost Hodgkinovy nemoci s latentní infekcí EBV svědčí vyšší titry protilátek k EBV antigenu u postižených osob pře propuknutí nemoci. Virová DNA i RNA a EBV- asociované antigeny jsou prokazovány v maligních Reed-Sternbergových buňkách zhruba u 50% nemocných. ⁵

Výskyt:

- Ve Spojených státech a v severní Evropě se Hodgkinova choroba vyskytuje zřídka ve věku do 5 let, s postupným nárůstem až do dospívání.
- Po období dospívání je nápadný nárůst výskytu až do věku 30 let.
- tvoří pouze 0,5 % všech malignit, incidence je 2,9 osob/100 000 obyvatel.

Výskyt Hodgkinovy choroby je o něco pravděpodobnější u chlapců než u děvčat.

Sourozenci pacientů mají lehce zvýšené riziko vzniku tohoto onemocnění.⁵

Patologický nález:

Uzliny postižené Hodgkinovou chorobou obsahují heterogenní směs lymfocytů, histiocytů, eosinofilů, plazmatických buněk, fibroblastů atd. Buňky považované za maligní substrát onemocnění (Hodgkinovy buňky a z nich vznikající Reedové–Sternbergovy buňky)

reprezentují na rozdíl od všech známých nádorových onemocnění jen 0,1 až 1 % z celkové buněčné populace.⁵

Klasifikace:

Podle klasifikace REAL/WHO se mohou vyskytovat čtyři histopatologické typy klasického Hodgkinova lymfomu:

- bohatý na lymfocyty,
- typ nodulárně sklerotický,
- smíšeně buněčný a
- chudý na lymfocyty

Nejčastějším je typ nodulárně sklerotický (40 až 70 %). Může být lokalizován všude, ale častěji se vyskytuje v mediastinu.²

Příznaky onemocnění:

Onemocnění se projevuje nebolestivým zvětšením uzlin, které je někdy doprovázeno horečkou, nočním pocením a svědivkou (pruritus).

Prvním příznakem bývá v 90 % lokální zvětšení lymfatických uzlin, nejčastěji jsou palpačně zvětšeny krční a supraklavikulární uzliny. Méně časté je extranodální postižení (většinou plic, kostní dřeně, jater a kostí). Asi u 30 % pacientů se vyskytují iniciální celkové příznaky. Jsou to tzv. B-symptomy: horečky nad 38 °C, noční pocení a ztráta hmotnosti.

Tyto příznaky často vedou k mylnému závěru, že se jedná o infekční onemocnění. Málo častým, avšak velmi "podezřelým" příznakem je bolest v místě zvětšené uzliny po požití alkoholu (tzv. alkoholová bolest).¹⁹

Jsou-li postiženy povrchové uzliny, nemocný si často všimne zvětšeného a nebolestivého místa. Postihne-li onemocnění uzliny břišní či nitrohruční, jsou příznaky variabilní a vyplývají z útlaku daného orgánu.¹⁹

Každé nebolestivé zvětšení lymfatické uzliny, které přetrvává déle než měsíc, by mělo být důvodem pro návštěvu lékaře! K diagnostice a správnému zařazení je naprosto nezbytné histologické vyšetření, nejlépe zvětšené uzliny!

Léčba:

MH je jedním z nejlépe léčitelných nádorů. K úplnému vyléčení lze dospět pouhým ozařováním, event. chemoterapií či kombinací obou metod dle pokročilosti onemocnění. Autologní transplantace periferních kmenových buněk je vyhražena pro rizikové nemocné či pro pacienty, u kterých se po léčbě nemoc objevila znovu. Alogenní transplantace kostní dřeně je prováděna po vyčerpání všech ostatních možností.¹⁹

Pro způsob léčby je rozhodující rozsah onemocnění (stadium) a výskyt klinických rizikových faktorů. U 30–50 % pacientů dochází k progresi nebo recidivě Hodgkinovy choroby po primární chemoterapii. Při použití vysokodávkované terapie v kombinaci s autologní transplantací periferních kmenových buněk je i u těchto pacientů dosaženo slibných výsledků. Je důležité, aby péče o pacienty s Hodgkinovou chorobou byla soustředěna do specializovaných center s možností komplexní onkologické péče.

Často je používána chemoterapie za současného nízkodávkovaného ozařování. Léčba ozařováním je velmi účinná u lokalizovaných onemocnění, může však výrazně narušit růst kostí a měkké tkáně u malých dětí. Standardní léčbou mladých pacientů a pacientů s pokročilejším onemocněním je chemoterapie s nízkodávkovaným ozařováním

1. Radioterapie, ozařování

Nemocní s postižením pouze jedné skupiny uzlin jsou léčeni pouze ozařováním. Tato léčba v posledních letech bývá doplněna o několik cyklů chemoterapie.

Radioterapie je součástí léčby u pokročilejších onemocnění po ukončení chemoterapie.

2. Chemoterapie

Jsou používána různá schémata, u pokročilejších onemocnění je podáno více cyklů, které mohou být doplněny ozářením nejvíce postižené oblasti.

3. Autologní transplantace

Je vyhražena pro nemocné s vyšším rizikem a pacienty, u kterých se nemoc objevila znovu po předchozí úspěšné léčbě.

4. Alogenní transplantace kostní dřeně nebo kmenových krvetvorných buněk

Po vyčerpání všech možností léčby.¹⁹

Statistika přežití:

V současné době je Hodgkinova choroba dobře léčitelné onemocnění s až 90: % pětiletým přežitím lokalizovaného postižení.

Prognóza přežití pro nižší stádia choroby je 90 až 100%.

Prognóza přežití pro vyšší stádia choroby je 70 až 90%.

2. Burkittův lymfom

Burkittův lymfom řadíme mezi nonhodgkinské lymfomy z periferních B buněk, s převážně extranodulárním výskytem. Je definován cytogenetickým nálezem translokace (8,14), při které dochází k přeskupení c-myc onkogenu k informaci pro lehký řetězec. Asi u 37% případů dochází k mutaci genu p53.²

Epidemiologie:

Burkittův lymfom se vyskytuje v endemické a sporadické variantě. Endemická je častá v rovníkové Africe, kde jeho incidence dosahuje 5-15/100 000 obyvatel. Sporadická varianta se objevuje v Evropě a v USA, kde jeho incidence činí 0,2-0,3/100 000 obyvatel. Souvislost s infekcí EBV je však nacházena méně často (40%).^{4,2}

Klinické příznaky:

Endemická forma Burkittova lymfomu se projevuje nejčastěji postižením čelisti. Sporadická forma tohto lymfomu se projevuje mimouzlinovým postižením, nejčastěji v dutině břišní.

Generalizovaná lymfadenopatie nebývá obvyklá. Od ostatních lymfomů se odlišuje extrémně rychlým růstem. 2

Burkittův lymfom může postihnout kterýkoli orgán lidského těla, nejčastěji vzniká v dutině břišní. Způsobuje veškeré myslitelné symptomy z této oblasti včetně akutních příhod (bolesti břicha, zažívací problémy, problémy s pasáží, nevolnost, zvracení, krvácení, střevní intususcepci, a pod.)

Infiltrace CNS se občas prokáže již při stanovení diagnózy. Meningeální infiltrace je nejčastější formou postižení CNS, méně často dochází k infiltraci nervů (př. facialis, ophtalmicus).¹⁹

Diagnóza:

Stanovuje se na základě morfologického, cytogenetického a imunofenotypizačního vyšetření extirpovaného materiálu.

Klasifikace:

- Nejčastěji používaná klasifikace je klasifikace Francouzské společnosti dětské onkologie, která uvádí 3 stadia:
- A- lokalizovaný nebo resekovaný abdominální lymfom
- C- pacienti s infiltrací CNS nebo pacienti s infiltrací kostní dřeně, přesahující 70% jaderných elementů
- B- nesplňuje kriteria A ani C

Terapie:

Burkittův lymfom je velmi chemosenzitivní, proto se léčí chemoterapií (např. Cyklofosfamid) nehledě na klinické stadium.

Diskutována je také operace, mající za cíl odstranit velkou část nádorových mas, která se ale uplatňuje jen u velkých tumorů a není předřazená chemoterapii.

Léčbu doplňujeme profylaktickou léčbou CNS, a to intrathekálním podáním metotrexátu a cytoarabinosidu.¹⁹

Prognóza:

BL je potenciálně kurabilní.

3. nasofaryngeální karcinom:

Karcinomy nasofaryngu se vyskytují ve třech histologických variantách. Je to diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom, nekeratinizující dlaždicobuněčný karcinom a nediferencovaný karcinom, který pro silnou příměs lymfocytů bývá nazýván **lymfoepiteliom**. Jeho vyšší výskyt se pozoruje endemicky v jižní Číně, severní Africe a na Aljašce. Na jeho vznik má vliv infekce EB virem.¹

Klinický obraz:

Nádory nasofaryngu se často manifestují ztíženým dýcháním nosem, vleklou rýmou, často s hemoragickou sekrecí, mohou být příznaky z postižení mozkových nervů (n. V, VII, IX-XII). Někdy je prvním příznakem metastatické postižení krčních uzlin. Při destrukci lebeční spodiny nádorem bývají kruté bolesti.¹

Terapie:

Vzhledem k lokalizaci nádoru se volí jako první metoda radioterapie. K chirurgickému řešení se přistupuje výjimečně. U pokročilých nádorů může být užitečná chemoterapie, popř. Chemoradioterapie. Lymfoepiteliomy zpravidla jeví poněkud vyšší citlivost k chemoterapii, zejména k režimům obsahujícím cisplatinu.¹

Prognóza:

Je závislá na typu nádoru a stadiu pokročilosti. Celkově se pětileté přežití pohybuje kolem 50%.¹

C. HTLV 1 a T buněčná leukemie

1. HTLV 1

HTLV 1 (lidský T-buněčný leukemický virus 1) patřící do skupiny onkoviridae byl objeven v kultuře buněk derivovaných z lidského T lymfomu. Jediným přirozeným hostitelem tohoto

viru je člověk. Vyskytuje se zejména v Japonsku, Karibiku a Africe. Infekce způsobuje transformaci a immortalizaci T lymfocytů, které jsou také hlavním typem buněk prokazatelně infikovaných in vivo. HTLV 1 se množí hlavně v lymfocytech CD₄.

HTLV 1 je vyvolavatelem některých vzácných, vysoce maligních T leukemií, které postihují zejména mladé, dospělé jedince. Samotná infekce probíhá většinou inaparentně.

Přenos je běžný z matky na dítě, prokazatelně zprostředkovaný mateřským mlékem.²

2. T leukemie/ lymfom dospělých

Tato choroba se řadí do skupiny vysoce agresivních lymfomů, související s infekcí virem HTLV 1. Její výskyt se objevuje v oblastech postižených nákazou virem HTLV 1 (viz výše), u českých pacientů zatím nebyla popsána. Zajímavé je, že pouze u 5% infikovaných pacientů se vyvine T buněčná leukemie dospělých, a to obvykle až po delší latenci.

Léčba a prognóza této formy leukemie je nepříznivá, neboť její patologické buňky jsou rezistentní na dostupné léčebné postupy.²

D. HPV infekce a karinom děložního hrdla

1. HPV

HPV, dříve patřící společně s Polyomaviry do čeledi Papovaviridae byly v současné době na základě zásadní odlišnosti genomů obou rodů přeřazeny do samostatné čeledi

Papillomaviridae. Jsou to malé neobalené dsDNA viry, jejichž replikace probíhá v jádře hostitelské buňky.

Pro papillomaviry je charakteristická jak druhová, tak tkáňová specifita. Byly detekovány u širokého spektra obratlovců, kromě lidských papillomavirů jsou známy např. králičí, hovězí, kočičí, nebo papouščí, ale dosud nebyl zaznamenán jejich mezidruhový přenos. Podle typu infikovaného epitelu lze rozlišovat typy kožní, slizniční a dále některé typy nacházené současně jak v lézích kůže, tak i sliznic.

Podle svého onkogenního potenciálu se HPV dělí na vysoce rizikové typy (high risk, HR) a typy nízké rizikové (low risk, LR). K HR patří např. typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,

58, mezi LR typy řadíme např. typ 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 74. Některé typy jsou z hlediska jejich onkogenního potenciálu na základě výsledků epidemiologických studií diskutovány, např. typ 53, který dokonce klasifikují rozdílně i dva komerčně dostupné sety pro HPV detekci.^{7,8}

V současné době je již popsáno přes sto typů lidských papillomavirů, na základě analýzy celého genomu nebo analýzy PCR produktů generovaných na specifických částech genomu.

Výsledky fylogenetické analýzy se shodují s dělením HPV podle jejich tkáňové specifičnosti a onkogenního potenciálu.

2. Nádory děložního hrdla

Prekancerózy

Jedná se o změny epitelu, které již nejsou fyziologické, ale nemají ještě charakter nádorového bujení. Dle cytologické klasifikace je dělíme na SIL (squamózní intraepitelové léze) nízkého a vysokého stupně.

Prekancerózy děložního hrdla jsou dnes jednoznačně patogeneticky spojované s infekcí HPV ve více než 98%. SIL nízkého stupně spontánně regredují ve 40-80% (podle věku, typu léze, imunitního stavu), což vede ke konzervativnímu postupu (sledování pomocí kolposkopie a cytologie). SIL vysokého stupně regredují pouze vzácně, prot je nutné tyto léze histologicky ověřit a adekvátně léčit. Průměrný věk žen s prekancerózami je 34 let. V současné době je možnost téměř 100% záchytu ve stadiu prekancerózy díky prebioptickým metodám (cytologii, kolposkopii a HPV typizaci rizikových kmenů).

Klinický obraz prekanceróz je asymptomatický. ³

Karcinom hrdla:

Epidemiologie:

Ročně diagnostikujeme v ČR až 1 200 onemocnění a v souvislosti s ním umírá přibližně 450 žen! Průměrný věk prvního stanovení diagnózy invazivních nádorů je 52 let. V současné době patříme mezi rozvojové země bez organizovaného screeningu. Pro celoplošný screening se doporučuje interval 1-5 let. Za hlavní metodu je považována cytologie. 3

Histopatologická klasifikace:

Spinocelulární karcinomy – 90%

Adenokarcinomy – 10% (mucinózní, endometroidní, clear cell a serózní)

Ostatní epitelové nádory – raritní

Mezenchymové a smíšené – vzácné 3

Symptomatologie:

časná stadia, stejně jako prekancerózy, jsou asymptomatická. Jinak se objevuje vodnatý výtok, bolest, krvácení, hematurie. 3

Diagnostika:

Opírá se o prebiptické metody (cytologie, kolposkopie+gynekologické palpační vyšetření), dále o biopsii, které vedou k histologickému závěru. 3

Terapie:

Závisí na stagingu. V časných stádiích je základní metodou léčba chirurgická, šíření nádoru do parametrií indikuje již aktinoterapii jako základní léčebnou metodu. Chemoterapie se zkouší jako neoadjuvantní léčba, ale zatím nepřináší očekávaný efekt. Nejčastěji se zatím využívá v léčbě recidiv.3

Prognóza:

Závisí na stadiu, které hodnotíme dle TNM klasifikace. U nejléčších forem je pětileté přežití při adekvátní léčbě 80 - 100%, nejtěžší stadium má přežití 5-10%.

E. HIV a nádorová onemocnění s ním sdružené

1. HIV

HIV je virus patřící do čeledi Retroviridae. Přenáší se sekrety, jako je krev, sperma, vaginální sekret a mateřské mléko. Hlavní cestou přenosu je pohlavní styk, nitrožilní aplikace drog, přenos z matky na dítě, v dnešní době vzácně krevní transfúzí.

Napadá CD₄ lymfocyty, jeho rezervoárem jsou makrofágy. V průběhu infekce postupně CD₄ lymfocyty zanikají, jejich počet tedy klesá a je narušený celý systém imunity. 6

Klinický obraz:

HIV probíhá v pěti základních klinických stadiích:

1. prvotní příznaky – podobné chřipce nebo infekční mononukleóze, asi 3 týdny po nákaze
2. latentní- možná přítomnost generalizované lymfadenopatie, trvá až několik let
3. malé oportunní infekce- CD₄ lymfocyty klesají na 500-200/mm³
 - průjem, subfebrilie, únava
 - objevuje se lokální infekce HSV, herpes zoster, lokalizované kandidózy, atd.
4. velké oportunní infekce- lymfocyty klesají na 200-50/mm³
 - objevují se infekce mycobacterii, toxoplazmou, generalizované salmonelové infekce, kryptokokové infekce, pseudocystové pneumonie, mykotické infekce, dále také nádorová onemocnění (Kaposiho sarkom, lymfomy CNS)
5. manifestní AIDS- wasting syndrom, encefalopatie 6

2. Nádory asociované s HIV

V patogenezi nádorových onemocnění u AIDS se přisuzuje význam, kromě poruchy imunologických regulací, též oportunním infekcím onkogenními viry, jako je HHV 8, EBV, HPV. ¹

a/ Kaposiho sarkom

Je to vzácný nádor s převážně kožní lokalizací, který se vyskytuje sporadicky v Evropě, endemicky v Africe, epidemická forma je sdružená s AIDS. V nádorových lézích byl objeven fragment genomu HHV 8, nazývaného též KSHV- Kaposi sarcoma herpes virus. Tomuto viru se přičítá spoluúčast na vzniku onemocnění.

Projevuje se kožními změnami. Ložiska jsou sytě červená, hnědá až černá, vyskytují se hrboly a nádory na DK v okolí kotníků a na bérkách. V souvislosti s AIDS postihuje též kůži trupu, sliznici dutiny ústní a vnitřní orgány, zejm. GIT.

Onkologická léčba musí být doplněna současnou léčbou AIDS. U příznivějších forem užíváme lokální aplikace cytostatik, jinak je dominantní léčbou radioterapie. ¹

b/ Nehodgkinské lymfomy: (NHL)

NHL sdružené s AIDS se od běžných NHL liší v několika směrech. Jsou agresivnější, hůře odpovídají na léčbu a prezentují se nejčastěji v pokročilém stadiu a v extranodální podobě (CNS, GIT, játra, plíce).

Na aktivaci onkogenu se může podílet současná infekce virem EBV nebo HTLV 1. ¹

c/ Karcinom děložního hrdla

U žen infikovaných HIV byla již počátkem 90. let 20. století pozorována význmně zvýšená incidence preinvazivních změn na děložním hrdle (CIN 1,2). V dalších letech pak byla potvrzena souvislost s postižením AIDS. Infekce HIV usnadňuje onkogenní účinky HPV (silné krvácení, vodnatý výtok, bolest, hematurie). ^{1,3}

8. Diskuse

U většiny nádorových onemocnění není znám jediný prokázaný etiologický faktor, ale jedná se o spoluúčast více stimulů. Mezi ně řadíme i virová agens, kterým se v současné době přikládá stále větší význam a je tedy nutné tuto sféru ještě více zkoumat. Ačkoliv o rizikových faktorech většiny nádorů toho víme bohužel příliš málo, můžeme z dosavadních znalostí shrnout, že stále zřetelněji se ukazuje, že vedle tabáku, alkoholu a výživy jsou infekce další podstatnou příčinou vzniku maligních nádorů, jimž lze zabránit preventivními opatřeními, především primární prevencí aktivní imunizací. Ale ani ty nejpřísnější opatření nezabrání tomu, že člověk je každodenně vystavován riziku infekce a následných komplikací.

9. Závěr

Nádorová onemocnění jsou jedním z nejzávažnějších problémů klinické medicíny.

V současné době jsou příčinou úmrtí každého pátého občana ČR a jejich výskyt neustále narůstá. Tato práce měla za úkol poukázat a blíže popsat vliv některých infekčních agens na vznik nádorových onemocnění a ačkoliv o rizikových faktorech většiny nádorů toho víme bohužel příliš málo, můžeme z dosavadních znalostí shrnout, že právě infekcím jako jednou z příčin vzniku maligních nádorů, lze předcházet preventivními opatřeními. Kromě minimalizování známých rizikové faktorů je imunizace, a hlavně její výzkum, který stále pokračuje, jednou z nejlepších možností jak snížit procento infikovaných osob a předcházet tak malignitám infekčního původu.

Kromě celosvětové již známé možnosti očkování proti hepatitidě, se zdá, že nejnovější vynalezená vakcína pro prevenci perzistentní infekce lidským papillomavirem (HPV) by mohla dramaticky zredukovat 200 000 úmrtí spojených s karcinomem hrdla děložního! Povzbuzující zprávou plynoucí z důležité recentní klinické studie je, že i když schválení a zavedení tyto vakcíny proti HPV celoplošně je ještě několik let vzdálené, je již na obzoru. Tato čísla ukazují, že nemalé finanční prostředky, které jsou vynaloženy na výzkum nových očkovacích látek nejsou zbytečné.

Literatura:

- 1.P.Klener: Klinická onkologie. Galén, Praha 2002, 1.vydání
- 2.Z.Adam, J.Vorlíček: Hematologie II: Přehled maligních hematologických nemocí. Grada, Praha 2001, 1.vydání
- 3.K.Citterbart: Gynekologie. Galén, Praha 2001, 1.vydání
- 4.M.Bednář: Lékařská mikrobiologie. Marvil, Praha 1996, 1.vydání
- 5.T.Kozák: Hematologie. Galén, Praha 2001, 1.vydání
- 6.Vosmík: Dermatovenerologie. Karolinum, Praha 2000, 1. vydání
- 7.Fields: Virology (fourth edition). Lippincot Williams & Wilkins, 2001
- 8.Van Ranst M, Kaplan JB, Burk RD.: Phylogenetic classification of human papillomaviruses: correlation with clinical manifestations. J Gen Virol. 1992;73:2653-60
- 9.Kotoh, K., Sakai, H., Sakamoto, S. et al.: The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. Am Jgastroenterol, 89, 1994: 194-198
- 10.Rose, D.M., Allegra, D.P., Bostick, P.J. et al.: Radiofrequency ablation: a novel primary and adjunctive ablative technique for hepatic malignancies. Am Surg, 65, 1999: 1009-1014
- 11.www.wikipedia.org
12. H. Kuper a spol., J. Internal Med. 248:171, September 2000.
13. Meddrey, W. C., Schiff, E. R., Sorrel, M. F.: Transplantation of the liver. Lippincott Williams and Wilkins, 2001
14. J.Havlík a kol. Infektologie. Praha, Avicenum, 1990.
15. A.Lobovská: Manuál infekčních nemocí. Praha, Karolinum, 2001
16. J.Havlík...[et al.]: Infekční nemoci. Praha:Galén, 1998.
17. P. Obermayer-Straub et al., J. Hepatol., 32 (suppl. 1):181, 2000 a The Lancet 355:1475 a 1510, 29 April 2000.
18. Kolektiv autorů : Novotvary 1997 ČR. Zdravotnická statistika. ÚZIS Praha 2000
- 19.P.Klener: Vnitřní lékařství, Praha , Karolinum-Galén, 2001
- 20.www.szu.cz
- 21.www.cdc.gov

Tab.č.1

Prevalence of HBV Markers in Adults Throughout the World

- 2 billion people have hepatitis B markers
350 million have chronic infection

Country	HBsAg+ %	HBV marker+ %
Ethiopia	11.0	70.0
Kenya	11.4	56.2
Nigeria	10.0	72.5
Namibia	14.0	87.5
Zaire	20.6	78.9
Liberia	7.6	61.0

zdroj: www.cdc.gov

Tab.č.2

**Recommended Doses of Hepatitis B Vaccine
Childhood or Adult Schedule**

Vaccine Brand	Age Group (years)	Dose (micrograms)	Volume (ml)	# Doses
Engerix-B (GlaxoSmithKline)	0 - 19	10	0.5	3
	20 and older	20	1	3
Recombivax HB (Merck & Co.)	0 - 19	5	0.5	3
	11 - 15	10	1	2
	20 and older	10	1	3

zdroj: www.cdc.gov

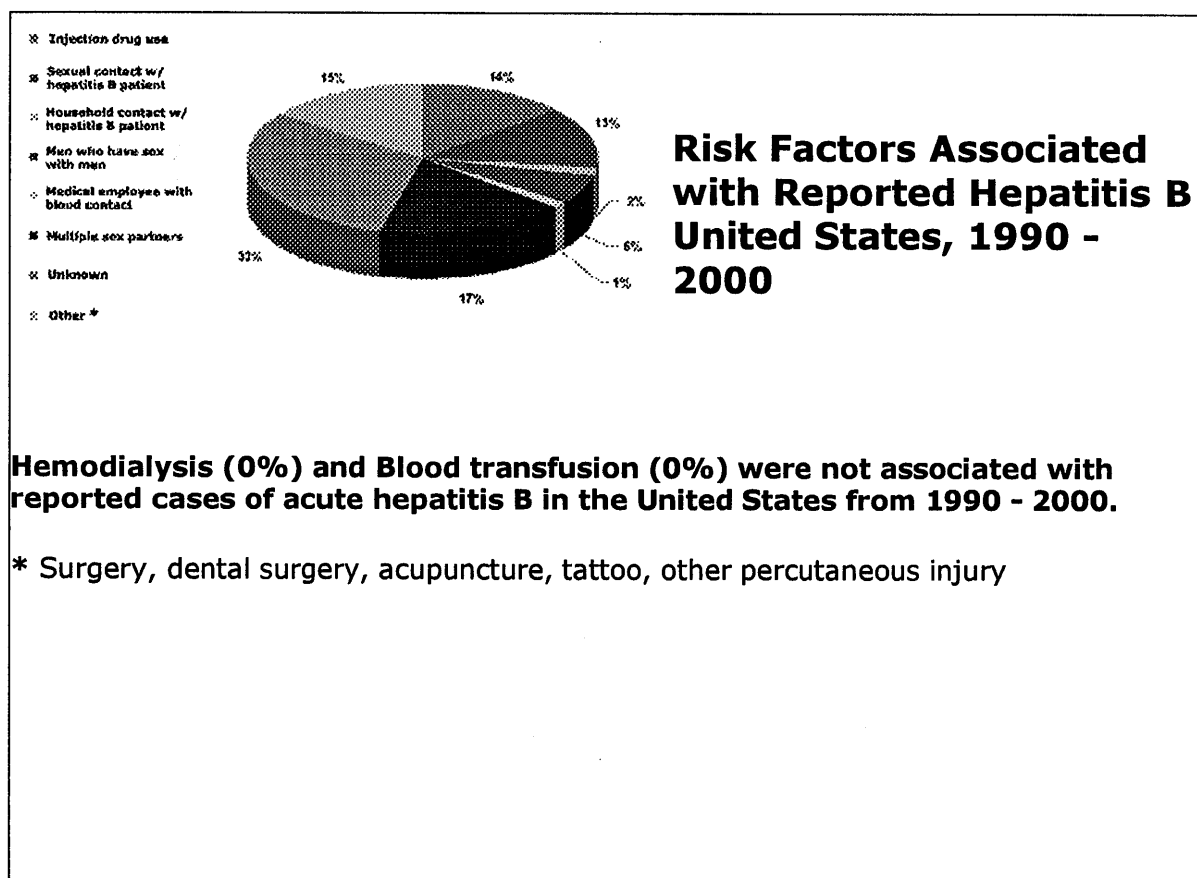
Tab. č. 3

Výsledky přežívání u resekovaných nemocných s HCC na některých pracovištích v průběhu 80. a 90. let 20

Autor	Rok	Počet nemocných	Ci (%)	30. POD mortalita	Rekurence (%)	Přežití: 1 rok (%)	3 roky (%)	5 let(%)
P.Brousse	1984	35	100	14	57	62	22	-
LCS - Japan	1985	2174	82	4	-	67	40	29
Mayo	1986	87	24	9	-	-	-	27
Hong Kong	1994	343	73	13	-	60	33	24

zdroj: www.cdc.gov

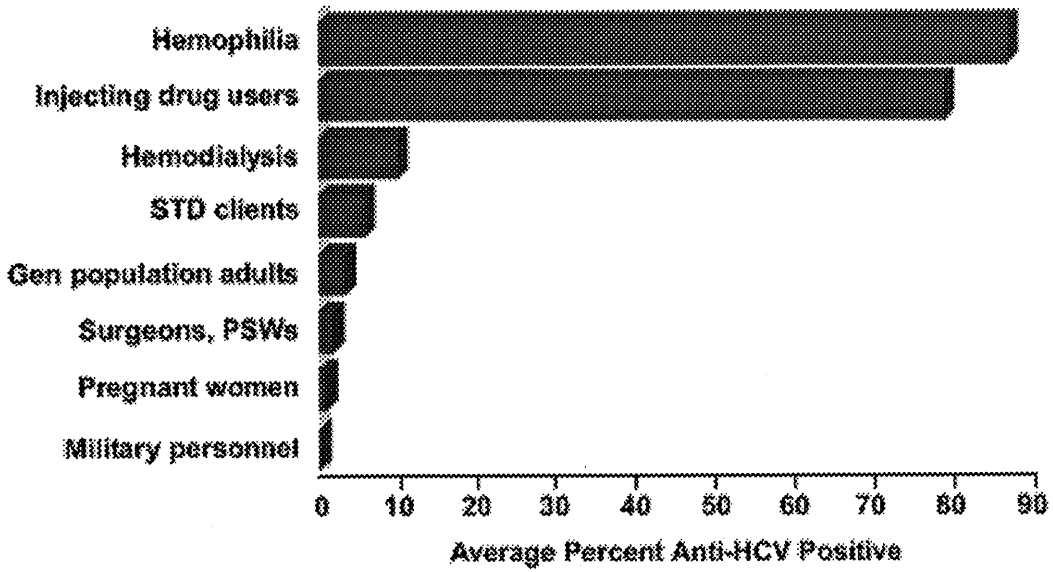
Graf č.1



zdroj: www.cdc.gov

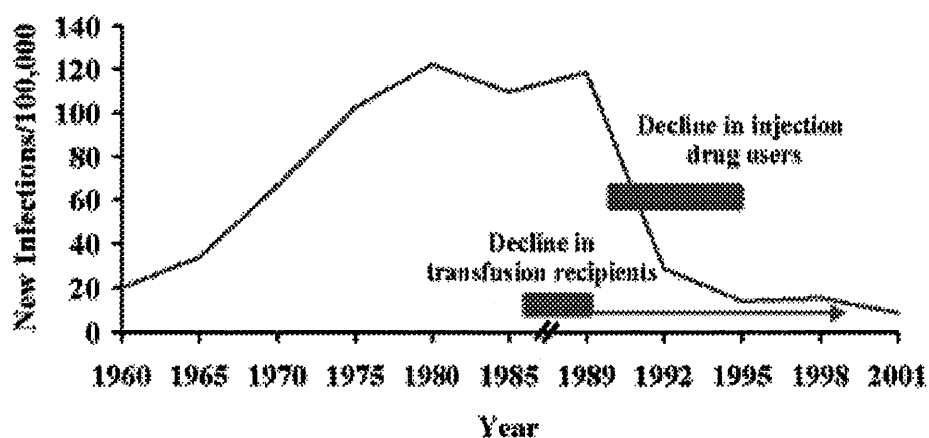
Graf č.2

HCV Prevalence by Select Groups United States



zdroj: www.cdc.gov

Estimated Incidence of Acute HCV Infection United States, 1960-2001



Source: Hepatology 2000;31:777-82; Hepatology 1997;26:628-638;
CDC, unpublished data

zdroj: www.cdc.gov