



V. Nádorová onemocnění vznikající v souvislosti s pracovní zátěží

**Projekt Pracovní lékařství pro lékaře všech odborností
CZ.1.07/3.2.02/01.0026**



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Číslo Prioritní osy:	3 – Další vzdělávání
Oblast podpory:	CZ.1.07/3.2 Podpora nabídky dalšího vzdělávání
Název GG:	Podpora dalšího vzdělávání v Plzeňském kraji
Příjemce:	Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni
Název projektu:	Pracovní lékařství pro lékaře všech odborností
Registrační číslo projektu:	CZ.1.07/3.2.02/01.0026

V. Nádorová onemocnění vznikající
v souvislosti s pracovní zátěží

MUDr. Vendulka Machartová, Ph. D., pořadatel
Plzeň, 2013

**V. NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ VZNIKAJÍCÍ V SOUVISLOSTI
S PRACOVNÍ ZÁTĚŽÍ**

Obsah

0. Nádorová onemocnění a pracovní prostředí

Machartová V.1

1. Plicní nádory

Kolářová M.7

2. Kožní nádory jako nemoci z povolání

Čechová H.14

3. Nádory jater

Bartizalová Š.30

4. Nádory ledvin a močového měchýře

Machartová V.39

V. NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ VZNIKAJÍCÍ V SOUVISLOSTI S PRACOVNÍ ZÁTĚŽÍ

0. NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ A PRACOVNÍ PROSTŘEDÍ (Machartová V.)

0.1. HISTORIE

Z literárních údajů je dlouhodobě známá souvislost mezi některými profesemi a nádorovými onemocněními. První záznamy popisují symptomatologii těchto onemocnění, v 20. století byly údaje získány retrospektivními epidemiologickými studiemi.

- r. 1556 G. Agricola - postižení plic u horníků (Jáchymov, Schneeberg)
- r. 1775 sir P. Pott - Ca kůže scrota u kominíků
- r. 1820 Ca kůže (arzen)
- r. 1875 Ca kůže (dehet)
- r. 1895 Ca močového měchýře při výrobě anilínových barev
- r. 1895 Haertig & Hess - Ca plic u horníků (Jáchymov, Schneeberg)
- r. 1906 Ca kůže (mazací oleje)
- r. 1922 Ca moč. měchýř (benzidin/2-naftylamin)
- r. 1927 Ca nosních dutin (nikl)
- r. 1928 Akutní leukémie (benzen)
- r. 1963 Ca nosních dutin (dřevařský průmysl)
- r. 1960-1970 Mezoteliom pleury, peritonea (azbest)
- r. 1974 angiosarkom jater v Louisville USA (vinylchlorid)

Seznam karcinogenů je uveden na stránkách IARC (International Agency for Reserch on Cancer, dostupných na www.iarc.fr), kde jsou tříděny chemické látky, fyzikální faktory, pracovní procesy do 4 skupin:

Skupina 1 - prokázaný lidský karcinogen

95 položek - benzen, VCM, azbest, benzidin...

Skupina 2 - látky vyhodnocené z experimentů u zvířat jako potencionálně karcinogenní:

2A Pravděpodobně karcinogenní: 66 položek

2B Možná karcinogenní: 241 položek

Skupina 3 - látky neklasifikovatelné pro nedostatek vědeckých důkazů: 497 položek

Skupina 4 - pravděpodobně není karcinogenní pro

člověka (1 položka - kaprolaktam)

Zdrojem informací v České republice, by mohl být Registr onkologických onemocnění, je však nutná spolupráce mezi pracovními lékaři a onkology v získávání dalších údajů.

0.2. STATISTIKA

Dle onkologického registru jsou u mužů v České republice nejčastější tyto nádory:

- karcinom prostaty
- karcinom tlustého střeva a konečníku
- karcinom průdušnice, průdušek a plic

U žen jsou nejčastější:

- karcinom prsu
- karcinom tlustého střeva a konečníku
- karcinom dělohy
- karcinom průdušnice, průdušek a plic

Západočeský region má nejvyšší incidenci nádorových onemocnění v České republice u těchto nádorových onemocnění:

- tlusté střevo a konečníku
- hrdlo a tělo děložní
- ledviny a močový měchýř

Z hlediska dlouhodobých statistik

- 0,1 % nádorových onemocnění má původ v pracovní expozici
- 4,0 % nemocí z povolání tvoří nádorová onemocnění
- 96 % nádorových onemocnění z pracovního prostředí je prokázáno u mužů
- 80,7 % nádorových onemocnění vzniklo na podkladě expozice ionizujícím záření
- 10,8 % nádorových onemocnění vzniklo na podkladě expozice azbestu
- 7,5 % nádorových onemocnění vzniklo na podkladě expozice chemickým látkám

Z hlediska zastoupení klinických diagnóz u nemocí z povolání:

- rakovina plic (88,2 %)
- mesoteliom pleury (6,2 %)
- nádory močového měchýře (3,7 %)

Z hlediska odvětví ekonomické činnosti (OKEČ):

- těžba a úprava uranových rud (75,9 %)
- výroba nekovových minerálních výrobků (7,1 %)
- výroba chemických látek (3,1 %)

Z hlediska profesí

- lamači, raziči, důlní dělníci (78,7 %)
- jiní dělníci (6,1 %)
- zámečníci, údržbáři (4,0 %)
- chemici a chemičtí dělníci (2,2 %)

Diagnostika a léčba nádorů vzniklých v souvislosti s pracovní expozicí je stejná jako u stejného typu nádoru nesouvisejícího s pracovní expozicí.

0.3. SEZNAM NEMOCI Z POVOLÁNÍ

V platném Seznamu nemocí z povolání můžeme zařadit nádorová onemocnění do těchto kapitol a položek. U chemických látek zároveň uvádíme cílové orgány.

Kapitola I.

I. 3 Nemoc z arzenu a jeho sloučenin

Kyselina arseničná, hydrogenarseničitan-olovnatý, oxid arseničný a arsenitý

- cílový orgán - plíce, játra (angiosarkom, hepatom)

I. 5 Nemoc z berylia a jeho sloučenin

- cílový orgán - plíce

I. 6 Nemoc z kadmia a jeho sloučenin

chlorid a fluorid kademnatý

- cílový orgán - plíce, prostata

I. 7 Nemoc z chrómu a jeho sloučenin

chroman zinečnatý, zinečnatodraselný, oxid chromový

- cílový orgán - plíce, nosní dutiny

I. 9 Nemoc z niklu a jeho sloučenin

- oxid nikelnatý, nikličitý, niklitý, sírník nikelnatý, subsulfid niklu

- cílový orgán - plíce, nosní a paranazální dutiny

I. 27 Nemoc z halogenovaných uhlovodíků

- vinylchlorid

- cílový orgán - játra (angiosarkom, hepatom)

I. 32 Nemoc z formaldehydu

- cílový orgán - nosohltan

I. 35 Nemoc z benzenu

- cílový orgán – krvetvorba (leukémie)

I. 40 Nemoc z aromatických nitro, aminosloučenin:

- benzidin, 2-naftylamin, 4-aminobifenyl

- cílový orgán - močový měchýř, pánvička ledvinná, močové cesty

I. 41 Nemoc z polychlorovaných dibenzodioxinů:

- 2, 3, 7, 8-tetrachlordibenzo-p-dioxin

- -cílový orgán – kostní tkáň (sarkomy), lymfohematopoetický systém (non-Hodgkin lymfomy)

I. 42 Nemoc z PAU (polycyklické aromatické uhlovodíky):

- expozicí PAU přítomných v sazích, smole, dehtu černo i hnědouhelných, v ropných destilátech

- cílové orgány - plíce, dutina ústní, laryng, močový měchýř, pánvička ledvinná, jícn, žaludek

I. 53 Nemoc z anorganických kyselin

- kyselina sírová

- cílové orgány - larynx, plíce

I. 54 Nemoc etylenoxidu a jeho oxiranů

- cílové orgány - lymfohematopoetický systém, žaludek

I. 55 Nemoc z halogenovaných alkyleterů, aryleterů:

- bischlormetyléter, chlormethylmethyler
 - cílové orgány - plíce
- I. 58 nemoc z dalších látek nebo směsí
- expozice cytostatikům, produktům hoření

Kapitola II.

II. 1 - nemoc způsobená ionizujícím zářením

- rakovina kůže - bazaliom, spinocelulární ca
- leukémie
- jiné zhoubné nádory

Kapitola III.

- III. 2c Mezoteliom pohrudnice či pobřišnice z azbestu
- III. 2d Rakovina plic s azbestózou či hyalinózou pleury
- III. 5 Nemoci dýchacích cest a plic z berylia
- III. 6 Rakovina plic z radioaktivních látek
- III. 7 Rakovina dýchacích cest a plic z koksárenských plynů
- III. 8 Rakovina sliznice nosní a vedlejších dutin nosních z prachu dřeva
- III. 12 Rakovina plic ve spojení s pneumokoniózou, způsobenou prachem s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého

Kapitola IV.

- IV. 1. Nádory kůže:
- fyzikální faktory (sluneční záření, ionizující záření)
 - saze, dehet, smola
 - minerální oleje
 - arzén

Kapitola V.

Hepatocelulární karcinom po proběhlé hepatitidě typu B či C v minulosti

Použití chemických látek a karcinogenní riziko v různých odvětvích:

Výroba, oprava obuvi	- benzen - leukémie
Zplynování uhlí	- polycyklické aromatické uhlovodíky - plíce, ledviny...
Výroba koksu	- polycyklické aromatické uhlovodíky - plíce, ledviny...
Výroba nábytku	- dřevěný prach - nos, VDN
Gumárenský průmysl	- aromatické aminy - moč. měchýř
Zpracování azbestu	- azbest - mezoteliom, ca plic
Výroba PVC	- vinylchlorid - angiosarkom

1. PLICNÍ NÁDORY (Kolářová M.)

Rakovina plic patří celosvětově mezi nejčastější a nejagresivnější typ rakoviny. U mužů je převážně způsobena nikotinismem. V západních zemích, kde se podařilo potlačit prodej tabáku je tento typ rakoviny v poklesu. Nárůst je zaznamenáván v rozvojových zemích s inovací průmyslu. V Evropě je pak znepokojivý narůstající trend mezi mladými ženami. Prognóza přežití je stále nízká, 5 leté přežití se pohybuje kolem 10 % ve většině zemí. Jedinou prevencí je zanechání kouření, v lepším případě vyhnutí se abusu. Souvislost kouření a vzniku rakoviny plic je prokázána nejen epidemiologicky, ale také průkazem přítomnosti molekulárního přesmyku G:C > T:A v DNA v genu TP53, který je s největší pravděpodobností způsoben benzapyrenem, přítomným v tabákovém kouři.

1.1. KLASIFIKACE NÁDORŮ PLIC

Maligní epitelové nádory zahrnují karcinom ze skvamózních buněk, malobuněčný karcinom plic, adenokarcinom, velkobuněčný karcinom plic, sarkom, karcionid, nádory slinných žláz, preinvazivní léze a mezenchymální nádory.

Benigní epitelové tumory tvoří papilomy a adenomy.

Do dalších skupin lze zařadit lymfoproliferativní onemocnění, smíšené nádory a samozřejmě metastatické procesy.

Epidemiologie

1.2. KLINICKÉ PROJEVY

Pacienti s rakovinou plic mohou mít kombinaci symptomů: pocit dušnosti, bolest na hrudi, kašel, chraptot, ztrátu hlasu, hemoptýzu. Dále pak ze systémových nutno zmínit výraznější úbytek na váze, ztrátu chuti k jídlu, horečky bez jasné příčiny. Mohou se objevit i bolesti břicha, bolesti zad a kostí, anémie nejasného origa, arytmie, uzlinový syndrom, různě pokročilá dysfagie. Recidivující pneumonie je také poměrně častá u plicního onemocnění. Některé typy rakoviny plic probíhají často asymptomaticky (malobuněčný karcinom či adenokarcinom), jejich diagnostika často proběhne incidentálně na podkladě rentgenového snímku či jiné zobrazovací metody. Malobuněčný karcinom je často

diagnostikován pozdě na podkladě náhodně zjištěných jiných symptomů, které se rozvíjí v souvislosti s diseminací metastatickým procesem.

1.3. DIAGNOSTIKA

Terapeutická bronchoskopie je jedna z možností, jak relativně snadno získat histologický vzorek v případě postižení dostupné části bronchu či plicní tkáně v jeho blízkosti. Dále je možno odebrat bioptický vzorek z metastaticky postižené tkáně (uzlina, střevo, kost, nadledviny). Vyšetření plicních funkcí se provádí většinou jen v případě uvážení možné operability daného tumoru. Lze provést bronchoalveolární laváž, dále transthorakální CT s punkcí tenkou jehlou, pokud je ložisko tumoru uloženo periferně. Není vyloučena ani klínovitá resekce k zahájení diagnostiky.

1.4. KLASIFIKACE NÁDORŮ PLIC A PLEURY

Dlaždicobuněčný karcinom plic

Maligní epitelový nádor plic s přítomností keratinizace nebo/a přítomností intercelulárních spojení, která vycházejí z epitelu bronchu. Lze užít i synonymum epidermoidní karcinom. Přes 90 % případů tohoto karcinomu nalézáme u kuřáků. Dalším případem výskytu tohoto onemocnění je ve spojitosti s pracovním zařazením. Lidé pracující s arsenem, azbestem, složkami chromu a niklu, s uhelným prachem, s ionizujícím zářením, radonem apod., jsou velmi ohroženi karcinomem plic v souvislosti s nemocí z povolání. Průmysl, kde je udáván nejčastější kontakt s těmito složkami životního prostředí: výroba skla, kovů, pokovování, hornictví obecně, dále pak práce s barvami a pigmenty, pracoviště s ionizujícím zářením, zpracování železa a ocele atd.

Staging je zde dle klasického TNM zařazení. Obecně řečeno, dlaždicobuněčný karcinom je agresivní lokálně – postihuje přilehlé orgány a struktury přímým šířením do svého bezprostředního okolí. Metastázy u tohoto typu nejsou tak časté jako u adenokarcinomu či jiných primárních karcinomů plic. Periferní tumory mají velikost často menší než 2 cm v průměru. Pokud se jedná o špatně diferencovaný typ, pak se metastázy objevují poměrně časně, zejména pak v mozku, játrech, nadledvinách, spodní části gastrointestinálního traktu a v lymfatických

uzlinách. Lokální recidiva po resekci tumoru v případě dlaždicobuněčného karcinomu nejčastější mezi jednotlivými histologickými typy.

Malobuněčný karcinom plic

Ve světě uváděn pod zkratkou SCLC (small cell carcinoma of the lung). Maligní epitelový nádor tvořený malými buňkami bez jasného ohraničení, s jemně granulovaným jaderným chromatinem a chybějícím či velmi nenápadným jádrem. Jednotlivé buňky mají tvar kulovitý, oválný nebo vřetenovitý. Nekróza je typicky velmi extenzivní a přítomna vysoká mitotická aktivita. Symptomy odpovídají většinou typické centrální lokalizaci a odpovídajícímu se šíření do okolí, ačkoli hemoptýza a stridor jsou v porovnání s chrapotem a paralýzou hlasivek méně časté. Nicméně, symptomy více odrážejí diseminaci karcinomu (zejména kostní dřeň, játra). V primární diagnostice jsou metastázy v mozku přítomny u menšiny vyšetřených pro podezření na malobuněčný karcinom, mají však velkou pravděpodobnost se s progresí onemocnění objevit.

Prognosticky jen malé procento nádorů nižšího stupně může být úspěšně resekovány. Neexistuje žádný genetický nebo histologický faktor, který by mohl určit bližší prognózu.

Adenokarcinom

Maligní epitelový nádor se žlázovou diferenciací či produkcí hlenu vykazující produkci acinárního, papilárního, bronchoalveolárního nebo pevného hlenu se známkami progresu hlenu jednoho druhu či kombinace výše vyjmenovaných.

Adenokarcinom překonal výskyt původně více častého skvamózního epiteliálního karcinomu. Ačkoliv je nejvíce pozorován u kuřáků, častěji se tato histologická varianta vyskytuje především u žen – nekuřáček.

Velkobuněčný karcinom plic

Nemalobuněčný nediferencovaný karcinom, který postrádá cytologické i architektonické uspořádání malobuněčného karcinomu, bez žlaznatých buněk či skvamózní diferenciace.

Dříve užívané názvy – velkobuněčný anaplastický karcinom, velkobuněčný nediferencovaný karcinom. Nádor spojený s neuroendokrinní aktivitou – velkobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací.

Velkobuněčný karcinom plic čítá zhruba 9 % všech popisovaných plicních nádorů, velkobuněčný karcinom s neuroendokrinní diferenciací pak 3 %. Všechny typy se pak obecně více vyskytují u kuřáků, kromě lymfoepiteliomu podobnému karcinomu. Při diagnostice nádoru je průměrný věk 60 let s převahou mužského pohlaví. Lymfoepiteliomu podobný karcinom je velmi vzácný tumor, který se vyskytuje zejména v Číně (věkový průměr 57let), více u ženského pohlaví a z 60 % u nekuřáků.

Dlaždicobuněčný adenokarcinom plic

Tumor, který vykazuje známky jak dlaždicobuněčného karcinomu plic, tak klasického adenokarcinomu. Četnost výskytu se pohybuje mezi 0,4 - 4,0 % z plicních nádorů. Většina postižených jsou kuřáci. Symptomy jsou velmi podobné symptomatice adenokarcinomu.

Sarkomatoidní karcinom plic

Jedná se o skupinku špatně diferencovaných nemalobuněčných karcinomů plic, které v sobě mají zahrnutu složku sarkomu nebo sarkomu podobnému karcinomu. Je zde zastoupeno 5 podtypů: pleomorfní karcinom, vřetenobuněčný karcinom, obrovskobuněčný karcinom, karcinosarkom a pulmonální blastom.

Výskyt těchto tumorů je vzácný, zhruba kolem 0,3 - 1,3 % všech plicních nádorů. Průměrný věk zjištění se pohybuje kolem 60 let věku, přičemž muži oproti ženám převažují v poměru 4: 1. Ve většině případů se jedná o velmi silné kuřáky, nebo o dlouhodobou expozici asbestu.

Karcinoid

Pro karcinoid jsou typické organizační útvary při růstu (trámce, palisády, charakter stuhy, růže), což nasvědčuje neuroendokrinní diferenciaci. Nádorové buňky mají uniformní znaky mírné eozinofilie, jemně granulovanou cytoplazmu, jádro s jemně granulovaným jaderným chromatinem. Typický karcinoid se vyznačuje méně než 2 mitózami na 2

mm čtvereční, je bez nekrózy. Atypický karcinoid se vyznačuje 2 – 10 mitózami na 2 mm čtvereční a nekrózami.

Typický karcinoid je dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom, rostoucí kdekoliv v plicní tkáni. Atypický je maligní karcinoid, s jemným naznačením neuroendokrinního tumoru, více se objevuje periferně.

Alveolární adenom

Solitární, dobře ohraničený periferní plicní tumor sestávající se ze sítě prostorů lemovaných nízkým kubickým epitelem s různě silnou vrstvou stromatu tvořeného vřetenovitými buňkami. Tento tumor je velmi vzácný, průměrný věk se pohybuje kolem 53 let, lehká převaha výskytu u žen.

Pacienti jsou obvykle asymptomatictí, rentgenový nález je náhodný. Na hrudním snímku a CT se popisují dobře ohraničené, homogenní, solitární masy. Na kontrastním CT snímku a MR můžeme pozorovat cystické útvary s centrální tekutinou a orámováním.

Melanom

Melanom je maligní tumor odvozený od melanocytů. Jako primární jej lze v plicích označit, pokud vyrůstá z junkční části bronchiálního epitelu, nesmí být anamnesticky přítomen melanom v předchorobí a nesmí být přítomen současně melanom na jiné části těla v době diagnózy. Časté jsou plicní metastázy melanomu, ovšem primární plicní melanom je extrémně vzácný. Nalézt ho můžeme v bronchu či v trachee. Pokud je přítomen periferně, většinou se jedná právě o metastatické postižení. Léčbou je většinou chirurgická resekce ložiska. Obecně je prognóza nepříznivá. Byl zaznamenán případ přežití 11 let.

Tumory pleury - mesoteliomy

Mesoteliom je jedním z nejčastějších postižení pleury. Ačkoli je spojitost mezi expozicí asbestu a vznikem mesoteliomu známa již více než 50 let, ve světě vrcholila četnost užití a expozice mezi lety 1970 až 1990. I přesto, že je v USA a ve většině Evropy jeho užití zakázáno, stále roste incidence. V západoevropských zemích se předpokládá zhruba 200 000

případů, které se ještě objeví v průběhu následujících 25 let. Navzdory faktům proti užití asbestu se jeho světová produkce příliš nesnížila.

Difúzní maligní mesoteliom se odvíjí od mesoteliálních buněk přítomných v pleuře. Vykazuje difúzní šíření a růst po povrchu obou částí pleury.

Obvykle jsou zjištěny u osob starších 60 let. Pro představu – úmrtí v důsledku mesoteliomu činí 100 %. V Austrálii v roce 2000 činila incidence výskytu 60 mužů na 1 milion mužů.

Ve většině industrializovaných zemí připadá 90 % mesoteliomů na kontakt s asbestem. Latence se pohybuje kolem 30 - 40 let od expozice. Zřídka se můžeme setkat s mesoteliomem s latencí 15 let. Ve Velké Británii se počítá s nejvyšší úmrtností po expozici asbestu mezi lety 2015 - 2020, z čehož by ročně zemřelo 2000 osob. V západní Evropě jsou nyní v ohrožení muži narození v letech 1945 - 1950.

Během let 1955 a 1962 byly některé vakcíny proti obrně infikované opičím virem Simian 40, a ve studiích bylo zjištěno, že působí vznik neoplastických onemocnění, zejména mesoteliom, mozkové nádory, kostní sarkomy, non-Hodgkinské lymfomy. U mesoteliomu toto bylo potvrzeno v roce 1994, kdy se takový případ skutečně objevil. Epidemiologické studie však neprokázaly, že u lidí, kteří byly očkovaní touto vakcínou, je větší riziko jakéhokoliv typu rakoviny.

V patogenezi mesoteliomu je prokázána spojitost vláken azbestu s vývojem onemocnění. Jednotlivá vlákna jsou zachycena v plicích natrvalo. Většina těchto vláken zůstává v tkáni bez reakce. Menšina vláken ale působí zánětlivou reakci, dochází ke kumulaci monocytů a makrofágů. Tento proces je spojen s deposity bílkovin a železa z krve, což vede k formaci železitých tělísek.

Z příznaků dominuje dušnost, ve většině případů způsobená masivním pleurálním výpotkem, a bolest hrudní stěny. Mohou se objevit i celkové příznaky jako hubnutí či nevolnosti. Dalšími symptomy mohou být zimnice, pocení, slabost. Neobvyklým příznakem je spontánní pneumothorax, kolaps plicního laloku, obstrukce horní duté žíly nebo obrna n. laryngeus recurrens.

Na hrudním snímku se mesoteliom obvykle manifestuje rozsáhlým pleurálním postižením, které může zastřít vespod ležící pleurální masu či ztlustění pleury. Nález se může šířit po obvodu a zahrnout všechny části pleury. Na CT a MR můžeme lépe vidět rozšíření mesoteliomu na přilehlé části - hrudní stěnu, bránici, lymfatické uzliny mediastina nebo část plíce. Nejlepší diagnostiku nám poskytne videothorakoskopie. Co se týče rozboru pleurální tekutiny, v 50 % je cytologický nález negativní. Thorakotomie není doporučována k diagnóze vzhledem k vysokému riziku rozsevu a implantaci metastáz. Zatím žádná z dostupných metod (MR, CT, PET) není natolik spolehlivá, aby určila přítomnost postižení lymfatických uzlin.

V diferenciální diagnóze je nezbytné odlišit metastázy karcinomu, sarkomu, lymfomu, maligního melanomu do pleury. Z primárních sarkomů pleury pak angiosarkom, epiteloidní hemangioepiteliom, synoviální sarkom a další typy sarkomů. Dále vyloučit nádory thymu a jeho metastáz. Lokalizované primární nádory pleury zahrnují – lokalizovaný maligní mesoteliom, solitární fibrom, sarkom, dobře diferencovaný papilární mesoteliom, kalcifikující fibrózní tumor, nodulární pleurální plaky.

Na prognóze se zde podílí přítomnost jednotlivých symptomů. Horší je všeobecně přítomnost dušnosti a úbytek hmotnosti. Lepší prognózu mají jedinci mladšího věku, bez bolesti hrudníku, nižší stadium a samozřejmě dobrý stav výživy.

2. KOŽNÍ NÁDORY JAKO NEMOCI Z POVOLÁNÍ (Čechová H.)

2.1. KANCEROGENEZE

Přeměna normální buňky v buňku nádorovou je řada postupných změn, které vedou k poruše základních regulačních mechanismů somatických buněk – buněčné proliferace, diferenciaci a apoptózy. Tento proces podle monoklonální teorie nastává mutací genu v jedné somatické buňce za spoluúčasti buněčného genotypu příslušné tkáně a vlivů zevního prostředí. Taková buňka se začíná nekontrolovaně dělit a vytvářet buněčný klon. Teprve v dalších stádiích vývoje, když dojde k překonání imunitních mechanismů (nebo je přítomna „vhodná“ porucha imunity) a event. za určitých podmínek z hlediska genetické výbavy jednotlivce, získává schopnost buněčný klon schopnost šířit se invazivně do okolí a metastazovat. Čím déle člověk žije, tím větší je pravděpodobnost vzniku nádoru, do budoucna se předpokládá, že maligní nádory budou nejčastější příčinou úmrtí a odsunou tak kardiovaskulární nemoci na druhé místo. V současné době je asi 5-10 % všech maligních nádorů je způsobeno profesními vlivy.

Rozlišují se 3 typy karcinogenů

A. genotoxické: iniciují nádorovou transformaci přímou reakcí s DNK a vzniká mutace, účinek je zpravidla nevratný a nastává teoreticky i po jediné expozici, taková látka může působit přímo nebo po biotransformaci (polycyklické aromatické uhlovodíky).

B. epigenetické: nereagují přímo s genomem, působí např. imunosupresí

C. kompletní karcinogeny: mají vlastnosti obou předchozích skupin.

2.2. ETIOLOGIE KOŽNÍCH MALIGNÍCH NÁDORŮ:

A. Fyzikální faktory

B. Chemické faktory

A. 1. Ionizující záření:

Jde o elektromagnetické záření představované tokem hmotných částic nebo fotonů se schopností ionizovat další atomy. Vzniká při jaderných procesech (u rentgenového záření se odehrává v elektronovém obalu atomů). Při těchto procesech se dostává jádro (nebo obal) atomu do excitovaného stavu, stává se energeticky nestabilní. Vyzářením energie nebo částic dochází k obnově stabilního stavu. Ionizaci mohou vyvolat

přímo ionizující částice (elektrony, pozitrony, protony, záření α , β). Nepřímo ionizující záření jsou nenabitě částice (fotony, neutrony), které samy neionizují, ale v interakcích s prostředím uvolňují sekundární, přímo ionizující částice (sekundární částice).

A.1.1. Korpuskulární ionizující záření je určeno elektrickým nábojem, klidovou hmotností a kinetickou energií. Podle hmotnosti dělíme částice na těžké (protony, neutrony a částice α), středně těžké (mezony) a lehké (elektrony, pozitrony).

A.1.2. Fotonové ionizující záření má vlastnosti jak elektromagnetického vlnění, tak i vlastnosti částic o nulové hmotnosti - má duální charakter. Dělí se na fotonové záření γ a rentgenové záření. Z fyzikálního hlediska se liší ve vlnové délce a místě vzniku - záření γ vzniká v jádře atomu (přirozená a umělá radioaktivita) a rentgenové záření vzniká interakcí elektronu z obalu s těžkými atomy v materiálu anody (rentgenové přístroje, lineární urychlovač, betatron).

Absorbovaná dávka 1 Gray (Gy) = 1J/kg, aktivita za reciprokou sekundu Bq

Dávkový ekvivalent H je součin dávky v uvažovaném bodě tkáně a jakostního činitele. Dávkový ekvivalent umožňuje monitorování osob i prostředí. K monitorování osob se užívá osobní dávkový ekvivalent $H_p(d)$, tj. dávkový ekvivalent v daném bodě pod povrchem těla v měkké tkáni v hloubce d . Pro nepronikavé záření (např. β) a ozáření kůže se obvykle uvažuje $d = 0,07$ mm, pro ozáření oka 3 mm. Pro pronikavé záření je nejčastěji brána hodnota $d = 10$ mm. Ekvivalentní dávka H_T je součinem radiačního váhového faktoru w_R a střední absorbované dávky $D_{T,R}$ v orgánu nebo tkáni T pro ionizující záření typu R . Jednotkou ekvivalentní dávky je $J.kg^{-1}$, nazývá se sievert (Sv).

Efektivní dávka E je součet ekvivalentních dávek v jednotlivých tkáních či orgánech vážených tkáňovým váhovým faktorem w_T , jež vyjadřuje rozdílnou radiosenzitivitu orgánů a tkání z hlediska pravděpodobnosti vzniku stochastických účinků (zhoubných nádorů a genetických změn). Jednotkou efektivní dávky je $J.kg^{-1}$, sievert (Sv).

Součet všech váhových faktorů příslušných jednotlivým orgánům a tkáním je roven 1,0 - tkáňové váhové faktory tak vyjadřují podíl

jednotlivých orgánů a tkání na celkovém riziku stochastických poškození při celotělovém ozáření. Zásadní výhodou efektivní dávky je možnost vyjádřit (při nerovnoměrném ozáření) radiační zátěž těla jediným číslem; značně nerovnoměrné ozáření těla pacienta je typické pro všechna lékařská vyšetření pomocí ionizujícího záření i pro expozici profesní.

Patofyziologie stochastických nemocí z ionizujícího záření: na molekulární úrovni vzniká úplný zlom dvojvlákna DNA v jádře buňky. Pokud nedojde k opravě, může nastat porucha dělení buněk s rozvojem akutních změn (jednorázové akutní ozáření). Ale může dojít i ke změně genomu se zachováním reprodukčních funkcí a na úrovni somatických buněk tak vzniká atypický klon a později maligní nádor. Na úrovni gametických buněk vzniká mutace přenosná na potomstvo. Předpokládá se existence bezprahového a lineárního vztahu k obdržené dávce záření.

Kožní projevy poškození ionizujícím zářením

Radiační dermatitis

a) *akutní - po jednorázovém lokálním (i celotělovém) ozáření, nebo kontaminaci kůže beta zářiči (dávka nad 3 Gy), nejcitlivější je kůže vpředu na krku, v loketní a podkolenní jamce, podle dávky vzniká přechodný časný erytém (uvolnění histaminu), zánětlivý exsudát v koriu, přechodné vypadávání vlasů a ochlupení (nad 6 Gy je epilace trvalá). Při vyšších dávkách deskvamace (12-25 Gy), po 2-3 týdnech latence puchýře, následně kožní zánětlivé komplikace a mokvání. Nekrózy vznikají po dávkách nad 30 Gy, postihují hlubší vrstvy-vznikají cévní změny, nekrózy, vředy, dlouho se hojí, nová kůže je atrofická.*

b) *chronická - po opakovaných zevních expozicích, kdy celková lokální dávka dosáhne 30-50Gy, v minulosti časté onemocnění u rentgenologů, chirurgů a fyziologů na ruce.*

b) *Klinický obraz má 2 formy: atrofická f., kdy je kůže suchá, tenká, hladká bez ochlupení, četné teleangiektázie, nehty lomivé a hypertrofická forma, při které je kůže hyperpigmentovaná, zhrubělá, ložiska hyperkeratózy. Diagnostika a léčba – největší zkušenosti má Klinika popáleninové medicíny FN Královské Vinohrady v Praze 10.*

Kožní projevy stochastické (bezprahové, pravděpodobnostní)

Nejčastější je bazaliom a spinocelulární karcinom kůže. Melanom byl indukován u 90-95 % experimentálních modelů radiací UVA (320-400 nm) se současným působením viditelného světla (400-760 nm). Obraz radiací indukovaných nádorů se neliší od nádorů spontánních.

A.2. Neionizující záření

A.2.1. Sluneční záření patří dle IARC do skupiny karcinogenů 1A,

tedy látek s prokázaným karcinogenním účinkem

A.2.2. Ultrafialové záření

UV záření je dle IARC patří do skupiny 2A, tedy látek s potenciálním karcinogenním účinkem pro člověka (a s prokázaným karcinogenním účinkem na zvířatech). Dělí se do 3 skupin: UVC, UVB a UVA. UVC vlny jsou nejkratší (200-294 nm), jsou téměř zcela pohlceny atmosférou. UVB mají vlnovou délku (295-319 nm) a UVA 320-400 nm.

A.2.2.1. UVB tvoří 5-10 % UV záření, které dosáhne zemského povrchu. Pouze 14 % z pásma UVB prostupuje zevními vrstvami kůže a dosahuje k bazální vrstvě epidermis. Biologické účinky sluneční expozice na kůži závisí na vlnové délce a celkové dávce UV záření. Kůže část záření odrazí na úrovni rohové vrstvy, další část záření je touto vrstvou absorbována za účasti melaninu (UV záření). UVB způsobuje akutní zánětlivou reakci charakterizovanou erytémem a edémem. Kromě toho má účinky imunosupresivní zvyšující riziko vzniku nádorů, včetně melanomu. Expozice UVB záření způsobuje poškození imunitních mechanismů (lokálních i systémových) s indukci supresorových patologických mechanismů. To vede ke snížení protinádorové imunity a možné následné nádorové proliferaci.

A.2.2.2 UVA tvoří 90 až 95 % ultrafialového záření, které dopadne na zemský povrch. 50 % UVA proniká až do bazální vrstvy, indukuje mitochondriální mutace DNA a tvorbu singletového kyslíku, který může být iniciátorem nádorového bujení.

A.2.2.3 UVB a UVA radiace indukuje vznik reaktivních kyslíkových radikálů v kožních buňkách. Volné radikály poškozují DNA, což vede ke genové mutaci a abnormální buněčné proliferaci až nádorové proliferaci. UV záření způsobuje mutace důležitých genů, především tumor supresorového genu p53. Až 80 % sluncem indukovaných lidských nádorů včetně melanomu vykazuje mutace p53 genu. Expozici slunečního záření potencuje především singletový kyslík, iniciátora nádorového bujení.

Reaktivní formy kyslíku (ROS)

Toxické, reaktivní formy kyslíku – Reaktive Oxygen Species, ROS aktivují řadu transkripčních faktorů, které způsobují oxidativní poškození DNK, mastných kyselin, RNK a aminokyselin. Reaktivita ROS vychází z existence jednoho nebo více nepárových elektronů. Mezi reaktivní formy kyslíku patří: hydroxylový radikál (nejreaktivnější forma), peroxid vodíku, singletový kyslík a aniont hyperoxidu (první reaktivní forma kyslíku). Volné radikály jsou uvolňovány při různých zánětlivých reakcích. Současně poškozují nenasycené mastné kyseliny v buněčných membránách, lipoproteiny a DNA. Oxidační stres znamená poškození buněk a tkání volnými radikály. K oxidačnímu stresu může dojít buď zvýšenou tvorbou volných radikálů, nebo sníženou kapacitou antioxidačních systémů přítomných v našem organismu. V okamžiku, kdy narazí radikál na antioxidant, tedy na příklad na vitamín E, kyselinu retinovou (vitamín A), resp. beta karoten (prekurzor vitamínu A) dojde k zastavení reakce. Beta karoten je proto nazýván „zhášedčem“ singletového kyslíku. Vitamín C umožňuje regeneraci vitamínu E a patří tak mezi „scavengerery“ (zametače) aniontu hyperoxidu, agresivního volného radikálu.

B. Chemické faktory

Dle IARC:

Skupina 1A - látky s dostatečně prokázaným účinkem:

- arzén: kyselina arseničná a její soli, hydrogenarseničnan olovnatý, oxid arseničný a arsenitý. Chronická otrava vede k melanóze kůže (bez postižení sliznic), hyperkeratozám a trofickým změnám na kožních adnexech a někdy i karcinomům kůže. Profesionální expozice je nejčastější při tavení rud, obsahujících siřičku olova, stříbra, mědi, niklu a železa, kde je arzén příměsí. Arzén se také užívá ve sklářství, dříve ke konzervaci dřeva a ve farmaceutickém průmyslu.

- minerální oleje (zejména surové) : parafinové minerální oleje jsou založeny na n-alkanech, naftenové na cykloalkanech.

destiláty (ropné) lehké a těžké parafinické,

destiláty (ropné) lehké a těžké naftenické

destiláty (ropné) kyselinou mírně rafinované těžké naftenické

destiláty (ropné) kyselinou mírně rafinované lehké naftenické

destiláty (ropné) kyselinou mírně rafinované těžké parafinické,

destiláty (ropné) kyselinou mírně rafinované lehké parafinické,

destiláty (ropné) chemicky neutralizované těžké naftenické

destiláty (ropné) chemicky neutralizované lehké naftenické

destiláty (ropné) chemicky neutralizované těžké parafinické,

destiláty (ropné) chemicky neutralizované lehké parafinické,

Expozice minerálními olejů je u profesí užívajících tyto látky jako průmyslová maziva ve strojírenství a autoopravárenství.

- uhelný dehet: černouhelný (vysoko a nízkoteplotní), hnědouhelný (nízkoteplotní):

Kamenouhelné dehty jsou směsí látek, z nichž polovina ještě nebyla identifikována a složení je navíc proměnlivé. Uhlovodíky tvoří asi polovinu obsahu dehtů, zejména deriváty benzolu, naftalen a antracen. Ve vodě se téměř nerozpouštějí, naopak nejlépe se rozpustí v 95 % lihu, v acetonu a v éteru. Mohou působit kontaktně iritačně a senzibilizačně a mají výrazný fotosenzibilizační potenciál, při užití pro léčebné účely je nutné zvažovat i možnost poškození ledvin. Karcinogenní účinek je dán

zejména obsahem bezpyrenů a je zvyšován při současném působení UV záření. Někdy vzniká melanodermitis toxica vzniká při společném působení dehtů a ultrafialového záření. Jde o hnědé nebo šedohnědé, ohraničené skvrny. Vznikají typicky tam, kde byly aplikovány na pokožku dehty (dehtové mýdlo, dehet obsahující přípravky na léčbu psoriázy) nebo parfémy a zároveň došlo ke slunění.

V léčbě jsou v některých indikacích dnes nahrazovány např. ichtamolem, který nemá karcinogenní, fotosensibilizační a ledviny poškozující účinky.

Dále viz PAU, PAU jednotlivě patří do 2A, ale v kombinacích (saze...) jsou ve skupině I.

Skupina 2A - látky s potenciálním karcinogenním účinkem pro člověka:

benzo(a)pyren, benz(a)antracen,

Benzo(a)pyren patří mezi polycyklické aromatické uhlovodíky, kromě potenciálních karcinogenních účinků je i mutagenní. Jde o produkt nedokonalého spalování při teplotách 300 až 600 °C, je složkou uhlého dehtu. Byl zjištěn jako příčina profesně podmíněných nádorů šourku u kominíků a dále kožních nádorů u pracovníků ve výrobě paliv. Etiologie byla potvrzena i experimentálně pokusy na zvířatech, kterým byla kůže potírána opakovaně uhlým dehtem.

Chronické poškození kůže po expozici minerálním olejům a kamenouhlému dehtu – dermatidy s projevy atrofie, folikulitis a nebo hyperkeratózy kůže (dehtová moluska a bradavice) a papilomy (prekanceroza) a event. kožní nádory. Karcinomy kůže vznikají po expozici sazím, dehtům a minerálním olejům.

Polychlorované bifenylly – jednotlivé kongenery se liší polohou chloru na bifenyllovém skeletu, dříve náplně transformátorů, součást hydraulických kapalin, tiskových barev, nátěrových hmot a tmelů. Resorpce do organismu se děje všemi cestami – inhalačně, dermálně i perorálně (z reziduí v životním prostředí potravním řetězcem). Hromadí se v tukové tkáni, přestupují do mateřského mléka. Dle IARC se podílí na vzniku melanomů.

Pracovní postupy s rizikem vzniku kožních nádorů:

- expozicem polyaromatickým uhlovodíkům přítomným v parách nebo prachu při výrobě koksu, zplynování uhlí, dehtu, smoly a sazí.

2.3. KOŽNÍ NÁDORY

Klasifikace:

1. epitelové tumory (z epitelových buněk a kožních adnex)
2. mezenchymové (angiomy)
3. neuroektodermové (melanocatórní leze)

Hyperplazie a prekancerózy

V kůži tvoří tyto projevy řadu, která končí vznikem nádoru. Krajní meze těchto projevů jsou jasně odlišné, ale odlišení hyperplazií a prekanceróz tak jasné není. Čistými hyperplaziemi jsou hyperkeratózy, nádorům blíže jsou papilomatosy a akantomy. Pseudoepitelomatosní hyperplazie jsou již prekancerózy.

Keratoakantom je tumorem z kožních adnex (vlasového folikulu), makroskopicky jde o papuly barvy kůže nebo načervenalé, s centrální skleslinou. Rychle roste (za 2-3 měsíce), pak přejde do stacionární fáze a následuje regrese. Hojí se vkleslou jizvou.

RTG keratomy: vznikají v jizvách po ozáření a relativně často přechází do spinocelulárního karcinomu.

Arzenové keratomy: mají latenci 10 - 30 let po expozici arzenu. Mají více atypických cytologických známek než solární keratóza, ale v obličeji se prakticky nevyskytují.

Pseudoepiteliomatosní hyperplazie epidermis je paratypická proliferace epidermis, vznikající na podkladě různých typů dráždění (chronický zánět nebo účinek arzenu – arsenové keratózy) Po dlouhém trvání může přejít ve skutečný karcinom.

Solární keratosa je nejčastější na obličeji a pleši u starších osob, jde o plošné bělavé až šedorůžové šupící se ložisko. Spontánně nikdy nemizí. Vzniká po 10 - 20 leté expozici a až u 20 % případů vzniká spinocelulární karcinom.

Keratoma senile tvoří ploché a drsné šedohnědé až červenavé útvary na místech vystavených světlu, které po odtržení hyperplastické rohoviny

snadno krvácejí. Histologicky jde o hyperkeratosu s atrofií epidermis, která postrádá normální vrstvení a jejíž jednotlivé buňky mají řadu nepravidelností a atypických znaků. Z těchto útvarů se často vyvíjí dlaždicový karcinom kůže.

Cornu cutaneum je kuželovitý výrůstek rohoviny, nacházející se nejčastěji v obličeji, jde o vertikálně rostoucí čep rohové vrstvy epidermis, která překrývá dysplastickou nebo již neoplastickou epidermis. Epidermální buňky pod tímto tvarem již mohou vykazovat známky přechodu do spinocelulárního karcinomu. Jedinou vhodnou léčbou je excize.

Pigmentové névy

Jsou nejčastějšími patologickými jevy na kůži. Mikroskopická struktura névu je různá podle jeho aktivity a stáří. V rozvinutém névu jsou 2 vrstvy, kde povrchnější naléhá přímo na epidermis a hlubší prostupuje škáru. Povrchová vrstva se skládá z kompaktních ložisek pigmentovaných melanocytů, hlubší má strukturu velmi blízkou neurofibromu. V „čerstvých“ névech se vyskytuje jen povrchová vrstva (je geneticky mladší) – označuje se jako vrstva junkční aktivity (je vázána na vrstvu junkce – spoje škáry a epidermis). Z junkční vrstvy „odkapávají,, melanoblasty do škáry, v dospělosti je tento proces prakticky ukončen a povrchní vrstvy junkční aktivity se ztrácejí. Vzniká čistě intradermální pigmentový névus.

Mezi těmito 2 typy je smíšený névus (compound névus), který má vyvinuté obě vrstvy. Výjimečně se nevyvíjí povrchní vrstva a névus je tvořen buňkami zony hluboké, negroidní – jde jakoby o zastavenou migraci melanocytů k epidermis. Pigment pak modravě prosvítá a tvoří „modrý“ névus (identický s mongolskou skvrnou).

Junkční névy se tvoří mezi 4. - 12. rokem, často na místech vystavených slunci. Jde o dobře ohraničené útvary s uniformní barvou. Smíšené névy se projeví jako dermis infiltrovaná melanocyty jednotlivě nebo v hnízdech, klinicky se projeví jako černé uniformní hrbolky, většinou do 6 mm. Projevy se tvoří během puberty a v časně dospělosti.

Dermální névy již neobsahují junkční komponenty, névové buňky jsou pouze v dermis. Klinicky se jedná o vyvýšené papule, velmi dobře

ohraničené, většinou nejsou porostlé vlasy (u projevů vzniklých od narození jsou chlupy).

Kromě obvyklé lokalizace na kůži se vzácně najdou pigmentové névy také na sliznicích s ektodermálním povrchem, hl. v dutině ústní, anogenitální, nosní. Benigní névy jsou nejčastějšími pigmentovými projevy u osob s bílou kůží. Pigmentové névy mohou být prekurzory kožního melanomu, některé studie prokázaly i význam jejich počtu (počtem pigmentovaných névů nad 20 riziko melanomu stoupalo).

Dysplastické névy: jsou charakterizovány nepravidelnými a rozplývajícími se okraji, barva může být různě skvrnitá světle hnědá až černá, nebo s růžovými odstíny. Časté jsou na zádech a břiše, na přední straně hrudníku (často i na slunci neexponovaných částech těla) a na končetinách.

2.3.1. Maligní epitelové nádory:

2.3.1.1. Bazocelulární karcinom – bazaliom – carcinoma basocellulare

Jde o nejčastější nádor kůže, je 10x častější než spinaliom, s významně se zvyšující se incidencí v posledních letech. Vzniká z hlouběji uložených buněk kůže (bazální buňky) a vlasových folikulů. Klinicky je velmi variabilní obraz:

- malý tuhý až průsvitný uzlík
- strupem kryté vředy
- útvary připomínající jizvy

Typický vývoj představuje pomalu se zvětšující ložisko (tuhý, lesklý uzlík barvy kůže), krytý šupinou nebo pevně lpícím strupem, po odloupení je ve středu ložiska je prohlubeň nebo vřed s lesklým perlovitým lemem a vystupujícími rozšířenými cévami (teleangiektaziemi) na povrchu. Vřed může být i po léta stacionární, nebo se různě rychle šíří do okolí. Při šíření do okolí i do hloubky způsobuje destrukci okolní kůže a okolních orgánů (i např. kosti), ale málokdy metastazuje do vzdálených míst. Relativně málo maligní bazaliom se stává lokálně výrazně maligním nádorem, pokud proroste tkáněmi nosu či do orbity.

Častý je na obličejí (v 75 - 80 % případech), poměrně častý je i mnohočetný výskyt. Postihuje zejména starší jedince, vyskytuje se nejčastěji v kůži senilně změněné nebo v kůži dlouhodobě vystavované slunečnímu záření. Dalším etiologickým faktorem může být i expozice arzenu, která typicky způsobuje vznik mnohočetných superficiálních bazaliomů.

Nejčastějším typem je superficiální a solidní bazaliom, mezi nejagresivnější formy patří sklerodermiformní bazaliom, ulcus rodens a invazivní forma bazaliomu.

Léčba: chirurgická excize s lemem 3-5 mm je nejobvyklejší. Aktinoterapie je vhodná jen po předchozím histologickém vyšetření u velmi starých osob, vzhledem k častému vzniku spinaliomu následně po ozáření. Recidiva tumoru může nastat i tehdy, jestliže byl nádor zcela odstraněn. Někdy je prováděna „kontrolovaná excize“, kdy se po excizi rána kryje jen dočasným krytem a teprve po histologickém ověření dostatečného lemu zdravé tkáně se defekt uzavírá sekundárně (lalokovým posunem nebo kožním transplantátem). U pokročilých exulcerovaných tumorů, kdy ani po opakované excizi a nemožnosti provést další, se užívá aktinoterapie v plné terapeutické dávce 60-70 Gy frakcionované s následným uzavřením defektu s odstupem.

2.3.1.2. Spinocelulární karcinom (carcinoma spinocellulare)

(spina = „hrot“, jde o buňky obsahující jehlicovité útvary), vzniká z dlaždicových bb. (keratinocytů) sliznic nebo kůže (nebo přechodů kůže-sliznice). Je poněkud častější u mužů.

Spinaliomy kožní

Vyvíjí se nejčastěji na podkladě jiných procesů, zejména keratosy, dlouhotrvajících vředů, hnisavých píštělí, lupus vulgaris, imunosuprimovaných osob, Vzhled je rozmanitý podle toho, zda je růst orientován směrem do kůže (tuhé uzlíky) nebo exofyticky (bradavičnaté útvary). V převážné většině případů vzniká rychle ulcerace s tvrdými nezánětlivými a hluboce infiltrovanými okraji. Na rozdíl od spinaliomů vycházejících z buněk sliznic kožní spinaliomy metastazují jen zřídka a mají malou tendenci ke generalizaci (asi 1/2 slizničních spinocelulárních karcinomů metastazuje dříve, než byly diagnostikovány).

Typickou lokalizací je dolní ret (kolmý dopad slunečních paprsků), zde vznikají 2/3 výskytů- předpokládá se spoluúčast i dalších lokálních faktorů – dehet z dýmky nebo cigarety, RTG záření, chronické termické nebo mechanické dráždění. Vznikají na místech nejčastěji vystavovaných slunci – obličej, ruce, předloktí.

Morfologicky jde o vypouklý útvar barvy kůže, žlutohnědý či červený, někdy zvředovatělý nebo s bradavičnatým povrchem.

Léčba: excize s bezpečnostním lemlem až 1cm, někdy se doplňuje adjuvantní aktinoterapie. U nádorů, které nelze radikálně odstranit, se užívá aktinoterapie kurabilní (s horší prognózou). U maligních epitelových nádorů obličej má aktinoterapie svá specifika, protože je nutno důkladně odclonit oko. Tomuto požadavku nejlépe vyhovuje elektronový svazek o síle 6 MeV, v celkové dávce 60–70 Gy, aplikovaný frakcionovaně, obvykle 5krát týdně 2 Gy do dosažení celkové dávky. Výhodou této metody je možnost přesného zacílení paprsku. Rovněž dávka 2 Gy byla ověřena jako optimální ke zničení nádorové tkáně, přičemž zdravá tkáň stačí zregenerovat. Další, méně užívanou alternativou je aplikace brachyradioterapie – iridiového zářiče v dávce 11krát 4 Gy apod. Nevýhodou této metody je více rozptýlené záření, elektronový svazek se lépe centruje.

Maligní melanom

Jde o nádor vznikající z melanoblastů (epidermálních melanocytů), světlých buněk bazální vrstvy epidermis, které jsou neurogenního původu a dále i z pigmentových buněk očí, sliznic nebo mozku. Melanocyty jsou vysoce diferencované dendritické buňky, produkující pigment ve zcela speciálních organelách, melanozomech (melanin je syntetizován z tyrosinu). Melanozomy jsou transportovány sítí dendritických výběžků melanocytů do keratinocytů, melanozomy se přitom rozpadají na melaninový prach, který se dostává do cytoplasmy buněk.

Každý epidermální melanocyt je obklopen keratinocyty a tvoří funkční jednotku (epidermální melaninová jednotka), jejíž hlavní funkce je fotoprotekce – melanin částečně absorbuje UV záření. Fotoprotekční účinek odpovídá faktoru 3-5.

Některé melanomy neprodukují pigment a mají pak barvu okolní kůže. Asi 40 – 50 % melanomů vzniká z pigmentových névů, 10 % vzniká z dysplastických névů (a to jak pigmentovaných, tak i nepigmentovaných). Je popsán sy dysplastických névů s přítomností mnohočetných dysplastických névů a melaninů u 2 a více rodinných příslušníků 1. stupně. Před pubertou se melanom vyskytuje zřídka, mezi 30 - 70 rokem incidence plynule narůstá a později je riziko ještě vyšší. Na zvýšené incidenci melanomu u mladých lidí se spolupodílí i expozice slunečního záření u moře a na horách apod.

Makroskopicky jde o šedý až šedočerný, výjimečně i nepigmentovaný útvar.

Maligní melanom je řazen mezi nejzhoubnější nádory vůbec, bohužel s omezenými možnostmi terapie. V posledních letech jeho incidence strmě stoupá. Vyskytuje se kdekoliv na těle, na obličeji může postihnout kromě kůže i oko a sliznice dutiny ústní. Je poněkud častější u žen než u mužů. Nejčastěji je nejvyšší ve středním a vyšším věku, ale v posledních letech je zřetelný i posun do mladších věkových skupin. Nejvýznamnějšími etiologickými faktory jsou sluneční záření a typ kůže. Melanom může být často pouhým okem těžko rozpoznatelný od pigmentového névu nebo vrozeného mateřského znaménka. Pravidlo A-B-C-D může napomoci časně diagnostice: je-li znaménko asymetrické (A), nemá ostré ohraničení (B – angl. border, hranice), barva není stejnoměrná (C - color, barva), je větší než 5 mm v průměru (D – diameter, průměr). Pro vývoj a prognózu má zásadní význam přechod z horizontálního do vertikálního růstu se schopností metastazovat.

Na místech vystavených slunci vzniká lentigo maligna, které v 1/3 případů přechází v melanom. Povrchově se šířící melanom – 2/3 melanomů, u žen na bérkách, u mužů na trupu. Nodulární melanom (10 – 15 % ze všech melaninů) se vyskytuje kdekoli, roste do výše nebo vytvoří vřed. Melanom je charakterizován vysokým stupněm malignity. Od 70. let 20. století trvalý růst incidence.

Počet benigních melanocytárních névů a přítomnost atypických melanocytárních névů jsou důležitým rizikem pro vznik melanomu. Nejvyšší incidence je u bělochů (s irským původem) žijících v Austrálii a

na Novém Zélandu (40 případů/ 100 tis. obyvatel/rok), v ČR 10-12 př./ 100 tis. obyvatel v r. 2002.

Lentigo maligna melanom: nejčastěji na obličeji a spíše u starších jedinců, při včasné radikální chirurgická excizi má relativně nejlepší prognózu.

Superficiálně se šířící melanom je nejčastější (spíše u žen a osob středního věku), představující asi 70 % všech maligních melanomů. Vyvíjí se jako tmavé, hnědočerné ložisko nepravidelného tvaru, často skvrnité s ložisky depigmentace a rostoucí plošně. Pokud přechází ve vertikální růst, nazývá se sekundárně nodulární Superficiálně se šířící melanom s horší prognózou.

Nodulární maligní melanom má od počátku vertikální růst. Je to tmavá, hnědá až černá nebo černo fialová (někdy i bez melaninu) papule, která posléze eroduje a krvácí – prognóza je ze všech forem nejhorší.

Klinicky jsou typickými známkami počínajícího zhoubného melanomu zvětšování, svědění, lehká bolestivost, tmavá barva, vyklenování a hlavně mokvání, krvácení nebo zředovatění.

Mikroskopicky dochází při maligním zvratu ke zvyšování aktivity bb. junkční vrstvy, kde se objevuje polymorfie jader a jejich zvětšování. Tvorba pigmentu je různá, susedí vedle sebe oblasti zcela nepigmentované a se silnou tvorbou pigmentu, v dalším vývoji se buňky již velmi odchyľují od původní stavby a připomínají spíše vřetenobuněčný sarkom nebo alveolární epitelové struktury.

Metastazovat může melanom kdykoli a kamkoli, časněji generalizují melaniny na trupu, později na končetinách, melaniny očního bulbu a obličeje. Při rozsáhlém zaplavení organismu metastazami může dojít k melaninurii.

Etiologie vzniku melanomu:

- rodinný výskyt – osoby se světlými vlasy kůží, modrýma očima, s dysplastickým névovým syndromem.
- enviromentální a profesní příčiny: expozice slunečnímu záření, zmenšení stratosférické ozonové vrstvy
- kombinace obou předchozích

2.4. LÉČBA A PROGNÓZA

U všech tří základních druhů rakoviny je v zásadě léčba velice podobná: zasažená část kůže je odstraněna chirurgicky. Okraj okolní kůže se znovu histologicky vyšetří. Pokud již v kůži nejsou žádné nádorové buňky, byl nádor úplně odstraněn.

U maligního melanomu jsou po chirurgickém odstranění hlavního ložiska prováděna i další léčebná opatření, jejichž cílem je povzbuzení protinádorové imunity. Nejčastěji jsou používány některé látky, tvořené bílými krvinkami, které ostatní bílé krvinky aktivují (tzv. interleukin 2, interferony). Léčba má ovšem i vedlejší účinky jako je horečka, bolesti hlavy a bolesti kloubů a svalů. V posledních letech se výzkum zaměřuje i na přípravu očkovací látky proti melanomu.

Nejdůležitějším prognostickým faktorem maligního melanomu je stupeň jeho vertikálního růstu - hodnotí se tloušťka nádoru podle Breslowa v mm. Druhou stupnicí je hloubka invaze podle Clarka. Výška hodnoty Breslowa je základem prognostických stupnic. Za hranici příznivé prognózy je považována hodnota Breslowa do 1,00 mm. Při těchto hodnotách se považuje cca 95 – 98 % pacientů za vyléčené po chirurgickém zákroku. Hodnota nad 3 mm je nepříznivá – lze předpokládat, že jsou již založeny metastázy a 10 let přežití je uváděno obvykle do 50 %. Metastázy - maligní melanom metastazuje jednak lokálně do kůže a podkoží v okolí, do regionálních obličejových a krčních uzlin, do CNS, plic, jater, event. dalších orgánů.

Léčba – provádí se včasná radikální chirurgická excize - u klinicky povrchně se šířících melanomů, kde předpoklad hodnoty Breslowa do 1 mm - s lemem 1 cm a ve spodině až na fascii obličejového svalstva. Při předpokládané vyšší tloušťce nádoru je doporučen lem 2 cm a o spodině platí totéž, tedy excize až na fascii nebo s fascií včetně. Vzniklý defekt se doplňuje transplantátem. Místní lalokové posuny mohou vést k diseminovanému výskytu lokálních metastáz. Současně s radikální excizí doporučuje detekce, exstirpace a histologické vyšetření sentinelové

uzliny a v případě průkazu metastáz pak radikální disekce spádových uzlin. Někdy je doporučováno, při předpokladu metastáz, po radikální excizi profylaktické ozáření regionálních obličejových a krčních uzlin v případě vyšších hodnot Breslawa. Profylaktická disekce spádových uzlin byla jako zákrok mutilující a bez efektu zcela zamítnuta. Efekt chemoterapie je sporný, podává se 1 – 2 roky interferon alfa.

Prevence – již v dětském věku je nutné, aby rodiče dbali na prevenci spálení pokožky dítěte a chránili ho před nadměrným sluněním vhodným oblečením, pokrývkou hlavy, ochranou očí a omezování pobytu při intenzivním slunečním svitu – mezi 10 - 15hod, na sněhu, ledu, u vodní hladiny nebo při pobytu v horách. Dále je nutné užívání krémů, které obsahují látky chránící proti UVA i UVB záření. Krémy nanášejte každé 2 hod na rty, lysá místa na hlavě a vršky ušních boltců. Je nutná pravidelná kontrola kůže.

Melanom
Nemoci z povolání

Profesní kožní nádory lze uznat podle kapitoly I., II., a IV. nařízení vlády 290/1995 Sb. v platném znění, pokud je splněna podmínka odpovídající diagnózy a práce za podmínek, kdy toto onemocnění může vzniknout. U onemocnění z ionizujícího záření je potřebné vyjádření SÚJB (Státní úřad pro jadernou bezpečnost), který provede zhodnocení u konkrétního nemocného na základě pravděpodobnosti při znalosti přijatých dávek na kůži (spinaliomy, bazaliomy).

Karcinomy kůže z ultrafialového a slunečního záření jsou na místech vystavených slunci, melanom to nerespektuje. Obvyklá latence je 12 - 25 let.

Profese s hlášenými profesními karcinomy kůže:

- horníci v uranových dolech – latence karcinomu kůže je 15 - 30 let (spinaliom, bazaliom)
- u rentgenologů, ftizeologů a chirurgů - karcinomy kůže po 25 - 40 letech

3. NÁDORY JATER (Bartizalová Š.)

Nádory jater a intrahepatálních žlučových cest:

Nejčastějším nádorem jater je primární hepatocelulární karcinom (HCC). V mnoha částech světa, zejména v Africe a Asii, se jedná o významné onemocnění. V těchto oblastech je vysoký výskyt chronické infekce virem hepatitidy B, který je hlavním etiologickým faktorem HCC. Výjimkou je Japonsko, které má vysoký výskyt infekce hepatitidou C. V západních zemích je etiologickým faktorem chronické zneužívání alkoholu.

3.1. HISTOLOGICKÁ KLASIFIKACE NÁDORŮ JATER A INTRAHEPATÁLNÍCH ŽLUČOVÝCH CEST DLE WHO:

1) epitelové nádory

- **benigní** - hepatocelulární adenom
 - fokální nodulární hyperplazie
 - intrahepatální adenom žluč. cest a cystadenom
 - biliární papilomatóza
- **maligní** – hepatocelulární karcinom
 - cholangiokarcinom
 - cystadenokarcinom
 - smíšený karcinom
 - hepatoblastom
 - nediferencovaný karcinom

2) mesenchymální nádory:

- **benigní** – lymfangiom
 - hemangiom
 - angiomyolipom
- **maligní** – angiosarkom
 - nediferencovaný sarkom
 - rhabdomyosarkom

3) ostatní nádory

- solitární fibrózní nádor
- teratom

- karcinosarkom
- Kaposiho sarkom
- rhabdomyosarkom

4) krvetvorné a lymfatické nádory

5) sekundární nádory

3.2. HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM:

Nejčastější primární maligní nádor jater vycházející z jaterních buněk. Postihuje častěji muže, v Evropě ve věku kolem 40 let, v zemích s vysokým výskytem HCC se objevuje mezi 20 a 30 rokem věku.

Mezi země s vysokým výskytem patří země Afriky, východní Asie, Melanésie. Země s nízkým výskytem jsou Amerika, jižní a střední Asie, severní Evropa, Nový Zéland a Austrálie.

Hepatocelulární karcinom, postihuje každoročně v České republice asi 850 nových pacientů a 700 - 750 pacientů s tímto onemocněním každý rok zemře. Jedním z důvodů tak vysokého počtu úmrtí je pozdní diagnostika – pouze 30 % pacientů přijde včas na to, aby měli reálnou naději na vyléčení. Celosvětová roční incidence (na 100.000) rakoviny jater u mužů (1995). Čísla na mapě ukazují regionální průměrné hodnoty.

Etiologie:

- chronická infekce HBV a HCV nebo obojí
- jaterní cirhóza (70 %)
- působení aflatoxinu B – produkt plísně *Aspergillus flavus*
- chemické látky - nitráty, pesticidy, insekticidy
- dlouhodobé užívání HAK
- vysoké dávky anabolických steroidů
- metabolická onemocnění - hemochromatóza, hereditární tyrosinémie, Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace), deficit alfa-1-antitrypsinu a porfyrie

Jaterní cirhóza:

Hlavní rizikový faktor hepatocelulárního karcinomu. V 70 – 90 % HCC se vyskytuje u makronodulární jaterní cirhózy, která se vyznačuje uzlovitými regeneráty různé velikosti

Makronodulární a smíšená jaterní cirhóza je způsobená a spojená s virovou hepatitidou, metabolickými poruchami a toxickým poškozením jater. Mikronodulární cirhóza je projevem chronického alkoholismu, metabolických změn.

Hepatitida B – incidence HCC je u chronicky HBV infikovaných osob 100x vyšší než u neinfikovaných.

Hepatitida C - anti-HCV protilátky se nacházejí u 15 - 80 % pacientů s HCC. HCV spojená s HCC vzniká po 20 – 30 letém trvání infekce.

Alkohol:

V západním světě je alkohol hlavní příčinou poškození jater. Ke vzniku jaterní cirhózy je nutná pravidelná denní spotřeba alkoholu > 50g etanolu u žen a > 80g u mužů. Zneužívání alkoholu + onemocnění jater z jiných příčin =>> vysoké riziko vývoje HCC.

Aflatoxin B1 – silný karcinogen, produkován plísněmi *Aspergillus parasiticus* a *Aspergillus flavus*, dostávají se do potravy (ořechy, sója, rýže, obilí). Tento etiologický faktor je typický především v jižní Číně a Subsaharské Africe.

Profesní expozice:

- arzén a jeho sloučeniny (zpracování rud, kůže, farmaceutický průmysl, sklárství, chemický průmysl...)
- halogenované uhlovodíky (rozpouštědla, čisticí a odmašťovací prostředky, součásti lepidel, nátěrových hmot)

Vyhláška č. 79/2013 – arzén:

Nemoci vylučující způsobilost k práci:

- prognosticky závažné nemoci nervového systému
- prognosticky závažné nemoci dýchacího systému, jater, ledvin
- prognosticky závažné poruchy krve tvorby
- prekancerózy a nádory kůže
- prognosticky závažné duševní poruchy
- prokázaná současná alkoholová nebo drogová závislost

Nemoci, u kterých lze posuzovanou osobu uznat za zdravotně způsobilou k práci na základě závěru odborného vyšetření:

- chronické nemoci nervového systému, poruchy krve tvorby
- chronické nemoci dýchacího systému, jater, ledvin, GITu
- chronické kožní nemoci
- opakované spontánní aborty
- poruchy fertility
- alkoholová nebo drogová závislost v anamnéze
- obliterující nemoci cév

Vstupní prohlídka: základní vyšetření, KO+dif., FW nebo CRP, ALT, GMT

Periodická prohlídka: základní vyšetření, KO+dif., FW nebo CRP, ALT, GMT. Po 10 letech expozice – sono břicha a rtg plic, dále 1x za 2 roky

Lhůty prohlídek: 1x za ½ roku u kategorie 4, 1x za rok u kategorie 3

Výstupní prohlídka: v rozsahu periodické prohlídky

Následné prohlídky: v rozsahu výstupní prohlídky po nejméně 5- ti leté expozici 1x za 2roky

Halogenované uhlovodíky:

Nemoci vylučující způsobilost k práci:

- prognosticky závažné nemoci nervového systému
- závažné nemoci jater a ledvin
- prognosticky závažné duševní poruchy a poruchy chování
- prokázaná současná alkoholová nebo drogová závislost

Nemoci, u kterých lze posuzovanou osobu uznat za zdravotně způsobilou k práci na základě závěru odborného vyšetření:

- chronické nemoci nervového systému
- chronické nemoci jater a ledvin
- chronické kožní nemoci
- alkoholová nebo drogová závislost v anamnéze

Vstupní prohlídka: základní vyšetření, kreatinin, ALT, GMT

Periodická prohlídka: základní vyšetření kreatinin, ALT, GMT

Výstupní prohlídka: v rozsahu periodické prohlídky

Následné prohlídky: v rozsahu výstupní prohlídky po nejméně 5ti leté expozici 1x za 2roky

Klinický obraz:

Většina pacientů s HCC má v anamnéze chronické onemocnění jater různé etiologie. Hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj HCC je jaterní cirhóza, v 70 – 90 % se vyvíjí z makronodulární cirhózy.

Mezi příznaky HCC patří bolesti břicha, malátnost, nechutenství a hubnutí, nevolnost, zvracení. Tyto příznaky jsou způsobené chronickým jaterním onemocněním nebo cirhózou a jejími komplikacemi.

Hlavní příznaky u pacientů s HCC je hepatomegalie, splenomegalie, ascites, horečka, žloutenka.

Laboratorní nález je dán z části jaterním onemocněním – zvýšené hladiny jaterních enzymů (AST, ALT, alkalická fosfatáza, GMT, bilirubin), tyto nálezy tedy nejsou specifické pro onemocnění HCC.

Specifické pro HCC je významné zvýšení hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) > 50ng/ml nebo kontinuálně rostoucí hodnoty. Ne vždy, ale musí zvýšená hladina AFP znamenat HCC – jiné onemocnění jater, jiná nadmořská výška apod., je proto nutné tento výsledek posoudit s klinickým nálezem a výsledky zobrazovacích metod.

Další specifický marker – DCP (des-gamma-carboxyprothrombin) – zhruba ekvivalentní jako AFP.

Občas se u pacientů s HCC vyvine paraneoplastický syndrom, s hypoglykemií, hyperkalcemií nebo erytrocytózou.

Diagnostika:

Klinickým vyšetřením můžeme zjistit zvětšená játra nebo rezistenci v pravém podžebří.

Zobrazovací metody jsou důležité pro identifikaci a lokalizaci HCC. Standardní zobrazovací metody jsou sono jater a břicha a CT břicha, jehož spolehlivost je až 95%, prokáže ložiskový proces, který je zvýšeně zásoben cévami.

Mezi další zobrazovací metody řadíme MR, scintigrafie jater, angiografie, ev. pozitronová emisní tomografie.

Jaterní biopsie:

Definitivní potvrzení diagnózy je na základě histologického vyšetření jaterní tkáně. Důležité je to především u AFP negativních pacientů – provádíme biopsii jaterního ložiska tenkou jehlou pod sono nebo CT kontrolou.

U pacientů s vysokou hladinou AFP se biopsie nedoporučuje pro nebezpečí diseminace nádoru v bioptickém kanálu.

Makroskopie:

Makroskopické vlastnosti HCC se liší v závislosti na velikosti nádoru a přítomnosti nebo nepřítomnosti jaterní cirhózy. Obecně lze říci, že většina HCC je spojena s jaterní cirhózou a mají tendenci se prezentovat jako expanze nádoru s vláknitým pouzdrem a mezinádorovými septy, zatímco bez cirhózy mají tendenci být masivní a neuzavřené.

Hepatocelulární karcinomy jsou občas stopkaté. Pacienty jsou obvykle ženy a nádory jsou považovány za vznikající přidružený nádor jaterní lalok. Po chirurgické resekci je prognóza dobrá.

Šíření nádoru:

Charakteristické pro HCC je invaze do krevních cév, zejména do portální žíly, nádorové tromby jsou zde přítomné u více než 70 % nemocných s pokročilým stádiem HCC.

Nádorová invaze do hlavních žlučovodů není častá, ale nachází se asi u 6 % pitevnických případů. Mimojaterní metastázy jsou způsobeny většinou hematogenní cestou, nejčastěji do plic, dále do nadledvin, kostí, ledvin.

Regionální lymfatické metastázy jsou časté, ale vzdálené lymfatické uzliny jsou postiženy zřídka.

Prognóza:

Prognóza u osob s HCC je špatná – především u pacientů s hladinou AFP nad 100 ng/ml v době stanovení diagnózy, u portální trombózy a přítomnosti TP53 mutace.

Studie uvádějí 5 – ti leté přežití u méně než 5 % symptomatických nemocných. HCC je velmi odolný na radioterapii a chemoterapii.

Dlouhodobé přežití je možné pouze u nemocných po radikální chirurgické resekci (přežívá 3 roky asi 50 % a 5 let 20 % nemocných).

Léčba:

Chirurgická resekce

Jestliže se rakovina dosud nerozšířila, a jestliže je pacient v dobré kondici, může být vhodný chirurgický zásah – odstranění části jater i s nádorem, čili resekce jater. Ačkoli tento postup může znamenat úspěšnou léčbu, existuje ovšem možnost, že se rakovina objeví znovu. Provádí se nejčastěji pravostranná nebo levostranná hepatektomie, levostranná lobektomie, segmentektomie, klínovitá excize.

Transplantace jater

V případě pokročilého stadia postižení jater a má-li nádor jen několik málo ložisek, může být vhodná transplantace jater. Bohužel však nemusí být k okamžité dispozici vhodný orgán vyhovující přímo danému pacientovi, čili je nutné čekat.

Zničení nádoru vpichem přes kůži (neboli perkutánní ablace)

Jestliže se rakovina dosud nerozšířila a zdravotní stav chirurgický zákrok nedovoluje, existuje několik různých postupů, které nádor jater poškozují nebo ho ničí.

Lékař může pomocí ultrazvuku či pod CT kontrolou zavést přes kůži do nádoru jehlu, která může pomocí několika různých postupů nádorové buňky likvidovat.

Postupy jsou následující:

- perkutánní etanolová injekce využívá etanol (alkohol)
- kryochirurgie používá tekutý dusík, který je extrémně studený
- radiofrekvenční ablace využívá vysokofrekvenční elektrické proudy k vytvoření tepla, které nádorové buňky likviduje

Bohužel, většina onemocnění, tj. 70 %, je diagnostikovaná ve fázi středně pokročilého, pokročilého či až terminálního stadia onemocnění.

Pro stádium středně pokročilého onemocnění je metodou volby **chemoembolizace** či **embolizace**. Jde o paliativní léčbu, která zlepšuje kvalitu života nevléčitelně nemocného a prodlužuje mu život asi o 20 měsíců. V současnosti je standardní metodou léčby.

Chemoembolizace znamená uzavření hlavní cévy nádoru – do jaterní tepny vedoucí k nádoru se aplikují cytostatika a pak se tepna uzavře olejovým roztokem.

V posledních letech používají lékaři k chemoembolizaci i lékové nosiče, na kterých je cytostatikum navázáno a po aplikaci do jaterního ložiska je postupně toto cytostatikum uvolňováno. Výsledkem postupného uvolňování je lepší efekt chemoembolizace, která je šetrnější ke zbytku jaterních buněk.

3.3. ANGIOSARKOM JATER

Zhoubný mesenchymální nádor jater, který se objevuje u starších osob ve věku 60-70let. Poměr postižení mužů a žen je 3: 1. Celosvětově je ročně diagnostikováno asi 200 případů angiosarkomu. Typicky tento nádor postihuje celá játra.

Etiologie:

75 % angiosarkomů má neznámou etiologii.

Zbýlých 25 % nádorů je spojeno s expozicí monomeru vinylchloridu, arsenu, po podání thorotrastu (radioaktivní materiál obsahující thorium uhličitý, který byl použit jako kontrastní látka), užívání androgenních anabolických steroidů.

Klinický obraz:

- 61 % nemocných – hepatomegalie, bolesti břicha, ascites
- 15 % - hemoperitoneum – z ruptury nádoru
- 15 % - splenomegalii s pancytopení
- 9 % - vzdálené metastázy

Makroskopicky: nádor postihuje celá játra. Šedobílý nádor se střídá s červeno-hnědými hemoragickými oblastmi.

Diagnostika:

- USG, CT nebo MR břicha
- biopsie
- jaterní testy zvýšeny až v pozdním stádiu

Léčba:

- chirurgická, ev. transplantace jater

Prognóza:

Prognóza je špatná, většina nemocných umírá do 6 měsíců od stanovení diagnózy.

4. NÁDORY LEDVIN A MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (Machartová V.)

4.1. NÁDORY LEDVIN

Nádory ledvin tvoří v populaci 2 - 3 % všech zjištěných nádorů, incidence je nejvyšší v Plzeňském kraji. Incidence nádorů ledvin mimo pánvičku je 20x vyšší než incidence nádorů pánvičky ledvinné, incidence nádorů ledvin mimo pánvičku stoupá v posledních 20 letech na dvojnásobek.

Hlavní karcinogeny pro ledviny jsou:

Kouření

Trichlóretylén (rozpuštědlo, užívané také dříve v čistírnách oděvů)

Rtg záření

Gama záření

Klasifikace nádorů ledvin dle WHO:

- Nádory z renálních buněk
- Multiokulární světlobuněčný karcinom
- Papilární renální karcinom
- Chromofobní renální karcinom
- Karcinom se sběrných Belliniho duktů
- Renální medulární karcinom
- Karcinom s translokací Xp11
- Karcinom spojený s výskytem neuroblastomu
- Mucinosní tubulární vřetenobuněčný karcinom
- Renální karcinom neklasifikovatelný

Klinika:

- až 60 % pacientů je asymptomatických
- náhodný nález při sonografickém vyšetření z jiného diagnostického důvodu (například sonografické vyšetření ledvin při prvozáchytu diabetu)
- u pokročilého tumoru se objevuje
 - hematurie
 - lumbalgie

- patologická fraktura v oblasti páteře
- hmatný tumor

Diagnóza:

Kompletní laboratorní vyšetření

Zobrazovací metody – CT vyš. ledvin, ale i rtg plic (k prokázání event. metastáz) a scintigrafie skeletu (opět k prokázání eventuelních metastáz).

Terapie:

Chirurgická – nefrektomie (nejlépe transabdominální přístup, laparoskopicky i otevřeně transperitoneálně) radikální – včetně tukového pouzdra a Gerotovy fascie, u tumorů nad 5 cm v horním pólu u adrenalectomie, regionální lymfadenektomie už se standardně neprovádí (karcinom ledviny metastazuje především hematogenně, ne lymfogenně), laparoskopicky se operují tumory do 8 - 10 cm, bez invaze do perirenálních struktur a nádorového trombu,

- záchovné operace – resekce pólu (nádor do 5 cm) nebo excise tumoru z lumbotomie nebo laparoskopicky, (indikace záchovné operace: anatomicky či funkčně solitární ledvina, oboustranný nádor a hereditární formy nádorů),

- pokročilý karcinom – resekce solitární metastázy, při masivní hematurii embolisace, při kostních bolestech paliativní ozáření

Chemo-radioterapie – nádor je chemo- i radiorezistentní, efekt má vinblastin

Imunoterapie (IFN α , IL-2) – od 90. let, efekt na léčbu metastáz, parciální remise u 15 % pacientů (IL-2)

Biologická léčba (od r. 2006) – sunitinib, sorafenib, prodloužily přežití pacienta na dvojnásobek, inhibitory angiogeneze

4.2. NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Incidence nádorů je z ČR nejvyšší v západočeském regionu, za posledních 20 let stoupla na trojnásobek.

Karcinogeny:

Arsen a jeho sloučeniny

4-aminodifenil (barvy na vlasy)

2-naftylamin (výroba syntetických barev, kouření)
Auramin (barvivo – laboratoře, výroba výbušnin)
Benzidine (karcinogenní derivát anilínu, užití v laboratořích))
Chlornaphazine (cytostatikum)
Cyclophosphamide (cytostatikum)
orto-toluidin (výroba barev, léků, anilínová skupina)
Výroba gumy
Kouření
Rtg záření

Klinika:

1/3 pacientů má iritační symptomy

- dysurie
- polakisurie
- urgencye

Hematurie

Bolesti v bederní oblasti

Diagnóza:

Kompletní laboratorní vyšetření

Zobrazovací metody (CT, MR)

Cystoskopie s odebráním histologie

Terapie:

Chirurgická

Transuretrální resekce

Laser

Fotodynamická léčba povrchových nádorů

Parciální cystektomie

Radikální cystektomie s derivací moče

- břišní stěna,
- spojení mezi močovodem a střevní kličkou, stomie
- vývod do konečníku
- vytvoření rezervoáru ze střevní kličky, atonie

Paliativní přístupy

- punkční nefrostomie

- uretrální stent

Radioterapie

Chemoterapie

- cisplatina,
- karboplatina
- 5- fluorouracil
- Lokální intravezikální chemoterapie

Imunoterapie