



**CO
POTŘEBUJETE
VĚDĚT
O NÁDORECH
KOSTÍ
A POJIVOVÝCH
TKÁNÍ?**

CO POTŘEBUJETE VĚDĚT O NÁDORECH KOSTÍ A POJIVOVÝCH TKÁNÍ?

OBSAH:

O nemoci	2
Dědičnost	3
Rizikové faktory, možnosti prevence	3
Diagnostika	5
Stadia onemocnění	7
Léčba, cíle, možnosti	7
Vedlejší účinky léčby	12
Sledování po ukončení léčby	14
Psychosociální podpora a léčba	14
Použitá literatura	16



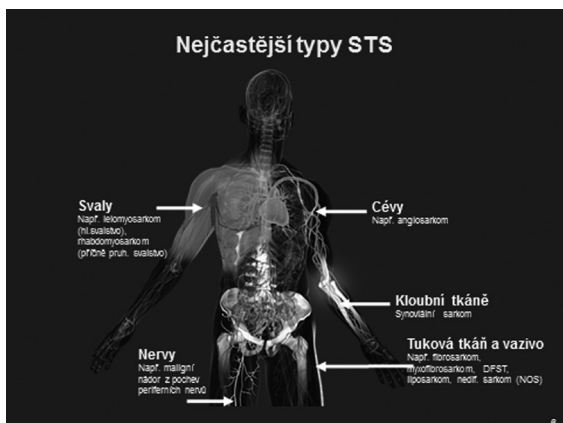
• O nemoci

Zhoubné nádory kostí nebo měkkých pojivových tkání se nazývají **sarkomy**. Vznikají malignizací původních buněk, které se za normálních okolností diferencují (přeměňují) ve svalovou nebo tukovou tkáň, vazivo, cévy, nervy, kost nebo chrupavku. Sarkomy jsou charakterizovány nekontrolovatelným růstem, prorůstáním do okolí a také vytvářením druhotných nádorových ložisek (metastáz) ve vzdálených orgánech a tkáních. Sarkomy jsou nádory raritní, tvoří společně méně než 1 % všech zhoubných nádorových onemocnění. Ročně je na území EU nově diagnostikováno 4-5 sarkomů na 100 tisíc obyvatel. Dle údajů Národního onkologického registru vyslechlo nově tuto diagnózu v průběhu roku 2015 v ČR celkem 612 pacientů. Vyskytnout se mohou v jakémkoliv věku a kdekoliv na těle – nejen na končetinách, v dutině břišní, hrudníku, ale i ve kterémkoliv orgánu. Vždy se jedná o závažné onemocnění s nejistou prognózou.

Sarkomy kostí (anglicky Bone Sarcoma) jsou enormně vzácné, tvoří asi 0,2 % všech nádorů. Bylo jich popsáno více než 20 histologických subtypů. Nejčastěji jsou diagnostikovány u adolescentů a mladých dospělých (osteogenní sarkom, Ewingův sarkom). Ve vyšším věku pak převažují chondrosarkomy. Nejčastěji bývají postiženy končetiny, pánev, méně často hrudní stěna či páteř.

Zhoubné nádory měkkých tkání (dále jako STS, z anglického Soft Tissue Sarcoma) zahrnují více než 50 histologických subtypů, které se liší svým biologickým chováním, prognózou i možnou odpovědí na léčbu. Vznikají nejčastěji v oblasti končetin a tzv. končetinových ple-

tenců, méně často v oblasti retroperitonea (prostor mezi zadní stěnou břišní a nástěnou pobřišnicí) či jinde.



• Dědičnost

Většina sarkomů vzniká až v průběhu života jedince, tedy v důsledku genetických změn, ke kterým dochází až po narození. Až na výjimky tedy nemají charakter dědičného onemocnění. Mohou se však vyskytnout u jedinců v rodinách s některými dědičnými nádorovými syndromy (např. Gardnerův syndrom, neurofibromatoza, syndrom Li-Fraumeni, tuberozní skleroza, mutace Rb genu).

• Rizikové faktory, možnosti prevence

Velká část pacientů zdůrazňuje úrazový děj v předchozí anamnéze. Dosud však žádná studie neprokázala jednoznačný vztah mezi úrazem (jako příčinou) a vznikem sarkomu. Vyjma dědičných genetických syndromů uvedených v předchozím odstavci jsou známy některé další stavy, které mohou hrát důležitou roli při vzniku sarkomů. Je znám vyšší výskyt sekundárních osteosarkomů u Page-

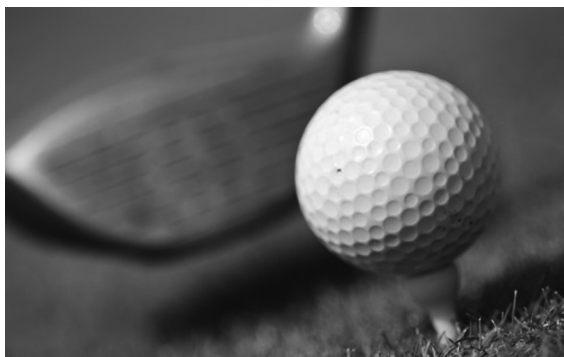
tovy choroby, osteogenesis imperfecta, u kostních infarktů, u osteochondromu, neosifikujícího fibromu, fibrózní dysplazie, chronické osteomyelitidy, aneurysmatické kostní cysty a dalších stavů. Podobně až 25 % chondrosarkomů se vyvíjí na podkladě původně benigní chrupavčité léze (Ollierova choroba, Maffucciho syndrom, chondromyoidní fibrom, chondroblastom, synoviální chondromatóza...). Všechny uvedené benigní léze vyžadují pravidelné ortopedické sledování. Vzácně mohou oba typy sarkomy vzniknout jako tzv. sekundární malignita, tedy v terénu dříve exponovaném ionizujícím záření při léčbě jiného nádorového onemocnění (s odstupem v řádu let). Vyšší riziko vzniku měkkotkáňových sarkomů je v terénu, kde dochází k lymfatickému otoku (lymfedému) v důsledku poruchy drenáže mízních cév. Existují data o zvýšeném riziku vzniku sarkomů po expozici některým toxickým chemikáliím. Z výše uvedeného vyplývají pouze omezené možnosti prevence, neexistuje program pro aktivní vyhledávání změn přednádorových nebo časných forem nádoru.

Jsou často nespecifické, což může vést k oddálení stanovení diagnózy. **Sarkomy kostí** se projevují především zhoršující se bolestí (typicky noční), až později se objevuje zduření či změna pohybového stereotypu. Laboratorní vyšetření prováděné praktickým lékařem může být bez patologických hodnot, může (mylně) uspokojit. **Sarkomy měkkých tkání** se naopak projevují nejčastěji nebolestivým zduřením s růstovou dynamikou. V některých méně přístupných lokalizacích mohou dorůstat nádory velkých rozměrů a prvním příznakem může být až tlak nádorové masy na okolní orgány a z toho plynoucí obtíže (bolesti zad, břicha, dušnost, dráždivý kašel, poruchy vyprazd-

ňování, poruchy hybnosti, oslabení končetin). Jak bylo zmiňováno výše, často dochází k manifestaci onemocnění po proběhlém úrazu, což vede k podcenění příznaků a opožděné diagnostice.

K vyšetření u odborného lékaře/specialisty by měl být praktickým lékařem odeslán každý pacient:

- se zduřením měkkých tkání větším než 5 cm (nad velikost golfového míčku), i když je nebolestivé,
- se zduřením jakékoliv velikosti, je-li bolestivé,
- má-li zduření růstovou dynamiku v řádu týdnů,
- je-li uloženo v hloubce nebo je nepohyblivé, fixované k okolním orgánům,
- objeví-li se znovu po předchozím odstranění, i když šlo dříve o lézi nezahoubnou,
- pacient se zhoršující se především noční bolestí skeletu, která nereaguje na běžná analgetika.



• Diagnostika

Základem je dobře odebraná anamnéza a klinické vyšetření celého těla. Každé podezřelé měkkotkáňové ložisko je třeba vyšetřit orientačně ultrazvukem (limita-

ce zkušeností lékaře v terénu), s následným doplněním magnetické rezonance (MR - končetiny) nebo počítačové tomografie (CT – hrudník, břicho). S tímto nálezem by měl být pacient odeslán na specializované pracoviště. Podobně při podezření na sarkom kosti - již nejasná léze zachycená na prostém RTG snímku je indikací k odeslání pacienta (dosud onkologicky neléčeného) na specializované pracoviště, které se diagnostikou a léčbou sarkomů zabývá.

Doplněná zobrazovací vyšetření ozřejmí přesnou lokalizaci nádoru, jeho velikost a především vztah k okolním orgánům a strukturám. Následuje rychlé histologické vyšetření, tedy cílený odběr vzorku k vyšetření pod mikroskopem, které by již mělo provádět specializované pracoviště. U dobře dostupných lézí je možný cílený odběr vzorku tkáně silnou jehlou pod kontrolou UZ/CT zkušeným intervenčním radiologem, neboť je třeba označení vstupu a cesty odběru. Množství a kvalita odebraného materiálu bývá limitujícím faktorem, proto více než polovina pacientů podstupuje odběr tkáně v krátkodobé celkové anestezii. Cílem je zajistit dostatek materiálu k posouzení patologem, neboť dobře vyhodnocená histologie je pro plánování dalšího postupu zásadní. Vyjma standardního histologického vyšetření se provádí vyšetření imunohistochemická a také molekulárně genetická. Společně mohou přispět k přesnější identifikaci typu sarkomu, jeho prognózy a v neposlední řadě k možnosti využití specificky zacílené léčby (např. u gastrointestinálního stromálního nádoru). Iniciálně lze akceptovat pouze chirurgické odstranění periferního zduření pod 5 cm bez předchozí histologické verifikace. V závislosti na histologii a biologickém chování nádoru jsou doplňována některá

další vyšetření (RTG /CT hrudníku, UZ/CT břicha, scintigrafické vyšetření skeletu...).

• **Stadia onemocnění**

Stanovení rozsahu onemocnění, tedy určení klinického stadia nemoci, je nezbytné pro rozhodování o nejvhodnějším léčebném postupu, a to pro každého pacienta individuálně. Zkušenému týmu umožní odhadnout, jak by mohl nádor na jednotlivé modalities léčby reagovat, či jaká může být pacientova další prognóza. Pro jednotné hodnocení rozsahu onemocnění platí mezinárodní klasifikační systém TNM. Kromě velikosti primárního nádoru (T) hodnotí postižení spádových lymfatických uzlin (N) a především přítomnost či absenci sekundárních nádorových ložisek (= metastáz, M). U většiny sarkomů zohledňuje TNM klasifikace také biologické chování nádoru. Obecně však platí, že je pro další osud nemocného zásadní, zda jde o nemoc lokalizovanou, lokálně pokročilou nebo metastatickou.

• **Léčba, cíle, možnosti**

Prvotním cílem každé protinádorové léčby je snaha o úplné odstranění nádoru a tím uzdravení pacienta (kurativní cíl). Tuto šanci mají především pacienti s lokalizovaným onemocněním zachyceném v časném stadiu. I u této skupiny pacientů je však při dalším sledování zvýšené riziko vzniku recidivy v původním místě, ale především riziko vzniku vzdálených metastáz (zejména plicních). U lokálně pokročilých a hlavně metastatických sarkomů je možnost trvalého vyléčení výrazně méně pravděpodobná. Cílem paliativní onkologické léčby je pak udržení maximálně dobré kvality života spolu se snahou o zpomalení progresu nemoci.

Léčba sarkomů vyžaduje mezioborový přístup ve specializovaném centru s dostupností všech léčebných modalit, jinými slovy má diagnostiku i léčbu každého pacienta „režírovat“ tým lidí, kteří mají v rámci možností našeho malého státu největší zkušenosti s léčbou těchto vzácných diagnóz.

Chirurgická léčba

má v léčbě sarkomů roli zásadní. Je to jediná metoda, která může vést k trvalému vyléčení především u časných stadií onemocnění. Základním požadavkem je kvalita, tedy radikalita chirurgického výkonu = odstranění celého nádoru s dostatečně velkým volným okrajem bez záchytných nádorových buněk (R0 resekce). U malých lokalizovaných nádorů s nízkým stupněm biologické aktivity (zhoubnosti) může být radikální chirurgické řešení jedinou a definitivní léčbou.

Je-li nádor odstraněn operátorem při výkonu celý, avšak při mikroskopickém vyšetření jsou nalezeny nádorové buňky na okrajích či spodině, jde o výkon neradikální (R1 resekce) podobně jako výkon, při kterém nebylo možné při operačním výkonu odstranit všechnu nádorovou tkáň (R2 resekce).

Po neradikálním chirurgickém výkonu se vždy zvažuje reoperace (bez nebo po jiné léčbě). Není-li z různých důvodů možná, pak je doporučováno pooperační ozáření, jehož cílem je snížit riziko vzniku recidivy v místě. Amputační výkony v oblasti končetin se dnes provádějí násobně méně nežli před 20 lety. I při lokálně pokročilých nálezech panuje snaha o končetinu šetřící výkony (za použití chemo/radioterapie dle histologického subtypu). Indikací

pro provedení amputačního výkonu je nadále přítomnost rozsáhle ulcerovaného tumoru (otevřený či hrozící vřed = otevřená rána), místní recidiva dříve „lege artis“ = správně léčeného sarkomu či situace, kdy by byl funkční výsledek zachované končetiny neuspokojivý. Limitací je rovněž situace, kdy je do nádoru zcela zavzat nervověcévní svazek, což je stav, který dle našich zkušeností zásadně neovlivní ani případná předoperační léčba.

Problémem rovněž zůstávají reoperace po R1/R2 resekci v oblasti hrudníku či břicha, které jsou většinou problematické a jen obtížně proveditelné. V těchto lokalitách platí dvojnásobný důraz na iniciální naplánování léčebného postupu ještě před jakoukoliv intervencí.



Léčba zářením (radioterapie)

Cílem ozáření je zvýšení lokální kontroly a tím snížení rizika vzniku místní recidivy. Nejčastěji se využívá jako léčba „zajišťovací“ po odstranění větších a histologicky méně příznivých sarkomů (měkkých tkání/Ewingův sarkom). Radioterapii lze aplikovat i předoperačně u nádorů, které jsou obtížně operovatelné. Zde je cílem ohraničení

a zmenšení nádoru i redukce jeho viability (schopnosti přežít). Jak před-, tak i pooperační ozáření prokazatelně snižují riziko vzniku místní recidivy (znovuobjevení v původním místě).

V neposlední řadě má ozařování svoje místo v léčbě paliativní, v léčbě analgetické.

V současné době umožňuje moderní přístrojová technika optimalizovat ozáření tak, aby se maximum dávky záření dostalo do nádorové tkáně nebo původního lůžka nádoru a jen minimum dávky se dostalo do okolních zdravých tkání. Riziko trvalého poškození zdravých tkání je tedy minimalizováno.

Izolovaná hypertermická perfuze končetiny (ILP)

Jde o metodu, kterou lze ve vhodných případech využít u lokoregionálně velmi rozsáhlých nádorů či jejich recidiv, kde by byl jinak amputační výkon nezbytný. Jde o promývání končetiny s nádorem pomocí přístroje pro mimotělní oběh, ve kterém je krev ohřívána na teplotu 40-42 stupňů Celsia a která poté proudí po dobu jedné hodiny v krevním řečišti končetiny. Vysoká teplota tak zpomaluje až zastavuje dělení nádorových buněk, může dojít k jejich úmrtí. K posílení protinádorového účinku vysoké teploty se přidává do uzavřeného oběhu cytostatikum nebo biologická látka. Tím, že tyto látky cirkulují pouze v oblasti končetiny, mohou být použity ve vyšších dávkách, bez nežádoucího celotělového účinku. Lokální účinnost této metody je relativně vysoká, nemá však účinek systémový, neovlivní případné metastázy mimo promývanou oblast.

Systémová léčba

je léčbou s ambicemi ovlivnit nádorové buňky v kterékoliv části lidského těla.

Může se jednat o léčbu předoperační (neoadjuvantní, indukční) s cílem zmenšení nádorové masy a zvýšení předpokladu kompletního odstranění nádoru (konvenční osteogenní sarkom, Ewingův sarkom, některé pokročilé STS) nebo o léčbu pooperační (adjuvantní) k zajištění lokální kontroly nemoci (zabránit návratu nádoru v původní lokalitě) a ovlivnění možné zbytkové nemoci v těle (zabránit návratu nemoci v místě vzdáleném prvotnímu ložisku). Je třeba zdůraznit, že žádná systémová léčba nenahradí R0 resekci.

V případě metastatické nemoci s nemožností chirurgického řešení všech ložisek je paliativní systémová léčba metodou volby. Jejím cílem je zpomalení růstu nádorových buněk, zlepšení obtíží a udržení uspokojivé kvality života. Léčba každého pacienta je výsostně individuální. Jsou případy, kdy maximalizovaná symptomatická a podpůrná terapie je pro pacienta tou nejvhodnější volbou.

Mezi léčbu systémovou patří léčba cytostatiky (chemoterapie) a léčba tzv. cílená.

Léčba cytostatická využívá vlastnosti některých chemických látek, které různým způsobem ovlivňují a narušují buněčné pochody, blokují buněčné dělení a stimulují odumírání buněk poškozených. Jejich účinek není specifický a tím působí i na buňky zdravé. Může docházet ke vzniku nežádoucích vedlejších účinků. V léčbě STS u dospělých pacientů se z cytostatik nejvíce používají antracykliny (doxorubicin, epirubicin), ifosfamid, dakarbazin, trabektedin, taxany (paklitaxel, docetaxel), gemcitabin, eribulin. V léčbě osteogenních sarkomů především methotrexat, doxorubicin, cisplatina, v léčbě Ewingova sarkomu pak

doxorubin, ifosfamid, etoposid, vinkristin, cyklofosfamid, aktinomycin D.

Cílená léčba míří svým účinkem na buňky nádorové, vliv na zdravé buňky je minimální. V léčbě STS se využívají látky ze skupiny tzv. inhibitorů thyrozinových kináz (TKI). Thyrozinkináza je enzym, jehož funkce je nezbytná pro přenos signálu z okolí dovnitř nádorové buňky. Buňce, která tyto signály ze svého okolí nemůže přijímat, se přestává dělit, přestává růst, až umírá. Navíc dochází k potlačení novotvorby cév potřebných k výživě nádoru. Pro léčbu STS (vyjma liposarkomu) je dostupný pazopanib.

Léčebně zcela samostatnou skupinu STS tvoří gastrointestinální stromální nádor, jehož prognózu před 20 lety zásadně změnilo právě zavedení TKI (imatinib, sunitinib, regorafenib). Novou nadějnou látkou se jeví olaratumab, jde o humánní monoklonální protilátku blokující signální dráhu receptoru α pro růstový faktor odvozený z destiček (PDGFR- α). Tato nadějná látka vyžaduje však potvrzení účinku v objemnějších klinických studiích.

• **Vedlejší účinky léčby**

Protinádorová léčba má prakticky vždy některé nežádoucí účinky. Jejich intenzita je u jednotlivých léčených nemocných různá, stejně jako i délka jejich trvání.

Vedlejší účinky operace

Závisí na typu operace, celkovém zdraví pacienta a dalších faktorech. Sarkomy patří mezi nejzávažnější onkologické diagnózy, které výrazně negativně ovlivňují psychiku a prožívání pacientů již svými doprovodnými symptomy jako jsou bolesti, slabost, ztráta mobility a samoobsluhy. Společná všem pacientům obecně je celková

slabost po operaci, únava. Mohou mít dechové obtíže. Po operaci pacienti dostávají několik dnů infuzní terapii, aby se zajistila dostatečná výživa organismu a jeho zavodnění, provádí se bilance příjmu a výdeje tekutin. Doba hospitalizace je u každého pacienta jiná. U pacientů po předchozí chemo a/nebo radioterapii mohou po operaci nastat potíže spojené s poruchou hojení rány.

Vedlejší účinky radiční terapie

Závisí na léčebné dávce a na části těla, které je radiaci podrobena. Typická je únava v průběhu i po skončení ozáření.

Vedlejší účinky systémové léčby

Ze zdravých buněk jsou vůči cytostatikům nejvíce citlivější buňky krevní, buňky střevní sliznice a vlasových váčků. Některá chemoterapeutika vykazují toxické účinky na buňky jaterní, ledvinné, na buňky nervové či srdeční tkáně. V současné době máme možnosti, jak mnoha nežádoucím účinkům předcházet nebo jen výrazně tlumit. Nežádoucí účinky nemusejí být u všech osob stejné, obecně může docházet k poklesu počtu bílých krvinek, červeného krevního barviva i krevních deštiček, což se klinicky může projevit rozvojem infekce pro sníženou obranyschopnost, krvácivými projevy v nejrůznejších lokalitách, anemickým syndromem (únava, dušnost, zrychlený krevní pulz, hučení v uších, poruchy zraku). Slizniční postižení se manifestuje rozvojem aft v dutině ustní, nechutenstvím, nevolností, zvracením, průjmem. Poškození vlasových buněk vede k přechodnému vypadání vlasů. Dalšími vedlejšími účinky mohou být otoky, zvýšená teplota, bolesti svalů, brnění části těla a v neposlední řadě výrazná únava. Léčba

cílená je obecně lépe tolerována, mohou se však projevovat specifické nežádoucí účinky (nechutenství, únava, vyrážka, průjem, pokles váhy, změna barvy vlasů, snížená funkce štítné žlázy, vzestup krevního tlaku). Nebývají však závažné a často v průběhu léčby odeznívají.

• **Sledování po ukončení léčby**

Po ukončení onkologické léčby jsou další lékařské kontroly nezbytné. Jejich hlavním cílem je včas odhalit případný návrat nádorového procesu stejně jako sledování možných pozdních vedlejších účinků onkologické léčby. Jednoznačná doporučení pro frekvenci kontrol a provádění zobrazovacích metod dána nejsou. Kromě klinické a laboratorní kontroly se uplatňují jednotlivé zobrazovací metody s ohledem na typ onemocnění a v intervalu dle individuálního stanovení. Pacienti po léčbě sarkomů jsou však sledováni dlouhodobě, většinou alespon 10 let, někteří doživotně.

• **Psychosociální podpora a léčba**

Onemocnění vždy změní život pacienta i celé jeho rodiny. Každé onkologické onemocnění vyvolává v člověku emocionální tíseň, působí stres a generuje změny chování a myšlení způsobené strachem z bazálního ohrožení, tedy možné smrti. Pacienti často těžce zvládají samotnou léčbu, obvykle dlouhodobou, oslabuje se jejich adaptační potenciál, trpí úzkostmi, depresemi. Potřebují intenzivní a dlouhodobou psychickou podporu, což představuje velký nárok na jejich blízké okolí. Rodiny a blízcí těchto pacientů také často trpí psychickými obtížemi. Je třeba zmínit, že v konečném důsledku je léčba pacientů se sarkomem velmi psychicky náročná i pro lékaře a ošetřující personál,

protože jde vesměs o specifickou skupinu ať již věkem, tak např. nároky na čas či invazivitu postupů léčby.

Život s vážně nemocným pacientem není jednoduchý. Přínosem je rodina nemocného a přátelé, ale rovněž lidé, kteří nádorovým onemocněním prošli také. Pacienti se zhoubnými nádory se mohou scházet, navzájem si svými zkušenostmi pomáhat a učit se, jak s onemocněním a vedlejšími účinky terapie žít a bojovat. Nutno však poznamenat, že ne každému tento způsob komunikace vyhovuje.

Lidé se zhoubným onemocněním mají ale také obavy o svou budoucnost, o svoji práci, rodinu, o denní aktivity. Lékaři, sestry a další členové léčebného týmu se proto snaží odpovídat na otázky kladené před a během léčby. Vhodné jsou také setkání se sociální pracovnící, která pomáhá nemocnému řešit sociální potíže vzniklé onemocněním. Sociální pracovníce je často zaměstnaná přímo v nemocnici, takže nemocný může již za hospitalizace dostat odpovědi na své otázky a zajistit si např. ošetrovatelskou péči doma. Porada se sociálním pracovníkem může pomoci vyřešit obtíže s bydlením, domácí péčí, zaměstnáním, problémy ekonomické a finanční. Psycholog poradí, jak bojovat s duševním napětím, pocity bezmoci a jak si udržet denní aktivity, na které byl člověk zvyklý před léčbou. Cennou podporou mohou být také různé skupiny nebo společnosti, které sdružují onkologické nemocné. Pro věřící je jistě velmi důležitá pomoc duchovního.

Mnoho rad a informací lze nalézt na internetových stránkách se zdravotnickou tematikou. K dispozici je spektrum serverů na internetu v češtině i jiných jazycích. K dispozici jsou i četné publikace pro pacienty, mnoho z nich lze zakoupit také v knihkupectvích.

Literatura:

[1] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone, 4th ed. Lyon, IARC Press 2013.

[2] Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al, for the RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013; 49: 684–695.

[3] Ústav zdravotnických informací a statistik ČR, Národní onkologický registr (NOR), <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>, stránka navštívena 27.10.2018.

[4] Casali PD, Abecassis N, Bauer S, et. al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018, May 28, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096>.

[5] Casali PG, Abecassis N, Bauer E et. al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv68–iv78.

[6] Modrá kniha, Zhoubný novotvar měkkých tkání (C 36, C 38, 47-49), <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/9-zhoubny-novotvar-mekkych-tkani-c36-c38-47-49/>, navštíveno 27.10.2018.

[7] <https://www.mou.cz/diagnozy>

[8] <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory>