



EVROPSKÁ UNIE



# Základy klinické onkologie

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

## Cíle učení:

- Získat přehled o klinických aspektech onkologie
- Porozumět organizaci onkologické péči v ČR
- Seznámit se s diagnostickými možnostmi a léčebnými postupy u nejčastějších nádorových onemocnění

## Výstup z učení:

- **vzájemné porozumění biologa a lékaře nad společným výzkumným tématem**

Nacházíte se zde: [Úvod](#) > [Modulární struktura studia](#) > [Moduly zaměřené na biologii člověka a živočichů](#) > [Nádorová biologie](#)

### PŘEDMĚTY DLE MODULŮ

A. [Moduly základních a obecně orientovaných disciplín](#)

B. [Metodické moduly](#)

C. [Moduly zaměřené na biologii člověka a živočichů](#)

C1. [Antropobiologie](#)

C2. [Genetika člověka](#)

C3. [Buněčná biologie živočichů](#)

C4. [Embryologie a vývojová biologie živočichů](#)

C5. [Imunologie](#)

C6. [Fyziologie živočichů](#)

C7. [Genetika živočichů](#)

### Nádorová biologie

+ Časopisový klub nádorové biologie I

+ Časopisový klub nádorové biologie II

+ Experimentální onkologie ←

+ Genotoxicita a karcinogeneze

+ Molekulární biologie nádorů ←

+ Úvod do molekulární medicíny ←

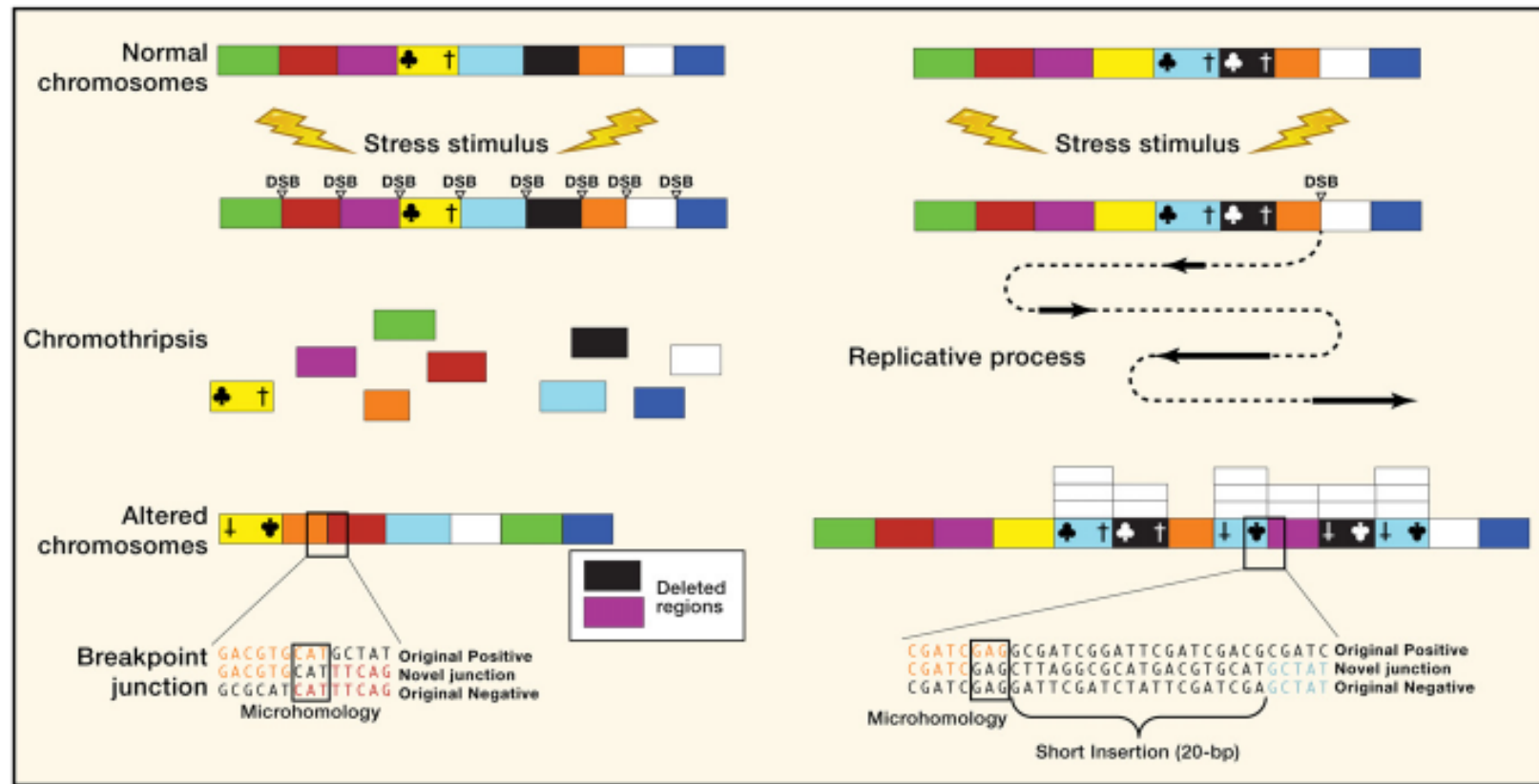
+ Základy klinické onkologie ←

+ Zdravotní rizika

## Nádor:

- Neregulovaný růst tkáně s autonomní povahou, postrádající fyziologickou funkci v organismu
- Podstatou kancerogeneze jsou genetické a epigenetické změny (nádor jako **onemocnění genomu a epigenomu**)
- Proces kancerogeneze je *většinou* chápán jako vícestupňový

# Chromothripsis (2-3 % nádorů)



**Figure 1. Chromothripsis Reshapes the Genomic Landscape in a Single Devastating Event**

Overview of chromothripsis. Stress stimulus may help to trigger the shattering process in localized regions that are subsequently stitched back together. (Left) Stress simultaneously generates double-strand breaks (triangle) that are joined together to generate a derivative chromosome, potentially resulting in regions being deleted. The breakpoint junction reveals microhomology, without insertions, thereby supporting NHEJ. (Right) A replicative stress generates a nick in the chromosome, causing a replication fork to collapse. MMBIR results in the duplication and triplication represented by two or three rectangles above the altered chromosome, respectively. An example breakpoint junction reveals microhomology as well as a short insert.

Christopher A. Maher<sup>1,2,3,\*</sup> and Richard K. Wilson<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>The Genome Institute

<sup>2</sup>Division of Oncology, Department of Medicine

<sup>3</sup>Department of Genetics

Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63108, USA

\*Correspondence: cmaher@dom.wustl.edu

DOI 10.1016/j.cell.2012.01.006

Cell 148, January 20, 2012



# Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan<sup>1,2,\*</sup> and Robert A. Weinberg<sup>3,\*</sup>

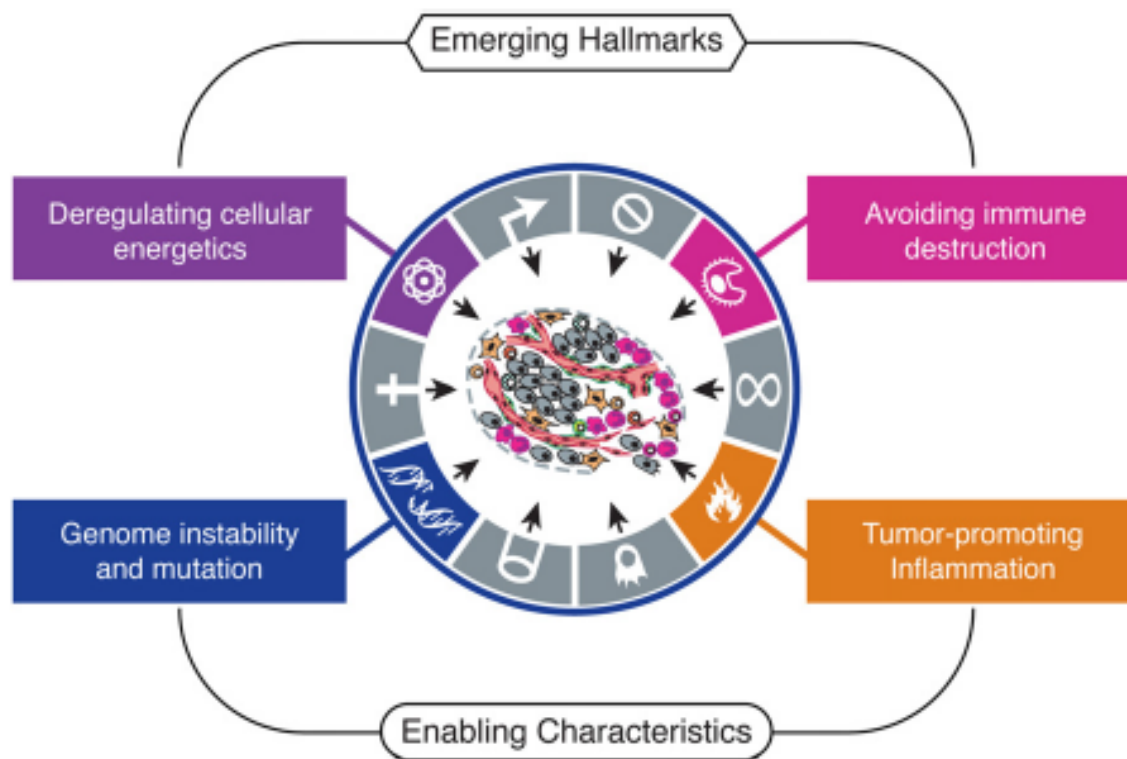
<sup>1</sup>The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland

<sup>2</sup>The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

<sup>3</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research, Ludwig/MIT Center for Molecular Oncology, and MIT Department of Biology, Cambridge, MA 02142, USA

\*Correspondence: dh@epfl.ch (D.H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.)

DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013

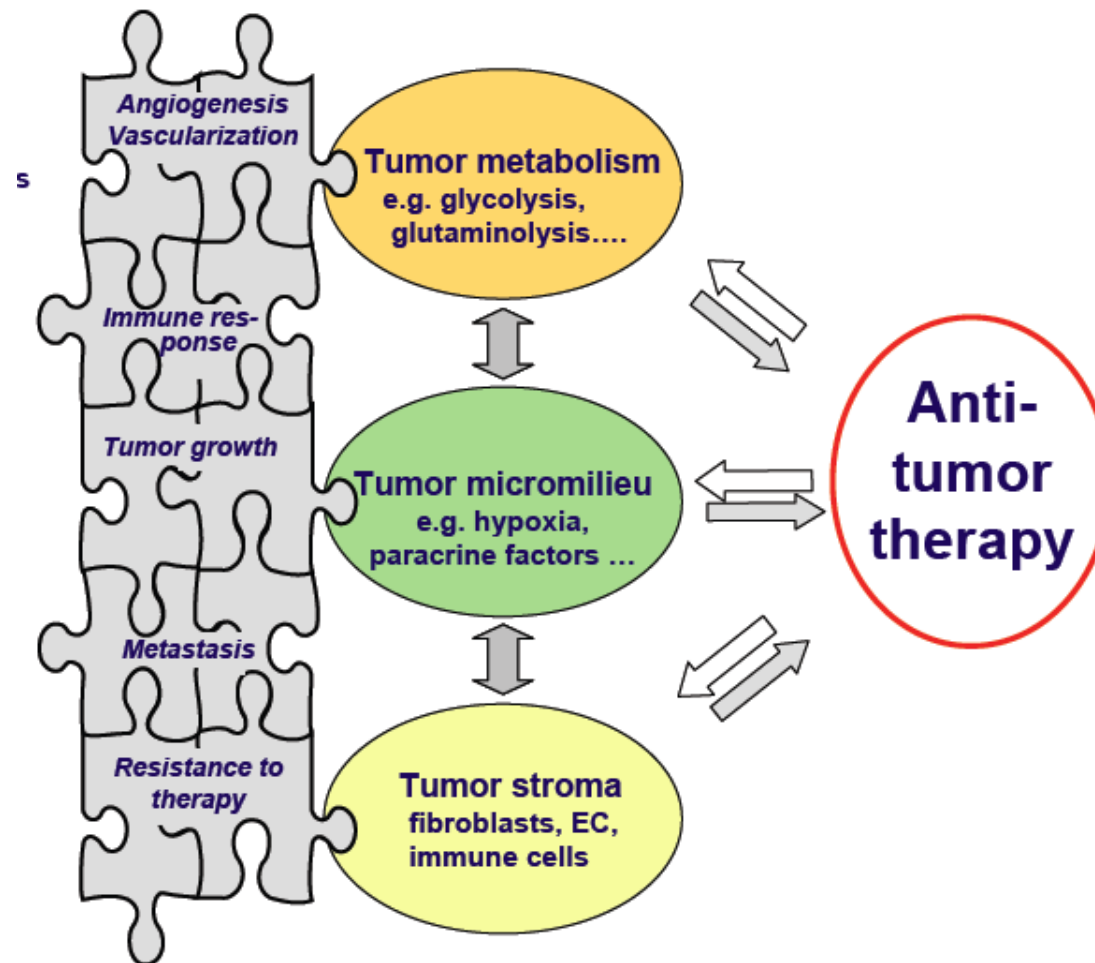


**Figure 3. Emerging Hallmarks and Enabling Characteristics**

An increasing body of research suggests that two additional hallmarks of cancer are involved in the pathogenesis of some and perhaps all cancers. One involves the capability to modify, or reprogram, cellular metabolism in order to most effectively support neoplastic proliferation. The second allows cancer cells to evade immunological destruction, in particular by T and B lymphocytes, macrophages, and natural killer cells. Because neither capability is yet generalized and fully validated, they are labeled as emerging hallmarks. Additionally, two consequential characteristics of neoplasia facilitate acquisition of both core and emerging hallmarks. Genomic instability and thus mutability endow cancer cells with genetic alterations that drive tumor progression. Inflammation by innate immune cells designed to fight infections and heal wounds can instead result in their inadvertent support of multiple hallmark capabilities, thereby manifesting the now widely appreciated tumor-promoting consequences of inflammatory responses.

# Solidní nádor jako **komplexní tkáň**

- nádorové buňky
- buňky podpůrné (fibroblasty, endotel, BBB, imunitní systém ..)
- extracelulární matrix



# Nádor jako druhá nejčastější příčina úmrtí v ČR

## Epidemiologie nádorů

ČR: počet obyvatel 10 538 275 (1.1.2015)

hrubá úmrtnost – celkem 108 189 (r. 2012)

standardizovaná úmrtnost (očistěno od vlivu věkové struktury)

– muži 903,1 / 100 tis obyvatel

– ženy 542,6 / 100 tis obyvatel

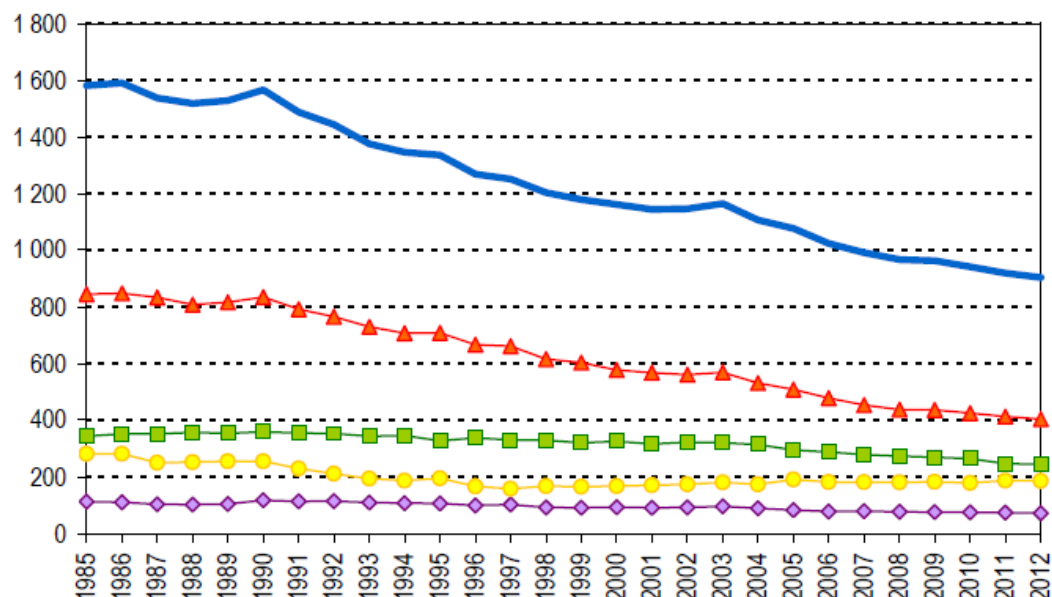
střední očekávaná délka života při narození (2012): muži 75,0 / ženy 80,9 roku



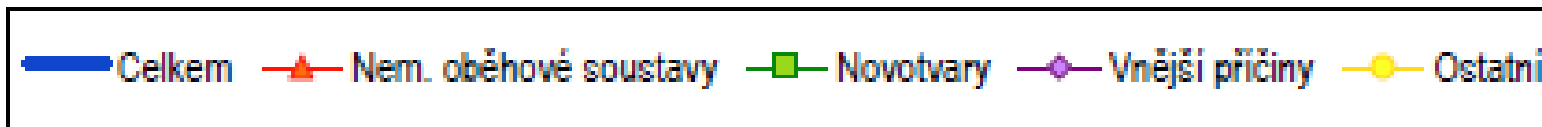
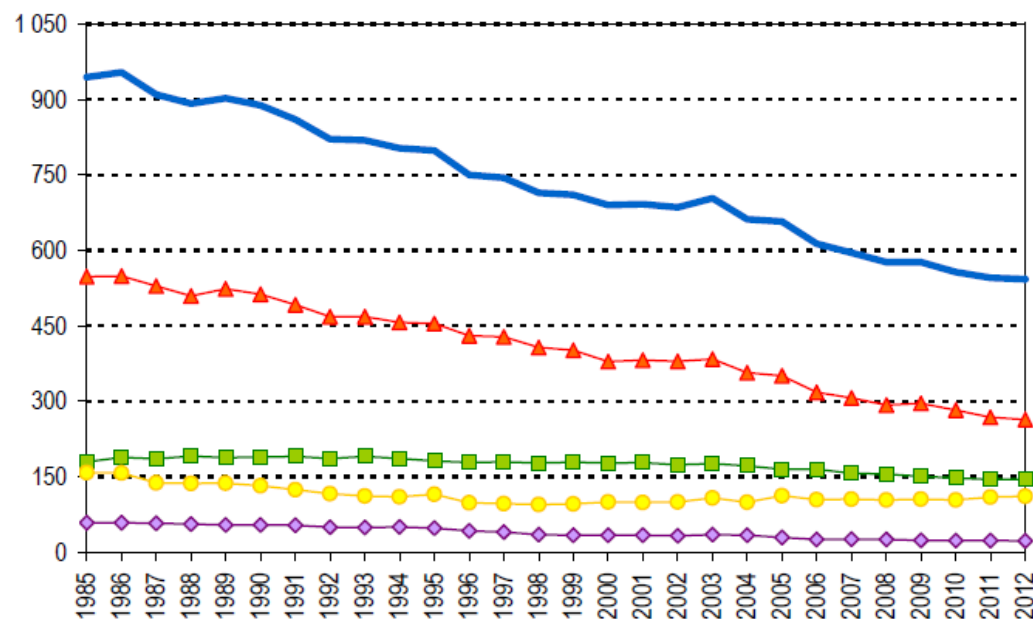
# Téma 01 - Nádor jako druhá nejčastější příčina úmrtí v ČR

1. Vývoj standardizované úmrtnosti podle příčin smrti (na 100 000 osob)

MUŽI



ŽENY



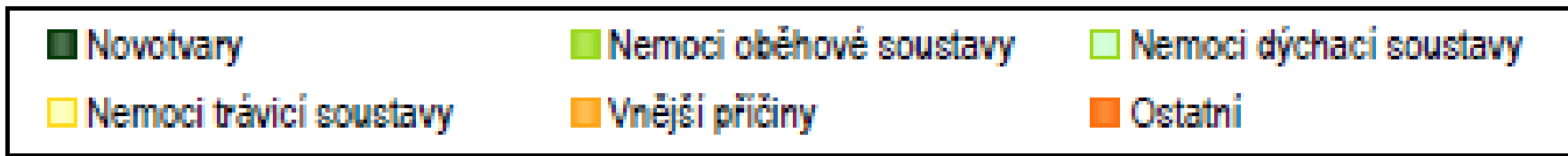
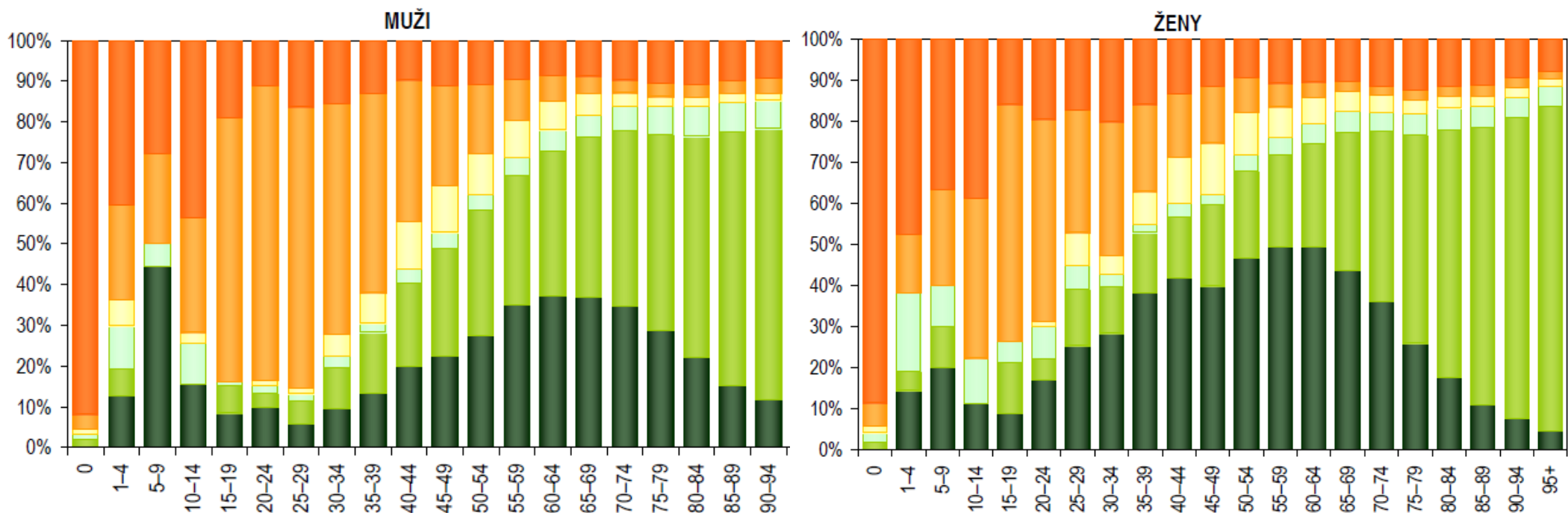
Zemřelí 2012

<http://www.uzis.cz/>

# Téma 01 - Nádor jako druhá nejčastější příčina úmrtí v ČR

## struktura příčin – relativní vyjádření ve věkových kategoriích

Struktura zemřelých podle příčin smrti a věku



**Table 1.1****Ten Leading Causes of Death among US Children Aged 1–14 years, 2005**

Rank	Cause of Death	Number of Deaths	Total Deaths (%)
1	Accidents (unintentional injuries)	4079	36
2	Cancer	1377	12
3	Congenital anomalies	918	8
4	Assault (homicide)	718	6
5	Heart disease	403	4
6	Intentional self-harm (suicide)	272	2
7	Influenza and pneumonia	216	2
8	Septicemia	166	2
9	Chronic lower respiratory disease	160	1
10	Cerebrovascular disease	157	1

Data from Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71–96.

## Zemřelí podle místa úmrtí v roce 2009

Místo úmrtí	Absolutně			V %		
	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
Doma	11 631	9 713	21 344	21,5	18,2	19,9
V nemocnici	32 429	32 107	64 536	60,0	60,2	60,1
V léčebném ústavu	4 447	5 731	10 178	8,2	10,7	9,5
Na ulici či veřejném místě	1 693	447	2 140	3,1	0,8	2,0
Při převozu	267	165	432	0,5	0,3	0,4
V sociálním zařízení	1 703	4 155	5 858	3,1	7,8	5,5
Ostatní	1 910	1 023	2 933	3,5	1,9	2,7
<b>Celkem</b>	<b>54 080</b>	<b>53 341</b>	<b>107 421</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

## Zemřelí podle místa úmrtí v roce 2012

Místo úmrtí	Absolutně			V %		
	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem
Doma	12 439	10 237	22 676	22,8	19,1	21,0
V nemocnici	31 588	31 490	63 078	57,9	58,7	58,3
V léčebném ústavu	4 496	5 517	10 013	8,2	10,3	9,2
Na ulici či veřejném místě	1 710	450	2 160	3,1	0,8	2,0
Při převozu	314	203	517	0,6	0,4	0,5
V sociálním zařízení	2 054	4 846	6 900	3,8	9,0	6,4
Ostatní	1 949	896	2 845	3,6	1,7	2,6
<b>Celkem</b>	<b>54 550</b>	<b>53 639</b>	<b>108 189</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Odbočka č. 1 : *Etické aspekty umírání pacienta s nádorovým onemocněním*

Odbočka k etickým tématům .....

- Problematika umírání / infaustní prognosy / euthanasie
- Odmítnutí léčby pacientem / či jeho zákonným zástupcem
- Alternativní léčba v onkologii
- Léčba v rámci klinických studií
- Problematika užití léčiv „off-label“

# Epidemiologické charakteristiky

(nejen v onkologii):

- Řada ukazatelů, základními jsou

**incidence, prevalence a mortalita**

Jejich údaje mohou být vyjádřeny

- a) v absolutních počtech** (za celou populaci nebo věkovou skupinu)
- b) relativně, v přepočtu** na 100 tisíc obyvatel v exponované či standardizované populaci

Např. tedy: hrubá incidence, věkově specifická incidence, standardizovaná incidence ...

# Epidemiologické charakteristiky

(nejen v onkologii):

Obvykle se setkáme s tímto vyjádřením :

- **Incidence** = počet nově dg. případů / 100.000 obyvatel / 1 rok
- **Mortalita** = počet úmrtí / 100.000 obyvatel / 1 rok

**VS.**

- **Prevalence** = okamžitý ukazatel nemocnosti  
= počet hlášených nemocných k určitému datu  
(orientačně jde o součet **léčených a dispenzarizovaných=sledovaných po léčbě**)



# Hlášení zhoubného novotvaru do databáze Národního onkologického registru (NOR) ČR

Evidence zhoubných nádorových onemocnění byla u nás zavedena již v roce 1951. NOR byl ustanoven v roce 1976 – povinné hlášení zhoubných nádorů (ZN)

**Mezinárodní statistické klasifikace (MKN-10)**

[http://www.uzis.cz/system/files/mkn-tabelarni-cast\\_1-1-2013.pdf](http://www.uzis.cz/system/files/mkn-tabelarni-cast_1-1-2013.pdf)

## **ZHOUBNÉ NOVOTVARY (C00–C97)**

**C00–C75 Zhoubné novotvary podle zjištění nebo předpokladu primární, určených lokalizací, vyjma mízní, křetvorné a přídatné tkáně**

C00–C14 Zhoubné novotvary rtu, dutiny ústní a hltanu

C15–C26 Zhoubné novotvary trávicího ústrojí

C30–C39 Zhoubné novotvary dýchací soustavy a nitrohručních  
Orgánů

C40–C41 Zhoubné novotvary kosti a kloubní chrupavky

C43–C44 Melanom a jiné zhoubné novotvary kůže

C45–C49 Zhoubné novotvary mezotelové a měkké tkáně

C50 Zhoubný novotvar prsu

C51–C58 Zhoubné novotvary ženských pohlavních orgánů

C60–C63 Zhoubné novotvary mužských pohlavních orgánů

C64–C68 Zhoubné novotvary močového ústrojí

C69–C72 Zhoubné novotvary oka, mozku a jiných částí centrální nervové soustavy

C73–C75 Zhoubné novotvary štítné žlázy a jiných žláz s vnitřní sekrecí

**C76–C80 Zhoubné novotvary nepřesně určených, sekundárních a neurčených lokalizací**

**C81–C96 Zhoubné novotvary mízní, křetvorné a příbuzné tkáně**

**C97 Zhoubné novotvary mnohočetných samostatných (primárních) lokalizací**

**NOVOTVARY IN SITU (D00–D09)**

**NEZHOUBNÉ NOVOTVARY (D10–D36)**

**NOVOTVARY NEJISTÉHO NEBO NEZNÁMÉHO CHOVÁNÍ (D37–D48)**

# SVOD - (Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat)

The screenshot displays the SVOD website interface. On the left, there is a navigation menu with buttons for 'O PROJEKTU', 'AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ', 'SOFTWARE SVOD', 'EPIDEMIOLOGICKÉ ANALÝZY', and 'PRŮVODCE ANALÝZAMI'. Below these are icons for various data visualization tools and a search bar. A list of links includes 'Publikace, zprávy', 'WWW odkazy', 'Kalendář odborných akcí', 'Onkologické časopisy', 'Služby pro novináře', 'Varování před dezinformací', 'Vaše dotazy', and 'Správce portálu'. At the bottom left, it says 'Další související projekty'.

The main content area features the title 'EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICCE' and a section for 'AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ'. Under 'Epidemiologické analýzy', the option 'INCIDENCE A MORTALITA' is circled in red. Below this, there are links for 'SROVNÁNÍ SE ZAHRANIČÍM' and 'Novinky na portálu'. A news item from 04.01.2008 is visible, mentioning 'Aktualizace dat NOR za rok'.

An inset window titled 'INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase' is highlighted with a red border. It contains a search bar 'Zvolte požadovanou diagnózu' and a human figure with highlighted organs. To the right of the figure, the text reads 'VI. NÁDORY PRSU' followed by a list of diagnostic groups: 'C50 - ZN prsu', 'D05 - Carcinoma in situ prsu', and 'C50.D05 - Nádory prsu'. At the bottom of the inset, there is a link: 'Přímo zobrazit všechny diagnostické skupiny'.

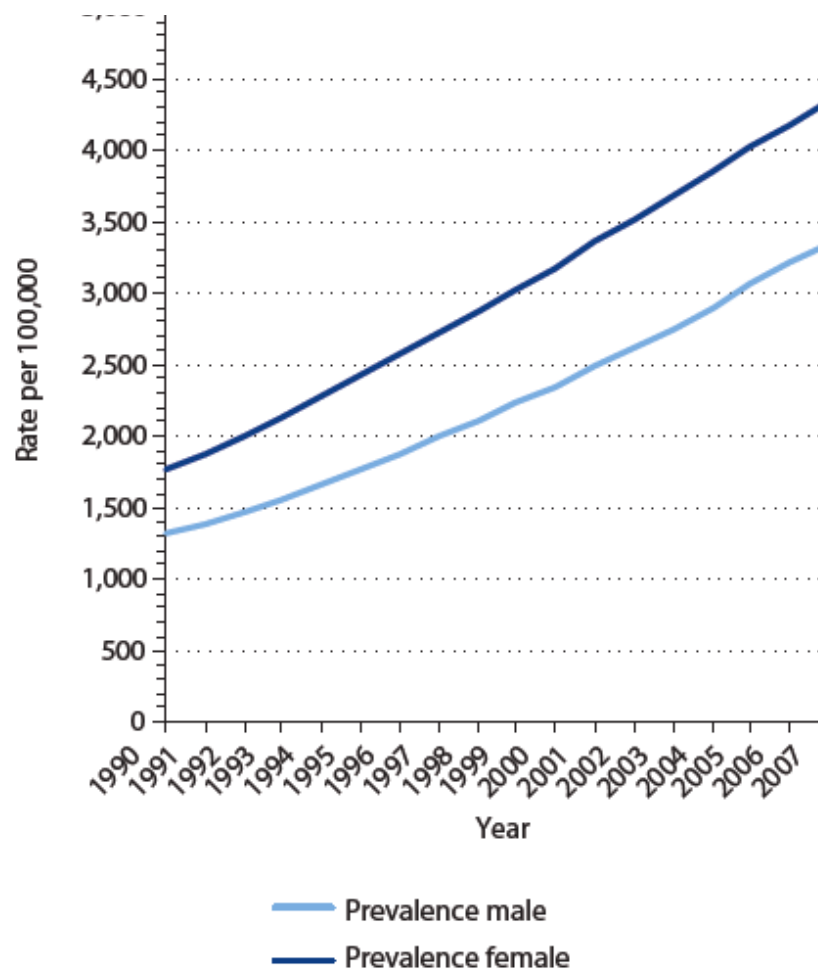
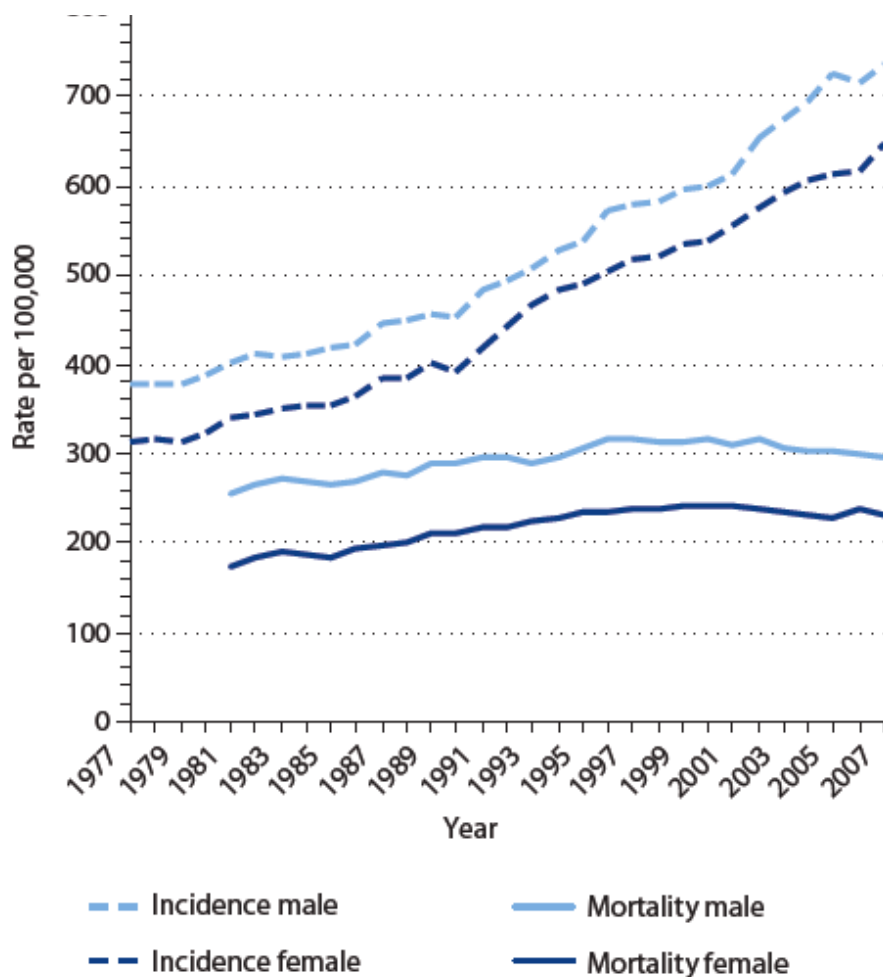
[www.svod.cz](http://www.svod.cz)

**Tab. 3. Cancer epidemiology in the Czech Republic (all cancers including skin neoplasms C00–C97, data from 2007) [16–19].**

Parameter	Male	Female	Total
<b>Overall incidence</b>			
• Absolute number	37,405	34,352	71,757
• Rate per 100 000	735.9	648.4	691.2
Incidence – ranking of Czech Republic worldwide (ASR, estimate from 2008) <sup>1</sup>	7.	15.	12.
Lifetime cumulative risk of cancer (age 0–75 years) <sup>1</sup>	33.8	24.8	28.9
<b>Overall mortality<sup>2</sup></b>			
• Absolute number	15,179	12,180	27,359
• Cases per 100,000 population	298.6	229.9	263.5
Mortality – ranking of Czech Republic worldwide (ASR, estimate from 2008) <sup>1</sup>	18.	36.	17.
Mortality/incidence Ratio <sup>2</sup>	0.41	0.35	0.38
<b>Prevalence</b>			
• Absolute number	170,216	230,048	400,264
• Cases per 100,000 population	3,349	4,342	3,856
<b>Growth index (1997–2007)</b>			
• Incidence	27.1%	25.6%	26.4%
• Mortality <sup>2</sup>	–3.4%	–1.6%	–2.5%
• Prevalence	67.9%	59.2%	62.6%

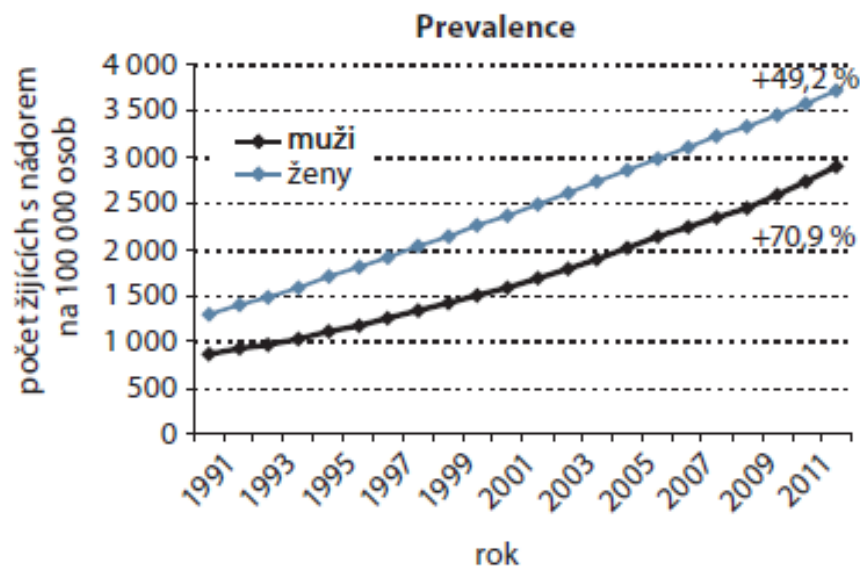
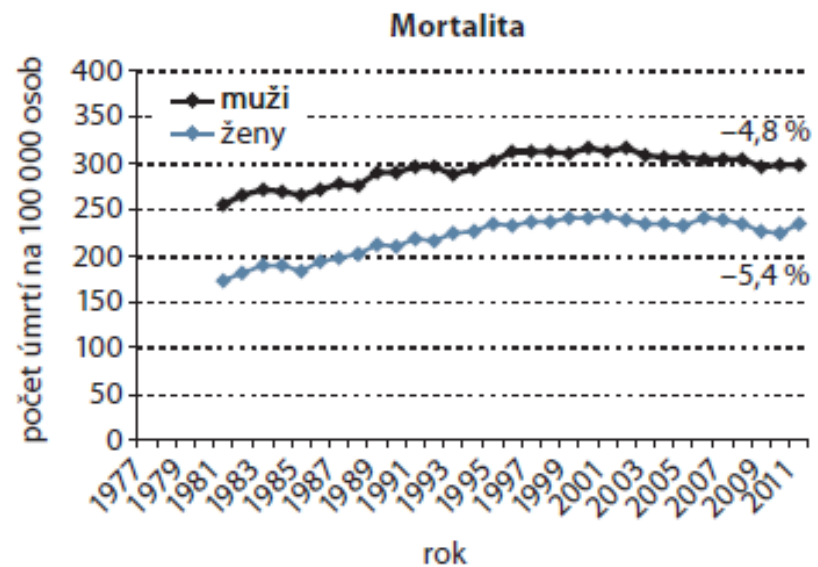
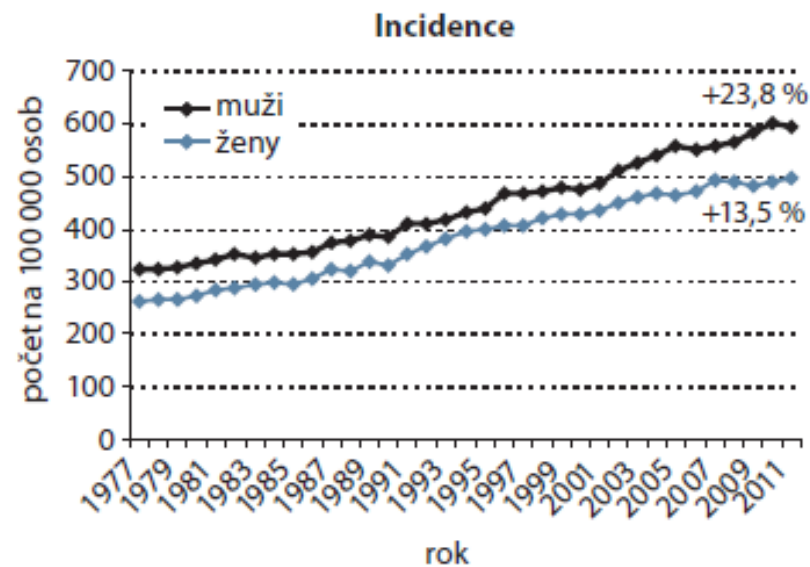
<sup>1</sup> All cancers excluding non-melanoma skin cancer (C00–C97) in age 0–75. Adapted from Ferlay et al [2]; <sup>2</sup> Mortality statistics: Czech Statistical Office [17]

Fig. 1. Overall incidence, mortality and prevalence of all cancer diagnoses (C00–C97) in time trend (National Cancer Registry of the Czech Republic, 1977–2007).



přibližně **každý třetí** občan ČR v průběhu svého života onemocní některým z nádorových onemocnění

přibližně **každý čtvrtý** občan ČR zemře v důsledku nádorového onemocnění (26,5 % v roce 2007)



% – trend růstu mezi roky 2001 a 2011

Rok	Absolutní počty ZN bez C44		
	incidence	mortalita	prevalence
2001	46 817	28 118	214 375
2002	48 763	28 176	225 361
2003	50 140	27 610	237 109
2004	51 366	27 514	249 627
2005	52 224	27 476	262 648
2006	52 262	27 893	275 249
2007	54 355	27 995	289 186
2008	54 914	28 048	303 128
2009	55 732	27 355	317 833
2010	57 242	27 405	333 203
2011	57 094	27 847	347 480

Zdroj: Národní onkologický registr ČR.

Obr. 2. Časové trendy incidence, mortality a prevalence ZN v ČR.

# Nejčastější zhoubné nádory u českých mužů

(1.) nádory kůže mimo melanom (bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom = C44)

		Absolute	Per 100,000 male
Other skin (C44)	Incidence	9,711	191.1
	Mortality	85	1.7

1. nádory prostaty (C61): *absolutní incidence* **5094** / *absolutní mortalita* **1275**

2. nádory tlustého střeva a konečníku (C18-21): **4638** / **2271**

3. bronchogenní karcinom (*lung cancer*) (C33-34): **4630** / **4032**

4. nádory močového měchýře (C67): 1788 / 502

5. nádory ledvin (C64): 1756 / 668

6. nádory hlavy a krku (C00-14): 969 / 523

7. melanom kůže (C43): 993 / 201

8. nádory slinivky (C25): 964 / 897

9. nádory žaludku (C16): 938 / 696

10. leukémie (C91-95): 650 / 415

11: non-Hodgkinské lymfomy (C82-85, C96): 611 / 262

# Nejčastější zhoubné nádory u českých žen

(1.) nádory kůže mimo melanom (bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom = C44)

		Absolute	Per 100,000 female
Other skin (C44)	Incidence	9,017	170.2
	Mortality	51	1.0

1. nádory prsu (C50): *absolutní incidence* **6500** / *absolutní mortalita* **1680**

2. nádory tlustého střeva a konečníku (C18-21): **3188 / 1638**

3. nádory těla děložního (C54-55): **1771 / 430**

4. bronchogenní karcinom (*lung cancer*) (C33-34): 1762 / 1444

5. nádory vaječníků (C56): 1087 / 700

6. nádory ledvin (C64): 1039 / 398

7. melanom kůže (C43): 1023 / 128

8. nádory děložního čípku (cervix) (C53): 990 / 314: :

9. nádory slinivky (C25): 962 / 884

10. nádory močového měchýře (C67): 699 / 195



# Nádory s největší absolutní mortalitou v ČR

## Muži:

1. nádory **plic** (4032)
2. nádory **tlustého střeva a rektu** (2271)
3. nádory **prostaty** (1275)
4. nádory slinivky (897)
5. nádory žaludku (696)

## Ženy:

1. nádory **prsu** (1680)
2. nádory **tlustého střeva a rektu** (1638)
3. nádory **plic** (1444)
4. nádory slinivky (884)
5. nádory vaječníku (700)

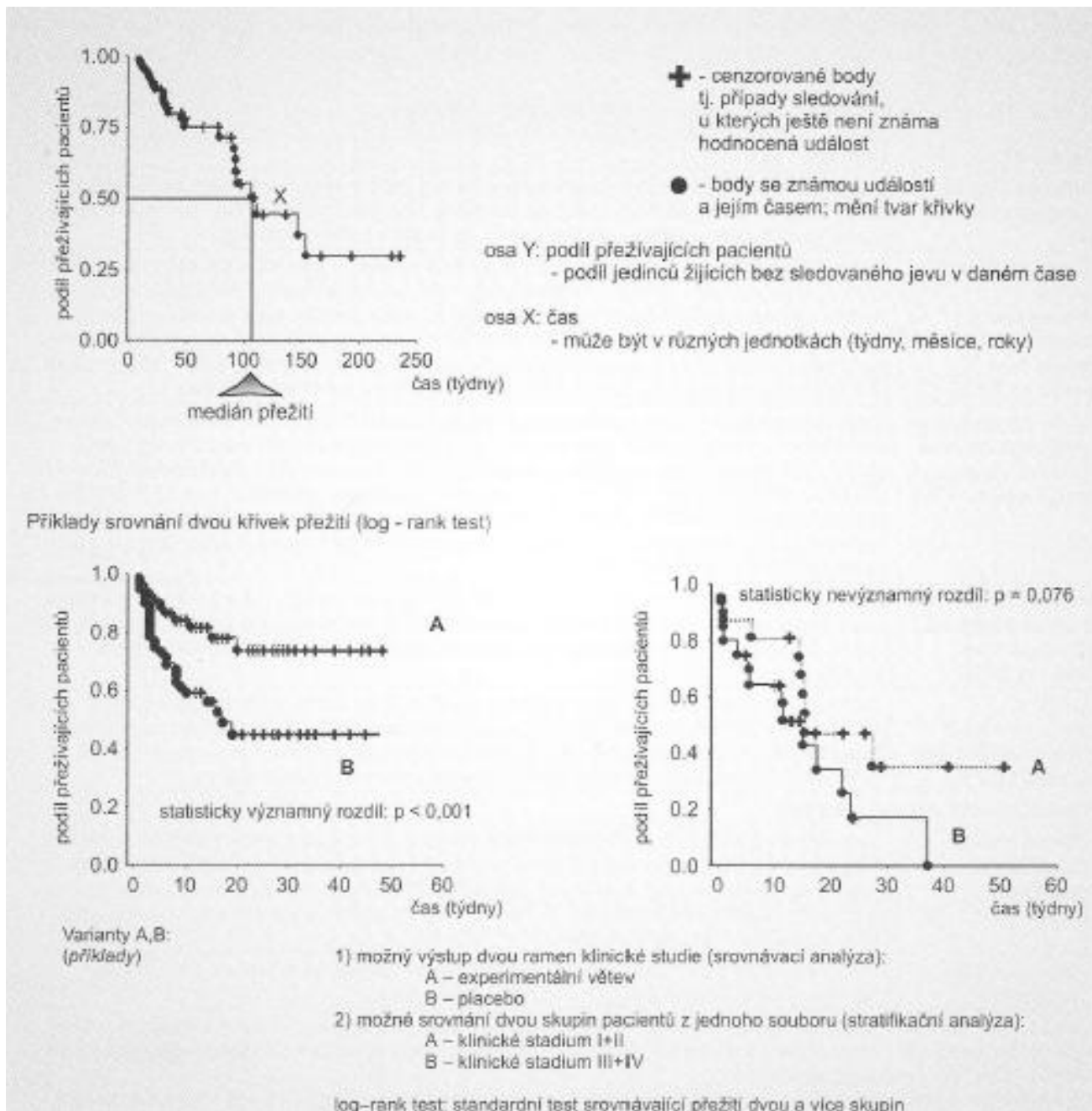
Diagnostická skupina		5-leté přežití (%)	
		EUROCAR	NOR <sup>1</sup>
		E-4	
C62	Varle	93,8	88,9
C73	Štítná žláza	86,5	90,8
C43	Melanom kůže	82,0	82,7
C50	ZN prsu	81,1	76,8
C54	Tělo děložní	78,3	80,6
C61	ZN prostaty	77,0	69,9
C53	Hrdlo děložní (cervix)	66,5	70,8
C67	Močový měchýř	65,8	73,7
C32	Hrtan	63,1	51,6
C64- C66,C68	Ledvina a jiné orgány močových cest	59,2	62,0
C51-C52	Vulva a pochva	57,8	51,9
C18-C21	Tlusté střevo a konečník	53,9	47,1
C56	Vaječník a jiné děložní orgány	41,6	45,5
C16	Žaludek	24,1	19,2
C23-C24	Žlučník a žlučové cesty	14,1	9,9
C34	Průdušky a plíce	12,6	9,2
C15	Jícen	12,3	7,7
C22	Játra a intrahepatální žlučové cesty	8,6	5,2
C25	Slinivka břišní	5,5	4,4

Parametr	Definice
<b>Celkové přežití (Overall survival, OS)</b>	Časový interval mezi datem diagnózy pacienta a datem jeho smrti. Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Analýza může být dle okolností omezena pouze na pacienty s určitou příčinou smrti (primární onemocnění, jiné).
<b>Bezpříznakové přežití (disease-free survival, relaps-free survival, DFS)</b>	Časový interval mezi datem dosažení kompletní remise a prvním projevem další aktivity nemoci (relaps) nebo úmrtím. Hodnocení se týká pouze pacientů, kteří dosáhli kompletní remise onemocnění. Pacienti v kompletní remisi, kteří zemřou před projevem aktivity choroby, jsou plně hodnoceni k datu úmrtí. Smrt pacienta ještě před relapsem je v tomto parametru brána jako projevená událost ("event") a ovlivňuje profil přežití. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy.
<b>Doba do progresse (progression-free interval, time to progression, TTP)</b>	Časový interval mezi datem ukončení konkrétní fáze léčby a datem následné progresse onemocnění. Pacienti, kteří zemřou před projevem progresse jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez progresse onemocnění jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Při hodnocení TTP nemusí pacient žít zcela bez příznaků choroby, může být například ve stavu stabilizovaného onemocnění. Parametr je často využíván pro hodnocení výsledků léčby pokročilých stadií onemocnění nebo léčby relapsů, kde je následná progresse relativně pravděpodobná.
<b>Interval přežití bez příznaků nemoci (Disease free interval, DFI)</b>	Časový interval mezi dosažením kompletní remise a relapsem. Týká se pouze pacientů v kompletní remisi. Pacienti, kteří zemřou před projevem relapsu jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy.
<b>Jakýkoli „time-to-event“ interval (event-free survival, EFS)</b>	Protokolárně specifické parametry přežití, které definují různé události („events“) ve vývoji pacienta. Při definici je třeba dbát na způsob zařazení pacientů zemřelých bez projevu této události, při zařazení smrti jako platné události půjde o hodnocení přežití (EFS), při cenzorování smrti půjde o hodnocení časového intervalu k dané události.
<b>Sumarizované časové intervaly</b>	
<b>Doba trvání kompletní remise</b>	Časový interval mezi dosažením kompletní remise a projevem aktivity nemoci (relaps). Tato charakteristika je vyhodnocována pouze pro pacienty, kteří po určité léčebné fázi dosáhli kompletní remise. V případě celkového hodnocení pacienta, který prošel více fázemi léčby, například při relapsech onemocnění, je možné hodnotit celkovou sumární dobu setrvání v kompletní remisi.
<b>Doba trvání odpovědi</b>	Stejný parametr jako doba trvání kompletní remise, je pouze definičně rozšířen na pacienty s kompletní i částečnou remisí onemocnění.

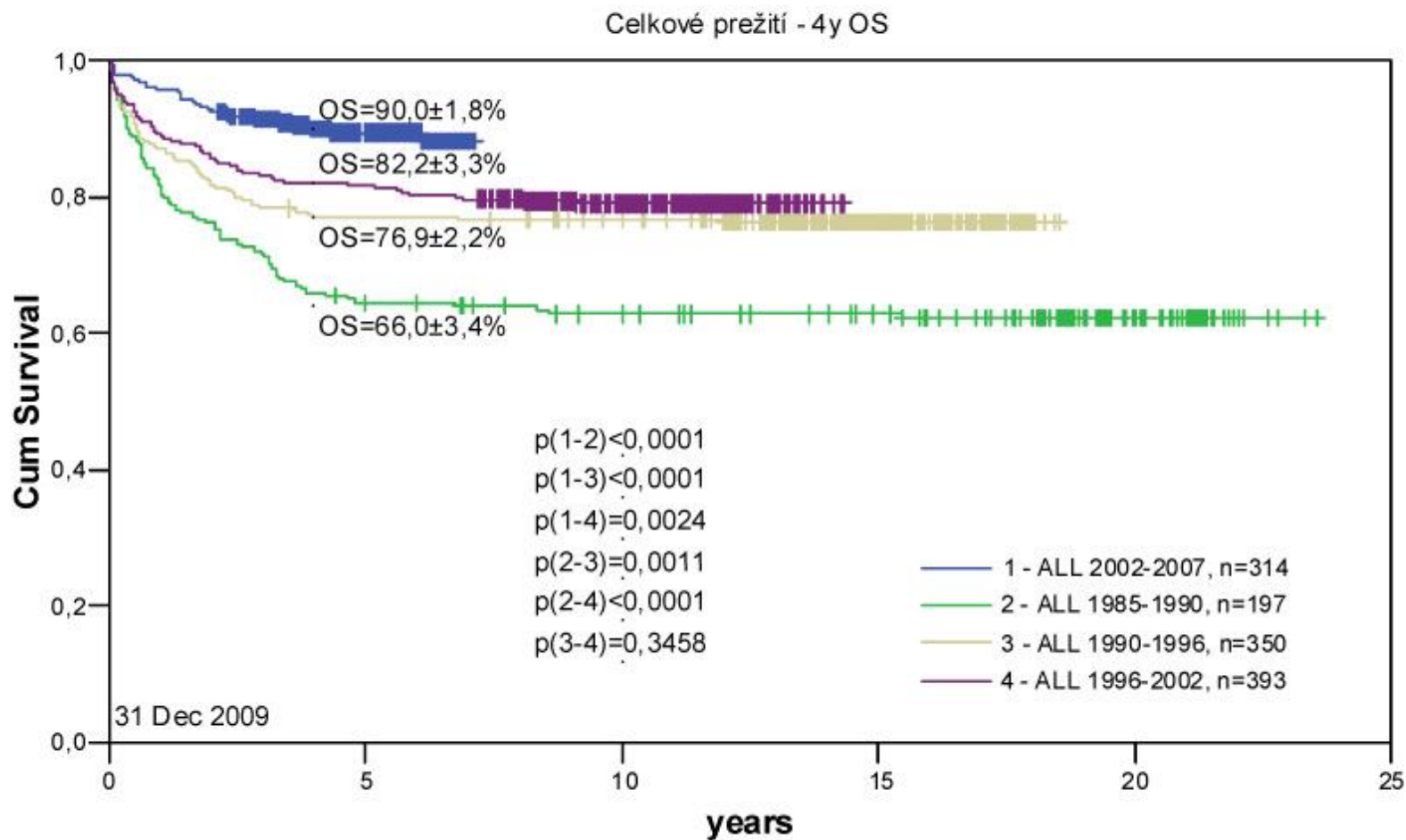
Výše uvedené definice obsahují jako vstup pro výpočet buď datum diagnózy, datum ukončení určité fáze léčby nebo datum dosažení kompletní remise. Různé typy parametrů přežití takto pokrývají různé etapy možného vývoje pacienta.

Při hodnocení přežití v rámci klinické studie je stav pacienta na vstupu i typ analýzy dán protokolem a jako vstupní bod je vždy bráno datum randomizace pacienta (u randomizovaných studií) nebo obecněji datum zařazení pacienta do studie. Blíže viz též [8].

## Odbočka č. 2 (1): Kaplan – Meierovy grafy přežití (Kaplan-Meier survival estimates)



## Léčba ALL v České republice 1985 – 2007



# PREVENCE nádorových onemocnění

## Primární prevence

si klade za **cíl pokles výskytu zhoubných nádorů.**

**Jde o snižování až eliminaci rizikových faktorů,** které mají prokazatelný a přímý vliv na vznik malignit.

**Indikátorem** úrovně primární prevence **je vývoj incidence** zhoubných nádorů

**boj proti kouření,** zejména v mladších věkových skupinách a u žen

**boj s alkoholismem,** zejména chronickým pijáctvím destilátů

**ochrana kůže** před neúměrnou expozicí slunečnímu záření

**eradikace infekcí žaludku Helicobacterem pylori**

**vakcinace proti hepatitidám**

**vakcinace proti papilomavirům**

**výchova ke zdravé výživě a zdravému životnímu stylu,** a to již na školách

# PREVENCE nádorových onemocnění

## Sekundární prevence

je zaměřena na **záchyt zhoubných nádorů v časném, plně vyléčitelném stadiu**. Indikátory její úrovně jsou **poměr lokalizovaných stádií nádorů k ostatním pokročilejším stádiím a vývoj úmrtnosti na zhoubné nádor**

**screening rakoviny prsu**

**screening rakoviny hrdla děložního**

**screening rakoviny tlustého střeva a konečníku**

**kampaně pro záchyt zvrhávajících se melanotických morf**

**dispenzarizaci jedinců se zvýšeným dědičným rizikem vzniku nádoru na základě rodinné anamnézy, onkogenetické konzultace a v indikovaných případech genetické testování**

**preventivní onkologické prohlídky zohledňující věkově specifická onkologická rizika**

# PREVENCE nádorových onemocnění

## Sekundární prevence

pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii **časného zachytu rakoviny prostaty**

pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii časného zachytu **rakoviny plic u rizikových skupin** (horníci, low dose CT...)

pilotní studie zaměřené na časnou diagnostiku nádorů jater (hepatitidy...), žluč.cest, pankreatu a ledvin

pilotní studie zaměřené na časnou **diagnostiku nádorů u seniorů jako specifické skupiny s vysokým onkologickým rizikem** a limitovanými možnostmi kombinované léčby

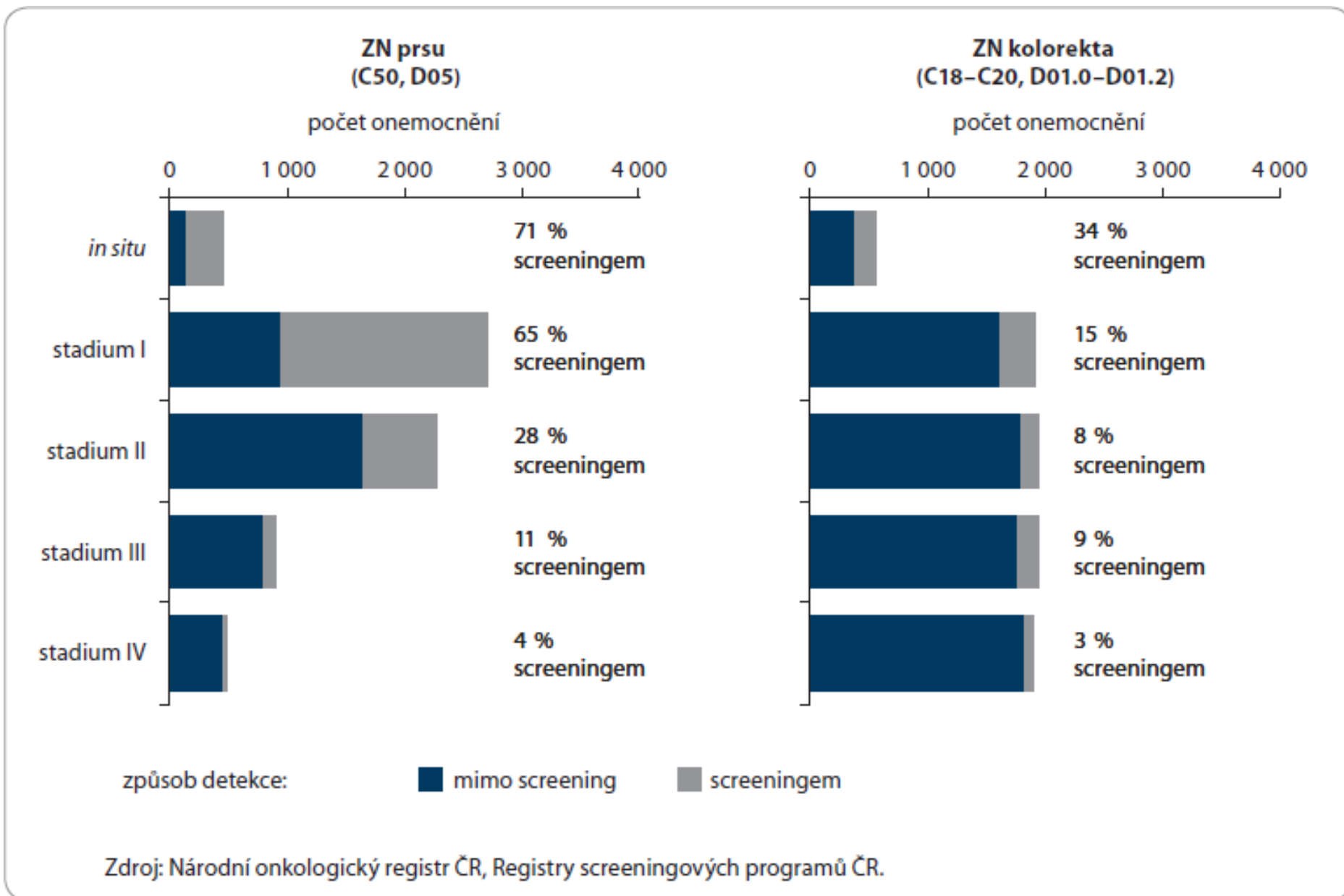


# Teoretické předpoklady screeningu= sekundární prevence

- onemocnění je závažným problémem ve smyslu morbidity, mortality
- je zjistitelná preklinická fáze
- léčba nemoci v preklinické fázi je úspěšnější než v plně rozvinutém onemocnění
- onkologické preventivní kontroly jsou přijatelné z hlediska výtěžnosti a nákladů
- screeningový test je únosný pro jednotlivce, kteří jsou vystaveni riziku
- screeningový test je dostupný z finančního hlediska a má dostatečnou senzitivitu a specifitu

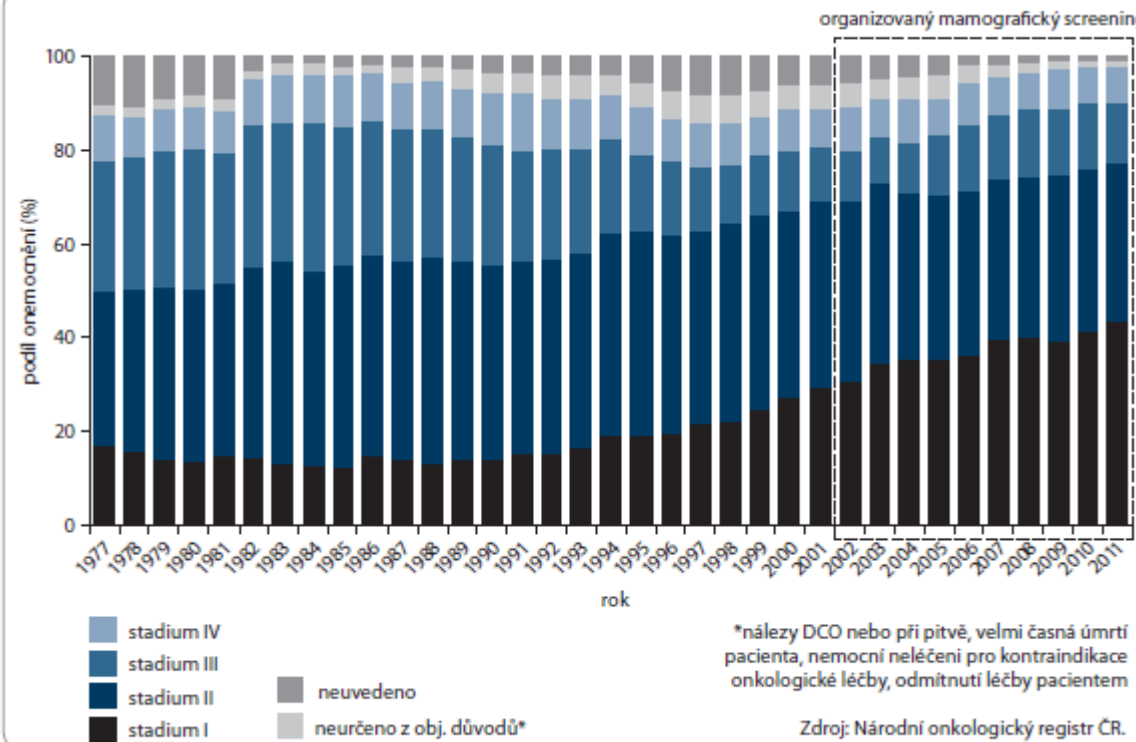
**Tab. 7. Programy pro screening nádorových onemocnění dle doporučení Rady EU a jejich dostupnost v ČR.**

<b>Preventivní program</b>	<b>Cílová populace</b>	<b>Screeningová metoda</b>
Program screeningu karcinomu prsu	ženy ve věku od 45 let	mamografické vyšetření jednou za dva roky
Program screeningu kolorektálního karcinomu	muži a ženy ve věku od 50 let	<b>50–54 let věku</b> – test na okultní krvácení jednou ročně <b>od 55 let věku</b> – test na okultní krvácení jednou za dva roky NEBO primární screeningová kolonoskopie jednou za 10 let
Program screeningu karcinomu děložního hrdla	ženy ve věku od 15 let	cytologické vyšetření stěru z hrdla děložního jednou ročně



Obr. 3. Odhad zastoupení ZN prsu a kolorekta diagnostikovaných ve screeningu.

# Mamografický screening

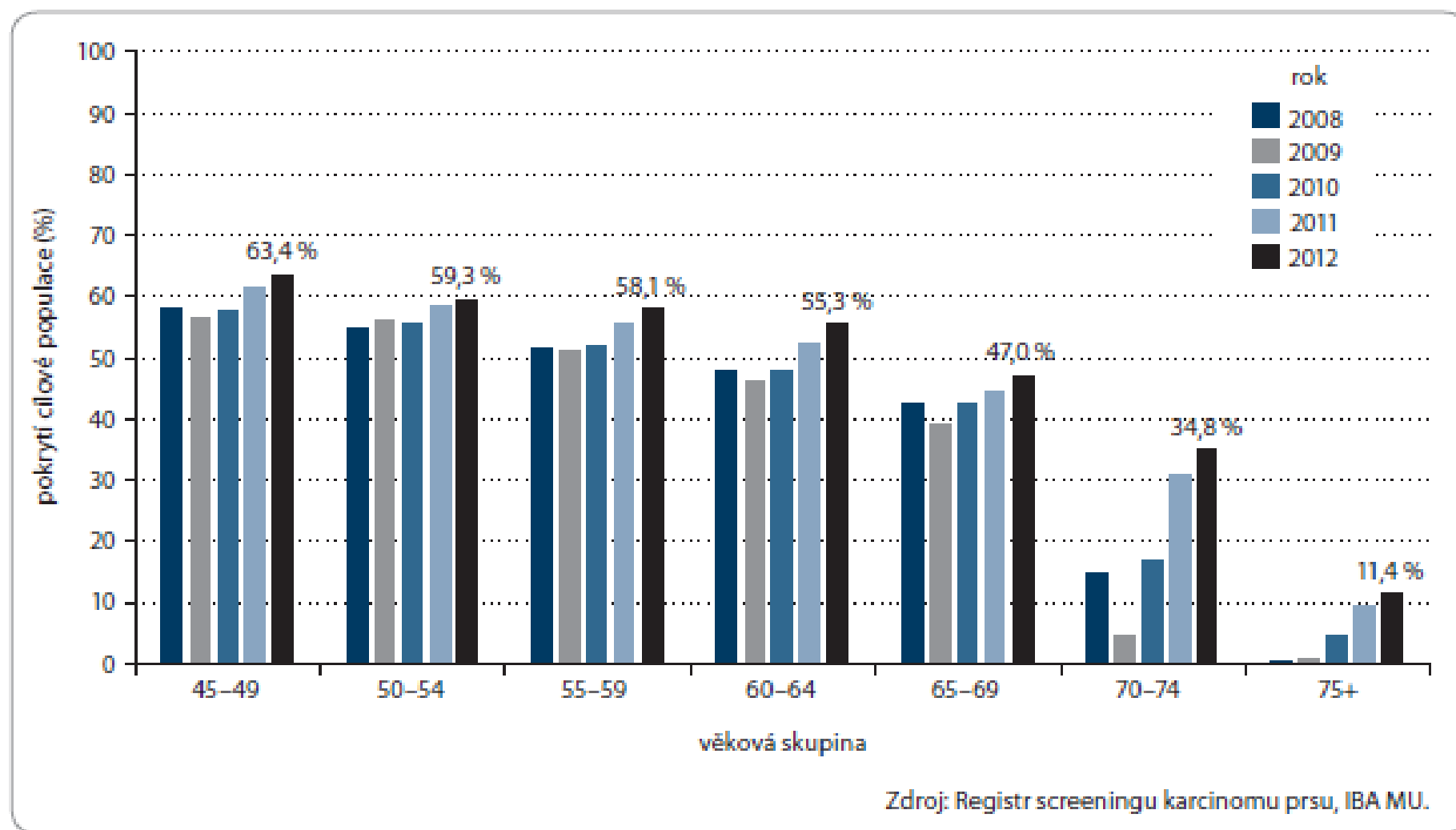


Tab. 1. Epidemiologické charakteristiky ZN prsu u žen v ČR.

Incidence	Hodnota
počet/100 000 žen (rok 2011)	123,8
absolutní počet nových onemocnění (rok 2011)	6 620
podíl ze všech ZN kromě kožních u žen (2007–2011)	24,9 %
trend za období 2001–2011	+22,9 %
typický věk nemocných: medián (25.–75. percentil) (2007–2011)	63 (54–73)
pořadí ve srovnání evropských zemí dle ASR(W) <sup>1</sup>	18.
Mortalita	
úmrtí/100 000 žen (rok 2011)	38,0
počet úmrtí (rok 2011)	2 032
trend za období 2001–2011	-9,0 %
pořadí ve srovnání evropských zemí dle ASR(W) <sup>1</sup>	36.
Prevalence	
žijící/100 000 žen (k 31. 12. 2011)	1 257,9
počet žijících s nádorem nebo jeho anamnézou (k 31. 12. 2011)	67 261

Obr. 2. Časový vývoj zastoupení klinických stadií ZN prsu v české populaci.

Obr. 4. Vývoj pokrytí cílové populace (ženy, 45–69 let) screeningem karcinomu prsu v ČR.



Obr. 5. Vývoj pokrytí screeningem karcinomu prsu v ČR u žen dle věkových skupin (věková skupina 45+ let, celková cílová populace v roce 2012 – 2 462 550).

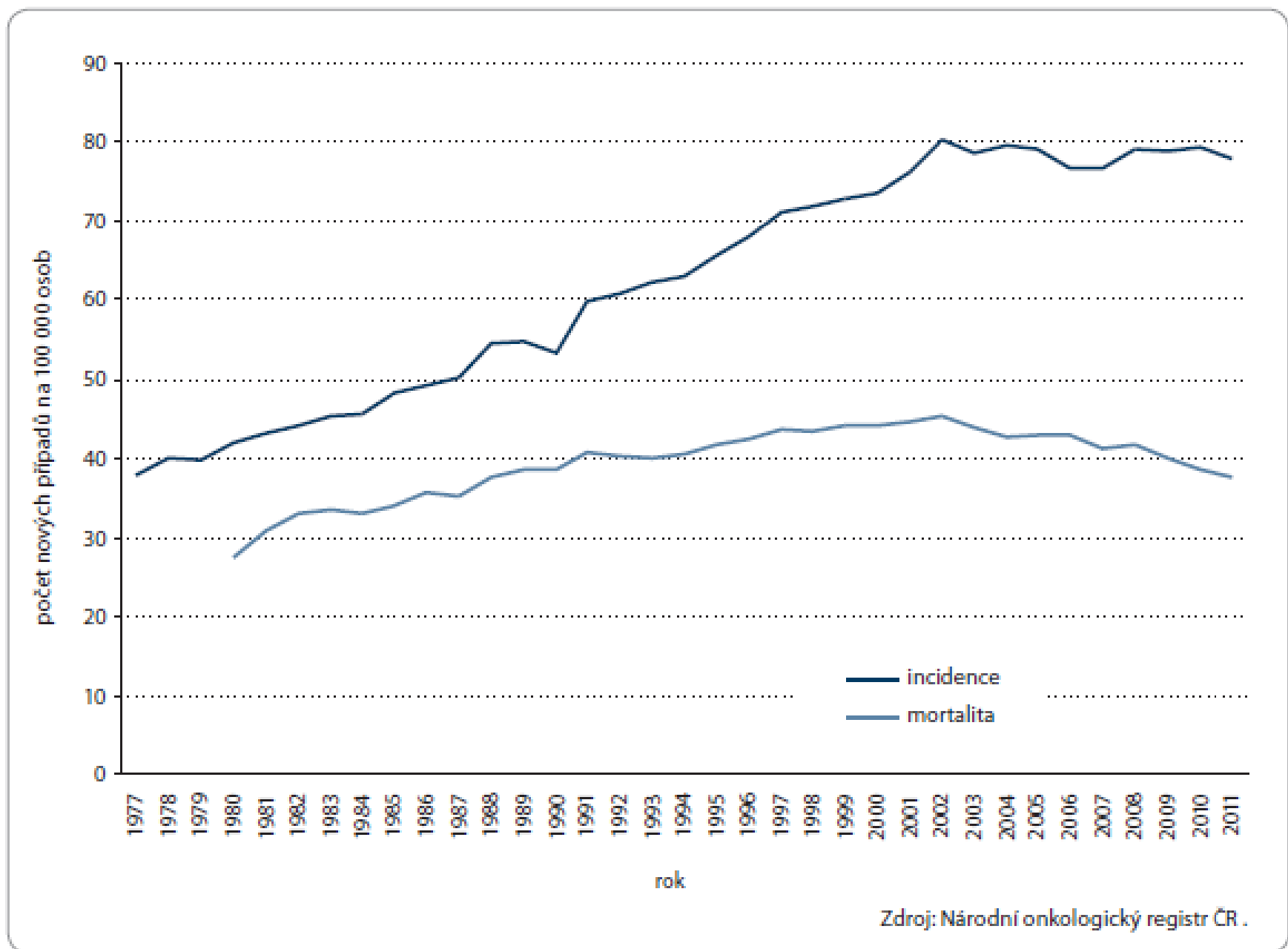
# ONKOLOGICKÝ SCREENING

## SCREENING NÁDORŮ TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU / Screeningová strategie:

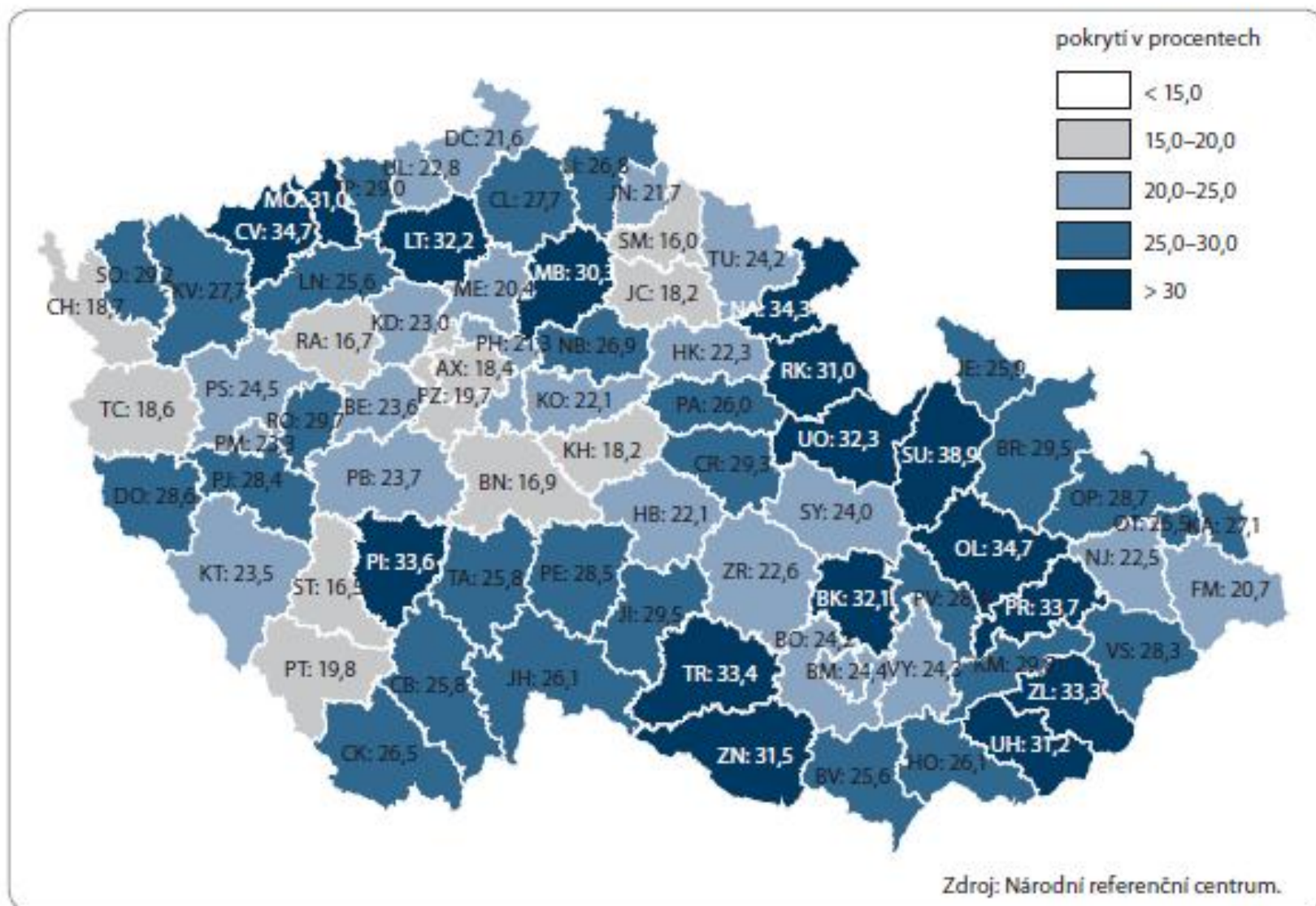
### 1. testování na okultní krev ve stolici

**každoročně nebo 1x za 2 roky.** Při pozitivním nálezu (přítomnosti krve ve stolici) následuje diagnostický program - kolonoskopie event. s odstraněním polypů. Randomizované prospektivní studie prokázaly snížení mortality o 15-33%. **Vyšetření je součástí bezplatné protinádorové prohlídky u praktického lékaře pro občany □ 50 let.**

### 2. kolonoskopie v intervalu 10 let od 55 roku věku , při negativním nálezu interval 10 let



Obr. 1. Časové trendy v incidenci a mortalitě kolorektálního karcinomu v ČR.



Obr. 8. Pokrytí cílové populace v jednotlivých okresech ČR screeningem kolorektálního karcinomu prostřednictvím TOKS (na konci roku 2012).



# ONKOLOGICKÝ SCREENING

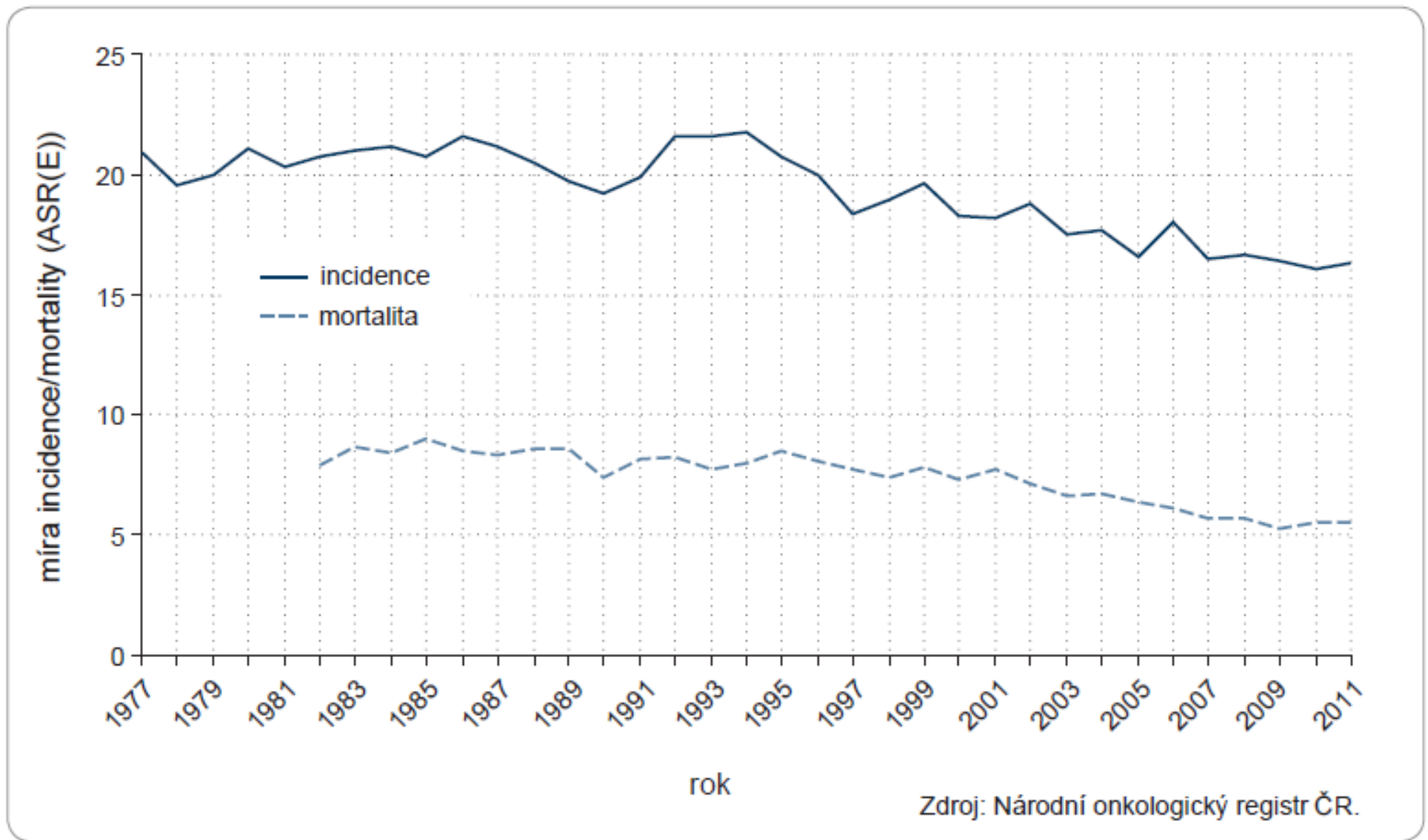
## SCREENING NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU / zevních rodidel

Screeningová strategie:

**zraková kontrola při kolposkopickém vyšetření**

**odběr buněčného materiálu k cytologickému vyšetření nebo  
v případě nutnosti i odběru bioptického materiálu  
k přesnějšímu histologickému vyšetření**

**edukace pacienta: bezpečný sex , nestřídání pohlavních  
partnerů, nekuřáctví a vakcinace proti HPV infekci.**

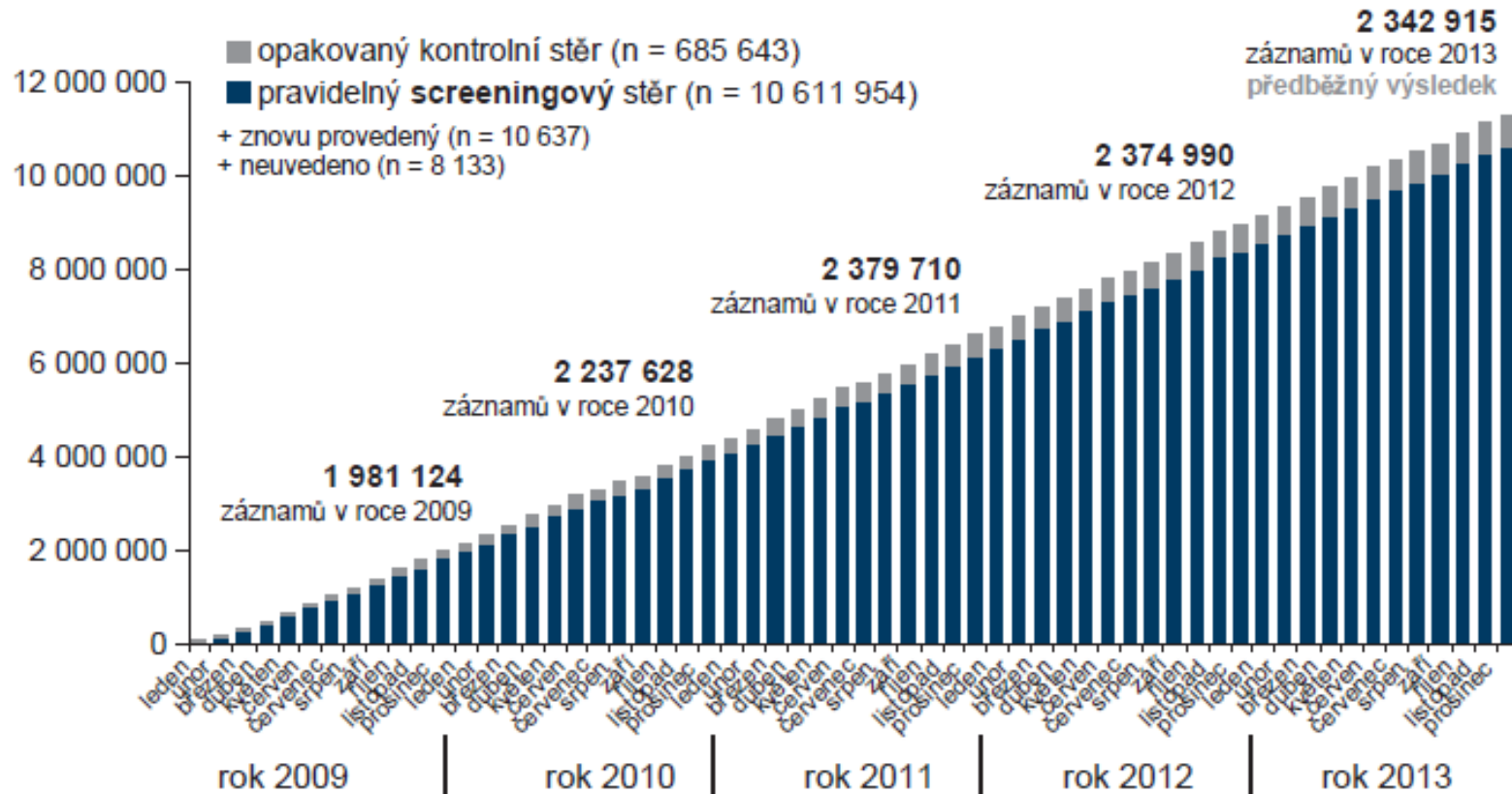


**Obr. 2. Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního v ČR.**

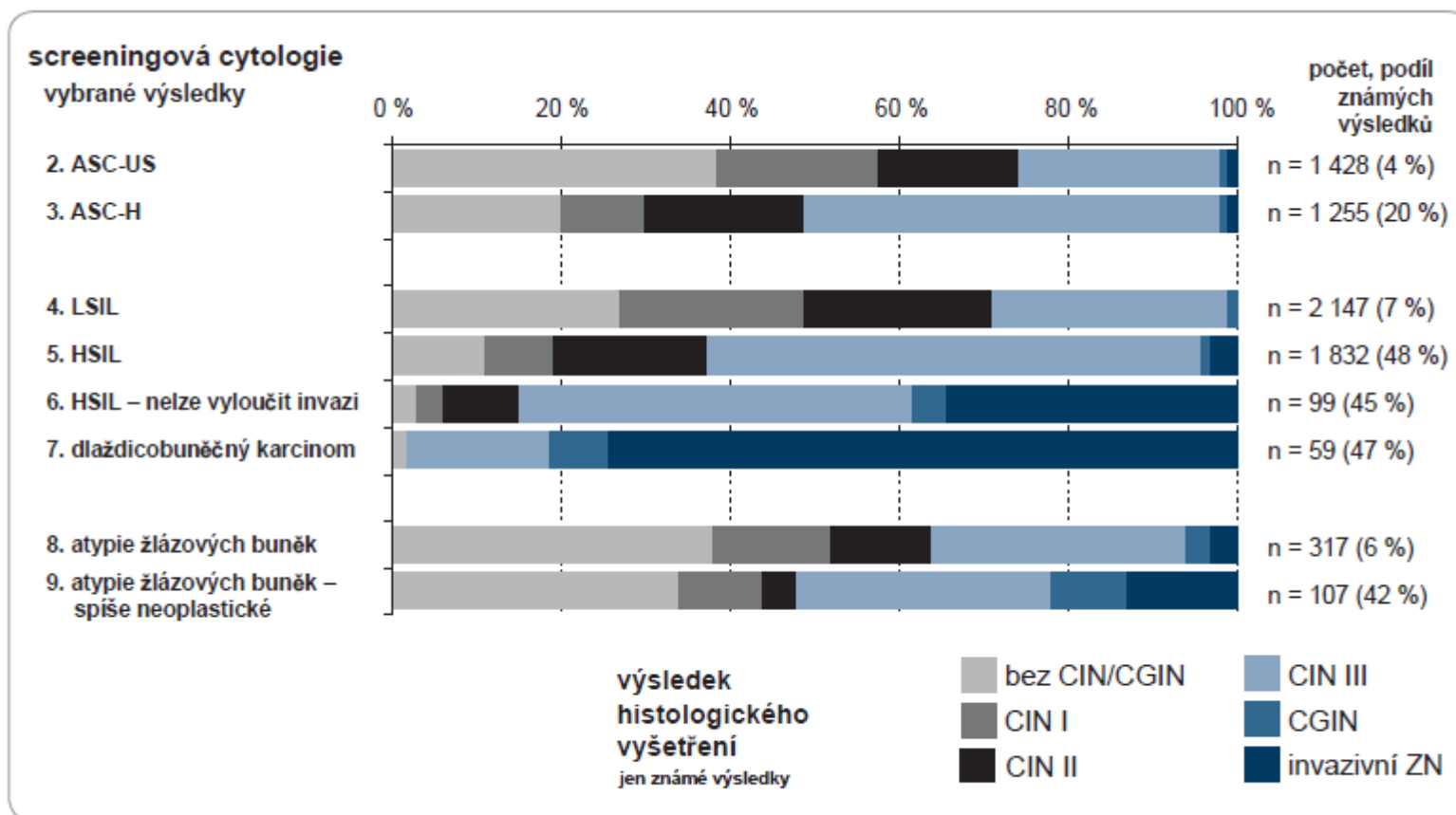
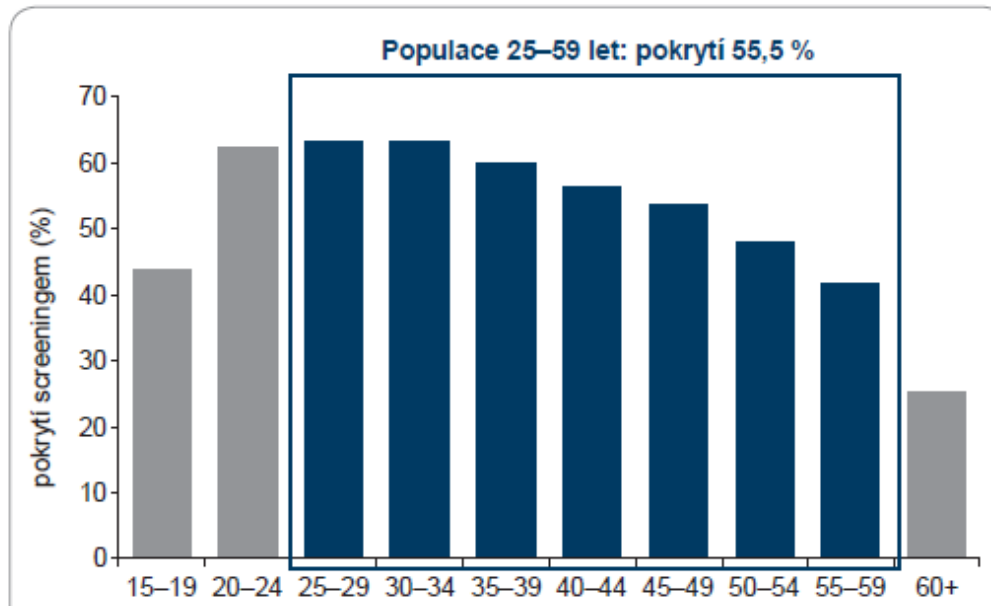
ASR-E – věkově standardizovaná míra – evropský standard.

11 316 367 záznamů  
všechny dodané záznamy (2009–2013)

**Kumulativní počet záznamů**  
dle data vyhodnocení cytologie



Obr. 3. Kumulativní počet záznamů (pap-testů) v Registru screeningu karcinomu děložního hrdla.



Obr. 7. Korelace cytologických a histologických výsledků (screeningová vyšetření v roce 2012).



### Screening karcinomu prsu

Výzkumný projekt je řešený pod odbornou garancí Komise odborníků pro mamární diagnostiku. Cílem projektu je sběr a analýza dat. Jeho součástí je provoz a správa serveru [www.mamo.cz](http://www.mamo.cz), který slouží především pro prezentaci výsledků mamografického screeningu v České republice. Server je určen jak odborníkům, tak laické veřejnosti. Přináší aktuální informace pro lékaře o této problematice a zároveň slouží jako komunikační platforma mezi screeningovými centry a lidmi, kteří mamografický screening řídí.

<http://www.mamo.cz>



### Screening karcinomu děložního hrdla

Výzkumný projekt je řešený pod odbornou garancí České gynekologické a porodnické společnosti. Cílem projektu je sběr a statistické zpracování dat z cervikálního screeningu, který byl v České republice oficiálně zahájen v lednu 2008. Součástí projektu je i provoz a správa serveru [www.cervix.cz](http://www.cervix.cz), který slouží především pro prezentaci výsledků cervikálního screeningu v České republice. Server je určen jak odborníkům, tak laické veřejnosti. Přináší aktuální informace pro lékaře o této problematice a zároveň slouží jako komunikační platforma mezi screeningovými centry a lidmi, kteří cervikální screening řídí.

<http://www.cervix.cz>



### Screening kolorektálního karcinomu

Výzkumný projekt je řešený pod odbornou garancí Rady pro screening kolorektálního karcinomu. Cílem projektu je sběr a statistické zpracování dat z kolorektálního screeningu, který byl v České republice oficiálně zahájen v lednu 2009. Součástí projektu je i provoz a správa serveru [www.kolorektum.cz](http://www.kolorektum.cz), který slouží především pro prezentaci výsledků kolorektálního screeningu v České republice. Server je určen jak odborníkům, tak laické veřejnosti. Přináší aktuální informace pro lékaře o této problematice a zároveň slouží jako komunikační platforma mezi screeningovými centry a lidmi, kteří kolorektální screening řídí.

<http://www.kolorektum.cz>

O projektu



Detailní prezentace center



<http://www.mamo.cz>

<http://www.cervix.cz>

<http://www.kolorektum.cz>

# PREVENCE nádorových onemocnění

## Terciární prevence

**si klade za cíl zachytit případný návrat nádorového onemocnění po primární léčbě a bezpříznakovém intervalu včas a tedy ve stále ještě léčitelné podobě.**

povinnost označit zdravotnické zařízení a lékaře odpovědné za **dispenzarizaci onkologicky nemocného po primární léčbě**

povinnost konzultace každého případu návratu nádorového onemocnění v jednom z 18 garantovaných onkologických center, ať již je očekávaný postup jakýkoli

poskytovat onkologicky nemocným dispenzarizovaným s jedním typem nádoru preventivní vyšetření také pro časný záchyt jiných typů nádorů čili sekundární prevenci

# NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ PROGRAM

česky | [english](#) | [mapa webu](#)

ISSN 1802-887X



národní onkologický program

národní onkologický program

komplexní onkologická péče

data a projekty

[hledat](#)

## Národní onkologický program

Národní onkologický program ČR (NOP) byl zpracován na základě podmínek a potřeb České republiky a v souladu se závěry Světové zdravotnické organizace (WHO) přijatých ke kontrole nádorových onemocnění. Cíle Národního onkologického programu České republiky směřují ke snižování výskytu a úmrtnosti nádorových onemocnění, ke zlepšování kvality života onkologicky nemocných a k racionalizaci nákladů na diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění v ČR.

Program je pod garancí České onkologické společnosti rozepisován celé řadě institucí, které mohou mít na plnění kteréhokoliv bodu sebemenší vliv. Instituce jsou vyzývány k podpisu programu a ke spoluodpovědnosti za jeho plnění. K NOP se můžete přihlásit i na webu [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

[Onkologický program České republiky](#)

[Aktuality](#)

### Subjekty přihlášené k NOP ČR

[Národní onkologický program](#)

[Onkologický program České republiky](#)

[Evropský kodex proti rakovině](#)

[Prevence nádorových onemocnění](#)

[Užitečné odkazy](#)

[Aktuality](#)

### AKTUALITY

28.7.2009 [Přehlednější navigace na onconetu](#)

12.5.2009 [Kolonoskopická centra nyní na onconetu.](#)

[www.onconet.cz](http://www.onconet.cz)

# OBSAH PREVENTIVNÍ PROHLÍDKY U PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

doplnění osobní a rodinné anamnézy se zaměřením na rizikové faktory a profesní rizika (kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, cukrovku, poruchy metabolismu tuků a nádorová onemocnění, výskyt závislostí)

očkování proti tetanu

kompletní fyzikální vyšetření vč. onkologické prevence:

**kůže, konečník, varlata, prsa + poučení o samovyšetřování**

laboratorní vyšetření plazmatické hladiny tuků, cukru

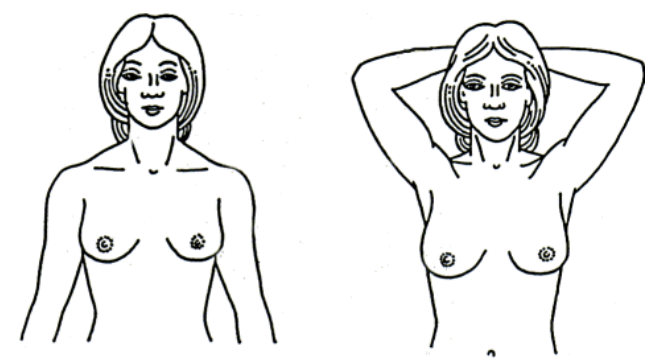
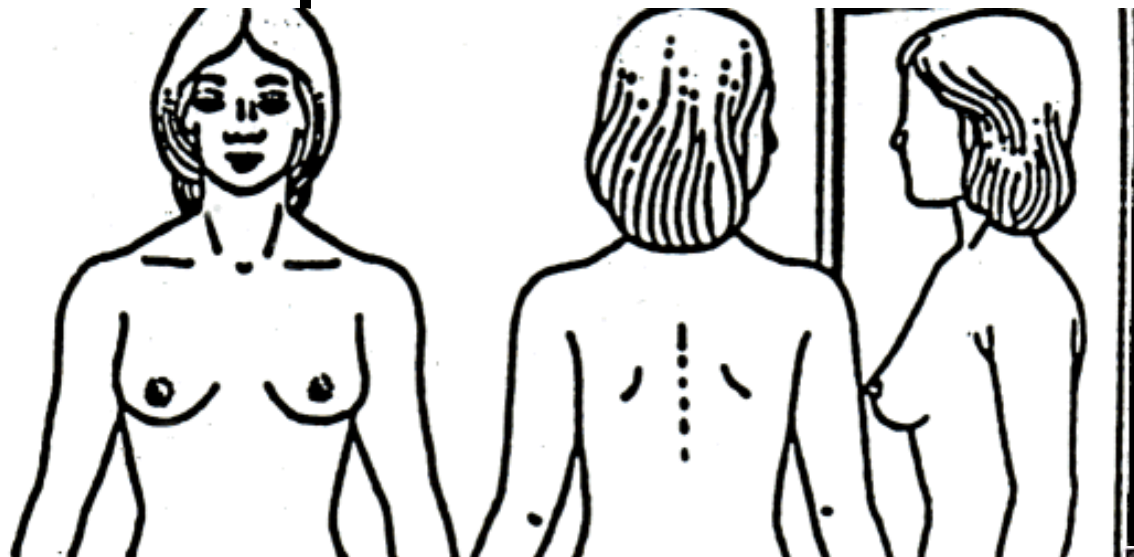
**- raději základního biochemického profilu, včetně jaterního souboru, SEDIMENTACE, moč+sed**

**stanovení okultního krvácení ve stolici od 50 let věku ve dvouletých intervalech**

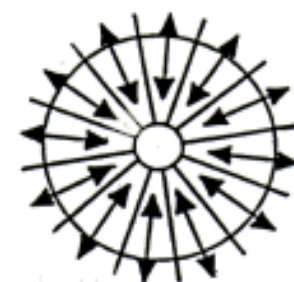
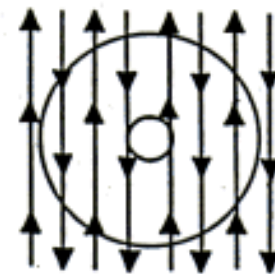


# SAMOVYŠETŘOVÁNÍ PRSOU

sebepozorování



# SAMOVYŠETŘOVÁNÍ PRSOU



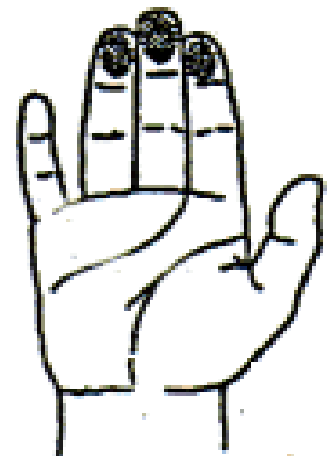
# SAMOVYŠETŘOVÁNÍ PRSOU



# SAMOVYŠETŘOVÁNÍ PRSOU



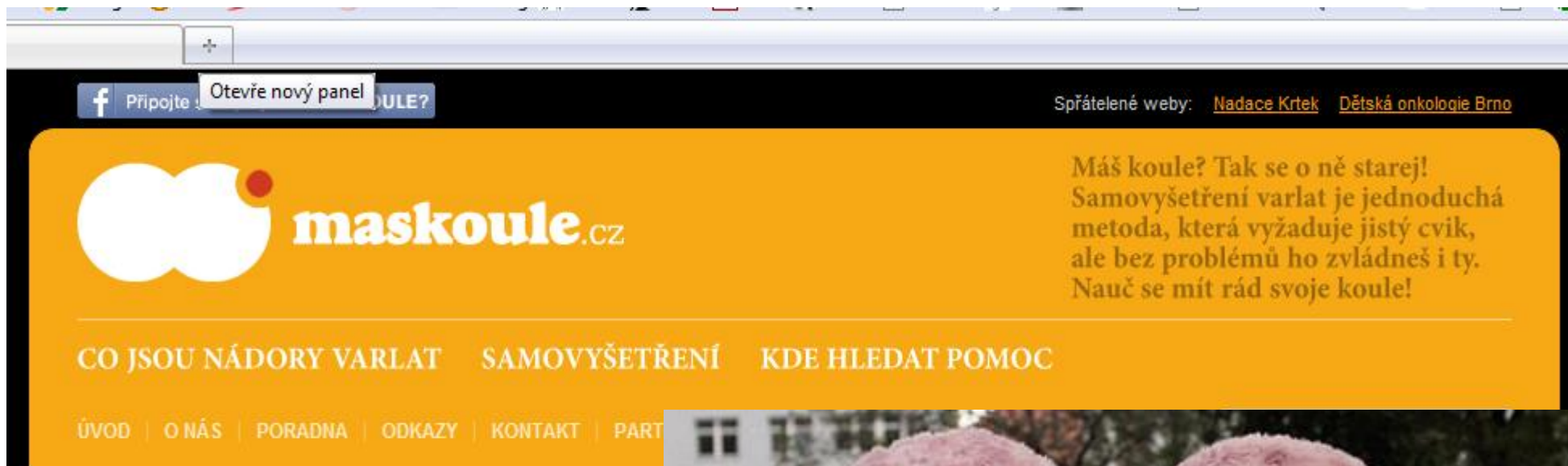
# SAMOVYŠETŘOVÁNÍ PRSOU



# SAMOVYŠETŘOVÁNÍ VARLAT



# SAMOVYŠETŘOVÁNÍ VARLAT



The screenshot shows the top part of a web browser. At the top left, there is a Facebook icon and the text "Připojte se k maskoule.cz". Next to it is a search bar with the text "Otevřete nový panel" and "maskoule.cz". On the right side, there is a link "Spřátelené weby: Nadace Krtek Dětská onkologie Brno". Below this is a large orange banner with the "maskoule.cz" logo on the left and a text block on the right. The text block contains the message: "Máš koule? Tak se o ně starej! Samovyšetření varlat je jednoduchá metoda, která vyžaduje jistý cvik, ale bez problémů ho zvládneš i ty. Nauč se mít rád svoje koule!". Below the banner is a navigation menu with the text "CO JSOU NÁDORY VARLAT SAMOVYŠETŘENÍ KDE HLEDAT POMOC". At the bottom of the banner, there are links: "ÚVOD | O NÁS | PORADNA | ODKAZY | KONTAKT | PARTNERI".

Připojte se k maskoule.cz Otevřete nový panel maskoule.cz

Spřátelené weby: [Nadace Krtek](#) [Dětská onkologie Brno](#)

**maskoule.cz**

Máš koule? Tak se o ně starej!  
Samovyšetření varlat je jednoduchá metoda, která vyžaduje jistý cvik, ale bez problémů ho zvládneš i ty. Nauč se mít rád svoje koule!

CO JSOU NÁDORY VARLAT SAMOVYŠETŘENÍ KDE HLEDAT POMOC

ÚVOD | O NÁS | PORADNA | ODKAZY | KONTAKT | PARTNERI

## Kontakt

Máte-li jakýkoli dotaz týkající se kampaně na adresu: [info@krtek-nf.cz](mailto:info@krtek-nf.cz)



**Tab. 7. Programy pro screening nádorových onemocnění dle doporučení Rady EU a jejich dostupnost v ČR.**

<b>Preventivní program</b>	<b>Cílová populace</b>	<b>Screeningová metoda</b>
Program screeningu karcinomu prsu	ženy ve věku od 45 let	mamografické vyšetření jednou za dva roky
Program screeningu kolorektálního karcinomu	muži a ženy ve věku od 50 let	<b>50–54 let věku</b> – test na okultní krvácení jednou ročně <b>od 55 let věku</b> – test na okultní krvácení jednou za dva roky NEBO primární screeningová kolonoskopie jednou za 10 let
Program screeningu karcinomu děložního hrdla	ženy ve věku od 15 let	cytologické vyšetření stěru z hrdla děložního jednou ročně



# Příklad, jak molekulární znalosti o nádoru

– zde na příkladu meduloblastomu –  
mohou ovlivňovat klinická rozhodování  
lékařů

# Meduloblastom: novinky v biologii a v pediatrických léčebných protokolech jako příklad „biology-driven“ pokroku v onkologii

*Zitterbart K<sup>1,7</sup>, Pavelka Z<sup>1</sup>, Křen L<sup>2</sup>, Oltová A<sup>3</sup>, Robešová B<sup>3</sup>, Cermanová T<sup>3</sup>,  
Kinčl M<sup>4</sup>, Mackerle Z<sup>5</sup>, Brichtová E<sup>5</sup>, Smrčka M<sup>6</sup>, Veselská R<sup>1,7</sup>, Šlampa P<sup>8</sup>,  
Slabý O<sup>9</sup>, Štěřba J<sup>1</sup>*

- 1) Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno
- 2) Ústav patologie LF MU a FN Brno
- 3) Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
- 4) Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol, Praha
- 5) Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie, FN Brno
- 6) Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno
- 7) Laboratoř nádorové biologie, Ústav experimentální biologie PŘF MU
- 8) Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno
- 9) CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno



# Pacienti s nádory CNS na Klinice dětské onkologie LF MU a FN Brno

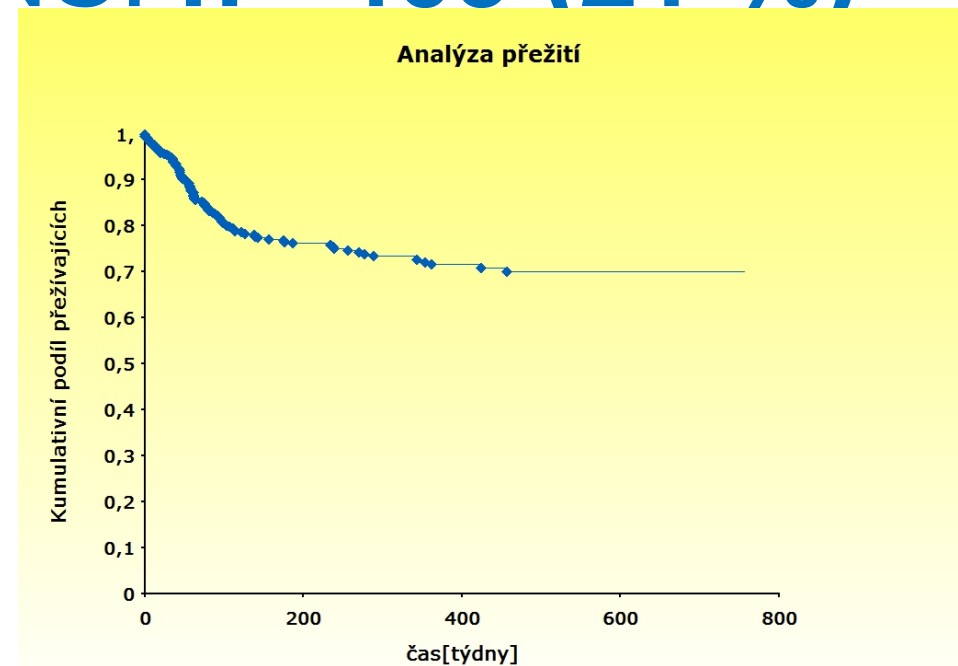
1.1.2000 – 28.4.2014

všichni pacienti s leukémiemi, lymfomy a solidními nádory:

n= 1954

**pacienti s nádory CNS: n= 409 (21 %)**

	n=	%
astrocytomy nízkého stupně malignity	179	44%
meduloblastom	69	17%
ostatní embryonální nádory mozku	23	6%
nádory mozkového kmene	34	8%
ependymomy	28	7%
astrocytomy vysokého stupně malignity	23	6%
nádory choroidálního plexu	10	2%
germinální nádory CNS	4	1%
ostatní a vzácné nádory CNS	39	10%



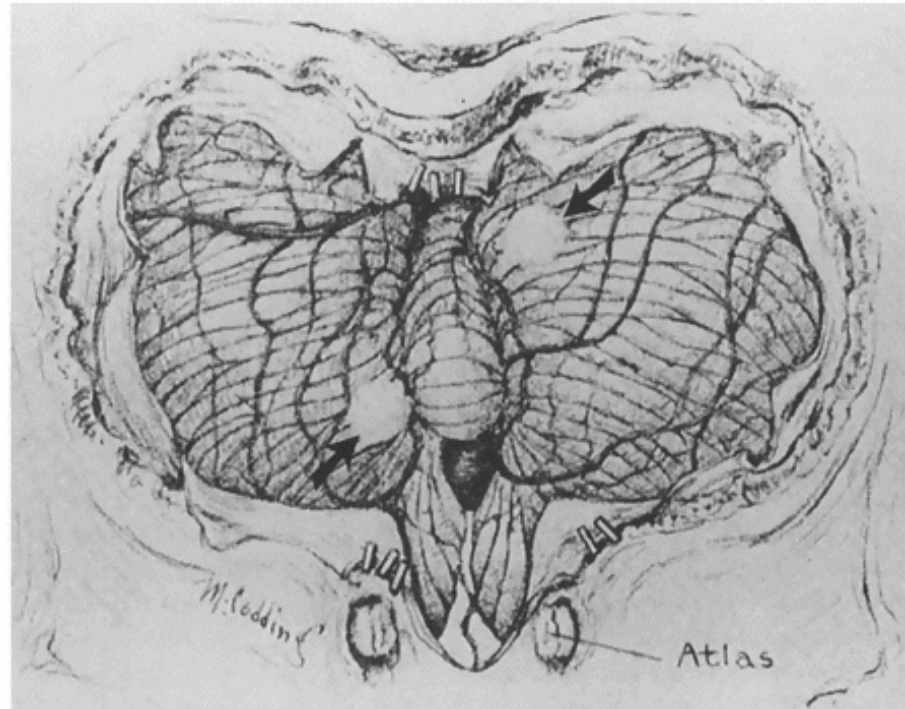
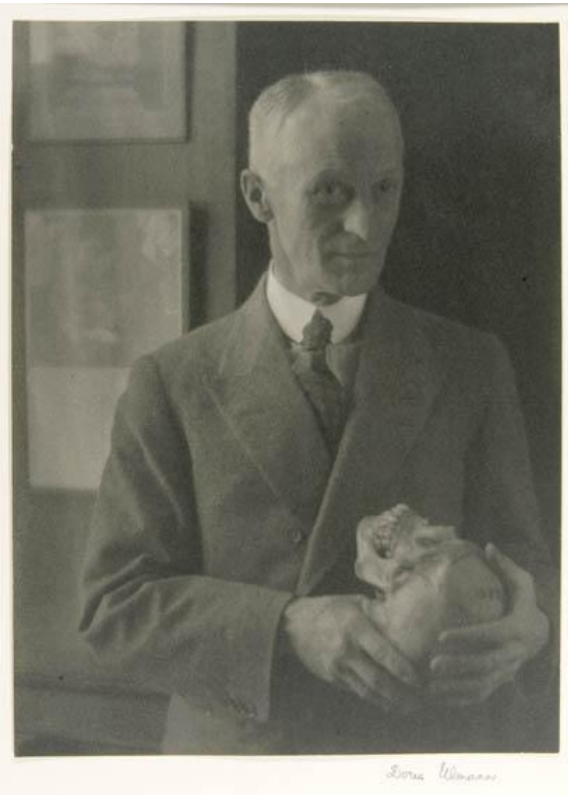
# 7–10 % všech dětských mozkových nádorů mají hereditární predispozici

Histology	Hereditary syndromes
Pilocytic astrocytoma	NF1
Diffuse astrocytoma	Li-Fraumeni, NF1
Anaplastic astrocytoma	Li-Fraumeni
Glioblastoma	Li-Fraumeni, NF1, turcot type 1
Ependymoma	NF2
Choroid plexus tumour	Li-Fraumeni, RTPS
SEGA	TSC
Dysplastic gangliocytoma	Cowden
Medulloblastoma/PNET	NBCCS, turcot type 2, Li-Fraumeni, RTPS
AT/RT	RTPS
Schwannoma	NF2, schwannomatosis
Neurofibroma	NF1
MPNST	NF1
Meningioma	NF2, NBCCS

AT/RT, atypical teratoid/rhabdoid tumour; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumours; NBCCS, naevoid basal cell carcinoma syndrome; NF1, neurofibromatosis 1; NF2, neurofibromatosis 2; PNET, primitive neuroectodermal tumour; RTPS, rhabdoid tumour predisposition syndrome; SEGA, subependymal giant cell astrocytoma.

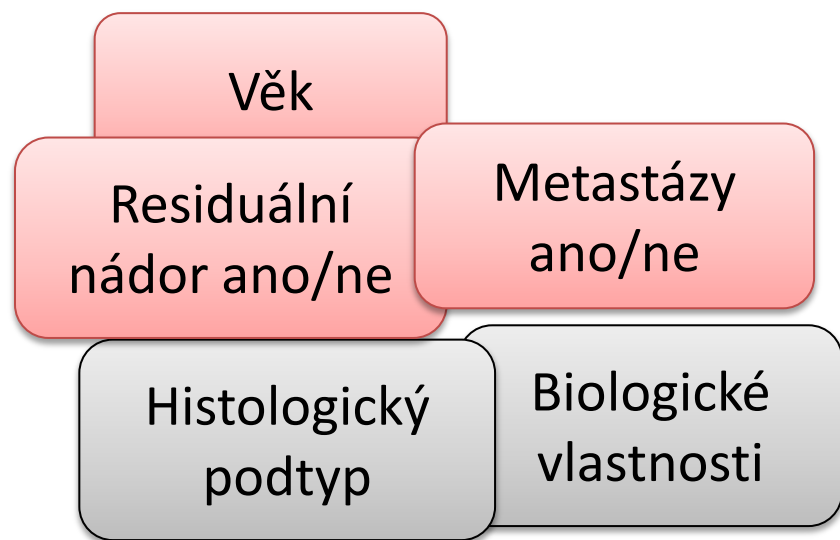
1925: Hurvey W. CUSHING (1869-1939)

- „spongioblastoma cerebri“ nahrazen termínem „**medulloblastoma**“
- **operační mortalita 30 %**
- pozorování, že po „radikální“ operaci přežívá dítě 17 měsíců, versus po biopsii jiné dítě pouze 5 měsíců



*Fig. 1. Intra-operative sketch of patient with medulloblastoma illustrating Cushing's keen powers of observation. The primary tumor can be seen beneath the cerebellar vermis, and between the tonsils. Even before the primary tumor was approached, Cushing noted several metastatic deposits of tumor on the surface of the cerebellum (arrows). By today's standards, such a patient would be classified as 'high risk', and would receive surgery, radiation therapy and chemotherapy in most centers. The tendency for medulloblastomas to disseminate throughout the neuraxis was fully appreciated by Cushing and Bailey (From: Harvey Cushing: Selected papers on neurosurgery. Yale University Press, 1969, pp 168).*

# Klinická stratifikace rizika onemocnění



(Chang et al., 1969)

**M0:** bez metastáz

**M1:** mikroskopická diseminace

**M2:** makroskopické  
intrakraniální mts

**M3:** makroskopické  
spinální mts

**M4:** extraneurální mts

## Meduloblastom standardního rizika (SR)

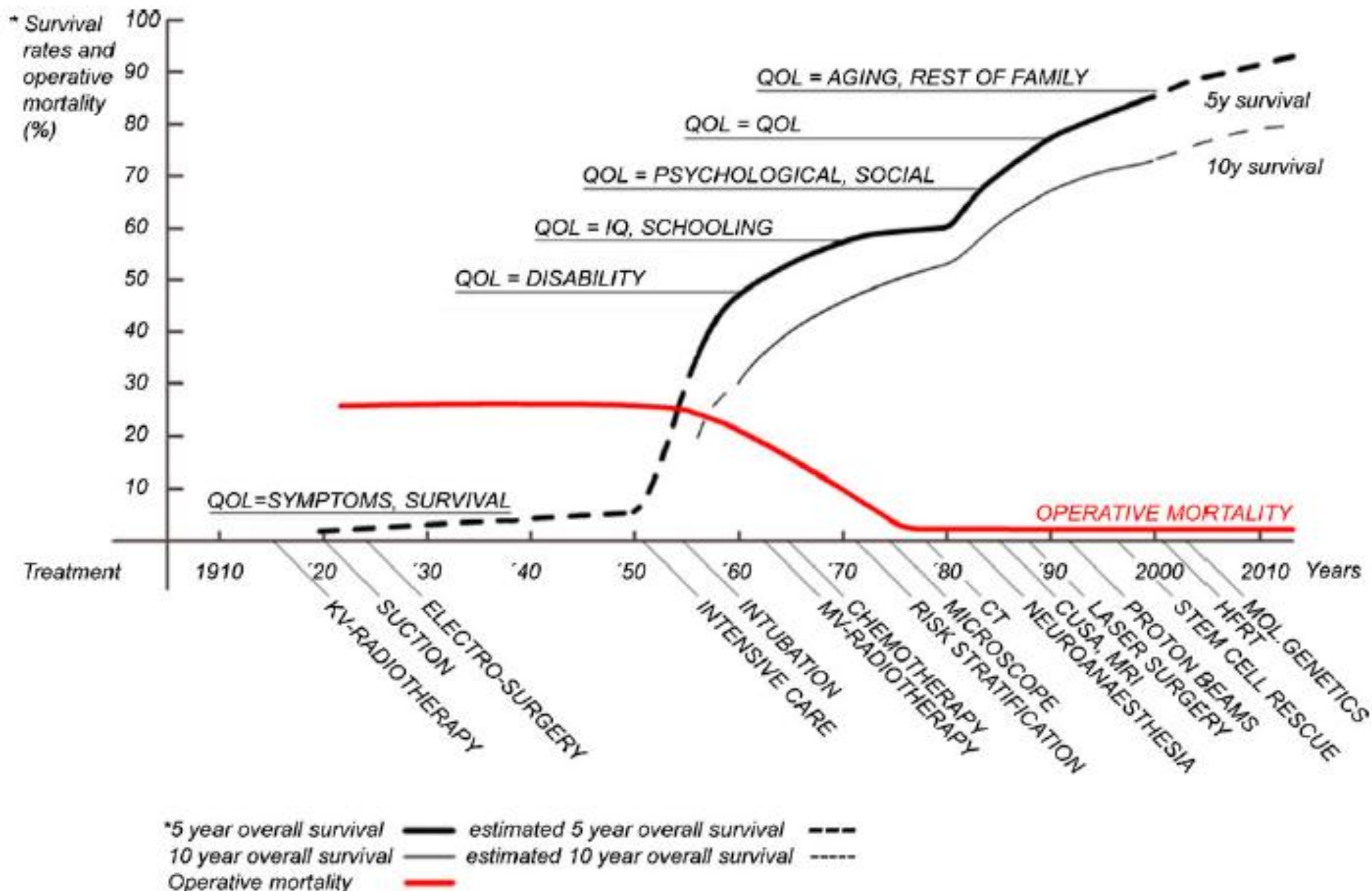
- lokalizované onemocnění (M0)
- úplná, resp. téměř úplná resekce (reziduum <math>1,5 \text{ cm}^2</math>)
- dítě starší 3 let (= možnost užít radioterapii)

## Meduloblastom vysokého rizika (HR)

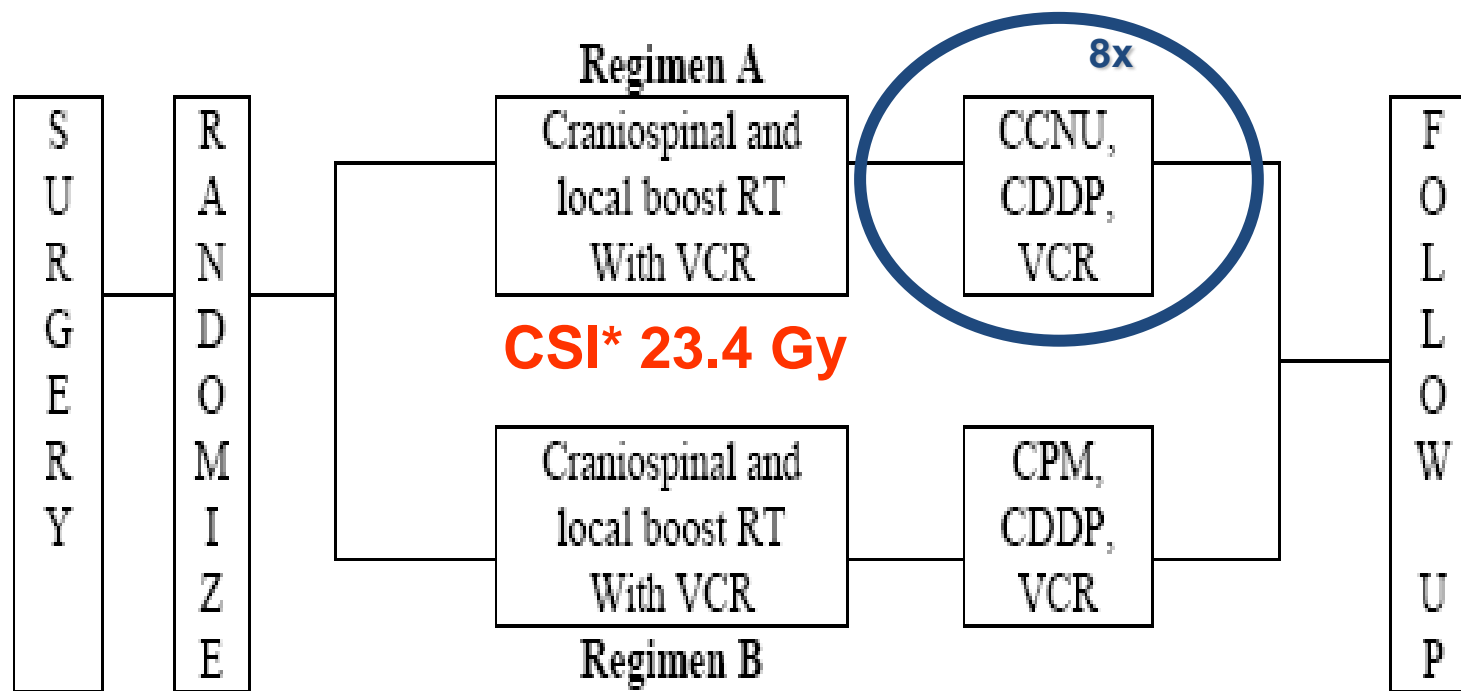
pacient nesplňující výše uvedená kritéria  
tj. metastázy nebo významný reziduální  
nádor po operaci

## Meduloblastom dětí pod 3 roky (infants)

# Meduloblastom standardního rizika – pravděpodobnost přežití

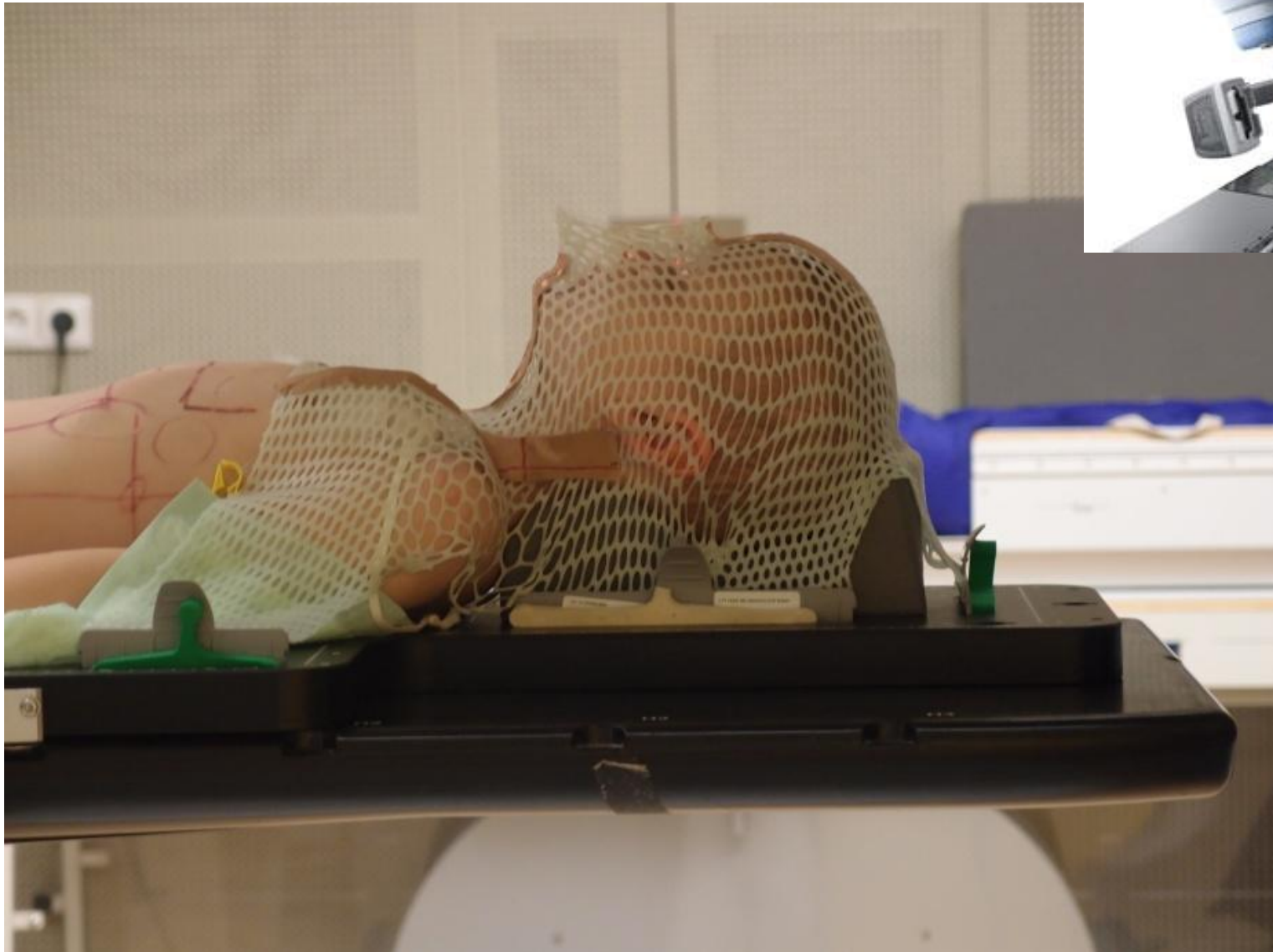


# Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961



\*CSI – kranio–spinální ozáření 23,4 Gy; boost na lůžko tumoru 54 Gy

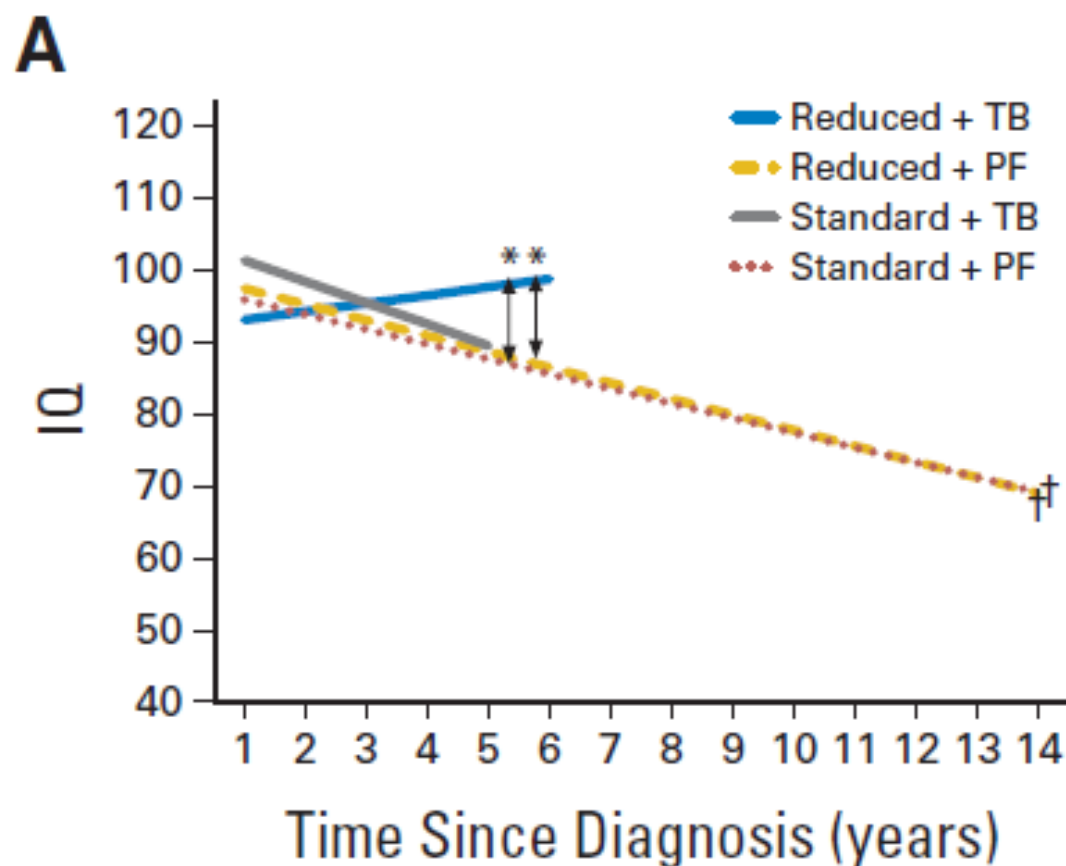




VMAT (RapidARc): V průběhu ozařování lze měnit rychlost rotace gantry, dávkový příkon a díky dynamickému mnoholistovému kolimátoru také tvar apertury ozařovacího pole.

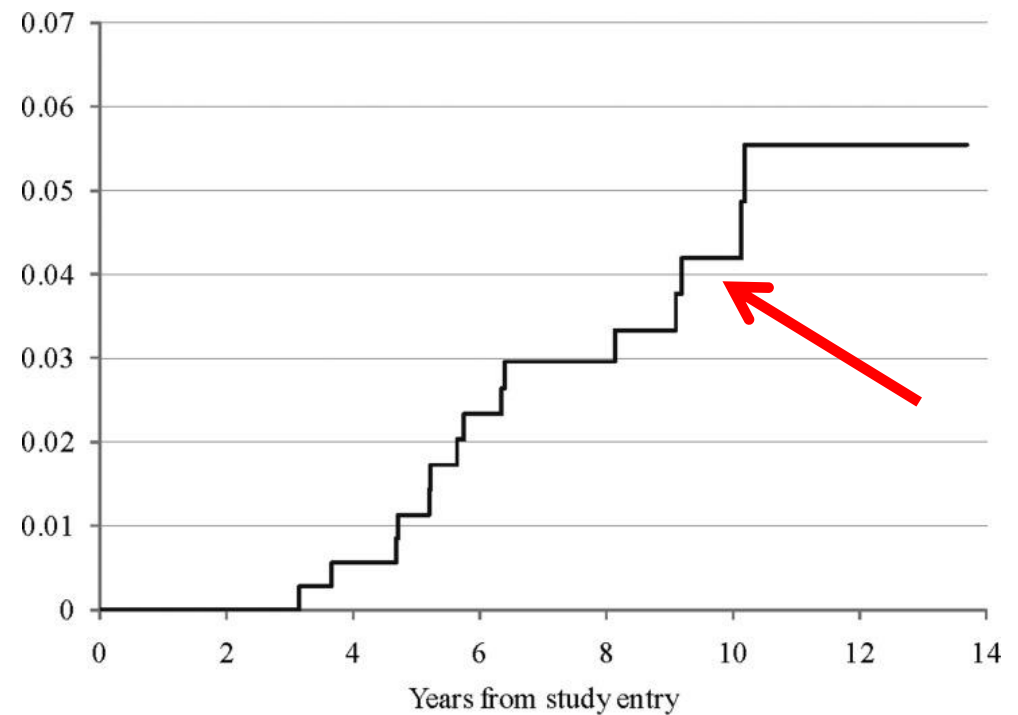
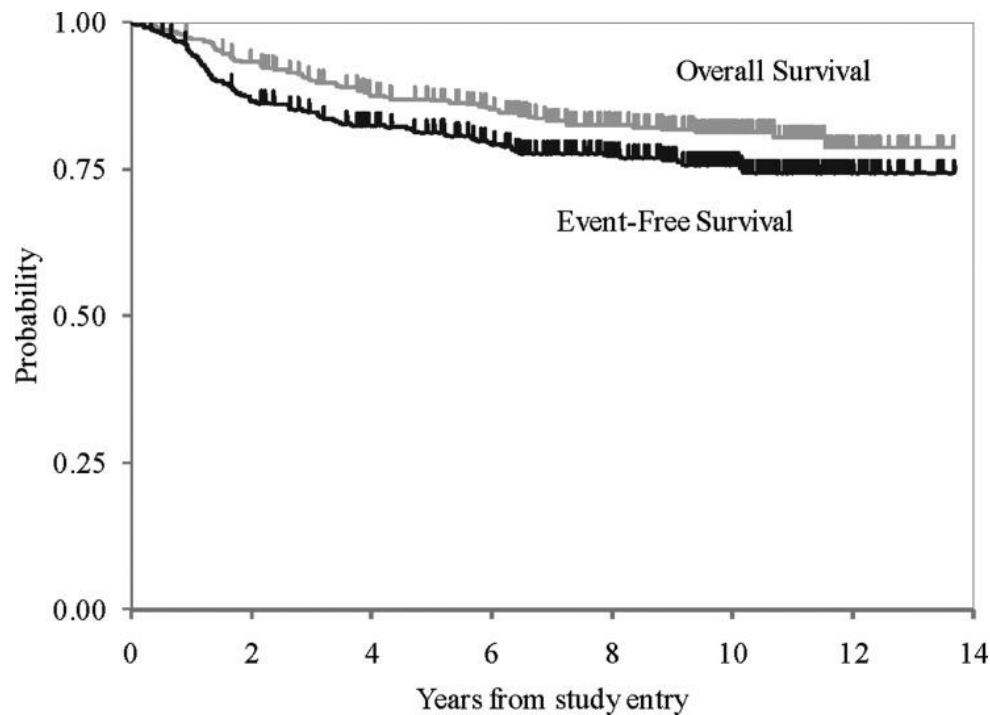
## Impact of Craniospinal Dose, Boost Volume, and Neurologic Complications on Intellectual Outcome in Patients With Medulloblastoma

*Iska Moxon-Emre, Eric Bouffet, Michael D. Taylor, Normand Laperriere, Nadia Scantlebury, Nicole Law, Brenda J. Spiegler, David Malkin, Laura Janzen, and Donald Mabbott*



# Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961

## Sekundární malignity !!!



5- ti a 10-ti leté bezpříznakové přežití (EFS):  
81 ± 2 % a 75.8 ± 2.3 %  
5- ti a 10-ti leté celkové přežití (OS):  
87 ± 1.8 % a 81.3 ± 2.1 %

**Incidence sekundárních malignit  
v 10 letech od diagnózy: 4.2 %  
(1.9-6.5 %)**

# Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961

## Ototoxicita !!!

TABLE II. Children's Cancer Group Toxicity and Complications Criteria

	Grade 1 (mild)	Grade 2 (moderate)	Grade 3 (severe)	Grade 4 (unacceptable)
Hearing loss				
Objective	20–40 db loss >4kHz	>40 db loss >4kHz	>40 db loss 2 kHz	>40 db loss <2kHz
Subjective	Loss on audiometry only	Tinnitus, soft speech	Loss correctable with hearing aid	Deafness not correctable
Treatment regimen				
Regimen A	3 (30)	16 (62)	57 (50)	97 (50)
Regimen B	7 (70)	10 (38)	56 (50)	97 (50)
Grade 3/4 objective hearing loss	3/8 patients (38)	14/26 patients (54)	40/113 patients (35)	28/194 patients (14)



**Grade 3/4 ototoxicita: 85/341 (25 %)**

**Další toxicity: porucha růstu, endokrinopatie ...**

- **Závažná pozdní toxicita terapie u řady přeživších**
- **Skupina pacientů s progresí / relapsem**

**Východiskem, které vede k optimalizaci léčebných postupů, doposud založených na klinických charakteristikách, je poznání molekulární podstaty onemocnění:**

- 1) Identifikovat podskupiny s odlišnou prognózou**
- 2) Hledat terče pro tzv. „cílenou“ léčbu**

# 2000 – 2007

## Imunohistochemie, fluorescenční *in situ* hybridizace, qPCR

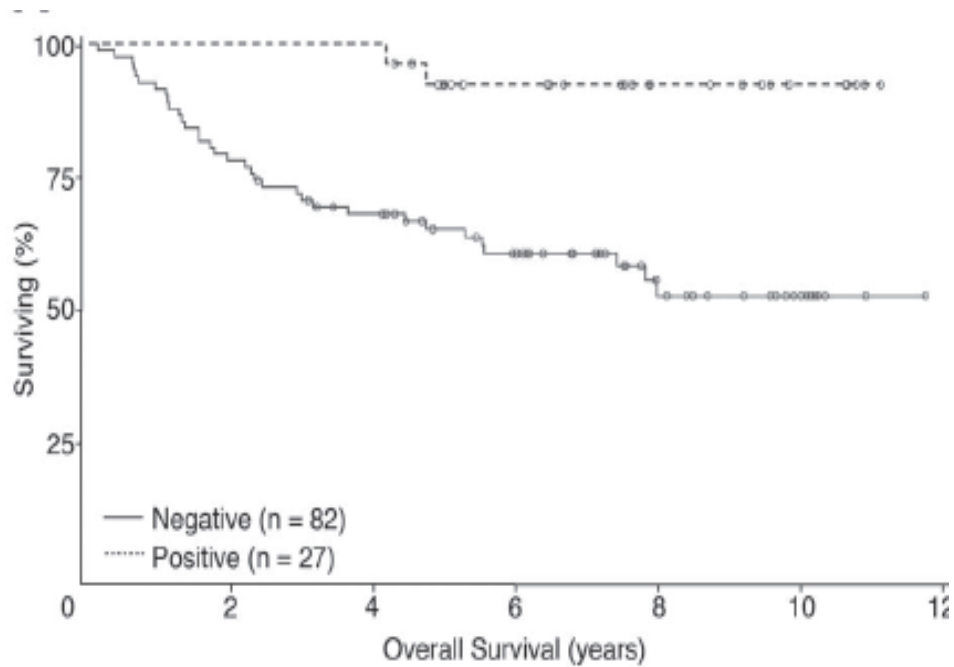
dvě a více nezávislých studií:

- **histopatologická varianta: velkobuněčný meduloblastom, resp. těžká difuzní anaplasie**

	Disease feature	Method of detection	Prevalence	Survival (risk-group vs. others)	Statistical analysis	Clinical trial	Cohort age range	Reference
Favourable risk	Wnt/Wg pathway activation ( $\beta$ -catenin nuclear stabilization)	IHC	27/109 (25%)	92% vs 65% (5 year OS)	$p=0.006^m$	PNET3	3 - 16.8 yrs	(Ellison, Onilude et al. 2005)
			10/69 (14%)	100% vs 68% (5 year EFS)	$p=0.03^u$	SJMB96	3.1 – 20.2 yrs	(Gajjar, Chintagum pala et al. 2006)
	Desmoplasia (in infants $\leq 3$ yrs)	Histopathological assessment	20/43 (47%)	85% vs 34% (7 year PFS)	$p<0.001^m$	HIT-SKK' 92	<3 yrs	(Rutkowski, Bode et al. 2005)
			17/28 (61%)	53% vs 17% (5 year OS)	NR	CNS9204	<3 yrs	(McManamy, Pears et al. 2007)
Adverse risk	MYC gene amplification	FISH	5/84 (6%)	All dead at 5 yrs**	$p<0.001^m$	PNET3	>3 yrs	(Lamont, McManamy et al. 2004)
		qPCR	5/111 (4.5%)	40% vs 66% (7 year OS)	NS	HIT '91	3 - 18 yrs	(Rutkowski, von Bueren et al. 2007)
	Large-cell / anaplastic Histology	Histopathological assessment	23/116 (20%)	57% vs ~80% (5 year EFS)	$p=0.04^u$	SJMB96	3.1 – 20.2 yrs	(Gajjar, Chintagum pala et al. 2006)
			52/315 (17%)	~55% vs ~75% (5 year OS)	$p=0.024^m$	PNET3	2.7 – 16.4 yrs	(McManamy, Pears et al. 2007)

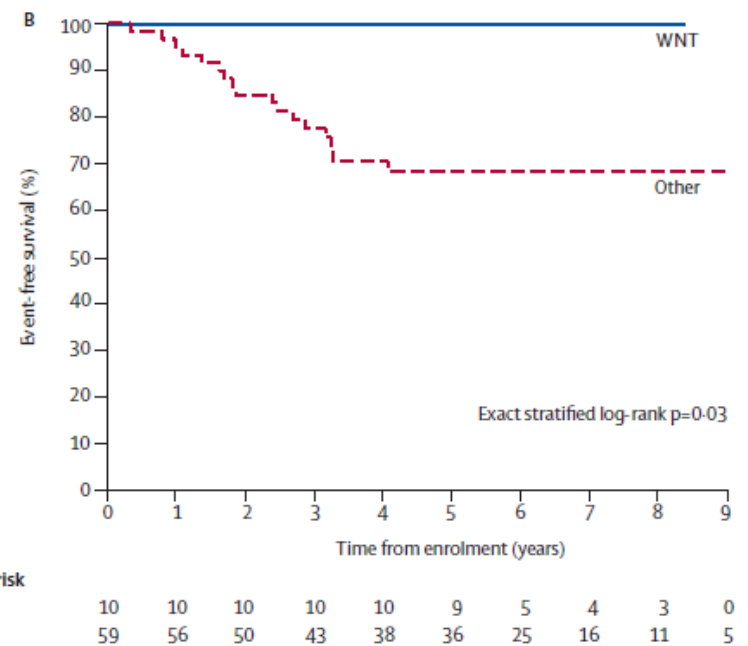
3

# jaderná akumulace beta-cateninu (WNT podskupina) imunohistochemie



OS5 = 91,3 %

Ellison DW et al. 2005



OS5 = 100 %

Gajjar A et al. 2006

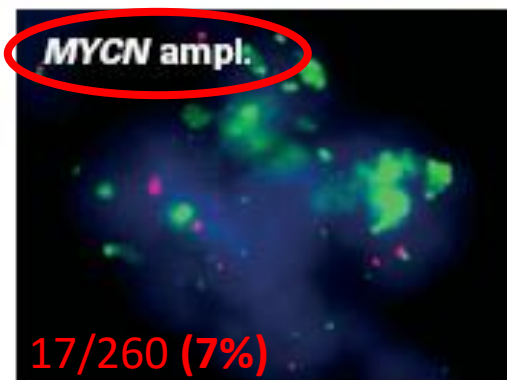
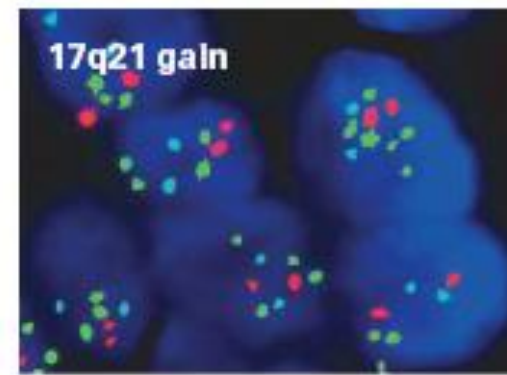
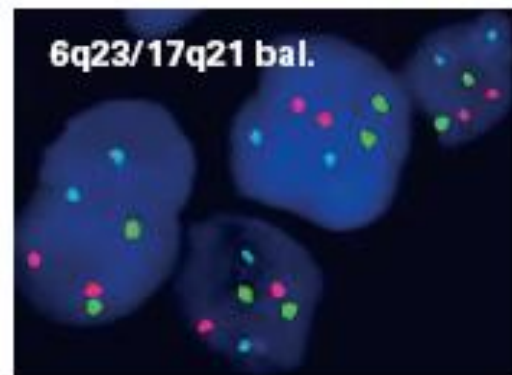
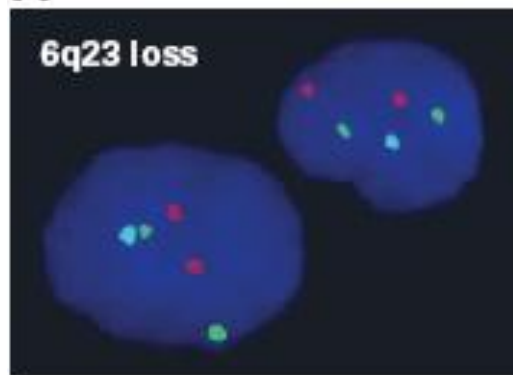
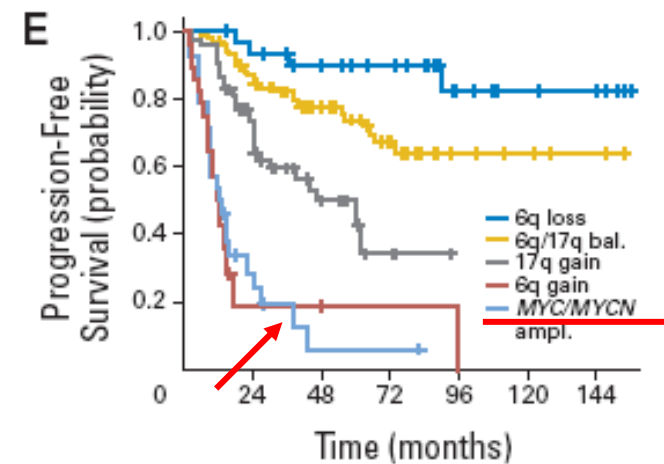
# Outcome Prediction in Pediatric Medulloblastoma Based on DNA Copy-Number Aberrations of Chromosomes 6q and 17q and the *MYC* and *MYCN* Loci

Stefan Pfister, Marc Remke, Axel Benner, Frank Mendrzyk, Grischa Toedt, Jörg Felsberg, Andrea Wittmann, Frauke Devens, Nicolas U. Gerber, Stefan Joos, Andreas Kulozik, Guido Reifenberger, Stefan Rutkowski, Otmar D. Wiestler, Bernhard Radlwimmer, Wolfram Scheurlen, Peter Lichter, and Andrey Korshunov

VOLUME 27 · NUMBER 10 · APRIL 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



**MYCC/MYCN amplifikován, když u 10 a více % nádorových buněk :**

**(i) přítomno více jak 8 signálů probe**

**(ii) nepočítatelné klastry**

n = 260

Patients (n = 260)

Variable	No.	%	Estimated 5-Year OS (%)	95% CI (%)	Log-Rank Test, Adjusted P
MYC/MYCN					
Amplified	28	11	13	3 to 33	< .001
Not amplified	232	89	77	70 to 83	



**2007- dnes**

**kvalitativní i kvantitativní pokrok v  
technologiích umožňujících celogenomové  
analýzy**

**DNA čipy (Affymetrix, Illumina, Agilent): SNP arrays,  
aCGH**










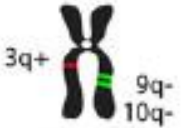
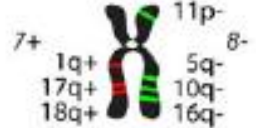
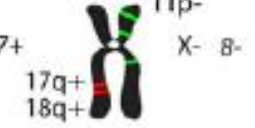
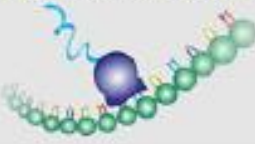
**Expresní profilování (Affymetrix etc.)**

**Metylační profilování (Illumina's methylation arrays,  
450K)**

**NGS: nové technologie sekvenování**

# MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMU (2010)

## 4 molekulární podskupiny

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C', D	E, A	A, C
<b>DEMOGRAPHICS</b>				
Age Group:   				
Gender: ♀ ♂	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀	♂♂ : ♀
<b>CLINICAL FEATURES</b>				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
<b>GENETICS</b>				
	 CTNNB1 mutation	 PTCH1/SMO/SUFU mutation GLI2 amplification MYCN amplification	 i17q MYC amplification	 i17q CDK6 amplification MYCN amplification
<b>GENE EXPRESSION</b>				
	WNT signaling MYC+	SHH signaling MYCN+	Photoreceptor/GABAergic MYC+++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC/MYCN

# The Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium (MAGIC)

46 center z celého světa (Toronto)

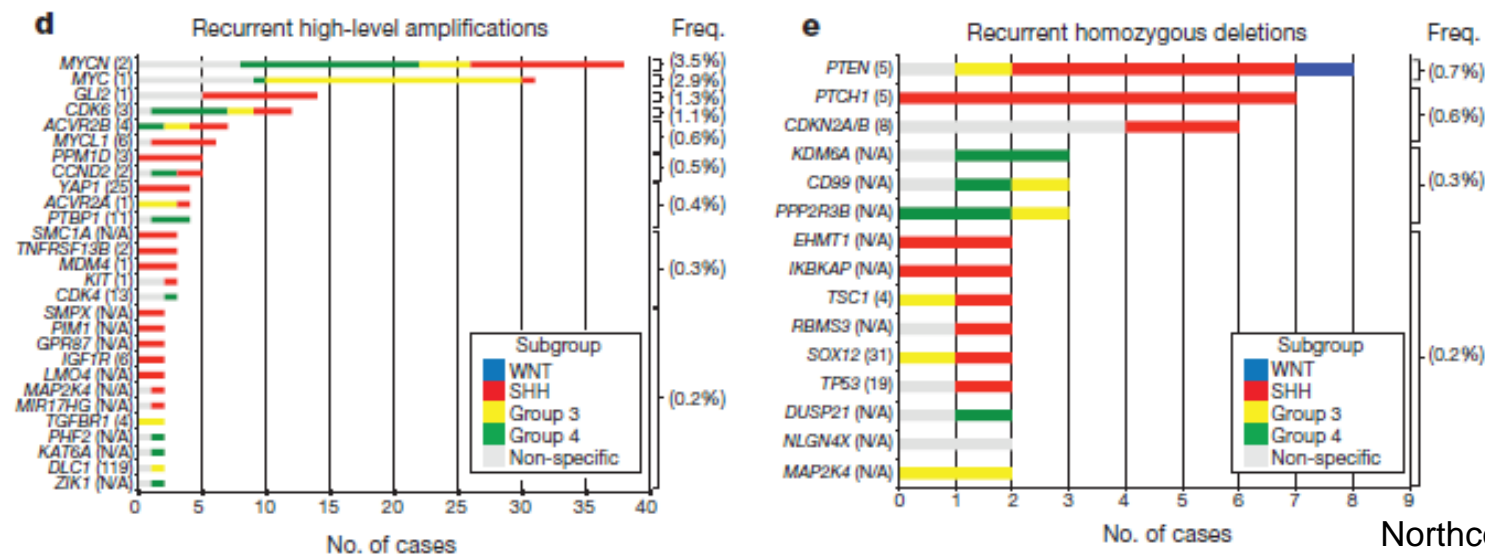
1 239 medulloblastomů

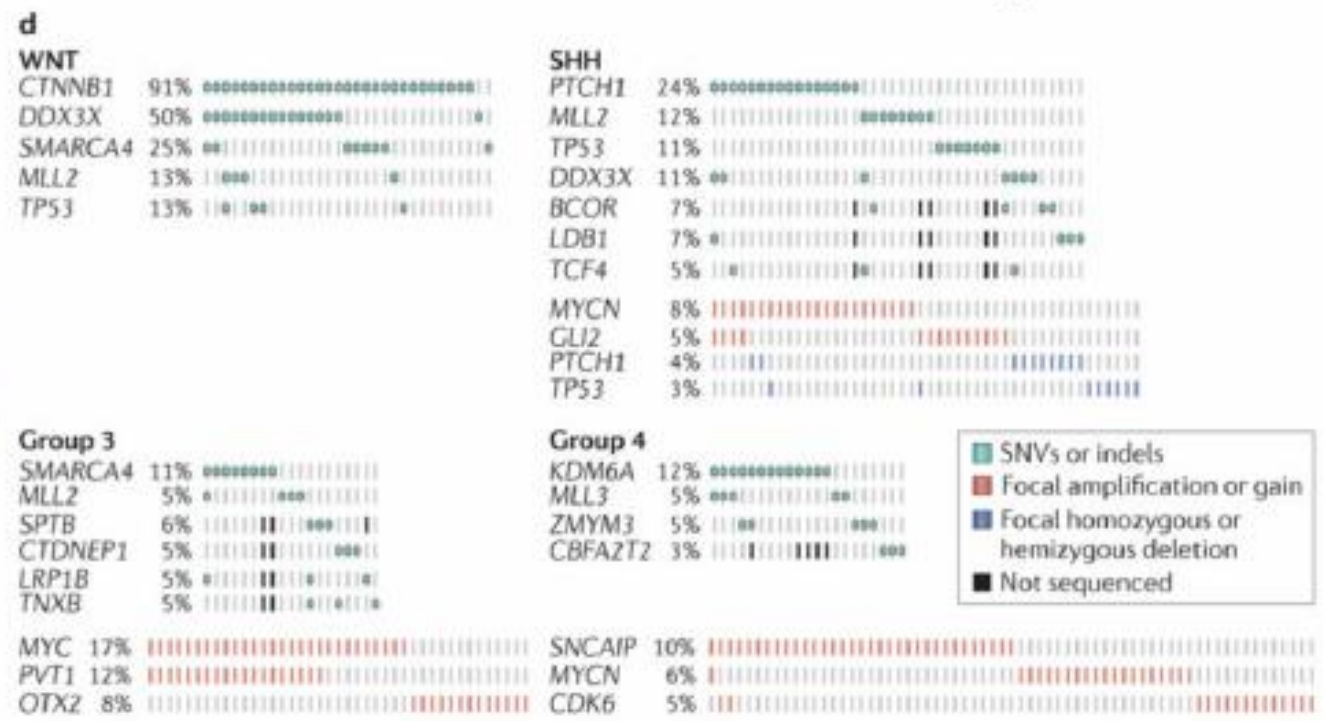
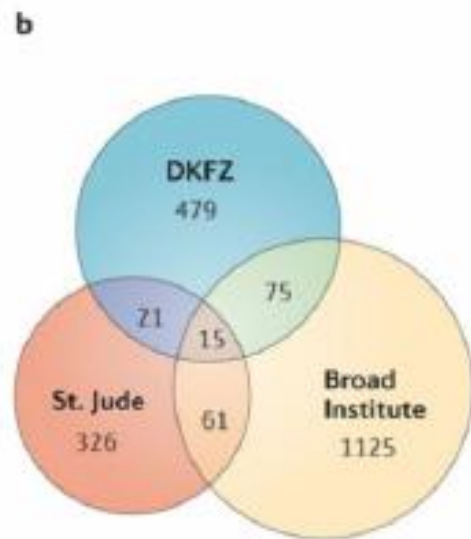
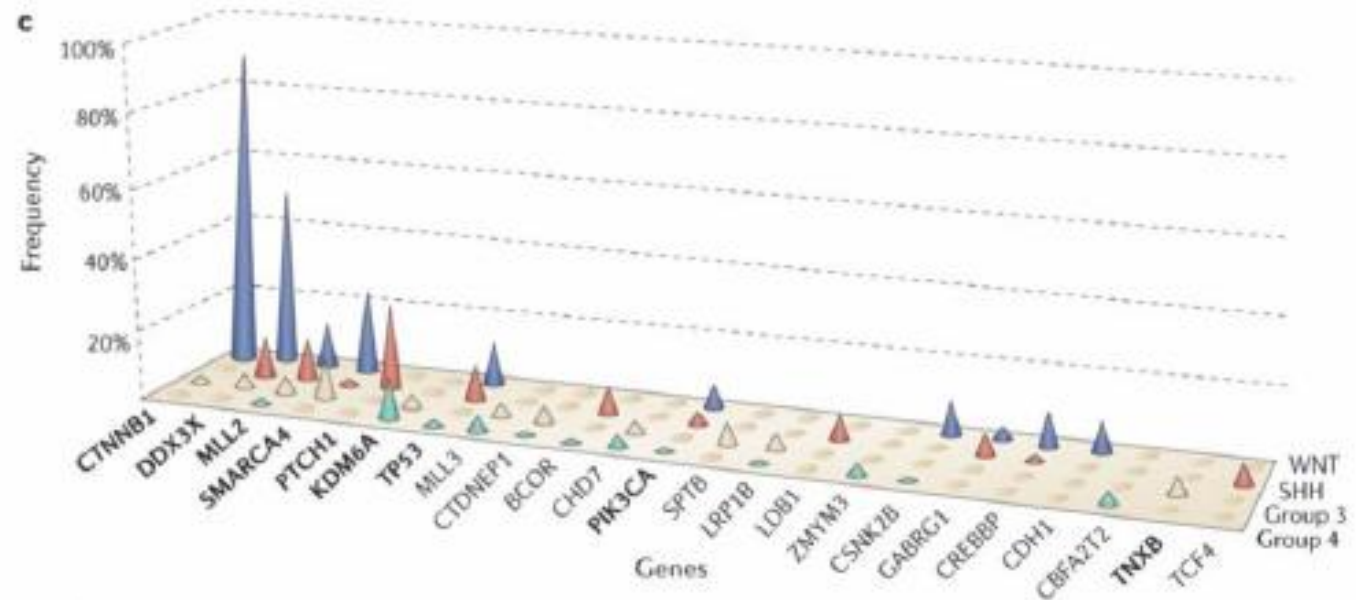
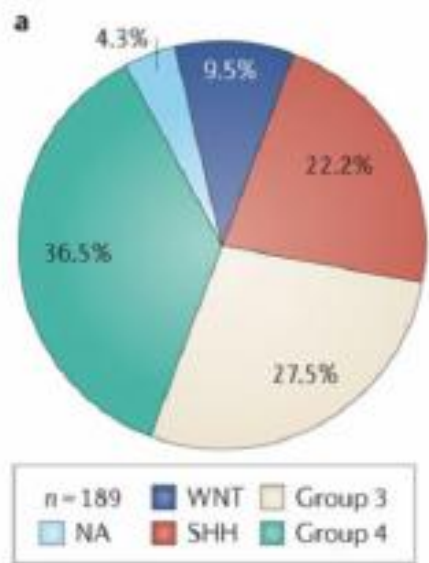
SNP arrays

ARTICLE

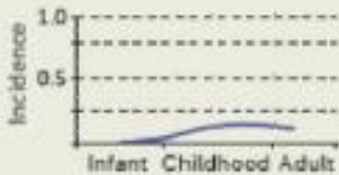
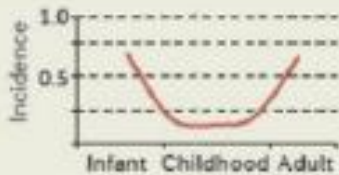
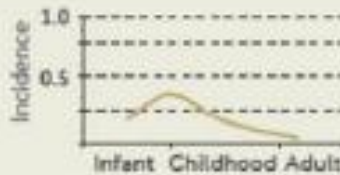
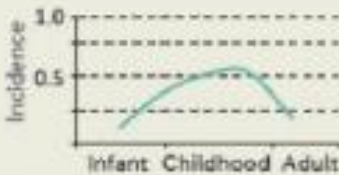
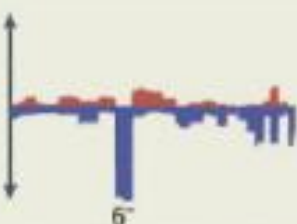
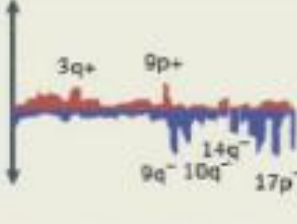
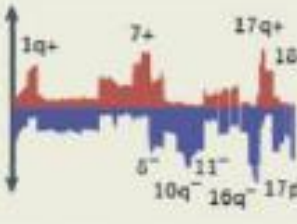
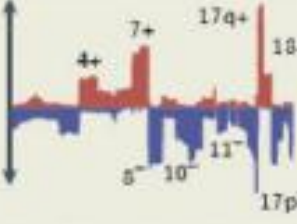
doi:10.1038/nature11327

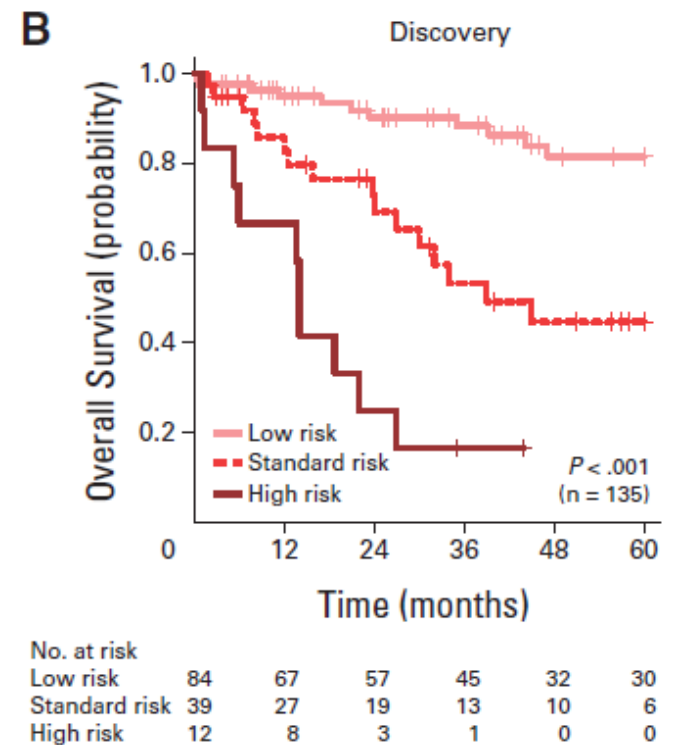
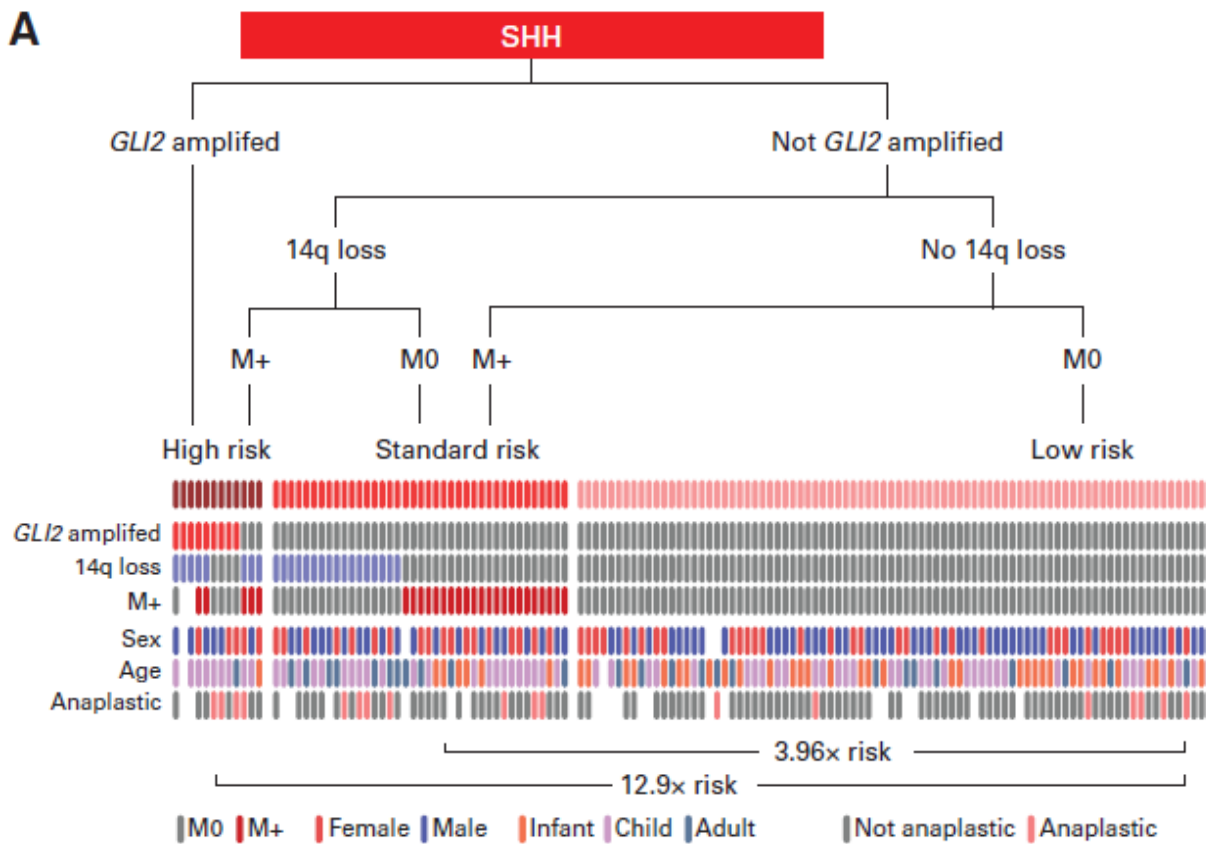
## Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes





# MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMU (2013)

	WNT (~10%)	SHH (~30%)	Group 3 (~25%)	Group 4 (~35%)
<i>Clinical features</i>				
Gender ratio (M/F)	~1/1	~1.5/1	~2/1	~3/1
Age distribution				
Histology	Classic; very rare LCA	Classic > desmoplastic/nodular > LCA > MBEN	Classic > LCA	Classic; rarely LCA
Metastasis at diagnosis	~5–10%	~15–20%	~40–45%	~35–40%
Overall survival (5 years)	~95%	~75%	~50%	~75%
Proposed cell of origin	Lower rhombic lip progenitor cells	CGNPs of the EGL and cochlear nucleus; neural stem cells of the SVZ	Prominin 1 <sup>+</sup> , lineage <sup>-</sup> neural stem cells; CGNPs of the EGL	Unknown
<i>Genomic features</i>				
Cytogenetics				
Driver genes <sup>‡</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CTNNB1 (90.6%)</li> <li>• DDX3X (50%)</li> <li>• SMARCA4 (26.3%)</li> <li>• MLL2 (12.5%)</li> <li>• TP53 (12.5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTCH1 (28%)</li> <li>• TP53 (13.6%)</li> <li>• MLL2 (12.9%)</li> <li>• DDX3X (11.7%)</li> <li>• MYCN (8.2%)</li> <li>• BCOR (8%)</li> <li>• LDB1 (6.9%)</li> <li>• TCF4 (5.5%)</li> <li>• GLI2 (5.2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MYC (16.7%)</li> <li>• PVT1 (11.9%)</li> <li>• SMARCA4 (10.5%)</li> <li>• OTX2 (7.7%)</li> <li>• CTDNEP1 (4.6%)</li> <li>• LRP1B (4.6%)</li> <li>• MLL2 (4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KDM6A (13%)</li> <li>• SNCAIP (10.4%)</li> <li>• MYCN (6.3%)</li> <li>• MLL3 (5.3%)</li> <li>• CDK6 (4.7%)</li> <li>• ZMYM3 (3.7%)</li> </ul>
Expression signature	WNT signalling	SHH signalling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MYC signature</li> <li>• Retinal signature</li> </ul>	Neuronal signature



VOLUME 32 · NUMBER 9 · MARCH 20 2014

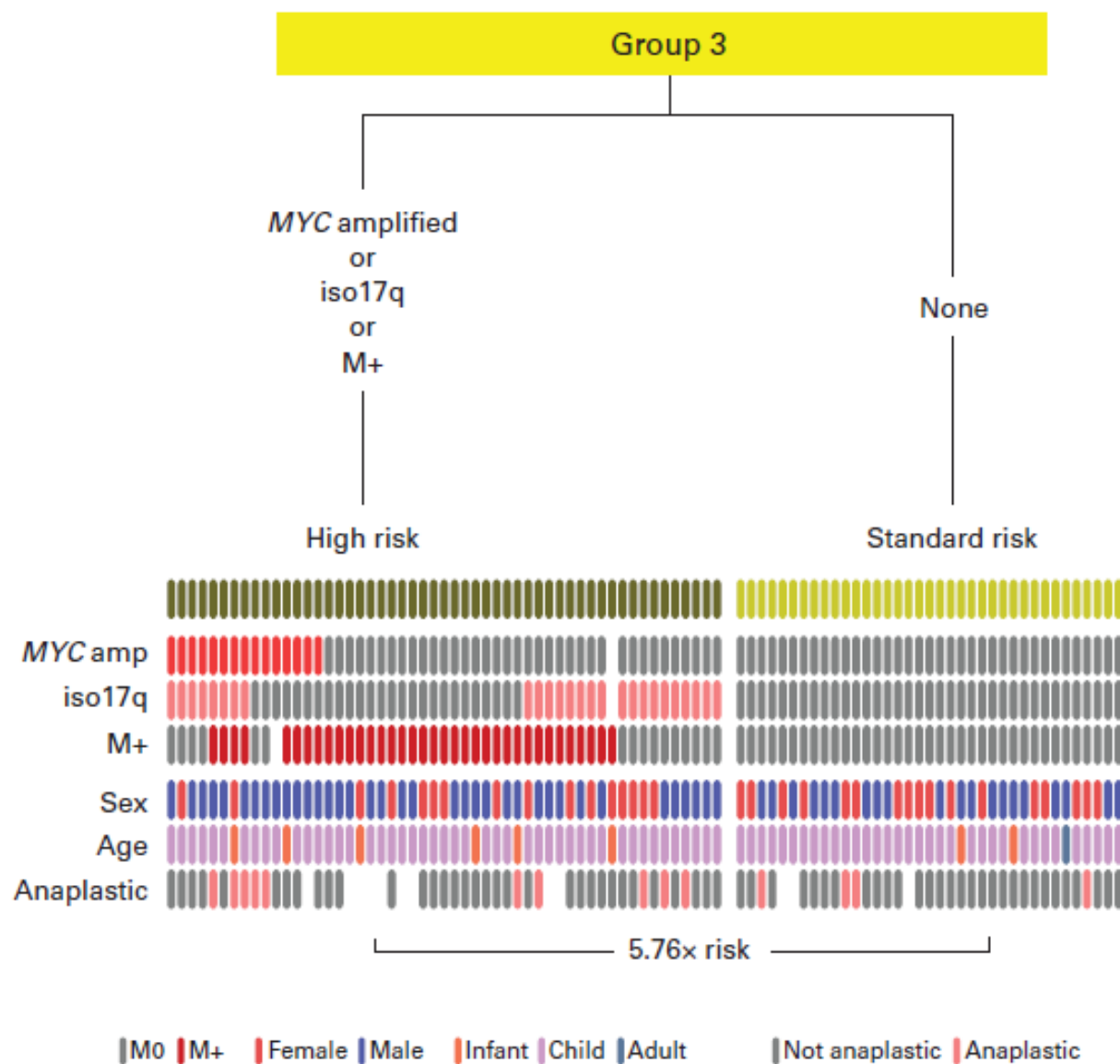
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

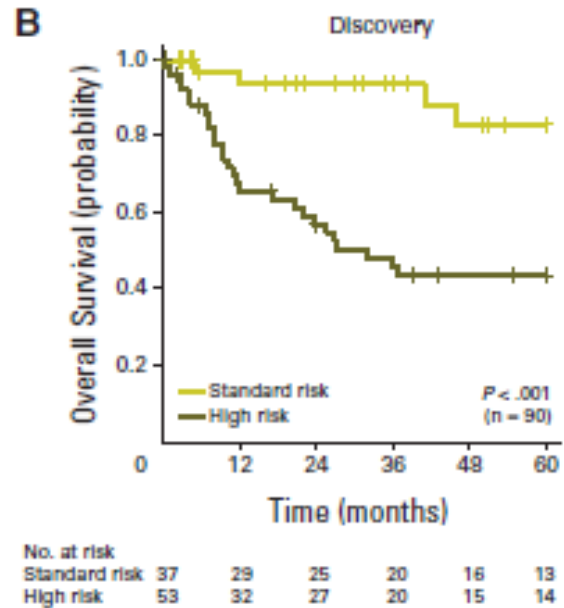
## Cytogenetic Prognostication Within Medulloblastoma Subgroups

David J.H. Shih, Paul A. Northcott, Marc Remke, Andrey Korshunov, Vijay Ramaswamy, Marcel Kool, Betty Luu, Yuan Yao, Xin Wang, Adrian M. Dubuc, Livia Garzia, John Peacock, Stephen C. Mack, Xiaochong Wu, Adi Rolider, A. Sorana Morrissy, Florence M.G. Cavalli, David T.W. Jones, Karel Zitterbart, Claudia C. Faria, Ulrich Schüller, Leos Kren, Toshihiro Kumabe, Teiji Tominaga, Young Shin Ra, Miklós Garami, Peter Hauser, Jennifer A. Chan, Shenandoah Robinson, László Bognár, Almos Klekner, Ali G. Saad, Linda M. Liau, Steffen Albrecht, Adam Fontebasso, Giuseppe Cinalli, Pasqualino De Antonellis, Massimo Zollo, Michael K. Cooper, Reid C. Thompson, Simon Bailey, Janet C. Lindsey, Concezio Di Rocco, Luca Massimi, Erna M.C. Michiels, Stephen W. Scherer, Joanna J. Phillips, Nalin Gupta, Xing Fan, Karin M. Muraszko, Rajeev Vibhakar, Charles G. Eberhart, Maryam Fouladi, Boleslaw Lach, Shin Jung, Robert J. Wechsler-Reya, Michelle Fèvre-Montange, Anne Jouvett, Nada Jabado, Ian F. Pollack, William A. Weiss, Ji-Yeoun Lee, Byung-Kyu Cho, Seung-Ki Kim, Kyu-Chang Wang, Jeffrey R. Leonard, Joshua B. Rubin, Carmen de Torres, Cinzia Lavarino, Jaume Mora, Yoon-Jae Cho, Uri Tabori, James M. Olson, Amar Gajjar, Roger J. Packer, Stefan Rutkowski, Scott L. Pomeroy, Pim J. French, Nanne K. Kloosterhof, Johan M. Kros, Erwin G. Van Meir, Steven C. Clifford, Franck Bourdeaut, Olivier Delattre, François F. Doz, Cynthia E. Hawkins, David Malkin, Wiesława A. Grajkowska, Marta Perek-Polnik, Eric Bouffet, James T. Rutka, Stefan M. Pfister, and Michael D. Taylor

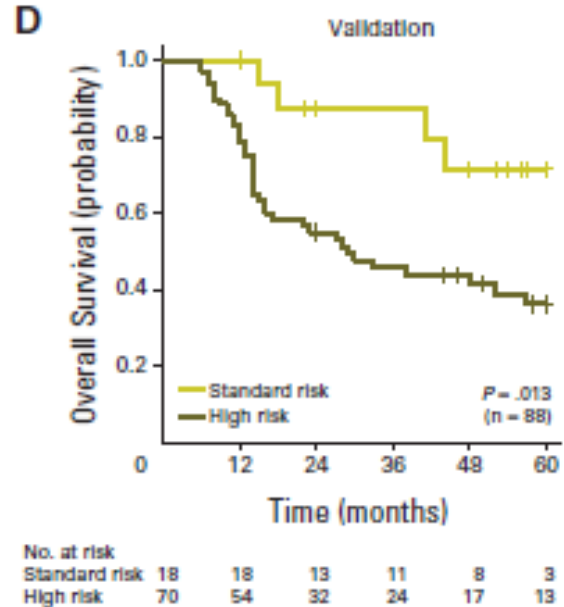
**A**



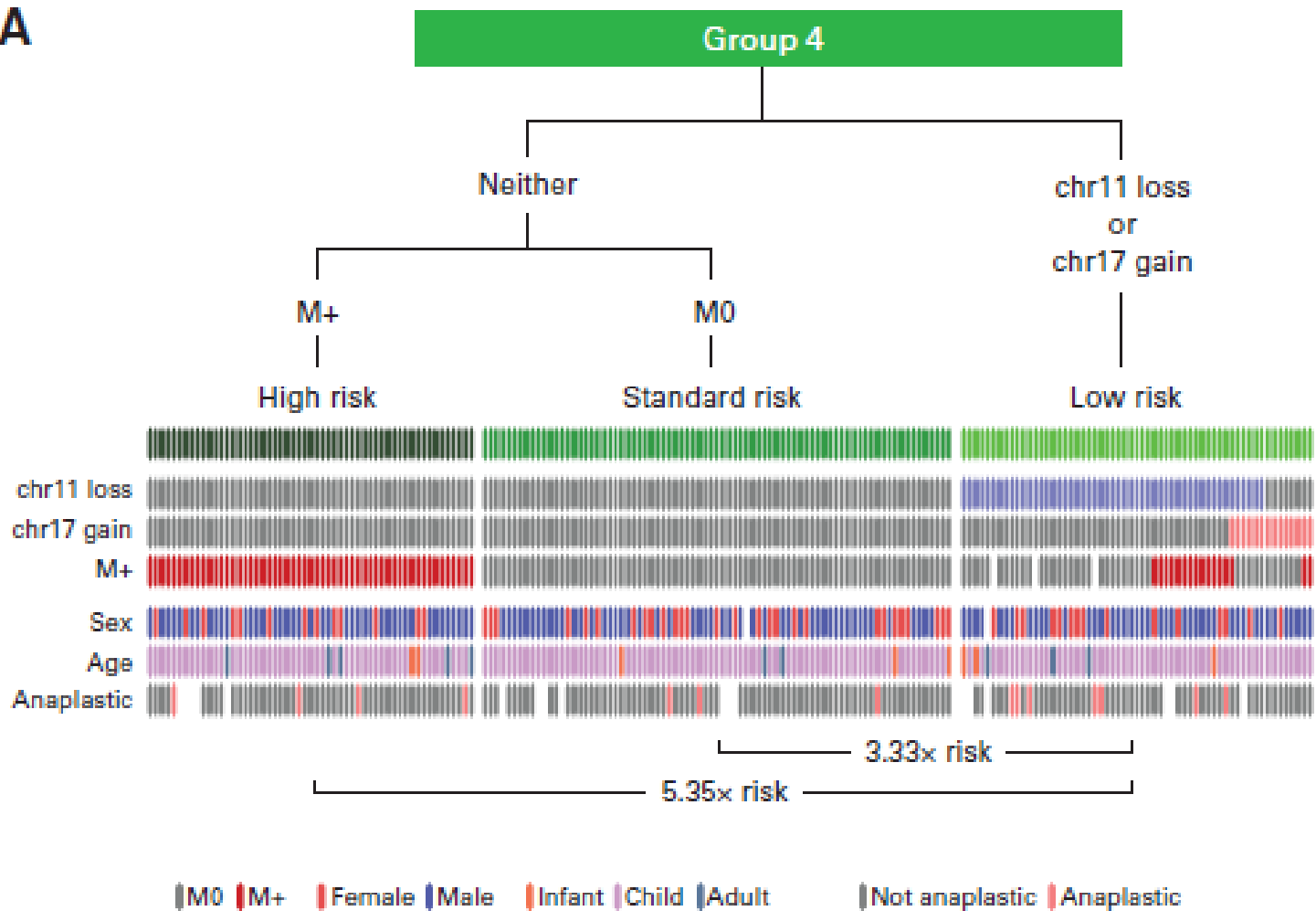
**B**



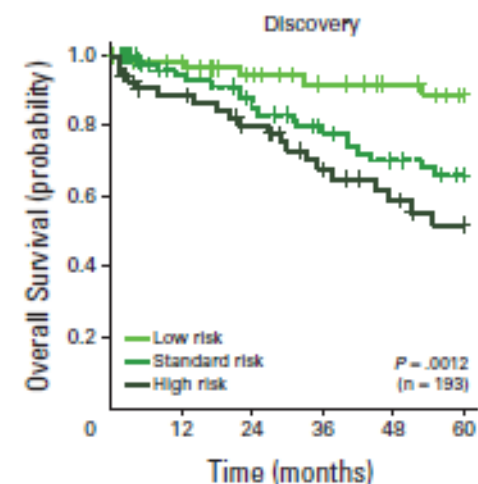
**D**



**A**



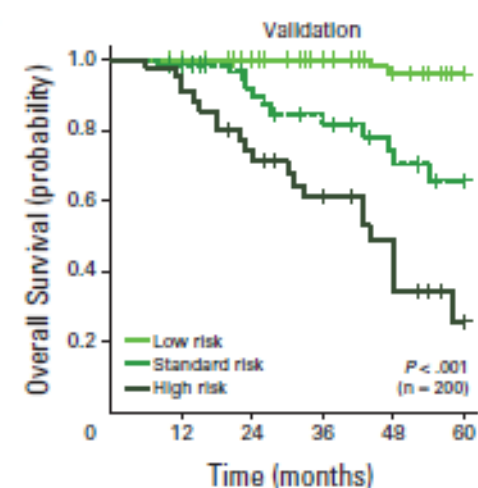
**B**



No. at risk

Low risk	59	55	44	36	31	26
Standard risk	79	62	53	42	35	30
High risk	55	44	36	26	19	14

**D**



No. at risk

Low risk	87	86	73	58	47	35
Standard risk	69	65	40	27	18	13
High risk	44	40	24	17	7	3



# Vyšetření prováděná ve FN Brno

## meduloblastom

- histopatologický podtyp (desmoplasie, anaplasie), imunohistochemie anti-b-catenin, anti-YAP, anti-GAB1, anti-filamin (ÚPA, doc. Křen)

FISH: amplifikace *MYCC*, *MYCN* (ÚPA, IHOK)

- sekvenace exonu 3 genu pro beta-catenin (CMBGT IHOK FN Brno)
- mutační stav *TP53* (FASAY, ÚP FN Brno)
- array CGH (CMBGT IHOK FN Brno)

SIOP MB5

- expresní profilování (CEITEC MU, doc. Slabý)

- Aktivní účast v mezinárodních akademických konsorciích

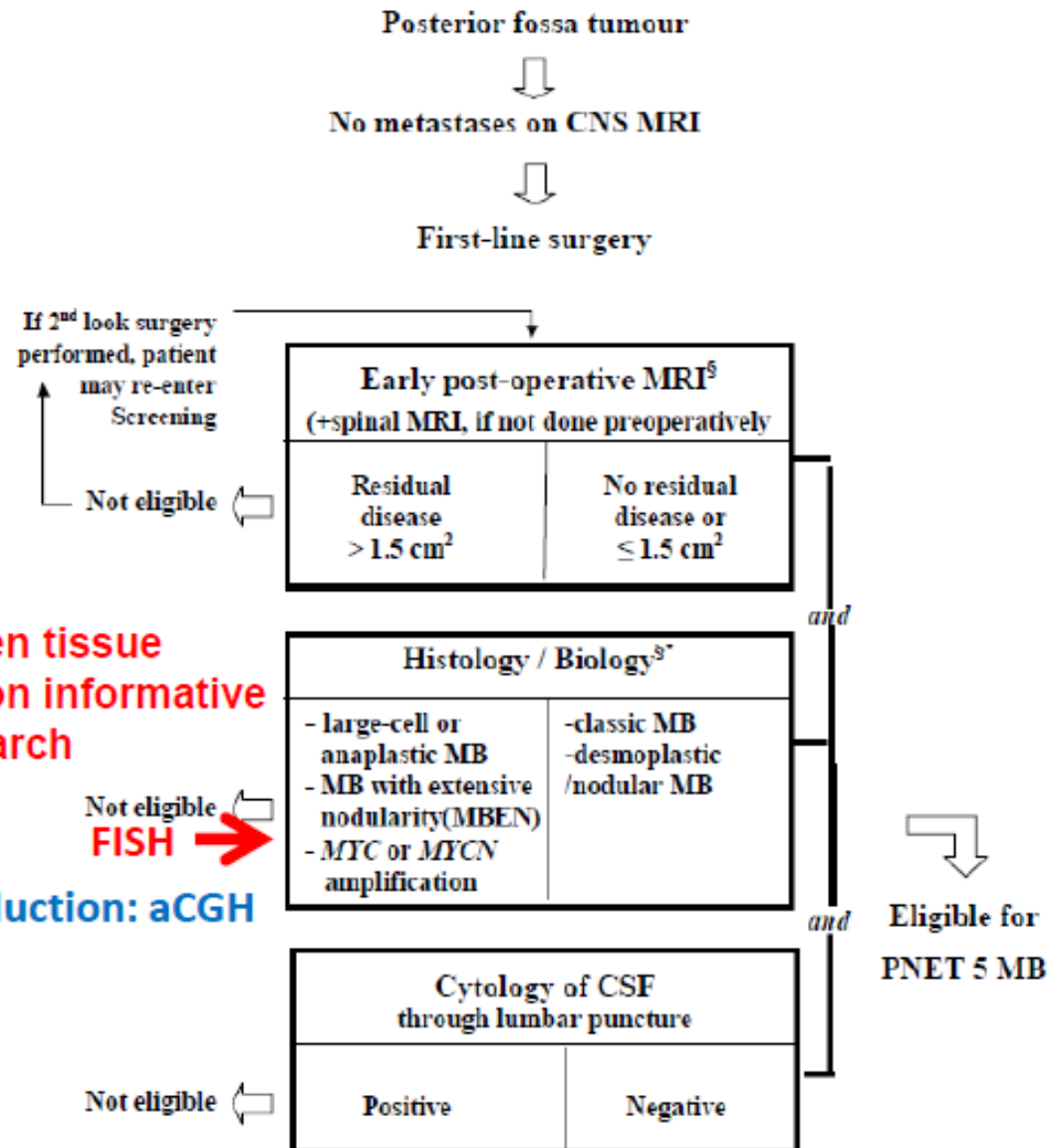
- \* Brain tumor group v rámci SIOP-Europe

- \* akademická spolupráce s pracovišti v Heidelbergu

- (PA Northcott, M Kool) a Torontu (M Taylor)

# SIOP PNET MB 5

## Národní koordinátor za ČR prof. Štěřba

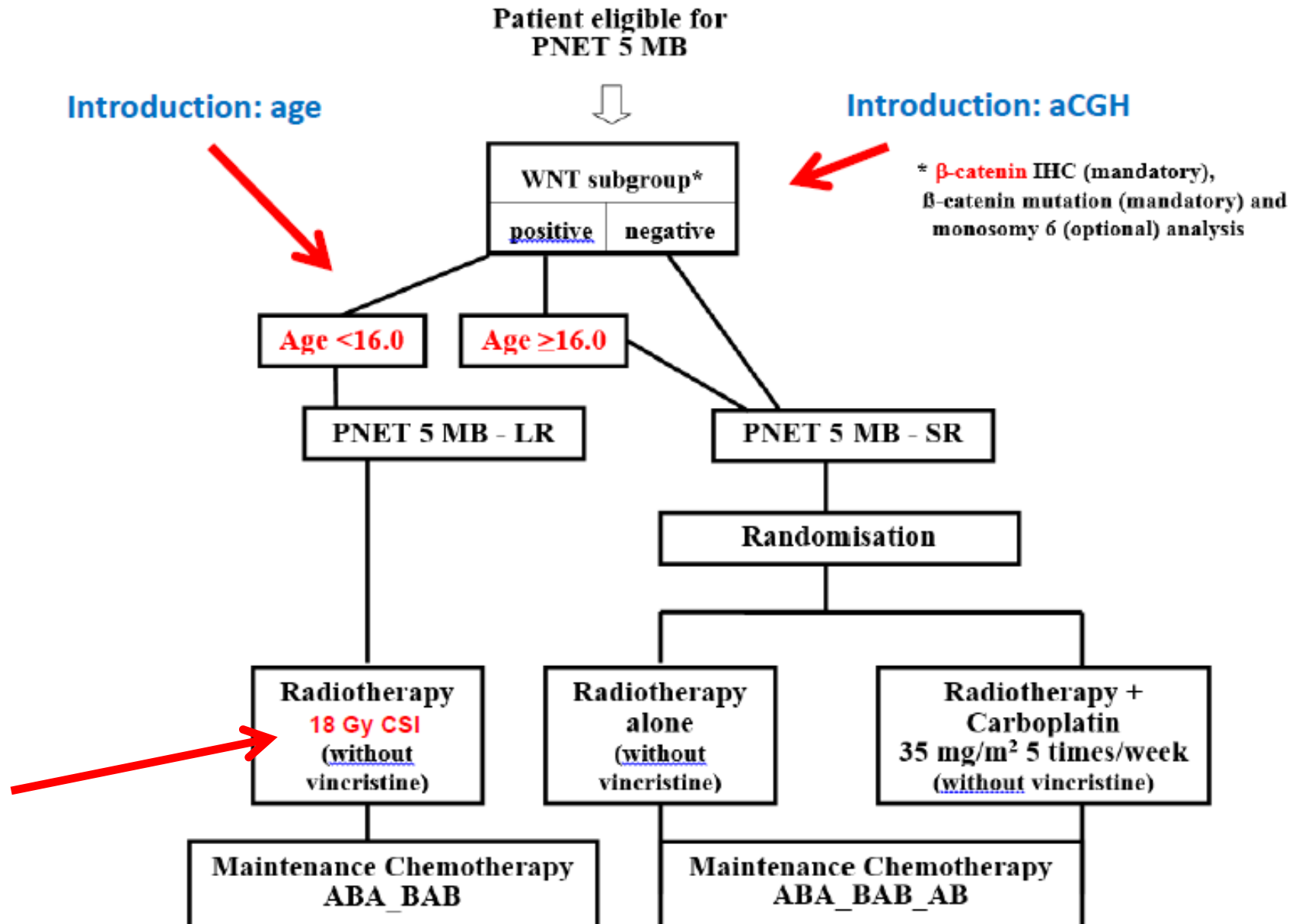


### Mandatory frozen tissue

- 20% FFPE non informative
- Further research

Introduction: aCGH

# SIOP PNET MB 5

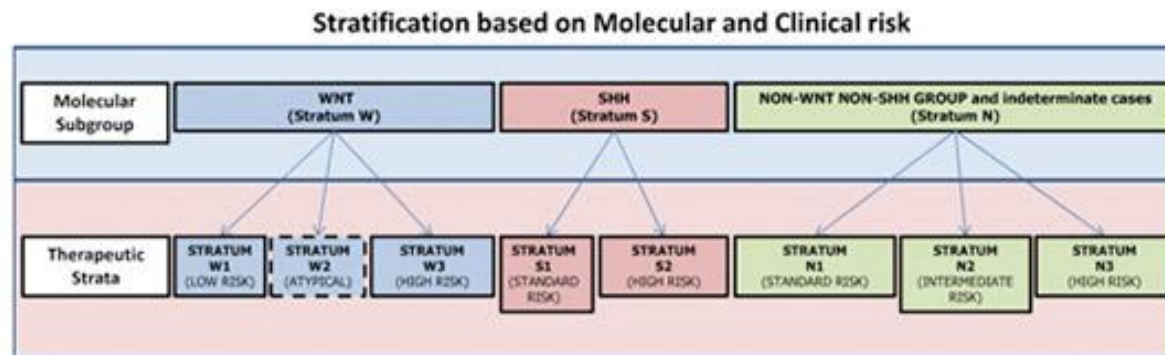


# Srovnání kumulativních dávek

	CCGA9961	PNET5 LR	PNET5 SR
cDDP	600 mg/m <sup>2</sup>	210 mg/m <sup>2</sup>	280 mg/m <sup>2</sup>
CCNU	600 mg/m <sup>2</sup>	225 mg/m <sup>2</sup>	300 mg/m <sup>2</sup>
VCR	48 mg/m <sup>2</sup> (včetně 8 x při RT)	13.5 mg/m <sup>2</sup> (žádný při RT)	18 mg/m <sup>2</sup> (žádný při RT)
CPM	-	6 g/m <sup>2</sup>	8 g/m <sup>2</sup>
CBDCA	-	-	900 mg/m <sup>2</sup>
CSI	23 Gy	18 Gy	23 Gy

# Další výhled

## SJMB12: A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma



### ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Ang

Search for studies:

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies](#)

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

### Study Assessing the Feasibility of a Surgery and Chemotherapy-Only in Children With Wnt Positive Medulloblastoma

**This study is not yet open for participant recruitment. (see [Contacts and Locations](#))**

*Verified August 2014 by Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center*

**Sponsor:**

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center

**Information provided by (Responsible Party):**

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02212574

First received: July 7, 2014

Last updated: August 6, 2014

Last verified: August 2014

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

#### ▶ Purpose

Participants enrolling on this study will receive standard of care chemotherapy for Wnt positive medulloblastoma without the radiation therapy or the weekly chemoradiation therapy.

Jan 2015

### High risk Arm

M+, R+, LCA+, Myc +  
(not very high risk)

**Induction Therapy**  
2 cycles of Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> x 5 days) and carboplatin (160 mg/m<sup>2</sup> x 5 days)

R

**HDC**  
2 cycles of Thiotepa 600 mg/m<sup>2</sup>

CSI 36 Gy

CSI 36 Gy

HART 39.0 Gy

Consolid/Maintenance  
VCR/CCNU/Cisplat  
Alternating with  
VCR/ Cyclo x 4

### Very High Risk Arm

Poor responders

?Somatic SHH/P53, ?Myc +/M +,  
?LCA/M+, ?>1 HR feature, others

R

Induction Therapy

Induction Therapy +  
Phase2 agent

HART 39.0 Gy

R

Consolid/Maintenance  
VCR/CCNU/Cisplat  
Alternating with  
VCR/CCNU/ Cyclo x 4

?metronomic  
therapy

### Standard Risk (Observational)

M+ Wnt < 16 years

? CSI 23.4 Gy  
? CSI 36 Gy

? Consolid/ Maintenance  
VCR/CCNU/Cisplat  
Alternating with  
VCR/ Cyclo x 6

# Shrnutí

meduloblastom je heterogenním onemocněním se 4 molekulárními podskupinami

podskupiny jsou značně odlišné v prognóze, proto poznání molekulární podstaty onemocnění vede k individualizaci léčebných postupů

před otevřením pro nábor pacientů na obou pracovištích pediatrické onkologie v ČR je mezinárodní léčebný protokol SIOP PNET 5 MB, snižující toxicitu léčby u dětí standardního rizika

zdůrazňujeme nutnost odběru a zpracování nativní nádorové tkáně pro molekulární analýzy (mandatorní pro SIOPMB5)

zařazení pacientů do klinických akademických studií jako standard v péči o dítě s meduloblastomem