

Základy klinické onkologie

MUDr. Jana Maistryšzinová, Ph.D.
Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ

Cíle přednášek

Základní představa o klinických aspektech onkologie

Orientace v organizaci onkologické péče v ČR

Seznámení s diagnostickými a léčebnými metodami nejčastěji vyskytujících se nádorových onemocnění

= usnadnění komunikace a porozumění v rámci spolupráce

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. [Antropogenetika](#)

C3. [Lékařská genetika](#)

C4. [Buněčná biologie](#)

C5. [Embryologie a vývojová biologie](#)

C6. [Imunologie](#)

C7. [Fyziologie](#)

Nádorová biologie

+ Biologie nádorů pro nebiology aneb buněčná filozofie

+ Časopisový klub nádorové biologie I

+ Časopisový klub nádorové biologie II

+ Genotoxicita a karcinogeneze

+ Molekulární biologie nádorů

+ Speciální seminář z biologie nádorů

+ **Základy klinické onkologie**

+ Zdravotní rizika

Související předměty garantované jinými pracovišti: C7187 – Experimentální onkologie

Rozpis přednášek klinická onkologie jaro 2019 – středa 17:00, campus -B11/305

- 16.2.2022 Úvod do obecné onkologie, epidemiologie nádorů, skríníng (Maistryszinová)
- 23.2.2022 Rozsah onemocnění v onkologii. Chemoterapie. (Maistryszinová)
- 2.3.2022 Cílená léčba v onkologii/ výzkum (Rak)
- 9.3.2022 Obecná radioterapie (modality, techniky) (Maistryszinová)
- 16.3.2022 Nádory prsu (Maistryszinová)
- 23.3.2022 Nádory trávicí trubice (Maistryszinová)
- 30.3.2022 Nádory hlavy a krku, paliativní péče (Maistryszinová)
- 6.4.2022 Nádory CNS (Kazda)
- 13.4.2022 Gynekologické malignity, nádory kůže (Maistryszinová)
- 20.4.2022 Dětská onkologie/ radioterapie u dětských nádorů (Maistryszinová)
- 27.4.2022 Nádory prostaty, nádory plic. (Rak)
- 4.5.2022 Alternativní metody v onkologii, výživa (Dymáčková)
- 11.5.2022 Dotazy, zkouškový test (Maistryszinová)
- 18.5.2022 Zkouškový test (Maistryszinová)

Epidemiologie nádorových onemocnění v ČR

- Významná skupina civilizačních nemocí
- „Druhá“ nejčastější příčina úmrtí v populaci
- Výskyt v populaci stoupá úměrně rozvoji civilizace

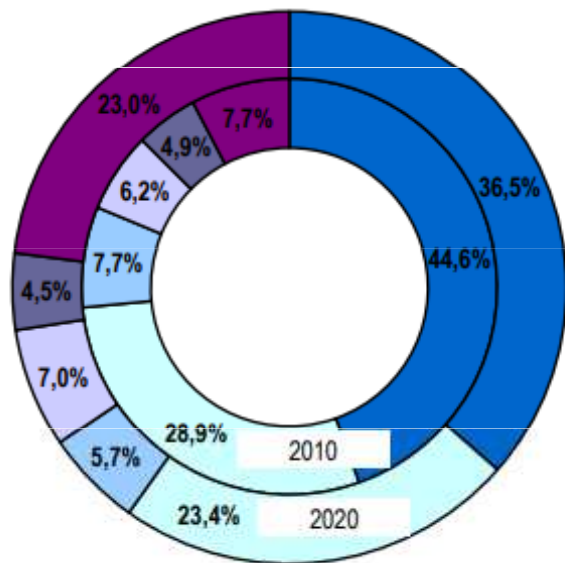
Aktuální situace v ČR

V roce 2020 bylo v populaci České republiky zaznamenáno 129 289 úmrtí, což je přibližně o 17 000 úmrtí více než v roce předchozím. Vzestup o zhruba 13,1 % byl zaznamenán v celkovém počtu zemřelých.

Střední délka života činila v roce 2020 u mužů 75,3 let, tedy o 1 rok méně než v roce předchozím, u žen její hodnota činila 81,4 let, tedy o 0,7 roku méně než v roce předchozím.

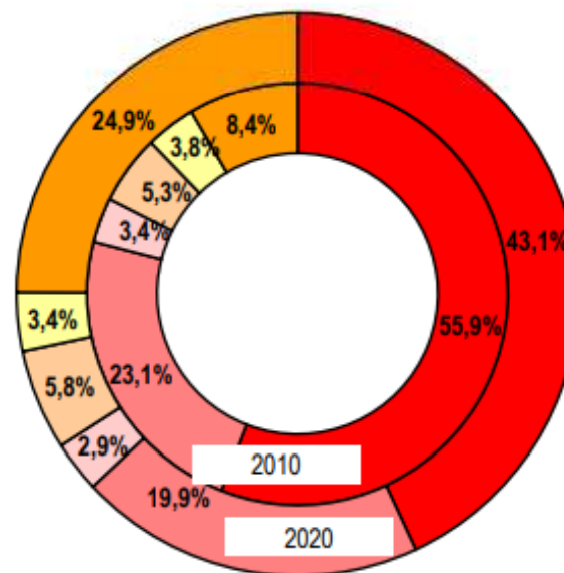
Nejčastější příčinou smrti byly v ČR v roce 2020 i nadále u obou pohlaví **nemoci oběhové soustavy**. Ty se podílely na celkovém počtu úmrtí 36,5 % u mužů a 43,1 % u žen a zapříčinily v souhrnu více než 51 tis. případů úmrtí. **Druhou nejčtenější příčinou jsou již dlouhodobě zhoubné novotvary**. Na tuto příčinu zemřelo v roce 2020 zhruba 28 tis. osob, na celkovém počtu úmrtí se podílely 23,4 % u mužů a 19,9 % u žen. Třetí nejčastější skupinou příčin smrti byly nemoci dýchací soustavy, v jejichž důsledku zemřelo v roce 2020 více než 8,2 tis. osob, což je 7,0 % ze všech úmrtí u mužů a 5,8 % úmrtí u žen.

Struktura zemřelých podle příčin v letech 2010 a 2020



MUŽI

- nemoci oběhové soustavy
- zhoubné novotvary
- vnější příčiny
- nemoci dýchací soustavy
- nemoci trávicí soustavy
- ostatní



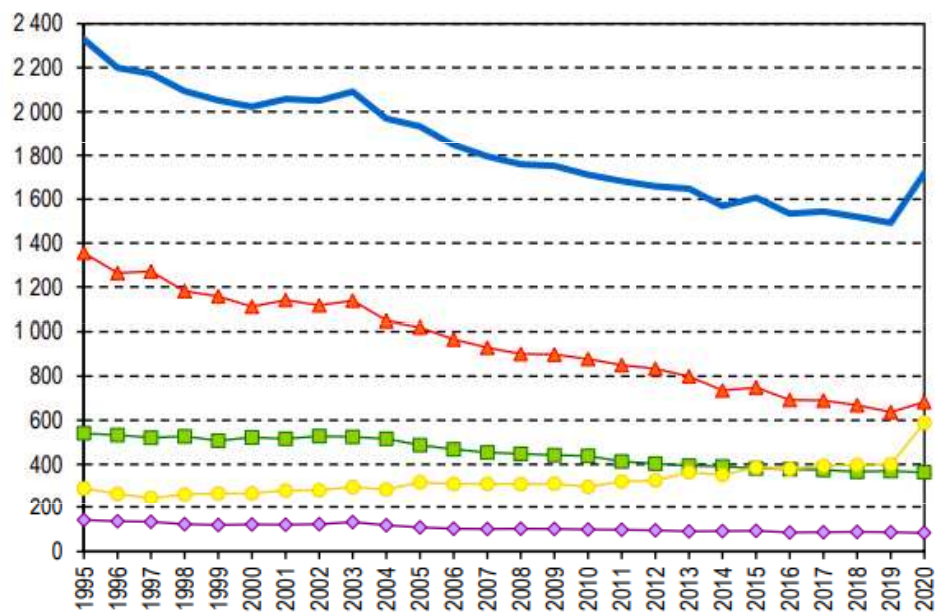
ŽENY

- nemoci oběhové soustavy
- zhoubné novotvary
- vnější příčiny
- nemoci dýchací soustavy
- nemoci trávicí soustavy
- ostatní

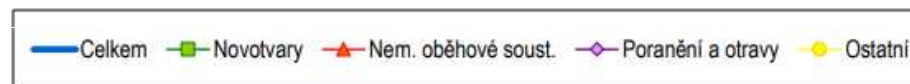
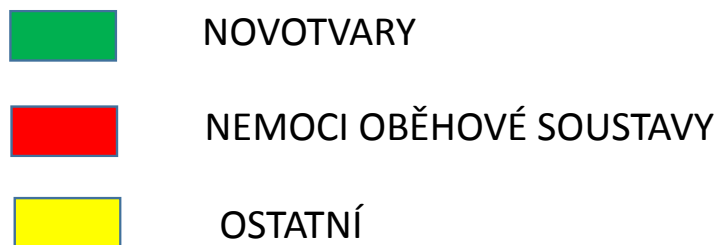
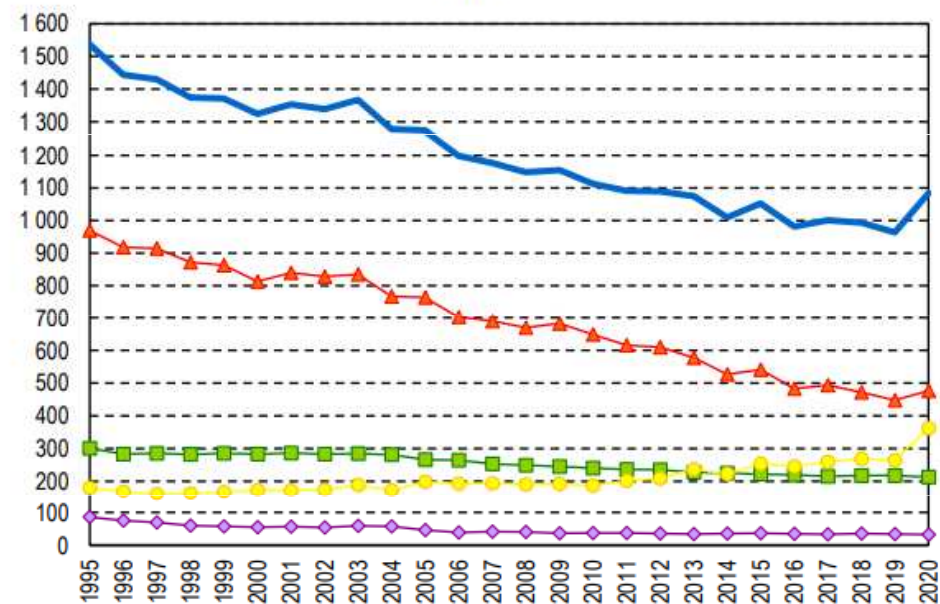
Pokles úmrtnosti na zhoubné novotvary u obou pohlaví

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

MUŽI

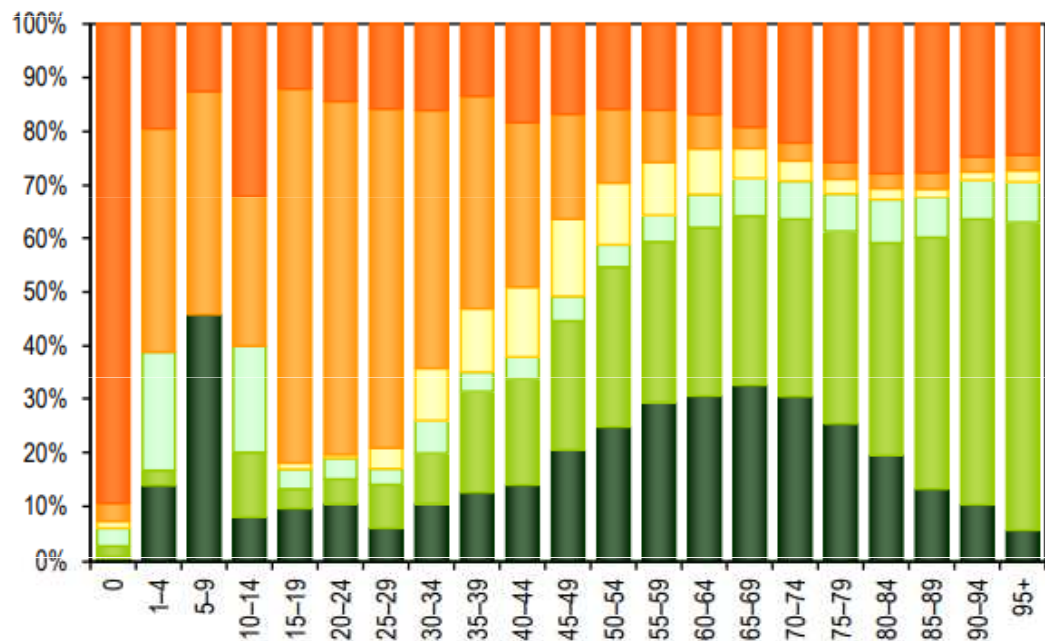


ŽENY

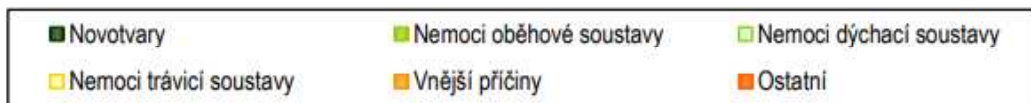
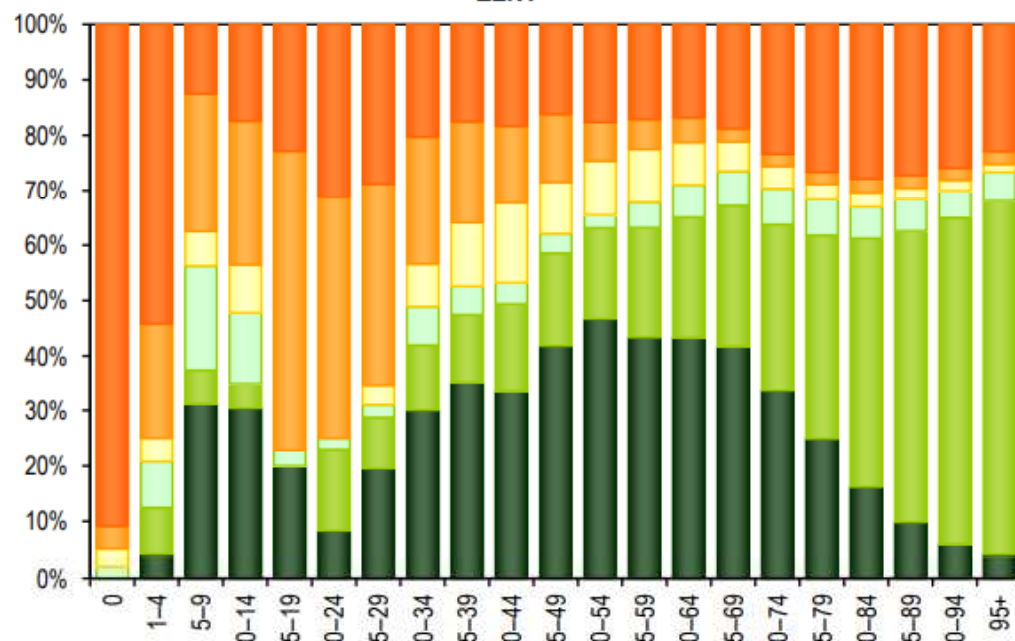


3. Struktura zemřelých podle příčin smrti a věku

MUŽI



ŽENY



Epidemiologie - základní pojmy

Incidence, prevalence a mortalita

Údaje mohou být vyjádřeny

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

Např. hrubá incidence, věkově standardizovaná incidence....

<https://www.svod.cz/help/4-00-0.php>

Incidence = počet nově dg. případů onemocnění/ 100 000 obyvatel/ 1 rok

Mortalita = počet úmrtí / 100 000 obyvatel/ 1 rok

Prevalence = okamžitý ukazatel nemocnosti

tj. počet hlášených pacientů s danou dg. k určitému datu
(součet léčených a dispenzarizovaných s danou dg. po léčbě)

Ročně onemocní v ČR přibližně 82 000 pacientů nádorovým onemocněním, zemře 27 000 (data k roku 2015)

Ročně nově dg. k roku 2018

7700 pac s nádorem tlustého střeva

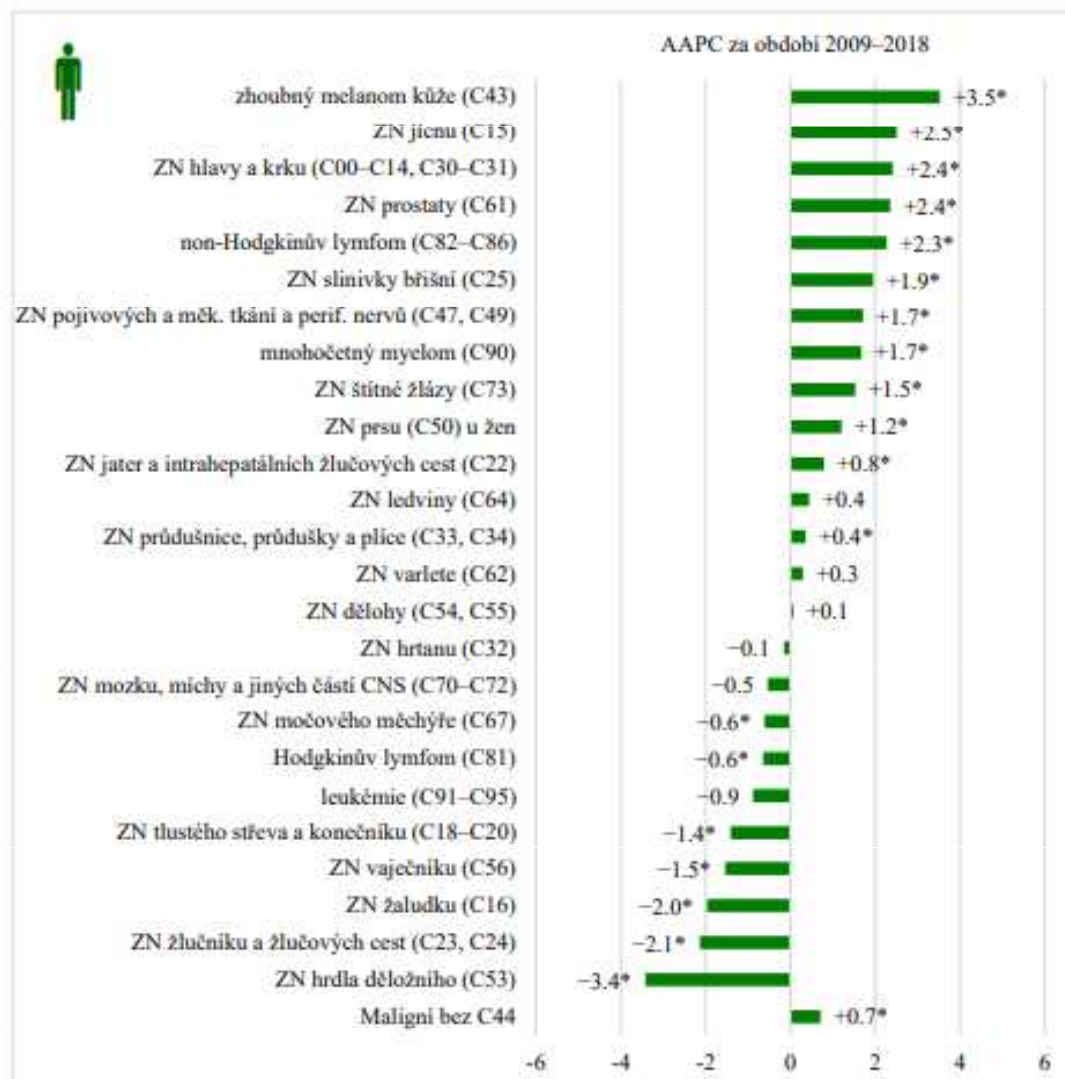
7500 pac s nádorem prostaty

7200 pac s nádorem prsu

6600 pac s nádorem plic

1000 pac s nádorem děložního čípku

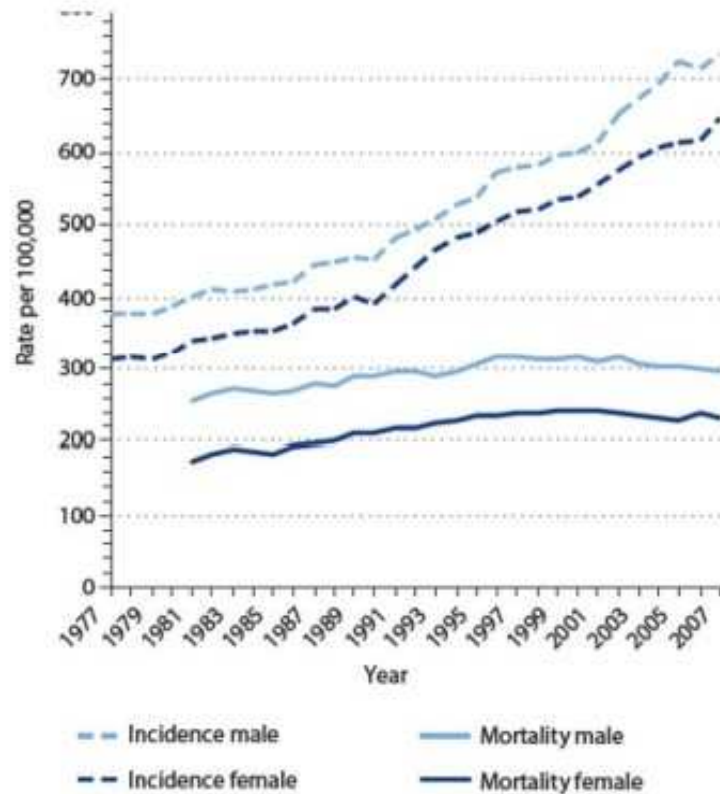
Nejčastějším zhoubným novotvarem v roce 2018 u mužů byl **nádor prostaty**, který tvořil 25,0 % všech nových nádorových onemocnění u mužů. Nejčastěji diagnostikovaným novotvarem u žen byl **karcinom prsu**, který představoval 26,5 % všech nových nádorových onemocnění u žen. Na druhém místě v nově diagnostikovaných onkologických onemocnění byl v roce 2018 **u mužů i žen tumor tlustého střeva a konečníku**, který celkově tvořil 12,4 % všech nových onemocnění. Na třetí příčce byl **u obou pohlaví zhoubný novotvar průdušnice, průdušky a plíce** představující 11,0 % všech nových onemocnění v roce 2018.



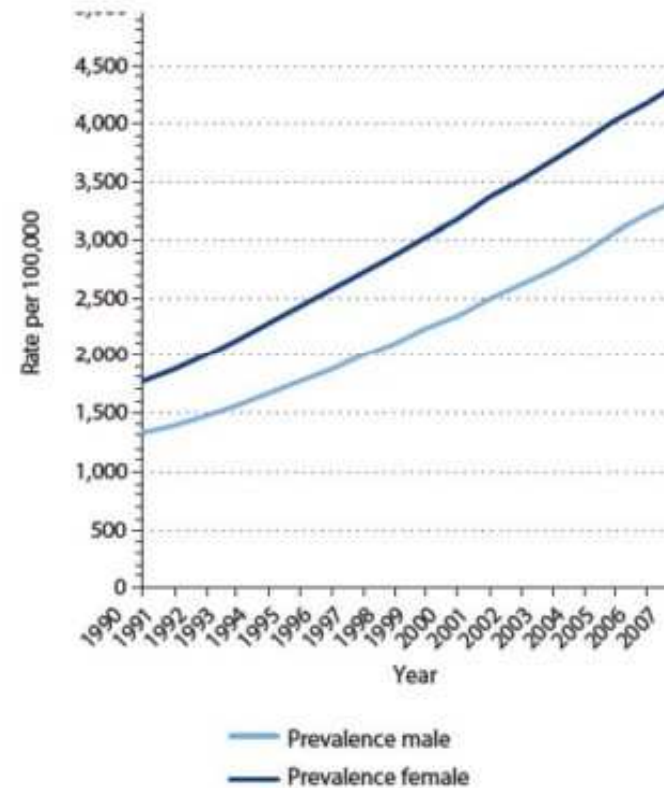
Graf 3.1.3: Průměrná roční procentuální změna (AAPC) celkové incidence, období 2009–2018

* – statisticky významná průměrná roční procentuální změna ($p < 0,05$)

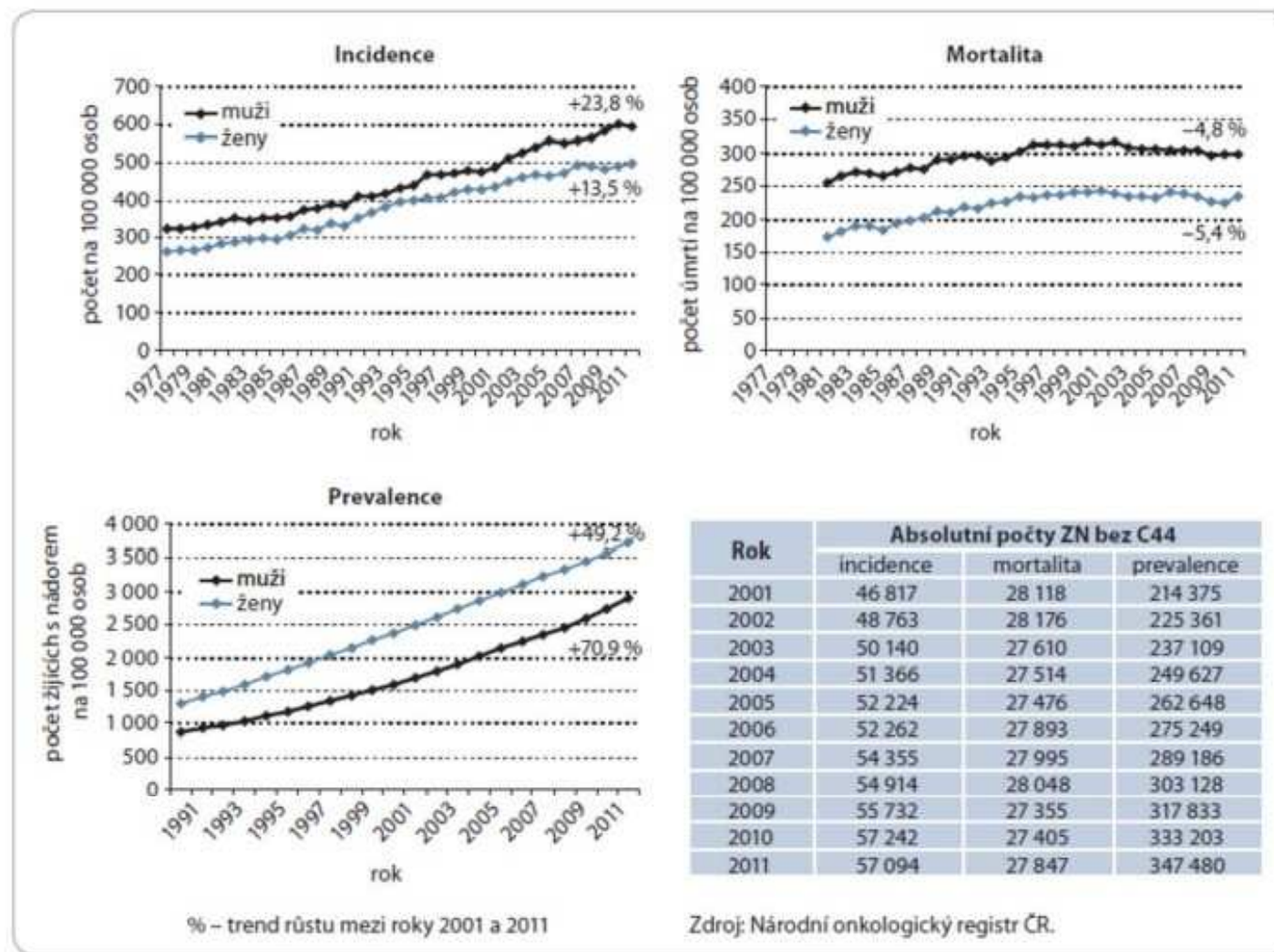
Fig. 1. Overall incidence, mortality and prevalence of all cancer diagnoses (C00–C97) in time trend (National Cancer Registry of the Czech Republic, 1977–2007).



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)



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: :

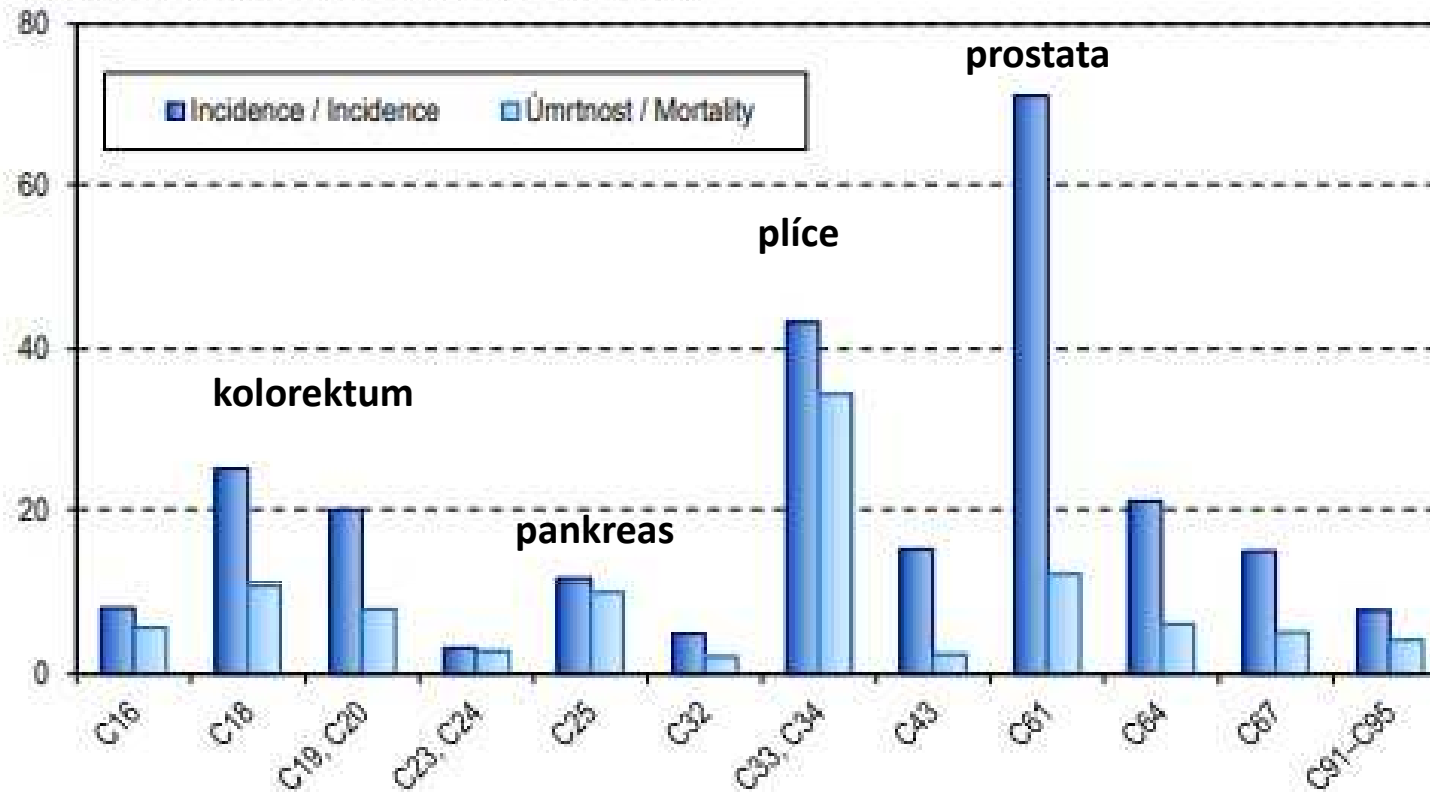
9. nádory slinivky (C25): 962 / 884

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

4.1 Incidence a úmrtnost v roce 2016 - vybrané diagnózy - muži

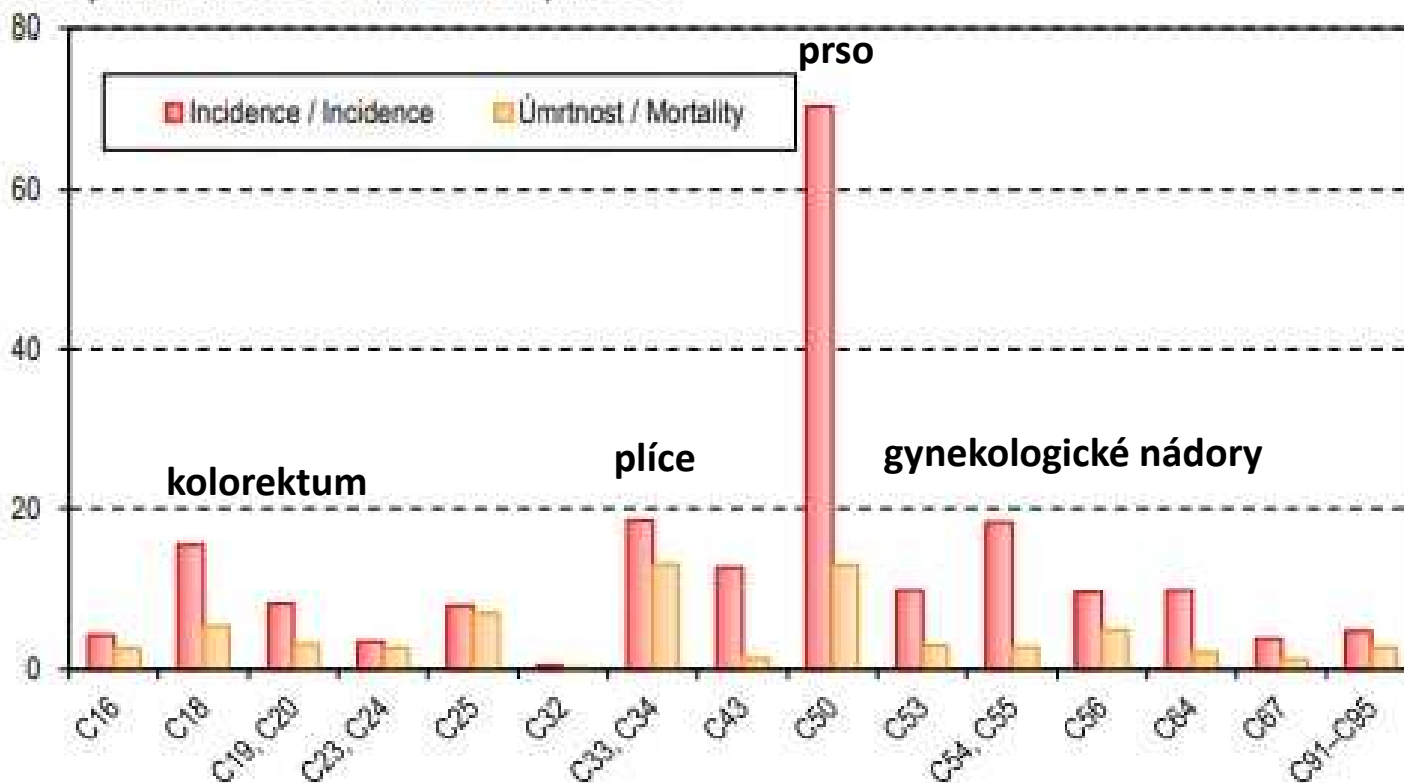
Incidence and mortality in 2016 – selected diagnoses – males

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000

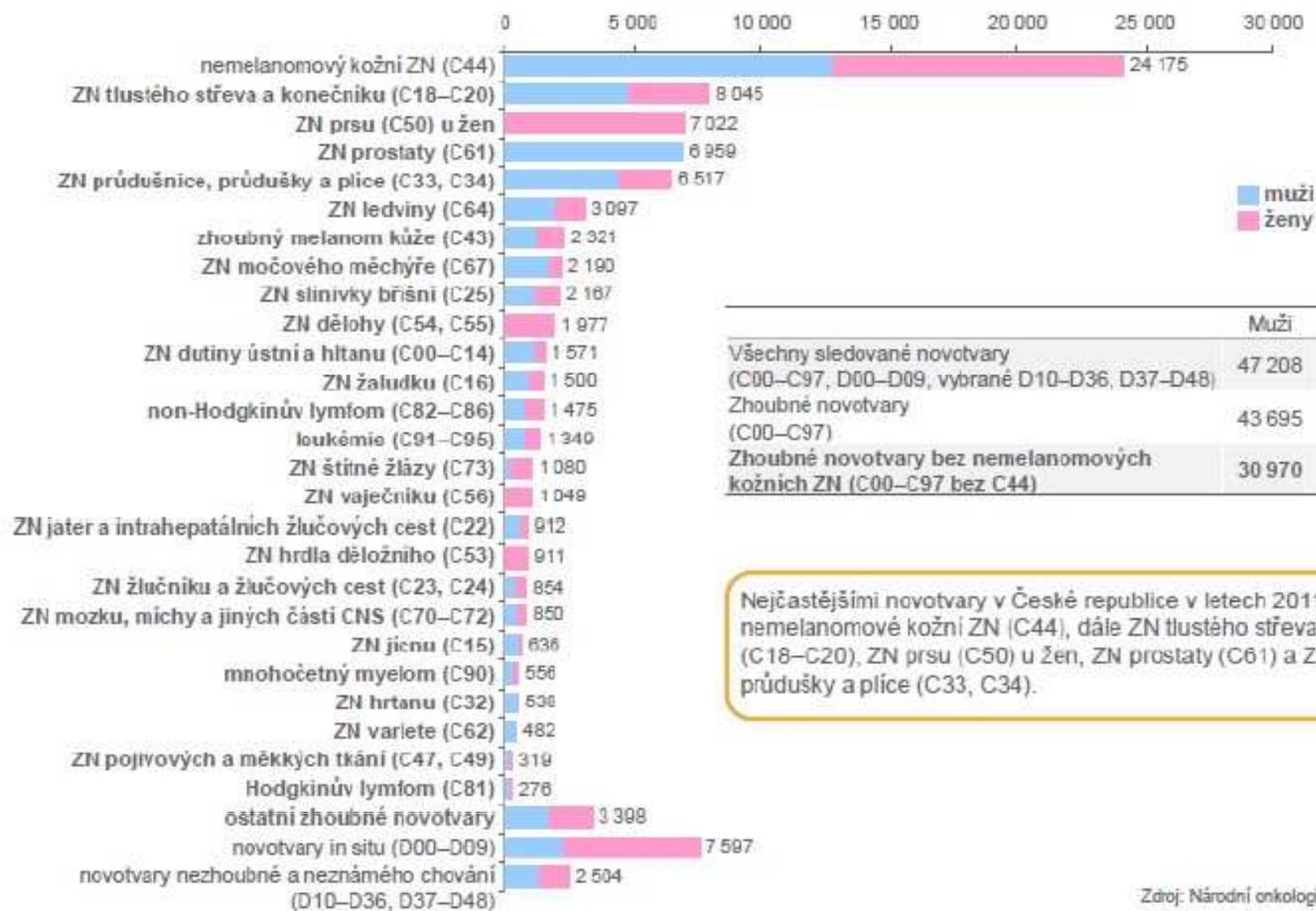


4.2 Incidence a úmrtnost v roce 2016 - vybrané diagnózy - ženy
Incidence and mortality in 2016 – selected diagnoses – females

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000



Počet nově diagnostikovaných novotvarů ročně



	Muži	Ženy	Celkem
Všechny sledované novotvary (C00–C97, D00–D09, vybrané D10–D36, D37–D48)	47 208	45 119	92 328
Zhoubné novotvary (C00–C97)	43 695	38 532	82 226
Zhoubné novotvary bez nemelanomových kožních ZN (C00–C97 bez C44)	30 970	27 082	58 052

Nejčastějšími novotvary v České republice v letech 2011–2015 byly nemelanomové kožní ZN (C44), dále ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20), ZN prsu (C50) u žen, ZN prostaty (C61) a ZN průdušnice, průdušky a plice (C33, C34).

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

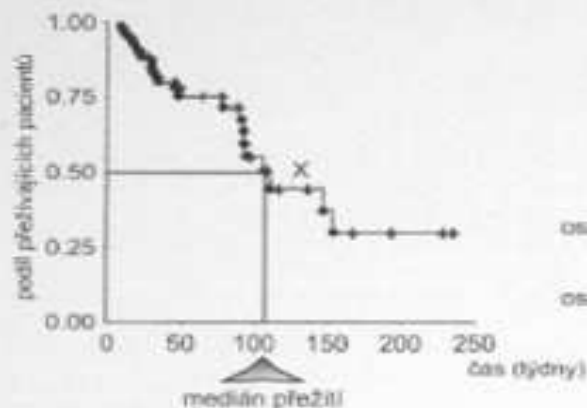
Parametr	Definice
Celkové přežití (Overall survival, OS)	Časový interval mezi datem diagnózy pacienta a datem jeho smrti. Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Analýza může být dle okolností omezena pouze na pacienty s určitou příčinou smrti (primární onemocnění, jiné).
Bezpříznakové přežití (disease-free survival, relaps-free survival, DFS)	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.
Doba do progresse (progression-free interval, time to progression, TTP)	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.
Interval přežití bez příznaků nemoci (Disease free interval, DFI)	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.
Jakýkoli „time-to-event“ interval (event-free survival, EFS)	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.
Sumarizované časové intervaly	
Doba trvání kompletní remise	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.
Doba trvání odpovědi	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].

Adam et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Praha: Grada, 2003

Kaplan-Meierovy křivky přežití

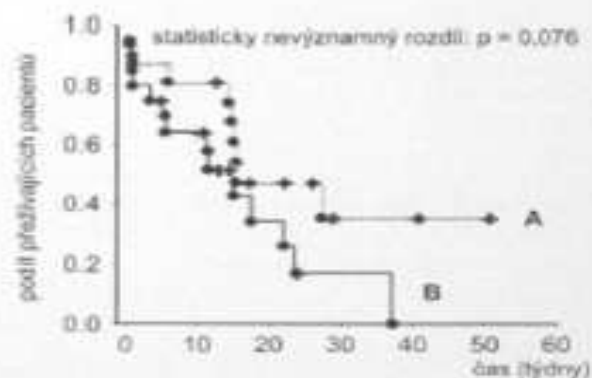
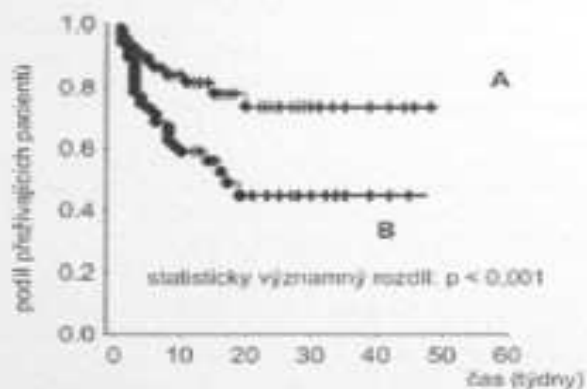


- + - cenzorované body
tj. případy sledování,
u kterých ještě není známa
hodnocená událost
- - body se známou událostí
a jejím časem; mění tvar křivky

osa Y: podíl přeživajících pacientů
- podíl jedinců žijících bez sledovaného jevu v daném čase

osa X: čas
- může být v různých jednotkách (týdny, měsíce, roky)

Příklady srovnání dvou křivek přežití (log - rank test)



Varianty A,B:
(příklady)

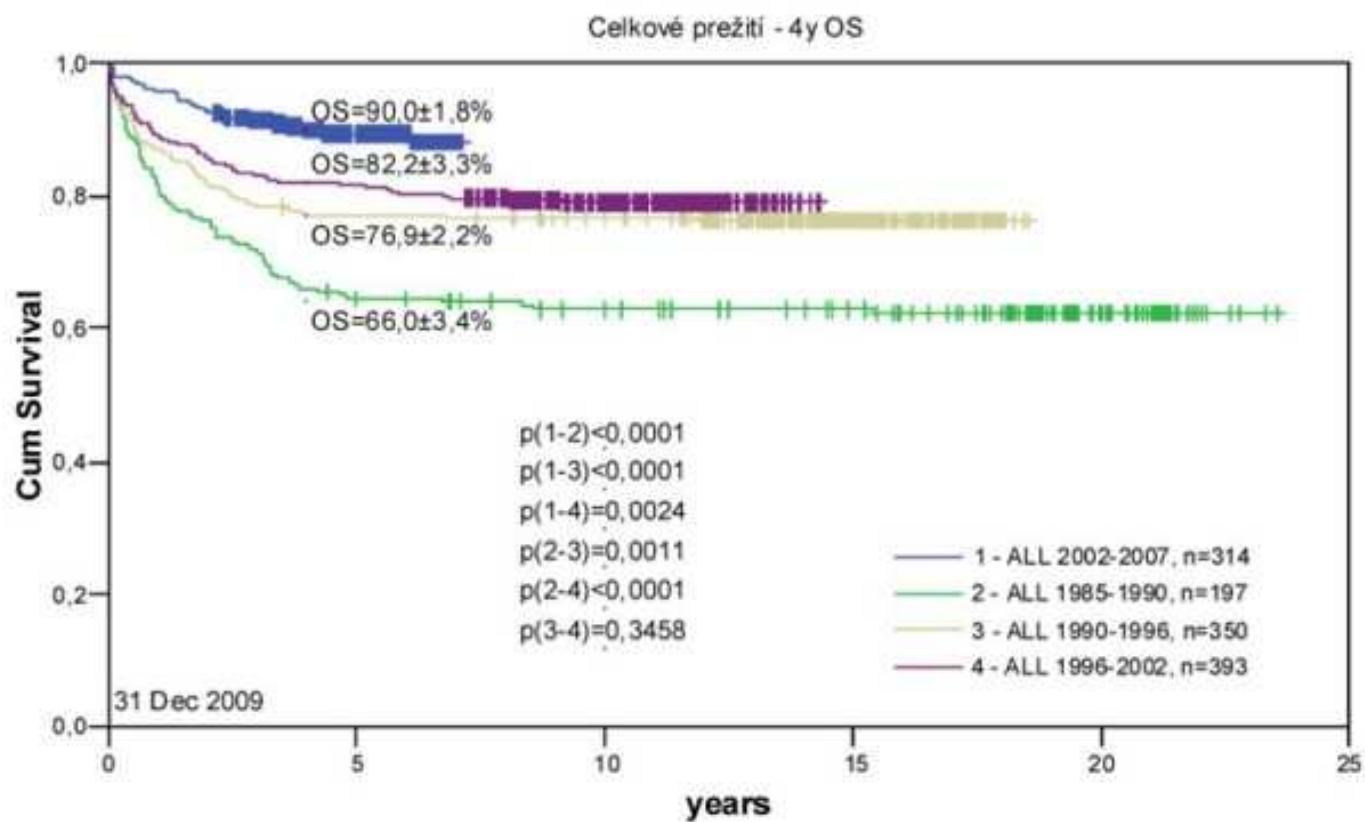
- 1) možný výstup dvou ramen klinické studie (srovnávací analýza):
A - experimentální větev
B - placebo
- 2) možné srovnání dvou skupin pacientů z jednoho souboru (stratifikační analýza):
A - klinické stadium I+II
B - klinické stadium III+IV

log-rank test: standardní test srovnávající přežití dvou a více skupin

Adam et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Praha: Grada, 2003

Kaplan-Meierova křivka přežití pro děti s akutní lymfoblastickou leukemií

Léčba ALL v České republice 1985 – 2007



(Starý J., www.linkos.cz, 2011)

Národní onkologický registr **NOR** ČR

- Hlavní zdroj dat o epidemiologii zhoubných nádorů
- 1977-2011 1,9 milionů záznamů
- Povinné hlášení každého novotvaru, kódy diagnóz dle Mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10, pro onkologii MKN-O-3 - **C00-C97, D00-48, N87 dysplazie děložního hrdla**

<http://www.uzis.cz/katalog/klasifikace/mkn-mezinarodni-klasifikace-nemoci-pro-onkologii>.

ZHOUBNÉ NOVOTVARY (C00–C97)

C00–C75 Zhoubné novotvary podle zjištění nebo předpokladu primární, určených lokalizací, vyjma mízní, krevtovorné 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, krevtovorné 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, a navigation menu includes sections like 'O PROJEKTU', 'AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ', and 'EPIDEMIOLOGICKÉ ANALÝZY'. The main content area features a header for 'EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICĚ' and a section for 'AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ'. A red circle highlights the 'INCIDENCE A MORTALITA' link in the 'Epidemiologické analýzy' section. An inset window shows the 'INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase' page, which includes a human body diagram with a pink circle on the breast area and a list of diagnostic groups: 'VI. NÁDORY PRSU', 'C58 - Žlázový', 'D85 - Carcinoma in situ prsu', and 'C58.D85 - nádory prsu'. A red arrow points from the highlighted link to this inset window.

www.svod.cz

Formulář hlášení „Incidence novotvaru“

Incidence novotvaru

Vypište sítě odměřovanou část **povinné údaje** *) lze zaškrtnout více možností

Pořadí novotvaru Evid. č. novotvaru

verze 2018/01

Rodné číslo **Příjmení a jméno** **Datum narození** **Pohlaví** M Ž

Trvalé bydliště: Obec, okres, PSČ cizinec
 bezdomovec

Země původu (slovně) **kód**

Datum stanovení diagnózy **K dg. vedla tato vyšetření *)** 00 klinicky jasně 02 laboratorní vyš., markery 08 histologie metastázy 32 píše **kód**
01 klinické vyšetření 04 cytologie 16 histologie primár. nádoru 99 DCO

Diagnóza (slovně) **Kód MKN-10**

Lateralita 1 vpravo 2 vlevo 3 oboustranně 4 odpadě 9 neznámo

Morfologie hist. cyt. **kód topograf.** **kód morf.**

TNM T N M pTNM y pT pN pN vyš. pN poz. sn pM **Klinické stadium (0,I,II,III,IV)**
6 metastázy u nezn. prim. lok.
7 neuvádí se 9 neznámo

Riziková kategorie (trofoblast) **Sérové nádorové markery (varle)** **p16 pozitivní (orofarynx)**

Lokalizace metastáz *) 0001 plicí 0004 kost 0016 játra 0064 mozek 0266 uzliny 1024 jiný orgán **kód**
0002 kostní dřeň 0008 pleura 0032 peritoneum 0128 nadledviny 0512 kůže 0000 neznámo

Rozsah onemocnění 1 lokalizované 2 pokročilé 9 neznámo

Datum hlášení **Jméno a podpis hlásícího lékaře** **Razítko zdravot. pracoviště** **Pracoviště hlásící novotvar *)**
01 stanovilo diagnózu novotvaru **kód**
02 léčí pacienta s novotvarem

Identifikace hlásícího zdravotnického pracoviště
IČ PČZ PČDP odd.

hlášení klinické diagnózy reg. č. ÚZIS ČR: <http://www.uzis.cz/dokumenty/registraz>



Czech Childhood Cancer Information System

cs / en

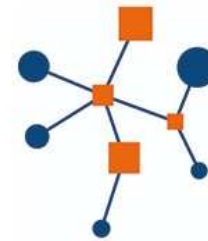
Úvod ▾ Metodika ▾ Statistika ▾ Interaktivní prohlížeč ▾ Publikace

Data z České republiky

- **Národní onkologický registr (NOR)** je celoplošným populačním registrem, jehož účelem je registrace onkologických onemocnění a periodické sledování jejich dalšího vývoje. Registrace novotvarů je legislativně zakotvena a je povinná. Data NOR byla použita od roku 1994.
- **Klinické databáze dětské onkologie** jsou interní databáze vedené ve dvou hlavních centrech zabývajících se péčí o dětské onkologické pacienty (Klinika dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice v Motole, Klinika dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno). Databáze obsahují základní diagnostické a klinické údaje o dětských onkologických pacientech, data jsou k dispozici za období 1994–2016.
- **Národní registr hospitalizovaných (NRHOSP)** je celoplošným populačním registrem, kde jsou evidovány osoby, které byly hospitalizovány na lůžkových odděleních a jejichž hospitalizace byla ve sledovaném období ukončena. NRHOSP sloužil k dohledání záznamů z let novějších.
- **List o prohlídce zemřelého (LPZ)** je základním zdrojem informací o každém úmrtí. Bezodkladně po prohlídce zemřelého jej vyplňuje prohlízející lékař, který kromě základních sociodemografických charakteristik zaznamenává také posloupnost příčin vedoucích ke smrti (kódováno pomocí MKN-10), data jsou hodnocena k 31. 12. 2016.
- **Demografie České republiky** – veškeré demografické údaje o sledované populaci z období 1994–2016 jsou čerpány z dat Českého statistického úřadu (ČSÚ).

Aktuální trendy ve vývoji incidence a mortality jednotlivých onkologických onemocnění dětského věku

Banky biologického materiálu



BBMRI.cz

Biobanking and
BioMolecular resources
Research Infrastructure
Czech Republic

- Uchovávání zmražené nebo jinak zpracované tkáně a dalšího humánního biologického materiálu onkologických pacientů pro výzkum
- Komplexní síť i na nadnárodní úrovni *Biobanking and biomolecular resources research infrastructure BBMRI*
- pro účely translačního výzkumu v oblasti buněčné biologie, molekulární onkologie a aplikované molekulární onkologie

Banka biologického materiálu MO



- Od založení BBM v roce 2000 byly veškeré vzorky archivovány v hlubokomrazicím zařízení při teplotě -80°C . V roce 2007 došlo k vybudování nových prostor určených pro BBM, umožňujících archivaci vzorků v parách kapalného dusíku při teplotě -160°C či za jiných specifických podmínkách (-20°C , -80°C).
- V současné době se banka biologického materiálu se skládá ze 2 základních modulů:
- **Long term storage modulu (LTS)** a **Short term storage modulu (STS)**.
- LTS modul zahrnuje uložení tkání (primární nádorové tkáně, metastázy, tkáně nenádorové), krevních sér odebíraných při operacích, tkání uložených v RNA Lateru a genomové DNA. STS modul zahrnuje uložení krevních sér.
- Nyní jsou v bance biologického materiálu v parách kapalného dusíku archivovány vzorky tkání cca od **10 680** pacientů (tj. více než **46 000** alikvotů tkání) a vzorky sér cca od **6 200** pacientů (tj. přes **18 000** alikvotů sér). K roku 2019

Zdroj www.mou.cz

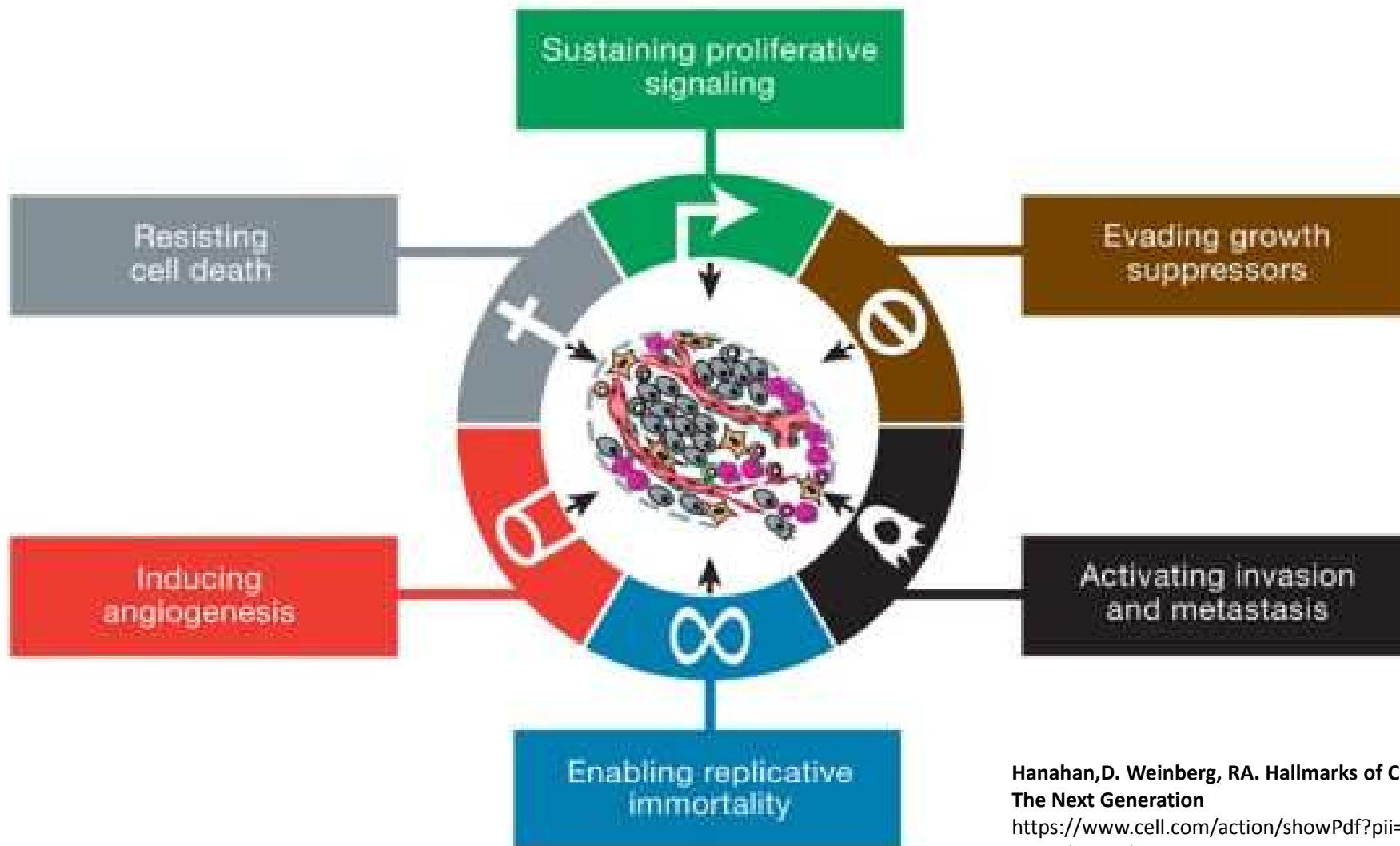
Základy nádorové biologie

- r. 2000 Hanahan a Weinberg definovali 6 vlastností maligního nádoru
- podstatou kancerogeneze jsou genetické a epigenetické změny
- proces kancerogeneze je chápán jako vícestupňový komplexní děj

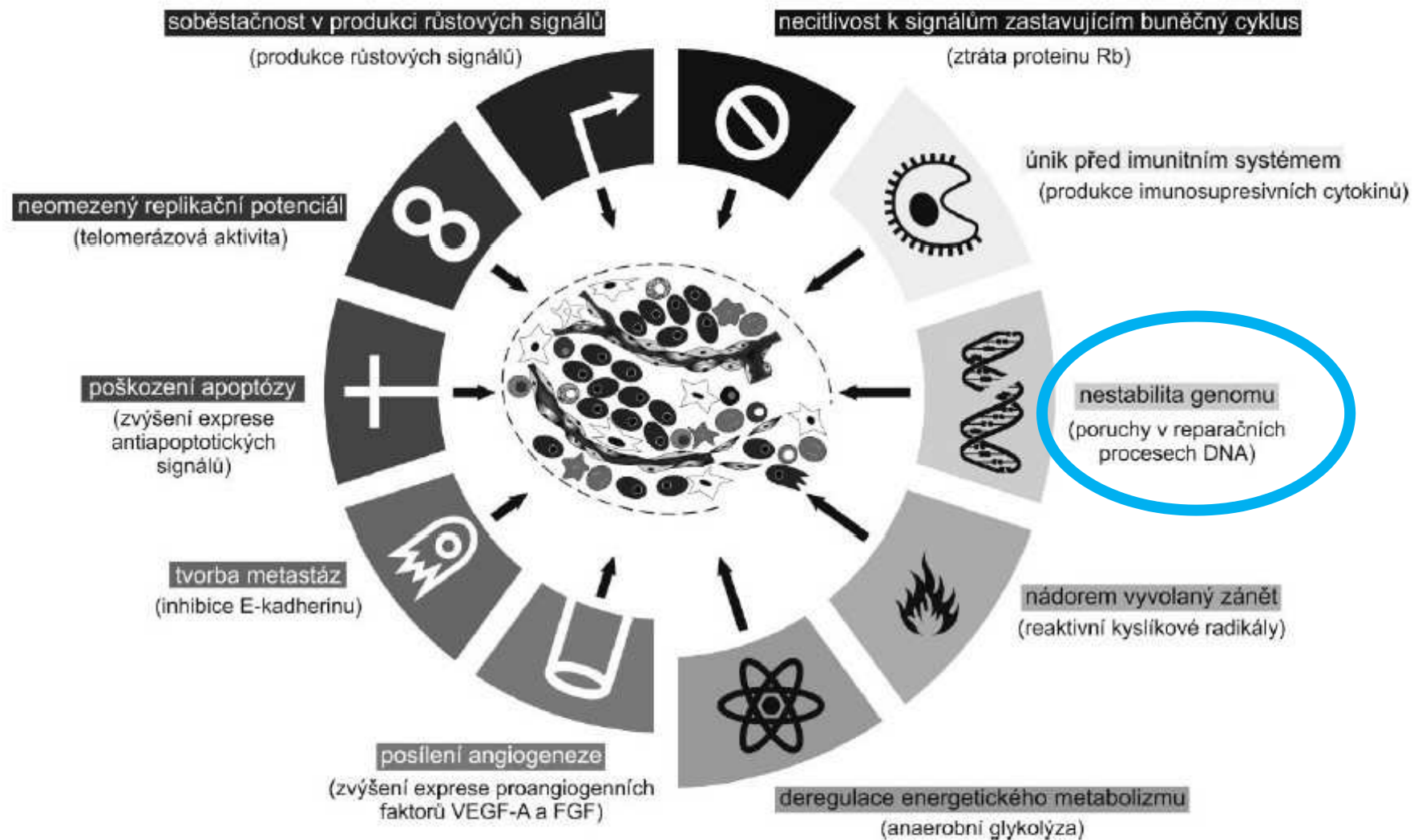
Genomová instabilita + klonální expanze



neregulovaný růst tkáně s autonomní povahou,
postrádající fyziologickou funkci v organismu



Hanahan, D. Weinberg, R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2811%2900127-9>



Iniciace - promoce - konverze/transformace - progrese - metastázování

Nádorové onemocnění je způsobeno **genetickou změnou** na buněčné úrovni

- **Vnější faktory** –

životní styl, zevní prostředí, kouření, alkohol, strava,

kancerogenní látky, infekční agens, ionizující záření, UV záření

aktivace onkogenů, inaktivace nádorových supresorů

věk – nejčastěji 6.-7. decenium

sporadické formy 70 %

Skupina	Virus	Typ nádoru	Nenádorové onemocnění
RNA viry			
Retroviry	HTLV-I HTLV-II HIV-I, HIV-II	T-leukémie dospělých T-trichocelulární leukémie Kaposiho sarkom, imunoblastický sarkom	AIDS
Pestiviry	HCV	hepatocelulární karcinom	hepatitis C
DNA viry			
Papovaviry	HPV	karcinom čípku (HPV 16,18) spinaliom (HPV 3)	condylomata accuminata
Herpesviry	EB virus HH-8	Burkitův lymfom imunoblastický lymfom Hodgkinova choroba nasopharyngeální karcinom Kaposiho sarkom	infekční mononukleóza
Hepadnaviry	HBV	hepatocelulární karcinom	hepatitis B

- **Vnitřní faktory – vrozené mutace** - genetická predispozice, familiárně dědičné nádorové syndromy

spontánní mutace, genomová instabilita

15-25 % familiární, 5-10 % nádorů je hereditárního původu

- Hereditární- zárodečná mutace alely určitého genu, který je zděděná z předchozí generace a je ve všech somatických buňkách, k aktivaci je nutná další k vyřazení funkční alely cestou somatické mutace, vznik dříve, AD s vysokou penetrací **retinoblastom, Li-Fraumeni sy**

- Familiární výskyt bez rozpoznané mutace- pouze část rodin má jednoznačně prokázanou monogenně vázanou dědičnou dispozici-náhodná mutace více genů s nízkou penetrací **FAP**

geneticky vyšší vnímavost, koincidence, životní styl rodiny

Foretova.L, et al. Genetic Testing and Prevention of Hereditary Cancer at the MMCI – Over 10 Years of Experience. Klin Onkol 2010; 23(6): 388–400

Onkogeny

Patologicky aktivovaný normální gen (protoonkogen) - zvýšená aktivita event. navýšení hladin produktu (onkoproteinu)

Protoonkogeny kontrolují růst, proliferaci a diferenciace buněk

Nádorové supresory- gatekeepers – b. růst, caretakers opravy DNA

Inaktivace přispívá k procesu maligní transformace

Omezují buněčnou transformaci a proliferaci

ztráta heterozygotnosti *LOH (loss of heterozygosity)*

Epigenetické změny - reverzibilní změny genové exprese

aberantní hypermetylace DNA vede k inaktivaci nádorových supresorů

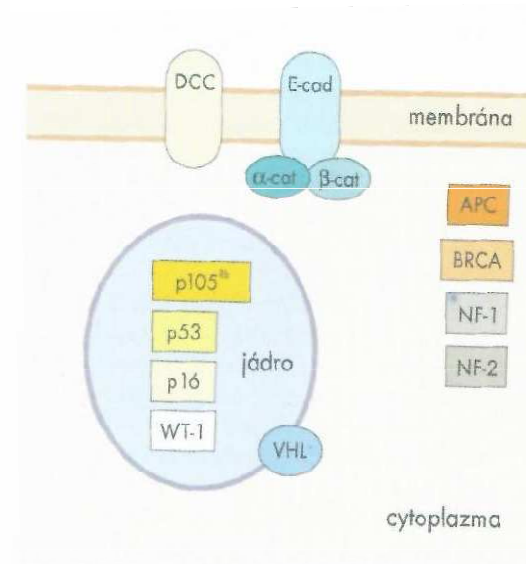
Tab. 4.3. Přehled nejdůležitějších onkogenů

Gen	Aktivační mechanismus	Vlastnosti	Typ nádoru
sis	retrovirový homolog	růstový faktor (PFGE)	
int-2	inserce	růstový faktor (FGF-4)	ca žaludku
hst	amplifikace	růstový faktor (FGF-like)	
egfr (erb-B)	amplifikace	receptory pro EGF	gliomy, karcinomy
neu (erb-B2)	amplifikace	receptory pro GF	prs, ovarium
fms		receptory pro M-CSF	hematologické malignity
kit	delece	receptory pro CSF	hematologické malignity
met	translokace	receptory pro HGF	různé karcinomy
trk		receptory pro NGF	kolorektální karcinom
bcr-abl	translokace	tyrozinkináza	CML, ALL
ret	přeskupení	tyrozinkináza	karcinom štítné žlázy
trk	přeskupení	tyrozinkináza	kolorektální karcinom
src		tyrozinkináza	
K-ras	bodová mutace	GTPáza	karcinom plic,
N-ras	bodová mutace	GTPáza	pankreatu, kolorekta
H-ras	bodová mutace	GTPáza	AML, CML
raf	bodová mutace	serin-threoninkináza	karcinom močového
mos	bodová mutace	serin-threoninkináza	měchýře
myc	translokace	transkripční faktor	SCLC, Burkittův nádor
N-myc	amplifikace	transkripční faktor	SCLC, neuroblastom
L-myc	amplifikace	transkripční faktor	SCLC
fos	amplifikace	transkripční faktor	osteosarkom
jun	delece	transkripční faktor	různé nádory
myb	delece + mutace	transkripční faktor	leukémie
apl-RARA	translokace	transkripční faktor	APL
e2A-BBX1	translokace	transkripční faktor	pre-B-ALL
gli	amplifikace	transkripční faktor	gliomy
ttg	translokace	transkripční faktor	T-ALL
rel	translokace	transkripční faktor	?
cgk-4	amplifikace	CDK	sarkomy, gliomy
mdm-2	amplifikace	faktor vázající p53	sarkomy
bcl-2	translokace	antiapoptotický gen	NHL (folikulární)

**Prediktivní markery efektu
cílené (biologické) léčby**

Tab. 4.4. Přehled genů suprimujících tumory, jejich lokalizace a úloha při vzniku nádorového onemocnění

Gen/protein	Lokalizace	Nádor/choroba
Rb protein	13q14	retinoblastom, osteosarkom
p53	17p13	Li-Fraumeniho syndrom
WT-1	11p13-15	Wilmsův nádor
APC	5q21	familární polypóza, kolorektální karcinom
BRCA-1	17q21	časný karcinom prsu
BRCA-2	13q12	karcinom prsu, ovaria
p16 (MTS-1)-CDK	9p21	familární melanom
NF-1 (GTPáza)	7q11	neurofibromatóza
NF-2	22q12	neurinom
VHL	3p26	von Hippelova-Lindauova choroba
DCC	18q	kolorektální karcinom
E-cadherin	16q22	karcinom prsu, prostaty, močového měchýře
PTEN	10q22	Cowdenův syndrom



Obr. 4.7B. Lokalizace supresorových genů v buňce

Mutace a genetická nestabilita

Mutace – bodové, delece, translokace, amplifikace

Opravné mechanismy, kontrolní body

při jejich selhání probíhá v normální buňce senescence nebo apoptóza

- i) Destabilizace na úrovni **opravných mechanismů**- párování bazí mismatch repair MMR, base excision repair BER, ...
- ii) Destabilizace na úrovni **chromozomální** – chromosomální instabilita a aneuploidie

Nezávislost na růstových faktorech

Autokrinní signalizace- produkce vlastních růstových faktorů

Zvýšená exprese či strukturální změny receptorů pro růst. faktor

Poškození signalizačních kaskád – onkogen RAS

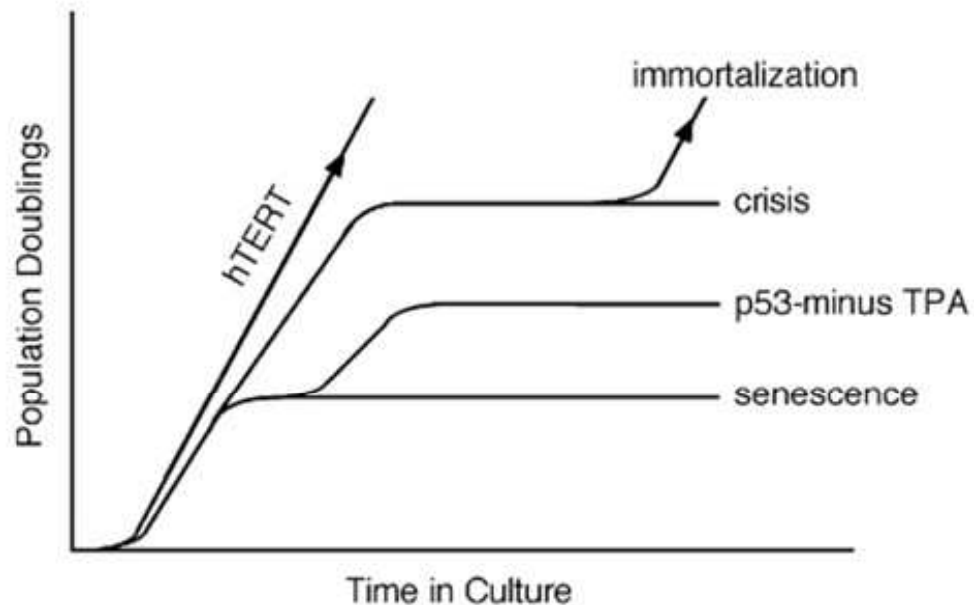
Poškozená regulace buněčného cyklu

Cykliny/cyklin-dependentní kinázy CDK- fosforylace cílového proteinu

např. transkripční regulátor p53, nádorový supresor retinoblastomový protein RB

Amplifikace genů pro cyklin D

Neomezený replikační potenciál



Lidská telomerická reverzibilní transkriptáza hTERT-
telomerické sekvence *de novo*

ALT alternativní prodlužování
telomer- neomezená replikační
schopnost

Normální buňky absolvují určitý počet dělení než navždy opustí buněčný cyklus a zůstanou ve viabilním neproliferujícím stavu – **senescence**. Při inaktivaci p53 se tyto buňky ještě nějakou dobu dělí a pak zastavují buněčný cyklus (p53-minus TPA). Při narušení jak p53 tak pRb/p16 (např. přítomností virových onkoproteinů), buňka obejde stav senescence a následně je zastavena ve stavu **krize**. Vyjíměčně (1 buňka z 10^7) může překonat krizi a stát se nesmrtelnou. Transdukce několika normálních buněk s expresním konstruktem hTERT může vyústit v **expresi telomerázy** a obejít stav senescence.


Poškozené mechanismy apoptózy

Vnitřní (rodina bcl-2) a vnější dráha (rodina TNF), kaspázy

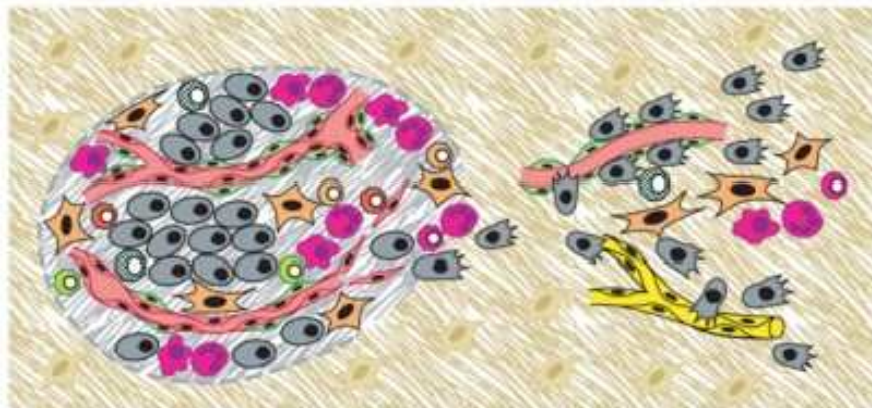
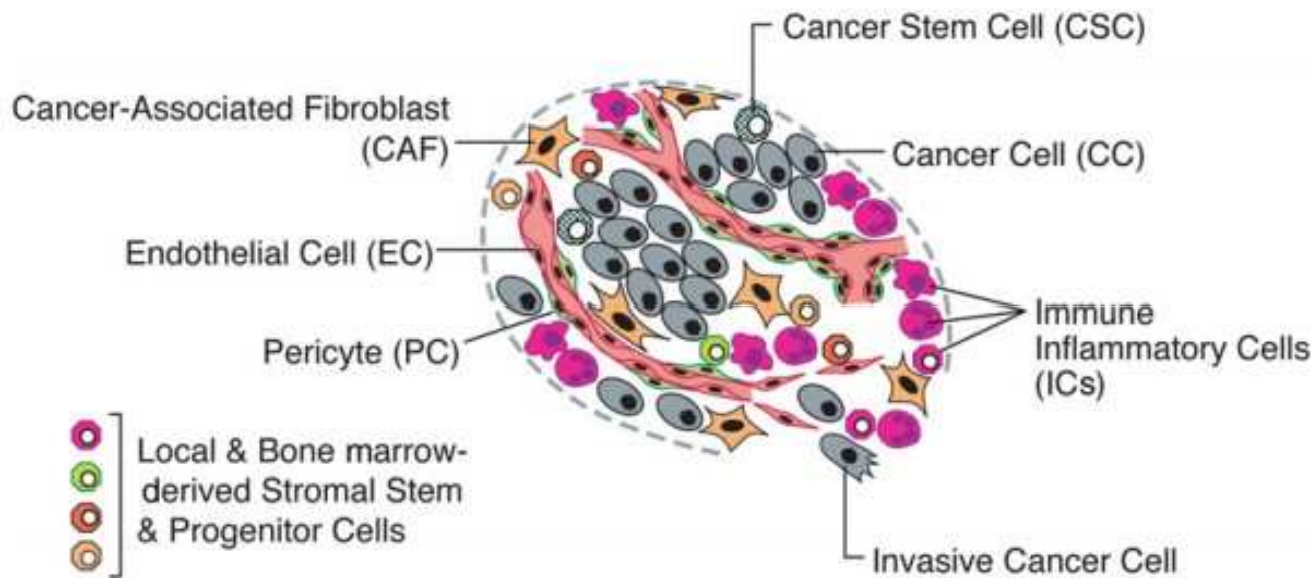
Hlavní příčiny karcinogeneze - mutace nádorového supresoru p53

Vnější - mutace receptoru fas, TRAIL

Indukce angiogeneze

Proangiogenní/antiangiogenní faktory ^{hypoxie}  angiogenní switch
i/ kyslík a živiny, endoteliální buňky stimulují růst nádor bb.
ii/ snažší přístup do cirkulace a metastazování

Chaotická nádorová vaskulatura



Core of Primary Tumor microenvironment

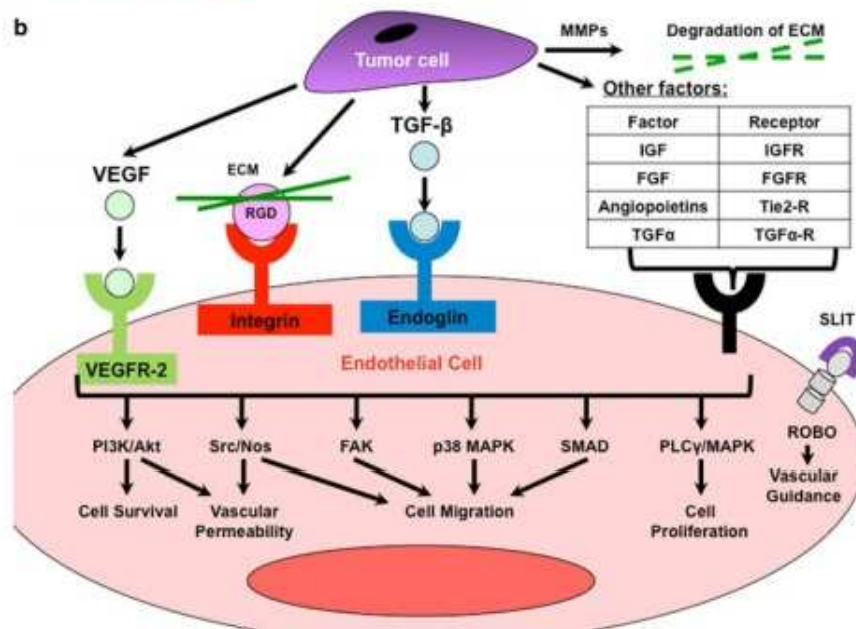
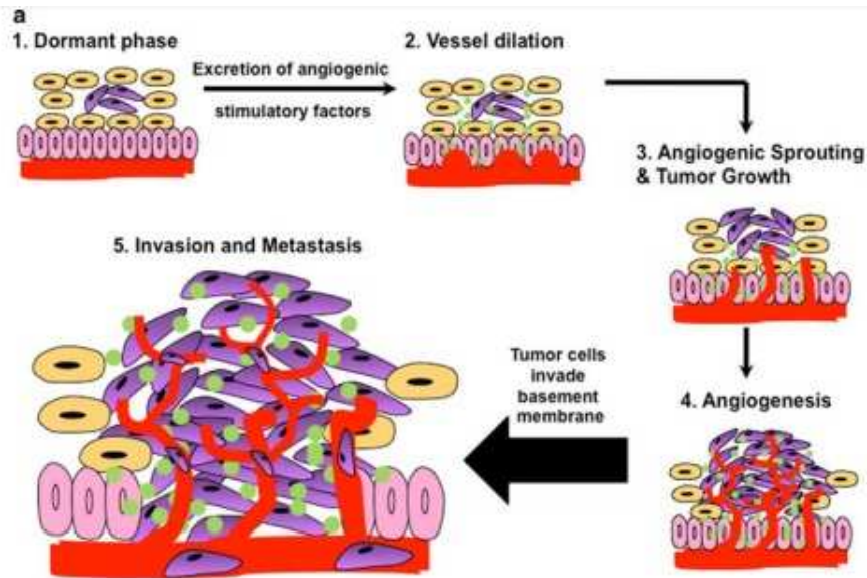


Invasive Tumor microenvironment



Metastatic Tumor microenvironment

Hanahan, D. Weinberg, R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2811%2900127-9>



Angiogenesis (2010) 13:175–188 DOI
10.1007/s10456-010-9175-z

Invazivita a migrace

Zvyšující se heterogenita nádorové populace, vznik subklonů

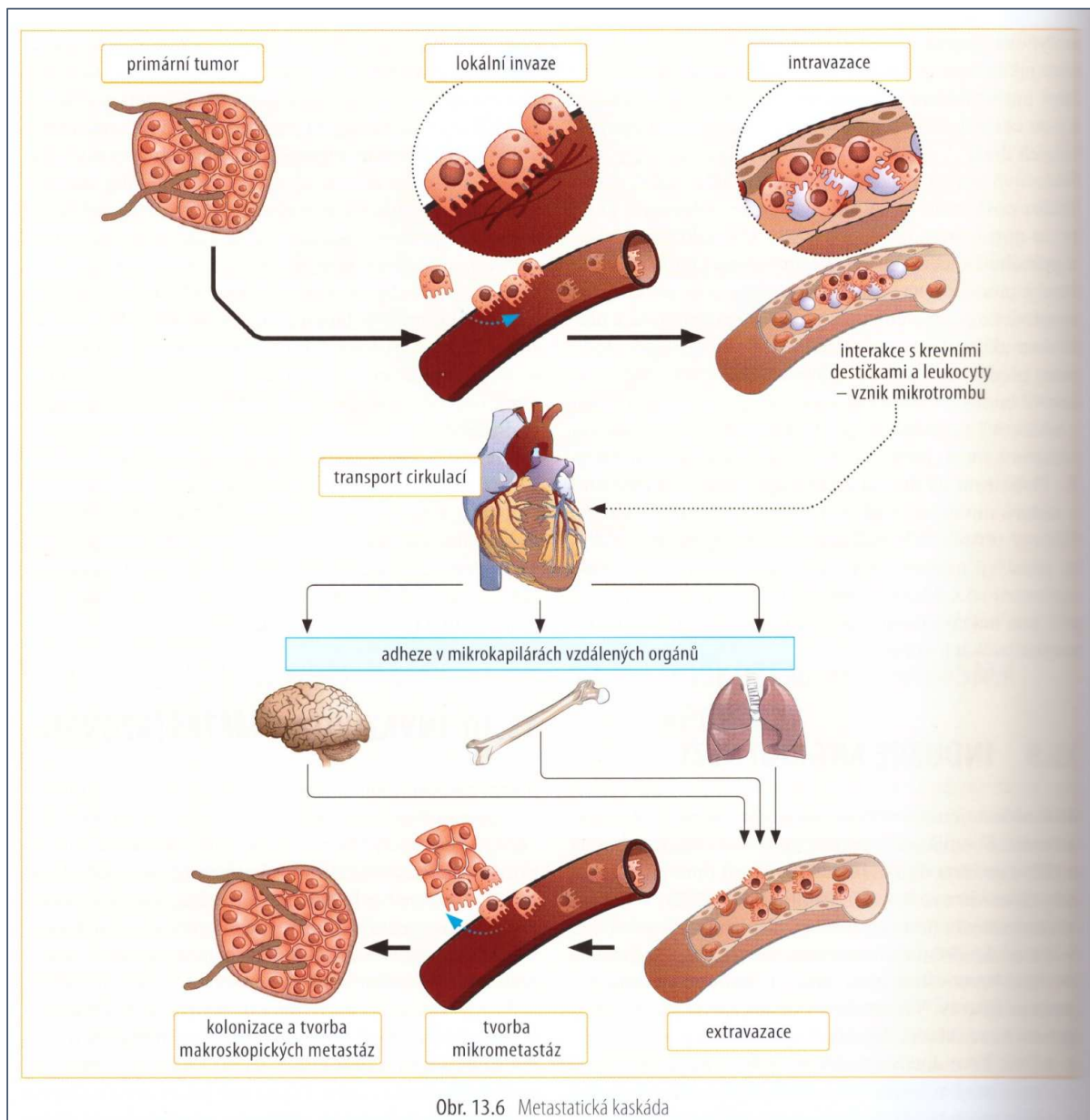
Metastatická kaskáda

migrace (ztráta adheze-E-kadherinu, epiteliálně mesenchymální tranzice, integriny podporující migraci, degradace extracelulární matrix matrixové metaloproteinázy)

prostoupení stěny cév – **intravazace** (mikrotromby)

extravazace

metastatická kolonizace- mikromts, správné prostředí, selekce subklonů s lepší adaptací, opět angiogenní switch- mts



Nádorový zánět

chronický zánět je predispozicí k rozvoji nádoru

Mikrobiální infekce- *Helicobacter pylori* – ca žaludku, lymfomy

Autoimunitní onemocnění – *m.Crohn, colitis ulcerosa* – ca
kolorecta

Nespecifické záněty- např. *prostatitis*- ca prostaty

PREVENCE nádorových onemocnění

- Primární prevence

- klade si za cíl **pokles výskytu zhoubných nádorů**
- snižování až eliminace rizikových faktorů, které mají prokazatelný a přímý vliv na vznik nádorů
- Systematické odstraňování a léčba prekanceróz-slizniční dysplazie, polypy, dysplastické névy, léčba chronických lézí a zánětů

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

- **Boj proti kouření** – mladiství a ženy především
- **Boj s alkoholismem**- destiláty, chronické užívání
- **Ochrana kůže** před nadměrnou expozicí slunečního záření
- **Eradikace infekce žaludku *Helicobacter pylori***
- **Očkování proti hepatitidám**
- **Očkování proti papilomavirům HPV**
- **Výchova ke zdravé výživě a zdravému životnímu stylu, sexuálního chování od dětství**

- **Sekundární prevence**

- je zaměřena na záchyt invazivního nádoru v co nejčasnějším, lokálně omezeném stadiu, vyléčitelné onemocnění

Indikátorem úrovně je **poměr** zachycených zhoubných nádorů **v iniciálním stadiu k lokálně pokročilejším stadiím** a **vývoj úmrtnosti** na zhoubné nádory

Screening rakoviny prsu

Screening kolorektálního karcinomu

Screening nádorů hrdla děložního

Kampaň a osvěta v rámci **melanomového dne**, záchyt dysplazií

Dispenzarizace jedinců **se zvýšeným dědičným rizikem vzniku nádorů** na základě rodinné anamnézy, onkogenetické konzultace, genetického testování

Preventivní onkologické prohlídky zohledňující věkově specifická rizika

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 specificitu

- **Sekundární prevence**

Pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii **časného záchytu rakoviny prostaty**

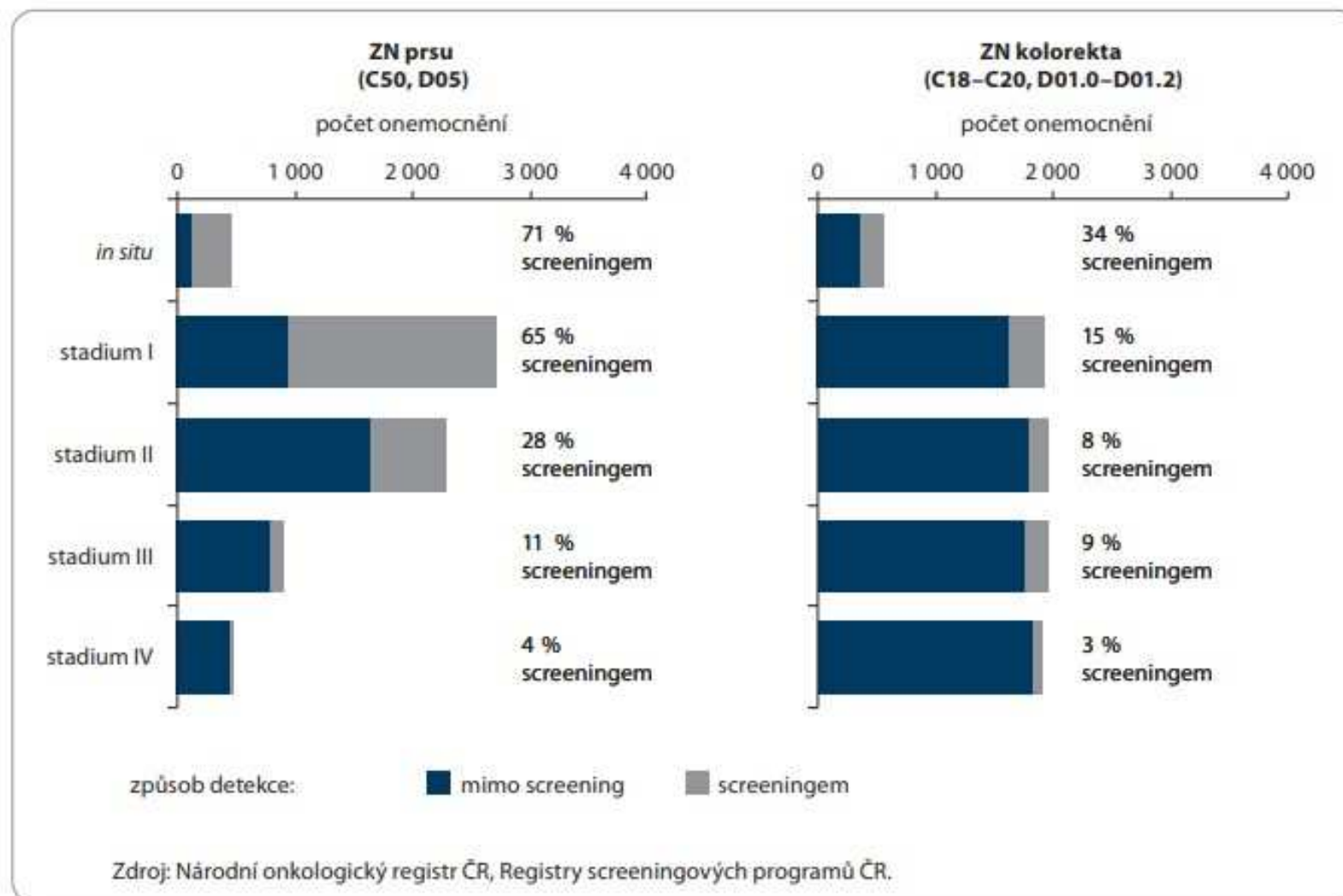
Pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii **časného záchytu rakoviny plic u rizikových skupin** (horníci)

Pilotní studie zaměřené na diagnostiku **nádorů jater** (hepatitidy), **žlučových cest, pankreatu a ledvin**

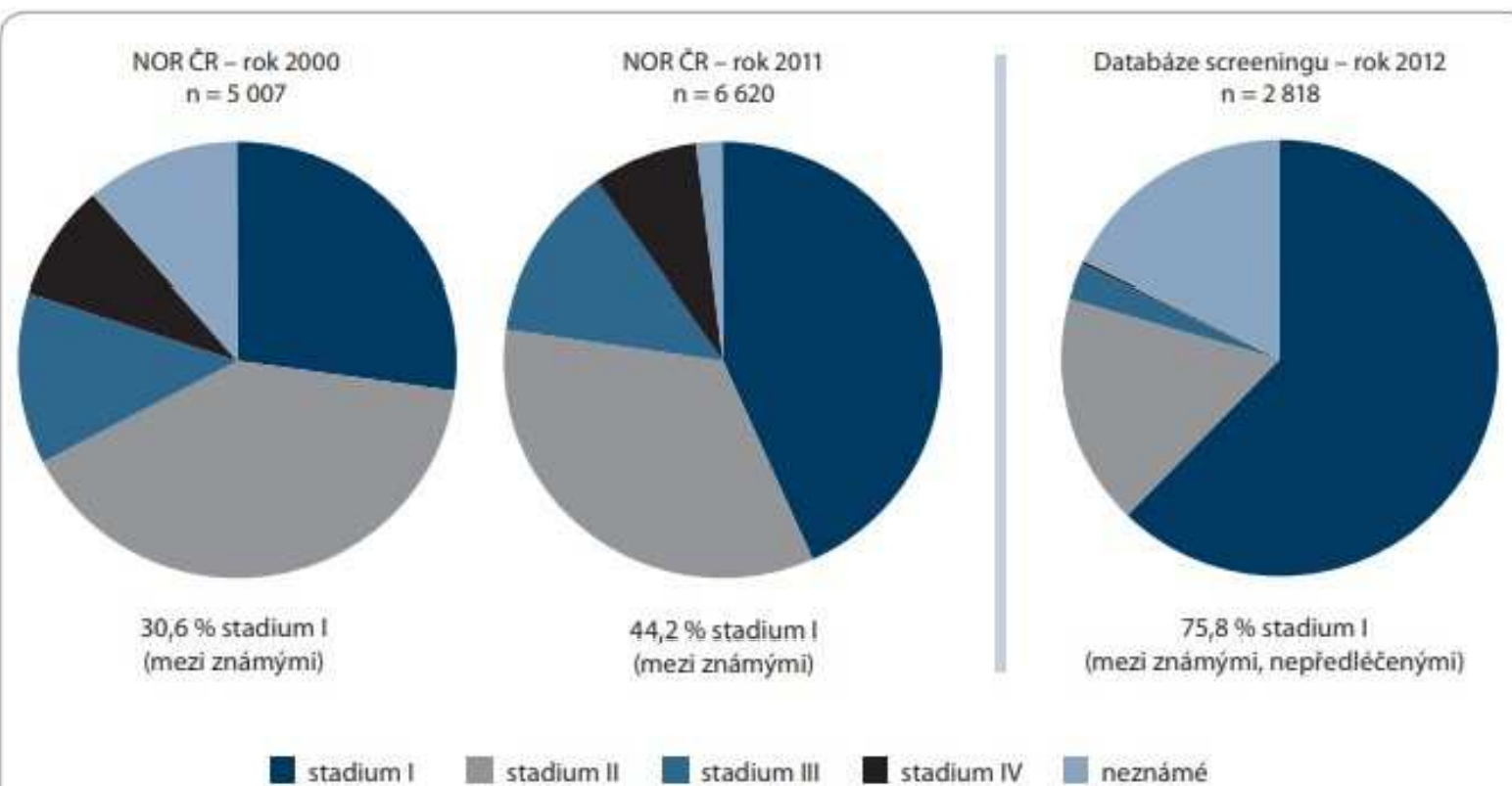
Pilotní studie zaměřené na časnou diagnostiku **nádorů u seniorů jako specifické skupiny s vysokým onkologickým rizikem** a limitovanými možnostmi léčby

Tab. 1. Programy pro screening nádorových onemocnění dle doporučení Rady EU a jejich dostupnost v ČR.

Preventivní program	Cílová populace	Screeningová metoda
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	50–54 let věku – test na okultní krvácení jednou ročně od 55 let věku – 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.

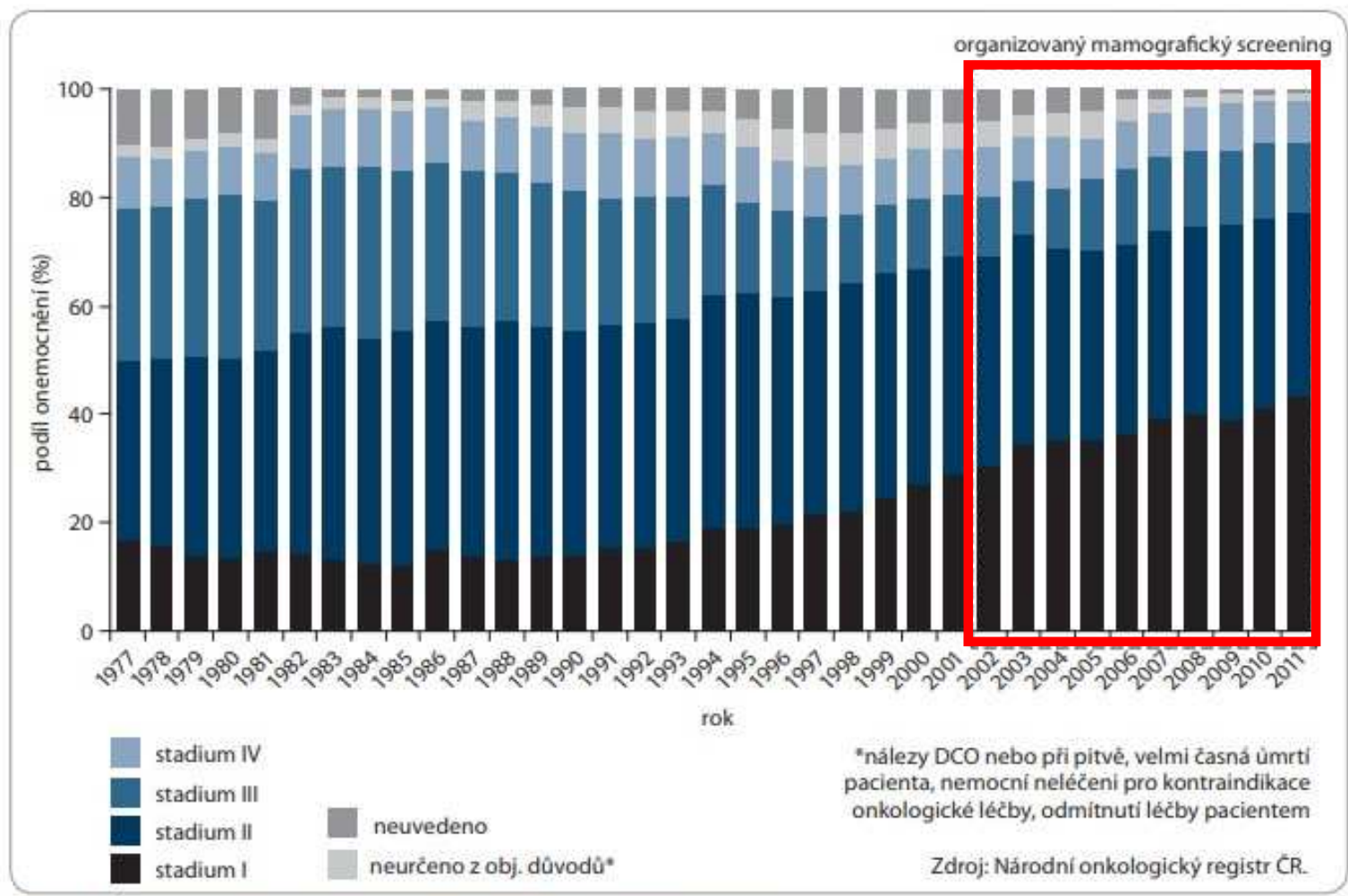


Zdroj: Národní onkologický registr ČR.

Zdroj: Registr screeningu karcinomu prsu, IBA MU.

V celé populaci postupně roste zastoupení nejčasnějšího stadia rakoviny prsu. V programu mamografického screeningu bylo v roce 2010 zachyceno 40 % všech nádorů. V samotném screeningovém programu je v prvním stadiu nalezeno 70 % onemocnění.

Obr. 3. Srovnání populačního zastoupení klinických stadií ZN prsu (jen invazivní) v různých obdobích (vlevo) a zastoupení klinických stadií u ZN detekovaných ve screeningu (vpravo).



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

Pro ZN tlustého střeva a konečníku, ZN prsu u žen a ZN hrdla děložního je v současné době v České republice zaveden screeningový program. U všech těchto diagnóz koresponduje jejich trend se zavedením příslušného screeningového programu.

Kolorektální screeningový program byl do praxe zaveden v roce 2000. Metoda joinpoint regrese ukázala změnu trendu v roce 2002. Po tomto roce dochází ke stabilizaci až mírnému poklesu nově diagnostikovaných případů. **Průměrná roční procentuální změna pro období po zavedení screeningu (2000–2018) byla zaznamenána –0,5 % (IS: –0,8 %; –0,1 %).**

Mamární screeningový program byl v České republice zahájen v roce 2002. Analýza pomocí joinpoint regrese odhalila změnu v trendu pro incidenci ZN prsu v roce 2007. Do tohoto roku docházelo k nárůstu nově diagnostikovaných případů o +2,9 % ročně (IS: + 2,4 %; +3,5 %), po roce 2007 již pouze o +1,2 % ročně (IS: +0,6 %; +1,8 %). **Průměrná roční procentuální změna po zavedení screeningového programu (2002–2018) však stále značí statisticky významný průměrný nárůst o +1,7 % ročně (IS: +1,3 %; +2,2 %).**

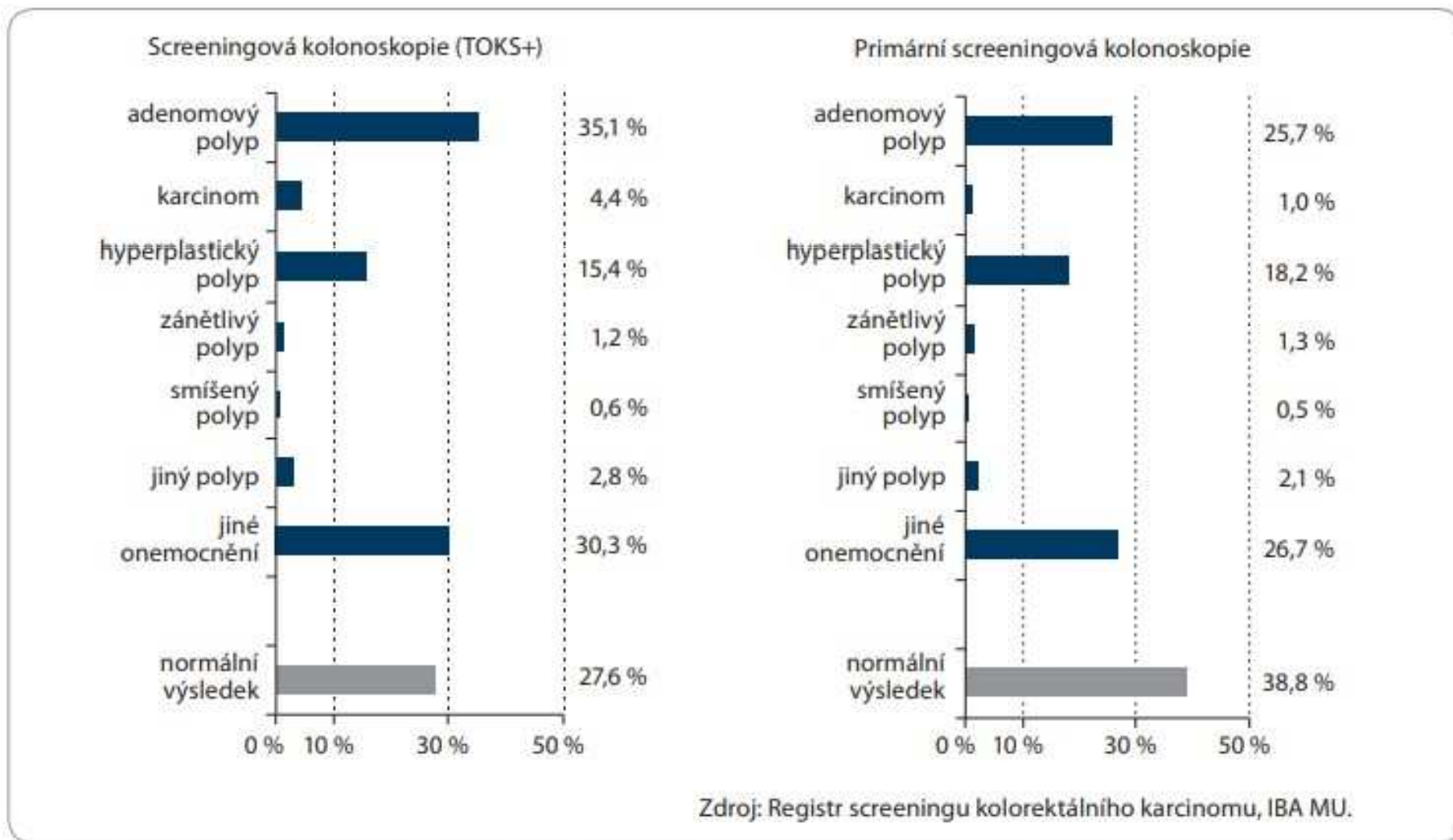
Organizovaný **cervikální screeningový program** byl v ČR zaveden v roce 2008. Lehký pokles v trendu nově diagnostikovaných případů je pro ZN hrdla děložního patrný již o něco dříve, než došlo k zahájení screeningu. Po zavedení screeningového programu je však pokles trendu ještě výraznější. **Průměrná roční procentuální změna po zavedení screeningu (2008–2018) ukazuje statisticky významný průměrný pokles o –3,2 % s každým rokem (IS: –4,1 %; –2,3 %).**

SCREENING NÁDORŮ TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU / Screeningová strategie:

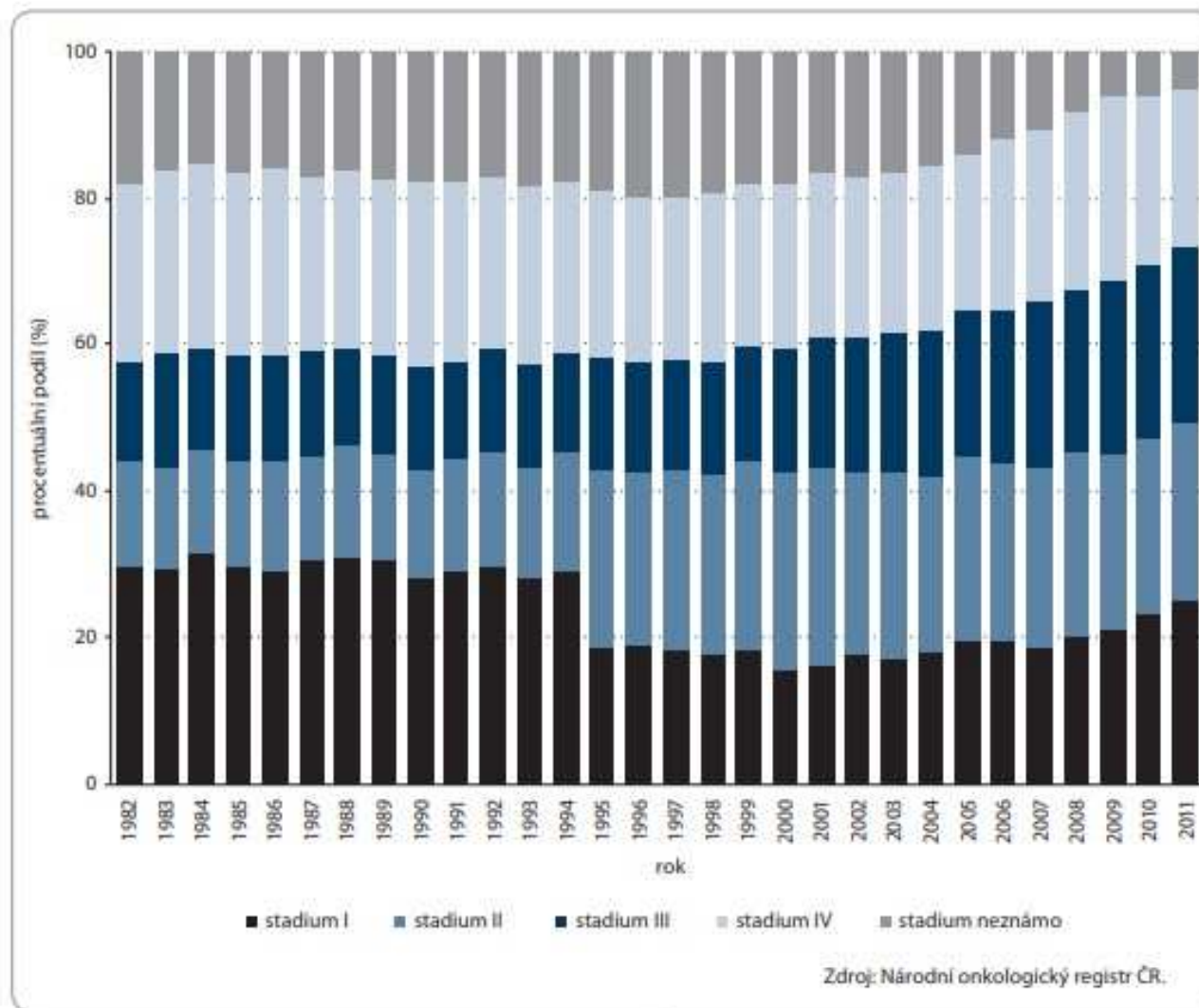
1. testování na okultní krev ve stolici

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. Podíly různých nálezů při screeningové a primární screeningové kolonoskopii (2006–2013).



Obř. 2. Vývoj zastoupení klinických stadií kolorektálního karcinomu v ČR.

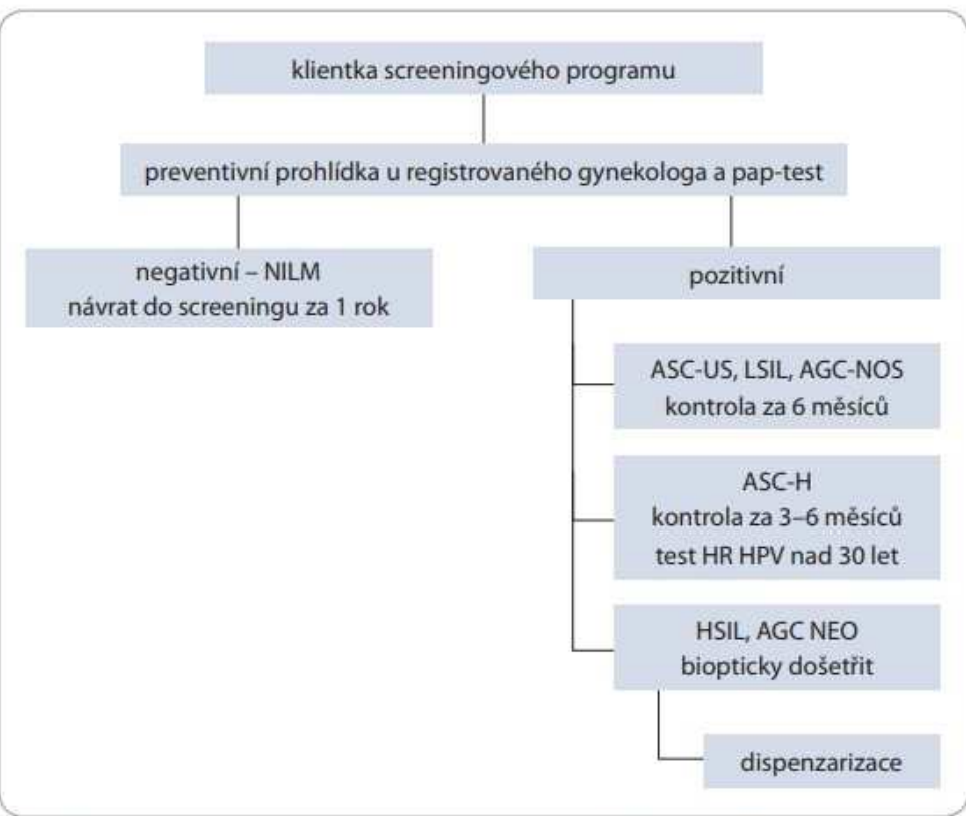
SCREENING NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU / zevních rodidel

Screeningová strategie:

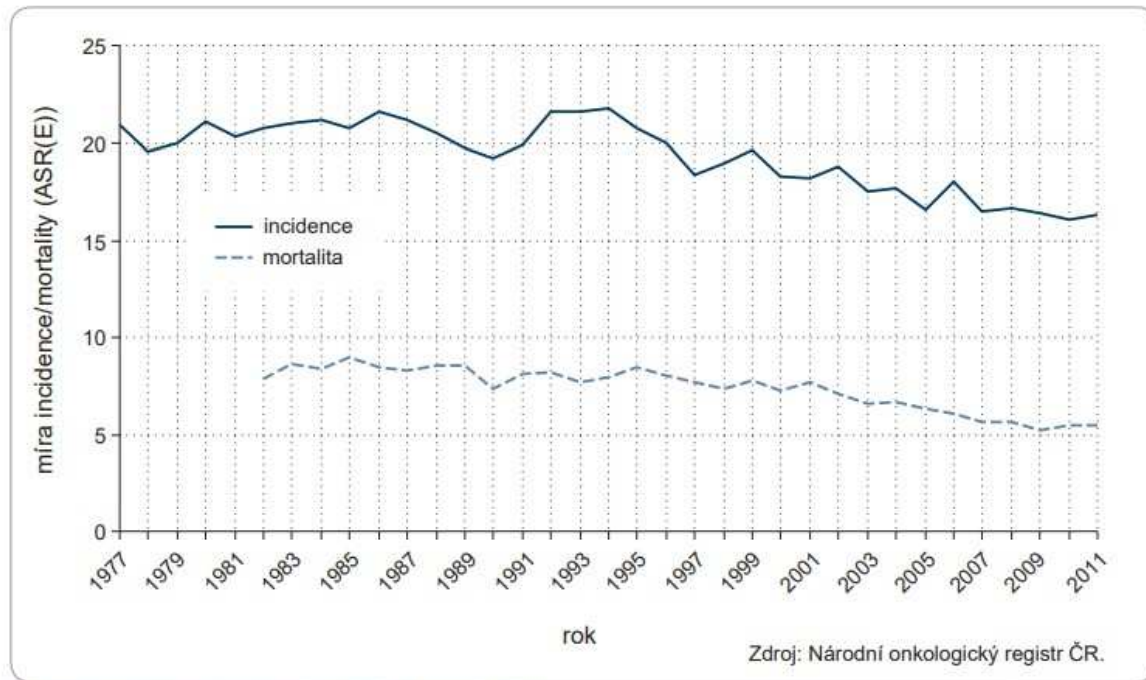
zraková kontrola při kolposkopickém vyšetření

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

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



Obr. 1. Schéma procesu screeningu karcinomu hrdla děložního v ČR.



Obr. 2. Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního v ČR.
ASR-E – věkově standardizovaná míra – evropský standard.

Tab. 1. Výskyt závažnějších cytologických nálezů.

Cytologický závěr	Rok			Celkem
	2010	2011	2012	
HSIL	4 116	4 404	3 846	12 366
dlaždicobuněčný karcinom	142	153	126	421
HSIL – nelze vyloučit invazi	226	291	218	735
ostatní maligní nádory	20	16	15	51
adenokarcinom invazivní	63	56	42	161
adenokarcinom <i>in situ</i>	184	299	24	507
atypie žlázových buněk (spíše neoplastické)	329	390	252	971
Celkem	5 080	5 609	4 523	15 212

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

- **Terciární prevence**

- si klade za cíl **zachytit případný návrat** onkologického onemocnění po primární léčbě v bezpříznakovém období **včas, tedy stále ještě v léčitelné podobě**
- povinnost označit zdravotnické zařízení a lékaře zodpovědné za **dispenzarizaci onkologicky nemocného** po primární léčbě
- povinnost konzultace každého případu návratu choroby v jednu z 18 garantovaných onkologických center, ať je již očekávaný postup jakýkoliv
- poskytovat onkologicky nemocným dispenzarizovaným s jedním typem nádoru **preventivní vyšetření také pro časný záchyt jiných typů nádorů čili sekundární prevenci**
- **Kvarterní prevence**-předcházení komplikacím u pokročilých a neléčitelných stadií nemoci

Programy screeningu zhoubných nádorů v ČR



Preventivní vyšetření u praktického lékaře
Samovyšetření prsou u žen a varlat u mužů



Programy Primární Prevence



Kouření, alkohol, drogy
látkové závislosti



On-Off
netolismus



Láska a sex
sexualita

Edukační brožury





Servis a pojištění
Vašeho auta ročně:

10 000,-



Pojištění a údržba
domácnosti ročně:

7 000,-



Prodloužení
Vašeho života:

5 000,-

Preventivní program www.mou.cz



Děkuji za pozornost