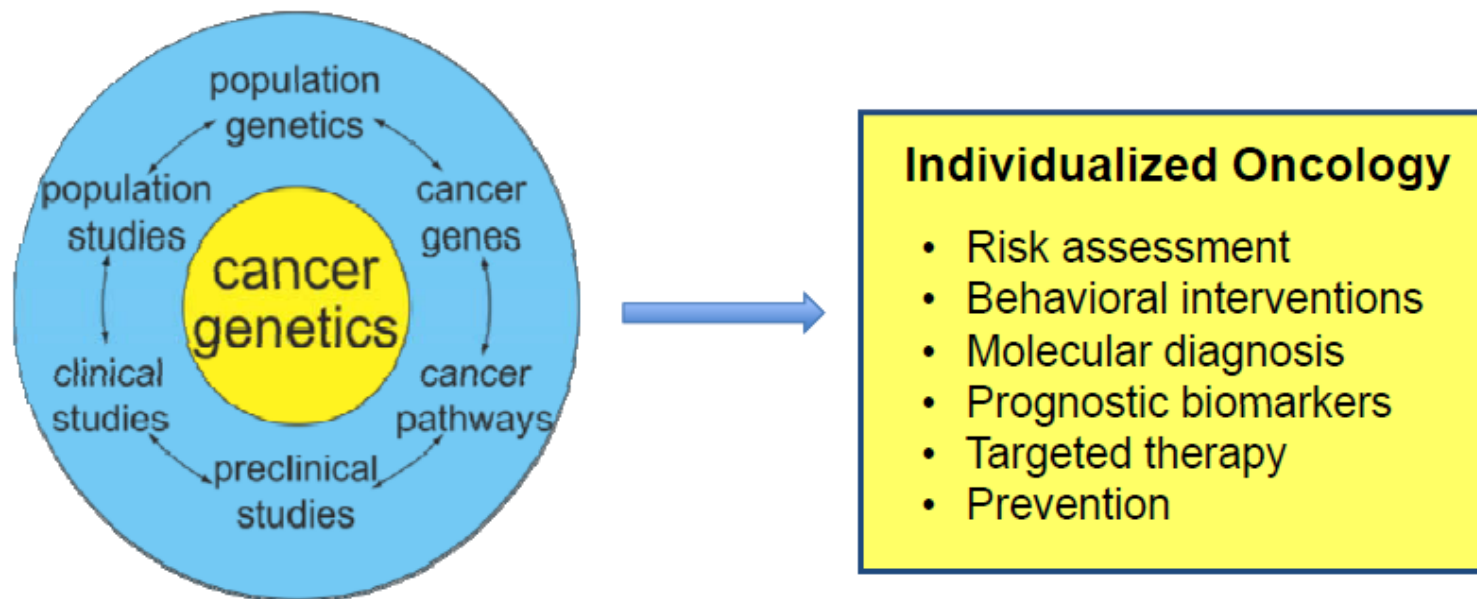


Research Strategy: Impact Cancer Prevention and Care through Genetic Discovery



Individualized Oncology

- Risk assessment
- Behavioral interventions
- Molecular diagnosis
- Prognostic biomarkers
- Targeted therapy
- Prevention

Epidemiologie nádorů

Odvozeno z řeckých slov epi (nad, mezi) a démos (lid) a logos (slovo, věda, studium) volný překlad: „studium toho, co je nad lidmi“.


Empirická medicína --> „medicína založená na důkazu“

Lékařský vědní obor, součást onkologie, zabývající se problematikou výskytu jednotlivých zhoubných nádorů v různých oblastech, zemích a kontinentech. Podle procenta jejich výskytu lze usuzovat na možné příčiny jejich vzniku a v rámci prevence se snažit o snížení výskytu a včasnou depistáž určitého typu nádoru.

- nemoc nikdy nevznikne náhodně, vždy determinanty pro výskyt onemocnění
- distribuce onemocnění není náhodná, vždy souvisí s rizikovými faktory, které je třeba studovat

- Velkému procentu nádorů lze preventivně předejít
- Během posledních 20-ti let výrazně vyšší účinnost léčby všech karcinomů
- Prevence nádorů je jednodušší a levnější než léčba
- Screeningové testy existují pro většinu nádorů

Základní epidemiologické principy (1)

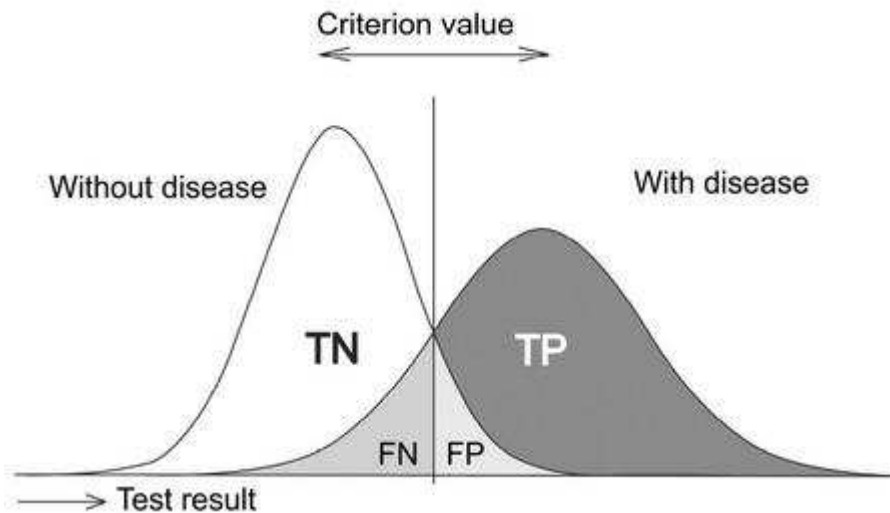
- Populace, vzorek, náhodná chyba (statistická významnost „p“)
- Systematická chyba (bias) - výběr vzorku nebo získávání dat je prováděn odlišně pro skupinu cílovou a kontrolní, důsledkem chybný odhad vztahu mezi rizikovým faktorem a vznikem nemoci.
 - Výběrový (selekční) bias **X** Observační (informační) bias
- Zavádějící faktor (confounding) - faktor jenž je nezávisle na expozici rizikovým faktorem pro sledovanou nemoc.
 - vede k rozdílu tam, kde ve skutečnosti není
 - smazává rozdíl, který ve skutečnosti existuje
- Diagnostické testy - cílem odlišit normální od abnormálního
Senzitivita = proporce nemocných, kteří mají pozitivní test.
Specificita = proporce zdravých, kteří mají negativní test.
 každý test by měl být jak vysoce senzitivní, tak i vysoce specifický
Ne vždy možné (klinické údaje mají charakter kontinuálních hodnot) --> tzv. hraniční bod (cut-off point).

ROC analýza

(Receiver Operating Characteristic)

Statistický postup pro vyhodnocení signálů správné a falešné positivity a správné a falešné negativity.

Typické použití pro 2 skupiny (populace) pacientů **S** a **BEZ** sledovaného faktoru, v případě kdy je nesnadná/nemožná 100% separace mezi oběma skupinami.



Test	Disease		Total
	Present	Not present	
Positive	True Positive (TP)	False Positive (FP)	TP + FP
Negative	False Negative (FN)	True Negative (TN)	FN + TN
Total	TP + FN	FP + TN	n

$$TPR = \text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$TNR = \text{Specificity} = \frac{TN}{FP + TN}$$

ROC analýza

(pokračování)

Význam při stanovení prediktivní hodnoty testu: PPV (Positive Predictive Value) = pst, že nemoc je přítomna, pokud test je pozitivní.

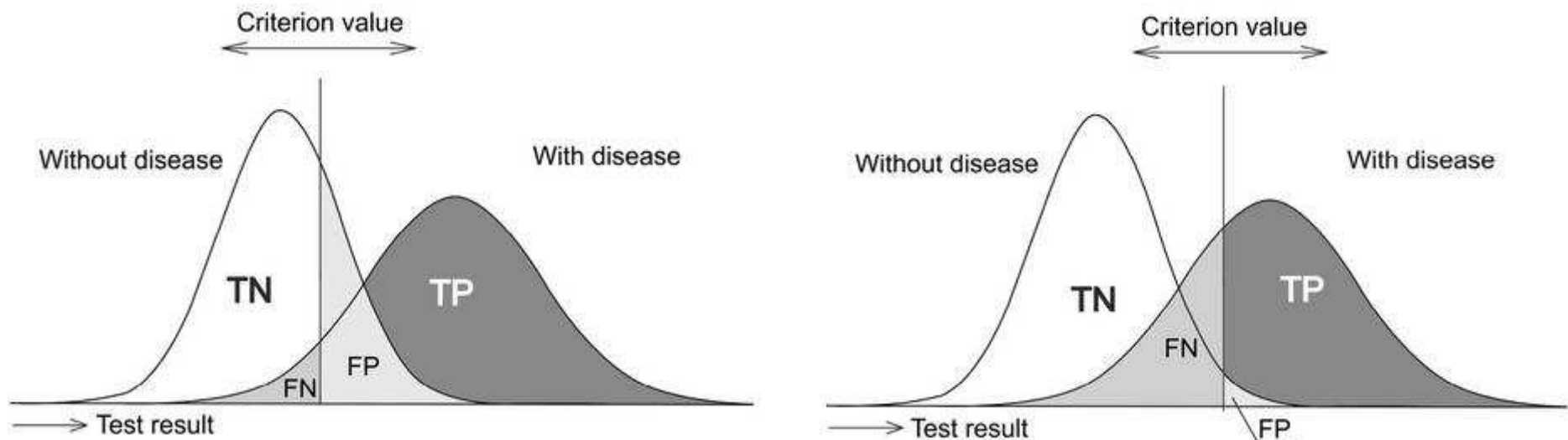
$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$$

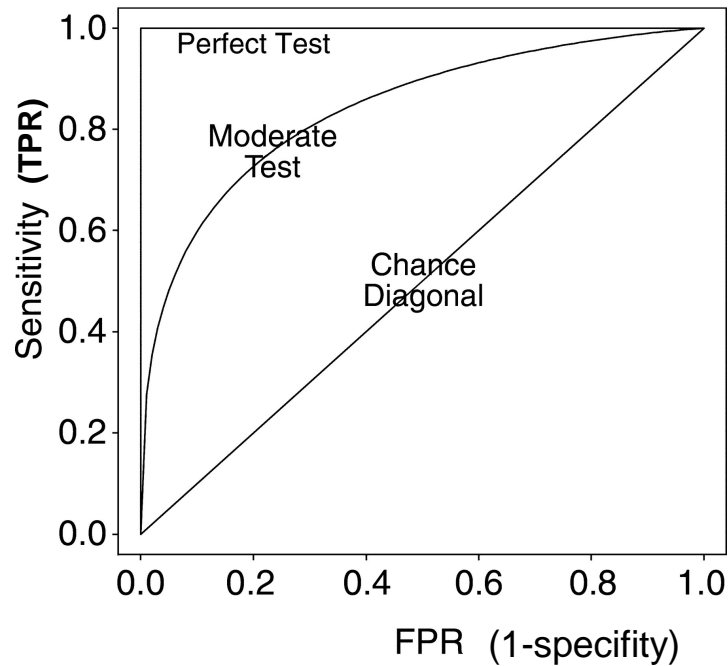
$$NPV = \frac{TN}{TN + FN}$$

Negativní prediktivní hodnota: pst, že není přítomna nemoc pokud test je negativní.

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{n}$$

Přesnost screeningového testu: počet všech správných diagnóz / celá testovaná populace





$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} \quad \text{and} \quad FNR = \frac{FN}{TP + FN}$$

AUC (area under ROC)
Plocha pod ROC křivkou

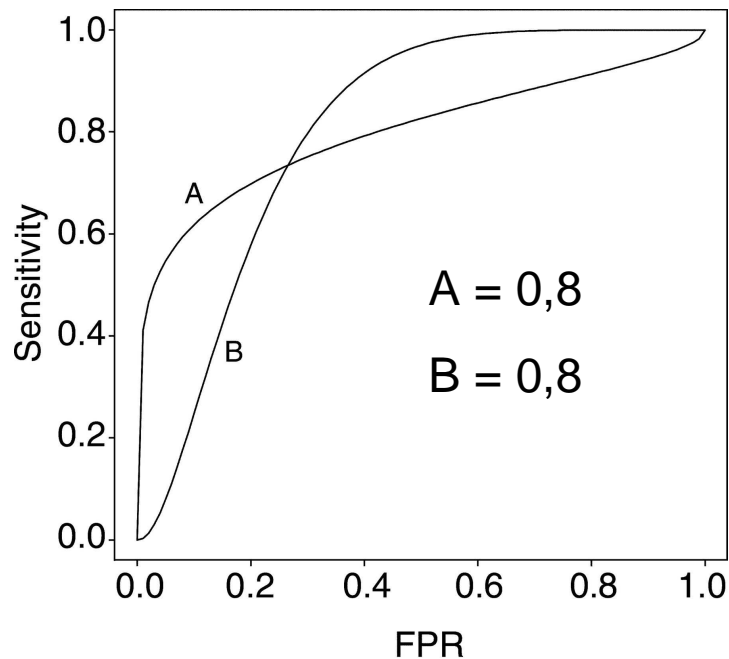
0.50 - 0.60 ... FAIL

0.60 - 0.70 ... POOR

0.70 - 0.80 ... FAIR

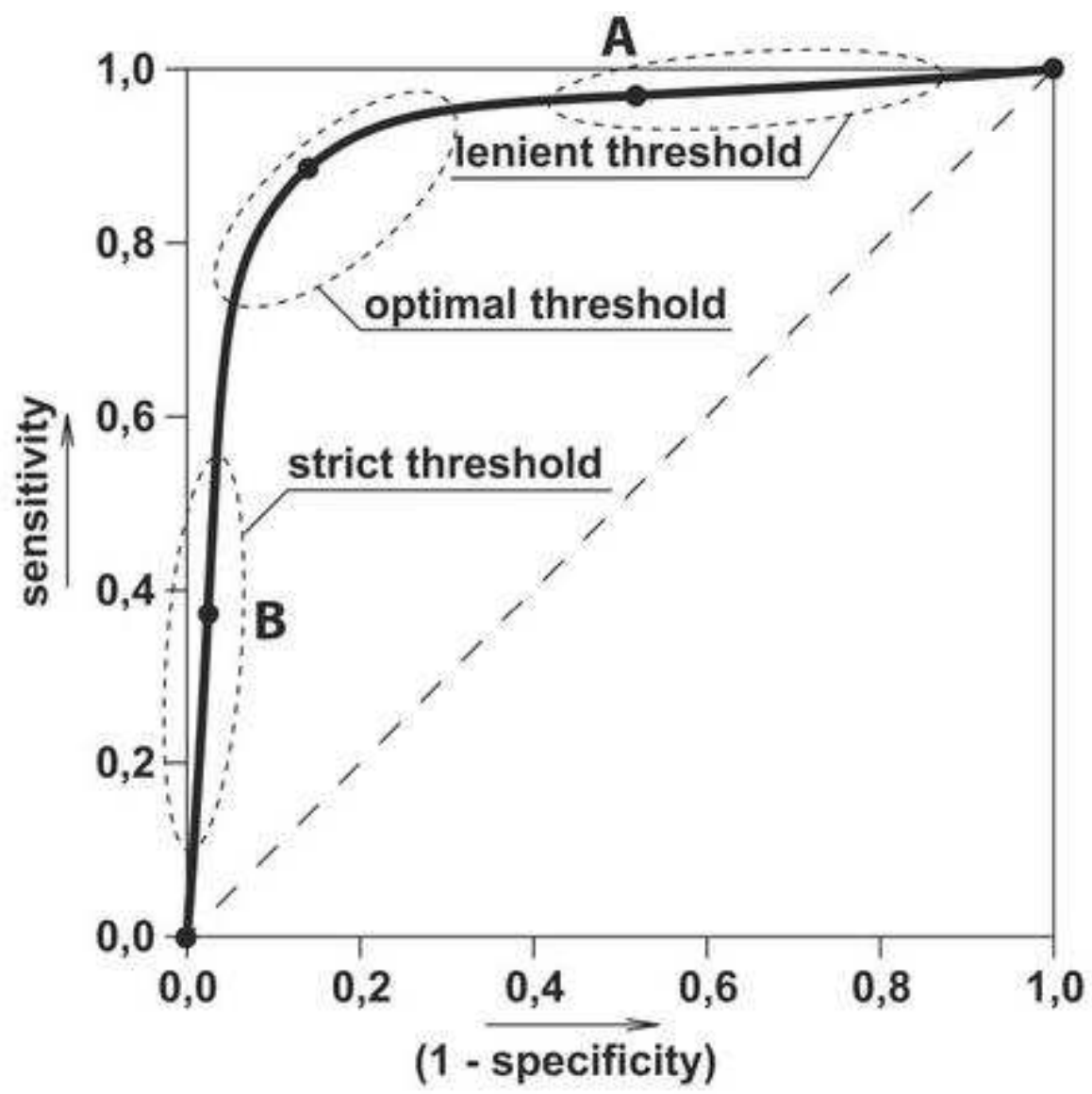
0.80 - 0.90 ... GOOD

0.90 - 1.00 ... EXCELLENT



Porovnání
přesnosti
dvou testů
A x B

Např. 0,834 se směrodatnou
odchylkou 0,044 a 95%
konfidenčním intervalem
0,743 - 0,903.



Základní epidemiologické principy (2)

Prediktivní hodnota testu - pravděpodobnost nemoci u pacienta s pozitivním (abnormálním) testem

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$$

Faktory ovlivňující prediktivní hodnoty - senzitivita testu, specificita testu a prevalence nemoci

Příklad:

Vliv prevalence na pozitivní prediktivní hodnotu je ukázán na testu prostatické kyselé fosfatázy v diagnostice karcinomu prostaty:

- všeobecná populace - prevalence 35/100000 PV + 0,4%
- muži ve věku >75 let " 500/100000 PV + 5,6%
- uzlíky v prostatě " 50000/100000 PV + 93,0%

Pro posouzení prediktivní hodnoty testu by měl lékař správně odhadnout prevalenci nemoci mezi pacienty, které vyšetřuje, pomocí informací z literatury, lokálních údajů a podle svého klinického úsudku.

Za určitých okolností je možno zvýšit prevalenci nemoci pro lepší využitelnost diagnostického testu! **JAK?**

Základní epidemiologické principy (3)

Riziko (nebo incidence) vyjadřuje počet nových případů onemocnění vzniklých v definované populaci v určitém časovém období.

Většinou je však třeba srovnávat riziko (nebo incidenci) nemoci ve dvou či více kohortách, které mají rozdílnou expozici určitému rizikovému faktoru.

- Atributivní riziko: „O co (kolik) je vyšší riziko vzniku nemoci u osob exponovaných určitému faktoru ve srovnání s rizikem u osob neexponovaných?“
- Relativní riziko (RR): „Kolikrát větší je pravděpodobnost vzniku nemoci u osob exponovaných určitému rizikovému faktoru ve srovnání s neexponovanými?“
- Odds ratio (OR): poměr dvou pravděpodobností, udává skutečně podíl šancí výskytu (rizika výskytu) pro dvě různé hodnoty nezávisle proměnných (míra relativního rizika)

Základní epidemiologické principy (4)

Pozor na rozdíl mezi rizikem a prognózou !!!

riziko popisuje vznik nemoci x prognóza uvádí následky nemoci

Ukazatele prognózy:

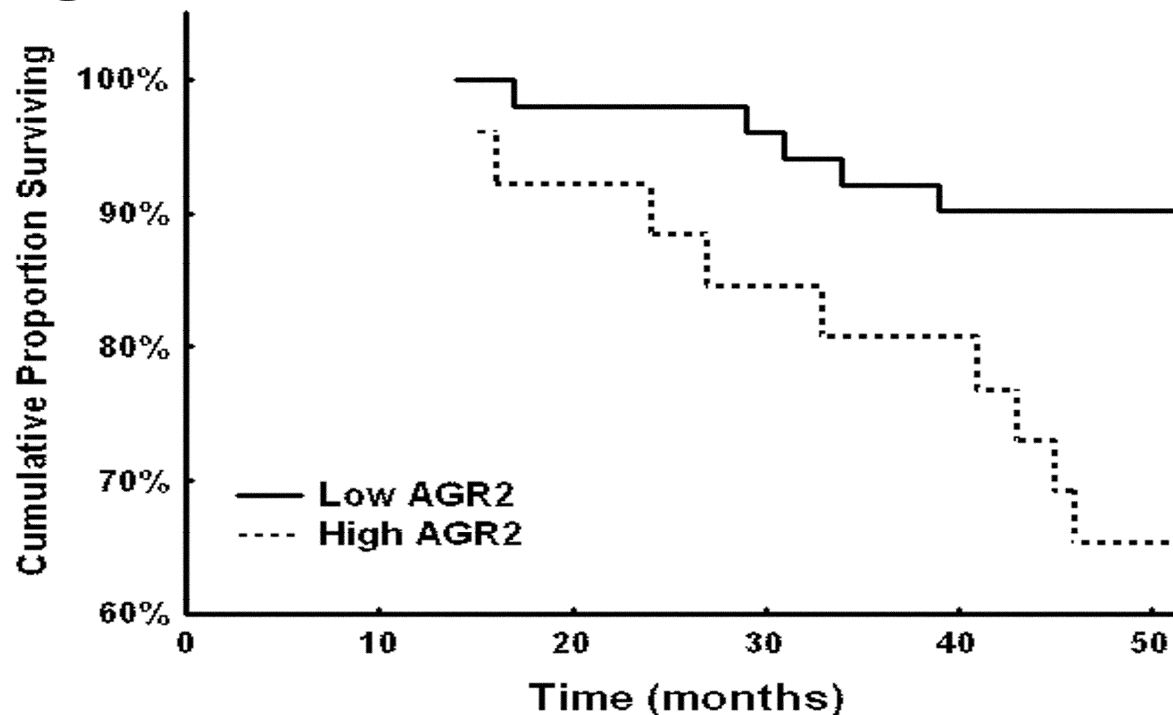
1. 5-leté přežití - procento pacientů, přežívajících 5 let od určitého bodu v průběhu nemoci (diagnóza, začátek léčby a pod.)
2. úmrtnost - procento zemřelých na určitou nemoc z počtu nemocných na tuto nemoc
3. odpověď - procento pacientů s příznaky zlepšení po intervenci (léčba, zákrok a pod.)
4. remise - procento pacientů ve fázi, kdy nemoc již není zjistitelná
5. relaps - procento pacientů s návratem nemoci po období bez příznaků nemoci.

Základní epidemiologické principy (5)

Analýza přežití

Při interpretaci prognózy je třeba znát průměrnou pravděpodobnost, že se u pacienta s určitou nemocí objeví následek (např. úmrtí) v kterémkoliv časovém období v průběhu jeho nemoci. Prognóza, vyjádřená výše uvedenými sumárními ukazateli, neposkytuje tuto informaci.

Figure 6



Typy studií

Optimální experiment

osoby bez nemoci rozdělit na skupiny a jednu skupinu exponovat rizikovému faktoru a ostatní ne. Rozdíly frekvence nemoci v těchto skupinách by se pak mohly přisuzovat vlivu rizikového faktoru (v řadě situací při řešení závažných klinických otázek však není možno experiment provádět z etických i jiných důvodů).

1. Průřezová studie

Vybereme náhodně N jedinců z celé populace a ptáme se na nemoc a expozici.

- Jsme schopni odhadovat jak riziko onemocnění, tak i pravděpodobnost expozice v populaci.

- Pokud je riziko onemocnění a pravděpodobnost expozice malá má získaná kontingenční tabulka malé počty

- Observační bias

2. Kohortová studie

Výběr sestrojíme zvlášť pro skupinu exponovaných a neexponovaných (rozsahy plánujeme odděleně). Ve skupinách budeme zjišťovat nemocnost.

- Získáme tabulku s většími počty v jednotlivých políčkách
- Odhadneme riziko v jednotlivých skupinách ale ne v celé populaci
- Je možno porovnat rizika obou skupin

3. Studie případů a kontrol (Case control study)

Výběr sestrojíme zvlášť pro skupinu zdravých a nemocných (rozsahy plánujeme odděleně). V obou skupinách zjistíme zda osoby byly exponovány či ne.

- Získáme opět tabulku s většími počty v jednotlivých políčkách
- Nejsme schopni odhadnout žádné riziko, ale můžeme hodnotit případnou souvislost mezi nemocí a expozicí

Kvalitativní veličina

Pravděpodobnost

$$P = \frac{a}{a+b}$$

Nemoc	
+	-
<i>a</i>	<i>b</i>

 $a+b$

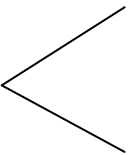
Procenta

$$100 \frac{a}{a+b} \%$$

Riziko na 100 000

$$100\,000 \frac{a}{a+b}$$

Důležité je znát definici veličiny

Pro nemocnost definujeme 

Prevalenci	- výskyt nemoci
Incidenci	- nový výskyt nemoci

Vztah dvou kvalitativních veličin

Kontingenční tabulka

		Nemoc		
		+	-	
Exp.				
+	a	b		a+b
-	c	d		c+d
	a+c	b+d		N

Riziko exponovaných $R_{\text{exp}} = \frac{a}{a+b}$

Riziko neexponovaných $R_{\text{neexp}} = \frac{c}{c+d}$

Relativní riziko

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

Šance na onemocnění

Exp.	Neexp.
$O_{\text{exp}} = \frac{a}{b} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{b}{a+b}}$	$O_{\text{neexp.}} = \frac{c}{d}$

Poměr šancí (křížový poměr)

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

⇒ Nezávisí-li nemocnost na expozici je $RR = 1 = OR$

Vztah dvou kvalitativních veličin

Kontingenční tabulka

	Nemoc		
Exp.	+	-	
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
	a+c	b+d	N

Riziko exponovaných

$$R_{\text{exp}} = \frac{a}{a+b}$$

Riziko neexponovaných

$$R_{\text{nexp}} = \frac{c}{c+d}$$

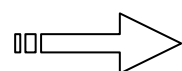
Atributivní riziko

$$AR = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

Populační atributivní riziko

$$PAR = \frac{a+c}{N} - \frac{c}{c+d}$$

PAR = jaká incidence nemoci v populaci je ve vztahu k výskytu rizikového faktoru?



Nezávisí-li nemocnost na expozici je $AR=0$

**Statistická
asociace**

NE

**Zkoumaný faktor se
nepodílí na etiologii**

ANO

Bias

ANO

**Asociace falešně
pozitivní**

NE

**5 kriterií
kauzality**

NE

**Asociace není
kauzální**

ANO

Asociace je kauzální

Kriteria kauzality

1. Následnost

Příčina musí předcházet následku, tedy expozice nemoci. Časové hledisko se z obecného pohledu posuzuje jednodušeji u kohortových studií než u studií případů a kontrol či průřezových, které zkoumají expozici i následek ve stejné době.

Mnohdy se ještě uvažuje časové prodlení (jako interval mezi expozicí a nemocí) Například u většiny typů rakoviny se předpokládá, že nemohou vzniknout dříve než za 10 let od začátku expozice. Někdy je problémem, že nemoc může zřejmě zpětně ovlivnit expozici, např. osoby s počínajícím srdečním onemocněním mají tendenci méně se pohybovat.

2. Koherence

Pokud je faktor příčinou nemoci, měly by další epidemiologické argumenty být v souladu s tímto očekáváním a nemělo by být zřejmé žádné alternativní vysvětlení.

3. Síla asociace

Pokud se po maximálně zodpovědném vyloučení všech zdrojů zkreslení a zavádějících faktorů a po zohlednění rozsahu výběru jeví asociace (posuzovaná především podle velikosti relativního rizika (RR) či poměru šancí (OR))

4. Konzistence

Pokud (velmi) odlišně navržené studie na různých subjektech dojdou k podobným závěrům, je větší šance, že asociace je kauzální.

5. Vztah dávky a účinku

pokud jsou vyšší hladiny expozice asociovány s vyšší incidencí nemoci (neboli pokud je vztah dávky a účinku monotónní), svědčí to často ve prospěch kauzality. POZOR na zavádějící faktory!



Spuštění analýzy
- kliknutím na ikonu nebo nadpis

Volba požadované skupiny diagnóz

Požadovaná skupina diagnóz

INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase

Zvolte požadovanou skupinu

VIII. NADORY UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU

- C60 - Žl. moč.
- C61 - Žl. představné žlázky - prostaty
- C62 - Žl. varle
- C63 - Žl. žláz a neurčených mužských pohlavních orgánů
- C64 - Žl. semenné vajíčko
- C65 - Žl. semenné váčky
- C66 - Žl. močového - uretry
- C67 - Žl. močového měchýře - vesice uretralis
- C68 - Žl. žláz a neurčených mužských orgánů

Připn. zobraz. všechny diagnostické skupiny

INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase

Zvolte požadovanou skupinu

Diagnostické skupiny

- I. NADORY HLAVY A NEK.
- II. NADORY TRÁVICÍ TRUBICE A ZAŽIVACÍCH ORGÁNŮ
- III. NADORY DÝCHAČÍ SOUSTAVY A NITRICKÉHO DNÍŠNÍ ORGÁNU
- IV. NADORY KOSTÍ A MEKČÍCH TĚL
- V. NADORY JÍČNĚ
- VI. NADORY PRSU
- VII. GYNEKOLOGICKÉ NADORY
- VIII. NADORY UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU
- IX. NADORY CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY A OČI
- X. NADORY KRVENÍHO A LYMFATICKÉHO SYSTÉMU
- XI. NADORY ŽLÁZ S VNITŘNÍ SEKRÉCIÍ
- XII. OSTATNÍ NADORY

VIII. NADORY UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU

- C60 - Žl. moč.
- C61 - Žl. představné žlázky - prostaty
- C62 - Žl. varle
- C63 - Žl. žláz a neurčených mužských pohlavních orgánů
- C64 - Žl. semenné vajíčko
- C65 - Žl. semenné váčky
- C66 - Žl. močového - uretry
- C67 - Žl. močového měchýře - vesice uretralis
- C68 - Žl. žláz a neurčených mužských orgánů

Zobrazit schematický obrázek

Přepnutí zobrazení schematického obrázku nebo seznamu skupin diagnóz

Molekulární patologie & Koncept personalizované terapie



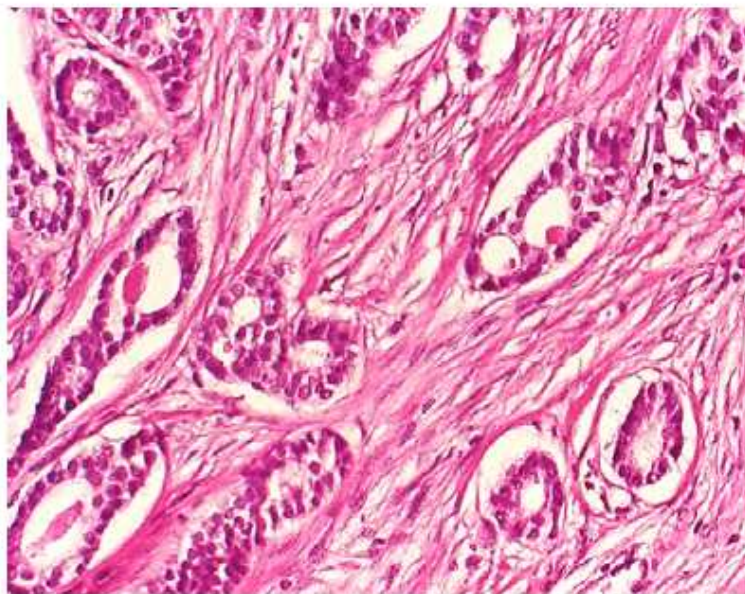
Van Leeuwenhoek microscope



Olympus microscope

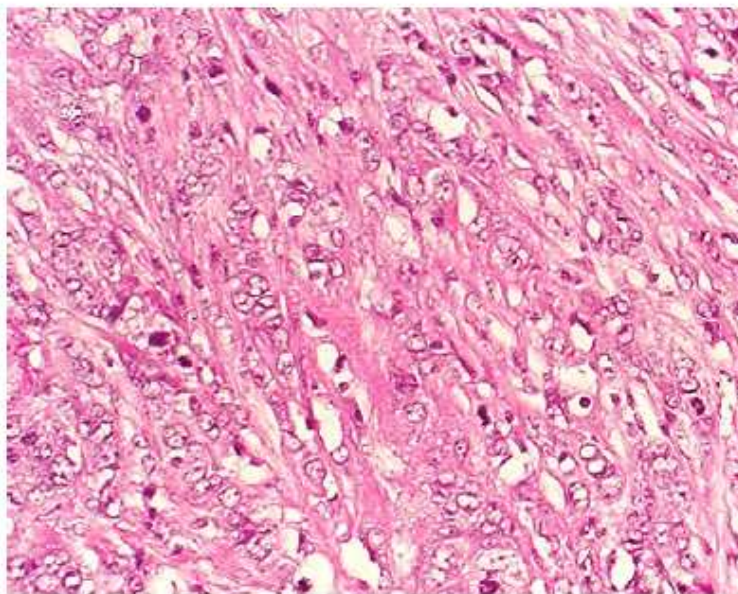
Využití mikroskopie k predikci prognózy nádorového onemocnění

- Grade 1



Low risk

- Grade 3



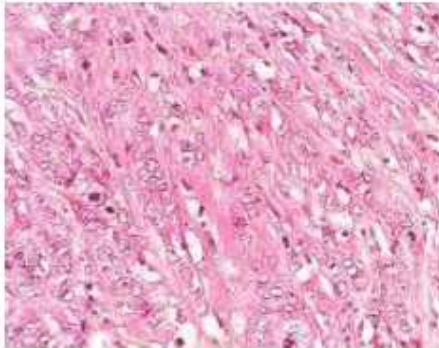
High risk

Histological grade

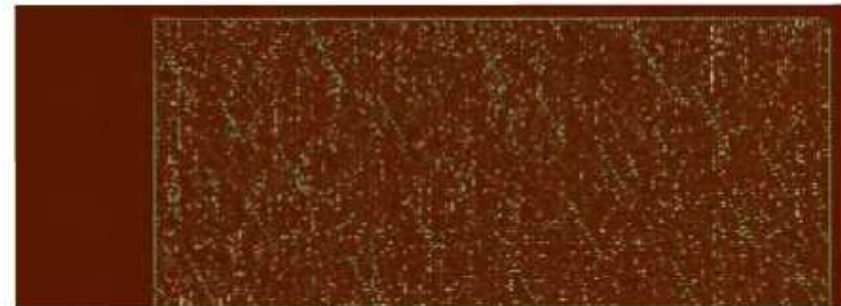
Molekulární diagnostika nebo mikroskop?



Micro-scope



Micro-array



Molekulární patologie

Vymezení pojmu v onkologii:

Disciplína patologie, která využívá nástroje molekulární biologie jako doplněk ke konvenčním morfologickým, imunohistochemickým a chemickým analýzám abnormalit tkání a buněk s cílem lépe porozumět etiologii a patogenezi tumorů, upřesnit jejich diagnostiku, přispět ke stanovení prognózy onemocnění a navrhnout nejvhodnější formu léčby.

Biopatologie:

Disciplína patologie, zaměřená na identifikaci biomarkerů ve tkáních.

Molekulární medicína:

Studium dysfunkcí molekulárních systémů za určitého chorobného procesu, molekulárních systémů, jejichž funkce za normálního stavu je definována (nebo by definována měla být v optimálním případě).

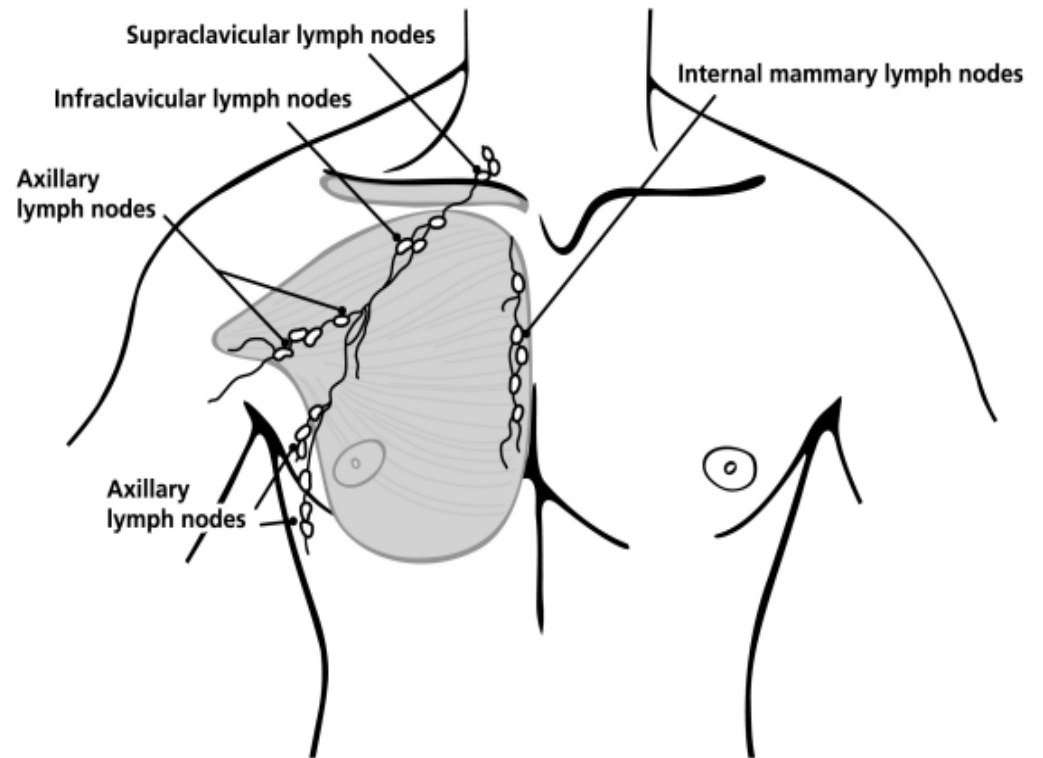
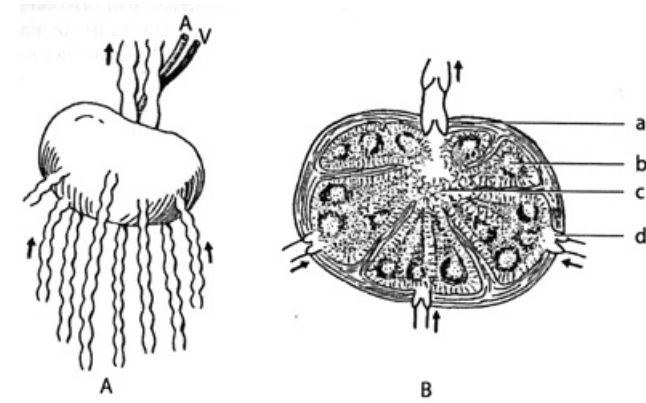
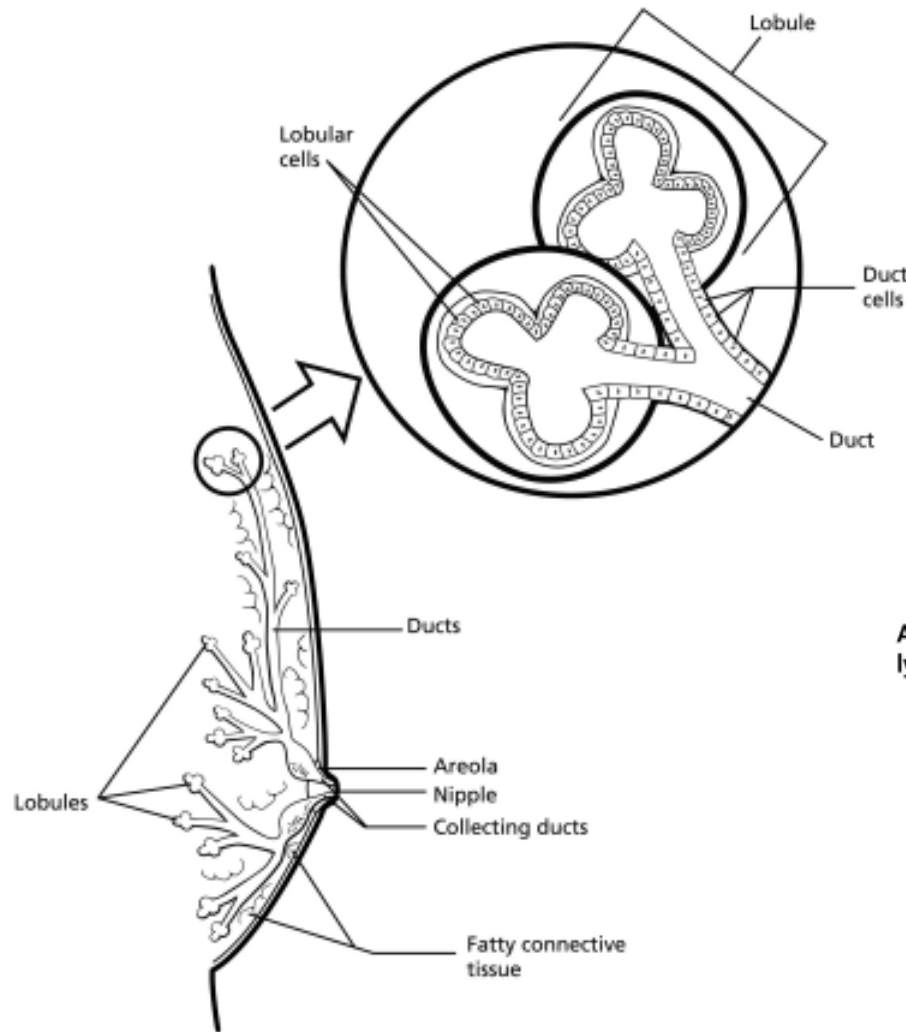
NCI definition **Personalizovaná medicína**

“A form of medicine that uses information about a person’s genes, proteins, and environment to prevent, diagnose, and treat disease.”

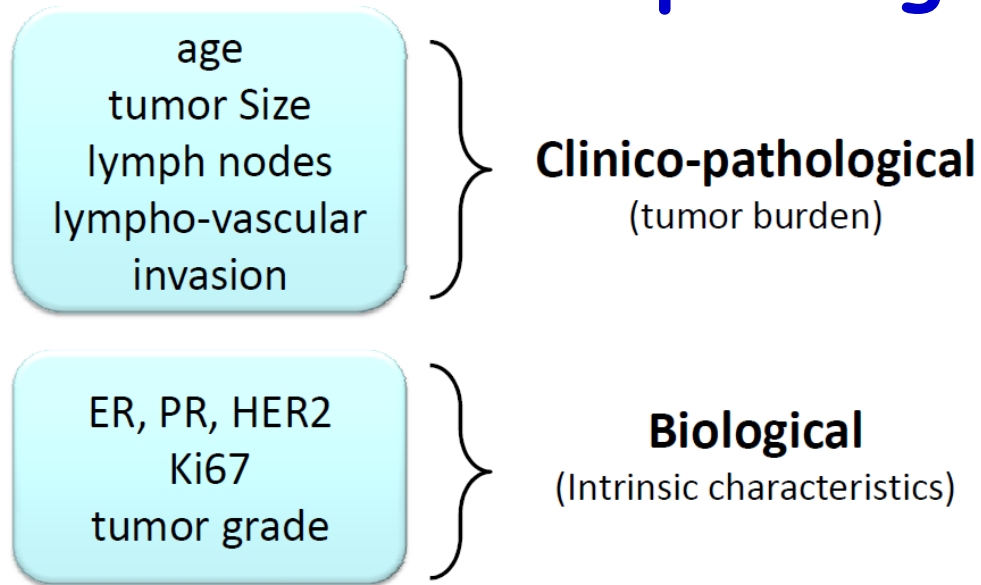
Molekulární patologie

1. **Klinicky využitelné biomarkery**
2. **Laboratorní techniky**
3. **Ko-alterace a dysregulace signálních drah**
4. **„Decision making“**
5. **Pre-analytické výzvy**
6. **Biomarkery v klinických studiích**
7. **Využití biomarkerů ve standardizované terapii**
8. **Možnosti do budoucna**

Karcinom mléčné žlázy



Rutinně používané klinicko- patologické parametry



⇒ Prognóza onemocnění & predikce odpovědi na léčbu

ER a PgR pozitivní - hormonální léčba

ER a PgR negativní - chemo/radio-terapie

Her2/neu negativní - dle stavu ER/PgR (tzv. basal like ca)

Her2/neu pozitivní - trastuzumab, antracykliny

Are these routinely used parameters
sufficient for individualized therapy?



**NO, because Breast Cancer is
HETEROGENEOUS!**

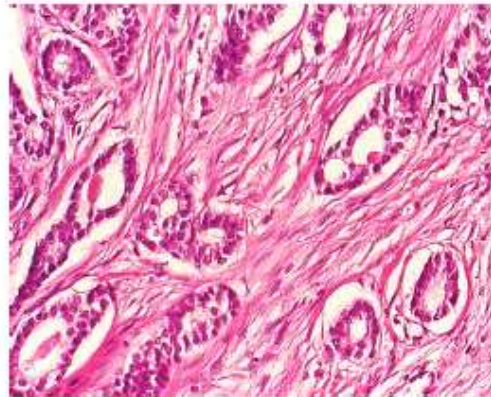


Clinically

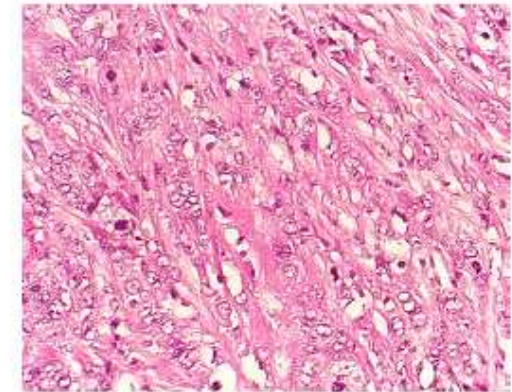


Biologically

Hlavní výzva molekulární patologie: integrace „starého a nového“



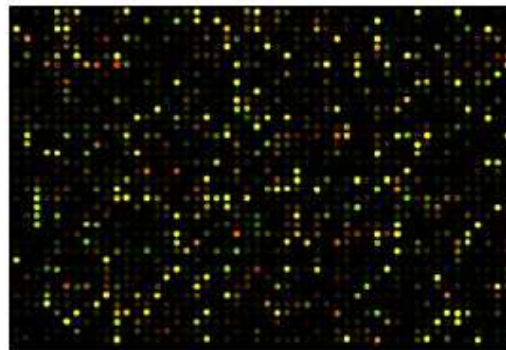
Low risk



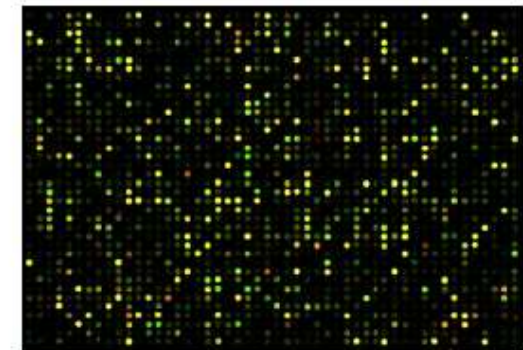
High risk



MammaPrint®

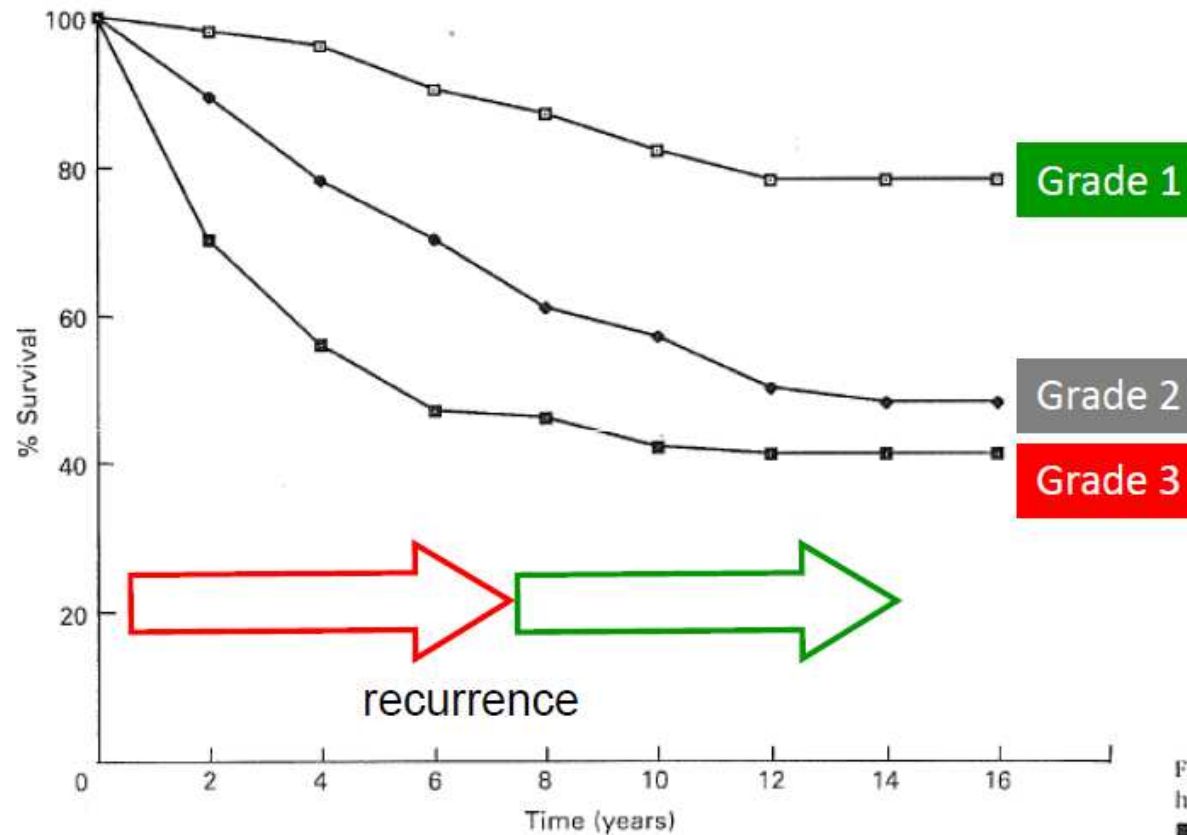


Low risk



High risk

Histological Grade



342	238	108	33	Grade I
632	385	165	41	Grade II
857	360	133	48	Grade III

Figure 3. Relationship between histological grade (\square = I; \blacklozenge = II; \blacksquare = III) and overall survival in 1830 patients with primary carcinoma of the breast; $\chi^2 = 198.06$, 2 d.f.; $P < 0.0001$.

Reproducibility of histological grade is suboptimal!

		Pathologist B		
		Well	Moderate	Poor
Pathologist A	Well	105	114	5
	Moderate	24	241	31
	Poor	3	82	63

Concordance = 61%

		Pathologist A		
		Well	Moderate	Poor
Pathologist C	Well	76	31	0
	Moderate	140	221	52
	Poor	8	44	96

Concordance = 59%

		Pathologist B		
		Well	Moderate	Poor
Pathologist C	Well	56	50	1
	Moderate	74	309	30
	Poor	2	78	68

Concordance = 65%

Overall Concordance = 43%!!!

Molekulární subtypy

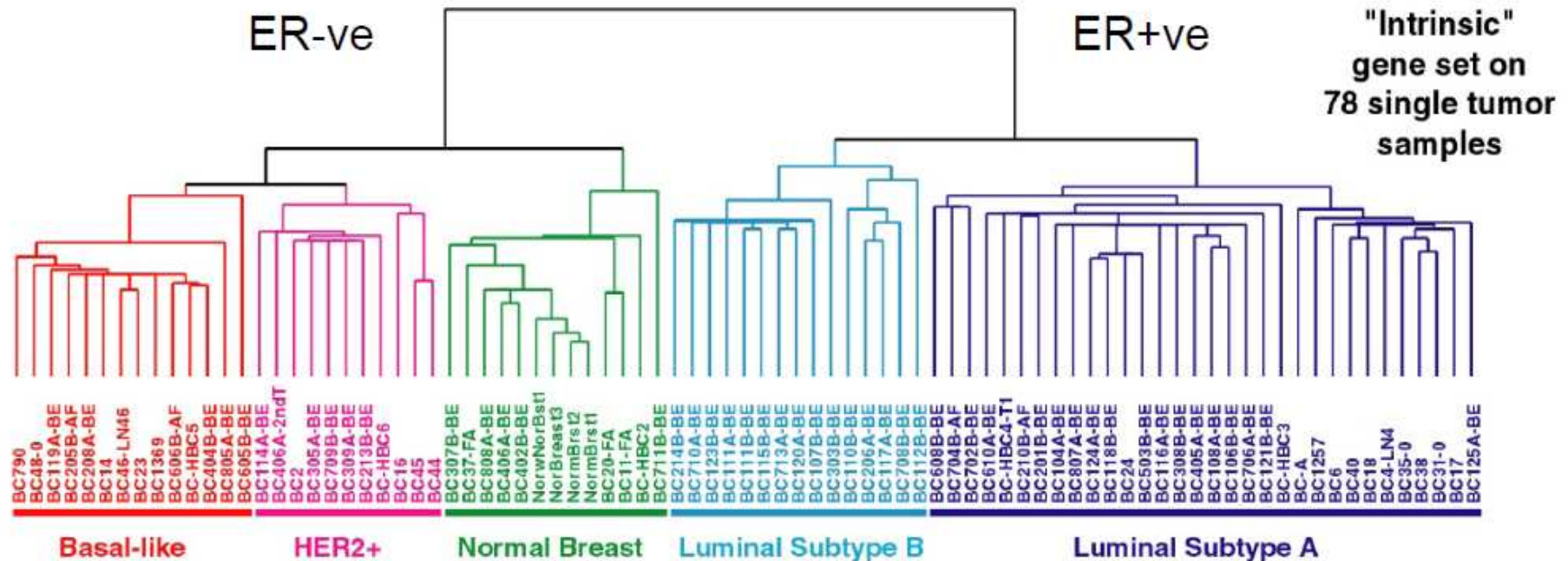
letters to nature

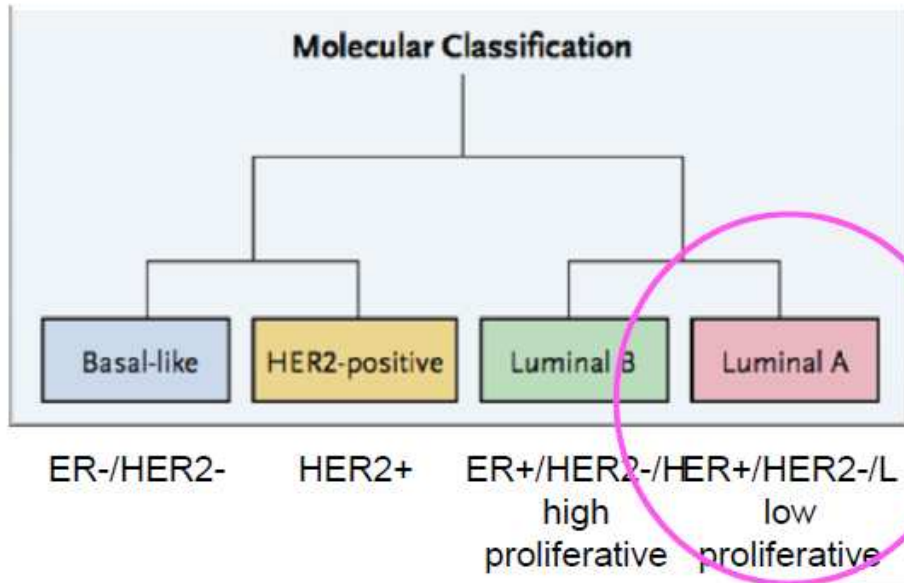
Molecular portraits of human breast tumours

Charles M. Perou[†], Therese Sørlie^{†‡}, Michael B. Eisen^{*},
 Matt van de Rijn[§], Stefanie S. Jeffrey^{||}, Christian A. Rees^{*},
 Jonathan R. Pollack[¶], Douglas T. Ross[¶], Hilde Johnsen[‡],
 Lars A. Akslen[‡], Øystein Fluge[‡], Alexander Pergamenschikov^{*},
 Cheryl Williams^{*}, Shirley X. Zhu[§], Per E. Lønning^{**},
 Anne-Lise Borresen-Dale[‡], Patrick O. Brown^{††} & David Botstein^{*}

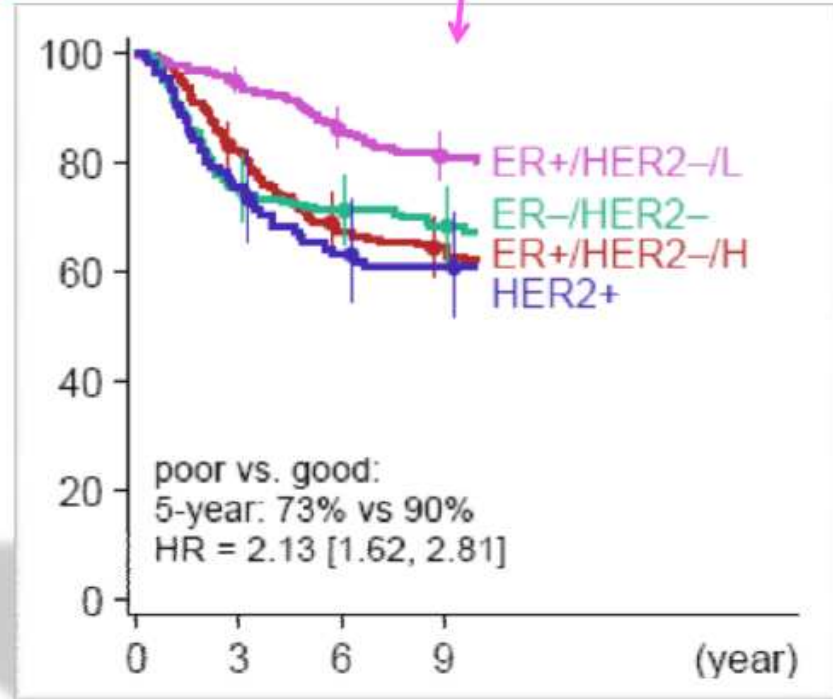
Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications

Therese Sørlie^{‡,§,¶}, Charles M. Perou^{‡,§,¶}, Robert Tibshirani[¶], Turid Aas[‡], Stephanie Geisler[¶], Hilde Johnsen[¶], Trevor Hastie[¶],
 Michael B. Eisen[¶], Matt van de Rijn[¶], Stefanie S. Jeffrey^{||}, Thor Thorsen[¶], Hanne Quist^{||}, John C. Matese[¶],
 Patrick O. Brown^{††}, David Botstein[¶], Per Eystein Lønning[¶], and Anne-Lise Borresen-Dale^{‡,¶}



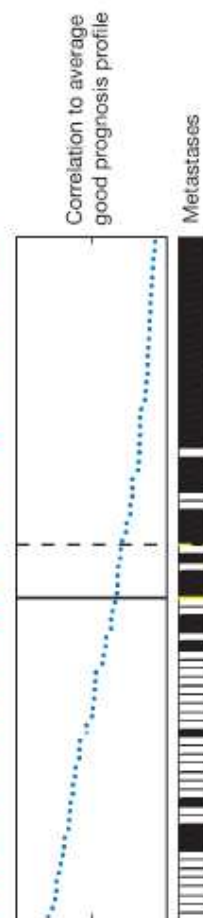
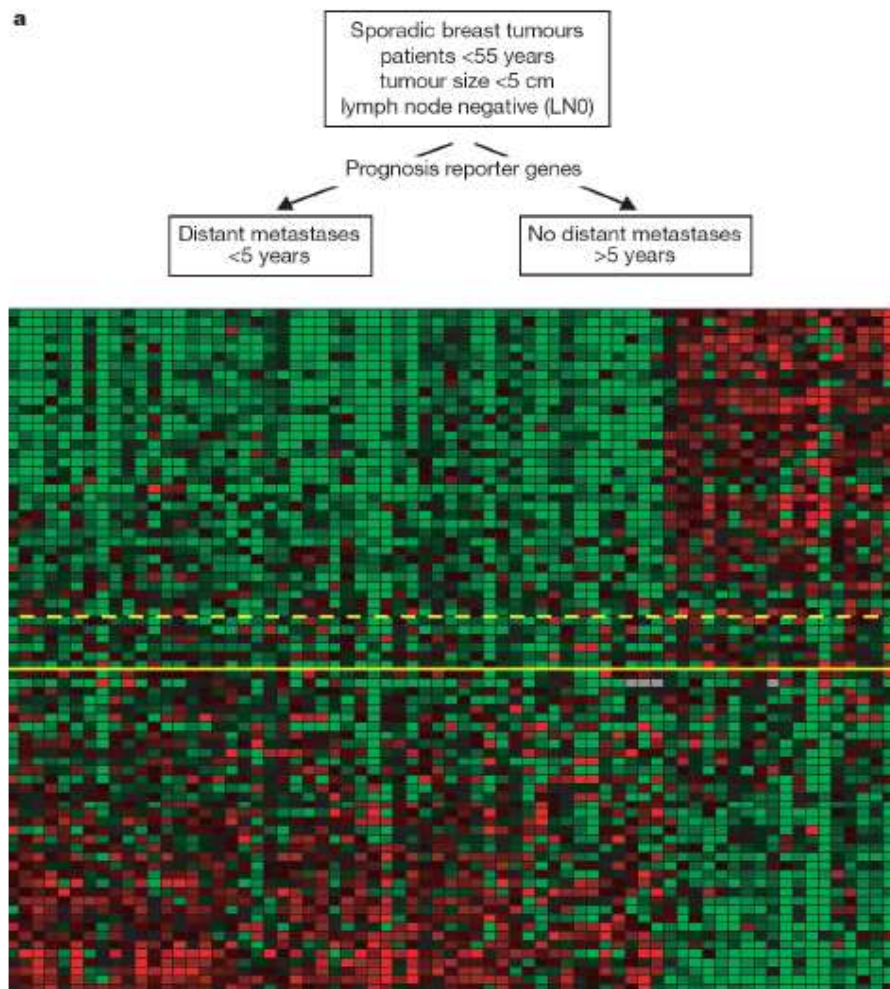


distinct
clinical outcome



Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer

Laura J. van 't Veer[†], Hongyue Dai^{†‡}, Marc J. van de Vijver[†],
 Ludong D. He[‡], Augustinus A. M. Hart^{*}, Mao Mao[‡], Hans L. Peterse^{*},
 Karin van der Kooy^{*}, Matthew J. Marton[‡], Anke T. Witteveen^{*},
 George J. Schreiber[‡], Ron M. Kerkhoven^{*}, Chris Roberts[‡],
 Peter S. Linsley[‡], René Bernards^{*} & Stephen H. Friend[‡]

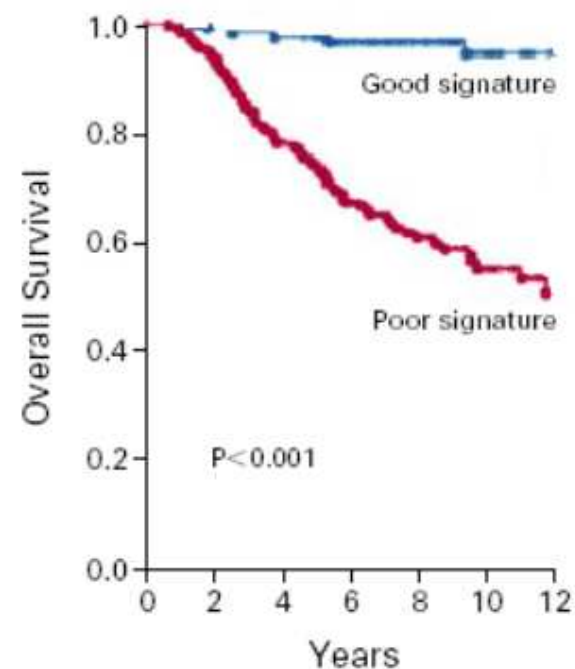


Mammaprint

Table 1 Breast cancer patients eligible for adjuvant systemic therapy

Consensus	Patient group		
	Total patient group (n = 78)	Metastatic disease at 5 yr (n = 34)	Disease free at 5 yr (n = 44)
St Gallen	64/78 (82%)	33/34 (97%)	31/44 (70%)
NIH	72/78 (92%)	32/34 (94%)	40/44 (91%)
Prognosis profile*	43/78 (55%)	31/34 (91%)	12/44 (27%) (18/44 (41%)†)

B All Patients



Why prognostic signatures?

- Unmet clinical need
 - 70% of patients with early breast cancer
 - Receive chemotherapy
 - <15% derive benefit from treatment

<http://genomebiology.com/2000/1/3/reviews/1021.1>

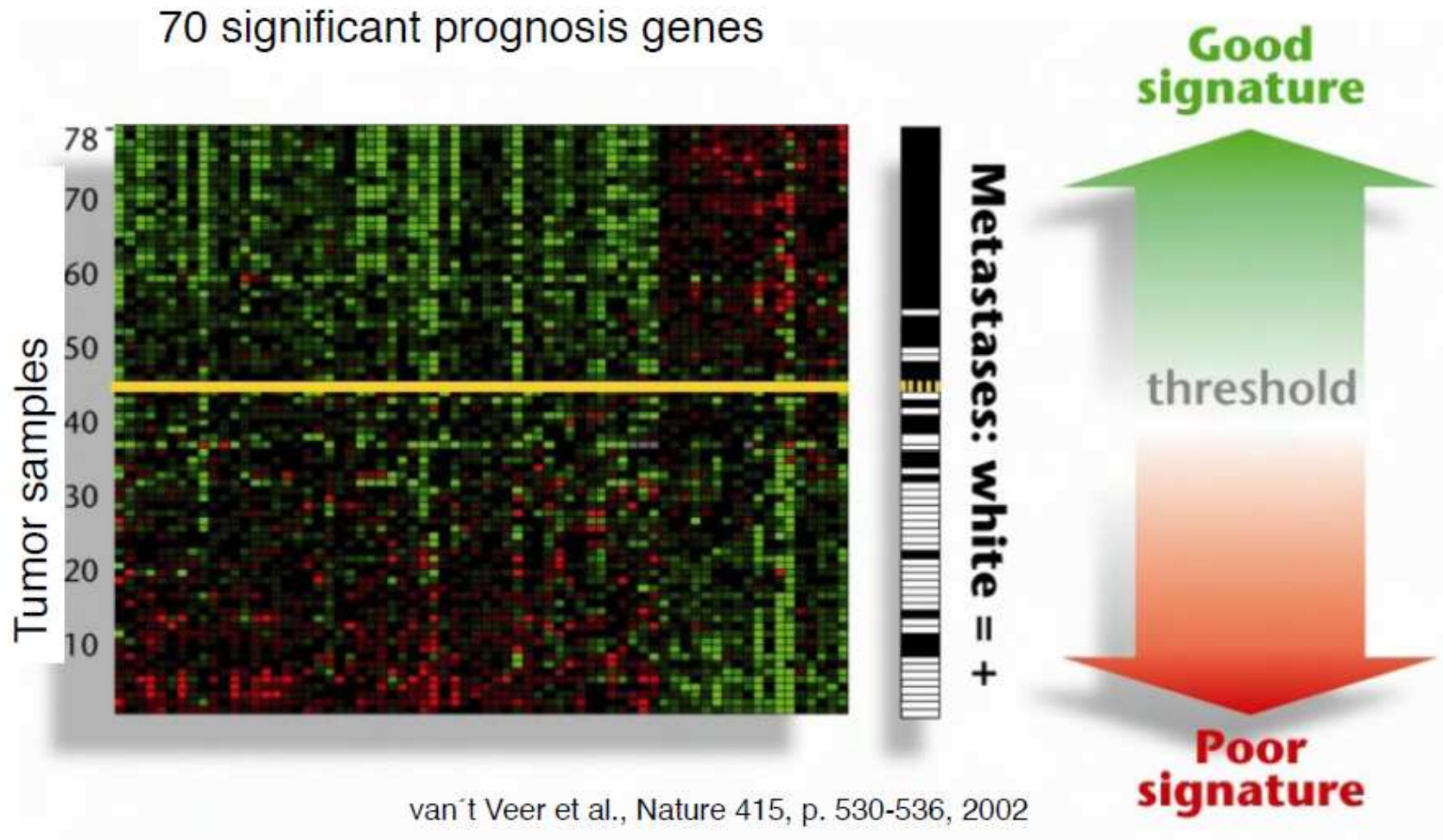
Minireview

Does massively parallel transcriptome analysis signify the end of cancer histopathology as we know it?

Samuel AJR Aparicio, Carlos Caldas and Bruce Ponder

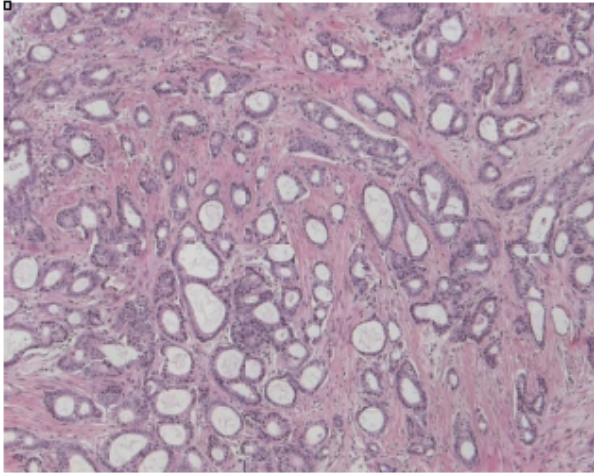
Transcriptional analysis of all the genes expressed by breast tumors has provided the first steps towards defining a molecular signature for the disease, and might ultimately make conventional diagnostic techniques obsolete.

MammaPrint: stanovení prognózy na základě expresního profilu 70 genů

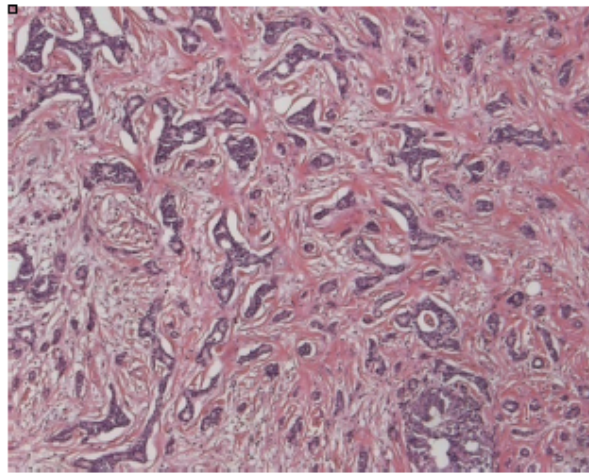


Grade x MammaPrint

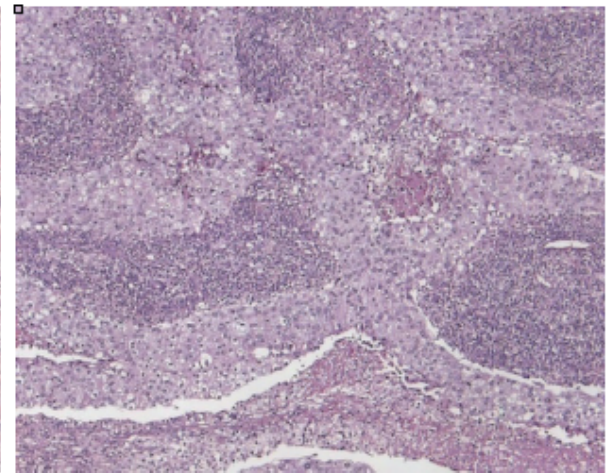
Grade 1



Grade 2



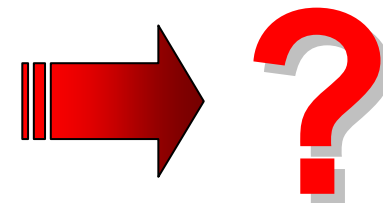
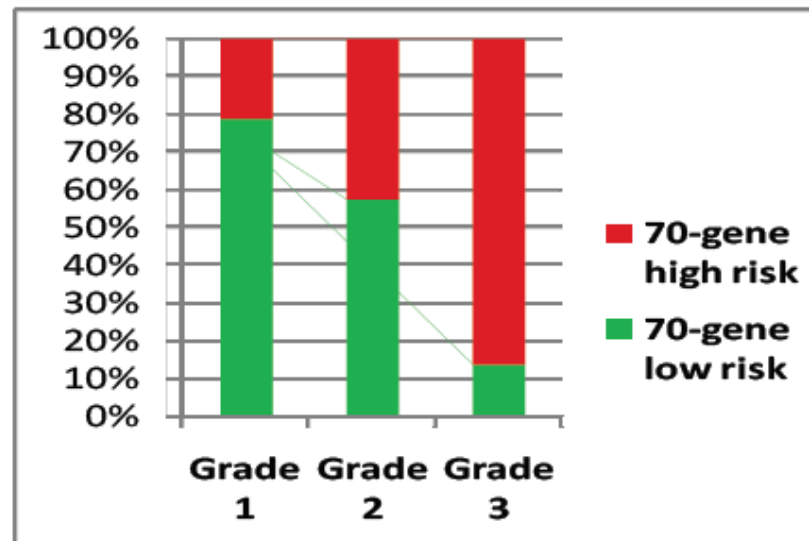
Grade 3



Low risk

“Intermediate”

High risk



Oncotype DX (21-gene signature)

ER+/ LN -/ Tamoxifen treated patients

Proliferation

Ki67
STK15
Survivin
CCNB1
MYBL2

HER2

GRB7
HER2

Oestrogen

ER
PGR
BCL2
SCUBE2

Recurrence score

Low risk – $RS \leq 18$

Intermediate risk – $18 > RS < 31$

High risk – $RS \geq 31$

GSTM1

CD68

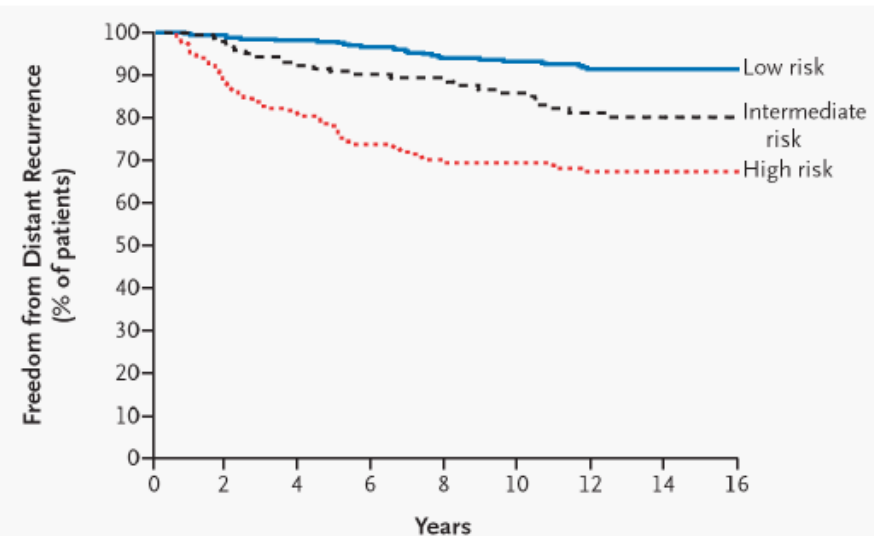
Invasion

MMP11
CTSL2

BAG1

Reference

ACTB
GAPDH
RPLPO
GUS
TFRC

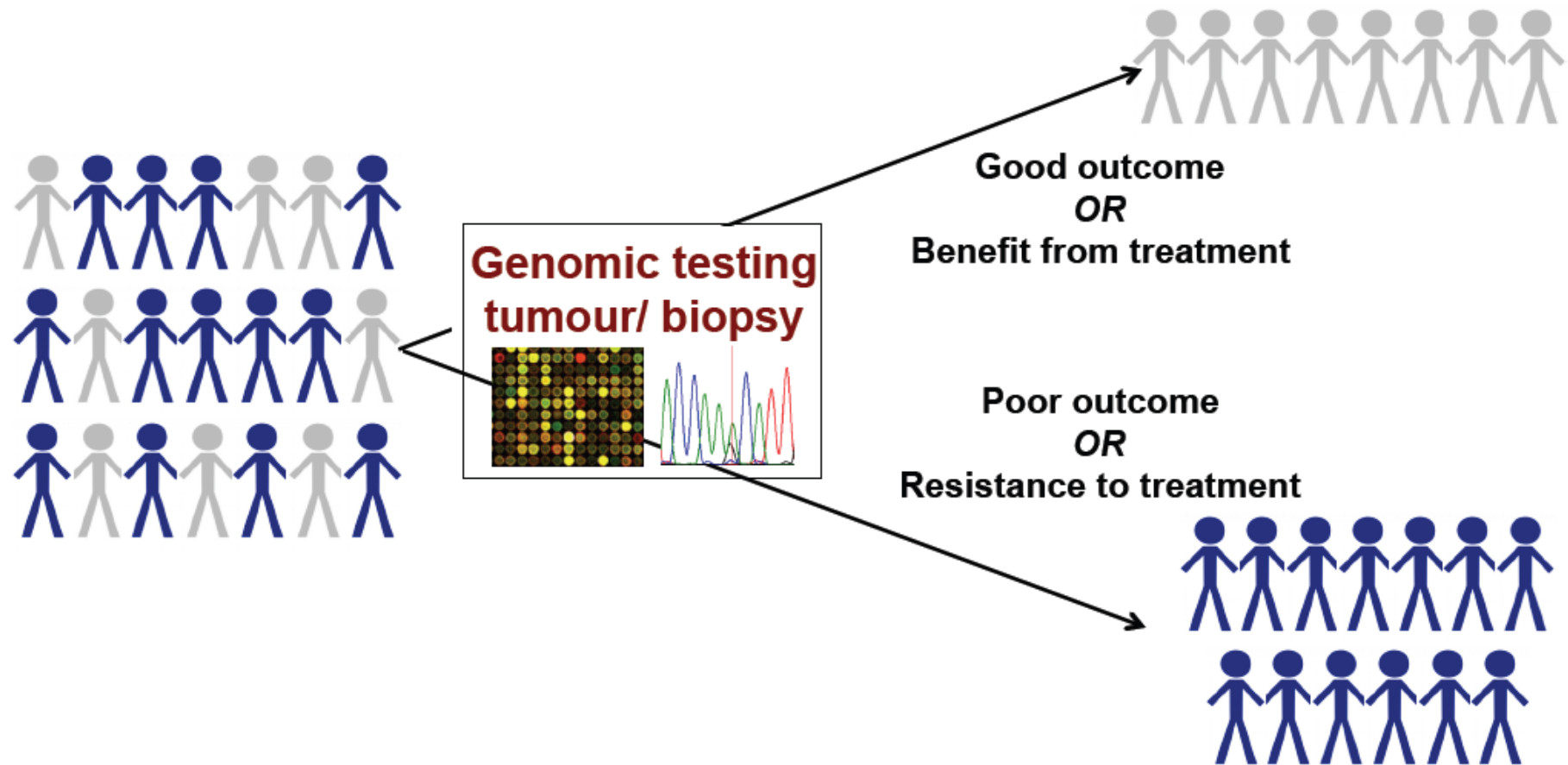


Use of Oncotype Dx

- Prognostic in patients with ER+ breast cancer
 - Treated with Tamoxifen
 - Treated with Aromatase Inhibitors
 - LN- and LN+ 1-3 (?)
- Predictive of chemotherapy benefit

RS	≤18	>18 and <31	≥31
Prognosis	Good	Intermediate	Poor
Endo benefit	High	Undetermined	Low
Chemo benefit	Negligible	Undetermined	High

Tumour profiling for treatment decision-making



Cílená terapie: efektivita vs. cena

J Natl Cancer Inst. 2009;10:1044-8

COMMENTARY

How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question

Tito Fojo, Christine Grady

Table 1. Estimated drug costs for indications cited in the text*

Drug (brand name)	Regimen	Dose†	Amount needed‡,§	Cost per milligram or cost per tablet	Total cost‡	Increase in OS‡
Cetuximab (Erbix)	Loading: 400 mg/m ² ; maintain: 250 mg/m ² /wk	Loading: 600 mg; maintain: 375 mg	6975 mg	\$11.52/mg	\$80352	1.2 mo (1) NSCLC
Bevacizumab (Avastin)	10 mg/kg every 14 d	600 mg every 14 d	13200 mg	\$6.88/mg	\$90816	1.5 mo§ (13) Breast
Erlotinib (Tarceva)	150 mg daily	150 mg/d; 1 tablet per day	112 tablets	\$140.64 per tablet	\$15752	10 d (14) Pancreas
Sorafenib (Nexavar)	400 mg twice a day	800 mg/d; 4 tablets per day	692 tablets	\$49.67 per tablet	\$34373	2.7 mo (15) Renal

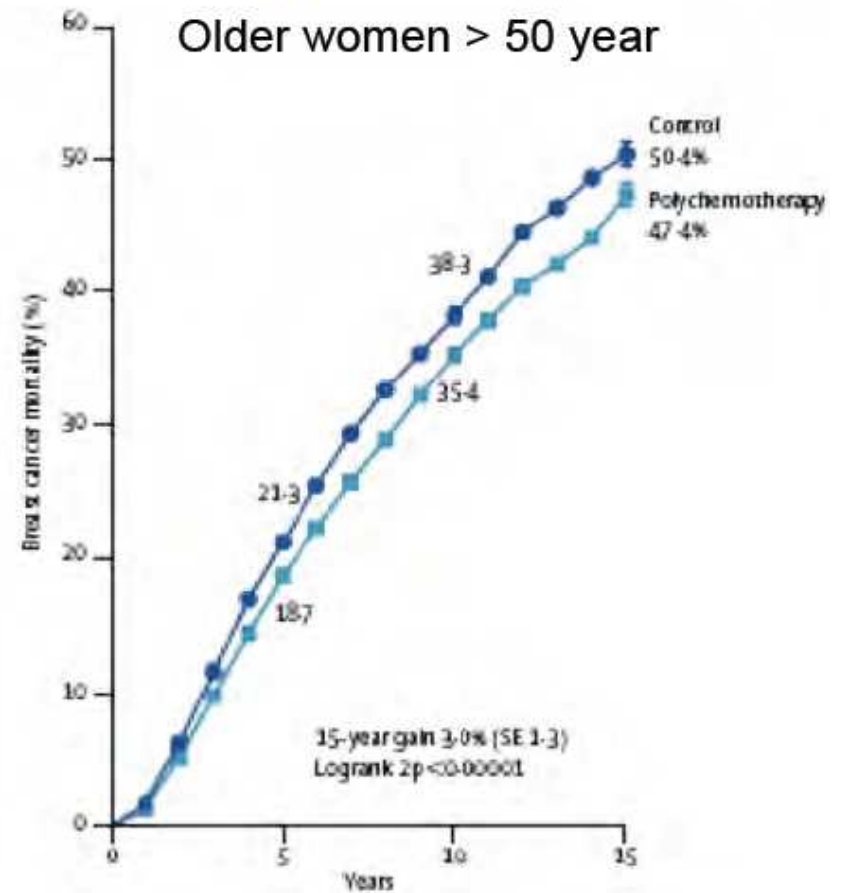
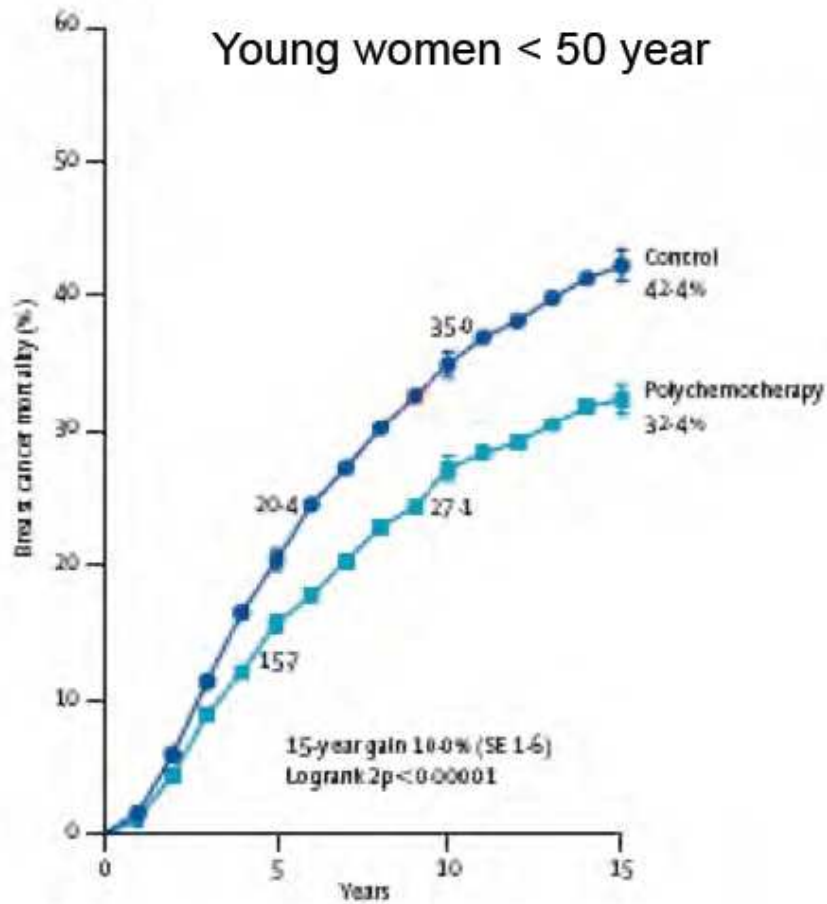


význam individualizovaného přístupu

Efektivita konvenční protinádorové terapie?



Mortalita ca mléčné žlázy



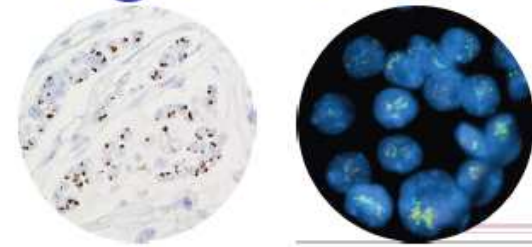
1/4

BENEFIT

1/30

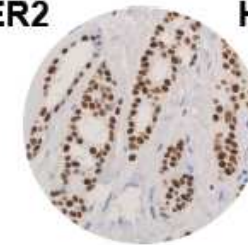
Breast Cancer Patient Management

Size
Grade
Type
Lymph Node
metastasis
Vascular Invasion

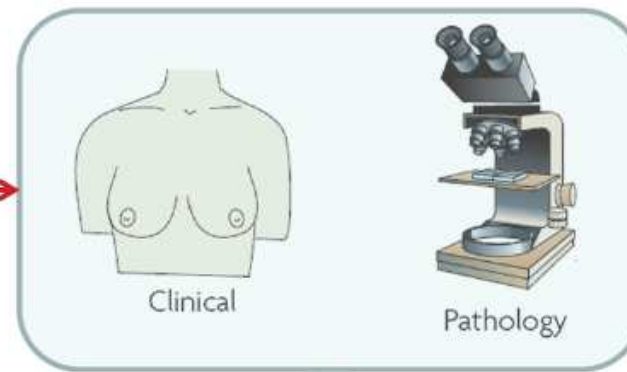


HER2

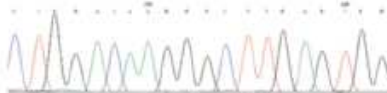
HER2



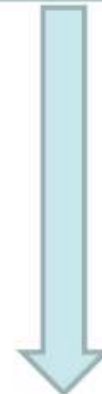
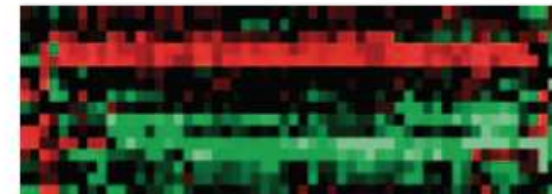
ER, PR and HER2



Proteomics/metabolomics

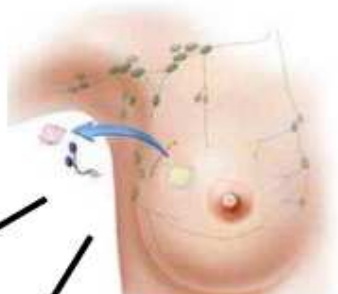


Genetics/epigenetics




'Individualised' breast cancer patient therapy

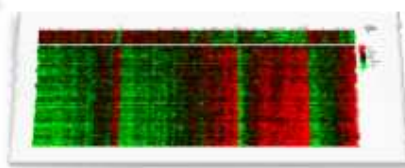
Personalized BC therapy in 2020...




Histology
Tumor stage



Genomic aberrations



Pathway alterations



Tumor microenvironment



Functional imaging



Tailored and optimal breast cancer treatment