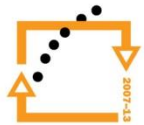




EVROPSKÁ UNIE



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)

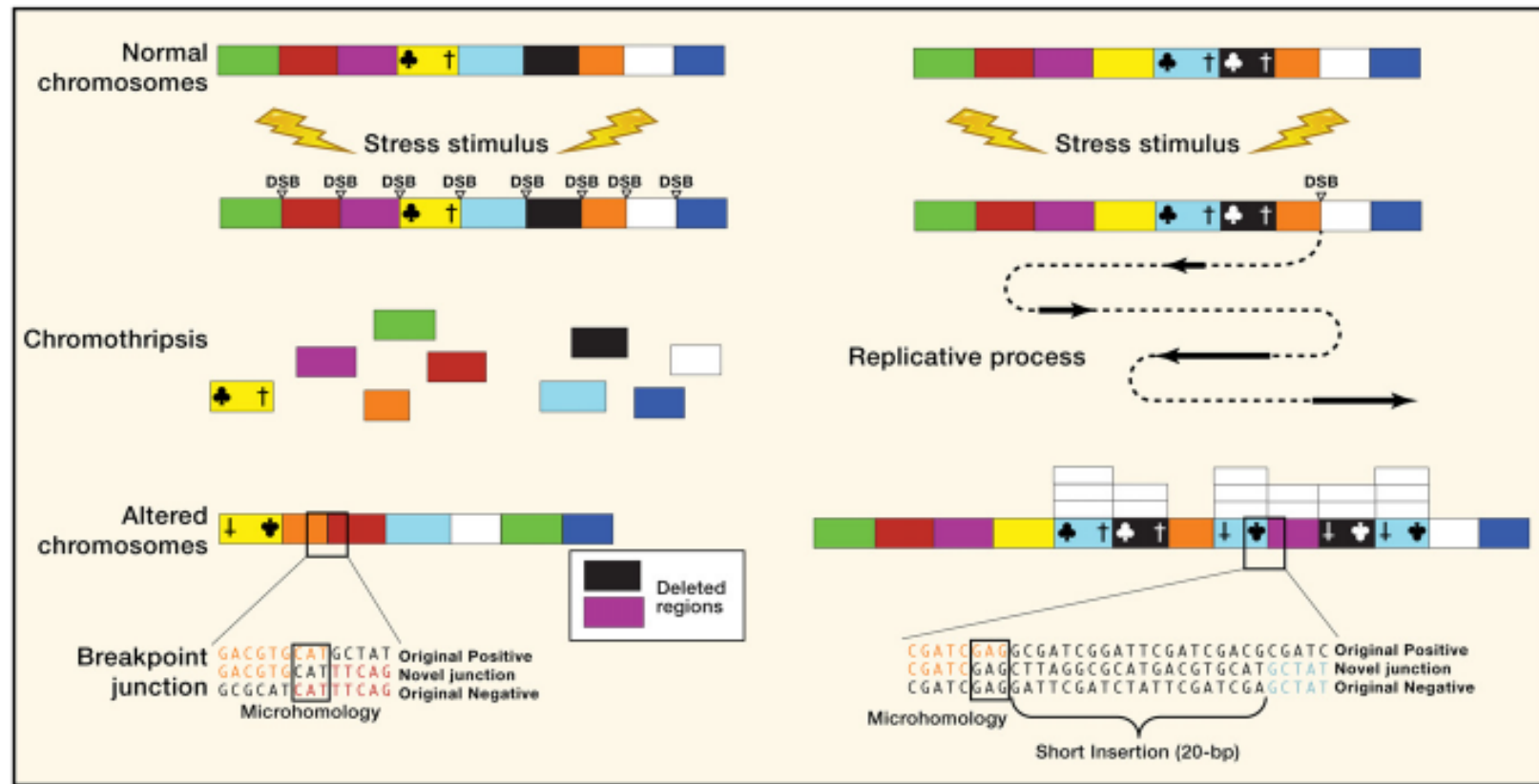


Figure 1. Chromothripsis Reshapes the Genomic Landscape in a Single Devastating Event

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^{1,2,3,*} and Richard K. Wilson^{1,3}

¹The Genome Institute

²Division of Oncology, Department of Medicine

³Department 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



Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}

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

²The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

³Whitehead 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

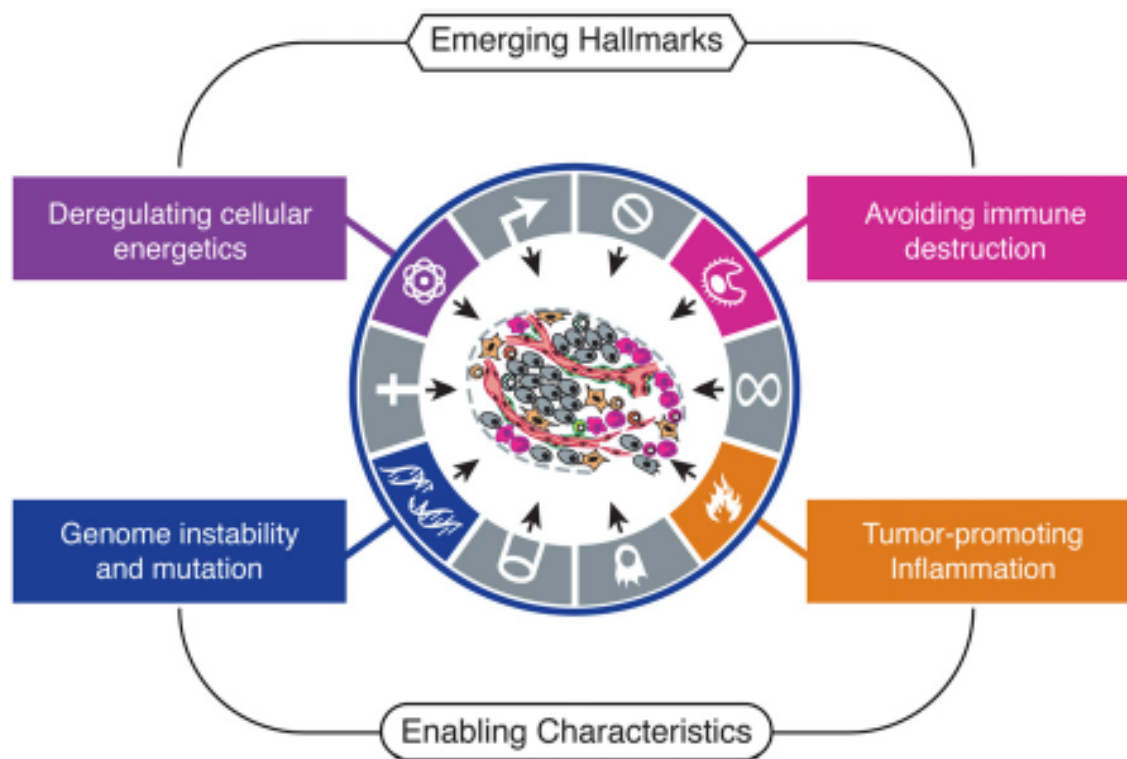
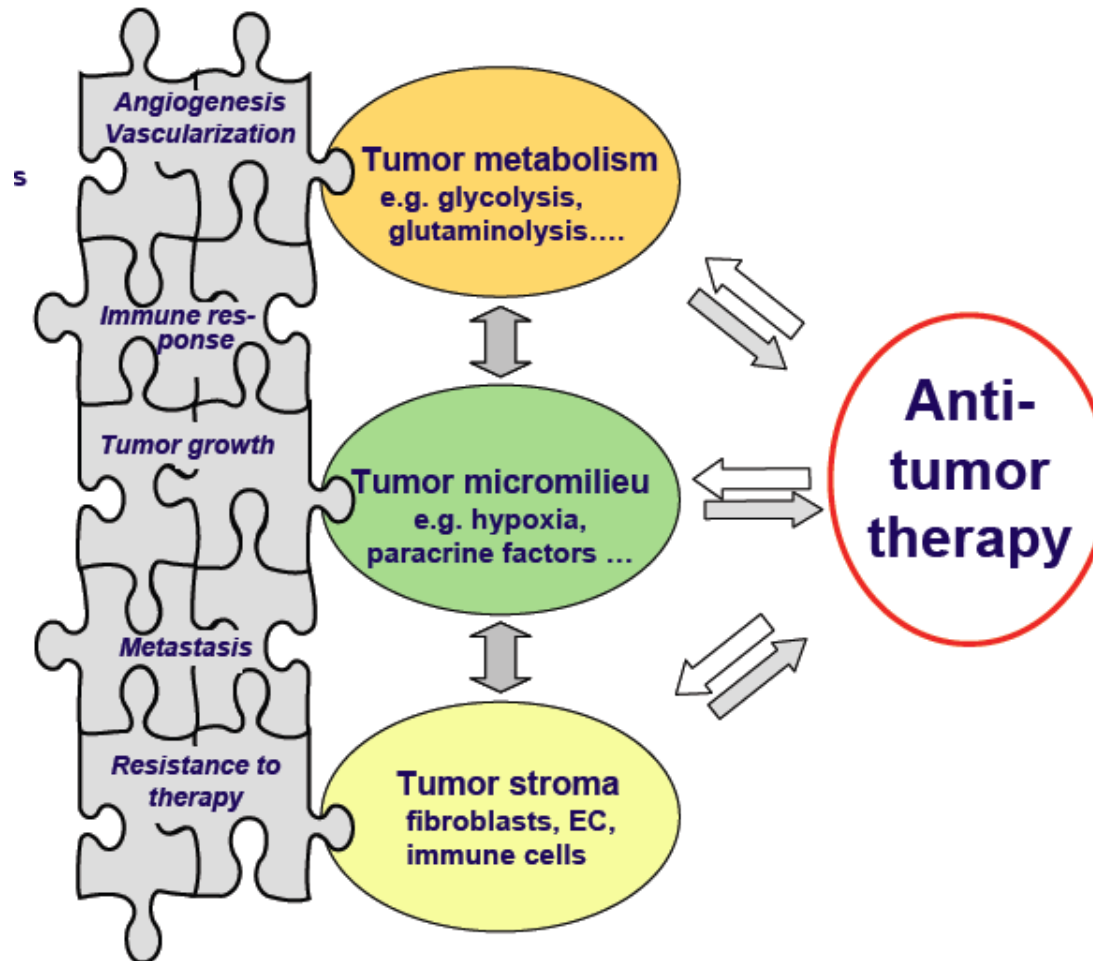


Figure 3. Emerging Hallmarks and Enabling Characteristics

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



Témata přednášek

- 22.2.2017 Úvod do obecné onkologie, epidemiologie nádorů, skriningové programy (Zitterbart)
- 1.3.2017 Rozsah onemocnění v onkologii (staging, MKN-O, TNM). Protinádorová chemoterapie. (Zitterbart)
- 8.3.2017 Obecná radioterapie (modality, techniky..) (Zitterbarová)
- 15.3.2017 Nádory trávicí trubice (Kazda)
- 22.3.2017 Nádory mozku a míchy. Nádory hlavy a krku (Kazda)
- 29.3.2017 Nádory prsu (Zitterbartová)
- 5.4.2017 Cílená léčba v onkologii (Zitterbart)
- 12.4.2017 Radioterapie u dětských nádorů (Zitterbartová)
- 20.4.2017 Nádory plic. Nádory prostaty (Kazda)
- 26.4.2017 Gynekologické malignity (Zitterbartová)
- 3.5.2017 Nádory u dětí (Zitterbart)
- 11.5.2017 Výuka v prostorách Kliniky dětské onkologie – etické aspekty, paliativní a terminální péče, domácí hospicová péče (Mgr. Doležalová)
- 17.5.2017 Zkouškový test (Zitterbart)

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

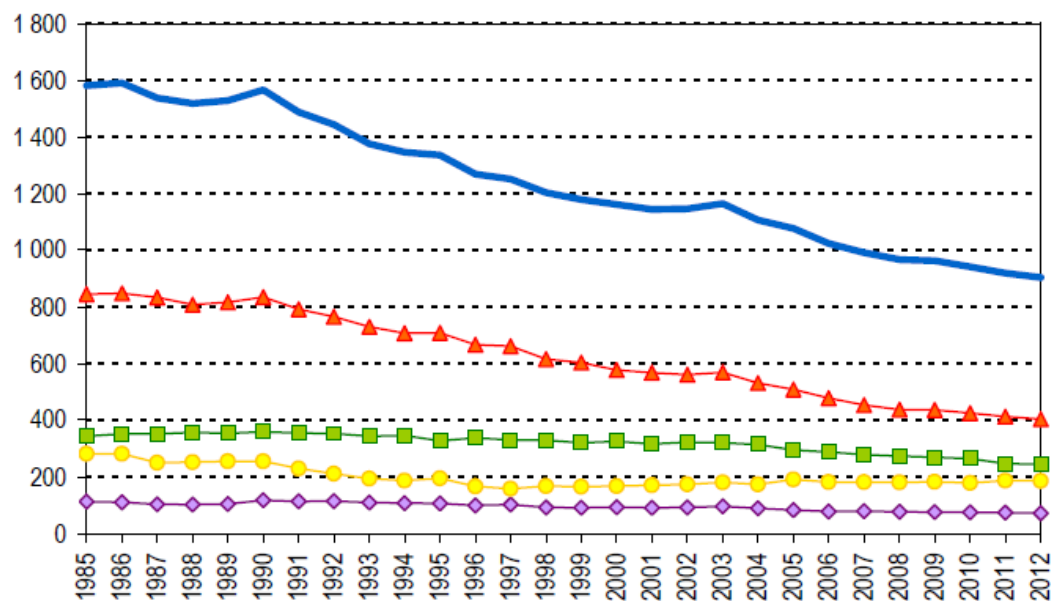
– ženy 542,6 / 100 tis obyvatel

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

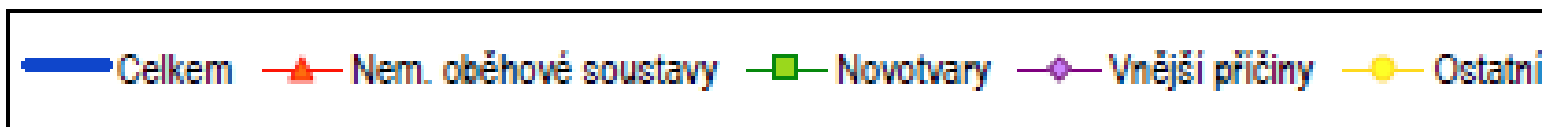
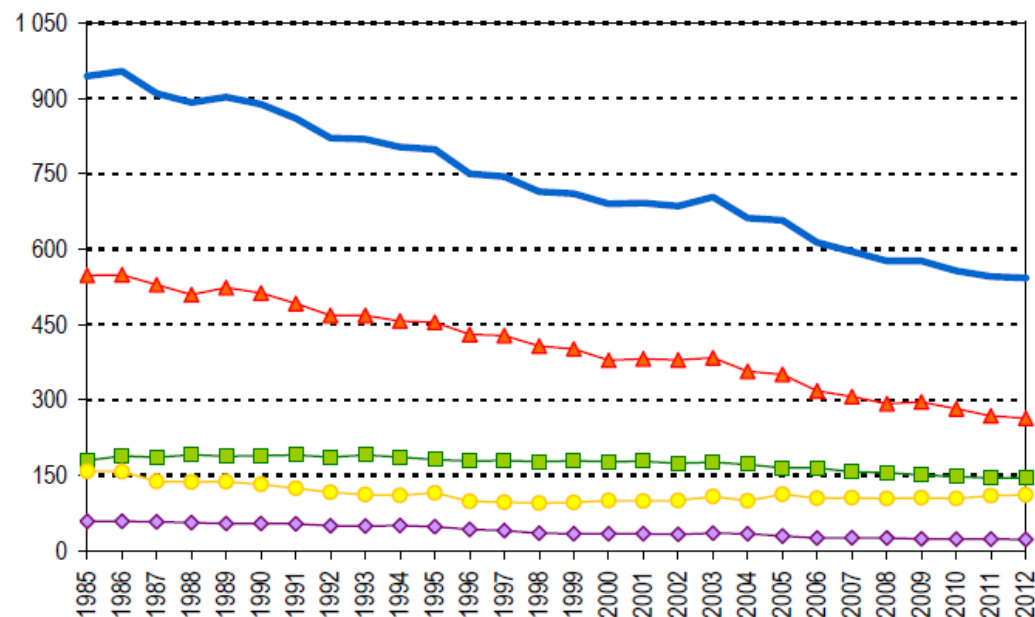
Téma 01 - Nádor jako druhá nejčastější příčina úmrtí v ČR

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

MUŽI



ŽENY



Téma 01 - Nádor jako druhá nejčastější příčina úmrtí v ČR

struktura příčin – relativní vyjádření ve věkových kategoriích

Struktura zemřelých podle příčin smrti a věku

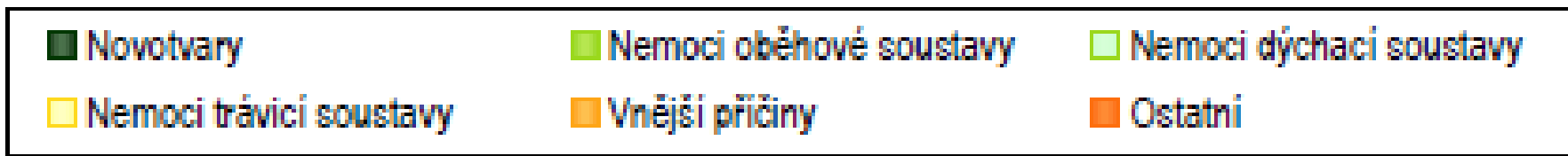
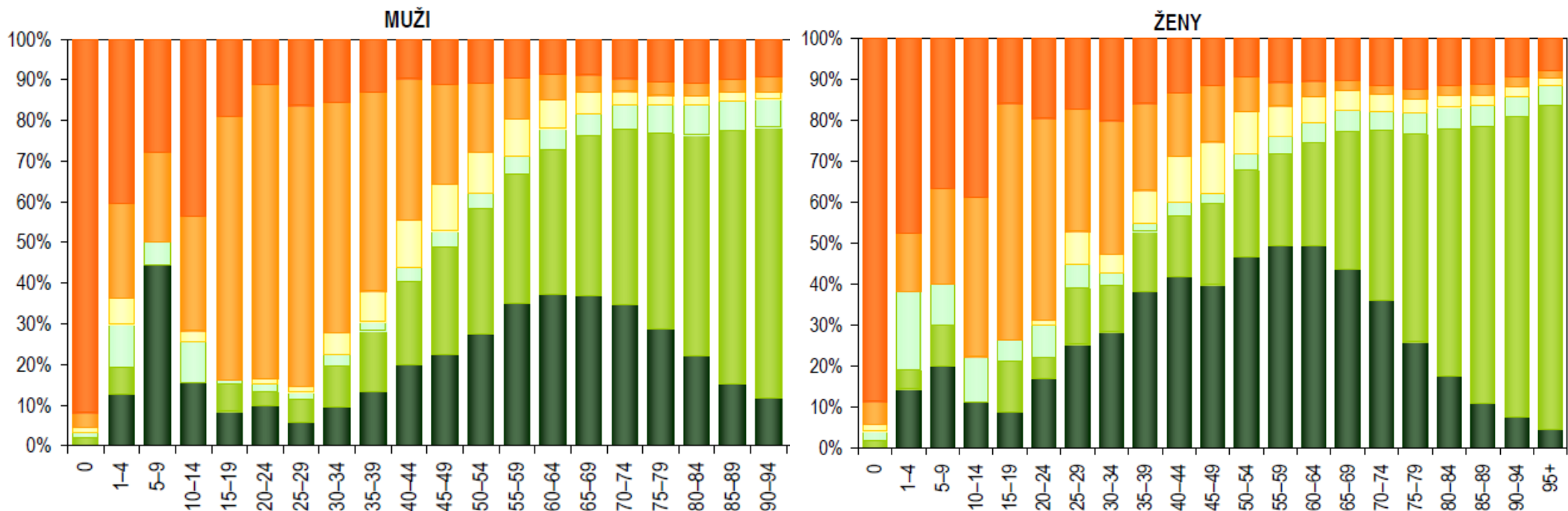


Table 1.1**Ten Leading Causes of Death among US Children Aged 1–14 years, 2005**

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
Celkem	54 080	53 341	107 421	100,0	100,0	100,0

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
Celkem	54 550	53 639	108 189	100,0	100,0	100,0

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

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)

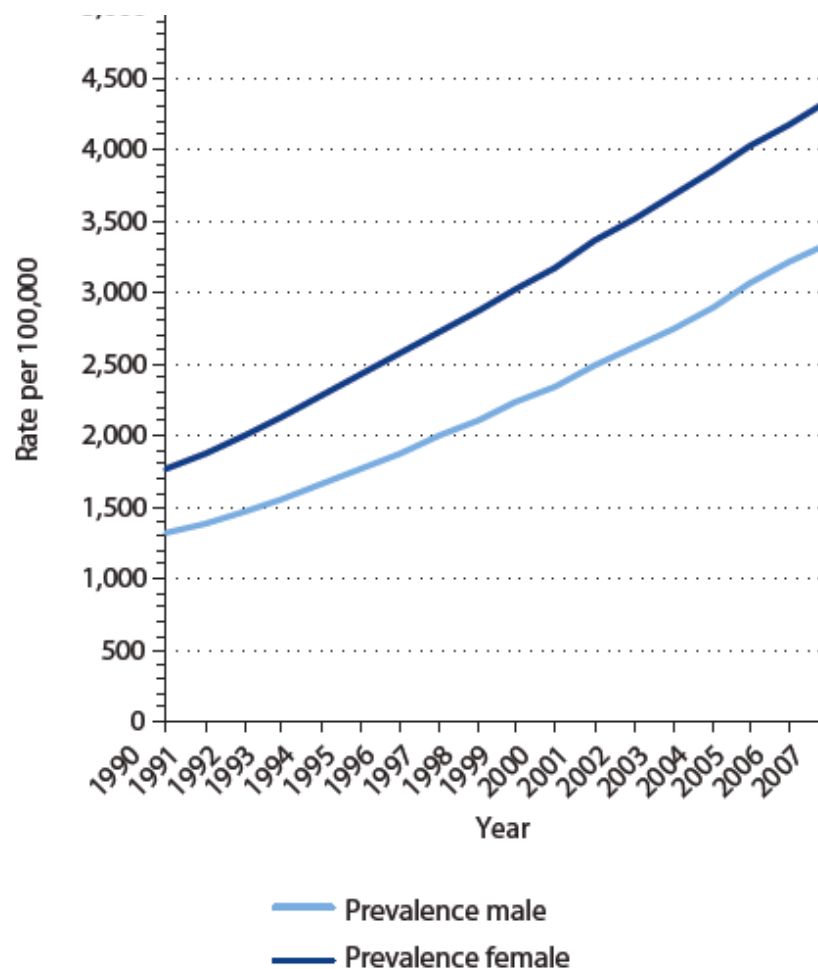
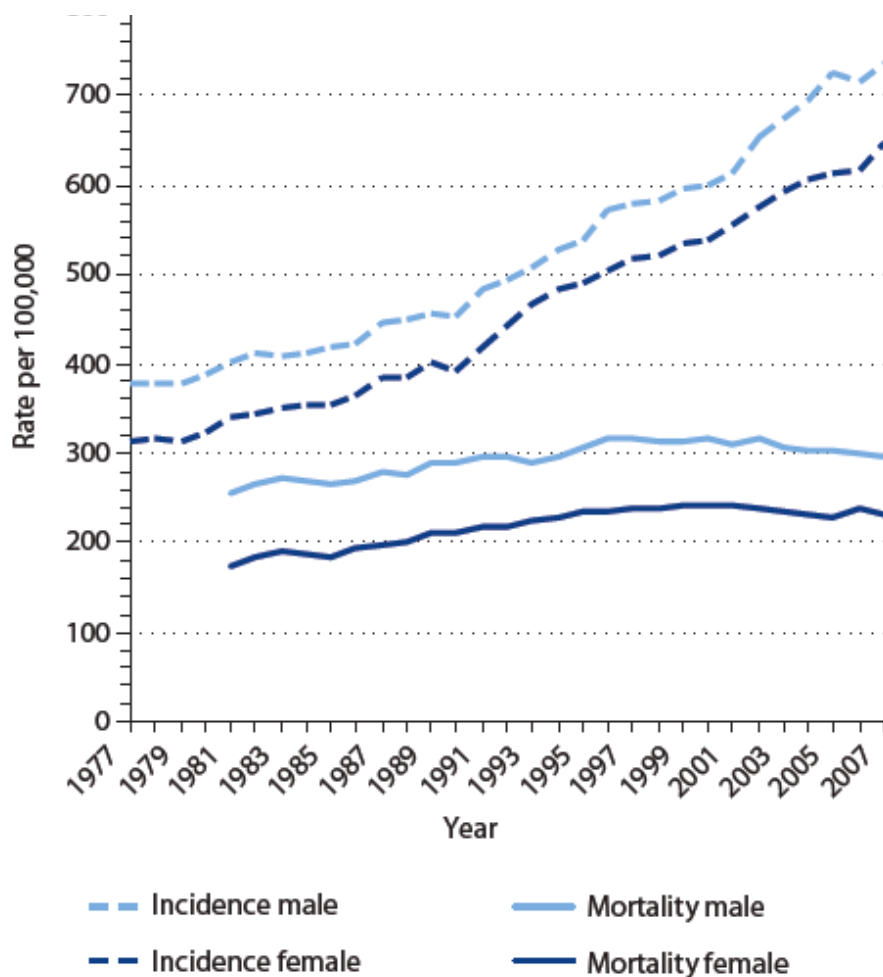
NOVOTVARY NEJISTÉHO NEBO NEZNÁMÉHO CHOVÁNÍ (D37–D48)

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'. The main content area features a header 'EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICCE' and a section 'AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ'. Under 'Epidemiologické analýzy', the 'INCIDENCE A MORTALITA' link is circled in red. A red arrow points from this link to a detailed view window. This window has a title 'INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase' and a search bar 'Zvolte požadovanou diagnózu'. It displays a human figure with a pink circle on the breast area, and a list of diagnostic groups: 'VI. NÁDORY PRSU', 'C50 - ZN prsu', 'D05 - Carcinoma in situ prsu', and 'C50.D05 - Nádory prsu'. A link at the bottom of the window reads 'Přímo zobrazit všechny diagnostické skupiny'. The ISSN number 1802-8861 is visible in the top right corner.

www.svod.cz

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).



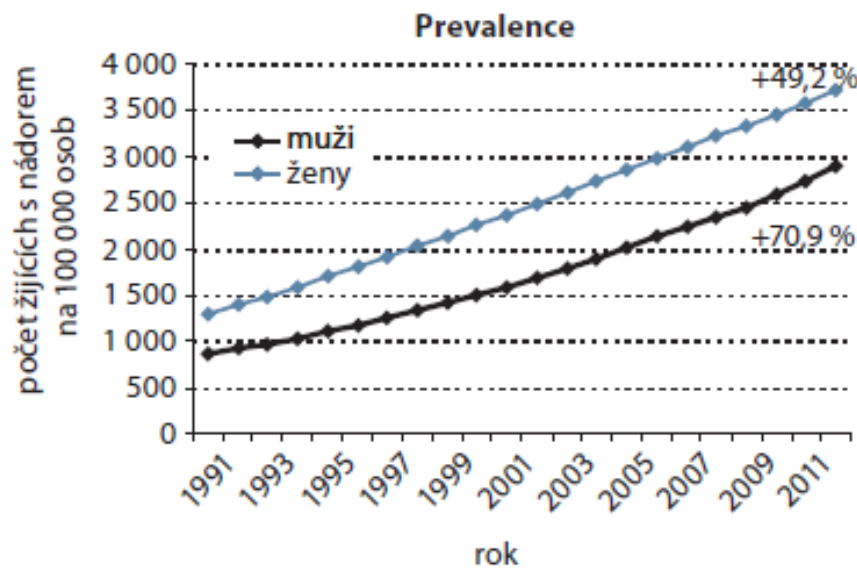
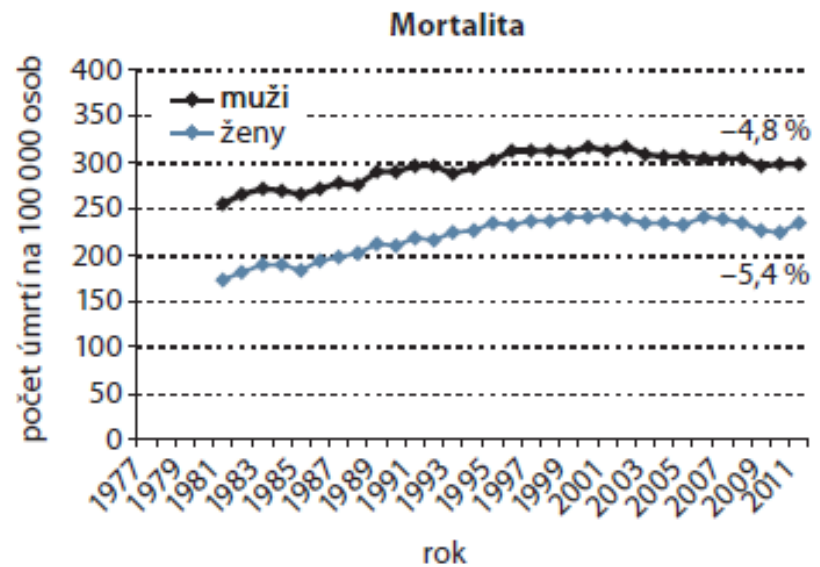
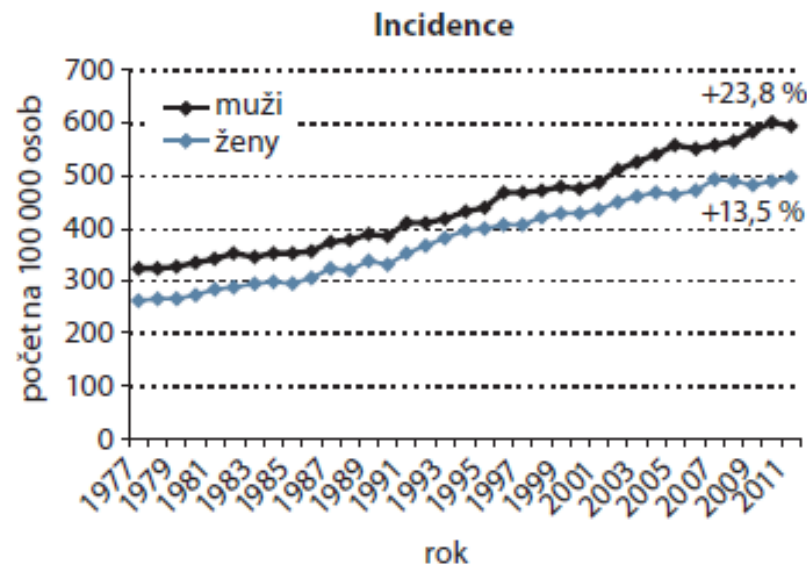
přibližně **každý třetí** občan ČR v průběhu svého života onemocní některým z nádorových onemocnění

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

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

Parameter	Male	Female	Total
Overall incidence			
• 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) ¹	7.	15.	12.
Lifetime cumulative risk of cancer (age 0–75 years) ¹	33.8	24.8	28.9
Overall mortality²			
• 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) ¹	18.	36.	17.
Mortality/incidence Ratio ²	0.41	0.35	0.38
Prevalence			
• Absolute number	170,216	230,048	400,264
• Cases per 100,000 population	3,349	4,342	3,856
Growth index (1997–2007)			
• Incidence	27.1%	25.6%	26.4%
• Mortality ²	–3.4%	–1.6%	–2.5%
• Prevalence	67.9%	59.2%	62.6%

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



% – 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:

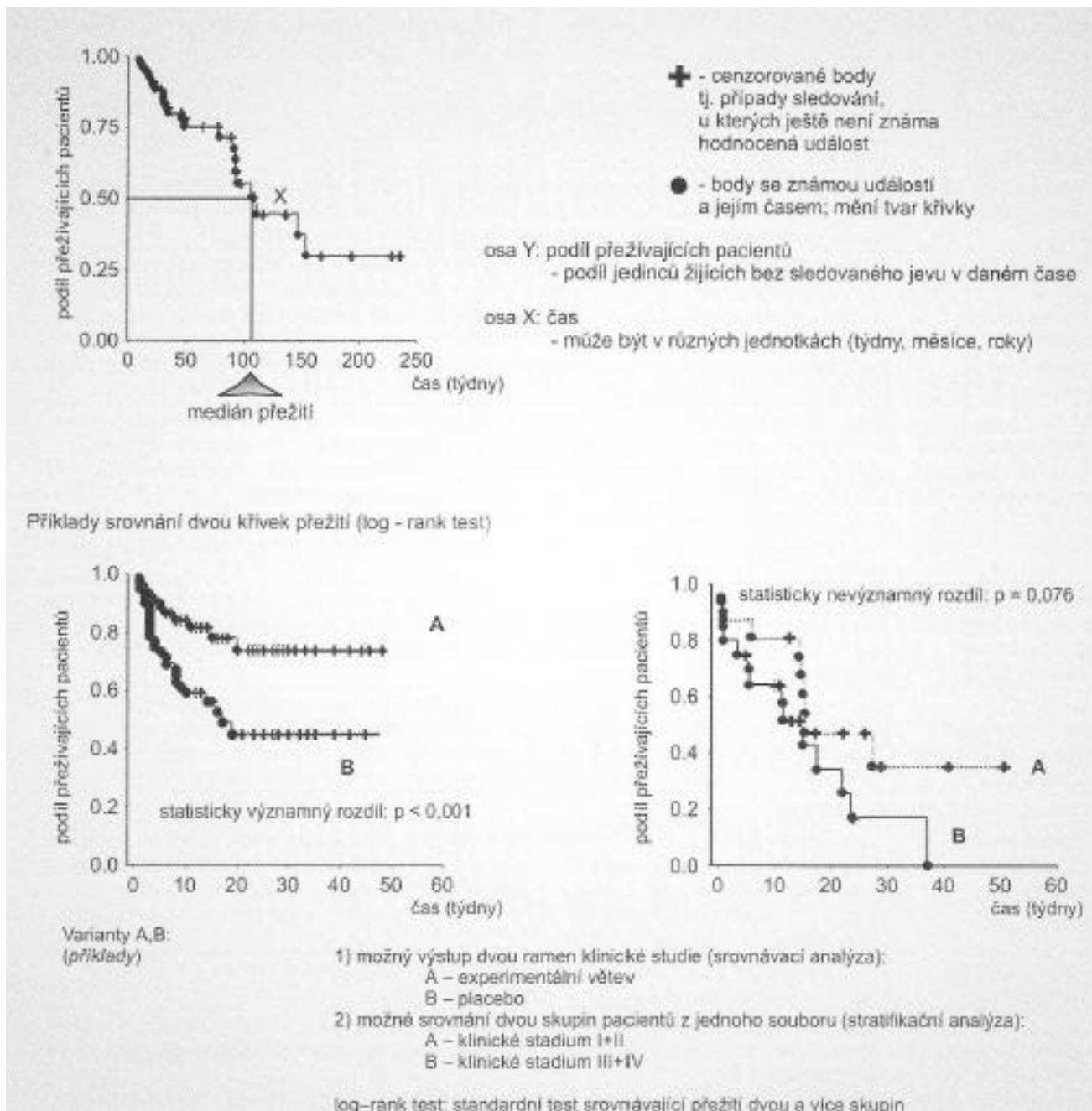
1. nádory **prsu** (1680)
2. nádory **tlustého střeva a rektu** (1638)
3. nádory **plic** (1444)
4. nádory slinivky (884)
5. nádory vaječníku (700)

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.

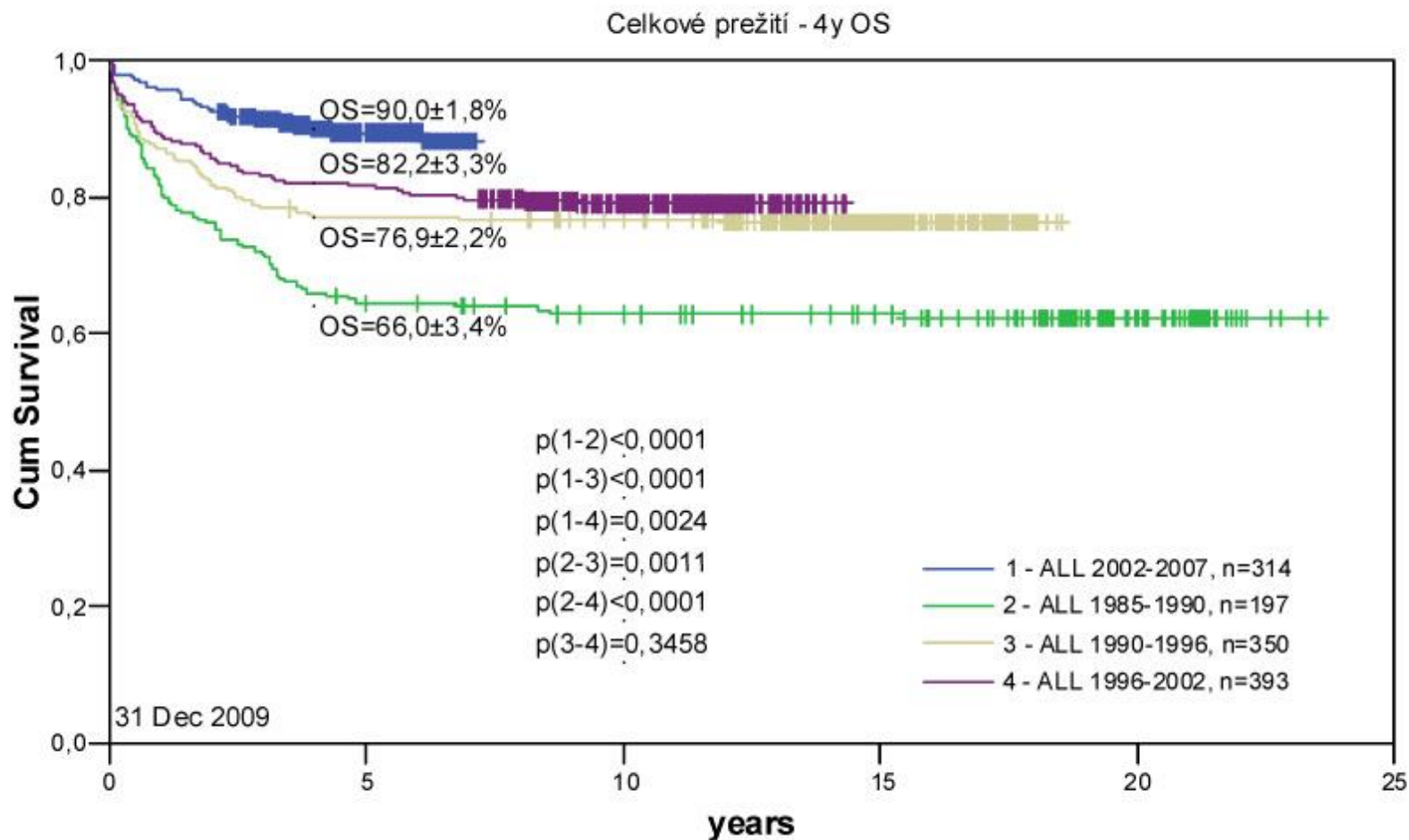
Výše uvedené definice obsahují jako vstup pro výpočet buď datum diagnózy, datum ukončení určité fáze léčby nebo datum dosažení kompletní remise. Různé typy parametrů přežití takto pokrývají různé etapy možného vývoje pacienta.

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].

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

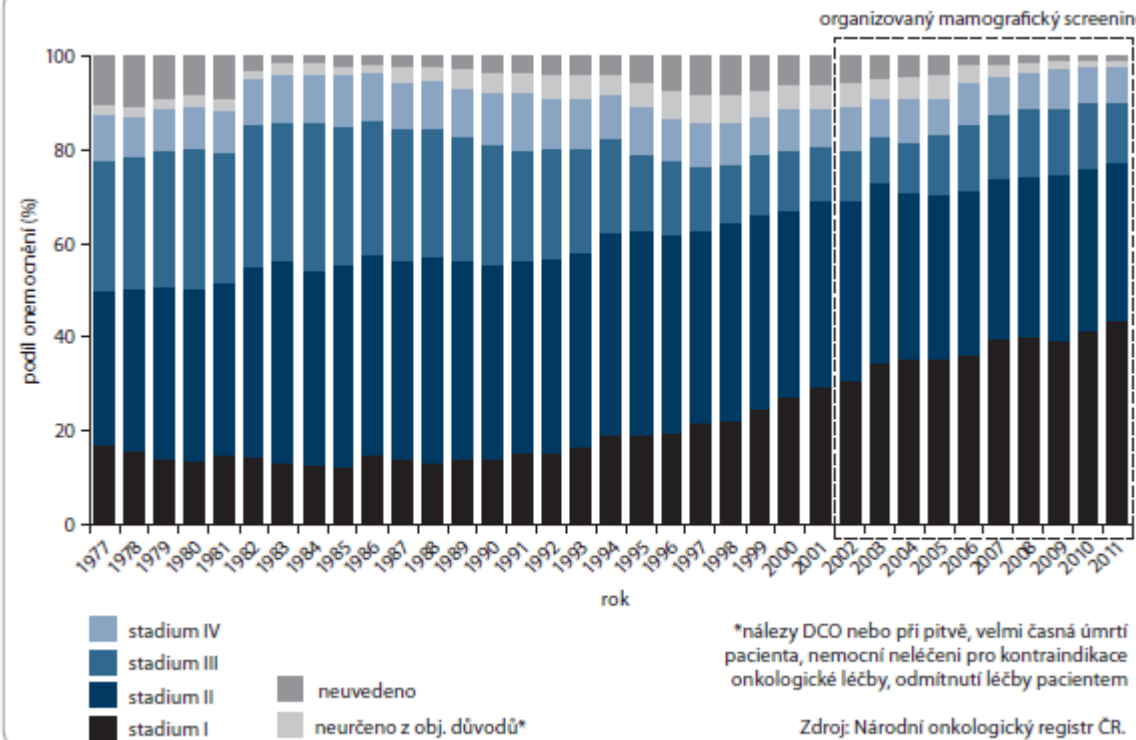
Teoretické předpoklady screeningu= sekundární prevence

- 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.

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

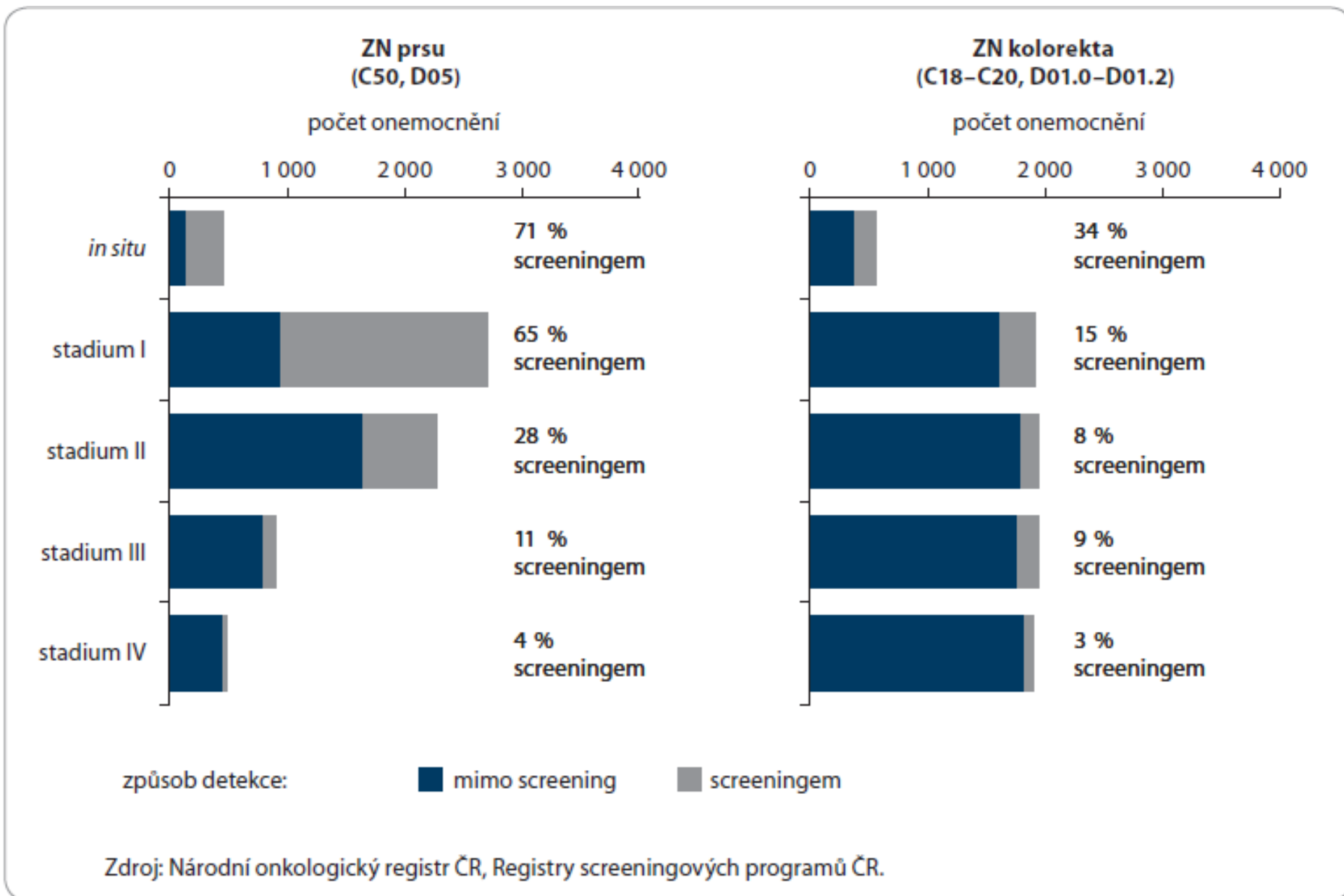
Mamografický screening



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

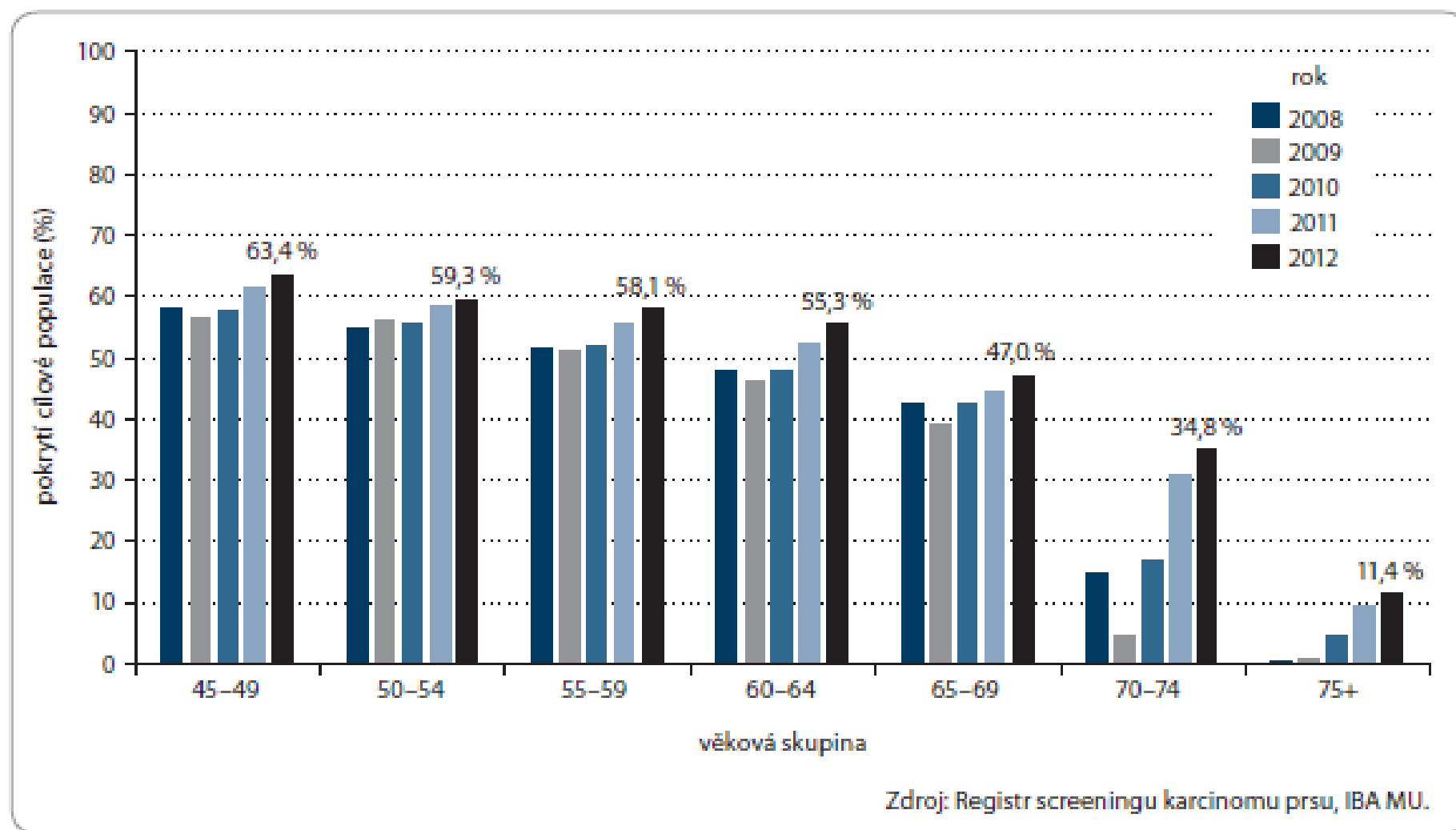
Incidence	Hodnota
počet/100 000 žen (rok 2011)	123,8
absolutní počet nových onemocnění (rok 2011)	6 620
podíl ze všech ZN kromě kožních u žen (2007–2011)	24,9 %
trend za období 2001–2011	+22,9 %
typický věk nemocných: medián (25.–75. percentil) (2007–2011)	63 (54–73)
pořadí ve srovnání evropských zemí dle ASR(W) ¹	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) ¹	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. 3. Odhad zastoupení ZN prsu a kolorekta diagnostikovaných ve screeningu.

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).

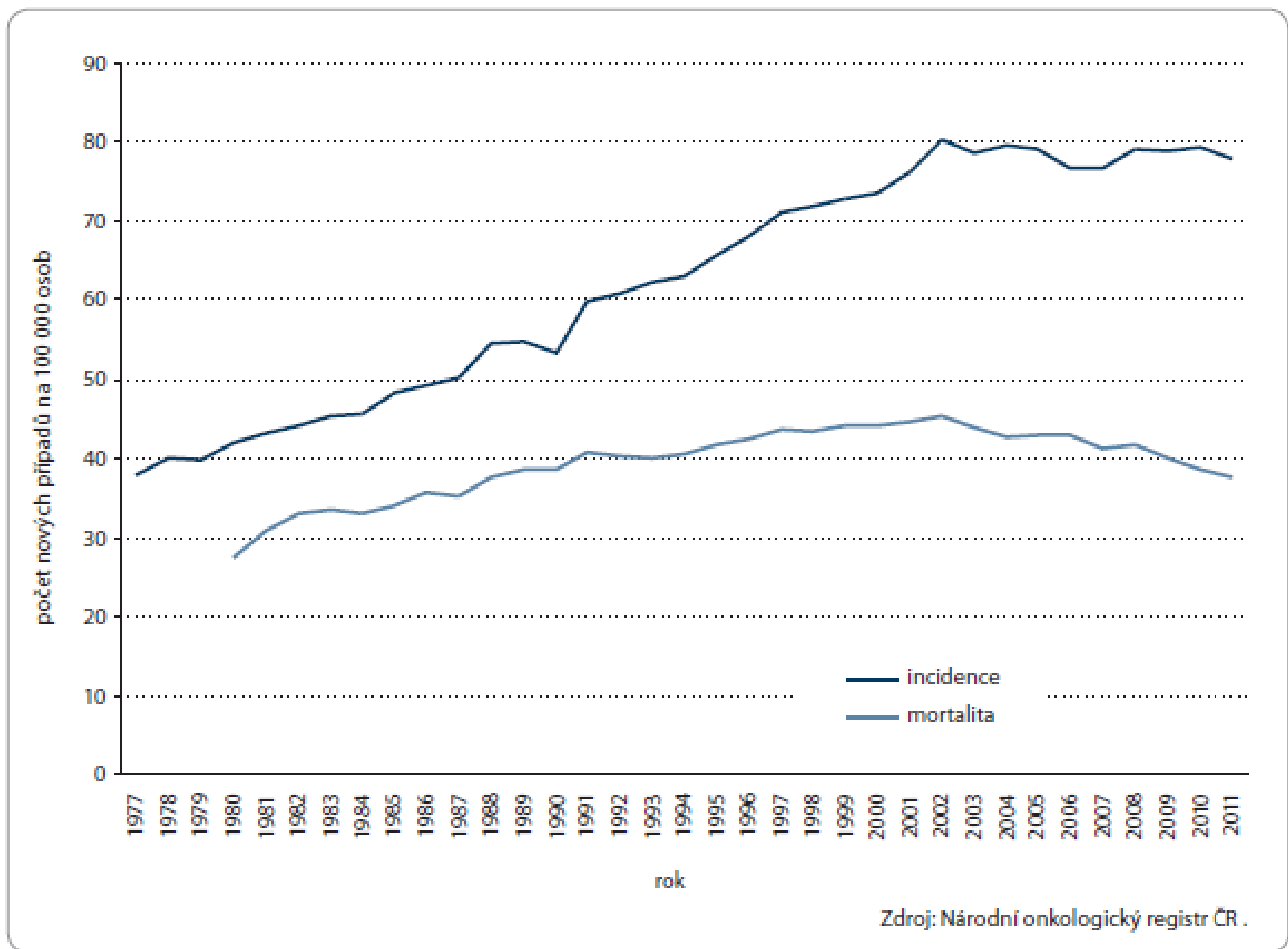
ONKOLOGICKÝ SCREENING

SCREENING NÁDORŮ TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU / Screeningová strategie:

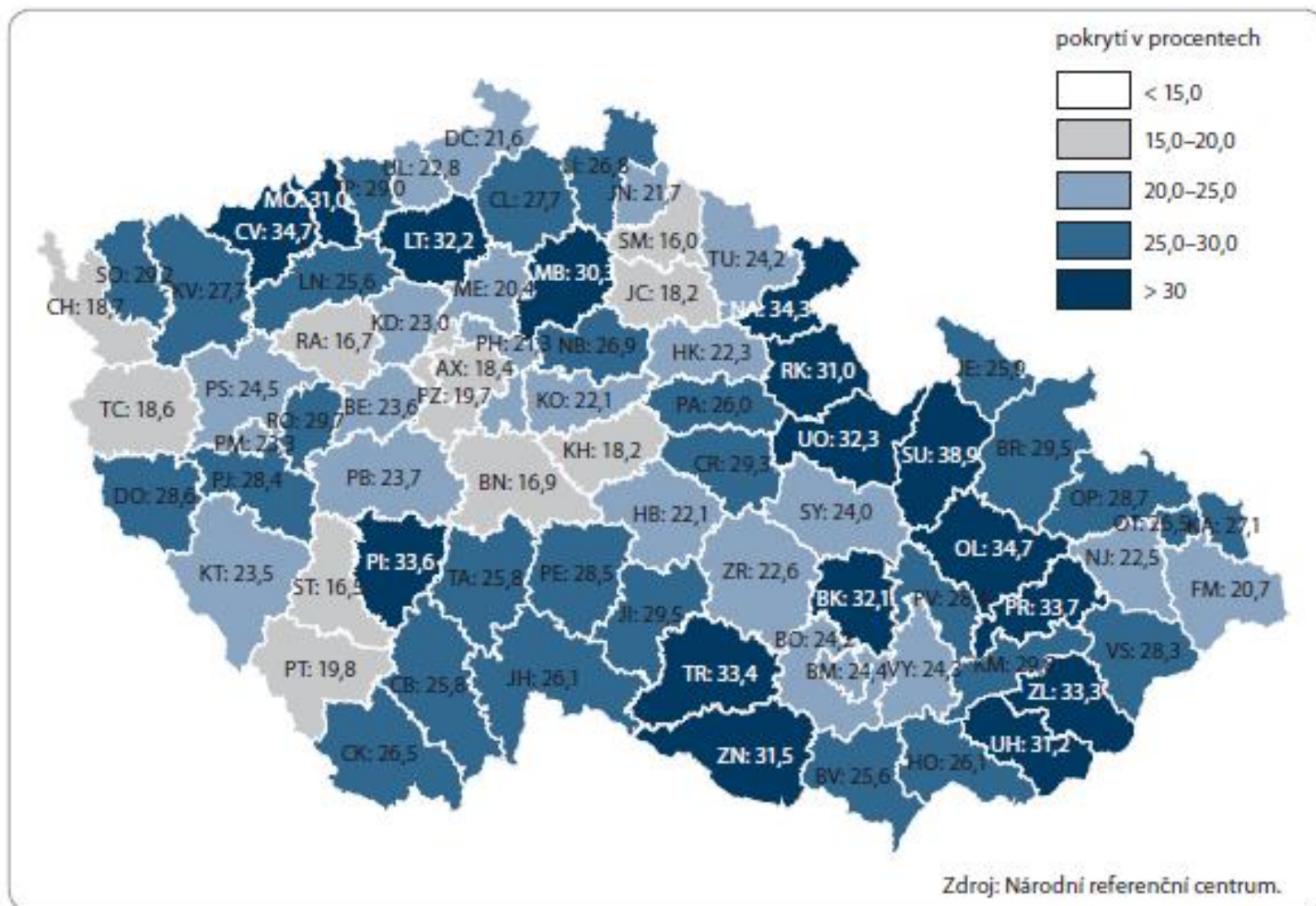
1. testování na okultní krev ve stolici

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

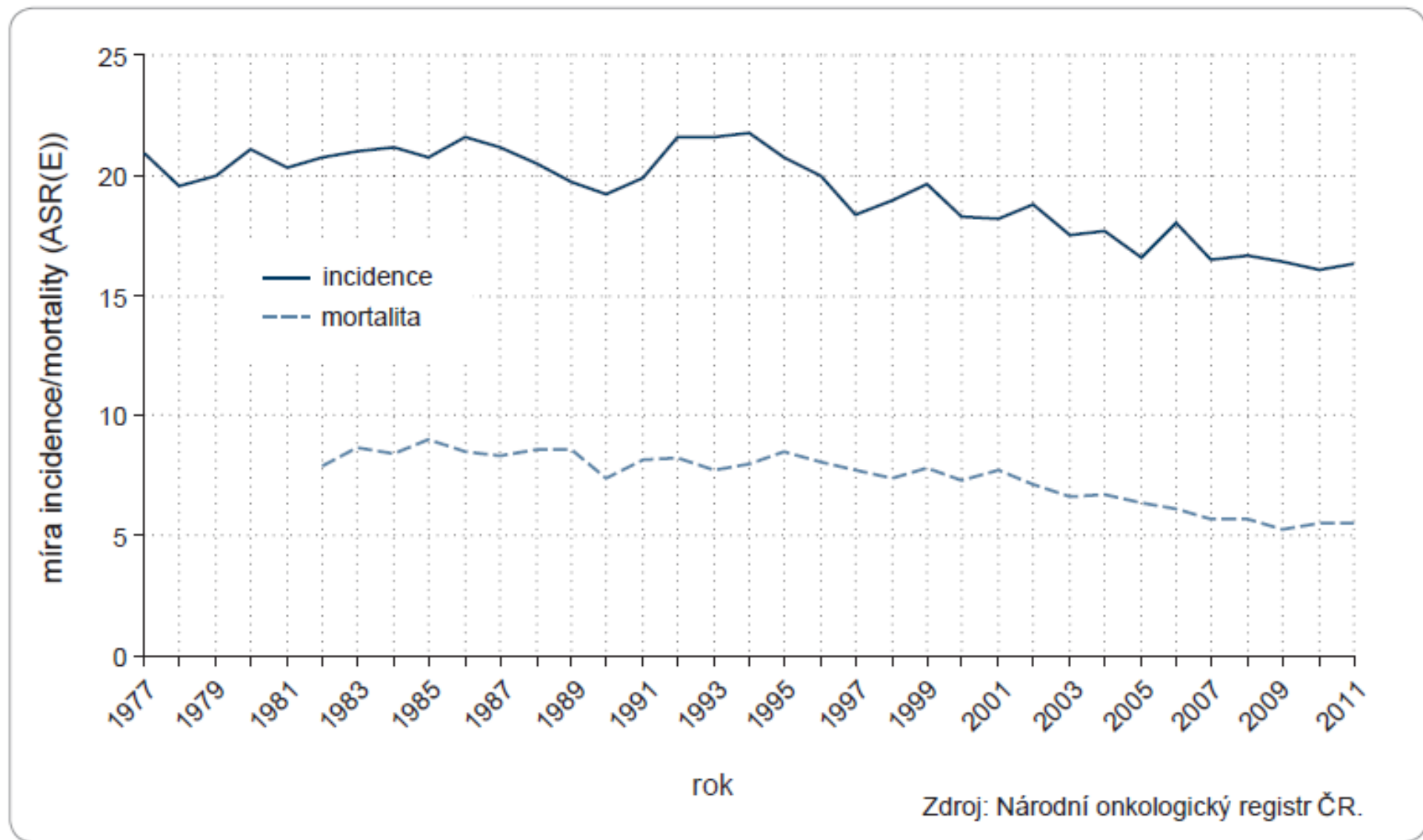
SCREENING NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU / zevních rodidel

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.

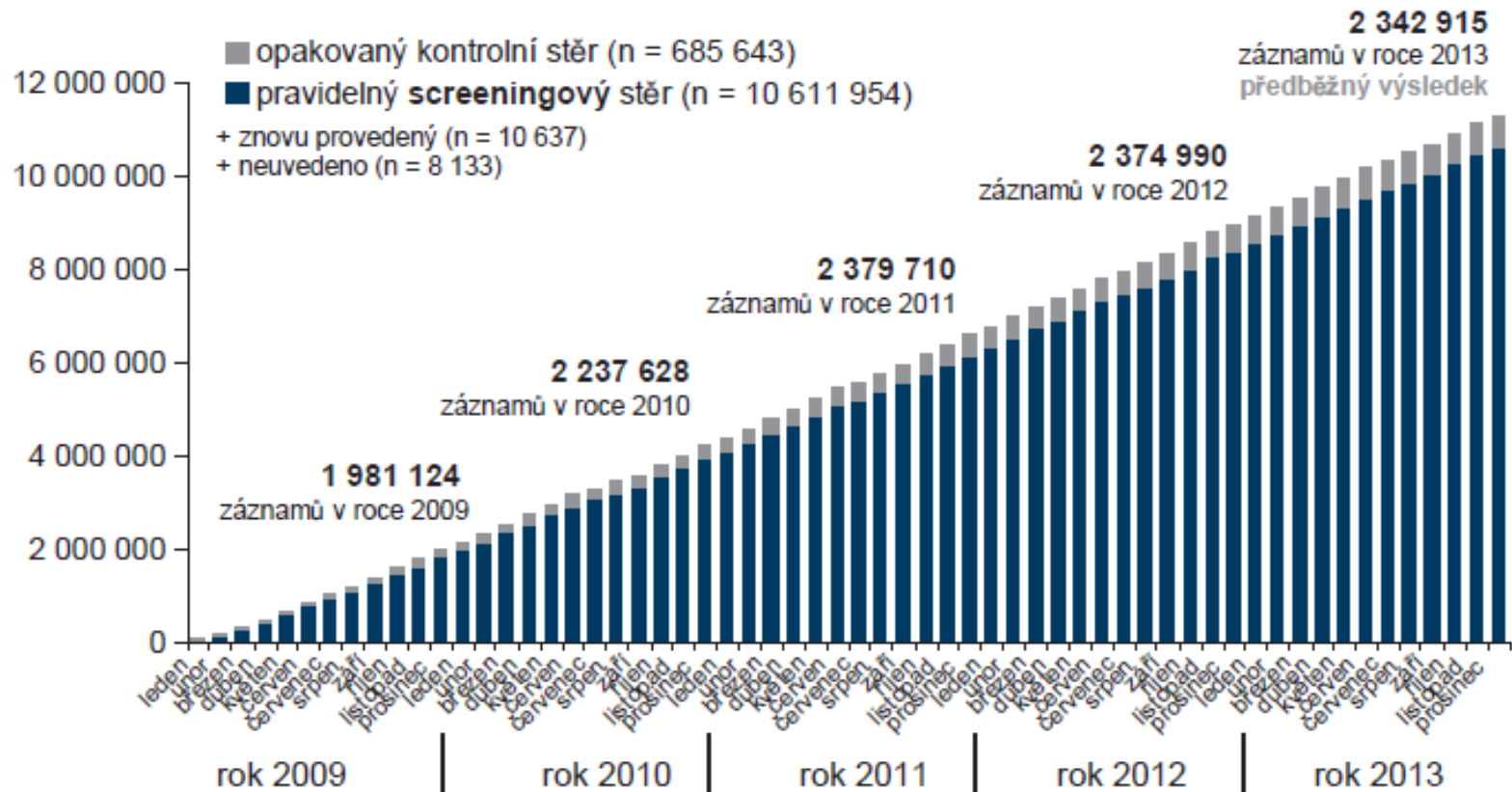


Obr. 2. Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního v ČR.

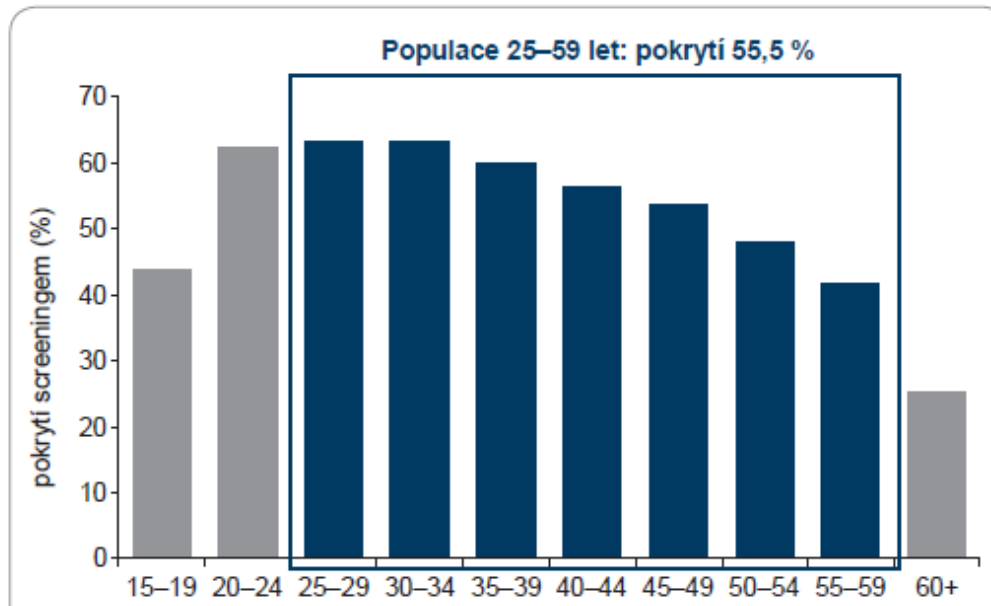
ASR-E – věkově standardizovaná míra – evropský standard.

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

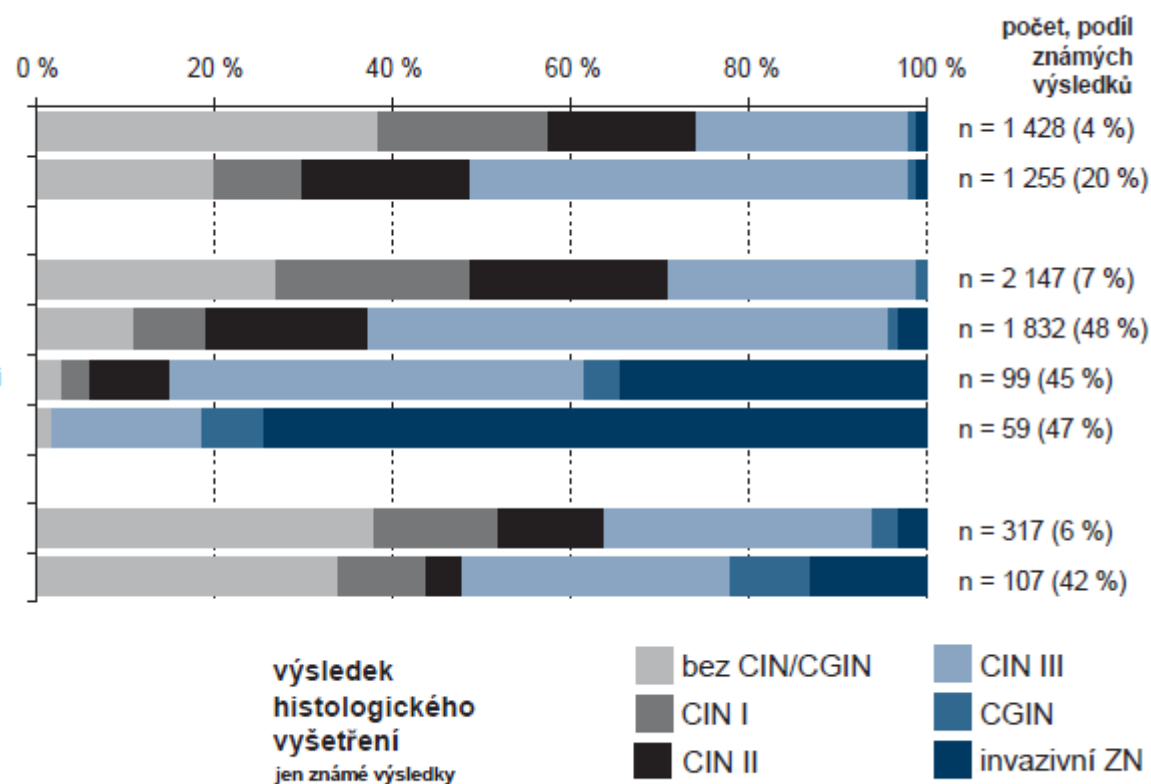
Kumulativní počet záznamů dle data vyhodnocení cytologie



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



screeningová cytologie
vybrané výsledky



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, 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, 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, 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](#)



národní onkologický program

ISSN 1802-887X

národní onkologický program

komplexní onkologická péče

data a projekty

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 snížení 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 rozeslán 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.

[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

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:

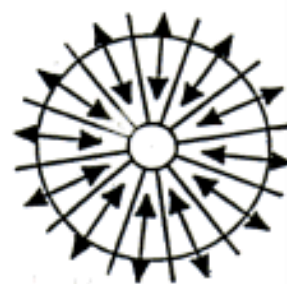
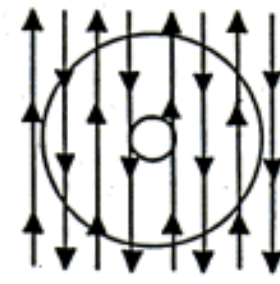
kůže, konečník, varlata, prsa + poučení o samovyšetřování

laboratorní vyšetření plazmatické hladiny tuků, cukru

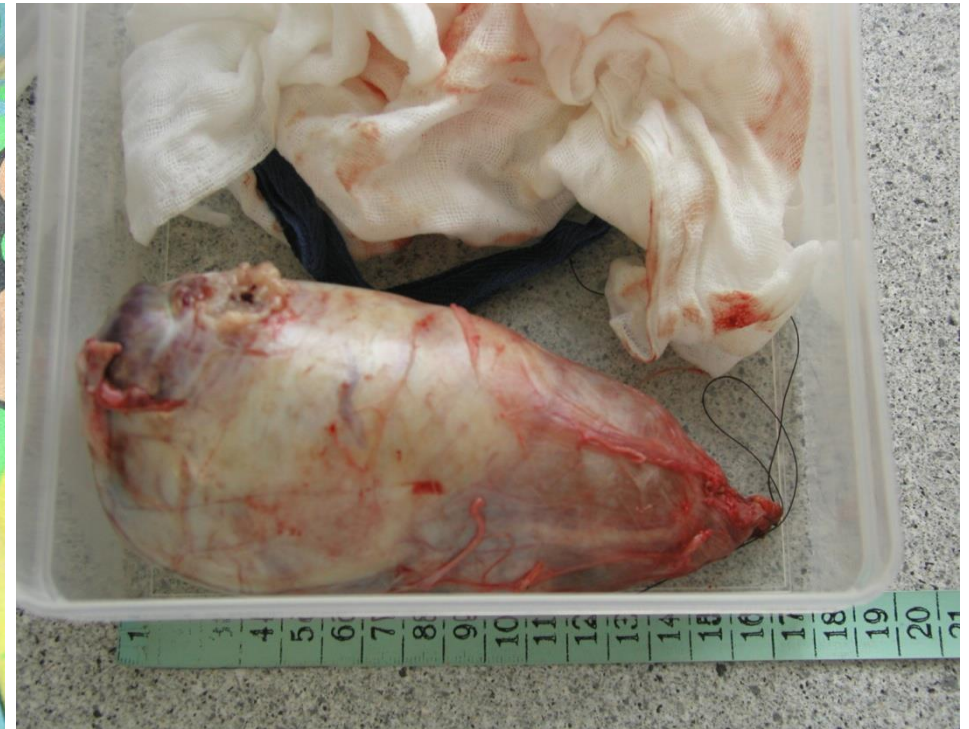
- raději základního biochemického profilu, včetně jaterního souboru, SEDIMENTACE, moč+sed

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

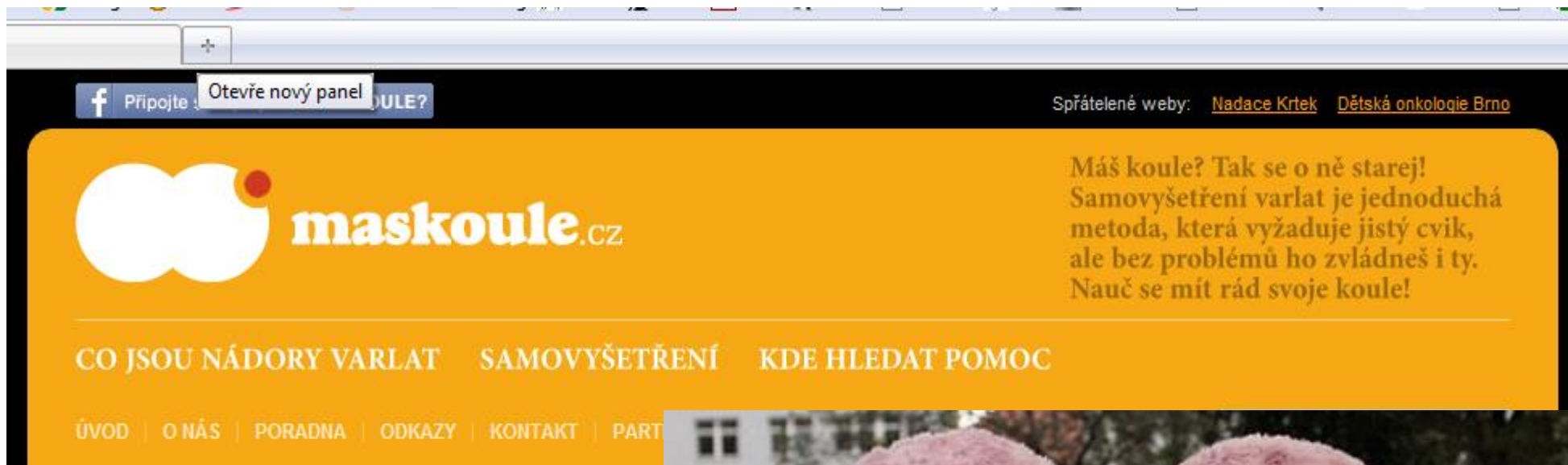
SAMOVYŠETŘOVÁNÍ PRSOU



SAMOVYŠETŘOVÁNÍ VARLAT



SAMOVYŠETŘOVÁNÍ VARLAT



The screenshot shows the top part of the website. On the left, there is a Facebook icon and the text "Připojte se k maskoule.cz". Next to it is a button that says "Otevře nový panel". On the right, there is a link "Spřátelené weby: Nadace Krtek Dětská onkologie Brno". The main header area has a yellow background with the "maskoule.cz" logo on the left and a text block on the right. Below the logo are navigation links: "CO JSOU NÁDORY VARLAT", "SAMOVYŠETŘENÍ", and "KDE HLEDAT POMOC". At the bottom of the header are more links: "ÚVOD", "O NÁS", "PORADNA", "ODKAZY", "KONTAKT", and "PARTNERI".

Připojte se k maskoule.cz Otevře nový panel

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

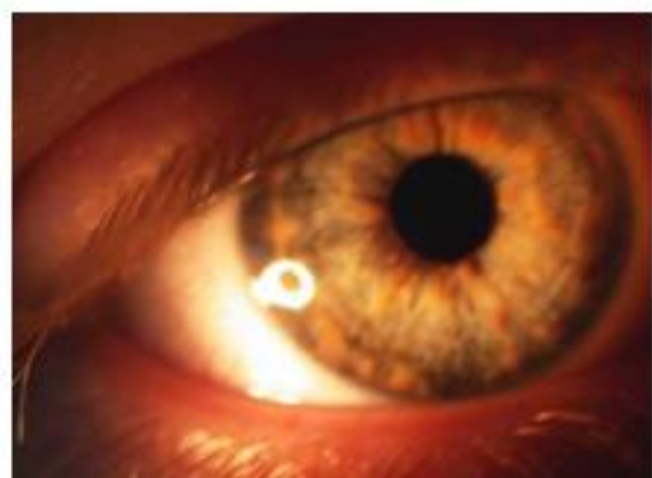
Kontakt

Máte-li jakýkoli dotaz týkající se kampaně
na adresu: info@krtek-nf.cz



7–10 % všech dětských mozkových nádorů má hereditární predispozici, významná skupina: neurokutánní syndromy (fakomatózy)

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



Neurofibromatóza typu 1 (NF1)

Nejznámější z **fakomatóz**

Dominantně dědičné multisystémové onemocnění, které je ve familiární i sporadické formě podmíněno mutací genu pro neurofibromin (lokalizován na 17q11.2, jde o GTPase activating protein, GAP, zahrnutý v signální dráze onkoproteinu ras) **de novo mutace v 50%**

Vedle **specifických kožních změn** („café au lait“ skvrny), případných **změn na skeletu** a hamartogenních **změn na duhovce** (Lischovy noduly), **bývá NF–1 spojena se zvýšeným výskytem nádorů**

Kromě **benigního periferního či plexiformního neurofibromu, feochromocytomu a maligního schwannomu** se setkáváme rovněž s **nádory CNS**. Nejtypičtější je postižení **low–grade astrocytomem v oblasti optické dráhy**

U dětí s NF–1 nalézáme ve vysoké prevalenci při MR mozku hyperintenzní léze v T2 váženém obraze, považovány za „hamartogenní“ a nikoliv nádorové postižení.

Diagnostická kritéria neurofibromatózy typu 1

DVĚ A VÍCE = KLINICKÁ DG NF-1

6 a více **café au lait skvrn** na kůži (nad 5 mm do puberty, nad 15mm po pubertě)

přítomnost 2 a více **neurofibromů**, nebo 1 a více plexiformích neurofibromů

axilární a inguinální hyperpigmentace (**freckling**)

přítomnost **Lischových nodulů** (hamartomy duhovky)

nádor zrakové dráhy

specifické kostní změny

prvostupňový příbuzný s NF1

DISPENZARIZACE

Tuberozní skleróza



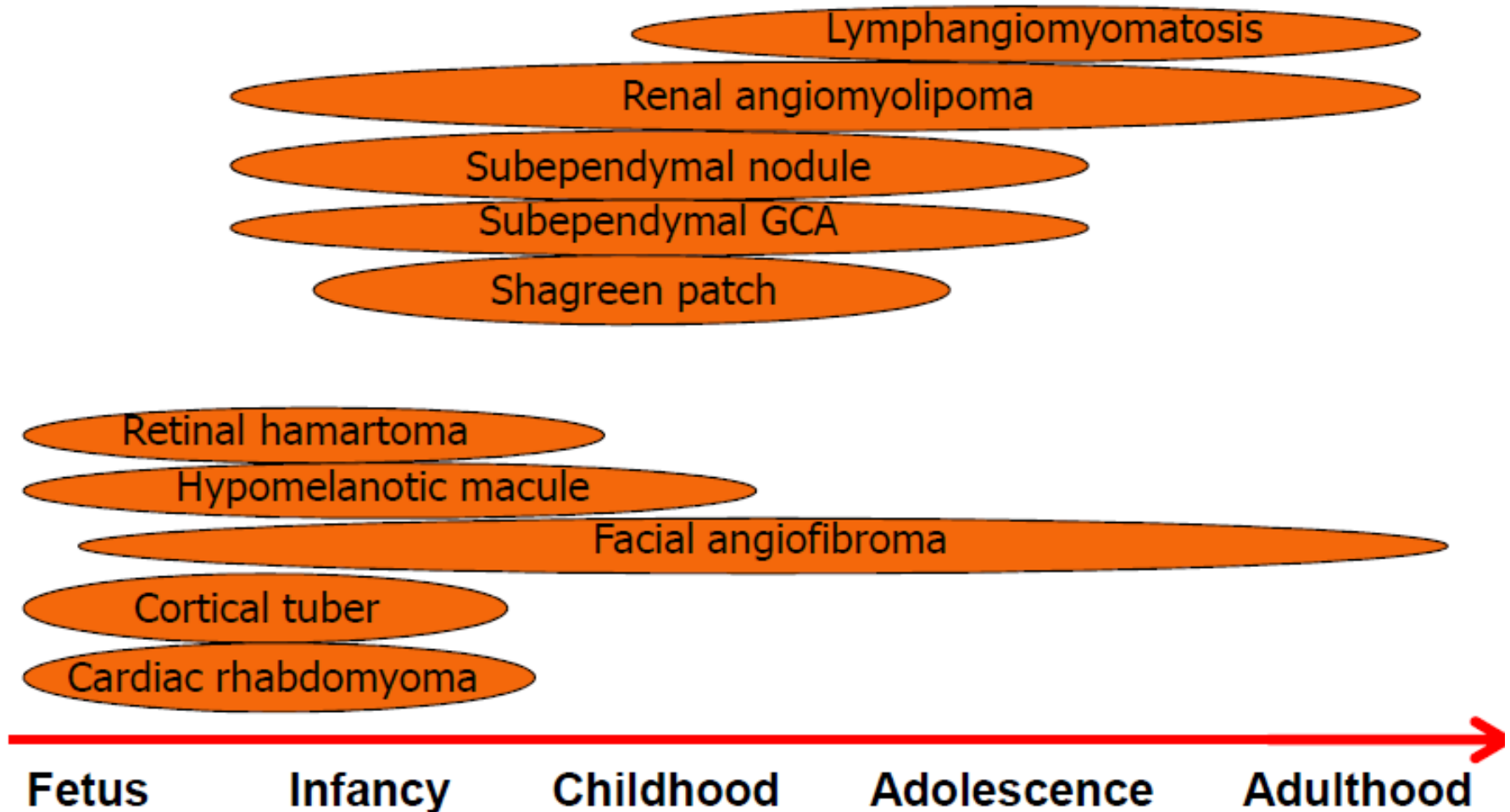








Vývojový pohled na TSC



Tab. 1 Klinická diagnostická kritéria TSC (podle⁽⁶⁾). Jednoznačná (definite) diagnóza TSC je stanovena při splnění dvou velkých nebo jednoho velkého a dvou malých kritérií. Možná (possible) diagnóza TSC při splnění pouze jednoho velkého nebo dvou malých kritérií.

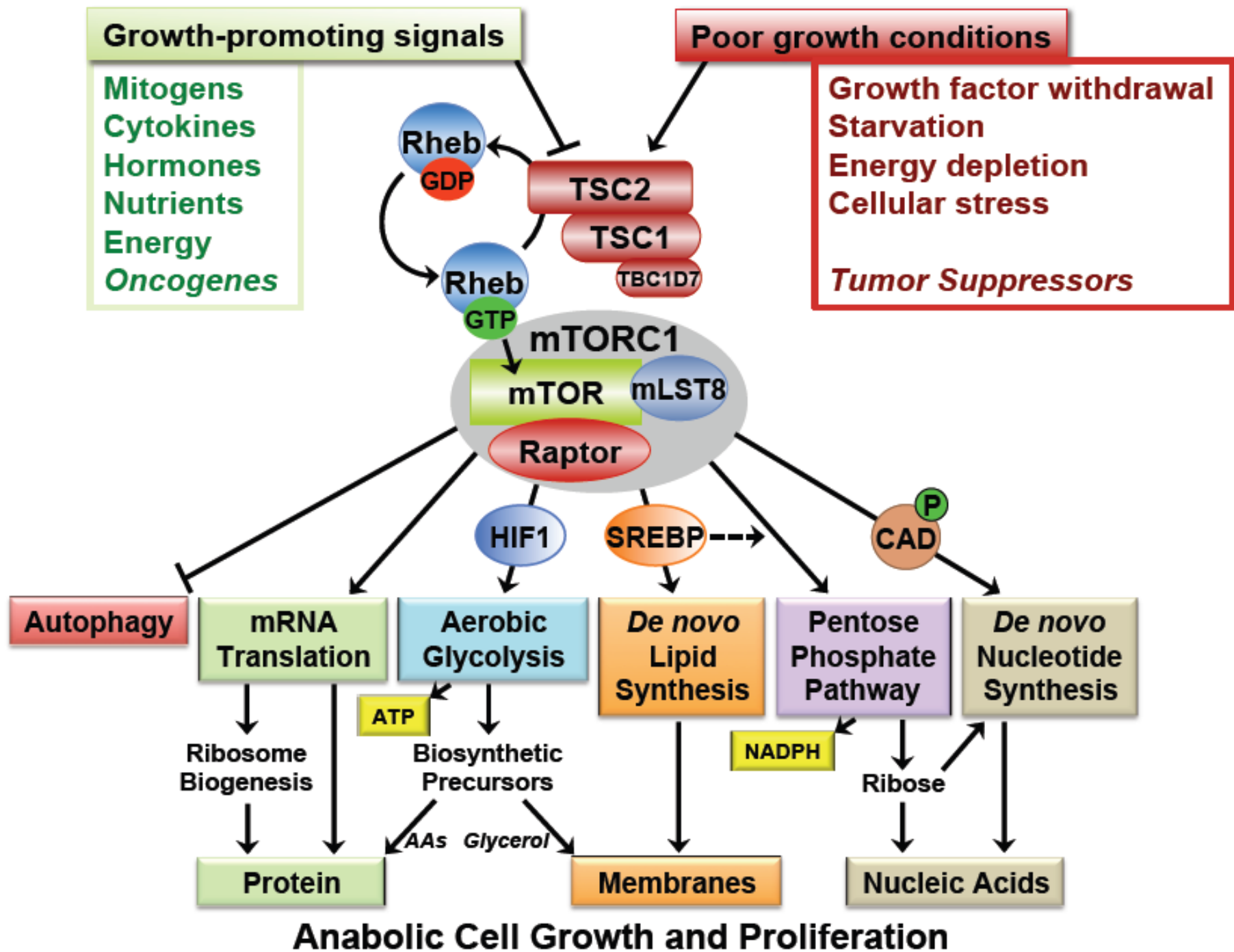
Velká kritéria:

1. hypomelanotické skvrny (tři nebo více, nejméně 5 mm velikosti)
2. angiofibromy (3 a více) nebo fibrózní plaky čela
3. ungvální fibromy (2 a více)
4. šagrénové skvrny
5. vícečetné hamartomy sítnice
6. kortikální dysplazie (tj. kortikální tubera a radiální migrační dráhy v bílé hmotě)
7. subependymální noduly
8. subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA)
9. rbdomyom srdce
10. lymfangioleiomyomatóza (LAM)
11. angiomyolipomy (dva a více) (AML)

Pozn. kombinace LAM a AML bez splnění dalších kritérií nedostačuje ke stanovení jednoznačné diagnózy TSC.

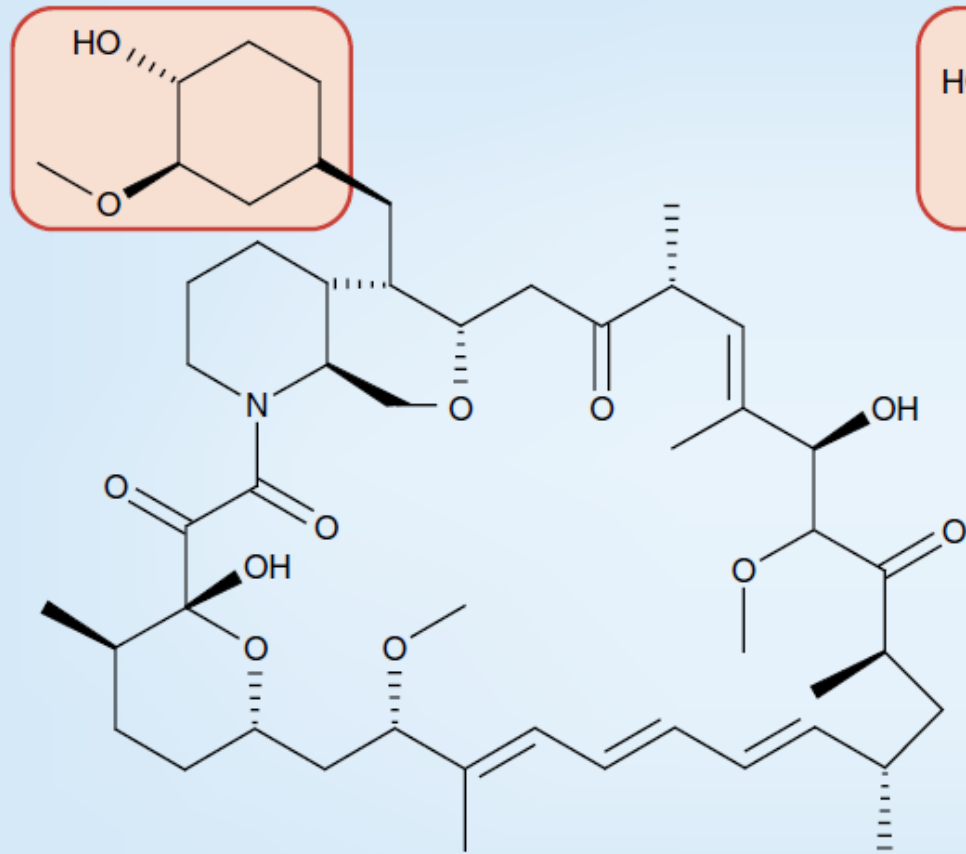
Malá kritéria:

1. kožní léze typu „confetti“
2. jamky ve sklovině zubu (> 3)
3. intraorální fibromy (> 2)
4. bezbarvé skvrny v retině
5. vícečetné renální cysty
6. jiné hamartomy (mimo ledvinu)

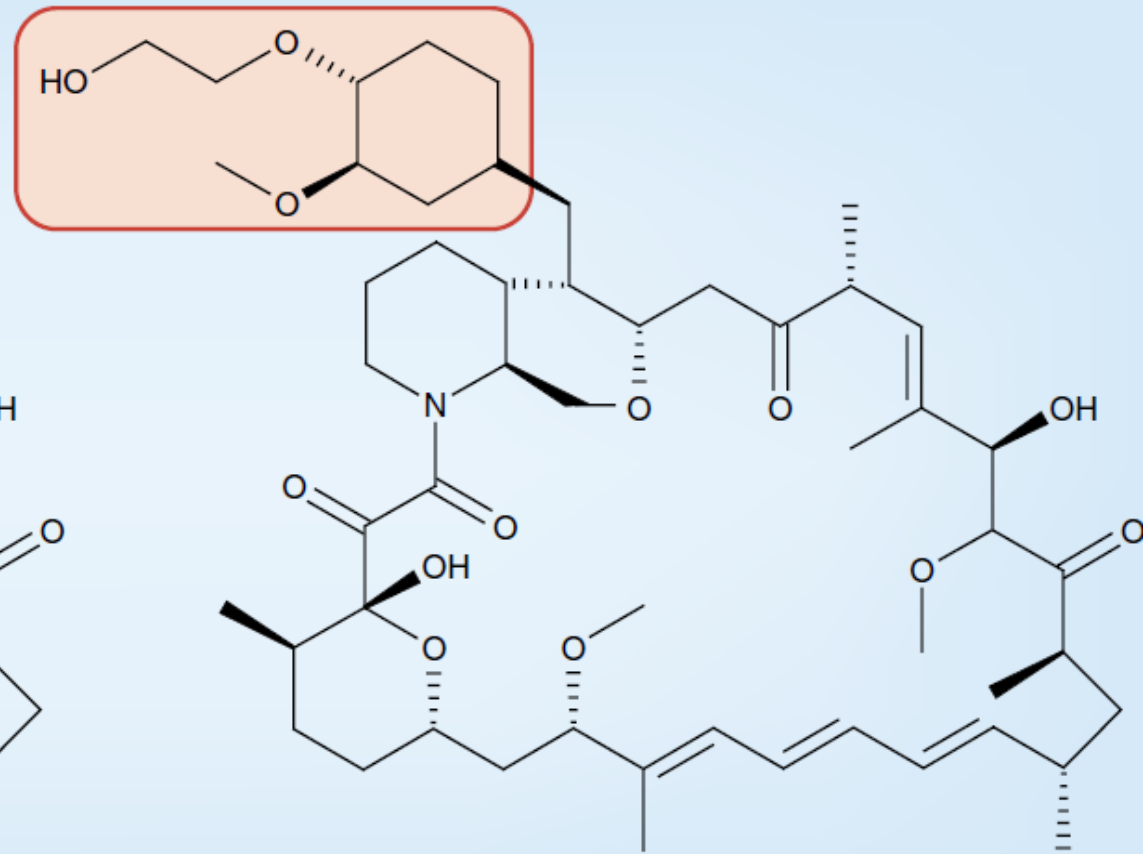


sirolimus

everolimus



Rapamycin



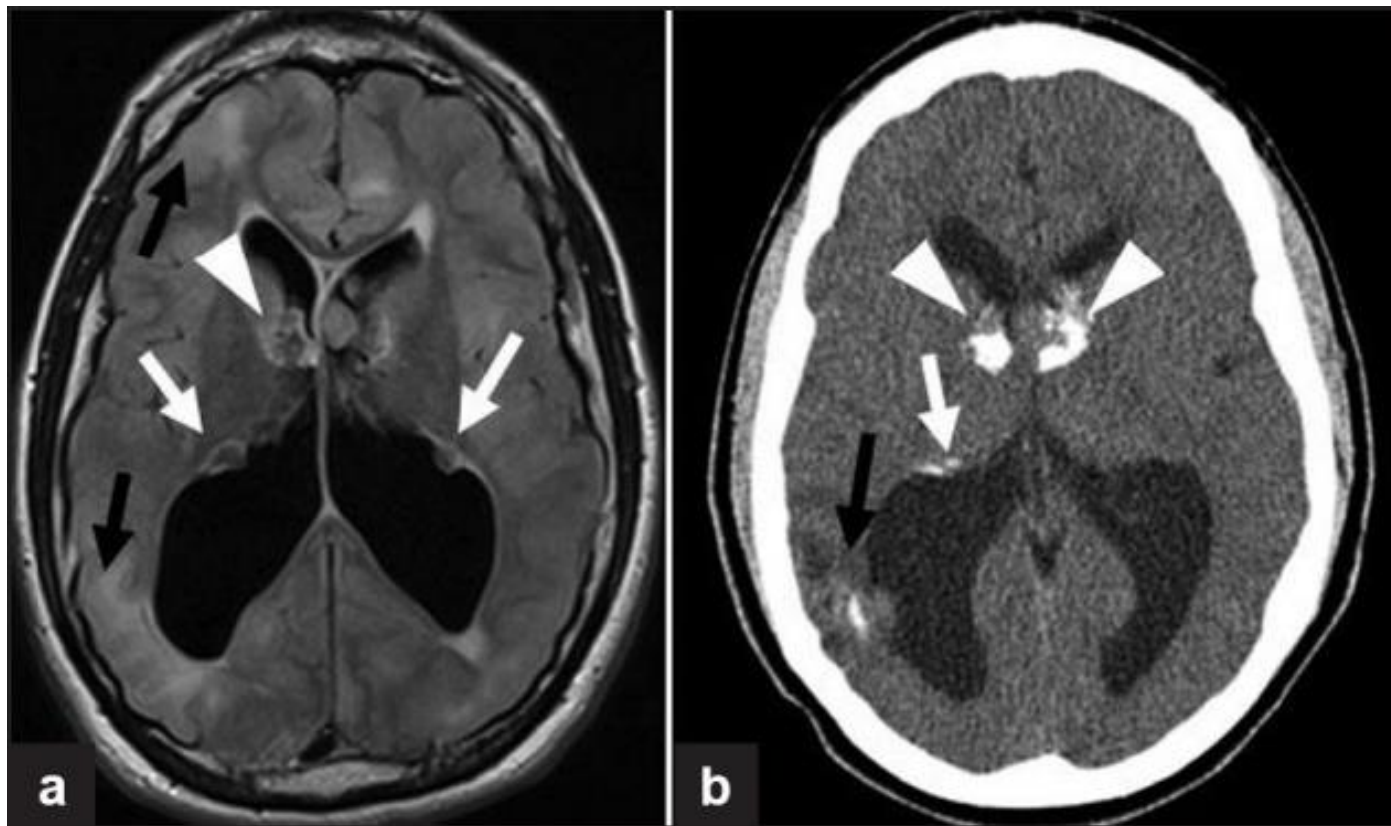
RAD001 (everolimus)

Nádory spojené s TSC

- Supependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA)
- Angiomyolipomy ledvin (AML)
- Lymphangiomyomatóza (LAM)

- PEComa (Perivascular epithelial cell tumor)
- Chordom
- Neuroendokrinní nádory různých lokalizací (NETs)
- Angiomyolipomy jater, nadledvin, testikulární

Subependymální obrovskobuněčný astrocytom



A 20-year-old woman with tuberous sclerosis. (a) Axial FLAIR MR shows small subependymal nodules along the lateral walls of the lateral ventricles (white arrows) and heterogeneous masses at the foramen of Monro that likely represent subependymal giant cell astrocytomas (arrowheads). There is cortical and sub-cortical bright signal indicating tubers (black arrows). (b) Noncontrast head CT at the corresponding location shows calcifications at the subependymal giant cell astrocytomas (arrowheads), subependymal nodules (white arrows) and cortical tuber (black arrows) on the right.

mTOR inhibice v léčbě TSC asociovaných nádorů

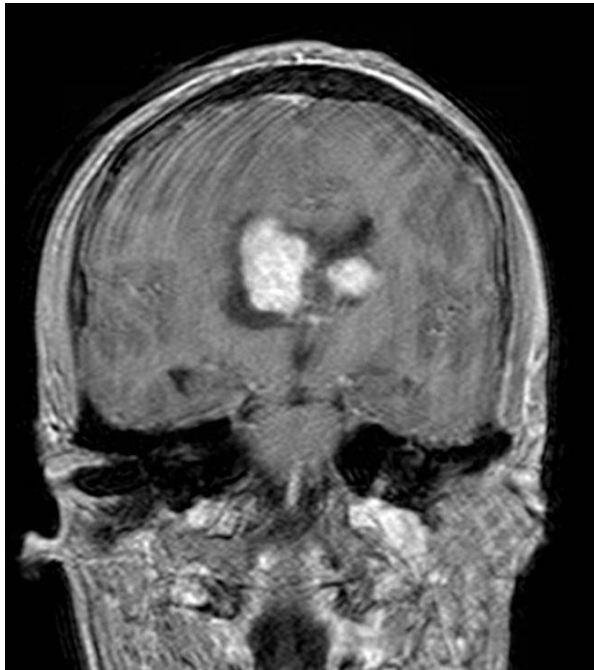
9-2011: European Commission (EC) has approved everolimus (Votubia) for the treatment of patients aged 3 years and older, with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC), who require therapeutic intervention but are not amenable to surgery

11-2012: everolimus granted EU Licence for renal AML

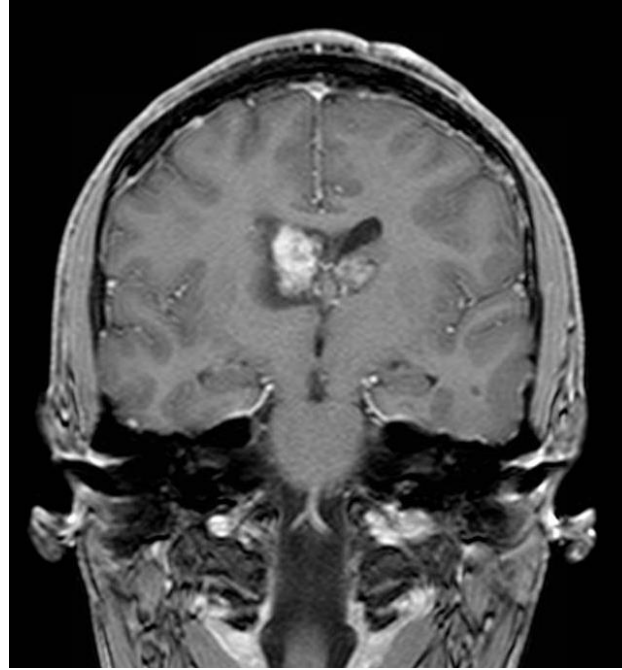
9-2013: everolimus approved for the treatment of infants

Případ 1 – pokračující léčebná odpověď

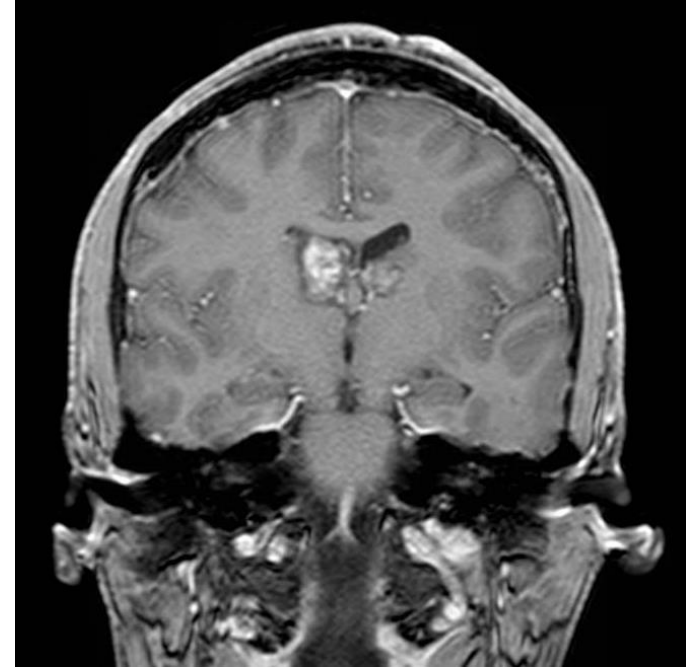
baseline



3 měsíce



16 měsíců



Zlepšení kožního postižení

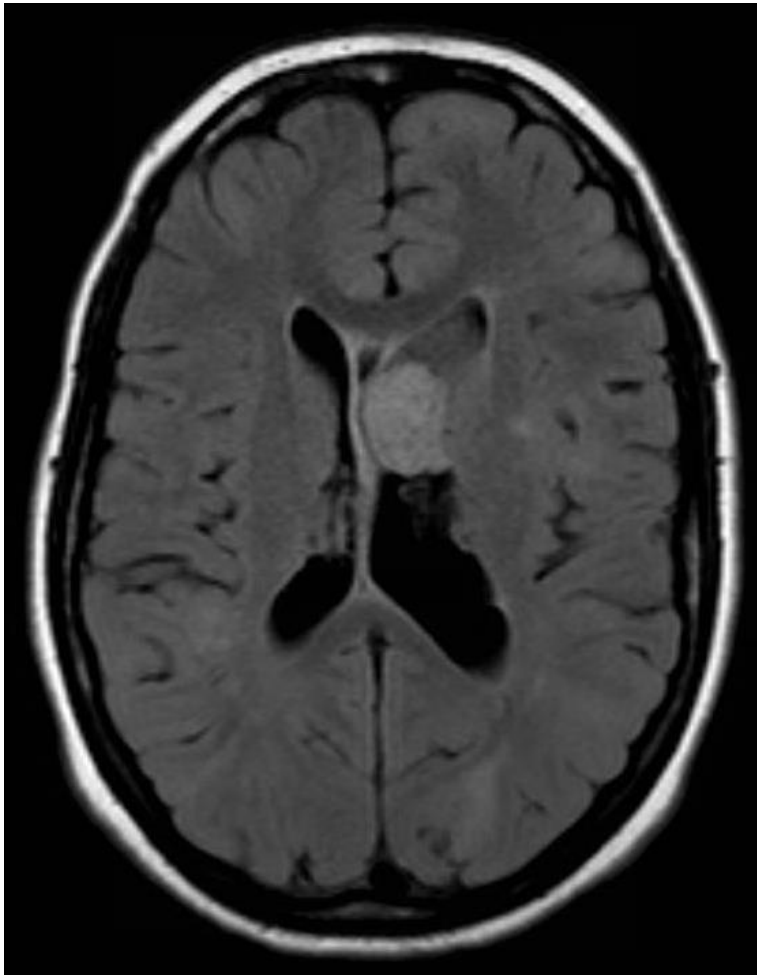
Mírná regrese AML ledvin

Toxicita maximálně gr 2: stomatitida; mukoadhesivní pasta s kortikoidy

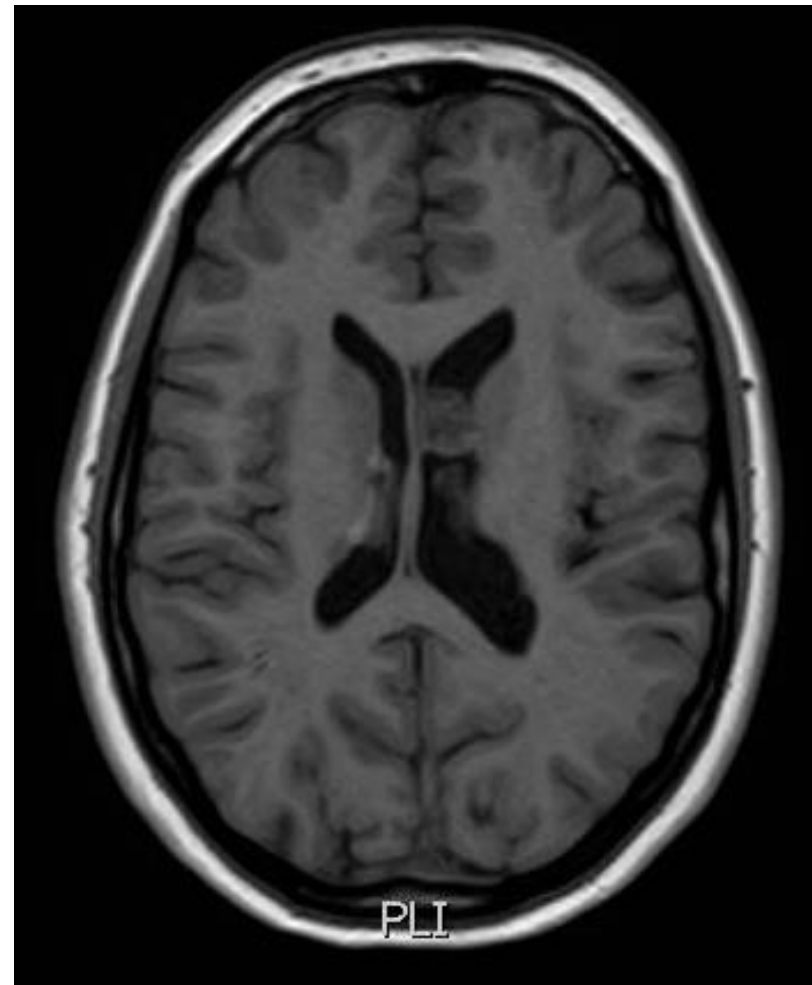
Případ 2 – léčebná odpověď

14-letá dívka, progredující SEGA
Volumetricky redukce objemu SEGA o 80 %

Baseline



3 měsíce



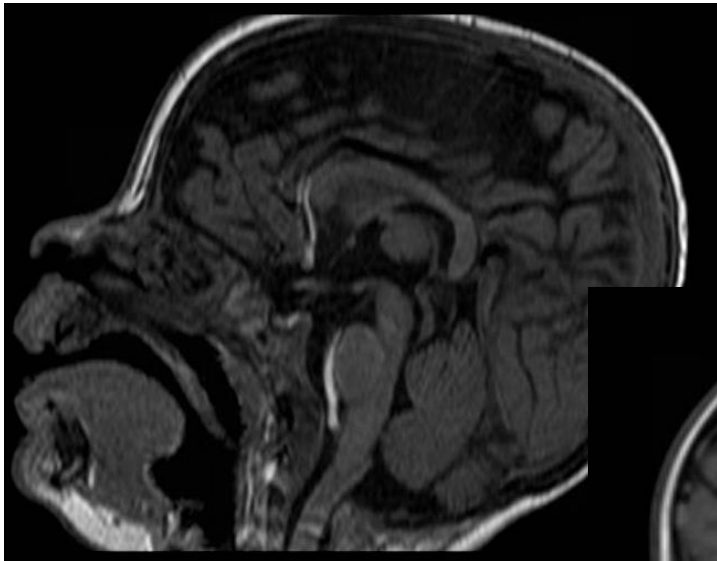
Chordom klivu, C1,2

[J Med Genet](#). 2011 Jul;48(7):444-9. doi: 10.1136/jmg.2010.085092. Epub 2011 Jan 25.

Clinical features distinguish childhood chordoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC) from chordoma in the general paediatric population.

[McMaster ML](#), [Goldstein AM](#), [Parry DM](#).

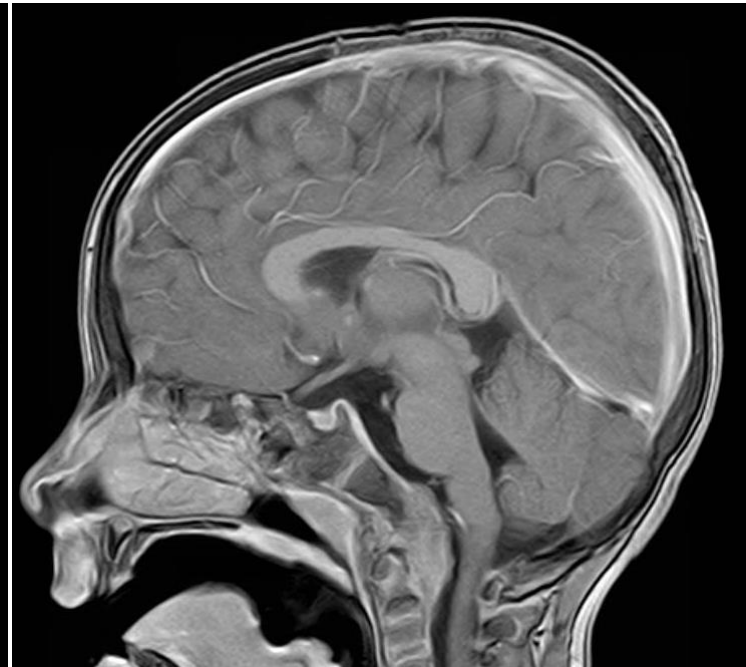
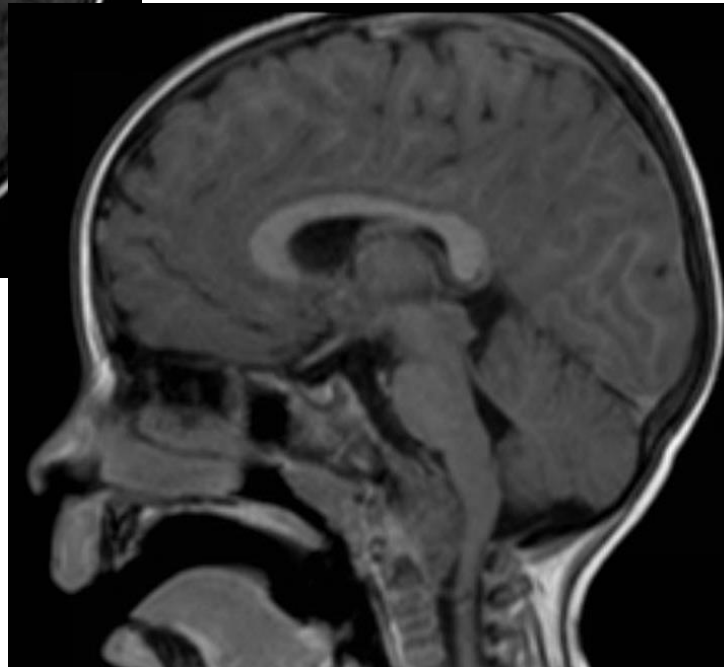
Genetic Epidemiology Branch, Human Genetics Program, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland, USA.



10.2012 : mTOR

6.2014: stable disease

2009



TSC2/PKD1 mikródeleční syndrom

Nela, 2 letá dívenka, TSC2/PKD1 mikródeleční syndrom, hypertenze, renální parametry zatím dobré, referována na KDO nefrology

FA- Sabril, Enap... 2 roky th. sirolimem, renální parametry stabilizovány



Akutní toxicita systémové léčby everolimem

EXIST-2 Long-Term Data: Adverse Events by Year of Emergence Occurring in >10% of Patients

Incidence of the most frequent AEs decreased with time

AE, n (%)	Everolimus			
	≤12 mos (n=112)	13 to 24 mos (n=101)	25 to 36 mos (n=77)	37 to 48 mos (n=18)
Stomatitis	46 (41.1)	9 (8.9)	2 (2.6)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	36 (32.1)	19 (18.8)	14 (18.2)	5 (27.8)
Acne	28 (25.0)	8 (7.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Headache	26 (23.2)	11 (10.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Hypercholesterolemia	25 (22.3)	9 (8.9)	6 (7.8)	3 (16.7)
Aphthous stomatitis	21 (18.8)	14 (13.9)	6 (7.8)	1 (5.6)
Fatigue	19 (17.0)	2 (2.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
Cough	18 (16.1)	4 (4.0)	4 (5.2)	0 (0.0)
Diarrhea	17 (15.2)	6 (5.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Nausea	17 (15.2)	5 (5.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
Mouth ulceration	17 (15.2)	3 (3.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
Urinary tract infection	16 (14.3)	14 (13.9)	6 (7.8)	1 (5.6)
Vomiting	15 (13.4)	7 (6.9)	1 (1.3)	1 (5.6)
Hypertension	14 (12.5)	3 (3.0)	3 (3.9)	1 (5.6)
Edema peripheral	12 (10.7)	8 (7.9)	4 (5.2)	0 (0.0)
Amenorrhea	12 (10.7)	7 (6.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Leukopenia	12 (10.7)	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	12 (10.7)	5 (5.0)	2 (2.6)	1 (5.6)
Blood lactate dehydrogenase increased	12 (10.7)	2 (2.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Hypophosphatemia	11 (9.8)	5 (5.0)	4 (5.2)	2 (11.1)

Topická léčba mTOR inhibítorem

110

P.E. Dill et al. / Pediatric Neurology 51 (2014) 109–113

TABLE 1.

Summary of Previously Reported Cases Treated With Topical Sirolimus, n = 62 in Total

Year	Author	n	Age (yr)	Concentration of Sirolimus	Compound	Frequency	Side Effects	Effect	Remarks
2013	Tanaka et al. ⁸	4	2-36	0.2%	Ointment, no details	2× per day	One case with temporary erythema not only on treated area with known atopic dermatitis	All better	Left-right comparison
		7	6-30	0.2%	Gel, no details	2× per day	None	All better	Left-right comparison and better skin penetration than the ointment
2013	Wheless and Almoazen ⁹	2	10 and 12	0.1%	Hydrophilic ointment (United States Pharmacopeia)	2× per day for 2 wk, then 1× per day	None	All better	
2012	Kaufmann et al. ¹⁰	2	6 and 21	0.1%	Eucerin	1× per day	None	All better	
2012	Koenig et al. ¹¹	18	>13	0.015% and 0.003%	Skincerity	1× per day	n = 2 skin burning	73% better	Five drop out, two of them because of skin burning
2012	Trucuelo et al. ¹²	1	11	1.0%	Dexeryl cream	1× per day	None	Better	
2012	Wataya et al. ¹³	1	8	0.2%	No details	2× per day	None	Better	
2011	DeKlotz et al. ¹⁴	1	no data	1.0%	Petrolatum	2× per day	None	Better	
2011	Foster et al. ¹⁵	2	5-17	0.1%	Petrolatum	2× per day	None	All better	
		2	5-17	1 mg/mL	Solution (Pfizer)	2× per day	Both skin irritation		Changed to ointment
2011	Mutizwa et al. ¹⁶	2	15 and 26	1 mg/mL	Solution (Pfizer)	2× per day not tolerated because of side effects: 1× per day	Both skin irritation	All better	
2011	Salido et al. ¹⁷	10	6-43	0.4%	Petrolatum	3× per wk	None	All better	
2011	Wataya et al. ¹⁸	9	9-46	0.2%	0.03% tacrolimus ointment	2× per day	None	All better	Left-right comparison
2010	Haemel et al. ¹⁹	1	16	1.0%	Petrolatum	2× per day	None	Better	

Topical Everolimus for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex. A First Case Report



Patricia E. Dill MD^{a, b, *}, Gaston De Bernardis MD^{b, c}, Peter Weber MD^a, Uli Lösch PhD^d

^aDepartment of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

^bINSERM Unité 1511, Paris, France

^cDivision of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

^dHospital Pharmacy, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

P.E. Dill et al. / *Pediatric Neurology* 51 (2014) 109–113

111



FIGURE 1.

Facial angiofibromas before and after 6 months of treatment with 0.4% everolimus ointment. (Color version of this figure is available in the online edition.)

Giovanni: před léčbou (matka)



Před léčbou (matka)



Před léčbou (ambulance)



6-7 týdnů léčby



6-7 týdnů léčby



3 měsíce léčby



6 měsíců léčby



před

6 měsíců



Závěr

U prezentovaných pacientů s TSC a SEGA v růstové progresi došlo k jasnému klinickému benefitu = významné objemové zmenšení SEGA při léčbě everolimem (VOTUBIA)

Léčba mTOR inhibitorem je dobře tolerována, maximální pozorované akutní toxicity byly stupně ≤ 2 (dominantně stomatitida a porucha metabolismu tuků)

mTOR inhibice je účinná farmakologická alternativa u nemocných s nádory spojenými s TSC, kteří vyžadují terapeutický zásah

Do budoucna je třeba důsledně analyzovat dlouhodobé léčebné výsledky a chronickou toxicitu protrahovaného podání mTOR inhibitoru, stejně jako nákladovou efektivitu tohoto postupu