

# Základy klinické onkologie

Jana Zitterbartová, Karel Zitterbart

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 se vyskytujícími nádorovými onemocněními

= usnadnění komunikace a porozumění v rámci spolupráce biologa a lékaře nad výzkumným tématem

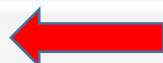
Nacházíte se zde: [Úvod](#) > [Modulární struktura studia](#) > [Moduly zaměřené na biologii člověka a živočichů](#) > [Nádorová biologie](#)

### PŘEDMĚTY DLE MODULŮ

- A. [Moduly základních a obecně orientovaných disciplín](#)
- B. [Metodické moduly](#)
- C. [Moduly zaměřené na biologii člověka a živočichů](#)
  - C1. [Antropobiologie](#)
  - C2. [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*

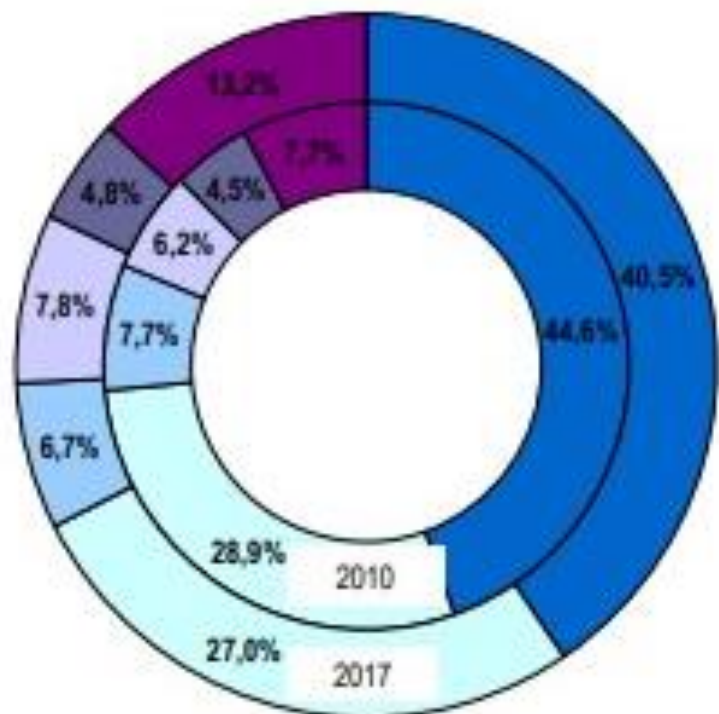
## Rozpis přednášek klinická onkologie jaro 2019 – středa 17:00, campus A11/305

- 20.2.2019 Úvod do obecné onkologie - epidemiologie nádorů, screening (Zitterbartová)
- 27.2.2019 Rozsah onemocnění v onkologii (staging, MKN-O, TNM). Protinádorová chemoterapie (Zitterbartová)
- 6.3.2019 Obecná radioterapie (modality, techniky..) (Zitterbartová)
- 13.3.2019 Obecná onkologie - klinické studie, nádory mozku a míchy (Kazda)
- 20.3.2019 Nádory trávicí trubice (Kazda)
- 27.3.2019 Nádory hlavy a krku, paliativní péče (Kazda)
- 3.4.2019 Cílená léčba v onkologii/ výzkum (Rak)
- 10.4.2019 Nádory prsu, gynekologické malignity (Rak)
- 17.4.2019 Nádory plic. Nádory prostaty (Kazda)
- 24.4.2019 Radioterapie u dětských nádorů (Zitterbartová)
- 1.5.2019 **státní svátek**
- 8.5.2019 **státní svátek**
- 15.5.2019 Zkouškový test (Zitterbartová)

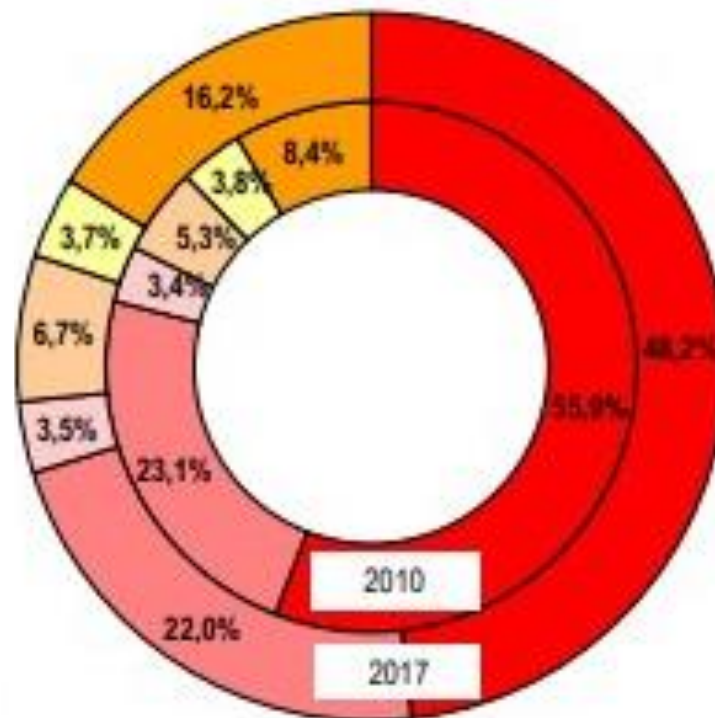
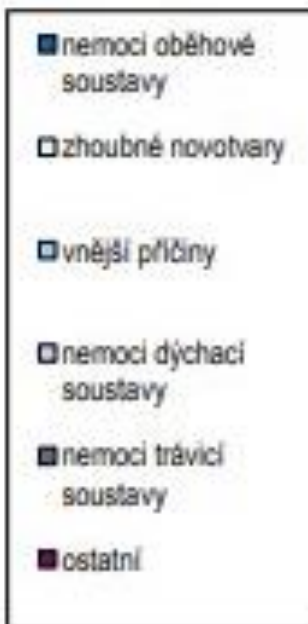
# Epidemiologie nádorových onemocnění v ČR

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

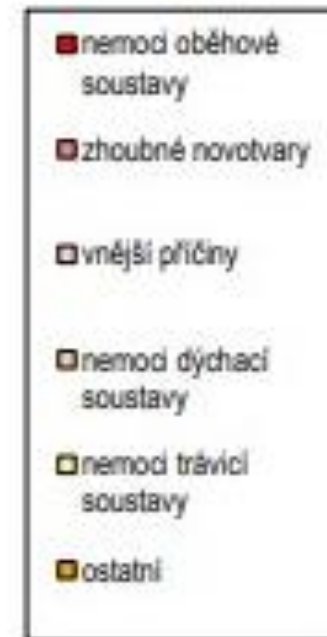
## Struktura zemřelých podle příčin v letech 2010 a 2017



### MUŽI



### ŽENY

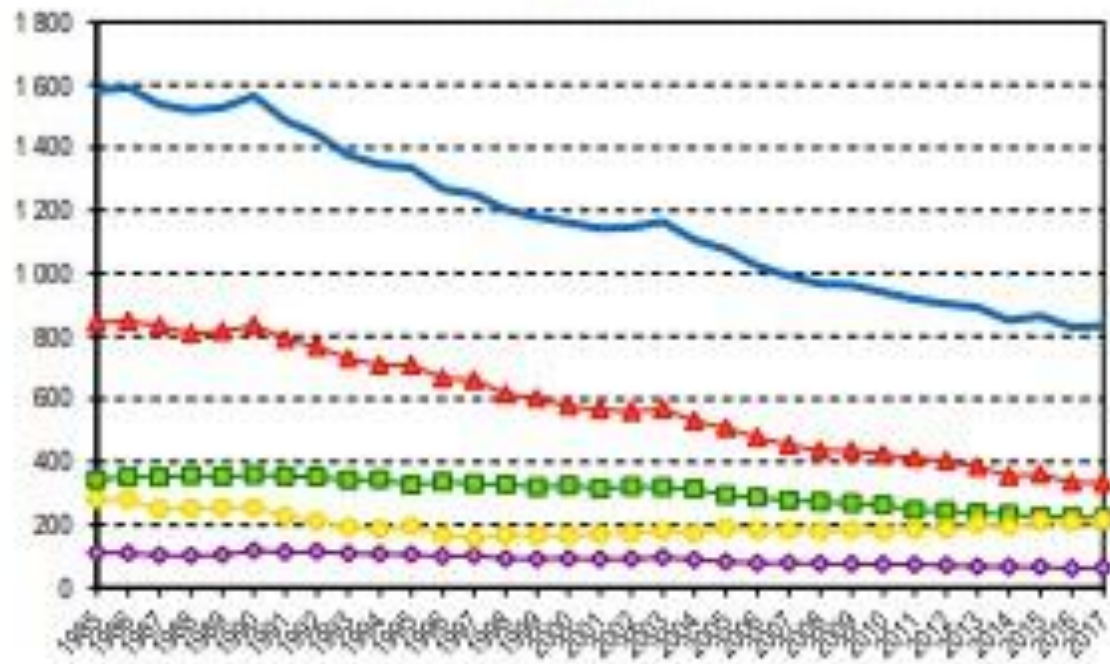


Pokles úmrtnosti na zhoubné novotvary u obou pohlaví

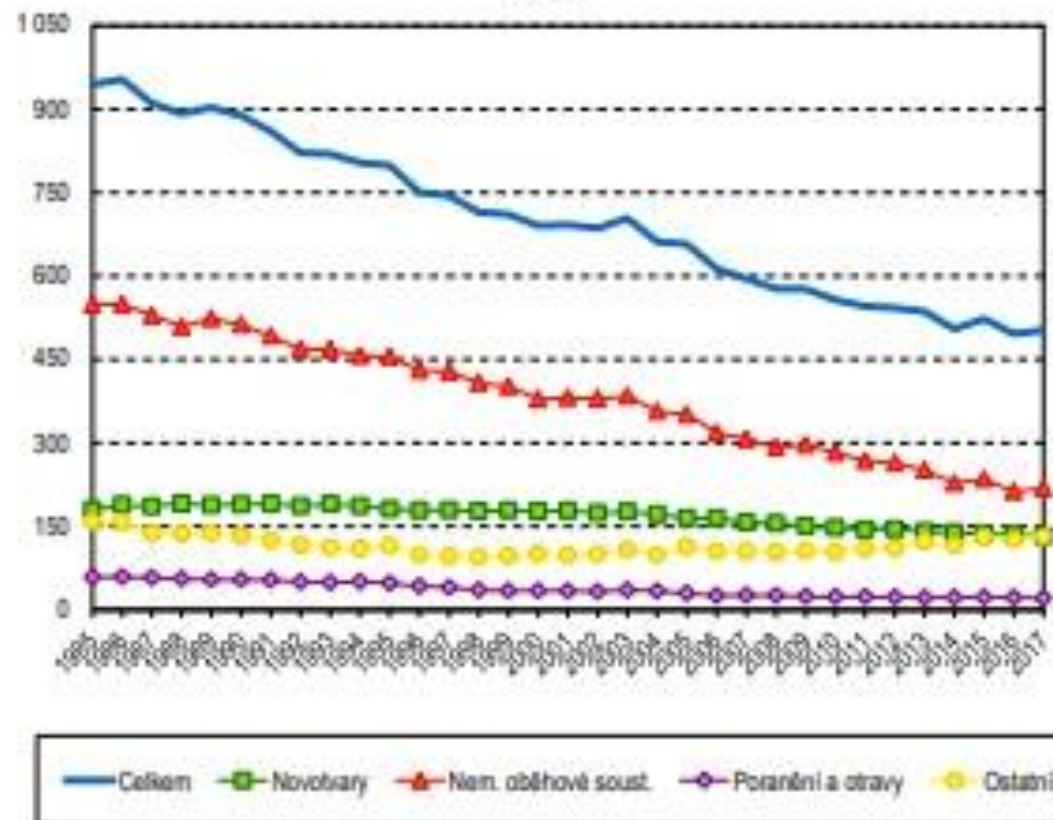


1. Vývoj standardizované úmrtnosti podle příčin smrti (na 100 000 osob)

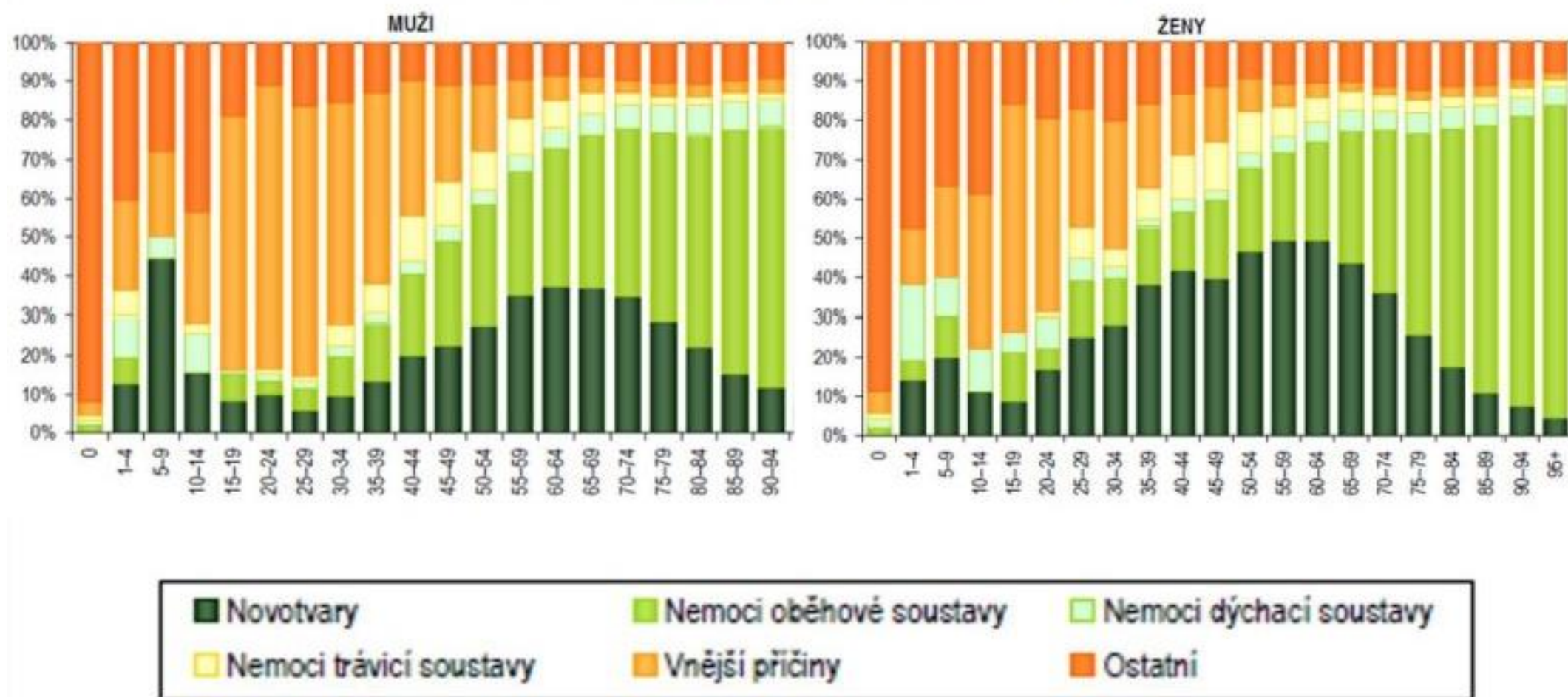
MUŽI



ŽENY



## Struktura zemřelých podle příčin smrti a věku





# 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)

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

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

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

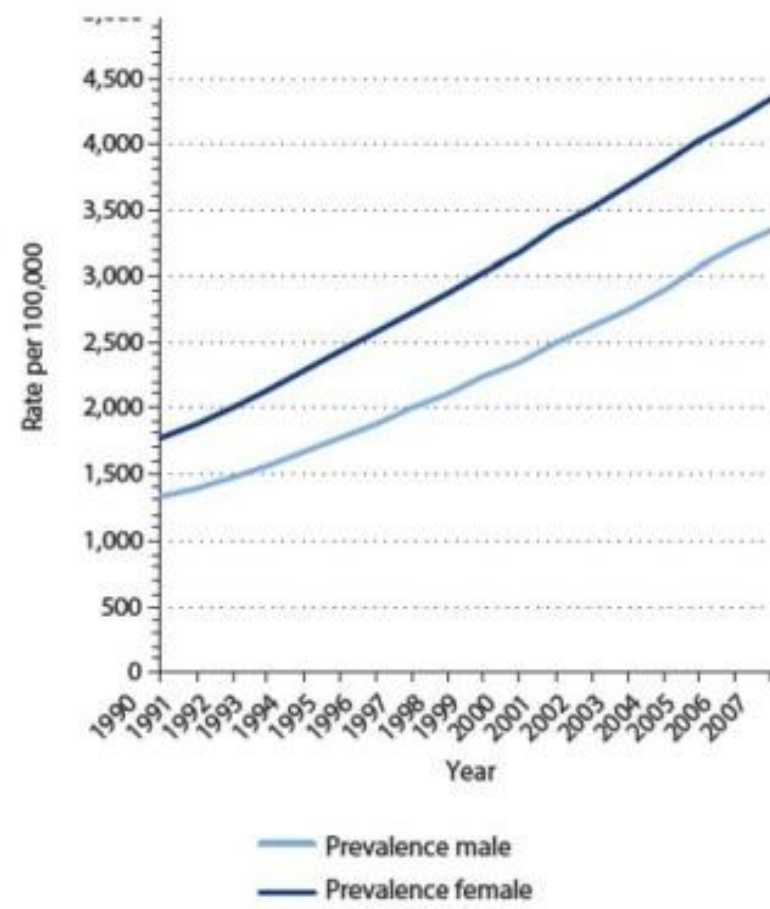
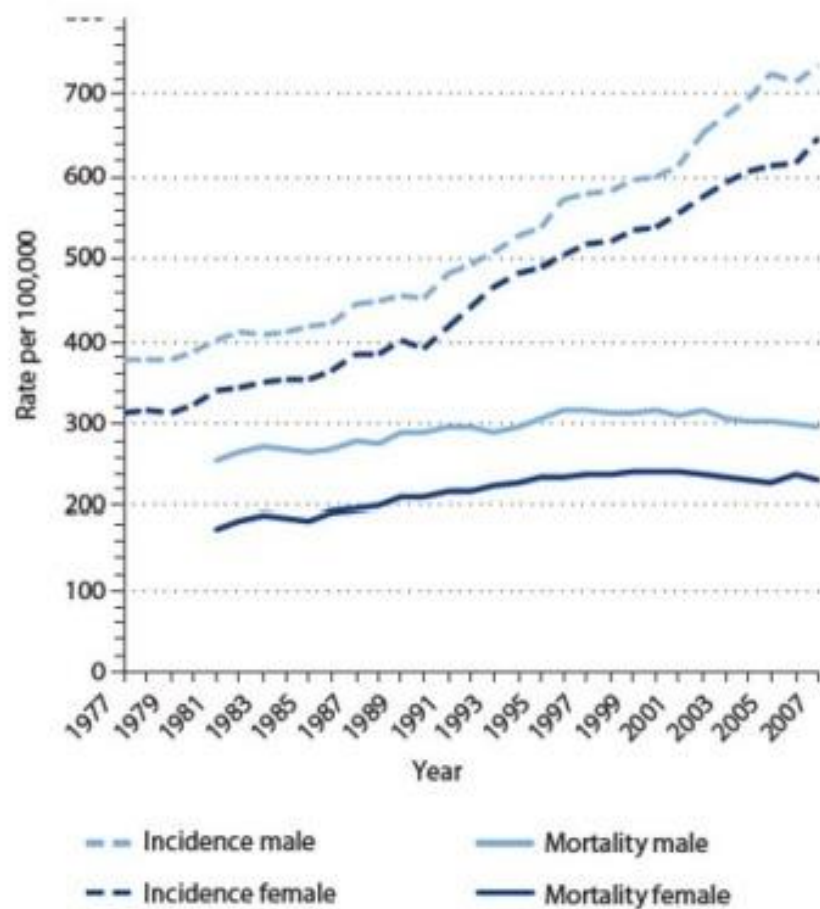
Ročně nově dg.

8000 pac s nádorem tlustého střeva

6500 pac s nádorem prsu

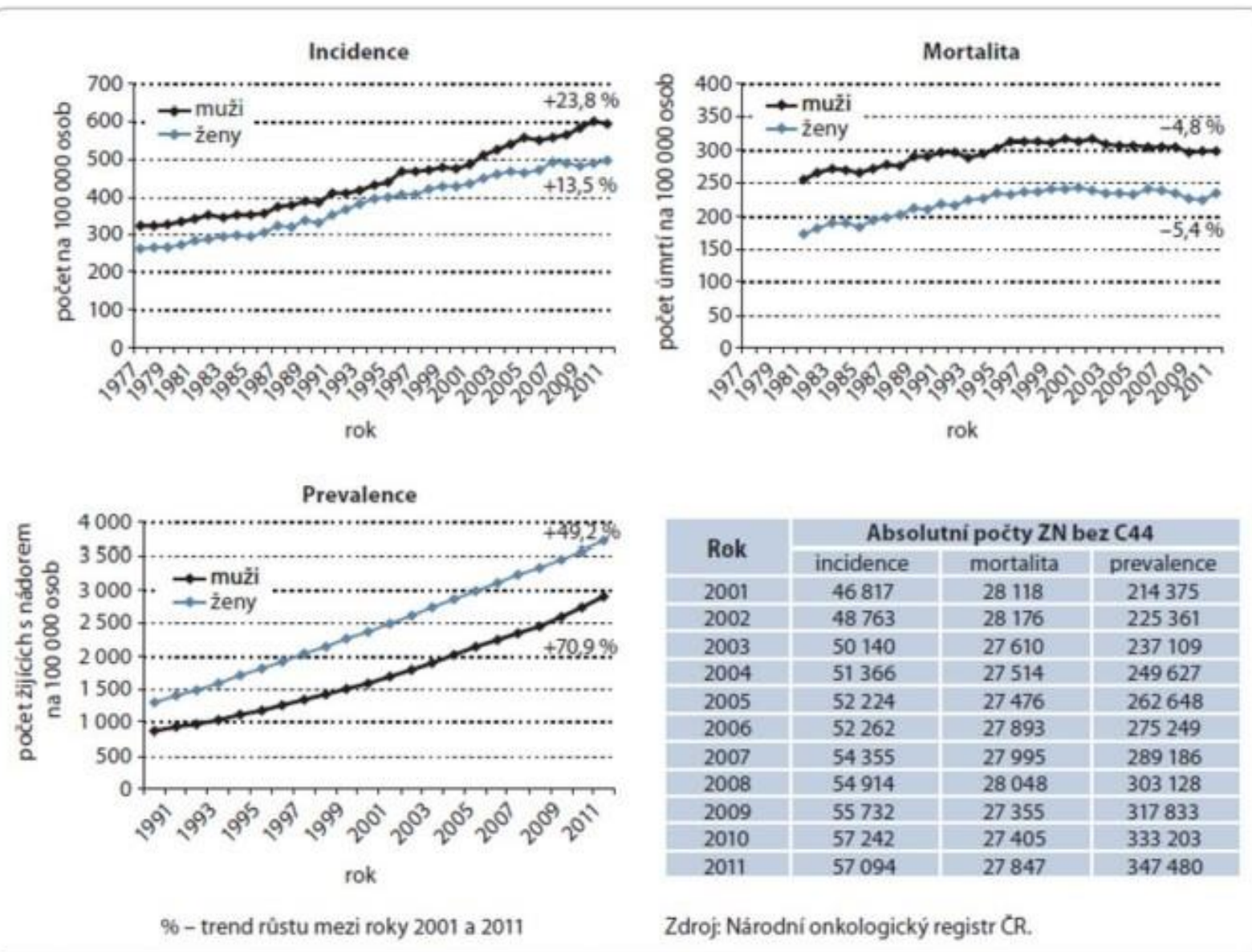
1000 pac s nádorem děložního čípku

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: :

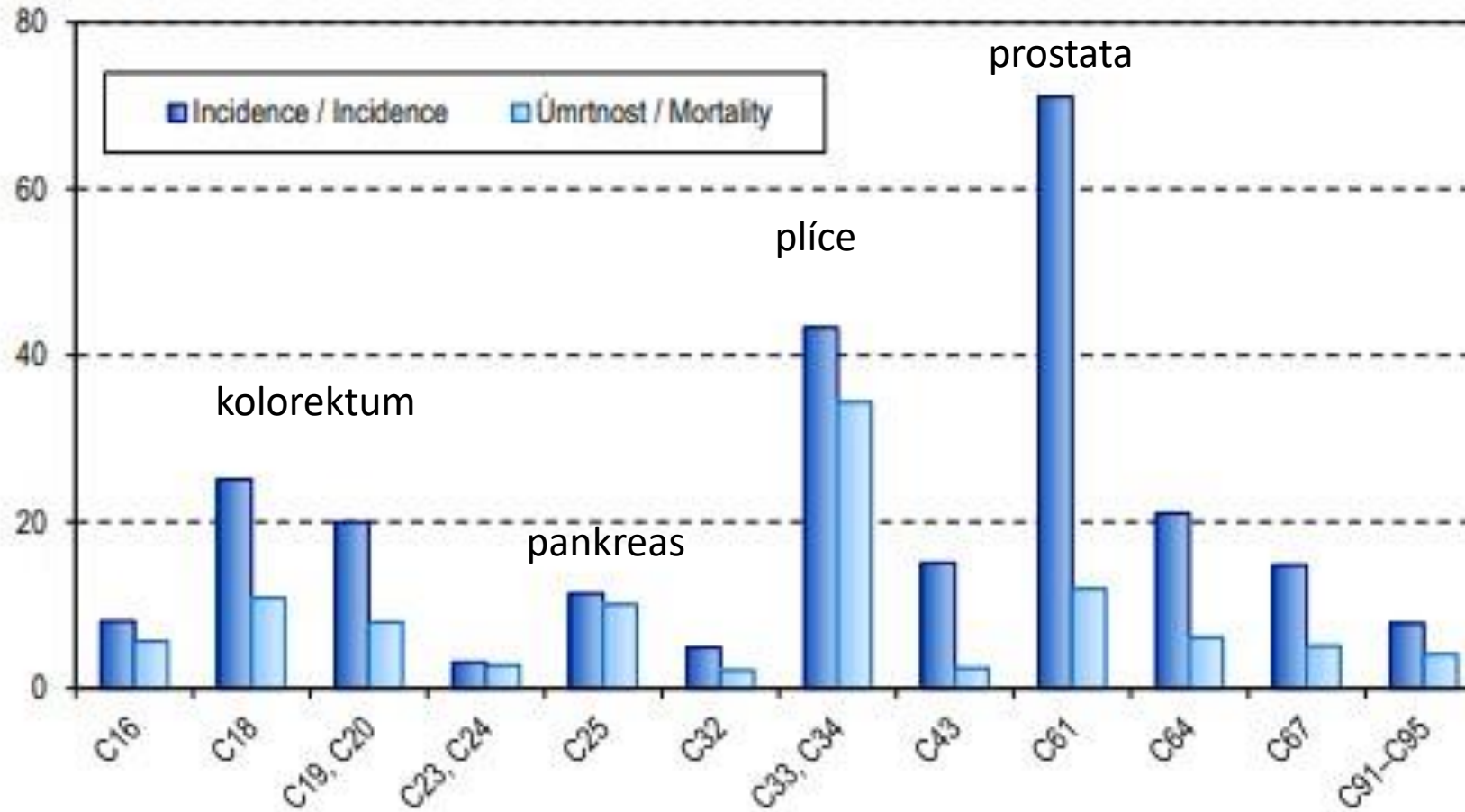
9. nádory slinivky (C25): 962 / 884

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

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

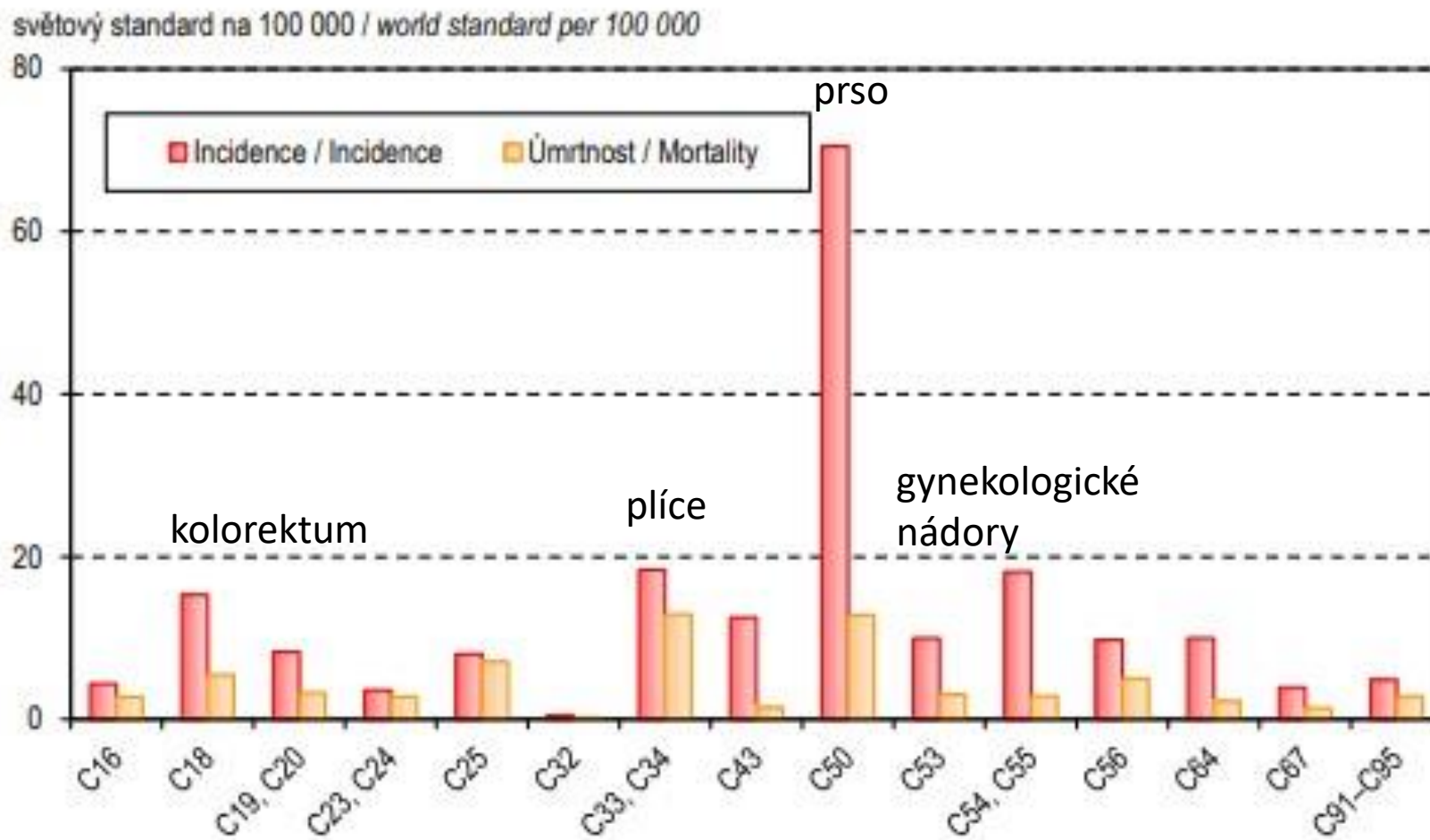
*Incidence and mortality in 2016 – selected diagnoses – males*

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000



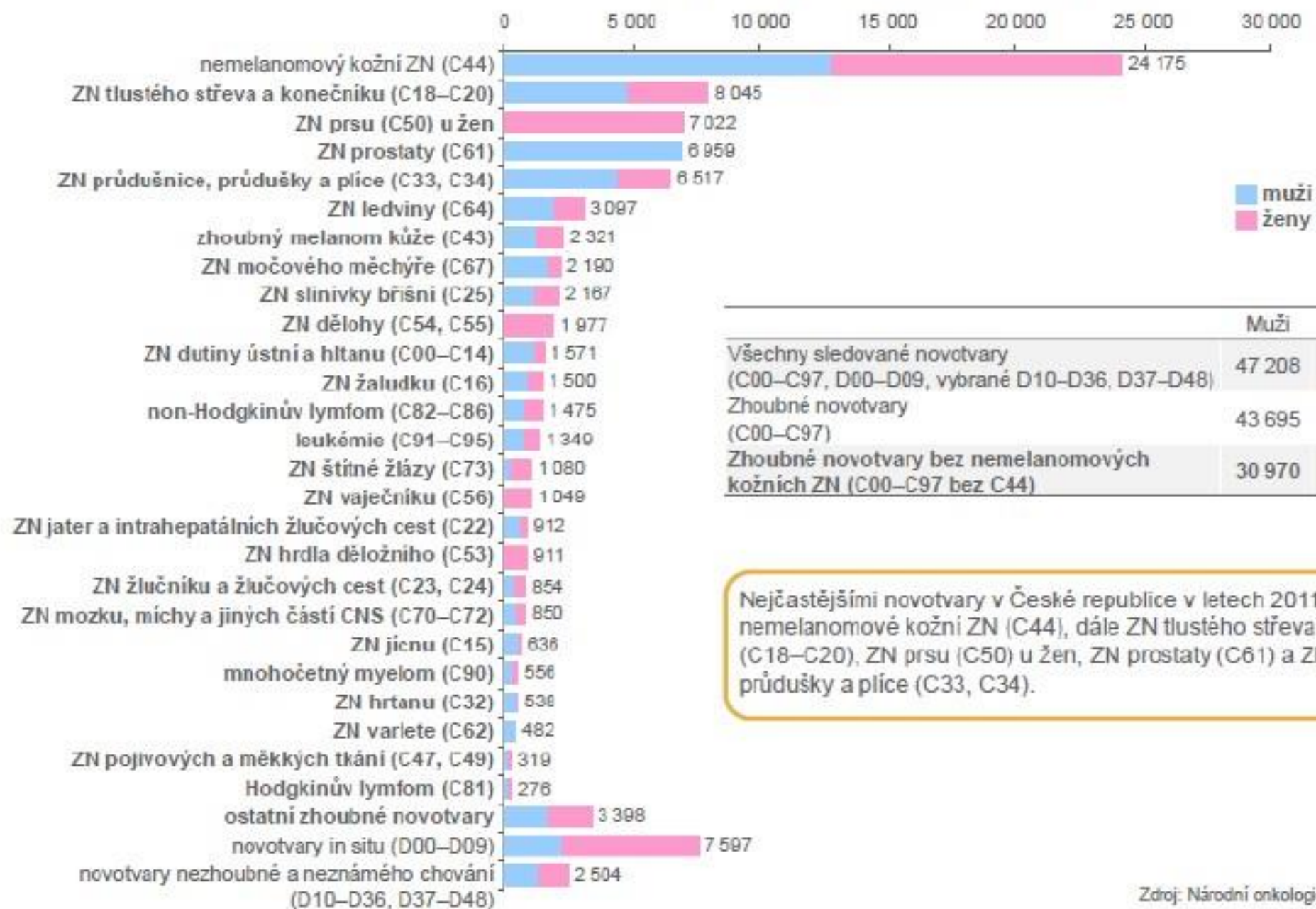
## 4.2 Incidence a úmrtnost v roce 2016 - vybrané diagnózy - ženy

*Incidence and mortality in 2016 – selected diagnoses – females*





## 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 plic (C33, C34).



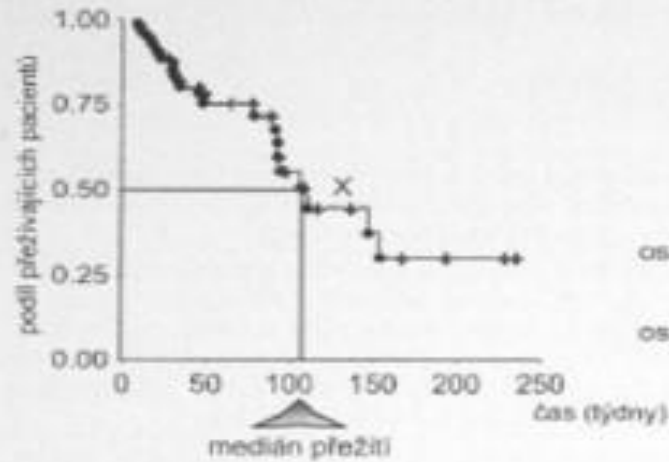
Parametr	Definice
<b>Celkové přežití (Overall survival, OS)</b>	Časový interval mezi datem diagnózy pacienta a datem jeho smrti. Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Analýza může být dle okolností omezena pouze na pacienty s určitou příčinou smrti (primární onemocnění,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

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

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

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

# Kaplan-Meireovy křivky přežití

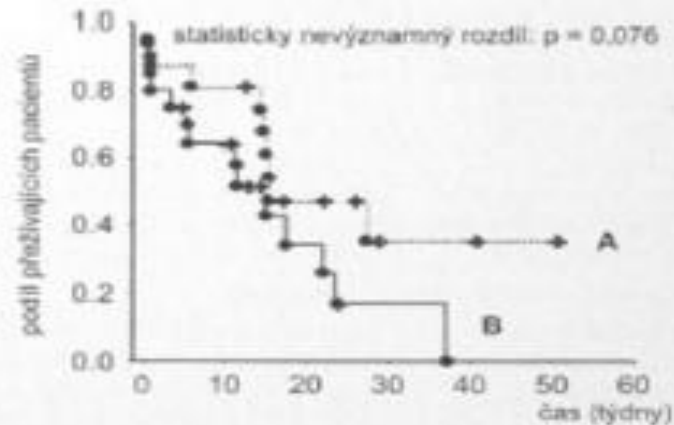
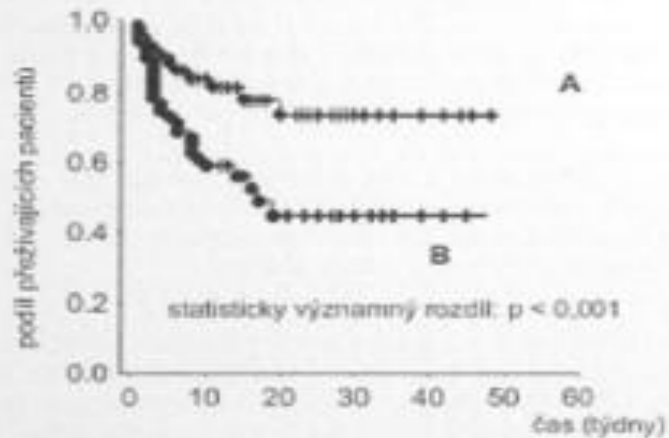


- ✚ - cenzorované body  
tj. případy sledování,  
u kterých ještě není známa  
hodnocená událost
- - body se známou událostí  
a jejím časem; mění tvar křivky

osa Y: podíl přežívajících 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)

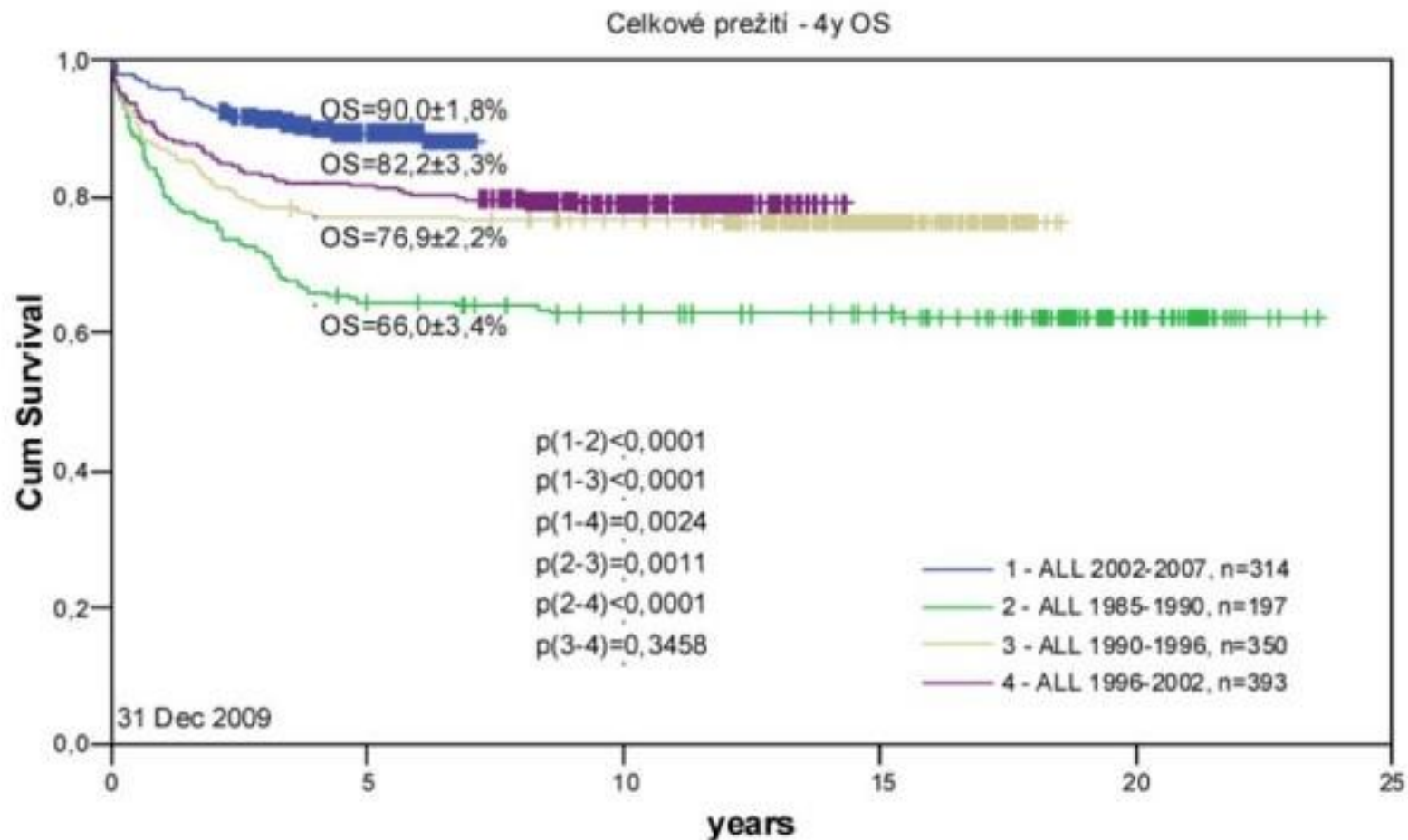
- 1) možný výstup dvou ramen klinické studie (srovnávací analýza):  
A – experimentální větev  
B – placebo
- 2) možné srovnání dvou skupin pacientů z jednoho souboru (stratifikační analýza):  
A – klinické stadium I+II  
B – klinické stadium III+IV

log-rank test: standardní test srovnávací 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 leukémií

## Léčba ALL v České republice 1985 – 2007



(Starý J., [www.linkos.cz](http://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>.

# Formulář hlášení „Incidence novotvaru“

Incidence novotvaru		Pořadí novotvaru	Evid. č. novotvaru
Vypište sítě orámovanou část <b>povinné údaje</b> *) lze zaškrtnout více možností			
Rodné číslo	Příjmení a jméno	Datum narození	Pohlaví M <input type="radio"/> Ž <input type="radio"/>
		Trvalé bydliště: Obec, okres, PSČ	
Země původu (slovně)		kód	
Datum stanovení diagnózy	K dg. vedla tato vyšetření *)	00 <input type="checkbox"/> klinicky jasné 01 <input type="checkbox"/> klinické vyšetření	02 <input type="checkbox"/> laboratorní vyš., markery 04 <input type="checkbox"/> cytologie
Diagnóza (slovně)		08 <input type="checkbox"/> histologie metastázy 16 <input type="checkbox"/> histologie primár. nádoru	32 <input type="checkbox"/> pítva 99 <input type="checkbox"/> DCO
Kód MKN-10		kód	
Lateralita 1 <input type="radio"/> vpravo 2 <input type="radio"/> vlevo 3 <input type="radio"/> oboustranně 4 <input type="radio"/> odpadě 9 <input type="radio"/> neznámo			
Morfologie hist. <input type="radio"/> cyt. <input type="radio"/>		kód topograf. C	kód morf.
TNM T	N	M	pTNM y
pT	pN	pN vyš.	pN poz.
sn	pM	Klinické stadium (0,I,II,III,IV)	
Riziková kategorie (trofoblast)		Sérové nádorové markery (varle)	p16 pozitivní (orofarynx)
Lokalizace metastáz *)		0001 <input type="checkbox"/> plic 0002 <input type="checkbox"/> kostní dřeň 0004 <input type="checkbox"/> kost 0008 <input type="checkbox"/> pleura	0016 <input type="checkbox"/> játra 0032 <input type="checkbox"/> peritoneum 0064 <input type="checkbox"/> mozek 0128 <input type="checkbox"/> nadledviny
Rozsah onemocnění		0256 <input type="checkbox"/> uzliny 0512 <input type="checkbox"/> kůže	1024 <input type="checkbox"/> jiný orgán 0000 <input type="checkbox"/> neznámo
Datum hlášení		Jméno a podpis hlásícího lékaře	Razítko zdravot. pracoviště
Identifikace hlásícího zdravotnického pracoviště		Pracoviště hlásící novotvar *)	
IČ	PČZ	PČDP	odd.
01 <input type="checkbox"/> stanovilo diagnózu novotvaru		02 <input type="checkbox"/> léčí pacienta s novotvarem	
kód		kód	

ver 26 2018.01

Národní onkologický registr, ÚZIS ČR: <http://www.uzis.cz/registr>



## ZHOUBNÉ NOVOTVARY (C00–C97)

**C00–C75 Zhoubné novotvary podle zjištění nebo předpokladu primární, určených lokalizací, vyjma mízní, krvetvorné 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 nitrohrudních  
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, krvetvorné 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 image shows a screenshot of the SVOD website. The main header reads "EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE". A navigation menu on the left includes "O PROJEKTU", "AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ", "SOFTWARE SVOD", "EPIDEMIOLOGICKÉ ANALÝZY", and "PRŮVODCE ANALÝZAMI". Below the menu is a search bar and a list of links: "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 section titled "AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ" with a sub-section "Epidemiologické analýzy". A red circle highlights the "INCIDENCE A MORTALITA" link. Below it is a table with columns "REGION" and "SOUHRN".

A red-bordered window is overlaid on the right, titled "INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase". It contains a human figure with a pink circle on the breast area. Below the figure is the text "Přímo zobrazit všechny diagnostické skupiny". To the right of the figure is a list of cancer codes under the heading "VI. NÁDORY PRSU": "C50 - Žláza", "D95 - Carcinoma in situ prsu", and "C50.D95 - Nádory prsu".

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

# 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 MOÚ

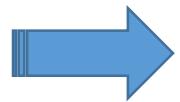


- Od založení BBM v roce 2000 byly veškeré vzorky archivovány v hlubokomrazicím zařízení při teplotě  $-80^{\circ}\text{C}$ . V roce 2007 došlo k vybudování nových prostor určených pro BBM, umožňujících archivaci vzorků v parách kapalného dusíku při teplotě  $-160^{\circ}\text{C}$  či za jiných specifických podmínek ( $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $-80^{\circ}\text{C}$ ).
- 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).

# 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



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

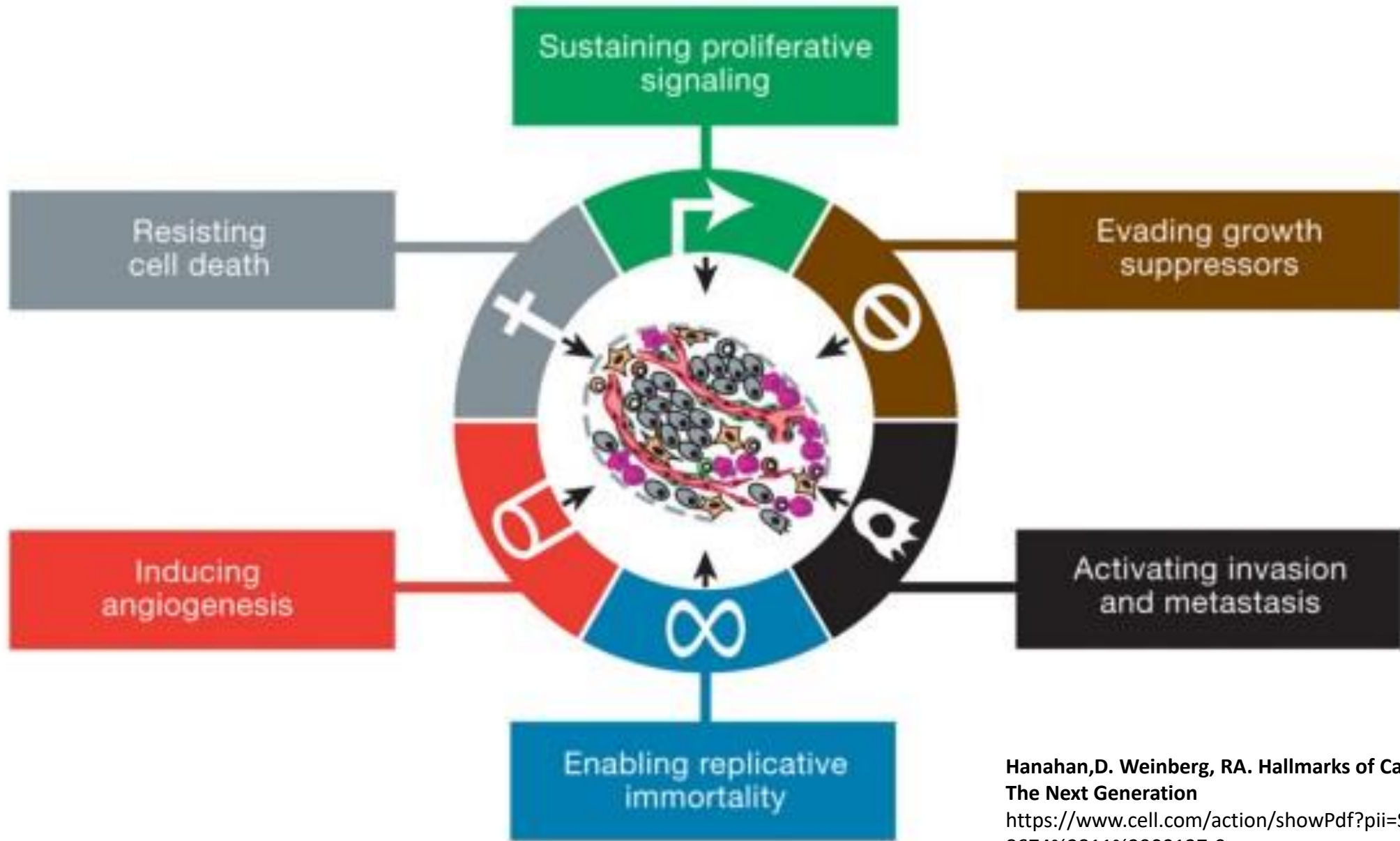
**věk – nejčastěji 6.-7. decenium**

sporadické formy 70 %

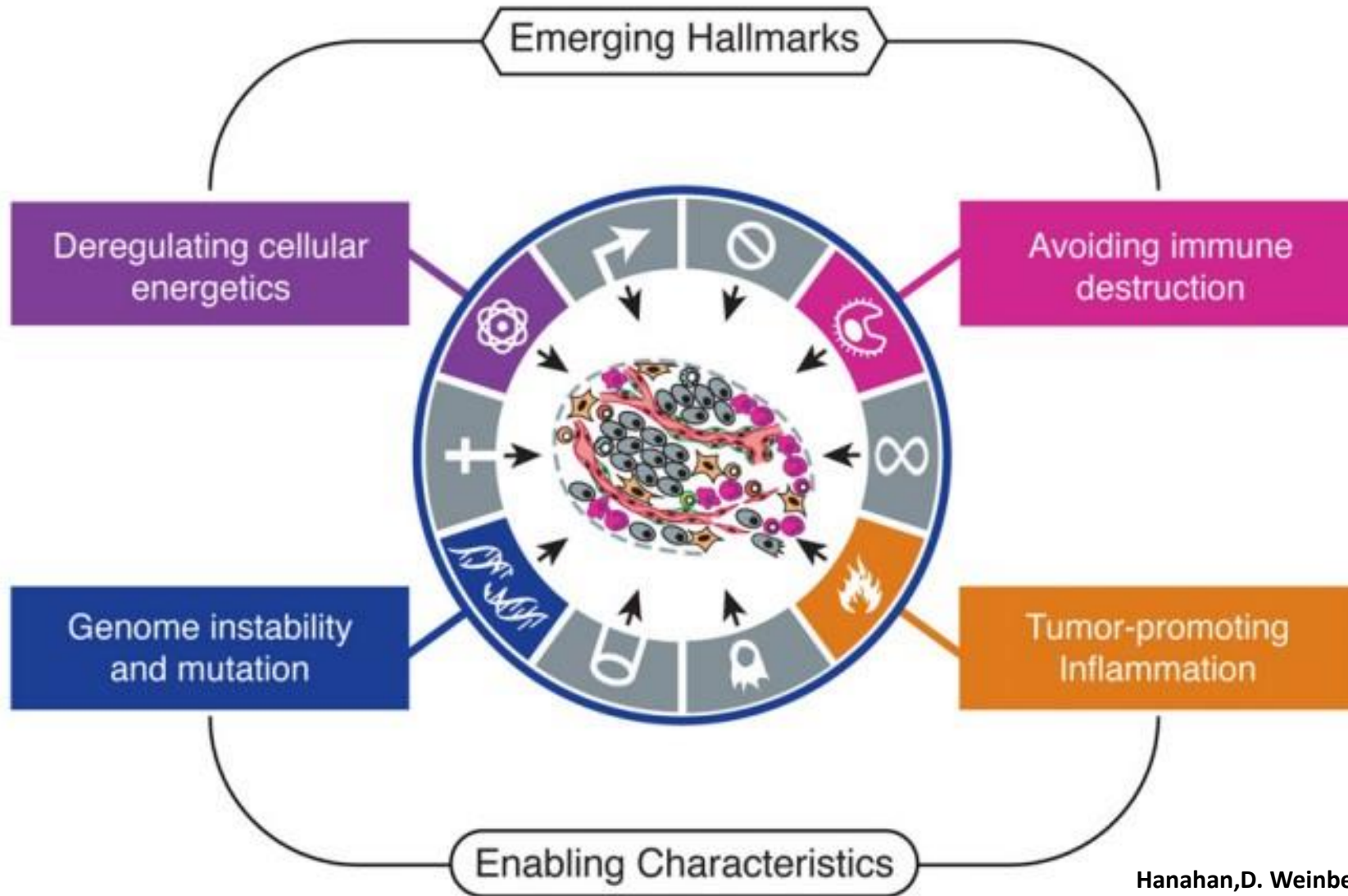
- **Vnitřní faktory – vrozené mutace** - genetická predispozice, familiárně dědičné nádorové syndromy

spontánní mutace, genomová instabilita

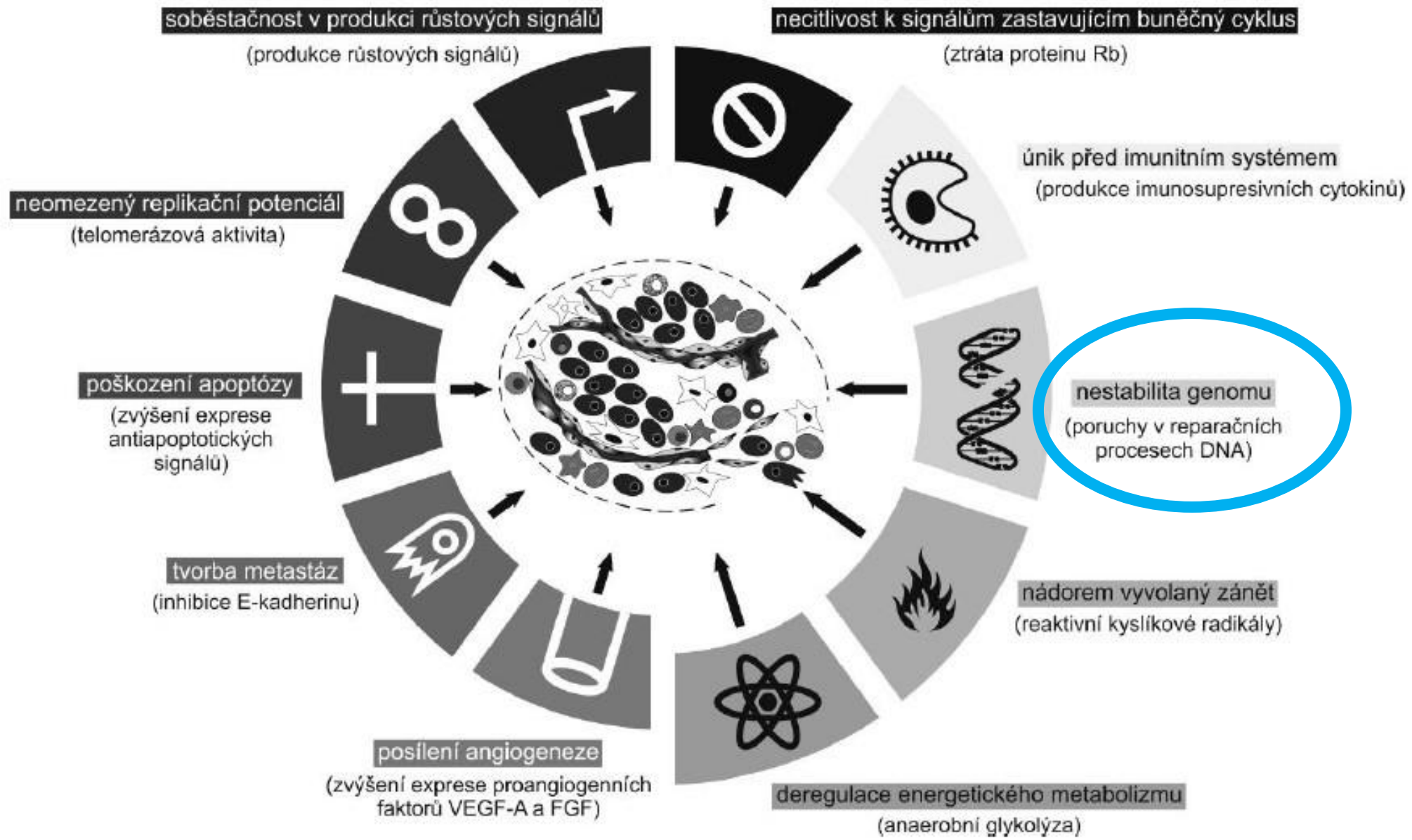
15-25 % familiární, 5-10 % nádorů je hereditárního původu



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



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



## **Onkogeny**

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

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

Inaktivace přispívá k procesu maligní transformace

Ztráta heterozygotnosti *LOH (loss of heterozygosity)*

**Epigenetické změny - reverzibilní změny genové exprese**

aberrantní hypermetylace DNA + inaktivace nádorových supresorů



# Genetická nestabilita a mutace

## 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

# 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

## **Nezávislost na růstových faktorech**

Autokrinní signalizace- produkce vlastních růstových faktorů

Zvýšená exprese či strukturální změny receptorů pro růst. faktor

Poškození signalizačních kaskád – onkogen RAS

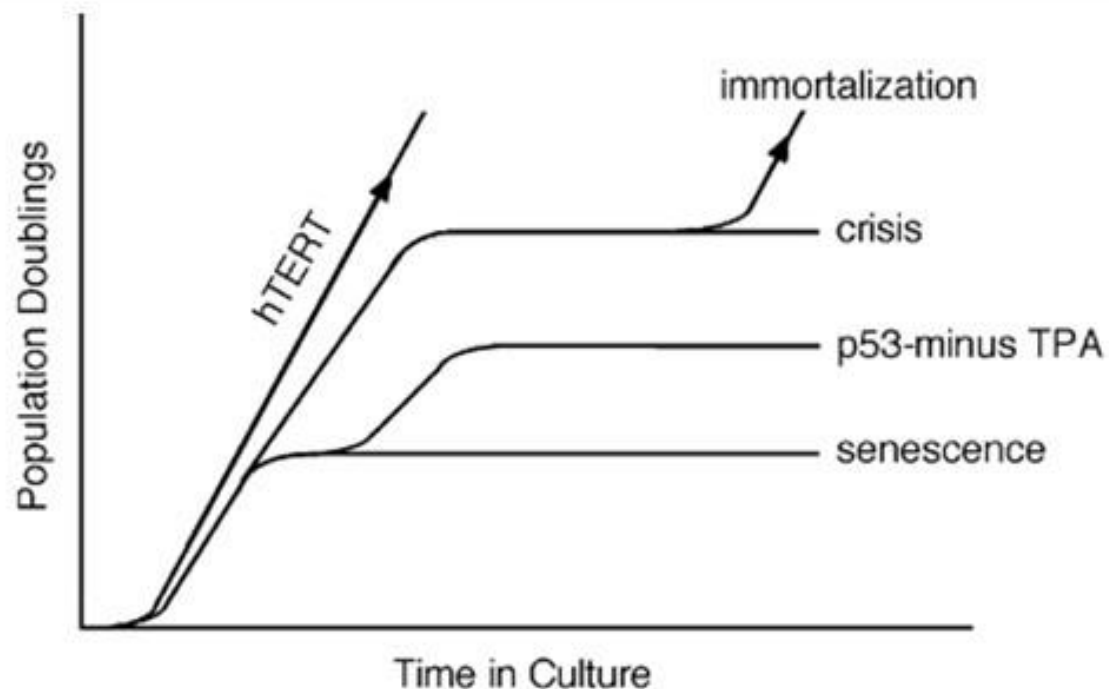
## **Poškozená regulace buněčného cyklu**

**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

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

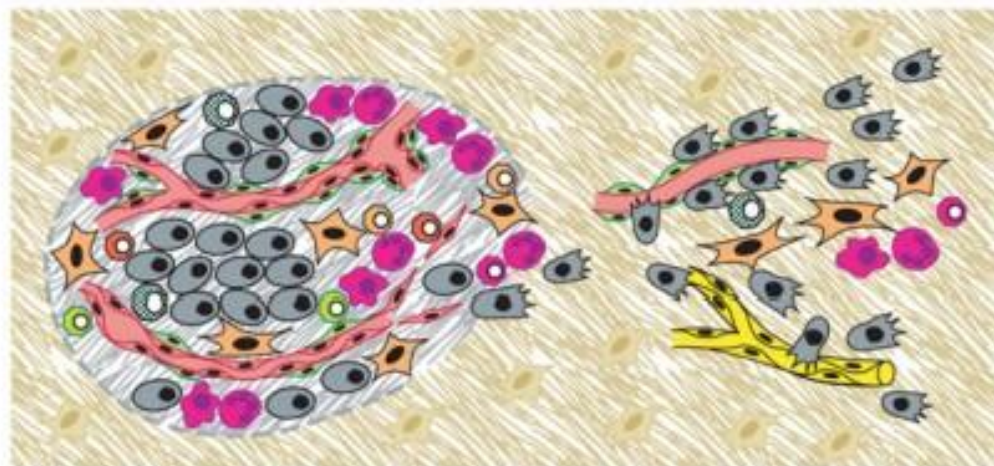
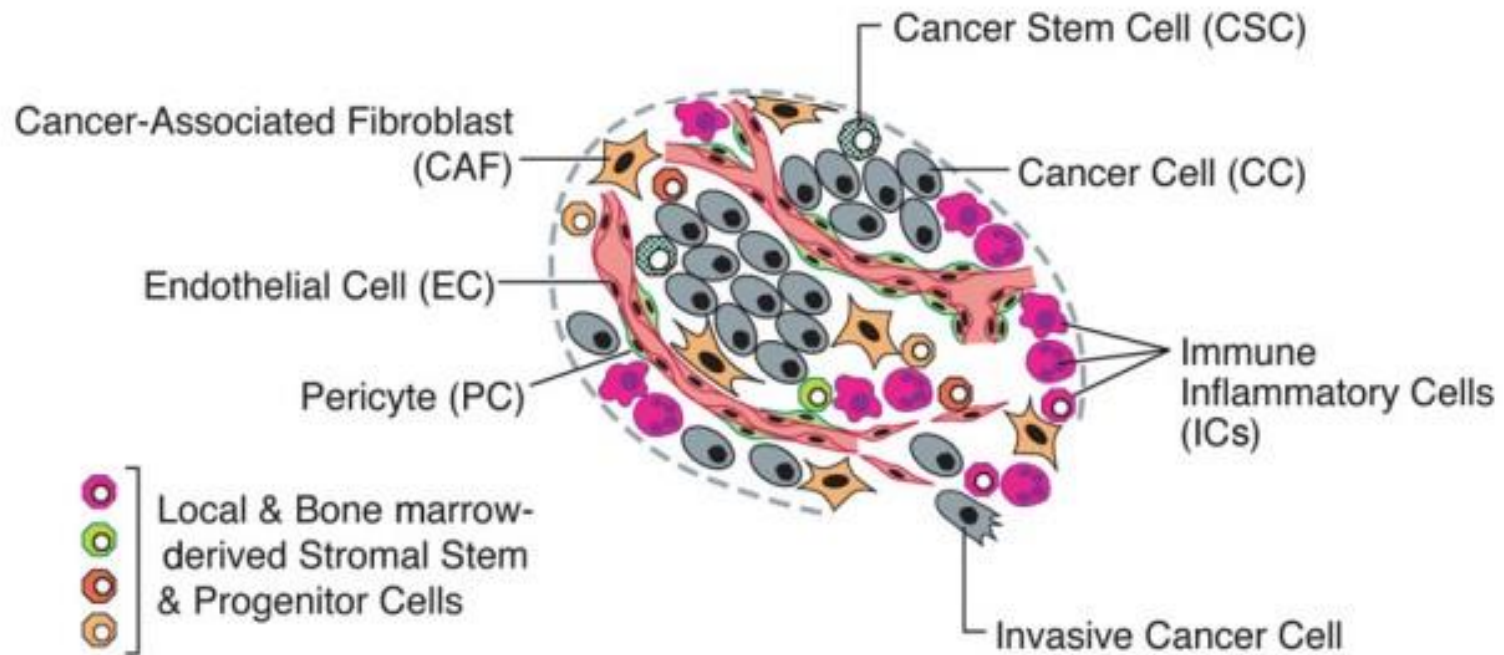
Proangiogenní/antiangiogenní faktory <sup>hypoxie</sup>  angiogenní switch

i/ kyslík a živiny, endoteliální buňky stimulují růst nádor bb.

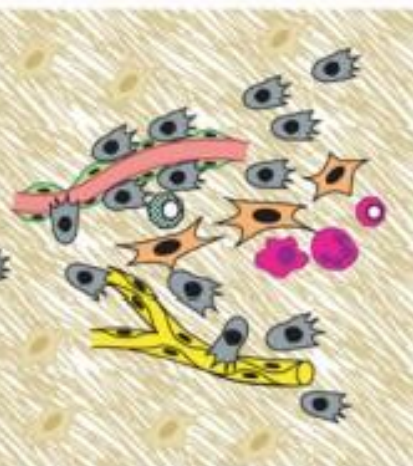
ii/ snažší přístup do cirkulace a metastazování

Chaotická nádorová vaskulatura





Core of Primary Tumor microenvironment



Invasive Tumor microenvironment



Metastatic Tumor microenvironment

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

## Invazivita a migrace

Zvyšující se heterogenita nádorové populace, vznik subklonů

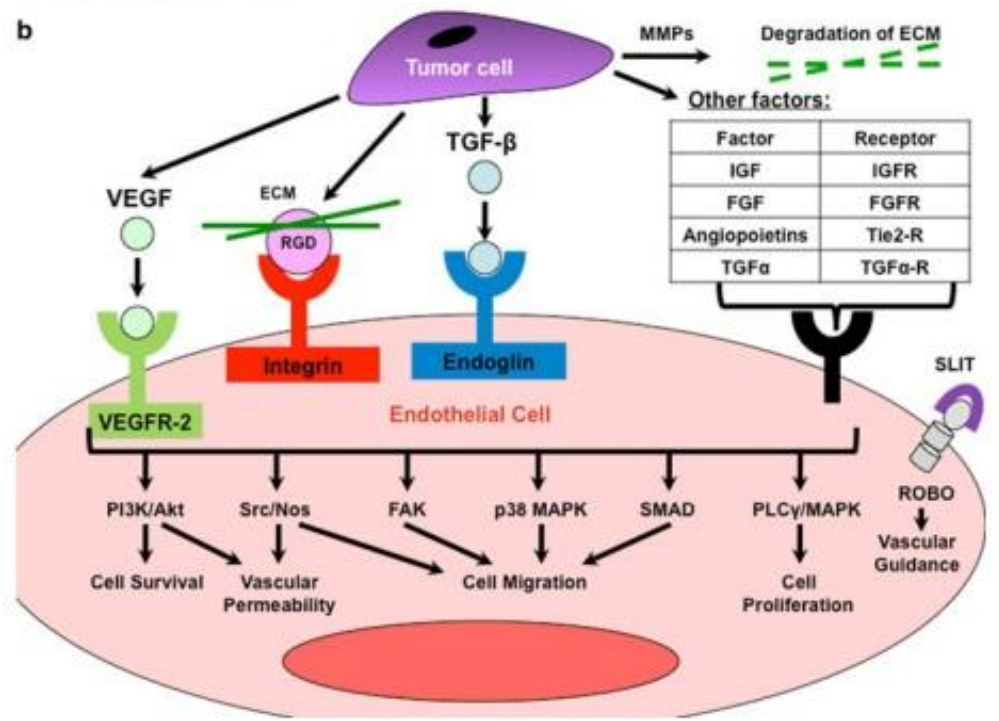
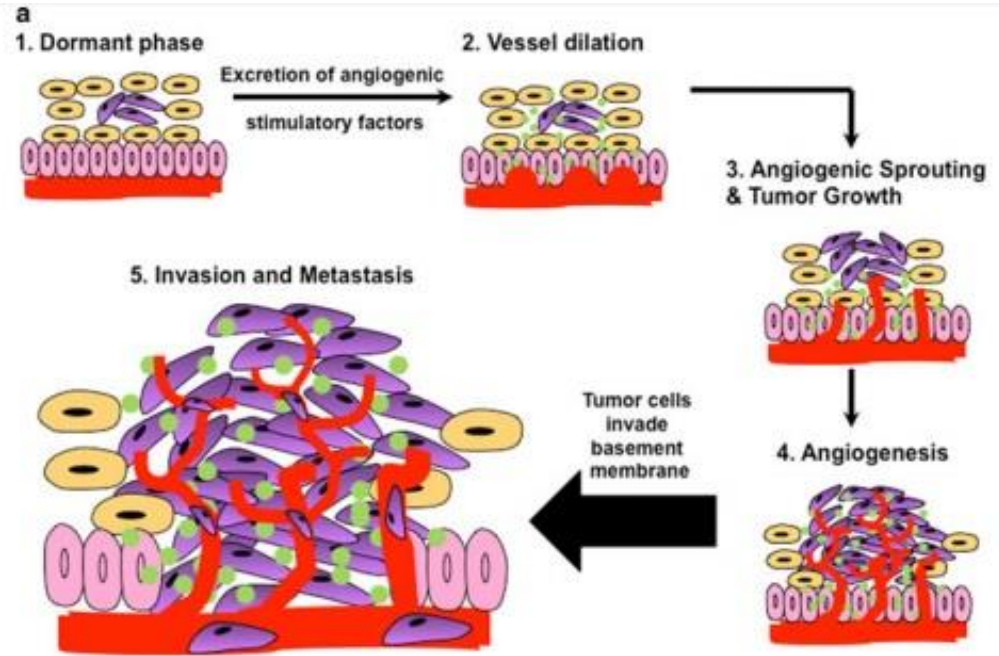
### Metastatická kaskáda

**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



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

# 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, 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

- **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**

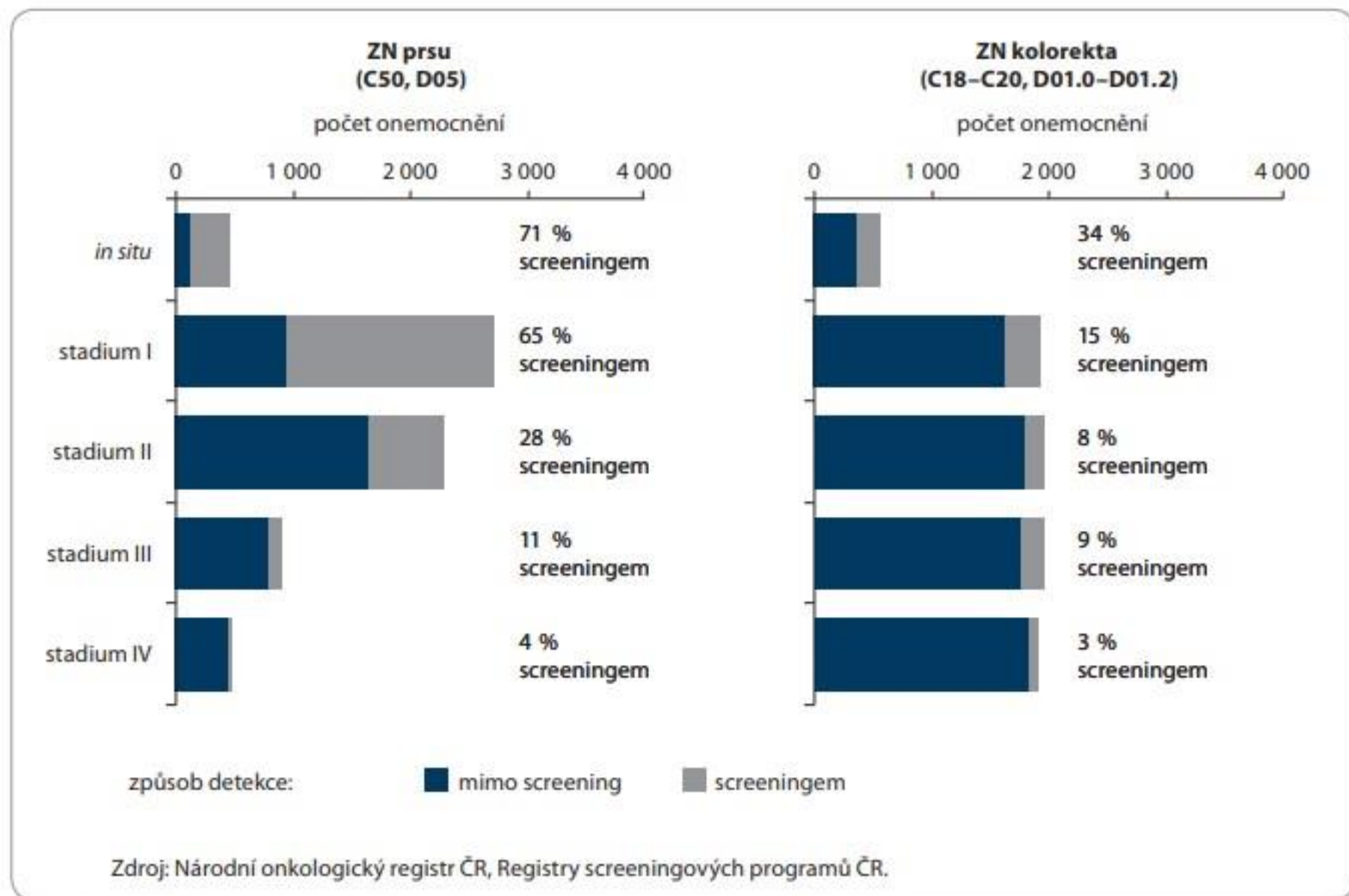
Pilotní studie zaměřené na časnou diagnostiku **nádorů u seniorů jako specifické skupiny s vysokým onkologickým rizikem** a limitovanými možnostmi léčby

# 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

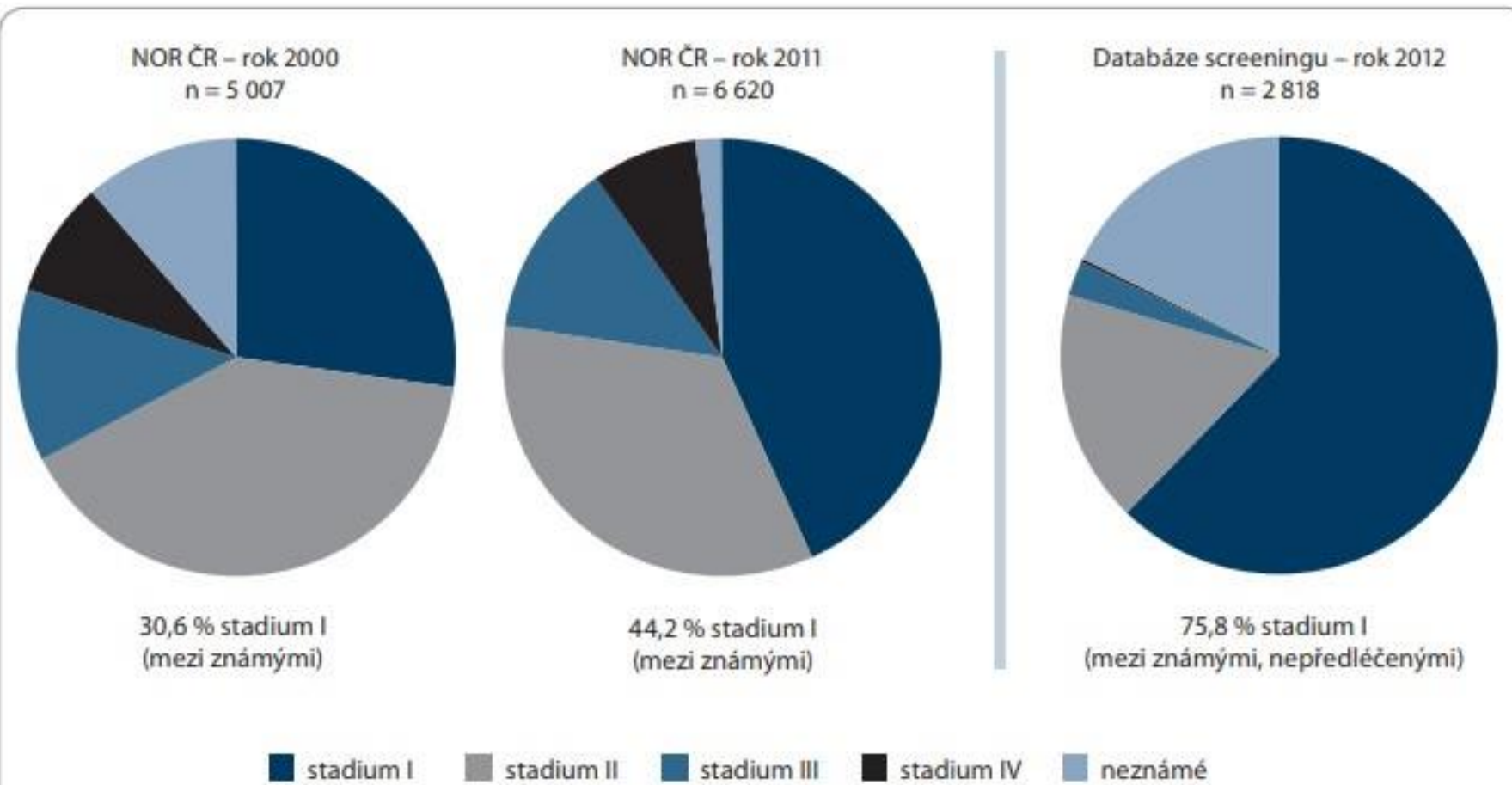
**Tab. 1. Programy pro screening nádorových onemocnění dle doporučení Rady EU a jejich dostupnost v ČR.**

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



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



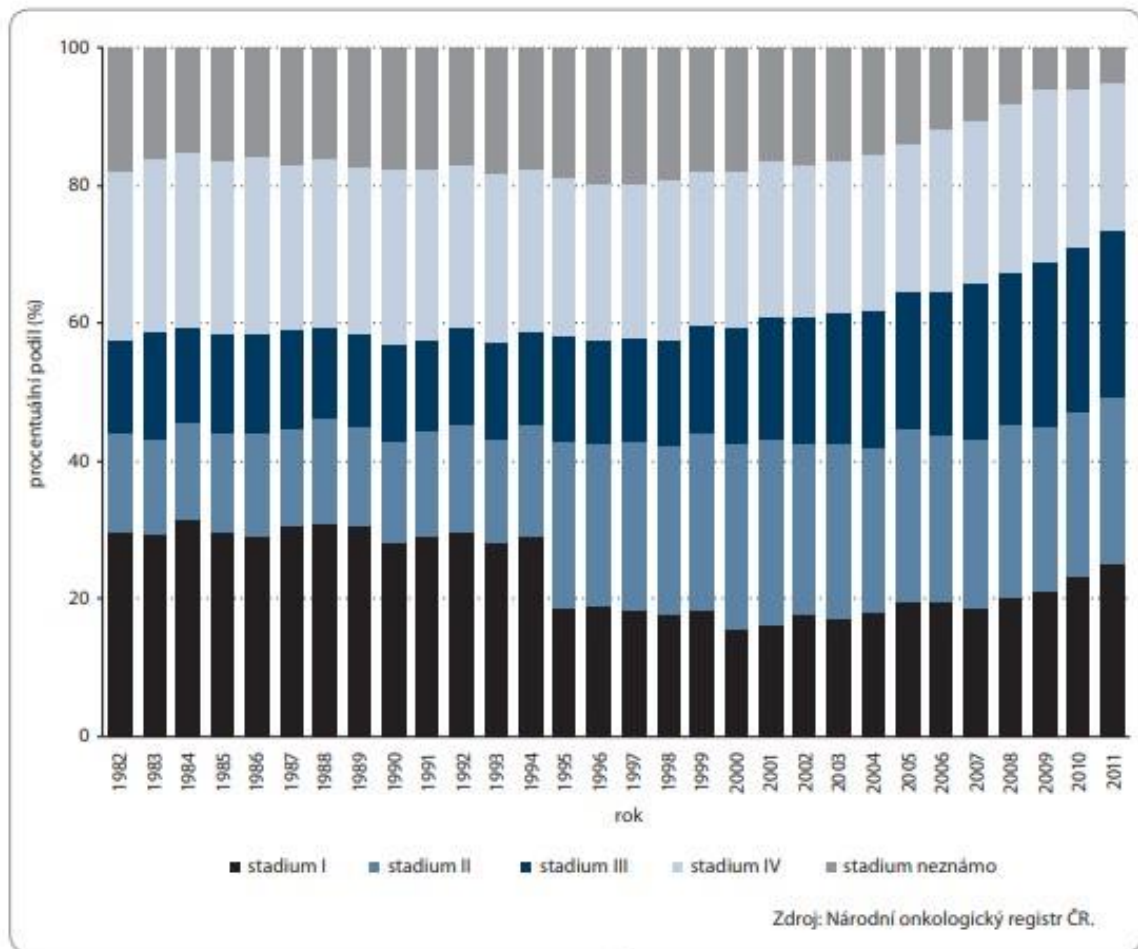


Zdroj: Národní onkologický registr ČR.

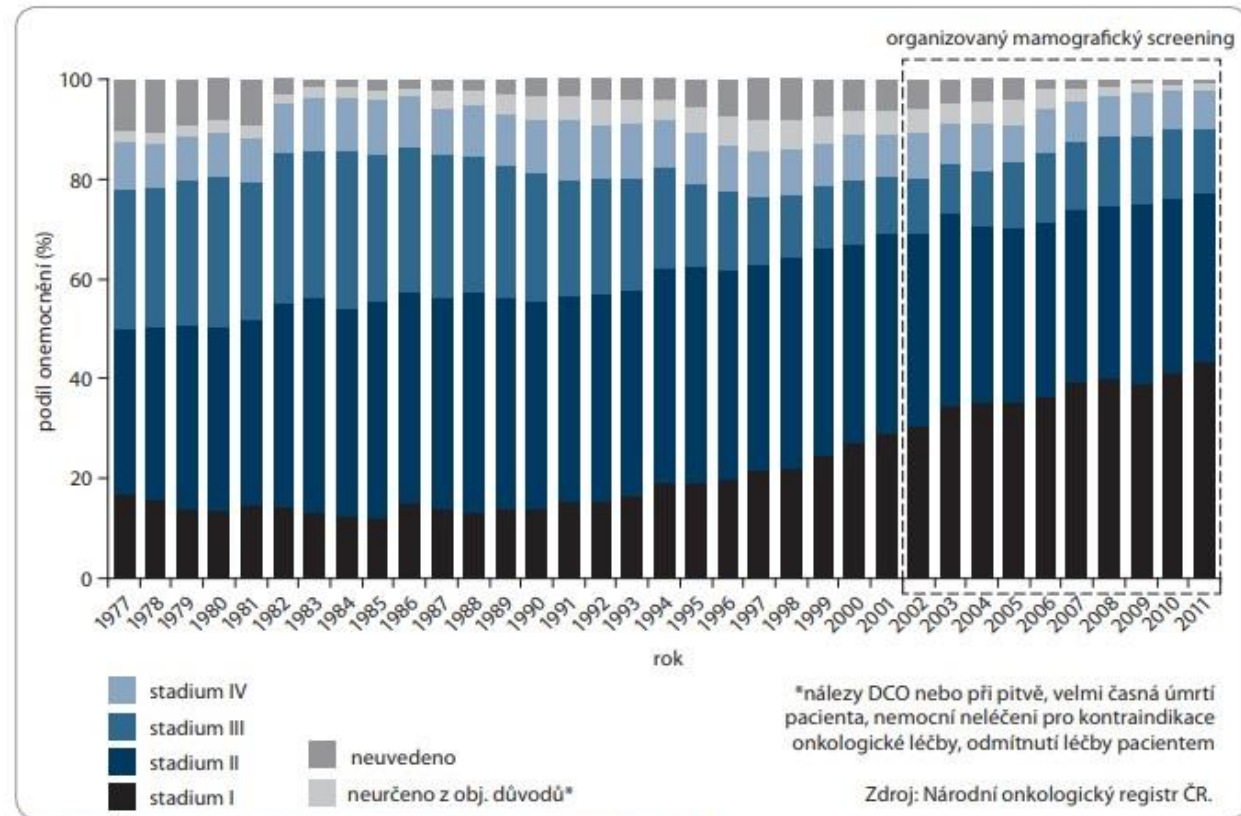
Zdroj: Registr screeningu karcinomu prsu, IBA MU.

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. Vývoj zastoupení klinických stadií kolorektálního karcinomu v ČR.



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

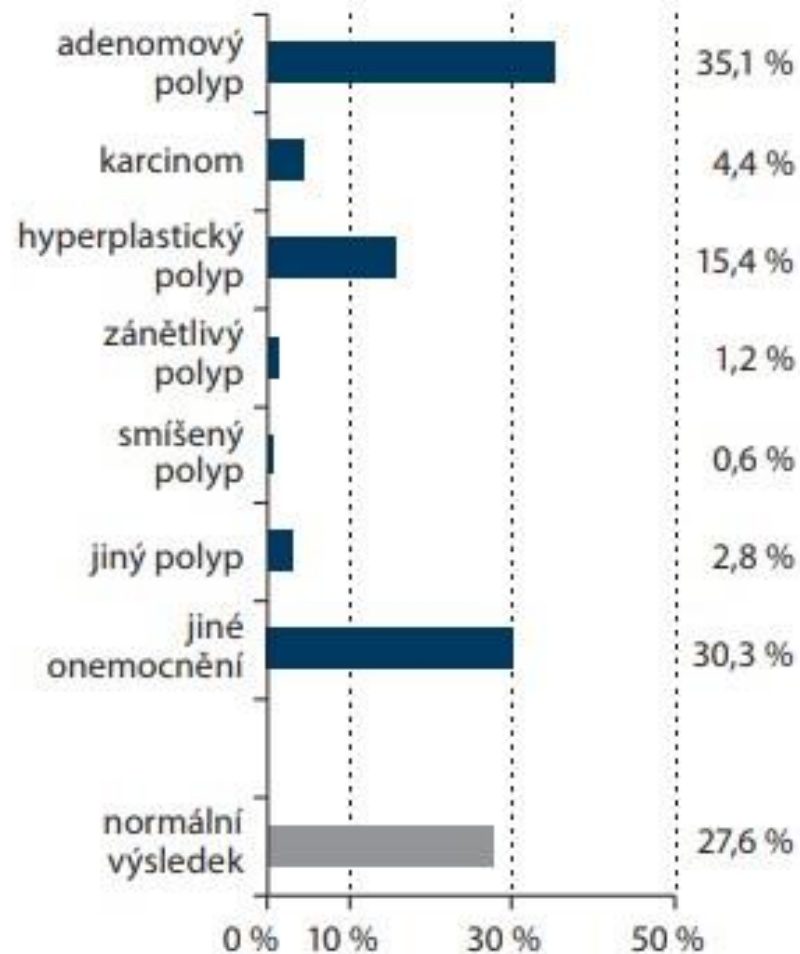
# SCREENING NÁDORŮ TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU / Screeningová strategie:

## 1. testování na okultní krev ve stolici

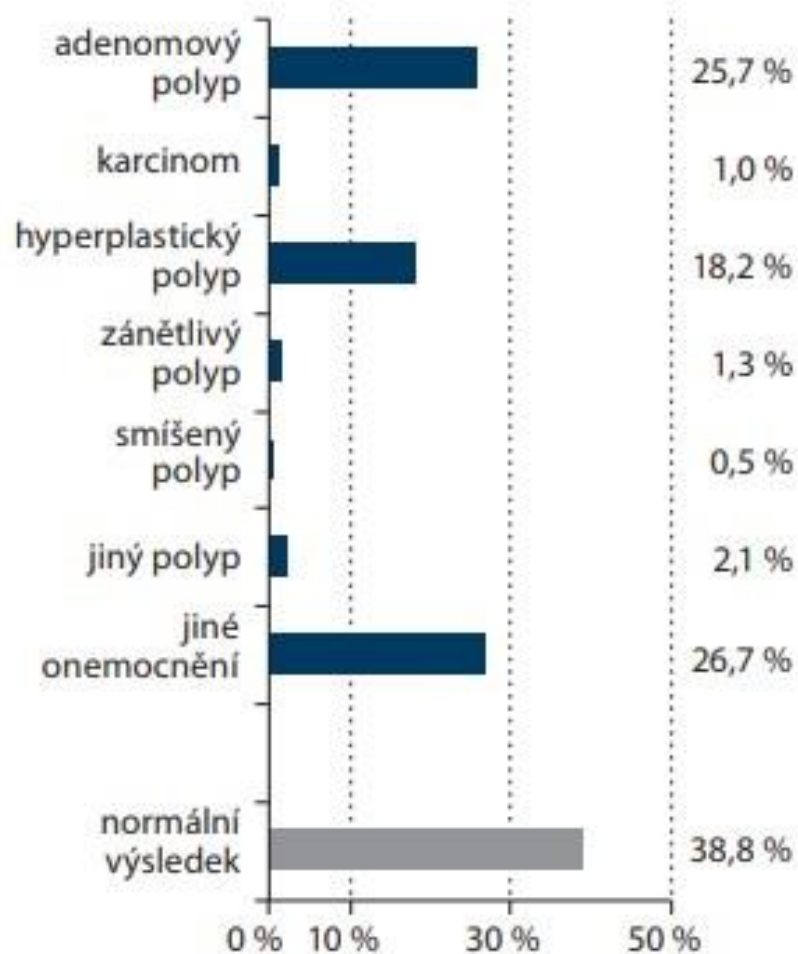
**každoročně nebo 1x za 2 roky.** Při pozitivním nálezu (přítomnosti krve ve stolici) následuje diagnostický program - kolonoskopie event. s odstraněním polypů. Randomizované prospektivní studie prokázaly snížení mortality o 15-33%. **Vyšetření je součástí bezplatné protinádorové prohlídky u praktického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

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

Screeningová kolonoskopie (TOKS+)



Primární screeningová kolonoskopie



Zdroj: Registr screeningu kolorektálního karcinomu, IBA MU.

Obr. 1. Podíly různých nálezů při screeningové a primární screeningové kolonoskopii (2006–2013).



# **SCREENING NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU / zevních rodidel**

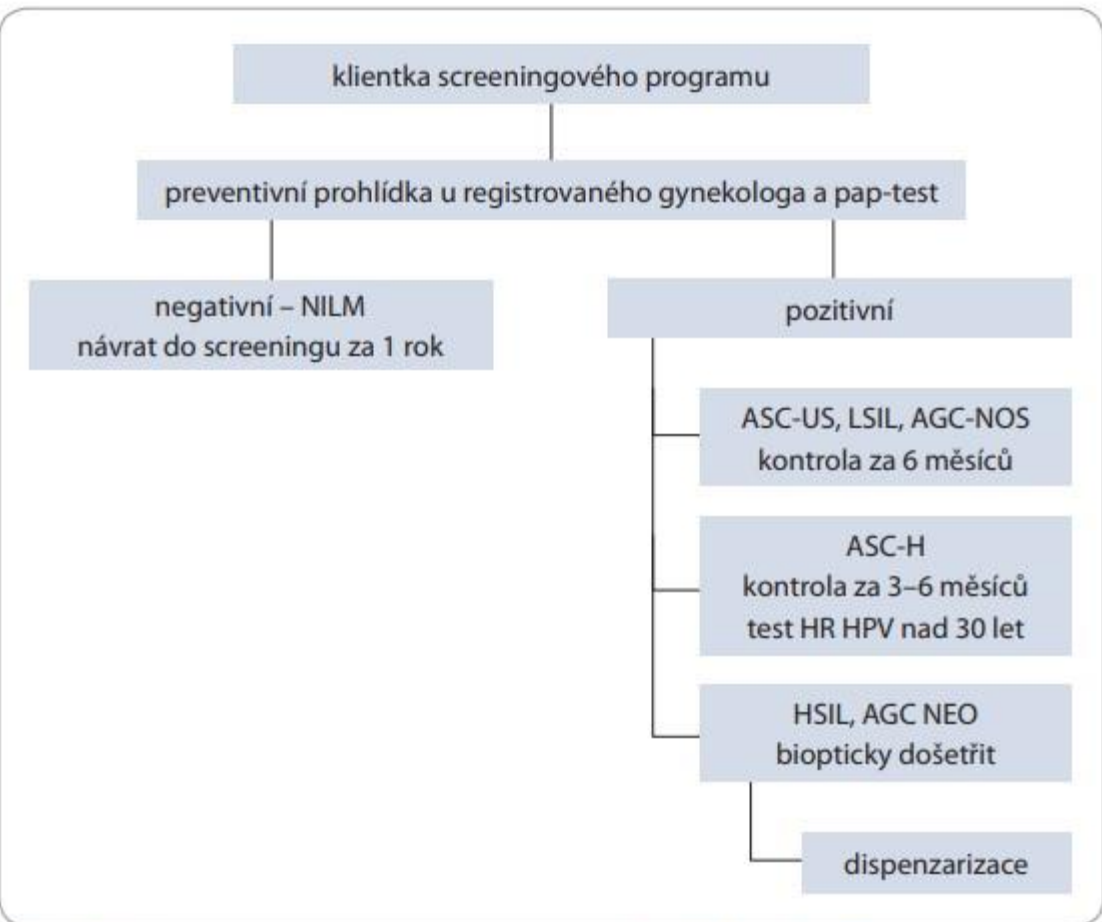
Screeningová strategie:

**zraková kontrola při kolposkopickém vyšetření**

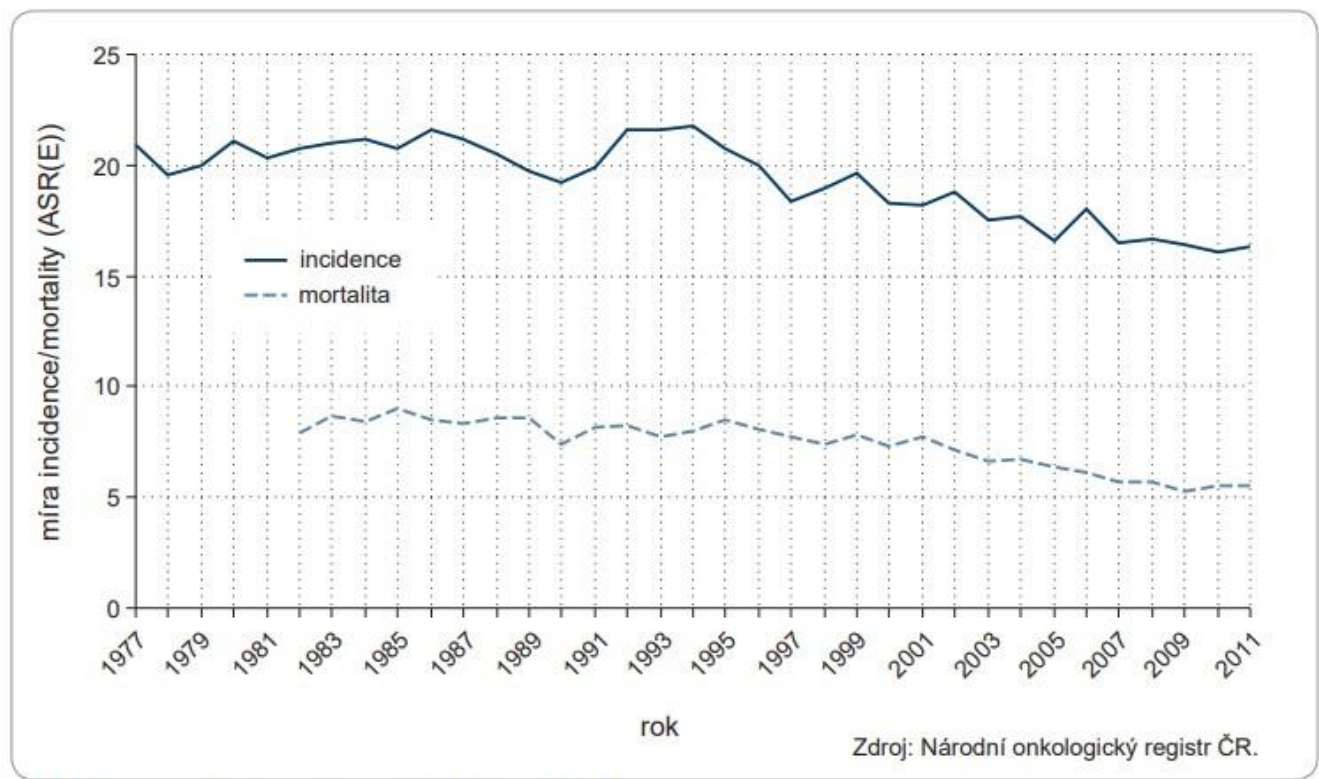
**odběr buněčného materiálu k cytologickému vyšetření nebo v případě nutnosti i odběru bioptického materiálu k přesnějšimu histologickému vyšetření**

**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 žláзовých buněk (spíše neoplastické)	329	390	252	971
<b>Celkem</b>	<b>5 080</b>	<b>5 609</b>	<b>4 523</b>	<b>15 212</b>

## Programy screeningu zhoubných nádorů v ČR



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



**maskoule.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**



- **Terciární prevence**

- si klade za cíl **zachytit případný návrat** onkologického onemocnění po primární léčbě a 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 jakkoliv
- 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





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](http://www.mou.cz)



Děkuji za pozornost