Základy klinické onkologie

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

Cíle přednášek

Základní představa o klinických aspektech onkologie

Orientace v organizaci onkologické péče v ČR

Seznámení s diagnostickými a léčebnými metodami nejčastěji vyskytujících se nádorových onemocnění

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

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

EVROPSKÁ UNIE | esf | MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY | OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost | UNIVERSITAS MASARYKIANA BRUNENSIS

Investice do rozvoje vzdělávání

Tento portál je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

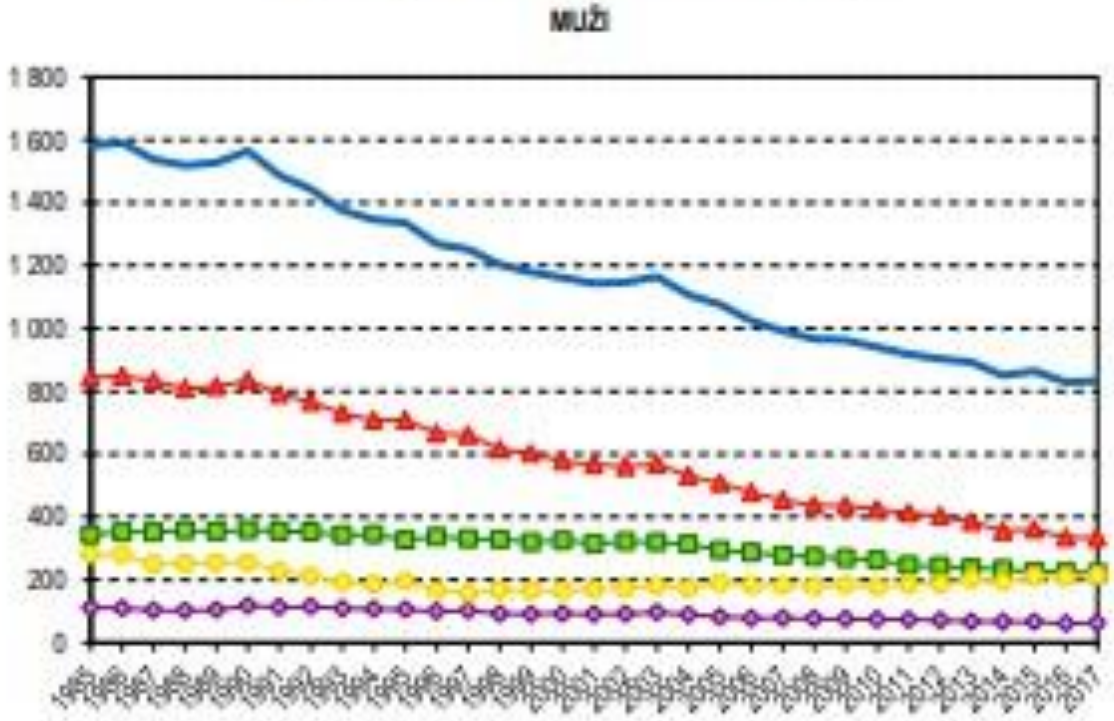
Rozpis přednášek klinická onkologie jaro 2019 – středa 17:00, campus A11/305

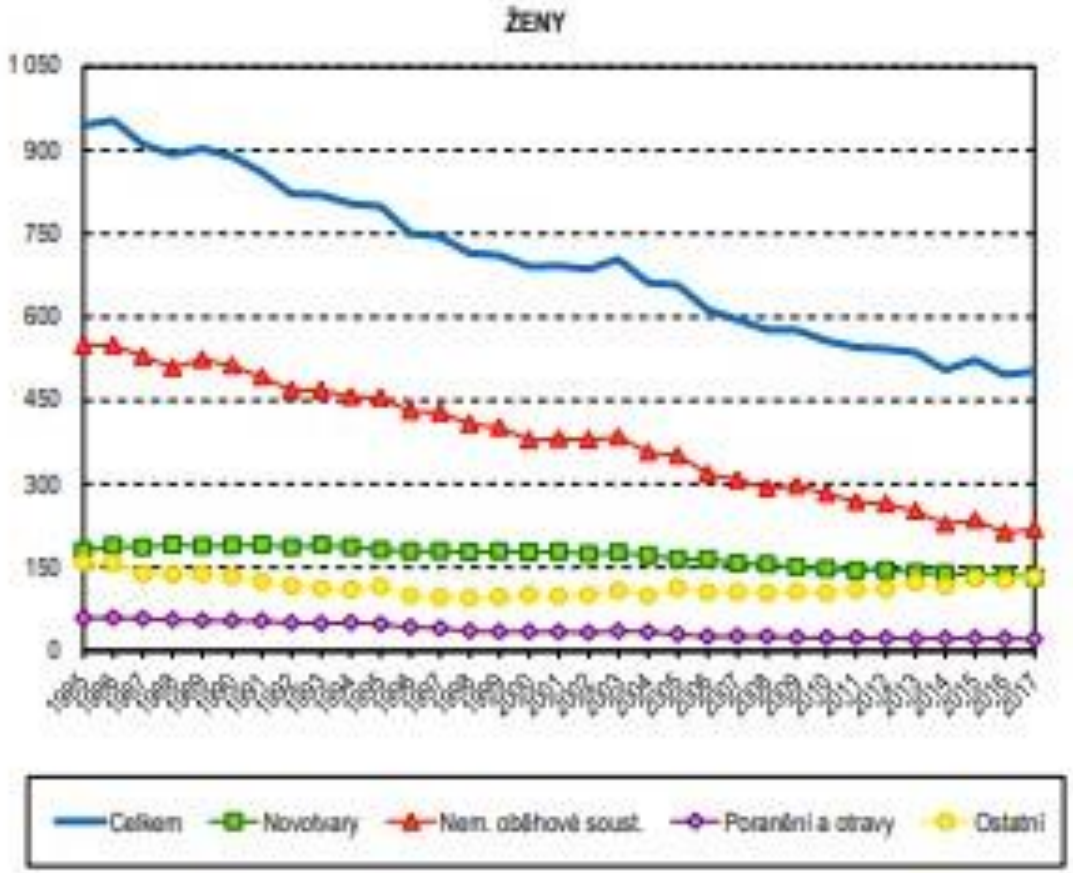
- **19.2.2020** Úvod do obecné onkologie, epidemiologie nádorů, prevence (Zitterbartová)
- **26.2.2020** Rozsah onemocnění v onkologii (staging, MKN-O, TNM). Protinádorová chemoterapie. (Zitterbartová)
- **4.3.2020** Obecná radioterapie (modality, techniky, indikace) (Zitterbartová)
- **11.3.2020** Cílená léčba v onkologii/ výzkum (Rak)
- **18.3.2020** Obecná onkologie - klinické studie, nádory mozku a míchy (Kazda)
- **25.3.2020** Nádory hlavy a krku, paliativní péče (Kazda)
- **1.4.2020** Nádory trávicí trubice (Kazda)
- **8.4.2020** Nádory prsu (Rak)
- **15.4.2020** Gynekologické malignity a nádory kůže (Zitterbartová)
- **22.4.2020** Dětská onkologie + radioterapie u dětských nádorů (Zitterbartová)
- **29.4.2020** Alternativní metody v onkologii, výživa (Dymáčková)
- **6.5.2020** Nádory plic. Nádory prostaty (Kazda)
- **13.5.2020** Zkouškový test (Zitterbartová)
- **20.5.2020** 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

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



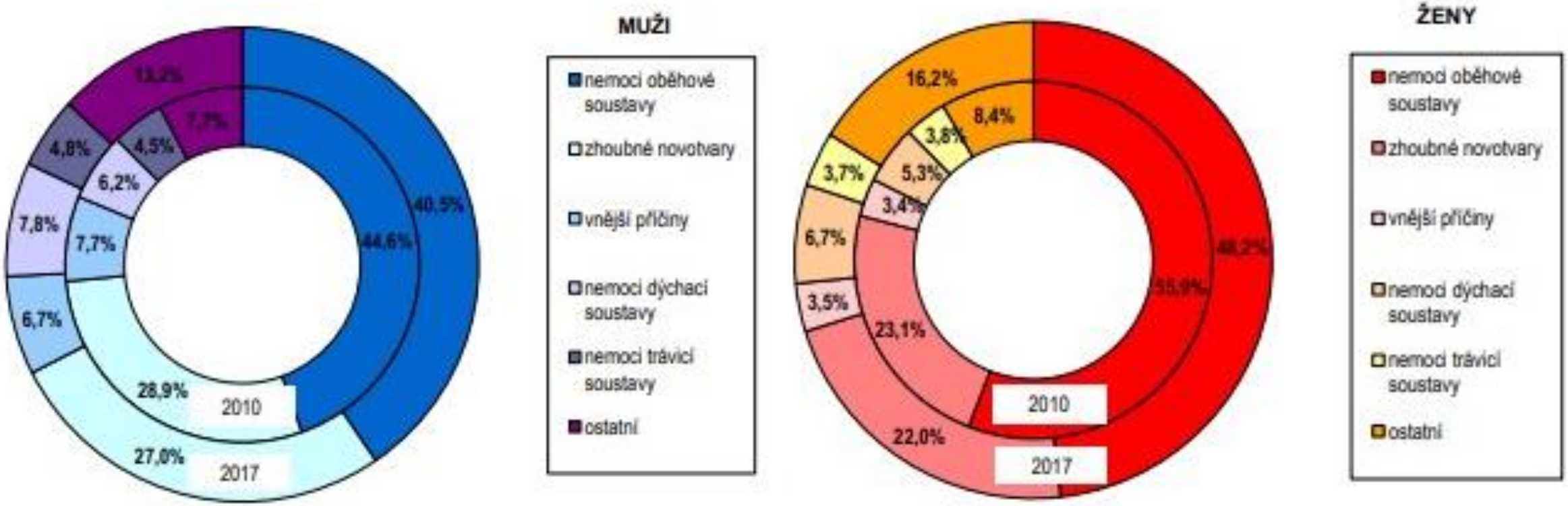


NOVOTVARY

NEMOCI OBĚHOVÉ SOUSTAVY

www.uzis.cz, Zemřelí 2017

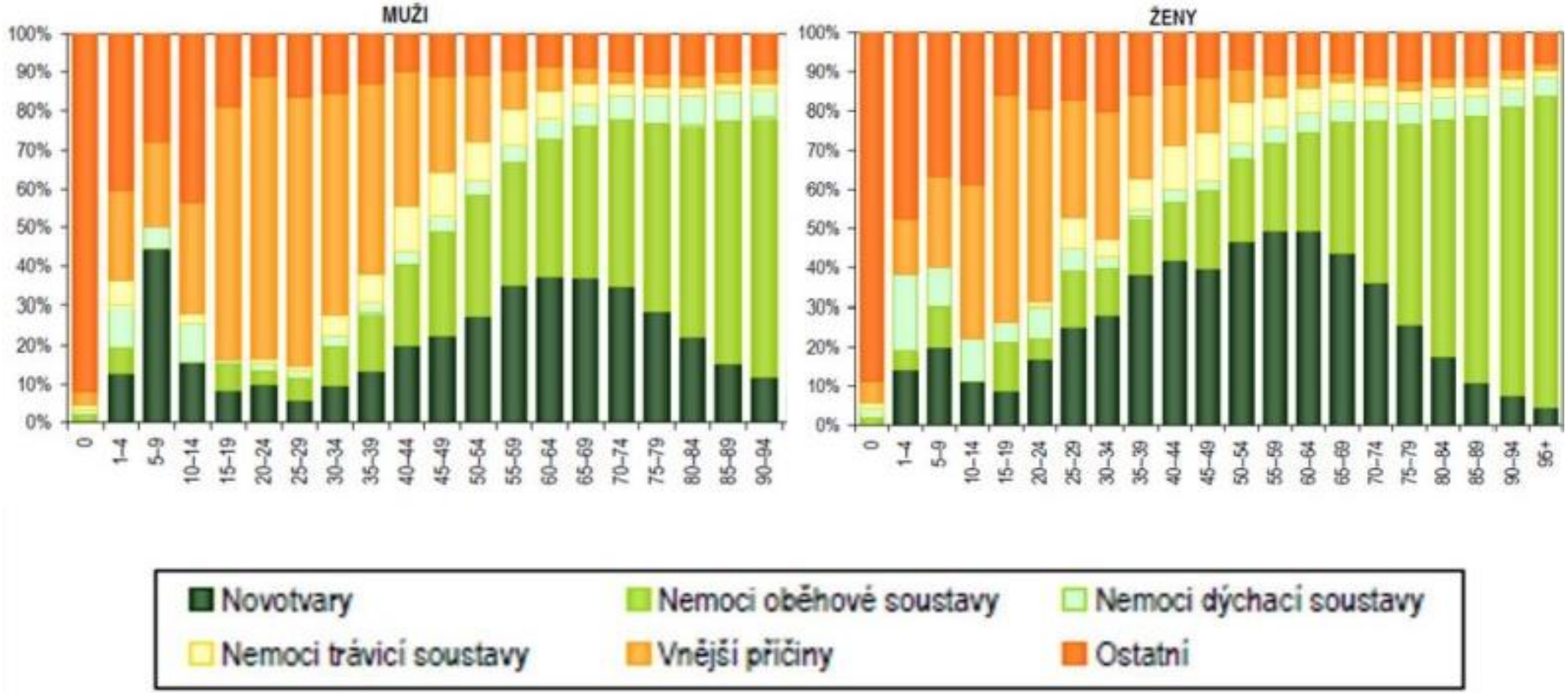
Struktura zemřelých podle příčin v letech 2010 a 2017



Pokles úmrtnosti na zhoubné novotvary u obou pohlaví

www.uzis.cz, Zemřelí 2017

Struktura zemřelých podle příčin smrti a věku



http://www.uzis.cz/

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].

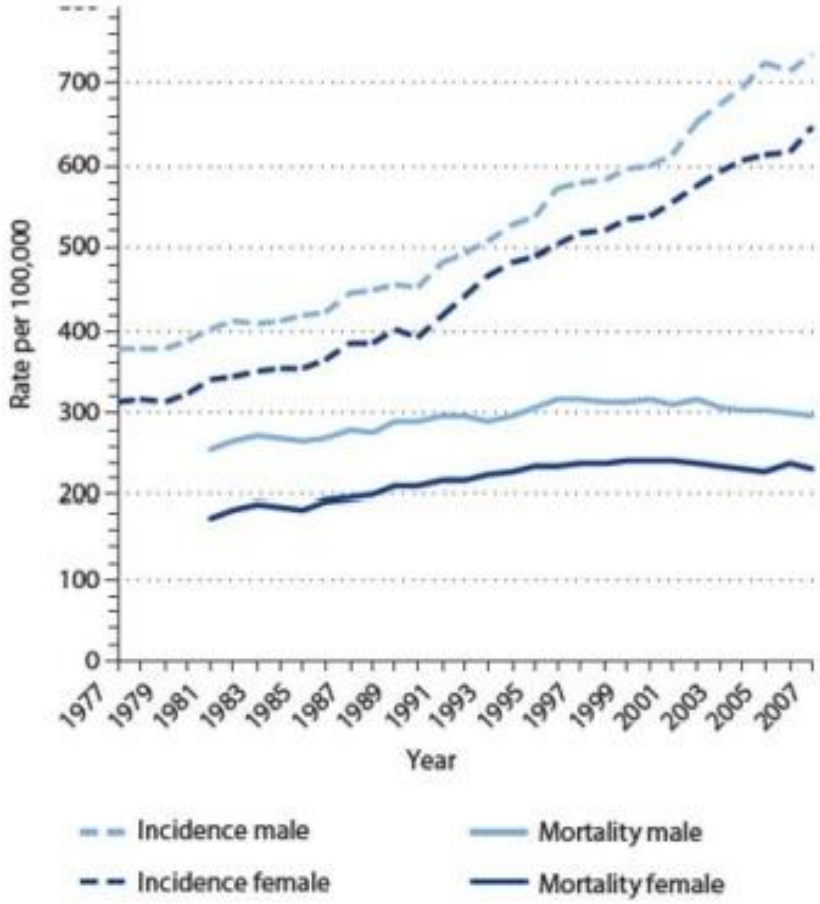
Parameter	Male	Female	Total
Overall incidence			
- Absolute number	37,405	34,352	71,757
- Rate per 100 000	735.9	648.4	691.2
Incidence – ranking of Czech Republic worldwide (ASR, estimate from 2008)[1]	7.	15.	12.
Lifetime cumulative risk of cancer (age 0–75 years)[1]	33.8	24.8	28.9
Overall mortality[2]			
- 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%

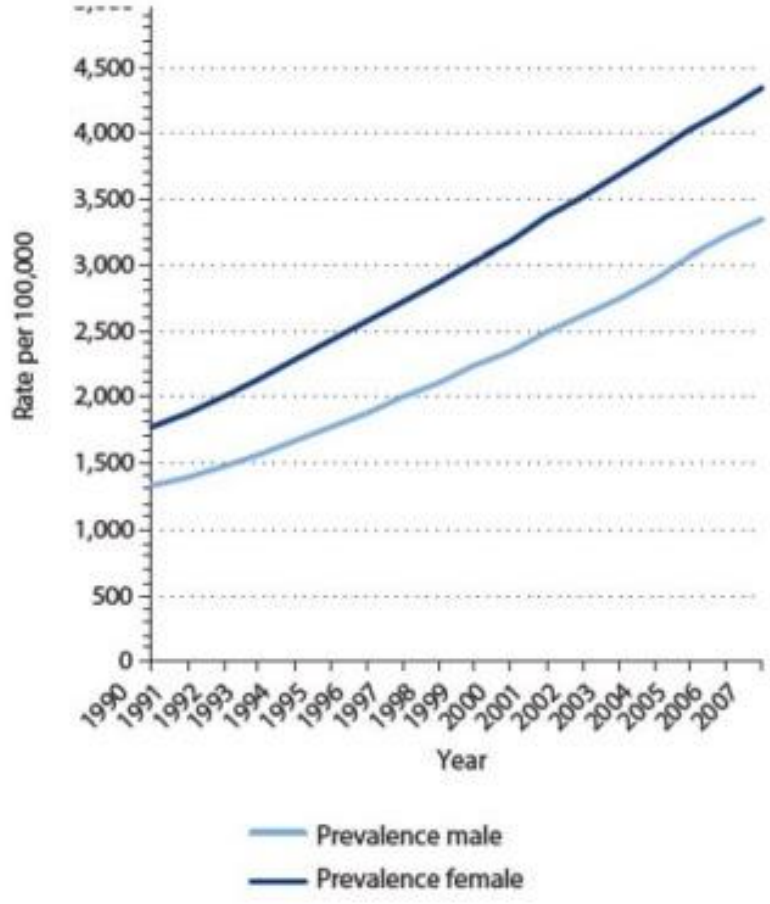
[1] All cancers excluding non-melanoma skin cancer (C00–C97) in age 0–75. Adapted from Ferlay et al [2]; [2] Mortality statistics: Czech Statistical Office [17]

Ročně nově dg.
8000 pac s nádorem tlustého střeva
6500 pac s nádorem prsu
1000 pac s nádorem děložního čípku

Klin Onkol 2010; 23(5): 311–324

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).

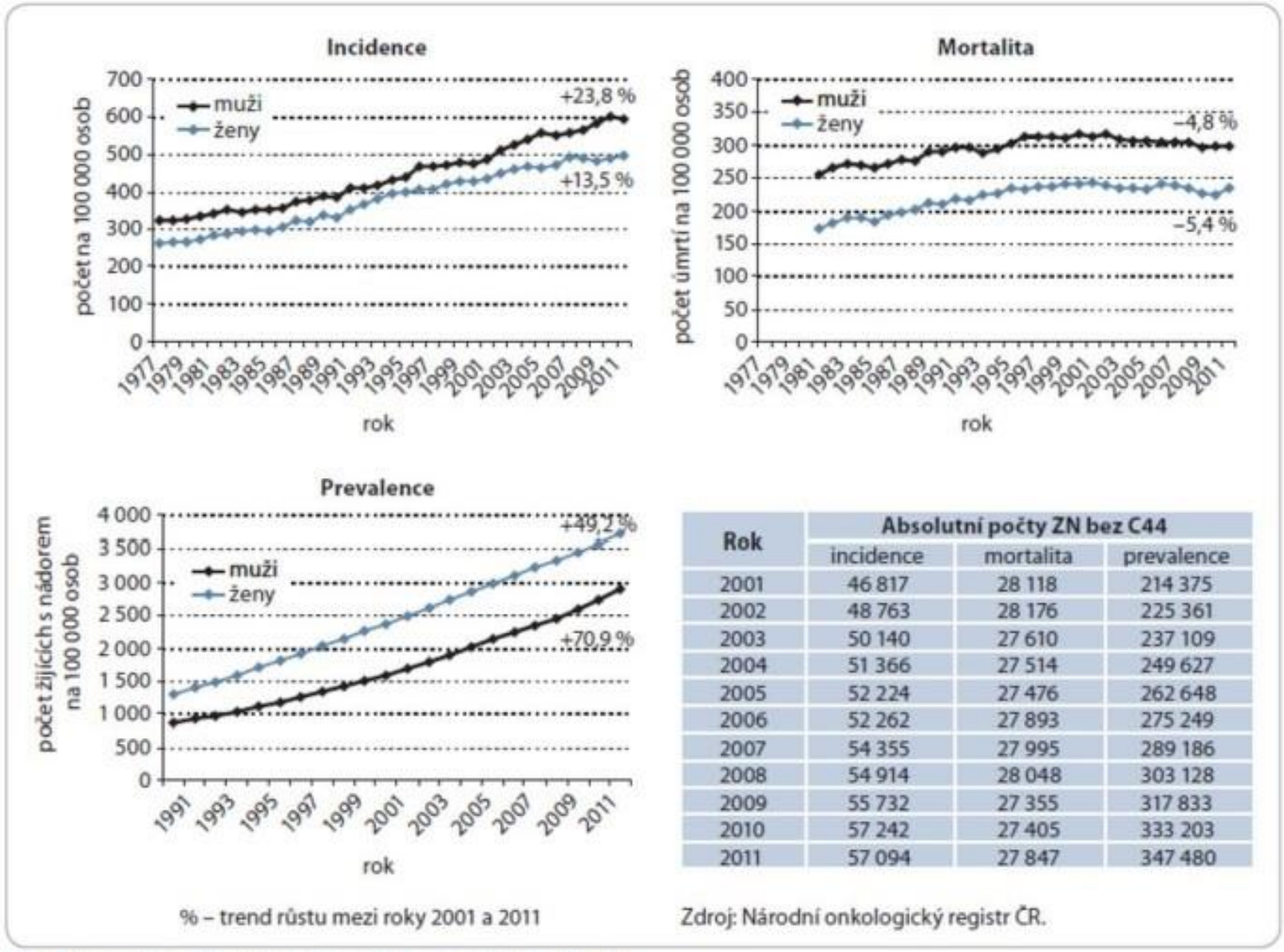




přibližně **každý třetí** občan ČR v průběhu svého života onemocní některým z nádorových onemocnění

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

Klin Onkol 2010; 23(5): 311–324



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

% – trend růstu mezi roky 2001 a 2011

Zdroj: Národní onkologický registr ČR.

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

Dušek L. et al., Klinická onkologie. 2014; 27(Supplementum 2): 19-39.

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

Klin Onkol 2010; 23(5): 311–324

Nejčastější zhoubné nádory u českých žen

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

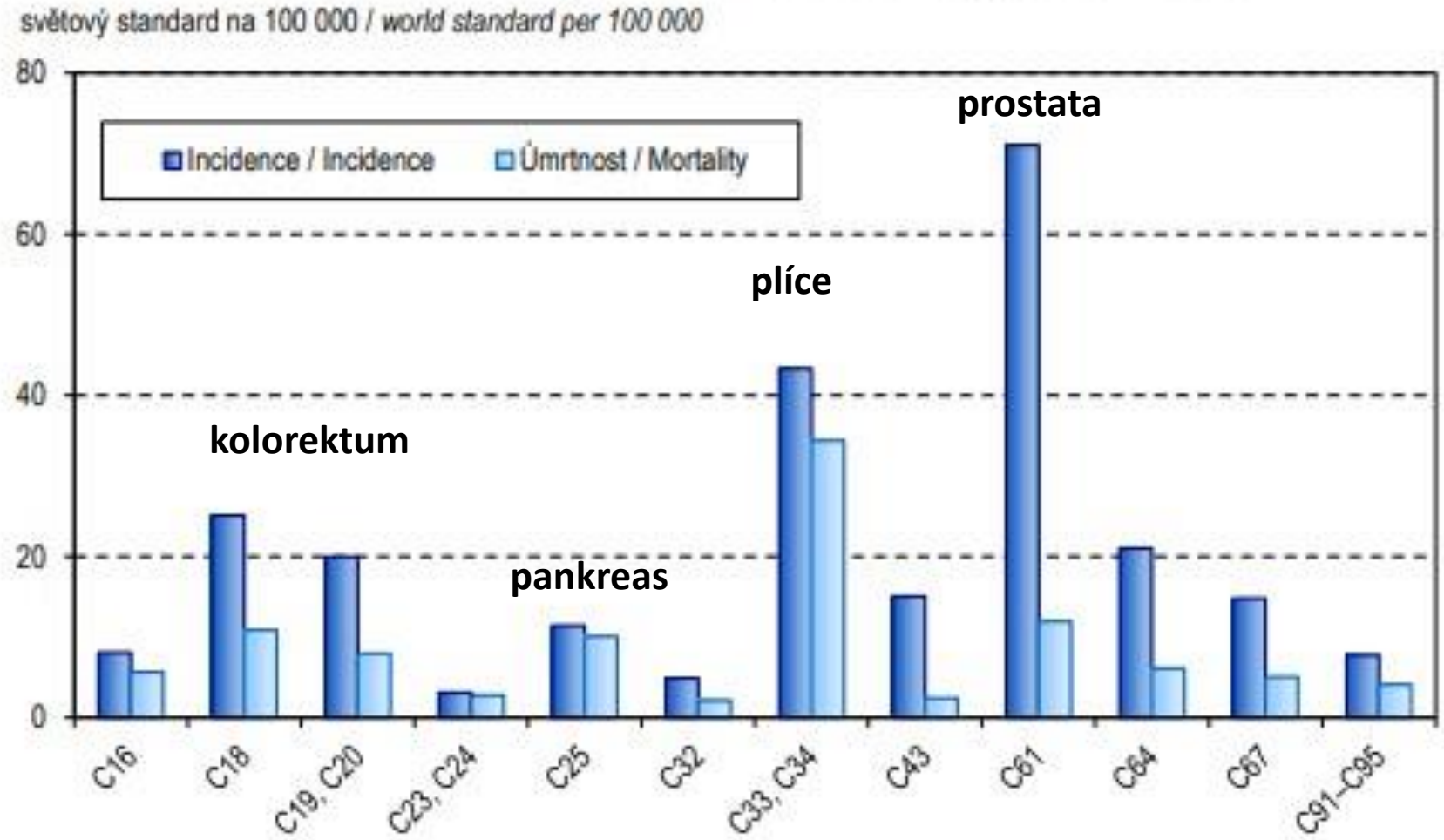
		Absolute	Per 100,000 female
Other skin (C44)	Incidence	9,017	170.2
	Mortality	51	1.0

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

Klin Onkol 2010; 23(5): 311–324

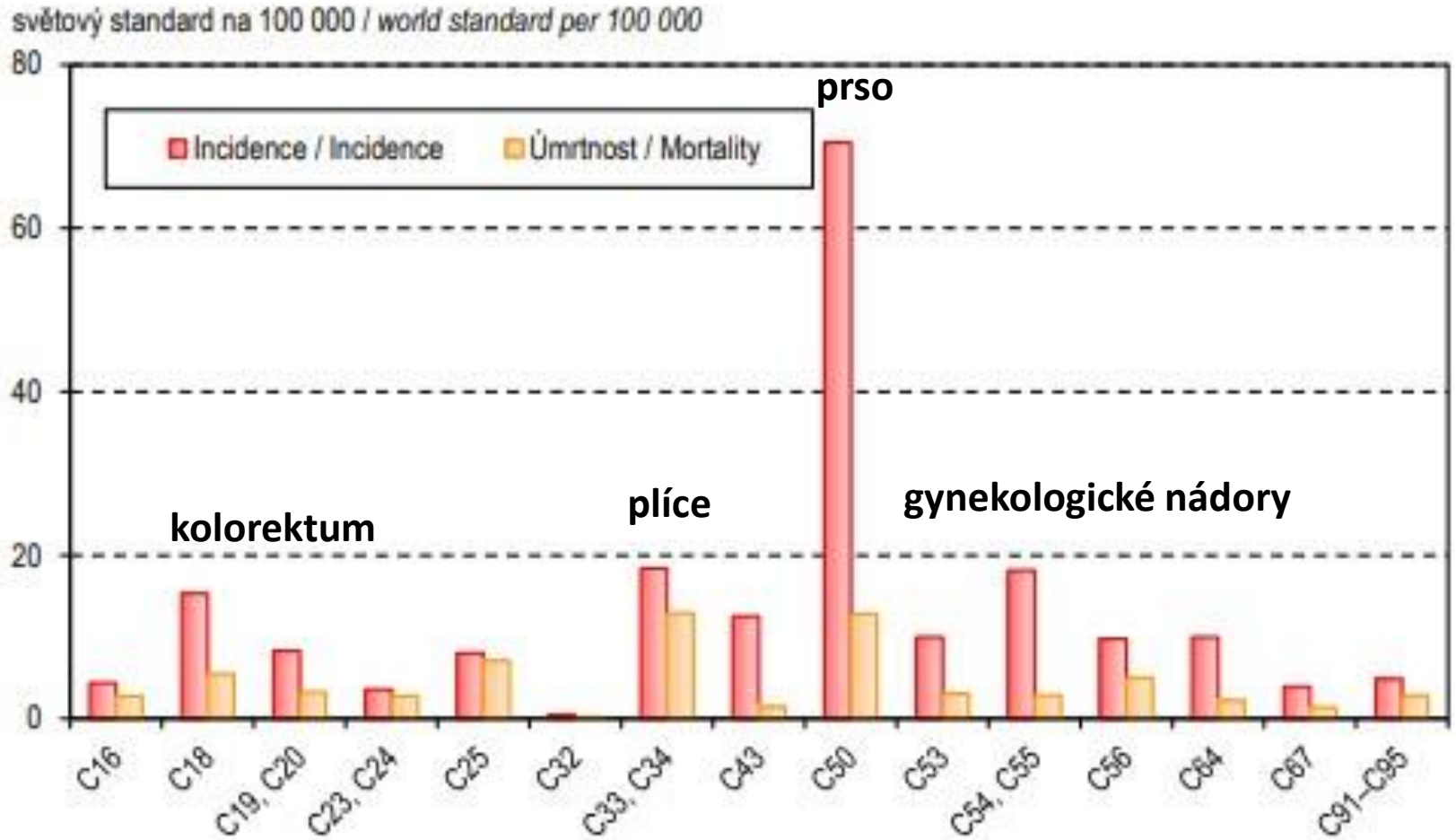
4.1 Incidence a úmrtnost v roce 2016 - vybrané diagnózy - muži

Incidence and mortality in 2016 – selected diagnoses – males

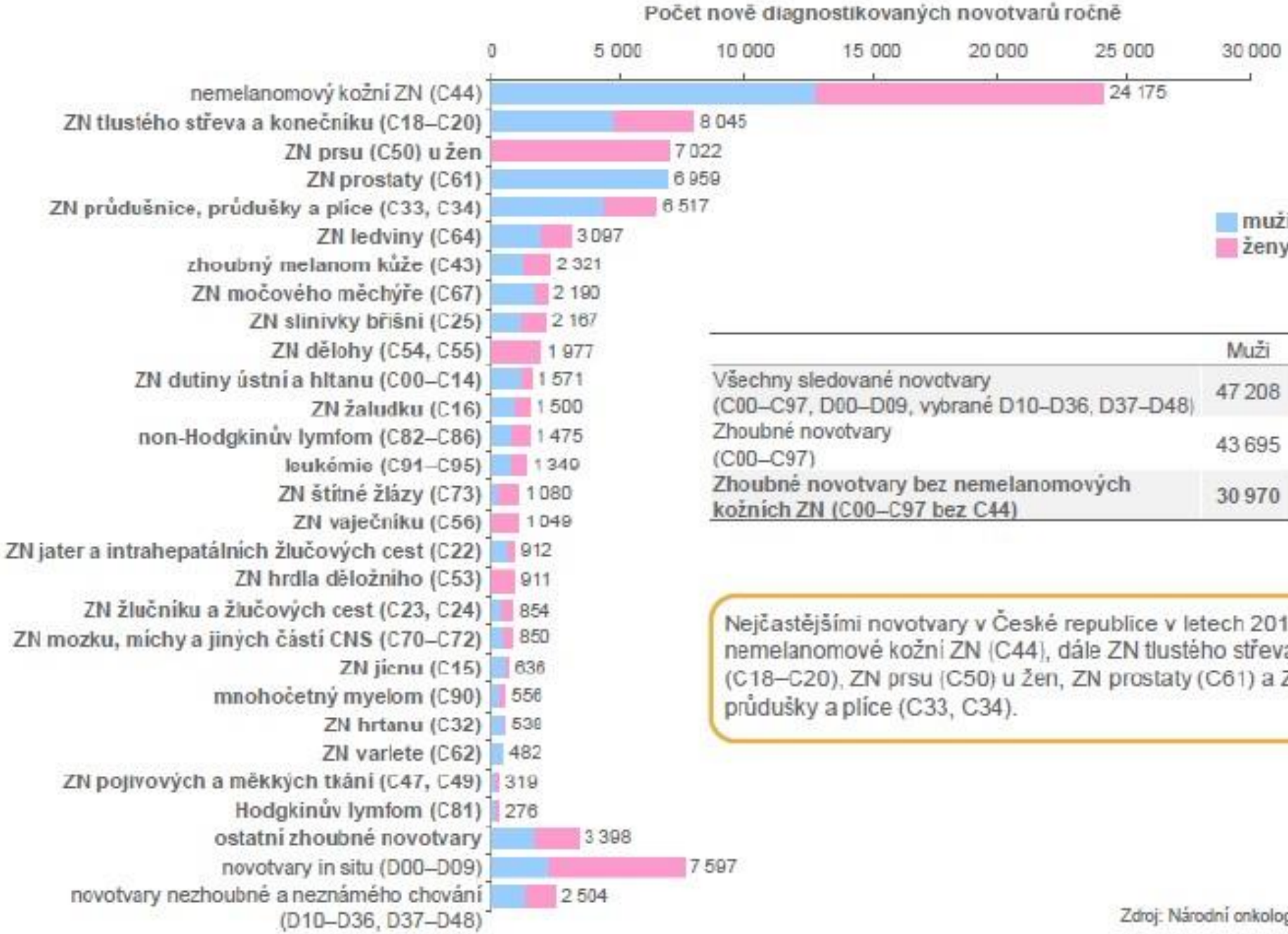


4.2 Incidence a úmrtnost v roce 2016 - vybrané diagnózy - ženy

Incidence and mortality in 2016 – selected diagnoses – females



www.uzis.cz



	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 plíce (C33, C34).

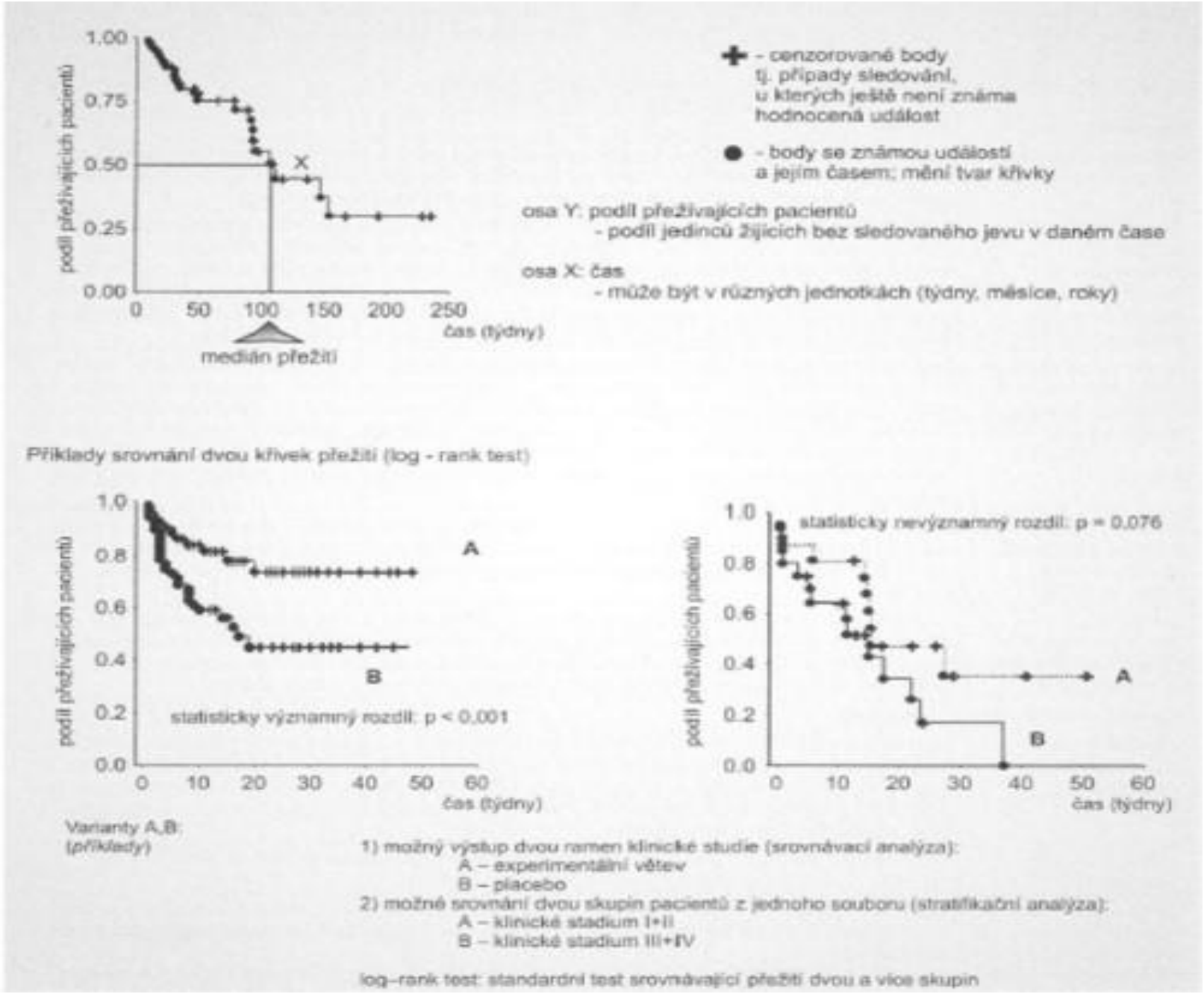
Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

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

Výše uvedené definice obsahují jako vstup pro výpočet buď datum diagnózy, datum ukončení určité fáze léčby nebo datum dosažení kompletní remise. Různé typy parametrů přežití takto pokrývají různé etapy možného vývoje pacienta.
Při hodnocení přežití v rámci klinické studie je stav pacienta na vstupu i typ analýzy dán protokolem a jako vstupní bod je vždy bráno datum randomizace pacienta (u randomizovaných studií) nebo obecněji datum zařazení pacienta do studie. Blíže viz též [8].

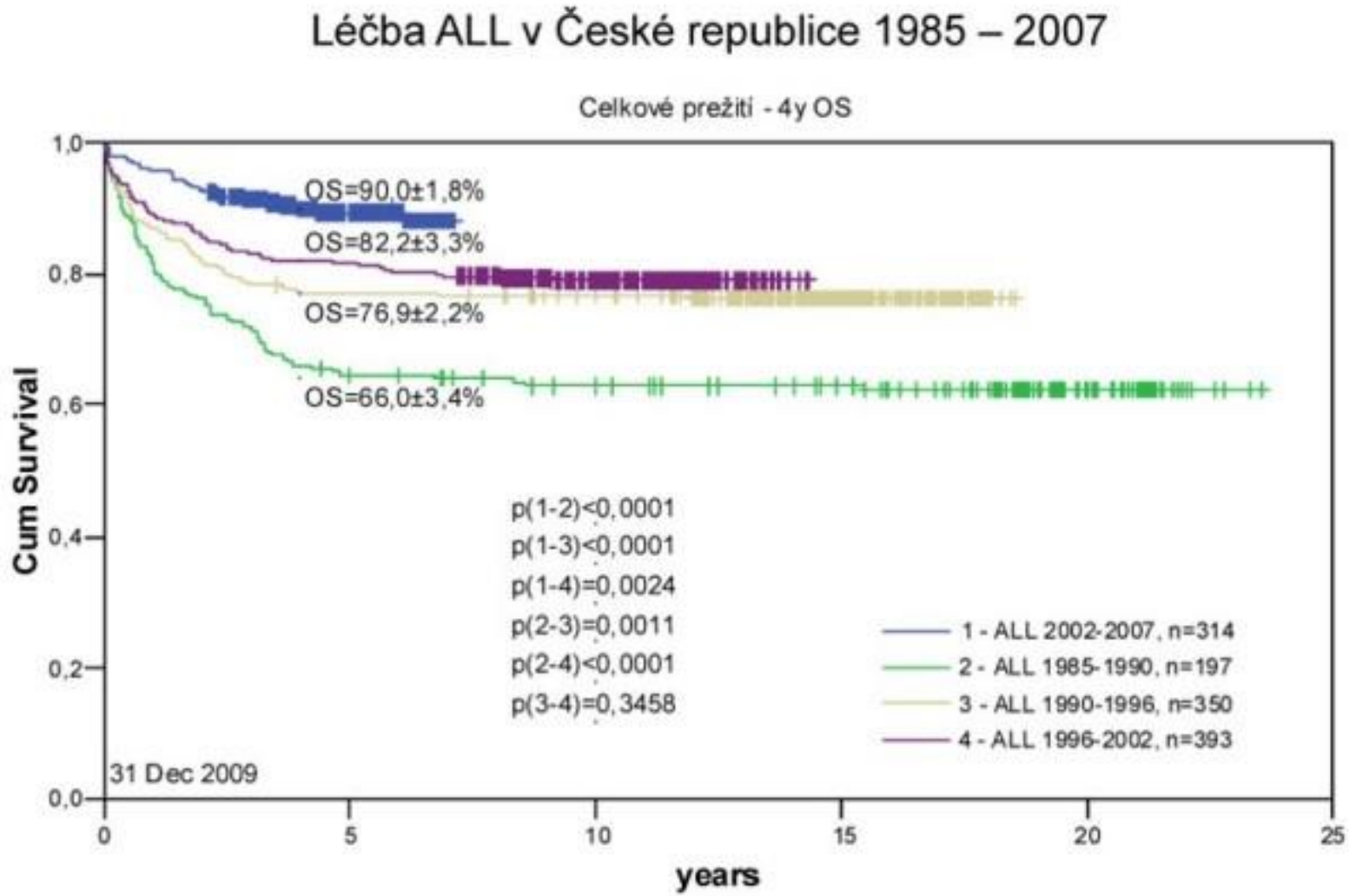
Adam et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Praha: Grada,2003

Kaplan-Meierovy křivky přežití



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

Kaplan-Meierova křivka přežití pro děti s akutní lymfoblastickou leukemií



(Starý J., www.linkos.cz, 2011)

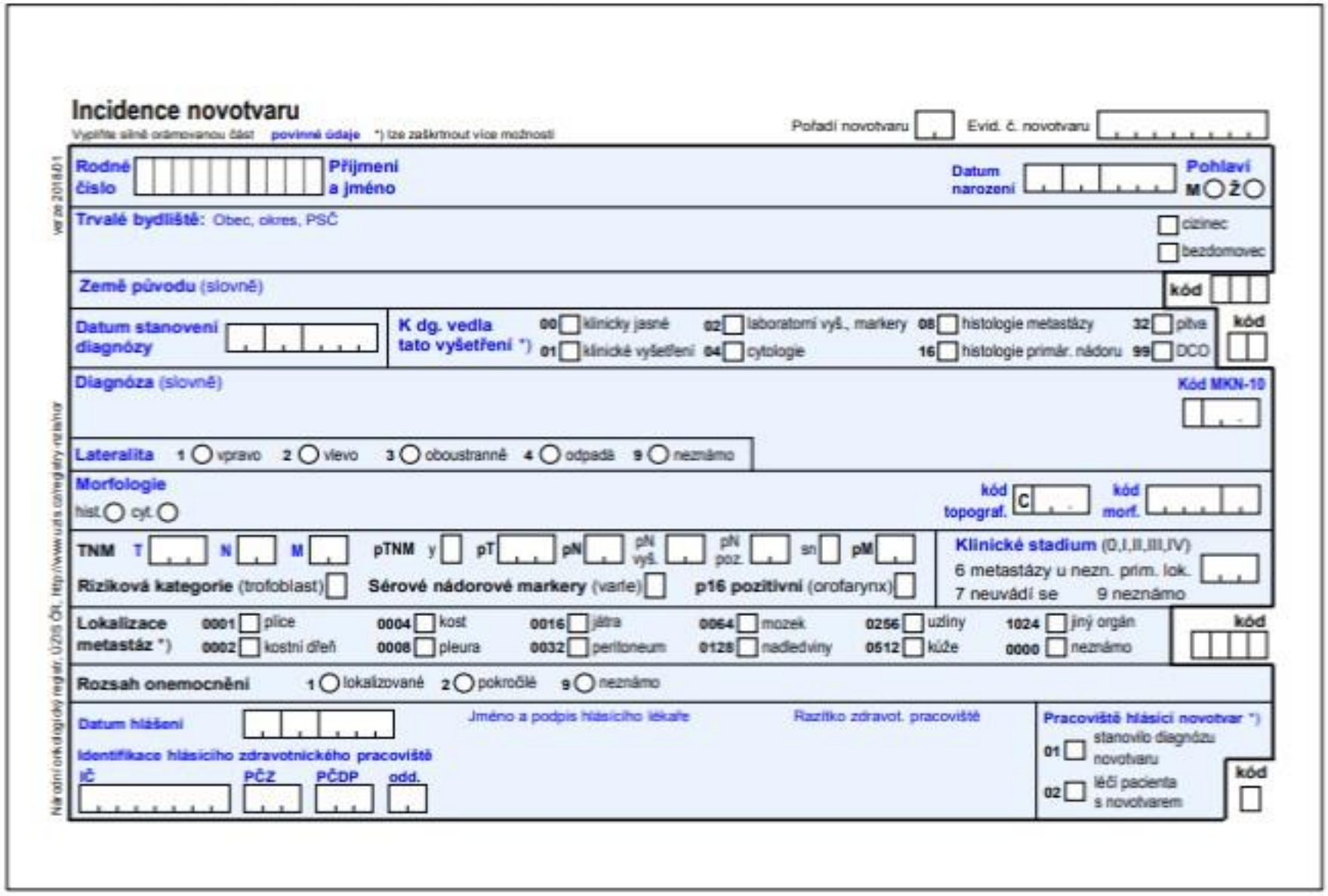
Národní onkologický registr NOR ČR

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

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

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

Formulář hlášení „Incidence novotvaru“



Incidence novotvaru

Vyplňte silně orámovanou část **povinné údaje** *) lze zaškrtnout více možností

Pořadí novotvaru | Evid. č. novotvaru

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

Trvalé bydliště: Obec, okres, PSČ ☐ cizinec ☐ bezdomovec

Země původu (slovně) | **kód**

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

Diagnóza (slovně) | **Kód MKN-10**

Lateralita 1 ○ vpravo 2 ○ vlevo 3 ○ oboustranně 4 ○ odpadá 9 ○ neznámo

Morfologie hist. ○ cyt. ○ | **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)
6 metastázy u nezn. prim. lok.
7 neuvádí se 9 neznámo

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

Lokalizace metastáz *)
0001 ☐ plíce | 0002 ☐ kostní dřeň | 0004 ☐ kost | 0008 ☐ pleura | 0016 ☐ játra | 0032 ☐ peritoneum | 0064 ☐ mozek | 0128 ☐ nadledviny | 0256 ☐ uzliny | 0512 ☐ kůže | 1024 ☐ jiný orgán | 0000 ☐ neznámo | **kód**

Rozsah onemocnění 1 ○ lokalizované 2 ○ pokročilé 9 ○ neznámo

Datum hlášení | Jméno a podpis hlásícího lékaře | Razítko zdravot. pracoviště

Identifikace hlásícího zdravotnického pracoviště
IČ | PČZ | PČDP | odd.

Pracoviště hlásící novotvar *)
01 ☐ stanovilo diagnózu novotvaru
02 ☐ léčí pacienta s novotvarem
kód

verze 2018.01

Národní onkologický registr, ÚZIS ČR, http://www.uzis.cz/registry-nor/nor

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

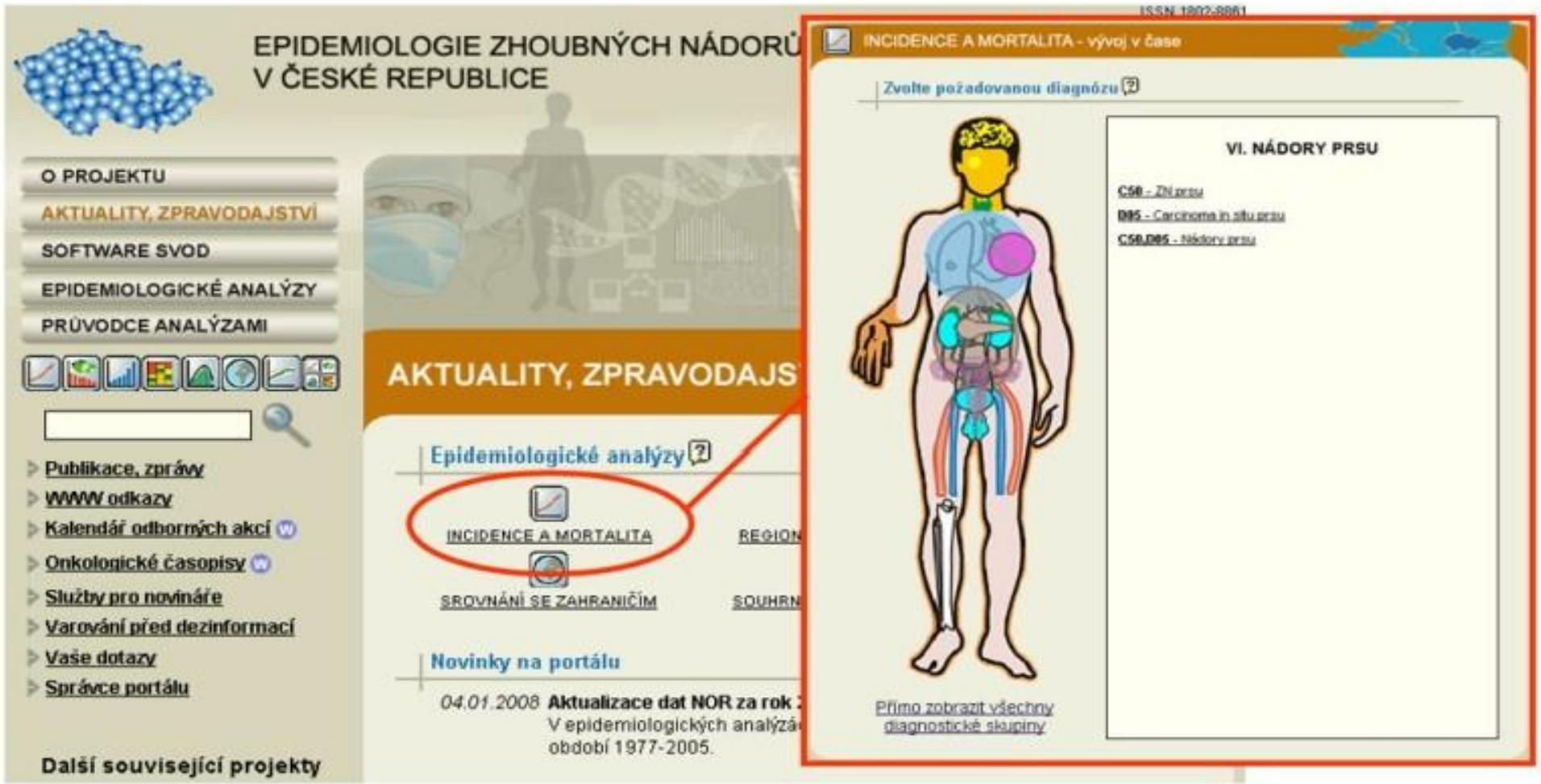
C76–C80 Zhoubné novotvary nepřesně určených, sekundárních a neurčených lokalizací

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)



www.svod.cz

Banky biologického materiálu

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

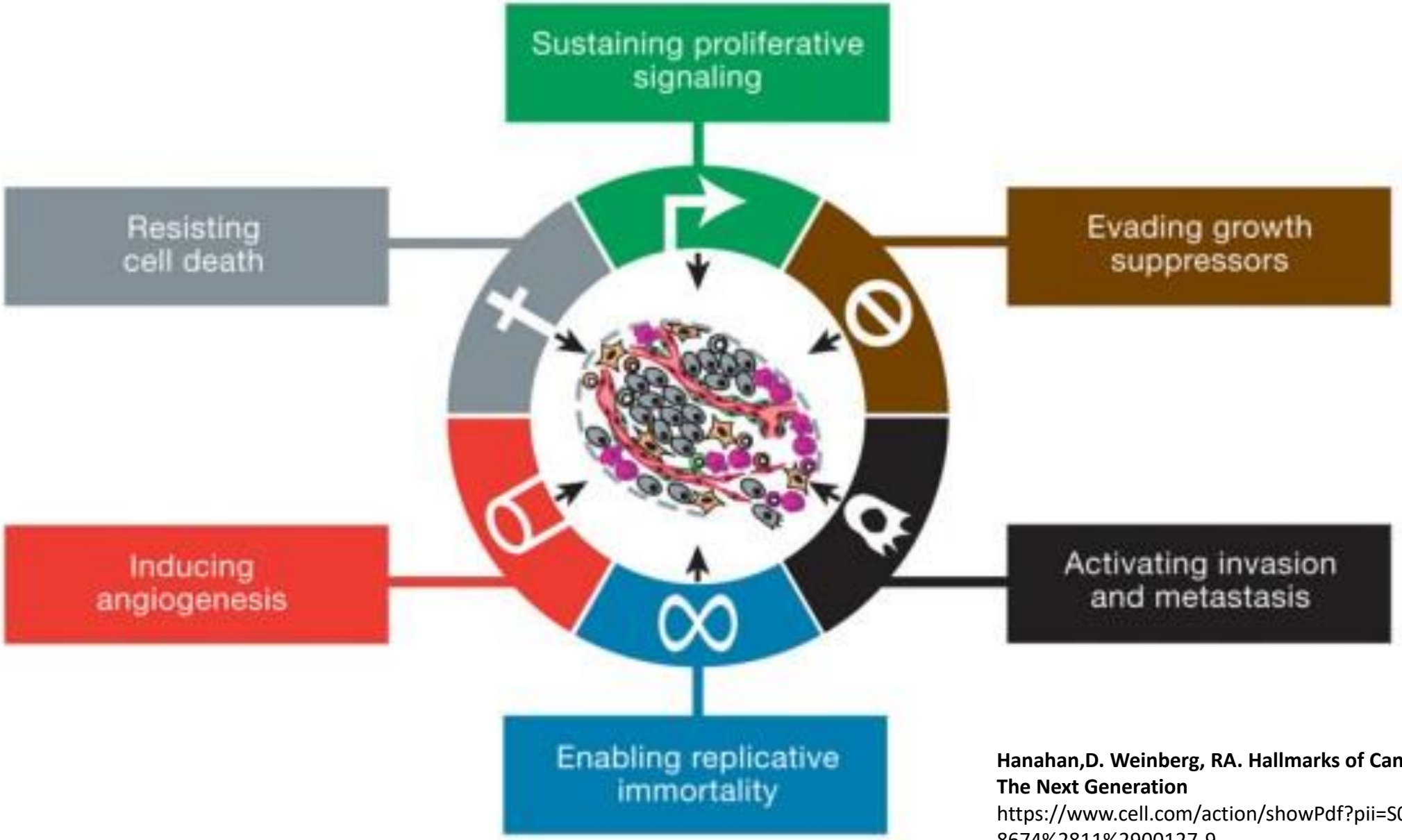
Zdroj www.mou.cz

Základy nádorové biologie

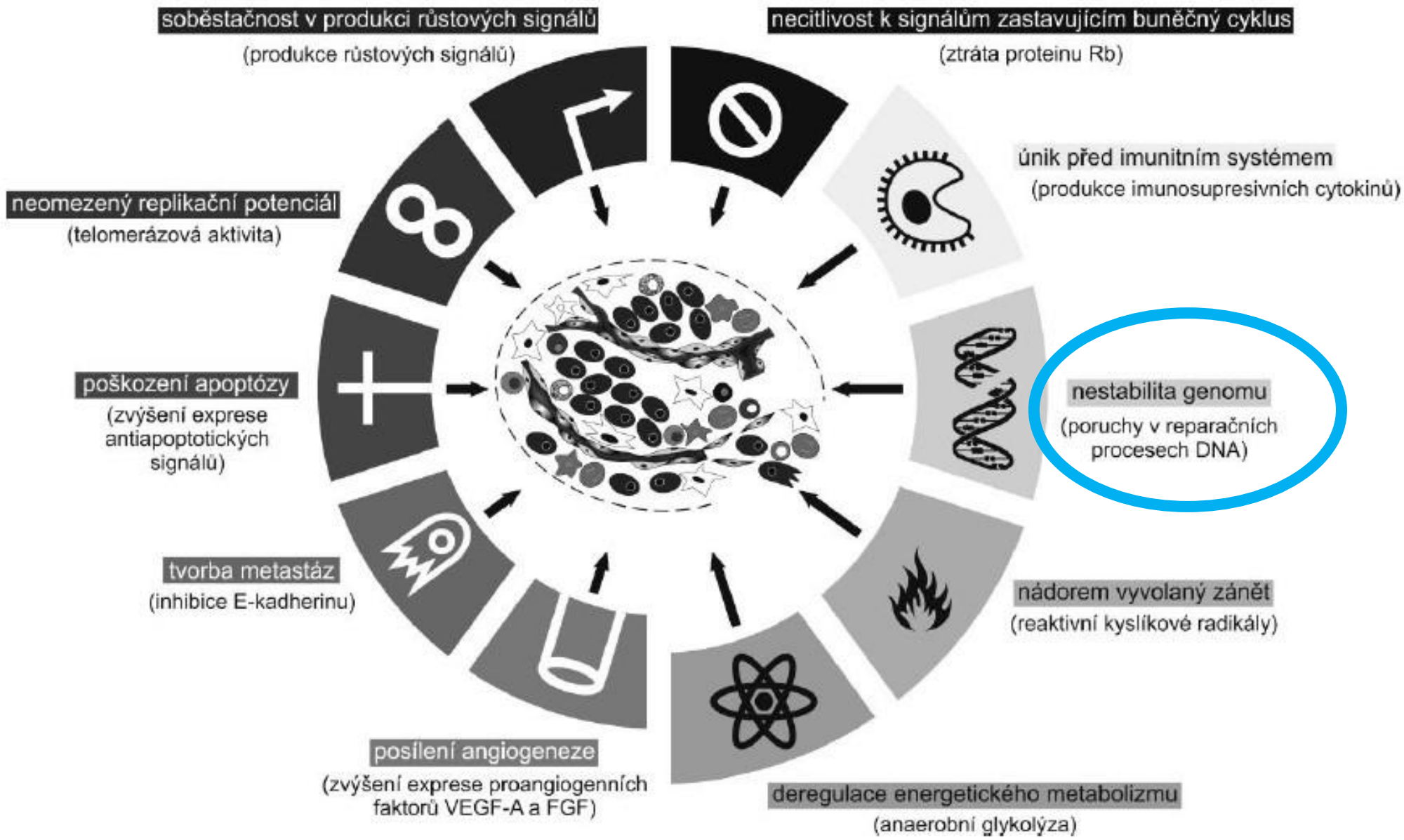
- r. 2000 Hanahan a Weinberg definovali 6 vlastností maligního nádoru
- podstatou kancerogenze jsou genetické a epigenetické změny
- proces kancerogeneze je chápán jako vícestupňový komplexní děj

Genomová instabilita + klonální expanze

→ neregulovaný růst tkáně s autonomní povahou, postrádající fyziologickou funkci v organizmu



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



Iniciace - promoce - konverze/transformace - progrese - metastázování

Nádorové onemocnění je způsobeno genetickou změnou na buněčné úrovni

- **Vnější faktory** –

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

kancerogenní látky, infekční agens, ionizující záření, UV záření

aktivace onkogenů, inaktivace nádorových supresorů

věk – nejčastěji 6.-7. decenium

sporadické formy 70 %

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

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

  spontánní mutace, genomová instabilita

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

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

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

  geneticky vyšší vnímavost, koincidence, životní styl rodiny

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

Onkogeny

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

Protoonkogeny kontrolují růst, proliferaci a diferenciace buněk

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

Inaktivace přispívá k procesu maligní transformace

Omezují buněčnou transformaci a proliferaci

ztráta heterozygotnosti *LOH (loss of heterozygosity)*

Epigenetické změny - reverzibilní změny genové exprese

aberantní hypermetylace DNA vede k inaktivaci nádorových supresorů

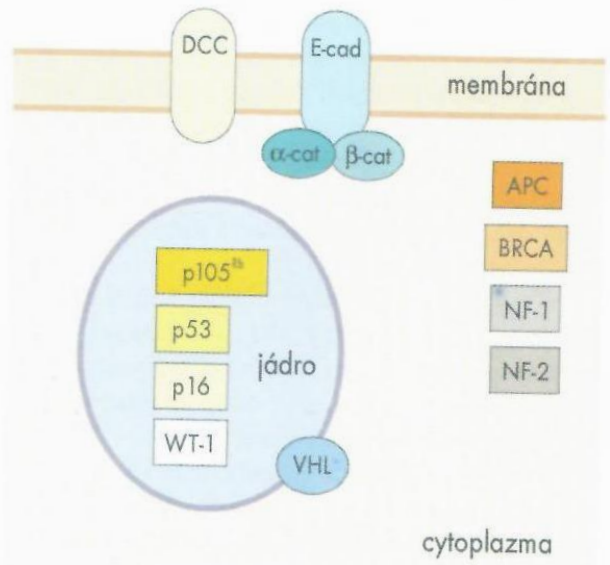
Tab. 4.3. Přehled nejdůležitějších onkogenů

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

Prediktivní markery efektu cílené (biologické)léčby

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

Gen/protein	Lokalizace	Nádor/choroba
Rb protein	13q14	retinoblastom, osteosarkom
p53	17p13	Li-Fraumeniho syndrom
WT-1	11p13-15	Wilmsův nádor
APC	5q21	familární polypóza, kolorektální karcinom
BRCA-1	17q21	časný karcinom prsu
BRCA-2	13q12	karcinom prsu, ovaria
pl6 (MTS-1)-CDK	9p21	familární melanom
NF-1 (GTPáza)	7q11	neurofibromatóza
NF-2	22q12	neurinom
VHL	3p26	von Hippelova-Lindauova choroba
DCC	18q	kolorektální karcinom
E-cadherin	16q22	karcinom prsu, prostaty, močového měchýře
PTEN	10q22	Cowdenův syndrom



Obr. 4.7B. Lokalizace supresorových genů v buňce

Mutace a genetická nestabilita

Mutace – bodové, delece, translokace, amplifikace

Opravné mechanismy, kontrolní body

při jejich selhání probíhá v normální buňce senescence nebo apoptóza

i) Destabilizace na úrovni **opravných mechanismů**- párování bazí mismatch repair MMR, base excision repair BER, …

ii) Destabilizace na úrovni **chromozomální** – chromosomální instabililita 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

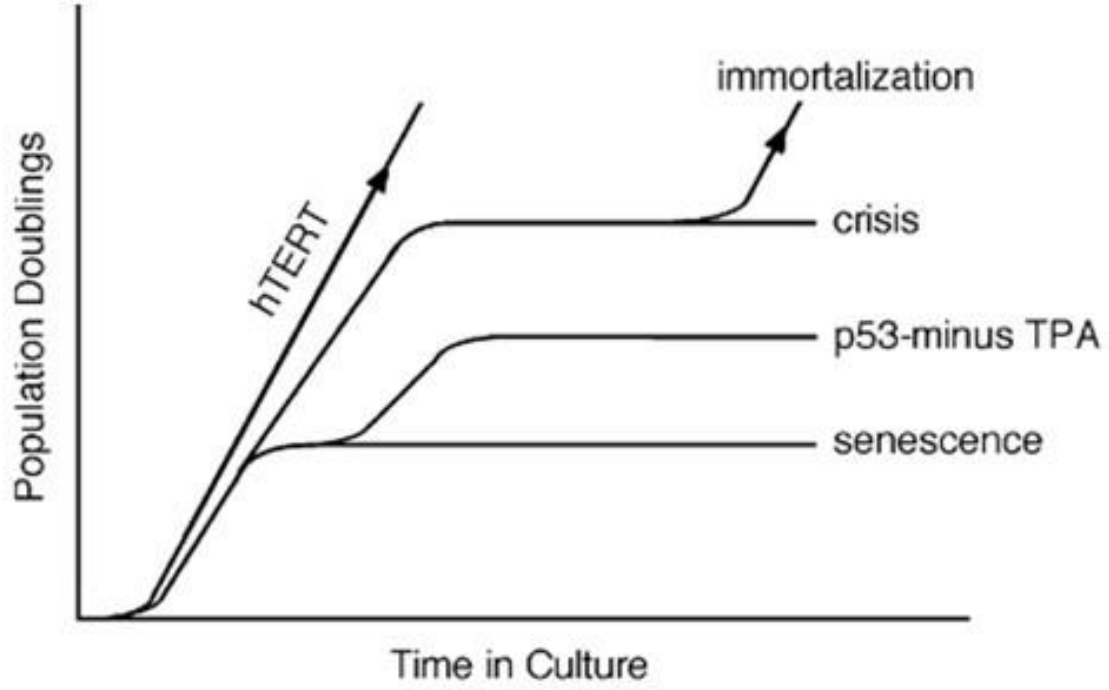
Poškozená regulace buněčného cyklu

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



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. Vyjímečně (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.

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

***ALT* alternativní prodlužování telomer-** neomezená replikační schopnost

https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/05_imortalizace.html

Poškozené mechanismy apoptózy

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

Hlavní příčiny karcinogeneze - mutace nádorového supresoru p53

Vnější - mutace receptoru fas, TRAIL

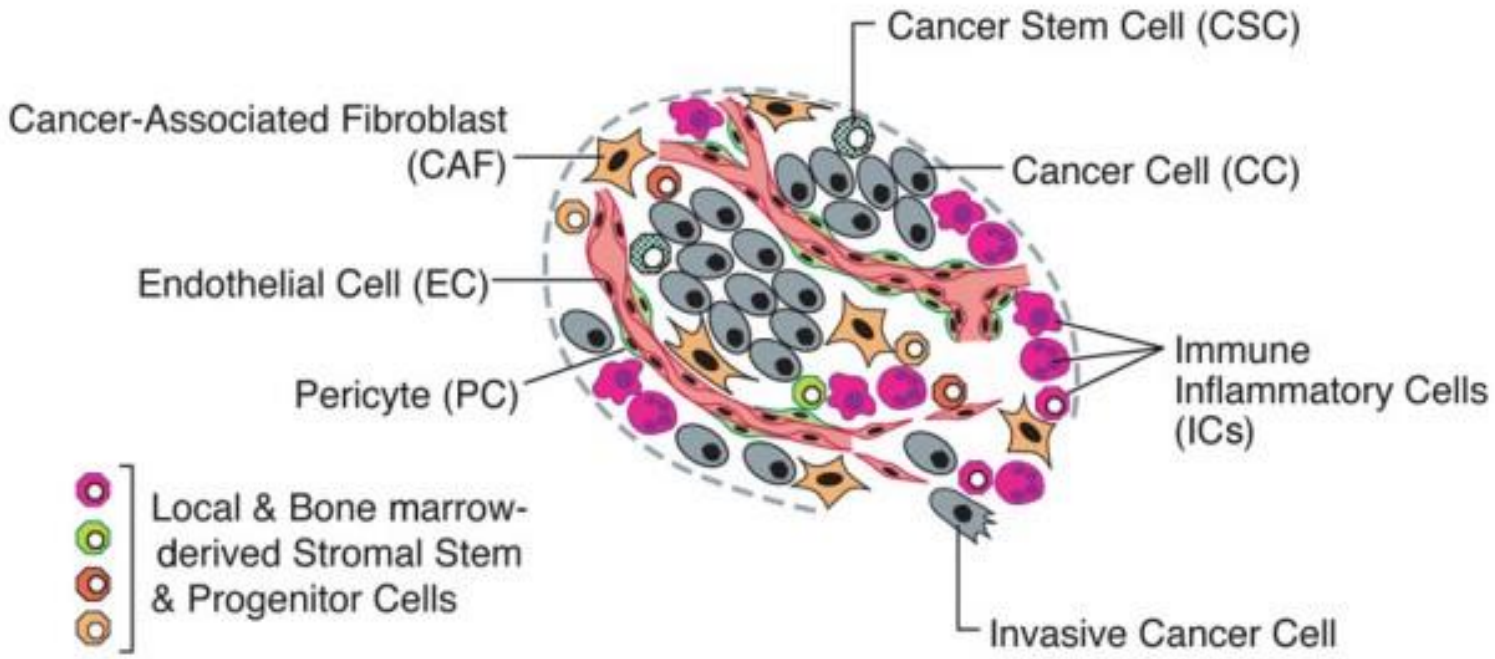
Indukce angiogeneze

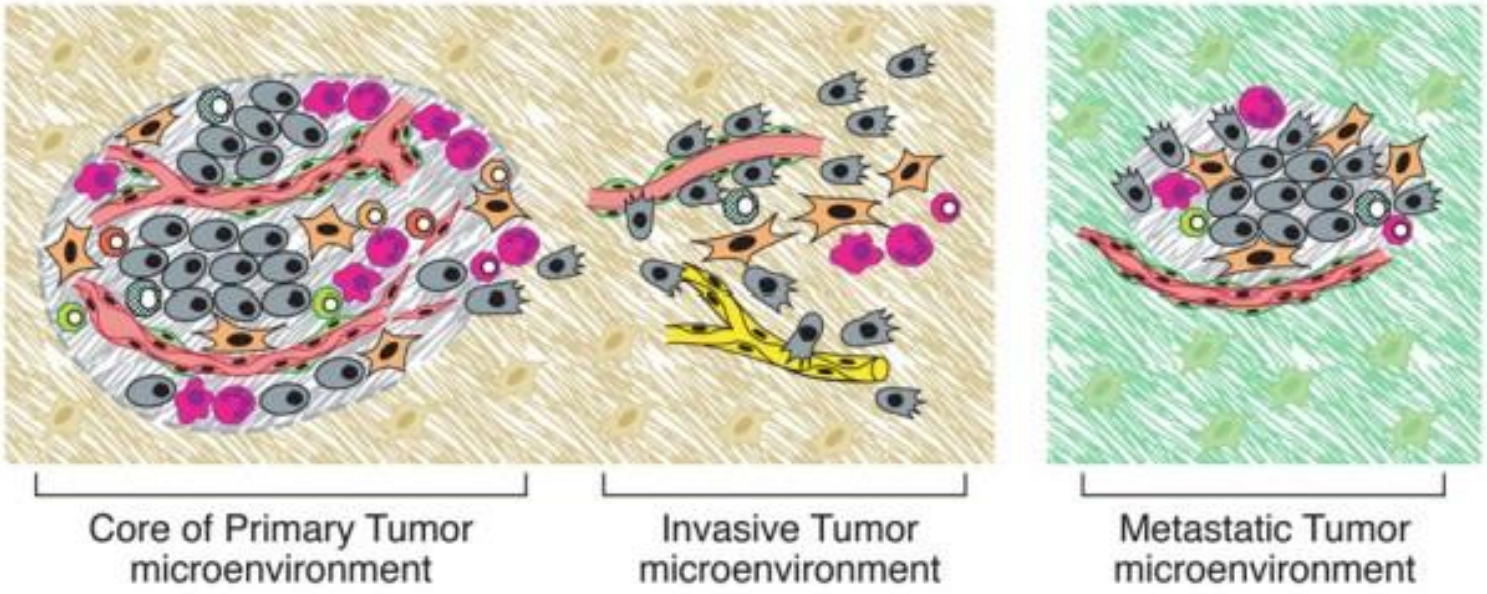
Proangiogenní/antiangiogenní faktory **hypoxie** ⇒ angiogenní switch

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

ii/ snažší přístup do cirkulace a metastazování

Chaotická nádorová vaskulatura





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

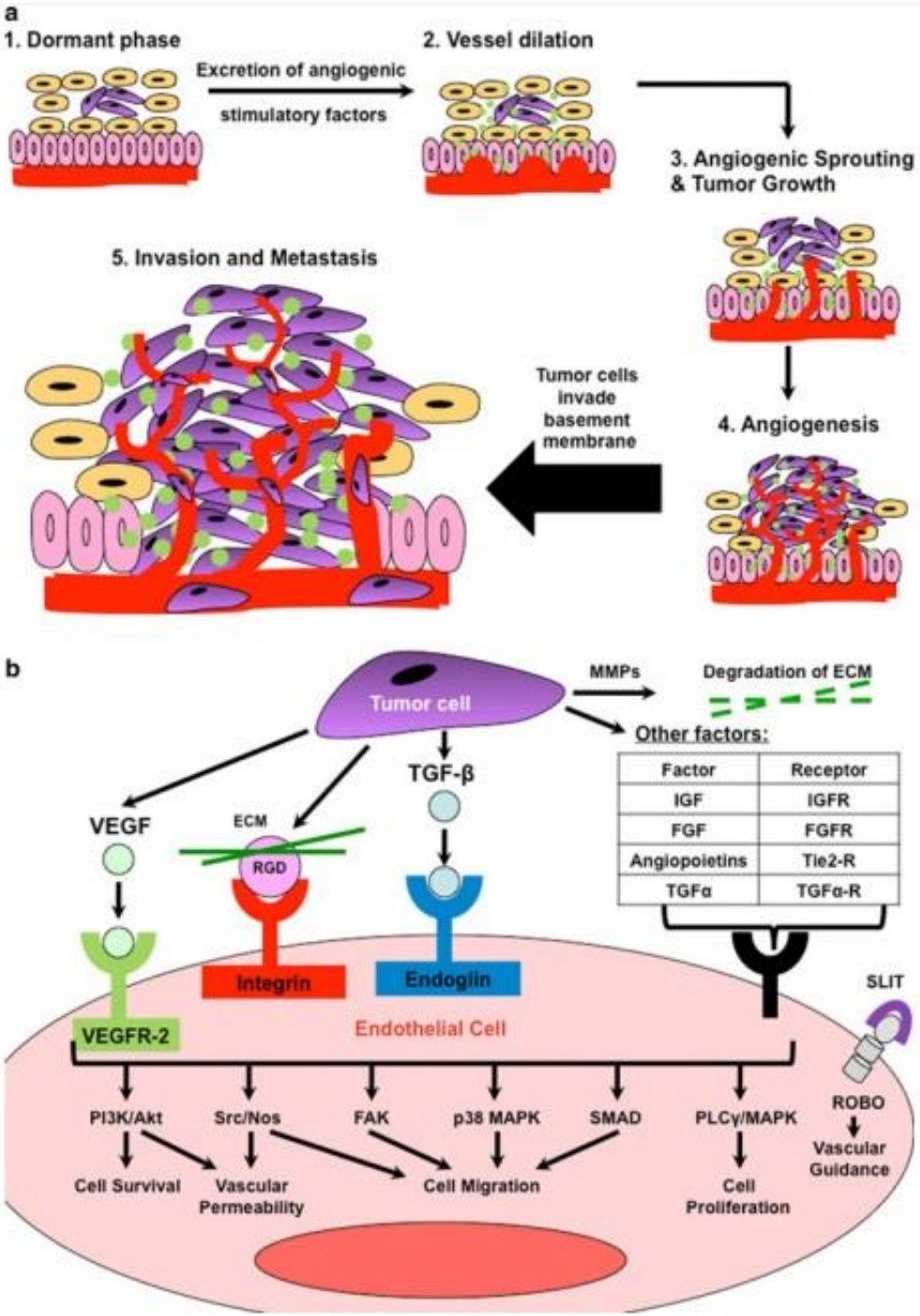
Metastatická kaskáda

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

- **<u>Primární</u> 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 Heliobacter pylori**
- **Očkování proti hepatitidám**
- **Očkování proti papilomavirům HPV**
- **Výchova ke zdravé výživě a zdravému životnímu stylu**, **sexuálního chování** od dětství

- **Sekundární prevence**

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

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

Screening rakoviny prsu

Screening kolorektálního karcinomu

Screening nádorů hrdla děložního

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

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

Preventivní onkologické prohlídky zohledňující věkově specifická rizika

Teoretické předpoklady screeningu= sekundární prevence

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

- **<u>Sekundární</u> prevence**

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

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

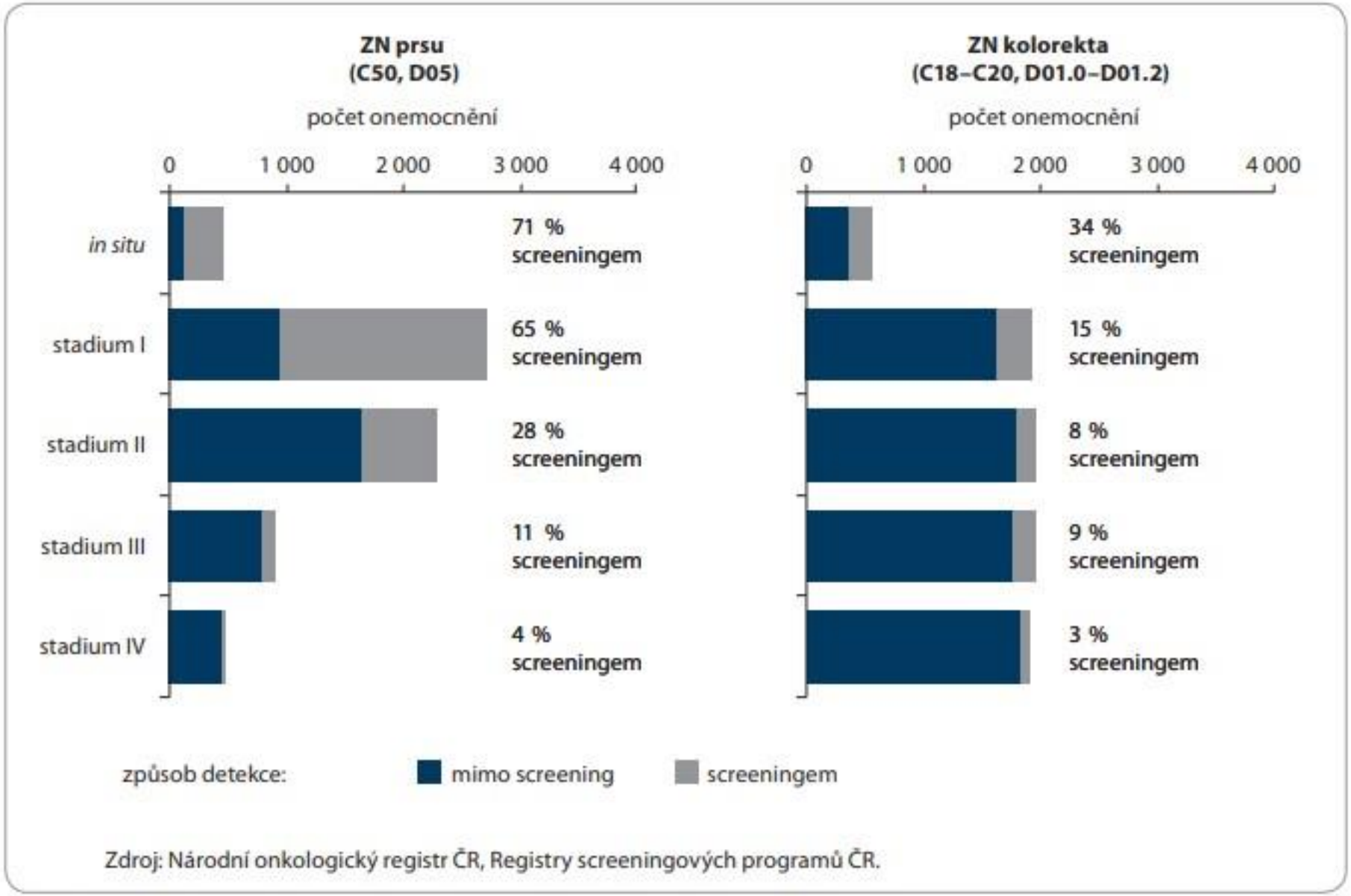
Pilotní studie zaměřené na diagnostiku **nádorů jater** (hepatitidy), **žlučových cest, pankreatu a ledvin**

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

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

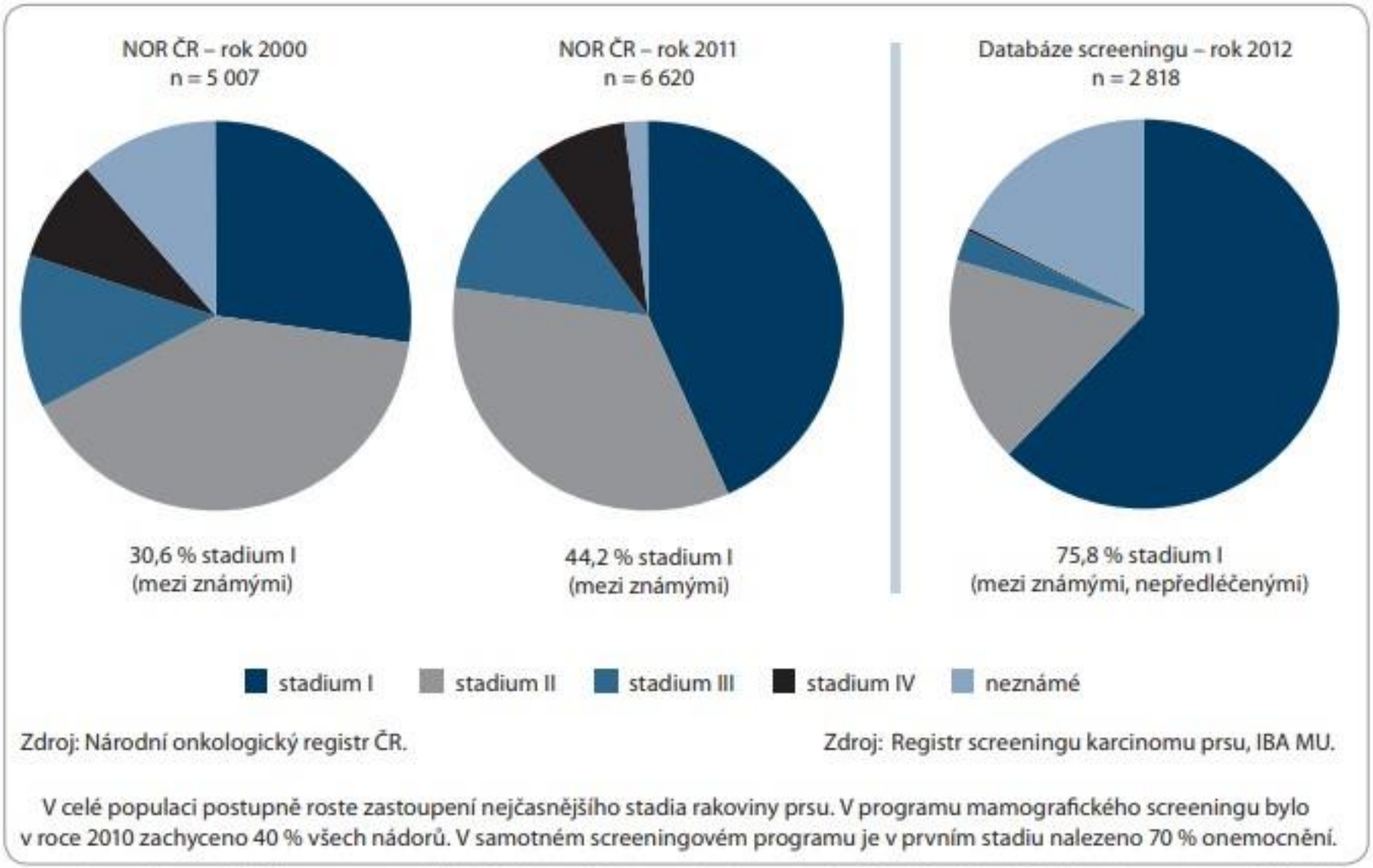
Preventivní program	Cílová populace	Screeningová metoda
Program screeningu karcinomu prsu	ženy ve věku od 45 let	mamografické vyšetření jednou za dva roky
Program screeningu kolorektálního karcinomu	muži a ženy ve věku od 50 let	**50–54 let věku** – test na okultní krvácení jednou ročně **od 55 let věku**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

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S59– 2S68



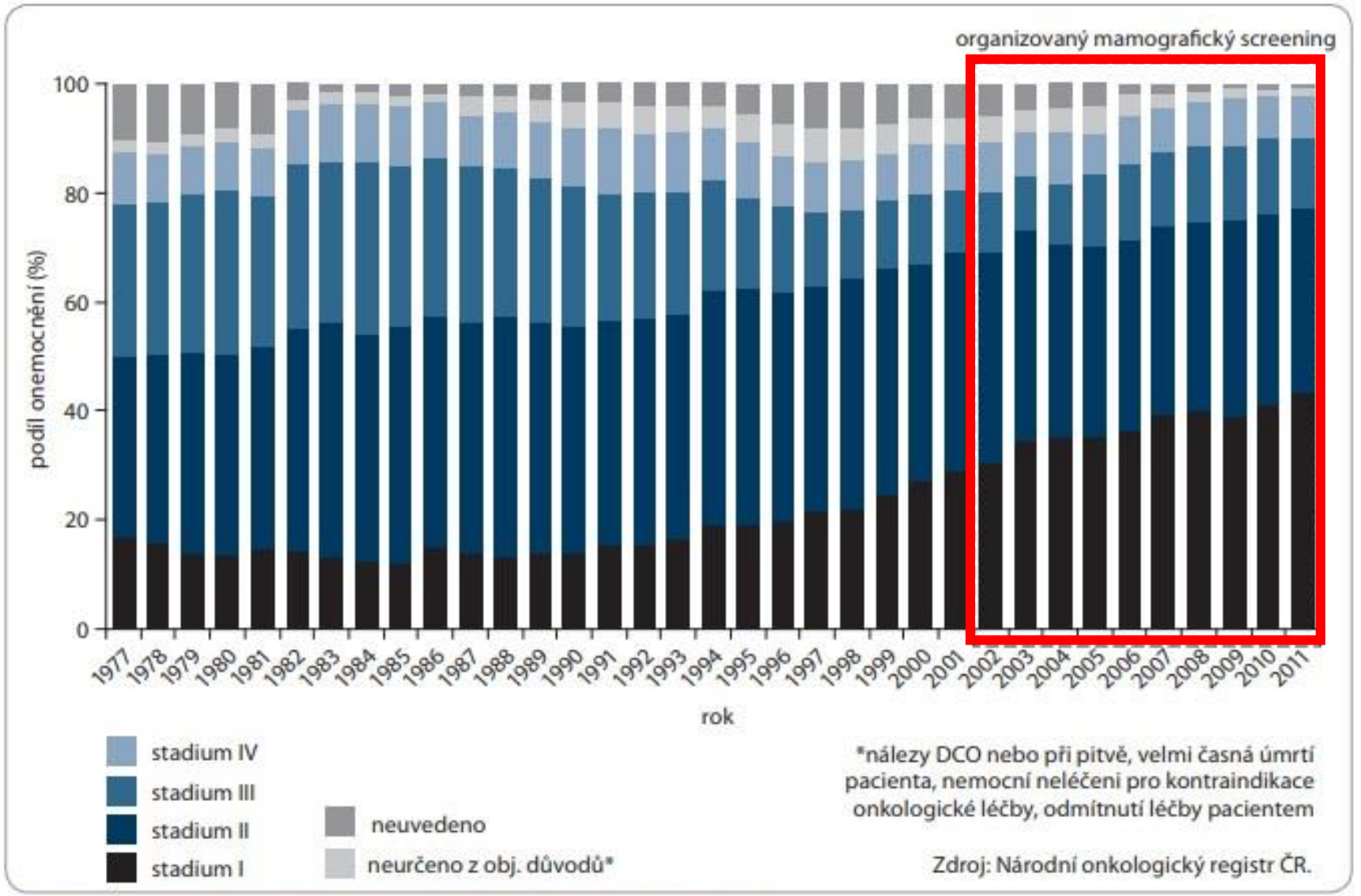
Obr. 3. Odhad zastoupení ZN prsu a kolorekta diagnostikovaných ve screeningu.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S7– 2S18



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).

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S69– 2S78



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

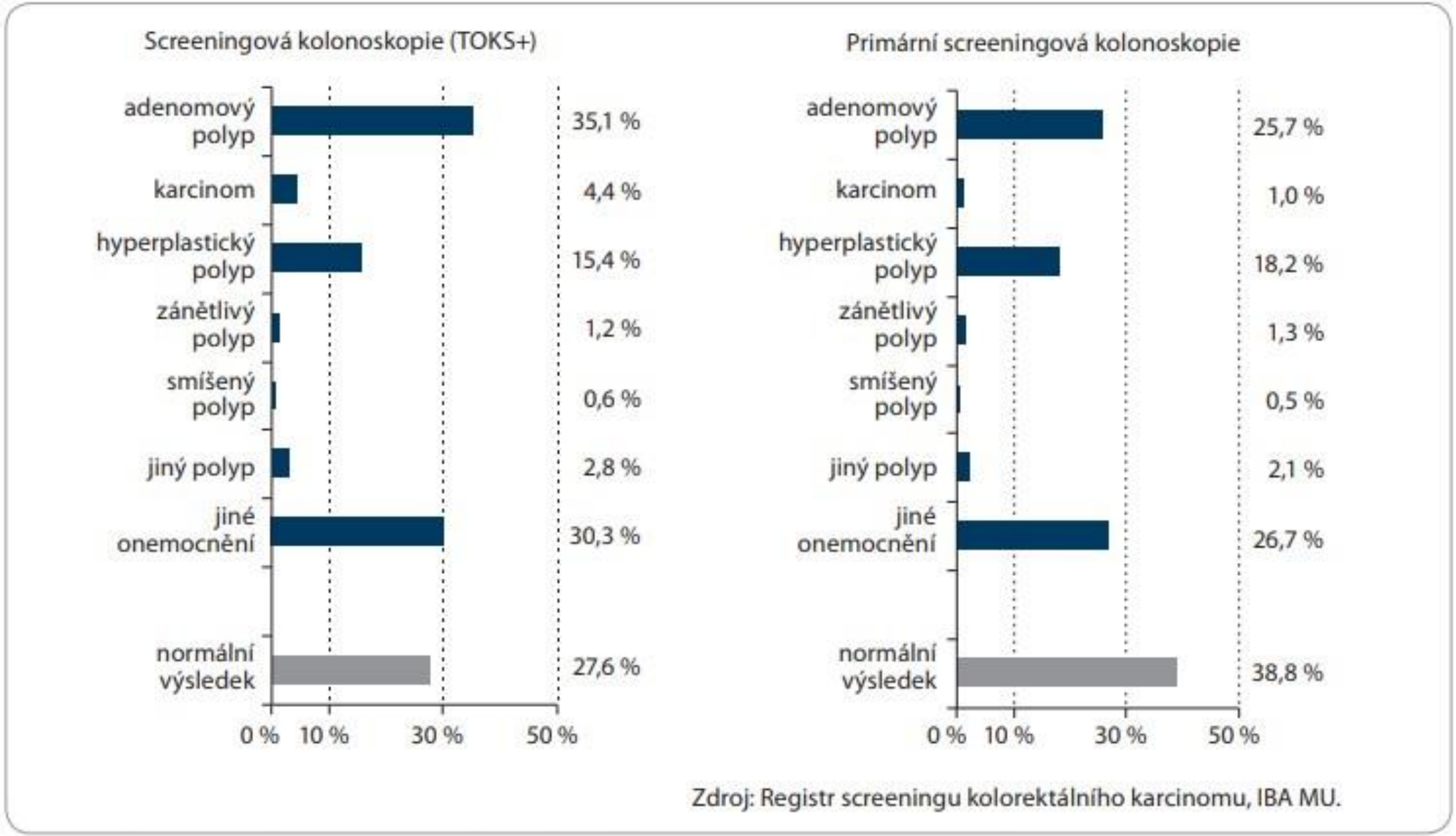
Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S87– 2S97

SCREENING NÁDORŮ TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU / Screeningová strategie:

1. testování na okultní krev ve stolici

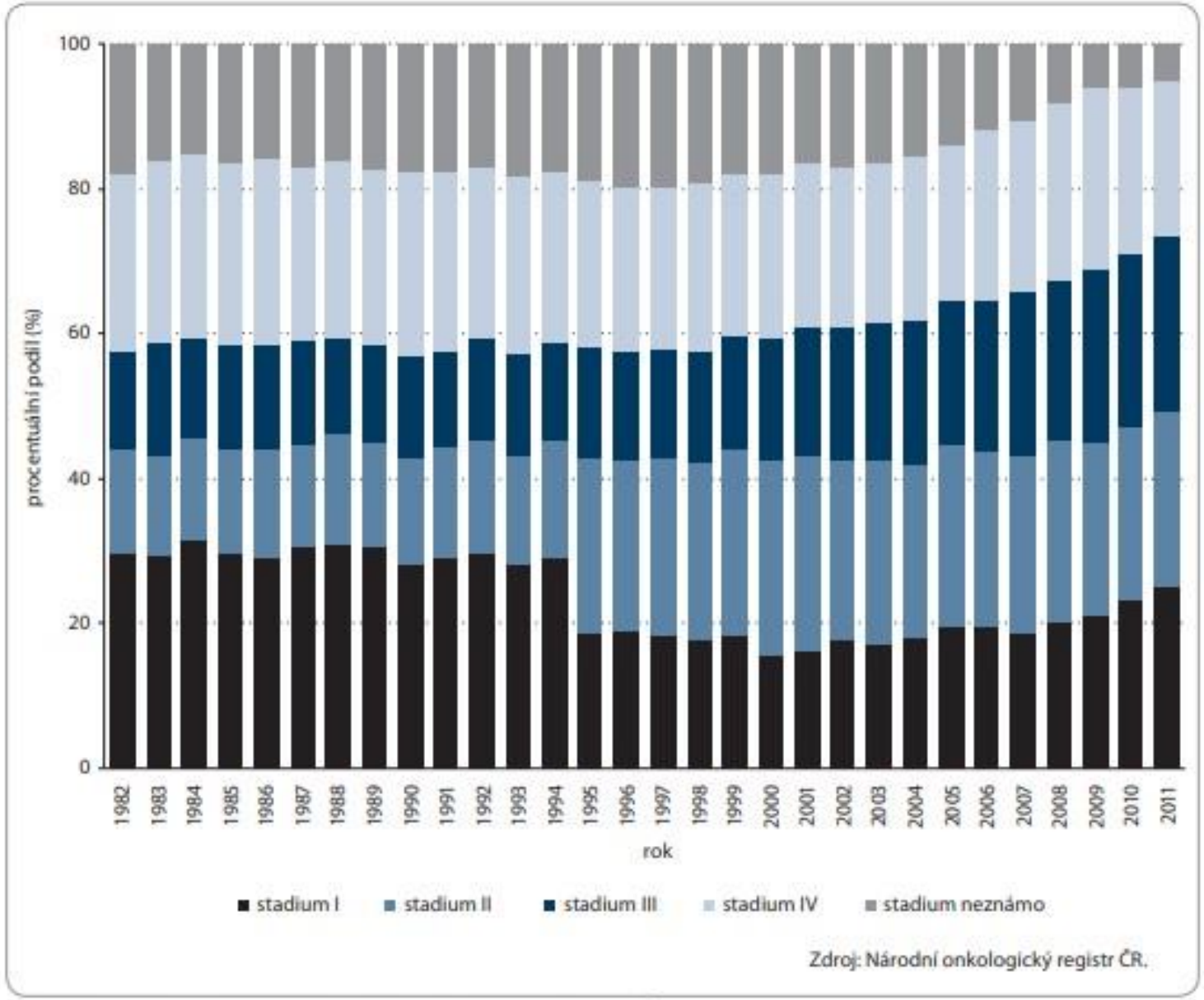
každoročně nebo 1x za 2 roky. Při pozitivním nálezu (přítomnosti krve ve stolici) následuje diagnostický program - kolonoskopie event. s odstraněním polypů. Randomizované prospektivní studie prokázaly snížení mortality o 15-33%. **Vyšetření je součástí bezplatné protinádorové prohlídky u praktického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

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



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

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S98– 2S105



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

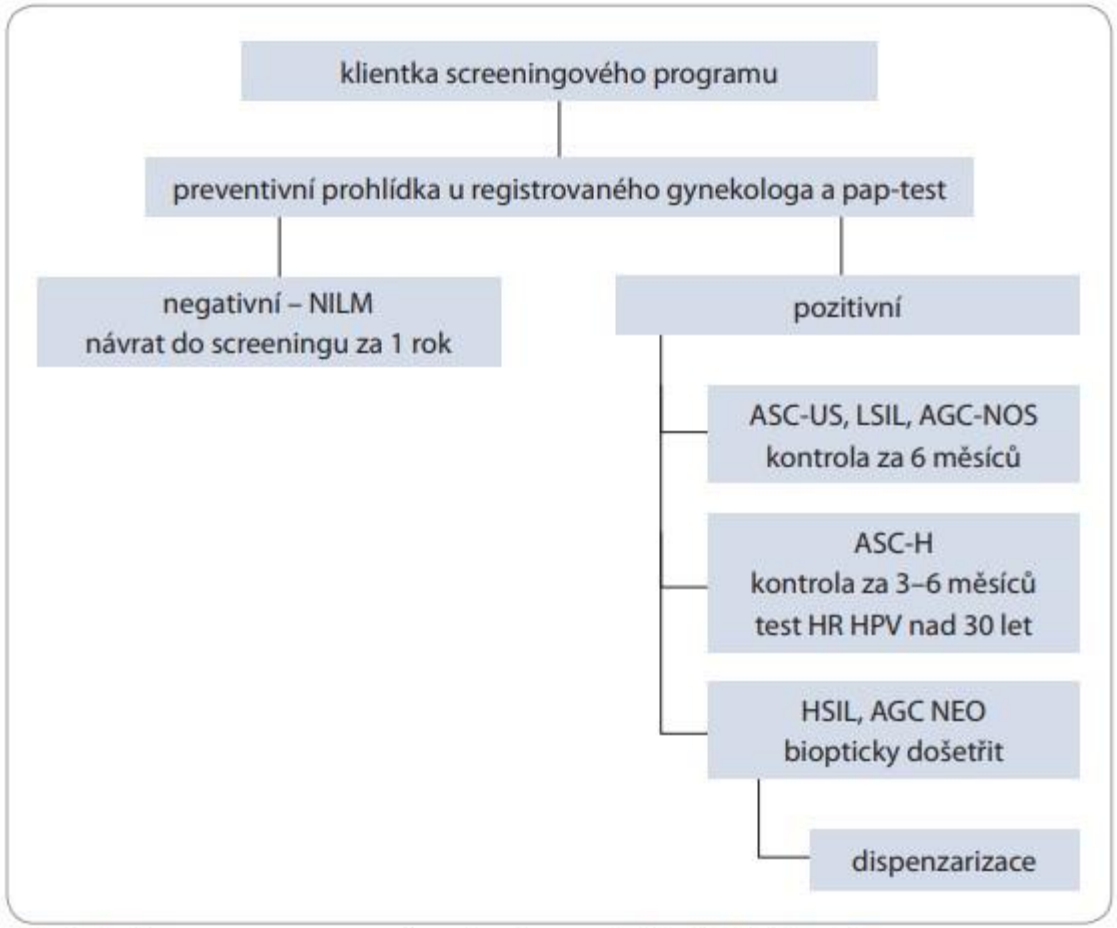
SCREENING NÁDORŮ DĚLOŽNÍHO ČÍPKU / zevních rodidel

Screeningová strategie:

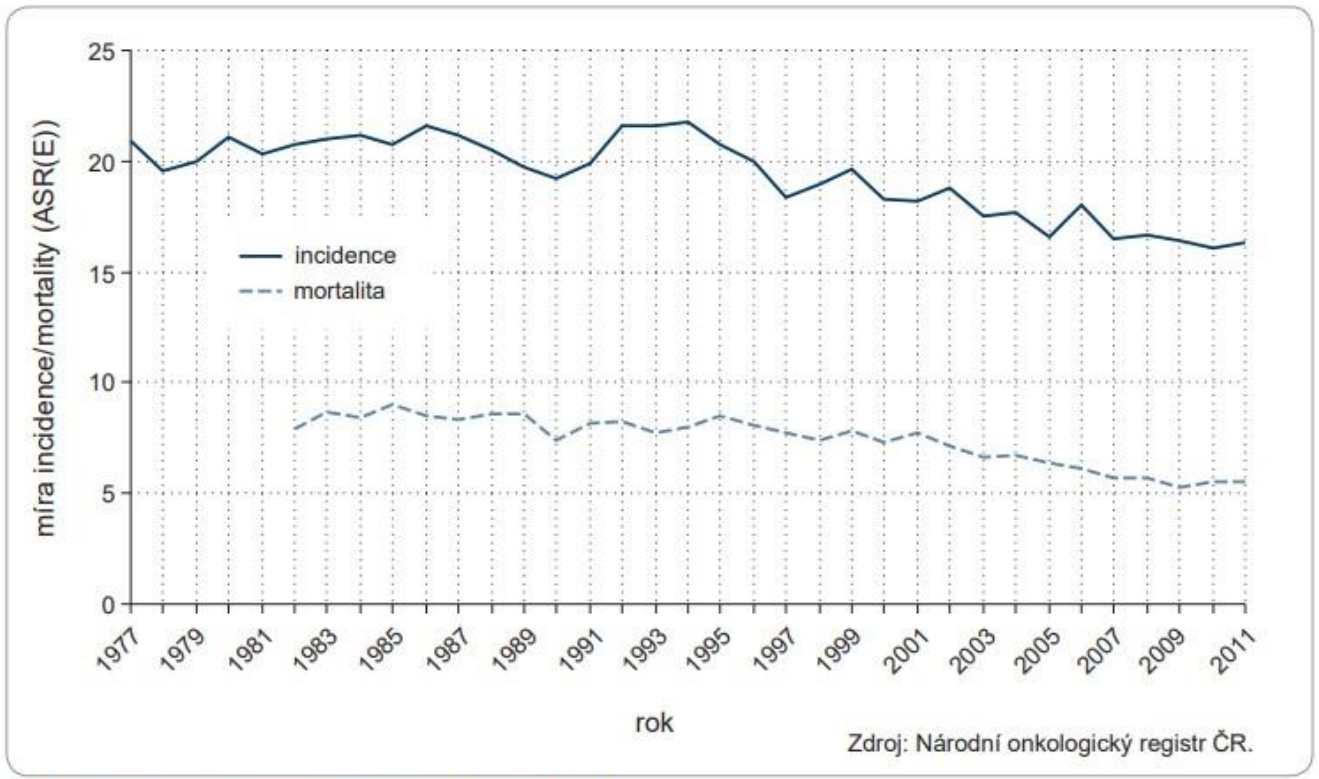
zraková kontrola při kolposkopickém vyšetření

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

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S79– 2S86

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
ostatni maligní nádory	20	16	15	51
adenokarcinom invazivní	63	56	42	161
adenokarcinom *in situ*	184	299	24	507
atypie žlázových buněk (spíše neoplastické)	329	390	252	971
Celkem	**5 080**	**5 609**	**4 523**	**15 212**

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S79– 2S86

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

- **<u>Terciární</u> prevence**

- si klade za cíl **zachytit případný návrat** onkologického onemocnění po primární léčbě v bezpříznakovém období **včas**, **tedy stále ještě v léčitelné podobě**
- povinnost označit zdravotnické zařízení a lékaře zodpovědné za **dispenzarizaci onkologicky nemocného** po primární léčbě
- povinnost konzultace každého případu návratu choroby v jednou 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**

- **<u>Kvarterní</u> prevence**-předcházení komplikacím u pokročilých a neléčitelných stadií nemoci

Programy screeningu zhoubných nádorů v ČR

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

maskoule.cz

Programy Primární Prevence

Kouření, alkohol, drogy
látkové závislosti

On-Off
netolismus

Láska a sex
sexualita

Edukační brožury

www.loono.cz

Preventivní program www.mou.cz

Děkuji za pozornost