

# Základy klinické onkologie II obecná onkologie

MUDr. Jana Maistryštinová, Ph.D.

# Epidemiologie nádorových onemocnění v ČR

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

## Situace v ČR k roku 2020

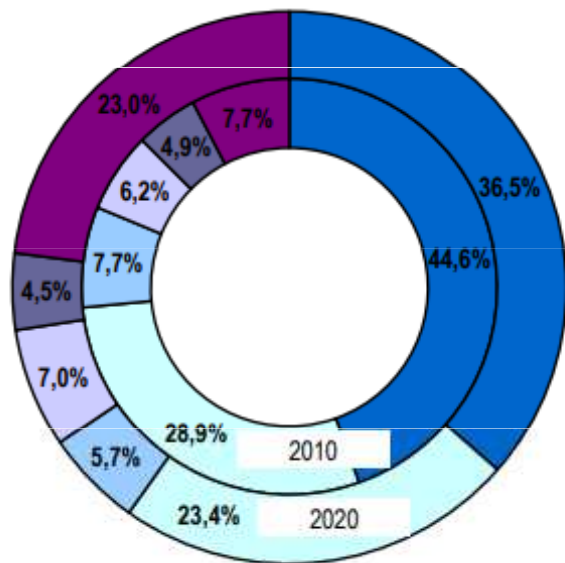
Nejčastější příčinou smrti byly v ČR v roce 2020 i nadále u obou pohlaví **nemoci oběhové soustavy**. Ty se podílely na celkovém počtu úmrtí 36,5 % u mužů a 43,1 % u žen a zapříčinily v souhrnu více než 51 tis. případů úmrtí. **Druhou nejčtenější příčinou jsou již dlouhodobě zhoubné novotvary**. Na tuto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

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

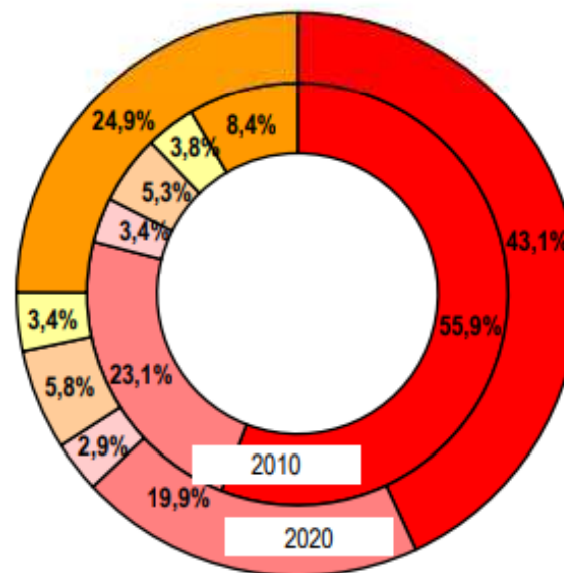
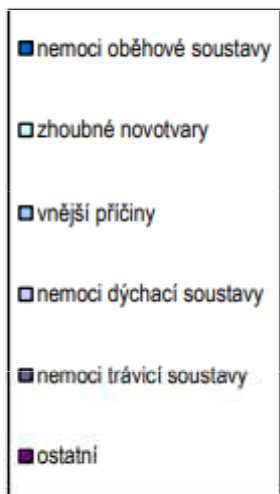
**Celkový počet zemřelých za rok 2020 124 462, za rok 2021 136 381 obyvatel**  
**Novotvary 27 727 zemřelých, nemoci oběhové soustavy 47 873 zemřelých**

				2020	2021	
XXII.	Kódy pro speciální účely	-	-	10 539	25 455	<i>Codes for special purposes</i>
	z toho:					
U07, U10	COVID-19 vč. multisystémového zánětlivého syndromu	-	-	10 539	25 455	<i>COVID-19, incl. multisystem inflammatory syndrome</i>

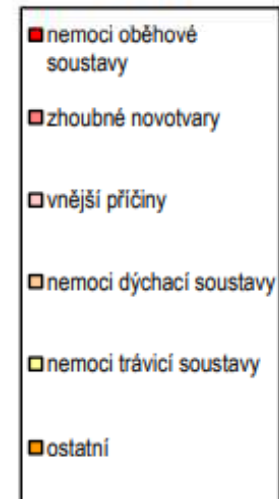
### Struktura zemřelých podle příčin v letech 2010 a 2020



#### MUŽI



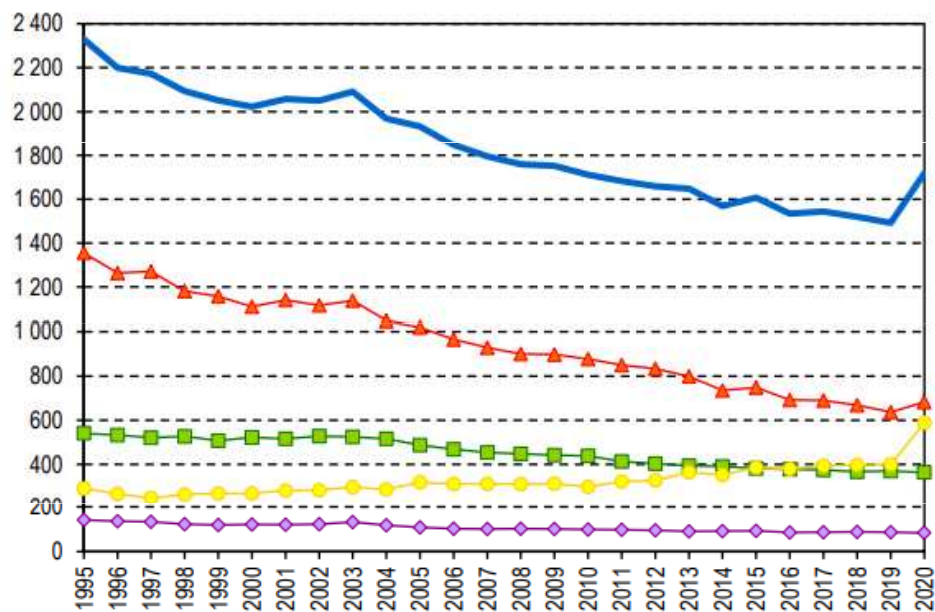
#### ŽENY



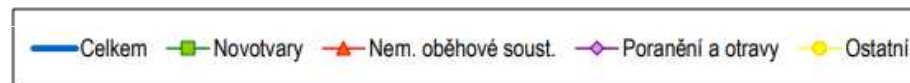
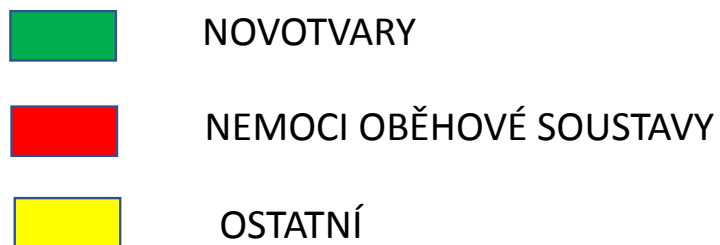
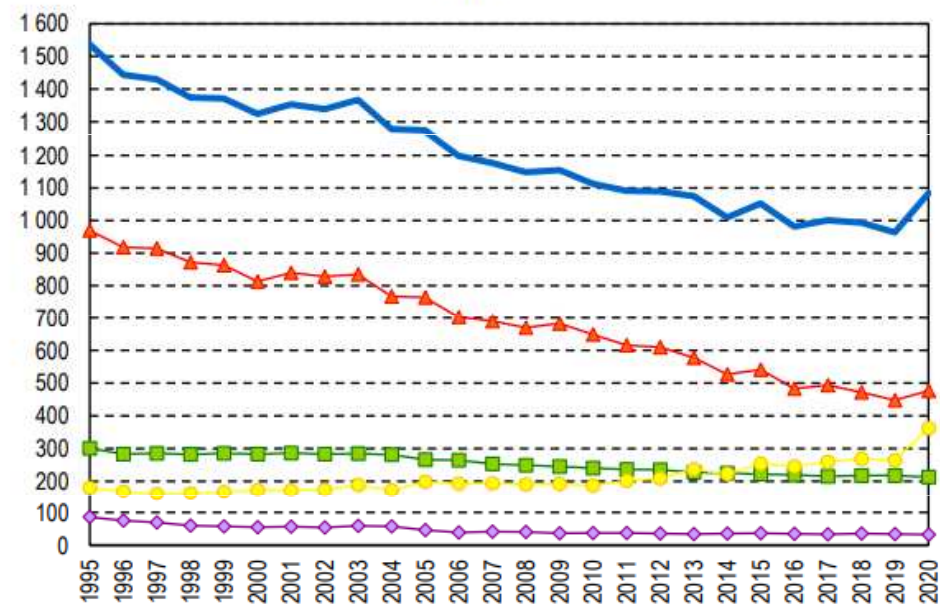
Pokles úmrtnosti na zhoubné novotvary u obou pohlaví

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

MUŽI

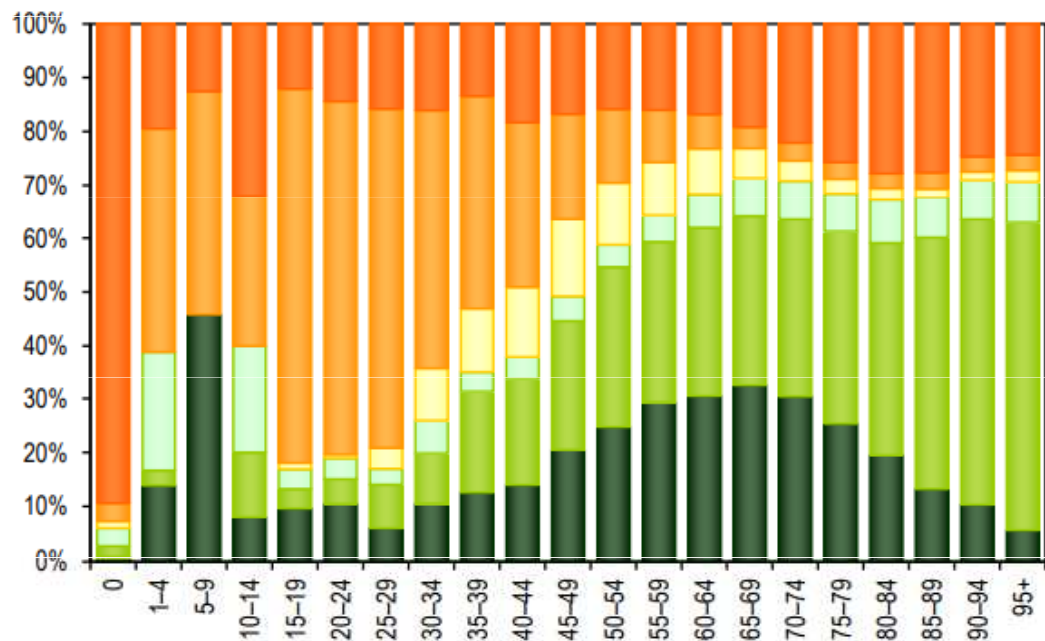


ŽENY

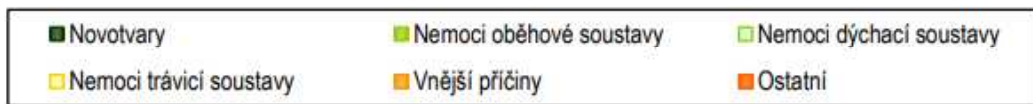
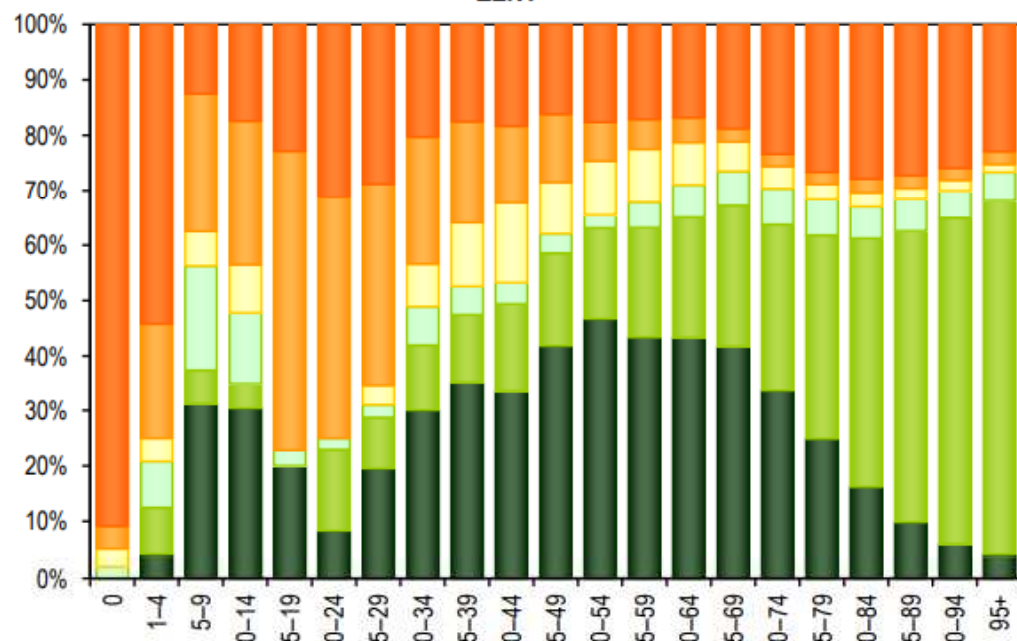


### 3. Struktura zemřelých podle příčin smrti a věku

MUŽI



ŽENY



# Epidemiologie - základní pojmy

## Incidence, prevalence a mortalita

Údaje mohou být vyjádřeny

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

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

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

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

**Mortalita** = počet úmrtí / 100 000 obyvatel/ 1 rok

**Prevalence** = okamžitý ukazatel nemocnosti

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



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

Ročně nově dg. k roku 2018

7700 pac s nádorem tlustého střeva

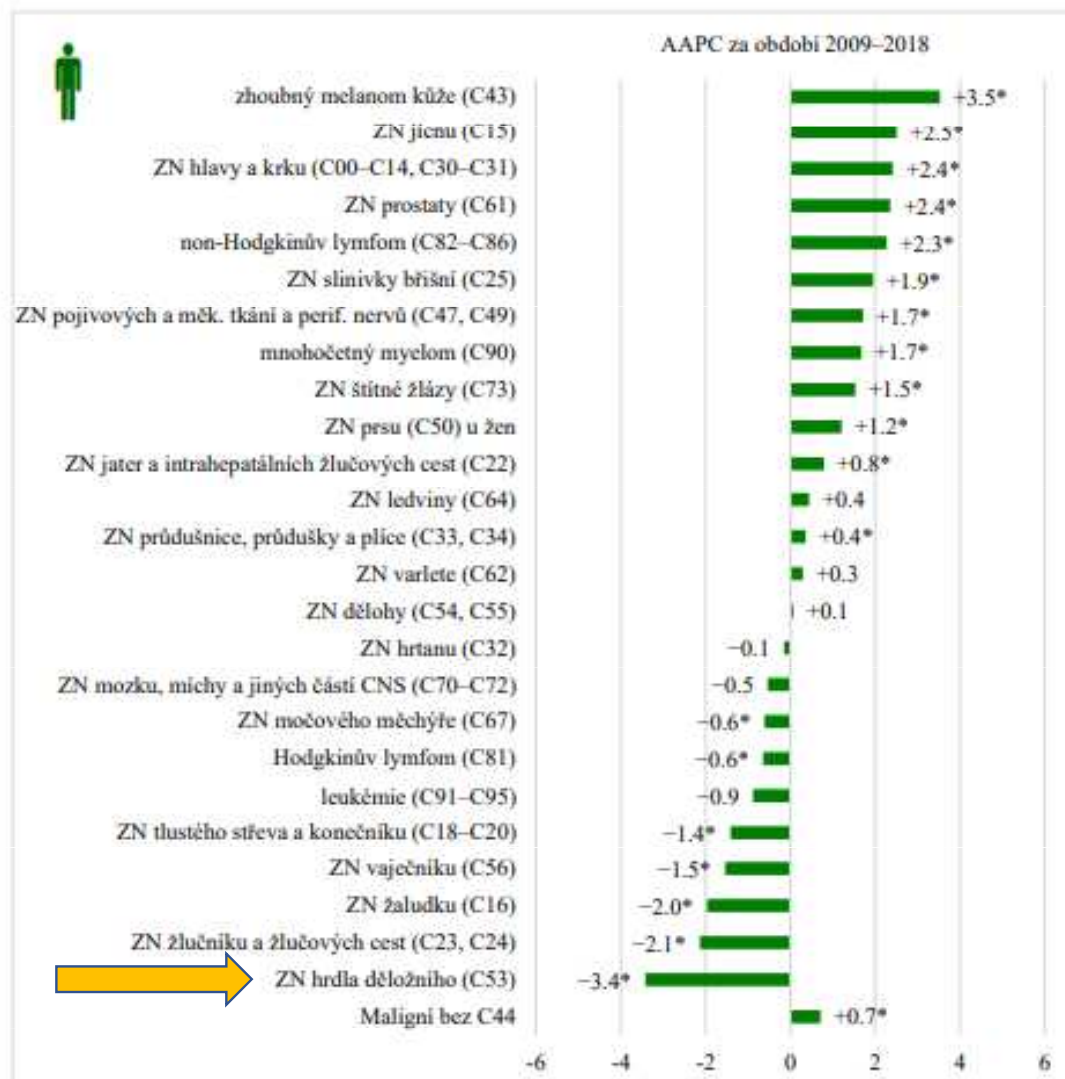
7500 pac s nádorem prostaty

7200 pac s nádorem prsu

6600 pac s nádorem plic

1000 pac s nádorem děložního čípku

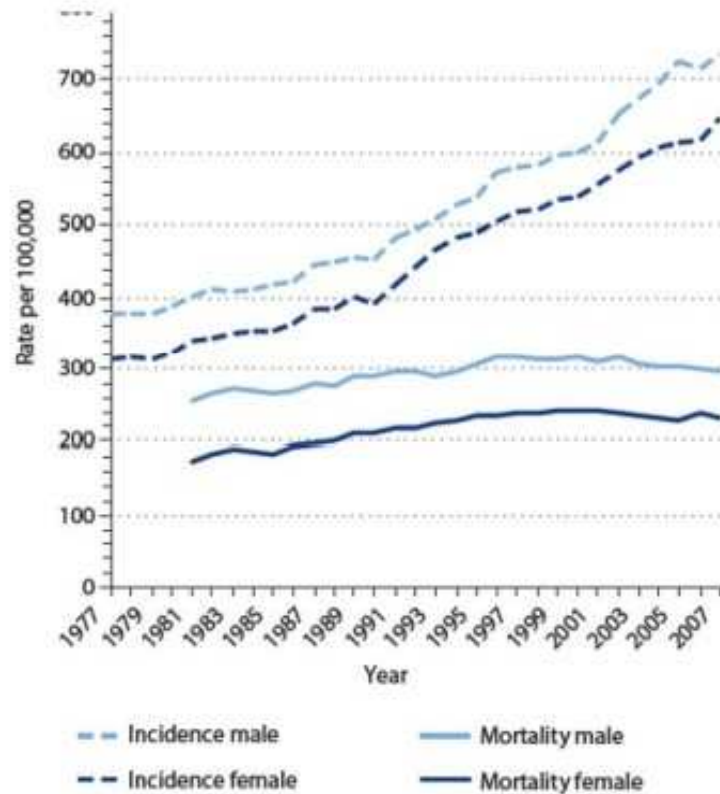
Nejčastějším zhoubným novotvarem v roce 2018 u mužů byl **nádor prostaty**, který tvořil 25,0 % všech nových nádorových onemocnění u mužů. Nejčastěji diagnostikovaným novotvarem u žen byl **karcinom prsu**, který představoval 26,5 % všech nových nádorových onemocnění u žen. Na druhém místě v nově diagnostikovaných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



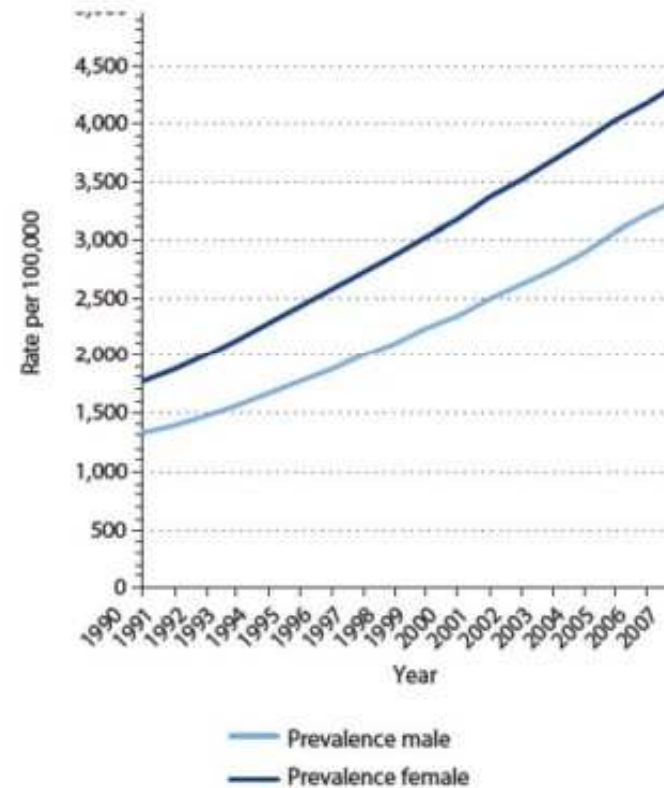
Graf 3.1.3: Průměrná roční procentuální změna (AAPC) celkové incidence, období 2009–2018

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

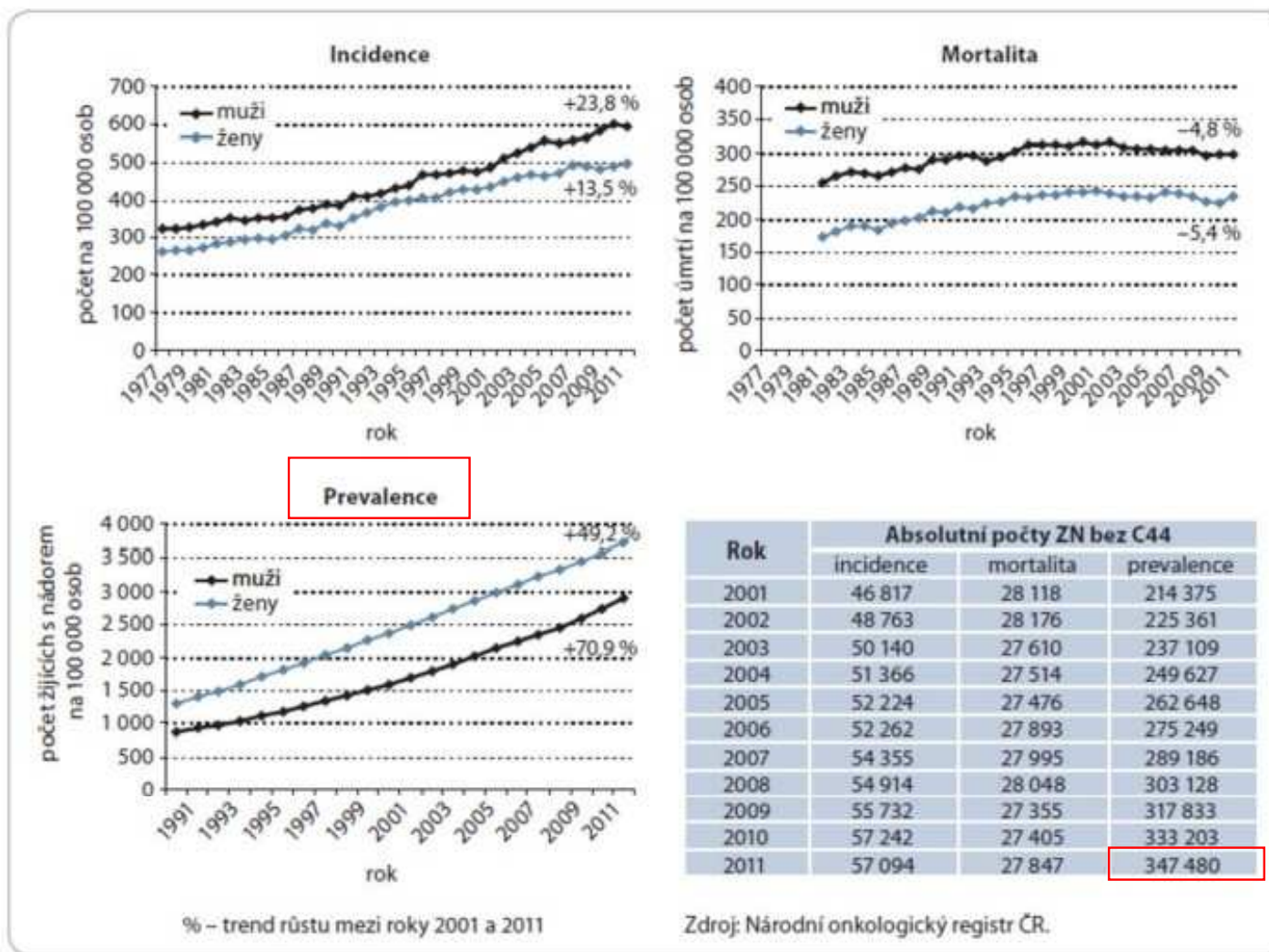
Fig. 1. Overall incidence, mortality and prevalence of all cancer diagnoses (C00–C97) in time trend (National Cancer Registry of the Czech Republic, 1977–2007).



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



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



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

## Nejčastější zhoubné nádory u českých mužů

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

		Absolute	Per 100,000 male
Other skin (C44)	Incidence	9,711	191.1
	Mortality	85	1.7

1. nádory prostaty (C61): *absolutní incidence* **5094** / *absolutní mortalita* **1275**
2. nádory tlustého střeva a konečníku (C18-21): **4638** / **2271**
3. bronchogenní karcinom (*lung cancer*) (C33-34): **4630** / **4032**
4. nádory močového měchýře (C67): 1788 / 502
5. nádory ledvin (C64): 1756 / 668
6. nádory hlavy a krku (C00-14): 969 / 523
7. melanom kůže (C43): 993 / 201
8. nádory slinivky (C25): 964 / 897
9. nádory žaludku (C16): 938 / 696
10. leukémie (C91-95): 650 / 415
- 11: non-Hodgkinské lymfomy (C82-85, C96): 611 / 262



## Nejčastější zhoubné nádory u českých žen

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

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

1. nádory prsu (C50): *absolutní incidence 6500 / absolutní mortalita 1680*

2. nádory tlustého střeva a konečníku (C18-21): 3188 / 1638

3. nádory těla děložního (C54-55): 1771 / 430

4. bronchogenní karcinom (*lung cancer*) (C33-34): 1762 / 1444

5. nádory vaječníků (C56): 1087 / 700

6. nádory ledvin (C64): 1039 / 398

7. melanom kůže (C43): 1023 / 128

8. nádory děložního čípku (cervix) (C53): 990 / 314: :

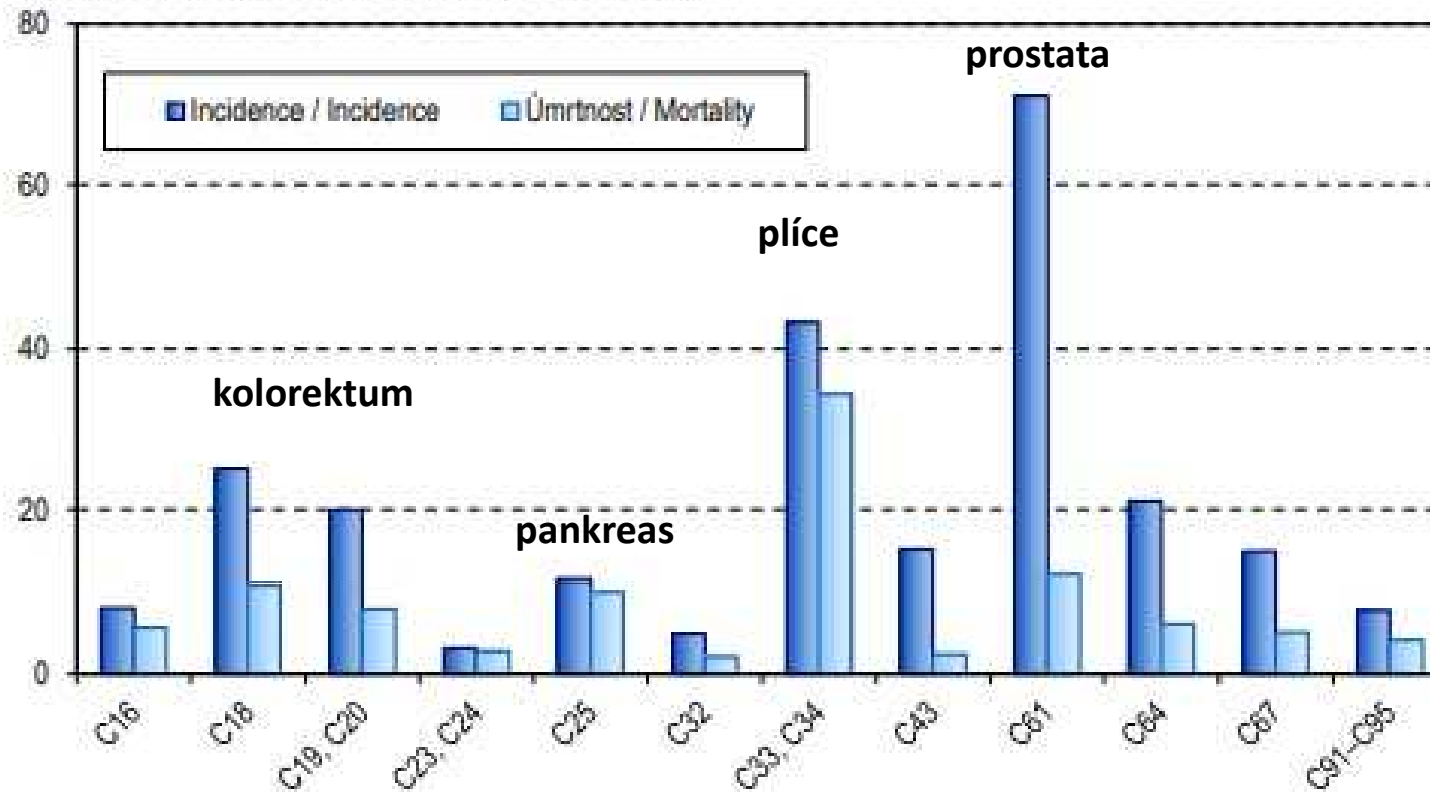
9. nádory slinivky (C25): 962 / 884

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

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

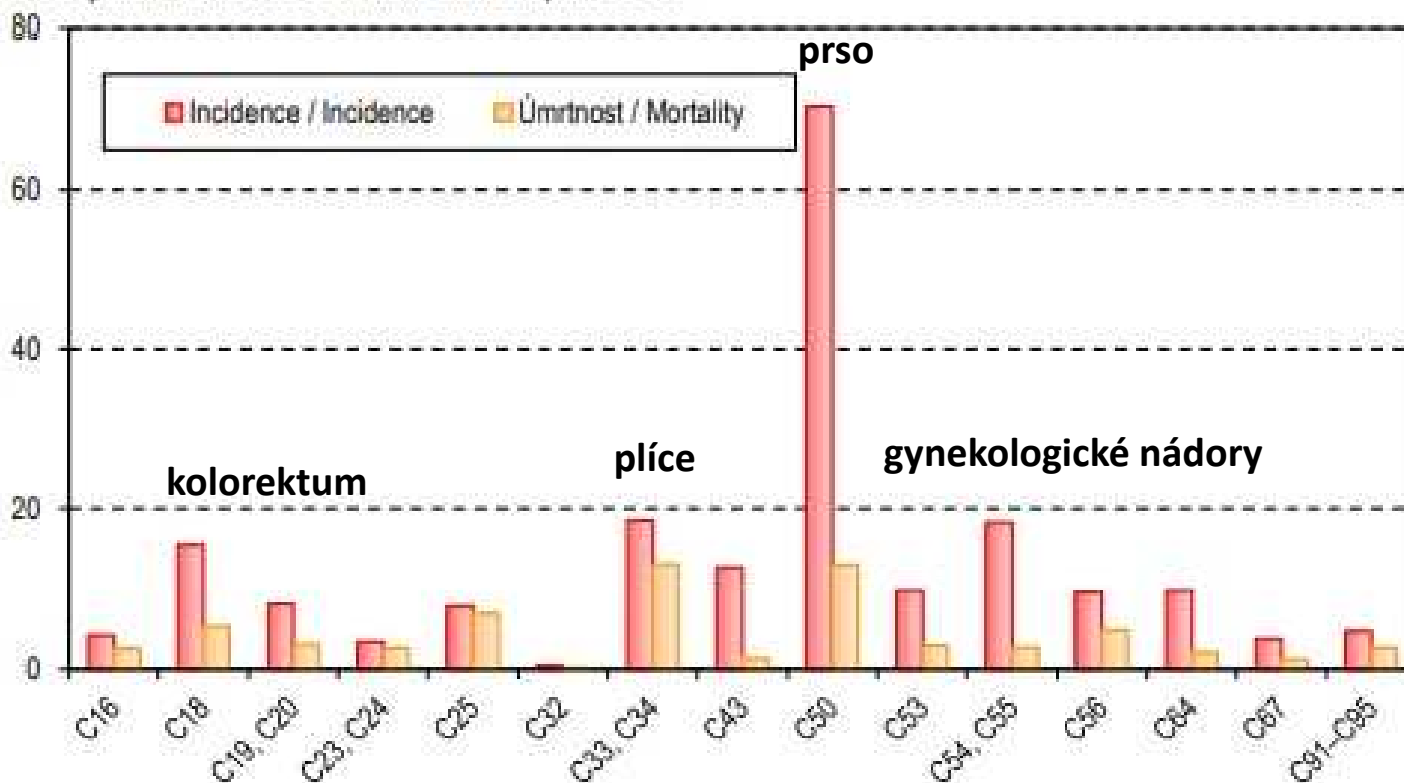
*Incidence and mortality in 2016 – selected diagnoses – males*

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000



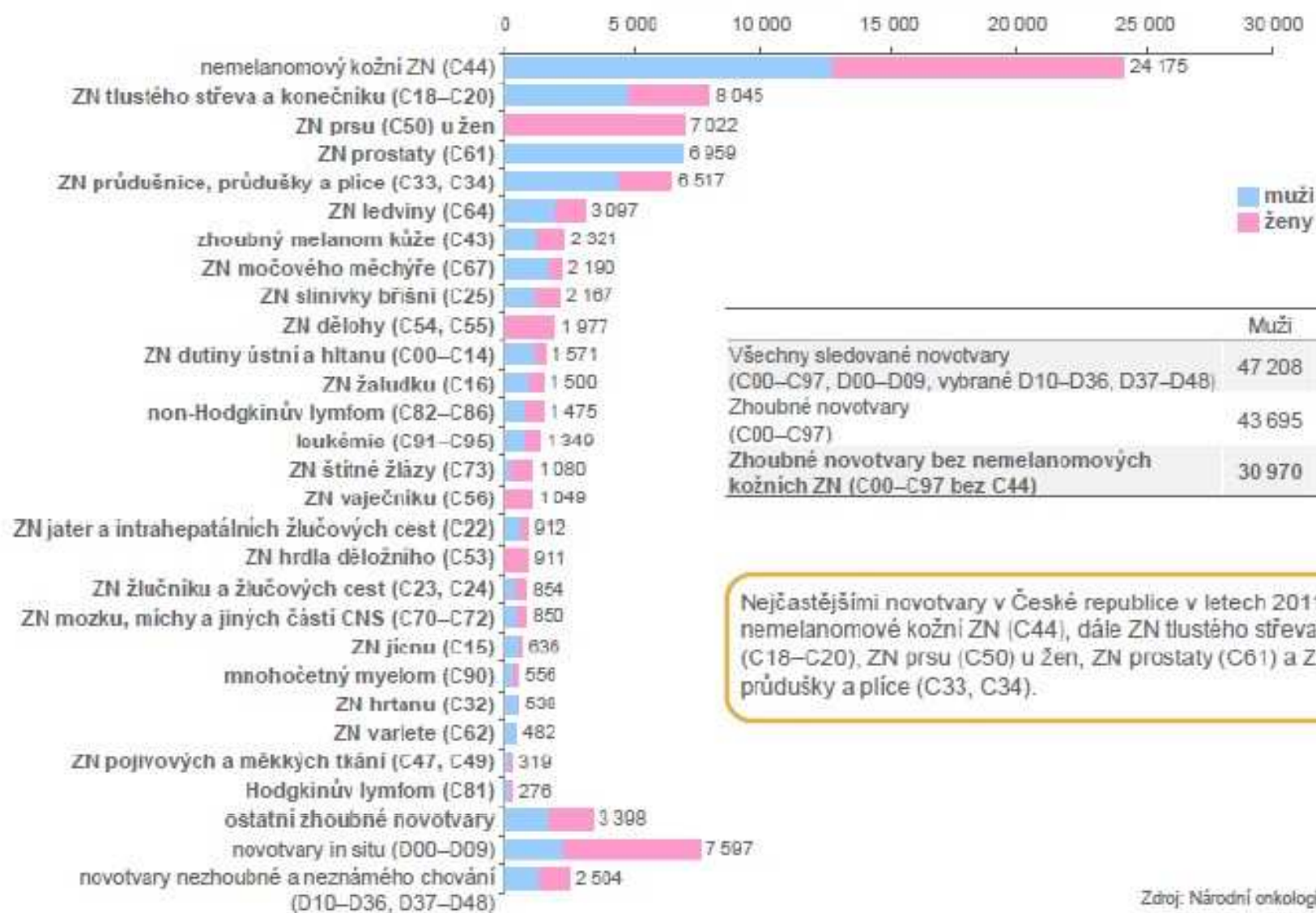
**4.2 Incidence a úmrtnost v roce 2016 - vybrané diagnózy - ženy**  
*Incidence and mortality in 2016 – selected diagnoses – females*

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000





Počet nově diagnostikovaných novotvarů ročně



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

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

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

# Národní onkologický registr **NOR** ČR

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

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

## ZHOUBNÉ NOVOTVARY (C00–C97)

**C00–C75 Zhoubné novotvary podle zjištění nebo předpokladu primární, určených lokalizací, vyjma mizní, 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 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 mizní, 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)**



**Hippokrates (460-370 př.Kr.)** pojem *karkinos*

**Galén (130-200 n.l.)** pojem *cancer a onkos*

Karcinogen, karcinogenní látky / *gennan= tvořit*

# SVOD - (Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat)

The screenshot displays the SVOD website interface. On the left, a navigation menu includes sections like 'O PROJEKTU', 'AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ', and 'EPIDEMIOLOGICKÉ ANALÝZY'. The main content area features a header for 'EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE' and a section for 'AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ'. A red circle highlights the 'INCIDENCE A MORTALITA' link in the 'Epidemiologické analýzy' section. An inset window titled 'INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase' is shown, featuring a human body diagram with a pink circle on the breast area. To the right of the diagram, a list of diagnostic groups is displayed under the heading 'VI. NÁDORY PRSU': 'C58 - Žlázový', 'D85 - Carcinoma in situ prsu', and 'C58.D85 - nádory prsu'. A link at the bottom of the inset window reads 'Přímo zobrazit všechny diagnostické skupiny'.

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



## Formulář hlášení „Incidence novotvaru“

**Incidence novotvaru**

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

Pořadí novotvaru  Evid. č. novotvaru

verze 2018/01

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

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

**Země původu (slovně)**  **kód**

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

**Diagnóza (slovně)**  **Kód MKN-10**

**Lateralita** 1  vpravo 2  vlevo 3  oboustranně 4  odpadě 9  neznámo

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

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

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

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

**Rozsah onemocnění** 1  lokalizované 2  pokročilé 9  neznámo

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

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

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



## Czech Childhood Cancer Information System

cs / en

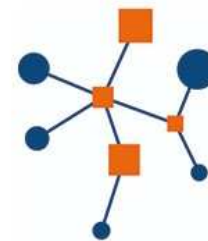
Úvod ▾ Metodika ▾ Statistika ▾ Interaktivní prohlížeč ▾ Publikace

### Data z České republiky

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

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

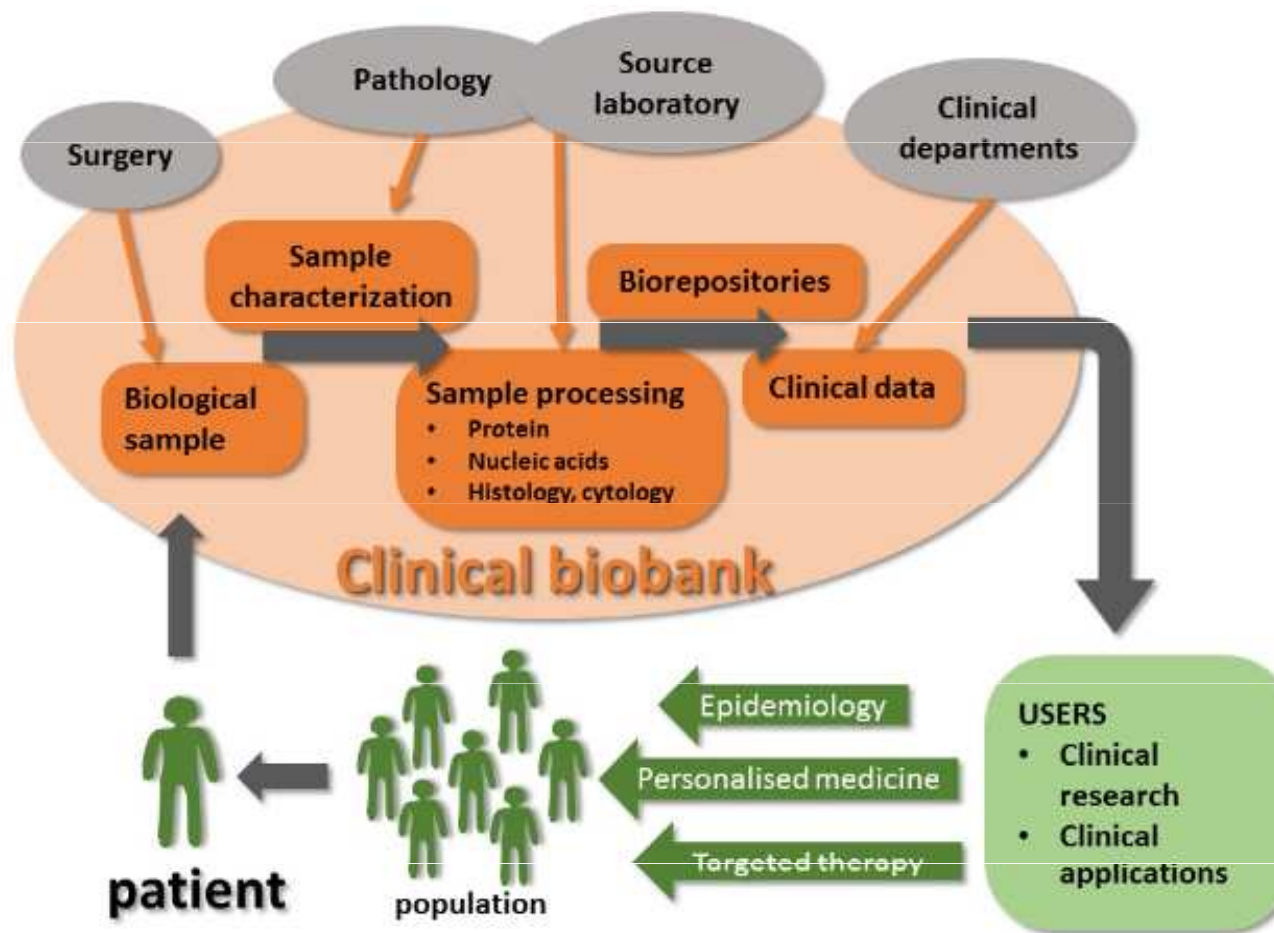
# Banky biologického mate



**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



<https://www.vyzkumne-infrastruktury.cz/biomedicina/banka-klinickyh-vzorku/>

Prognóza, predikce, léčba relapsu - ca prsu, kolorekta, nádory ledvin, melanom, gynekologické malignity,  
**vhodné biomarkery specifické pro konkrétní onemocnění**



# Banka biologického materiálu MO



- 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 podmínkách ( $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $-80^{\circ}\text{C}$ ).
- 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). Data k roku 2019

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



10 JAN 2022

## New diagnostic method for detection of early-stage pancreatic cancer

Bank of Biological Materials at Masaryk Memorial Cancer institute (BBM MMCI) significantly contributed to the research focused on the development of a new sensitive diagnostic method for the detection of early-stage pancreatic cancer.

For more information you can access the article recently published in [Nature communications](https://www.nature.com/articles/s41467-021-27765-9). <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27765-9>.

<https://www.bbmri.cz/news-events/new-diagnostic-method-for-detection-of-early-stage-pancreatic-cancer>

# Protinádorová léčba

- **Chirurgická léčba**
- **Systémová terapie- hormonoterapie, chemoterapie, cílená terapie, imunoterapie**
- **Radioterapie**
- Podpůrná terapie
- Paliativní péče

# Chirurgická léčba

Význam z onkologického pohledu:

- dokončení diagnostiky nádorové nemoci (histologická verifikace procesu)
- léčba nízkých klinických stádií nádorového onemocnění (ve většině případů se jedná o nejúčinnější léčebnou modalitu)
- resekce metastického onemocnění, které by jinak nebylo vyléčitelné systémovou léčbou
- symptomatické a a paliativní léčba nádorů (léčba bolesti, zajištění pasáže GIT anastomózou nebo stomií, provedení nefrostomie, tracheostomie apod.)

- **Hodnocení radikality zákroku**

**RX** přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit

**R0** bez reziduálního nádoru

**R1** mikroskopicky reziduální nádor

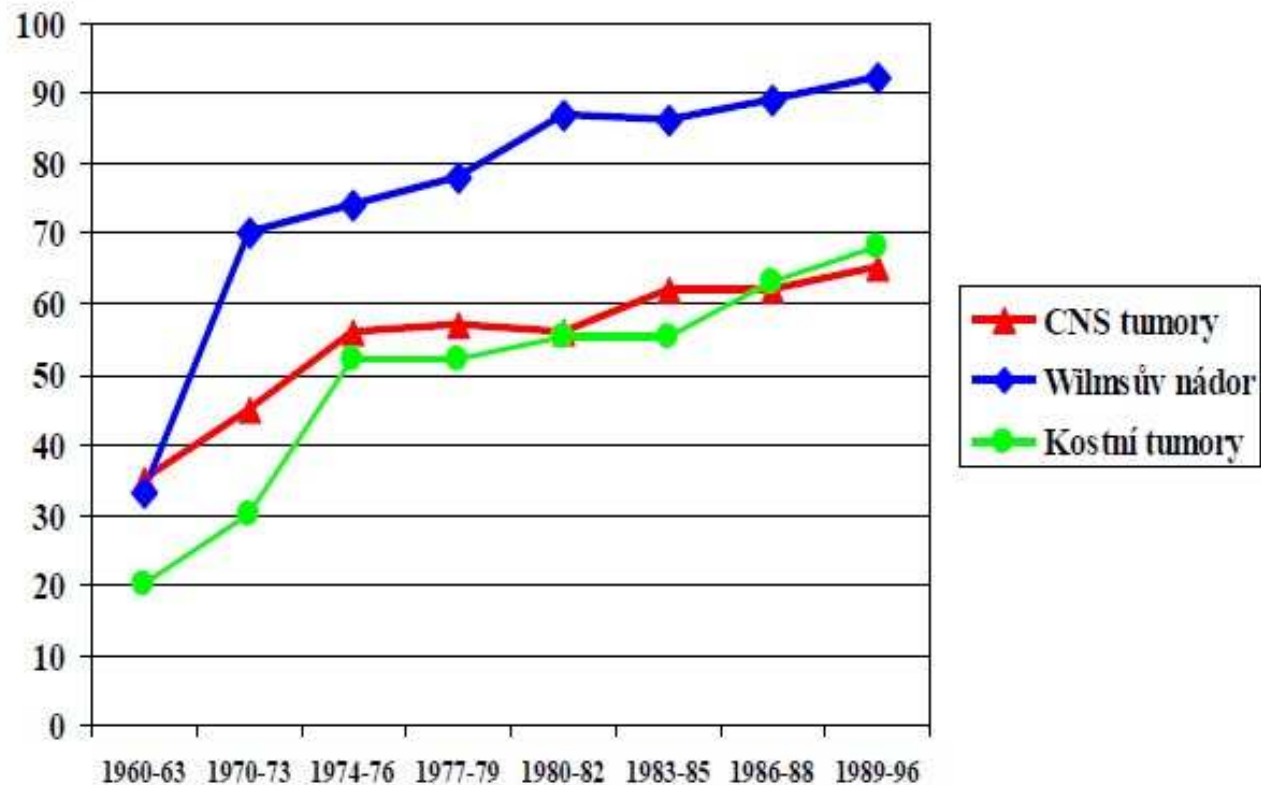
**R2** makroskopicky reziduální nádor

Tumory mozku - GTR = gross tumor resection, NTR, STR = subtotal tumor resection

Sarkomy měkkých tkání – radikální resekce lem 1-2 cm, marginální resekce 0,1-2mm lem zdravé tkáně, intralezionální resekce < 0,1 mm

# Protinádorová systémová léčba – konvenční chemoterapie

Význam systémové chemoterapie pro nárůst přežití (Wilmsův nádor) vs. nezbytná kvalitní lokální kontrola onemocnění (kostní nádory, nádory CNS)



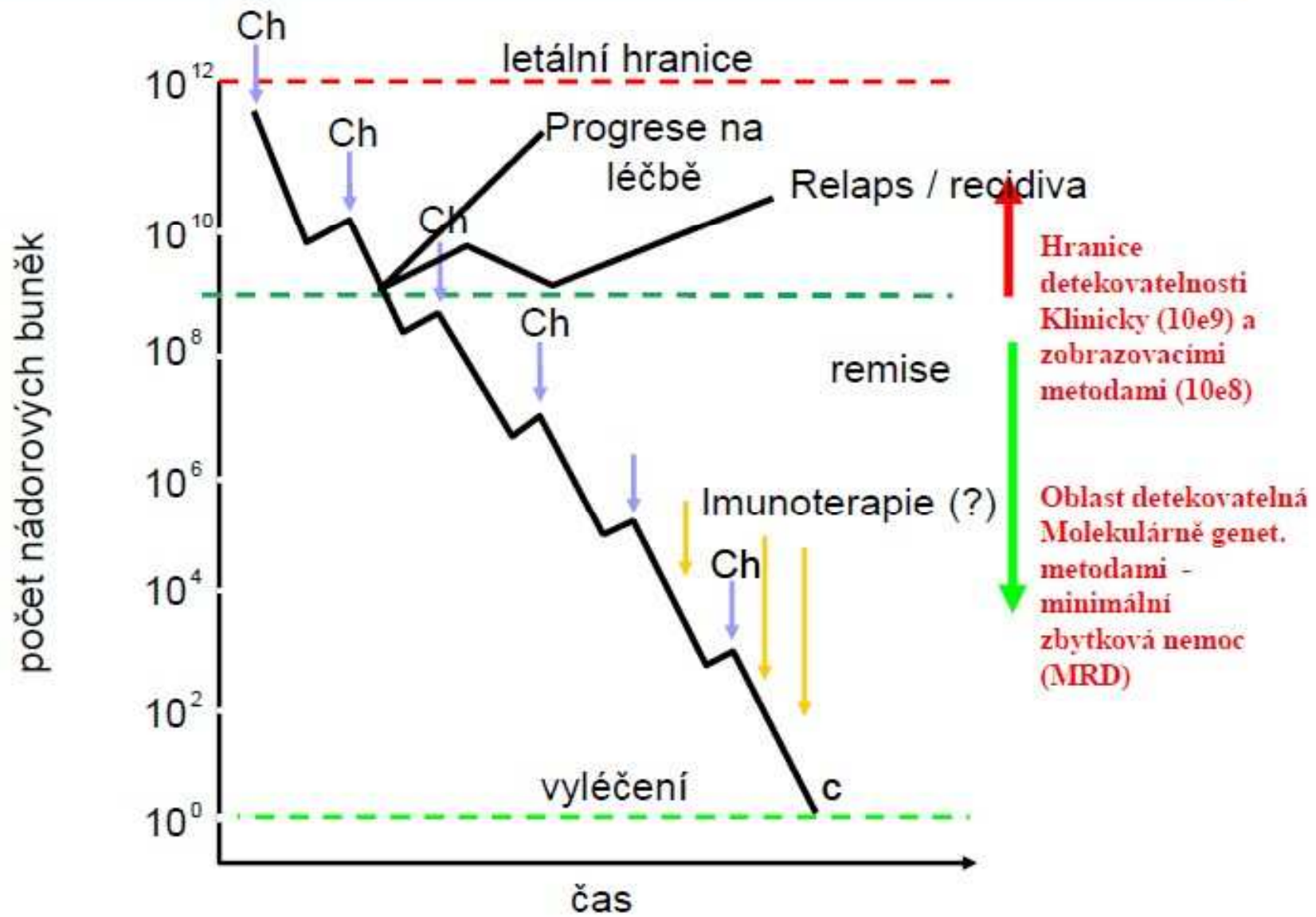
# Chemoterapie

- Léky s cytostatickým potenciálem, cílem je poškození DNA nádorové buňky (n.bb jsou více citlivé k cytotoxickým účinkům léčiv)
- Neselektivní účinek – vede i k poškození zdravých proliferujících buněk, především GIT a krevní dřeň (mukostitidy, cytopenie)
- Pozvolný účinek na tkáň
- Farmakokinetika – zničení buněk optimálně ve fázi zdvojení genetické výbavy, před zahájením mitózy, nábor z G0 fáze

## Principy podávání CHT

- **interval podání 21-28 dní**, buněčný cyklus nádorových buněk je pomalejší než zdravých – regenerace zdravých tkání včas
- nábor nádorových buněk z G0 fáze, ale také dostatečně krátký interval před zahájením další proliferace nádorových buněk
- klinická remise – pokles pod hranici detekce – tj.  $10^9$  buněk
- dávkování v přepočtu na velikost povrchu těla ***body surface area BSA*** – množství látky/m<sup>2</sup>, nebo dle průběhu plazmatické koncentrace v čase ***AUC area under curve***





# Chemosenzitivita

I.skupina	II.skupina	III.Skupina	IV. skupina
ALL u dětí	AML u dospělých	nádory ORL	světlobuněčný nádor ledviny
Burkittův lymfom	NHL indolentní	karcinomy GIT	karcinom močového měchýře
Hodgkinova choroba	mnohočetný myelom	nádory CNS	karcinom jícnu
testikulární nádory	neuroblastom	maligní melanom	nemalobuněčný karcinom plic
Ewingův sarkom	karcinom prostaty	Karcinoid	karcinom pankreatu
retinoblastom	karcinom prsu	sarkomy měkkých tkání	karcinom žlučníku
Wilmsův nádor ledviny	karcinom endometria		karcinom štítné žlázy

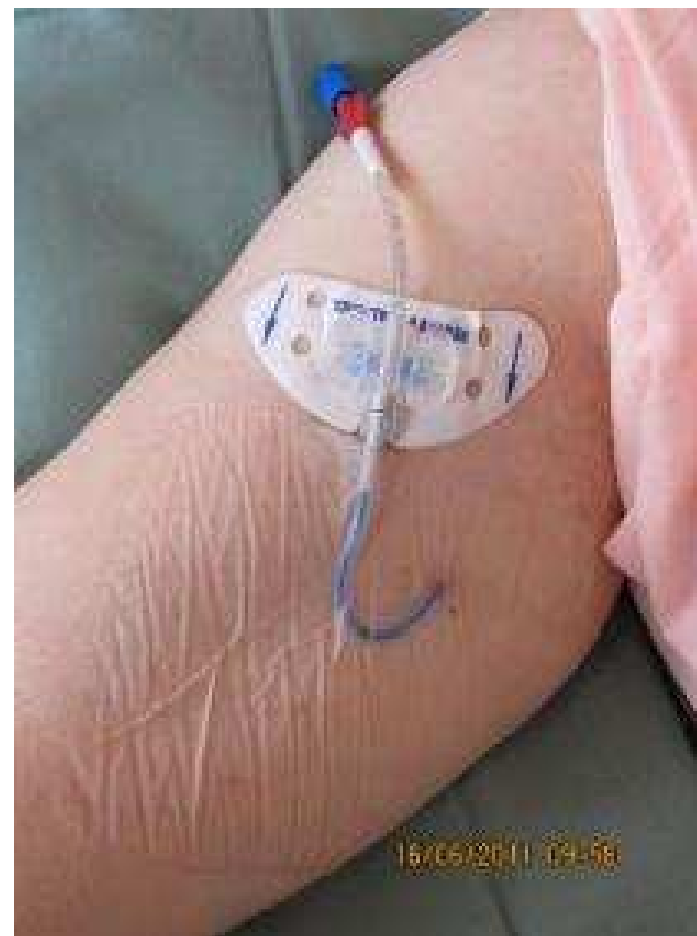
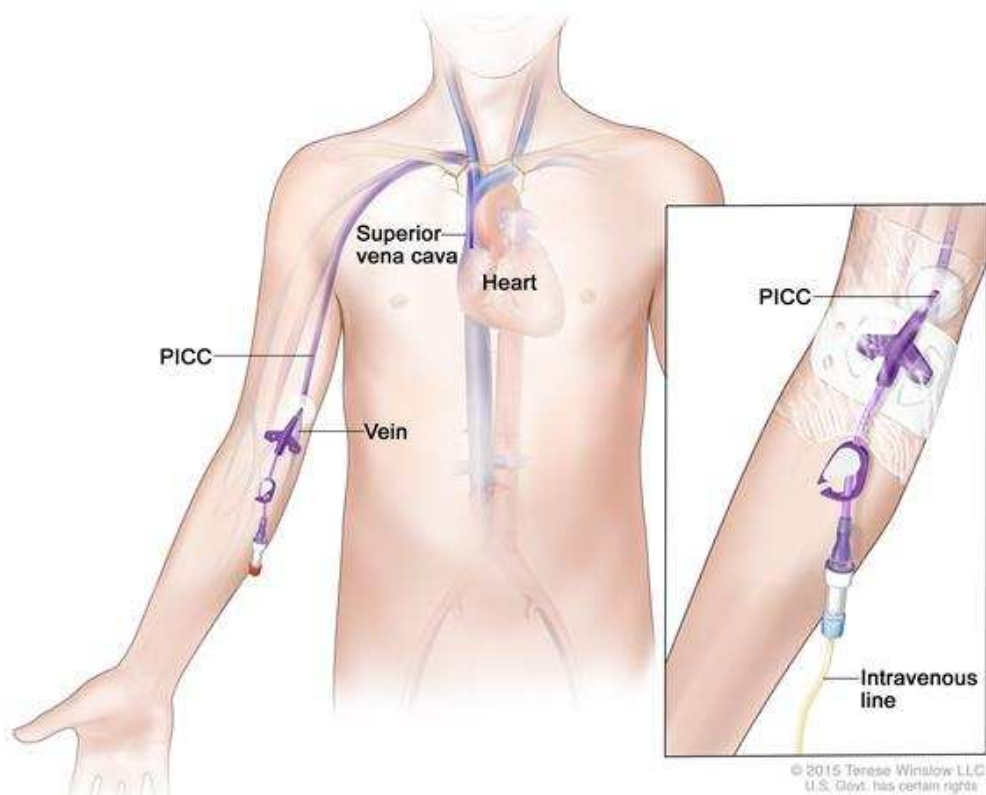
# Způsob podání chemoterapie

- Systémová aplikace – perorálně, nitrožilně
- Intrakavitárně – tělní dutiny
- Intrathekálně – do likvorového prostoru
- Intraluminálně – instilace do močového měchýře
- Intraarteriálně – nádory jater

Žilní vstup – periferní (flexila), centrální (PICC, port)



### Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)

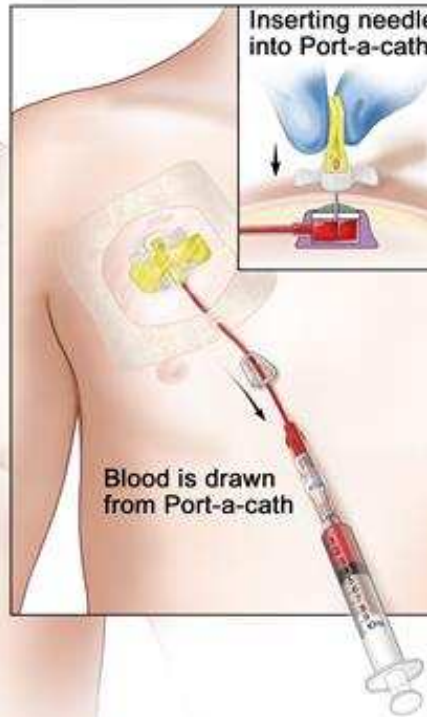
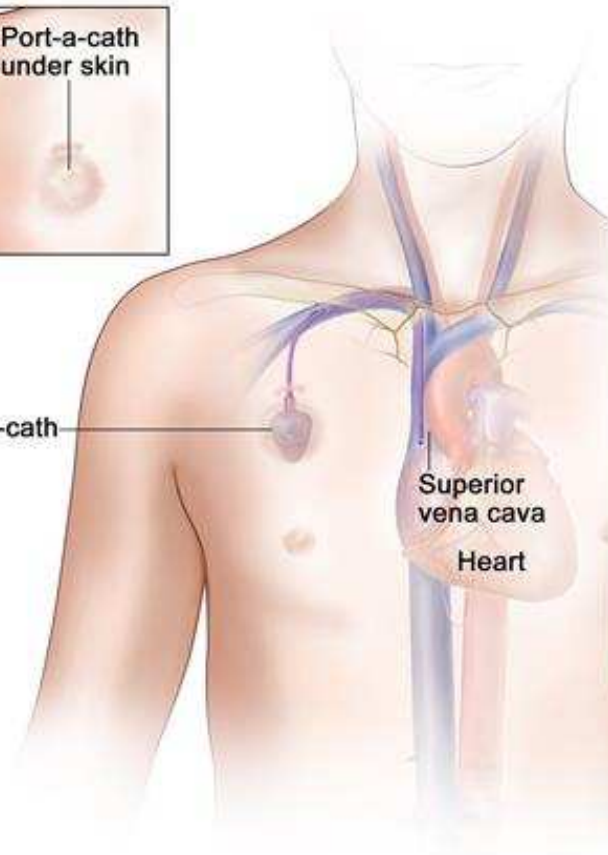


Maňásek: Výhody zavedení PICC (periferné implantované centrální kanyly) pro potřeby střednědobé parenterální terapie u pacientů s nádory ORL oblasti, JOD 2012

## Port-a-cath (Port)



Port-a-cath



© 2019 Torneo Wislow LLC  
U.S. Govt. has certain rights



# Specifika terapie cytostatiky



- **Chemoterapeutika** – látky s cytotoxickým účinkem, úzká terapeutická šíře, omezená chemická stabilita v roztoku
- Specifická příprava látek, podmínky podávání pacientům
- Individuální metabolismus látky - toxicita
- Absorpce a biologická dostupnost léčiva, *first pass effect*
- Biotransformace léčiva - oxidace/redukce, hydrolytické změny, P-450. acetylace, glukurinidace v játrech **aktivace či inaktivace léčiva**
- Syntetické látky, rostlinné alkaloidy



# Historické poznámky (1)

1. století

Pedanius **Dioscorides** (cca 40-90) „*De Materia Medica* „  
extrakt z **COLCHICUM AUTUMNALE** L. – ocún jesenní  
jeho užitím „ nádor dále neprodukuje hnis“

1938

A. P. Dustin: alkaloid **kolchicin**

rostliny rodu *Catharantus*, dříve **Vinca**  
*Catharanthus roseus* (barvínek růžový) – mikrotubulární jedy  
klinicky užívány cytostatika **vinkristin, vinblastin**



## Historické poznámky (2)

1786

Thomas Fowler

„Fowlerův roztok“  $\text{KH}_2\text{AsO}_4$

1 % roztok předepisován k léčbě řady nemocí

1865

Heinrich Lissauer: Fowlerův roztok užit k léčbě leukémie

(CML)

byl užíván až do 30. let 20. století

*Dnes je TRISENOX (arsenic trioxide,  $\text{As}_2\text{O}_3$ ) užíván v léčbě relapsů akutní promyelocytární leukémie*

### 1.a 2. světová válka : bojové plyny

**Yperit (hořčičný plyn) : Bis(2-chlorethyl)sulfid (= sulfidický yperit)**

- použití Němci ve světové válce v roce 1917 - u belgického města Ypres;

**útlum krvetvorby (hematopoézy) jeho účinkem znám již od roku 1919**

- válečná nehoda v roce 1943 v italském Bari (100 tun yperitových leteckých bomb transportováno z USA do Itálie, po explozi lodi zemřelo desítky osob)

**Dusíkaté yperity (nespecifická alkylační činidla DNA) :**

HN1: Bis(2-chlorethyl)ethylamin (= nitrogen mustard)

HN2: Bis(2-chlorethyl)methylamin (= mustin, Mustargen)

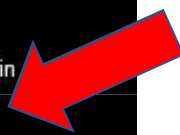
HN3: Tris(2-chlorethyl)amin



# ROK ZAVEDENÍ DO KLINICKÉ PRAXE



**Methotrexat  
Prednison**



Půl století protinádorové terapie a její perspektivy. P. Klener

# Principy protinádorové terapie

- Kombinace s jiným druhem terapie- chirurgie, radioterapie

**Neoadjuvantní podání** (pokročilý ca prsu, tu konečníku)- zvýšení pravděpodobnosti radikality zákroku

**Adjuvantní podání** (po operaci- ca prsu) k likvidaci mikroskopické choroby

*Kombinace více druhů cytostatik s odlišným mechanismem účinku a toxicitou  
!zvýšení účinnosti!*

- Konvenční režimy CHT jdou do **maximálně tolerovatelné dávky (MDT)**
- **Režimy metronomické** – každodenní podání konvenčního cytostatika v malé dávce (etoposid, cyklofosfamid) spolu s antiangiogenním lékem (thalidomid) a další biologikem (COX2 inhibitor- celecoxib, PARP agonista fenofibrat)

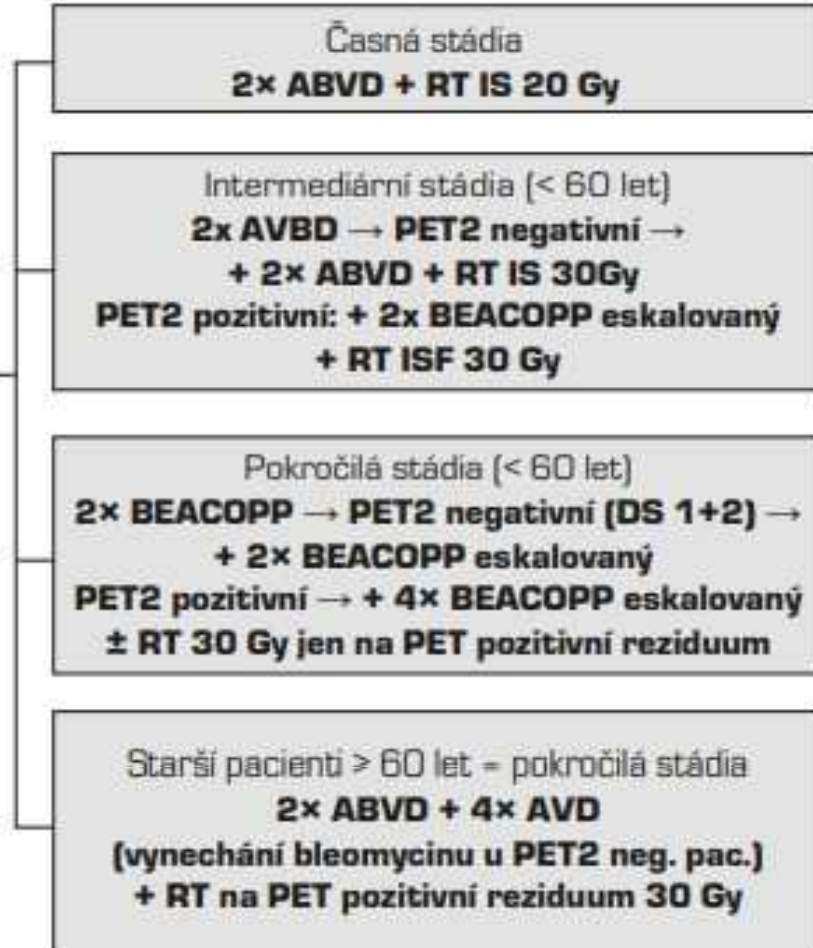
**= ovlivnění nádorové angiogeneze, nádorového mikroprostředí**

nižší toxicita, podává se až po vyčerpání aktivní léčby

Drug	Dose	Mode	Days
(A)driamycin	25 mg/m <sup>2</sup>	IV bolus	Days 1 and 15
(B)leomycin	10 IU/m <sup>2</sup>	IV bolus	Days 1 and 15
(V)inblastine	6 mg/m <sup>2</sup>	IV bolus	Days 1 and 15
(D)acarbazine	375 mg/m <sup>2</sup>	IV infusion	Days 1 and 15

**Hodgkinův lymfom  
léčba 1. linie**

Drug	Base BEACOPP	Dose-Escalated BEACOPP	Method	Cycle Day
(B)leomycin	10 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v. push	day 8
(E)toposide	100 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	i.v. infusion	day 1–3
(A)driamycin (doxorubicin)	25 mg/m <sup>2</sup>	35 mg/m <sup>2</sup>	i.v. push	day 1
(C)yclophosphamide	650 mg/m <sup>2</sup>	1250 mg/m <sup>2</sup>	i.v. infusion	day 1
(O)ncovin=Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	i.v. infusion	day 8
(P)rocarbazine	100 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	orally	day 1–7
(P)rednisone	40 mg/m <sup>2</sup>	40 mg/m <sup>2</sup>	orally	day 1–14



# EURO-E.W.I.N.G. 99

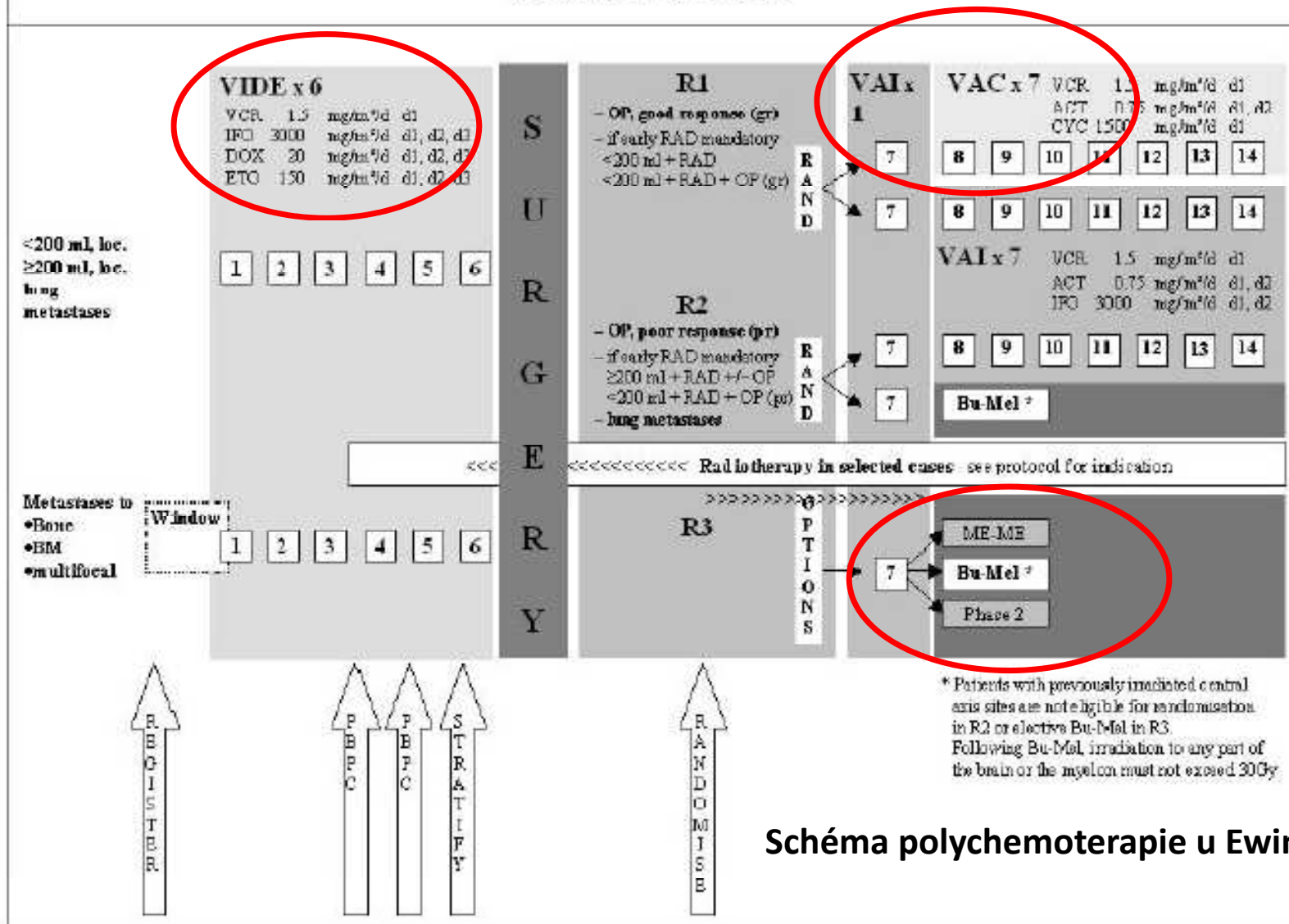


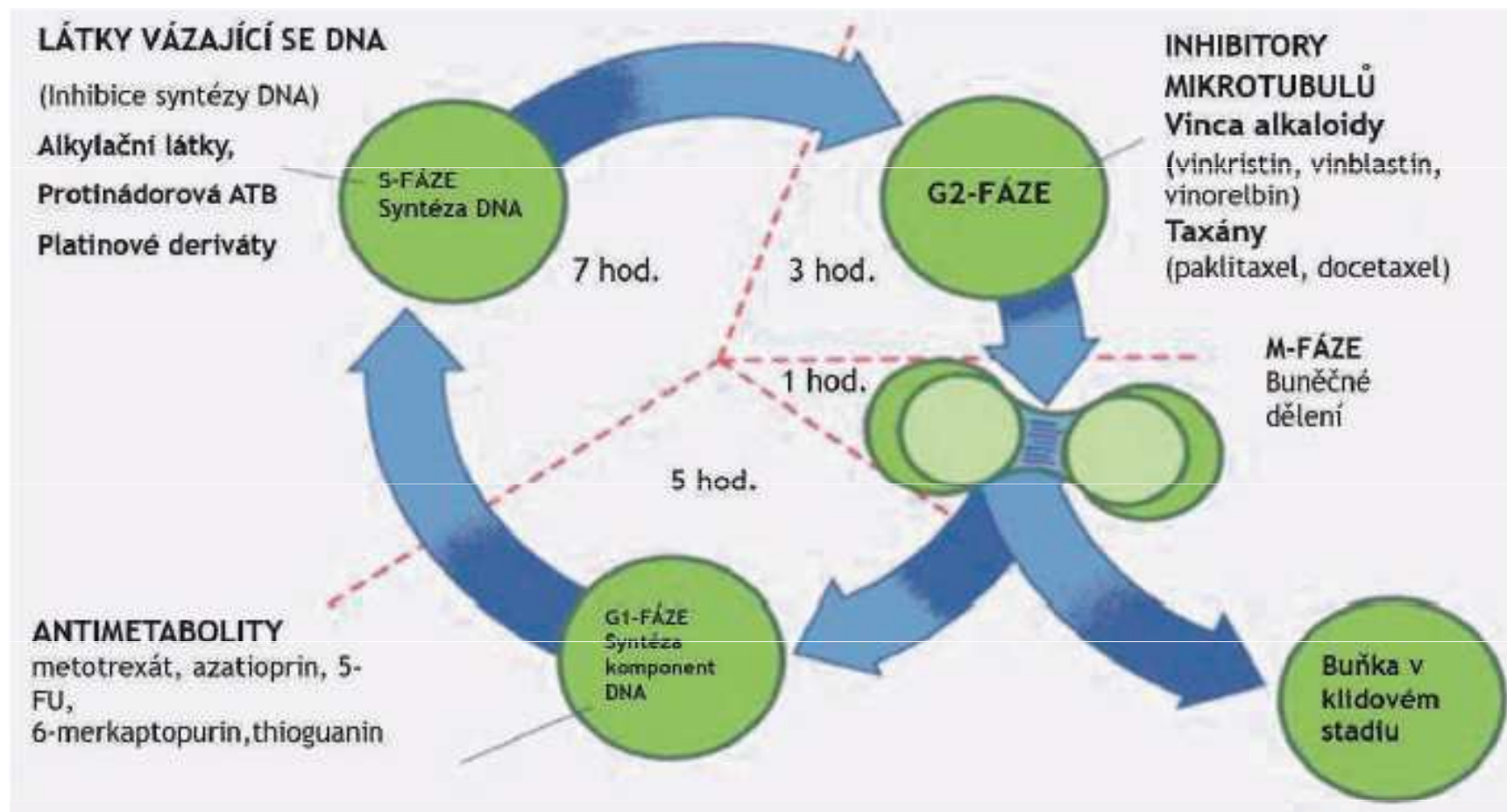
Schéma polychemoterapie u Ewingova sarkomu

# Mechanismus účinku cytostatik

- Inhibice enzymů nutných pro syntézu nukleových kyselin-**antimetabolity**
- Inkorporace falešných nukleoidů do nukleových kyselin-**interkalační cytostatika**
- Přímé poškození struktury již hotových nukleových kyselin-**alkylační cytostatika**
- Blokáda topoizomerázy I a II
- Poškození funkce mikrotubulárního systému – **vinca alkaloidy, taxany**
- Kombinované účinky



Obr. č. 1 Působení látek s cytotoxickým účinkem v různých fázích buněčného cyklu





# Antimetabolity

látky se strukturou podobnou purinům, pyrimidinům a jejich nukleotidům, folátům aj.

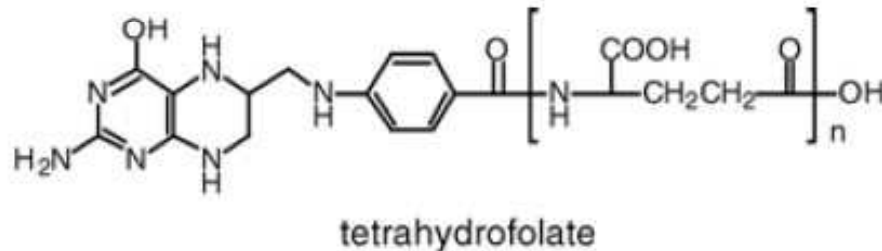
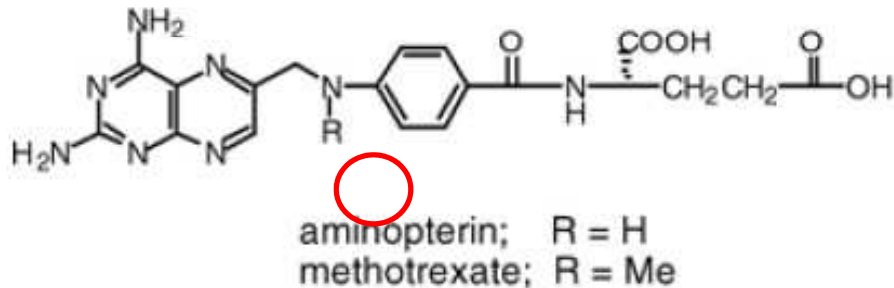
- inhibují syntézu nebo metabolickou přeměnu purinových a pyrimidinových bazí
  - působí jako falešné nukleotidy
  - inhibují tvorbu DNA, RNA, popř. proteinů a tím dělení buněk
  - účinkují především v S-fázi buněčného dělení
- antagonisté (analogy) kyseliny listové (folátů) = antifoláty
  - antagonisté (analogy) purinů
  - antagonisté (analogy) pyrimidinů

# Antagonisté kyseliny listové (anti-foláty)

- **Metotrexát**
  - inhibicí **dihydrofolátreduktázy** blokuje tvorbu redukovaných folátů potřebných pro syntézu purinů a pyrimidinů (snížená sy. DNA, RNA)
  - inhibicí **thymidylátsyntetázy** blokuje tvorbu thymidylátu (snížená sy. DNA)
  - snížená sy proteinů (tetrahydrofolát je potřebný pro sy serinu a methioninu)
- **Novější antifoláty:**

pemetrexed (derivát s inhibičním účinkem vůči rozšířenému spektru folát-dependentních enzymů)

# Metotrexát



- metotrexát:  
druhé cytostatikum  
zavedené do klinické  
praxe

Antidotum MTX -

**LEUKOVORIN/redukovaná k.  
tetrahydrolistová**

Porušený transport pro foláty a  
antifoláty v n. bb

Metotrexát blokuje tvorbu aktivního metabolitu kyseliny listové a tím blokuje syntézu nukleových kyselin. Leukovorin je metabolit kyseliny listové, na který metotrexát nemá vliv a může být dle potřeby organismu dále metabolizován. Podává se při projevech toxicity metotrexátu.

# Metotrexát

- indikace: v minulosti součást mnoha protokolů, v současnosti např. ALL, NH-lymfomy, osteosarkom
- nízké dávky MTX per os v kombinaci s merkaptopurinem - udržovací fáze terapie ALL
- nízké dávky jednou týdně (p.o., i.m., s.c.)  
imunopresivum v léčbě autoimunitních onemocnění

Neonkologická indikace



# Analoga pyrimidinů

## Fluorované pyrimidiny

**5-Fluorouracil (5-FU)** – metabolická přeměna v buňce na 5-fluorouridintrifosfát a fluorouridinindeoxymonofosfát – sy RNA a proteinů, vazba na tymidylátsyntetázu-defektní sy DNA

Metabolit 5-fluorouracilu blokuje enzym tymidylátsyntetázu, který se podílí na syntéze DNA. Leukovorin tuto blokádu podporuje a zvyšuje tak účinnost 5-fluorouracilu. V zápisu léčebných kombinací se užívají zkratky FA nebo LV pro kombinaci FU/FA nebo FU/LV

**GIT nádory a ca prsu**

**Capecitabin** – prodrug 5-FU- aktivace v nádorových bb., GIT nádory - **per os !**

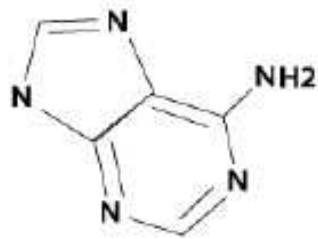
**Analoga cytosinu** – gemcitabin, cytarabin- ca pankreatu, žluč. cest, moč. měchýř

**Purinová analoga** – léčba hematologických malignit

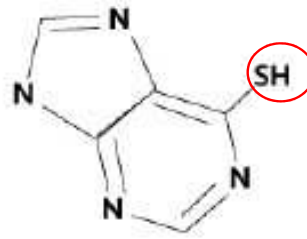
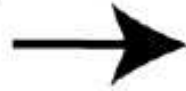
**Analoga guaninu**- 6-merkaptopurin, 6-thioguanin

**Analoga adeninu**- fludarabin, kladribin

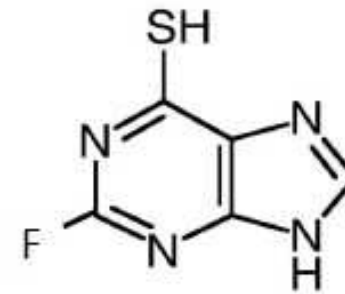
# Analoga purinů/purinových nukleotidů



Adenine (A)

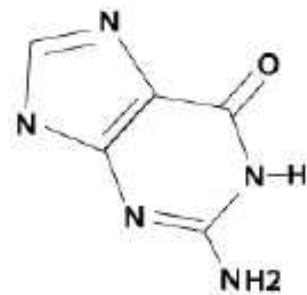


6-MP

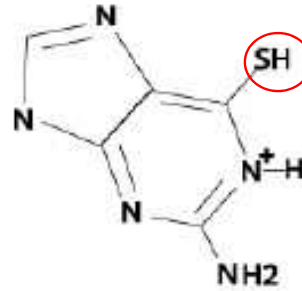


arabiosa-5-P

fludarabin  
(analog adenzinu)



Guanine (G)



6-TG

[www.cancerquest.org](http://www.cancerquest.org)



Pozn. Geneticky vázaná intolerance cytostatik

Nemocní s **neaktivním enzymem thiopurinmethyltransferáza (TPMT)** (příčina = genetický polymorfismus) mají projevy vystupňované toxicity (myelosuprese). Genetický test na TPMT nebo stanovení aktivity TPMT v erytrocytech mohou být provedeny před léčbou.

**LÉČBA THIOPURINY U LEUKEMIÍ**

**Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)** – enzyme encoded by *DPYD* gene, is the rate-limiting step in pyrimidine catabolism and deactivates more than 80% of standard doses of 5FU and the oral 5FU prodrug capecitabine.

**True deficiency of DPD** affects approximately 5% of the overall population. In these patients, the lack of enzymatic activity increases the half-life of the drug, resulting in excess drug accumulation and toxicity

**GIT NÁDORY**

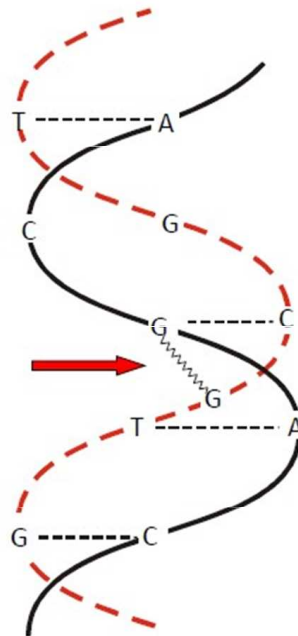
<https://emedicine.medscape.com/article/1746057-overview>

# Poškození funkce již hotových nukleových kyselin

ALKYLACE, INTERKALACE, INHIBICE TOPOIZOMERÁZ, ROZŠTĚPENÍ DNA

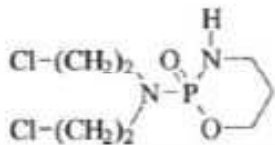
## Alkylující cytostatika

Cross link – zlom DNA

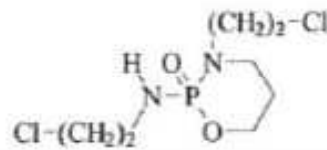


- první účinná cytostatika v klinické praxi
- kovalentně se váží na nukleofilní centra v molekulách nukleových kyselin a proteinů
- fázově nespecifický účinek
- genotoxické látky: riziko sekundárních malignit

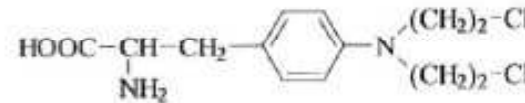
# Alkylující cytostatika: chemicky různorodé látky



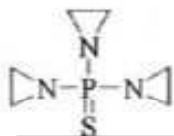
cyklofosfamid



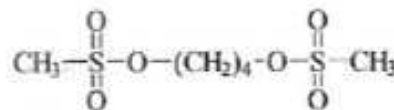
ifosfamid



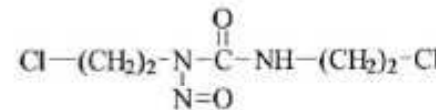
melfalan



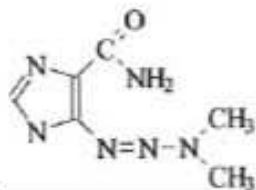
thiotepa



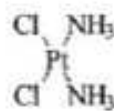
busulfan



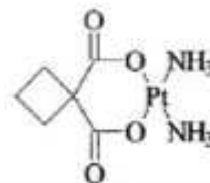
karmustin



dakarbazin



cisplatina



karboplatina

- alkylaminy
- oxazafosforiny
- platinové deriváty
- deriváty nitrozomočoviny
- estery sulfonových kyselin
- aj.

Cisplatina- nádory germinální, ORL, plic, cervix atd.

# Interkalační látky

Nekovalentní vazba mezi cytostatikem a DNA, změna terciární struktury, změna čtecího rámce - porucha replikace a transkripce

**Protinádorová antibiotika – doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin**  
- ca prsu, sarkomy, hematologické malignity

kombinovaný účinek – interkalace, inhibice topoizomerázy II, tvorba **kyslíkových radikálů**

**Kardiotoxicita – kumulativní dávka 450-550 mg/m<sup>2</sup>**

# Inhibitory topoizomeráz

- DNA-topoizomerázy jsou jaderné enzymy, které ovlivňují topologii DNA při replikaci
- deriváty kamptotecinu **irinotekan a topotekan** inhibují topoizomerázu I
- deriváty epipodofylotoxinu **etopozid a tenipozid** inhibují topoizomerázu II

# Inhibitory mitózy


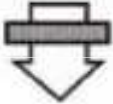
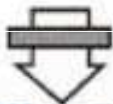
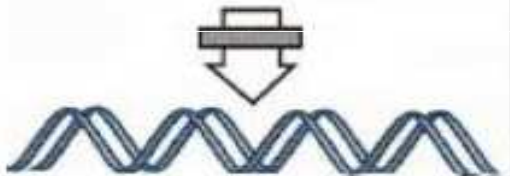
mitotické jedy, ruší funkci dělicího vřeténka:

- vinkové alkaloidy (*Madagascar periwinkle, Vinca rosea*): **vinkristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin** se váží na tubulin a zabraňují jeho polymerizaci do mikrotubulů
- terpenoidy tisu (taxany): **paklitaxel, docetaxel** stabilizují polymery mikrotubulů a zabraňují separaci chromozomů při anafázi



Inhibitory polymerace mikrotubulů	Vinka alkaloidy	Vinkristin	Hematologické malignity, solidná malignity	Neurotoxická, alopecie, lokální iritace až nekrózy, myelotoxicita
		Vinblastin	Lymfomy, testikulární nádory	
		Vinorelbin	Karcinom prsu, plic, ovaria	
		Vinflunin	Karcinom močového měchýře	
Inhibitory depolymerace mikrotubulů	Taxany	Paklitaxel	Karcinom prsu, vaječníků, žaludku, plic, pankreatu	Neutropenie, hypersenzitivní reakce, alergické reakce, neurotoxická, lokální iritace až nekrózy
		Docetaxel	Karcinom prsu, žaludku, prostaty, plic	Retence tekutin
		Cabazitaxel	Karcinom prostaty	Myelosuprese, astenie, nauzea
	Deriváty epotilonu	Ixabepilon	Karcinom prsu	Periferní neuropatie, alopecie, bolesti svalů, nevolnost

# Konvenční cytostatika (chemoterapeutika)

<p>DNA prekurzory</p> 	<p>antifolika</p>	<p>metotrexát, pralatrexát, raltitrexed, pemetrexed, nolatrexed</p>
<p>ribonukleotidy</p> 	<p>antipuriny</p>	<p>merkaptopurin, thioguanin, 2'-deoxycoformycin, kladribin, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, klofarabin, nelarabin, forodesin</p>
<p>deoxyribonukleotidy</p> 	<p>antipyrimidiny</p>	<p>5-fluorouracil, tegafur, kapecitabin, floxuridin</p>
	<p>inhibitory deoxyribonukleotid reductázy</p>	<p>hydroxyurea</p>



vazba na DNA

Inhibice opravy

jiné mechanismy

inhibice mikrotubulů



alkylační látky

dusikaty yperit, cyklofosfamid,  
ifosfamid, chlorambucil, busulfan,  
deriváty nitrozomočoviny,  
deriváty platiny, aziridiny,  
mitomycin C

interkalační látky

antracykliny, mitoxantron,  
aktinomyciny, amonafid,  
amsakrin

radiomimetika

bleomycin

inhibitory topolizomeráz

TOPO I (irinotekan, topotekan,  
rubitekan, gimatekan)  
TOPO II (tenipozid, etopozid,  
voreloxin)

cytostatika působící jinými  
nebo kombinovanými  
mechanismy

dakarbazin, temozolomid,  
atrasentan, zibotentan,  
bexaroten

inhibitory polymerace

vínka alkaloidy

inhibitory depolymerace

taxany, epotilony

# Rezistence k chemoterapii

Primární daná typem nádoru

Sekundární – vzniká až v průběhu léčby cytostatiky

**Změna farmakokinetiky**- snížená resorpce, zvýšené vylučování z buňky, zrychlený katabolismus

**Změna buněčné populace**- v G0 fázi

**Mnohočetná léková rezistence MDR** – urychlené vypuzování cytostatika z buňky, transportní proteiny rodiny ABC – **P-glykoprotein, MRP**

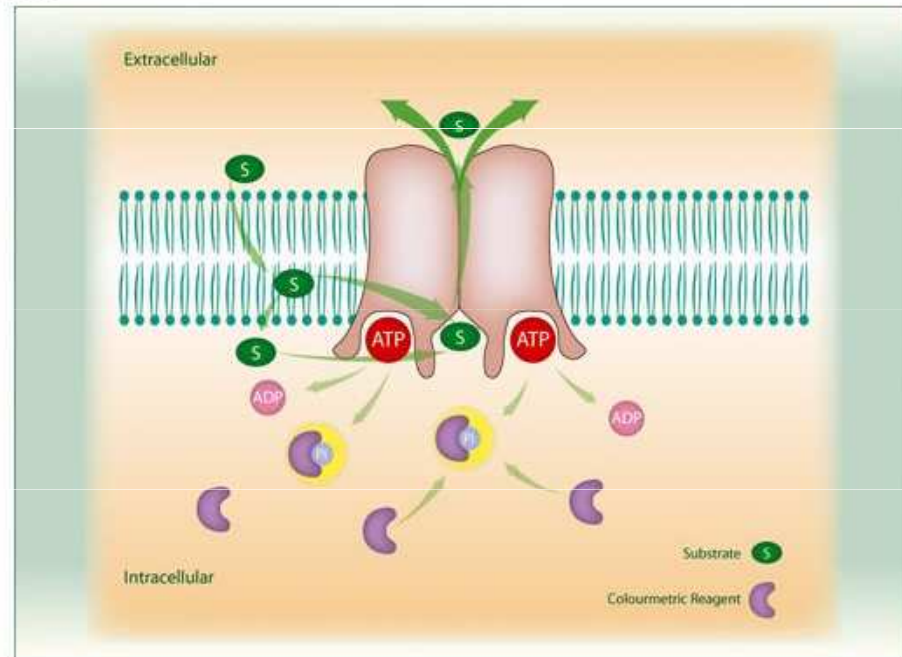
Mechanismus resistance	Individuální procesy
Farmakokinetika	slabá resorpce cytostatika nadměrný metabolismus špatné pronikání do některých míst krevní zásobování nádoru rozptýlení léčiva
Cytokinetika	růst nádoru
Buněčné změny	vzrůstající vylučování léčiv z buňky snížení lékové absorpce odstavení léčiv změna cíle léčiva zvýšená intenzita oprav DNA blokování apoptózy poruchy signální cesty změny faktorů působících při regulaci buněčného cyklu

Tab. 1: Mechanismy vzniku resistance nádorových buněk (upraveno podle Filipits, 2004).

# MDR1: Multidrug resistant protein

Also known as P-gp = P-glycoprotein.

First member of ABC superfamily identified as P-glycoprotein, was overexpressed in tumor cells and conferred multidrug resistance (MDR).



## **ABCB1**

**Tissues:** intestine, liver, kidney, placenta, blood-brain barrier (apical)

**Substrates:** Neutral and cationic organic compounds, many commonly used drugs, numerous chemotherapeutics

**Human disease:** none known



Gene	Protein	Drugs transported by the protein	Other drugs and substrates
<i>ABCB1</i>	PGP/MDR	Doxorubicin, etoposide, vinblastine, paclitaxel	Digoxine
<i>ABCC1</i>	MRP1	Doxorubicin, daunorubicin, vincristine, etoposide, camptothecine, methotrexate	Rhodamine
<i>ABCC2</i>	MRP2	Vinblastine, cisplatin, doxorubicin, methotrexate	Sulfinpyrazone
<i>ABCC3</i>	MRP3	Methotrexate, etoposide	
<i>ABCC4</i>	MRP4	6-mercaptopurine, 6-thioguanine, methotrexate and its metabolites	cAMP, cGMP
<i>ABCC5</i>	MRP5	6-mercaptopurine, 6-thioguanine, methotrexate and its metabolites	cAMP, cGMP
<i>ABCC6</i>	MRP6	Etoposide	
<i>ABCG2</i>	MXR/BCRP	Mitoxantrone, topotecan, doxorubicin, daunorubicin, irinotecan, methotrexate, imatinib	Hoechst 33342. , Rhodamine

# Přehled nejčastějších klinických nežádoucích účinků CHT

## Akutní

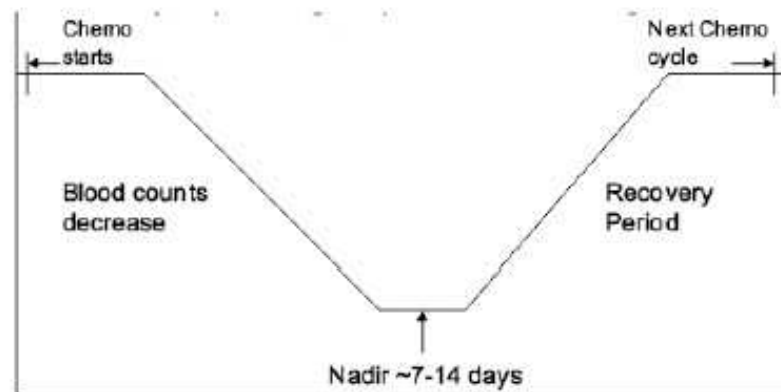
- hematologická toxicita – pancytopenie = anémie, leukopenie, trombocytopenie , z toho plynoucí infekční a krvácivé komplikace
- alopecie – ztráta buněk vlasových folikulů (alopecie)
- mukositida , tyfilitida = gastrointestinální toxicita na sliznicích
- nauzea, zvracení, nechutenství
- akutní nefrotoxicita, hepatotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita

## Pozdní

- nefrotoxicita, hepatotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita
- Poruchy plodnosti
- mutageneze, karcinogeneze, teratogeneze = sekundární malignity

## Vývoj krevního obrazu a poškození sliznic po MTD chemoterapii

febrilní neutropenie = oportunní infekce  
u onkologických pacientů



MTD = maximálně tolerované dávky léčiva

Chlazení pokožky hlavy k prevenci alopecie  
DigniCap



# Cílená léčba vs biologická léčba

Stejně jako zdravé buňky, jsou schopny i ty nádorové přijímat ze svého okolí signály, převádět je do nitra buňky a odpovídat na ně. Tímto signálem může být pokyn k růstu a její dělení či k zániku buňky. Jedná se o sérii složitých, na sebe navazujících, procesů, do kterých je zapojené velké množství molekul - bílkovin, včetně s nimi svázaných enzymů. Zatímco zdravé buňky mají tyto procesy přísně regulovány, nádorové buňky se této kontrole vymkly.

Cílená léčba se zaměřuje právě na zmíněné signální a regulační bílkoviny, a to především nádorových buněk. To ji odlišuje od standardní chemoterapie. Ta necíleně poškozuje DNA nádorových buněk, ale současně i těch zdravých.

*Pozn: Biologická léčba – často se nesprávně zaměňuje za léčbu cílenou. Biologická léčba ale představuje léky odvozené od přirozených, tělu vlastních molekul, nejčastěji proteinů, zatímco většina cílených léků jsou syntetické malé molekuly (výjimkou jsou monoklonální protilátky).*



# ① Jaké jsou nejčastější typy cílené léčby?

Pod pojmem cílená léčba je zahrnuto několik skupin léků s různými mechanismy účinků.

V praxi se nejčastěji používají **monoklonální protilátky**. Ty většinou rozpoznají specifické bílkoviny na povrchu buněk a navazují se na ně. Tím zjednodušeně blokují signály pro růst a dělení, obnovují signály pro zánik nádorové buňky (tzv. apoptózu) nebo umožňují imunitnímu systému adekvátně zareagovat na přítomnost nádorové buňky (imunoterapie).

Druhou velkou skupinou jsou léky o nízké molekulární hmotnosti z anglického *small drugs*, které blokují některé důležité regulační enzymy tzv. **kinázové inhibitory**.

Většina cílených léků je zaměřena na procesy v nádorových buňkách, výjimku tvoří **antiangiogenní léky**, preparáty cílené na cévní zásobení nádoru, které je klíčové pro další růst a metastázování nádoru.

Nežádoucí účinky – alergická reakce, akneiformní vyrážka, suchost kůže, poruchy metabolismu minerálů, hand-foot sy



## Cílená léčba v onkologii

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.<sup>1</sup>; MUDr. Luděk Pour<sup>1</sup>; Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.<sup>1</sup>; Doc. MUDr. Roman Hájek, CSc.<sup>1</sup>; Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.<sup>2</sup>; Doc. RNDr. Jana Šmardová, CSc.<sup>3</sup>

Interní hematologická klinika FN Brno<sup>1</sup>; Centrum biostatistiky a analýz MU Brno<sup>2</sup>; Patologicko-anatomický ústav FN Brno<sup>3</sup>

## Historie imunoterapie – od Coley toxinů ke kontrolním bodům imunitní reakce

History of Immunotherapy – from Coley Toxins to Checkpoints of the Immune Reaction

Říhová B.<sup>1\*</sup>, Šťastný M.<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup> Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

<sup>2</sup> Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha

## Nežádoucí účinky a efekt imunoterapie

Side Effects and Efficacy of Immunotherapy

Fiala O.<sup>1,2</sup>, Šorejs O.<sup>1,2</sup>, Šustr J.<sup>1</sup>, Fínek J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup> Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

Děkuji za pozornost

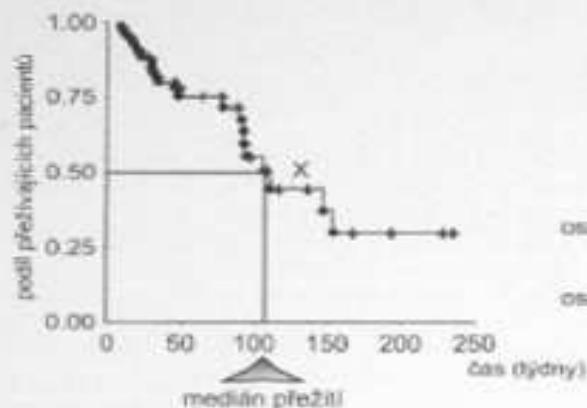
Parametr	Definice
<b>Celkové přežití (Overall survival, OS)</b>	Časový interval mezi datem diagnózy pacienta a datem jeho smrti. Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Analýza může být dle okolností omezena pouze na pacienty s určitou příčinou smrti (primární onemocnění, 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-Meierovy křivky přežití

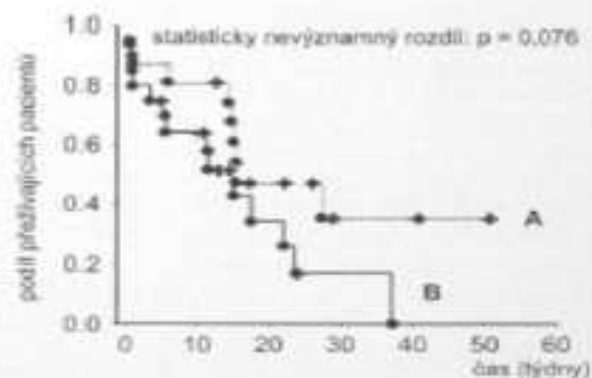
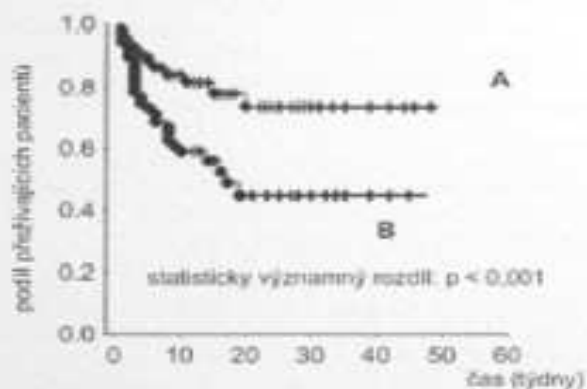


- + - cenzorované body  
tj. případy sledování,  
u kterých ještě není známa  
hodnocená událost
- - body se známou událostí  
a jejím časem; mění tvar křivky

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

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

Příklady srovnání dvou křivek přežití (log - rank test)



Varianty A,B:  
(příklady)

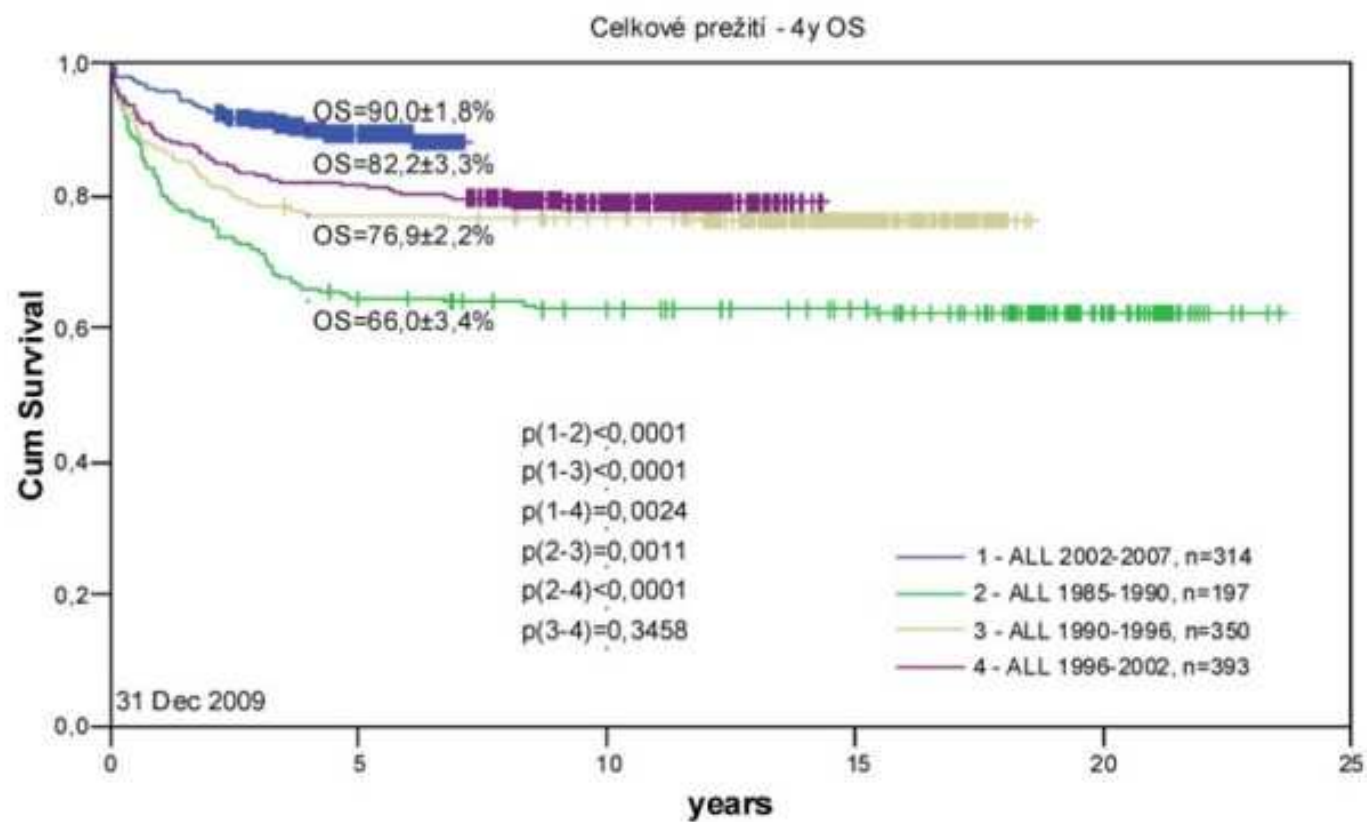
- 1) možný výstup dvou ramen klinické studie (srovnávací analýza):  
A - experimentální větev  
B - placebo
- 2) možné srovnání dvou skupin pacientů z jednoho souboru (stratifikační analýza):  
A - klinické stadium I+II  
B - klinické stadium III+IV

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

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

Kaplan-Meierova křivka přežití pro děti s akutní lymfoblastickou leukemií

### Léčba ALL v České republice 1985 – 2007



(Starý J., [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz), 2011)