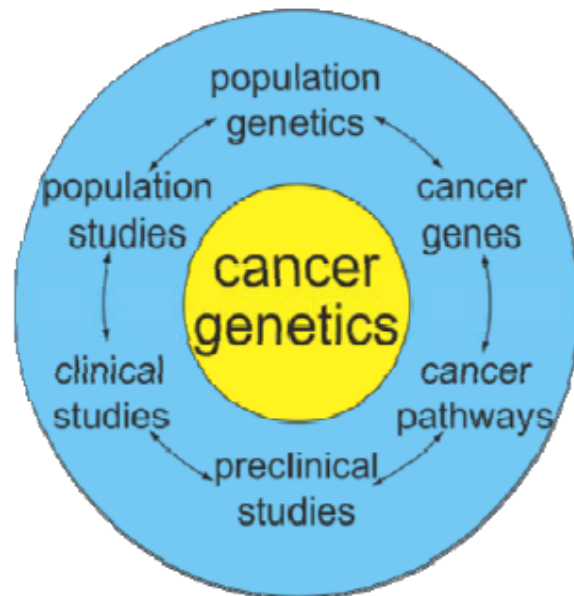


Research Strategy: Impact Cancer Prevention and Care through Genetic Discovery



Individualized Oncology

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

Epidemiologie nádorů

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



Empirická medicína --> „medicína založená na důkazu“

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

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

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

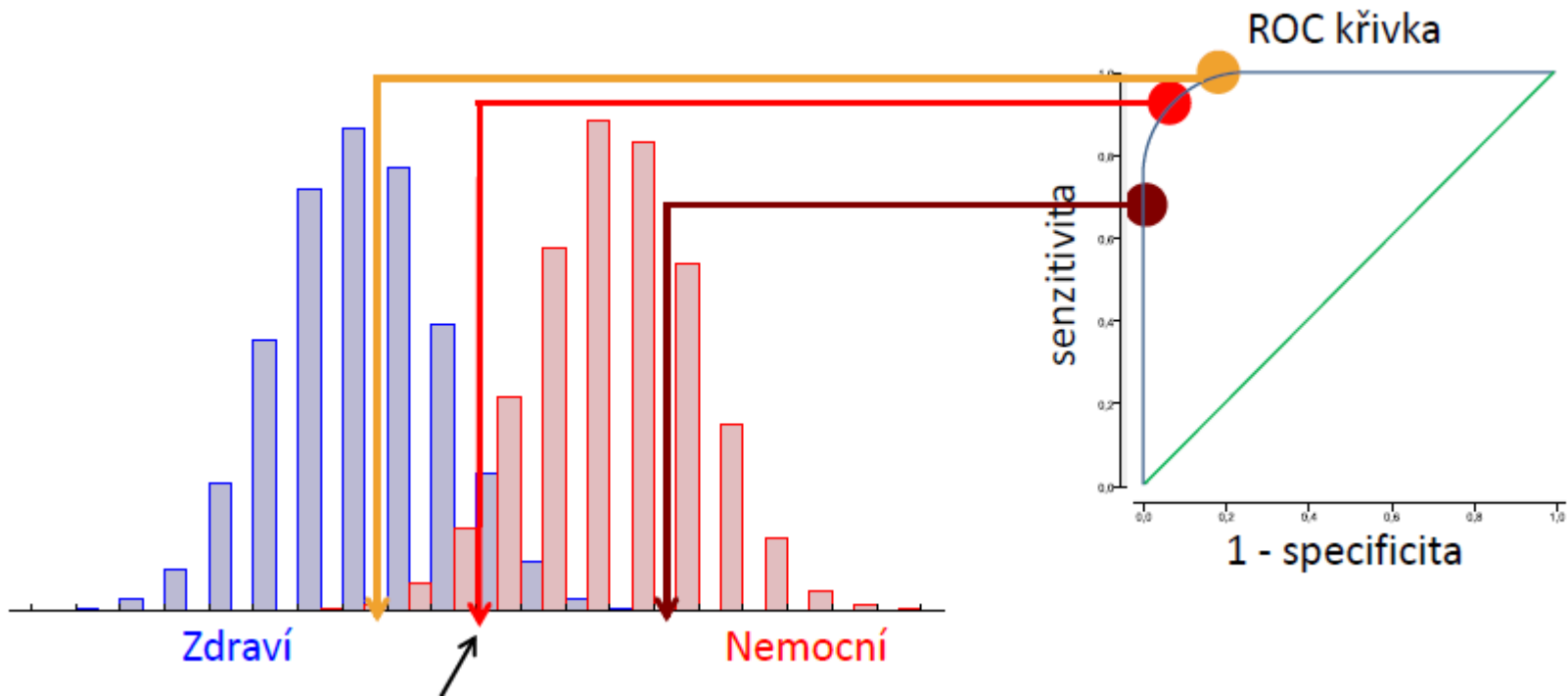
Základní epidemiologické principy (1)

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

Hledání diagnostického cut-off pomocí ROC křivek

Cíle ROC analýzy:

1. Určit, zda je spojitá proměnná vhodná pro diagnostické odlišování zdravých a nemocných jedinců.
2. Nalezení dělicího bodu („cut-off point“) na škále hodnot spojité proměnné, který nejlépe odlišuje zdravé a nemocné jedince.

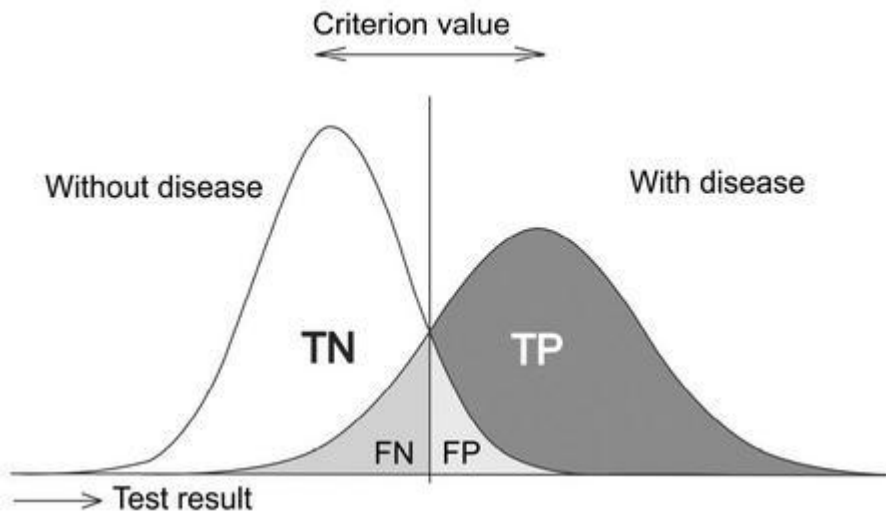


ROC analýza

(Receiver Operating Characteristic)

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

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



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

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

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

Základní epidemiologické principy (2)

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

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

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

Příklad:

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

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

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

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

ROC analýza (pokračování)

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

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

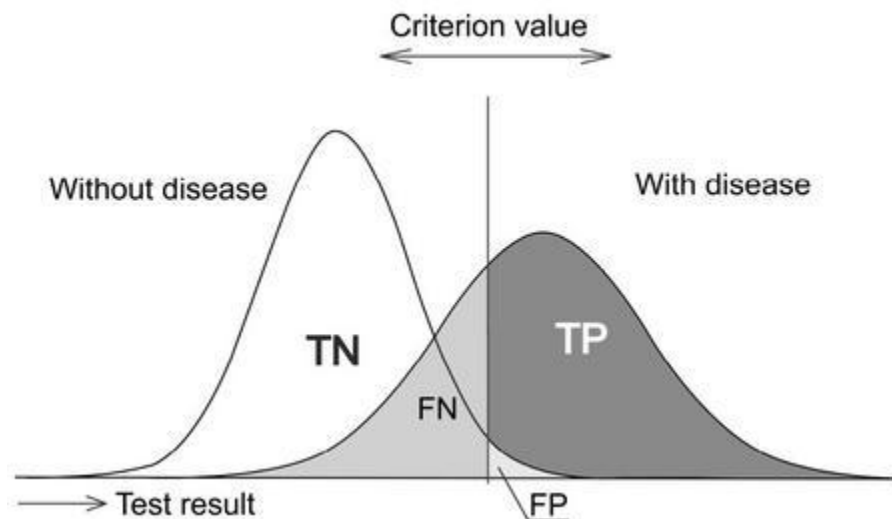
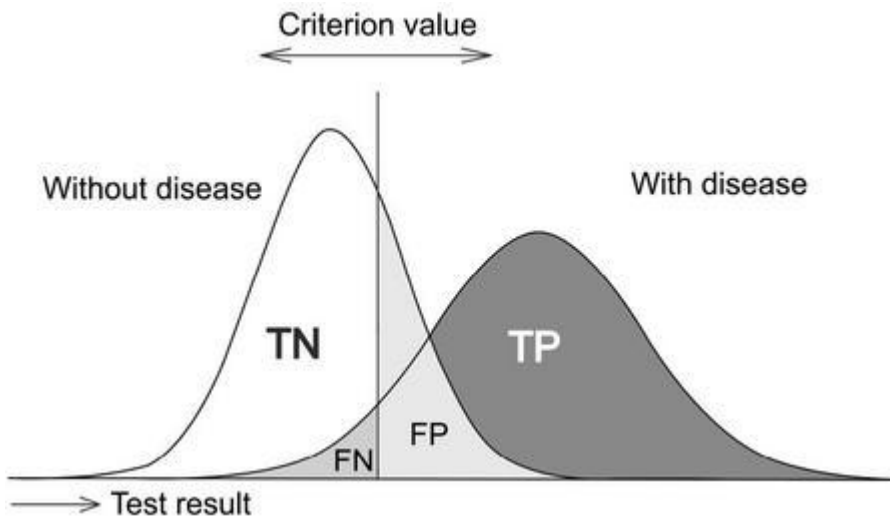
$$NPV = \frac{TN}{TN + FN}$$

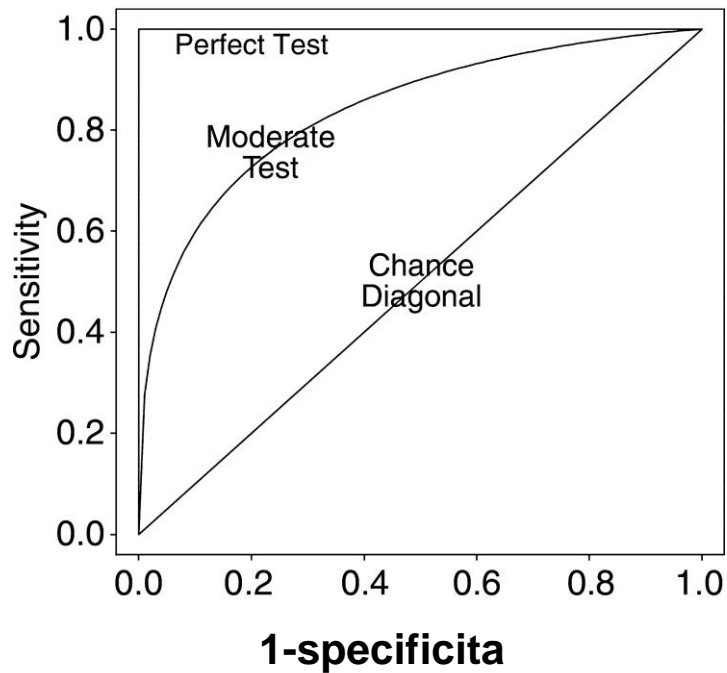
Negativní prediktivní hodnota: pst, že není přítomna nemoc pokud test je negativní.

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

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

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





AUC (area under ROC)
Plocha pod ROC křivkou

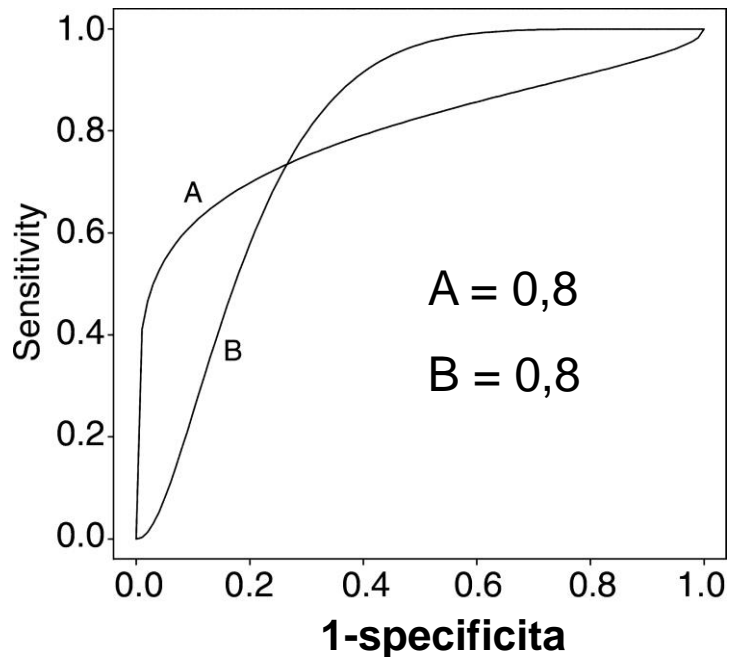
0.50 - 0.60 ... FAIL

0.60 - 0.70 ... POOR

0.70 - 0.80 ... FAIR

0.80 - 0.90 ... GOOD

0.90 - 1.00 ... EXCELLENT



Porovnání
přesnosti
dvou testů
 $A \times B$

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

Základní epidemiologické principy (3)

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

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

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

Základní epidemiologické principy (4)

Pozor na rozdíl mezi rizikem a prognózou !!!

riziko popisuje vznik nemoci x prognóza uvádí následky nemoci

Ukazatele prognózy:

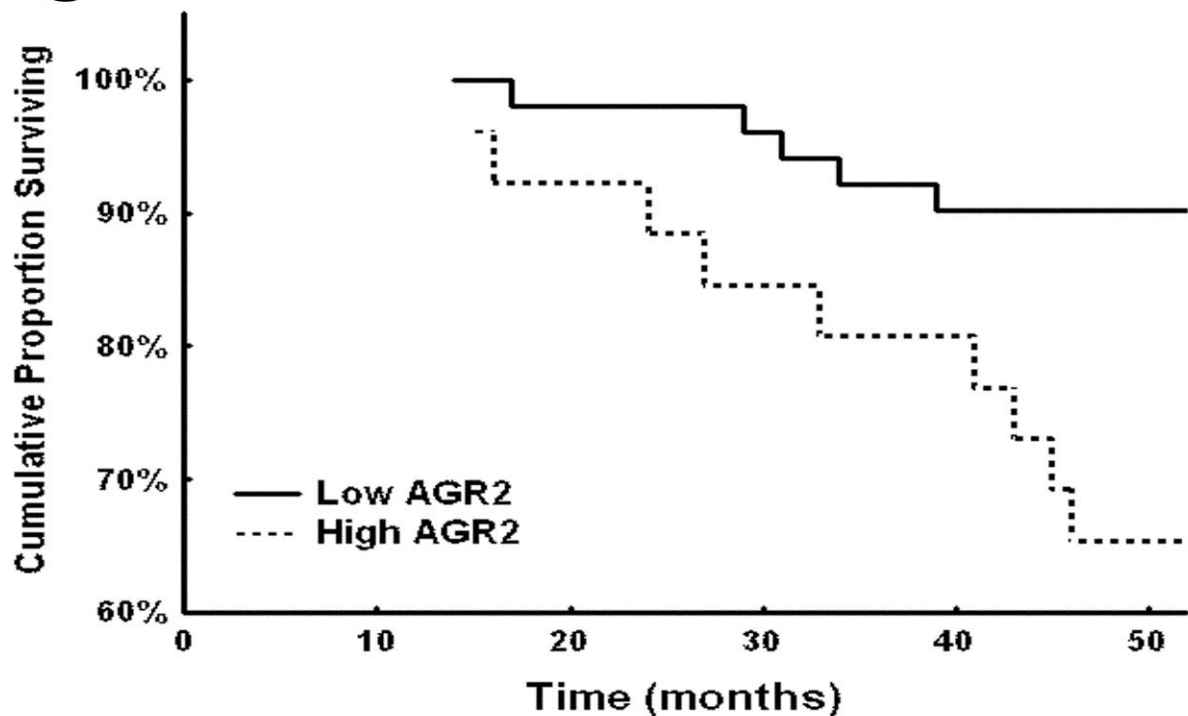
1. 5-leté přežití - procento pacientů, přežívajících 5 let od určitého bodu v průběhu nemoci (diagnóza, začátek léčby a pod.)
2. úmrtnost - procento zemřelých na určitou nemoc z počtu nemocných na tuto nemoc
3. odpověď - procento pacientů s příznaky zlepšení po intervenci (léčba, zákrok a pod.)
4. remise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

Základní epidemiologické principy (5)

Analýza přežití

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

Figure 6



Typy studií

Optimální experiment

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

1. Průřezová studie

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

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

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

- Observační bias

2. Kohortová studie

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

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

3. Studie případů a kontrol (Case control study)

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

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

Kvalitativní veličina

Pravděpodobnost

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

Nemoc	
+	-
a	b

 $a+b$

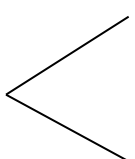
Procenta

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

Riziko na 100 000

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

Důležité je znát definici veličiny

Pro nemocnost definujeme 

- Prevalenci - výskyt nemoci
- Incidenci - nový výskyt nemoci

Vztah dvou kvalitativních veličin

Kontingenční tabulka

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

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

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

Relativní riziko

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

Šance na onemocnění

Exp. $O_{\text{exp}} = \frac{a}{b} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{b}{a+b}}$

Neexp. $O_{\text{neexp.}} = \frac{c}{d}$

Poměr šancí (křížový poměr)

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

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

Vztah dvou kvalitativních veličin

Kontingenční tabulka

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

Riziko exponovaných

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

Riziko neexponovaných

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

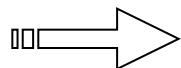
Atributivní riziko

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

Populační atributivní riziko

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

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



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

**Statistická
asociace**

NE

Zkoumaný faktor se
nepodílí na etiologii

ANO

Bias

ANO

Asociace falešně
pozitivní

NE

**5 kriterií
kauzality**

NE

Asociace není
kauzální

ANO

Asociace je kauzální

Kriteria kauzality

1. Následnost

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

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

2. Koherence

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

3. Síla asociace

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

4. Konzistence

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

5. Vztah dávky a účinku

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



EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICĚ



O PROJEKTU

AKTUALITY

PUBLIKACE, ZPRÁVY

EPIDEMIOLOGICKÉ ANALÝZY

ODBORNÉ AKCE

WWW ODKAZY

SOFTWARE SVOD

PRŮVODCE ANALÝZAMI



Aktuality

Výzkum protinádorových vakcín v



EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČR - ANALÝZY

INCIDENCE A MORTALITA



Časový vývoj incidence
a mortality zhoubných
nádorů v ČR.

REGIONÁLNÍ PŘEHLEDY



Srovnání incidence a
mortality zhoubných
nádorů v krajích ČR.

ČASOVÉ TRENDY

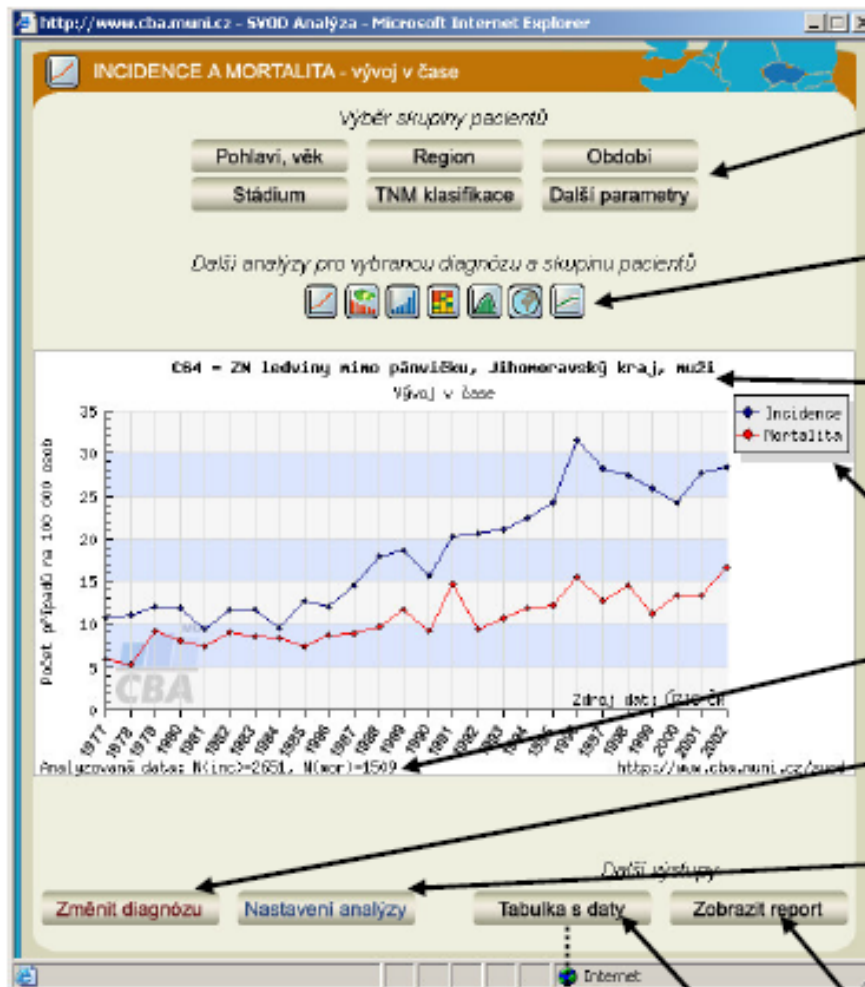


KLINICKÁ STADIA



Spuštění
analýzy

- kliknutím na
ikonu nebo
nadpis



Výběr skupiny pacientů pro analýzu dle dostupných parametrů

Otevře okno další analýzy se stejným nastavením (diagnóza, skupina pacientů)

Nadpis grafu s popisem analyzované skupiny pacientů

Legenda grafu

Velikost analyzované skupiny pacientů

Výběr diagnózy

Nastavení analýzy (zobrazené hodnoty, způsob výpočtu – jednotky...)

Otevře okno reportu vybrané diagnózy

Zobrazí okno s tabulkou hodnot zobrazených v grafu

C64 - ZN ledviny mimo pánevníku, Jihočeský kraj, muži
Časový vývoj, Počet případů na 100 000 osob

Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
Incidence	10.73	11.03	12.06	11.83	9.49	11.65	11.64	9.63	12.7	11.97	14.5	17.98
Mortalita	5.92	5.33	9.32	8.01	7.48	9.1	8.55	8.55	7.44	8.71	8.88	9.78

Rok	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Incidence	18.73	18.03	19.06	18.83	16.49	18.65	18.64	16.63	19.7	18.97	21.5	24.98	28.98
Mortalita	10.92	10.33	13.32	12.01	11.48	13.1	12.55	12.55	11.44	12.71	12.88	13.78	14.78

Volba požadované skupiny
diagnóz

Požadovaná skupina
diagnóz

INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase

Zvolte požadovanou diagnózu

VIII. NÁDORY UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU

- C80 - Žl. páně
- C81 - Žl. předstojné žlázy - prostata
- C82 - Žl. varle
- C83 - Žl. jinych a neurčených mužských pohlavních orgánů
- C84 - Žl. ledvin nebo pánvičky
- C85 - Žl. ledvinné pánvičky
- C86 - Žl. močového - urteru
- C87 - Žl. močového měčičku - vesica urinaria
- C88 - Žl. jinych a neurčených mužských orgánů

Připn. zobrazit všechny diagnostické skupiny

INCIDENCE A MORTALITA - vývoj v čase

Zvolte požadovanou diagnózu

Diagnostická skupiny

- I. NÁDORY HLAVY A BRÁNY
- II. NÁDORY TRÁVICÍ TRUBICE A ZAŽIVACÍCH ORGÁNŮ
- III. NÁDORY DÝCHAČÍ SOUSTAVY A NITROBRUŠNÍCH ORGÁNŮ
- IV. NÁDORY KOSTÍ A MĚKKÝCH TĚL
- V. NÁDORY UŠÍ
- VI. NÁDORY PRSU
- VII. GYNEKOLOGICKÉ NÁDORY
- VIII. NÁDORY UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU
- IX. NÁDORY CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY A OČÍ
- X. NÁDORY KRVENÍHO A LYMFOIDNÍHO SYSTÉMU
- XI. NÁDORY ŽLÁZ S VNITŘNÍ SEKRECIÍ
- XII. OSTATNÍ NÁDORY

Zobrazit schematický obrázek

Přepnutí zobrazení schematického
obrázku nebo seznamu skupin diagnóz

Molekulární patologie & Koncept personalizované terapie



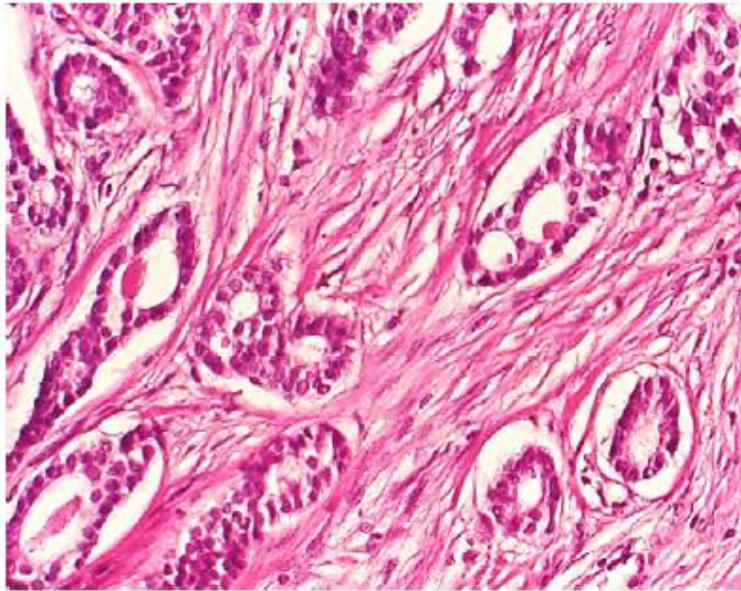
Van Leeuwenhoek microscope



Olympus microscope

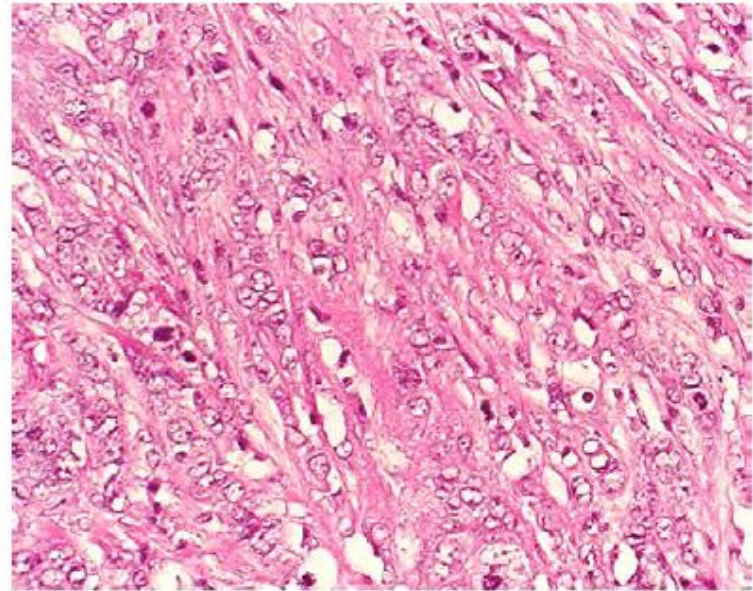
Využití mikroskopie k predikci prognózy nádorového onemocnění

- Grade 1



Low risk

- Grade 3



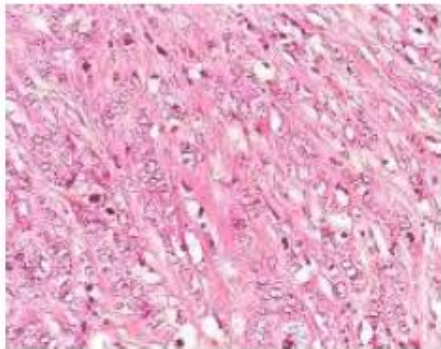
High risk

Histological grade

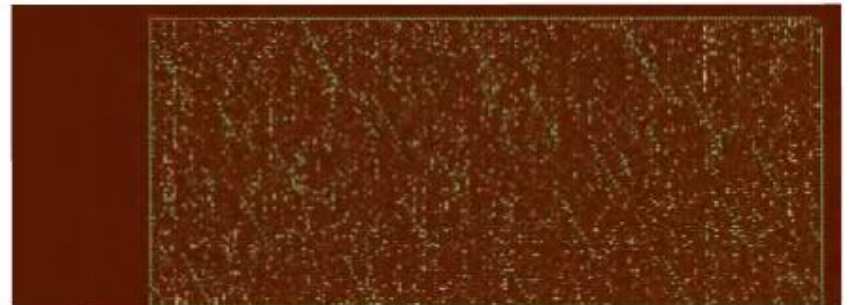
Molekulární diagnostika nebo mikroskop?



Micro-scope



Micro-array



Molekulární patologie

Vymezení pojmu v onkologii:

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

Biopatologie:

Disciplína patologie, zaměřená na identifikaci biomarkerů ve tkáních.

Molekulární medicína:

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

NCI definition **Personalizovaná medicína**

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

Molekulární patologie

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

Biomarker: jakákoli změna která se objeví mezi expozicí a rozvinutím onemocnění

Nádorové biomarkery:

- Diagnostika (patol. stavy, detekce, rizikové f.)
- Identifikace (podtypy)
- Predikce (citlivost)
- Prognóza (progrese, rekurence)

Prognóza versus predikce

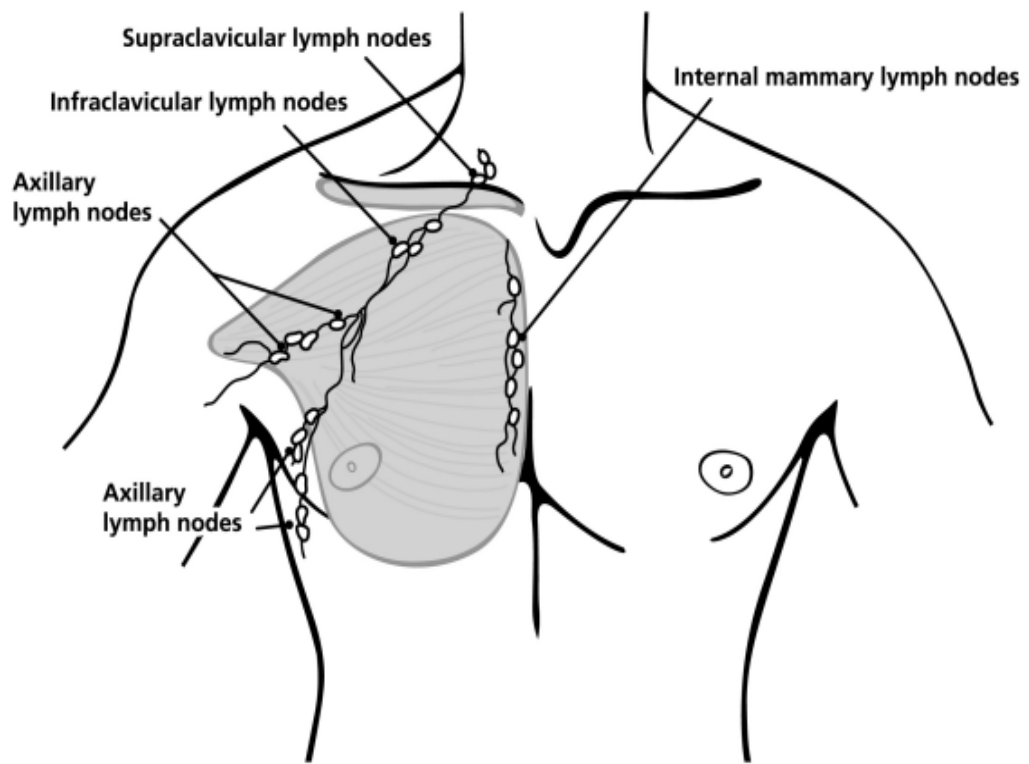
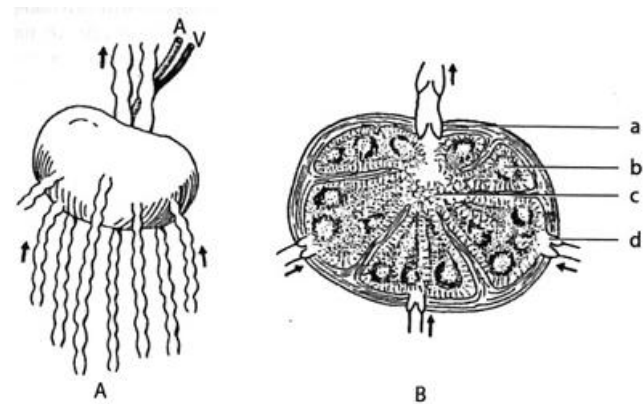
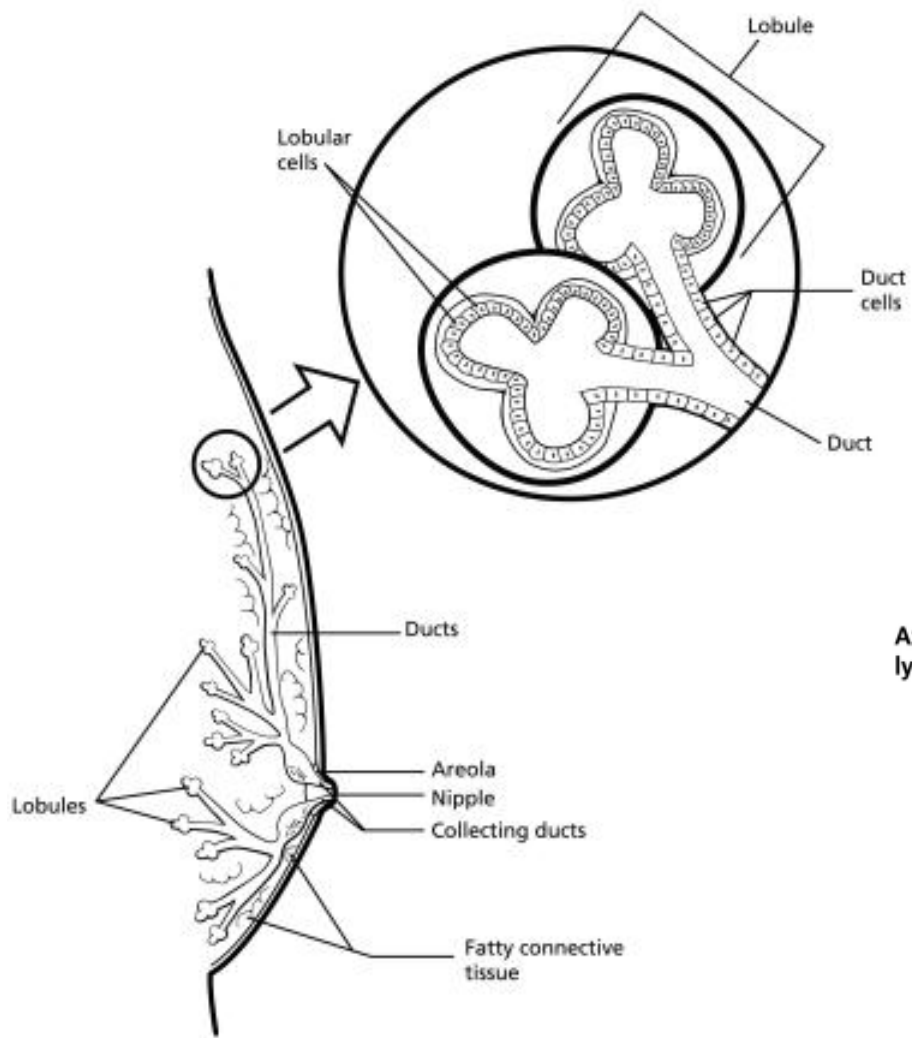
Prognostický marker: léčba na základě individuálních předpokladů (TNM)

Prediktivní marker: selekce terapie dle daného typu nádoru (ER+ ca mammy, metylace MGMT či BRCA1)

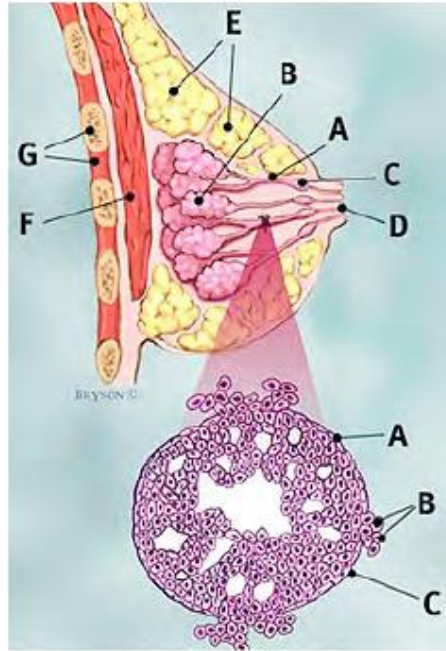
Velmi často kombinace obou: např. ER je i progn. Faktor (ER+ pomaleji rostou)

Některé neg. progn. faktory (erbB-2) mohou predikovat lepší odpověď na vhodnou terapii (rezistence k hormonální terapii a alkylačním agens X citlivost k antracyklinům, Herceptinu)

Karcinom mléčné žlázy



Different types of breast cancer have different mutations



Triple negative ductal
Carcinoma

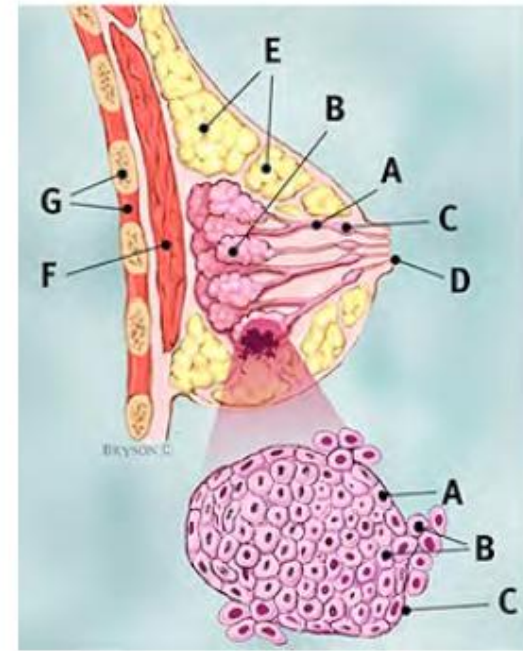
PIK3CA

Mutation:

8%

Response to
chemotherapy:

good

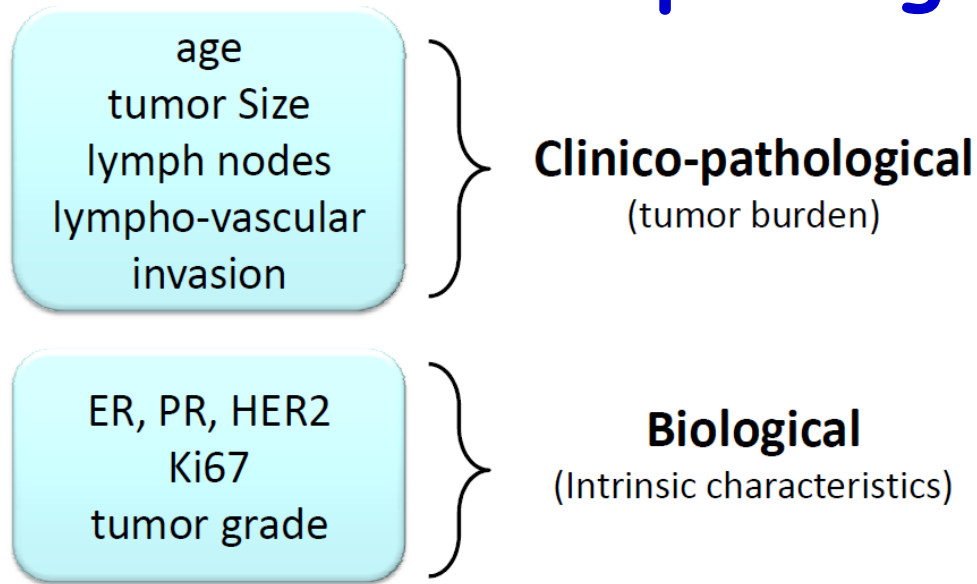


Invasive lobular
Carcinoma

40%

poor

Rutinně používané klinicko-patologické parametry



⇒ Prognóza onemocnění & predikce odpovědi na léčbu

ER a PgR pozitivní - hormonální léčba

ER a PgR negativní - chemo/radio-terapie

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

Her2/neu pozitivní - trastuzumab, antracykliny

**Are these routinely used parameters
sufficient for individualized therapy?**



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

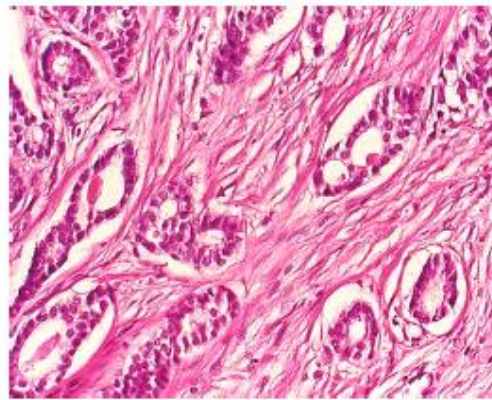


Clinically

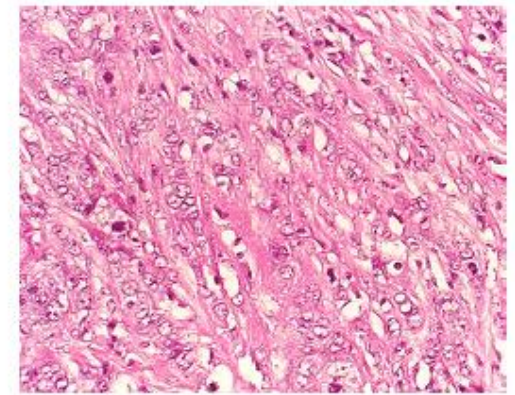


Biologically

Hlavní výzva molekulární patologie: integrace „starého a nového“



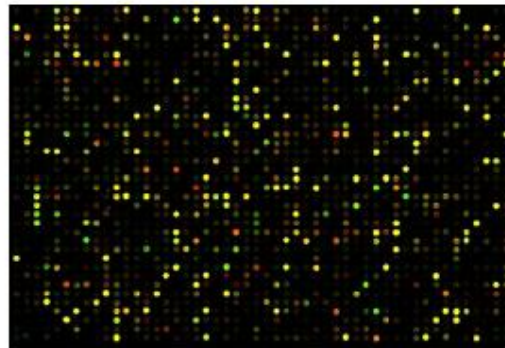
Low risk



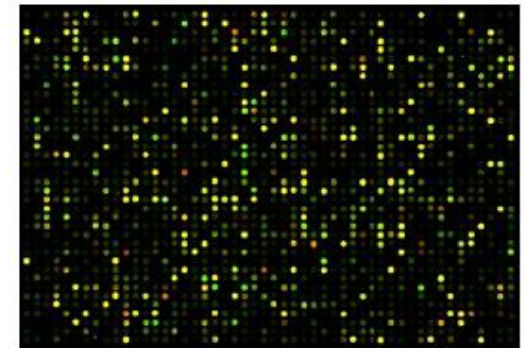
High risk



MammaPrint®



Low risk



High risk

Histological Grade

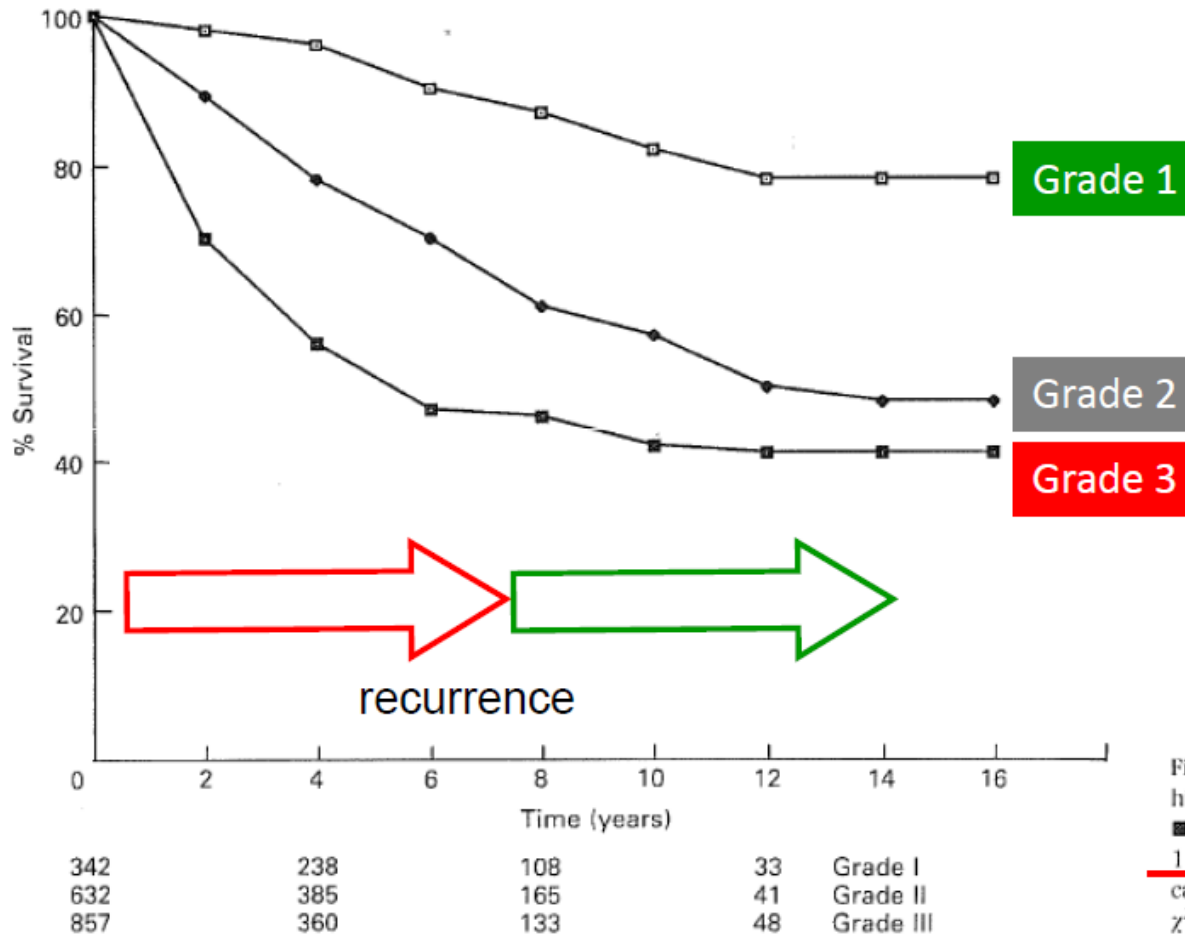


Figure 3. Relationship between histological grade (\square = I; \blacklozenge = II; \blacksquare = III) and overall survival in 1830 patients with primary carcinoma of the breast; $\chi^2 = 198.06$, 2 d.f.; $P < 0.0001$.

Reproducibility of histological grade is suboptimal!

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

Concordance = 61%

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

Concordance = 59%

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

Concordance = 65%

Overall Concordance = 43%!!!

Molekulární subtypy

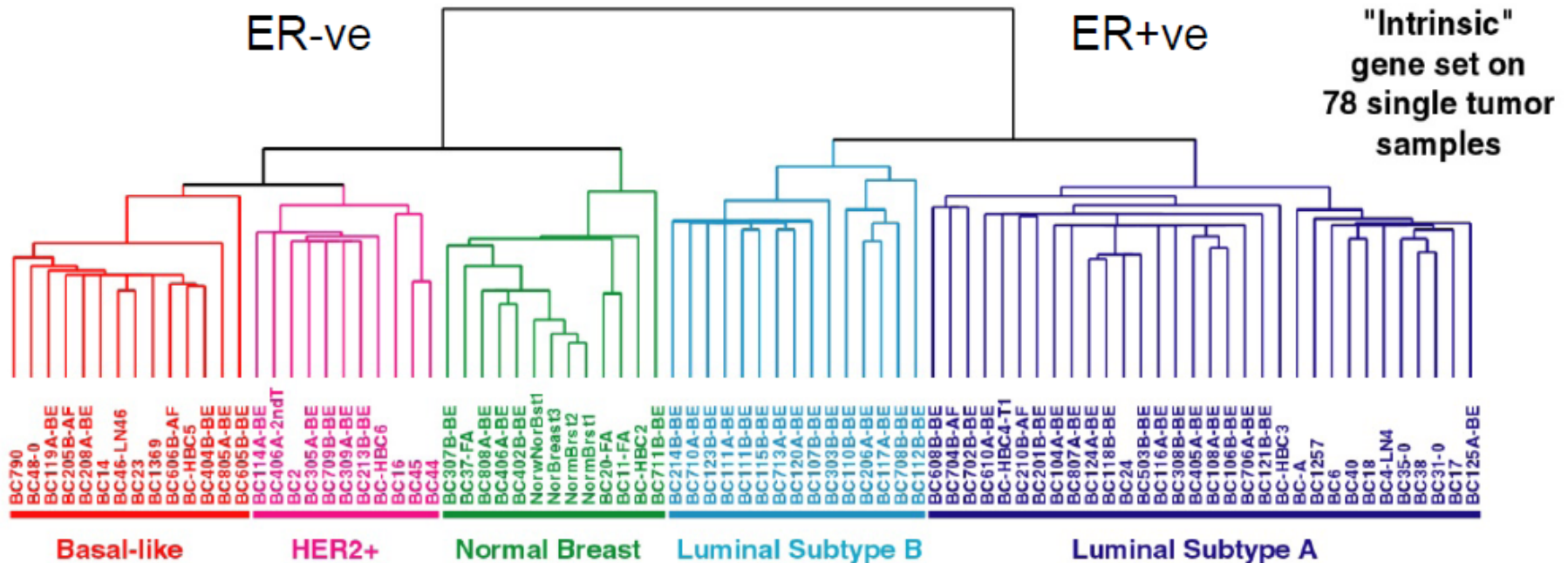
letters to nature

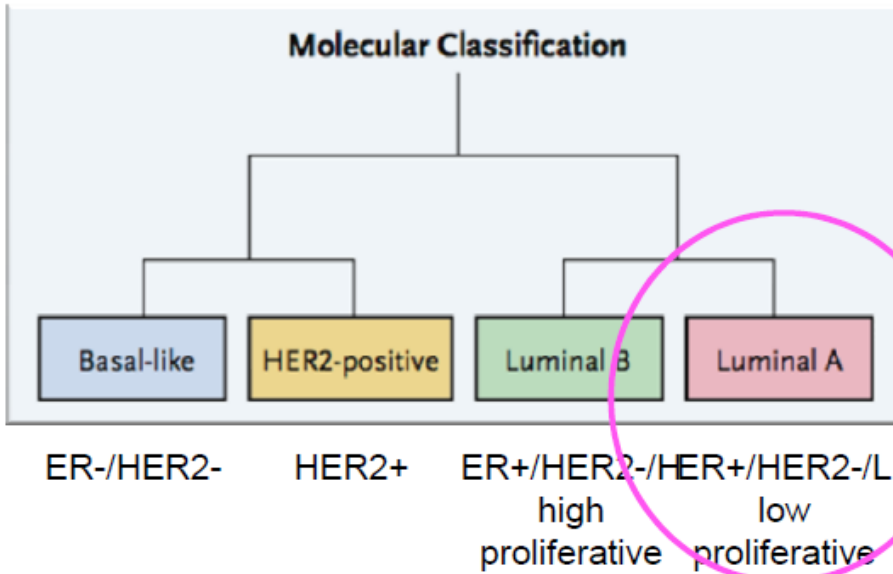
Molecular portraits of human breast tumours

Charles M. Perou^{1†}, Therese Sorlie^{1,2,3}, Michael B. Eisen⁴,
 Matt van de Rijn⁵, Stefanie S. Jeffrey⁶, Christian A. Rees⁷,
 Jonathan R. Pollack⁸, Douglas T. Ross⁹, Hilde Johnsen¹⁰,
 Lars A. Akslen¹¹, Øystein Fluge¹², Alexander Pergamenschikov¹³,
 Cheryl Williams¹⁴, Shirley X. Zhu¹⁵, Per E. Lønning¹⁶,
 Anne-Lise Borresen-Dale¹⁷, Patrick O. Brown^{18†} & David Botstein¹⁹

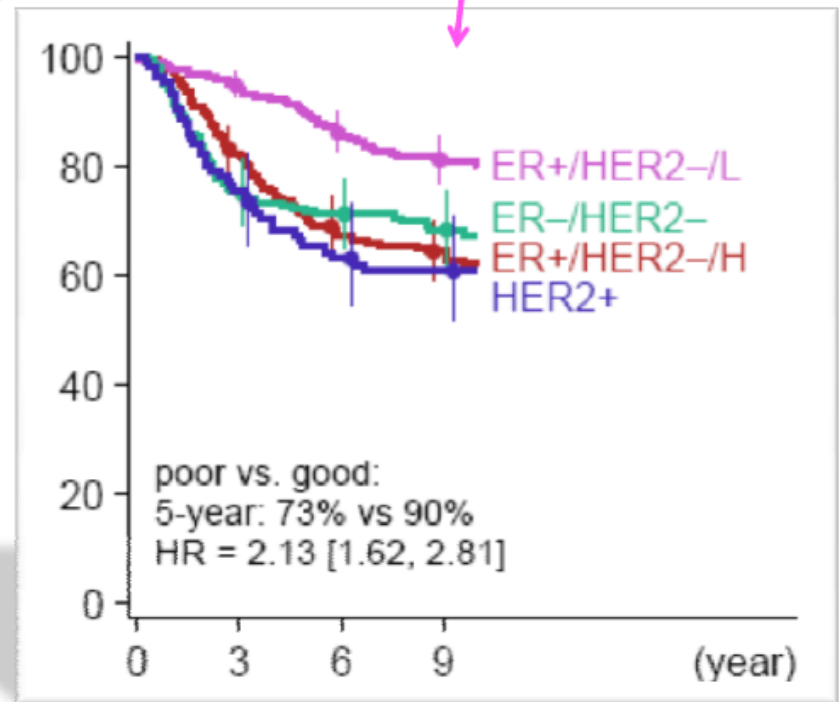
Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications

Therese Sorlie^{1,2,3}, Charles M. Perou^{1,4}, Robert Tibshirani⁵, Turid Aas⁶, Stephanie Geisler⁷, Hilde Johnsen⁸, Trevor Hastie⁹,
 Michael B. Eisen¹⁰, Matt van de Rijn¹¹, Stefanie S. Jeffrey¹², Thor Thorsen¹³, Hanne Quist¹⁴, John C. Matese¹⁵,
 Patrick O. Brown¹⁶, David Botstein¹⁷, Per Eystein Lønning¹⁸, and Anne-Lise Borresen-Dale¹⁹





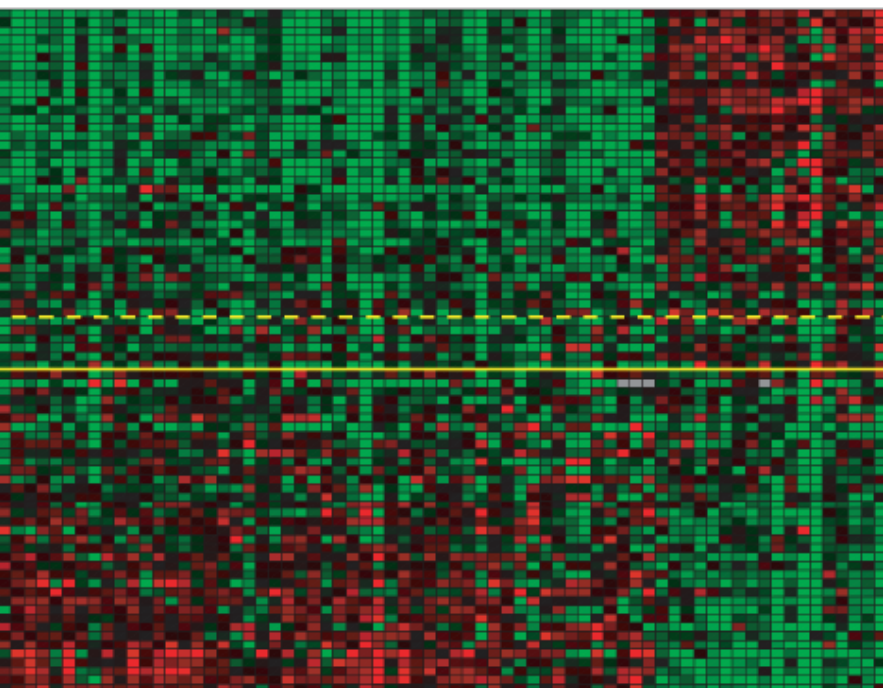
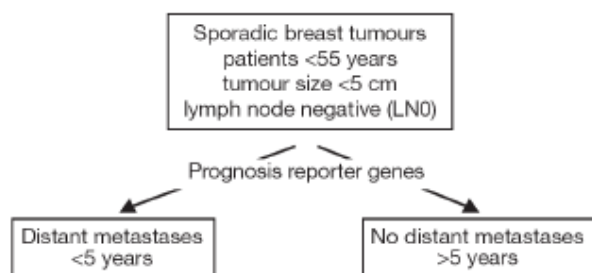
distinct
clinical outcome



Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer

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

a



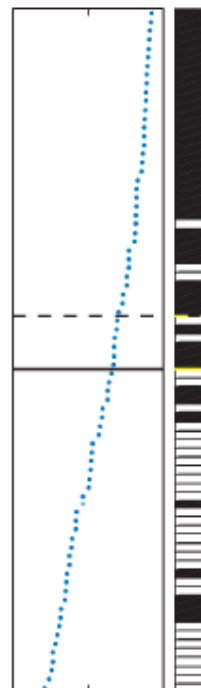
Mammaprint

Table 1 Breast cancer patients eligible for adjuvant systemic therapy

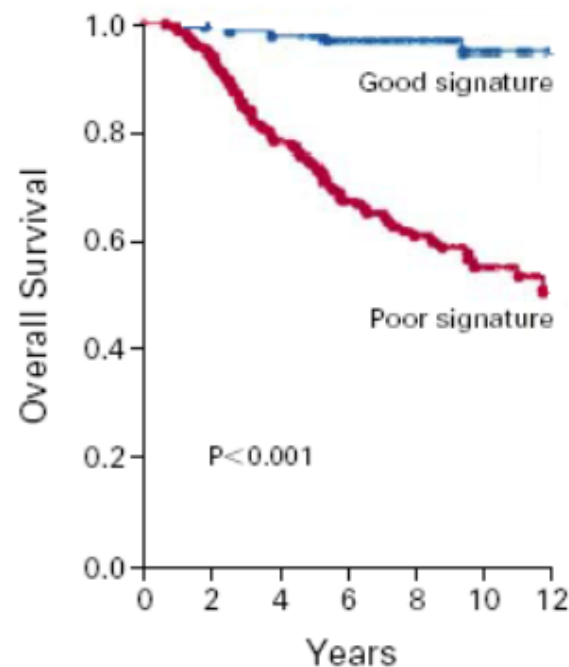
Consensus	Patient group		
	Total patient group (n = 78)	Metastatic disease at 5yr (n = 34)	Disease free at 5 yr (n = 44)
St Gallen	64/78 (82%)	33/34 (97%)	31/44 (70%)
NIH	72/78 (92%)	32/34 (94%)	40/44 (91%)
Prognosis profile*	43/78 (55%)	31/34 (91%)	12/44 (27%) (18/44 (41%)†)

Correlation to average
good prognosis profile

Metastases



B All Patients



Why prognostic signatures?

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

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

Minireview

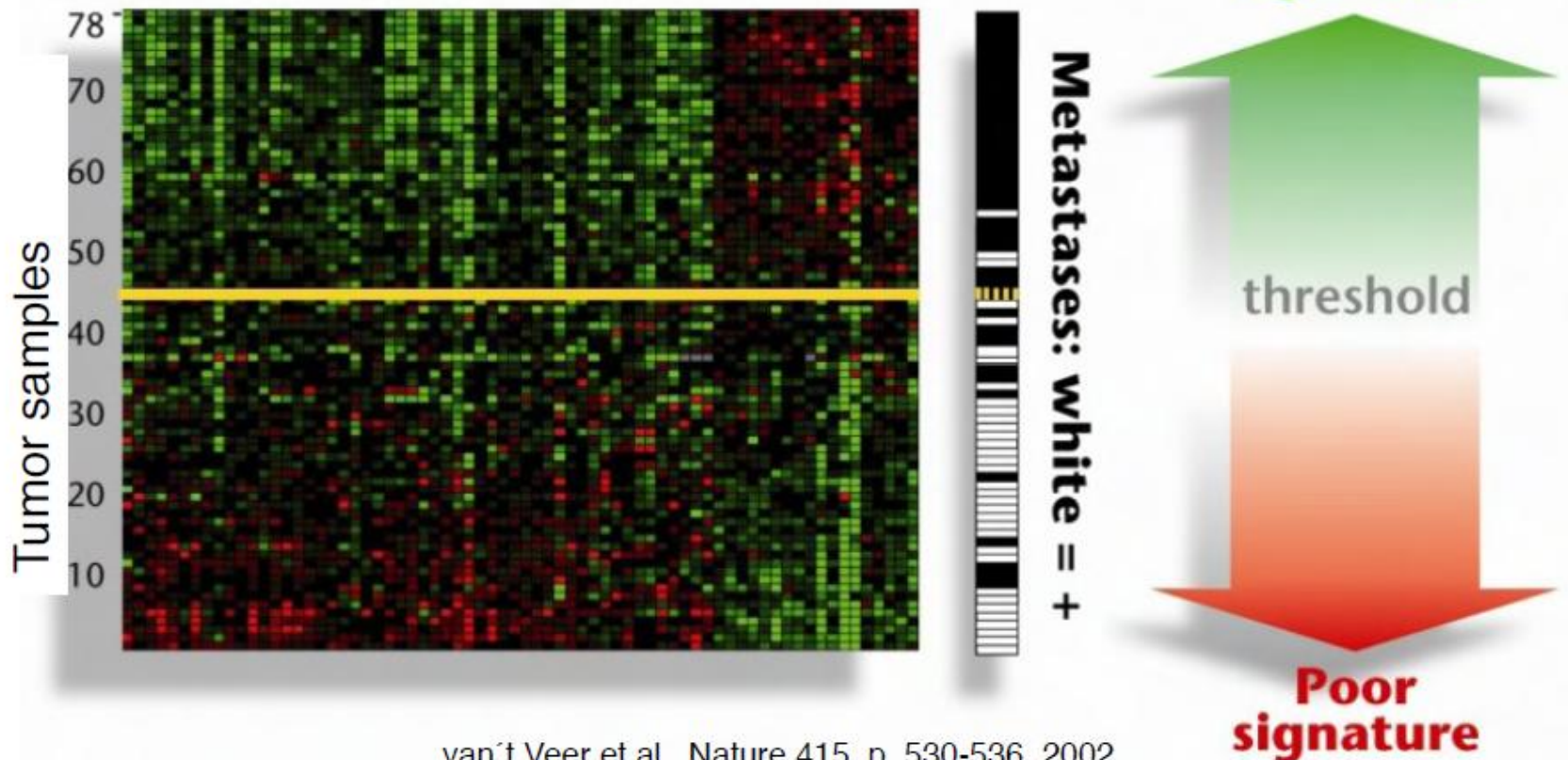
Does massively parallel transcriptome analysis signify the end of cancer histopathology as we know it?

Samuel AJR Aparicio, Carlos Caldas and Bruce Ponder

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

MammaPrint: stanovení prognózy na základě expresního profilu 70 genů

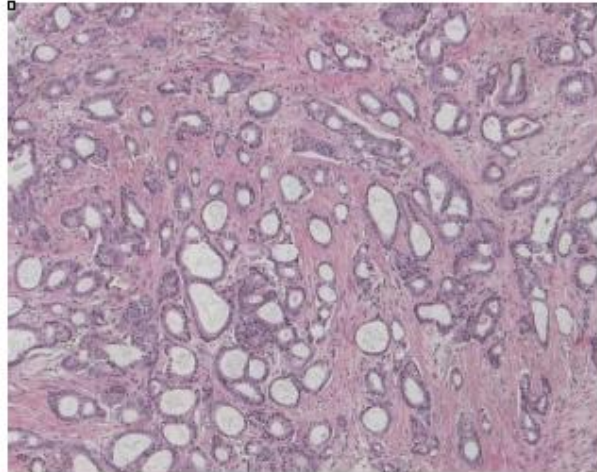
70 significant prognosis genes



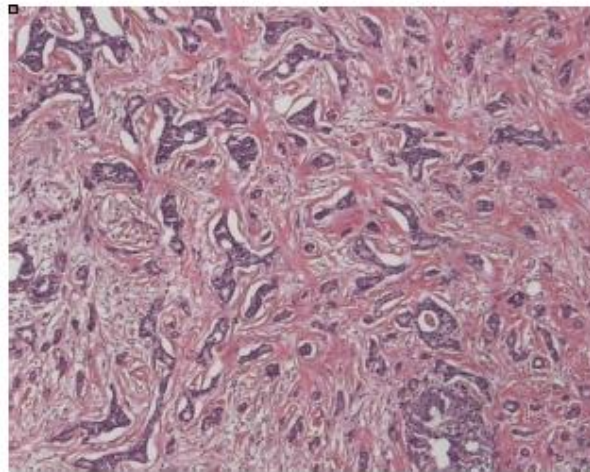
van't Veer et al., Nature 415, p. 530-536, 2002

Grade x MammaPrint

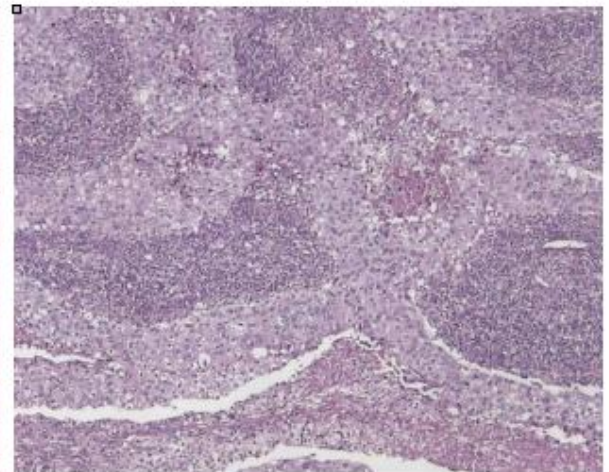
Grade 1



Grade 2



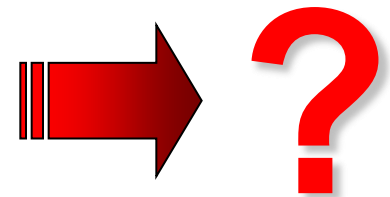
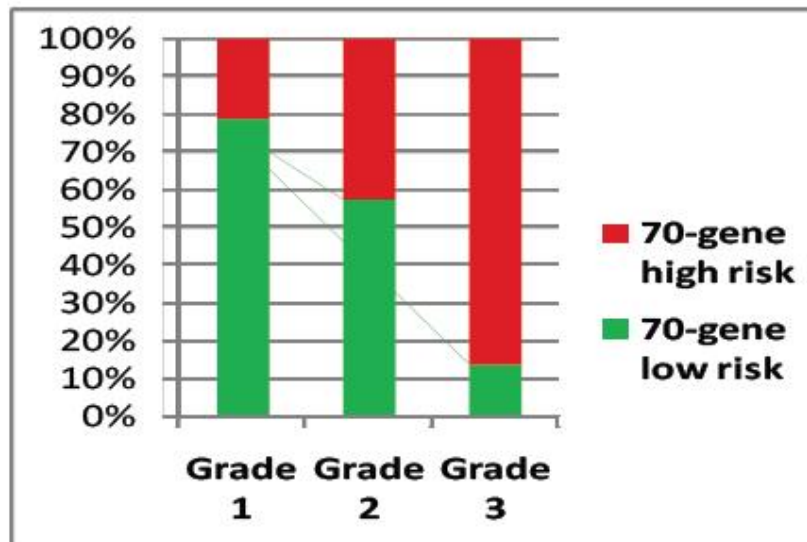
Grade 3



Low risk

“Intermediate”

High risk



Oncotype DX (21-gene signature)

ER+/ LN -/ Tamoxifen treated patients

Proliferation

Ki67
STK15
Survivin
CCNB1
MYBL2

HER2

GRB7
HER2

Oestrogen

ER
PGR
BCL2
SCUBE2

Recurrence score

Low risk – $RS \leq 18$

Intermediate risk – $18 > RS < 31$

High risk – $RS \geq 31$

GSTM1

CD68

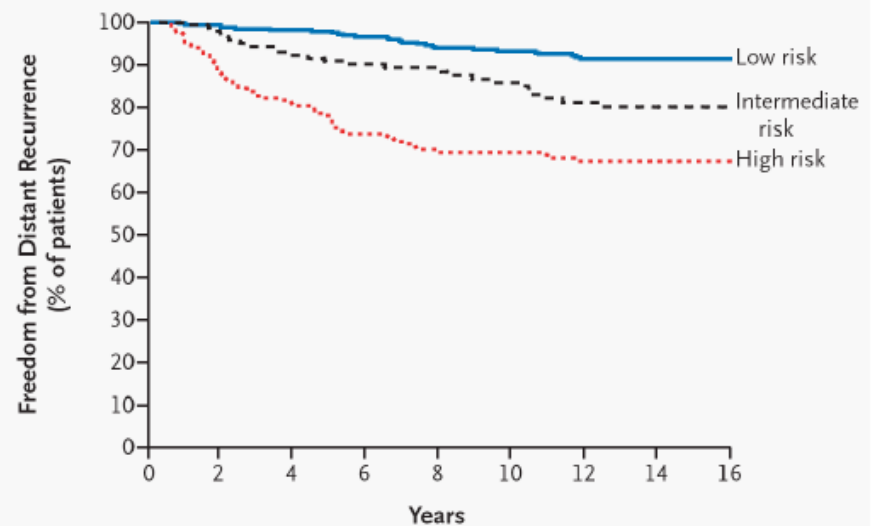
BAG1

Invasion

MMP11
CTSL2

Reference

ACTB
GAPDH
RPLPO
GUS
TFRC

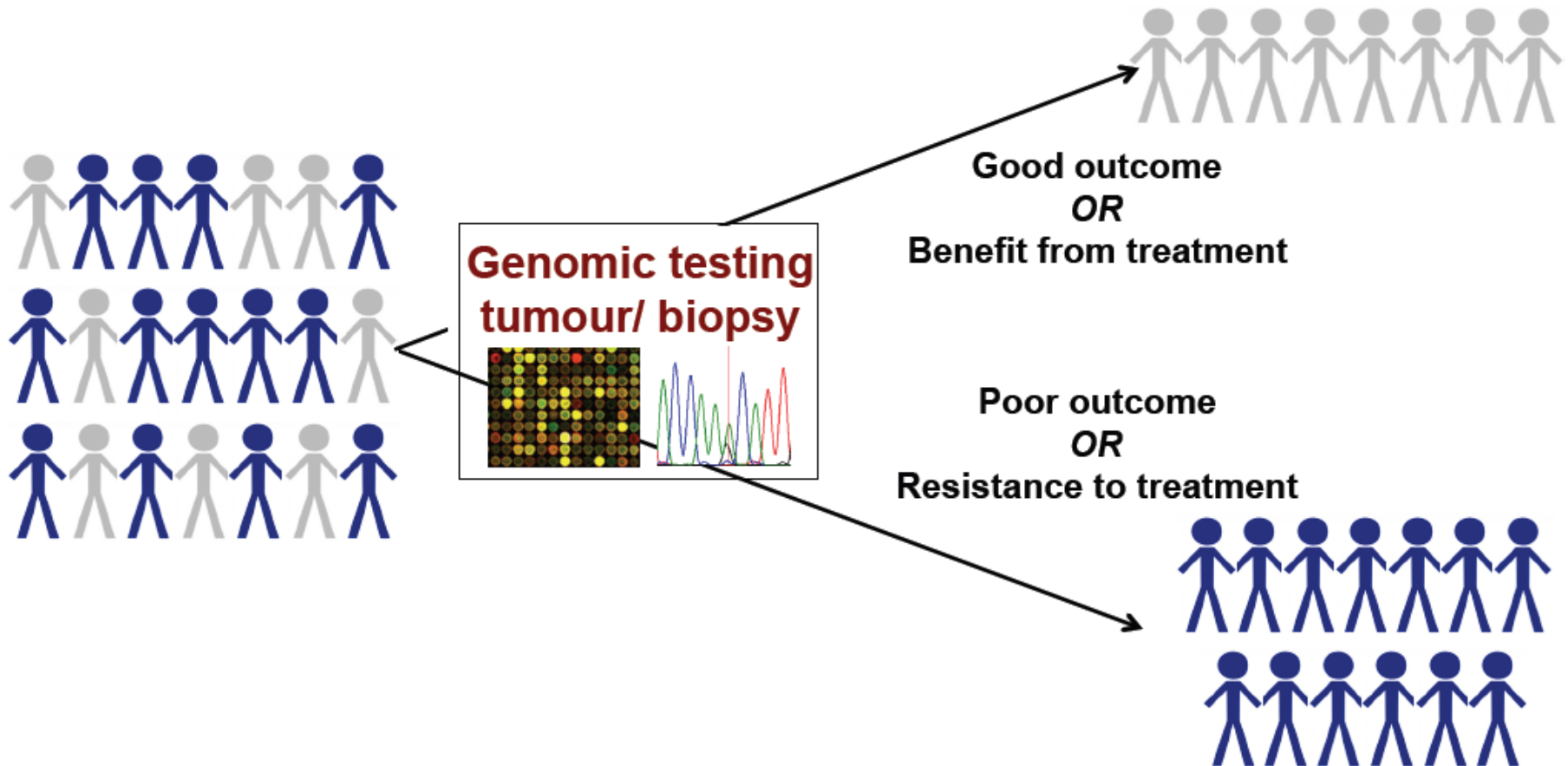


Use of Oncotype Dx

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

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

Tumour profiling for treatment decision-making



Cílená terapie: efektivita vs. cena

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

COMMENTARY

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

Tito Fojo, Christine Grady

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

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

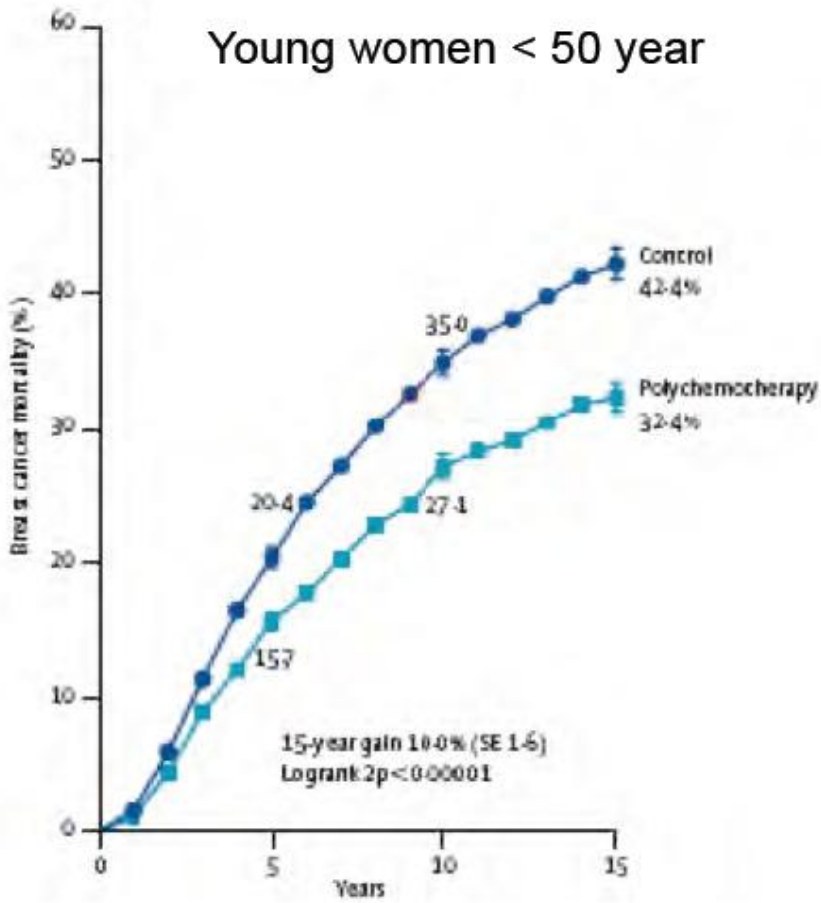


význam individualizovaného přístupu

Efektivita konvenční protinádorové terapie?

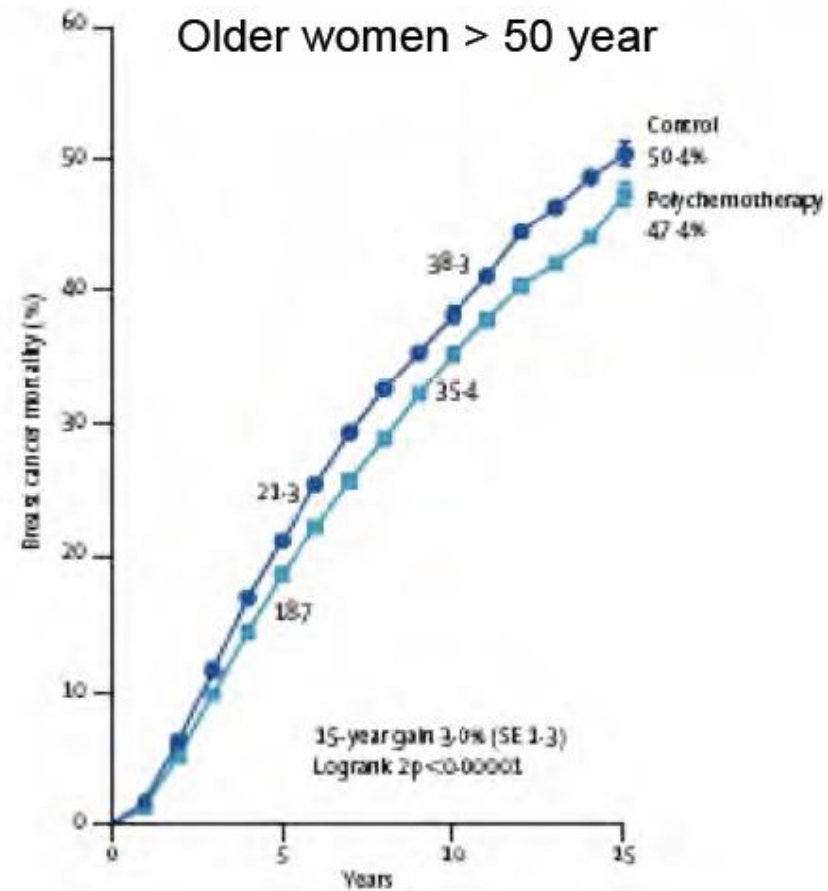


Mortalita ca mléčné žlázy



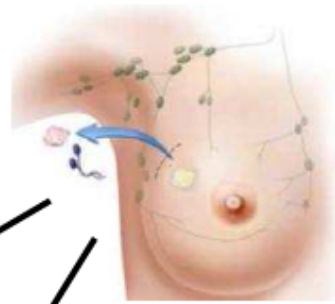
1/4

BENEFIT

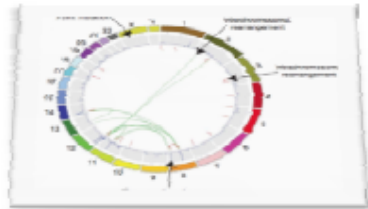


1/30

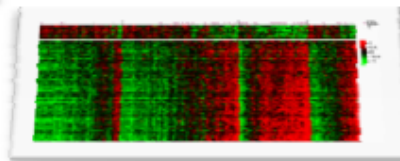
Personalized BC therapy in 2020...



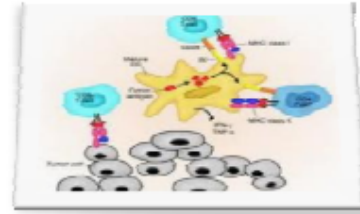
Histology
Tumor stage



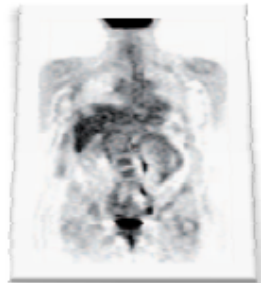
Genomic
aberrations



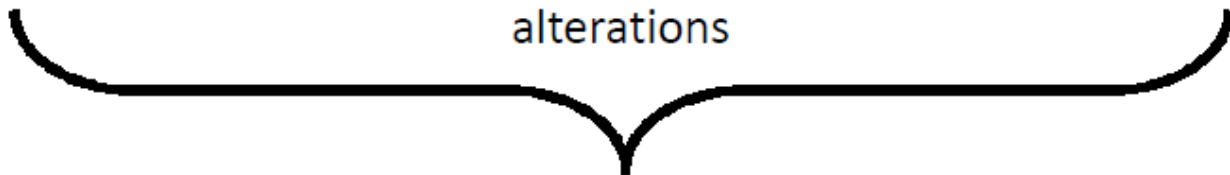
Pathway
alterations



Tumor
microenvironment



Functional
imaging



Tailored and optimal breast cancer treatment