MASARYKOVA UNIVERZITA

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

STUDIJNÍ PROGRAM: EXPERIMENTÁLNÍ BIOLOGIE

Bakalářská práce

Brno 2018 **Anna Klechová**

MASARYKOVA UNIVERZITA

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

STUDIJNÍ PROGRAM: EXPERIMENTÁLNÍ BIOLOGIE

HODNOCENÍ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S NOVOTVARY MOZKU Z DAT NÁRODNÍCH ZDRAVOTNÍCH SYSTÉMŮ

Bakalářská práce

Anna Klechová

VEDOUCÍ PRÁCE: Mgr. Michal Uher

BRNO 2018

Bibliografický záznam

Autor:	Anna Klechová Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita
Název práce:	Hodnocení přežití pacientů s novotvary mozky z dat národních zdravotních systémů
Studijní program:	Experimentální biologie
Studijní obor:	Matematická biologie
Vedoucí práce:	Mgr. Michal Uher
Akademický rok:	2017/2018
Počet stran:	43
Klíčová slova:	Mozkové novotvary; Klasifikace; Analýza přežití; Prediktivní faktory

Bibliographic Entry

Author:	Anna Klechová Faculty of Science, Masaryk University
Title of Thesis:	Survival analysis of brain cancer patients using national health databases
Degree programme:	Experimental Biology
Field of Study:	Computational Biology
Supervisor:	Mgr. Michal Uher
Academic Year:	2017/2018
Number of Pages:	43
Keywords:	Brain tumor; Classification; Survival analysis; Predictive factors

Abstrakt

Tato práce se zabývá hodnocením přežití pacientů s novotvary mozku z národních zdravotních systémů. Jejím hlavním cílem je podat informace o mozkových novotvarech, jejich klasifikaci a prognostických faktorech. Dále jsou definovány základní metody pro analýzu přežití.

Praktická část prezentuje charakteristiky datového souboru, který byl získán simulací dat Národního onkologického registru. Na tento soubor je poté aplikována analýza přežití za účelem kritického zhodnocení klasifikací nádorů a porovnání informací se známými prognosticky důležitými faktory.

Byly zjištěny statisticky významné prognostické faktory jako léčba, biologické chování, histologie, stupeň diferenciace nádorů a věk pacientů. Ukázalo se, že léčba snižuje riziko úmrtí pacientů, naopak s přibývajícím věkem toto riziko stoupá.

Abstract

This thesis is focused on survival analysis of brain cancer patients using national health databases. The main purpose of this thesis is to inform about brain tumor, their classification and prognostic factors. Then methods of survival analysis are defined.

The practical part of the thesis, the characteristics of dataset, which was simulated from dataset of National oncological register, are presented. Afterwards, the methods of survival analysis are applied to critical evaluate classification of tumors and to compare information about prognostic of important factors.

Statistically significant prognostic factors like treatment, biological behavior, grade of tumors and age of patients were detected. The results have shown, that hazard ratio of death has been decreased in patients with treatment, but it has been increased with higher patient's age.

MASARYKOVA UNIVERZITA
Přírodovědecká fakulta

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Akademický rok: 2017/2018

Ústav: Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

Studentka: Anna Klechová

Program: Experimentální biologie

Obor: Matematická biologie

Ředitel *Centra pro výzkum toxických látek v prostředí* PřF MU Vám ve smyslu Studijního a zkušebního řádu MU určuje bakalářskou práci s názvem:

Název práce: Hodnocení přežití pacientů s novotvary mozku z dat národních zdravotních systémů

Název práce anglicky: Survival analysis of brain cancer patients using national health databases

Oficiální zadání:
Nádory mozku představují velmi heterogenní skupinu novotvarů se špatnou prognózou závislou na mnoha faktorech. Mezi nejvýznamnější patří histologický typ nádoru, jeho velikost a lokalizace, možnost jeho radikálního odstranění operací nebo zářením, citlivost k chemoterapii atd. Jedná se navíc o jedno z onkologických onemocnění, které velmi často postihuje také děti. Přestože řada prognosticky důležitých faktorů je dobře známá, není vždy možné je spolehlivě monitorovat na celonárodní úrovni. Cílem práce je kritické zhodnocení možností národních zdravotních databází a porovnání informací v nich obsažených se známými prognosticky důležitými faktory. Dále budou představeny základní metody analýzy přežití vhodné pro popis a srovnání různých skupin pacientů a následně provedena analýza reálných dat.

Konkrétními úkoly studenta/studentky při řešení práce budou:
1. Studium problematiky nádorových onemocnění mozku a možností jejich léčby.
2. Rešerše odborné literatury publikující výsledky přežití pacientů s novotvary mozku.
3. Popis struktury národních zdravotních systémů vhodných pro hodnocení přežití pacientů s nádory mozku.
4. Studium základních metod analýzy přežití.
5. Aplikace metod na reálná data a prezentace výsledků.
6. Diskuze míry využitelnosti analyzovaných dat s ohledem na teoretické znalosti důležitých prognostických faktorů.

Literatura:
MARUBINI, Ettore a Maria Grazia VALSECCHI. *Analysing survival data from clinical trials and observational studies*. Chichester: John Wiley & Sons, 1995. xvi, 414. ISBN 0471939870.

SCHIFFER, Davide. *Brain tumor pathology : current diagnostic hotspots and pitfalls*. Dordrecht: Springer, 2006. vi, 272. ISBN 1402039972.

Jazyk závěrečné práce: čeština

Vedoucí práce: Mgr. Michal Uher

Datum zadání práce: 7. 4. 2017

V Brně dne: 16. 1. 2018

Souhlasím se zadáním (podpis, datum):

.....	.....	.....
Anna Klechová	Mgr. Michal Uher	doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
studentka	**vedoucí práce**	**zástupce ředitele Centra pro výzkum toxických látek v prostředí**

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat svému vedoucímu bakalářské práce Mgr. Michalu Uhrovi za volný čas, který mi věnoval v rámci konzultací, za cenné rady a za odborné vedení. Mé poděkování také patří mojí rodině, příteli a kamarádům za podporu během studia.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

Brno 14. května 2018 ……

Anna Klechová

Obsah

Úvod a cíle práce **12**

1 Vznik nádoru a obranyschopnost organismu **13**

1.1 Buněčný cyklus 13

1.2 Apoptóza 14

1.3 Imunitní systém 14

2 Novotvary mozku **15**

2.1 Struktura mozku 15

2.2 Rozdělení mozkových nádorů 16

2.2.1 Nádory gliových buněk 17

2.2.2 Nádory mozkových plen 17

2.2.3 Nádory nervových buněk 18

2.2.4 Ostatní nádory 18

2.3 Příznaky onemocnění 18

2.4 Etiopatogeneze 18

2.5 Četnost výskytu 19

2.6 Vyšetření 19

2.7 Léčba 19

2.8 Dětské novotvary 20

2.8.1 Prevence v dětské onkologii 21

2.9 Prognostické faktory 21

3 Klasifikace nádorů **22**

4 Analýza přežití **24**

4.1 Funkce přežití 24

4.2 Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití 25

4.3 Odhad funkce přežití metodou life-tables 26

4.4 Coxův regresní model 26

4.5 Log-rank testování 27

5 Praktická část 28

5.1 Software 28

5.2 Popisná statistika 28

5.3 Aplikace analýzy přežití 29

6 Diskuze 35

7 Závěr 37

Použitá literatura 38

Internetové zdroje 40

Seznam zkratek 41

Seznam obrázků 42

Seznam tabulek 43

Úvod a cíle práce

Nádorové onemocnění mozku je problém, který trápí celosvětovou populaci. Proto je důležité vzhledem k narůstající incidenci, zabývat se zvýšením efektivity léčby a přesnou i včasnou diagnostikou onemocnění. Cílem práce je kritické zhodnocení možností zdravotních databází a porovnání informací s prognosticky známými faktory.

V první kapitole je čtenáři přiblíženo, co je novotvar a jakým způsobem vzniká. Je zde popsán vznik a zánik buněk a způsob imunitní reakce lidského těla na mozkové nádory.

V druhé kapitole jsou popsány části mozku, pro orientaci v nadcházejících částí. Je zde klasifikováno několik skupin mozkových nádorů podle různých kritérií. Při zpozorování příznaků je pacient poslán na vyšetření a vzápětí je mu navržena léčba, čím se také tato část textu zabývá. Tato kapitola zahrnuje i prognostické faktory, které vypovídají o riziku úmrtí pacienta. Zmínka je i o dětských nádorech, které se liší od nádorů dospělých.

Nezbytnou součástí je kapitola tři, která se zaobírá různými způsoby nádorové klasifikace, doplněnou o jejich přehledné kódování.

Kapitola čtyři pojednává o analýze přežití, její funkci a metodách odhadu této funkce. V závěru je zmíněn model, pro popis porovnání klasifikací a určení prognosticky důležitých faktorů.

V úvodu praktické části je představen Národní onkologický registr, díky kterému vznikl simulovaný datový soubor, pro hodnocení přežití pacientů. Nejprve jsou popsány výsledné klasifikační skupiny prognostických faktorů, podle kterých je v této práci hodnoceno přežití pacientů. Poté jsou vyobrazeny statisticky významné prognostické faktory, které mají vliv na úmrtí pacienta.

V diskuzi jsou prezentovány dosažené výsledky a v závěru práce je popsán celý postup.

1 Vznik nádoru a obranyschopnost organismu

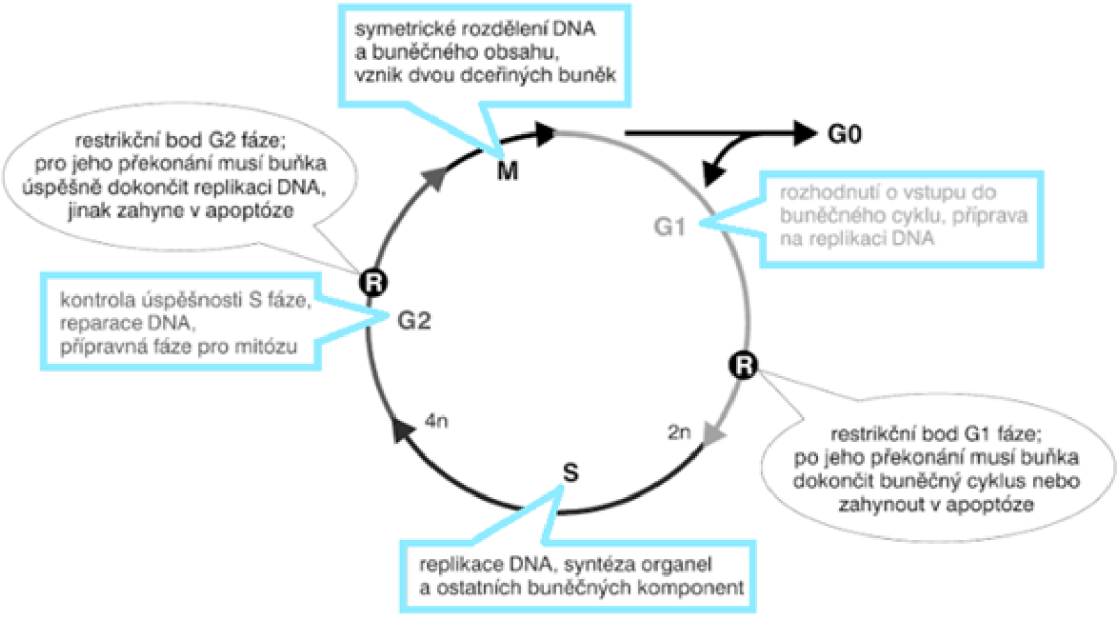
Naše tělo je tvořeno miliardou buněk. Jejich život není neomezený, po určité době buňky odumírají a vytváří se nové v rámci udržení homeostázy (= stálého prostředí) organizmu. Buňky nemusí vždy podlehnout buněčné smrti, přetrvají v organizmu jako narušené, které se dále nekontrolovatelně dělí a vyvíjí se nezávisle na organismu. Je poškozena vyvážená regulace imunitního systému a narušena rovnováha mezi nově vznikajícími buňkami v buněčném cyklu a zanikajícími buňkami pomocí apoptózy (= buněčné smrti). Takové uskupení buněk je nazýváno novotvar (= nádor, tumor) (Cibula a kol., 2009).

1.1 Buněčný cyklus

Nové buňky vznikají díky buněčnému cyklu, což je sled procesů, při kterých buňka zdvojnásobí svůj obsah a rozdělí se na dvě dceřiné za účelem reprodukovat genetický materiál pro další generaci. Tyto procesy jsou řízeny a kontrolovány látkami enzymatického či neenzymatického charakteru. Na přesnost průběhu dohlíží kontrolní body, které mají schopnost cyklus v dané fázi pozastavit a snažit se opravit vzniklé chyby. O opravy chyb DNA se starají DNA reparační geny. Geny schopné průběh pozastavit se nazývají tumor supresory a v případě, že je závada neopravitelná, aktivovat apoptózu. Opačnou funkci mají proteiny protoonkogeny, mající vliv na stimulaci cyklu a přežívání buněk (Cibula a kol., 2009).

Buněčný cyklus je rozdělen do několika fází (viz obrázek 1). Ve fázi G_0 je buněčný cyklus zastaven a buňka se dále nedělí. Po přechodu do fáze G_1 začíná období růstu buňky, tedy přípravná fáze pro dělení. Probíhají zde opravné procesy DNA pro budoucí replikaci. Do fáze S buňka přechází přes kontrolní bod. Každý chromozom je zde zdvojen a tvořen párem sesterských chromatid. Ve fázi G_2 se zdvojnásobí počet organel a vytváří se struktury pro samotné dělení buňky. Závěrem je M fáze, která je složená z jaderného dělení (= meióza či mitóza) a vlastní cytokineze (= rozdělení buňky).

Soubor všech těchto pravidel ale u nádorových buněk neplatí. Buněčné dělení se v nádorové buňce stává autonomním dějem, bez ohledu na potřeby organismu. Poruchou protoonkogenů vznikají onkogeny, které kódují proteiny v nadměrném množství, a tak se zvyšuje počet nádorových buněk. Poškozené DNA reparační geny dovolují tolerovat vznik mutace a narušené tumor supresorové geny pustí neopravenou DNA do další fáze buněčného dělení, která by za normálních okolností byla opravena nebo vedena k apoptóze (Cibula a kol., 2009).



Obrázek 1: Fáze a kontrolní body buněčného cyklu (převzato a upraveno Cibula a kol., 2009)

1.2 Apoptóza

Apoptóza je aktivní forma zániku jednotlivých buněk či buněčných populací. Její aktivita je nepostradatelná v průběhu embryogeneze. V postnatálním vývoji slouží k eliminaci virových částic nebo nádorových a nepotřebných buněk. Apoptóza je spojena se změnou jádra buňky, měchýřkovitým pučením a jejím následným rozpadem. Apoptóza je vyvolaná řadou podnětů a aktivační děje probíhají dvěma směry: extrinzickou (= vnější) cestou a intrizickou (= vnitřní) cestou. Extrinzická cesta slouží k zahájení sebedestrukce díky imunitnímu systému. Buňky imunitního systému váží ligandy a vznikají tzv. „receptory smrti“. Tato cesta je dominantním způsobem buněčné smrti u nádorově transformovaných buněk i u buněk napadenými viry. Nevratné poškození DNA, alterace v regulaci buněčného cyklu nebo insuficience metabolismu vyvolá iniciaci apoptózy intrinzickou cestou, ve které hlavní roli sehrává tvorba aktivačních komplexů na zevní membráně mitochondrií. Mitochondriální stěna je při aktivaci apoptózy permeabilizována a propouští cytochrom c, což je protein, který aktivuje protein zvaný APAF1 (z *angl.* apoptotic promoting activating factor 1). Ten změnou konformace váže prokaspázu 9. Tím vzniká signální komplex apoptózy nazýván apoptozom. Obě cesty buněčné smrti ústí ve společnou fázi, která probíhá za mohutné aktivace kaspáz (Cibula a kol., 2009).

1.3 Imunitní systém

Jako imunitní odpověď na cizorodé podněty se podílejí zejména specializované typy buněk: regulační T-lymfocyty a výkonné T-lymfocyty. Regulační T-lymfocyty mají za úkol chránit vlastní tkáně, naproti tomu výkonné T-lymfocyty specificky rozpoznávají cizorodé struktury a mají cíl je zničit. Je prokázané, že u nádorových buněk se první objeví regulační T-lymfocyty a identifikují odlišné buňky exprimované na povrchu buněk normálních. Poté zablokují výkonným T-lymfocytům plnit svou úlohu v důsledku zachování vlastní tkáně (URL9; Ferenčík a kol., 2011).

2 Novotvary mozku

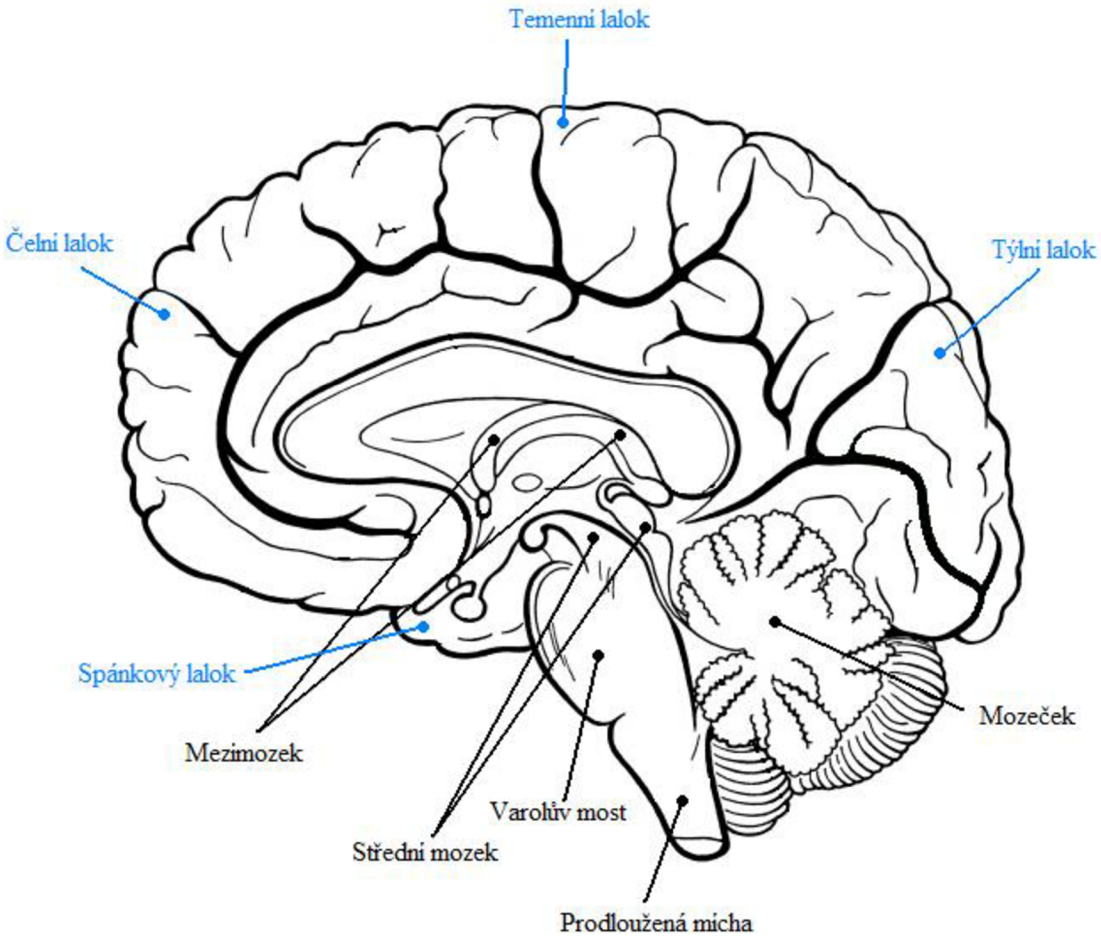
2.1 Struktura mozku

Nádorová buňka může být kterákoliv, avšak nádorové onemocnění mozku se liší od ostatních.

Mozek je centrum, které řídí pochody v našem těle. Umožňuje nám chodit, mluvit, dýchat, trávit a další spoustu podstatných funkcí. Právě pro svou důležitost je chráněn kostěným obalem (lebkou), vazivovými obaly (mozkovými plenami) a také hematoencefalickou bariérou, která k němu propouští jen určité látky. Nezbytnou roli v nervovém systému hraje i mícha, která spolu s mozkem tvoří CNS (= centrální nervová soustava). Při růstu nádorů mají všechny tyto ochrany negativní dopad. Protože prostor v lebce i páteři je limitovaný, proto mohou i nezhoubné nádory smrtelně ohrozit svým tlakem jedince (URL6).

Podle Merukurové a Orla z roku 2011 je mozk rozdělen na několik částí: mozkový kmen, mozeček, mezimozek a koncový mozek (obrázek 2).

Mozkový kmen navazuje na hřbetní míchu a dělí se na prodlouženou míchu, Varolův most a střední mozek. Jsou zde umístěna centra reflexů polykání, kašle, kýchání, zvracení, a také centra základních životních funkcí, centrum dechu, srdeční centrum, cévní centrum, trávicí centrum. Mozeček koordinuje pohyby. Dostává informace o svalové aktivitě a tyto údaje pak srovnává s informacemi přicházejícími z oka, ucha a hmatových receptorů. Mezimozek se nachází ve středu mozku mezi mozkovými hemisférami. Funguje jako centrum vnitřních funkcí organismu, činnosti srdce a cév, trávícího traktu, spánku a sexuální aktivity. Koncový mozek tvoří u člověka a ostatních savců nejmohutnější část mozku. Je složen ze dvou hemisfér, které jsou rozděleny na 5 laloků: čelní, temenní, týlní, spánkový a ostrovní (viz. obrázek 2). Čelní lalok je centrem složitějších pohybů, mluvené řeči, čichu a také myšlení, sebekontroly a vnímání. Temenní lalok je schopný kožního vnímání a je zde uložena oblast chuti. Týlní lalok zpracovává informace z oka a umožňuje prostorové vnímání a rozpoznání objektů. Ve spánkovém laloku je umístěno centrum sluchu pro rozpoznání hlasitosti, výšky tónu i rytmu. Ostrovní lalok je překryt ostatními laloky, proto není na zobrazen na obrázku 2.



Obrázek 2: Části mozku a jeho laloky (převzato a upraveno URL14)

Kolem mozku a v některých jeho částech se nalézá tekutina – mozkomíšní mok. V mozku se také nachází žlázy s vnitřní sekrecí, šišinka (= epifýza), která vytváří melatonin s funkcí biologických hodin a podvěsek mozkový (= hypofýza), který tvoří velké množství hormonů (růstový, kůry nadledvin, štítné žlázy a podpůrné hormony pro pohlavní žlázy) (URL7). Mozek je složen z nervových a gliových buněk. Gliové buňky se starají o ochranu a výživu těch nervových. Místa s těly neuronů tvoří šedou hmotu a místa obohacená na nervová vlákna tvoří bílou hmotu.

2.2 Rozdělení mozkových nádorů

Nádory je možné klasifikovat podle různých kritérií, v této práci jsem vybrala klasifikaci podle biologického chování, podle jejich způsobu růstu a podle místa vzniku, dále podle věku pacientů a typu buněk, ze kterých nádory vycházejí.

Rozeznáváme dva typy nádorů podle biologického chování: nezhoubné (= benigní) a zhoubné (= maligní). Benigní nádory lze jednoduše ohraničit, protože se nešíří do ostatních částí těla. Maligní nádory jsou agresivnější v tom smyslu, že se rozrůstají do ostatních tkání. Vzhledem k výskytu nádoru může ale i benigní nádor pacienta ohrozit na životě (Vorlíček a kol, 2012; Bártová, 2015).

Nádory lze rozdělit podle jejich růstu na expanzivní, infiltrativní a invazivní. Expanzivním růstem utlačuje nádor ostatní struktury mozku a způsobuje následně jejich zmenšení (= atrofii). Infiltrativní růst lze popsat jako prorůstání nádorových buněk mezi okolní tkáně, které ale nejsou poškozeny. Invazivní růst je agresivnější forma infiltrativního, kde jsou okolní tkáně narušeny (Vorlíček a kol, 2012).

Podle místa vzniku rozlišujeme nádory primární (= mateřské), které se nacházejí v místě vzniku a sekundární (= dceřiné), které se oddělí od mateřského a zachovají si stejné vlastnosti. Do mozku nejčastěji metastazují nádory plic, prsu, kůže nebo trávicího ústrojí (Vorlíček a kol, 2012).

Nádorové onemocnění lze rozdělit podle věku do dvou kategorií. Nejčastější pacienti jsou děti do věku 5 let a dospělí po 50. roku. Některé z dětí získávají nádory od rodičů díky předané genetické informaci a jsou pak součástí vrozených syndromů jako například například neurofibromatóza 1 a 2, syndrom Li-Fraumeni (p53), Turkotův syndrom nemoci von Hippel-Lindau (= VHL) nebo tuberózní skleróza (= TSC1/TSC2) (Schutz, Kaatsch, 2002; Kleihues a Cavanee, 2000; Pavelka a Zitterbart., 2011).

Primární nádory mozku jsou děleny podle buněk, ze kterých vycházejí, na nádory gliových buněk, nádory mozkových plen, nádory nervových buněk a ostatní. V následujícím textu jsou vybrány některé nádory z každé uvedené skupiny.

2.2.1 Nádory gliových buněk

Gliomy jsou nádory, které vznikly z gliových buněk. Mezi nejčastější gliomy jsou řazeny **astrocytomy**. Astrocytom vychází z astrocytů, což jsou hvězdicovité buňky s dlouhými výběžky, kde obvykle jeden výběžek nasedá na stěnu kapiláry a druhý na povrch neuronu, a tak zajišťuje jeho výživu. Astrocytom se vyskytuje ve čtyřech histologických typech, z nichž dva jsou nezhoubné a dva zhoubné. Vysoce zhoubným typem astrocytomu je tzv. **glioblastom**, který je nejzhoubnějším nádorem mozku vůbec a má velice špatnou prognózu. Vyskytuje se hlavně ve věkové kategorii mezi 45. a 70. rokem a je lokalizován především v čelním a spánkovém laloku mozku. Pooperativní radioterapie podstatně prodlužuje přežití pacientů o 5–10 let (Kozler a kol., 2007). **Oligodendrogliom** patří k vzácným, ale nejlépe prozkoumaným nádorům v neurologii. Je to nezhoubný nádor vznikající z oligodendrocytů, které jsou zodpovědné za tvorbu myelinu, tedy obalu nervových buněk. Vyskytuje se spíše u dospělých a je uložen typicky v blízkosti mozkových komor. Je známa jejich větší senzitivita na radioterapii a chemoterapii ve srovnání s ostatními gliomy. Prognóza desetiletého přežití je 10–30 % (Vorlíček a kol, 2012). **Ependymom** je gliový nádor, který vzniká z buněk vystýlající komorový systém mozku. Může se vyskytovat v nezhoubné i zhoubné formě. Nejvíce se objevuje u dětí od 2 měsíců do 16 let. Méně častěji poté ve věku od 30 do 40 let. Průměrná doba přežití je u 2/3 nemocných zhruba 5 let (Kozler a kol., 2007; Fadrus a kol., 2010; Seidl a Vanečková, 2014).

2.2.2 Nádory mozkových plen

Meningiom je nezhoubný nádor s možností zhoubného zvratu, který vychází z mozkomíšních plen. Výskyt meningiomů stoupá s postupujícím věkem a může být lokalizován

prakticky kdekoliv. Nejčastěji však bývá v oblasti vrcholu hemisfér. Průměrná délka přežití je méně než dva roky (Kozler a kol., 2007).

2.2.3 Nádory nervových buněk

Meduloblastom je neinvazivní maligní a rychle rostoucí mozkový nádor u pacientů do 19 let. Nachází se v oblasti mozečku a často tvoří metastázy na povrchu mozku a míchy. Ročně onemocní v České republice meduloblastomem přibližně 10–12 dětí. Ze všech nádorů má největší tendenci k metastatickému rozsevu. Metastázy se vyskytují nejčastěji ve skeletu, kostní dřeni, mízních uzlinách, játrech a plicích. Léčba radioterapií dosahuje 5 a 10leté přežití u 60–70 % dospělých a 40–60 % dětí (Kozler a kol., 2007; Šlampa a kol., 2007, Adam a kol., 2004).

2.2.4 Ostatní nádory

Schwannom, neboli **neurinom**, je nezhoubný nádor vycházející ze Schwannových buněk obalující nervová vlákna. Prvním příznakem bývá porucha sluchu a rovnováhy na straně nálezu, pískání, či šustění v uchu. **Adenom hypofýzy** je specifickým problémem, jelikož se jedná o poměrně častý nezhoubný nádor. Tento nádor vychází primárně z adenohypofýzy. Proto se také projevuje nadměrným vylučováním příslušného hormonu (URL5).

2.3 Příznaky onemocnění

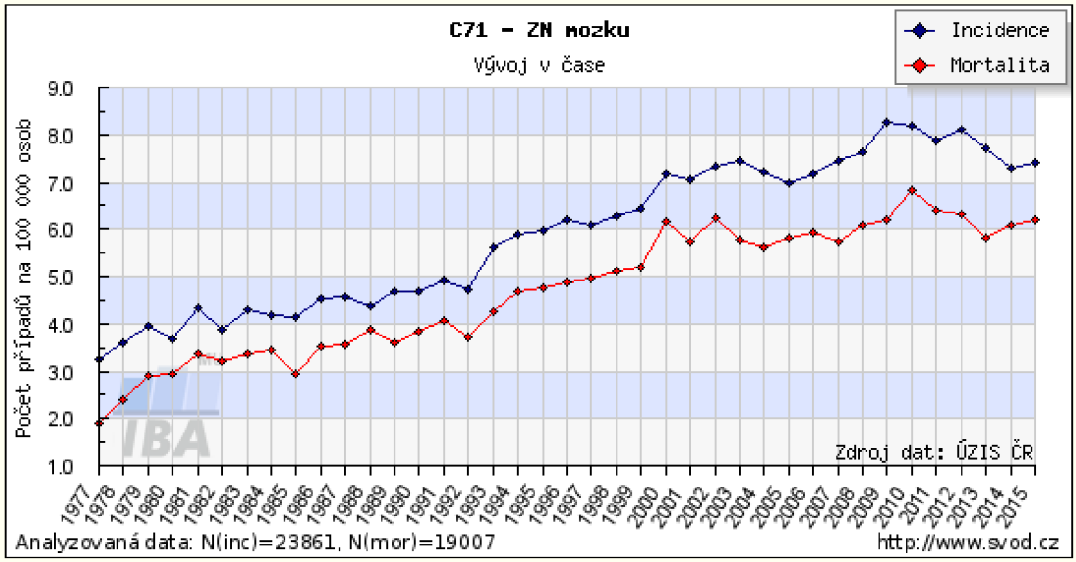
U nízce maligních onemocnění bývá prvním příznakem epileptický záchvat. V lehčí formě jsou to záškuby končetin, krátkodobá nepřítomnost vyvrcholená v poruchy vědomí, silným stiskem čelisti a záškuby všech končetin. Epileptický záchvat nemusí nutně znamenat výskyt nádorového onemocnění, proto je dobré podstoupit kontrolu u neurologa. K další etiopatogenezi patří tzv. ložiskové příznaky. Jde o výpadky funkcí mozku v důsledku utlačování nádorem. Ztráta hybnosti, poruchy zraku a sluchu, ztráta paměti apod. Pokud je nádor situován v čelním mozkovém laloku, může dojít nejen k poruše chování k tzv. prefrontálnímu syndromu, ale až ke změně osobnosti (URL8). Nádor vyvíjí tlak uvnitř lebky a hromadí se kolem něj tekutina. Tento stav je nazván syndrom nitrolební hypertenze a je spojený se zvracením, bolestí hlavy a celkového zhoršení ložiskových příznaků (Seidl, 2008). Mezi další příznaky patří úbytek váhy, dlouhodobě zvýšená tělesná teplota a únava (URL3).

2.4 Etiopatogeneze

Určité rizikové faktory lze změnit životním stylem (kouření, nadměrná konzumace alkoholu, vnější prostředí), ale u některých změna není možná (věk, pohlaví, vrozené dispozice). Podle práce „Cause of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today“ mají největší vliv na vznik nádorů zevní faktory, z nichž především životní styl (Adam a kol., 2011). Naše zdraví je ohroženo expozicí záření (slunečního, UV, ionizujícího). Hlavně účinky ionizujícího záření přímo poškozují DNA organismu a podílí se na tvorbě meningeomů a astrocytomů. Nezodpovězenou otázkou jsou stále chemické látky jako například ethylnitrozomočovina a vinylchlorid, které jsou stále zkoumané (Adam a kol., 2004). U mozkových nádorů nelze říci, že jejich vznik je ovlivněn pohlavím, protože rozdíly v pohlaví nejsou tak markantní (Tomášek, 2015; URL1).

2.5 Četnost výskytu

Z grafu pod textem (obrázek 3) je patrná vzrůstající incidence a mortalita v období 1977–2015. V roce 2010 dosáhla incidence nejvyššího vrcholu a v nadcházejícím roce 2011 si vyžádaly mozkové novotvary nejvíce obětí (URL2).



Obrázek 3: Incidence a mortalita (URL2)

2.6 Vyšetření

Základem je neurologické vyšetření, které spočívá v odběru anamnestických údajů (typ potíží, délka trvání) a především ve fyzikálním vyšetření různých reflexů. **CT** vyšetření (= počítačová tomografie, computed tomography) snímá pomocí počítače různě silné „řezy“ mozku a může tak přesně lokalizovat případný nádor, určit dobře lokalitu a vztah k okolním strukturám. **MR** (= magnetická rezonance) je oproti CT méně dostupné vyšetření, které je nákladnější a časově náročnější, ale poskytuje přesnější obraz a umožňuje zobrazení mozku ve více rovinách. Vyšetření, které snímá elektrickou aktivitu mozku pomocí kovových destiček (elektrod) přilepených na kůži hlavy se nazývá **EEG** (= elektroencephalografie). Toto vyšetření je určeno především pro pacienty trpícími epileptickými záchvaty. Vyšetření **PET** (= pozitronová emisní tomografie) zobrazuje rozdílné tkáně na základě jejich rozdílného metabolismu. Princip zobrazení spočívá v záchytu záření vysílaného z těla pacienta, poté co mu bylo podáno malé množství radioaktivní látky. Tkáně se zobrazí podle toho, v jaké míře danou látku akumulují. Pro definitivní diagnózu je nutný **odběr** (= biopsie) postihnuté mozkové tkáně. Odběr nádorové tkáně můžeme provést dvěma způsoby – stereotaktická biopsie a kraniotomie. Volba metody je závislá na umístění a velikosti nádoru a na předpokládaném léčebném postupu (URL6).

2.7 Léčba

Na druhu provedení léčby závisí několik faktorů: velikost nádoru a jeho umístění, příznacích nemoci, stav pacienta, jeho věk a přidružené nemoci. K dnešním léčebným

procesům patří: operační výkon, ozařování, chemoterapie, symptomatická léčba, cílená biologická a paliativní léčba dle Klenera a Klenera jr., 2010.

Základním léčebným výkonem je **operace**. Cíl neurochirurga je odstranit, co největší část nádoru. Úkol je ale nesnadný, neboť nádorové buňky prorůstají mezi zdravé a jejich hranice je těžce oddělitelná. V konečném důsledku mohou být odstraněny i neporušené buňky nebo mohou zůstat buňky nádorové. V následujícím kroku je zvolena další léčebná metoda. **Radioterapie** (= ozařování) je léčebná metoda jež poškozuje i zdravé buňky, které jsou však odolnější než nádorové. Rozlišujeme ozařování vnitřní, kde se radioaktivní materiál voperuje do příslušného místa lebky a ozařování vnější, které převažuje v České republice i ve světovém zdravotnictví. Doba trvání je individuální, pohybuje se v rozmezí 3–6 týdnů a to 5 dnů v týdnu po dobu 3–6 minut. K vedlejším účinkům patří únava, bolest hlavy, nechutenství, zvracení a ztráta vlasů v oblasti ozařování. **Chemoterapie** je proces vpravování chemických látek do těla pacient**.** Lze jí používat jako hlavní léčebný proces nebo jako adjuvantní (= doplňkový) pro zesílení účinků léčebného procesu. Každý cyklus je plánován tak, aby snížil počet nádorových buněk v organismu přibližně na setinu. Další cyklus by měl být absolvován do doby, než se počet buněk opět zdesetinásobí. Nežádoucí účinky jsou nevolnost, zvracení, útlum kostní dřeně nebo dokonce neplodnost a osteoporóza. Pro útlum příznaků onemocnění se používá **symptomatická léčba.** Ulevuje od bolesti, dušnost, hubnutí, nevolnosti. K boji proti rakovině je také užívaná **cílená biologická léčba**. Díky tomu, že jsou v dnešní době obeznámeny struktury a pochody vně i uvnitř buňky, vědci se snaží nalézt pochody a procesy typické pouze pro nádorové buňky. Tím tedy zesílit obranyschopnost organismu. Ne všechny nádory lze odstranit a zamezit jejich růstu, proto se v terminální fázi nemoci využívá **paliativní léčby**, u které není cíl nemoc vyléčit, ale zlepšit kvalitu života a zmírnit průběh. Je podstatné neopomenout správné stravování. Samozřejmě strava nedokáže nádor vyléčit nebo zabránit jeho šíření, ale správná strava může být dokončením léčebného procesu. Pacienti, kteří jsou v dobrém stavu výživy a drží si jej v průběhu léčby, se lépe vyrovnávají s vedlejšími účinky léčby a jsou rezistentnější vůči infekčním problémům (URL1).

2.8 Dětské novotvary

Nejčastějšími příčinami vzniku nádorů v dětském věku jsou genetické predispozice. Nádory vznikají často z buněk, které jsou porušeny a nejsou vyzrálé, kdežto u dospělých nádory vznikají naopak ze zdravých buněk. Rozdíl mezi pacienty podle věku spočívá v tom, že dítě stále roste a vyvíjí se, proto se rychleji vyvíjí i jeho nádor, proto je nutné se i na benigní nádor dívat jako na akutní onemocnění. Naopak výhodou je, že dítě nemá přidružené nemoci (= komorbidity) a má všechny orgány zdravé, proto je zde vyšší tolerance k agresivní chemoterapii.

Zvláštní pozornost je věnována dětským pacientům, kteří dlouhodobě přežívají bez známek aktivity nemoci. Z historie onkologie a statistik vyplývá, že je to až 75 % pacientů mladších 40 let. Tito lidé jsou však stále ohroženi sekundárním vznikem nádoru a trpí pozdními následky aplikované léčby (Bajčičová a kol., 2011)

2.8.1 Prevence v dětské onkologii

V České republice onemocní ročně nádorem CNS přibližně 90–110 dětí, proto je dobré učinit preventivní opatření (Pavelka a kol., 2004, Kozler a kol., 2007). Primární prevencí je zamezení vzniku ze známých příčin. Kongenitálním (= vrozeným) nádorům je nemožné zabránit, je pouze možné ukázat na možná rizika při plánovaném těhotenství. Úkolem sekundární prevence je rozeznat a zničit tyto vrozené rizikové faktory. Pokud není možná likvidace, je třeba dítě pravidelně sledovat. Velkou roli hrají pravidelné prohlídky u lékaře.

2.9 Prognostické faktory

Prognóza je předpověď budoucího stavu na základě vědecky podložených informací. Prognostické faktory jsou ukazatelem stavu pacienta a pomáhají lékařům s následnou léčbou (Bouchalová, 2016).

Mezi základní demografické prognostické parametry řadíme věk a pohlaví, které jsou popsány výše. Před léčbou je nejčastěji zjištěna histologie nádoru, která vypovídá o jeho typu, chování a stupeň diferenciace. Stupeň diferenciace (z *angl*. grade) je odrazem agresivity nádoru a jeho schopností rozrůstat se do okolních tkání. Pro méně diferencovaný nádor platí, že je více agresivní (Vorlíček a kol., 2012). Roli hraje i velikost a umístění nádoru v mozku. K určení prognózy také pomohou příznaky, pro dlouhodobé je prognóza logicky lepší. Léčba by měla zlepšovat prognózu pacientů a snižovat jejich riziko úmrtí.

3 Klasifikace nádorů

Přesná identifikace nádorového onemocnění má mimořádný význam. Umožňuje získat přesné epidemiologické údaje, které mohou být podkladem nejen účinných preventivních opatření, ale i léčebných postupů.

TNM (= Tumor, Node, Metastases) systém se zaměřuje na anatomický rozsah onemocnění, popisuje rozsahu nádoru a stádium. Systém není univerzální, pro každé onemocnění je specifický (URL8). Informuje o:

T (tumor) – popisuje velikost nádoru nebo jeho vztah k okolním strukturám
N (nodes) – popisuje postižení regionálních lymfatických uzlin a rozsah poškození
M (metastases) – označuje (ne)přítomnost metastáz
G (grading) – odráží stupeň agresivity nádoru

Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii (= MKN-O, z *angl.* ICD-O= International Classification of Diseases for Oncology) určuje topografii (= místo) a histologii (= typ) nádorů. Přináší možnost zaznamenat stručnou formou přesný popis rozsahu nádoru, utřídění jeho charakteristických znaků, tedy informace nutné pro volbu optimální léčby a pro srovnání terapeutických výsledků z různých pracovišť. Následující tabulka uvádí topografii mozkových nádorů (URL12).

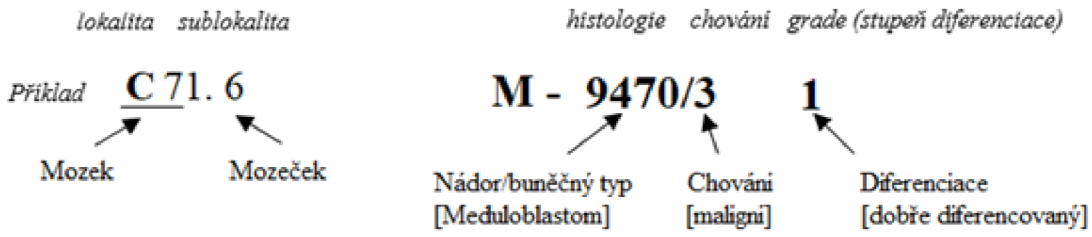
Tabulka 1: Topografie mozkových nádorů (převzato a upraveno World Health Organization, 2004)

C69–C72	Zhoubné novotvary oka, mozku a jiných částí centrální nervové soustavy
C76–C80	Zhoubné novotvary nepřesně určených, sekundárních a neurčených lokalizací
C97	Zhoubné novotvary mnohočetných samostatných (primárních) lokalizací
D00–D09	Novotvary in situ
D10–D36	Nezhoubné novotvary
D37–D48	Novotvary nejistého nebo neznámého chování

Světové zdravotnické organizace (= SZO neboli WHO = World Health Organization) uvádí 4 skupiny podle stupně diferenciace nádoru podobně jako TNM viz tabulka 2, tento stupeň lze zjistit pouze u některých nádorů. Tvoří společně s MKN-O devítimístný kód pro přesné značení nádoru (Adam a kol., 2004). Společný kód je znázorněn na obrázku 4.

Tabulka 2: Stupeň diferenciace podle WHO (převzato a upraveno World Health Organization, 2004)

Kód	Stupeň	Klasifikace WHO
1	I	(Dobře) diferencovaný, diferencovaný
2	II	Středně (dobře) diferencovaný, intermediálně diferencovaný
3	III	Špatně (slabě, málo) diferencovaný
4	IV	Nediferencovaný, anaplastický



Obrázek 4: Zápis kódování (převzato a upraveno World Health Organization, 2004)

Obrázek 5 ukazuje část klasifikace nádorů, u kterých je možné zjistit stupeň diferenciace.

Kódovaný typ nádoru	**SZO stupeň**	**MKN-O kód**	**MKN-O KÓD CHOVÁNÍ (5. číslice)**
Astrocytické nádory (Astrocytom)			
Subependymální obrovskobuněčný	I	9384	1
Pilocytický	I	9421	1
Nízkého stupně „low grade“	II	9400	3
Pleomorfní xantoastrocytom	II-III	9424	3
Anaplastický	III	9401	3
Glioblastom	IV	9440	3
Oligodendrogliomy			
Nízkého stupně „low grade”	II	9450	3
Anaplastický	III	9451	3

Obrázek 5: Klasifikace nádorů (převzato a upraveno World Health Organization, 2004)

4 Analýza přežití

Tato kapitola byla vytvořena podle publikací Procházky, 2016; Marubini a Valsecchi, 2004, Cantor, 2003 a Pavlíka (URL10).

Analýza přežití zahrnuje matematicko-statistické metody pro analýzu času od začátku sledování do výskytu dané události. Data o přežití odráží nejen informaci o počtu, respektive podílu sledovaných událostí, ale zároveň nás také informují, kdy k dané události došlo. Definovat časovou složku není snadné. V průběhu daného pozorování se nemusí sledovaná událost vyskytnout. Takové subjekty ale nelze v žádném případě vyloučit z pozorování. Proto se s nimi nadále pracuje a časový úsek, ve kterém nedošlo k události je nazván cenzorovaný.

4.1 Funkce přežití

Čas přežití neboli doba do výskytu sledované události prezentuje nezáporná náhodná veličina *T*. Ta představuje buď skutečný nebo cenzorovaný čas přežití daného subjektu. Pravděpodobnostní chování této veličiny *T* lze popsat pomocí rozdělení pravděpodobnosti, respektive pomocí její distribuční funkce, označené *F(t)*. Vyjadřuje pravděpodobnost, že čas přežití daného subjektu bude menší nebo roven hodnotě *t,* kterou chápeme jako realizaci náhodné veličiny *T*.

$$F(t) = P(T \leq t) \tag{4.1}$$

Funkci přežití označujeme *S(t)*, vyjadřuje pravděpodobnost, že se náhodná veličina *T* realizuje na reálné ose až za danou hodnotou *t*, tedy čas přežití subjektu bude větší než námi zvolený.

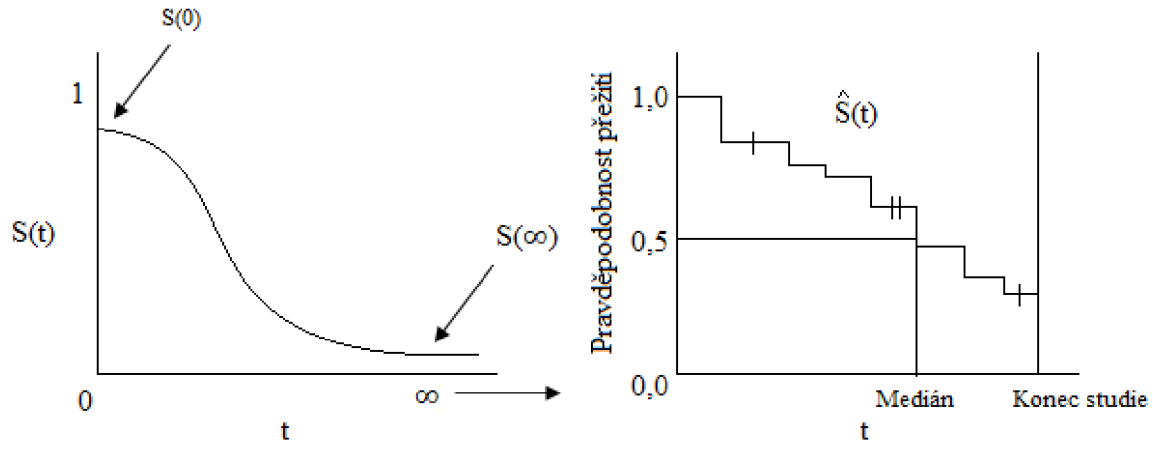
$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) \tag{4.2}$$

Vzhledem k tomu, že se jedná o pravděpodobnost, tak funkce přežití nabývá pouze hodnot mezi 1 a 0 (tedy 100 % a 0 %), kdy hodnotu 1 má funkce přežití v čase $t = 0$ a hodnotu 0 při výskytu poslední události, kdy *t* může být teoreticky libovolně velké číslo.

Medián přežití značený $t_{0,5}$, je definován jako čas, ve kterém má funkce přežití hodnotu 0,5, tedy platí:

$$S(t_{0,5}) = 0,5 \tag{4.3}$$

Funkce přežití je vždy funkcí nerostoucí, jak lze spatřit z obrázku 6.



Obrázek 6: Zobrazení teoretického tvaru funkce přežití v porovnáním s reálným (převzato a upraveno URL13)

Průměrnou dobu přežití označme μ, což představuje střední hodnotu náhodné veličiny T. Podle definice pro střední hodnotu platí a po následných úpravách dostaneme tvar:

$$\mu = E(T) = \int_0^\infty t\, f(t)dt. \tag{4.4}$$

Pro definování střední hodnoty T předpokládáme, že platí $S(\infty) = 0$.

4.2 Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití

Kaplanův-Meierův odhad je nejznámějším a nejpoužívanějším neparametrickým odhadem funkce přežití. Základním principem výpočtu je metoda odhadující celkovou pravděpodobnost přežití na základě jednotlivých úseků sledování. Pro získání dané hodnoty je třeba násobit pravděpodobnosti těchto úseků.

Nejprve se tedy rozdělí doba pozorování do úseků. Každý tento interval musí obsahovat alespoň jednu sledovanou událost. Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití v čase t je potom dán součinem podmíněných pravděpodobností přežití každého z těchto intervalů. Praktický výpočet si lze představit tak, že nejprve jsou seřazeny časy přežití pacientů ascendentně. Časy, v nichž se vyskytla daná událost, jsou označeny t_i ($t_1 < t_2 < t_3 \ldots < t_n$) a R_i udává počet subjektů, kteří zůstávají v riziku, tedy počet pacientů, kteří přežili čas t_{i-1}. Počet výskytů dané události je poté značeno d_i. Jestliže se vyskytne cenzorování a smrt zároveň, předpokládáme, že cenzorování nastalo po okamžiku smrti. Tento odhad je dán vztahem:

$$\hat{S}(t) = \hat{p}_1\hat{p}_2 \ldots \hat{p}_n = \prod_{t_i \le t} \hat{p}_i = \prod_{t_i \le t} \left(1 - \frac{d_i}{R_i}\right). \tag{4.5}$$

Samotný graf odhadu je poté znázorněn jako schodovitá funkce s poklesem pravděpodobností přežití v každém čase úmrtí. Cenzorovaná pozorování ovlivňuje úroveň a výšku „schodů“.

4.3 Odhad funkce přežití metodou life-tables

Další neparametrickou metodou pro odhad funkce přežití je metoda life-tables neboli metoda úmrtnostních tabulek. Jedná se o nejpřímočařejší metodu pro popis sledovaných jednotek.

Časová osa je tedy rozdělen podle různých požadavků do *J* časových intervalů a princip výpočtu je podobný jako u zmiňované Kaplanovy-Meierovy metody, kdy pacient musí postupně „přežít" každý z těchto intervalů, aby se dožil času *t*, v němž chceme odhadnout cílovou pravděpodobnost přežití. Pravděpodobnost je dána vztahem:

$$\hat{p}_j = 1 - \frac{d_j}{R_j - \frac{c_j}{2}}, \tag{4.6}$$

kde d_j je počet nastoupených událostí během intervalu *j*, podobně jako výše zmiňované. Taktéž R_j odpovídá pacientům v riziku, a nakonec c_j počet cenzorovaných pozorování během intervalu. Pravděpodobnost, že pacient přežije od začátku do konce sledování je dána součinem každého z předešlých poměrů, tedy:

$$\hat{S}(J) = \hat{p}_1\hat{p}_2 \dots \hat{p}_J = \prod_{j=1}^{J}\hat{p}_j = \prod_{j=1}^{J}\left(1 - \frac{d_j}{R_j - \frac{c_j}{2}}\right). \tag{4.7}$$

Není pravidlo, že intervaly musí mít stejnou šířku, ale většinou ji mají (1 rok). Life-tables metoda je vhodná pro hodnocení onkologických dat na populační úrovni, kde jsou soubory dat pro svou velikost méně přesné v záznamu celkové doby přežití, proto je zde větší šance, že se v daném intervalu vyskytnou studované události. Výhodou této metody je, že poskytuje informace o změnách rizika sledované události ve stejně (různě) dlouhých po sobě následujících intervalech pozorování.

Na rozdíl od Kaplanovy-Meierovy metody nepředpokládá, že cenzorovaní jedinci byli v riziku v čase úmrtí, ale předpokládá, že v riziku úmrtí byla pouze polovina jedinců. Kaplanova-Meierova metoda je lepší pro klinické populační studie s přesným záznamem o délce sledování, zatímco Life-table je lepší pro populační studie, protože je jednodušší a nepotřebuje velkou přesnost ohledně délek sledování.

4.4 Coxův regresní model

Coxův regresní model neboli Coxova regrese je semi-parametrický model, jehož cílem je řešit situace, kdy odhad funkce přežití závisí na několika faktorech jako je např. léčba, věk, pohlaví apod. vzhledem k vyskytnutí pozorované události pacienta. Nejprve nutné definovat rizikovou funkce, která hodnotí riziko následovně:

$$h(t) = \lim_{\Delta \to 0} \frac{1}{\Delta} P(t \le T < t + \Delta | T \le t), t > 0, \Delta > 0, \tag{4.8}$$

kde *T* je výše zmiňovaná náhodná veličina a Δ rozdíl časových úseků.
Coxův model je zapsán vzorcem:

$$h(t,x) = h_0(t)\, exp\left(x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \cdots + x_{ip}\beta_p\right) = h_0(t) exp(\mathbf{x'_i\beta}), \tag{4.9}$$

kde *p* určuje počet faktorů, jejichž hodnoty jsou zaznamenány ve vektoru $\mathbf{x}_i$ a vektor **β** popisuje jejich vliv. Proměnná $h_0(t)$ značí rizikovou funkci, která je společná pro celý soubor. Model je konstruován pro odhad vlivu jednotlivých faktorů a dále předpokládá, že vliv dalších faktorů je multiplikativní, proto je tento model někdy nazýván Coxův model proporcionálních rizik. Důležitou hodnotou je exp(**β**), která udává HR (z *angl.*hazard ratio neboli podíl hazardu).

4.5 Log-rank testování

Srovnání přežití skupin subjektů se provádí v jiném měřítku než obyčejné testování. Je nutné zde totiž zahrnout cenzorování pacientů v průběhu času, což umožňuje **Log-rank test**. Jeho nulovou hypotézu H_0 lze zapsat jako:

$$H_0: h_1(t) = h_2(t) = \cdots = h_G(t) \tag{4.10}$$

kde uvažujeme, že se rizikové funkce jednotlivých skupin neliší v čase *t*. Alternativní hypotéza H_1 popírá shodnost skupin, tedy říká, že se alespoň jedna skupina liší od ostatních. Předpokladem testování je nezávislost cenzorování a výskytu jednotlivých událostí. Nechť pro každý čas přežití t_i, kde $i = 1, 2, \ldots n$ platí, že $t_1 < t_2 < \ldots < t_n$ a $j = 1, 2, \ldots G$, kde *G* udává počet skupin je:

Rij – počet subjektů v i-té skupině a v j-tém čase

dij – pozorovaný počet úmrtí v i-té skupině v j-tém čase

Eij – očekávaný počet úmrtí v i-té skupině a v j-tém čase

Značme $R_i = \sum_{j=1}^{G} R_{ij}$, $d_i = \sum_{i=1}^{n} d_{ij}$ *a* $E_i = \sum_{i=1}^{n} E_{ij}$

Obecně se pro výpočet statistik jednotlivých testů využívá formy $\mathbf{x'V^{-1}x}$, kde x je vektor hodnot a V je jeho kovarianční matice. Pro odhad této matice je potřeba vektor **d – E**. Nejprve však začneme s korelační a kovarianční maticí pro různé časy t_i a skupiny j a l.

$$v_{ii} = var(d_{ij} - E_{ij}) = \frac{d_i(R_i R_{ij} - R_{ij}^2)(R_i - d_i)}{R_i^2(R_i - 1)} \tag{4.11}$$

$$v_{ijl} = cov(d_{ij} - E_{ij}, d_{il} - E_{il}) = \frac{-R_{ij} R_{il} d_i (R_i - d_i)}{R_i^2 (R_i - 1)} \tag{4.12}$$

S těmito maticemi se dále pokračuje pro odhad kovariance **S = d – E** spočtený přes sumy všech *i*. Výsledná statistika *U* je:

$$U = \mathbf{S'V^{-1}S} \sim X^2(G-1) \tag{4.13}$$

Pro zjednodušení lze statistiku vypočítat i jako $\frac{d_{.1} - E_1}{E_1} + \frac{d_{.2} - E_2}{E_2} + \cdots + \frac{d_{.G} - E_G}{E_G} \sim \mathrm{X}^2(G-1)$.

5 Praktická část

5.1 Software

Ke zpracování datového souboru a k analýze přežití byl využit software SPSS ve verzi SPSS Statistics 21 (URL15). Na vykreslení křivek přežití posloužil software R ve verzi 3.4.1 (URL16). Histogram a koláčový graf byl zprostředkován díky Microsoft Office 2010.

5.2 Popisná statistika

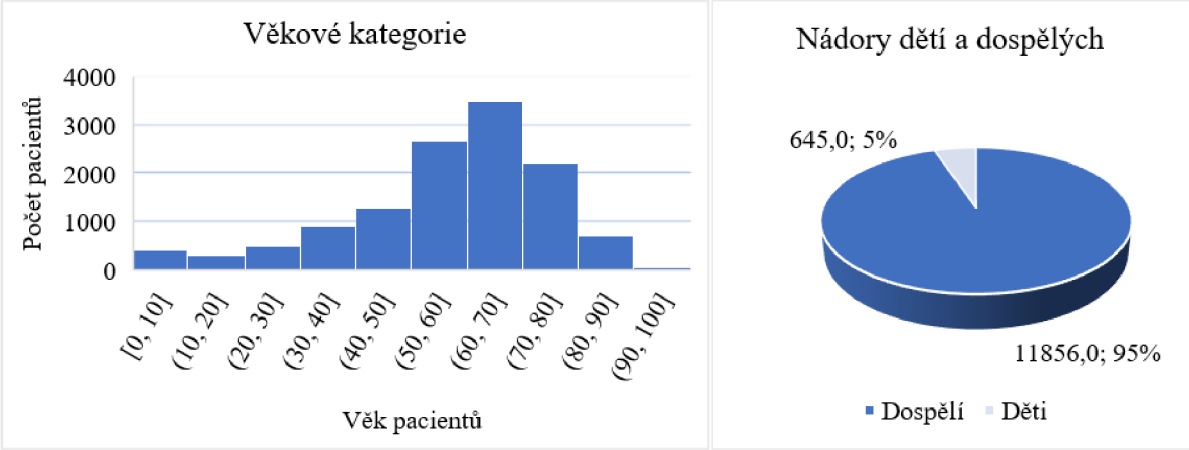
Národní onkologický registr (= NOR) je jedinečný v rámci celé Evropské unie. Sběr dat je povinný podle zákonného opatření. Cílem NOR je registrace onkologických onemocnění a sledování dalšího vývoje za účelem epidemiologických studií a zdravotnického výzkumu. Je zde sledován trend jejich výskytu a zjištění příčinných faktorů. Zdravotní dokumentace je ve formě formuláře, kterou je povinen vyplnit poskytovatel zdravotních služeb. Obsahuje demografické údaje, údaje o onemocnění (histologie, klasifikace: TNM, MKN, cytologie, …), údaje o způsobu léčby, údaje o úmrtí pacienta, či jeho další sledování (URL4).

Datový soubor v této práci neobsahuje primární data reálných pacientů NOR, ale jde o simulovaný vzorek dat vycházející z analýzy rozdělení pravděpodobnosti původních proměnných a jejich vzájemné korelace vytvořený na základě informací o struktuře dat z NOR z let 2000–2014. Pro tvorbu simulačního modelu dat byl použit software SPSS Statistics 23 pomocí následujícího algoritmu. Tento model byl vytvořen pomocí pravděpodobnosti výskytu všech kombinací kategoriálních proměnných (pohlaví, údaje o diagnóze a histologii, provedení jednotlivých modalit léčby, úmrtí), odhadu hustoty vhodného parametrického rozdělení pravděpodobnosti všech spojitých proměnných (věk, délka přežití) specificky pro subpopulace pacientů s různou kombinací kategoriálních proměnných, korelační matice všech spojitých proměnných specificky pro subpopulace pacientů s různou kombinací kategoriálních proměnných. Metodou Monte Carlo byl na základě stanoveného simulačního modelu vygenerován odpovídající počet pozorování, která jsou v rámci této práce analyzována. Ačkoli na výsledky prezentované v této práci je tak nutné pohlížet kriticky, neboť se nejedná o analýzu skutečných záznamů z NOR, lze takto simulovaná data považovat za dostatečně realistický obraz databáze obsahující všechny informace vhodné pro další statistické zpracování.

V datovém souboru se nacházelo 12501 pacientů s charakteristickým identifikačním číslem (= ID). Věk pacientů se pohyboval od hodnot 0–99 let. Nejpočetnější věková kategorie byla od 60 do 70 let (viz obrázek 7). Výskyt dětských nádorů byl v menšinovém zastoupení 5 % (viz obrázek 7) oproti dospělým. Nádory mozku se průměrně vyskytují v 57 roce (viz tabulka 3). V datovém souboru je vyšší zastoupení mužů (6669; 53 %) než žen (5832; 47 %).

Tabulka 3: Popisná statistika věku pacientů

Popisná statistika věku					
	Minimum	**Maximum**	**Průměr**	**Medián**	**Modus**
Hodnoty	0	99	57,05	60,86	61

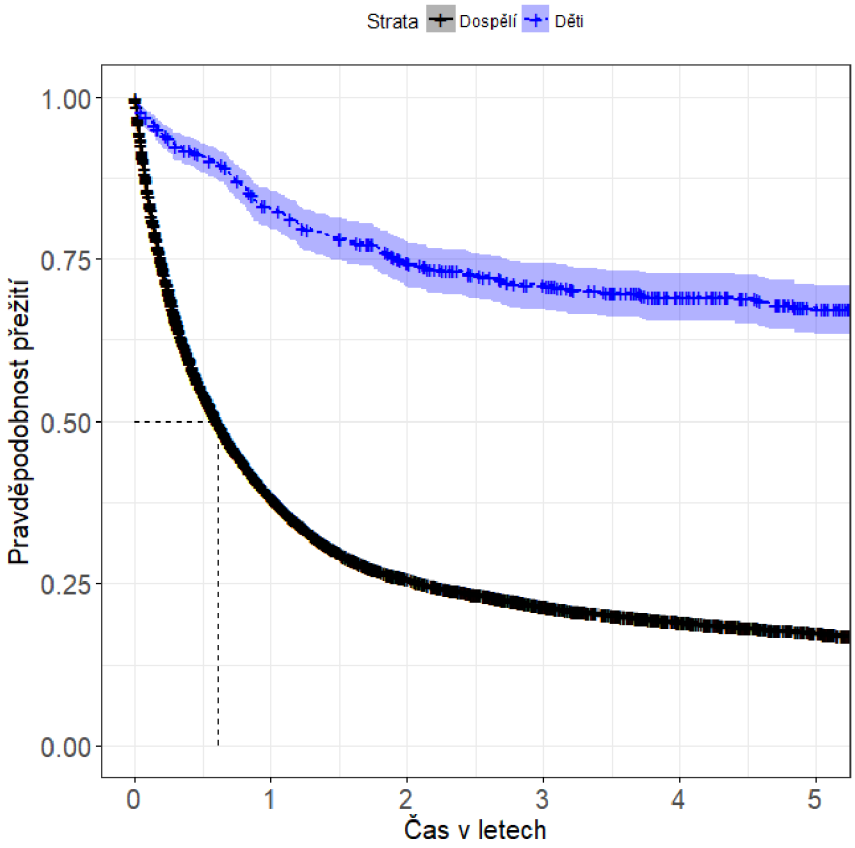


Obrázek 7: Histogram a koláčový graf podle věku pacientů

5.3 Aplikace analýzy přežití

Prvotním úkolem bylo rozřadit pacienty do skupin podle různých kritérií. V této práci byla zvolena klasifikace podle prognostických faktorů jako je věk pacientů, biologické chování nádoru, histologie, stupeň diferenciace a léčba.

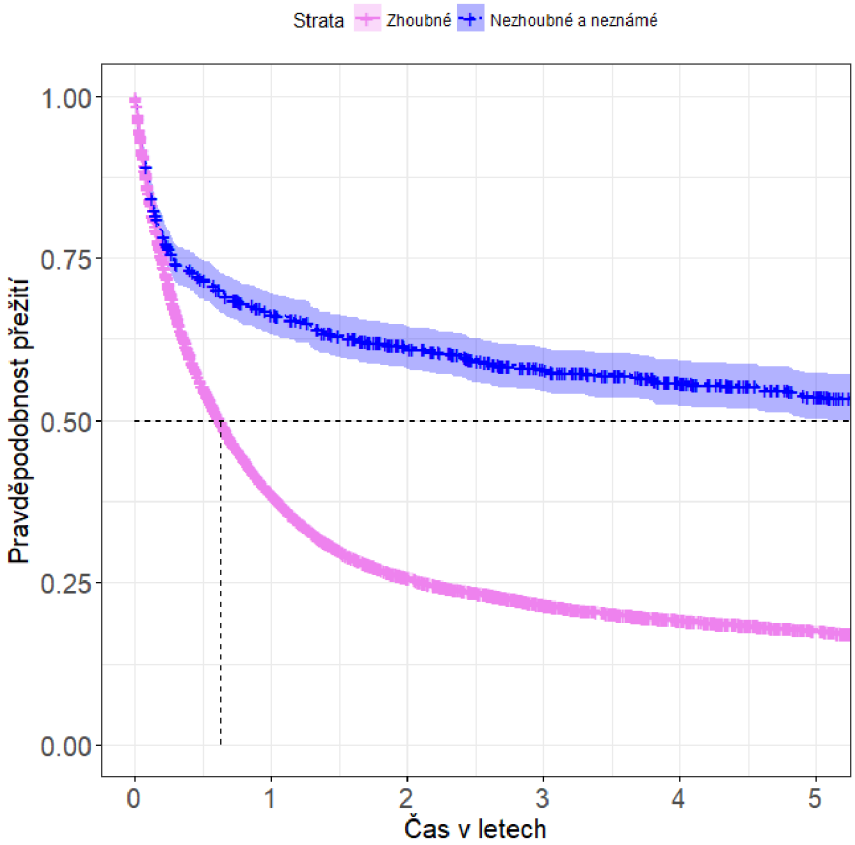
Pacienti byli podle věku rozděleni do 2 skupin, a to na nádory dětí a nádory dospělých. Následující graf (obrázek 8) vykresluje odhad funkce pětiletého přežití těchto skupin podle metody Kaplana-Meiera. Křivka, znázorňující nádory dospělých, je strmější oproti nádorů dětí.



Obrázek 8: Pravděpodobnost pětiletého přežití pro pacienty podle věku

Pravděpodobnost pětiletého přežití těchto pacientu je méně než 25 % a mediánu přežití dosahují před prvním rokem. Dětské nádory za toto období svého mediánu nedosahují a pravděpodobnost jejich pětiletého přežití je výrazně vyšší (okolo 75 %). Již z grafu je zřejmé, že se skupiny podle věku pacientů liší, což statisticky potvrdil i Log-rank test, jehož p-hodnota byla velmi blízká nule (<0,001).

Pro popis biologického chování nádoru byla použitá výše zmiňovanou MKN-O, kde je v prvním trojčíslí uvedena nejen lokalizace nádoru, ale i jeho chování. Výsledkem bylo 93 % (11632) pacientů se zhoubnou formou nádoru a zbylá menšina (7 %, 869) představovala nádory nezhoubné a neznámého chování. Následující graf (obrázek 9) opět znázorňuje odhad funkce pětiletého přežití pacientů pomocí metody Kaplana-Meiera. Nezhoubné nádory a nádory neznámého chování nedosahují v tomto období mediánu a jejich pravděpodobnost pětiletého přežití je tedy nadpoloviční. Opět je z grafu (obrázek 9) zřejmé, že se skupiny liší a pomocí Log-rank testu byla tato teorie prokázána.



Obrázek 9: Odhad přežití pro biologické chování nádorů

V následující tabulce 4 jsou zapsány počty pacientů, kteří zůstávají v riziku, tedy ti, kteří přežili zkoumaný interval.

Tabulka 4: Počet pacientů v riziku podle biologického chování

	Počet pacientů v riziku					
Roky	0	1	2	3	4	5
Zhoubné	1632	4242	2616	1987	1592	1309
Nezhoubné a neznámé	869	541	451	374	305	249

O histologickém rozdělení vypovídá druhá část kódu MKN-O. Toto rozdělení bylo více subjektivní, protože počet skupin tohoto rozdělení bylo nutné redukovat v rámci jejich malého zastoupení (< 100) a ponechat skupiny, které obsahovali nádory, zmiňované v teoretické části. Následný sloupcový graf na obrázku 10 zobrazuje výsledné skupiny.

Obrázek 10: Sloupcový graf histologických skupin

U takto vytvořených skupin bylo pomocí metody Life-tables hodnoceno pětileté přežití pacientů. V tabulce 5 je zapsán počet vstupujících pacientů, kteří přežili 4 roky a je u nich zkoumána pravděpodobnost přežití pátého roku. Poměr přeživších představuje pacienty, kteří tento pátý rok přežili. Zásadní je poslední sloupec (kumulativní poměr přeživších), z kterého plyne, že nejnižší pravděpodobnost pětiletého přežití podle histologie měly neurčené nádory, a to pouhé 4 %. Jednotlivé typy histologie se od sebe statisticky významně lišily.

Tabulka 5: Pětileté přežití pacientů podle histologie

	Počet vstupujících	Počet cenzorovaných	Počet zemřelých	Poměr přeživších	Kumulativní poměr přeživších
Gliomy	1073	834	239	0,64	0,14
Neurčeno	110	89	21	0,68	0,04
Adenomy a adenokarcinomy	10	9	1	0,82	0,13
Meningeomy	126	94	32	0,59	0,30
Různé	239	201	38	0,73	0,28

Poslední pozice v kódu MKN-O popisuje grade jen některých nádorů, proto je v této klasifikaci využito pouze 7065 pacientů z celého souboru. Pro přehlednost byly spojeny skupiny označující I. a II. stupeň a druhou skupina je tvořena stupni III a IV. V uvedené tabulce 6 je odhad přežití pomocí metody Life-table. Poslední sloupec odkazuje na pravděpodobnost pětiletého přežití, což je u první skupiny 36 % a u skupiny druhé skupiny pouhých 7 %. Obecně

platí, že čím vyšší je stupeň diferenciace, tím je menší pravděpodobnost přežití pacientů. Tyto skupiny se statisticky významně lišily.

Tabulka 6: Odhad přežití pacientů podle stupně diferenciace

		Časový interval (roky)	Počet vstupujících	Počet cenzorovaných	Počet zemřelých	Poměr přeživších	Kumulativní poměr přeživších
Stupeň diferenciace	I a II	[0, 1)	1249	63	305	0,75	0,75
		[1, 2)	881	65	81	0,90	0,68
		[2, 3)	735	86	40	0,94	0,64
		[3, 4)	609	70	44	0,92	0,59
		[4, 5)	495	376	119	0,61	0,36
	III a IV	[0, 1)	5816	226	3426	0,40	0,40
		[1, 2)	2164	141	992	0,53	0,21
		[2, 3)	1031	96	262	0,73	0,15
		[3, 4)	673	64	104	0,84	0,13
		[4, 5)	505	352	153	0,53	0,07

V neposlední řadě je podstatné zabývat se léčbou pacienta. Léčba může být samostatná nebo kombinovaná, viz popis léčby v praktické části. Bylo vytvořeno 9 skupin podle léčby pacientů, které zobrazuje tabulka 7. Kromě počtu pacientů je zde možné spatřit odhad pravděpodobnosti pětiletého přežití pro jednotlivé skupiny metodou Life-tables.

Tabulka 7: Klasifikace skupin pacientů podle léčby

	Počet pacientů	Procenta	Kumulativní procenta	Pravděpodobnost 5letého přežití
Operace + radioterapie + chemoterapie	1839	14,7	14,7	0,13
Operace + radioterapie	2195	17,6	32,3	0,10
Operace + chemoterapie	140	1,1	33,4	0,25
Radioterapie + chemoterapie	367	2,9	36,3	0,07
Pouze operace	3094	24,8	61,1	0,27
Pouze radioterapie	1341	10,7	71,8	0,05
Pouze chemoterapie	68	0,5	72,3	0,17
Jiná léčba	390	3,1	75,5	0,03
Léčba neprovedena	3067	24,5	100,0	0,05
Celkem	12501	100,0	100,0	

Otázkou však je, jak snižuje/zvyšuje léčba riziko úmrtí pacienta. Odpověď se nachází v tabulce 8, která porovnává pomocí Coxovy regrese neléčené pacienty s pacienty s léčbou. Nulová hypotéza byla stavěna tak, že se léčby neliší, avšak tato hypotéza byla zamítnuta u všech jednotlivých léčeb, protože p-hodnota byla vždy nižší než hladina významnosti 0,05. Například pacienti, kteří podstoupili radioterapii měli nižší riziko úmrtí než neléčení 0,537krát naopak pacienti léčení jinou léčbou měli vyšší riziko úmrtí 1,167krát.

Tabulka 8: Porovnání pacientů bez léčby a s léčbou

	P-hodnota	HR	95% Interval spolehlivosti pro HR	
			Dolní	Horní
Neléčen (ref. skupina)				
Operace + radioterapie + chemoterapie	<0,001	0,281	0,263	0,300
Operace + radioterapie	<0,001	0,337	0,318	0,358
Operace + chemoterapie	<0,001	0,218	0,176	0,270
Radioterapie + chemoterapie	<0,001	0,391	0,347	0,440
Pouze operace	<0,001	0,238	0,224	0,253
Pouze radioterapie	<0,001	0,537	0,501	0,574
Pouze chemoterapie	<0,001	0,352	0,267	0,465
Jiná léčba	0,005	1,167	1,047	1,301

Protože u všech skupin byla zamítnuta jejich nulová hypotéza o shodě, je zde pomocí Coxova regresního modelu testováno, které prognostické faktory mají dopad na riziko úmrtí pacientů celkově v tabulce 9 pod textem. Pro přehlednost byla vytvořena další proměnná, která zahrnuje informace o histologii nádoru i stupni diferenciace. Podle početnosti byly zachovány pouze skupiny gliomů a meningeomů, zbylí pacienti byli přiděleni do skupiny ostatních nebo neurčitých nádorů.

Většina hodnocených faktorů měla dopad na riziko úmrtí pacienta. Například to, že pacient trpěl zhoubným nádorem zvyšovalo jeho riziko úmrtí 2,594x oproti nezhoubným a neurčitým nádorům. Referenční skupinou histologie nádoru byly gliomy nízkého stupně diferenciace, protože mezi skupinami s grade I a II byla nejpočetnější. Ukázalo se, že gliomy se stupněm III a IV zvyšují riziko úmrtí až 2,422x, ale naopak meningeomy s jakýmkoli stupněm diferenciace mají nižší úmrtnost než tato referenční skupina. U všech pacientů, jejichž léčba byla statisticky významná, bylo prokázáno nižší riziko úmrtí než pro neléčené pacienty. Výše zmiňovaná jiná léčba se ukázala jako statisticky nevýznamná v celkovém porovnání. S rostoucím věkem roste i riziko úmrtí pacienta 1,038x (95% interval spolehlivosti 1,036–1,039 rok).

Tabulka 9: Coxův regresní model všech prognostických faktorů

	P-hodnota	HR	95% Interval spolehlivosti pro HR	
			Dolní	Horní
Nezhoubné a neurčité (ref. skupina)				
Zhoubné	<0,001	2,594	2,323	2,896
Gliomy I a II (ref. skupina)	<0,001			
Gliomy III a IV	<0,001	2,422	2,210	2,654
Gliomy X	<0,001	1,292	1,158	1,442
Meningeomy I a II	0,020	0,637	0,437	0,930
Meningeomy III a IV	<0,001	0,673	0,563	0,803
Meningeomy X	0,148	0,760	0,524	1,102
Ostatní I a II	0,305	0,358	0,050	2,550
Ostatní III a IV	0,191	1,242	0,898	1,719
Ostatní X	<0,001	1,474	1,309	1,661
Neurčeno	<0,001	1,974	1,782	2,187
Neléčen (ref. skupina)	<0,001			
Operace + radioterapie + chemoterapie	<0,001	0,308	0,284	0,334
Operace + radioterapie	<0,001	0,393	0,365	0,423
Operace + chemoterapie	<0,001	0,409	0,329	0,509
Radioterapie + chemoterapie	<0,001	0,534	0,472	0,604
Pouze operace	<0,001	0,436	0,405	0,469
Pouze radioterapie	<0,001	0,572	0,533	0,613
Pouze chemoterapie	0,038	0,744	0,563	0,983
Jiná léčba	0,245	1,067	0,957	1,189
Věk	<0,001	1,038	1,036	1,039

6 Diskuze

Cílem práce je kritické zhodnocení možností národních zdravotních databází a porovnání informací, v nich obsažených, se známými prognosticky důležitými faktory. Datový soubor obsahoval pacienty, u kterých byl zjištěn mozkový nádor v letech 2000–2014 ze simulovaných dat Národního onkologického registru. Díky MKN-O je sice snadné nádory zkoumat podle jejich biologického chování, ale méně intuitivní je zabývat se jejich lokalizací části mozku, a to stejné platí pro určení nádorů podle místa vzniku. V tomto datovém souboru nebyla uvedena TNM klasifikace, způsob vyšetření, rodinná anamnéza, ani datum o vstupu či výstupu z pozorování, velikost nádoru, přidružené choroby, což by mohlo rozšířit zkoumané faktory. Byla ale uvedena histologie, diagnóza onemocnění, věk při vstupu sledování a mimo jiné i roční přežití, což byly postačující faktory pro hodnocení přežití i riziko úmrtí pacientů. Nejprve byla provedena popisná statistika, ve které bylo zjištěno, že poměr pohlaví je shodný s nastudovanou teorií (Tomášek 2015, URL1), neboť v souboru mírně převažuje mužské pohlaví 53 %. Věkový histogram ukázal, že nejvíce pacientů trpělo nádory ve věku 60–70 let s průměrný věkem 57,05 let.

V dalším kroku bylo vytvořeno několik klasifikačních skupin ke zkoumání přežití pacientů, a to podle věku a s pomocí MKN-O podle biologického chování nádorů, histologie, jejich stupně diferenciace, a nakonec i léčbě. Pravděpodobnost pětiletého přežití u novotvarů dospělých byla výrazně nižší než u dětských pacientů, kteří mají nadpoloviční pravděpodobnost přežití v tomto intervalu. Jedním z důvodu je, že dětské tkáně jsou odolnější a lépe reagují na léčbu (Bajčičová a kol., 2011). Podobně proběhlo zkoumání biologického chování, které nejprve ale vyžadovalo rozdělení pacientů podle MKN-O na zhoubné nádory a nádory nezhoubné nebo neurčité. Byla potvrzena nastudovaná literatura, a tedy zhoubné nádory měli výrazně nižší pravděpodobnost přežití než nádory nezhoubné či neznámého chování (Vorlíček a kol, 2012). Prvním krokem pro porovnání pacientů podle histologie, bylo jejich rozdělení podle MKN-O, které ale obsahovalo spoustu skupin a bylo nutné tyto skupiny dále redukovat. Bylo zkoumáno pětileté přežití pacientů podle jejich histologického typu. Závěr byl takový, že nejnižší pravděpodobnost tohoto přežití měli pacienti s neurčitým histologickým typem nádoru, protože se většinou u pacientů s pokročilými a neoperovatelnými nádory neprovádí kompletní diagnostika. Pravdou je i to, že ne vždy je možné nádor s přesností klasifikovat. U nádorů, které měli zjistitelný stupeň diferenciace, byla také zkoumána pravděpodobnost pětiletého přežití. Výsledkem bylo, že se pacienti ve skupinách statisticky lišili a čím vyšší byl grade, tím nižší byla pravděpodobnost jejich pětiletého přežití, což se shodovalo se studovanou literaturou (Vorlíček a kol., 2012). V neposlední řadě byl zkoumán vliv léčby na riziko úmrtí, kde pacienti byli rozděleni na 9 skupin. Referenční skupinou pro porovnání s ostatními byli neléčení pacienti. Průzkum ukázal, že většina léčebných postupů snižuje riziko úmrtí pacienta.

V posledním kroku byly všechny tyto prognostické faktory statisticky testovány společně a bylo zjištěno, které z nich jsou statisticky významné pro riziko úmrtí pacienta. Prognostické faktory, které zvyšovaly riziko úmrtí pacientů byly zhoubné nádory, vyšší stupeň diferenciace a zároveň jeho typ histologie a věk. Vyšší riziko úmrtí oproti gliomům stupně I a II měli nejen gliomy III. a IV. stupně diferenciace, ale i nádory, které nebyly určeny z důvodu

rozsáhlosti nemoci. O kladnou prognózu se starala především léčba, i když jiná terapie nebyla prokázána jako statisticky významný faktor.

7 Závěr

V této práci bylo nutné nejprve nastudovat problematiku nádorových onemocnění a možnost jejich léčby, dále byla pozornost věnována literatuře, která hodnotila přežití pacientů s mozkovými novotvary. Matematická teorie se věnuje analýze přežití a představuje základní metody pro odhad její funkce. Pro porovnání prognostických faktorů sloužilo Log-rank testování a Coxův regresní model, zmíněn na konci teoretické části.

V úvodu praktické části jsou podány informace o Národním onkologickém registru, jehož úkolem je sbírat data nejen o mozkových nádorech a klasifikovat je. Ke klasifikaci nádorů využívá Světovou zdravotní organizaci, TNM systém a Mezinárodní klasifikaci nemocí pro onkologických onemocnění. Tato informace je zde uvedená, protože data k této práci byla vytvořená simulací právě z NOR. Datový soubor obsahoval informace o demografických údajích pacientů, o léčbě a její formě, o histologii nádoru i diagnóze onemocnění. Na základě nastudované literatury MKN-O, byli vytvořeny skupiny pro hodnocení prognostických faktorů, které se v souboru nacházely. Podle první části kódu MKN-O byla vytvořena proměnná pro popis zhoubnosti nádoru. Dále byli pacienti rozděleni podle histologie nádoru do pětičlenné skupiny, podle jejich počtu a podle nádorů zmiňovaných v teoretické části. U některých nádorů byl díky Světové zdravotnické organizaci zjištěn stupeň diferenciace a vytvořena proměnná, ve které byly pro přehlednost sloučeny stupně I a II a stupně III a IV. Neopomenutelným faktorem pro hodnocení přežití byla i léčba pacientů, která byla rozdělena na samostatnou léčbu pomocí chirurgického zákroku, chemoterapie i radioterapie a jejich kombinací. Přežití pacientů je hodnoceno právě podle vzniklých proměnných a podle věku.

Nejprve byla hodnocena pravděpodobnost přežití pacientů podle věku a podle biologického chování. Bylo zjišťování riziko úmrtí pacientů podle histologie a podle podstoupené léčby.

Nakonec bylo porovnáno riziko úmrtí pacientů podle výše zmiňovaných faktorů. Proměnné histologie a stupně diferenciace byly ještě pro přehlednost a úplnou informaci společně sjednoceny. Většina prognostických faktorů, se ukázaly jako statisticky významné pro zkoumaní rizika úmrtí pacientů. Bylo zjištěno, že léčba snižuje riziko úmrtí pacientů. Nicméně čím je pacient starší, tím je jeho prognóza horší. Riziko úmrtí se zvyšovalo u pacientů, kterým byl nalezen zhoubný nádor oproti nádorům nezhoubným a neurčitým. Ne vždy je možné zjistit histologii nádorů a také jejich grade, kvůli pokročilosti onemocnění, proto spousta nádorů zůstává neklasifikovaných. Díky tomu, měli neurčené nádory vyšší úmrtí než gliomy s nízkým stupněm diferenciace. Vyšší riziko se projevilo i u gliomů s vyšším grade. Meningeomy jakéhokoli stupně měli nižší riziko úmrtí pacientů, což jen odráží agresivitu gliomů.

Kromě zkoumaných údajů by bylo vhodné se zabývat i jinými faktory, které v souboru nebyly obsaženy a nebyly předmětem této práce, jako na příklad velikost nádoru, přidružené choroby, rodinná anamnéza, či způsob provedeného vyšetření. Všechny tyto údaje však NOR poskytuje, proto si myslím, že zohledňuje všechny poznatky o prognostických faktorech, dohledatelných v literatuře a je spolehlivým zdrojem informací.

Použitá literatura

ADAM Z., VORLÍČEK J., VANÍČEK J. a kol., 2004: *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, druhé, aktualizované a doplněné vydání*. ISBN 978-80247-7762-7.

ADAM, Z., M. KREJČÍ a J. VORLÍČEK, 2011: *Obecná onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-715-8.

BAJČIČOVÁ V., TOMÁŠEK J., ŠTERBA J. a kol., 2011: *Nádory adolescentů a mladých dospělých.* 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., ISBN 978-80-247-3554-2.

BÁRTOVÁ, J., 2015: *Přehled anatomie.* Vydala Univerzita Karlova v Praze. ISBN 978-80-246-2745-8.

BOUCHALOVÁ K., HAJDÚCH M., a kol. 2016: *Prediktivní a prognostická onkologie*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého. ISBN 978-80-244-3188-8.

CANTOR A. B., 2003: *SAS Survival Analysis Techniques for Medical Research.*SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. ISBN 978-1-59047-135-7.

CIBULA D., PETRUŽELKA L., a kol., 2009: *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s.. ISBN: 978-80-247-2665-6.

FADRUS P. a kol., 2010: Intrakraniální nádory – diagnostika a terapie. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, roč. 12, č. 7-8, s., [cit. 2014-02-19]. Dostupné z: ISSN 1803-5256.

FERENČÍK M., ROVENSKÝ J. a kol., 2011: *Imunitní systém – informace pro každého.* Grada Publishing a. s. ISBN 80-247-1196-6.

KLEIHUES P., CAVANEE W.K., 2000: *Pathology and genetics of tumors of the nervous system*. Lyon: International Agency for Research o Cancer (IARC) Press 2000. ISBN: 92-832-2409-4.

KLENER P., KLENER P. jr., 2010: *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii.* 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s.. ISBN 978-80-247-2808-7.

KOZLER P. a kol. 2007: *Intrakraniální nádory.* 1. vyd. Praha: Galén: Karolinum, 2007. 277 s. ISBN 978-80-7262-452-2.

MARUBINI E., VALSECCHI M. G., 2004. Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies. New York: John Wiley and sons. ISBN 47193987.

MERUKUROVÁ A., OREL M., 2011*: Anatomie a fyziologie člověka: Pro humanitní obory*. Grada Publishing a. s. ISBN 978-247-1521-6.

PAVELKA Z., a kol., 2004: Aktuální možnosti diagnostiky a léčby nádorů centrálního nervového systému u dětí. Postgraduální medicína, Praha: Mladá fronta, 2004, vol. 6, No 6, p. 636-642. ISSN 1212-4184.

PAVELKA Z., ZITTERBART K., 2011: Nádory centrální nervového systému u dětí. Neurologie pro praxi, 2011, roč. 12, č. 1, s. 52-58. Dostupné z: ISSN 1213-1814.

PROCHÁZKA B., 2016: *Biostatistika pro lékaře: Principy základních metod a jejich interpretace s využitím statistického systému R.* Karolinum. ISBN 9987-80-246-2782-3.

SEIDL Z., 2008: *Neurologie: Pro nelékařské zdravotnické obory*. Grada Publishing a. s., ISBN 978-80-247-2733-2.

SEIDL Z., VANEČKOVÁ M., 2014: *Diagnostiká radiologie: Neuroradiologie.* Grada Publishing a. s. ISBN 987-80-247-4546-6.

SCHUTZ J., KAATSCH P., 2002: *Epidemiology of pediatric tumors of the central nervous system. Expert Rev Neurotherapeutics*. Dostupné z: ISSN 1473-7175.

ŠLAMPA P. a kol. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

TOMÁŠEK J. a kol., 2015: *Onkologie: minimum pro praxi*. 1. vyd. Praha: Axonite 2015. .ISBN 978-80-88046-01-1.

VORLÍČEK J., ABRAHÁMOVÁ J., VORLÍČKOVÁ H. a kol., 2012: *Klinická onkologie pro sestry: 2., přepracované a doplněné vydání.* 2. vyd. Praha. ISBN 978-80-247-3742-3.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004: *MKN-0 3 - Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii,* 3. vyd. [online] [15. 4. 2018]. Dostupné na: https://www.uzis.cz/system/files/mkn_o_3_cv.pdf

Internetové zdroje

URL1: Nádory mozku [online] 2011 Onkomajak o.s. [cit. 30. 09. 2017]. Dostupné z: http://www.onkomajak.cz.

URL2: Diagnóza: C71 – ZN mozku: Report nádor na mozku [online]. [cit. 18. 11. 2017] Dostupné z: http://www.svod.cz.

URL3: Nádor na mozku příznaky, rakovina mozku projevy, léčba [online]. 2012 SVOD [cit. 15. 10. 2017]. Dostupné z: http://www.heo.cz.

URL4: Národní onkologický registr (NOR) [online]. 2010 ÚZIS ČR [cit. 18. 11. 2017]. Dostupné z: http://www.uzis.cz.

URL5: Atlas patologie pro studenty medicíny: Mozkové nádory[online] [cit. 9. 10. 2017]. Dostupné z: https://atlases.muni.cz.

URL6: O nádorech mozku a míchy [online]. 2018 Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně [cit. 7. 10. 2017]. Dostupné z: https://www.linkos.cz.

URL7: Stavba a funkce lidského mozku [online]. 2010 UP Olomouc [cit. 1. 12. 2017]. Dostupné z: http://pfyziolmysl.upol.cz.

URL8: TNM klasifikace [online]. 2018 Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně [cit. 30. 03. 2018]. Dostupné z: https://www.linkos.cz.

URL9: Imunitní systém chrání nádorové buňky: Rakovina a její léčba [online]. Copyright © 2018 [cit. 4. 10. 2017]. Dostupné z: https://www.lecba-rakoviny.cz.

URL10: Matematická biologie učebnice: Aplikovaná analýza klinických a biologických dat [online] [11. 1. 2018]. Dostupné z: http://portal.matematickabiologie.cz.

URL11: Brain Tumor: Grades and Prognostic [online]. Copyright © 2005 [cit. 8. 4. 2018]. Dostupné z: https://www.cancer.net.

URL12: MKN-10 [online]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [cit. 20. 4. 2018]. Dostupné z: https://www.uzis.cz.

URL13: Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca [online] [cit. 22. 2. 2018]. Dostupné z: http://www.achot.cz.

URL14: Nervové řízení svalové práce [online] Fakulta sportovních studií [cit. 15. 3. 2018]. Dostupné z: http://www.fsps.muni.cz.

URL15: Ústav výpočetní techniky [cit. 10. 4. 2018] [online]. Dostupné z: ttps://wiki.ics.muni.cz.

URL16: The R Project for Statistical Computing[cit. 10. 4. 2018] Copyright © The R Foundation [online]. Dostupné z: https://www.r-project.org/.

Seznam zkratek

HR	Hazard ratio
MKN-O	Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii
NOR	Národní onkologický registr
TNM	Tumor, Node, Metastases
WHO	World Health Organization

Seznam obrázků

Obrázek 1: Fáze a kontrolní body buněčného cyklu (převzato a upraveno Cibula a kol., 2009) 14
Obrázek 2: Části mozku a jeho laloky (převzato a upraveno URL14) 16
Obrázek 3: Incidence a mortalita (URL2) 19
Obrázek 4: Zápis kódování (převzato a upraveno World Health Organization, 2004) 23
Obrázek 5: Klasifikace nádorů (převzato a upraveno World Health Organization, 2004) 23
Obrázek 6: Zobrazení teoretického tvaru funkce přežití v porovnáním s reálným (převzato a upraveno URL13) 25
Obrázek 7: Histogram a koláčový graf podle věku pacientů 29
Obrázek 8: Pravděpodobnost pětiletého přežití pro pacienty podle věku 29
Obrázek 9: Odhad přežití pro biologické chování nádorů 30
Obrázek 10: Sloupcový graf histologických skupin 31

Seznam tabulek

Tabulka 1: Topografie mozkových nádorů (převzato a upraveno World Health Organization, 2004) 22
Tabulka 2: Stupeň diferenciace podle WHO (převzato a upraveno World Health Organization, 2004) 22
Tabulka 3: Popisná statistika věku pacientů 28
Tabulka 4: Počet pacientů v riziku podle biologického chování 31
Tabulka 5: Pětileté přežití pacientů podle histologie 31
Tabulka 6: Odhad přežití pacientů podle stupně diferenciace 32
Tabulka 7: Klasifikace skupin pacientů podle léčby 32
Tabulka 8: Porovnání pacientů bez léčby a s léčbou 33
Tabulka 9: Coxův regresní model všech prognostických faktorů 34