



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Czym jest medycyna personalizowana w kontekście wyzwań nowoczesnej onkologii

Prof. dr hab. Maria M. Sasiadek

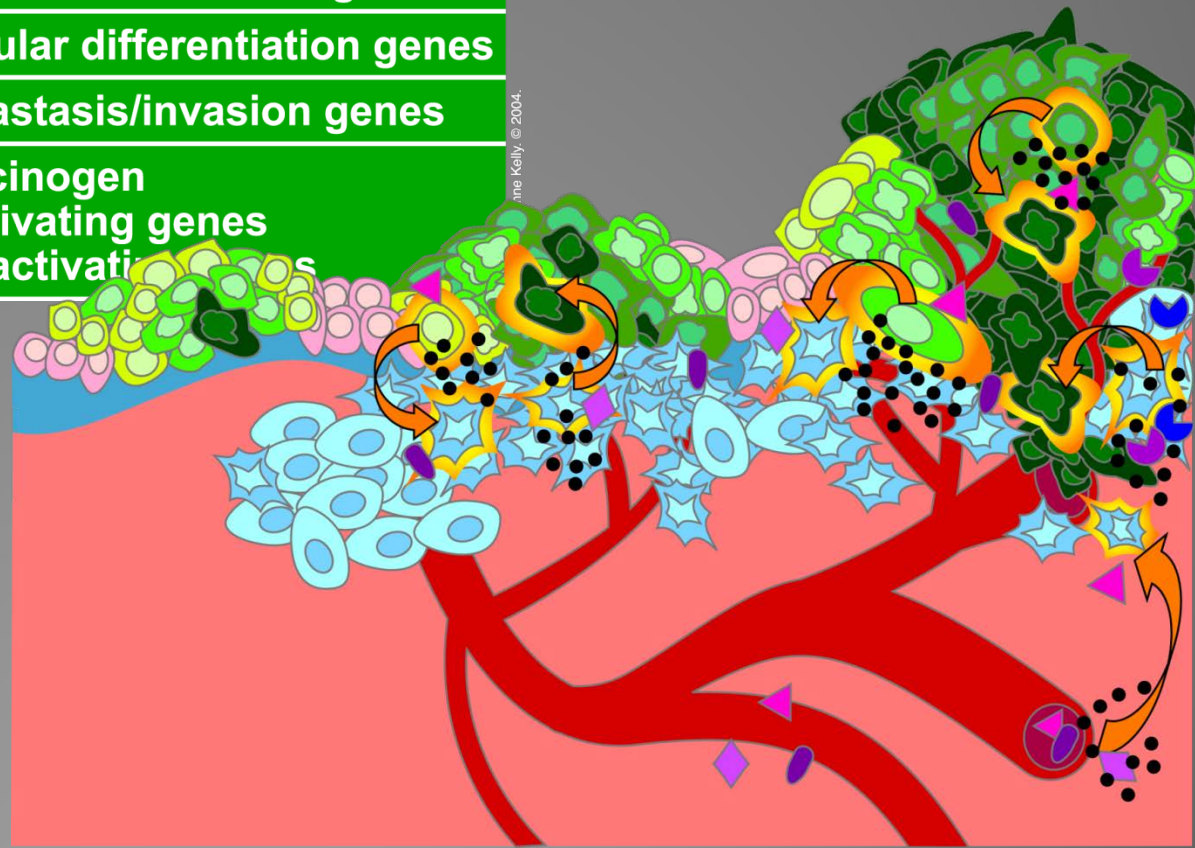
Katedra i Zakład Genetyki

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

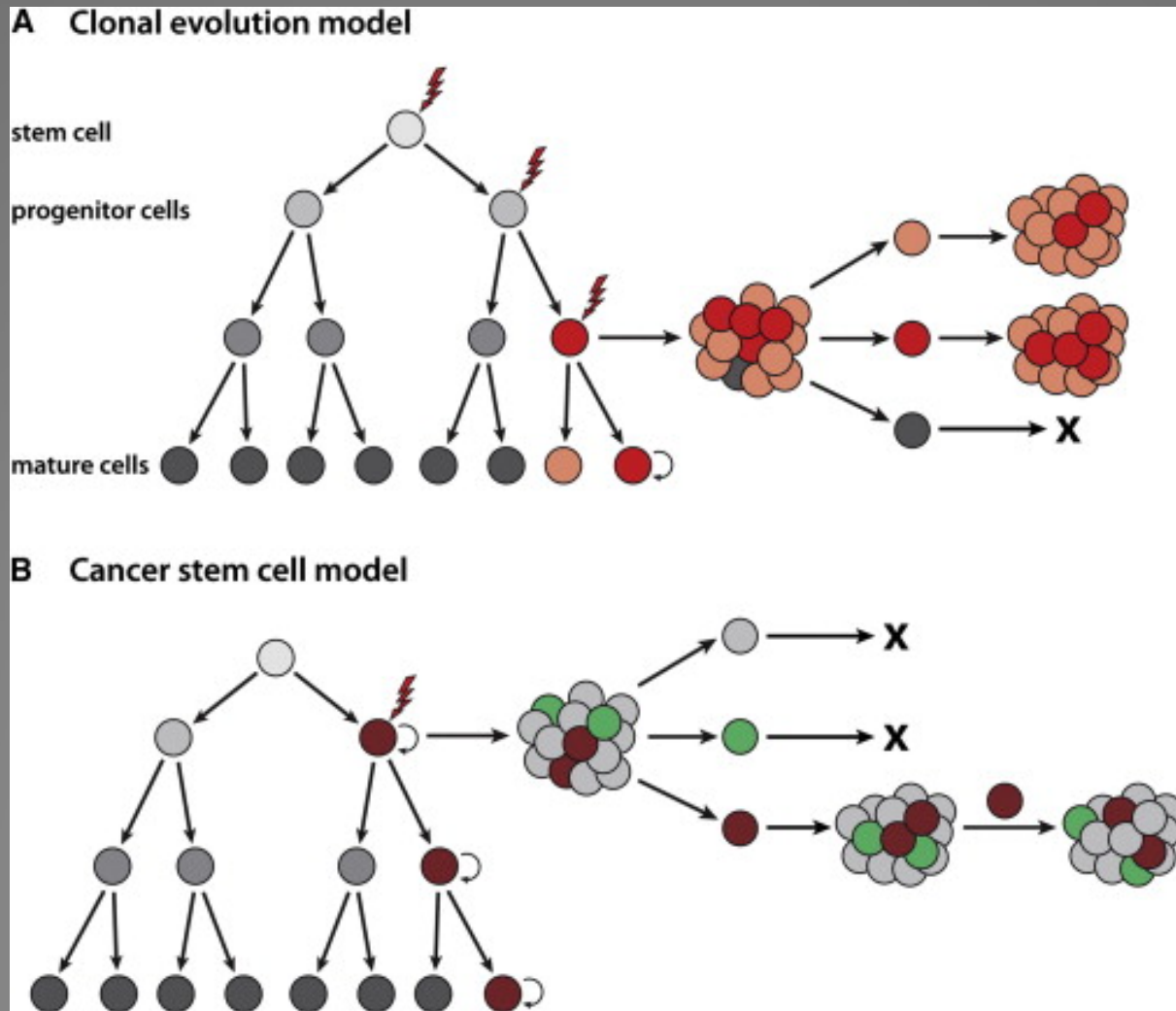
maria.sasiadek@am.wroc.pl

Zmiany genetyczne w transformacji nowotworowej

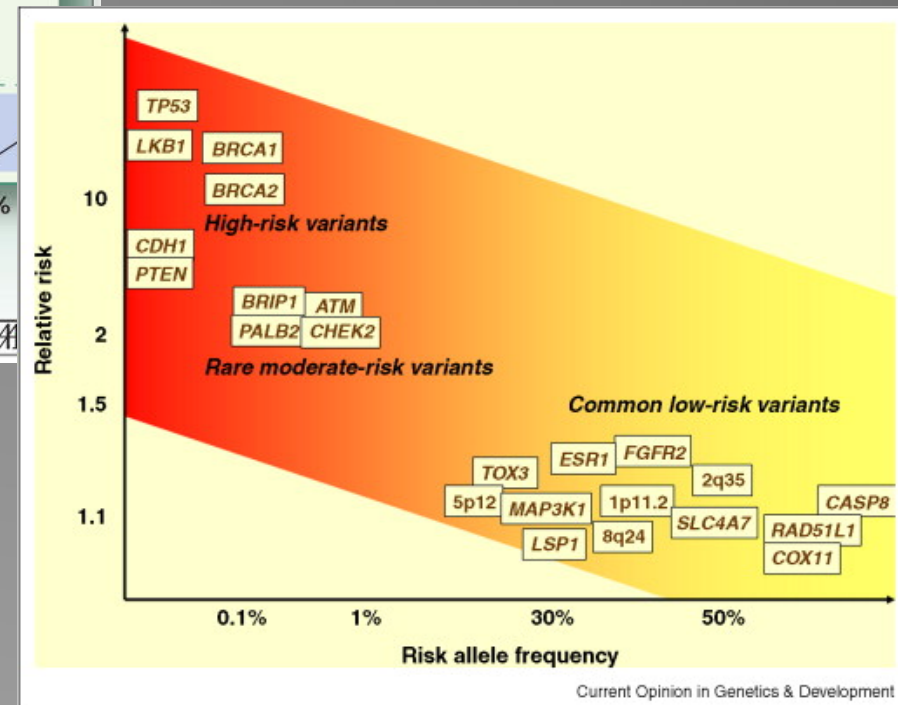
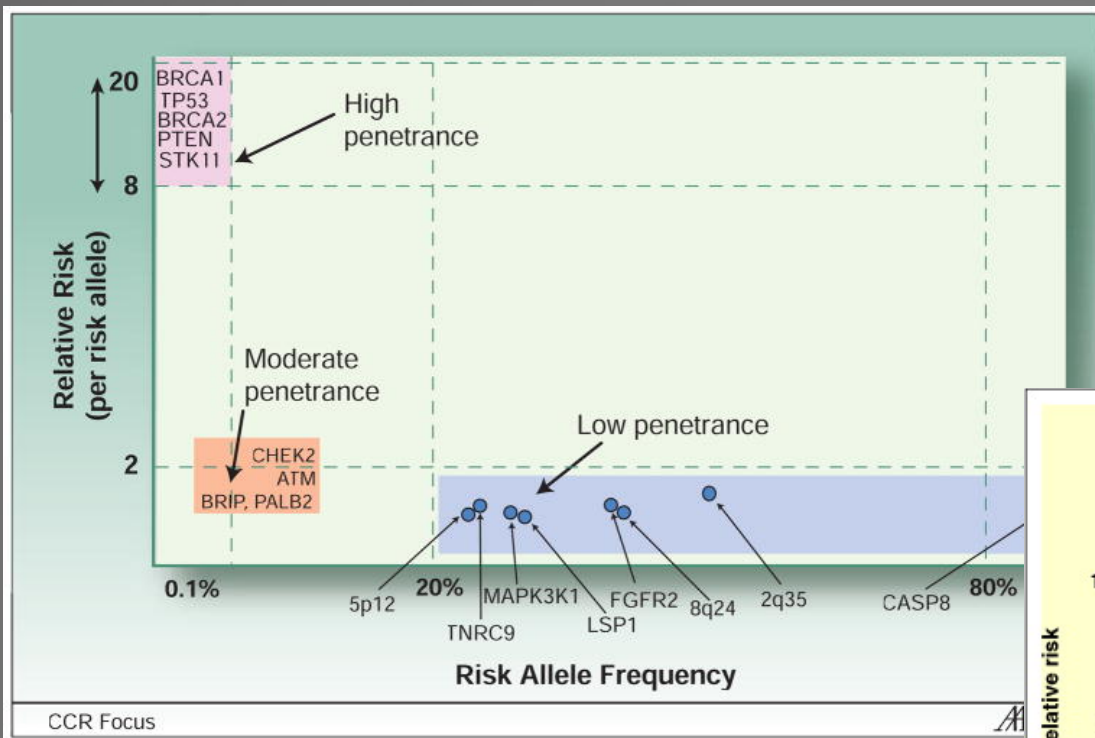
<i>The prime suspects</i>	<i>But</i>
Mutations in:	Other mutations also occur in:
■ Oncogenes	■ Cell death genes
■ Tumor suppressor genes	■ Cell signaling genes
■ DNA repair genes	■ Cell cycle checkpoint genes
	■ Cellular senescence genes
	■ Cellular differentiation genes
	■ Metastasis/invasion genes
	■ Carcinogen –activating genes –deactivating genes



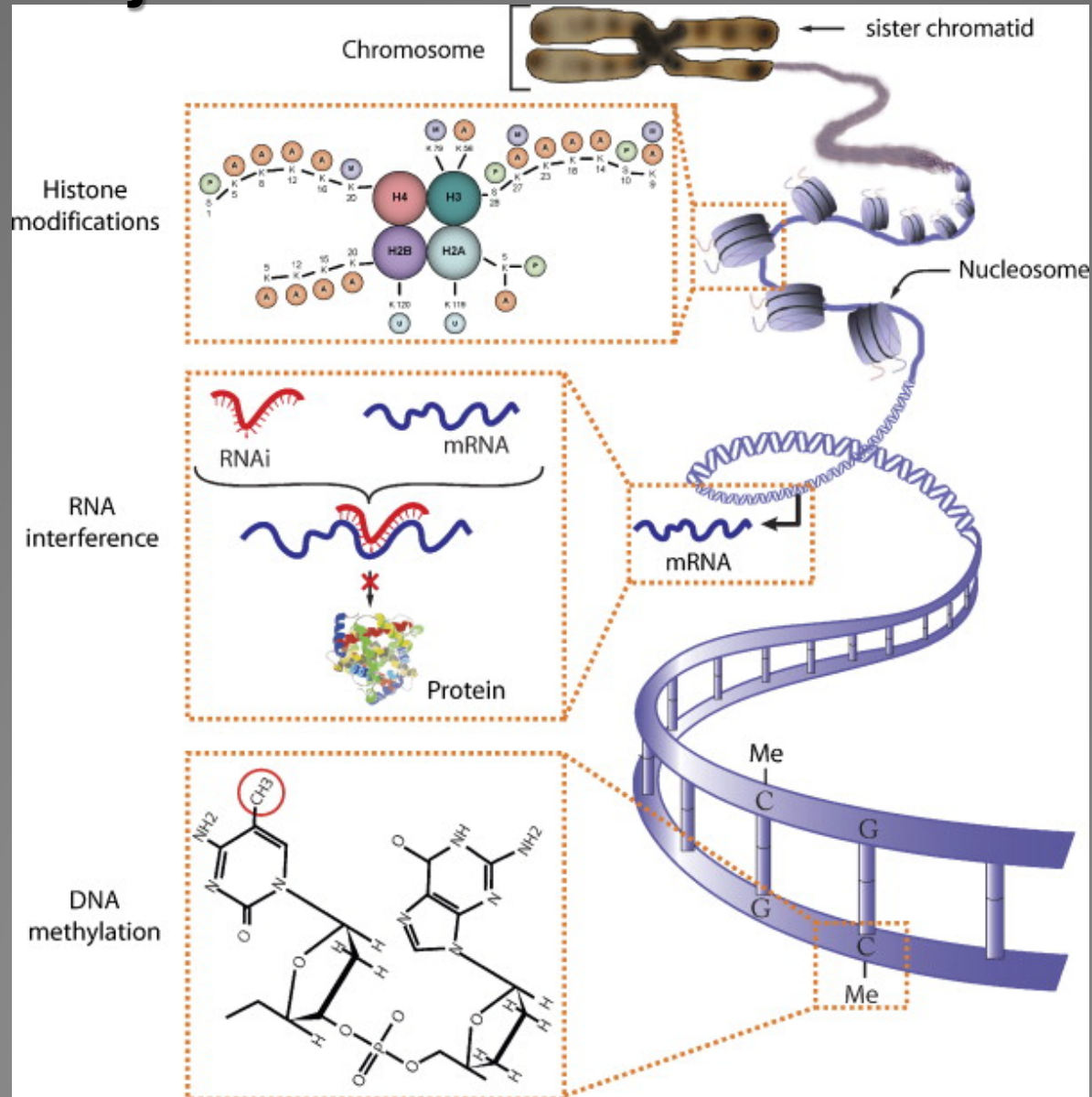
Transformacja nowotworowa – teoria klonalna *versus* teoria macierzystych komórek nowotworowych



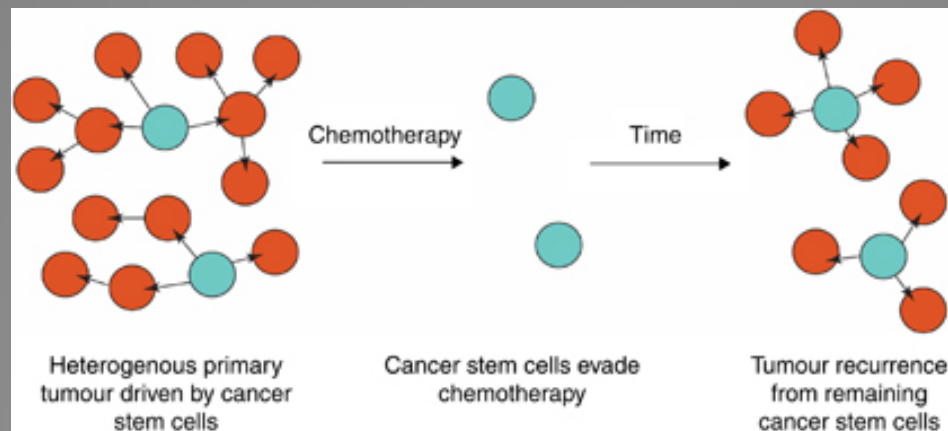
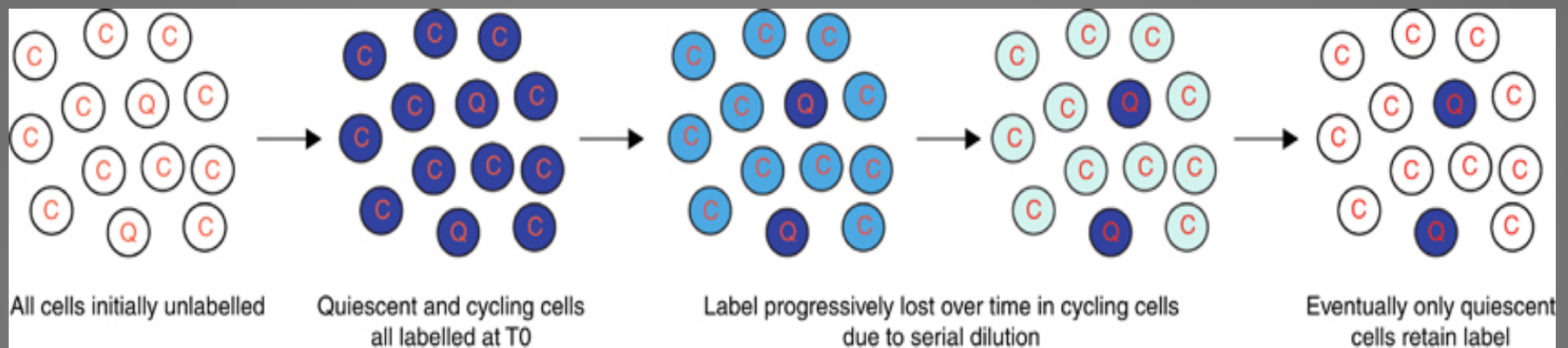
Zmiany genetyczne w transformacji nowotworowej – geny o wysokiej *versus* średniej i niskiej penetracji



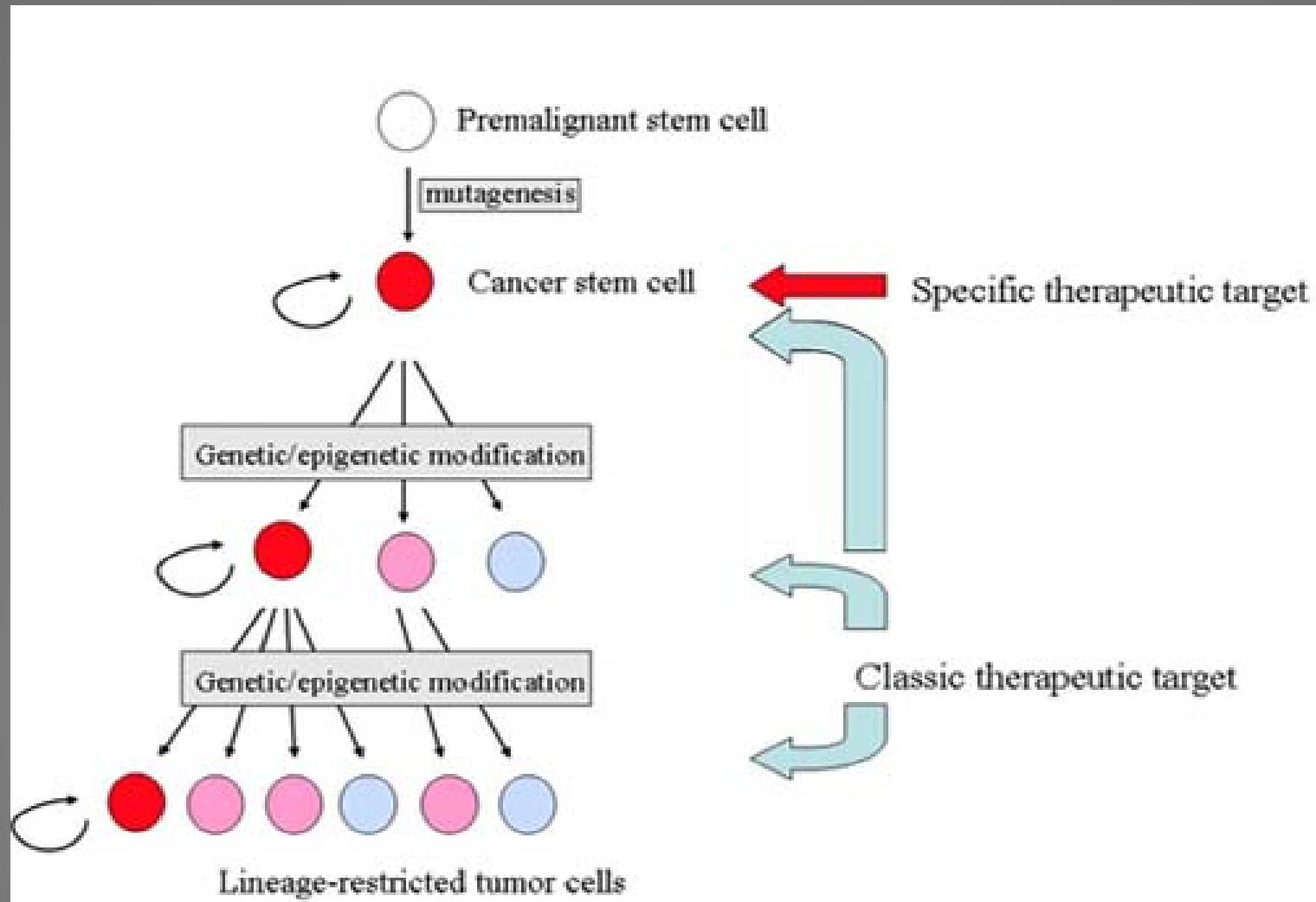
Zmiany epigenetyczne w transformacji nowotworowej



Niepowodzenia terapeutyczne *versus* teoria macierzystych komórek nowotworowych.



Teoria transformacji klonalna versus macierzystych komórek nowotworowych, implikacje terapeutyczne



Pojęcie medycyny personalizowanej w onkologii należy rozważać w trzech aspektach:

1. identyfikacja osób z dziedzicznym zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową (pozwala na ustalenie optymalnego schematu opieki profilaktycznej jak np. zaprojektowanie zindywidualizowanego programu badań profilaktycznych, podjęcie decyzji o profilaktycznym usunięciu zdrowych narządów, zastosowanie chemoprewencji)
2. charakterystyka zmian molekularnych w komórkach nowotworu (pozwala na ocenę markerów: a) diagnostycznych tj, wspomagających proces ustalenia rozpoznania; b) prognostycznych - pozwalających na prognozowanie rokowania; c) predykcyjnych – pozwalających na prognozowanie odpowiedzi na zastosowane leczenie)
3. określenie efektywności biotransformacji leku w organizmie pacjenta (pozwala na indywidualizowanie stosowanych dawek farmaceutyków).

Markery wykorzystywane w medycynie personalizowanej nowotworów:

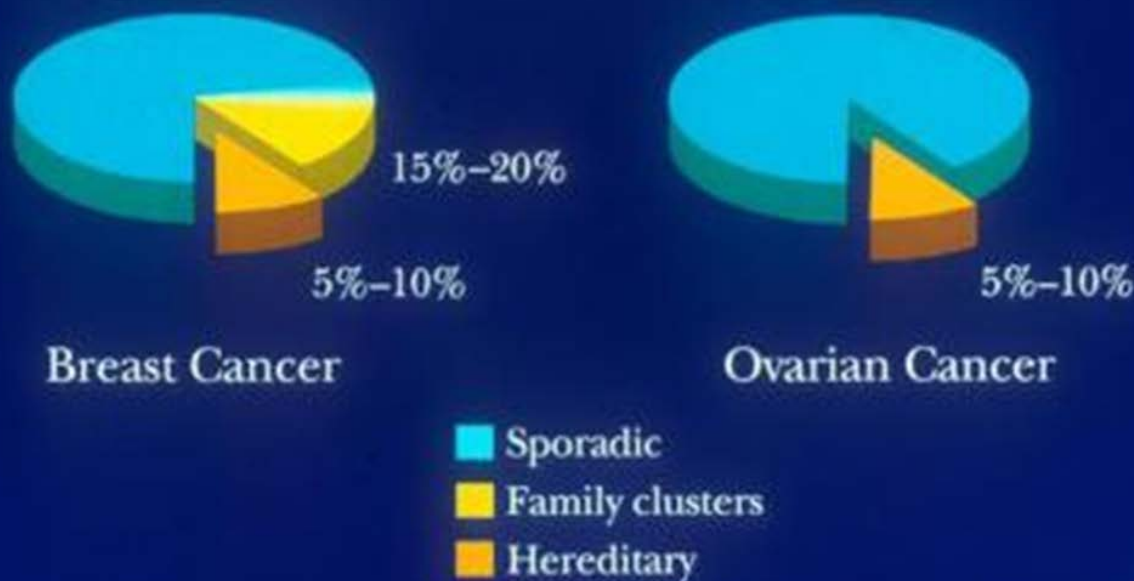
- Obecnie około 20 markerów predykcyjnych i prognostycznych zostało zaakceptowanych przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (European Society of Medical Oncology, OSMO, 2014) dla raka płuc, żołądka, piersi, jelita grubego i prostaty, jako wystarczająco udokumentowane, aby zostać wprowadzone do praktyki klinicznej (Schneider D et al., 2015).

Leczenie personalizowane w nowotworach

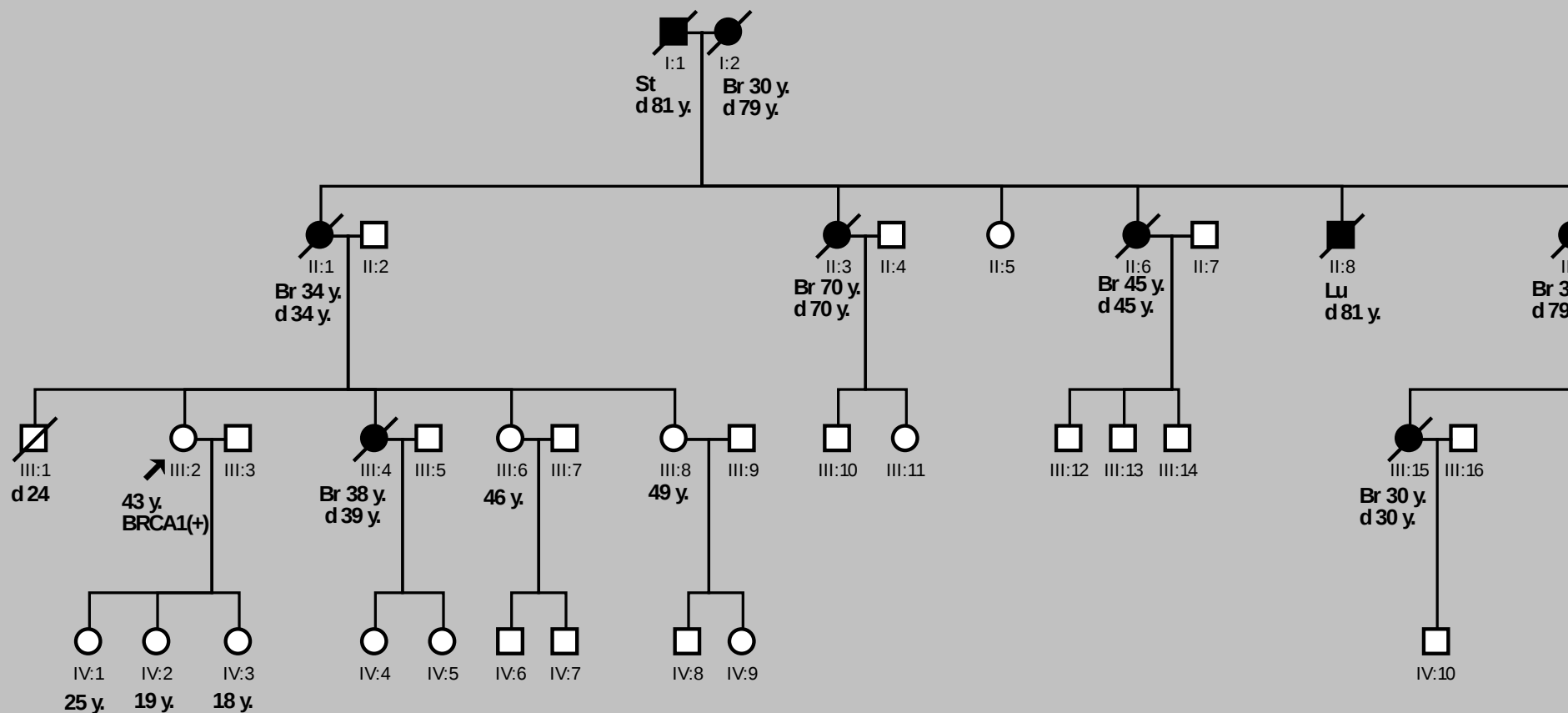
- Obecnie skierowane jest przeciwko „wiodącym” rozwój guza mutacjom („drive mutation”) i stosowane głównie w leczeniu: raka piersi, raka jajnika, raka płuc, czerniaka, raka podścieliskowego żołądka, przerzutów raka jelita grubego.

Medycyna personalizowana a rak piersi i jajnika

How Much Breast and Ovarian Cancer Is Hereditary?



Rodowód rodziny z rozpoznanym dziedzicznym rakiem piersi



d - death
y. - years
Br - Breast cancer
St - Stomach cancer
Lu - Lung cancer
BRCA1(+) - mutation in BRCA1 gene

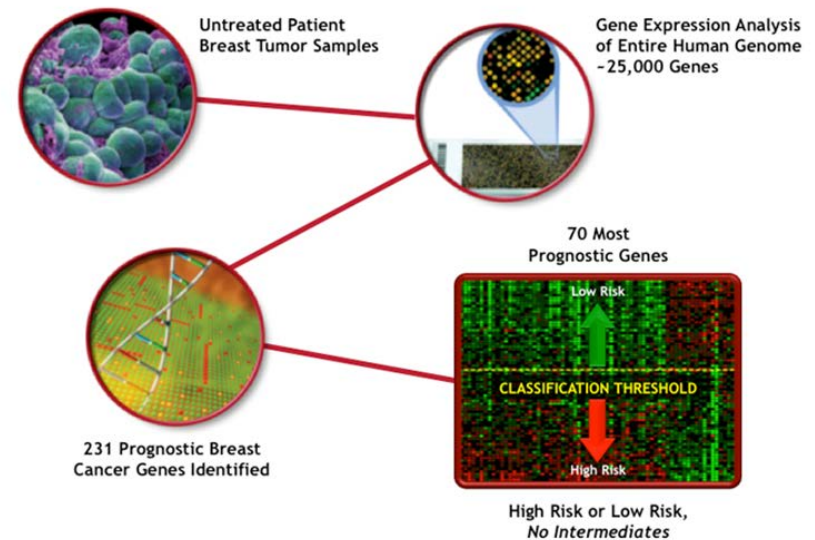
Markery rokownicze w raku piersi (analiza komórek nowotworowych):

- Obecnie dostępne są następujące oncotesty dla oceny rokowania w raku piersi: MammaPrint, Oncotype DX oraz GGI (Genomic Grade Index).
- Żaden z tych testów nie został jeszcze wprowadzony do rutynowego postępowania klinicznego.

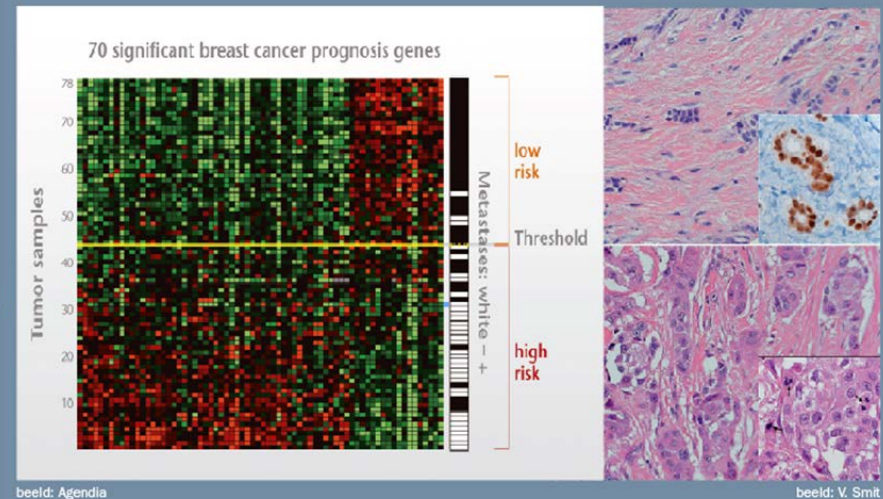
MammaPrint

- Test rokowniczy, jest oparty na analizie ekspresji 70 genów (zaangażowanych między innymi w regulację cyklu komórkowego, powstawanie przerzutów i angiogenezę)
- na podstawie analizy wyników testu można zróżnicować pacjentki mające niskie i wysokie ryzyko powstawania odległych przerzutów.

Delivering better science through unbiased gene selection



Mammacarcinoom in beeld



Links: Het beeld van een genetest met risicoduiding.

Rechtsboven: een voorbeeld van een graad-1-mammacarcinoom, oestrogenreceptor (ER) positief, bijna altijd *low risk* met de MammaPrint. De celkernen kleuren bruin (zie inzet).

Rechtsonder: een voorbeeld van een graad-3-mammacarcinoom met veel delingen (zie inzet), ER-negatief en derhalve vrijwel altijd *high risk* met de genetest van Agendia.

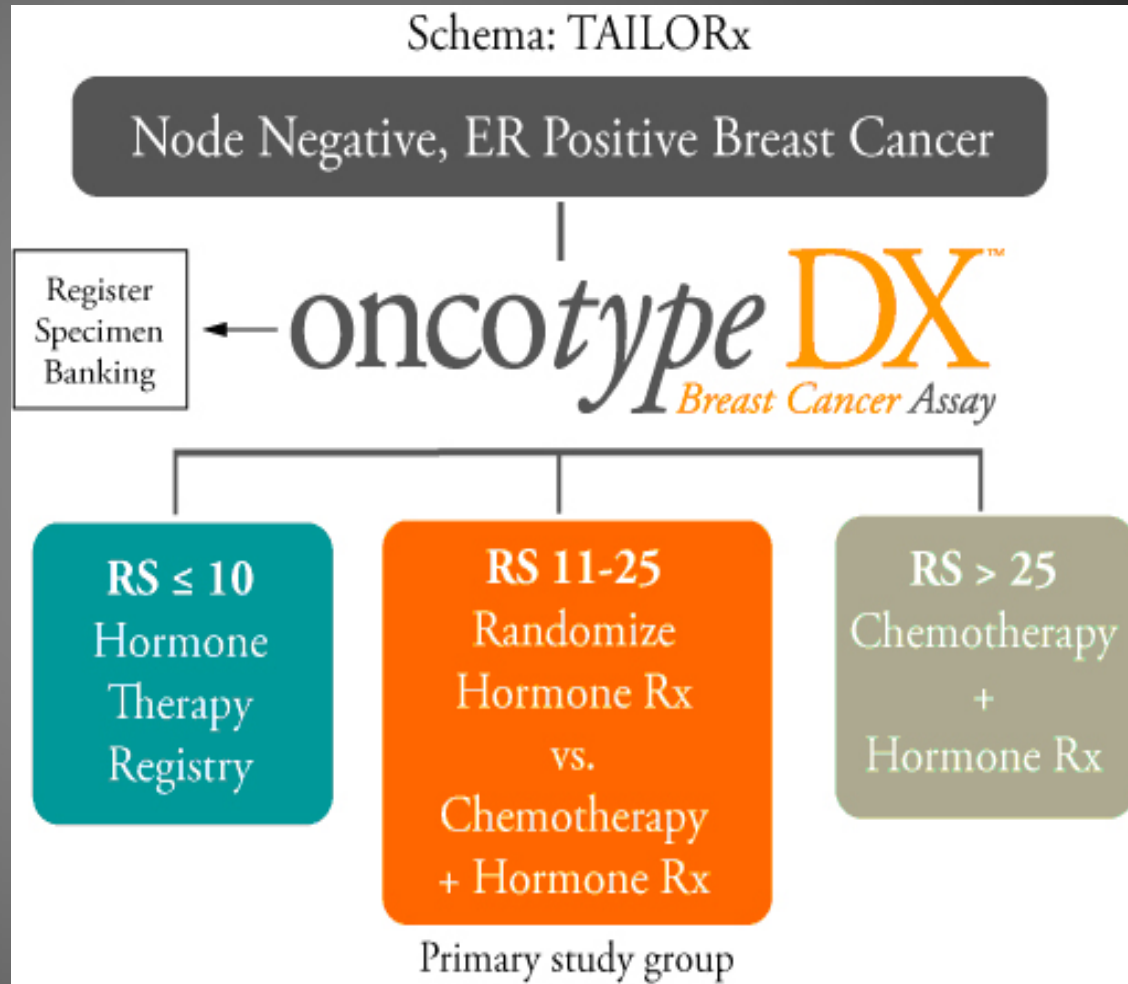
(Prat A. et al., 2010).

Oncotype DX (badanie jednoczasowe ekspresji 21 genów)

test do oceny ryzyka:

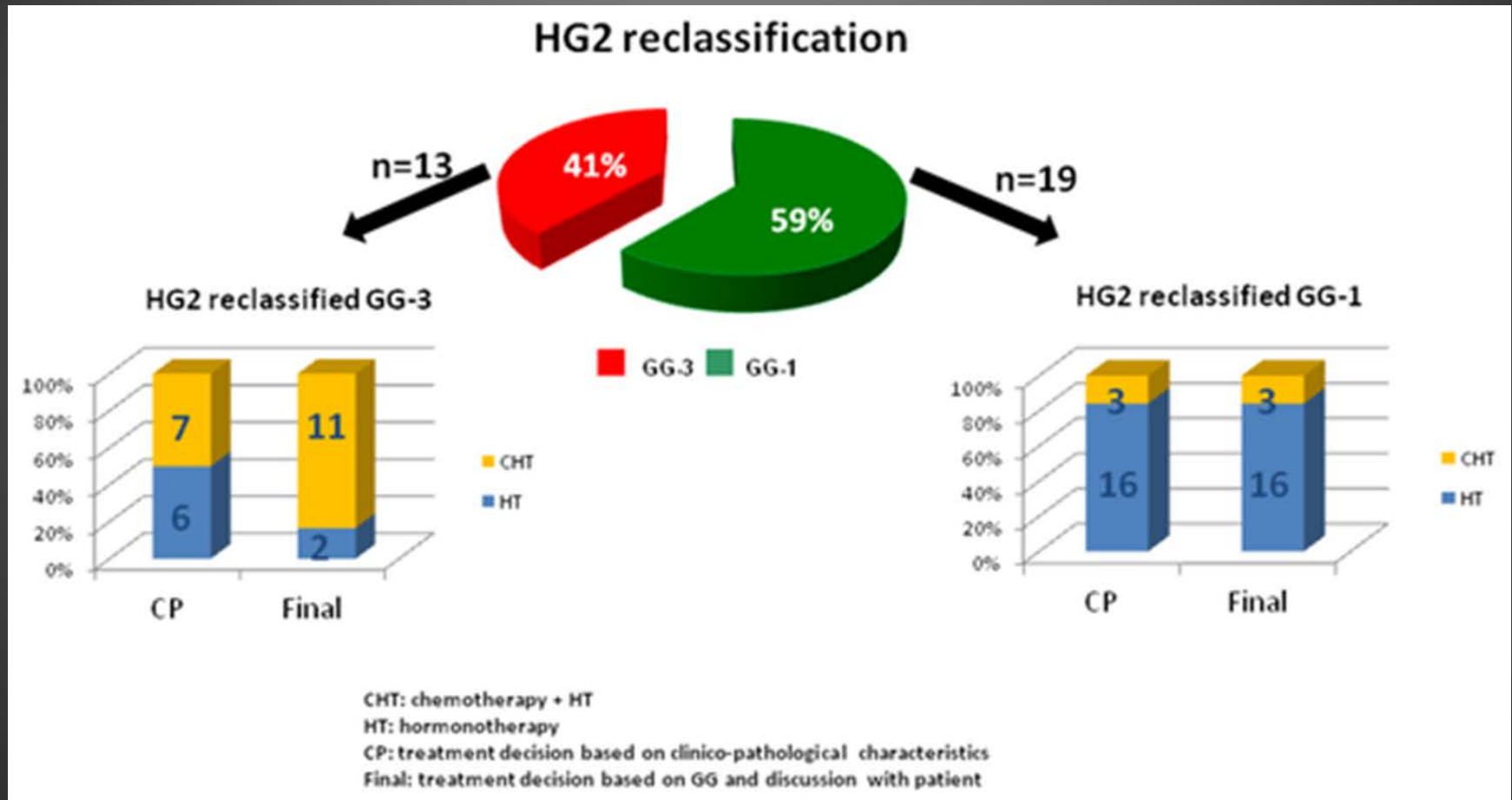
- odległych przerzutów u pacjentek z ER dodatnim guzem piersi, leczonych tamoxifenem, bez przerzutów do węzłów chłonnych,
- odległych przerzutów, długości przeżycia bez progresji choroby oraz długości przeżycia, niezależnie od wieku pacjentki i wielkości guza

(Prat A. et al., 2010).



GGI oncotest (Genomic Grade Index)

Zastosowanie w praktyce klinicznej i wpływ na decyzje terapeutyczne we wczesnym raku piersi.



Leczenie personalizowane w raku piersi

- Klasyfikacja:
- - oparta na ocenie histopatologicznej (stopień złośliwości guza, wielkość guza i zajęcie węzłów chłonnych), markerach immunohistochemicznych, receptorach: estrogenowych, progesteronowych i receptorze epidermalnego czynnika wzrostu oraz markerach proliferacji.
- - oparta na analizie molekularnej czyli identyfikacji zmian genetycznych w różnych genach, z różnych ścieżek sygnałowych, które umożliwiają klasyfikację molekularną raka piersi na typ: luminalny A, luminalny B, HER-dodatni, potrójnie ujemny TNBC, basal-like oraz TNBC, z niską ekspresją kładyny).

Leczenie personalizowane w raku piersi

Mimo postępów w wiedzy o molekularnych podstawach raka piersi, leczenie personalizowane jest oparte na ocenie dobrze znanych i szczegółowo opisanych markerów immunohistochemicznych: receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz amplifikacji HER2, która jest markerem nadekspresji kinazy tyrozynowej.

Obecność receptorów estrogenowych jest podstawowym kryterium kwalifikacji pacjentek do leczenia hormonalnego.

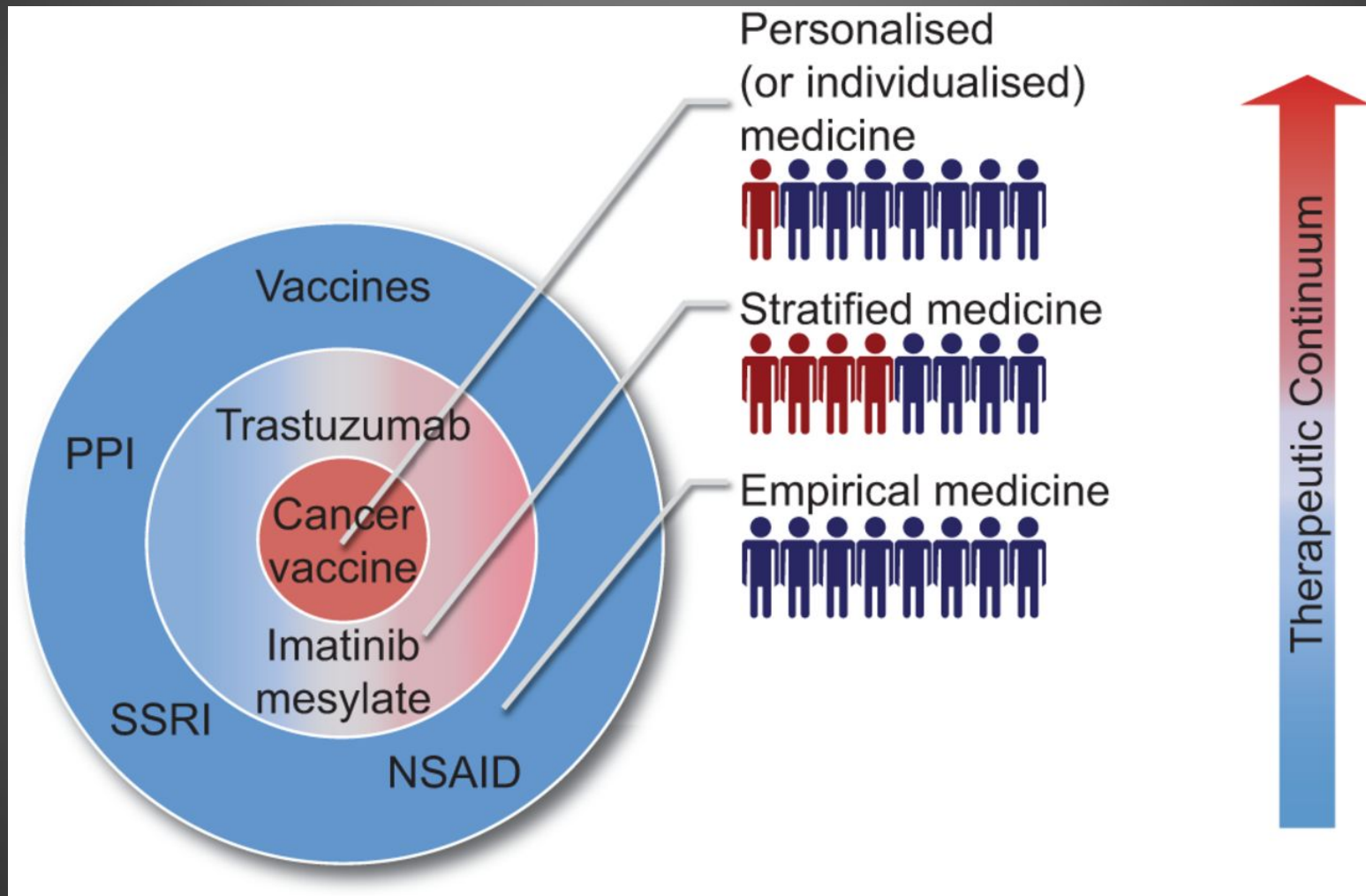
Leki te należą do dwóch klas:

selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (selective estrogen receptor modulators; SERMs) do których zalicza się np. tamoxifen, raloxifen i toremifen

oraz

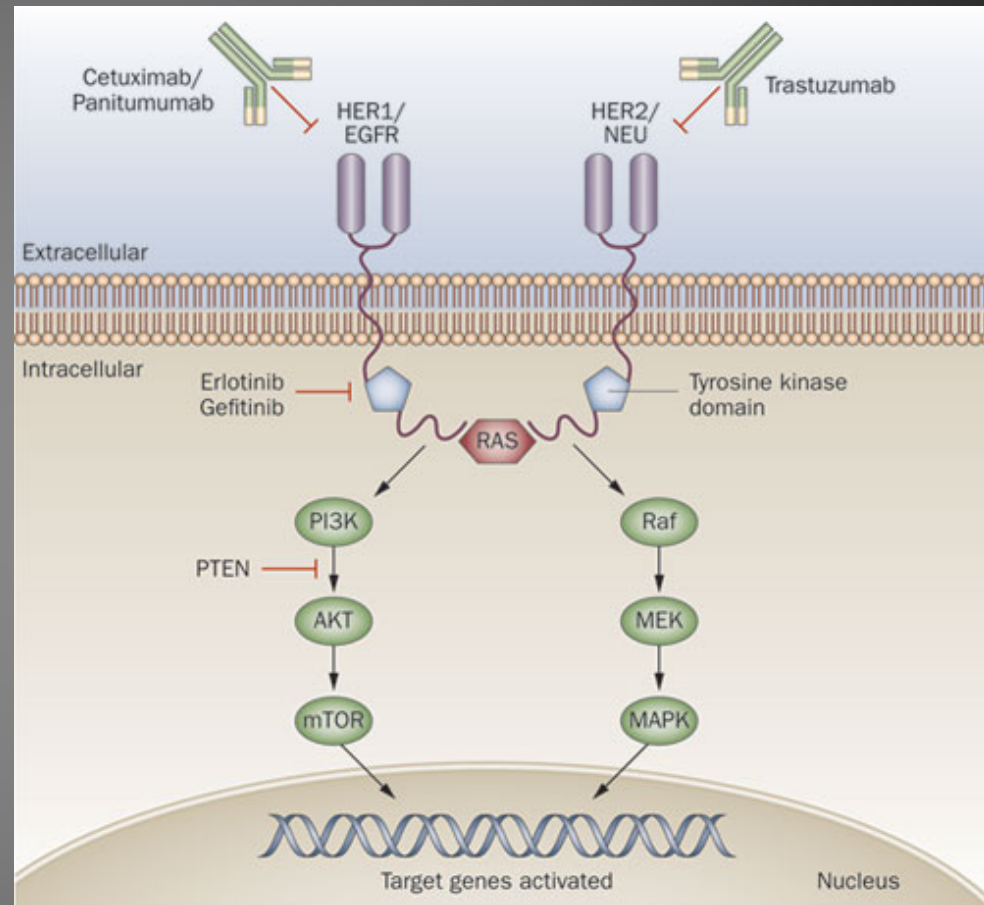
inhibitorów aromatazy, do których zalicza się np. letrozol i anastrozol oraz exemestan.

Leczenie personalizowane w raku piersi



Leczenie personalizowane w raku piersi

- Amplifikacja HER2 (u około 20% pacjentek z rakiem sutka) - pacjentki będą reagowały na leki celowane na blokowanie nadekspresji HER2: trastuzumab lub herceptyna, lapatinib i pertuzumab.
- Problemy:
- nie wszystkie pacjentki ze stwierdzoną w komórkach guza amplifikacją HER2 odpowiadają na leczenie trastuzumabem.
- guzy przerzutowe, które w początkowym okresie reagowały na tą terapię nabierają oporności na leczenie.



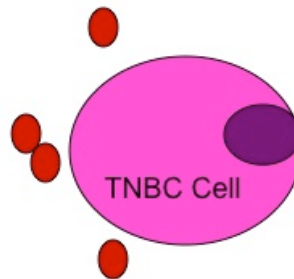
W związku z tym konieczne jest stosowanie terapii wykorzystaniem więcej niż jednego leku

Leczenie personalizowane w raku piersi

- Szczególną grupą raków piersi są guzy potrójnie negatywne (TNBCs), które stanowią około 15-20% wszystkich raków piersi
rozróżnić 6 podtypów TNBCs (Lehmann et al., 2011)

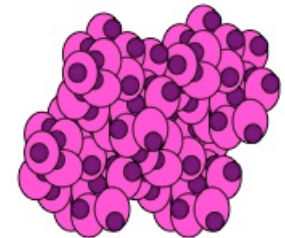
Traditional chemotherapy does not work as well in triple negative breast cancer.

In triple negative breast cancer, there are no receptor targets for chemotherapy drugs (●). With no receptors to block, the message to stop growing is not transmitted.



Triple negative breast cancer cells have none of the 3 important hormone receptors on its surface

Continued growth
→

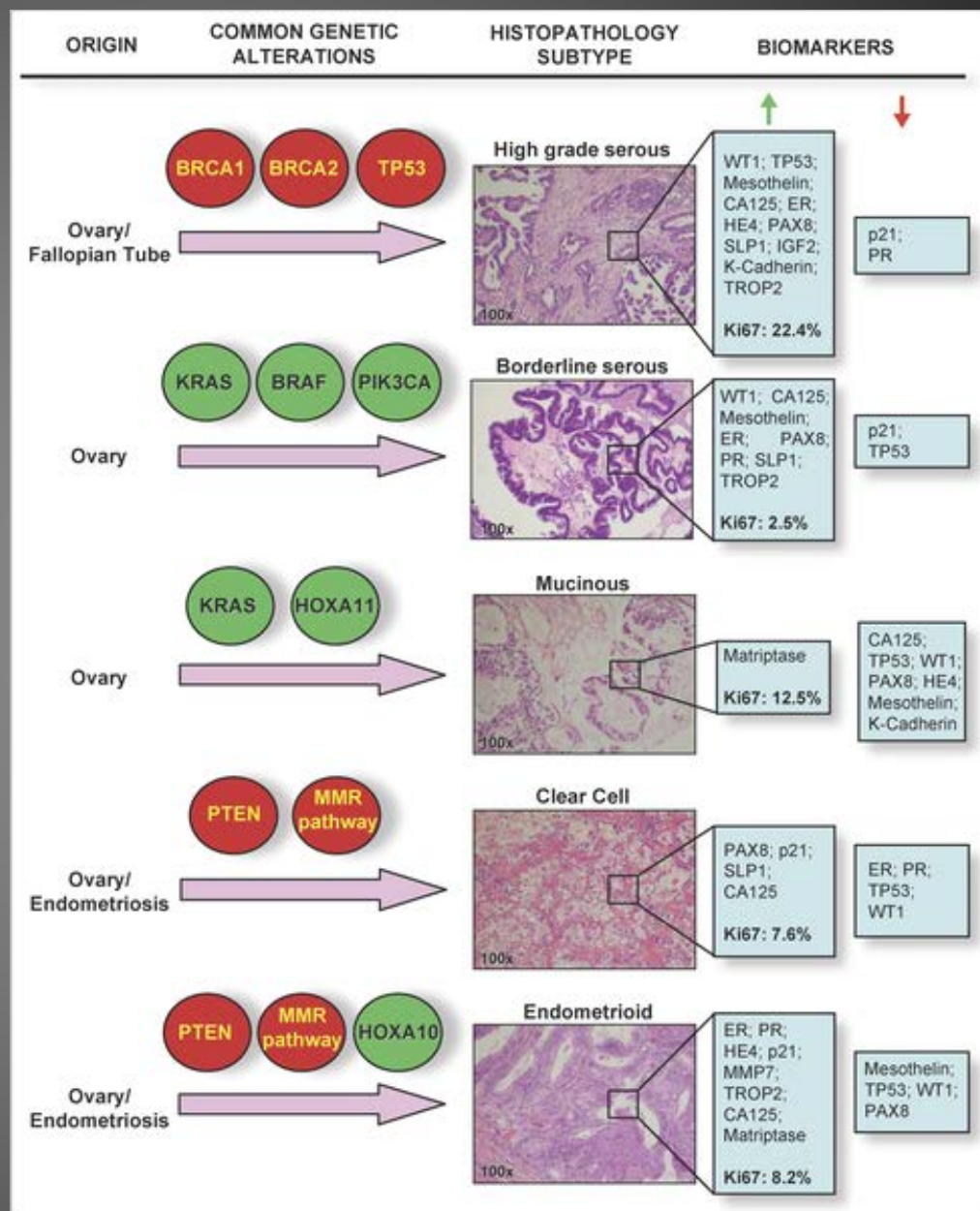


Triple Negative Breast Cancer cells may NOT stop growing with chemotherapy treatment

Rak jajnika

Przykład: rozpoznanie histopatologiczne

Histological and Molecular Heterogeneity in Epithelial Ovarian Cancers
Kate Lawrenson,



Leczenie personalizowane w raku jajnika

- olaparyb (Lynparza, AstraZeneca, lek który został niedawno zatwierdzony przez FDA)
- stosowany u nosicielek mutacji germinalnej w genach BRCA1/BRCA2.

Według Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej:

stosowanie olaparybu należy rozważyć w terapii podtrzymującej u pacjentek ze zdiagnozowanym podtypem „niskodojrzałego surowiczego raka jajnika i z mutacjami genu BRCA1 lub BRCA2 po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi” (Basta A. et al., 2015)

Medycyna personalizowana a guzy mózgu

Ich nazwy nawiązują albo do typów komórek z których się wywodzą albo do części mózgu w których rosną

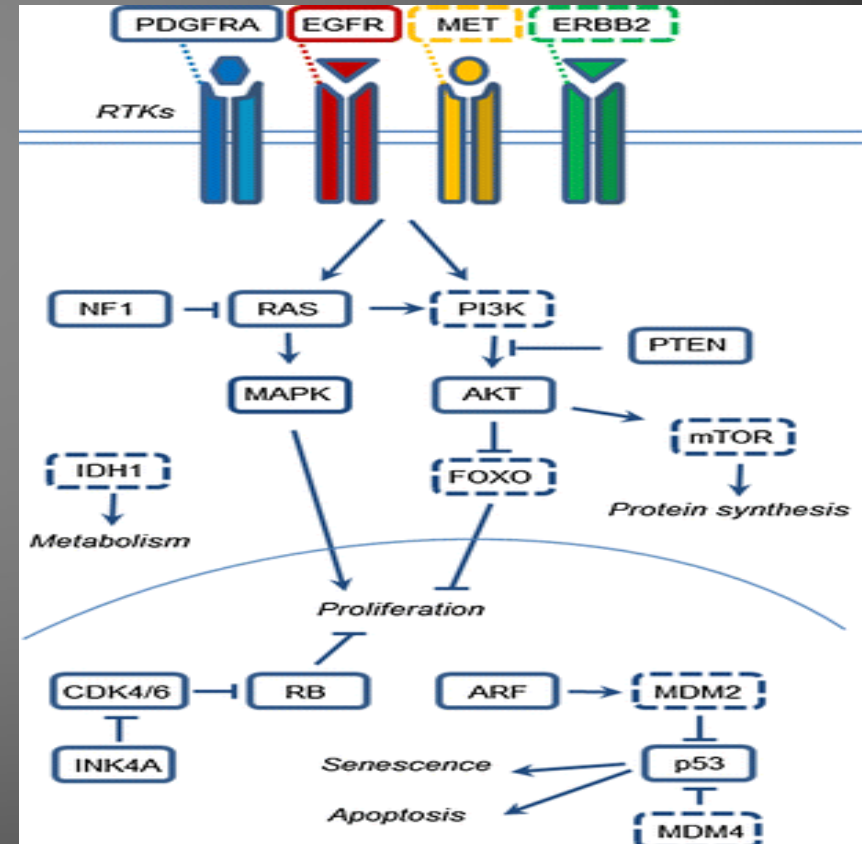
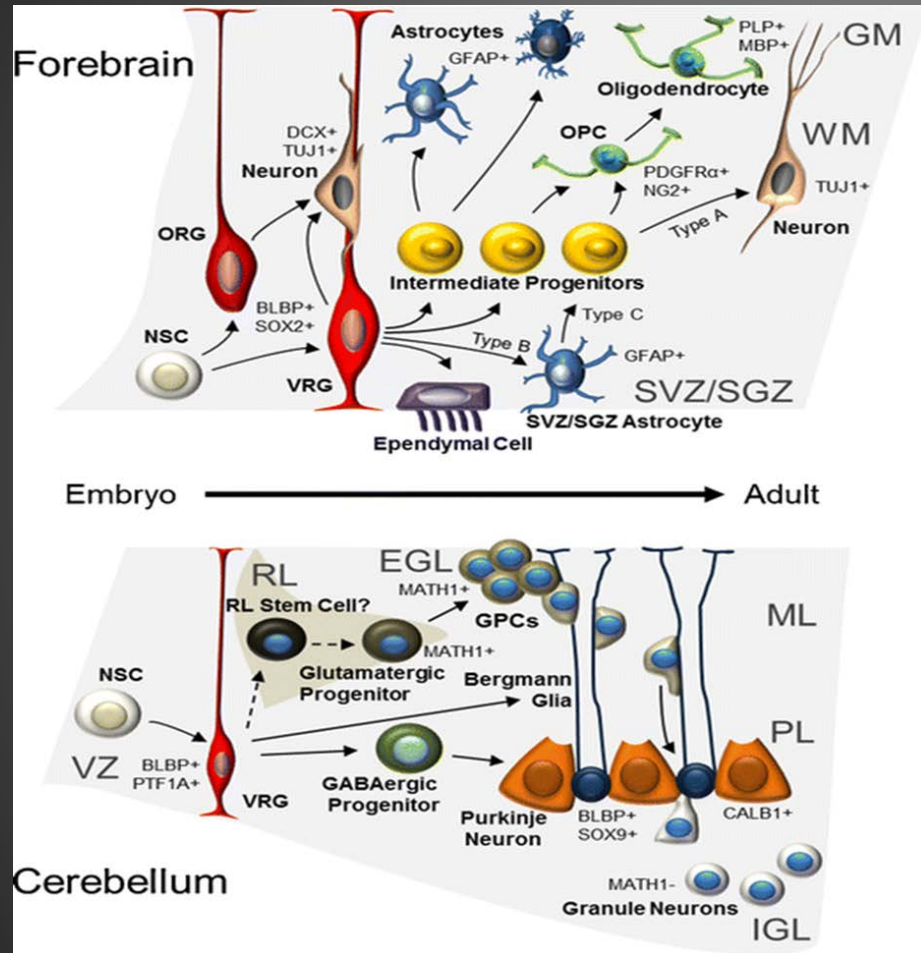
- *(P. Bailey, H, Cushing, 1928)*

- obecnie jednak

Wyniki badań wskazują, że większość guzów mózgu pochodzi z komórek macierzystych lub komórek progenitorowych

- *(D. C. Miller, Modern Surgical Neuropathology, 2009).*

Wspólne drogi molekularne glejaków



Pierwotne glejaki zarodkowe: prawidłowe *p53*/amplifikacja *EGFR*, częściowa delecja chromosomu 10p (utrata PTEN).

Wtórne glejaki zarodkowe: prawidłowe *EGFR*, mutacja *p53* (utrata 17p)

Glejaki wielopostaciowe: mutacja *p53* /utrata 17p

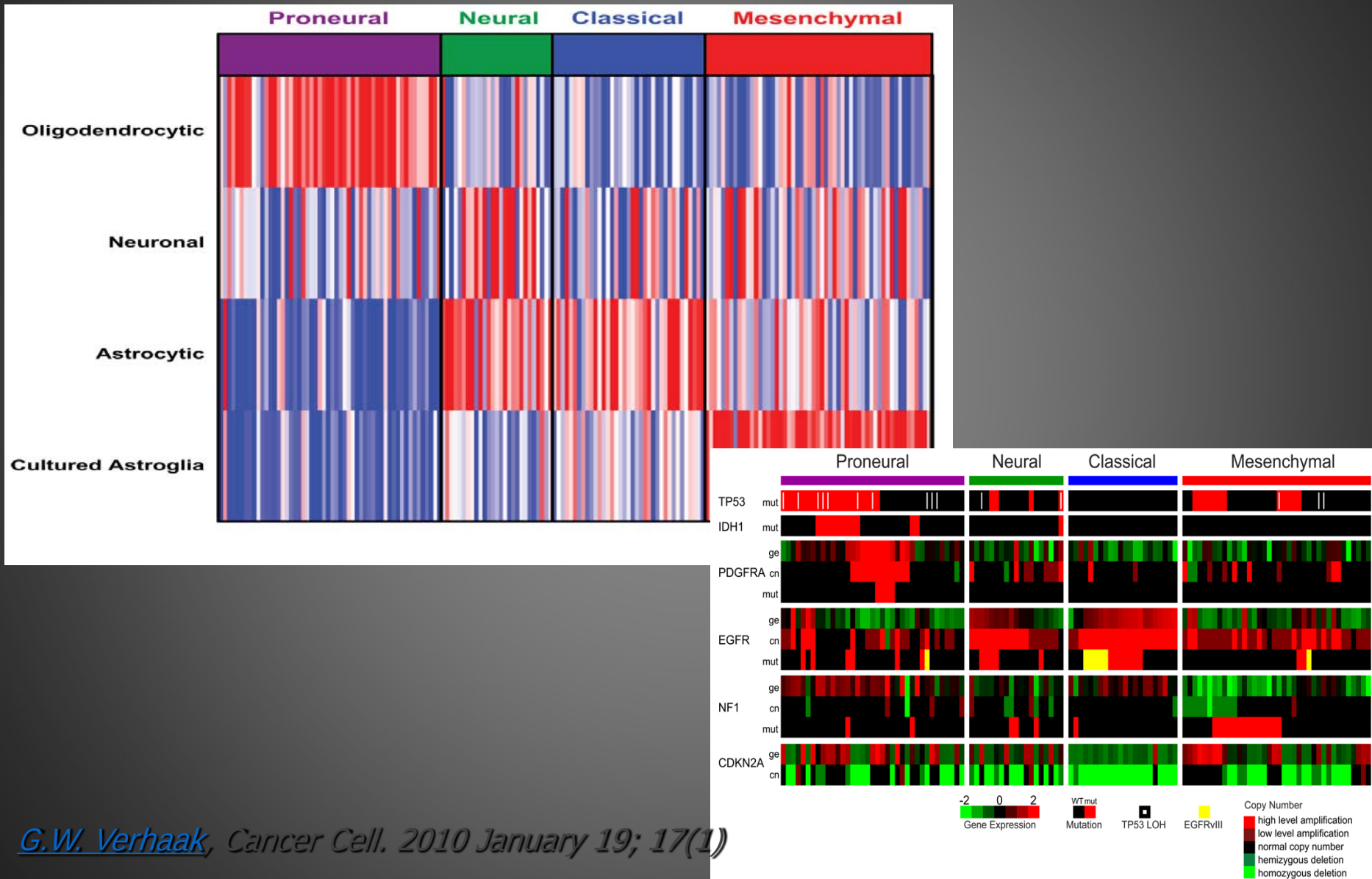
Skąpodrzewiaki: del (1p) and del(19q)/del(1p)

Anaplastyczne skąpodrzewiaki:

albo mutacja *p53* (gwiaździaki)

lub delecja 1p/19q i prawidłowe *p53* (skąpodrzewiaki)

Klasyfikacja molekularna glejaków



Molekularna diagnostyka glejaków: perspektywy klinicznego wykorzystania.

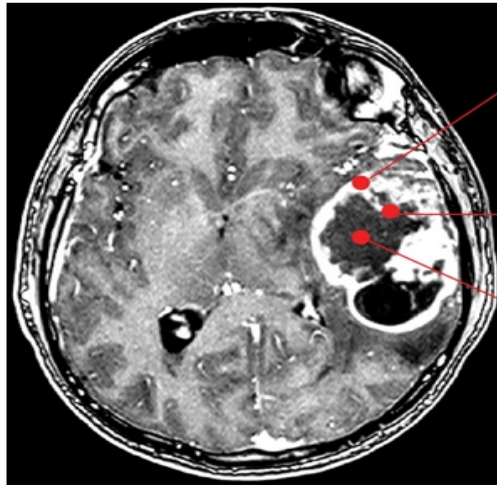
Trzy zdefiniowane molekularne markery w glejakach:

1p/19q kodelecja, metylacja promotora **O⁶-methylguanine methyltransferase (MGMT)** i mutacja genu 1-dehydrogenazy isocytrynianowej (**IDH1**).

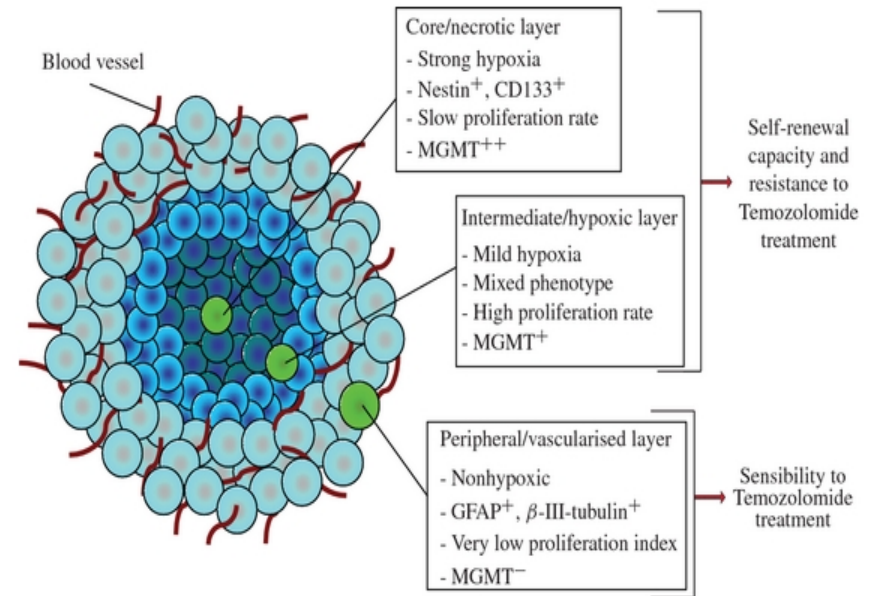
1p/19q codeletion and IDH1 mutations stanowią dane wspomagające histologicznej klasyfikacji glejaków, gdyż są silnie powiązane z skąpodrzewiakami i glejakami II/III stopnia, a nie z glioblastoma.

Metylacja promotora MGMT jest obecnie jedynym potencjalnym markerem predykcyjnym reakcji na chemioterapię czynnikami alkilującymi w glioblastoma (**MGMT** hipermetylacja – lepsza odpowiedź na terapię, np Temozolomidem).

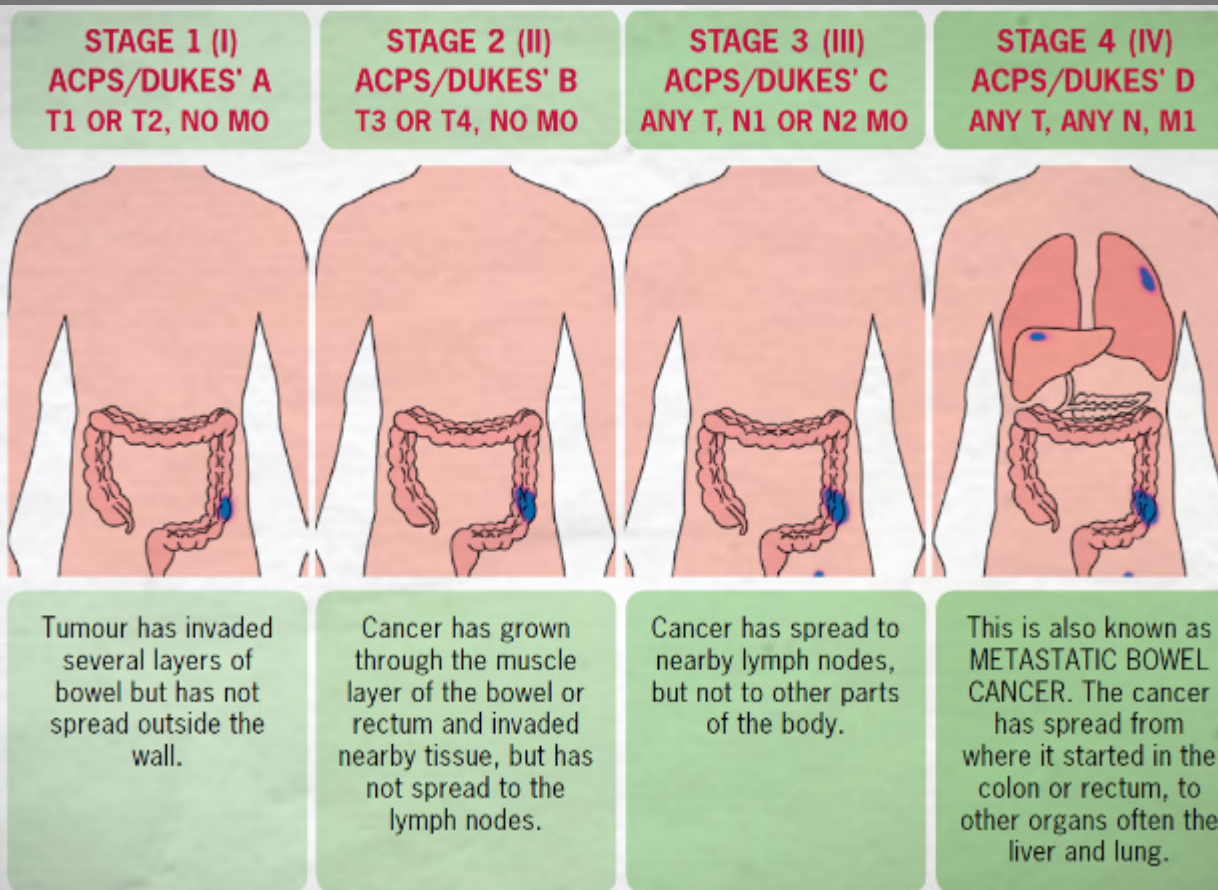
The Three-Layer Concentric Model of Glioblastoma: Cancer Stem Cells, Microenvironmental Regulation, and Therapeutic Implications



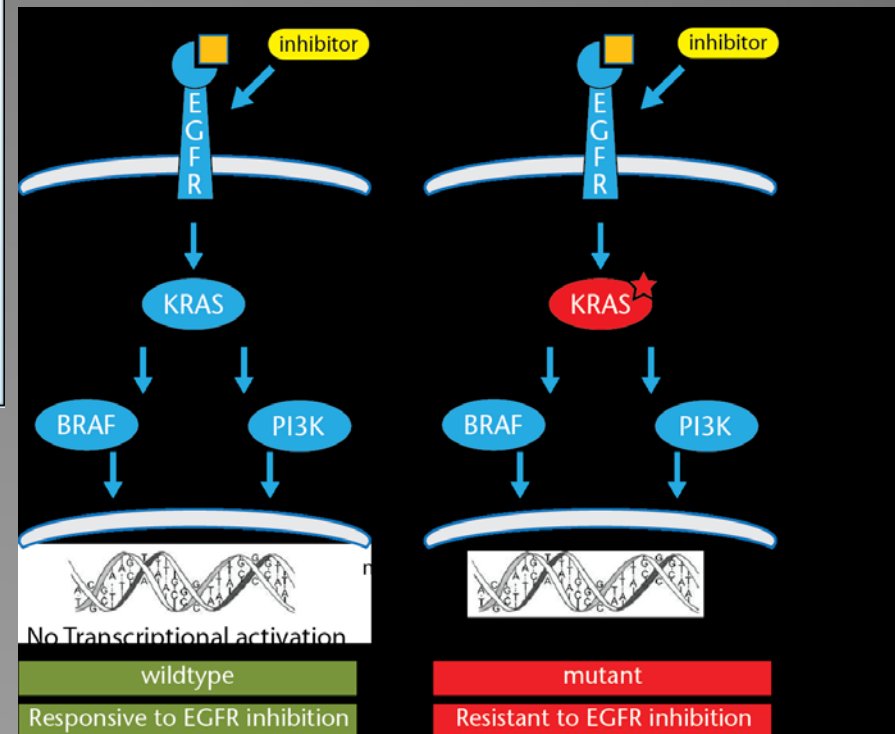
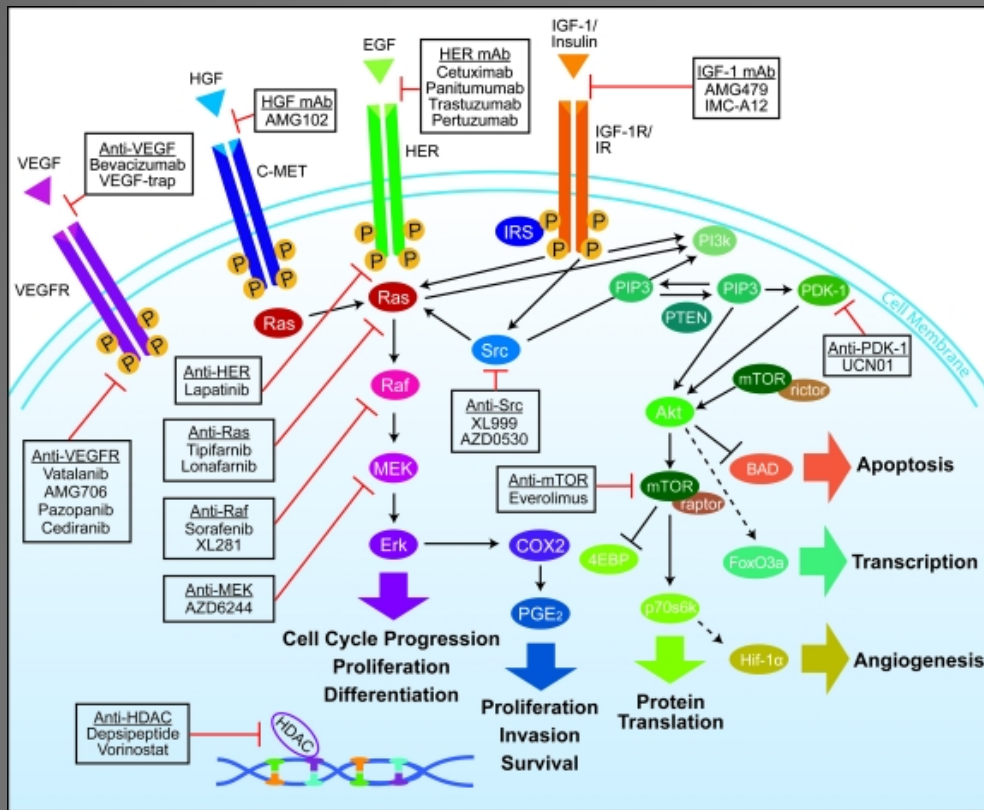
-  Peripheral layer
Contrast enhancing ring after gadolinium administration
-  Intermediate layer
Transition area between inner core and peripheral layer
-  Core
Inner portions of tumor mass with extensive necrotic areas



Status genetyczny komórek raka jelita grubego a leczenie personalizowane



Status genetyczny komórek przerzutów raka jelita grubego a leczenie personalizowane



Dziękuję za uwagę!

