

Az SZTE Kutatóegyetemi Kiválósági Központ tudásbázisának
kiszélesítése és hosszú távú szakmai fenntarthatóságának megalapozása
a kiváló tudományos utánpótlás biztosításával”



Genomikai Központ

„PhD szakmai találkozó”

2011. 11. 08



TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt



A projekt az Európai Unió támogatásával,
az Európai Szociális Alap
társfinanszírozásával valósul meg.

Emlőrák „checkpoint mutáció” mint prediktív
tényező vizsgálata neoadjuváns szisztémás kezelés
előtt

Rusz Orsolya

Téma vezetőik:

Prof. Dr. Kahán Zsuzsanna,
Dr. Deák Péter

Az SZTE ÁOK Onkoterápiás Klinika
és a

Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Biológiai Kutatóközpont
jóvoltából

Együttműködő partnerek

- SZTE Onkoterápiás Klinika
 - Uhercsák Gabriella
 - Nikolényi Alíz
- Szegedi Biológiai Kutatóközpont
 - Deák Péter, ?
- SZTE Emlő Diagnosztika
 - Ormándi Katalin
- SZTE Pathológiai Intézet
 - Vörös András
 - Kaizer László
 - Hamar Sándor
- SZTE Sebészeti Klinika
 - Lázár György
 - Paszt Attila
 - Simonka Zsolt

Bevezető

- Az emlőrák az egyik vezető daganatos halálok a nők körében.
- Versenyfutás az idővel:
korai felismerés
megfelelő terápia megválasztása

Az emlőrák kezelése

- Sebészi
- Sugár: a műtétet követően (helyi)
 - teljes
 - részleges
- Gyógyszeres (szisztémás)
 - neoadjuváns (műtétet megelőző):
 - » Kemo- vagy hormonterápia /biológiai választ módosító egyelőre engedélyezés alatt/
 - adjuváns (műtétet követően)
 - » Kemo- , hormon- vagy biológiai választ módosító terápia
 - palliatív: itt a cél a beteg életének meghosszabbítása és minőségének javítása

Neoadjuváns kezelés

- Indikáció: T2 >3cm, vagy T3-T4 és /vagy N1-2 és M0
- Előnye: tumor megkisebbités („down-staging”), hatás *in vivo* tanulmányozása, prognózis becslés
- Cél: Patológiai Komplet Remisszió
- Tartama:
 - Kemoterápia kb. 4-5 hónap (4-6 ciklus, mütét előtt komplettálva)
 - Hormonterápia kb. 1 év

Prediktív tényezők

- Immunhisztokémia:
 - Hormon receptor státusz: ER, PR
 - Her2 státusz
 - Proliferáció: Ki67, Topo2 α

Genetikai vizsgálatok

- OncotypeDX (21 génes vizsgálat)
 - Hormonérzékeny, korai emlőrák, postoperatív kemoterápia
 - 16 a daganatokkal összefüggő gén
 - Ösztrogén: ER, PR, Bcl2, SCUBE2
 - Proliferáció: Ki-67, STK15, Survivin, Cyclin B1, MYBL2
 - HER2: GRB7, HER2
 - Invázió: Stromelysin 3, Cathepsin L2
 - Egyéb: CD68, GSTM1, BAG1
 - 5 referencia gén
 - Béta-actin, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC

„Recurrence score” meghatározása

$$\begin{aligned} &+ 0.47 \times \text{HER2 Group Score} \\ &- 0.34 \times \text{Estrogen Group Score} \\ &+ 1.04 \times \text{Proliferation Group Score} \\ &+ 0.10 \times \text{Invasion Group Score} \\ &+ 0.05 \times \text{CD68} \\ &- 0.08 \times \text{GSTM1} \\ &- 0.07 \times \text{BAG1} \end{aligned}$$

Kockázati csoportok

Recurrence Score

Alacsony

< 18

Közepes

18 - 30

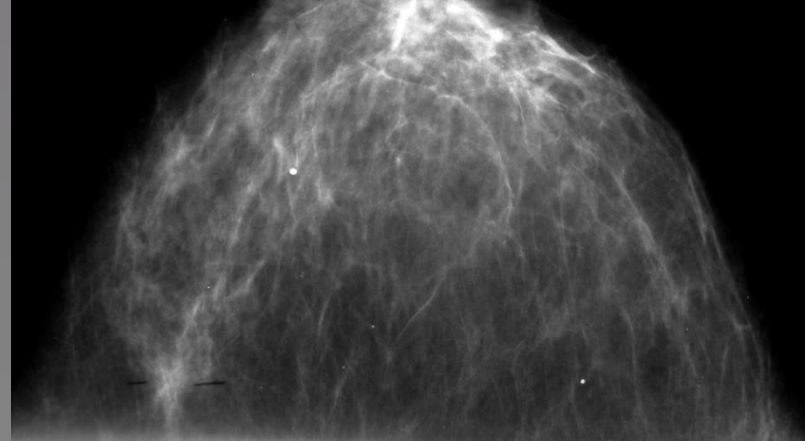
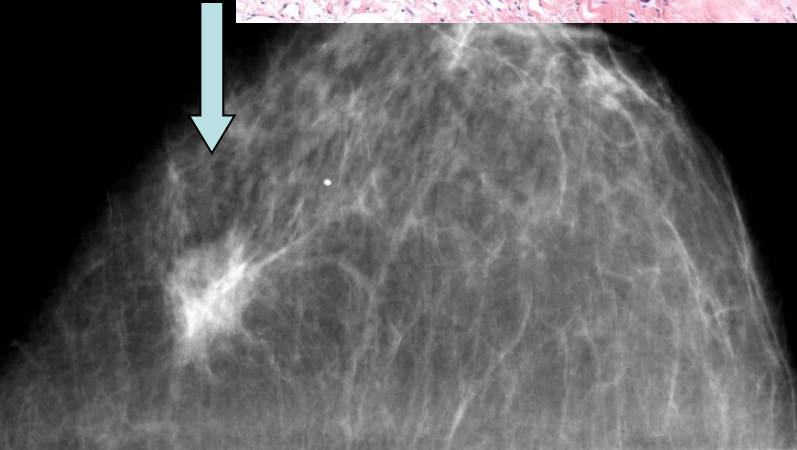
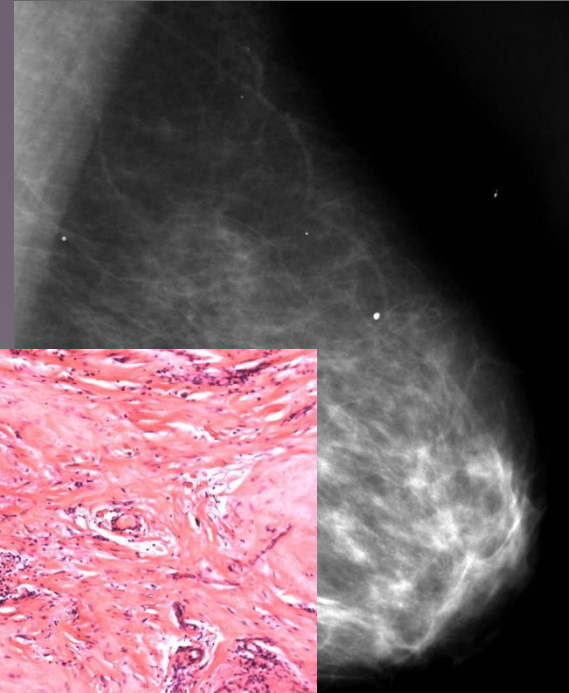
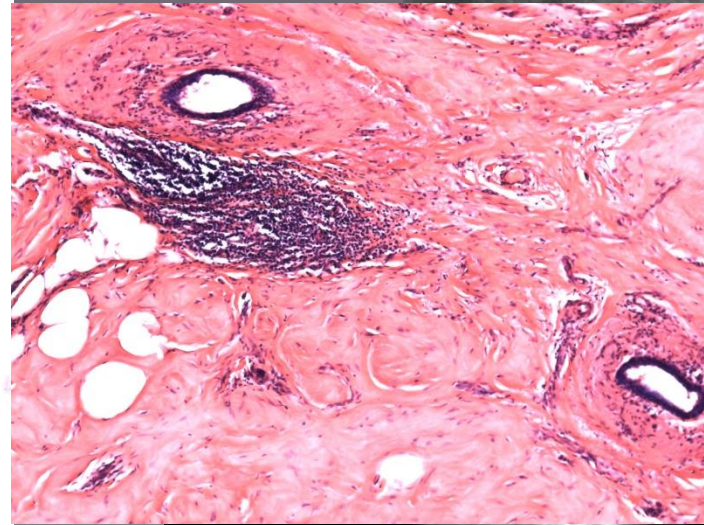
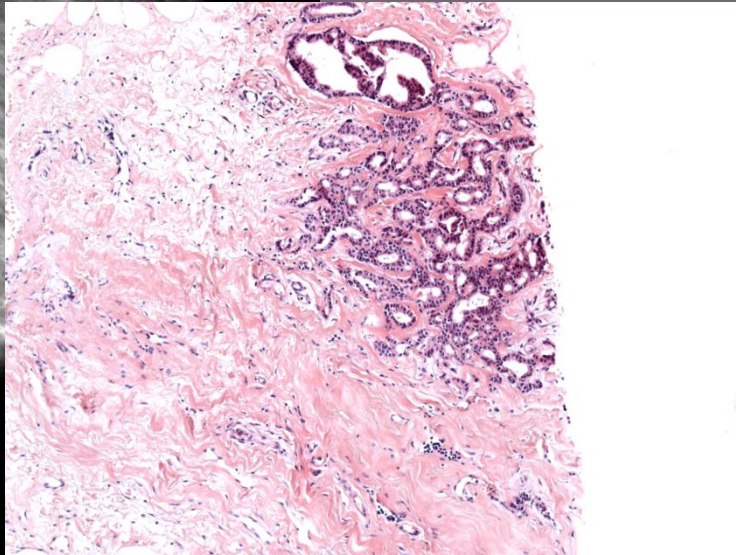
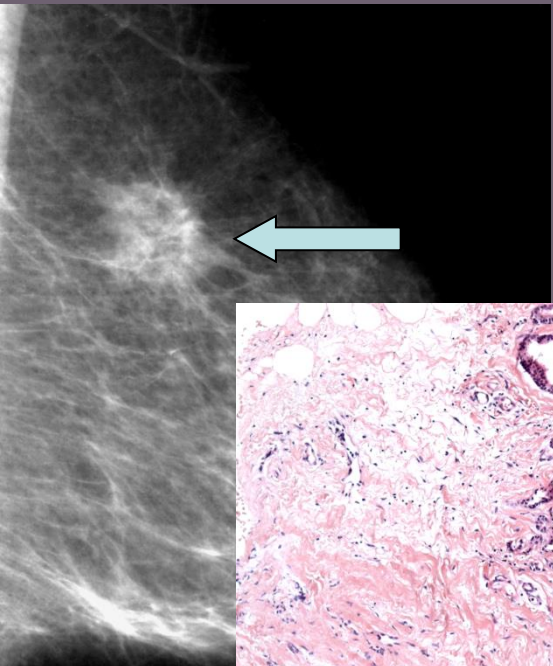
Magas

≥ 31

Célkitűzés

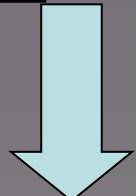
- N=25
- Konvencionális prognosztikus és prediktív tényezők vizsgálata mellett
- Citosztatikum-érzékenység, -hatékonyság genetikai hátterének vizsgálata kemoterápia során
- Az emlőrákok checkpoint gén statusának vizsgálata szekvenciális (terápia előtt és után) biopsziával

Képzőanyag teljes regresszió neoadjuváns kezelés után



Klinikai vizsgálat
Képképző vizsgálatok:
mammográfia, UH,
esetleg MR
cT, cN, cM0
Patológiai vizsgálat (core biopsia):
szöveti típus, grade,
ER, PR, HER2,
egyéb?
Tumor genetikai vizsgálata
Dokumentáció (klipp, fotó)
Team megbeszélés

Klinikai vizsgálat
Képképző vizsgálatok:
mammográfia,
UH,
MR
iT, iN
Dokumentáció (+fotó)
Team megbeszélés



**Kemoterápia összes
tervezett ciklus
(jó válasz esetén)**

vagy

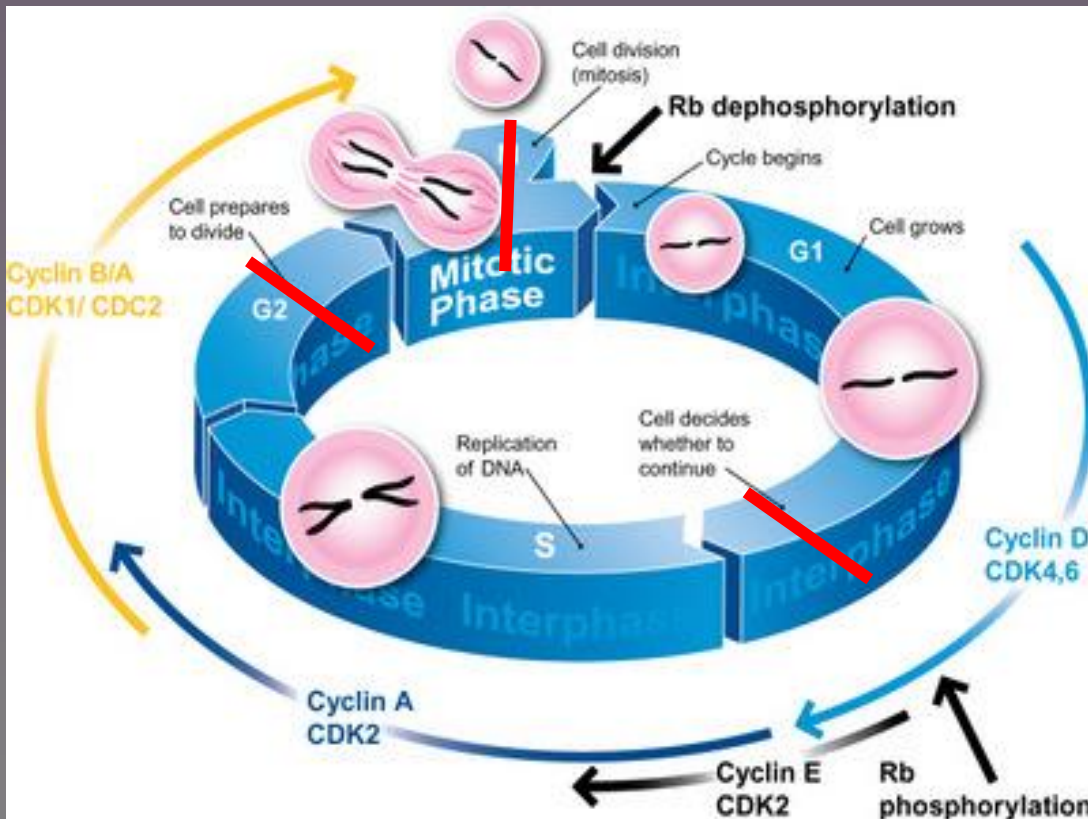
**Hormonterápia ≥ 3 hónap
(jó válasz esetén)**

Műtét
(Patológiai vizsgálat
Tumor genetikai vizsgálata)



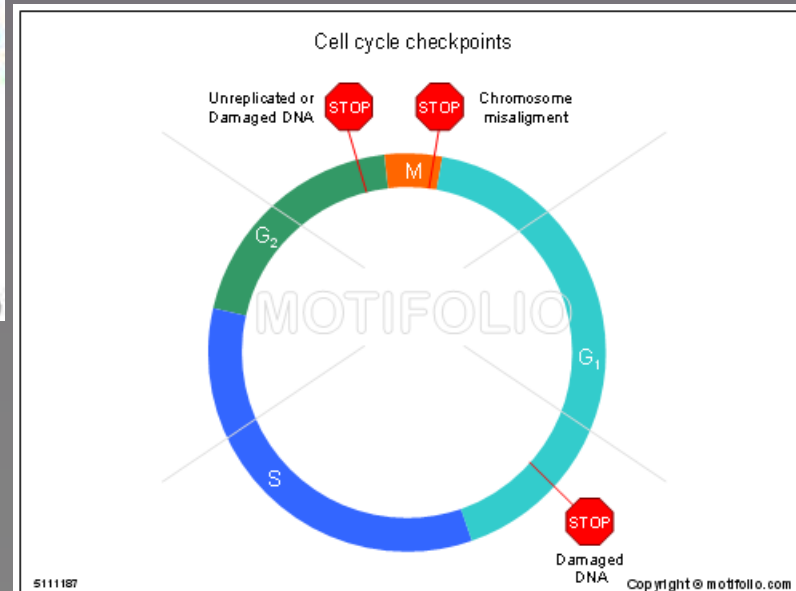
RT \pm
Hormonterápia?

Checkpoint mutáció vizsgálat



<http://www.motifolio.com/5111187.html>

<http://www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=13432>



Checkpoint mutációs vizsgálat

- szövetminta gyűjtés core biopsia vagy klip behelyezés alkalmával
- előkezelés: RNS stabilizáló oldat
- fagyasztás (-80°C)
- checkpoint gének expressziójának, (funkció kiesésének?) vizsgálata Real Time PCR módszerrel és szükség esetén DNS vizsgálattal
- checkpoint gén status és a kemoterápia hatékonyságának analízise a konvencionális prognosztikus és prediktív tényezők tükrében

Beválasztási kritériumok

- Az IKEB által elfogadott írásos betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat aláírása
- Stádium igazolása: fizikális vizsgálat, mammográfiával, UH-val, és emlő MRI-vel, továbbá távoli metasztázis kizárása a szokványos módszerekkel
- Olyan, műtét előtt álló betegek, akiknél szóba jöhet neoadjuváns kezelés: T2 \geq 3 cm vagy T3-T4 és /vagy N1-2 és M0 (melynek bizonyítására mellkas felvétel, hasi UH, csontszcintigraphia történt)
- A beteg általános állapota alapján alkalmas a kemoterápiára vagy a hormonterápiára, és a vizsgálatban történő együttműködésre
- Nem végeztek korábban kemo- és sugárterápiát

Kizárási kritériumok

- Bármilyen korábbi onkológiai kezelés
- Aktiv opportunista vagy ismert HIV, HBV vagy HCV fertőzés
- Bármilyen más malignus betegség
- Kóros májfunkció
- Beszűkült vesefunkció (szerum kreatinin $>2,0$ mg/dl /177 mikromol/l /)
- New York Heart Association III. vagy IV. osztályba sorolható szívbetegség vagy myokardiális infarktus a megelőző 6 hónapban
- Rendszeres kortikoszteroid kezelés
- Egyéb súlyos betegség, amely a vizsgáló döntése alapján befolyásolná a beteg vizsgálatban való részvételét (pl. nem kontrollált zajló bakteriális, vírusos vagy gombás fertőzések, hidronefrózis, kontrollálatlan diabetes mellitus, kontrollálatlan gyomorfekély, aktív autoimmun betegség)
- A vizsgálat kezdése előtti 30 napon belüli más klinikai vizsgálati kezelés alkalmazása.
- Terhesség, szoptatás.
- Egyéb klinikai vizsgálatban való részvétel



Köszönöm a figyelmet!