Radiobiologiczne testy prognostyczne w radioterapii – mity czy rzeczywistość ?

Anna Gasińska

Zakład Radiobiologii Klinicznej

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W KRAKOWIE

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Maria Skłodowska-Curie na ceremonii otwarcia Instytutu Radowego w Warszawie w 1932 roku:

„Terapia ta powinna być w łączności nieustannej z praca naukową, bez której postępów czynić nie może "

Radioterapia powierzchniowa – początek XX w

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Akcelerator liniowy

Centrum Cyklotronowe Bronowice

Terapia protonowa

Plan wykładu

- Radiobiologiczne testy prognostyczne w radioterapii – mity?
  - tempo proliferacji komórek nowotworowych
  - wewnątrzkomórkowa promieniowrażliwość
  - hipoksja
- Radiobiologiczne testy prognostyczne w radioterapii – jaka rzeczywistość ?
- Era biomarkerów w onkologii - przyszłość ?

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

W radioterapii istnieje potrzeba określenia czynników prognostycznych i predykcyjnych

CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE
Określenie ***kto*** wymaga leczenia

CZYNNIKI PREDYKCYJNE
Określenie ***jakie*** leczenie jest najwłaściwsze

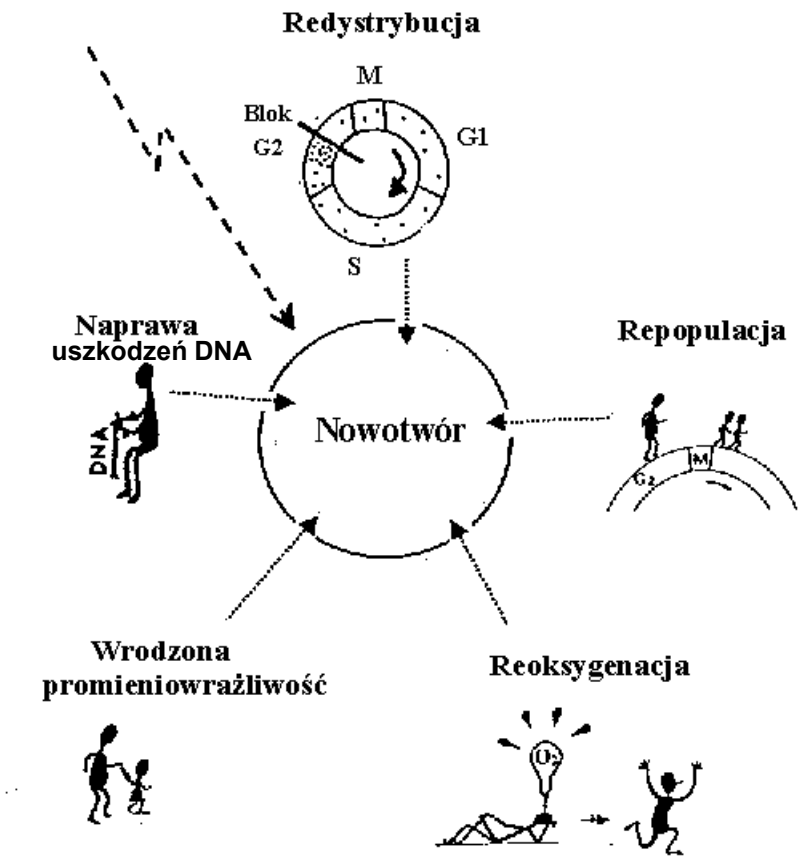
WYBÓR LECZENIA

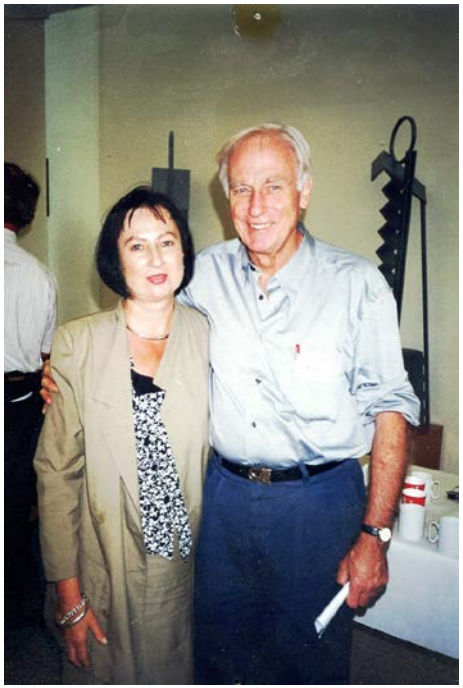
1. Uniknięcie niedodawkowania i przedawkowania
2. Indywidualizacja leczenia

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

5 R radioterapii

5 podstawowych procesów biologicznych
odpowiedzialnych za reakcję popromienną nowotworu





4R – RH Withers - 1975

5-te R – G Steel 1989

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Czynniki prognostyczne w radioterapii

kliniczne i patologiczne

- rozpoznanie histologiczne
- zróżnicowanie histologiczne nowotworu
- stopień zaawansowania choroby (TNM)
- wiek, płeć chorych
- stan receptorów hormonalnych

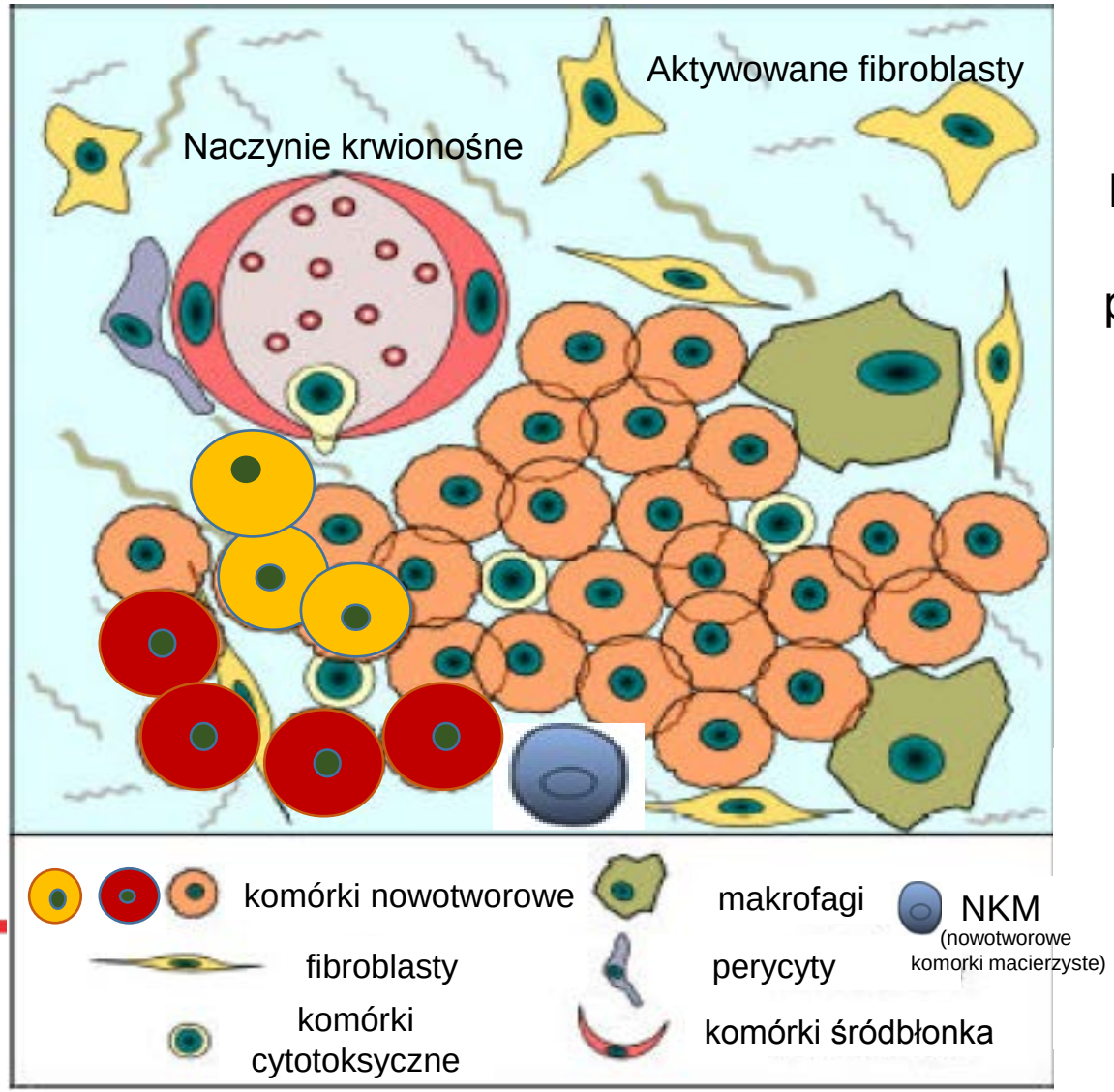
Biologiczne

- **tempo proliferacji komórek nowotworowych**
- **promieniowrażliwość komórek**
- **frakcja komórek niedotlenowanych (hipoksycznych)**
- ekspresja onkogenów (*ERB-B, K-RAS, c-MYC, BCL-2)*
- aktywność genów supresorowych (*P53, RB, BRCA 1, BRCA2*)

Czynniki predykcyjne ?

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Schemat budowy nowotworu



Nie uważa się nowotworu za homogenną masę szybko proliferujących komórek tylko za heterogenną populację komórek pod względem proliferacji i zróżnicowania.

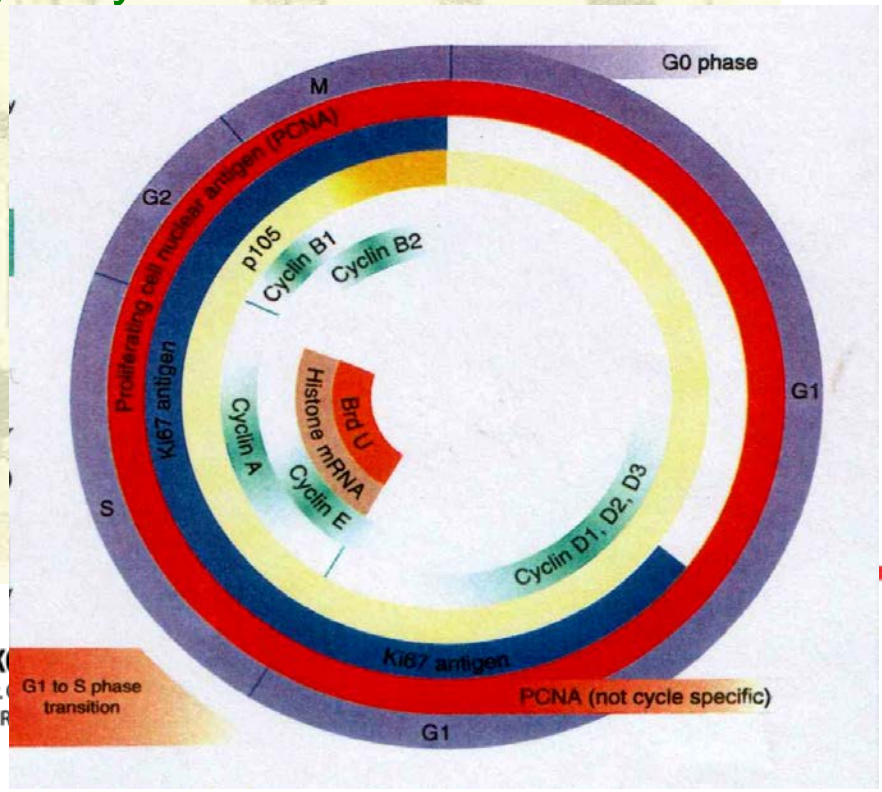
NKM w przedziale nieproliferacyjnym

Komórki nowotworowe prowadzą ciągły dialog z komórkami mikrośrodowiska nowotworu.

W.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Metody oceny szybkości wzrostu nowotworu

- 3’-[F-18]fluoro-3’-deoksytymidyna (FDT) – PET
- indeks wiązania bromodeoksyurydyny (IWBrdUrd)
- markery proliferacji komórek (PCNA, Ki-67 /MIB-1)
- ekspresja cyklin - białek regulatorowych cyklu
- ilość komórek w fazie S cyklu (SPF)
- liczba mitoz



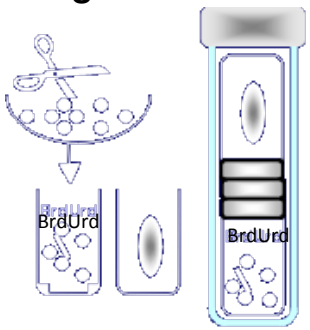
WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

CENTRUM ONK
IM. MARII SKŁ
ODDZIAŁ W KR

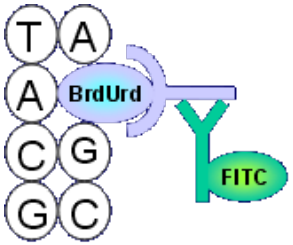
IW_{BrdUrd}

Inkubacja fragmentów nowotworu z BrdUrd:

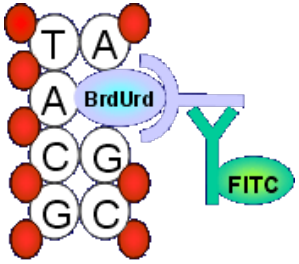
1 godz w 37°C



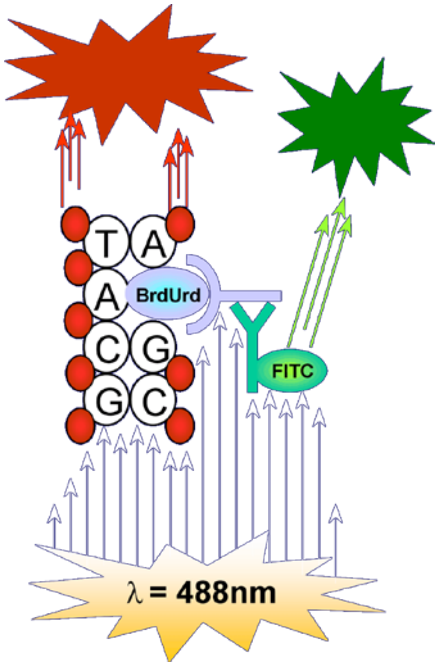
Inkubacja z przeciwciałem monoklonalnym anty-BrdUrd sprzężonym z FITC

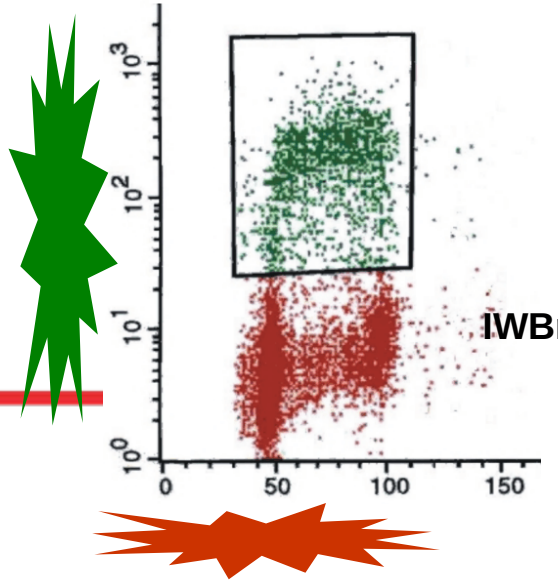


Jodek propydyny



Analiza cytofluorymetryczna





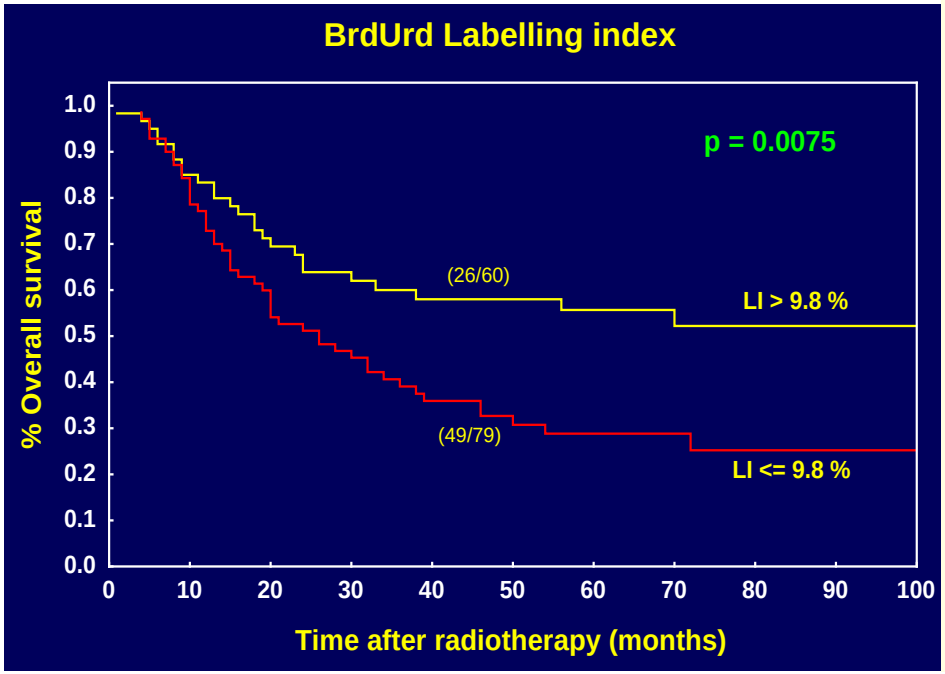
$$IWBrdUrd = \frac{\blacksquare}{\blacksquare\ \blacksquare} \times 100\%$$

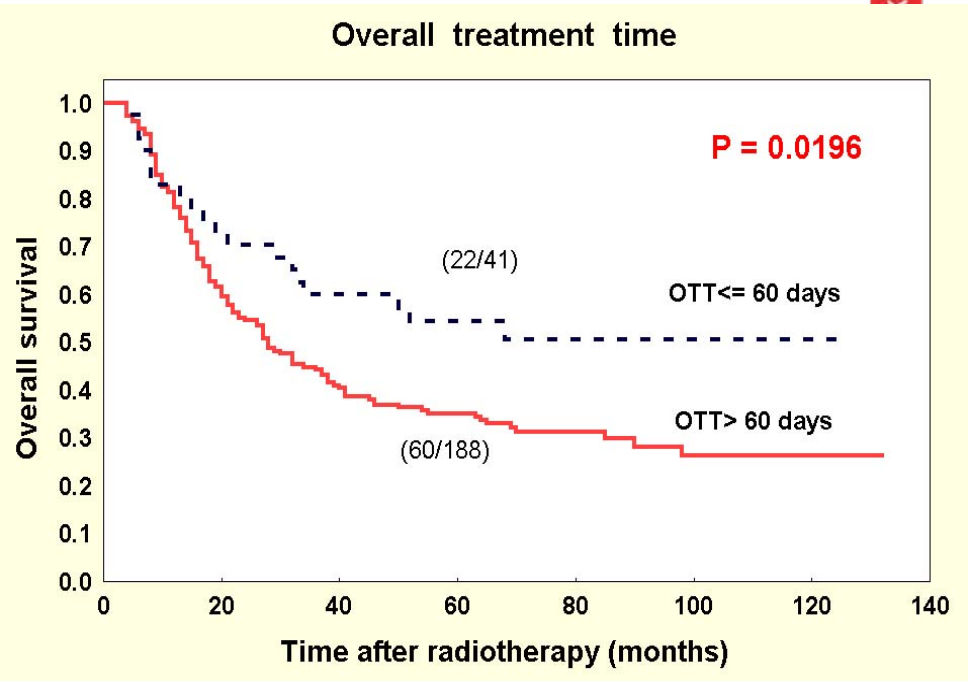
IW BrdUrd - odsetek komórek, które wbudowały BrdUrd

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Chore na raka szyjki macicy leczone wyłącznie RT

260 chorych, FIGO IB-IIIB). Leczenie: XRT + brachyterapia (BRT)





Analiza Coxa – pozytywne czynniki prognostyczne dla OS

Wiek (> 50 lat),
Poziom Hb > 116 g/L
IW_{BrdUrd} > 9.6 %,
Diploidia nowotworu
CCL (OTT) ≤ 60 dni

Poprawa leczenia – CHT lub uwrażliwiacze u młodszych chorych z powoli proliferującymi nowotworami

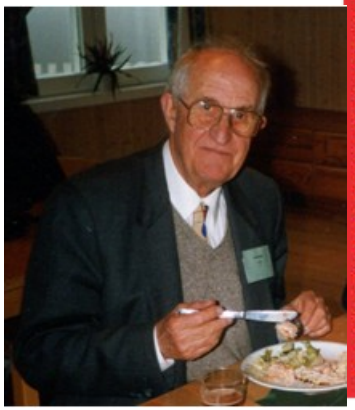
CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W KRAKOWIE

(Gasinska A et al. Radiother Oncol;1999;50,77-84, Gasinska A et al. Acta Oncol 2004; 43:657-666)

KRAKOW.PL

CCU

Obliczanie Dawek Efektywnych Biologicznie (BED)



Jack Fowler

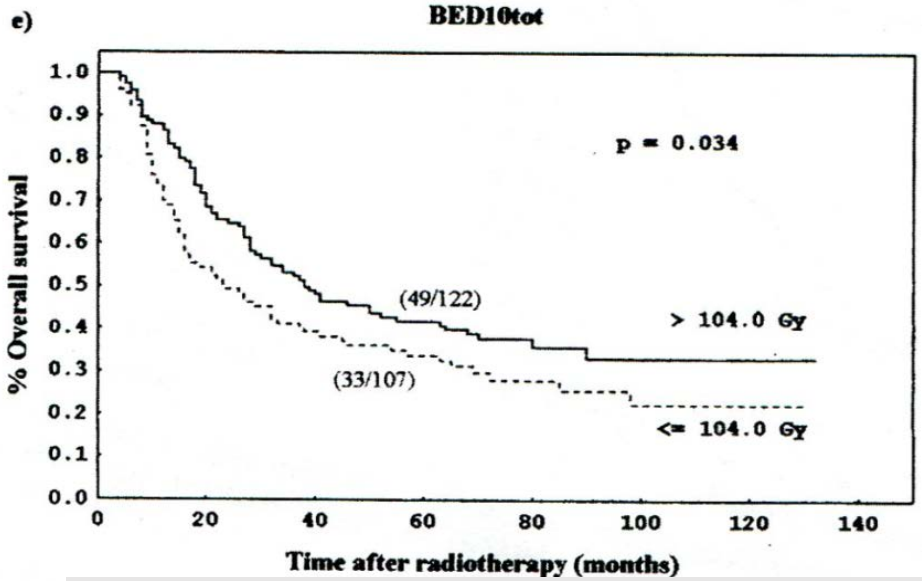
WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

BED określa ilościowo biologiczny efekt każdego schematu RT

BED_{10} tot = $BRABED_{10}$ + $XRTBED_{10}$

$$BED = \frac{E}{\alpha} = nd\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) - \frac{\log_e 2(T - T_k)}{\alpha T_p}$$

n – number of fractions, d – dose fraction
α/β = 10 Gy ,
α = 0.3±1 Gy^{-1} (intrinsic radiosensitivity)
T – overall treatment time (OTT)
Tk – start of repopulation = 28 days
Tp – potential doubling time (Tpot)



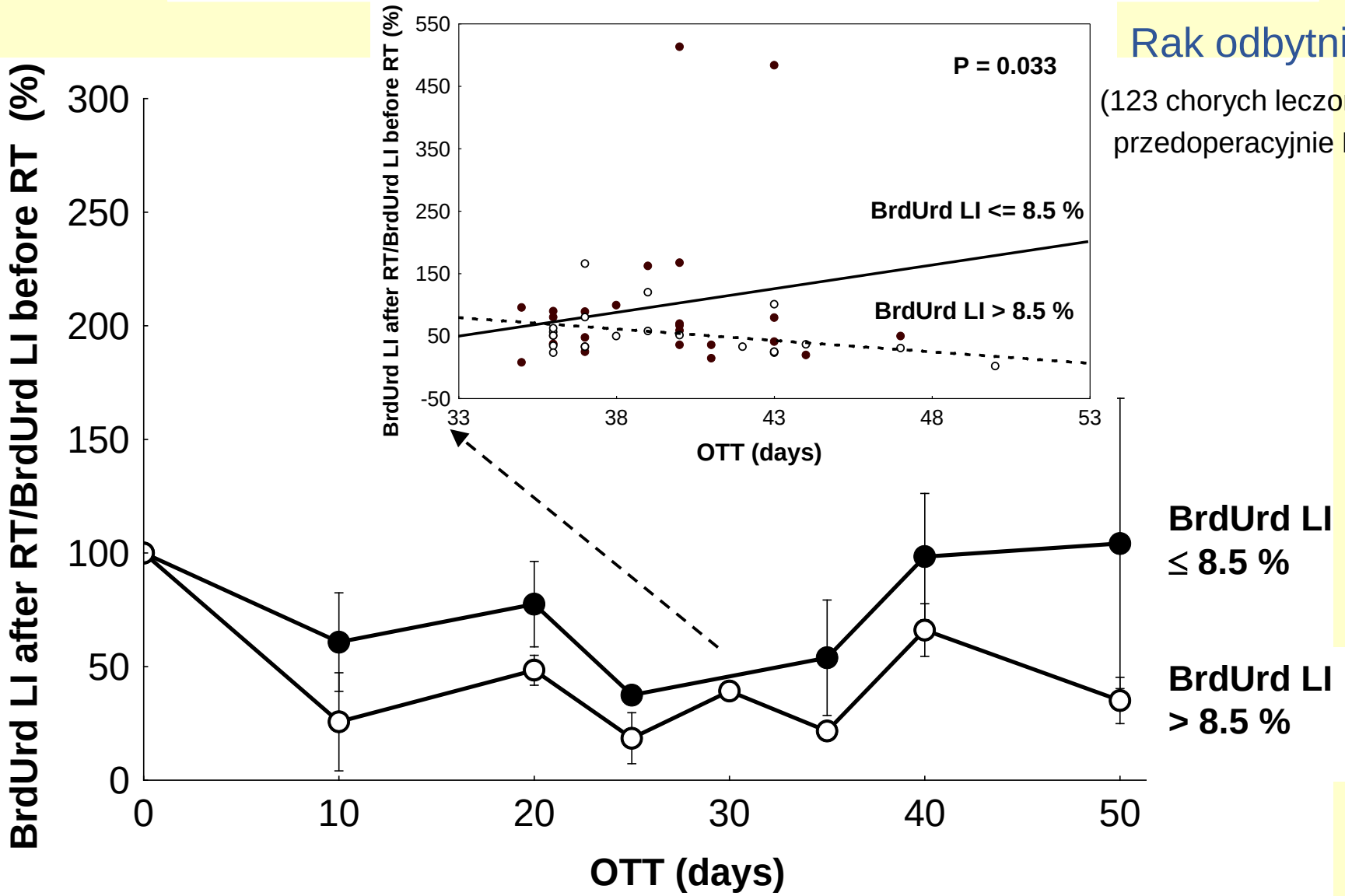
Średni BED_{10} tot = 104.0 Gy
(zasięg 23.7 – 186.5 Gy)

Wyższe BEDs i krótszy CCL zapewniają lepsze wyniki leczenia chorych na CCU

(Urbanski K et al. Neoplasma 2004;51:228-238)

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W KRAKOWIE

Przyspieszona repopulacja powoli proliferujących komórek nowotworowych



Rak odbytnicy

(123 chorych leczonych przedoperacyjnie RT)

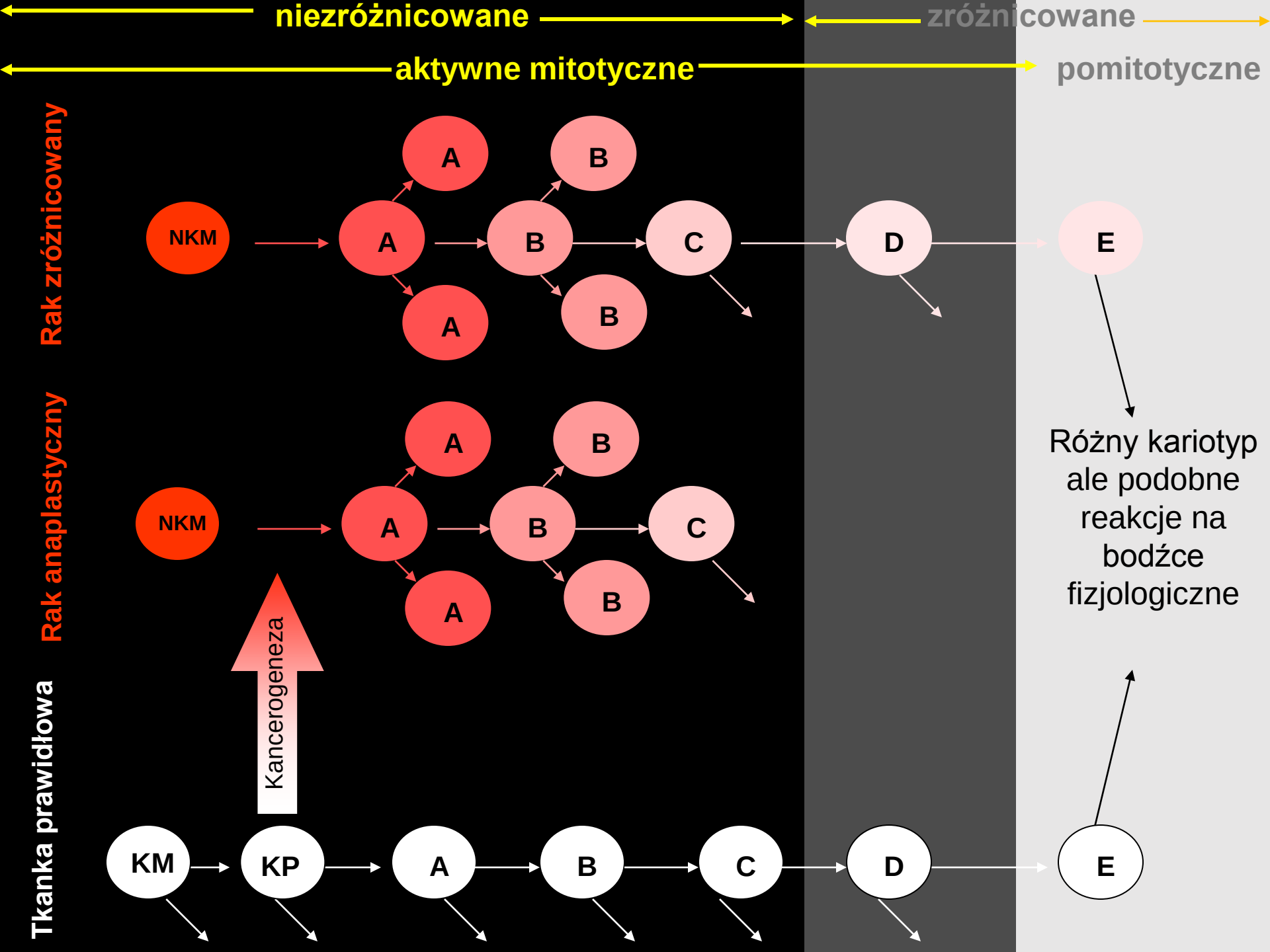
(Gasinska A et al. J Gastrointest Surg. 2007;11:520-528)

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

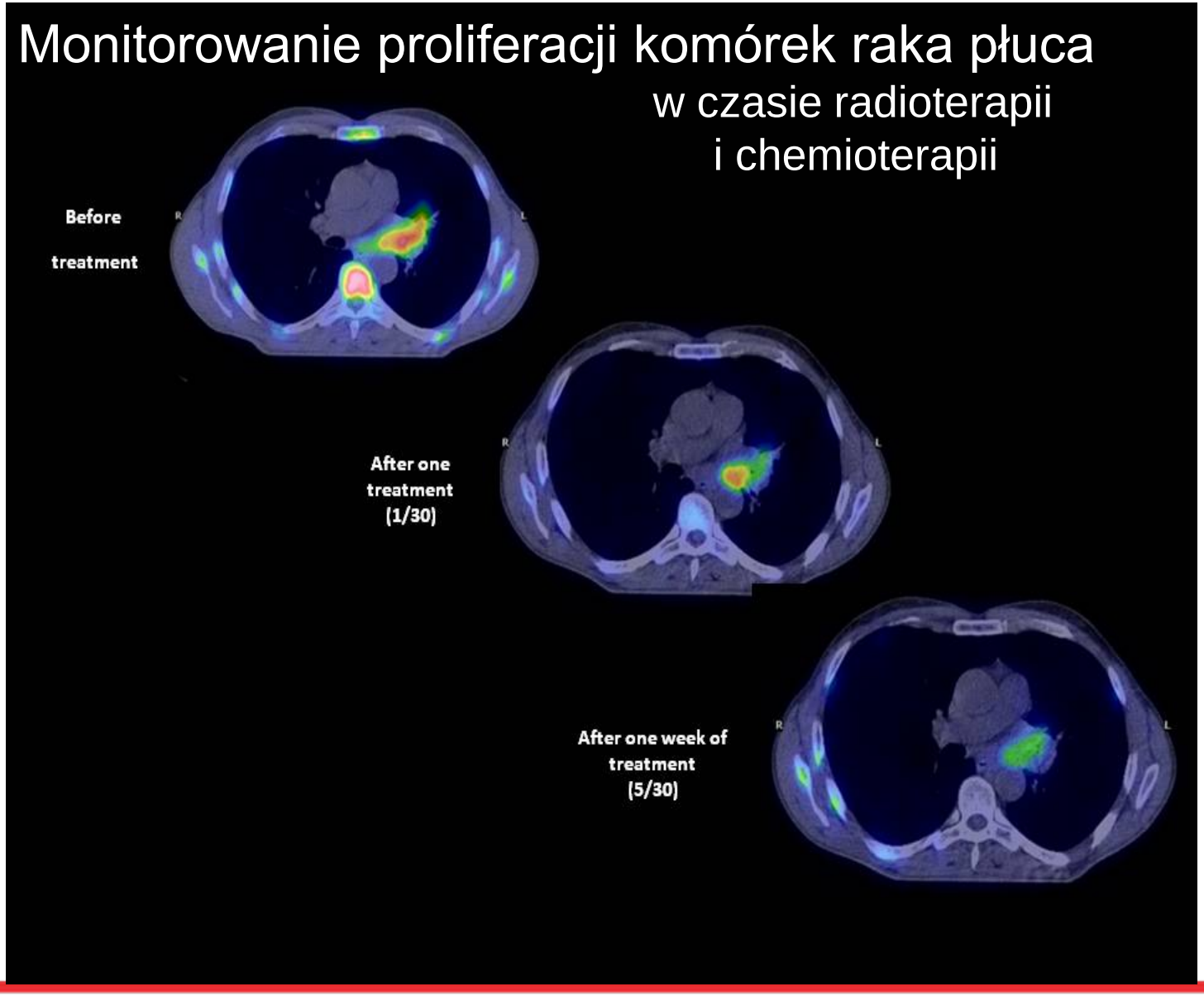
Znaczenie prognostyczne IWBrdUrd dla przeżycia całkowitego chorych o różnych lokalizacjach narządowych

Typ nowotworu	N	IW_{BrUdR} (%) Mean (range)	Punkt odcięcia dla IW (%) (znaczenie prognostyczne)	Autor
Glejak (chirurgia) (chirurgia i RT) zróżnicowany (AI–II) anaplastyczny (AIII-IV)	245 72	2.5 (0.3 – 16.2) 1.7 3.4	↓ 2,3 (+)	***Gasinska A*** *et al. Folia Histochem Cytobiol 2000,* ***Gasinska A*** *et al. Clin Oncol 2006*
Rak szyjki macicy (RT)	260	10.3 (1.0 – 33.1)	↑ 9.8 (+)	***Gasinska A*** *et al. Radiother Oncol 1997*
Rak płuca (chirurgia)	8	6.4 (0.6 – 21.1)	↑ 4.1 (+)	***Gasinska A*** *et al. Lung Cancer 1997*
Rak odbytnicy (przedoperacyjna RT + chirurgia)	132	7.9 (1.0 – 24.2)	(BrdUrdLI + P53-) ↓ 7.9 (+)	***Gasinska A*** *et al. J Gastroint Surg 2007* ***Gasinska A*** *et al. J Gastrointest Surg 2011*
Nowotwory terenu głowy i szyi (RT)		7.5 (1.3 – 25.0)		
Rak piersi (chirurgia)	20	2.5 (0.9 – 5.8)		

KRAKOW.PL


niezróżnicowane
zróżnicowane
aktywne mitotyczne
pomitotyczne
Rak zróżnicowany
NKM
A
A
A
B
B
B
C
D
E
Rak anaplastyczny
NKM
A
A
A
B
B
B
C
Różny kariotyp ale podobne reakcje na bodźce fizjologiczne
Kancerogeneza
Tkanka prawidłowa
KM
KP
A
B
C
D
E

Monitorowanie proliferacji komórek raka płuca w czasie radioterapii i chemioterapii

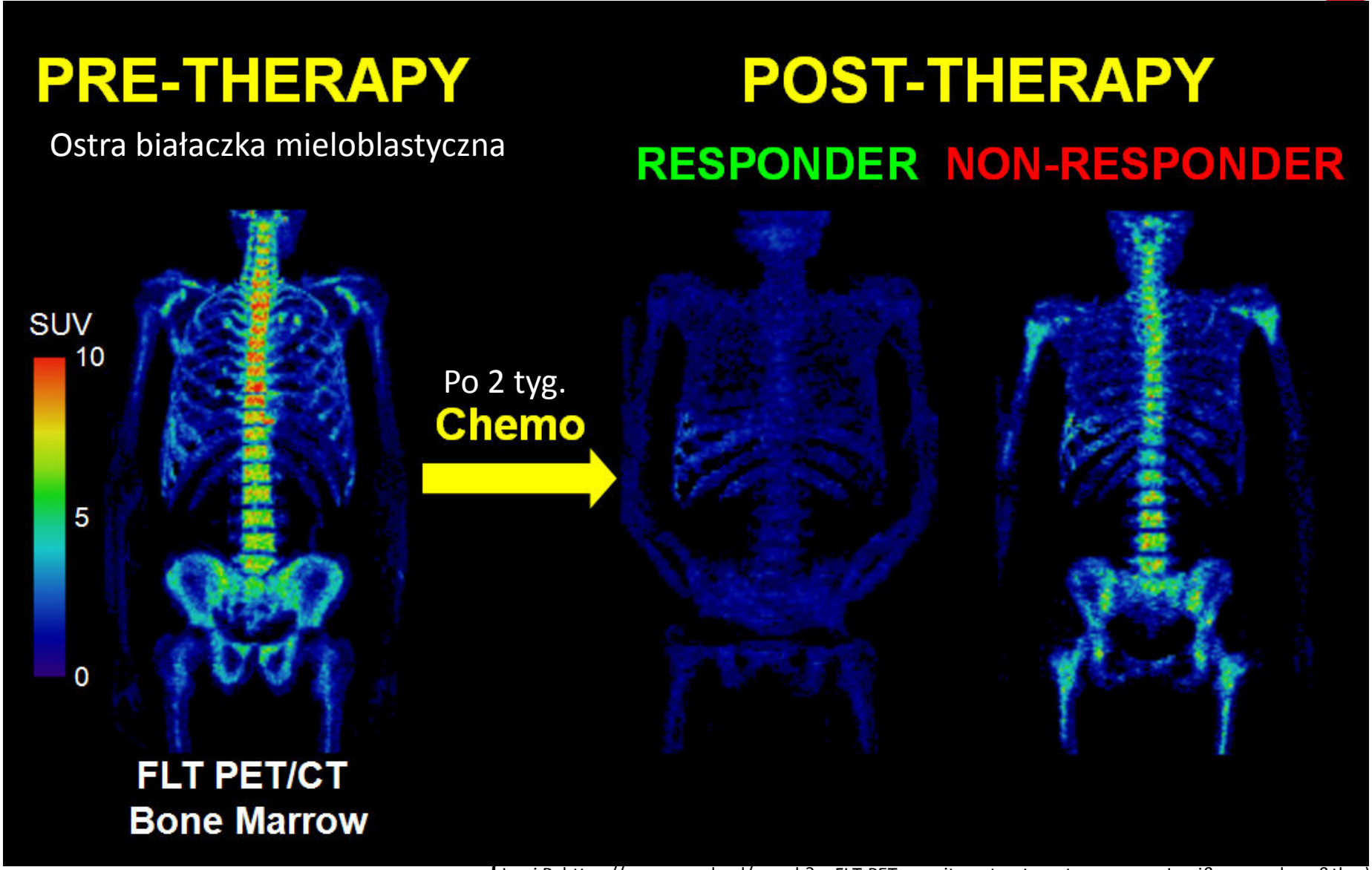


PET/CT

FLT- fluoro-tymidyna

(Everitt S et al. Peter MacCallum Cancer Centre, AU)

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL



(Jeraj R. https://www.google.pl/search?q=FLT-PET+monitors+treatment+response+Jeraj&source=lnms&tbm)

SUV – znormalizowany wskaźnik wychwytu

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W KRAKOWIE

Promieniowrażliwość właściwa

promieniowrażliwość zależna od genomu

Różnice w tolerancji chorych na leczenie napromienianiem zależą od czynników genetycznych, tj. wrodzonej lub nabytej promieniowrażliwości.

Cel wykonania oceny promieniowrażliwości komórek nowotworowych i komórek tkanek prawidłowych:

- wykazanie różnic w promieniowrażliwości nowotworu (promieniowrażliwy, promieniooporny)
- przewidzenie nasilenia uszkodzenia tkanek prawidłowych (wczesny, późny odczyn popromienny).

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Strategie związane z oceną promieniowrażliwości właściwej komórek

Duża promieniowrażliwość komórek prawidłowych – duże nasilenie odczynów popromiennych - obniżenie dawki całkowitej na guz.

Wyróżnienie opornych na promieniowanie nowotworów może sugerować:

- podwyższenie dawki promieniowania
- zastosowanie alternatywnego leczenia: chirurgii albo uzupełniającej chemioterapii,
- stosowanie ultrafrakcjonowanej radioterapii, lub
- promieniowania o dużej gęstości jonizacji (protonów, jonów węgla ^{12}C)

Terapia neutronowa w Krakowie

Określenie Względnej Skuteczności Biologicznej neutronów

$WSB = D_{stand}/D_{test}$
wywołującej ten sam efekt biologiczny

Adam Michałowski

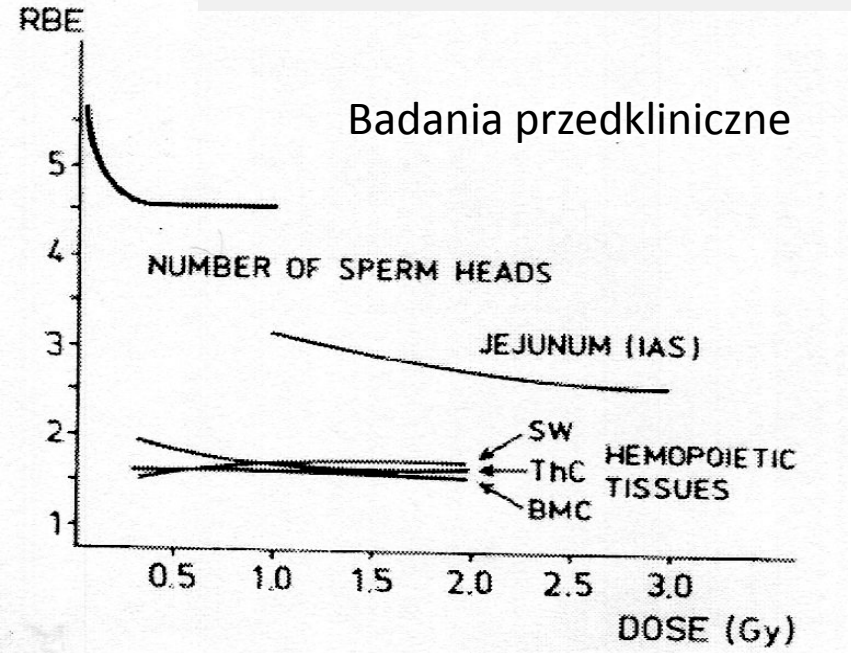


Fig. 4. Values of the relative biological effectiveness (RBE) obtained in Kraków, based on the number of spermatozoa, intestine absorbtive surface (IAS) and hemopoietic tissues (SW — spleen weight, Th C — thymus cellularity, BMC — bone marrow cells).

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

PREZYDENT MIASTA KRAKOWA

przyznaje

Doc. dr hab. JANOWI SKOŁYSZEWSKIEMU
Dr inż. JERZEMU HUCZKOWSKIEMU
Doc. dr hab. ADAMOWI MICHAŁOWSKIEMU
Dr BARBARZE ŁAZARSKIEJ
Mgr ANNIE GASIŃSKIEJ
Mgr EDWARDOWI BYRSKIEMU
Dr MARIANOWI REINFUSSOWI
Dr ALINIE CHRZANOWSKIEJ
Lek. med. KRZYSZTOFOWI URBAŃSKIEMU
Dr STANISŁAWOWI KORZENIOWSKIEMU
Mgr STANISŁAWOWI ŁAZARSKIEMU
Mgr BRONISŁAWOWI WOJNIAKOWI

NAGRODĘ MIASTA KRAKOWA

za wdrażanie osiągnięć w dziedzinie
NAUKI I TECHNIKI w roku 1979

EDWARD BARSZCZ
PREZYDENT M. KRAKOWA

Kraków, styczeń 1980 r.

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 8, pp. 1781–1786
Printed in the U.S.A. All rights reserved.

0360-3016/82/101781-06$03.00/0
Copyright © 1982 Pergamon Press Ltd.

1982 rok

● *Brief Communication*

A PRELIMINARY REPORT ON THE CLINICAL APPLICATION OF FAST NEUTRONS IN KRAKOW

JAN SKOŁYSZEWSKI, M.D., EDWARD BYRSKI, M.SC., ALINA CHRZANOWSKA, M.D., ANNA GASIŃSKA, M.SC AND MARIAN REINFUSS, M.D.
Instytut Onkologii, 31-115 Kraków, Garncarska 11, Poland

JERZY HUCZKOWSKI, PH.D. AND BARBARA LAZARSKA, PH.D.
Instytut Fizyki Jadrowej, 31-342 Kraków, Radzikowskiego 152, Poland

ADAM MICHAŁOWSKI, M.D.
Medical Research Council Cyclotron Unit, Hammersmith Hospital, London W12 OHS, England

and

JANUSZ MEDER, M.D.
Instytut Onkologii, 02-034 Warszawa, Wawelska 15, Poland

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W KRAKOWIE

Radiat Environ Biophys (2014) 53:745–754
DOI 10.1007/s00411-014-0559-0

ORIGINAL PAPER

Relative biological effectiveness of the 60-MeV therapeutic proton beam at the Institute of Nuclear Physics (IFJ PAN) in Kraków, Poland

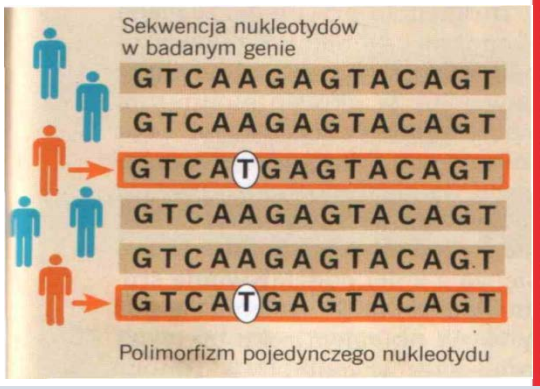
Dorota Słonina · Beata Biesaga · Jan Swakoń · Damian Kabat · Leszek Grzanka · Marta Ptaszkiewicz · Urszula Sowa

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Stanowisko do protonowej radioterapii oka w Centrum Cyklotronowym Bronowice

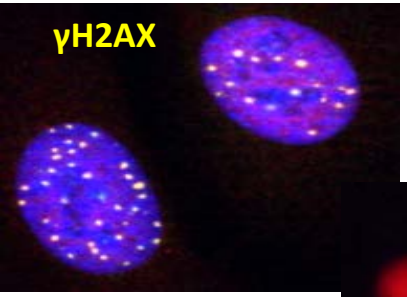
Ocena promieniowrażliwości komórek

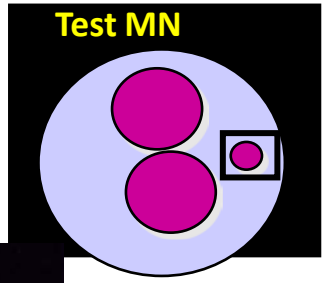
- **mutacje genowe (Gene-adjusted RT ?)**
- **polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP)**
  badania asocjacyjne całego genomu (GWAS)
- **testy oceniające popromienne uszkodzenia DNA**
  test kometowy, histon γH2AX
- **testy cytogenetyczne**
  test mikrojądrowy – test MN
  ocena aberracji chromosomowy
  hybrydyzacja *in situ* (FISH, fluo
  zdolności do naprawy podwójn
- **immunohistochemiczna ocena ekspr**
  Ku 70/86, ATM, P53, BRCA

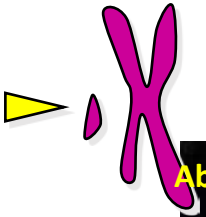


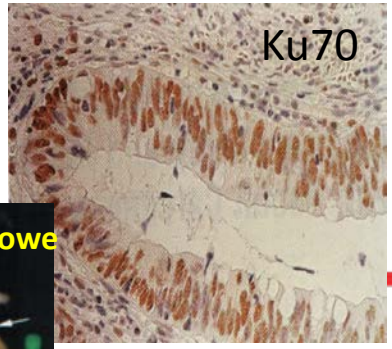
WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

SNP (single nucleotide polymorphism) - polimorfizm pojedynczego nukleotydu - zjawisko zmienności sekwencji DNA, która polega na zmianie pojedynczego nukleotydu (A, T, C, G) pomiędzy osobnikami.

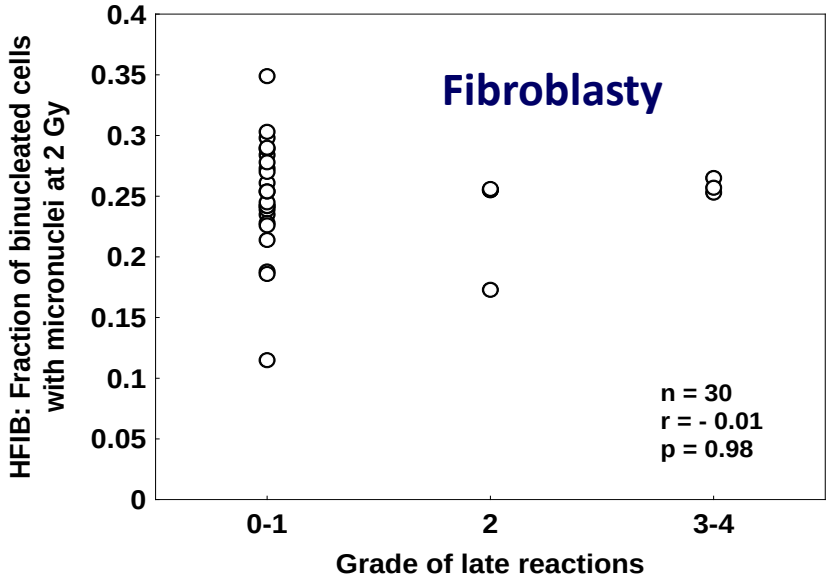


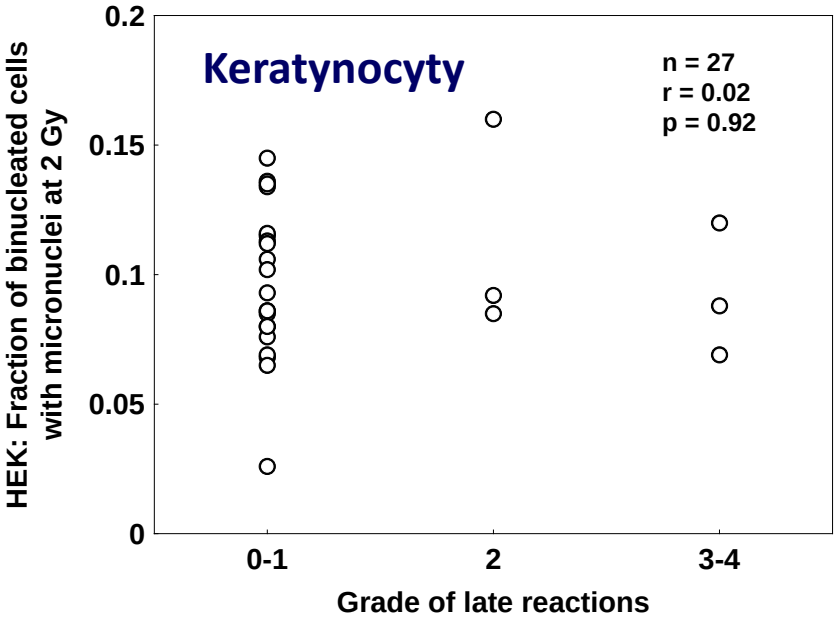


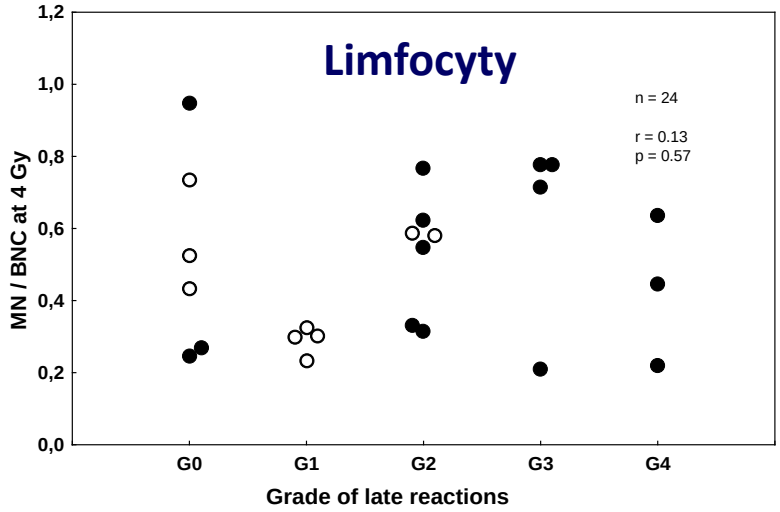




Brak korelacji pomiędzy promieniowrażliwością komórek prawidłowych a nasileniem odczynów popromiennych po RT (test MN)







(Słonina D et al. Int J Radiat Biol 2000;76:1255-1264)
(Słonina D et al. Int J Radiat Biol 2008;84:421-428)

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

2004 rok

NEOPLASMA, 51, 4, 2004

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

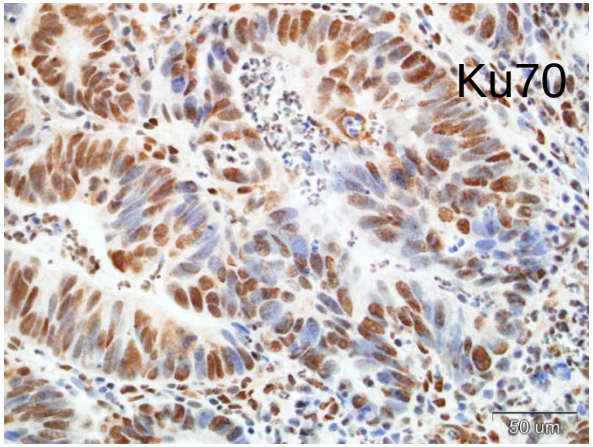
Are stromal fibroblasts from cervical tumors suitable to predict normal tissue radiation reaction?*

A. GASINSKA[1,2], A. ADAMCZYK[1], Z. KOJS[3], I. SZUMIEL[4]

Fibroblasty zrębu nowotworu nie są odpowiednim modelem dla przewidywania nasilenia późnych odczynów popromiennych tkanek prawidłowych.

(odpowiedź na promieniowanie zależy od wieku dawcy i stadium zaawansowania nowotworu).

Prof. Iza Szumiel

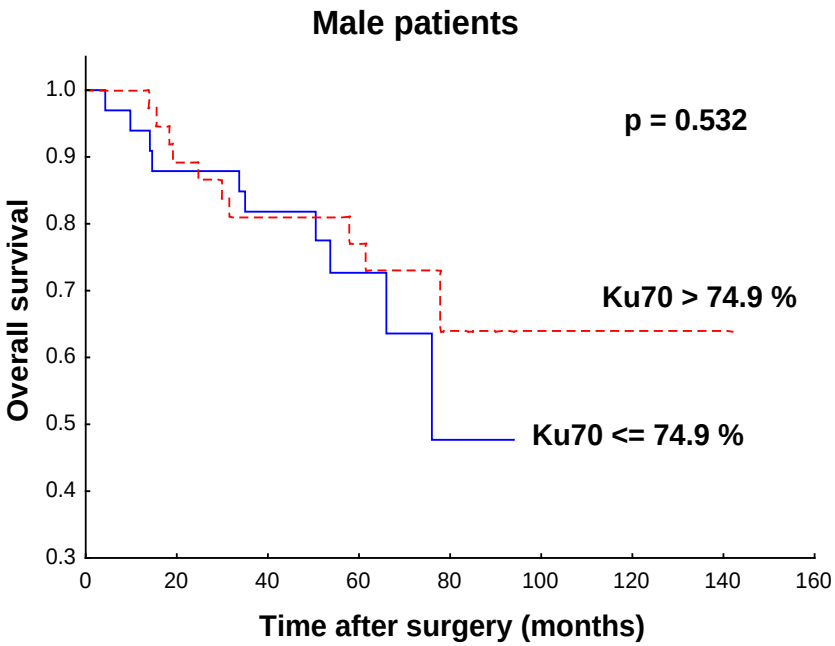


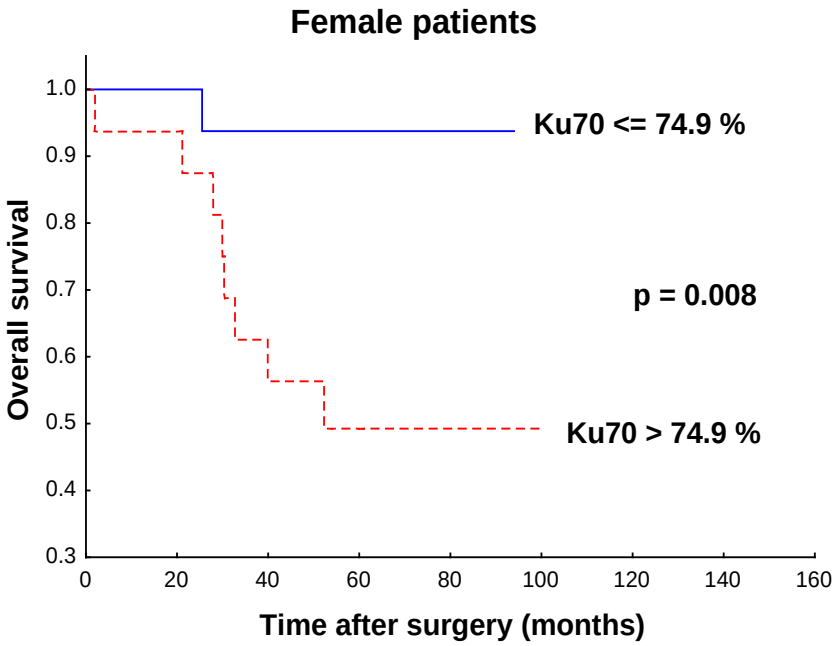
Rak odbytnicy

Przeżycie całkowite

Mała ekspresja Ku70 pozytywny czynnik prognostyczny dla kobiet

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

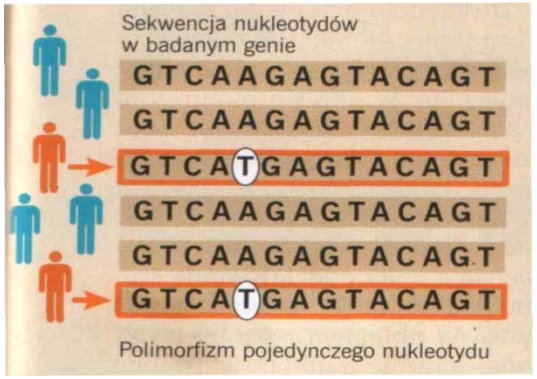




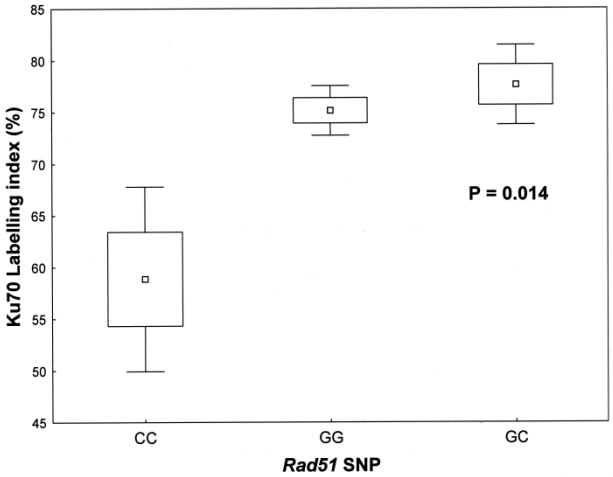
(Gasinska A i wsp. Rep Pract Oncol Radiother 2017)

Chorzy na raka odbytnicy leczeni przedoperacyjnie napromienianiem

Różnica w efektywności naprawy popromiennych uszkodzeń DNA (**polimorfizm genu *RAD51* 135G>C** i ekspresja białka Ku70) przyczyną różnic w przeżyciu chorych po przedoperacyjnej RT.



SNP - zmiana pojedynczego nukleotydu



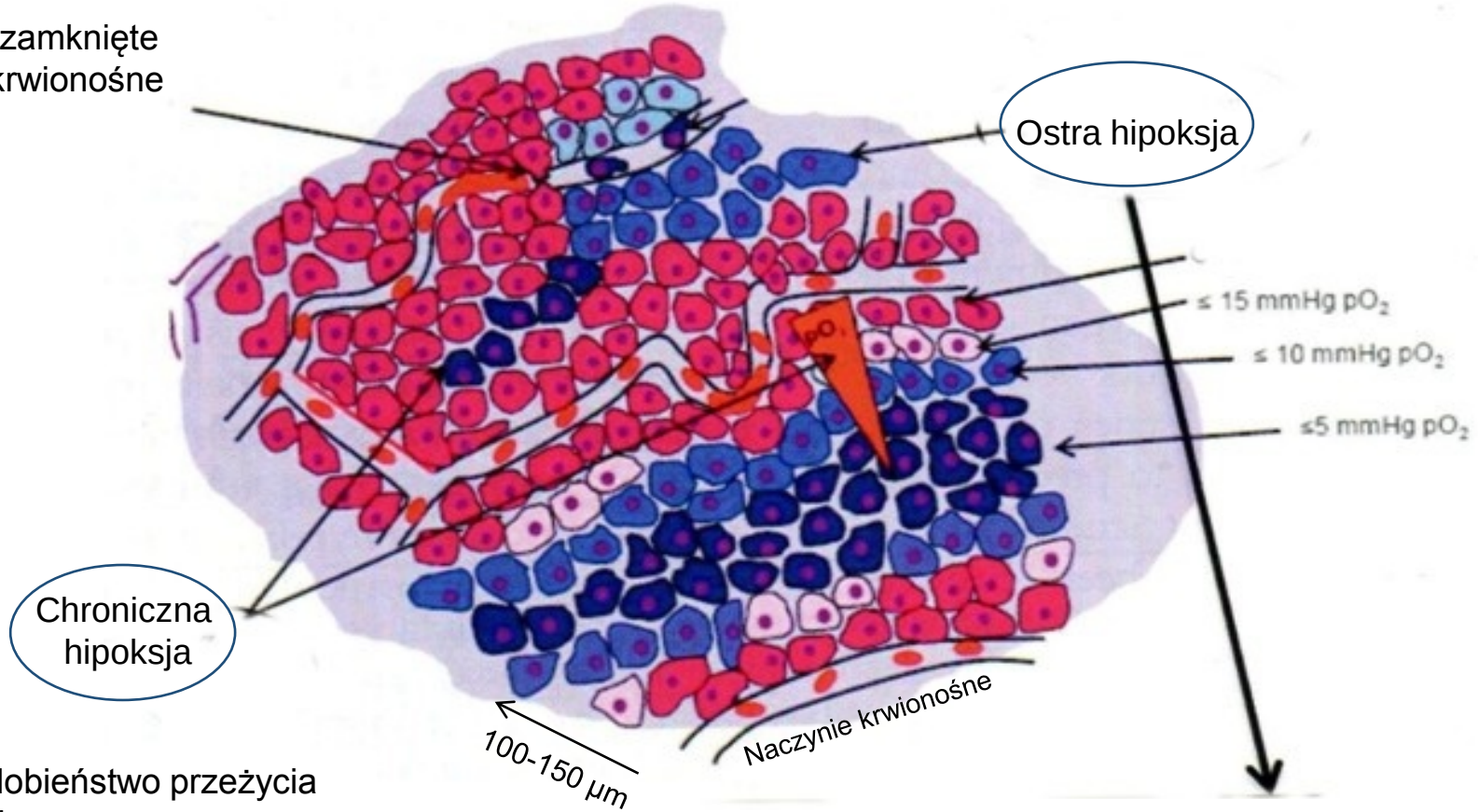
Genotyp CC odpowiedzialny za istotnie dłuższe przeżycie chorych oraz brak wznów i przerzutów.

(Gasińska A et al. Clin Colorectal Ca submitted)

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Hipoksja

Chwilowo zamknięte naczynie krwionośne



- > prawdopodobieństwo przeżycia
- indukcja angiogenezy
- przeprogramowanie metaboliczne - glikoliza
- indukcja autofagii

- duża możliwość reoksygenacji
- wzrost genetycznej niestabilności i potencjału do inwazji i przerzutowania

KRAKOW.PL

Hipoksja - negatywny czynnik prognostyczny - powoduje oporność na leczenie

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Chemioterapia

W hipoksycznych lub zakwaszonych regionach nowotworu - zmniejszone dotarcie leków i ich aktywność.
Adaptacja komórek do hipoksji sprzyja chemio-oporności.

Większość chemioterapii jest mniej skuteczna

Chirurgia

Biologiczna odpowiedź na hipoksję - zwiększona ruchliwość i inwazyjność, co powoduje powstawanie przerzutów.

Nowotwór jest bardziej narażony na rozsiew w czasie leczenia

Radioterapia

W obecności tlenu promienio-wanie prowadzi do powstawania reaktywnych rodników, które uszkadzają DNA.

W hipoksycznych komórkach nowotworowych podczas radioterapii powstaje 3 razy mniej uszkodzeń DNA

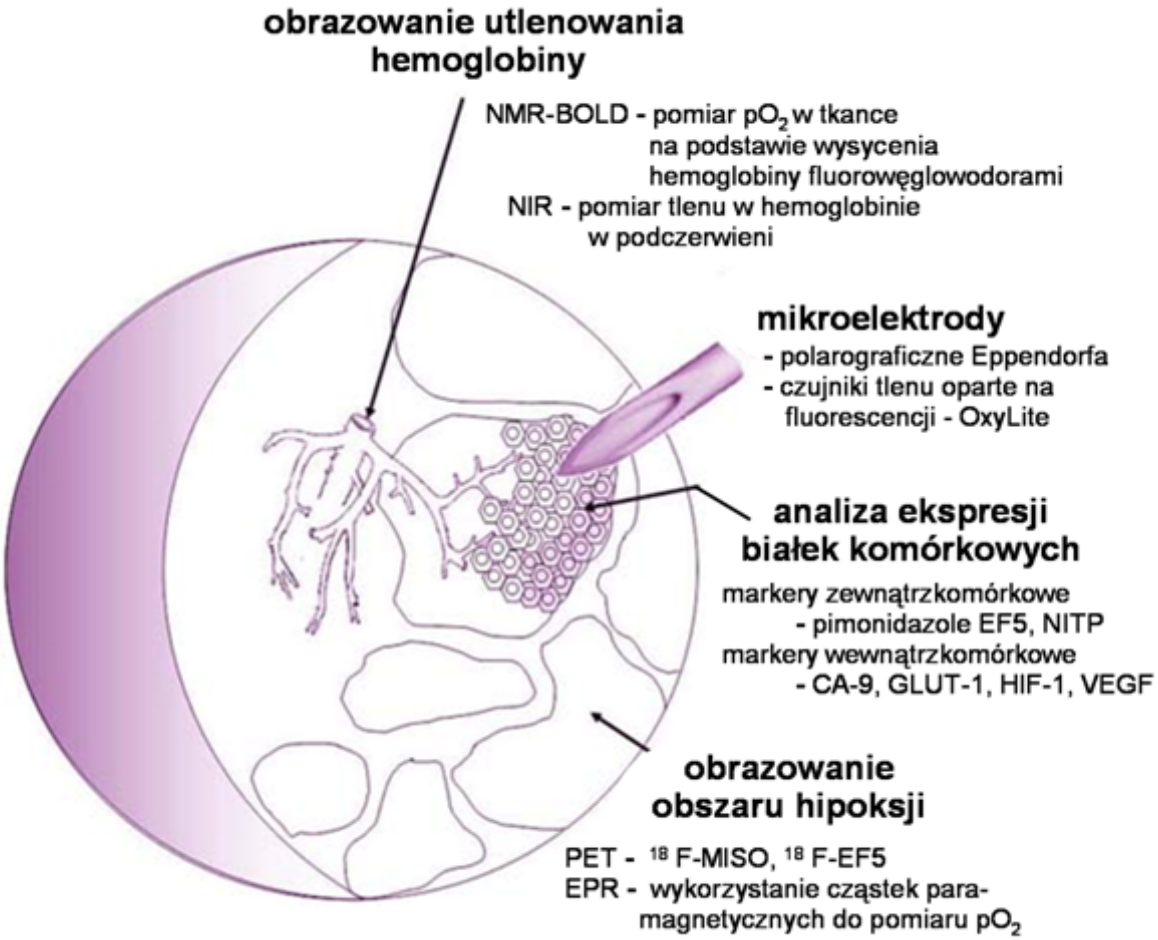
Zwiększona niestabilność genetyczna i zmniejszona naprawa uszkodzeń DNA

Oporność na terapię i złe rokowanie

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W KRAKOWIE

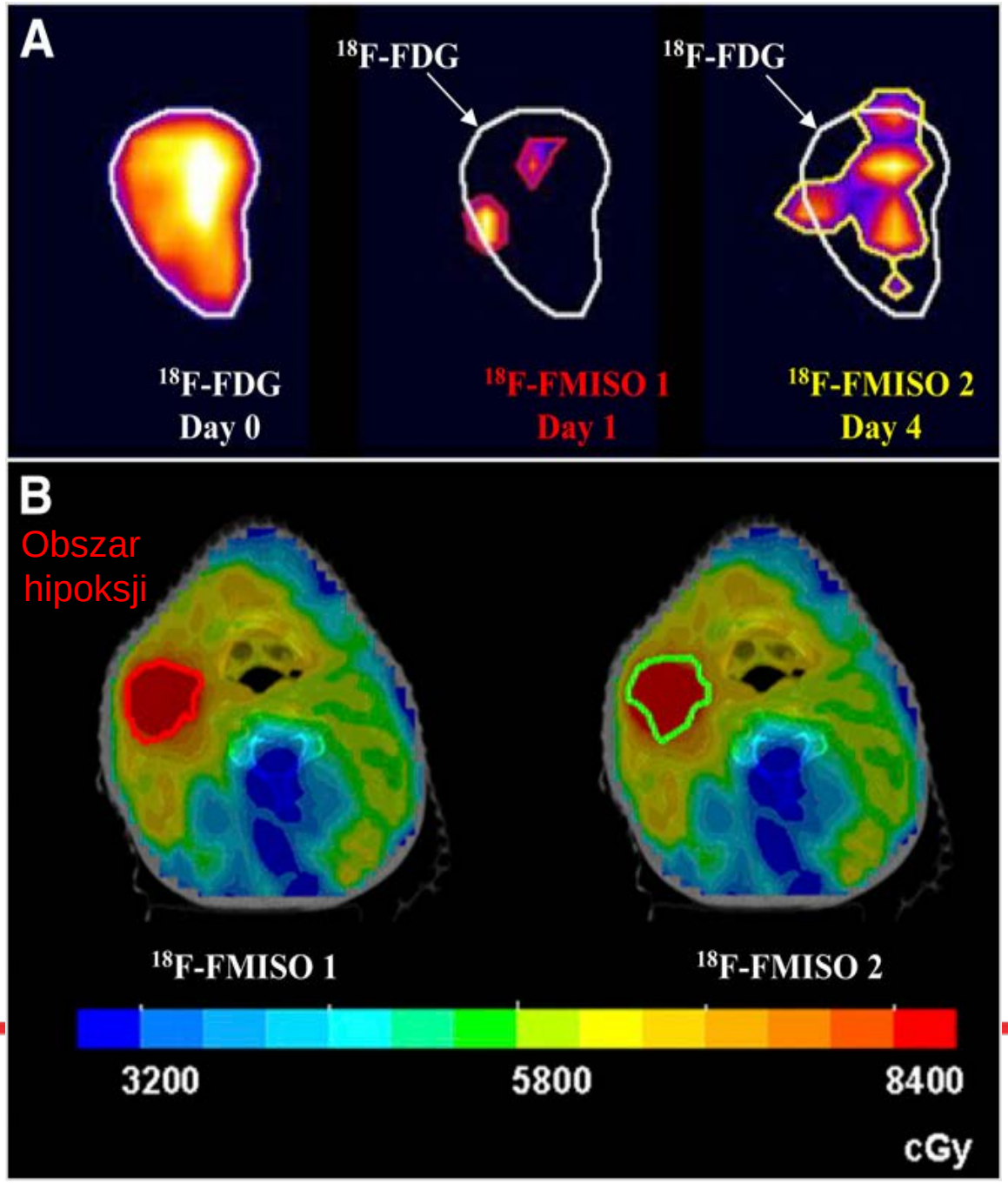
(Hammond EM i wsp. Clin Oncol 26; 277-288: 2014)

Metody wykorzystywane do wyróżniania hipoksji w nowotworze



fluoromisonidazol (^{18}F – MISO, misonidazol znakowany fluorem F18), fluoropochodna etanidazolu (^{18}F-EF5)

WWW.ONKOLOGIA.KR



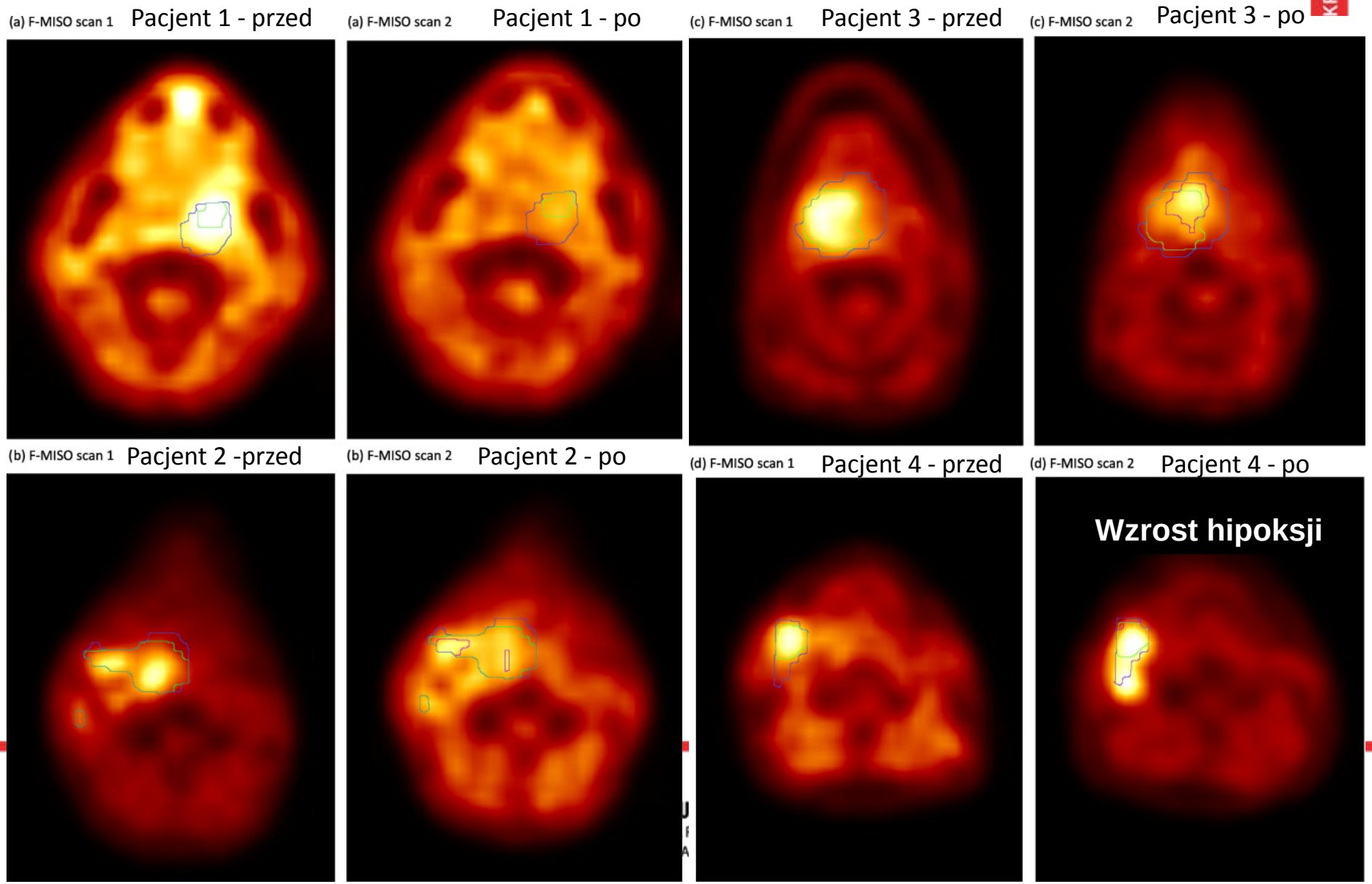
Obrazowanie obszarów hipoksji w raku terenu głowy i szyi w PET na podstawie ^{18}F-misonidazolu (FMISO)

Rozkład dawki w IMRT (na obszar hipoksyczny podano dodatkowo 14 Gy)

(Chitneni SK i wsp. J Nucl Med., 52, 2, 165-168, 2011)

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Skany ^{18}F-MISO-PET dla 4 chorych na raka płaskonabłonkowego terenu głowy i szyi wykazujące obszary hipoksji (Skan 1 – przed leczeniem, skan 2 – 2 tyg po CHT/RT).



(Bittner MI i wsp. Radiother Oncol 108; 511-516: 2013)

Plan wykładu

Dlaczego radiobiologiczne testy nie spełniły naszych oczekiwań ?

Ocena pojedynczego markera i jednorazowa analiza przed leczeniem.

Brak odpowiednich metod analizy i ich standaryzacji – sprzeczne wyniki w różnych ośrodkach.

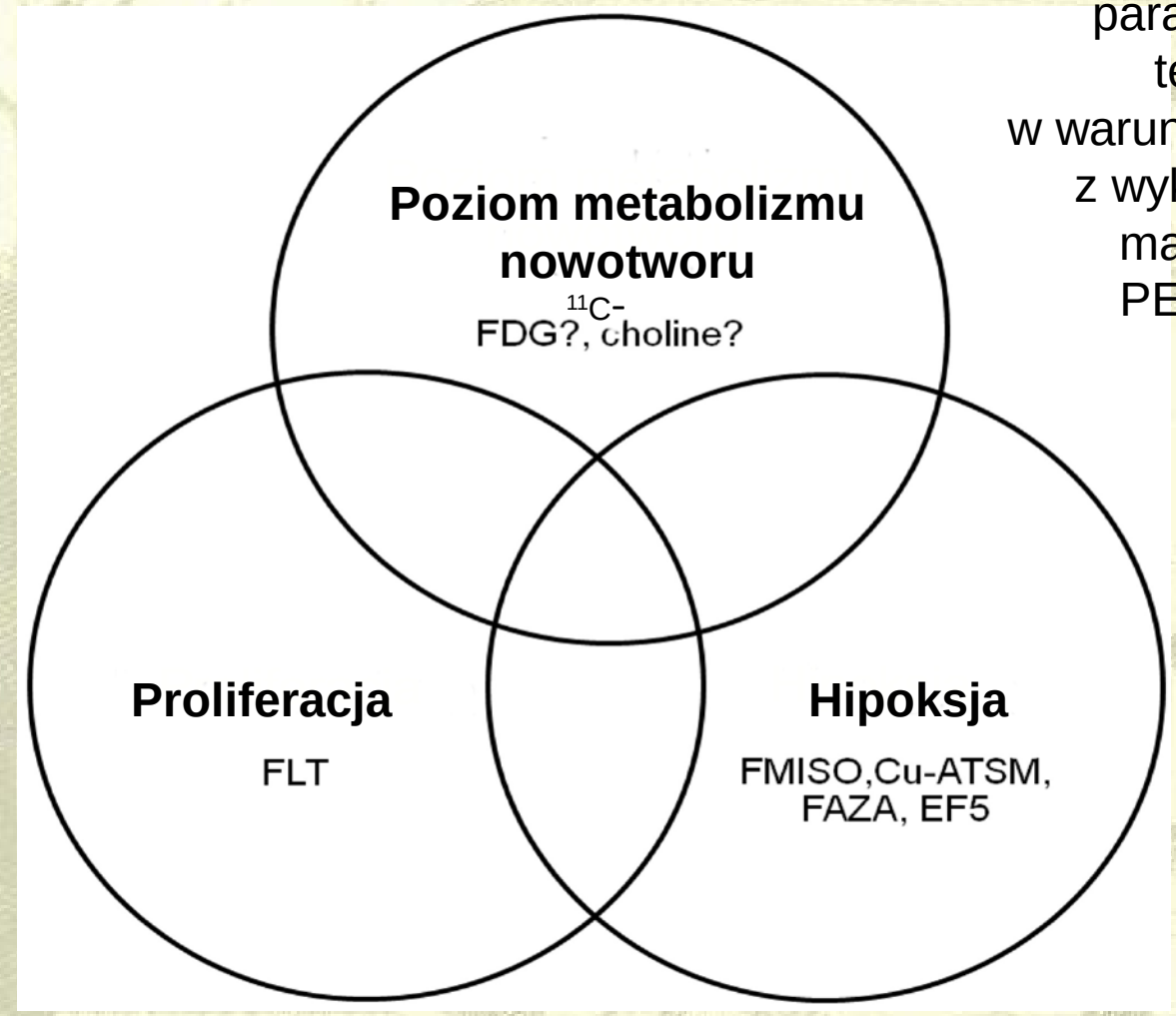
Zróżnicowanie nowotworu ważniejsze od proliferacji.
Promieniowrażliwość - cecha poligeniczna.
Hipoksja zmienna w czasie leczenia.

Radiobiologiczne testy predykcyjne stały się mitem.

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Obrazowanie metabolizmu, proliferacji i hipoksji nowotworu w PET

Predykcyjna rola tych parametrów jest testowana w warunkach klinicznych z wykorzystaniem markerów dla PET/CT/MRI.



FDG-fluorodeoksyglukoza, FLT – fluorotymidyna, FMISO-fluoromisonidazol, Cu-ATSM – Cu 60 diacetylo-bis-N4-metyltiosemikarbazon, FAZA- arabinozyd fluoromycyny, EF5 –fluoropochodna etanizolu

Plan wykładu

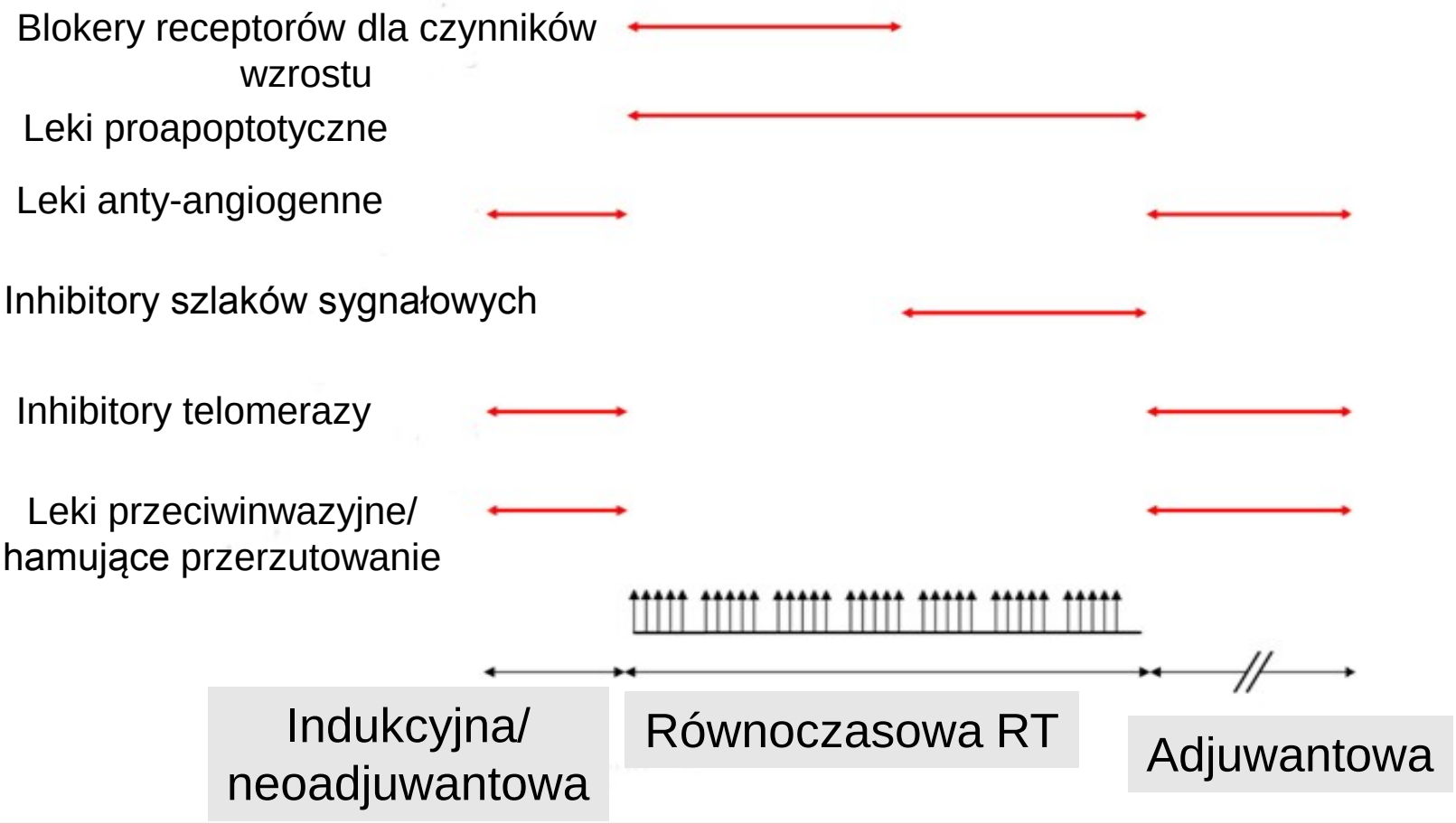
- Biologiczne testy prognostyczne w radioterapii – mity ?
- Biologiczne testy prognostyczne w radioterapii – jaka rzeczywistość ?
- Era biomarkerów w onkologii - jaka przyszłość ?

Testy molekularne

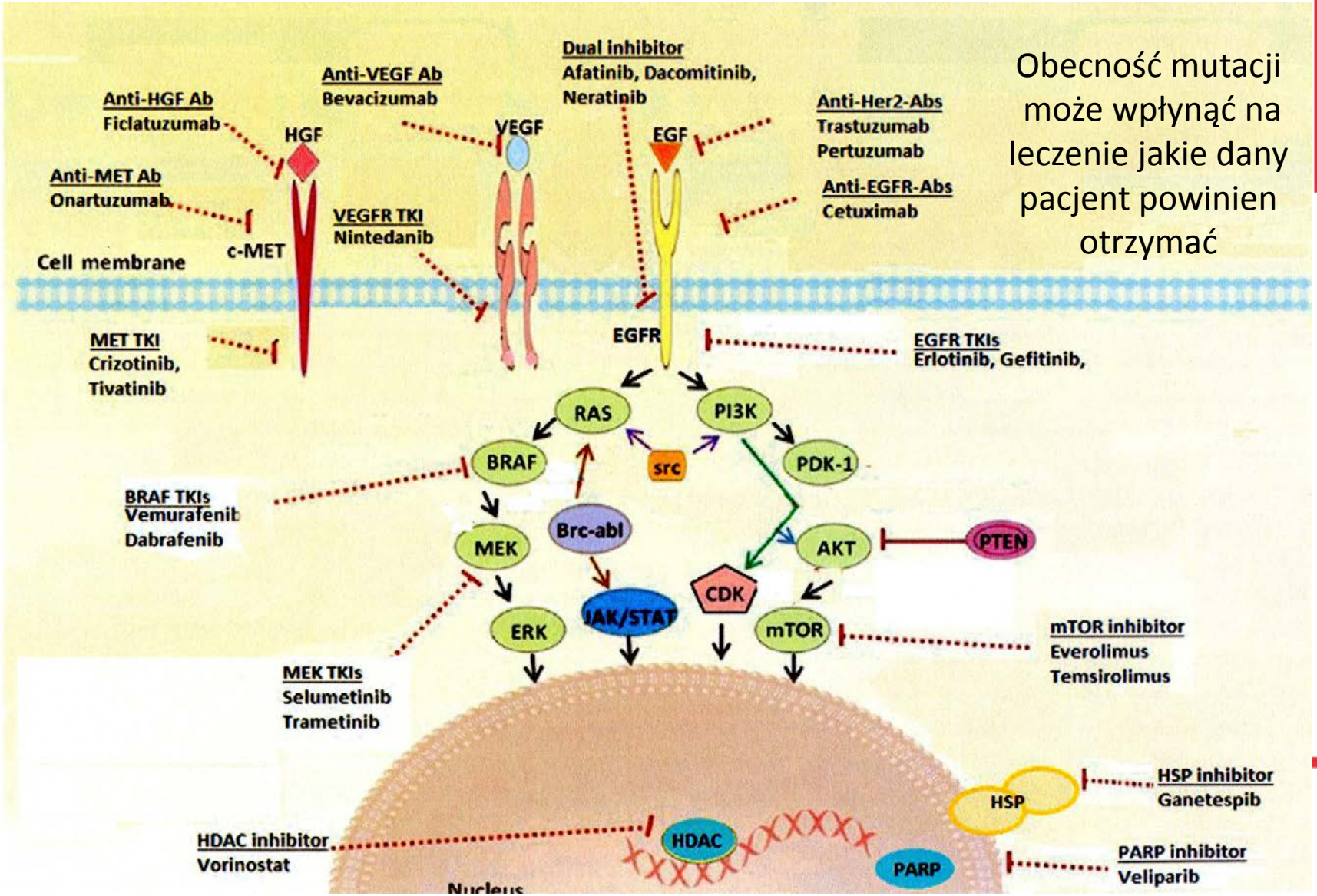
WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Obecnie radioterapia rzadko stosowana jest samodzielnie

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL



Leki stosowane w terapii celowanej/RT



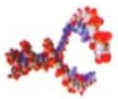
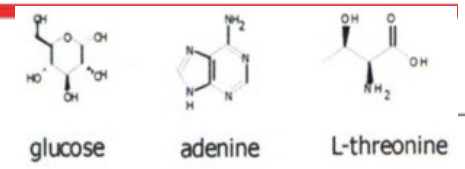
Obecność mutacji może wpłynąć na leczenie jakie dany pacjent powinien otrzymać

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

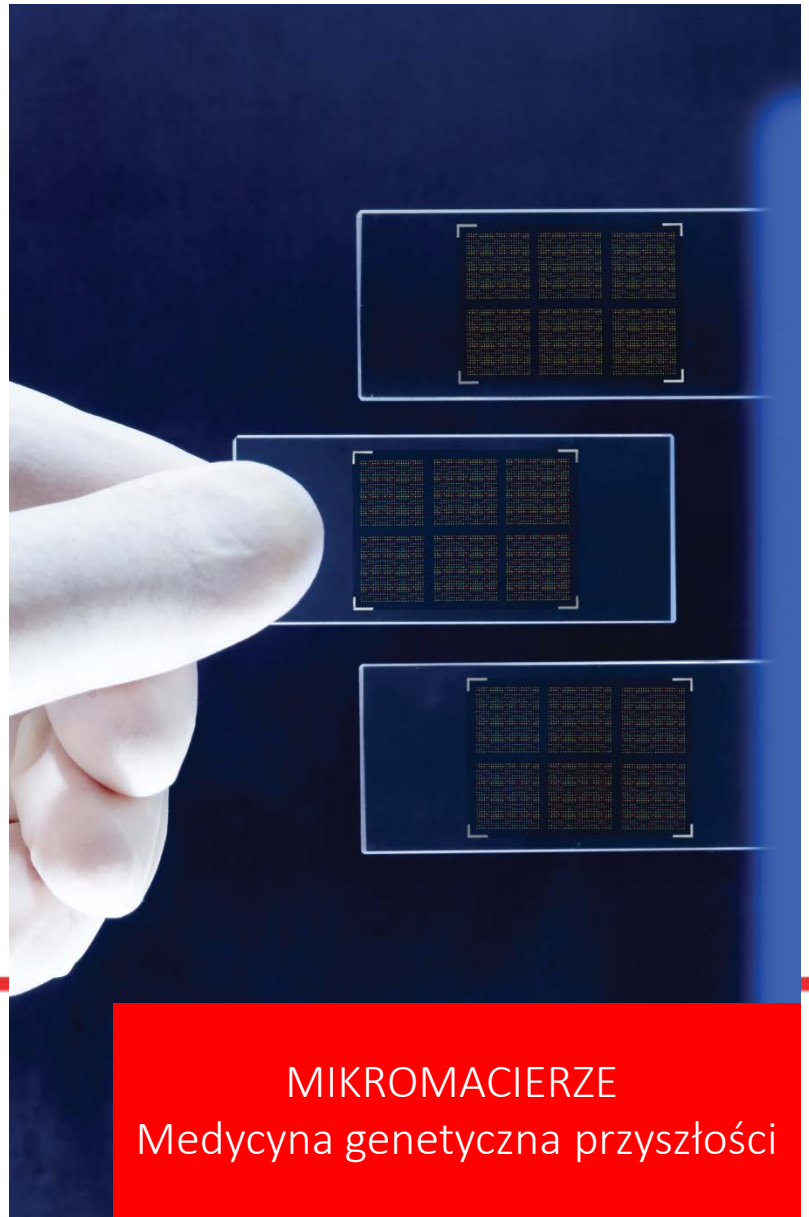
Biomarkery

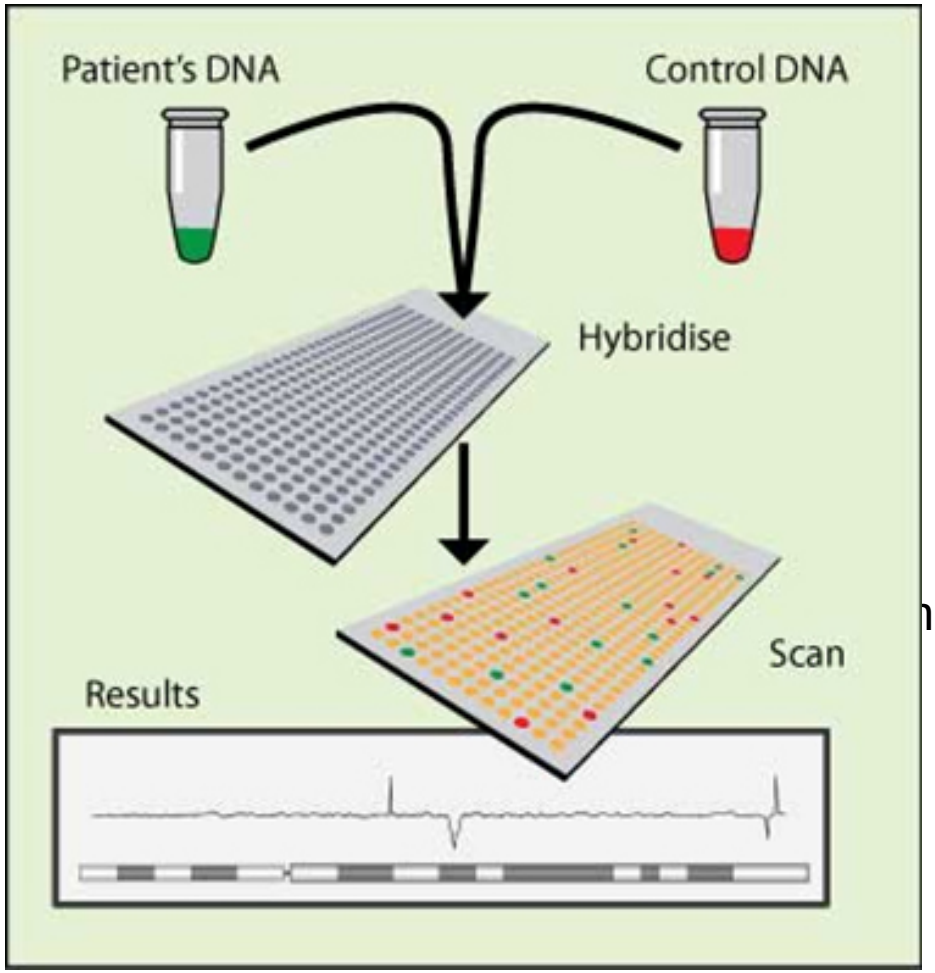
można je zastosować do diagnozowania, odpowiedzi na leczenie, wyboru leczenia lub przewidzenia wznów nowotworu

.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Poziom	Metody	Biomarkery
 **DNA**	GENOMIKA	• kwasy nukleinowe – DNA (gen, grupa genów - mutacje, ekspresja),
RNA	TRANSKRYPTOMIKA	• RNA (mRNA, microRNA, noncoding RNA)
Białka	PROTEOMIKA	• białka (np. enzymy lub receptory), • przeciwciała i peptydy, • zespół zmian, takich jak zmieniony profil białkowy, peptydowy,
 **Metabolity**	METABOLOMIKA	• zmieniony profil metaboliczny (kompletny zestaw metabolitów w komórkach, tkankach, płynach ustrojowych).

Mikromacierz DNA



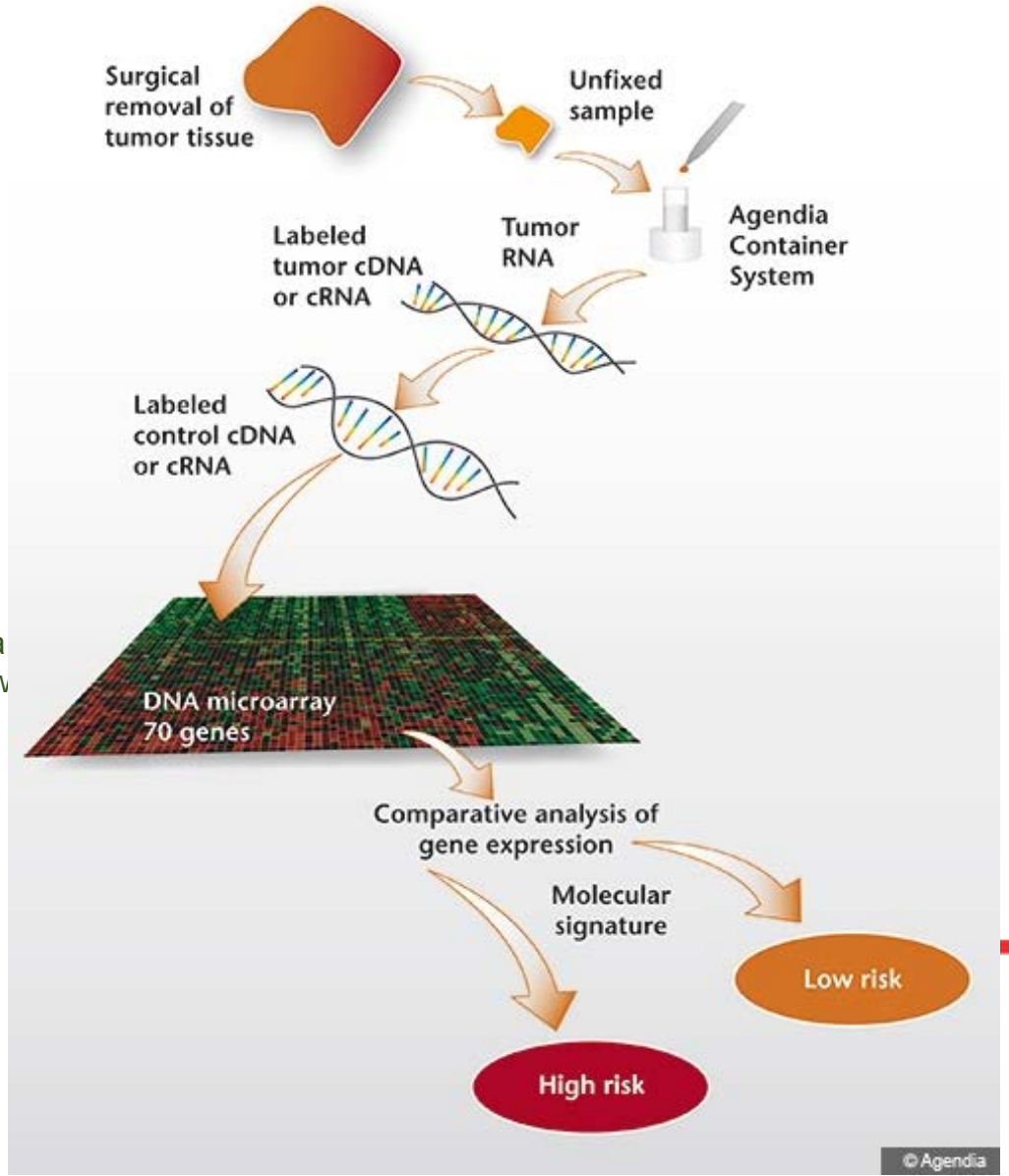


MIKROMACIERZE
Medycyna genetyczna przyszłości

Chorzy z dużym ryzykiem wznowy mogą być lepiej wyróżnieni na podstawie sygnatury genetycznej nowotworu niż cech histopatologicznych czy klinicznych

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Onco*type* DX – 12 genowy test dla raka jelita określa ryzyko wznowy.
ColoPrint (18 genów)
ColDx assay (634 geny)



Rak piersi

określenie podtypu molekularnego, wybór leczenia
przewidzenie wyniku leczenia, wznowy, przerzutów

MammaPrint – profil 70 genów
Oncotype DX – profil 21 genów
Mammostrat (białka)
PAM 50 – 50 genów
IHC4 - Ki-67, ER, PR, i HER2 (białka)
EndoPrint (12 genów)
UP/PAI-1

Czy onkolodzy są odpowiednio przygotowani do wykorzystania wyników badan molekularnych?

Czy pacjenci mają swobodny dostęp do laboratoriów genetycznych ?

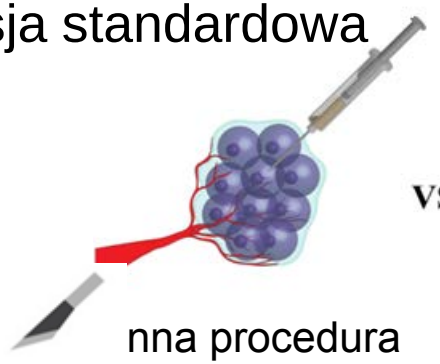
SHARED DECISION-MAKING MEETS GUIDELINE-BASED MEDICINE.

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

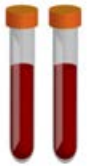
WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Charakterystyka biologiczna nowotworów przeprowadzana jest obecnie na materiale biopsyjnym pozyskiwanym z guza przed leczeniem. Ze względu na heterogenność przestrzenną guza może nie być reprezentatywna dla nowotworu.

Biopsja standardowa	Płynna biopsja
• Cza nna procedura	• Szybka
• Ograniczona do miejsca pobrania wycinka	• Obszerny profil guza
• Procedura chirurgiczna	• Procedura nieinwazyjna
• Niewielki ból/ryzyko	• Minimalny ból/ryzyko
• Inwazyjna	• Minimalnie inwazyjna



VS.



The Future Is Fluid

Chris Anderson
Editor in Chief

Liquid Biopsy Has Proven Its Mettle in the Fight against NSCLC and May Soon Also Be Standard of Care in Other Cancers

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

PUBLIC RELEASE: 16-MAR-2017

Biomarker blood test shows cancer recurrence months before CT scans

Prospective clinical trial demonstrates that testing for CTCs reveals lung cancer recurrence an average of 6 months earlier than conventional scans

AMERICAN SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY

Płynna biopsja

(krew obwodowa)

GIA.KRAKOW.PL

Pozakomórkowy, krążący DNA (cfDNA)

Płytki krwi

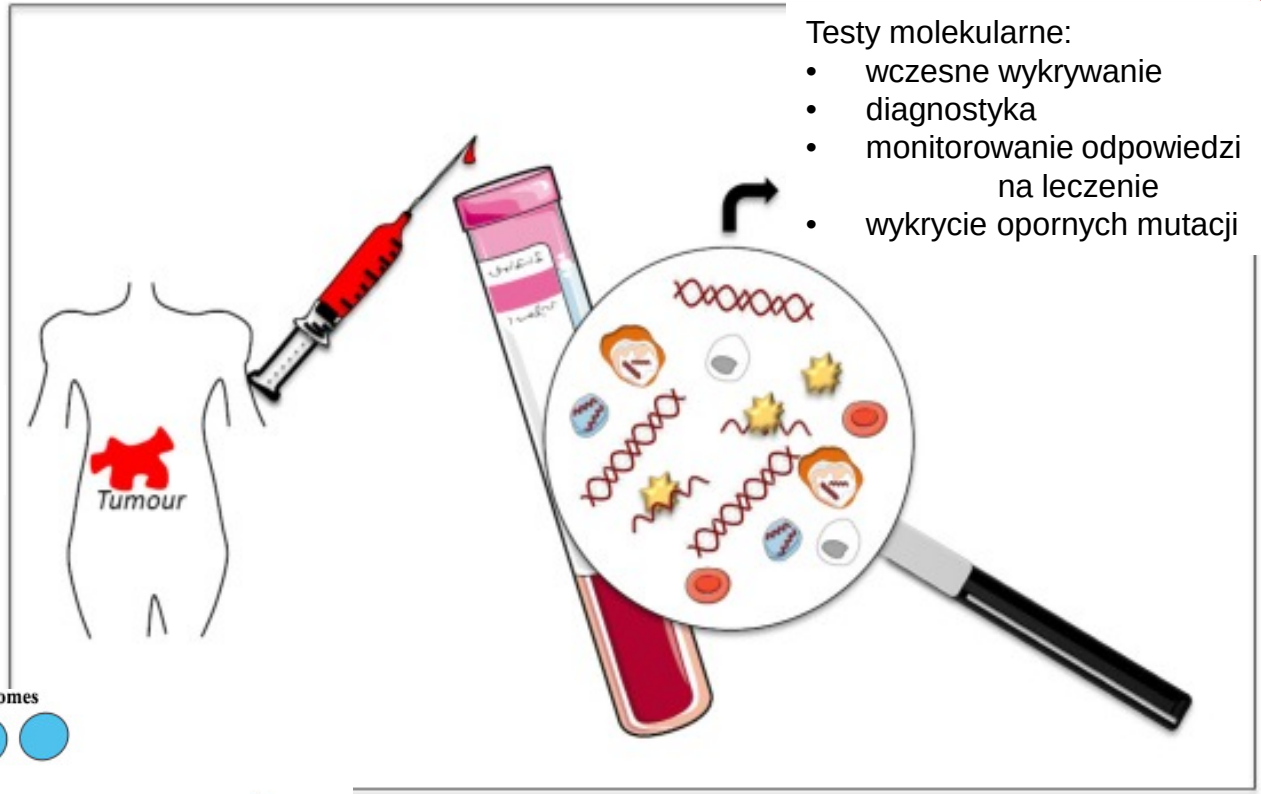
Leukocyty

Erytrocyty

Krążące komórki nowotworowe

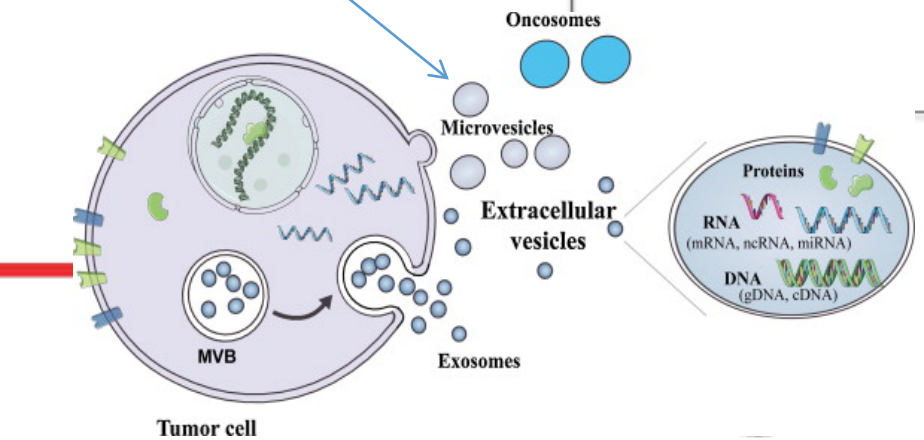
Pozakomórkowy, krążący RNA (cfRNA)

Mikropęcherzyki



Testy molekularne:

- wczesne wykrywanie
- diagnostyka
- monitorowanie odpowiedzi na leczenie
- wykrycie opornych mutacji



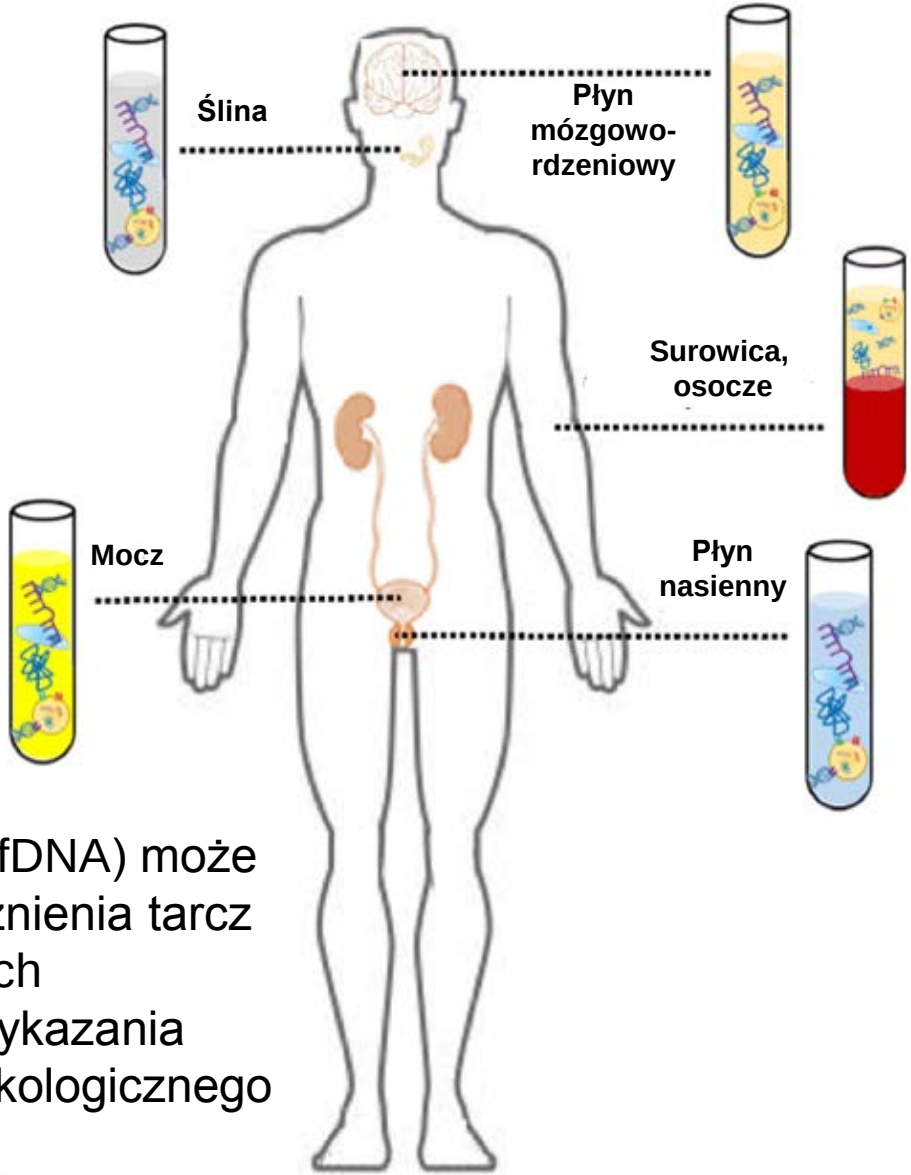
Pozakomórkowy DNA, RNA lub białka uwalniane z komórek nowotworowych krążą we krwi chorych na nowotwory.

(Karachaliou N et al. Ann Transl Med. 2015;3:36)

Laboratorium chipowe (ang. lab-on-a-chip) – miniaturowe urządzenie analityczne

RAKOW.PL

Płynna biopsja
(płyny ustrojowe)



Pozakomórkowy DNA (cfDNA) może być stosowane do wyróżnienia tarcz terapeutycznych
i jako narzędzie do wykazania skuteczności leczenia onkologicznego

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Wprowadzenie biologicznych markerów nowotworów do praktyki klinicznej wymaga potwierdzenia ich znaczenia na wielu etapach

WWW.ONKOLOGIA.KRAKOW.PL

Nowe markery

Wprowadzenie do praktyki klinicznej

Walidacja w wielo-ośrodkowych badaniach

Potwierdzenie w badaniach prospektywnym

Retrospektywna analiza kliniczna

Badania wstępne nowego biomarkera

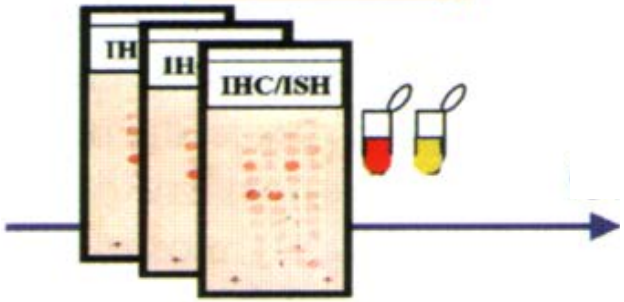
Phase IV

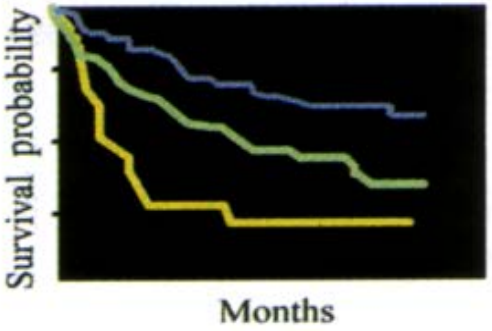
Phase III

Phase II

Phase I

Discovery

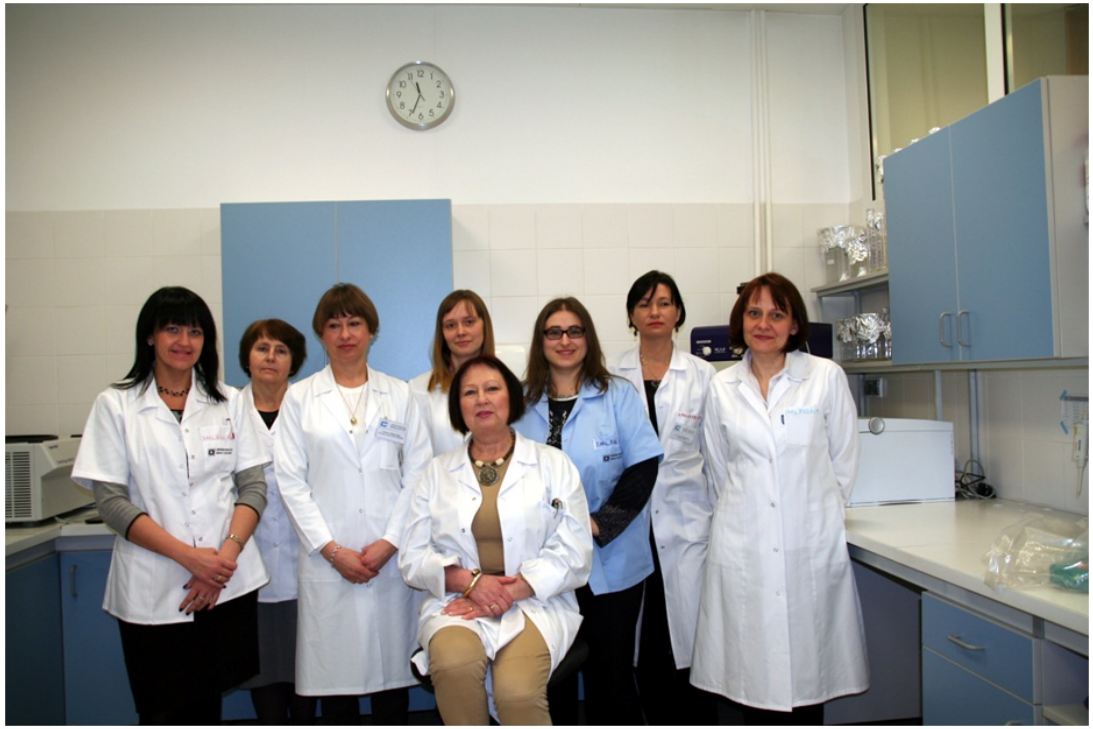




Kliniczna ocena wartości predykcyjnej

Udało się. Jesteśmy na liście zagrożonych gatunków.

Nieprawda, zajmiemy się testami molekularnymi.

Zakład Radiobiologii Klinicznej

Prof. Dorota Słonina
Prof. Beata Biesaga
Prof. Joanna Niemiec
Dr Agnieszka Adamczyk
Mgr Anna Janecka-Widła
Mgr Aleksandra Kowalczyk
Mgr Anna Cichocka
Mgr Kaja Majchrzyk