



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Tumorska biologija

Rak

- nekontrolirana delitev celic, ki je posledica ireverzibilne poškodbe.
- sposobnost teh celic, da vdirajo med druge celice z neposrednim vraščanjem v lokalna tkiva (invazija) ali z migracijo celic na bolj oddaljena mesta (zasevanje)



Breme raka v Sloveniji – 2004, 2006

Tabela A. Breme raka - Slovenija 2004

Table A. Cancer burden - Slovenia 2004

	Skupaj Total	Moški Males	Ženske Females
Incidenca Incidence	10625	5472	5153
Umrljivost Mortality	5075	2822	2253
Prevalenca Prevalence	60323	23938	36385

Tabela A. Breme raka – Slovenija 2006

Table A. Cancer burden – Slovenia 2006

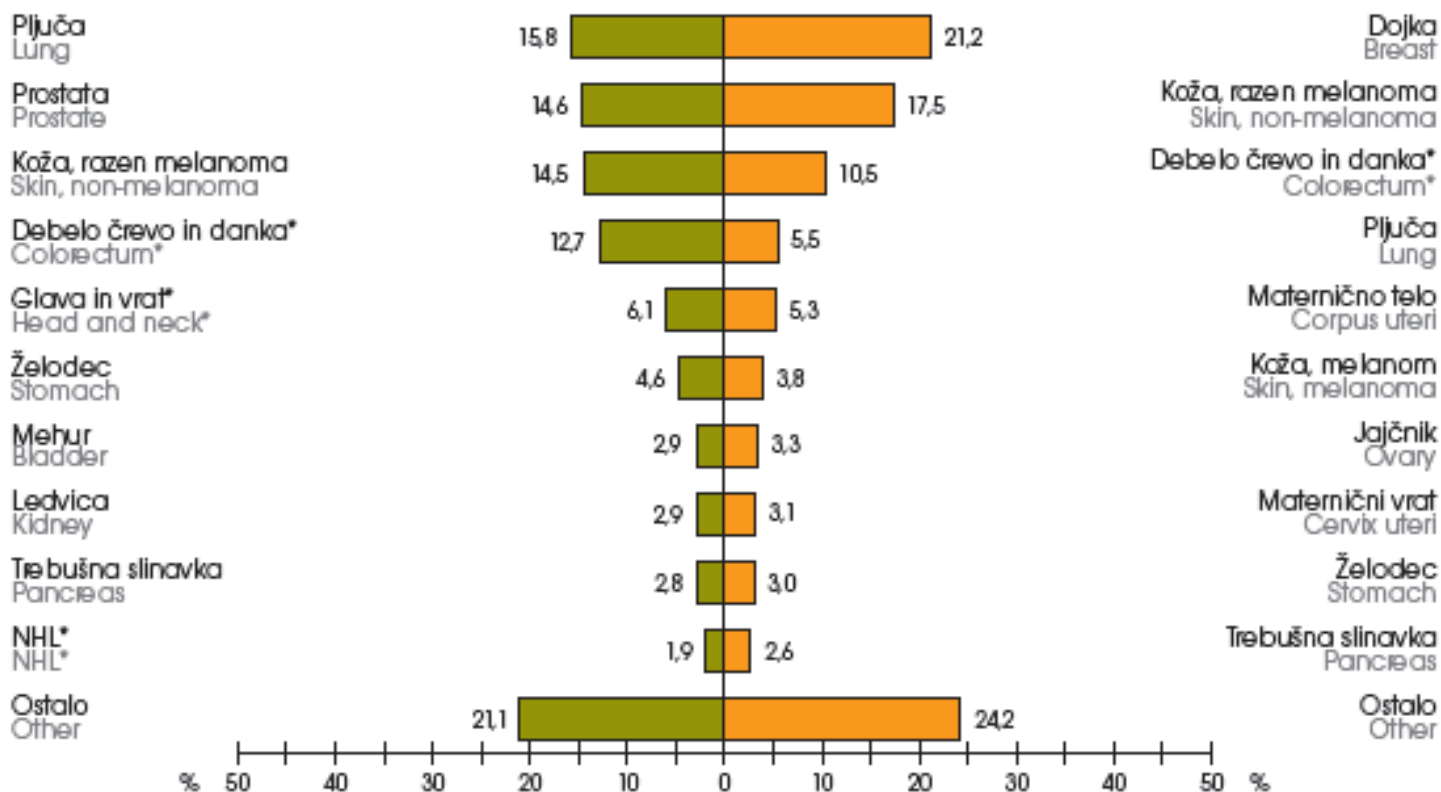
	Skupaj Total	Moški Males	Ženske Females
Incidenca Incidence	11043	5799	5244
Umrljivost Mortality	5284	2938	2346
Prevalenca Prevalence	67713	27394	40319

Slika 1. Najpogostejše lokacije raka po spolu in pri obeh spolih skupaj – Slovenija 2006

Figure 1. The leading cancer sites by sex and for both sexes together – Slovenia 2006

MOŠKI - MALES

ŽENSKE - FEMALES



Incidenca, moški, 2007

Incidenca

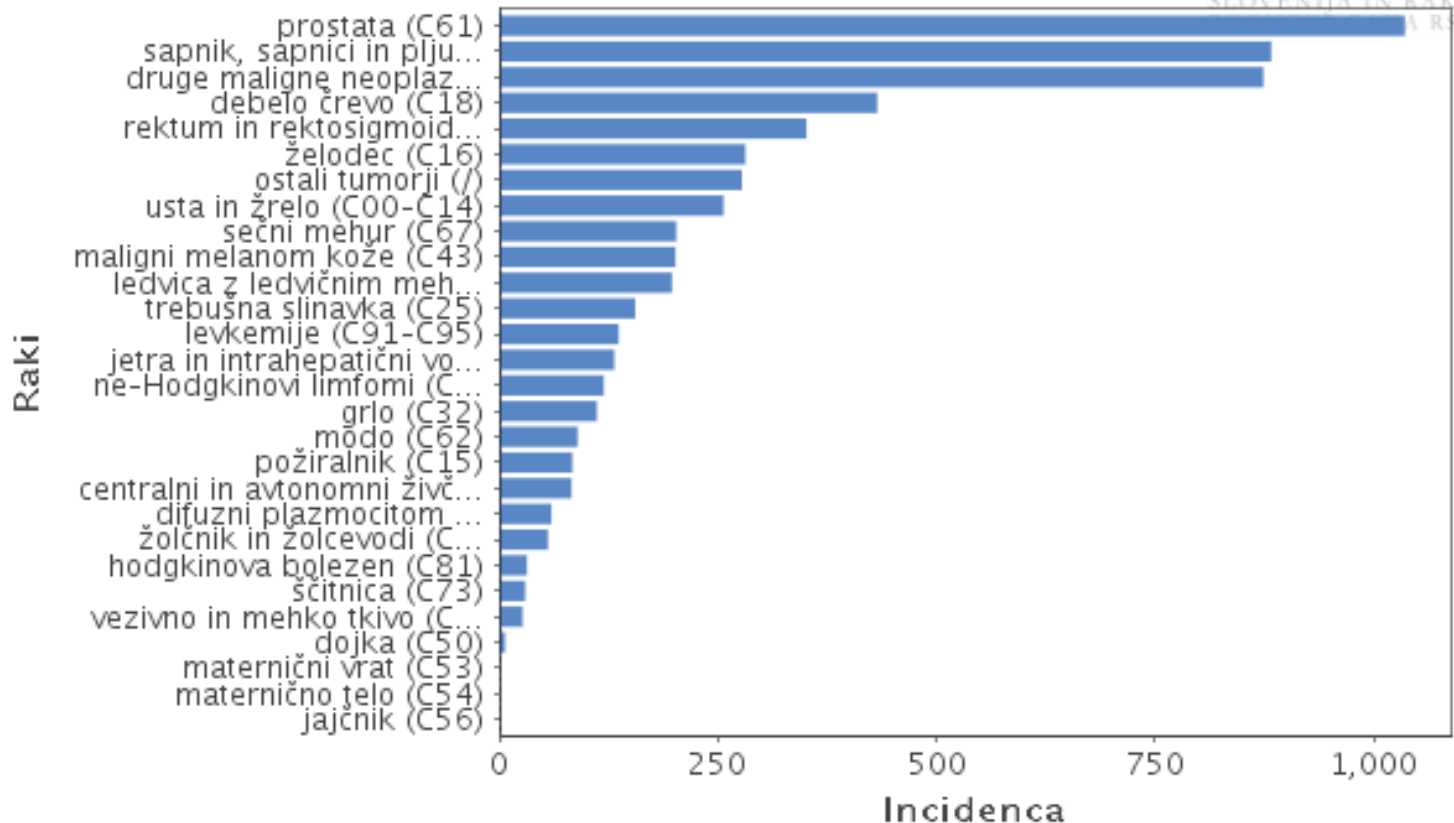
vsi raki (C00-C96)

moški

2007, Slovenija



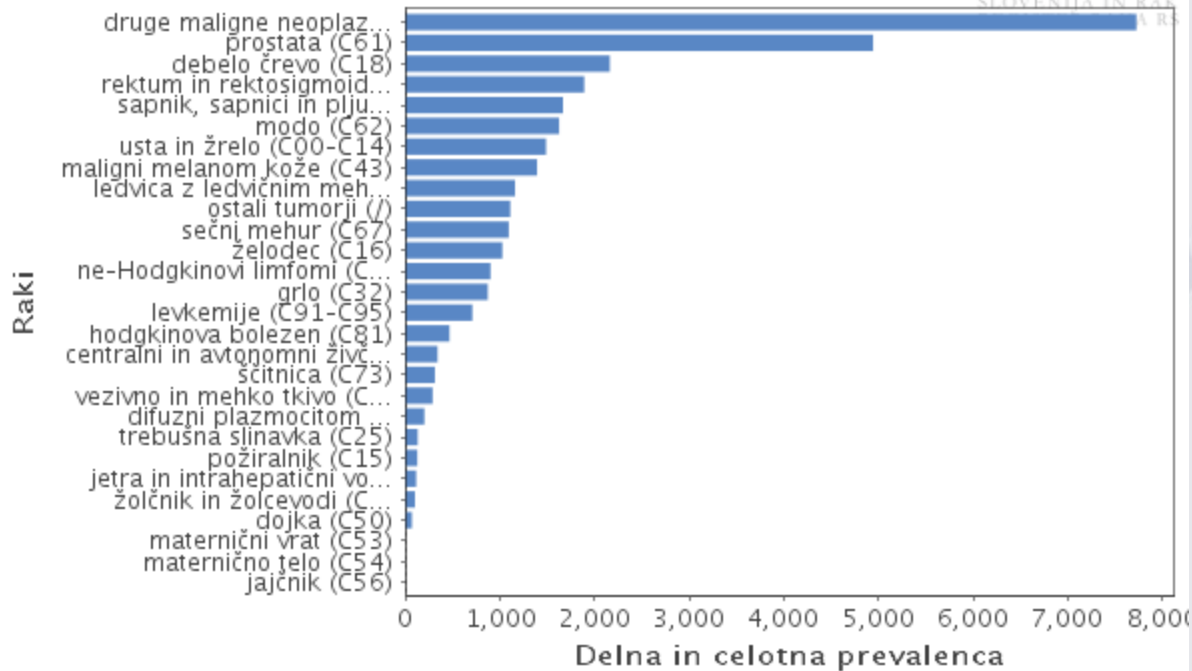
SLOVENIJA IN RAK



Prevalenca, moški, 2007

Delna in celotna prevalenca

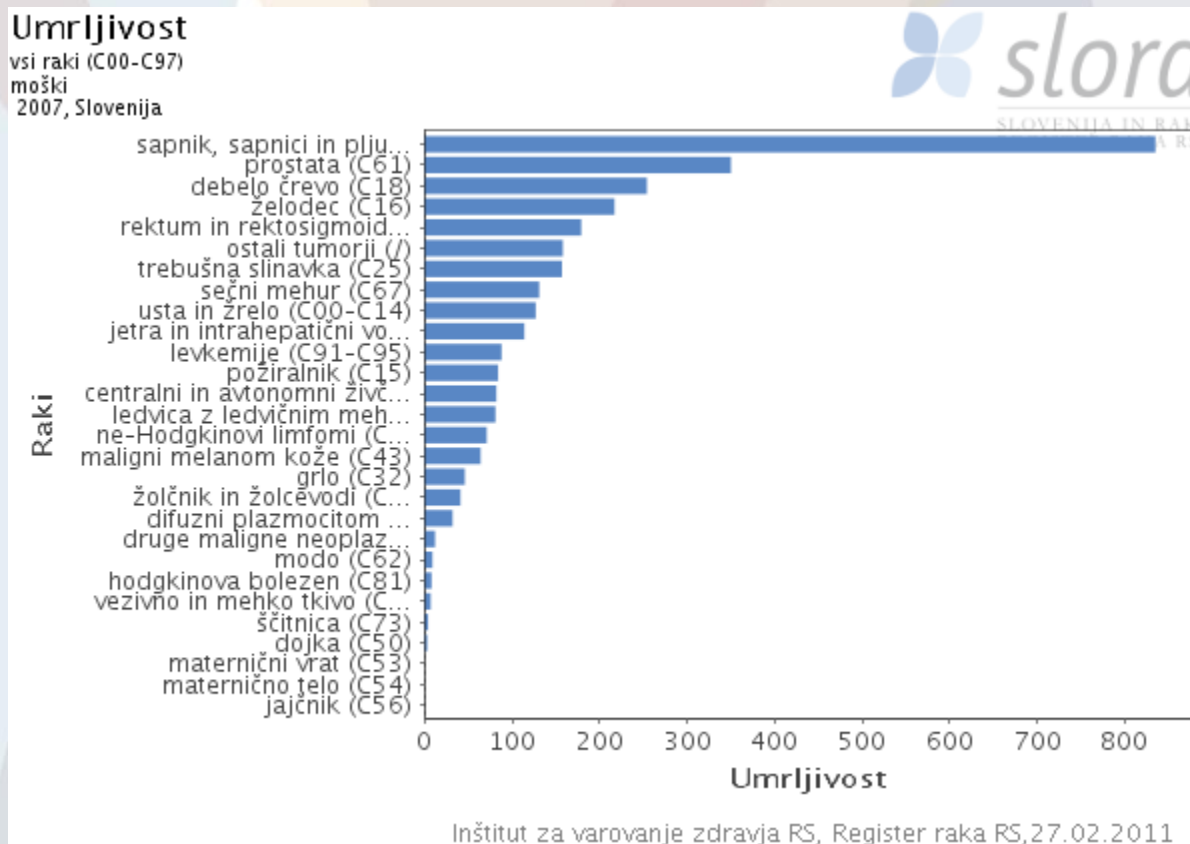
vsi raki (C00-C96)
celotna prevalenca, moški
2007, Slovenija



Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 27.02.2011



Umrljivost, moški, 2007



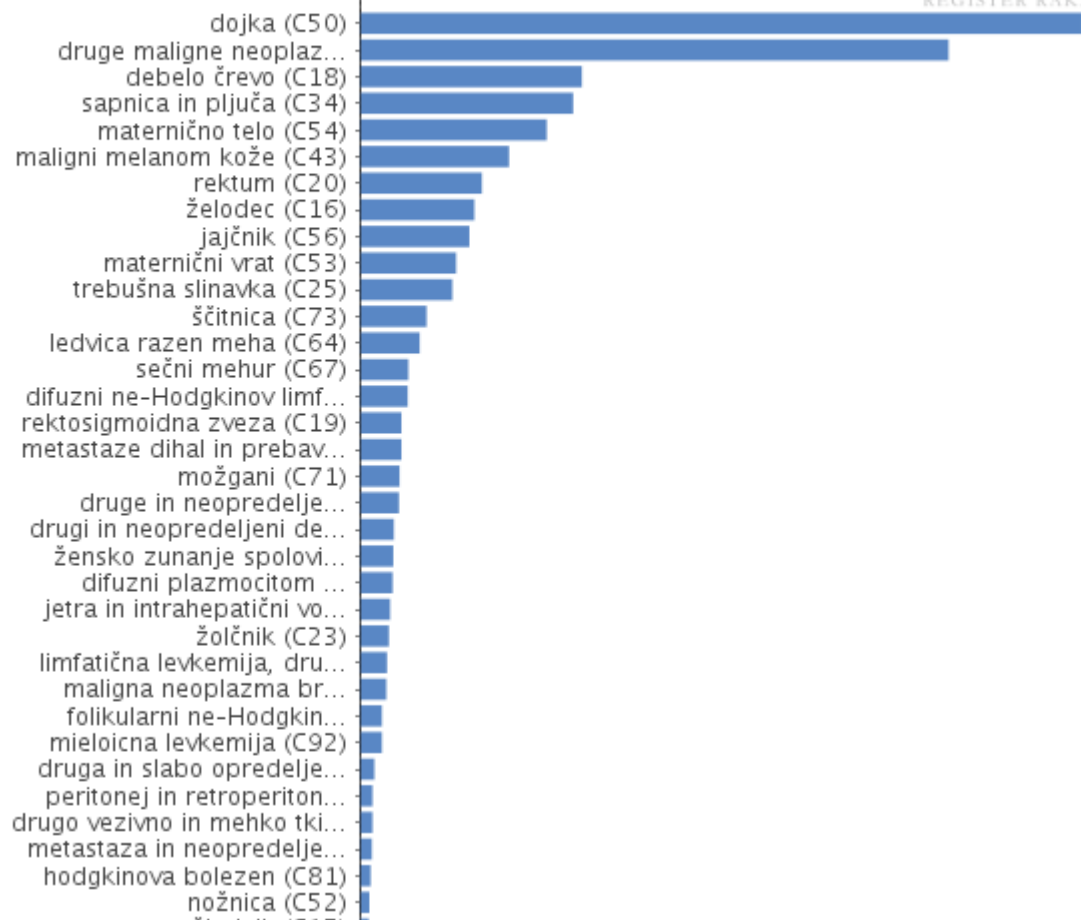
Incidenca, ženske, 2007

Incidenca

vsi raki (C00-C96)
ženske, vsi stadiji, 0 - 80 let
2007, Slovenija

 **slora**

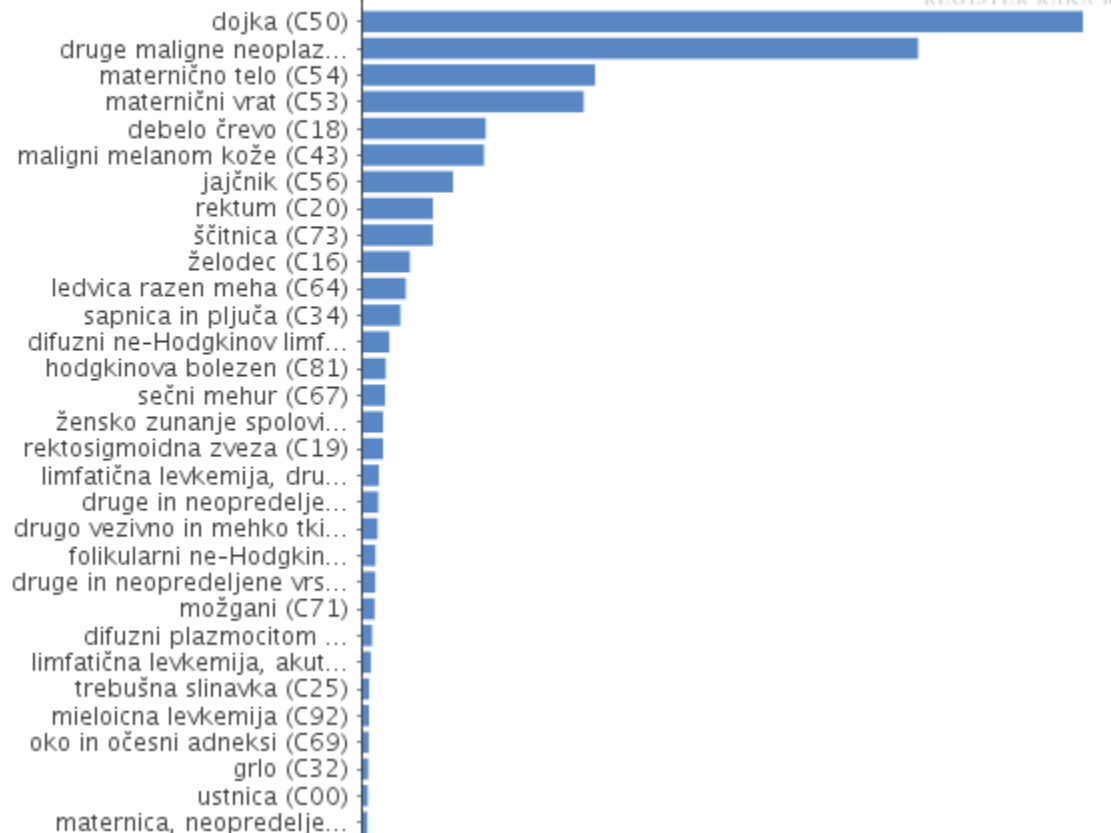
SLOVENIJA IN RAK
REGISTER RAKA RS



Prevalenca, ženske, 2007

Delna in celotna prevalenca

vsi raki (C00-C96)
celotna prevalenca, ženske
2007, Slovenija



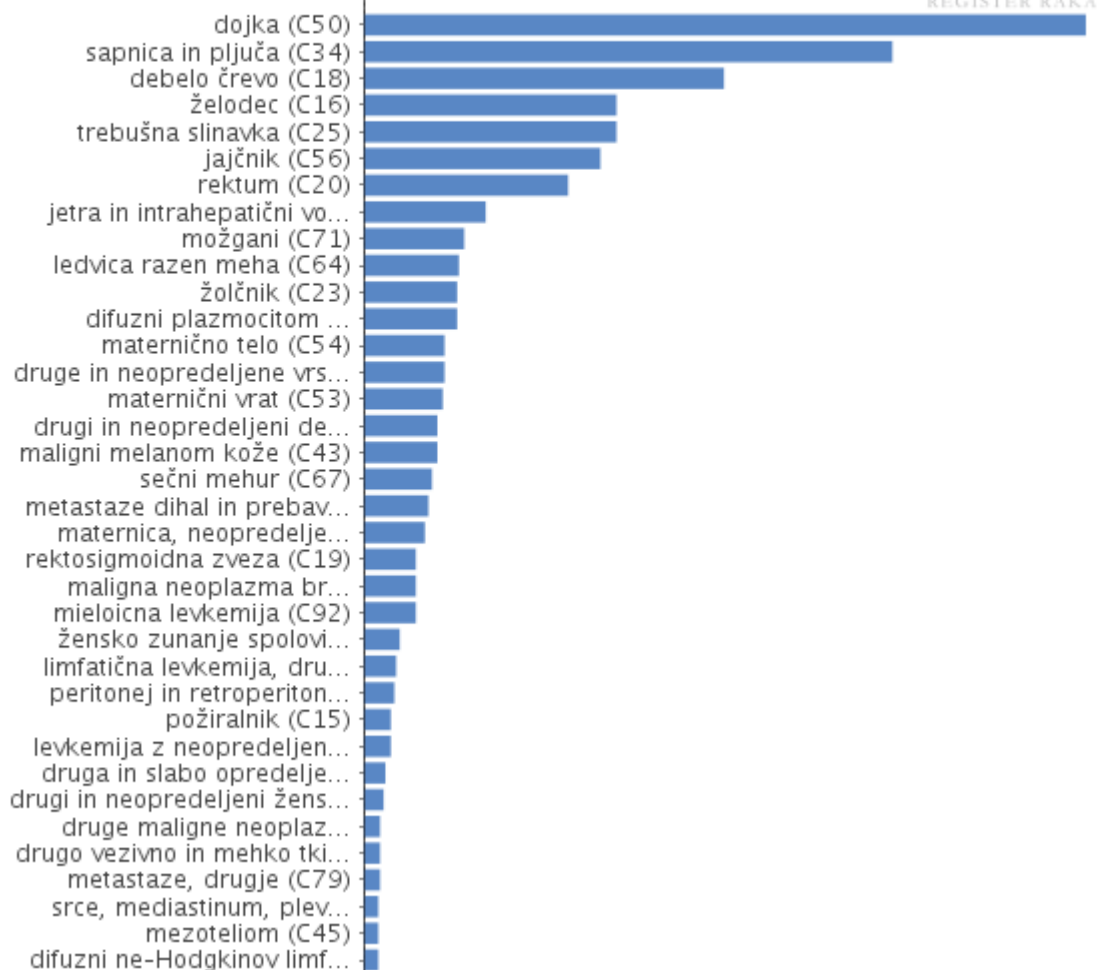
Umrljivost, ženske, 2007

Umrljivost

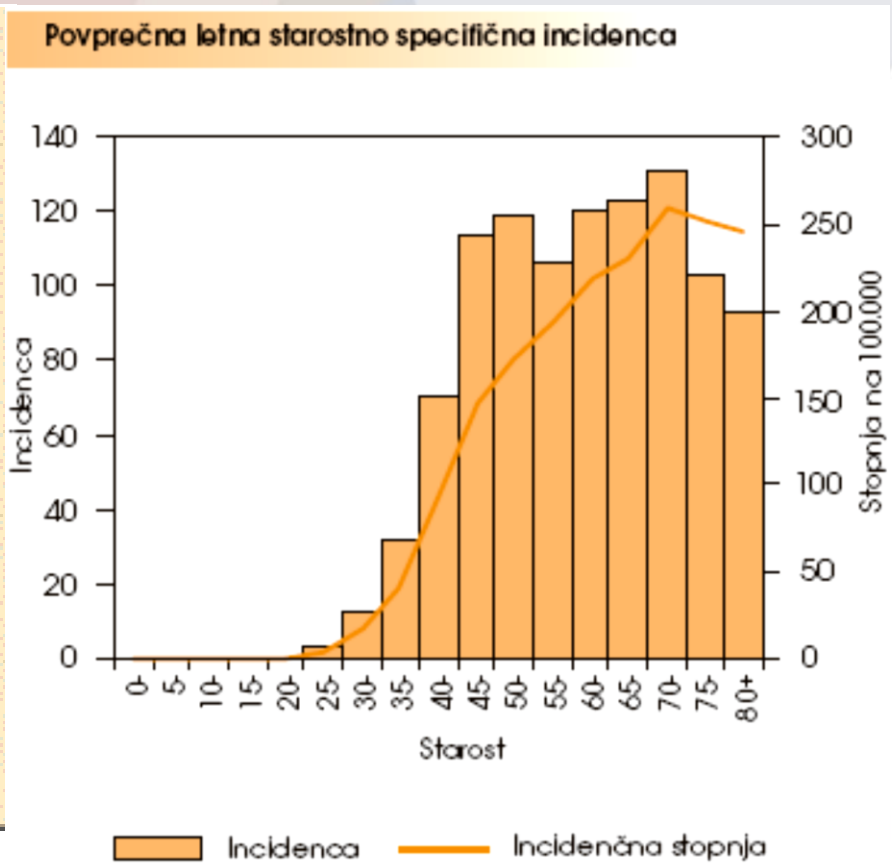
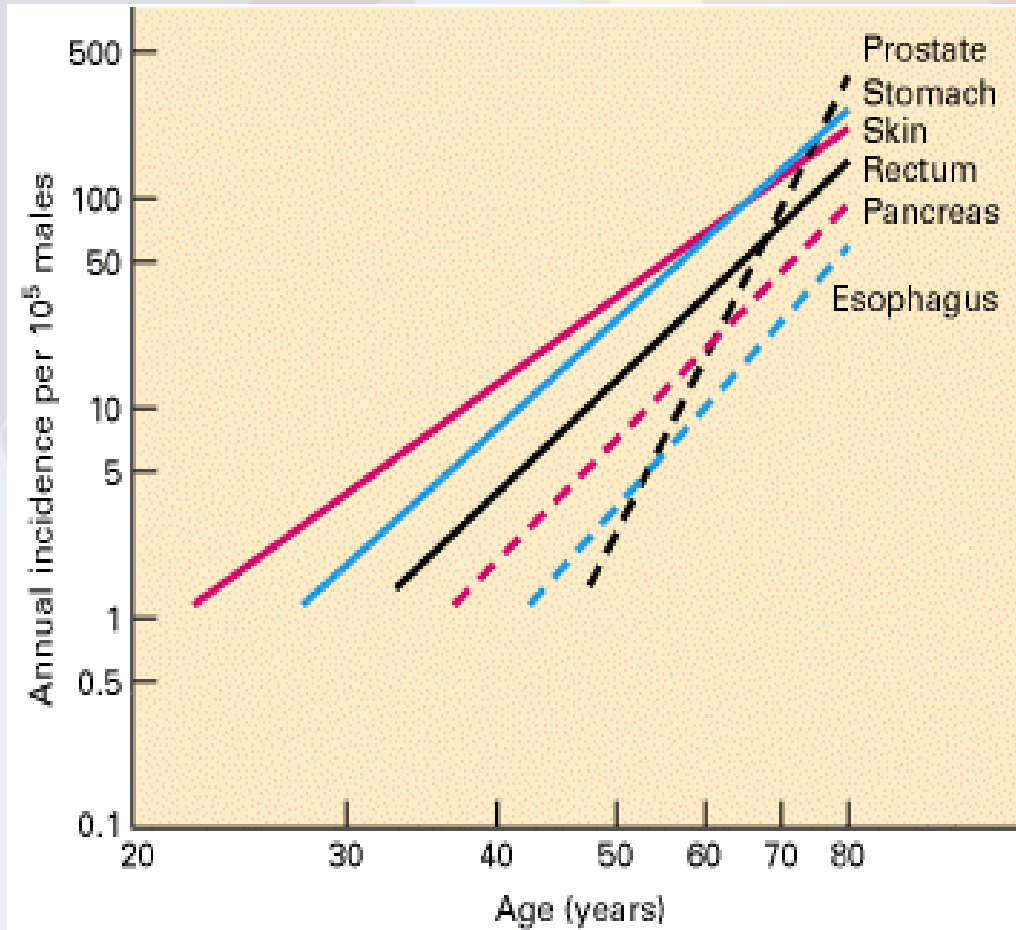
vsi raki (C00-C97)
ženske, 0 - 80
2007, Slovenija



SLOVENIJA IN RAK
REGISTER RAKA RS



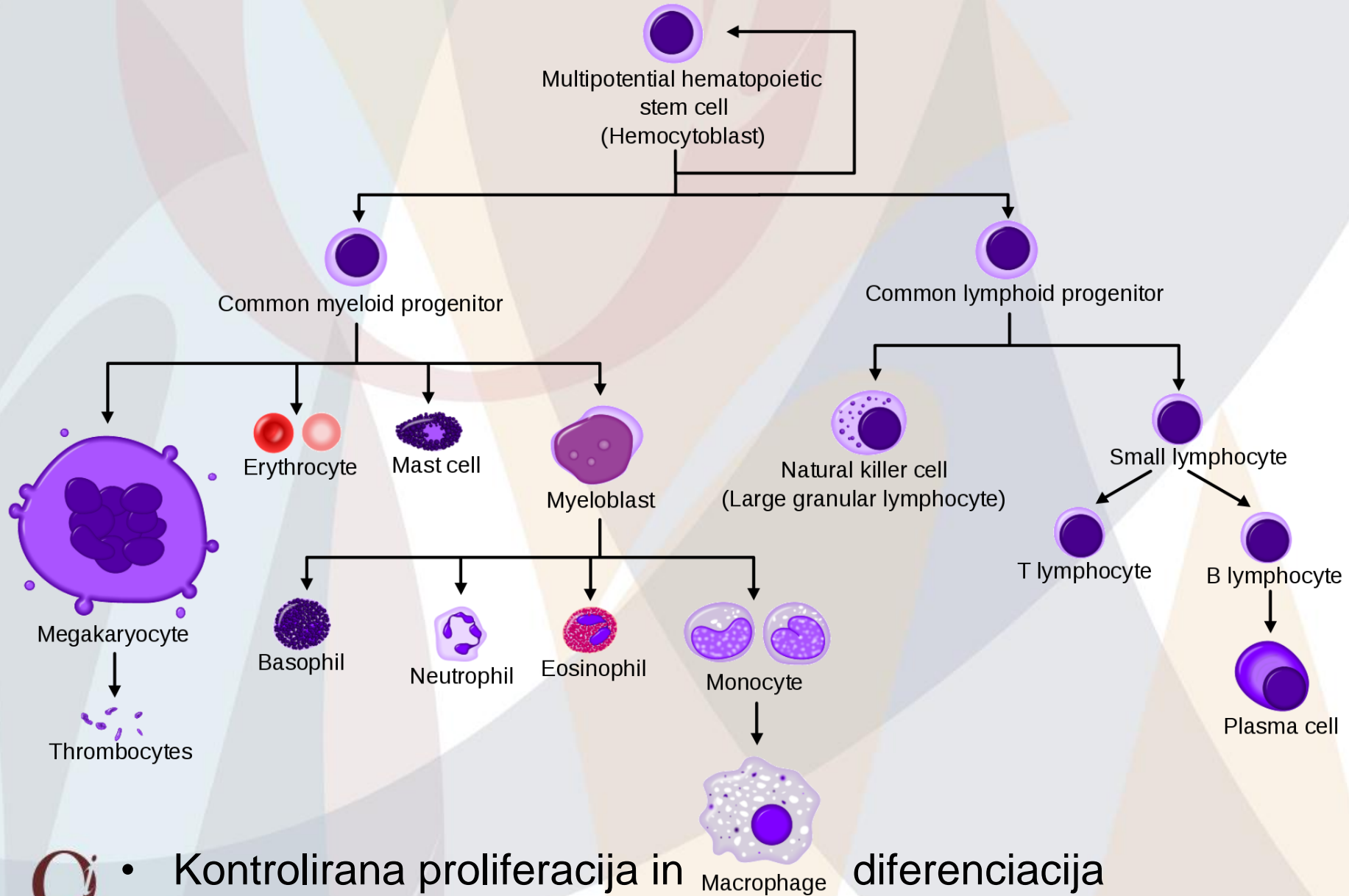
Povprečna letna starostno specifična incidenca



DOJKA - SLOVENIJA

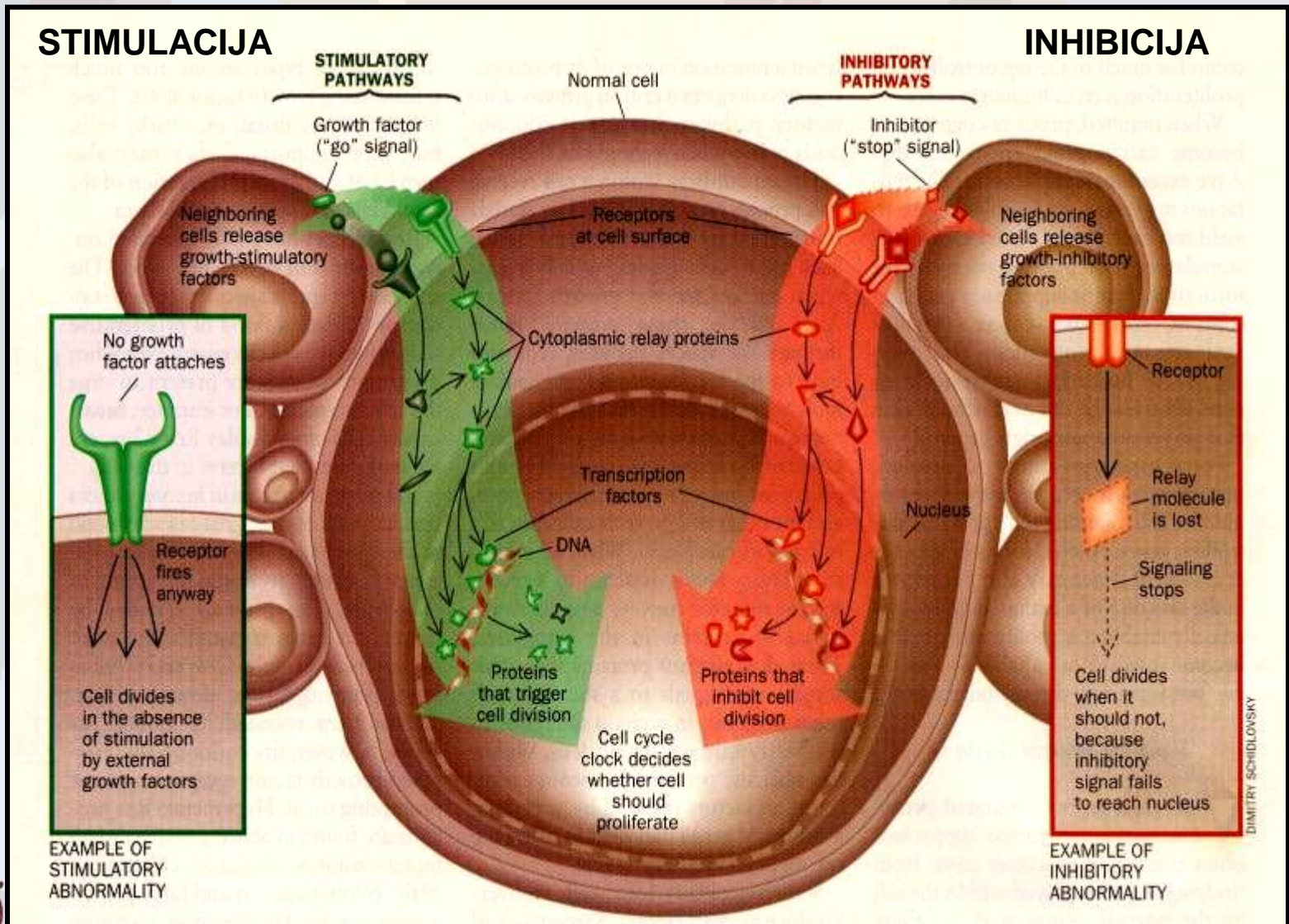


Normalne celice in tkiva



- Kontrolirana proliferacija in diferenciacija
- Ravnotežje med stimulacijo in inhibicijo celične proliferacije.

Signalizacija v normalni celici



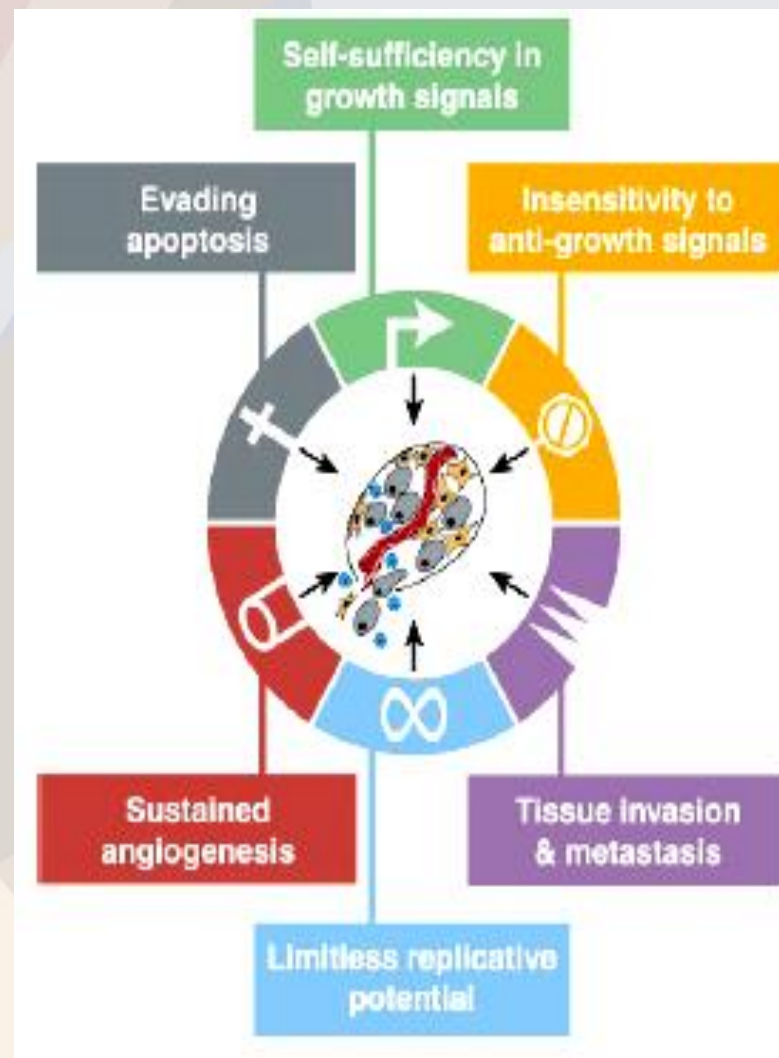
Rak kot genetska bolezen

- Model transformacije celice
 - Potrebno je več mutacij
 - Različni faktorji povzročajo mutacije
 - Celice niso sposobne več odgovarjati na intra in ekstra celularne signale, ki kontrolirajo:
 - Celično delitev
 - Celično diferenciacijo
 - Celično smrt



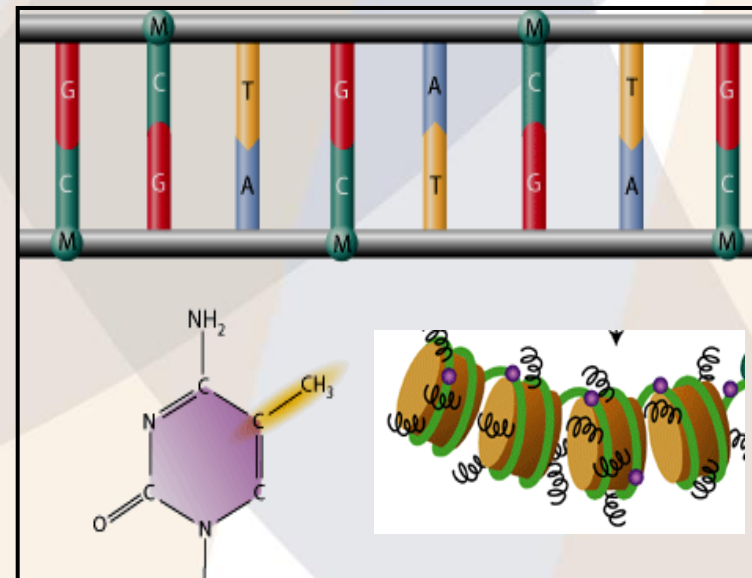
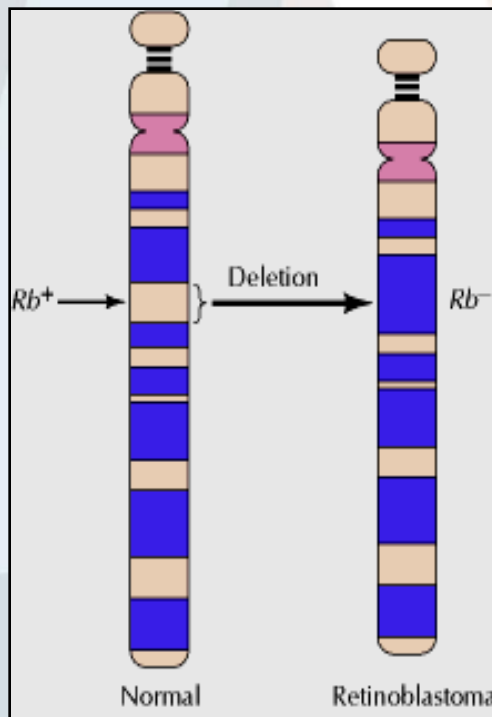
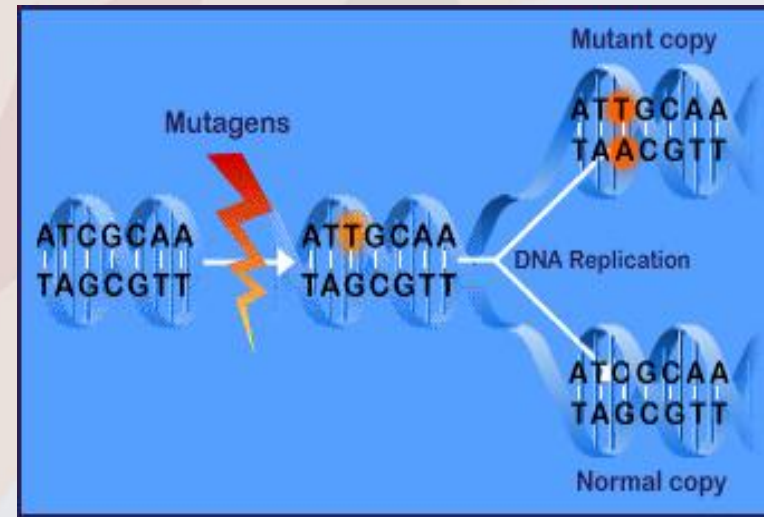
Značilnosti malignih celic

- Spremeni se odzivnost na intracelularne in ekstracelularne signale, ki kontrolirajo:
 - delitev celic
 - diferenciacijo celic
 - celično smrt
- Biološke značilnosti maligno transformiranih celic:
 - stalna proliferacija
 - invazivnost in sposobnost metastaziranja



Spremembe v delovanju celic so posledica:

- **DNK mutacij**
 - Točkaste mutacije
 - Kromosomske mutacije
- **Epigenetskih sprememb**



Spontane mutacije

- Nastanejo **zaradi nepopravljenih napak pri replikaciji** ali pa zaradi naključnih molekularnih dogodkov
 - hidroliza glikozidne vezi ($10^4/\text{dan}/10^{10}\text{baz}$)
 - deaminacija - C v U izguba baze
 - hidroliza P- diesterske vezi - lom DNK verige
 - alkilacija P - diestra
 - alkilacija na N -7 ali O -6 položaju purina (G)



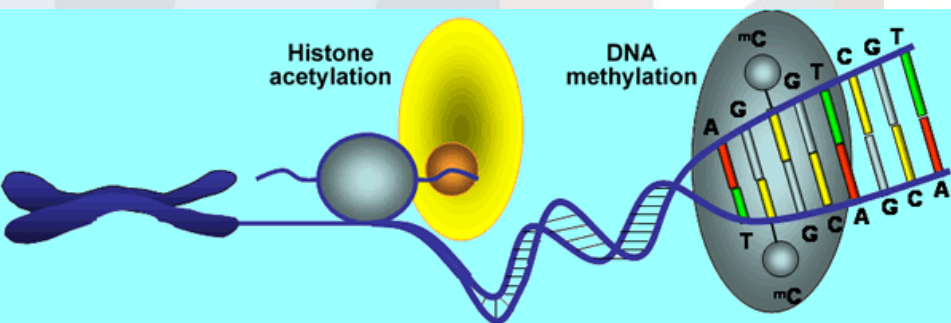
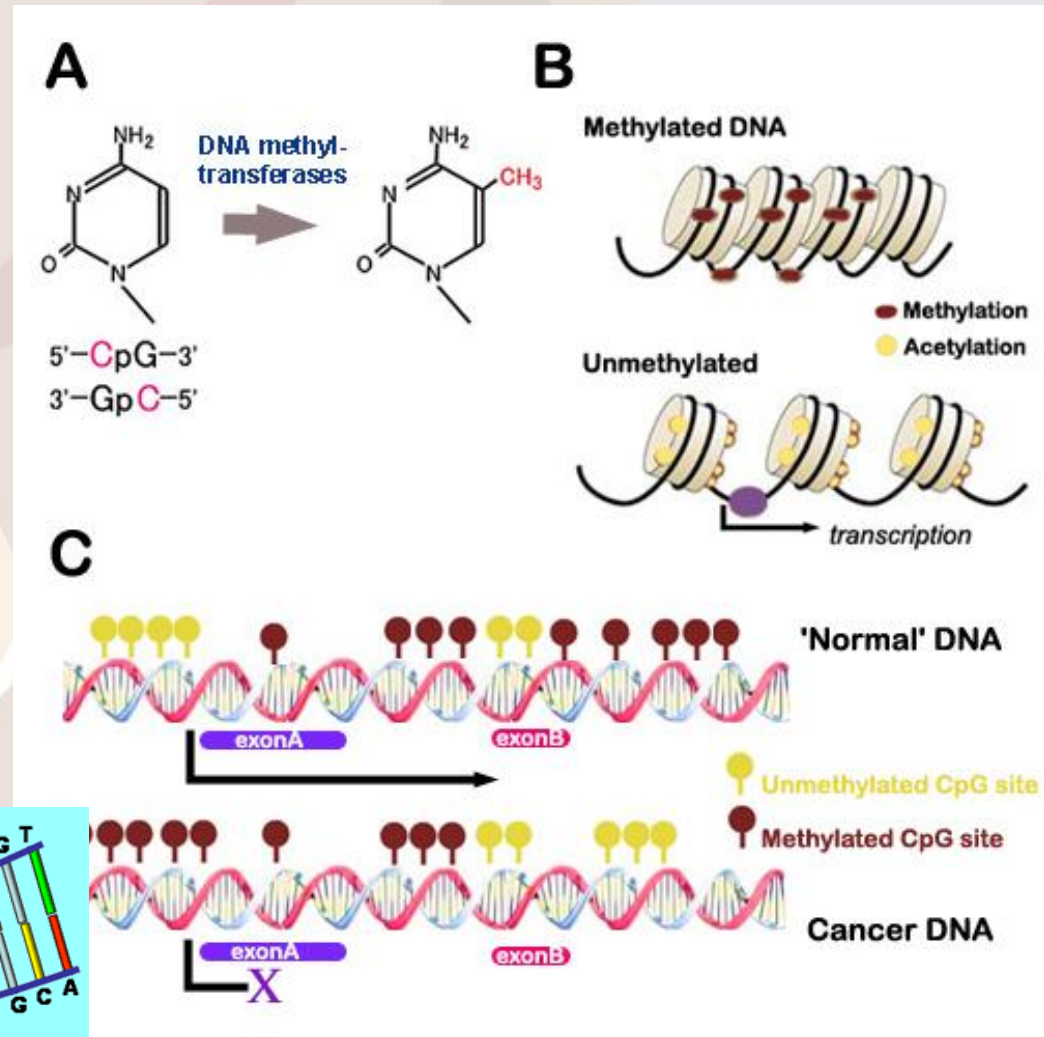
Inducirane (povzročene) mutacije- povzročitelji:

- **Sevanje:**
UV-sevanje-točkovne mutacije; Ionizirajoče sevanje – prelomi DNK, ki vodijo v translokacije, inverzije in druge poškodbe kromosomov.
- **Kemični mutageni:**
vezava na DNK –vpliv na replikacijo in transkripcijo; benzoapiren, alfatoksin.
- **Kronična vnetja:**
celice imunskega sistema producirajo mutagene kemikalije.
- **Kisikovi radikali:**
nastanejo v mitohondrijih pri tvorbi energije, med obsevanjem.
- **Virusi**
- **Aberantna celična delitev**



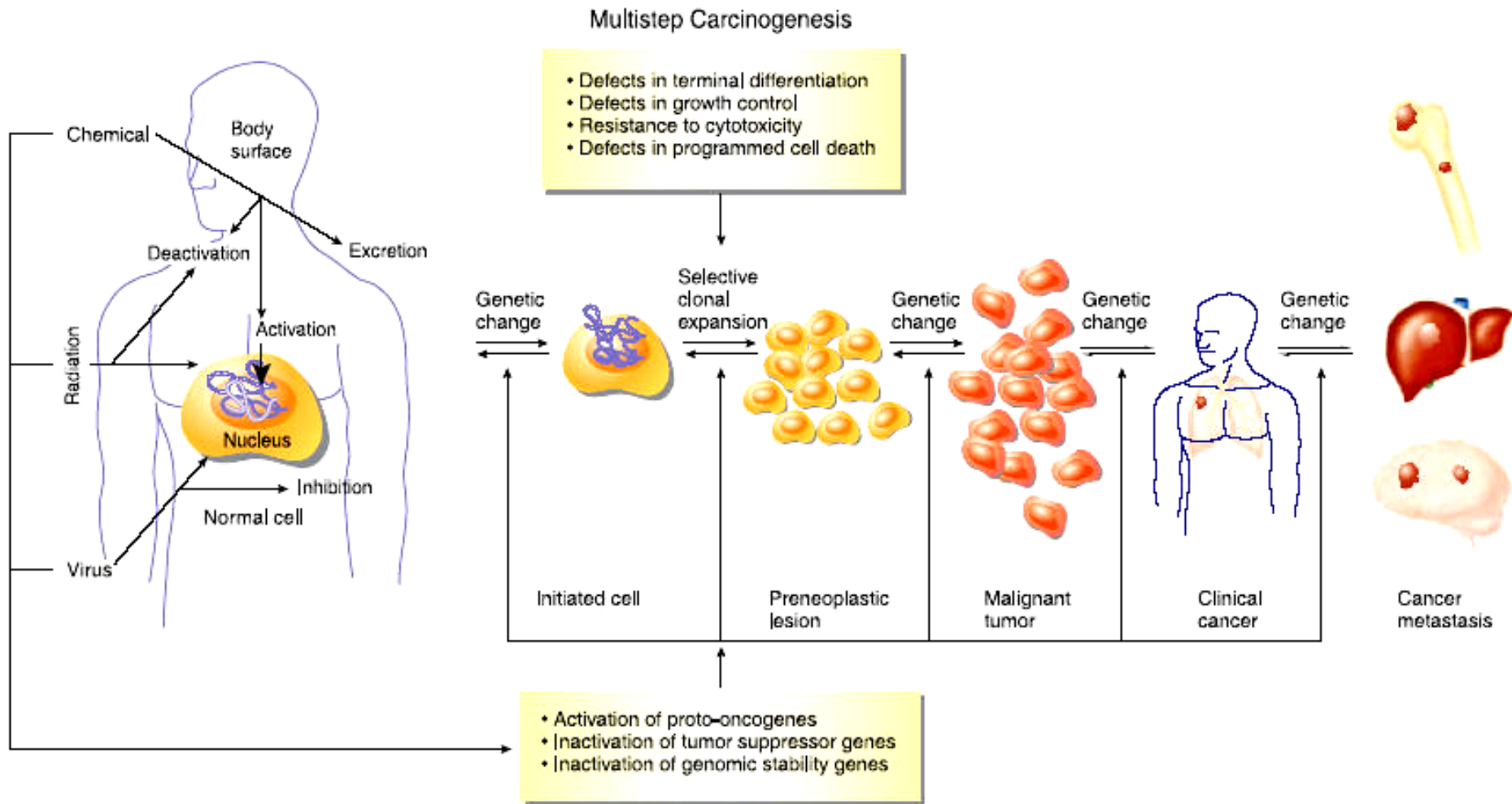
Epigenetske spremembe – podedovane in pridobljene spremembe v genomu, ki ne spreminjajo nukleotidnega zaporedja na DNA

- **Metilacija nukleotidov** vodi v inaktivacijo tistega dela DNK.
- **Acetilacija histonskih proteinov** vodi v povečano ekspresijo tistega dela DNK.



Tumor cells are characterised by hypermethylation of CpG islands and general DNA hypomethylation.

Karcinogeneza



Karcinogeni (kancerogeni) dejavniki

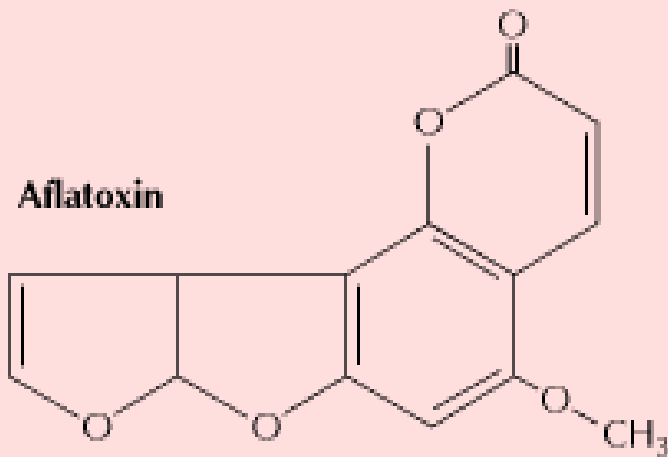
Kemični in fizikalni

Dejavnik	Mesto delovanja	Mehanizem delovanja
– UV svetloba	koža	mutagen
– X-žarki	kostni mozeg	mutagen
– Aflatoxin	jetra	mutagen
– Estrogen	endometrij/dojka	spodbujanje rasti
– Tobačni dim	pljuča/požiralnik	mutagen/oksidant
– Azbest	pljuča	citotoksičnost
– Alkohol	jetra/požiralnik/usta	citotoksičnost

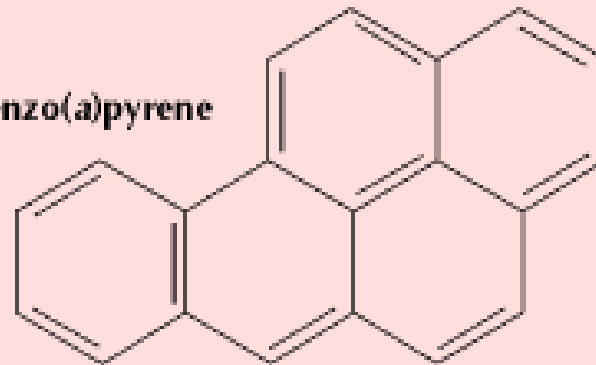


Karcinogeni – kemični dejavniki

Aflatoxin



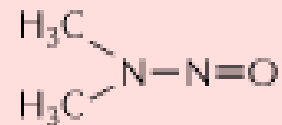
Benzo(a)pyrene



Nickel carbonyl



Dimethylnitrosamine



Kemični karcinogeni

- Aminoazo barve
- Protitumorska zdravila
- Aromatski amini/amidi
- Aromatski ogljikovodiki
- Kovine
- Naravni karcinogeni
- N-nitroso spojine
- Olefini
- Parafini/etri

Table 1 | Selected human chemical carcinogens

Compounds*	Main sources/uses	Affected organs/cancer type
Aminoazo dyes		
<i>o</i> -Aminoazotoluene	Pigments; colouring oils; immunosuppressant	Liver, lung, bladder
<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminoazobenzene	Colour polishes; waxes (no longer in use)	Lung, liver
Anticancer drugs		
Melphalan	Chemotherapy	Leukaemia [‡]
Thiotepa	Chemotherapy (no longer in use)	Leukaemia [‡]
Aromatic amines/amides		
2-Naphthylamine	Dyes; antioxidant (no longer in use)	Bladder [‡]
4-Aminobiphenyl	Dyes; antioxidant (no longer in use); research tool	Bladder [‡]
2-Acetylaminofluorene	Model compound; tested as a pesticide	Liver, bladder
Aromatic hydrocarbons		
Benzo[<i>a</i>]pyrene	Coal tar; roofing; cigarette smoke	Skin, lung, stomach
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	No commercial use; tested as a pesticide	Lung [‡] , lymphoma [‡] , liver
Polychlorinated biphenyls	Flame retardants; hydraulic fluids	Liver, skin ^{§§}
Metals (and compounds)		
Arsenic	Natural ores; alloys; pharmaceutical agent	Skin [‡] , lung [‡] , liver [‡]
Cadmium	Natural ores; pigments; batteries; ceramics	Lung [‡] , prostate [‡] , kidney [‡]
Nickel	Natural ores; alloys; electrodes; catalysts	Lung [‡] , nasal cavity [‡]
Natural carcinogens		
Aflatoxin B ₁	A mycotoxin (found in contaminated food)	Liver [‡]
Asbestos (fibrous silicates)	Thermal insulation; gaskets (declining usage)	Lung [‡] , mesothelioma [‡]
N-nitroso compounds		
<i>N</i> -Nitrosodimethylamine	Polymers; batteries; nematocide (no longer in use)	Liver, lung, kidney
4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	Research tool; cigarette smoke	Lung, liver
Olefines		
Ethylene oxide	Glycol and polyester production; sterilization	Leukaemia [‡] , lymphoma [‡]
Vinyl chloride (VC)	Plastics (PVC); co-polymers	Liver (angiosarcoma) [‡]
Trichloroethylene	Degreasing operations; adhesives; lubricants	Liver [‡] , kidney ^{§§}
Paraffines/ethers		
1,2-Dichloroethane	VC production; solvent; degreaser (no longer in use)	Liver, lung, breast
Bis(chloromethyl)ether	Technical applications (rarely used)	Lung [‡]
Mustard gas (sulphur mustard)	Chemical warfare in First World War; research	Lung [‡]
Nitrogen mustard	Limited application as antineoplastic agent	Lung, skin, lymphoma

*According to the National Toxicology Program 10th Report on Carcinogens, the compounds listed are known to be human carcinogens or reasonably anticipated to be human carcinogens²⁶. This assessment is based on sufficient evidence of carcinogenicity in humans ('known') or animal models ('anticipated'). [‡]Tumour sites observed in humans. [§]Limited evidence in humans. PVC, poly VC.



Virusi

- **DNA virusi** (Papiloma, hepatitis B, Epstein-Barr virus)
 - **RNA virusi** (levkemije)
-
- Na celično obnašanje vplivajo na naslednje načine:
 - Integracija virusnega genoma povzroči mutacije.
 - Virusni geni, ki vplivajo na regulacijo celice.
 - Spremenjeni geni, ki so jih virusi dobili pri prejšnjem gostitelju lako povzročijo deregulacijo celice.



Kancerogeni dejavniki

Virusi

Dejavnik

- Papiloma virusi
- Hepatitis B and C virusi
- Epstein – Barr virus
- Human T celična levkemija
- HIV-1

Mesto delovanja

maternični vrat
jetra
kostni mozeg
vranica
Kaposijev sarkom

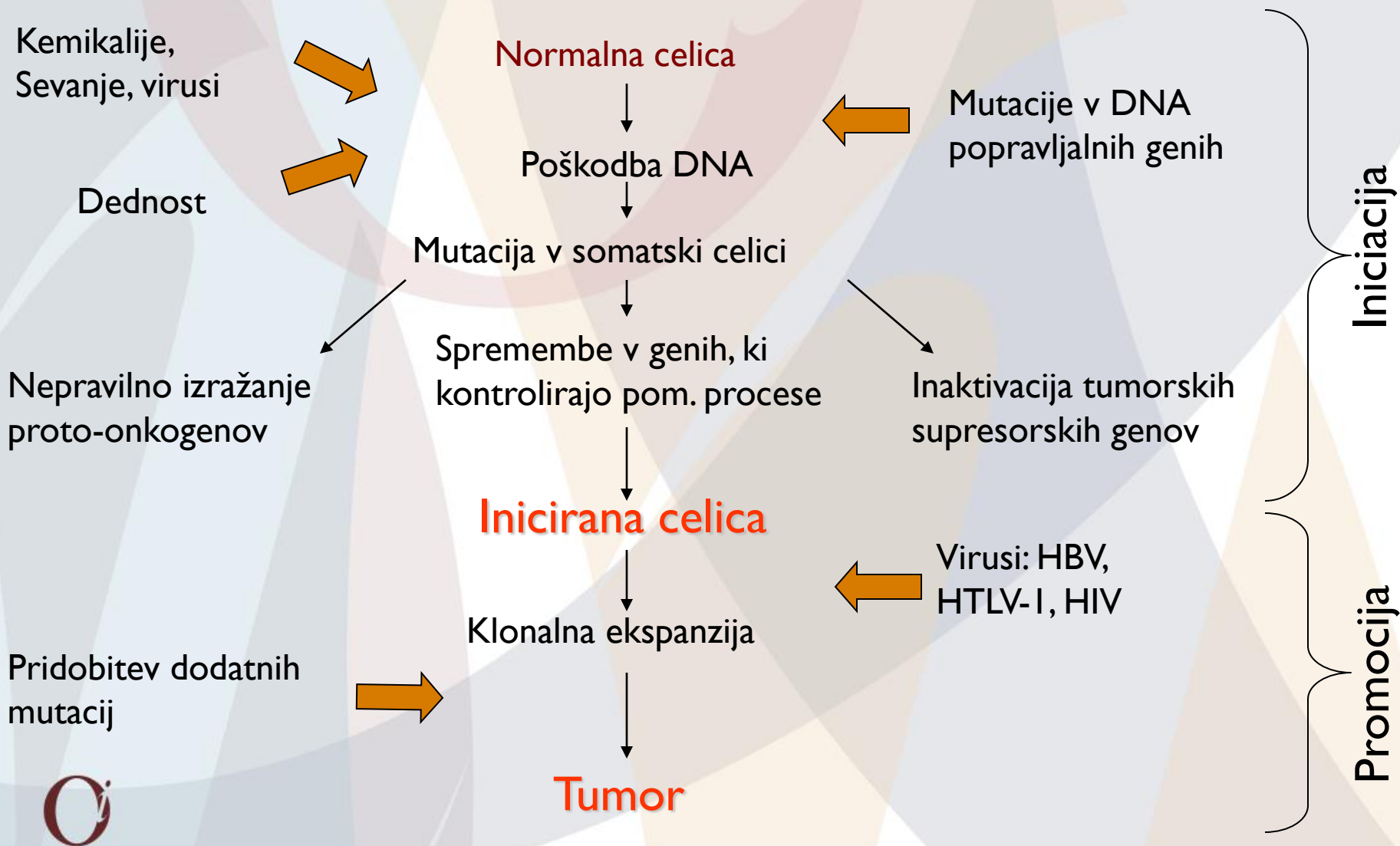


Karcinogeneza

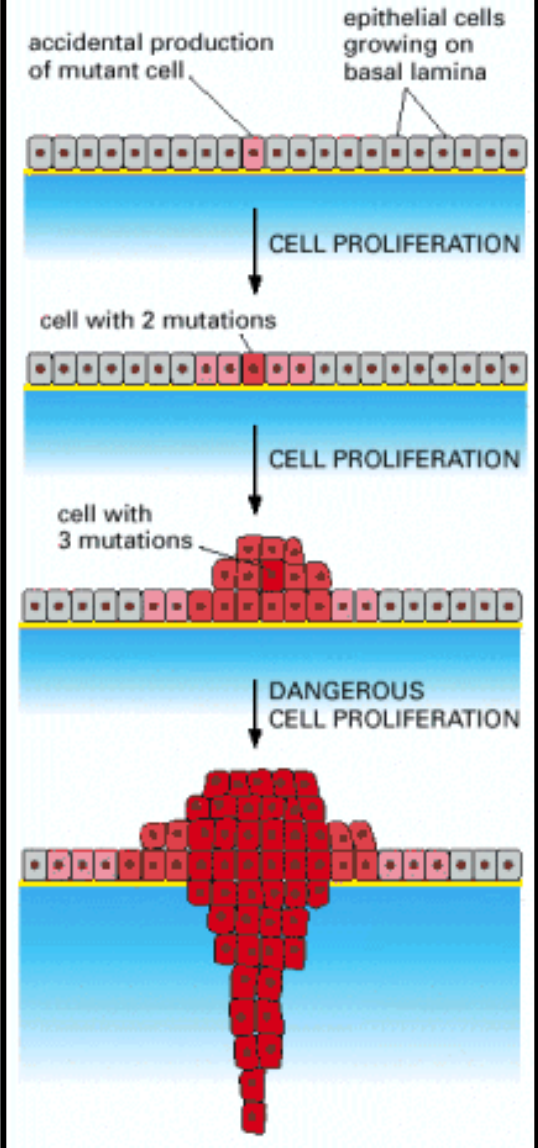
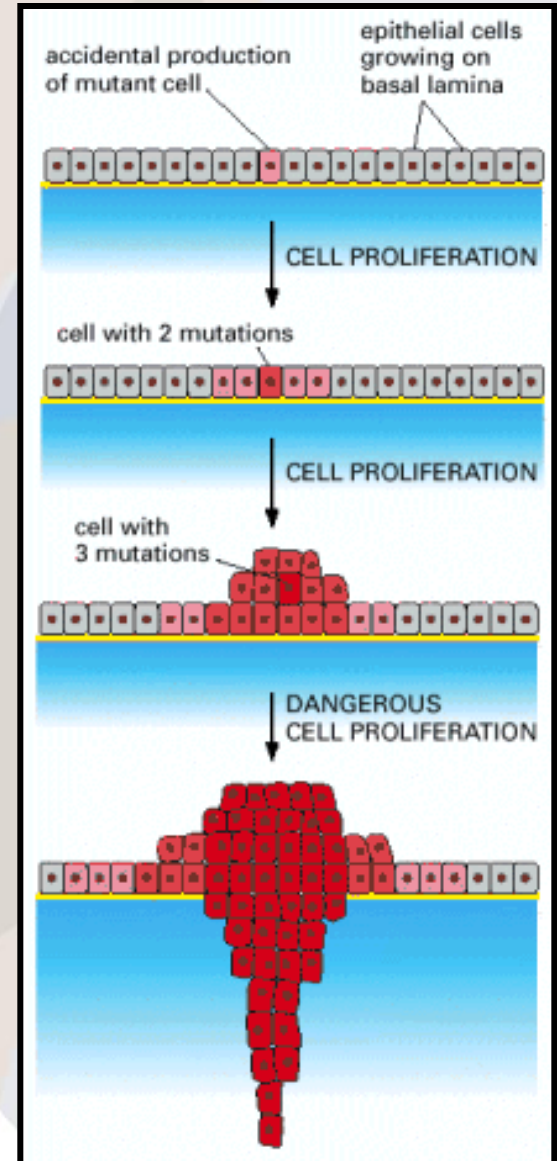
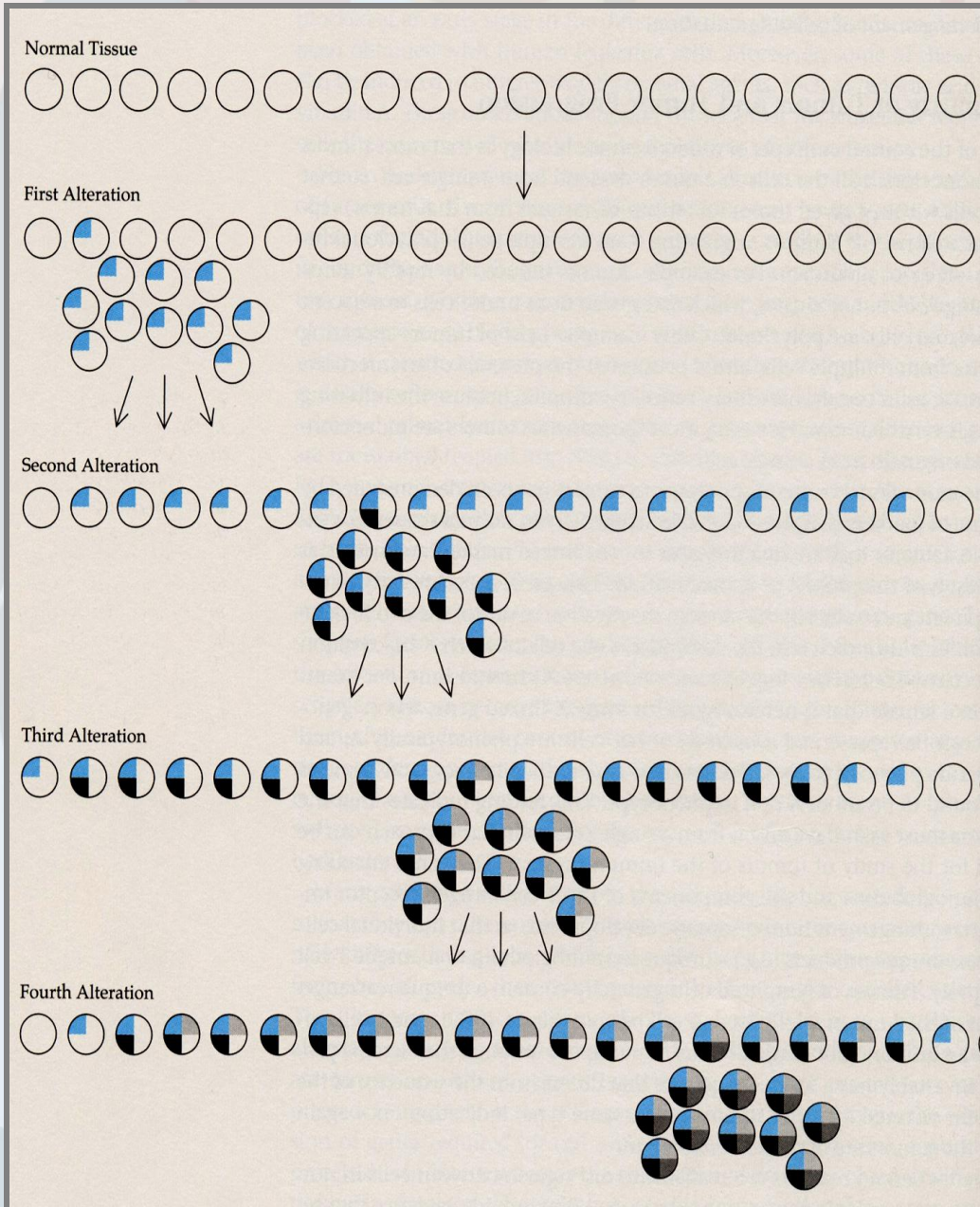
- Več stopenjski proces.
- **Iniciacija** (začetek)-hiter in ireverzibilen, direktno učinkuje na DNA.
- **Promocija** – ni nujno, da vpliva direktno na DNA npr. TPA (tissue plasminogen activator).
- Napredovanje



Potek karcinogeneze



Stopnje v razvoju raka



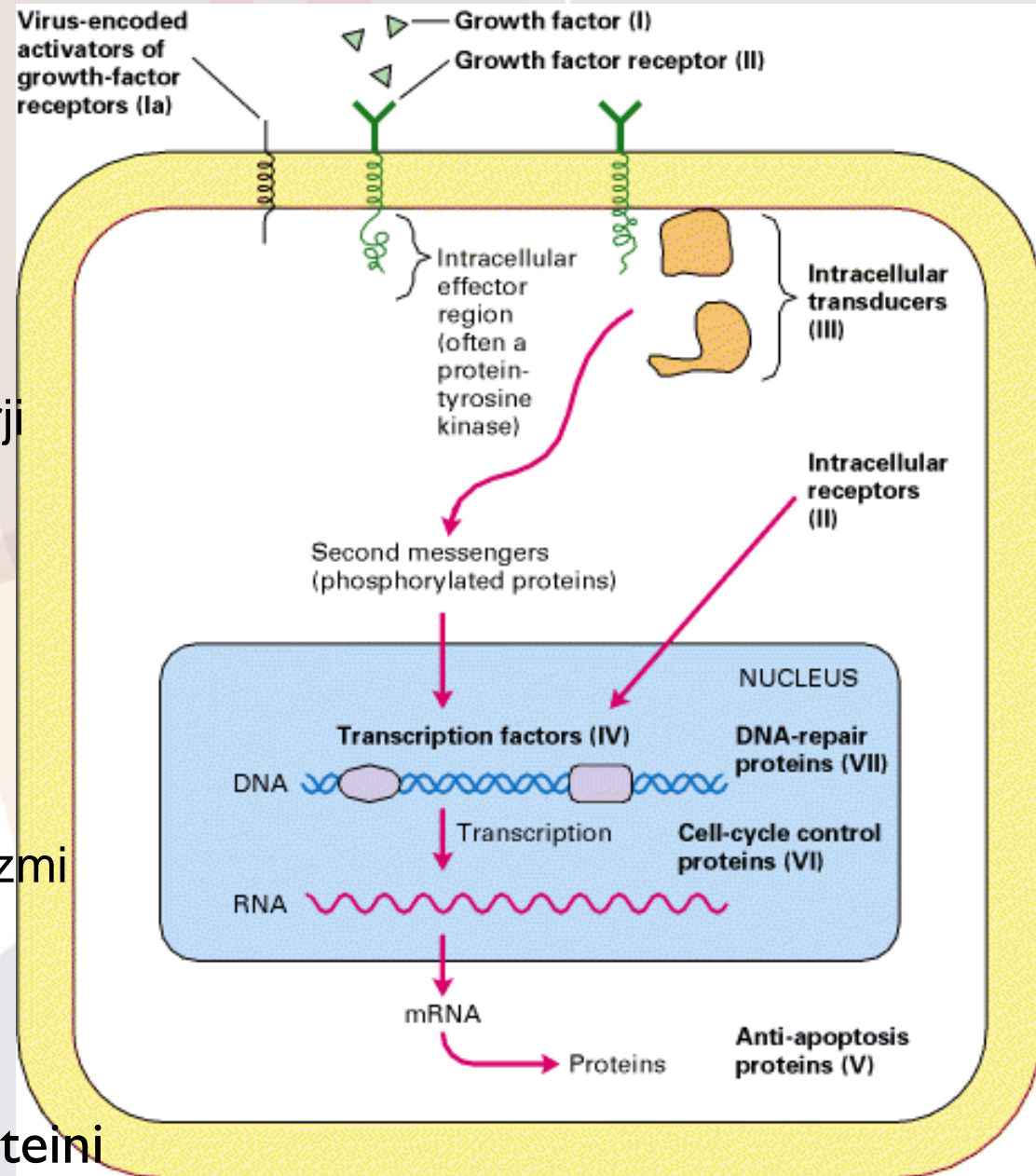
Onkogeni in tumorski supresorski geni

- **Proto-onkogeni:** Proteini, ki jih kodirajo onkogeni spodbudijo ali povečajo delitev ali viabilnost celic oz. preprečujejo celično smrt (**en mutiran alel je dovolj, da povzroči celično delitev**).
- **Tumorski supresorski geni:** Proteinski produkti teh genov lahko direktno ali posredno preprečijo delitev celice ali povzročijo smrt celice (**en mutiran alel še ne pomeni popolne izgube funkcije –ko sta mutirana oba alela celica zgubi sposobnost, da prepreči delitev**).



Rak lahko nastane zaradi mutiranih oblik naslednjih proteinov:

- I. rastni faktorji
- II. receptorji za rastne faktorji
- III. proteini signalnih poti
- IV. transkripcijski faktorji
- V. pro in anti apoptotični proteini
- VI. proteini, ki kontrolirajo celični ciklus
- VII. DNA popravljalni mehanizmi



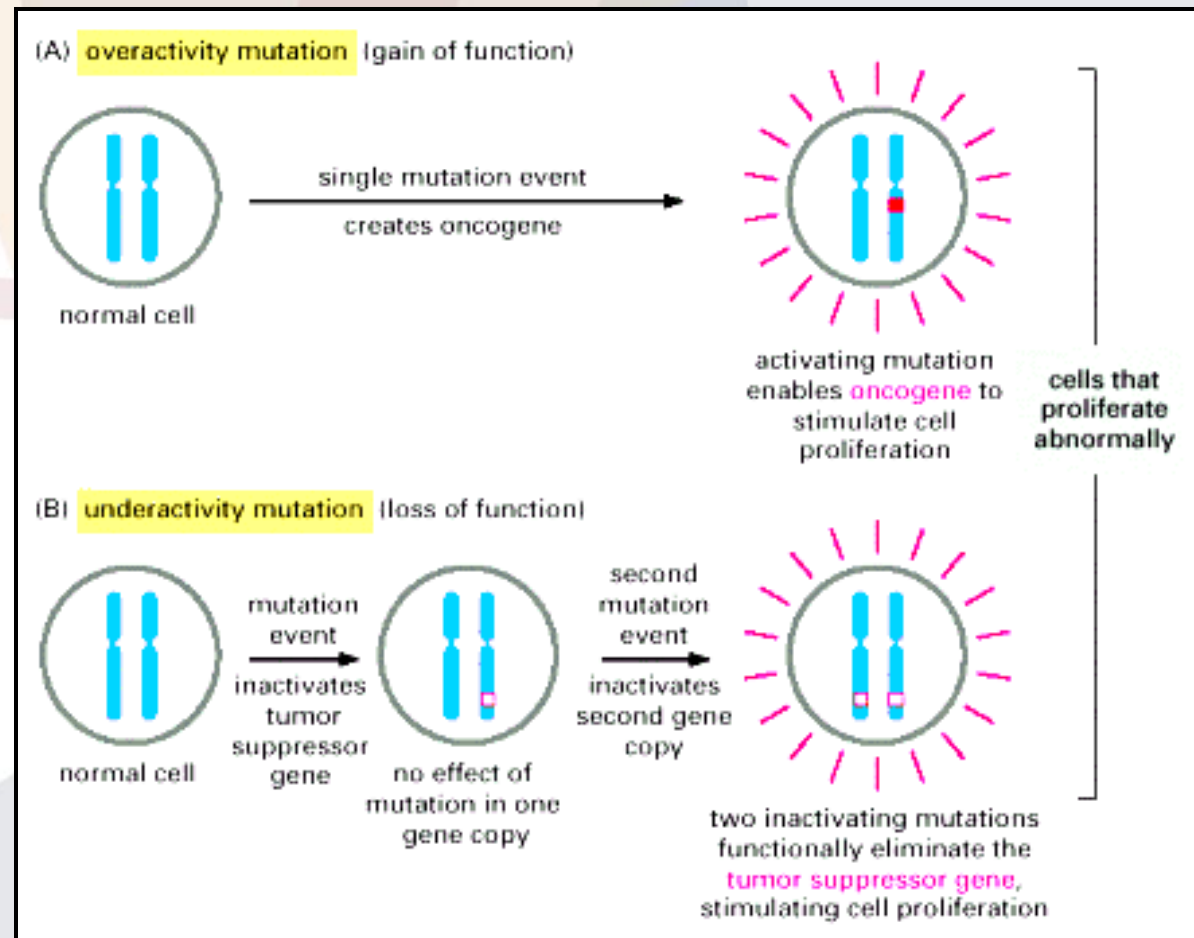
I-IV – večinoma onkogeni proteini

VI – večinoma tumorski supresorski proteini;

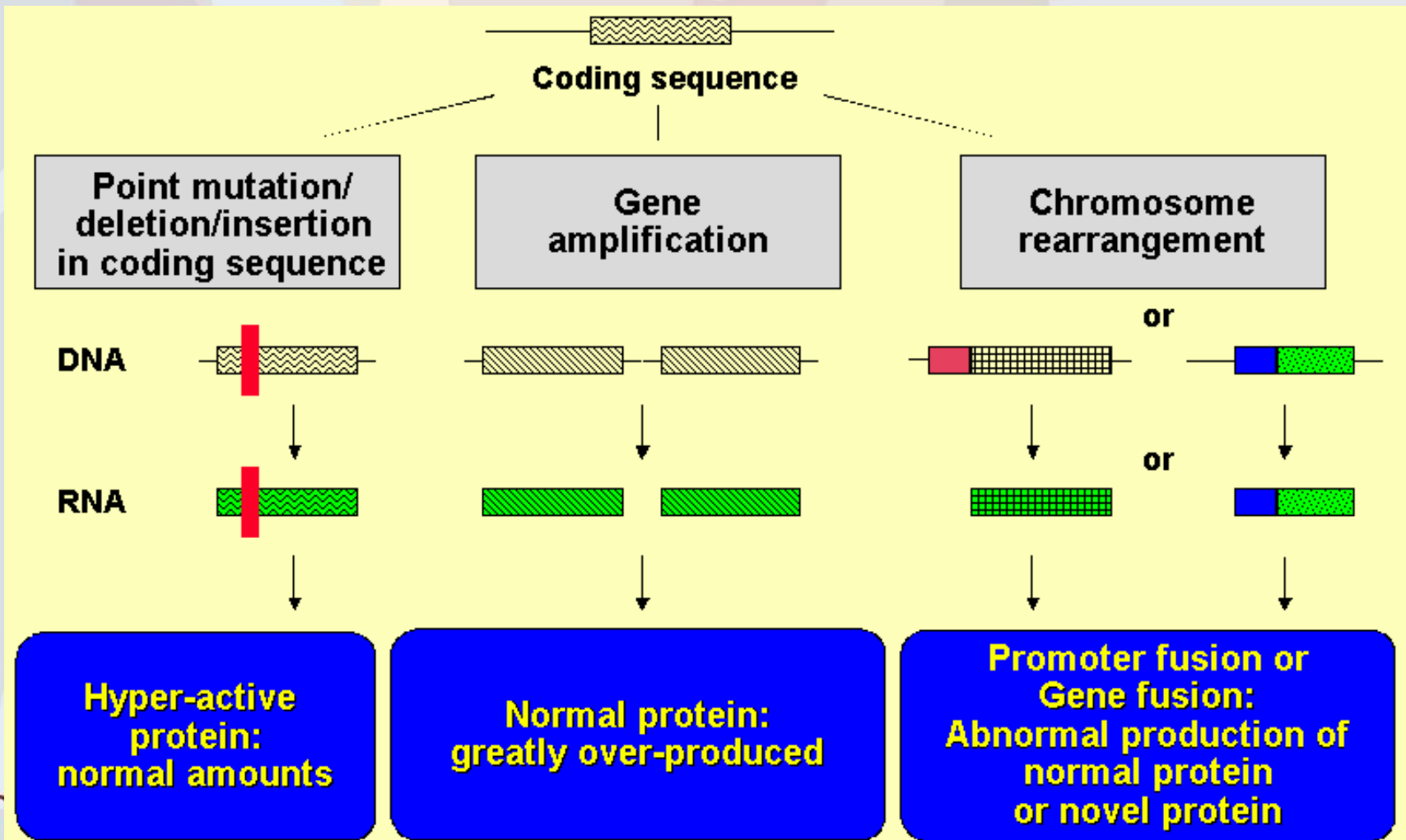
VII – mutacije teh proteinov povečajo možnost za nastanek mutacij v skupinah I-VI

Onkogeni in tumorski supresorski geni

- Proto-onkogen – potrebna je ena mutacija, da nastane onkogen; pridobitev funkcije –dominaten način
- Tumorski supresorski gen – potrebni sta mutaciji na obeh alelih, da pride do izgube funkcije – recesiven način

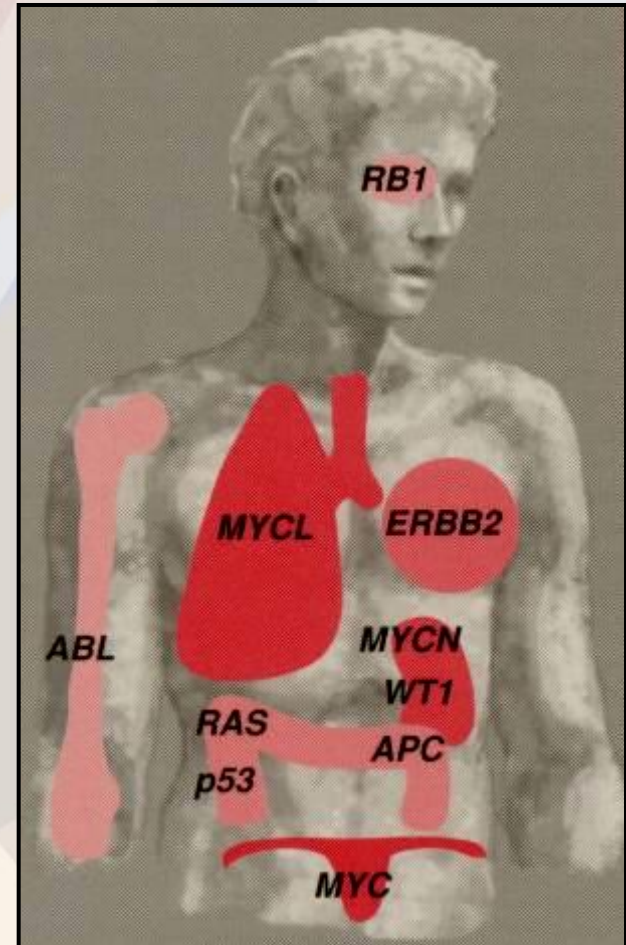


Mehanizmi aktivacije onkogenov



Onkogeni

- **Receptorji za rastne faktorje, rastni faktorji:** HER-2/neu (erbB-2), PDGF.
- **Signalne molekule:** ras, src (tirozinska kinaza).
- **Transkripcijski faktorji:** myc, fos, jun.
- **Ostali:** bcl-2 (membranski protein, ki inhibira apoptozo), mdm-2.

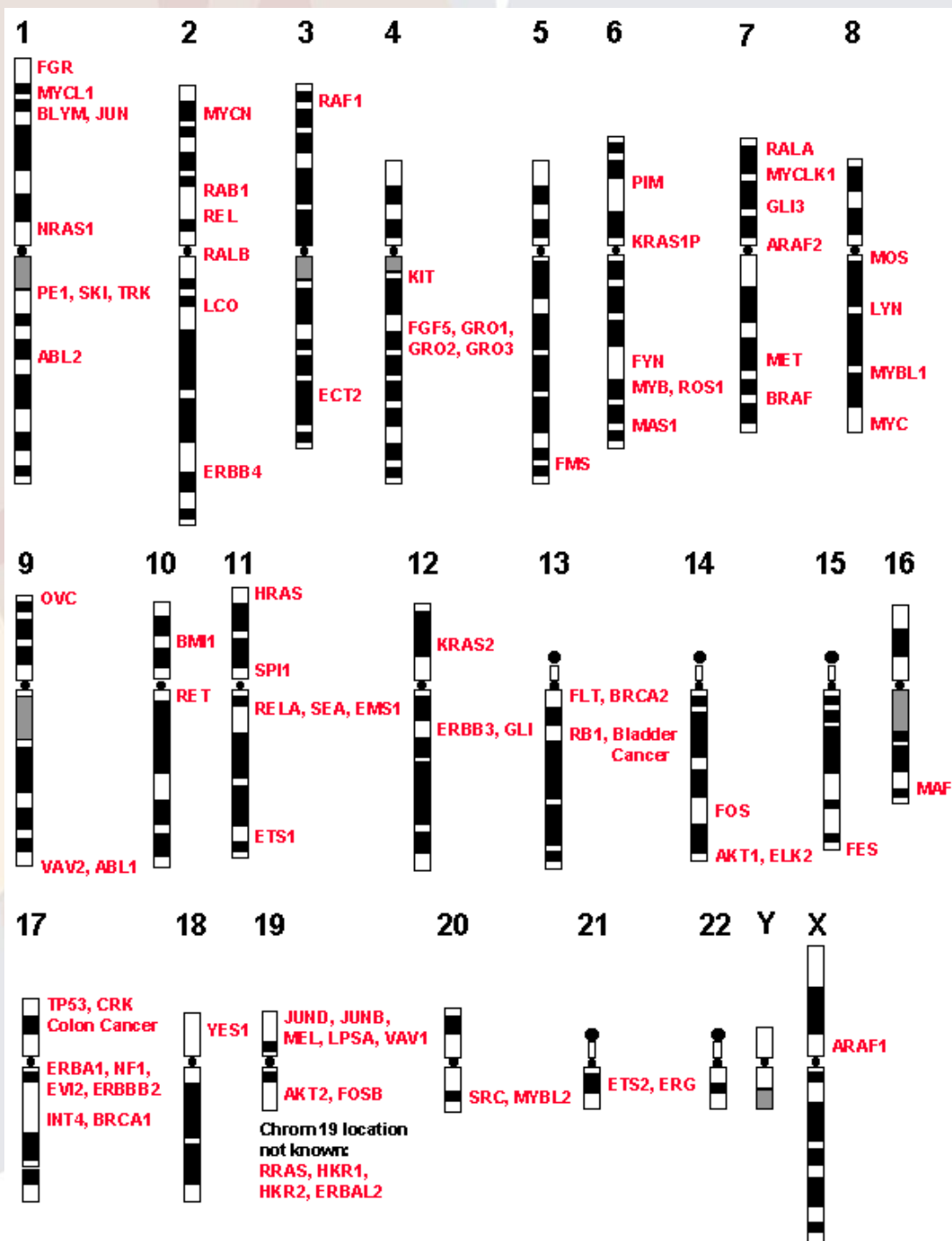


Tumorski supresorski geni

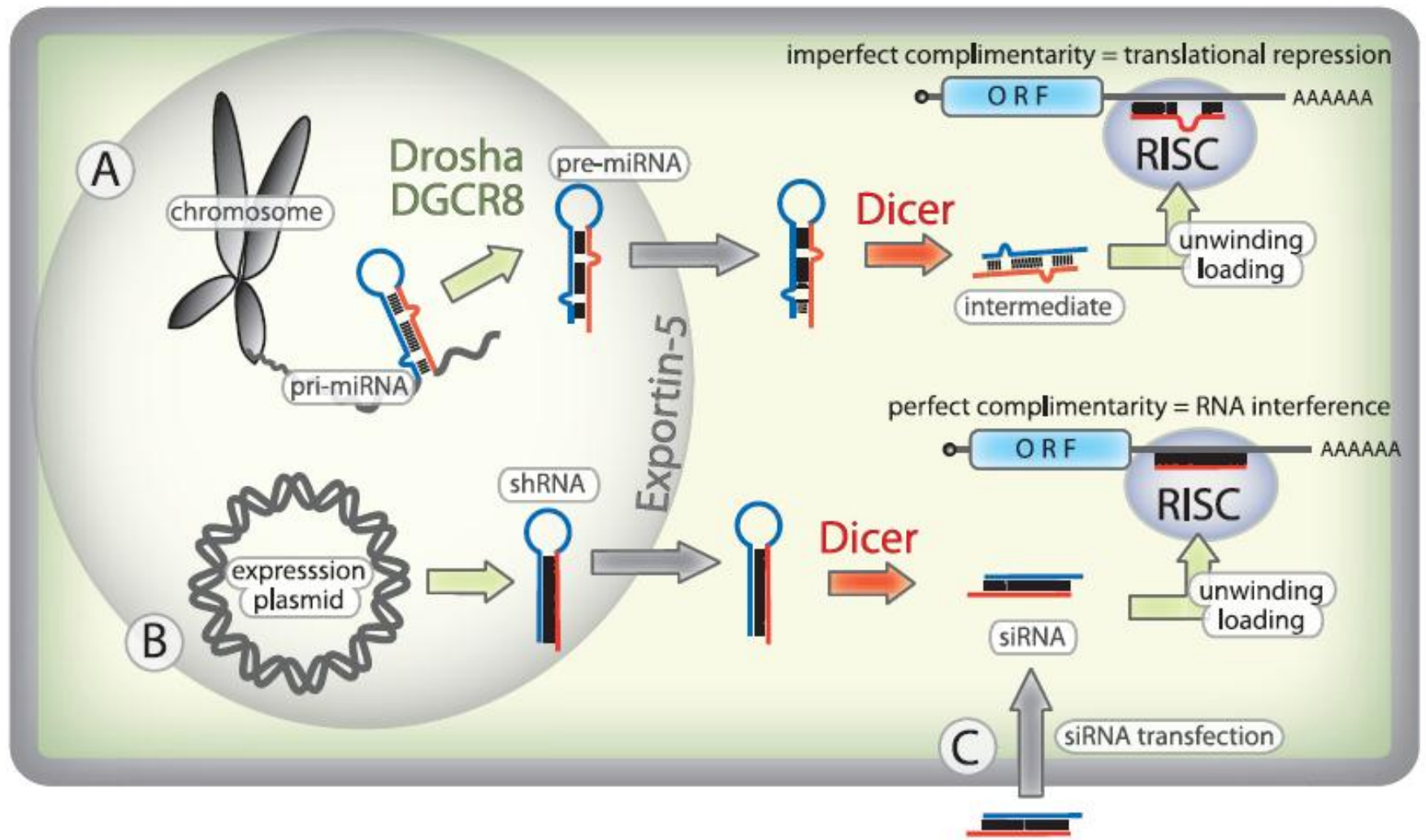
- Transkripcijski faktor: p53
- Rb vpliva na aktivnost transkripcijskih faktorjev
- APC kontrolirajo dostopnost transkripcijskih faktorjev (APC protein se veže na beta-katenin in sproži njegovo degradacijo)
- BRCA je vpleten v popravilo DNK



Onkogeni in TSG

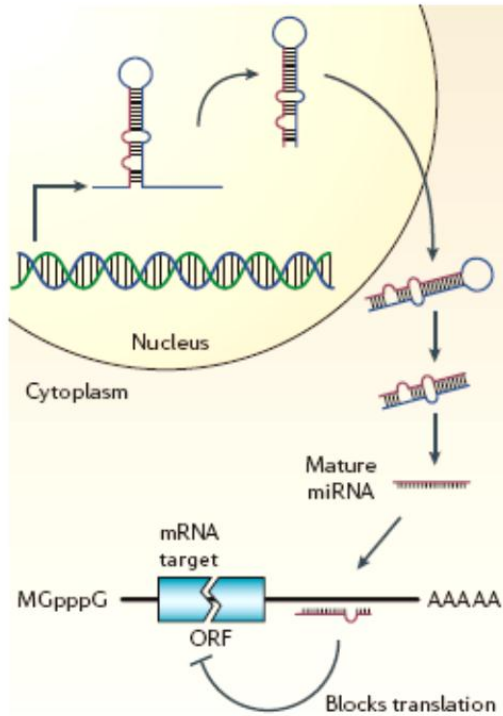


RNA interference (RNAi)



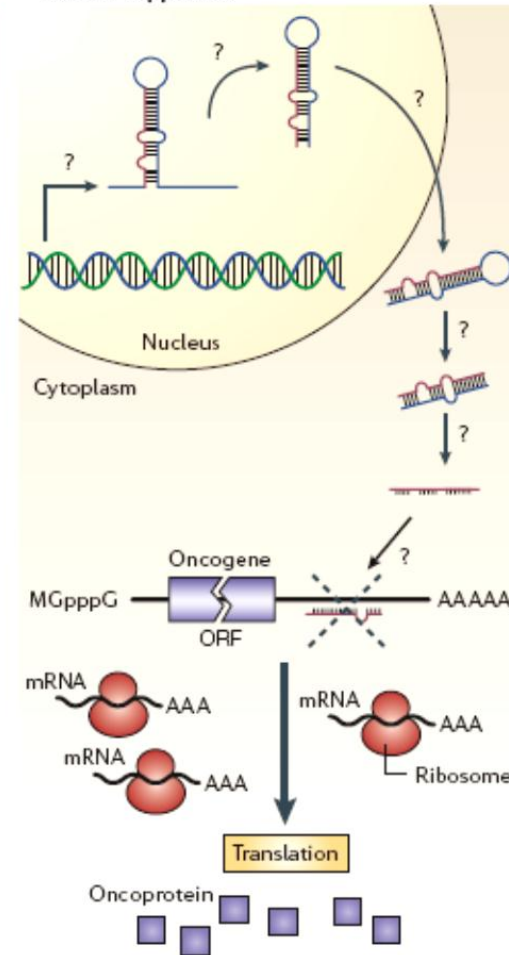
miRNA

a Normal tissues



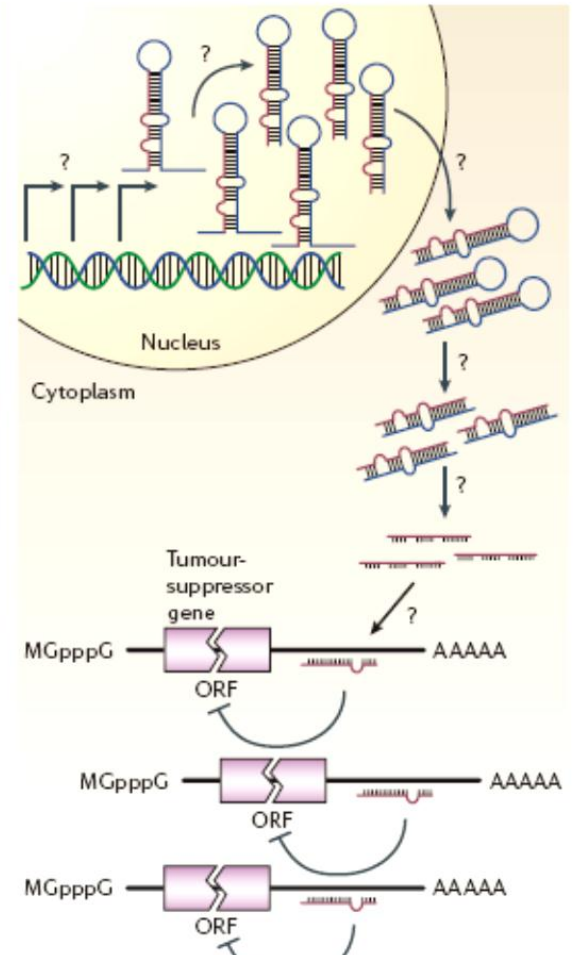
Result
Normal rate of growth, proliferation, differentiation and cell death

b MicroRNA functioning as a tumour suppressor



Result
Tumour formation
↑ Proliferation
↑ Invasion
↑ Angiogenesis
↓ Cell death

c MicroRNA functioning as an oncogene



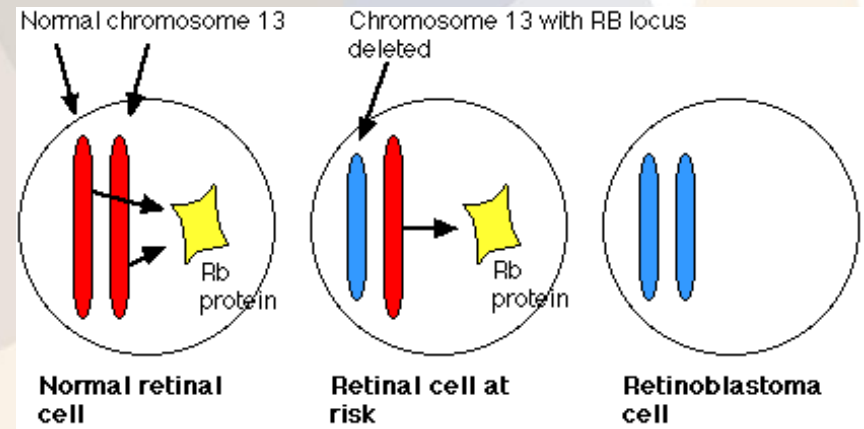
Result
Tumour formation
↑ Proliferation
↑ Invasion
↑ Angiogenesis
↓ Cell death

Inhibition









Dedne mutacije določajo nagnjenje za nastanek raka

- **Rak dojke:** mutirana gena BRCA1 in BRCA 2 sta faktorja tveganja.
- **Rak debelega črevesa:** mutiran APC (adenomatous polyposis coli) povzroča nagnenje k nastanku raka.
- **Retinoblastom:** Rb tumor supresor gen odgovoren za nastanek raka očesa in drugih vrst raka.

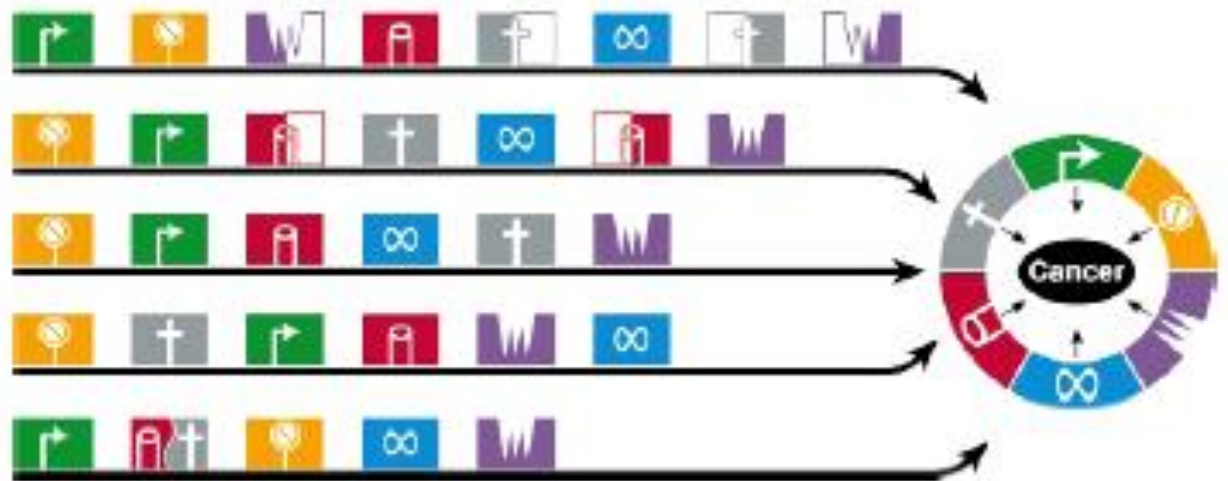


Poti karcinogeneze

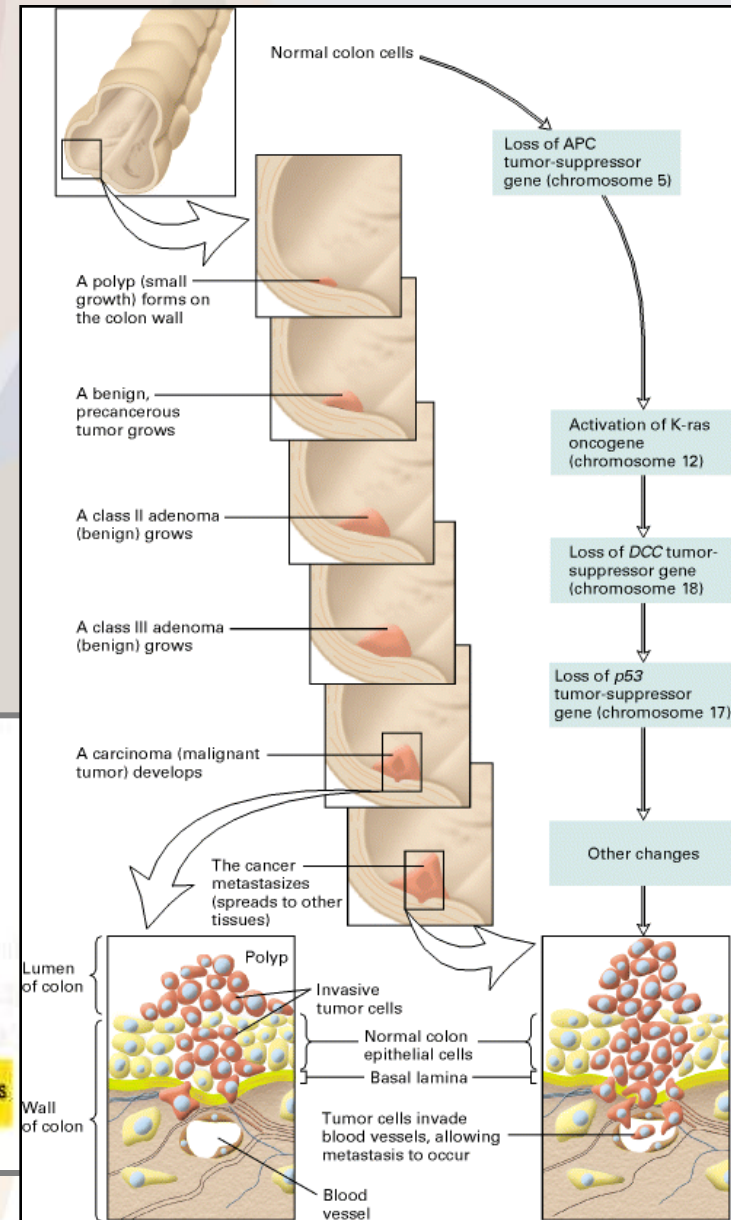
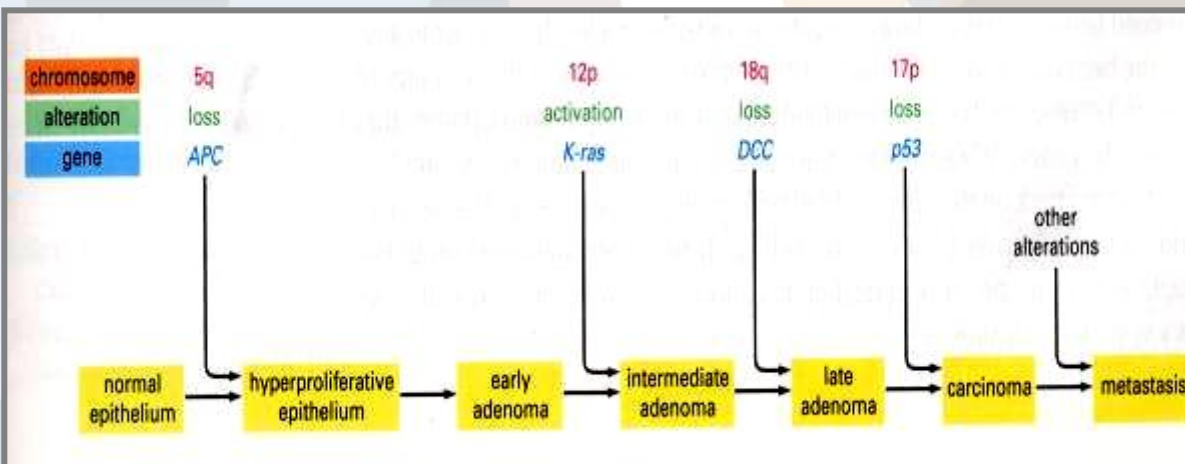
A

Component	Acquired Capability	Example of Mechanism
	Self-sufficiency in growth signals	Activate H-Ras oncogene
	Insensitivity to anti-growth signals	Lose retinoblastoma suppressor
	Evading apoptosis	Produce IGF survival factors
	Limitless replicative potential	Turn on telomerase
	Sustained angiogenesis	Produce VEGF inducer
	Tissue invasion & metastasis	Inactivate E-cadherin

B



Molekularne spremembe pri nastanku raka debelega črevesa



Zaključki

- Pri transformaciji normalne celice v maligno se spremenijo odzivnost na intracelularne in ekstracelularne signale, ki kontrolirajo delitev celic, diferenciacijo celic in celično smrt.
- Biološke značilnosti maligno transformiranih celic so stalna proliferacija in invazivnost ter sposobnost tvorjenja zasevkov



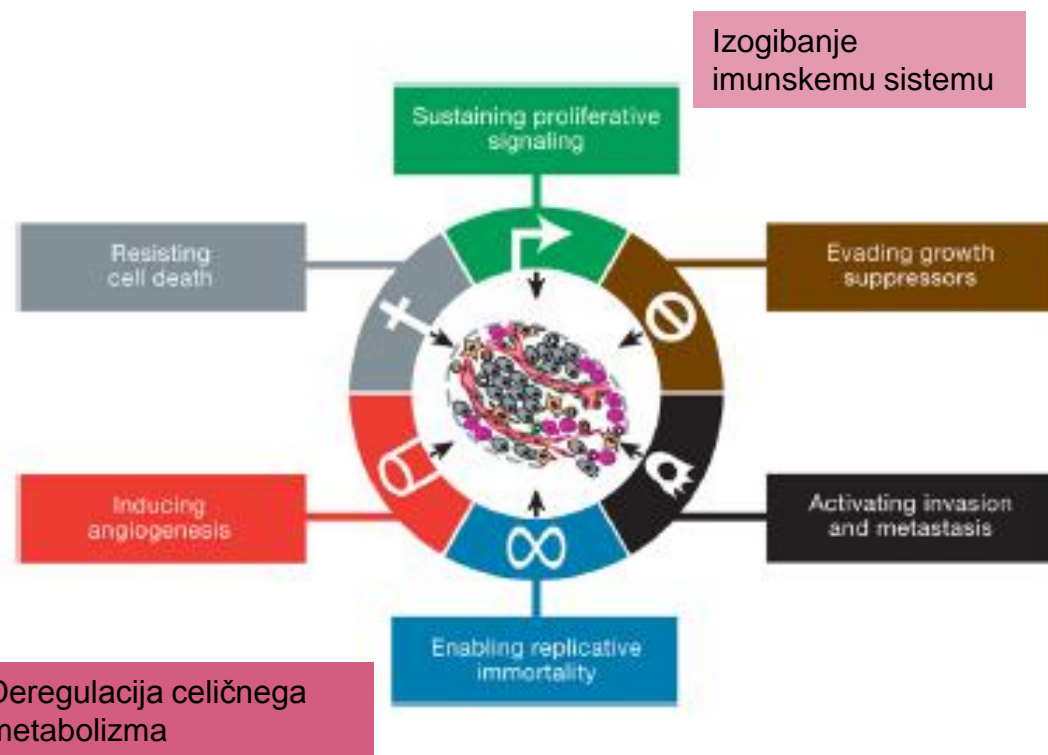
Zaključki

- **Onkogeni:** Proteini, ki jih kodirajo onkogeni spodbudijo ali povečajo delitev ali viabilnost celic oz. preprečujejo celično smrt
- Tumorski supresorski geni: Proteinski produkti teh genov lahko direktno ali posredno preprečijo delitev celice ali povzročijo smrt celice
- **ncRNA miRNA** so vpletene v karcinogenezo in delujejo kot tumorski supresorji ali kot onkogeni



Značilnosti malignih celic

- Spremeni se odzivnost na intracelularne in ekstracelularne signale, ki kontrolirajo:
 - delitev celic
 - diferenciacijo celic
 - celično smrt
- Biološke značilnosti maligno transformiranih celic:
 - stalna proliferacija
 - invazivnost in sposobnost metastaziranja



Celice v tumorskem mikrookolju – cancer is disease of tissue

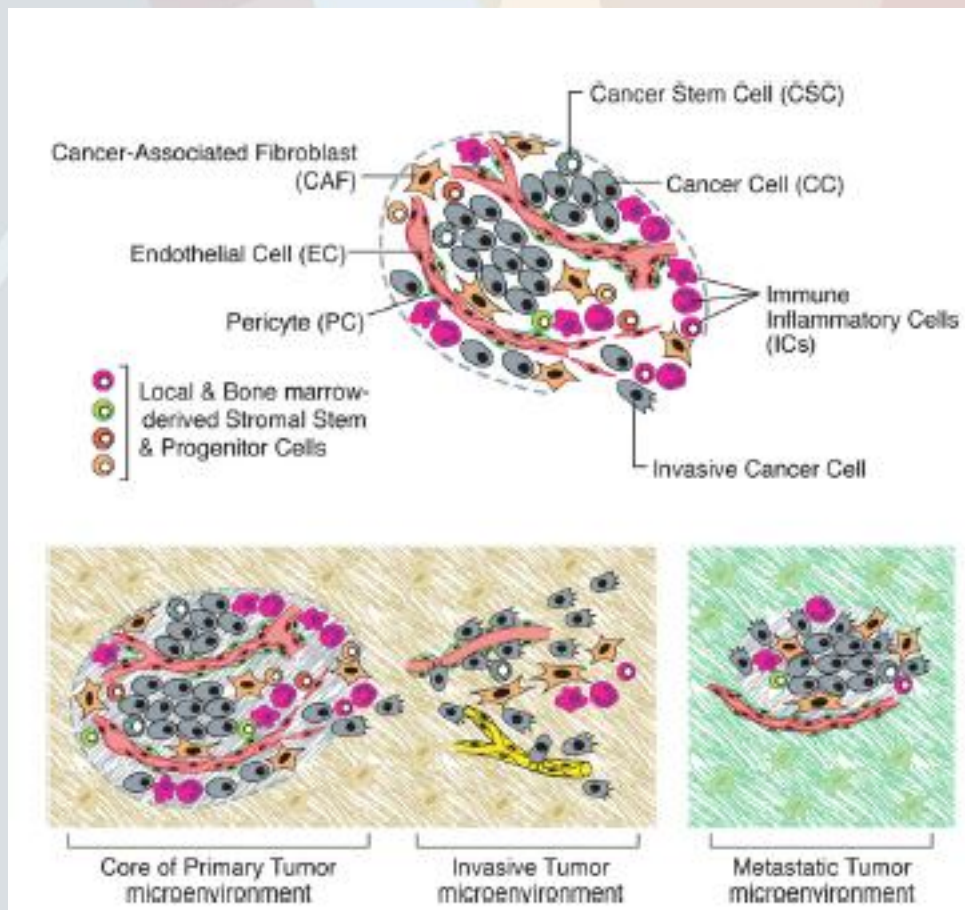
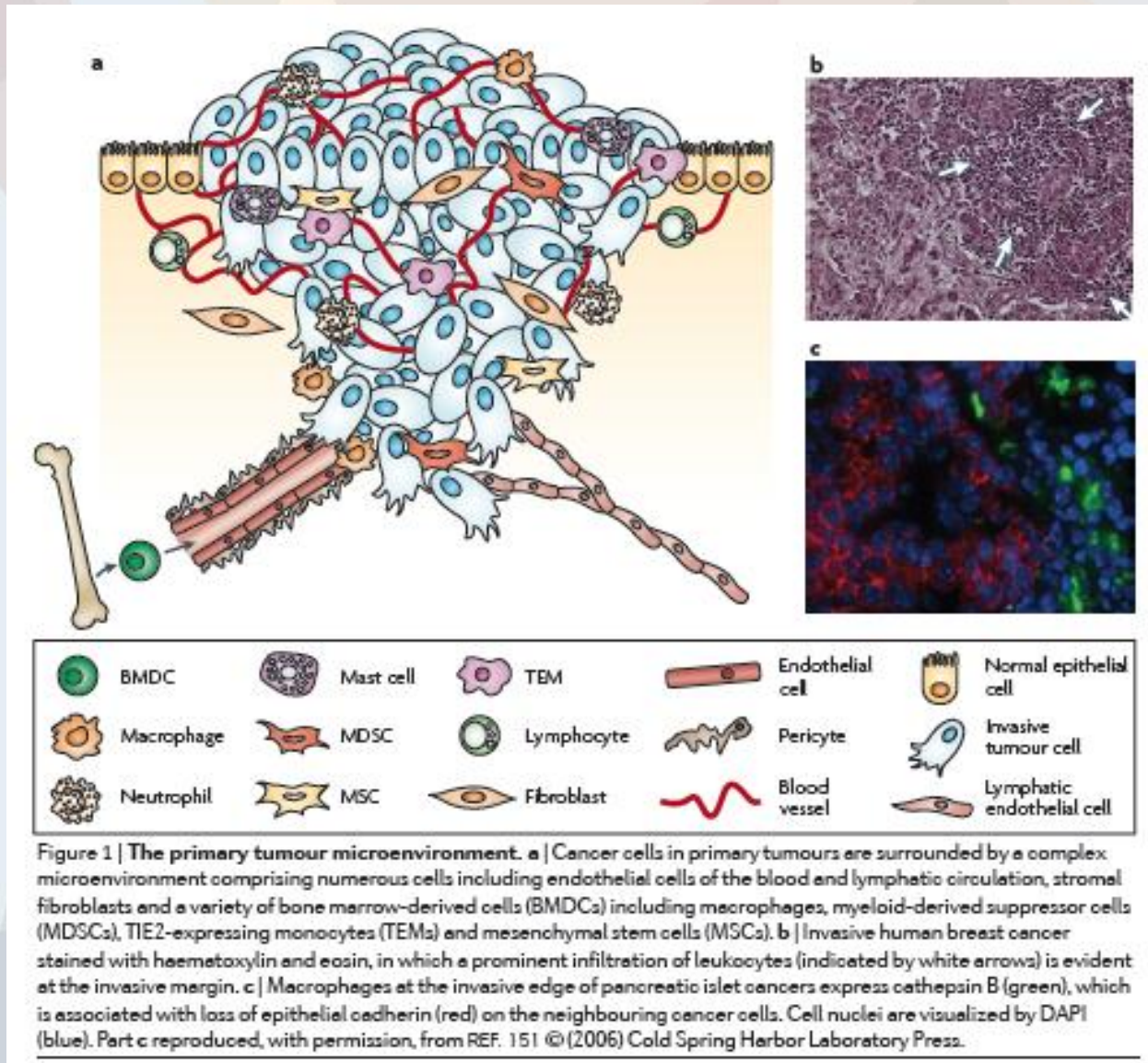


Figure 4. The Cells of the Tumor Microenvironment

(Upper) An assemblage of distinct cell types constitutes most solid tumors. Both the parenchyma and stroma of tumors contain distinct cell types and subtypes that collectively enable tumor growth and progression. Notably, the immune inflammatory cells present in tumors can include both tumor-promoting as well as tumor-killing subclasses.

(Lower) The distinctive microenvironments of tumors. The multiple stromal cell types create a succession of tumor microenvironments that change as tumors invade normal tissue and thereafter seed and colonize distant tissues. The abundance, histologic organization, and phenotypic characteristics of the stromal cell types, as well as of the extracellular matrix (hatched background), evolve during progression, thereby enabling primary, invasive, and then metastatic growth. The surrounding normal cells of the primary and metastatic sites, shown only schematically, likely also affect the character of the various neoplastic microenvironments. (Not shown are the premalignant stages in tumorigenesis, which also have distinctive microenvironments that are created by the abundance and characteristics of the assembled cells.)

Tumorsko mikrokolje

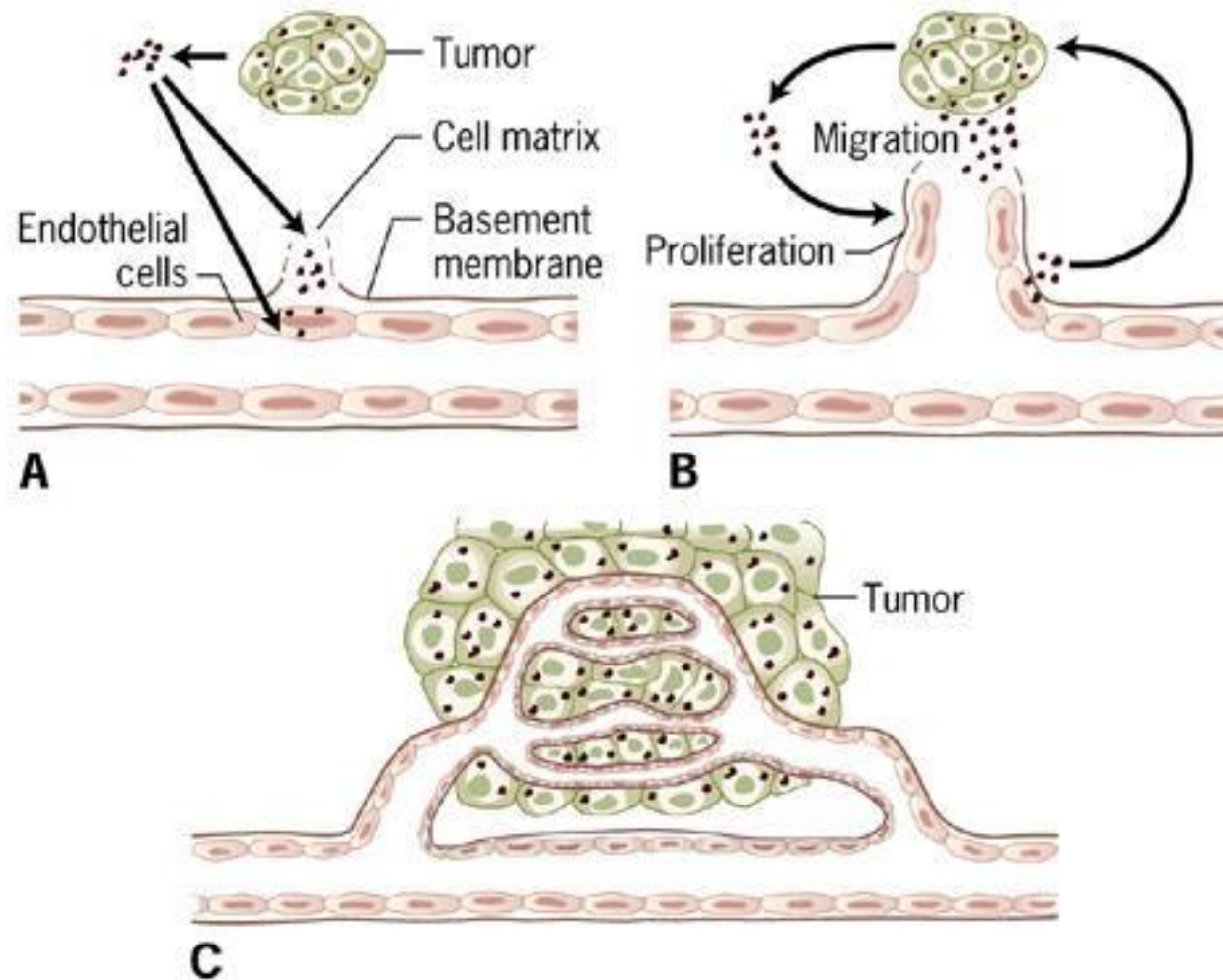


Tumorska angiogeneza -stopnje

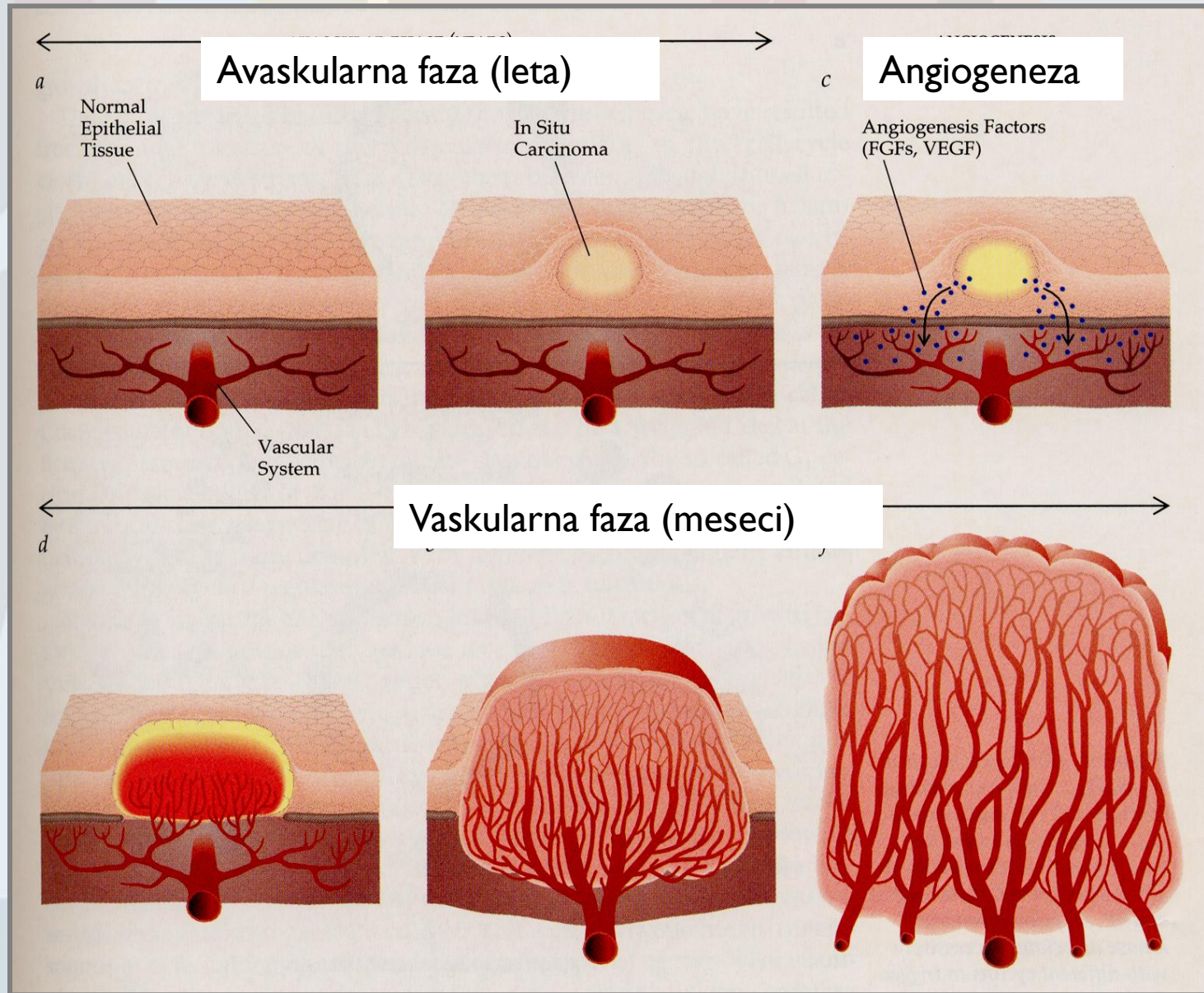
A-Tvorba in sproščanje angiogenih signalov s tumorskih in gostiteljskih celic; razgradnja ekstracelularnega matriksa

B-Proliferacija, invazija in migracija endotelnih celic skozi bazalno membrano

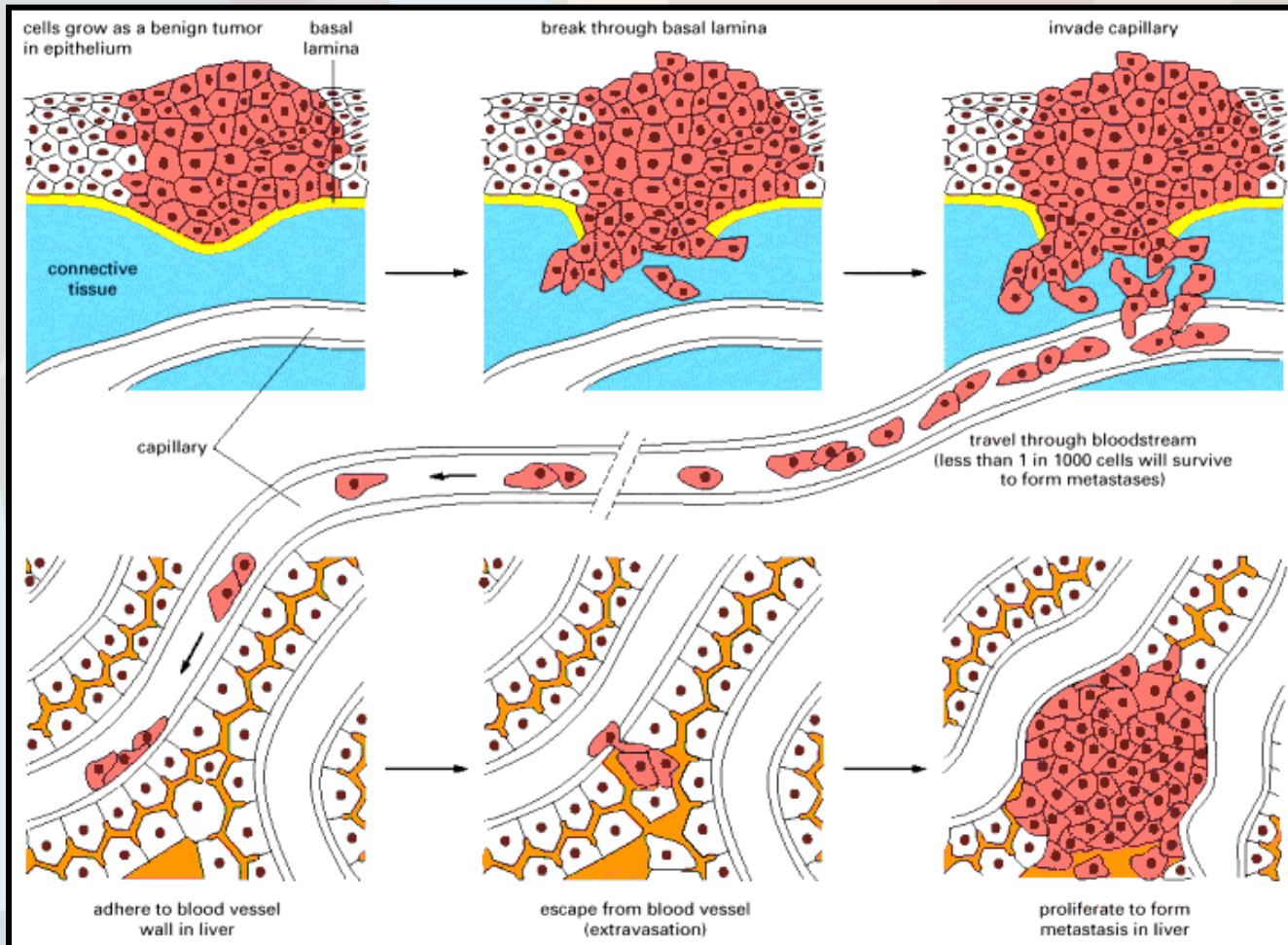
C-Vraščanje žil v tumor - sestavljanje in tvorjenje novih žil



Razvoj vaskularizacije tumorja

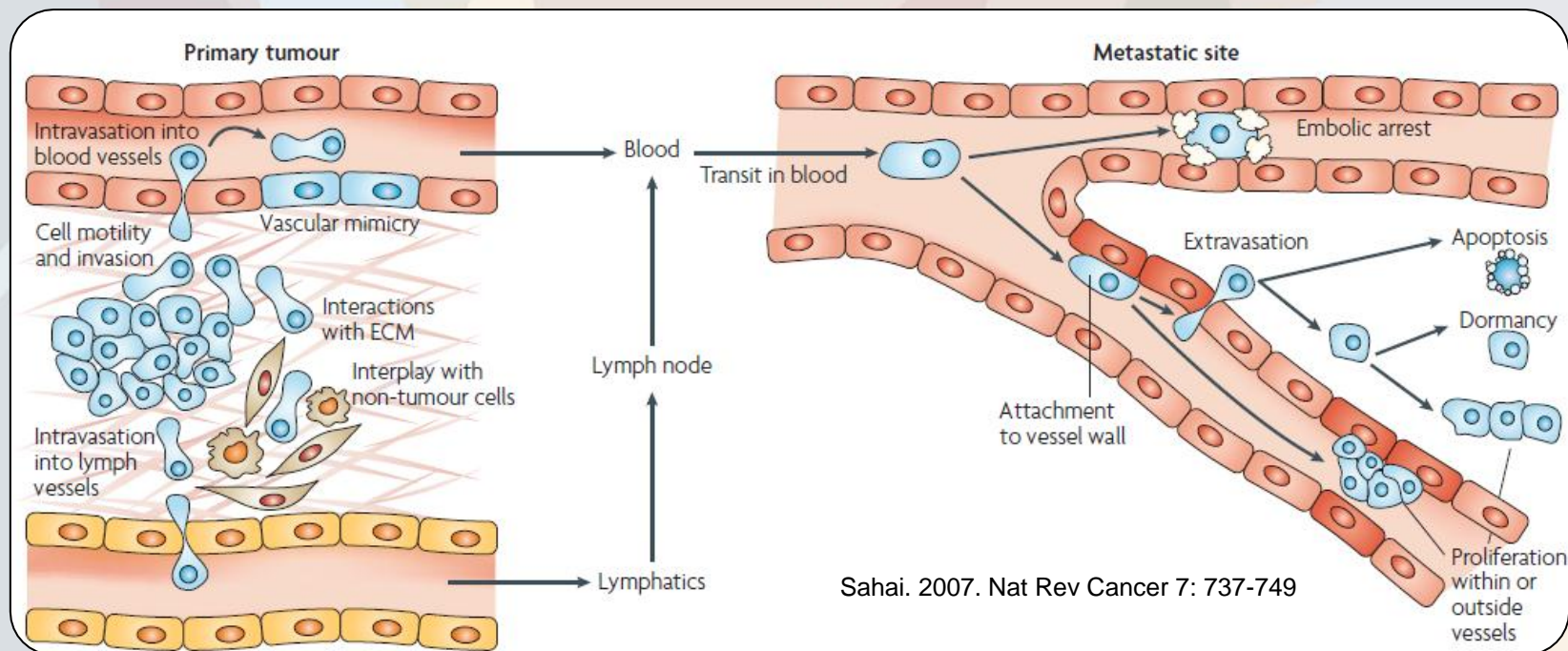


Metastaziranje



je proces, ko
maligne celice
potujejo po
telesu in tvorijo
zasevke

Zmožnost metastaziranja



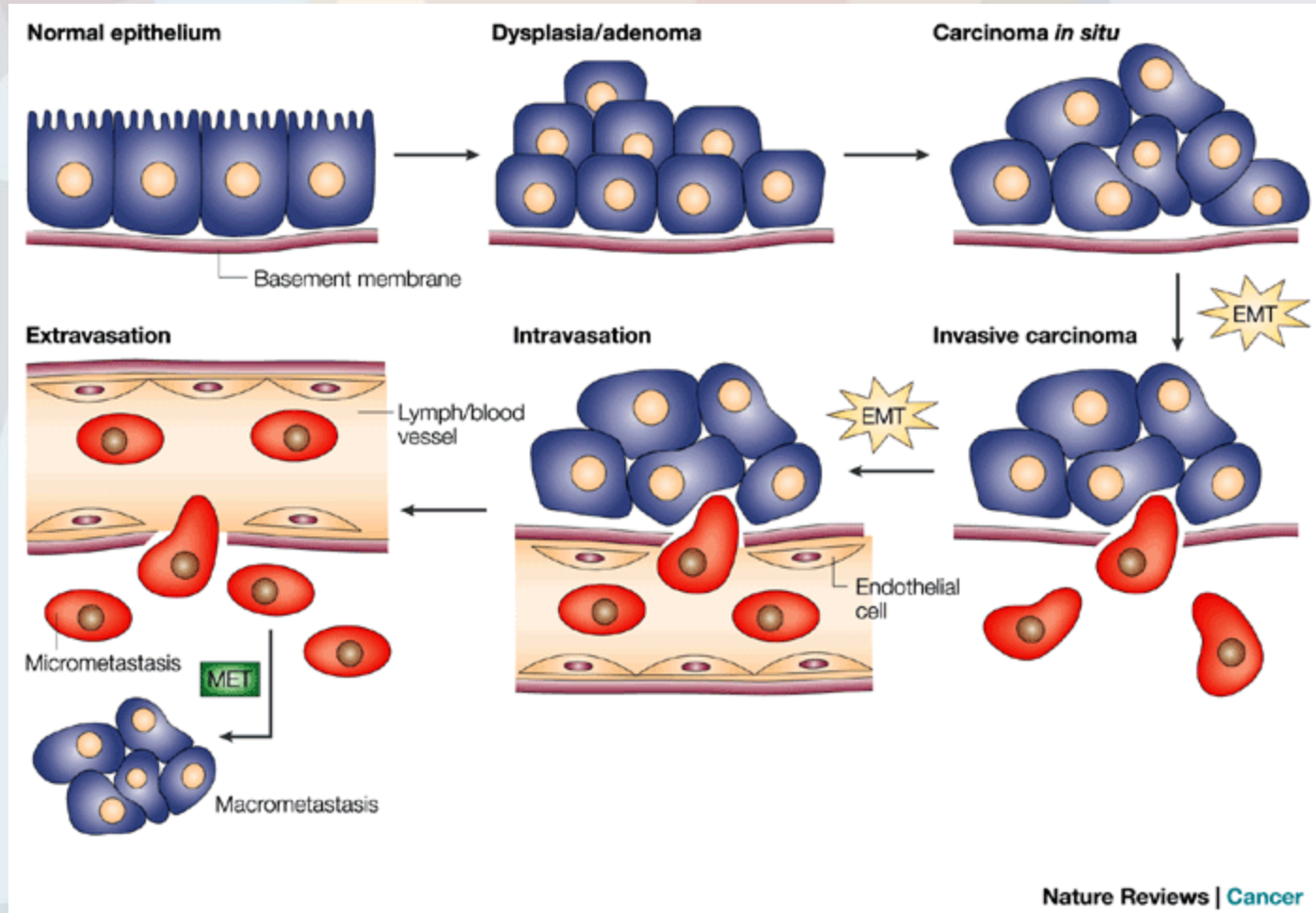
TUMORSKIM CELICAM LASTNI DEJAVNIKI

- povečano preživetje;
- odpornost proti apoptozi;
- adhezijske molekule.

DEJAVNIKI OKOLJA

- tumorski žilni sistem;
- zunajcelični matriks;
- tumorsko mikrookolje.

Epitelna-mezenhimalna tranzicija -EMT



Zgodnje in vzporedno napredovanje tumorja

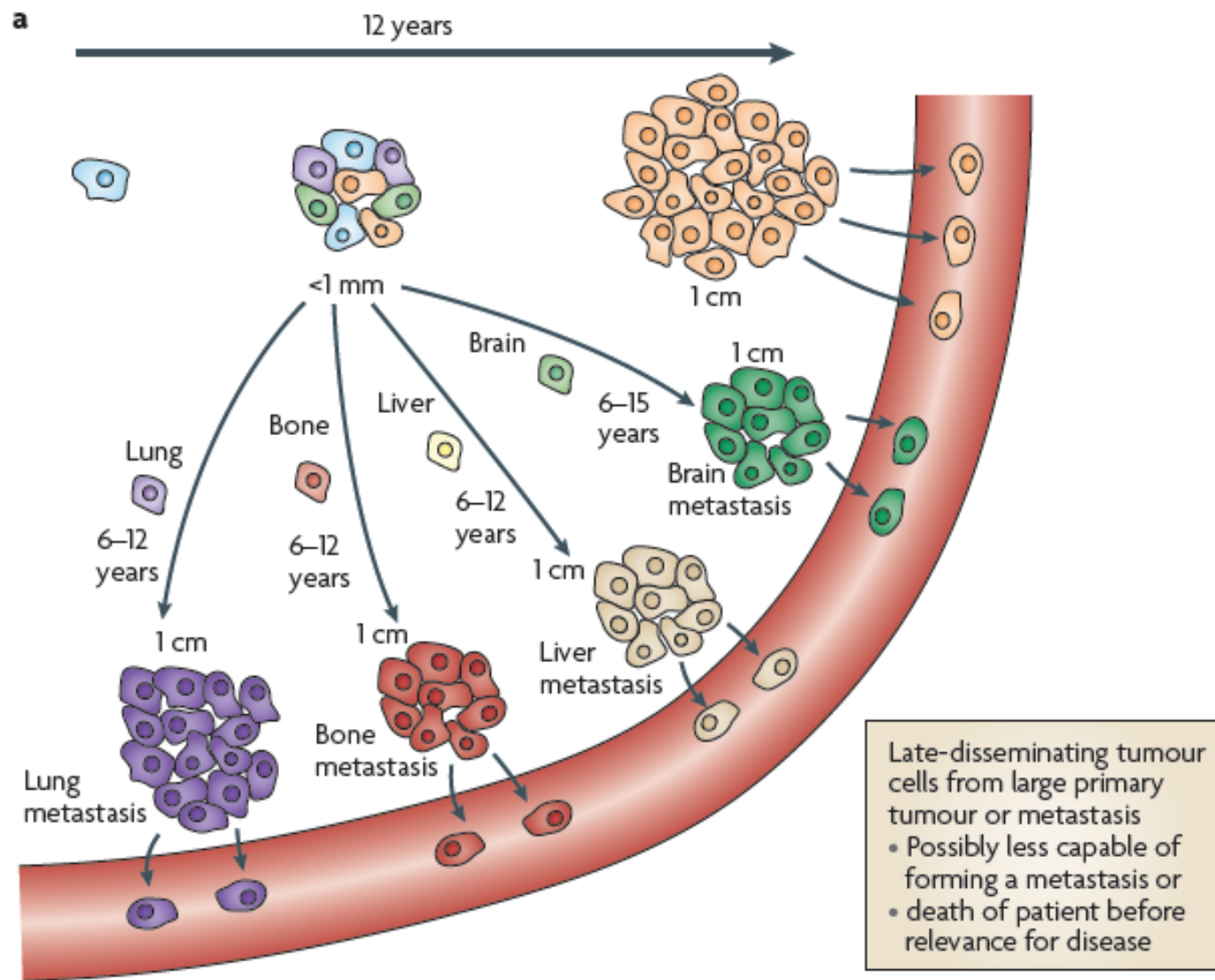


Figure 2 | **Parallel progression model (breast cancer).** **a** | In the early dissemination and parallel progression model, dissemination starts when tumour diameter is 1–4 mm. Metastases in different organs are seeded in parallel and develop within 6 years (tumour volume doubling time (TVDT) twice as fast as primary tumour) to 12 years (TVDT in primary tumour equal to TVDT in metastasis). In brain microenvironmental factors might delay the outgrowth of metastases. Tumour cells seeded from the primary tumour at diagnosis or the various metastases will either not contribute to death (as they are lagging behind) or might not be able to grow out. **b** | In the parallel progression model, several waves of disseminated tumour cells (DTCs) may disseminate before diagnosis and may progress in parallel at different rates in different organs. Factors secreted by the primary tumour may stimulate colonization and account for the relationship of tumour size and probability of metastatic outgrowth.



Vzporedno napredovanje tumorja

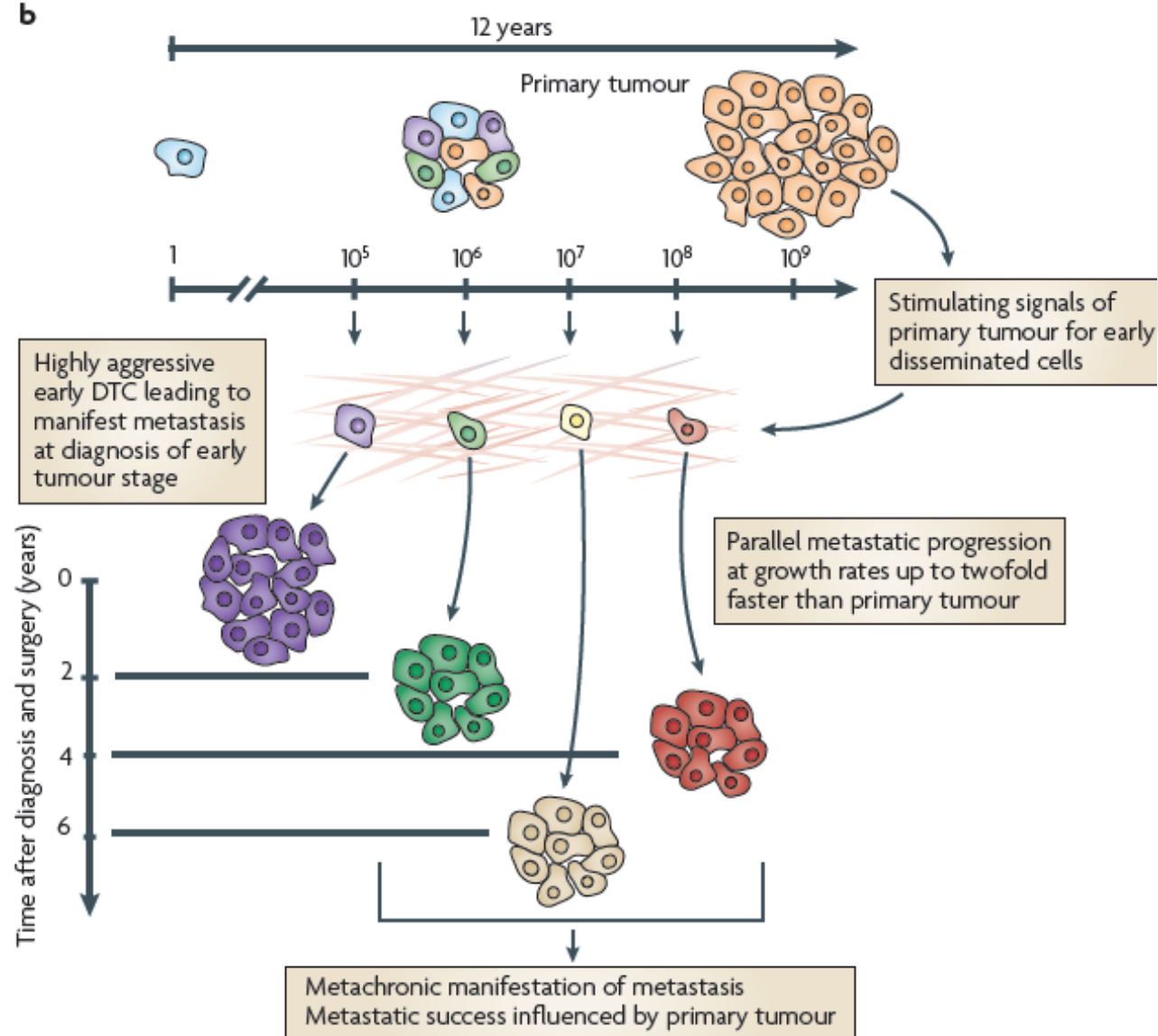
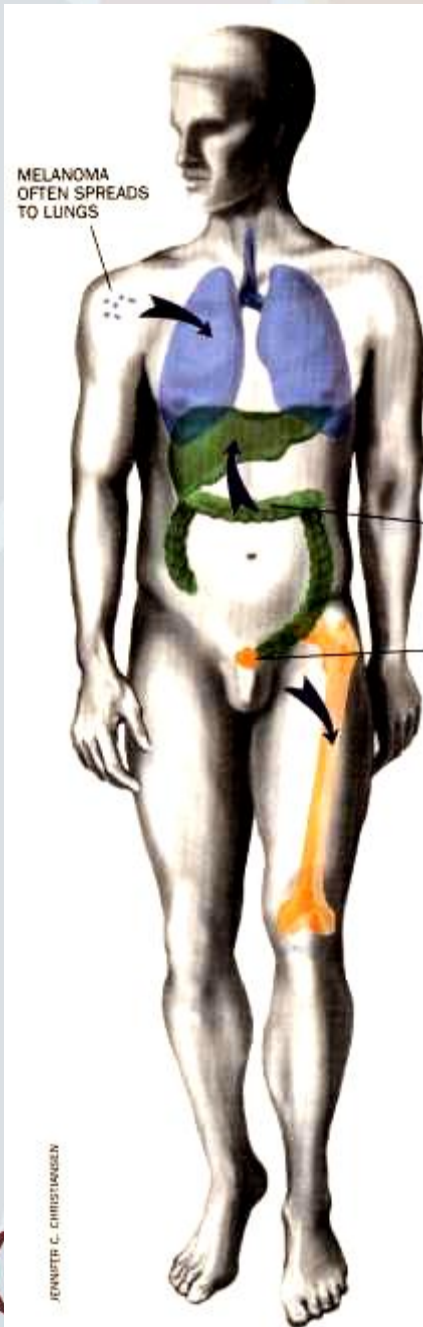


Figure 2 | **Parallel progression model (breast cancer).** **a** | In the early dissemination and parallel progression model, dissemination starts when tumour diameter is 1–4 mm. Metastases in different organs are seeded in parallel and develop within 6 years (tumour volume doubling time (TVDT) twice as fast as primary tumour) to 12 years (TVDT in primary tumour equal to TVDT in metastasis). In brain microenvironmental factors might delay the outgrowth of metastases. Tumour cells seeded from the primary tumour at diagnosis or the various metastases will either not contribute to death (as they are lagging behind) or might not be able to grow out. **b** | In the parallel progression model, several waves of disseminated tumour cells (DTCs) may disseminate before diagnosis and may progress in parallel at different rates in different organs. Factors secreted by the primary tumour may stimulate colonization and account for the relationship of tumour size and probability of metastatic outgrowth.

Metastaziranje

MELANOMA
OFTEN SPREADS
TO LUNGS



Maligni
melanom
pogosto met. v
pljuča

Rak debelega
črevesa pogosto
met. v jetra

Rak prostate
pogosto met. v
kosti

- Invazija (metaloproteaze)
- Migracija po krvnih žilah ali limfi
- Invazija na novem mestu - proliferacija

Terapevtske tarče

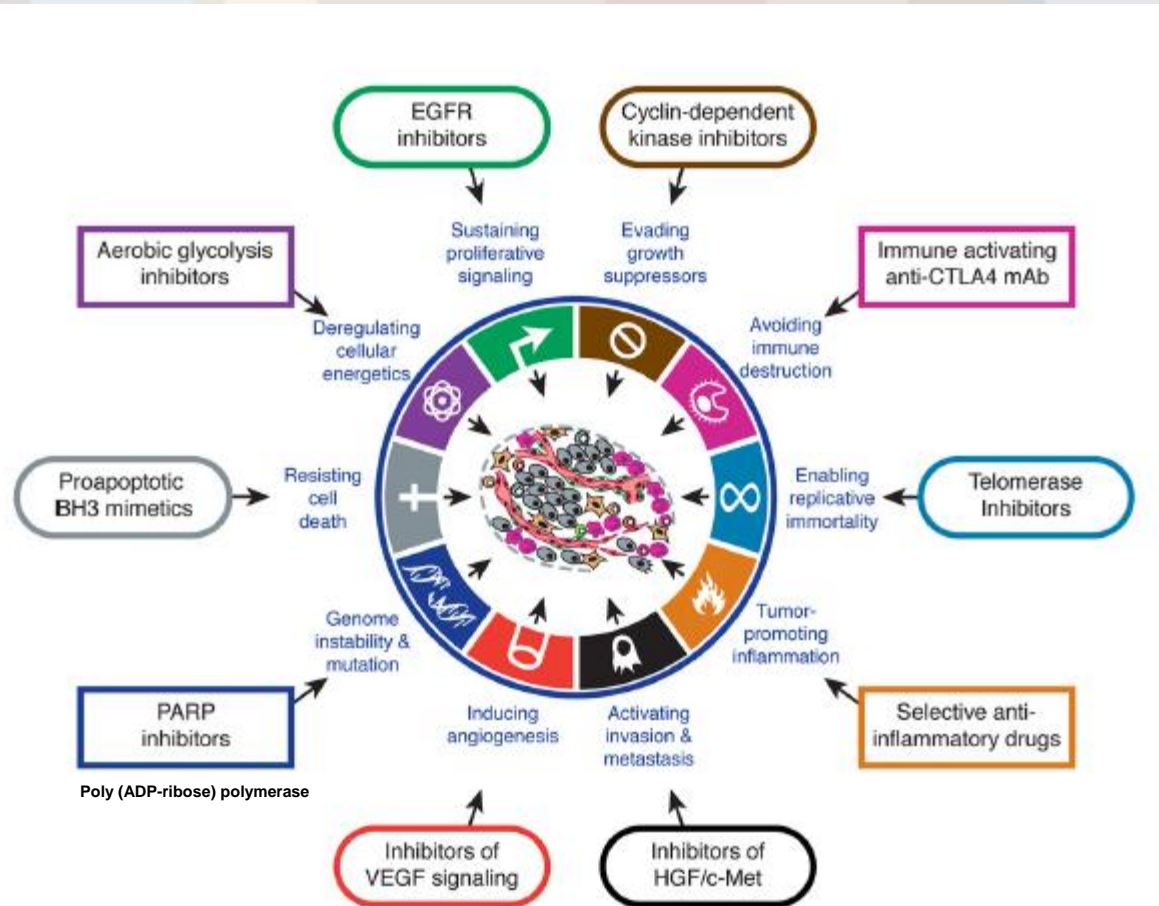
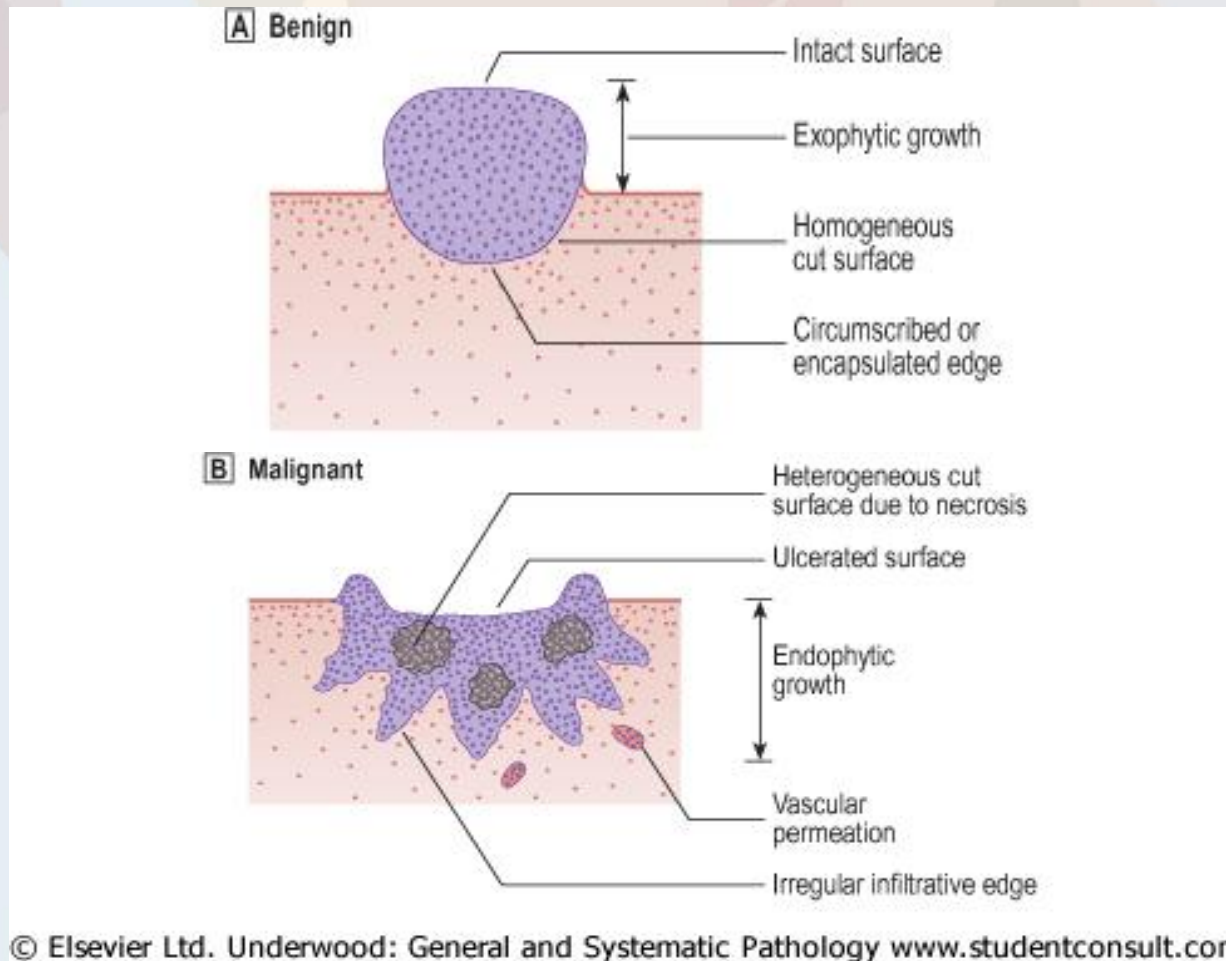


Figure 6. Therapeutic Targeting of the Hallmarks of Cancer

Drugs that interfere with each of the acquired capabilities necessary for tumor growth and progression have been developed and are in clinical trials or in some cases approved for clinical use in treating certain forms of human cancer. Additionally, the investigational drugs are being developed to target each of the enabling characteristics and emerging hallmarks depicted in Figure 3, which also hold promise as cancer therapeutics. The drugs listed are but illustrative examples; there is a deep pipeline of candidate drugs with different molecular targets and modes of action in development for most of these hallmarks.



Razlika med benignimi in malignimi tumorji



Benigni –običajno imajo ovojnico, niso fiksirani na sosednje strukture, rastejo počasi, površina ni ulcerirana (gnojna), rast je eksofitična ali polipoidna
Maligni – lokalna invazija in metastaziranje



Benigni tumorji

- Lahko so predstopnja malignih tumorjev
- Problem zaradi anatomske lokacije (možgani)
- Kompresija sosednjih anatomskih struktur,
- Izločanje biološko aktivnih substanc (Cushingova bolezen nadledvična žleza)



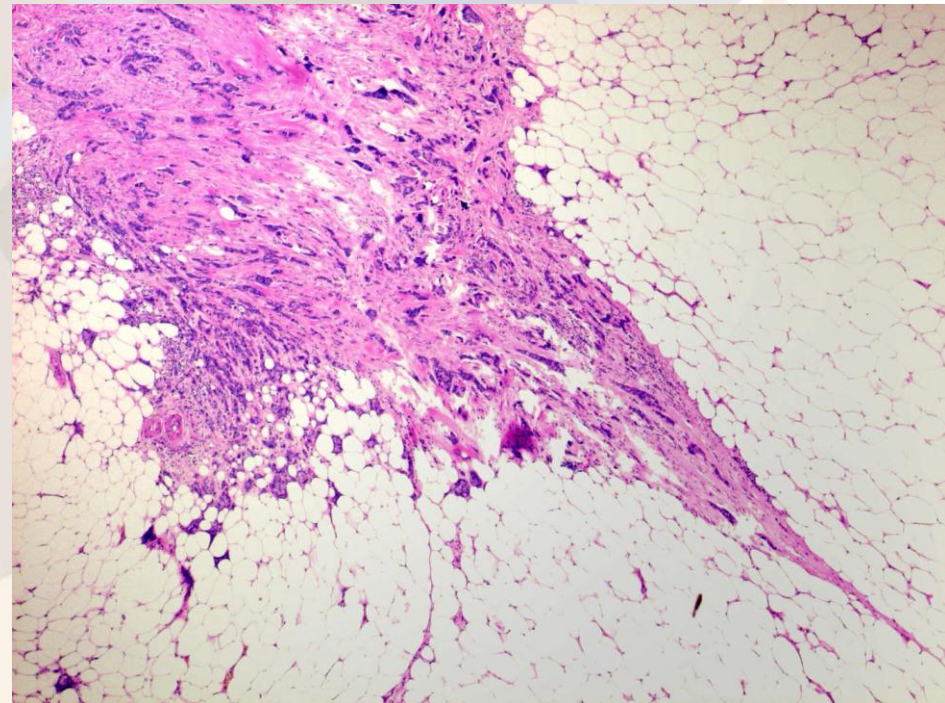
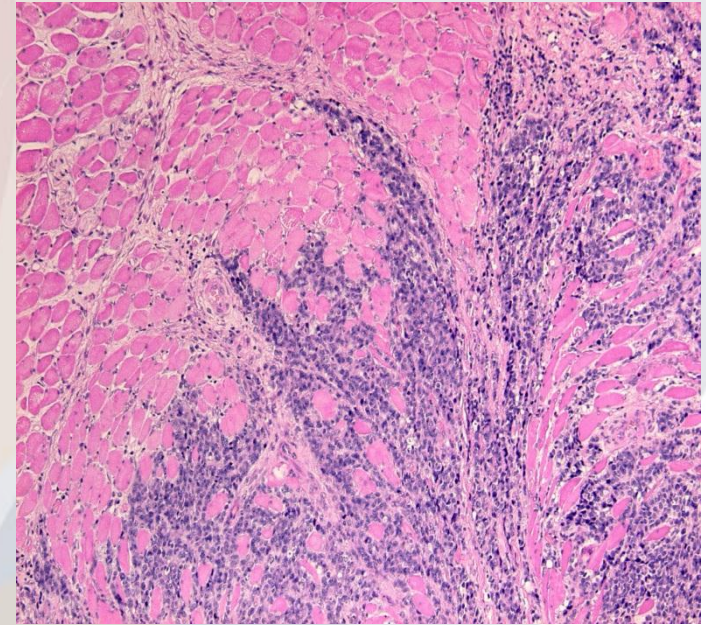
Poimenovanje benignih novotvorb

- benigni tumorji mezenhimskega izvora – končnica om + tkivo iz katerega izhaja (lipom, angiom, leomiom)
- benigni epiteljski tumorji, ki tvorijo žlezne strukture so adenomi
- benigni epiteljski tumorji z resičastimi poganjki so papilarni adenomi ali polip



Malignni tumorji: rak

- Difuzno infiltrirajoči robovi
- Fiksirani na sosednje strukture
- Hitra rast
- Ulcerirana površina
- Slabo diferencirani
- Invazija bazalne membrane (mišic, živcev)
- Invazija v žile ali limfo
- Nekroza
- Citološke spremembe (povečano št. mitoz...)



Poimenovanje malignih novotvorb

- maligni mezenhimski tumorji so **sarkomi** (liposarkom, angiosarkom, leomiosarkom) razen izjem (leukemija, limfom, melanom)
- maligni epiteljski tumorji so **karcinomi**: tisti, ki tvorijo žlezne strukture - adenokarcinomi; strukture ploščatega epitela ploščatocelični ali skvamoznocelični karcinom
- tumorji iz embrionalnih tkiv so **blastomi** (retinoblastom)
- tumorji iz kličnih celic, ki imajo tkivne sestavine vsaj dveh kličnih pol – **teratomi**
- imena po avtorjih – Burkittov limfom, Evingov sarkom



Rast tumorjev

Rastna krivulja humanega tumorja, ki prikazuje latentno obdobje pred klinično detekcijo

Tumor ima lahko začetno lag fazo in upočasnjeno rast pri velikem volumnu

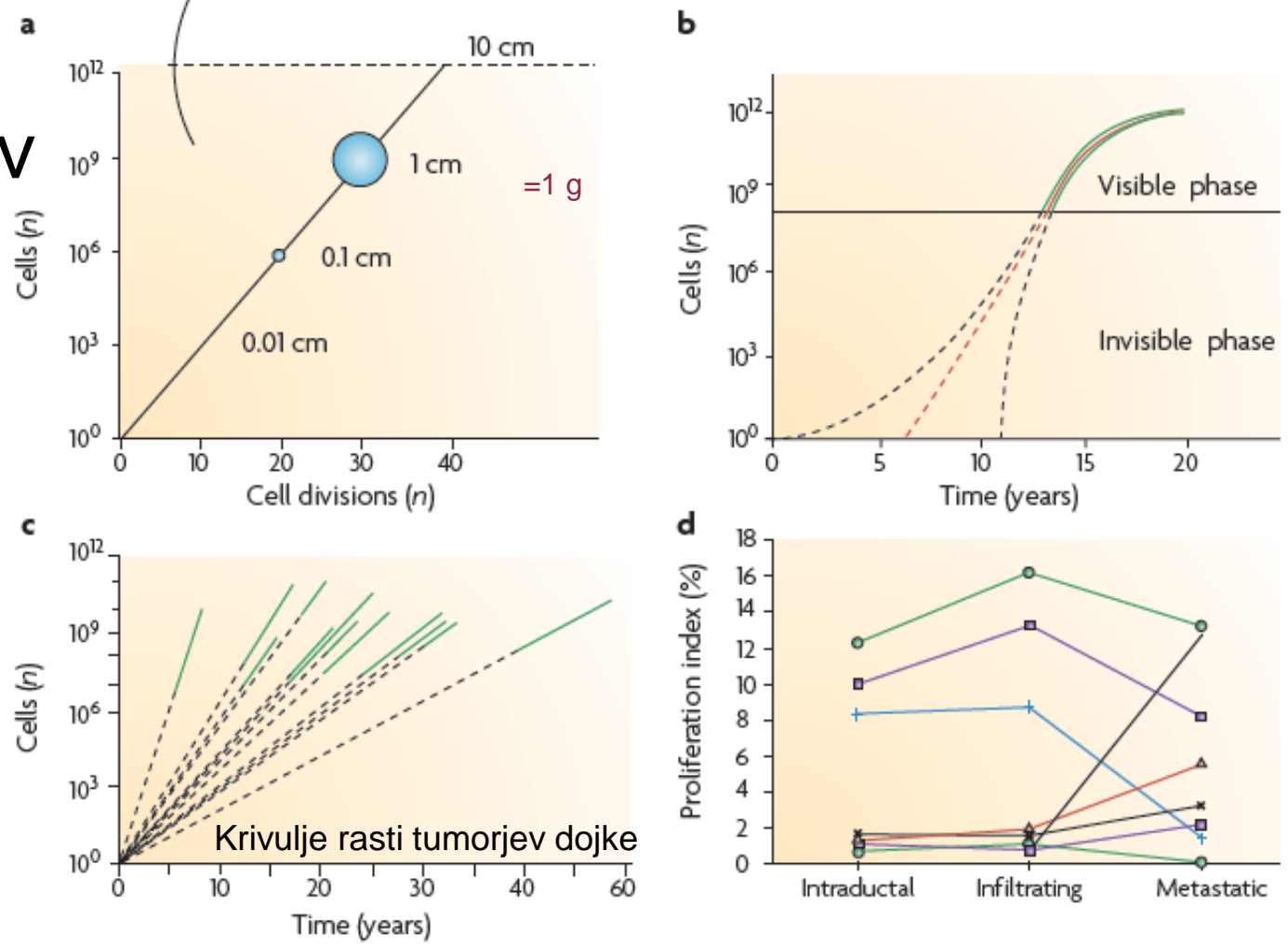
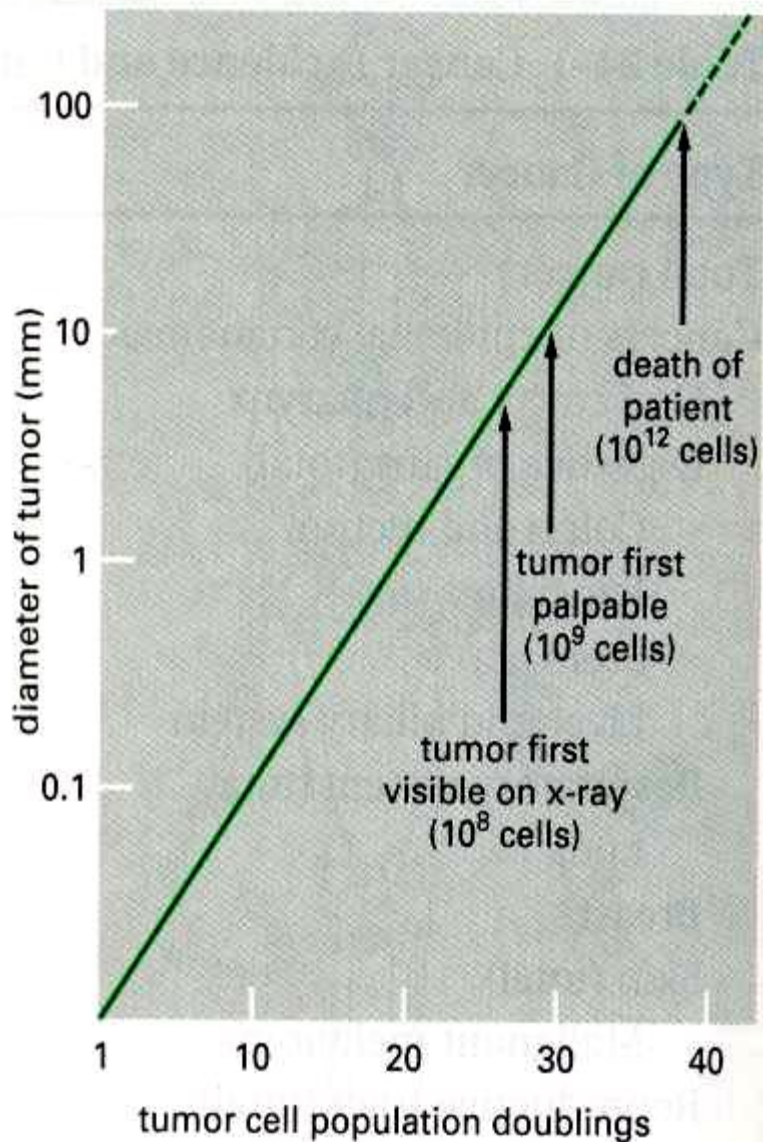


Figure 3 | **Growth rates in human cancer.** **a** | The graph shows the relationship between tumour size and cell doublings assuming exponential growth. **b** | During the visible phase, tumour growth may be initially exponential but slow down at larger sizes (Gompertzian growth⁸⁶), whereas growth kinetics during the invisible phase may be faster or slower. Most researchers assume constant exponential growth (red line). **c** | The graph shows growth rates for 12 cases with primary cancer of the breast. Each curve represents one case. The solid line indicates the period of observation. Dotted lines mark the invisible phase. **d** | The graph shows the proliferation index (measured by Ki-67 labelling) of matched triplets including intraductal areas, invasive areas and metastases, from eight patients. Note that proliferation indices are higher in metastases in four patients and lower in the other four. Data taken from REF. 87. Parts **a-c** reproduced, with permission, from REF. 14 © (2009) Wiley-Liss, Inc.





Tumor odkrijemo v pozni fazi njegove rasti



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Načini zdravljenja

Kirurgija

- Pogosto **terapija izbora** za zdravljenje čvrstih tumorjev
- **Lokalen** način zdravljenja
- Ponavadi se kombinira z obsevanjem ali kemoterapijo (adjuvantna ali neoadjuvantna)
- Verjetnost za ozdravitev po kirurškem zdravljenju je odvisna od velikosti tumorja, lokacije in razširjenosti bolezni – **patologija**, ter tudi od fizičnega stanja bolnika



Kirurgija

- Radikalni posegi
- Paliativni posegi (namen je izboljšanje kakovosti življenja, ne podaljševanje življenja)
- Simptomatski posegi
- Plastična in rekonstruktivna
- Presaditvena



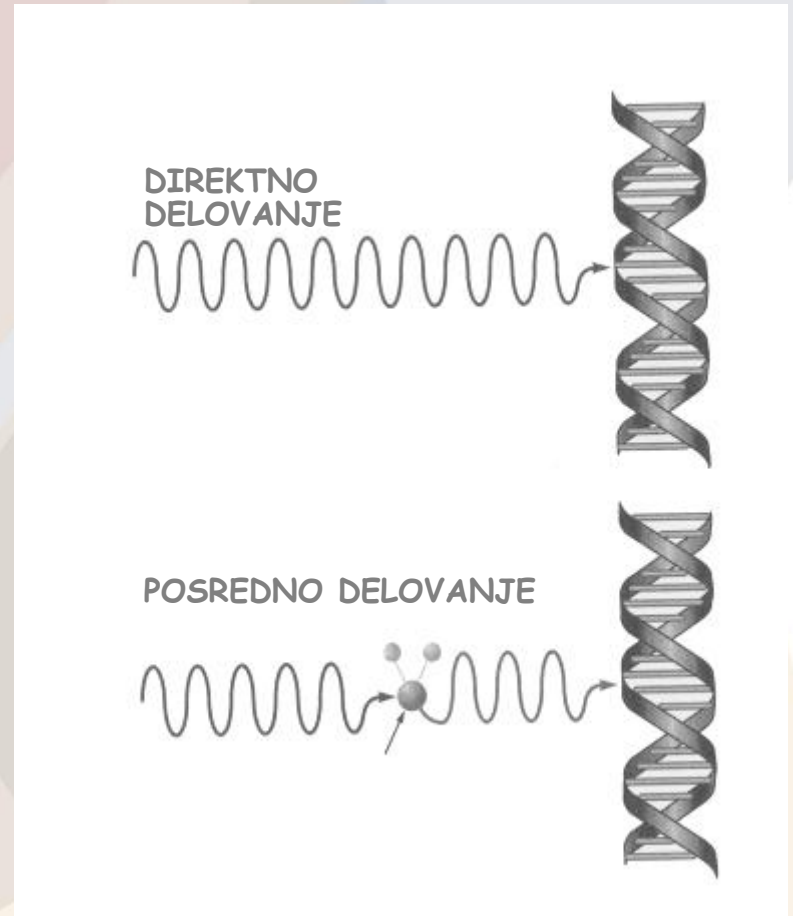
Radioterapija

- Uporaba ionizirajočega sevanja (X, γ žarki)
- Cilj: ubiti tumorske celice ob ohranitvi normalnih celic (planiranje, razlike v bioloških lastnosti tumorjev in normalnih tkiv)
- Uporablja se pri zdravljenju 60% vseh tumorjev
- Lokalen način zdravljenja
- Običajno v kombinaciji s kirurgijo ali kemoterapijo
- Uspeh zdravljenja odvisen od vrste raka, razširjenosti bolezni, lokalizacije

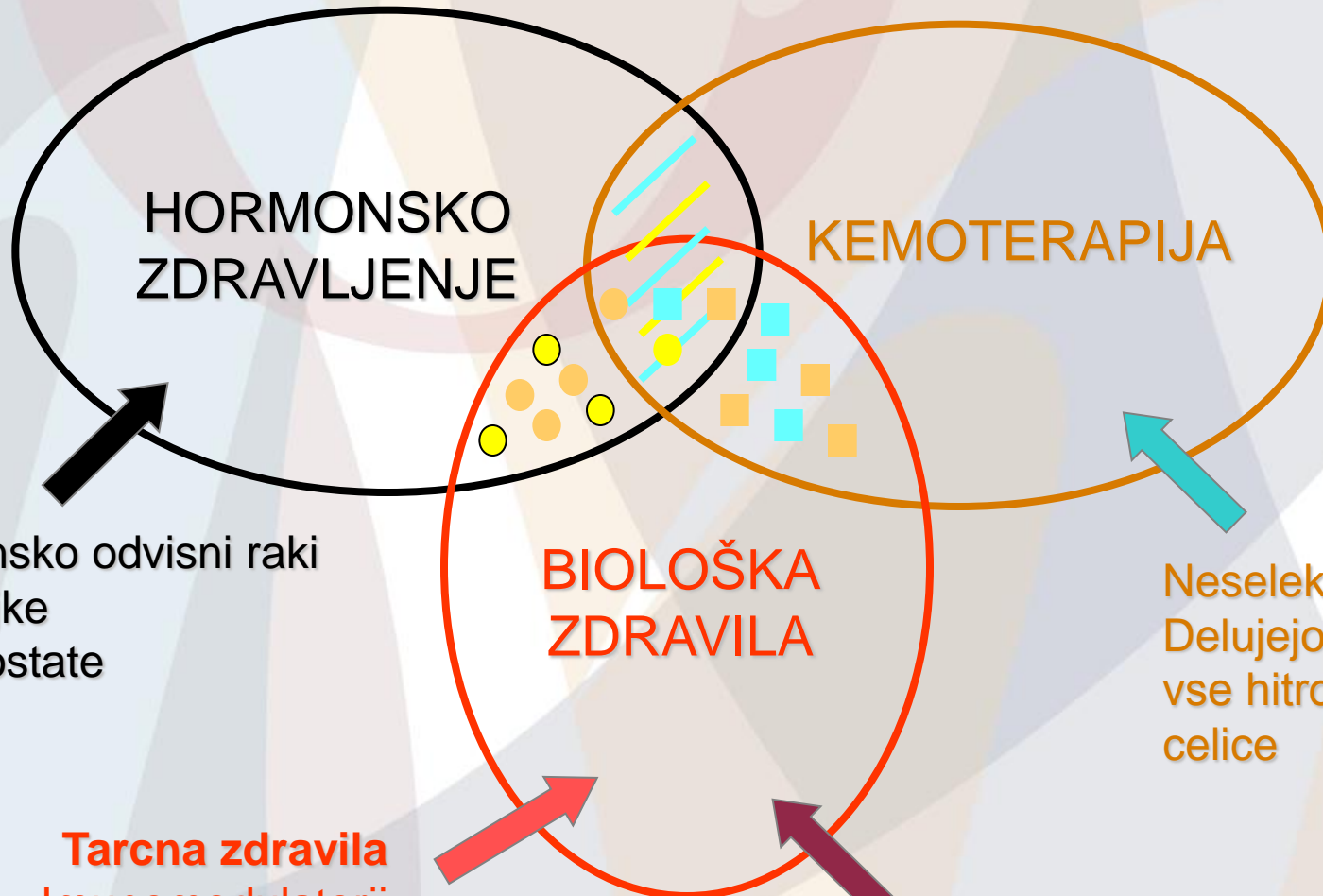


Radioterapija

- Kritična tarča: DNK (enojni in dvojni prelomi DNK vijačnice)
- Tvorba prostih radikalov (radioliza vode)



Sistemsko zdravljenje raka



HORMONSKO
ZDRAVLJENJE

KEMOTERAPIJA

BIOLOŠKA
ZDRAVILA

Hormonsko odvisni raki
Rak dojke
Rak prostate

Neselektivna
Delujejo na
vse hitro se deleče
celice

Tarcna zdravila
Imunomodulatorji
Vakcine
Anti-angiogena zdravila

Genska terapija



Kemoterapija — zdravljenje raka z naravnimi ali sintetičnimi produkti, ki imajo citotoksičen učinek

Prednosti

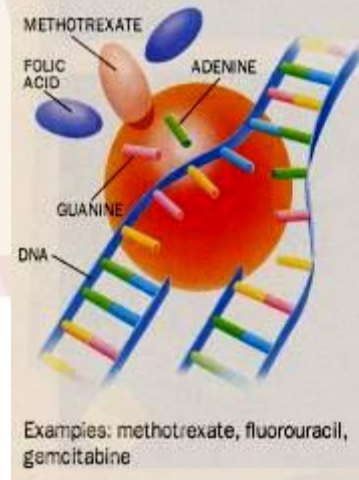
Sistemsko zdravljenje.

Slabosti

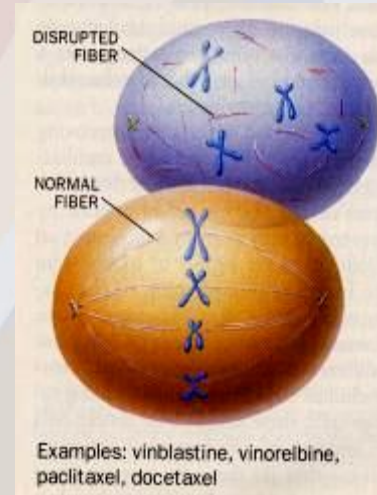
Pomankanje specifičnosti za tumorske celice.

Posledice

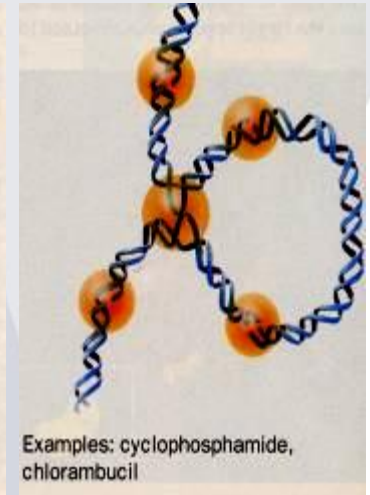
Stranski učinki, toksičnost.



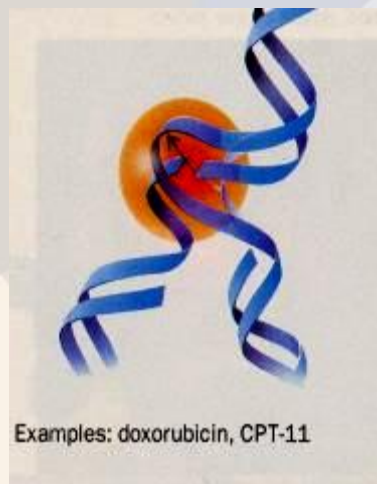
Antimetaboliti



Rastl. alkaloidi

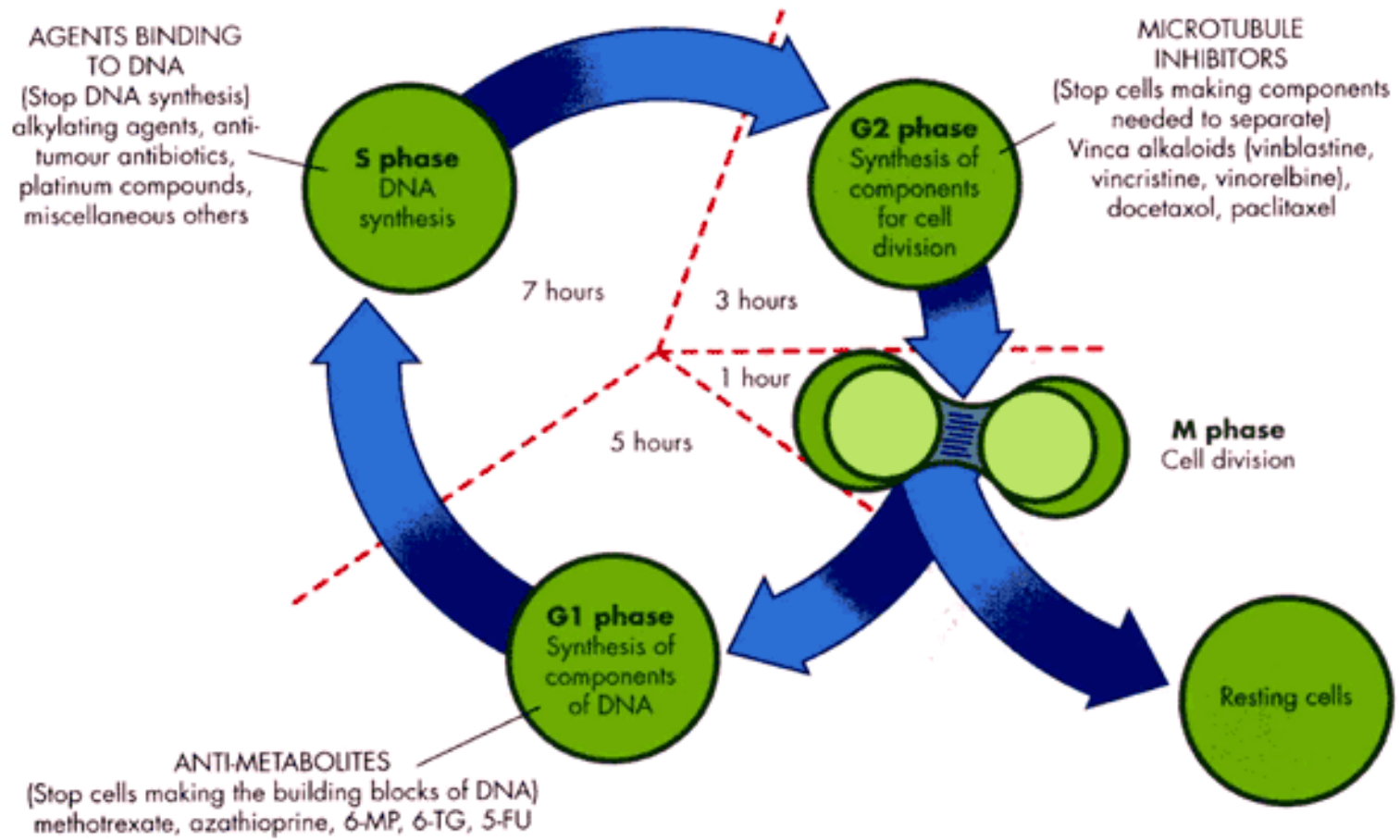


Alkilizirajoča zdravila



Inhibitorji topoisomerez

Kemoterapija



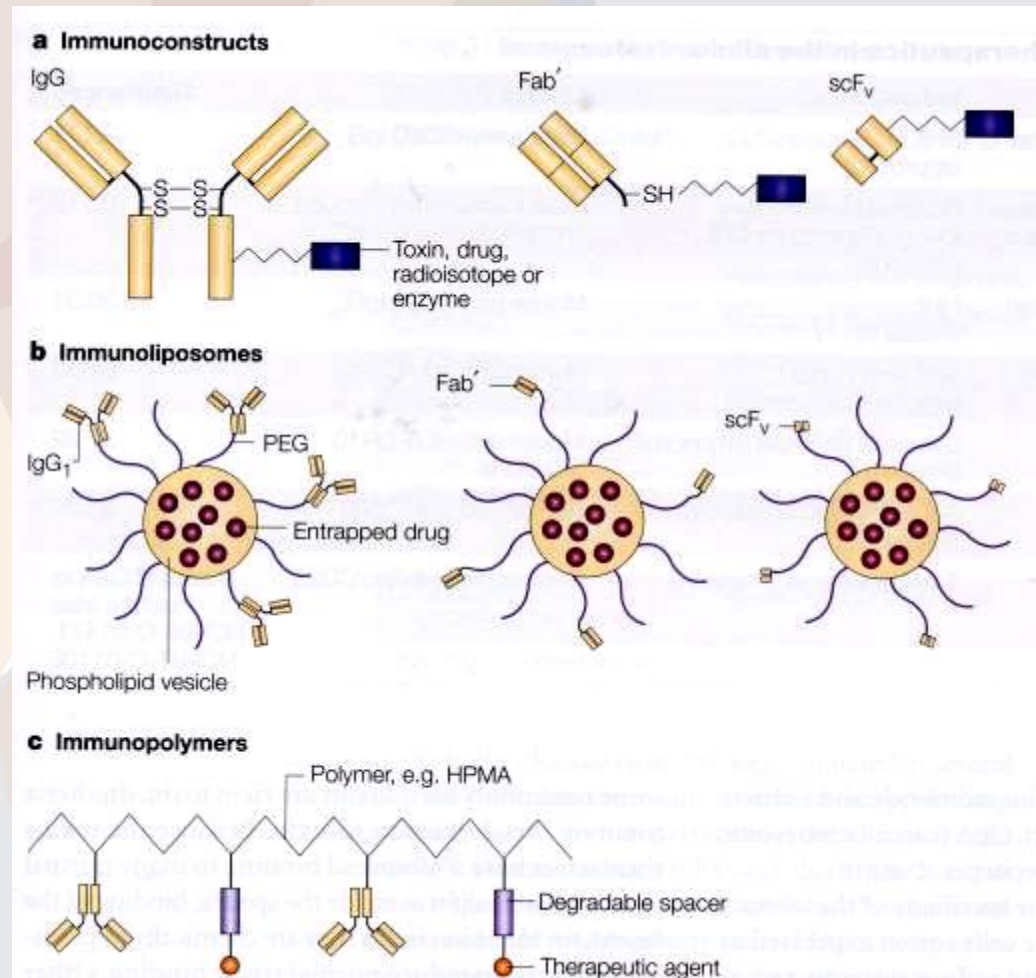
Ciljana kemoterapija & biološka zdravila

- Nova zdravila (signalne poti, onkogeni, tumorska angiogeneza...) – Herceptin, Avastin, Mabtera
- Protitelesa ali zdravila vezana na protitelesa ali ligande, ki se specifično vežejo na tumorske celice ali pa na celice tkiv povezanih s tumorjem (tumorsko žilje)
- Vezava zdravil v liposome ali polimere
- Magnetno dostavljanje zdravil
- Ultrazvok
- Elektroporacija



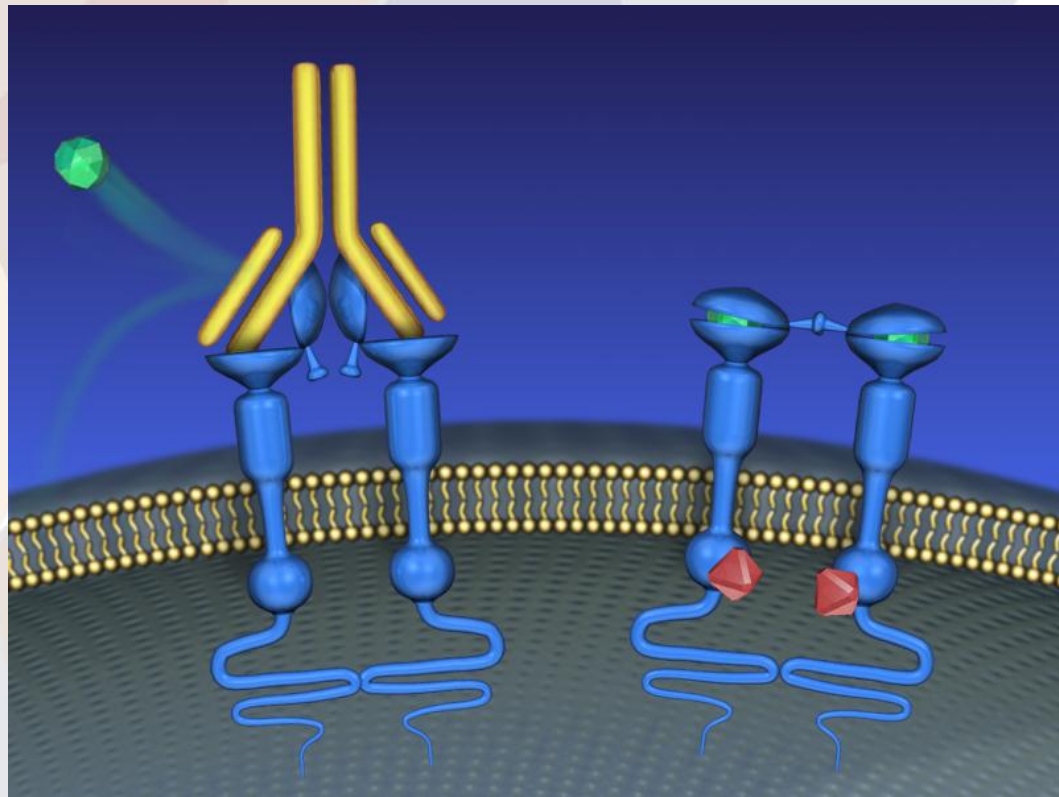
Ciljana kemoterapija

- Kombinacija protiteles in toksinov, encimov, radioizotopov.
- Vključevanje citostatikov v liposome (prikriti liposomi-PEG).
- Imunopolimeri-na polimere (HPMA) vezani citostatiki.



Načini delovanja tarčnih zdravil

- Monoklonalna protitelesa (MAbs) proti receptorju ali ligandu
- Majhne molekule-inhibitorji tirozin kinaz (TKIs)



Primeri terapevtskih monoklonskih protiteles, ki so odobreni v ZDA

Protitelo	Ime	Leto odobritve	Tip	Tarča	Indikacije
Bevacizumab	Avastin	2004	humanized	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Colorectal cancer
Cetuximab	Erbix	2004	chimeric	epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer, Head and neck cancer
Gemtuzumab	Mylotarg	2000	humanized	CD33	Acute myelogenous leukemia (with calicheamicin)
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	2002	murine	CD20	Non-Hodgkin lymphoma (with yttrium-90 or indium-111)
Panitumumab	Vectibix	2006	human	epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer
Rituximab	Rituxan, Mabthera	1997	chimeric	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Tositumomab	Bexxar	2003	murine	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Trastuzumab	Herceptin	1998	humanized	ErbB2	Breast cancer



-omab – mišje protitelo
 -zumab – humanizirano protitelo

-ksimab – himerno protitelo
 -mumab – humano protitelo

Prihodnost zdravljenja raka pri sistemskem zdravljenju

EMPIRIČNA
ONKOLOGIJA

MOLEKULARNA
ONKOLOGIJA

Razvoj citotoksičnih zdravil
korist za populacijo

Poznavanje biologije
posameznih tumorjev in temu
prilagojeno zdravljenje

Za vse enako zdravljenje

Posameznemu bolniku in
tumorju prilagojeno zdravljenje
– INDIVIDUALIZIRANO
ZDRAVLJENJE





ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Raziskovalna orodja v onkologiji

Medicinske in biološke raziskave potekajo vsaj na eni od naslednjih kategorij

- Zdravi prostovoljci
- Laboratorijske (eksperimentalne) živali
- Embriji, organi, tkiva, celice rastlinskega, živalskega ali humanega izvora
- Bakterije, glive, praživali
- Simulacija – računalniški programi, fizikalni ali kemijski produkti



Modelni organizmi

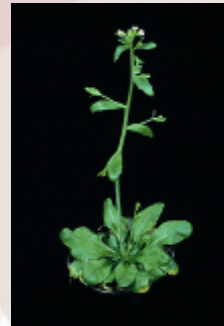
- *Escherichia coli* (E.coli) - bakterija



- *Saccharomyces cerevisiae* – kvasovka



- *Arabidopsis thaliana* – rastline



- *Drosophila melanogaster* – muha



- *Caenorhabditis elegans* – nematoda (črv)



- *Mus musculus* – miši



Cebrice - *Danio rerio*



Izbira eksperimentalnega modela

- Izbira eksperimentalnega modela temelji na tem, da odgovorimo na zastavljen znanstven problem na najpreprostejši način.
- Pri izbiri eksperimentalnega modela, mora naš izbor temeljiti na, poleg znanstvenih osnov, tudi na zakonodaji in etiki.



Shema verige v translacijskih raziskavah

In vitro raziskave



Živalski modeli in vivo



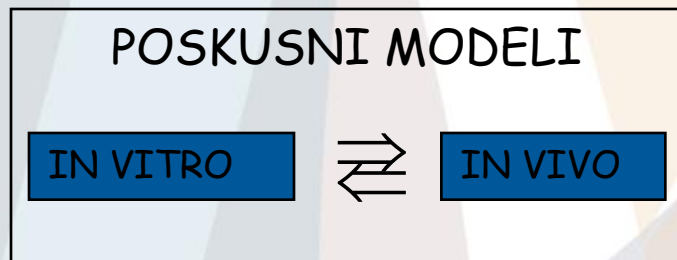
Faza I in II klinične raziskave



Faza III klinične raziskave



Standardno klinično zdravljenje



ZDRAVLJENJE BOLNIKOV

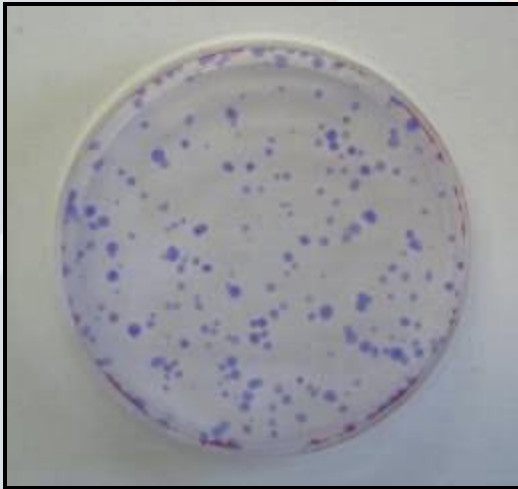


Kaj je dober model?

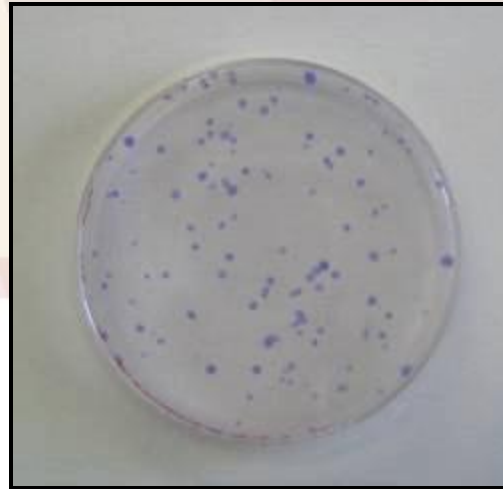
- Celične kulture
 - Sferoidi
 - Glodalski tumorski modeli
 - Humani tumorski ksenografti
-
- Samo orodja, ki se uporabljajo za študij specifičnih vprašanj v zvezi s humanimi tumorji



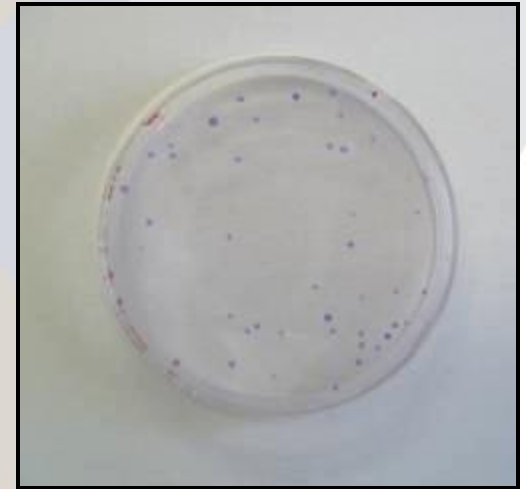
Test klonogenosti



Kontrola



IPA SKV



IPA NO₃

PE = št. zrastleh kolonij/št. nasajenih celic

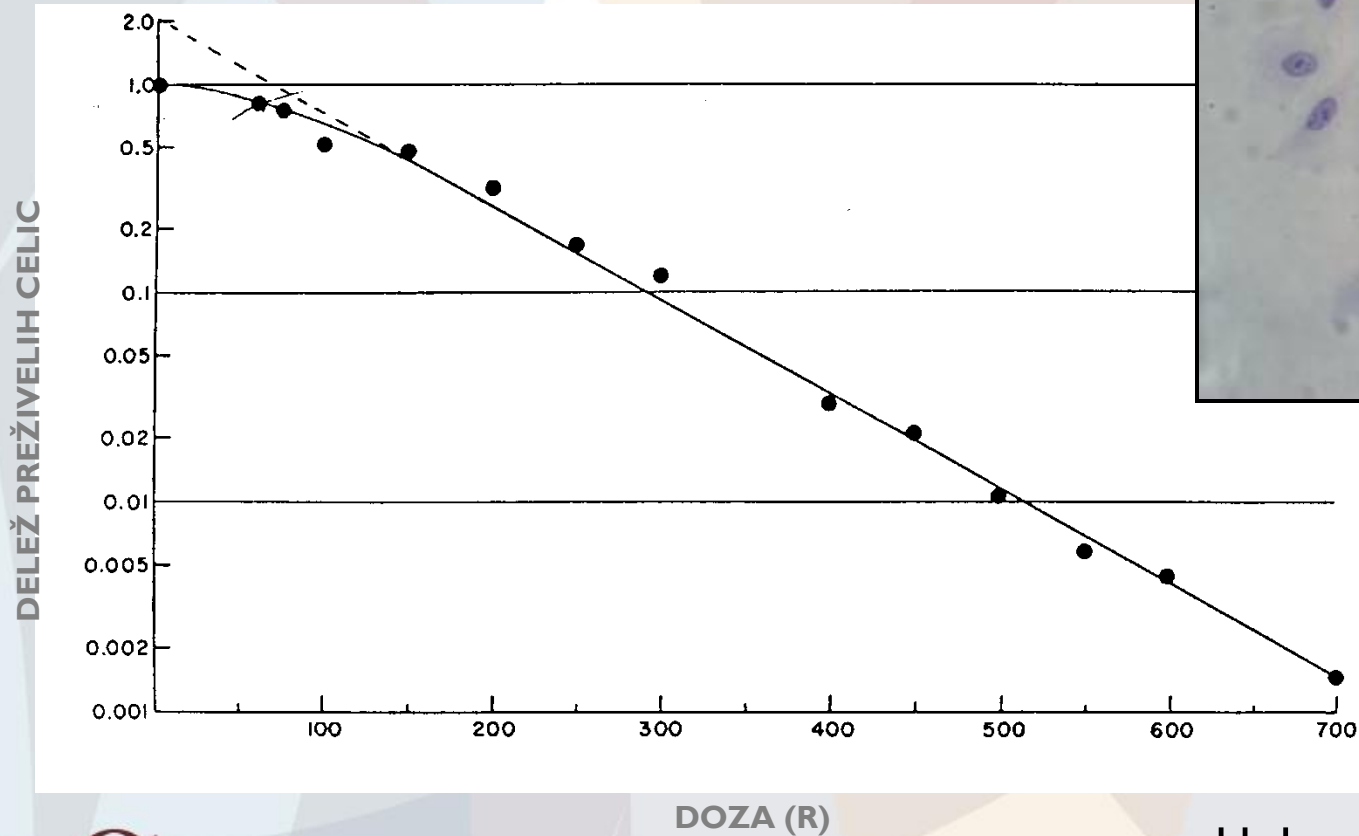
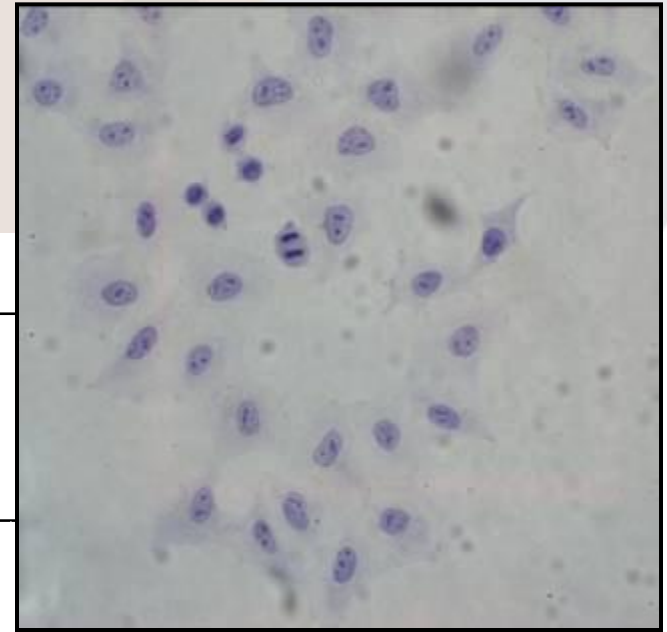
Sf = PE tretirane skupine/PE kontrolne skupine



PE = plating efficiency;

Sf = surviving fraction

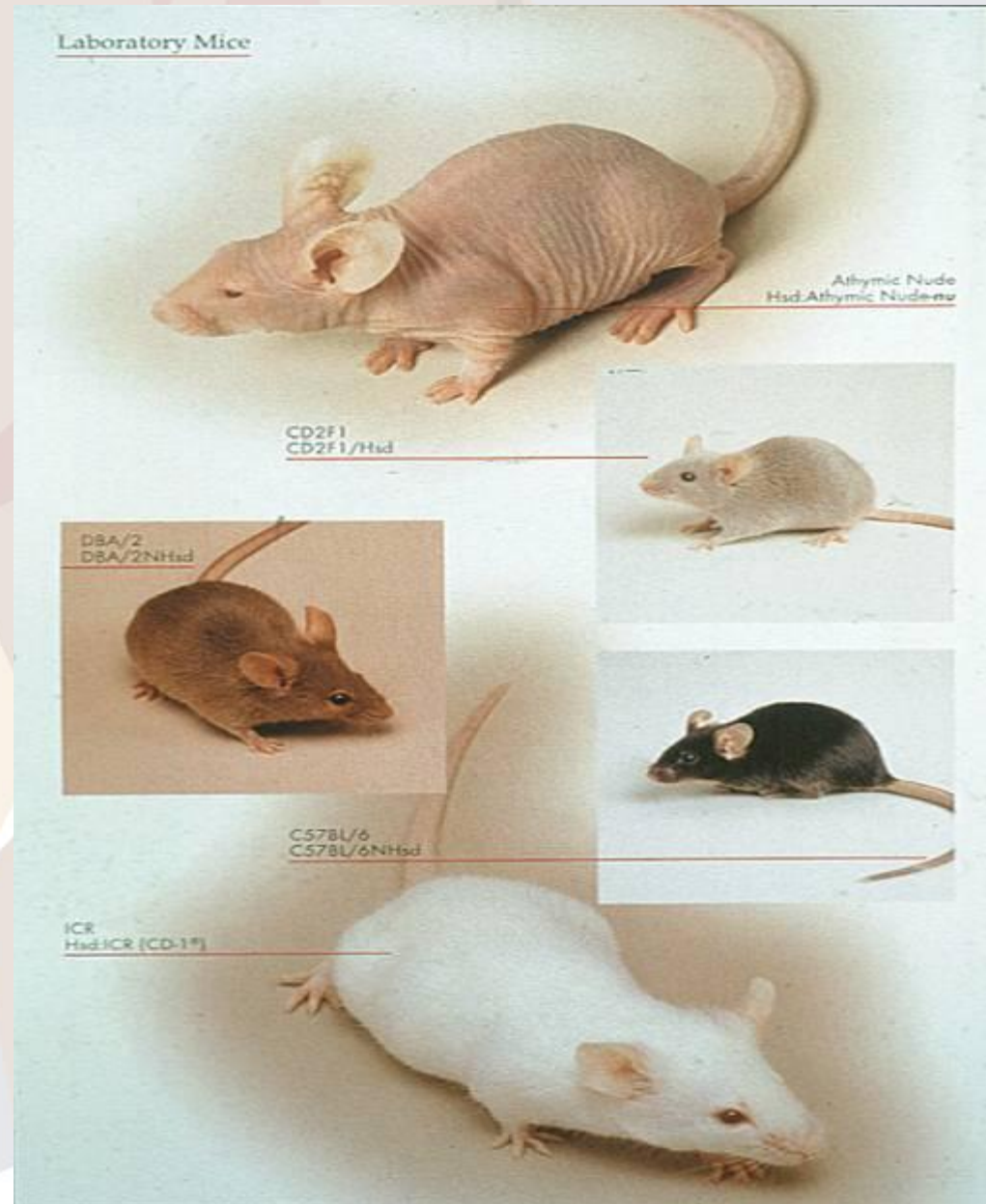
Prva krivulja preživetja celic *in vitro*



- HeLa celice po obsevanju
- Leta 1956

Laboratorijske miši

- Imunsko sposobne
- Gole (brez T limfocitov)
- SCID (brez B in T limfocitov)
- Transgene
- Knockout



Mišji tumorski modeli

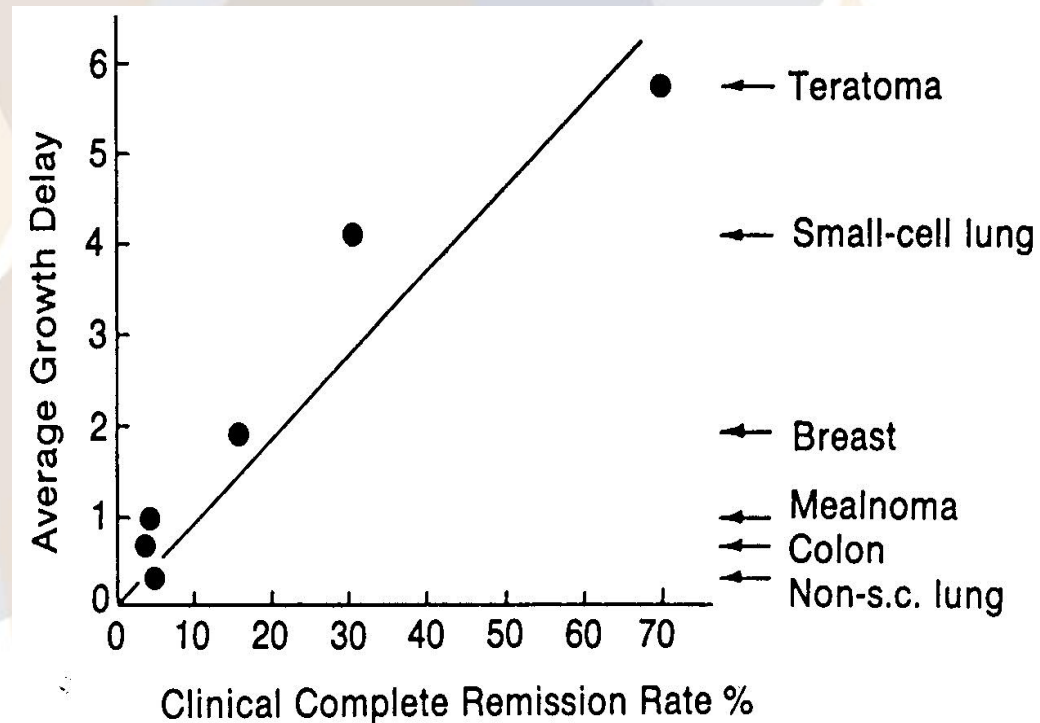
- Dostopnost in-breed linij (sorodniki)
- Tumorski sistemi lahko dostopni
- Relativno poceni
- Dobro definirani end-point-i
- Hitra rast tumorjev
- Hitri in ponovljivi rezultati



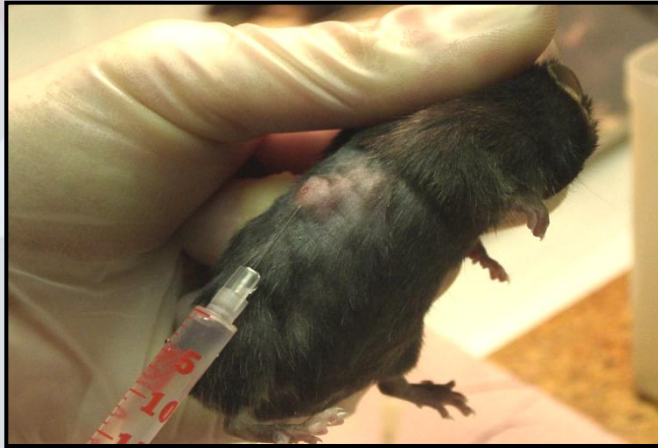
Mišji tumorski modeli

- Spontani
- Presajeni tumorji zgodnjih generacij
- Ustanovljeni presajeni tumorji
- Humani tumorski ksenografti

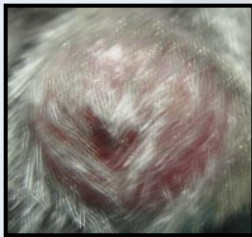
Korelacija med odgovorom na kemoterapijo humanih tumorjev na miših in kliničnim odgovorom



Podkožni tumorji, pljučne metastaze

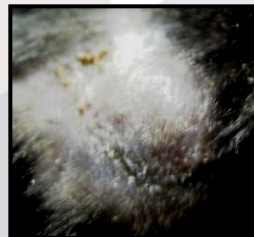


Kontrola



Bleomicin
20 $\mu\text{g}/\text{miš}$

EP: 8 pulzov,
1300 V/cm
1 Hz, 100 μs

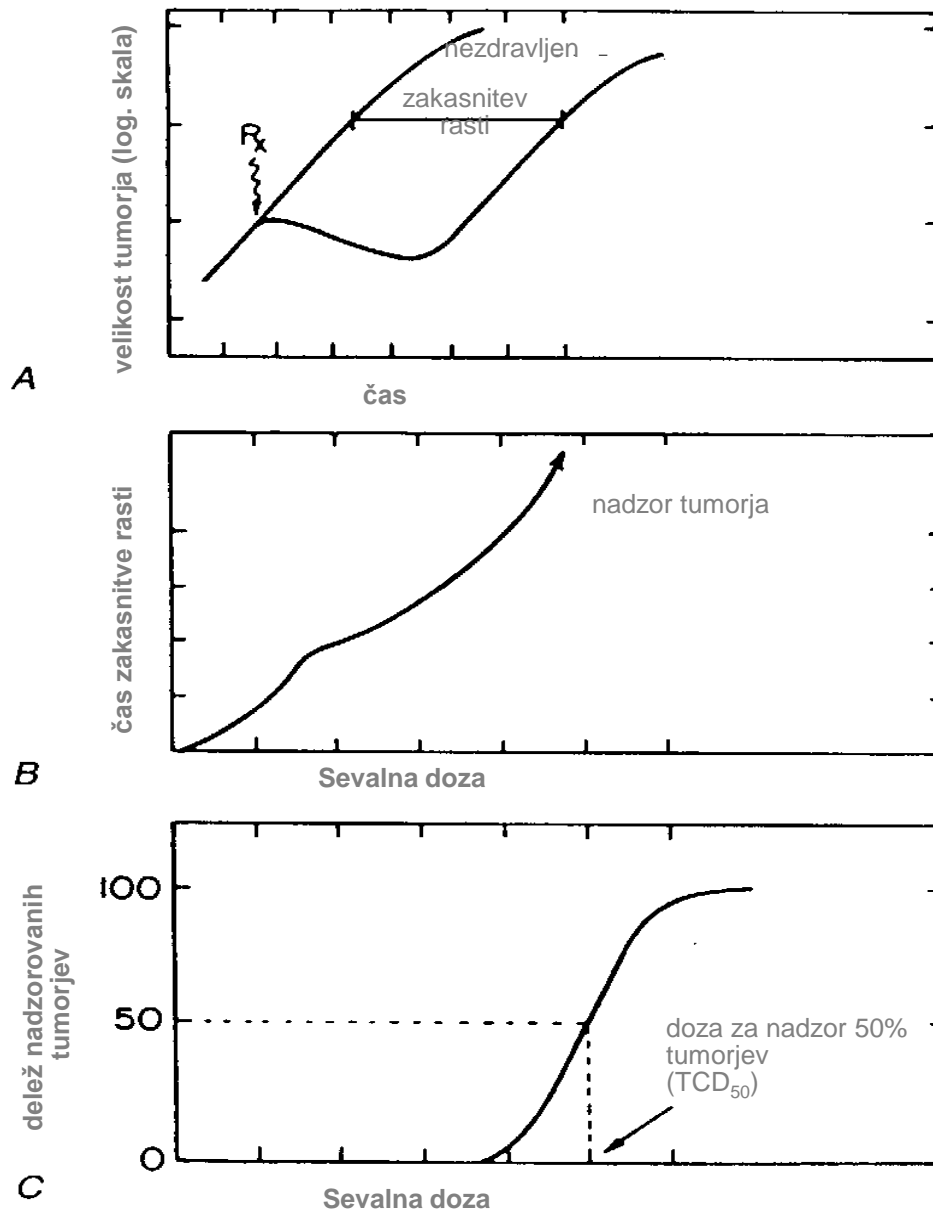


Elektrokemo
terapija



Testi za ugotavljanje protitumorske učinkovitosti

- Test zaostanka v rasti tumorjev
- Test lokalne kontrole rasti tumorjev



Testi za ugotavljanje protitumorske učinkovitosti

- Test lokalne kontrole rasti tumorjev
- Terapevtski indeks

