

ESMO serija vodiča za bolesnike

ESMO personalizirana medicina

“Što je
personalizirana
medicina?”

“Dopustite da
Vam pomognemo
u razumijevanju”



ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE



Napisala dr. Marina Garassino za ESMO Pregledali članovi ESMO Personalised Medicine Task Force:

profesor Fortunato Ciardiello,
profesor Andres Cervantes,
profesor Jean-Yves Douillard,
profesor Martine Piccart,
profesor Eric Van Cutsem,
i dr. sc. Keith McGregor

i članovi ESMO Cancer Patient Working Group:

dr. Lorenz Jost, profesor Raphael Catane,
g. Philip Davies, profesor Francesco De Lorenzo,
profesor Louis Denis, g. Jan Geissler,
gđa. Jola Gore-Booth, profesor Gabriela Korneck,
gđa. Stella Kyriakides, gđa. Stefania Vallone,
gđa. Anita Waldmann i gđa. Wendy Yared

Hrvatski prijevod Vodiča omogućila je **Udruga žena oboljelih i liječenih od raka SVE za NJU** na temelju odobrenja European Society for Medical Oncology (ESMO).
Tekst hrvatskog prijevoda pregledale su: prof. Ljiljana Šerman,
prof. Floriana Bulić-Jakuš i gđa. Ljiljana Vukota.

ESMO Press

Prvo izdanje objavio je 2013. ESMO Press.
© 2013 European Society for Medical Oncology

Sva prava pridržana. Nijedan dio ove knjige ne smije se ponovno tiskati, reproducirati, preneti ili koristiti u bilo kojem obliku, bilo kojim elektroničkim, mehaničkim ili drugim sredstvima, koja su sada poznata ili će to biti naknadno, uključujući fotokopiranje, snimanje na mikrofilm i snimanje, ili bilo kakvo pohranjivanje ili sustav pretraživanja podataka, bez pismenog odobrenja izdavača ili u skladu s odredbama Copyright, Designs, and Patents Act 1988 ili pod uvjetima bilo koje licence koja dopušta ograničeno kopiranje, a koju je izdao Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA (www.copyright.com/ or telephone 978-750-8400). Nazivi proizvoda ili tvrtke mogu biti zaštitni znakovi ili registrirani zaštitni znakovi i korišteni su samo za identifikaciju i objašnjenje bez namjere kršenja.

Ova knjiga sadrži podatke dobivene od vjerodostojnih i visokocijenjenih izvora. Za ponovno tiskanje potrebno je dopuštenje izvora te su oni navedeni.

Uloženi su razumni napor da se objave pouzdani podaci i informacije, ali autor i izdavač ne mogu preuzeti odgovornost za valjanost svih materijala ili za posljedice njihove uporabe. Iako su uloženi svi napor kako bi se osiguralo točno predstavljanje informacija u ovoj publikaciji, krajnja odgovornost leži na nadležnom liječniku. Ni izdavač ni autor ne mogu biti odgovorni za pogreške ili bilo kakve posljedice proizašle iz upotrebe ovdje sadržanih informacija. Za detaljnu upotrebu informacija, proizvoda ili postupka, molimo savjetujte se s izvorom informacija ili uputama za propisivanje koje je izdao proizvođač.

Za narudžbe, strana prava i dopuštenja za tisak i objavu, molimo kontaktirajte:

ESMO Head Office
Via Ginevra 4
CH-6900 Lugano
Switzerland
Tel: +41 (0)91 973 19 99
Fax: +41 (0)91 973 19 02
E-mail: patient_guides@esmo.org
www.esmo.org

Personalizirana
medicina u onkologiji:
ESMO vodič
za bolesnike

Sadržaj

- 1 Predgovor ESMO Personalised Medicine Task Force
- 3 Komentar u predgovoru: ESMO je podržao Svjetski dan borbe protiv raka 2013. upozoravajući da vrijeme personalizirane medicine raka još uvijek nije stiglo
- 5 Personalizirana medicina raka: Letak s činjenicama
- 7 Personalizirana medicina i edukacija bolesnika
- 8 Što je personalizirana medicina?
- 11 Priča o personaliziranom liječenju u onkologiji
- 14 Nova era: otkriće molekule DNA
- 19 Razumijevanje načina personalizacije svakog pojedinog liječenja
- 23 Personalizacija liječenja
- 26 Kako se personalizira Vaše liječenje? Objašnjenje na tri primjera.
- 32 Zašto je onkološkim bolesnicima važno da razumiju personaliziranu medicinu?
- 37 Personalizirani pristup zdravom životu
- 40 Rječnik
- 43 Zahvale

“Ovaj vodič za bolesnike pokrenula je radna skupina za personaliziranu medicinu European Society for Medical Oncology (ESMO), u sklopu strateških aktivnosti ESMO kako bi pomogla bolesnicima, članovima njihovih obitelji i prijateljima da bolje razumiju čimbenike koji mogu utjecati na personalizirani pristup prevenciji, dijagnostici i liječenju raka.

Personalizirano liječenje raka koje podrazumijeva optimalno liječenje bolesnika u skladu s njihovim osobnim životnim okolnostima (uključujući njihovu genetiku) i molekularnim karakteristikama njihovih tumora – ključna je tema ESMO-a u 2013. godini. Doista, to je ključna tema, kako za onkologe općenito tako i za druge grane medicine. Integriranje istraživanja i inovacija usmjerenih prema personaliziranoj skrbi također je cilj programa financiranja znanosti Europske unije „Obzor 2020“. Dakle, ova knjiga je nastala u pravo vrijeme kako bi pružila nepristrane informacije o trenutnom razumijevanju personalizirane medicine i dostignuća medicinskih stručnjaka u borbi protiv raka. Iskreno smo zahvalni predstavnicima različitih europskih interesnih skupina bolesnika i članovima ESMO radne skupine onkoloških bolesnika koji su iznijeli svoja stajališta i komentare o različitim problemima personalizirane onkologije predstavljenim u ovoj knjizi.

Naš cilj nije bio predstaviti dostignuća personalizirane medicine za svaku vrstu tumora ili raspravljati o situacijama gdje ona još nije dio standardne prakse. Umjesto toga, u ovoj brošuri iznosimo trenutna znanja o osnovnim principima personalizirane medicine ilustrirajući njenu primjenu na nekoliko tipova tumora. Personalizirana medicina predstavlja budućnost liječenja raka, a kako bi postala realnost u bliskoj budućnosti i omogućila bolju terapiju tumora, uloga bolesnika je ključna. U tom pristupu koji se širi i razvija, ESMO se obvezuje educirati bolesnike kako bi mogli bolje razumjeti njegova glavna načela i svoj vlastiti doprinos napretku terapije. Dobro informirani bolesnici i njihovi promišljeni izbori su važni.

Namjera ove knjige nije bila zamijeniti liječničku konzultaciju. Tvrdnje koje se u njoj navode ne mogu se shvatiti kao zdravstveni savjet, stoga o svim pitanjima o svojoj bolesti ili liječenju, molimo Vas, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

ESMO Personalised Medicine Task Force



Martine Piccart

Predsjednica ESMO



Fortunato Ciardiello

Predsjedavajući ESMO
Personalised Medicine
Task Force

Predgovor- Komentar

ESMO je podržao Svjetski dan borbe protiv raka 2013. upozoravajući da era personalizirane medicine za rak još nije tu

European Society for Medical Oncology (ESMO) podržalo je Svjetski dan borbe protiv raka 2013. godine nastojeći odagnati mit da je personalizirana medicina postala stvarnost za sve oblike raka i sve onkološke bolesnike, te ističući potrebu za sveobuhvatnijim obrazovanjem i širom suradnjom između istraživača, onkologa i bolesnika.

U osnovi, personalizirana medicina za rak odnosi se na mogućnost pružanja ispravnog liječenja na temelju karakteristika tumora i genetike pojedinca, koristeći ciljane terapije usmjerene na učinkovito ubijanje tumorskih stanica.

„Personalizirana medicina je san svakog onkologa i opravdano očekivanje svakog onkološkog bolesnika“, kaže prof. Martine Piccart, predsjednica ESMO-a. „Međutim, trenutno još nismo u eri personalizirane, već slojevite onkologije, što znači da možemo klasificirati tumore prema kritičnim ciljevima (metama) za koje se nadamo da ćemo razviti djelotvorne lijekove. Suvremene tehnologije, poput dubinskog sekvenciranja DNA, bit će u budućnosti velika pomoć pri identifikaciji mutacija protiv kojih se mogu proizvesti specifični lijekovi*.“

Takav razvoj zahtijeva edukaciju onkologa uz razumljivije predstavljanje znanstvene literature i najnovijih znanstvenih otkrića. „Pružanje ciljanog obrazovanja i poticanje istraživanja je najsigurniji put k punoj realizaciji cilja personalizirane medicine u bliskoj budućnosti“, kaže prof. Piccart. „ESMO je potpuno predan u poduzimanju svih potrebnih koraka kako bi potaknuo ovaj napredak.“

Bitan je problem velika količina informacija koja se generirala i neprestano se dalje generira. „Onkolozima treba pomoć kako bi ove informacije mogli staviti u perspektivu svojih bolesnika i

*U Rječniku možete pronaći definiciju riječi označenih zvjezdicom.

kako bi znanost translatali (preveli) u nešto što će bolesnicima pružiti kliničku korist“, upozorava prof. Piccart.

Personalizirana medicina je do kraja postala poveznica obrazovnih strategija ESMO-a. Profesor Fortunato Ciardiello, predsjedatelj ESMO Personalised Medicine Task Force (radna skupina za personaliziranu medicinu ESMO-a), naglašava da je personalizacija skrbi o raku postala uobičajena tema svih aktivnosti ESMO-a, nudeći bogati izvor literature putem koje onkolozi mogu dobiti što je moguće više vrijednih podataka.

Primjer za to su ESMO simpoziji o signalnim putovima u raku, niz skupova iz personalizirane medicine koji se bave procjenom tumora na molekularnoj razini te na razini staničnih signalnih putova. Cilj je osvijetliti složenost molekularnih putova i dati liječnicima praktični vodič u primjeni ovih saznanja na personalizirano liječenje svojih bolesnika.

Prof. Piccart podsjeća da je preteča personalizirane medicine, prema današnjem shvaćanju, prvi put primijenjena u liječenju raka dojke kada su prepoznati hormonski ovisni karcinomi pa je došlo do razvoja „pametnih lijekova“ koji ciljaju njihove receptore.

U devedesetim godinama uvedena su visokoučinkovita monoklonalna protutijela protiv HER2 receptora u karcinomima dojke što je revolucioniziralo način liječenja tih tumora. Ovakva je terapija djelotvorna samo u žena čiji tumori sintetiziraju povišenu razinu HER2 proteina (radi se o ključnom receptoru za faktore rasta na površini tumorskih stanica), tj. u oko 25% bolesnika s rakom dojke. Ipak, razvoj rezistencije čak i na ovaj tip karcinoma, koji je za razliku od drugih tipova vrlo pogodna meta za ciljanu terapiju, čini ključnim istraživanje i razvoj novih terapija.

“Postoji velika potreba za poboljšanjem molekularnog probira raka dojke kao jednog od načina prepoznavanja pokretačkih mutacija kao ciljeva novih strategija liječenja skupine karcinoma dojke.”

U međuvremenu, istraživanja u drugim područjima kretala su se brzim tempom, najočitije kod raka pluća i debelog crijeva.

„Onkolozi imaju dvostruku dužnost: povećati svijest o trenutnim postignućima ciljanih terapija, o njihovom velikom potencijalu i potrebnim zahtjevima, te usmjeravati svoje bolesnike prema traženju kliničkih ispitivanja (pokusa) u kojima se njihovi tumori mogu bolje profilirati, kako bi im se omogućio pristup novim tretmanima.”

Sami bolesnici mogu igrati važnu ulogu u ubrzanju procesa prema doista personaliziranoj medicini. ESMO planira pomoć bolesnicima u razumijevanju svog doprinosa prema postizanju tog cilja. „Liječnici bi trebali osigurati da ono što nude svojim bolesnicima nije suboptimalno! Na primjer, tamo gdje se liječenje uvelike oslanja na procjenu kritičnih receptora u tumoru, ovi osjetljivi testovi morali bi se izvoditi u laboratorijima koji provode visokokvalitetne postupke kontrole“, naglašava prof. Piccart.

„Moramo pružiti dobro obrazovanje kako onkolozima tako i bolesnicima uz obvezu održavanja znanstvenih istraživanja“, primjećuje prof. Piccart sažimajući ulogu ESMO-a, koji onkolozima predstavlja prirodnu referencu kada je riječ o napretku u personaliziranom liječenju raka. „Progresivno napredujemo prema personaliziranoj onkologiji koja će predstavljati veliko postignuće na isti način i za onkologe i za oboljele od karcinoma; moći ćemo odabrati pravi tretman izbjegavajući kako nedovoljno tako i prekomjerno liječenje. Ali očigledno je da je dugačak put prema postizanju tog cilja. Moramo vrlo intenzivno surađivati s partnerima unutar i izvan Europe te se potruditi da prestanemo vjerovati u mit da je personalizirana medicina raka već ovdje.“

Personalizirana medicina raka: Letak s činjenicama

Rak kao svjetski problem

Unatoč napretku postignutom u dijagnostici i liječenju tijekom posljednjih 20 godina, rak je još uvijek drugi vodeći uzrok smrti.

Personalizirana medicina: Opća definicija

Personalizirani pristup smatra se budućnošću skrbi o raku: medicina kojoj je cilj omogućiti bolesnicima najbolje liječenje prema njihovoj osobnoj zdravstvenoj anamnezi, fiziološkom statusu i molekularnim karakteristikama njihovih tumora.

Nedavni pristup raku

Donedavno su istraživači i liječnici smatrali kako su svi karcinomi koji potječu od istog sijela biološki slični pa su bolest klasificirali na temelju tipa stanica (određenog mikroskopskom procjenom), veličine tumora i prisutnosti/odsutnosti zahvaćenosti lokalnih limfnih čvorova ili udaljenih metastaza, kao i drugih karakteristika koje su uočili na uzorku tumora.

Kirurgija je zajedno s kemoterapijom i zračenjem bila i ostala osnova u terapiji većine oboljelih od malignih bolesti. Ovakvi oblici liječenja, posebno kemoterapija i radioterapija, mogu imati nedostatke i nuspojave budući da se ubijanjem stanica što se brzo dijele ne ubijaju samo stanice raka već i zdrave stanice dovodeći do djelomične učinkovitosti i neželjenih nuspojava.

Novi dokazi u biologiji raka

Sada je jasno da se tumori nastali u istom organu mogu razlikovati na više neobično važnih načina, iako su "stari" dijagnostički parametri i dalje ključni elementi za odluku o liječenju.

Naše razumijevanje biologije tumora značajno se poboljšalo posljednjih godina.

Jedan korak naprijed predstavlja mogućnost klasifikacije tumora temeljem važnih molekularnih terapijskih ciljeva, identificiranih unutar zadnjih desetak godina pomoću vrlo kvalitetnih translacijskih istraživanja.

Što je ciljana terapija?

Lijekovi koji specifično djeluju protiv molekularnih ciljeva u stanicama raka – zvani ciljana terapija (tzv. „pametni lijekovi“) – razvijeni su i koriste se za suzbijanje nekih vrsta karcinoma kod određenih bolesnika, ali kod mnogih ciljeve tek treba otkriti, a mnoge lijekove treba razviti ili poboljšati.

Primjer ciljane terapije

Jedan od primjera ciljane terapije je identifikacija proteina HER2 kod žena s karcinomom dojke, čija prisutnost ili odsutnost daje liječniku indicaciju za specifičnu terapiju. Unatoč ovom značajnom terapijskom napretku, primijećeno je da, nažalost, samo polovica žena s karcinomom dojke pozitivnih na HER2 reagiraju na anti-HER2 terapiju. To ukazuje na potrebu boljeg razumijevanja biologije tumora kako bi bolje ciljali tumor.

Što treba činiti od sada pa nadalje?

Neophodno je uložiti daljnje napore u znanstveno istraživanje raka kako bismo prikupili sveobuhvatne informacije o svakoj vrsti tumora sa svrhom otkrivanja svih potencijalnih ciljeva (op. prev. promijenjenih molekula/proteina u tumorskim stanicama) i tako odredili najprikladnije liječenje svakog tumora i bolesnika – bilo da se ta terapija koristi za liječenje, za usporavanje rasta stanica raka ili za ublažavanje simptoma.

Čega bolesnici trebaju biti svjesni?

Uzorkovanjem tkiva i tumora bolesnika, kao i uzoraka krvi, mogu se dobiti važne informacije o njihovoj bolesti. To znači da moramo dobiti jedan ili više uzoraka tkiva i tumora nekog bolesnika.

Te uzorke možemo podvrgnuti raznim pretragama. Premda bi mogle odgoditi sam početak liječenja, ovakve su pretrage izuzetno vrijedne za karakterizaciju tumora u svrhu određivanja najprikladnijeg modaliteta liječenja.

Vrijeme uzimanja uzoraka ovisi o tipu raka i stadiju bolesti. Biološki uzorci uistinu mogu biti vrlo korisni u početnim fazama bolesti. Međutim, važno je da bolesnici budu svjesni činjenice da mogu biti isto tako korisni i kada se tumor ponovno pojavi (relaps), ali također da će se u slučaju relapsa uzorak možda morati ponovno uzeti. U svakom slučaju, bolesnici trebaju biti sigurni da se njihovi donirani biološki uzorci čuvaju u biobanci i da se do njih može doći kad god to zatreba.

Uz to, kada daju dozvolu za upotrebu uzoraka krvi i tkiva u eksperimentalnim znanstvenim istraživanjima, oni pomažu budućim bolesnicima. Međutim, napore znanstvenika trenutno ograničava potreba za ponovnim kontaktiranjem bolesnika koji trebaju svaki put dati svoj pristanak za korištenje njihovih podataka.

Bolesnici trebaju biti svjesni činjenice da se personalizirana medicina temelji na testiranju u molekularno-dijagnostičkim laboratorijima pa možda neće biti dostupna u svim medicinskim centrima.

Što bolesnici trebaju očekivati tijekom liječenja?

Optimalno upravljanje personaliziranom skrbi temelji se na povjerljivom odnosu između bolesnika, liječnika i – što je jednako važno – multidisciplinarnog tima koji se brine o njemu. Holistički pristup trebao bi uzeti u obzir ne samo biološke karakteristike tumora već i bolesnikov fiziološki i psihološki status tijekom života.

Neki izazovi koje je potrebno riješiti

Izazovi personaliziranog liječenja uključuju i druge aspekte, poput prava svakog bolesnika na terapiju visokoučinkovitim i pristupačnim ciljanim lijekovima kao i potrebu podizanja svijesti unutar medicinske zajednice, ali i među bolesnicima i pružateljima zdravstvene zaštite.

Potreba za obrazovanjem i istraživanjem

Samo usmjerenim obrazovanjem i stalnim napretkom u istraživanju može se postići cilj personalizirane medicine, a to je pružanje “pravog liječenja pravom bolesniku u pravo vrijeme”.

Personalizirana medicina i edukacija bolesnika



Lorenz Jost

Predsjedavajući Cancer
Patient
Working Group

☞ Kada govorimo o personaliziranoj medicini, govorimo o odabiru liječenja temeljenih na biološkim ili molekularnim testovima tumora koji povrh standardnog, dostupnog liječenja mogu ponuditi dodatne terapijske opcije.

Bolesnici mogu imati lažne nade i strahove kao i pretjerana očekivanja vezana uz odgovor na liječenje, preživljavanje ili terapijski učinak. Nažalost, vrlo je vjerojatno da samo mali dio bolesnika stvarno ima tumor koji se može ciljano liječiti u personaliziranoj medicini.

Također, nailazim na neke općenite strahove među bolesnicima, posebno u Europi; bolesnici se boje izloženosti nekakvoj vrsti genetički modificirane tvari i stoga zaziru od toga. Jedna bolesnica mi je rekla: “Ne jedem genetski modificiranu hranu, zašto bih se trebala podvrci tim injekcijama?”

Zatim, postoje i neki drugi problemi u personaliziranoj medicini poput poteškoća u pribavljanju materijala za testiranje koje može biti stresno za bolesnike, zbog ponavljanja biopsija potrebnih za dobivanje dovoljne količine materijala za testiranje.

A onda, postoje poteškoće u pristupačnosti personaliziranoj medicini, jer u personaliziranoj medicini specifični lijekovi nisu svugdje lako dostupni, a i vrlo su skupi. Pokrivanje troškova može predstavljati problem čak i u zemljama s visokim dohotkom, pa je ponekad vrlo teško prevladati poteškoće u financiranju personalizirane medicine.

ESMO-va radna skupina zajedno s drugim organizacijama mora se pozabaviti ovim problemima kako bi bolesnicima objasnila situaciju i predočila realnu sliku onoga što personalizirana medicina može doista ponuditi.

Što je personalizirana medicina?

Personalizirana medicina može se opisati kao:
„Pravi lijek za pravoga bolesnika u pravo vrijeme.“

U Europskoj uniji (EU) u 2012. godini bilo je 2,6 milijuna novodijagnosticiranih bolesnika s rakom.

Iako rano otkrivanje i poboljšano liječenje spašava mnoge živote, rak je još uvijek drugi najčešći uzrok smrtnosti u EU i odgovoran je za smrt 1,3 milijuna oboljelih godišnje. Zbog starenja stanovništva, predviđa se da će se teret raka u EU nastaviti povećavati na 3,2 milijuna novodijagnosticiranih i 1,7 milijuna umrlih do 2030. godine. U 2008. godini rak je bio u svijetu novodijagnosticiran u 12,7 milijuna ljudi, a uzrokovao je smrt 7,6 milijuna ljudi. Od toga je u SAD-u bilo registrirano 1,4 milijuna novih slučajeva te 0,6 milijuna smrtnih slučajeva.

Posljednjih smo godina svjedočili brojnim naprecima u liječenju većine tumora, što je povećalo stope preživljavanja i poboljšalo kvalitetu života. Napredovali smo u liječenju najučestalijih tumora poput karcinoma pluća, dojke i debelog crijeva, ali napredak je zabilježen i kod rjeđih tumora.

U posljednjem desetljeću uveden je i razvijen koncept personalizirane terapije, gdje „personalizirano“ znači idealno davanje najbolje terapije svakom pojedinom bolesniku. Personalizirana medicina obično se smatra odstupanjem od pristupa „jedna za sve“ prema pristupu u kojem se zdravstvena skrb temelji na biološkim karakteristikama pojedinca unutar specifičnog sociokulturnog i okolišnog konteksta. Dugoročna prednost personalizirane medicine nije samo u učinkovitijem liječenju bolesnika, već i u prevenciji bolesti koja se temelji ne samo na genetičkom predviđanju nego i na fiziološkom statusu tijekom bolesnikovog života.



Fortunato Ciardiello
Predsjedavajući ESMO
Personalised Medicine
Task Force

Što je personalizirana medicina?

Dopustite mi da vam pokušam objasniti što mi, internistički onkolozi, smatramo da je personalizirana medicina. Prije svega, personalizirana medicina ne znači činiti što želimo s pojedinačnim pacijentom – liječenje se i dalje provodi istim medicinskim pristupom temeljenim na dokazima (engl. *Evidence-base medical approach*) koji je standardizirao i unaprijedio učinkovito liječenje.

Personalizirana medicina rezultat je istraživačkih napora u razumijevanju složenosti raka tijekom posljednjih 20 do 30 godina. Tumorsko tkivo je

izrazito heterogeno ne samo u različitim vrsta tumora i njihovih sijela već i u istom tipu tumora. Stoga će rezultat pristupa davanja iste vrste terapije bolesnicima samo zato što njihovi tumori nastaju u istom organu – dojci, plućima, prostati ili bilo čemu drugom – biti općenito učinkovit, ali nažalost neće biti djelotvoran za sve.

U posljednjih pet do deset godina naučili smo da u određenom tipu tumora, zahvaljujući razlici u molekularnim biomarkerima ili genetičkim promjenama, možemo stratificirati različite grupe bolesnika i njihovih bolesti. Na primjer, identificirali smo podskupinu bolesnika s karcinomom dojke koji imaju povećan broj gena (amplifikaciju) i prekomjernu ekspresiju gena *HER2*, a za koju postoje učinkovite terapije. Međutim, ovo je samo prvi korak u potrazi za personaliziranom medicinom.

Trenutno smo u području istraživanja mutacije i analize genske ekspresije, dok pomoću danas dostupnih tehnologija možemo otići još dublje u razumijevanje, primjerice, zašto nažalost samo trećina do polovina žena s karcinomom dojke pozitivnih na *HER2* reagiraju na anti-*HER2* terapije ili zašto se na navedenu terapiju razvija rezistencija.

Dakle, cilj personalizacije medicine je bolje razumijevanje biologije i patologije tumora svakog pojedinog bolesnika. Ključna je činjenica da polazeći od bolesti organa (rak dojke) preko stratificirane bolesti (*HER2*-pozitivan ili *HER2*-negativan tumor) dolazimo do *HER2*-pozitivnog raka dojke bolesnice sa svim karakteristikama aktivacije gena, što nam može pomoći da odaberemo najučinkovitiju terapijsku strategiju te vidimo imamo li na raspolaganju lijekove za takvo liječenje.

Koji je cilj personalizirane medicine?



Sabine Tejpar
ESMO studij

Očito je da je cilj personalizirane medicine učiniti efikasnijim liječenje bolesnika. Vrlo, vrlo mali korak u tom procesu je nastojati identificirati za svakog bolesnika glavni molekularni pokretač njegovog tumora. Moramo shvatiti da se bolesnici međusobno razlikuju, iako mogu imati isti tip karcinoma; primjerice, svaki bolesnik koji ima karcinom dojke ili rak crijeva imat će jedinstven tumor. Ovo su potpuno nova saznanja, tako da ono što sada nastojimo učiniti u medicini jest identificirati za svakog bolesnika njegovu ili njenu vrstu bolesti i onda dati lijek koji će imati najbolji učinak.



Solange Peters
ESMO studij

Prema naprijed krećemo s nevjerojatnom količinom novih podataka i inovativnim saznanjima o genetičkim karakteristikama i posljedičnim proteomskim promjenama* u tumoru. Sada je izazov kako iskoristiti ove informacije da bi se ponudilo ciljano liječenje i općenito poboljšala briga o bolesnicima. Mislim da nema područja onkologije koje se ne bavi tim razvojem. Sada znamo da je rak proces koji se odvija kroz niz koraka, pa ako naučimo bolje raspoznavati niz modifikacija na staničnoj razini, bit će i načina da ciljamo te korake u svakom tumoru.

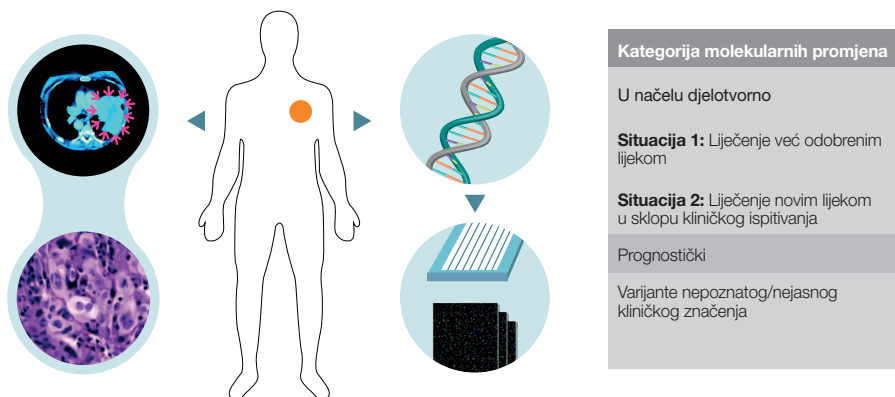
Za sada su dva glavna pitanja politička:

1. Na što bi znanost trebala staviti veći prioritet i investirati sredstva?
2. Kako osigurati jednaku pristupačnost tim novim tehnologijama, skupim strategijama i tretmanima?

Ova će pitanja vjerojatno usmjeravati redoslijed otkrića, ali neće promijeniti činjenicu da će se buduća personalizirana medicina u konačnici ticati svake vrste tumora.

Slika 1. Koncept personalizirane medicine raka.

S lijeve strane je prikazan nalaz dobiven kompjutorskom tomografijom (CT) koji prikazuje tumor u plućima. Na slici ispod prikazan je histološki preparat, koji nam u osnovi predočuje kako patolog vidi tumorsko tkivo pod mikroskopom. U pogledu liječenja ovaj pristup smatramo “klasičnim” medicinskim pristupom. Na desnom panelu možemo vidjeti shematski prikaz molekularne analize tumora s mogućim nalazima: dokazana mutacija i posljedično liječenje s već odobrenim lijekom ili s novim lijekom u sklopu kliničkog ispitivanja. Nalazi bi mogli ukazivati i na prognozu ili bi mogli biti od nepoznatog/nejasnog značenja.



Preuređeno prema Garraway i sur. J Clin Oncol 2013; 31(15):1803-1805, s dozvolom.

Priča o personaliziranom liječenju u onkologiji

Godinama smo klasificirali tumore prema mjestu njihova podrijetla i prema klasifikacijskom "TNM" sustavu. Prije su znanstvenici i liječnici mislili da su svi karcinomi koji potječu iz istog mjesta biološki slični pa da se razlikuju možda samo u patohistološkoj* klasifikaciji (gradus). Ovom klasifikacijom od 1 do 3 tumori se razvrstavaju tako da 1

predstavlja najmanje agresivan tumor, a 3 najnediferenciraniji tumor. Ostale kliničke razlike temeljile su se na prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima ili udaljenim metastazama. Stoga je većina tumora razvrstana u „TNM“ sustav, gdje T odgovara promjeru primarnog tumora, N prisutnosti zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova, a M udaljenim metastazama.

Barem kroz tri zadnja desetljeća personalizirani pristup u onkologiji temeljio se samo na tim parametrima i na bolesnikovoj fizičkoj kondiciji, pa čak i sada oni predstavljaju temeljne elemente za donošenje odluka o liječenju. Kemoterapija, operacija i terapija zračenjem nekad su bile jedine mogućnosti liječenja raka. Iako se ovi oblici liječenja koriste i dalje, onkolozi znaju da neki bolesnici reagiraju bolje na određene lijekove nego na druge i da kirurški pristup nije uvijek indiciran.

Tijekom posljednjih godina, istraživači su proučavali na tisuće uzoraka svih vrsta tumora. Otkrili su da se tumori dobiveni iz istog sijela ljudskog tijela mogu značajno razlikovati.

Prije svega, tu je histologija*. Patolog može mikroskopom razlikovati različite podvrste raka. Kada se bolesniku dijagnosticira rak, radi se biopsija ili aspiracija sitnim iglama. U nekim vrstama tumora smanjenje tumorske mase ili uklanjanje primarnog tumora također omogućuje uzorkovanje tkiva za ispitivanje.

Uklonjene stanice tumora uzimaju se za analizu. Ovakvim pregledom patolog može potvrditi dijagnozu raka, ali specifičnim bojanjem tkiva patolog može pružiti liječnicima puno dodatnih informacija, poput histoloških osobina tumora, osjetljivosti na hormone i njegovog stupnja diferencijacije*.

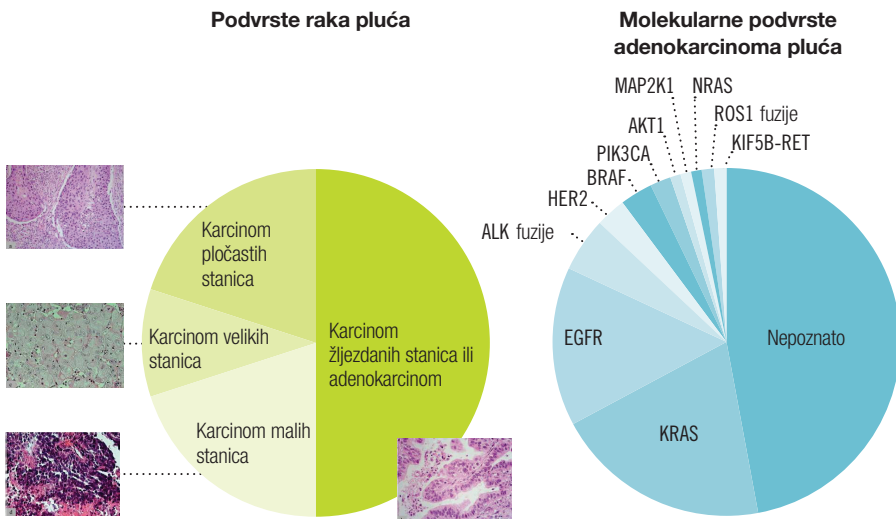
Na primjer, u liječenju raka pluća histologija pruža vrlo korisne podatke na temelju kojih se može odabrati najbolji lijek za liječenje bolesnika. Rezultati kliničkih studija ukazuju da bolesnici s adenokarcinomom pluća* imaju veću šansu za terapijski odgovor ako se uz kemoterapiju dodaju lijekovi pemetrexed ili bevacizumab, dok bolesnici sa skvamoznim* karcinomom pluća imaju bolji terapijski odgovor ako

se uz kemoterapiju dodaju gemcitabin ili vinorelbin. Slični primjeri mogu se naći i kod drugih vrsta raka. Za liječenje raka jednjaka neophodna je spoznaja radi li se o skvamoznom* tumoru ili ne, jer iako oba potječu iz istog organa, pristup liječenju je potpuno drugačiji.

Ova informacija predstavlja korisno oruđe za prvi korak prema postupku personalizacije. Primjerice, rak pluća se u prvom koraku može podijeliti na karcinom malih stanica (mikrocelularni) ili ne-malih stanica (nemikrocelularni), a to su dvije potpuno različite neoplazme*. Unutar skupine ne-malih karcinoma pluća postoji opet nekoliko različitih (pod)tipova. Rak dojke također se može podijeliti u dvije glavne kategorije: novotvorine osjetljive na hormone i HER2 pozitivne tumore. Rak pluća i dojke samo su dva primjera od mnogih tipova raka gdje je unutar iste vrste tumora moguće prepoznati nekoliko različitih entiteta.

Slika 2. Karcinom pluća – Nije samo jedna bolest: Histološki (tkivni) i molekularni podtipovi raka pluća

Na lijevoj strani su prikazana četiri histološka podtipa karcinoma pluća. S desne strane je kružni grafikon koji pokazuje postotak raspodjele molekularnih podvrsta adenokarcinoma pluća.



Preuređeno prema Petersen I. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(31-32):525-531 (lijevo) i Pao W & Hutchinson KE. Nature Med 2012; 18(3): 349-351, s dozvolom.



Fortunato Ciardiello
Predsjedavajući ESMO
Personalised
Medicine Task Force

Personalizacija iziskuje humanizaciju medicine

Još nemamo konačno rješenje za sve vrste raka, međutim vrlo je važno da bolesnici i udruge bolesnika shvate nekoliko problema. Prije svega, personalizacija traži humanizaciju medicine. Znamo da su nove tehnologije dovele do manje učinkovite interakcije oči u oči bolesnika i liječnika. Na primjer, bit će vrlo teško započeti razgovor s bolesnicima o procjeni 255 gena koji mogu biti promijenjeni u tumoru koji metastazira u mozak; moramo početi gledati očima naših bolesnika. Zapravo, personalizacija

započinje individualizacijom odnosa liječnika i medicinskog tima koji se brinu o bolesniku.

Personalizacija također ovisi o multidisciplinarnom pristupu; treba nam niz stručnjaka poput medicinskog onkologa, kirurga kao i stručnost molekularnog patologa koji bi trebao biti dio tima na učinkovitiji i integriraniji način nego prije. Ne treba nam samo izvješće patologa; moramo komunicirati sa svim stručnjacima, uključujući medicinske sestre koje se bave pacijentom. To će, po meni, stvoriti puno problema u pogledu organizacije skrbi i troškova, ali to je jedini način da se objedine znanja o biologiji i patologiji tumora za učinkovito liječenje svakog pojedinog bolesnika. Naše nastojanje u ESMO-u je predočiti ove važne spoznaje široj javnosti, medicinskim onkolozima i udruženjima liječnika koji se bave rakom.

Nova era: otkriće molekule DNA

Upute za biološke obrasce zapisane su u našim kromosomima. Sve o našem tijelu zapisano je u molekuli DNA ("deoksiribonukleinska kiselina") koja gradi gene unutar naših kromosoma. Sada shvaćamo da nas neki geni čine otpornijima na bolest, dok nas drugi geni mogu učiniti

osjetljivijima na specifične bolesti. U našim kromosomima također postoje upute koje uvjetuju hoće li lijek djelovati ili ne, ili koje će nuspojave imati. Ljudski genetski kod često je ključ zdravlja i bolesti.

Rak je rezultat oštećenja naših gena. Rak nastaje kada sklopke u našim genima koje kontroliraju rast stanica više ne funkcioniraju. Na primjer, ako je potrebno da je gen koji stimulira rast u normalnoj stanici isključen, u stanici raka on je uključen. Zakazala je sklopka čija je funkcija zaustaviti nekontroliranu diobu stanica raka. Stanice koje bi trebale mirovati, počinju se dijeliti pa se razvijaju tumori. Ti oštećeni geni koji dovode do nekontroliranog rasta stanica nazivaju se "onkogeni".

Do oštećenja može doći zbog triju razloga.

- Prvo, možemo se roditi s defektnim genom, kao što je gen za rak dojke *BRCA*.
- Drugo, izlaganje toksinima u našem okruženju, poput cigaretnog dima, može oštetiti naše gene.
- Konačno, geni se mogu jednostavno istrošiti, što djelomično objašnjava porast učestalosti raka s godinama.

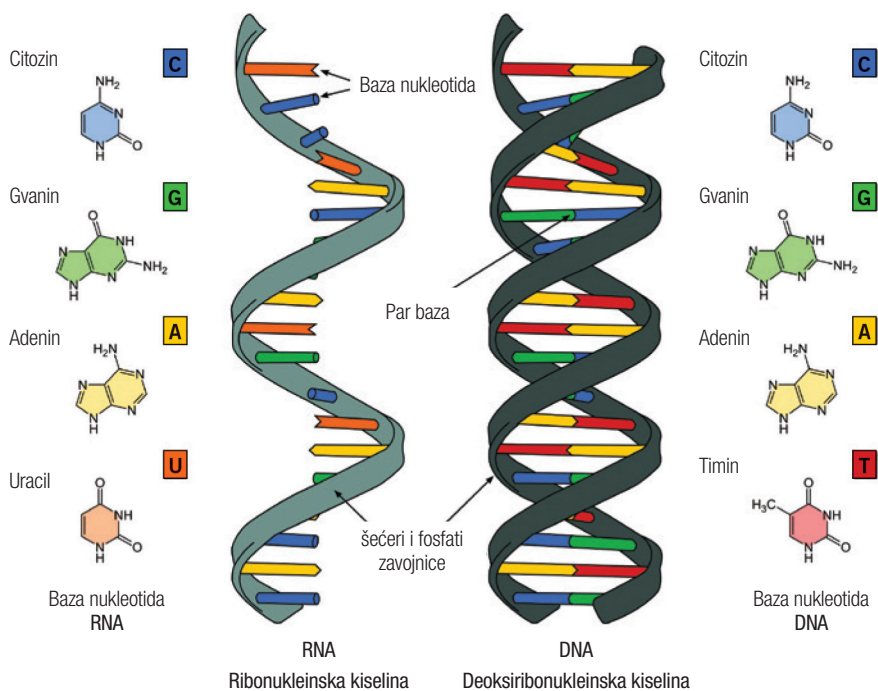
Znajući da su onkogeni ključni, nema sumnje da će genetski utemeljena prevencija i terapija biti presudna za pobjedu u ratu protiv raka.

Sada se stvari mijenjaju, a napredak tehnologije i rezultati Projekta ljudskog genoma* omogućili su istraživačima identifikaciju molekularnih obilježja svakog pojedinog tumora. Istraživači su otkrili da postoji velika heterogenost među naizgled sličnim tumorima.

Geni igraju ključnu ulogu u raku. Svaka osoba ima oko 25 000 gena pohranjenih u jezgri, vitalnom središtu svake stanice. U jezgri se nalazi DNA, dvolančana molekula oblikovana u dvostruku spiralu. DNA je građena od četiriju vrsta nukleotida koji se međusobno razlikuju u četiri baze: A – adenin, T – timin, C – citozin i G – gvanin. Slijed baza u genu sadrži posebnu uputu koju prenosi putem molekule RNA („ribonukleinska kiselina“) kao poruku za izgradnju posebnog proteina. Ako je poruka čista i jasna, protein će biti ispravan. Ako dođe do promjene u genu, uputa za sintezu proteina bit će pogrešna pa se ni poruka neće isporučiti na ispravan način.

Slika 3. Struktura molekula RNA i DNA

Ribonukleinska kiselina (RNA) je jednonlačana molekula građena od četiriju nukeotida koji se razlikuju po dušičnim bazama: C, G, A i U (uracil). Deoksiribonukleinska kiselina (DNA) je dvoanlačana molekula oblikovana u dvostruku zavojnici (dvostruki heliks) građena od četiriju nukleotida koji se razlikuju po dušičnim bazama: C, G, A i T. Slijed baza u molekuli DNA šalje specifičnu poruku putem RNA molekule sa svojom uputom za sintezu specifičnog proteina. Drugim riječima, geni kao dijelovi molekule DNA kodiraju za proteine, a slanje poruke putem RNA proces je dekodiranja upute za sintezu proteina koji obavljaju sve funkcije potrebne za život.



Temeljeno na sadržaju u Wikipediji (http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page)

Jedno od glavnih otkrića posljednjeg desetljeća bilo je identificiranje nekih specifičnih promjena koje mogu promijeniti staničnu signalizaciju tumora i stvoriti fenomen koji se naziva "ovisnost". Taj fenomen znači da tumor može preživjeti i razmnožavati se uglavnom zato što je prisutna ta određena promjena. Ove promjene mogu biti različitog tipa. Većina njih su mutacije gena, translokacije i amplifikacije (umnožavanje gena).

Intuicija nam govori da davanje lijeka koji cilja ove specifične promjene predstavlja temelj borbe protiv raka. To također predstavlja biološku osnovu personalizirane medicine.

Ukratko, moramo detaljno analizirati tumor svakog bolesnika kako bismo identificirali one genetičke karakteristike koje osiguravaju preživljenje tumora. Kao rezultat toga, možemo odabrati odgovarajuće lijekove za ciljanje specifičnih promjena. Najjasniji primjeri ovakvog pristupa su melanom, rak pluća i karcinom dojke.

Na primjer, prisustvo mutacija gena za receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) u karcinomu pluća, čini tumor visoko osjetljivim na EGFR inhibitore tirozin kinaze. Budući da ovi receptori imaju aktivnost enzima tirozin kinaze, djelovanje inhibitora EGFR temelji se na inhibiciji njihove tirozin kinazne aktivnosti. Kad onkolozi identificiraju te mutacije u bolesnikovom tumoru, mogu primijetiti kako lezije nestaju nekoliko tjedana poslije liječenja. Sličan odgovor može se primijetiti nakon liječenja BRAF inhibitorima u bolesnika s melanomom ili gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) s izraženom ekspresijom gena *c-kit*.

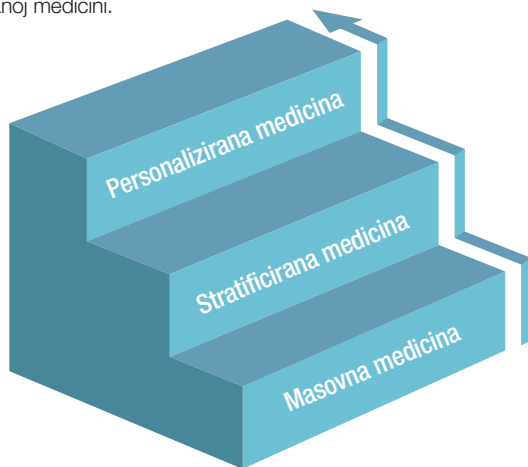
Nažalost, ovisnost o onkogenima nije jedini pokretač karcinogeneze* i rasta tumora. Okolina tumora i takozvane “epigenetičke” promjene* igraju važnu ulogu u sve izazovnijoj borbi protiv raka. Usprkos ogromnom nedavnom napretku, konkretne promjene nisu pronađene za sve vrste karcinoma. Nadamo se da će nam mogućnost sekvenciranja cijelog genoma – što znači i svakog gena – dati novi uvid, a samim tim i nove lijekove za naše bolesnike.

Također je važno reći nešto više o obiteljskom raku. Neki pojedinci mogu imati u svojoj DNA mutacije “zametnih stanica”*. To znači da prisutnost specifične mutacije čini osobu sklonijom razvoju određene vrste raka tijekom njenog života. Na primjer, nositelji mutacije gena *BRCA* konkretno imaju predispoziciju za razvoj raka dojke ili jajnika tijekom svog života. Osoba koja je nositelj mutacije gena *BRCA* može prenijeti ovu mutaciju na svoje potomstvo, a ono je može prenijeti dalje na sljedeće generacije koje samim time nasljeđuju i takvu predispoziciju. Mutacije zametnih stanica su prisutne u svakoj stanici našega tijela.

Pored mutacija zametnih stanica, postoje mutacije somatskih stanica* koje su stečene i nalaze se uglavnom samo u tumoru. Za razliku od mutacija zametnih stanica, somatske mutacije nisu nasljedne.

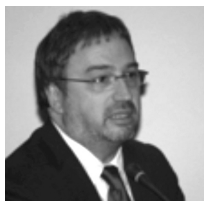
Slika 4. Personalizirana medicina: proces korak po korak.

Prelazak s masovne (*blockbuster*) ili empirijske (iskustvene) medicine* na personaliziranu medicinu postupan je proces. Trenutno smo na drugom koraku stratificirane medicine i krećemo se stubama prema personaliziranoj medicini.



Jorgensen JT. Expert Rev Mol Diagn 2008; 8: 689-695, s dozvolom.

Personalizirana medicina i patologija



Angelo Paolo Dei Tos
Patolog, ESMO studij

Hoće li se iz patologije razviti molekularna patologija?

Tumor je potrebno imenovati, a patolog je profesionalac koji upravo to i radi. Raznolikost malignih tumora je velika; kad kažemo „sarkom“, „karcinom“ ili „limfom“, u stvari ne kažemo ništa, jer u tim kategorijama imamo stotine i stotine bolesti koje trebamo prepoznati. Razlog potrebe takvog prepoznavanja je povezan upravo s personalizacijom.

Biologija raka vrlo je složena, a moramo priznati da smo u prošlosti bili vrlo naivni. Uvijek smo mislili da je problem u mutacijama, tj. promjenama gena u staniци raka, ali zapravo je još složeniji od toga jer uključuje sve procese koji se odvijaju tijekom prijenosa genetičke informacije od gena (transkripcija ili prepisivanje) do proteina (translacija ili prevodenje genetičke upute) što je jednako važno kao i same mutacije unutar genoma).

Pitanje Selme Schimmel: „Što europski bolesnici doista trebaju znati, naučiti kao i razumjeti vezano uz svoju vlastitu ulogu u napredovanju molekularne patologije, uzimajući u obzir potencijalnu važnost koju analiza tkiva ima u prilagodbi terapije?“

Dr. Dei Tos: Jedno od najvažnijih pitanja bilo bi: “Tko je vlasnik tkiva?” Vi, pacijent, vlasnik ste tkiva. Pa što možemo mi kao liječnici učiniti? Potrebno nam je tkivo jer se svi potrebni podaci nalaze u tom

tkivu, u uzorcima biopsije. Znam da je ponekad teško dobiti uzorke, ali očajnički ih trebamo. Ako ih mi ne analiziramo, nema načina da dođemo do bilo koje nove informacije.

Trenutno se suočavamo s preprekama jer je cijelo pitanje uzorkovanja tkiva regulirano unutar okvira „prava na privatnost“, koje je svakako važno. Braniti svoja prava kao ljudskog bića ključna je stvar, ali trebali bismo se pokušati malo usredotočiti i na potrebu korištenja tog tkiva. Naravno, moramo postaviti pravila, ali pristup s kojim se trenutno suočavamo u osnovi sprečava klinička i translacijska istraživanja pod izgovorom zaštite naše privatnosti kao ljudskih bića, a to predstavlja sve veću prepreku. Mi kao istraživači, molekularni genetičari, patolozi, stvarno gledamo u budućnost u kojoj postaje sve teže odgovoriti na osnovno pitanje genomike raka. Zašto? Jer sve je teže koristiti tkivo u te svrhe.



Stefania Vallone

Women Against Lung
Cancer Europe
Članica ESMO Cancer
Patient Working Group

Novim terapijskim pristupom i primjenom ciljane terapije, molekularno testiranje dobiva vrlo važnu ulogu. Za nas, kao njegove zagovornike, vrlo je važno educirati bolesnike o ovim pitanjima. Stoga informacije koje dobivaju bolesnici moraju biti vrlo jasne, transparentne.

Liječnik bi trebao biti taj koji će objasniti bolesniku zašto se radi molekularno testiranje. Liječnik mora objasniti da će se molekularnim testiranjem ustanoviti ima li tumor neku karakteristiku od važnosti za ciljanu terapiju kako bi se odredilo je li pacijent pravi kandidat za ciljanu terapiju od koje bi potencijalno mogao imati koristi.

Doista vjerujem da komunikacija liječnika i bolesnika mora biti precizna i mora educirati bolesnika kako bi razumio svoju situaciju. Ovo može biti važno također za osnaživanje bolesnika u odluci o liječenju, ali važno je i da on/ona znade da ne može svaki pacijent biti kandidat za ciljanu terapiju te da shvati zašto je tomu tako.

Slika 5. Napredovanje prema personaliziranoj medicini.

- ▶ Različite vrste tumora sve se više dijele u vrlo male podskupine koje se razlikuju po rijetkim molekularnim promjenama.
- ▶ Većina novih lijekova cilja ove rijetke događaje.
- ▶ Klinička ispitivanja testiraju uporabu molekularnih tehnologija visoke propusnosti* u kontekstu personalizirane medicine raka.
- ▶ Sve je veći broj novijih tehnika za optimizaciju genomske testiranja, uključujući virtualni stanični program koji predviđa laboratorijsko testiranje na komadiću tumorskog tkiva bolesnika koje bi oponašalo što će se dogoditi u ljudskom tijelu (npr. osjetljivost na lijekove).
- ▶ Klinička istraživanja danas su usmjerena prema određivanju ciljeva na razini bolesnika.

Razumijevanje načina personalizacije svakog pojedinog liječenja

Kemoterapija

U prošlosti je najvažniji dio liječenja mnogih karcinoma bila kemoterapija, zbog sistemske prirode većine ovih bolesti i mogućnosti širenja zloćudnih stanica po drugim dijelovima tijela u ranoj fazi bolesti. Danas, u doba

ciljane terapije, kemoterapija i dalje ostaje osnova liječenja većine malignih bolesti.

Mehanizam djelovanja kemoterapije temelji se na ubijanju stanica koje se brzo dijele. Brza dioba jedna je od glavnih osobina većine stanica karcinoma. Nažalost, kemoterapija također šteti zdravim stanicama koje se u normalnim okolnostima brzo dijele: stanice koštane srži, probavnog sustava i folikula dlake. Ovaj učinak na zdrave stanice rezultira najčešćim nuspojavama kemoterapije: mijelosupresijom (smanjena proizvodnja krvnih stanica, dakle i imunosupresijom), mukozitisom (upalom sluznice probavnog sustava) i alopecijom (gubitak kose).

U prošlosti je jedan od glavnih problema vezanih uz kemoterapiju bila akutna mučnina i povraćanje. Međutim, budući da danas imamo na raspolaganju nekoliko snažnih sredstava protiv mučnine i ovaj je problem postao rješiv.

Kemoterapija djeluje na cijelo tijelo, dok operacija i terapija zračenjem (koji djeluju kao lokalni tretmani) utječu na stanice raka u specifičnim dijelovima tijela. Kemoterapija djeluje i na stanice raka koje su metastazirale ili su se proširile na druge dijelove tijela, daleko od sjela primarnog tumora. Učinak kemoterapije na cijelo tijelo također je vrlo važan nakon operacije.

Mnoga se kemoterapijska sredstva koriste u liječenju karcinoma i općenito se primjenjuju ili pojedinačno ili u specifičnim kombinacijama. Kombinacija lijekova s različitim djelovanjem može zajednički djelovati i tako ubiti više stanica raka. Istovremeno može umanjiti šansu da rak razvije rezistenciju na bilo koji pojedinačni kemoterapijski lijek.

Kako bi saznao djeluje li neki lijek ili kombinacija lijekova, vaš će onkolog procijeniti uspješnost liječenja povremenim ponavljanjem radioloških pretraga poput kompjutorizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonancije (MR), krvnih testova ili drugih ispitivanja. Prisutnost ili odsutnost nuspojava ne govori nam o tome djeluje li kemoterapija ili ne.

Ako je učinak kemoterapije neselektivan, liječenje se u mnogim slučajevima može prilagoditi korištenjem posebnih biomarkera. Biomarkeri pomažu liječnicima saznati više o tumoru pojedine osobe, omogućujući im donošenje boljih odluka. To

je prvi korak u personaliziranoj medicini. Biomarkeri također mogu biti korisni alati za praćenje odgovora na liječenje i otkrivanje recidiva ili progresije.

Kako bi personalizirali kemoterapiju, liječnici mogu koristiti genetičke biomarkere, poput specifičnih genetičkih promjena prisutnih u stanicama tumora ili promijenjenih bjelančevina u tumorskom tkivu ili otkrivenih tijekom analize krvi (tekućinska biopsija). Prisutnost biomarkera može predvidjeti ishod strategije liječenja. Stalno otkrivamo nove biomarkere i genetičke profile. Neki primjeri biomarkera koji mogu predvidjeti ishode kemoterapije su ERCC1 za cisplatinu, timidilat sintaza za pemetreksed, HER2 za antracikline itd. Na primjer, niska ekspresija proteina ERCC1 u tumoru predviđa dobar ishod liječenja cisplatinom.

Također vrijedi napomenuti da je svaki tumor drugačiji. Baš kao što je svaki pojedinac različit tako ni dva tumora nisu ista. Stoga je također moguće da somatske genetske promjene djeluju različito na ljude, bilo da ih čine osjetljivima ili sklonima toksičnosti na terapiju. Te promjene, koje su također prisutne u zdravom tkivu, uobičajeno nazivamo polimorfizmima.

Terapija zračenjem (radioterapija)

Zračenje i radioaktivnost otkriveni su prije više od 100 godina. Od tada, napredak tehnologije i bolje razumijevanje njezinih učinaka na tijelo učinili su radioterapiju važnim dijelom liječenja raka. U stvari, više od polovice svih oboljelih od raka primit će zračenje kao barem jedan dio liječenja raka.

Energija zračenja može se prenositi putem elektromagnetskih valova ili roja čestica. Radioterapija djeluje oštećujući gene (DNA) u stanicama. Geni kontroliraju rast i diobu stanica. Kada zračenje ošteti gene stanice raka, tumor više ne može rasti i dijeliti se. S vremenom stanica umire. To znači da se zračenje može koristiti za ubijanje stanica raka i smanjivanje tumora. Stanice raka obično se dijele i rastu nekontrolirano. Radioterapija ubija stanice raka koje se dijele, ali utječe i na diobu stanica u zdravom tkivu.

Oštećenje normalnih stanica dovodi do neželjenih nuspojava. Svaki put kada se provodi terapija zračenjem, mora postojati ravnoteža između uništavanja stanica raka i minimiziranja oštećenja normalnih stanica. Zračenje ne ubija uvijek stanice raka ili zdrave stanice odmah. Ponekad su potrebni dani ili čak tjedni zračenja da stanice započnu umirati, a nastavljaju umirati još mjesecima nakon završetka liječenja. Tkiva koja brzo rastu, poput kože, koštane srži i sluznice crijeva, često su pogođena odmah. Suprotno tome, živci, dojke, mozak i kosti pokazuju kasnije učinke. Zbog ovih razloga zračenje može imati nuspojave koje se mogu vidjeti tek nakon završetka liječenja.

Zračenje se smatra lokalnim liječenjem jer su obuhvaćene samo stanice raka te tkivo oko njega. Zračenje ne može izliječiti rak koji se već proširio na udaljene dijelove tijela, jer većina oblika terapije zračenjem ne doseže sve dijelove tijela. Zračenje se koristi u terapiji raka na nekoliko načina. Neki karcinomi vrlo su osjetljivi na zračenje. Zračenje se u tim slučajevima može koristiti za smanjenje tumorske mase ili za potpuni nestanak. Za druge, zračenje se može koristiti prije operacije (kao predoperativna terapija) za smanjivanje raka ili nakon operacije kako bi se spriječio povratak raka (to se naziva adjuvantna terapija). Zračenje se također, u nekim slučajevima, može koristiti istovremeno s kemoterapijom. Kada se zračenje koristi u kombinaciji s drugim oblicima terapije, liječenje planiraju kirurg, internistički onkolog i radioterapeut (onkolog-radioterapeut) i svi zajedno rade s pacijentom.

Personalizirani pristup temelj je liječenja bolesnika koji trebaju radioterapiju.

Prije svega, nisu sve tehnike zračenja iste. Važno je da onkolog-radioterapeut odabere za svakog bolesnika najprikladniju tehniku. Zatim onkolog- radioterapeut mora odabrati polje zračenja koje mora biti dovoljno veliko da izliječi rak uz izbjegavanje akutne i dugoročne toksičnosti na zdrave dijelove tijela bolesnika. Na primjer, onkolog-radioterapeut dok zrači pluća nastoji očuvati što je moguće više srca, leđne moždine i drugih dijelova pluća, a ako zrači debelo crijevo, nastojat će sačuvati okolna područja poput mjehura i preostalog dijela crijeva.

Definiranje doze zračenja posljednji je korak u personalizaciji radioterapije.

Ispravna doza koju treba dati u svakoj pojedinačnoj situaciji utvrđena je kliničkim ispitivanjima.

Ciljane terapije

Lijekovi za ciljanu terapiju (tzv. „pametni lijekovi“) djeluju drugačije od standardnih kemoterapijskih lijekova. Napadaju stanice raka, a posebno ciljaju strateške točke za preživljavanje stanica, replikaciju stanica i metastaze. Oni obično malo štete normalnim stanicama. U stvari, ti lijekovi imaju drugačije nuspojave od tradicionalnih kemoterapijskih lijekova. Ciljana terapija koristi se za liječenje mnogih vrsta tumora: nekih vrsta tumora pluća, gušterače, glave i vrata, jetre, kolorektalne karcinome, dojke, melanoma i bubrega. Danas su ciljani lijekovi glavni fokus istraživanja raka. Vjerojatno će upravo iz ovog područja doći najveći napredak u liječenju raka. Mnogo je različitih ciljanih terapija u upotrebi, a stalno se pojavljuju novi oblici. Ovisno o vrsti raka i načinu njegovog širenja, ciljana terapija može se koristiti za liječenje raka, za usporavanje rasta raka, za ubijanje stanica raka koje su se možda proširile na druge dijelove tijela ili za ublažavanje simptoma uzrokovanih rakom.

Vaš će liječnik razgovarati s vama o ciljevima Vaše terapije prije započinjanja liječenja. Najčešći način davanja ovih lijekova je u obliku tableta (u usta, peroralno) ili infuzijom u venu (intravenski ili IV). Iako lijekovi za ciljanu terapiju ne utječu na tijelo na isti način kao i standardna kemoterapija, oni ipak uzrokuju nuspojave. Nuspojave tih lijekova u velikoj mjeri ovise o tome što lijek cilja (ovisi o molekuli na koju lijek djeluje). Neki lijekovi ciljaju molekule koje su češće u stanicama raka, ali se nalaze i u zdravim stanicama. Dakle, ti lijekovi mogu utjecati i na zdrave stanice, uzrokujući neke nuspojave.

Kada lijekovi napadaju više od jednog cilja, nuspojave su vjerojatnije. Bolesnike često obeshrabri duljina njihovog liječenja kao i nuspojave koje imaju. Unutar koncepta personalizacije liječenja moguće je promijeniti lijek ili raspored liječenja u slučaju da ne možemo kontrolirati nuspojave. Međutim, posljednjih godina je poboljšano tretiranje češćih nuspojava. Sve je više bolesnika svjesno nuspojava, a i više su informirani o svojoj bolesti nego što je to bilo ranije.

Personalizacija liječenja

Ciljanu terapiju možemo podijeliti u dvije glavne kategorije: monoklonska protutijela i male molekule. Monoklonska protutijela su umjetne inačice proteina imunološkog sustava osmišljenih da napadaju specifične ciljeve

(mete) na membrani stanice koje općenito zovemo receptorima. Receptori se mogu smatrati antenama stanica. Oni prenose signale iz stanične okoline u staničnu jezgru. Neki su receptori važni za vitalne procese stanice. Ciljati određene receptore znači blokirati prijenos signala za preživljenje tumorskim stanicama. Trastuzumab (Herceptin®) je nakon tamoksifena drugi lijek za ciljanu terapiju koji se ikada koristio za liječenje raka, a to je monoklonsko protutijelo usmjereno na receptor nazvan HER2. Ova ciljana terapija uvelike poboljšava stopu preživljavanja žena s karcinomom dojke koje imaju pojačanu ekspresiju HER2 receptora.

Stoga je određivanje prisutnosti ekspresije HER2 u blokovima tkiva jedan od najboljih primjera personalizacije liječenja. Poznavanje karakteristika tumora, kao i određivanje karakteristika tumorskog tkiva pojedinog bolesnika, omogućuje liječniku da odabere bolesnike za najbolje moguće liječenje.

Drugi primjeri monoklonskih protutijela su cetuximab i panitumumab koji su razvijeni za liječenje raka debelog crijeva. U početku se činilo kao da su ti lijekovi potpuni promašaj, jer nisu djelovali u mnogih bolesnika. No s vremenom je otkriveno da ako stanica raka ima specifičnu genetsku mutaciju, poznatu kao *KRAS*, ti lijekovi neće djelovati. Ovo je još jedan odličan primjer korištenja individualne tumorske genetike u predviđanju hoće li lijek djelovati ili ne. U prošlosti bi onkolog morao isprobavati svaku terapiju na svakom bolesniku, a zatim promijeniti terapiju ako je rak nastavio rasti.

Drugi tip ciljane terapije lijekovima nisu protutijela. Budući da su protutijela velike molekule, ovu drugu vrstu lijekova za ciljanu terapiju nazivamo „malim molekulama“. Male molekule napadaju vitalne unutarstanične procese stanica raka. Također, u ovom slučaju male molekule sprječavaju širenje važnih signala koji reguliraju preživljavanje tumora.

Postoji nekoliko primjera ciljanih lijekova koji su promijenili sliku nekih tumora, njihov izgled, prirodan tok i ishod. Jedan primjer je imatinib mesilat (Gleevec®), koji se koristi u GIST-u, rijetkom karcinomu gastrointestinalnog trakta i kod određenih vrsta leukemije. Imatinib cilja abnormalne proteine/enzime na ili u stanicama raka te potiču nekontrolirani rast tumora. Blokiranje ovih enzima inhibira rast stanica raka. Gefitinib (Iressa®) koristi se za liječenje uznapredovalog raka pluća ne-malih stanica. Ovaj lijek pogađa unutarnji dio EGFR-a (unutarstaničnu domenu staničnog receptora odgovornu za enzimsku aktivnost tirozin kinaze). Ti se receptori nalaze na površini mnogih normalnih stanica, ali stanice određenih vrsta raka imaju ih puno više. EGFR prima signal koji naređuje stanici da raste i da se dijeli. Kad gefitinib blokira ovaj signal, to može usporiti ili zaustaviti rast stanica. Međutim, gefitinib ne djeluje na sve bolesnike od raka pluća koje se trudimo liječiti, već

samo na specifičnu podvrstu. Oko 10% bolesnika ima u dijagnosticiranim tumorima genetske promjene nazvane "EGFR mutacije". Ove posebne mutacije znače da je EGFR uvijek uključen/aktivan pa zbog toga postoji stalan signal stanici da raste i da se dijeli. Gefitinib može isključiti taj signal i zaustaviti rast stanica u ovoj podskupini bolesnika. Nakon nekoliko tjedana, tumor nestaje. Nažalost, ove su mutacije rijetke i uglavnom su prisutne kod oboljelih koji nikad nisu pušili što je manjina bolesnika.

Drugi sličan primjer na karcinomu pluća je crizotinib (Xalkori®). Bolesnici s translokacijama ALK, rijetke vrste promjena prisutnih uglavnom kod oboljelih koji nikad nisu pušili, imaju brzo smanjivanje svojih tumora tijekom liječenja ovim lijekom.

Drugi primjer malih molekula predstavlja sunitinib (Sutent®). Ovaj se lijek koristi za liječenje uznapredovalog raka bubrega i nekih GIST-a. Sunitinib se smatra lijekom s više ciljeva (engl. multitarget) jer blokira receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i druge enzime. Na taj način sunitinib usporava rast raka i zaustavlja angiogenezu tumora (stvaranje vlastitih krvnih žila koje pomažu tumoru u rastu i metastaziranju). Za liječenje ovim lijekom nemamo identificiranih biomarkera koji bi nam pomogli u selekciji bolesnika koji reagiraju (engl. responders) od onih koji ne bi reagirali na ovu terapiju (engl. non-responders).

Izazovi testiranja genetičkih markera

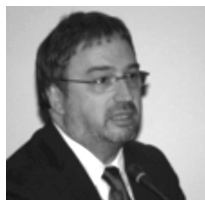


Kathy Oliver

International Brain
Tumour Alliance
Članica ESMO Cancer
Patient Working Group

Jedna od briga koju imam kao predstavnica bolesnika jest da bi personalizirana medicina mogla postati ekskluzivna medicina, gdje bi ciljne terapije podijelile bolesnike na one "koji imaju" i one "koji nemaju", ovisno o tome je li njihov genetski profil povoljan za razvoj te terapije ili ne. Dakle, moramo osigurati poticanje akademskih institucija i industrije da razvijaju inovativne lijekove za tretman, onih "koji nemaju", kao i onih "koji imaju" koji, bez ikakve vlastite krivnje, mogu čak ostati bez ikakve mogućnosti liječenja ovisne o njihovim genetskim karakteristikama. Tu je, naravno, i briga oko troškova kao i mogućnosti osiguranja jednakog pristupa personaliziranom lijeku za sve bolesnike.

Moramo također osigurati da dijagnostika od laboratorija do laboratorija i od centra do centra bude dosljedno točna, tako da ni jednom bolesniku ne bude uskraćena terapija na temelju na temelju neodgovarajuće validiranog testa.



Angelo Paolo Dei Tos

Patolog, ESMO studij

Pitanje točnosti molekularnog testiranja je presudno.



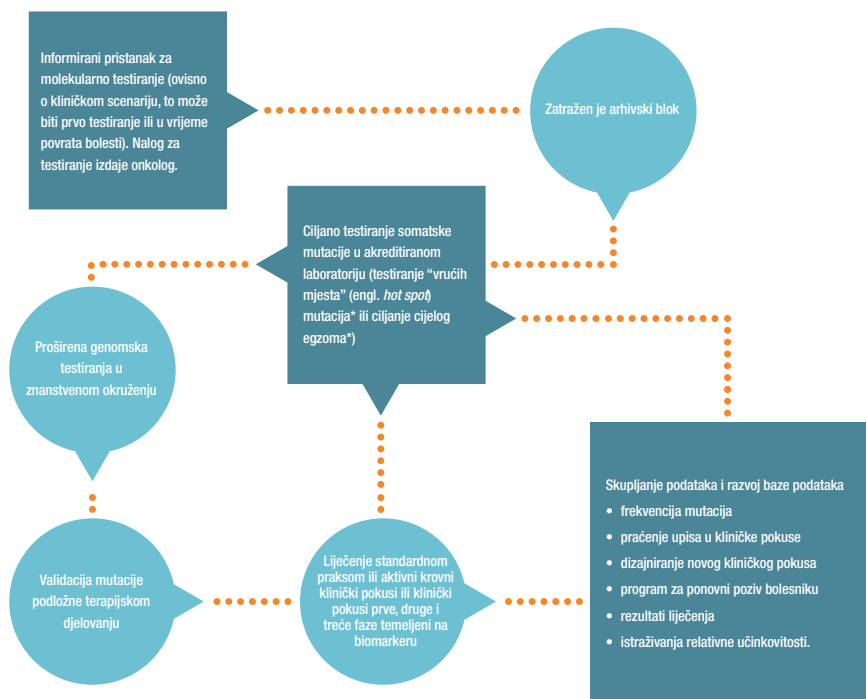
Fortunato Ciardiello
Predsjedavajući ESMO
Personalised
Medicine Task Force

Odgovarajuće testiranje vrlo je važno, posebno za lijekove koji su već na tržištu – čak i važnije nego za eksperimentalni lijek koji je u postupku kliničkog ispitivanja.

Slika 6. Tijek postupanja s uzorkom tumora i pripadajućim podacima u tipičnom projektu personalizirane medicine.

Istraživanje kliničke koristi od sveobuhvatnog genomskog testiranja.

Nakon što pacijent potpiše informirani pristanak, tumorska i normalna DNA izoliraju se u akreditiranom laboratoriju. Nakon ciljanog testiranja somatskih mutacija, provodi se opsežnije testiranje u znanstvenom okruženju (istraživački laboratorij). Rezultati testiranja podijele se s onkolozima koji liječe bolesnike, a ako se nađu neki klinički relevantni znanstveni rezultati, dalje se radi na njihovoj potvrdi. Odluke o liječenju temelje se samo na potvrđenim rezultatima testova.



Preuređeno prema Meric-Bernstam i sur. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1849-1857, s dozvolom.

Kako se personalizira Vaše liječenje? Objašnjenje na tri primjera.

Rak pluća

Rak pluća možemo podijeliti na dva glavna entiteta: rak ne-malih stanica (NSCLC) i rak pluća malih stanica (SCLC). Većina karcinoma pluća može se pripisati navici pušenja. NSCLC i SCLC različite su bolesti s različitim prognozama i različitim tretmanima. NSCLC tumore dijelimo na druge podskupine: adenokarcinomi, karcinomi pločastih stanica i neke druge,

rijetke vrste. Karakterizira ih različita osjetljivost na pojedine lijekove. Na primjer, adenokarcinomi su osjetljiviji na pemetreksed. U posljednjem desetljeću otkrivene su mnoge genetičke promjene. Naime, prisutnost EGFR mutacije čini ove tumore jako osjetljivima na inhibitore EGFR tirozin kinaze. Mutacije EGFR-a uglavnom su prisutne kod ljudi koji su oduvijek nepušači i Azijata. Druga važna promjena, nedavno otkrivena, je translokacija EML4-ALK koja je opet češće zastupljena kod ljudi koji su oduvijek nepušači. Obitelj lijekova, nazvanih inhibitori ALK, vrlo je učinkovita kod ove translokacije. U posljednjih nekoliko godina otkrivene su mnoge nove promjene za koje su pronađeni posebni ciljani lijekovi s obećavajućim rezultatima.

Nada Projekta ljudskog genoma je personalizirati liječenje identificiranjem najboljeg ciljanog lijeka za svaku pojedinačnu promjenu.

Kako će personalizirana medicina utjecati na bolesnike s karcinomom pluća?



Fortunato Ciardiello

Predsjedavajući ESMO
Personalised
Medicine Task Force

Ono što radimo kod raka pluća, nažalost, nije isto za karcinom pločastih stanica i adenokarcinom pluća. Kod adenokarcinoma pluća počinjemo stratificirati tumore, a time i bolesnike jer, srećom, neke od tih promjena međusobno se isključuju pa je upravo jedna od tih promjena glavni pokretač. Dakle, ako je tu promjenu moguće ciljati specifičnim lijekom, možemo dobiti specifičan terapijski učinak. U karcinomu pločastih stanica nemamo baš selektivnih molekularnih pokretača koji bi nam omogućili upotrebu selektivne terapije.

Vrlo je važno da bolesnici postanu svjesni molekularnog testiranja. Također je vrlo važno u dijagnostici metastatske bolesti uložiti sav mogući napor kako bismo dobili najkvalitetniji biopsijski materijal, jer je patološki nalaz vrlo važan, ne samo u smislu histologije nego i u smislu molekularnih promjena. To postaje sve važnije kod raka pluća.

Karcinom dojke

Karcinomi dojke mogu se podijeliti u dvije glavne kategorije: hormonski osjetljivi i hormonski neosjetljivi tumori, a potom se opet mogu podijeliti na HER2-pozitivne i HER2-negativne tumore. Ove karakteristike mogu učiniti određene tumore osobito osjetljivim na hormonsku terapiju i na anti-HER2 lijekove, poput trastuzumaba, lapatiniba, pertuzumaba i TDM-1.

Drugi primjer personalizirane medicine, važan za žene s dijagnosticiranim karcinomom dojke, je genetičko testiranje samog karcinoma (Oncotype DX) koje može pomoći u određivanju potrebe za kemoterapijom kao i u saznanju hoće li kemoterapija djelovati.

Personalizirana medicina za rak dojke



Martine Piccart
Predsjednica ESMO i
ekspert za rak dojke

Moje dvije poruke bolesnicima:

Bolesnici bi trebali znati da se njihovo liječenje u velikoj mjeri oslanja na procjeni nekoliko kritičnih ciljeva u tumoru, poput hormonskih receptora i HER2 receptora, za što se koriste osjetljivi testovi koji se ne izvode uvijek prema najvišim standardima. Stoga se bolesnici moraju pobrinuti da se ti testovi odrade u laboratoriju koji zadovoljava kriterije kontrole kvalitete.

Druga je poruka da znanost napreduje vrlo brzo te se bolesnicima uvijek preporučuje da vide postoje li zanimljive mogućnosti kliničkog ispitivanja gdje će se njihov tumor profilirati na agresivniji način nego što se to radi rutinski, pa da tako možda dobiju pristup nekom od vrlo pametnih ciljanih lijekova u razvoju.

Karcinom debelog crijeva

U posljednjem desetljeću došlo je do uvođenja monoklonalnih protutijela protiv EGFR-a, receptora koji je produkt jednog od najaktivnijih gena kod raka debelog crijeva. Ta se dva protutijela nazivaju cetuksimab i panitumumab.

Zahvaljujući istraživanjima utvrđeno je da ekspresija određene vrste mutacije KRAS kod nekih bolesnika čini tumor otpornim na ove lijekove, dok preostalih 80% bolesnika može imati koristi ako se liječe tim lijekovima.

Slika 7. Grafički prikaz kohorte od 100 bolesnika s kolorektalnim karcinomom liječenih ciljanim lijekovima cetuksimab ili panitumumab.

Bolesnici koji reagiraju ili ne reagiraju na liječenje, temeljem svog molekularnog profila, označeni su različitim bojama.

Navedeni su genetički milje (okoliš) pojedinih tumora i njihov utjecaj na klinički odgovor. Somatske mutacije KRAS, BRAF i PIK3CA, kao i gubitak ekspresije proteina PTEN, označeni su različitim bojama. Molekularne promjene koje se međusobno isključuju ili zajedno postoje u pojedinačnim tumorima označene su pomoću različitih varijanti istih boja. Opisane su relativne učestalosti molekularnih promjena u kolorektalnom raku, a oni bolesnici koji reagiraju, tj. odgovaraju na liječenje (responderi) označeni su različitim bojama od onih koji ne reagiraju, tj. bez odgovora su na liječenje (non-responderi).



Preuređeno prema Bardelli A i sur. J Clin Oncol 2010; 28(7):1254-1261, s dozvolom.



Eric Van Cutsem

Llan ESMO
Personalised Medicine Task
Force, ESMO studij i ekspert
za kolorektalni rak

Personalizirana medicina za kolorektalni rak

Nedavni rad u okviru suradnje europskih konzorcija znatno je pomogao otkrivanju prediktivnih faktora otpornosti na anti-EGFR protutijela, cetuximab i panitumumab. Ovaj rad pomaže da bolje razumijemo koji bolesnici neće imati koristi od ovih lijekova. Novija istraživanja se sada šire od prediktivnog faktora otpornosti gena *KRAS*, na druge, rjeđe *RAS* gene, kao što su *H-Ras* i *N-Ras*. Stoga ćemo govoriti o testiranju na *RAS* mutacije umjesto na *KRAS* mutacije.



Josep Tabernero

ESMO studij i ekspert za
kolorektalni rak

Važno je za bolesnike da shvate da boluju od kompleksne bolesti. Tomu se približavamo; naučili smo puno o znanstvenoj pozadini ove bolesti. Pokušavamo što više razlikovati bolest jednog konkretnog bolesnika od bolesti drugog bolesnika.

Moramo uzeti u obzir i kliničku situaciju bolesti. Nije isto imati lokaliziranu ili metastatsku bolest; pa čak i ako pacijent ima metastaze, važni čimbenici su mjesto metastaza i lokalizacija potencijalnog mjesta za operaciju.

Sve više će bolesnici trebati razumjeti činjenicu da ako želimo najbolje definirati njihovu bolest, trebamo pristup uzorcima tkiva, trebamo pristup tumorima. Ponekad moramo prikupiti uzorke krvi kako bi se u bilo kojem

trenutku odredilo je li bolest napreduje. To je ključno za bolesnike kako bi dobili najbolje moguće liječenje, ali također i za osmišljavanje novih kliničkih ispitivanja, tj. pokusa koji će na kraju dovesti do uspješnijeg liječenja.



Jean-Yves Blay

ESMO studij i ekspert za
sarkom

Kako će personalizirani pristup u medicinskoj onkologiji utjecati na bolesnike sa sarkomom?

Prvo treba osigurati da se tumorom bavi iskusni centar; referentni centri nalaze se unutar mreža centara u svim zemljama i njih bi trebalo kontaktirati kako bi se osigurao optimalan multidisciplinarni postupak.

Druga važna poruka je da treba osigurati ispravnu histološku dijagnozu tumora, a danas, često, i molekularnu dijagnozu. To također osigurava referentni centar, u okviru suradnje patologa i patoloških laboratorija.

Treće, sudjelovanje bolesnika u kliničkim istraživanjima od presudnog je značaja, a predstavlja kriterij kvalitete postupka s bolesnicima. Oдавno je poznato da bolesnici koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima (pokusima) općenito bolje prolaze zbog mnogih razloga, uključujući selekciju, ali i zbog rane dostupnosti inovativnog liječenja.

Informacija o postojanju i mjestu stručnog centra može se dobiti na različite načine. Ovdje središnju ulogu ima internet. Kako bismo bolesnicima pojednostavili zadatak pronalazjenja najprikladnijeg centra u blizini, moramo za sve zemlje EU unaprijediti alate pretraživanja. To je važan zadatak i mislim da multinacionalne organizacije poput ESMO-a imaju ključnu ulogu u tome.



Fortunato Ciardiello
Predsjedavajući ESMO
Personalised
Medicine Task Force

Je li moguća personalizacija medicine za rak, za bilo koju vrstu tumora?

Odgovor je sigurno da, jer svaki je tumor heterogen što nam otvara mogućnost da to iskoristimo u svakog bolesnika, mada su put i tempo različiti od tumora do tumora. Najbolji primjeri su rak dojke i neke leukemije.

Bolesnici trebaju shvatiti da je njihovo aktivnije uključivanje u kliničke pokuse vrlo važno. Također, kliničkim bi pokusima trebali pokušati dobiti više znanja o mehanizmima bolesti. Era vrlo velikih kliničkih pokusa – od 5000 bolesnika u randomiziranom kliničkom pokusu u kojem istražujemo standardnu kemoterapiju plus ili minus novog sredstva – završila je. Oni su preskupi, a rezultati neznatni. Dakle, moramo se prilagoditi. Interakcija s bolesnicima također je vrlo važna. Svaki put kad pacijent potpiše informirani pristanak za ulazak u klinički pokus, nada se boljem liječenju. Ali što god proizađe iz takvog pojedinačnog iskustva, ispitivanje bi trebalo biti od koristi i u prikupljanju znanja koje se može primijeniti i na drugim bolesnicima. Stoga je doniranje tumorskog tkiva, uzoraka krvi i uzoraka s drugih dijelova tijela vrlo bitno. Ovo je vrlo dugačak proces u kojega ćemo biti uključeni još mnogo godina. Možda ćemo i kad odem u mirovinu kao liječnik još uvijek raditi na tome, jer borba protiv raka nije tako jednostavna.

Prije nekih 30 ili 40 godina govorili smo o raku kao o neizlječivoj bolesti. Radimo na tome da izbacimo “ne” iz definicije raka, ali personalizacija medicine ne zahtijeva samo osvješćivanje bolesnika i grupa kojima su bolesnici u fokusu, već zahtijeva i pritisak na vladina tijela. U početku će personalizacija medicine biti skupa. Postoji određena zabrinutost da će personalizacija medicine biti preskupa. S druge strane, personalizacija medicine predstavlja pokušaj postizanja najboljih mogućih rezultata za pojedinog bolesnika, a pitanje troškova nešto je što dolazi nakon toga.

Zašto je proces personalizirane medicine frustrirajuće spor?



Sabine Tejpar
ESMO studij

Moramo razumjeti biološku pozadinu personalizirane medicine. Glavni razlog sporog progressa jest nedostatak zrelih znanstvenih spoznaja temeljem kojih mi možemo nešto ponuditi.



Solange Peters
ESMO studij

Jedini način da se krene naprijed, da se dokažu koncepti, pronađu novi lijekovi jest imati vrlo dobre suradničke grupe i uložiti zajedničke napore. Za testiranje liječenja na 100 bolesnika ponekad su nam potrebni deseci centara, s jednim ili dva bolesnika u centru. U budućnosti stvarno moramo osnažiti i pojačati zajedničku suradnju, bez ikakvog – ili barem minimalnog, natjecateljskog načina razmišljanja. Moramo zajedno raditi na razvoju znanosti i zaboraviti na nacionalnu ili regionalnu zastupljenost istraživanja kakva smo imali u prošlosti. Mislim da je sada prioritet imati stvarno dobro umrežene ustanove kako bi novi lijekovi brzo došli do naših bolesnika.



Sabine Tejpar
ESMO studij

Prave prednosti personalizirane medicine su, naravno, u tome što ćemo moći određenom bolesniku dati puno višu razinu skrbi, puno višu razinu terapijske učinkovitosti nego što je možemo postići sada.

Vjerojatno će postojati drugi načini praćenja bolesnika, možda uzimanjem ponovljenih uzoraka za molekularnu dijagnostiku; u suprotnom, mi ne možemo personalizirati tretman. To su dva aspekta na kojima ćemo morati raditi u sljedećih nekoliko godina kako bismo implementirali personaliziranu medicinu u kliničku praksu.

Tablica 1. Izazovi u personaliziranoj medicini raka

Znanstveni

- molekularni mehanizmi bolesti
- molekularni mehanizmi lijeka

Razvoj popratne dijagnostike

- odabir biomarkera

Zajednički razvoj lijekova i dijagnostike

- klinička istraživanja

Komercijalni

Regulatorni

Refundiranje

Logistika

Edukacija

Zaštita podataka

Zašto je onkološkim bolesnicima važno da razumiju personaliziranu medicinu?

Iako se polje onkologije kreće prema personaliziranoj medicini usmjeravanjem lijekova na specifične tumore, nedavna studija pokazala je da mnogi bolesnici nisu svjesni tih revolucionarnih događanja.

„Jasno je da postoji potreba za boljim informiranjem bolesnika o personaliziranoj medicini, što je zajednička odgovornost multidisciplinarnog zdravstvenog tima, grupa za podršku bolesnicima i medija”, kaže Sabine Tejpar, dr. med., iz Sveučilišne

bolnice u Leuvenu, Belgija. Dr. Tejpar je predstavila rezultate studije na ESMO kongresu 2012. godine. Da bi bolesnici imali koristi od ovih ciljanih terapija, uzorak tumora mora se poslati na analizu, a analiza biomarkera može potrajati tjedan dana ili duže.

Zaključak studije pokazuje da je većina bolesnika (74%) spremna odgoditi liječenje na određeno vrijeme kako bi se napravilo dodatno testiranje tumora, u nadi da će imati koristi od personalizirane terapije. Istom je studijom utvrđeno da će većina bolesnika dopustiti bolnicama da zadrže tumorske uzorke za buduća istraživanja.

Ovo je važna tema jer bolesnici moraju biti svjesni toga da se danas na njihovim uzorcima tkiva i tumora mogu obaviti neke nove pretrage, ali da one mogu odgoditi njihovo liječenje. Bolesnici moraju biti svjesni toga da se pretrage obavljaju uglavnom na njihovim biološkim uzorcima. Biološki uzorci su materijali uzeti iz ljudskog tijela, poput tkiva, krvi, urina ili sline, a mogu se koristiti u usmjeravanju zdravstvene skrbi bolesnika ili biti obrađeni i pohranjeni za buduća medicinska istraživanja. U većini slučajeva radi se o istim tkivima koja su i tako uzeta za dijagnozu karcinoma. Stoga se bolesnici nikako dodatno ne opterećuju, osim što daju suglasnost za uporabu svojih bioloških uzoraka za pretrage. Posljednjih godina svjesni smo da se karakteristike tumora mogu promijeniti pa se može od bolesnika tražiti da pristupe novoj biopsiji kako bi ponovno personalizirali svoju terapiju.

Iz bioloških uzoraka možemo izolirati molekulu DNA što nam omogućava pronalaženje milijuna i milijuna informacija. Stoga, jasna je vrijednost prikupljanja biološkog materijala za istraživanje. Zapravo, nekoliko institucija stvara biobanke ili biorepozitorije. Termin “biobanke” može se definirati na više načina, ali ovdje ćemo usvojiti definiciju da se radi o “organiziranoj zbirci biološkog humanog materijala i pridruženih podataka pohranjenih zbog jedne ili više istraživačkih svrha”. U ovakvim knjižnicama bioloških uzoraka pohranjeni osobni podaci posebno su zaštićeni,

a svi podaci su anonimni ili pod šifrom. Ove su knjižnice ključne za kontinuirana istraživanja radi prepoznavanja novih ciljeva i novih prognostičkih faktora. Svaki uzorak može sadržavati DNA, RNA, proteine ili druge molekule koje će pomoći istraživačima da bolje razumiju zašto i kako se rak razvio i, možda, pružiti uvid u razvoj novih lijekova.

Zbog navedenih razloga u nekim se ustanovama od bolesnika traži da doniraju svoje biološke uzorke za istraživanje. Za razvoj personalizirane medicine potreban je visoki standard kvalitete uzoraka tkiva u biobankama. Nažalost, današnja istraživanja u ovom području otežavaju niska kvaliteta uzoraka tkiva i loša razina njihovog pohranjivanja. Mogućnost posjedovanja velikog broja uzoraka omogućuje znanstvenicima identifikaciju specifičnih promjena u DNA, RNA i proteinima. To pomaže na nekoliko razina. Prvo, pomaže u identifikaciji novih ciljeva za nove lijekove. Drugo, bitno je identificirati nove prognostičke faktore, što znači da bolesnici, putem svojih genetičkih karakteristika, mogu primiti najprikladniji i najučinkovitiji, ili najmanje toksični lijek.

Prognostički marker predstavlja alat koji može predvidjeti prognozu, duljinu života i mogućnost izlječenja ili relapsa, tj. povrata bolesti. Prediktivni marker povezan je s liječenjem jer je u stanju predvidjeti ishode liječenja: djeluje li terapija, šteti li ili vjerojatno ne djeluje.

Zato je važno da bolesnici i njihove obitelji budu svjesni svega navedenog kako bi pomogli liječnicima i istraživačima proširiti vijest o važnosti korištenja i doniranja svojih tkiva u istraživačke svrhe, jer u budućnosti tako mogu pomoći nekim drugim bolesnicima.

Zagovaranje perspektive sakupljanja tkiva i znanstvenog istraživanja

Pitanje Selme Schimmel: "Jedna od perspektiva predstavnika bolesnika i znanosti jest uistinu obeshrabrujući zadatak da se objasni važnost prikupljanja tkiva i bioloških uzoraka onim istim bolesnicima s kojima radite svaki dan."



Kathy Oliver

International Brain
Tumour Alliance
Članica ESMO Cancer
Patient Working Group

Mi, kao organizacije bolesnika, u idealnom smo položaju da pomognemo u edukaciji bolesnika o nagradama i izazovima personalizirane medicine. Govoreći jezikom koji razumiju, možemo osigurati bolesnicima razumijevanje potrebne terminologije i povezati ih s pouzdanim izvorima koji će im pomoći da proniknu u ovaj vrlo svijet genetičkog profiliranja, personalizirane medicine i dijagnostike.

Također vidimo razvoj personaliziranih cjepiva i imunoterapija za koje će bolesnici trebati dati dio svog tkiva kako bi se moglo napraviti posebno cjepivo baš za tu osobu. Stoga bi bilo korisno, kada bolesnik svoje tkivo daruje za istraživanje, da se dio tkiva pohrani u biobanci za njegovu vlastitu buduću uporabu, tj. u svrhu izrade cjepiva protiv raka baš za njega.



Francesco De Lorenzo
European Cancer Patient
Coalition
Član ESMO Cancer Patient
Working Group

u trenutku kada pacijent daje uzorak, on/ona također ima pravo na buduću uporabu tog uzorka. Suradujemo s dr. Paolom Casalijem na objavljivanju dokumenta o tome. Bolesnik bi, prije svega, trebao moći saznati rezultate analize tkiva osobno ili od liječnika obiteljske medicine, a drugo, bolesnik koji daje uzorak trebao bi imati pravo na uvjet da dio uzorka bude pohranjen za njegove buduće potrebe. To je nešto što mora prihvatiti i znanstvena zajednica.



Jola Gore-Booth
EuropaColon
Članica ESMO Cancer
Patient Working Group

Nedavna studija dr. Sabine Tejpar na 811 bolesnika iz Argentine, Kine, Francuske, Njemačke, Italije, Španjolske i Velike Britanije postavila je određena pitanja. Iznenadili su me rezultati ankete jer sam, radeći s bolesnicima, predviđela različite odgovore na pitanja. Jedno od pitanja bilo je: Jesu li bolesnici spremni prepustiti vlastite uzorke tkiva bolnicama? Gotovo svi bolesnici, njih 91%, dopustili bi bolnici zadržavanje uzorka tumora za buduća istraživanja. Pa mislim da imamo ovdje nešto zaista značajno, i željela bih dodati da je dr. Tejpar rekla nešto vrlo važno: "Kao liječnik, kao kliničar, ja se ne bih osjećala ugodno tražeći uzorak tkiva da ne znam da mogu nešto vrijedno isporučiti; ako znam da mogu nešto korisnoga dati bolesniku zauzvrat, onda ne oklijevam tražiti uzorak tkiva. Oni mogu uvijek reći "ne", ali ja ih moram pitati."



Fortunato Ciardiello
Predsjedavajući ESMO
Personalised
Medicine Task Force

Ono što je European Organisation for Research and Treatment of Cancer (organizacija za istraživanje i liječenje raka) pokušala učiniti je pokrenuti novi koncept suradnje na razini internističkih onkologa kako bi bolesnicima širom Europe pružili lakši pristup novim liječenjima u okviru kliničkih ispitivanja (pokusa) koristeći personalizirani pristup.

To se čini jednostavno, ali je zapravo vrlo složeno. Dakle, u nekoliko zemalja imamo grupe koje će zajednički raditi na prikupljanju uzoraka metastatskih kolorektalnih karcinoma, nadamo se u trenutku metastaziranja; bolesnici će započeti vlastito specifično liječenje metastatske bolesti, ali uzorci će biti centralizirani kako bi se provjerilo postoji li kompleksnija genska ekspresija. Nadamo se da će ova analiza mutacije gena omogućiti odabir specifičnih

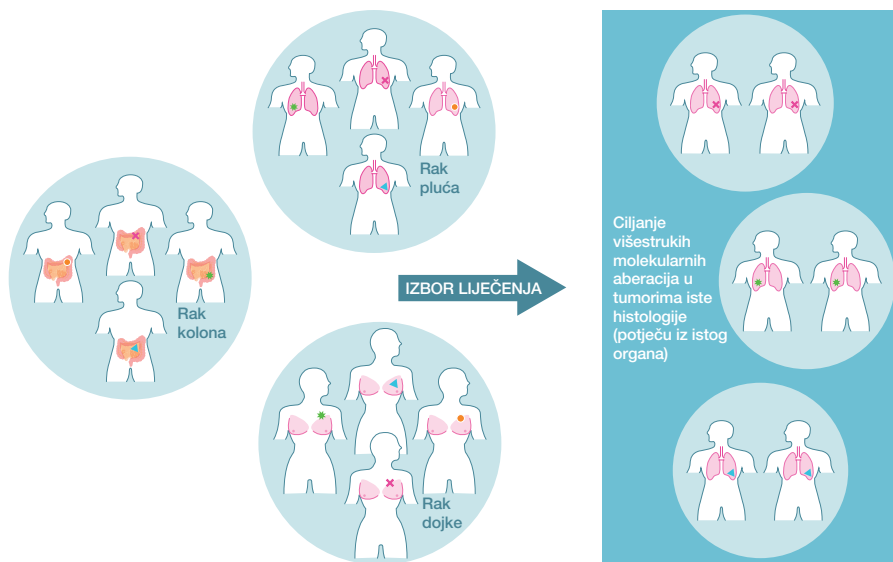
bolesnika koji će kasnije, nakon neuspjeha druge ili treće linije terapije, biti kandidati za liječenje novodostupnim lijekovima.

Što bolesnici trebaju znati o personaliziranoj medicini i kliničkim ispitivanjima (pokusima)?

Bolesnici trebaju biti svjesni da je sudjelovanje u određenim kliničkim ispitivanjima vrlo važno kako za njih osobno tako i za društvo. Oni bi trebali biti svjesni toga da će biopsija ili uzorak krvi puno značiti; omogućit će im da dobiju više informacija koje mogu, ako se pravilno upotrijebe, biti važne u definiranju najboljeg pristupa liječenju sada, a sve više i u budućnosti.

Slika 8. Dizajn kliničkog ispitivanja za procjenu višestrukih molekularnih aberacija temeljen na histologiji.

Odabrano je liječenje kojim ciljamo različite molekularne promjene u tumorima istog organa (pluća). Na lijevoj strani možemo vidjeti tri skupine bolesnika s rakom pluća, kolorektalnim rakom i rakom dojke. Simboli (plavi trokut, zelena zvijezda, crveni križ i narančasti krug) označavaju različite genomske aberacije (promjene) otkrivene u njihovim uzorcima tumora. Klinička se ispitivanja provode na određenim tipovima tumora tako da se bolesnici podvrgavaju molekularnom profiliranju, a zatim se, na temelju molekularnih aberacija identificiranih u njihovim uzorcima tumora, povezuju sa specifičnim lijekovima. Na desnoj strani možemo vidjeti bolesnike, svi s primarnim tumorom smještenim u istom organu (pluća), a liječe se lijekovima koji ciljaju specifične molekularne aberacije.

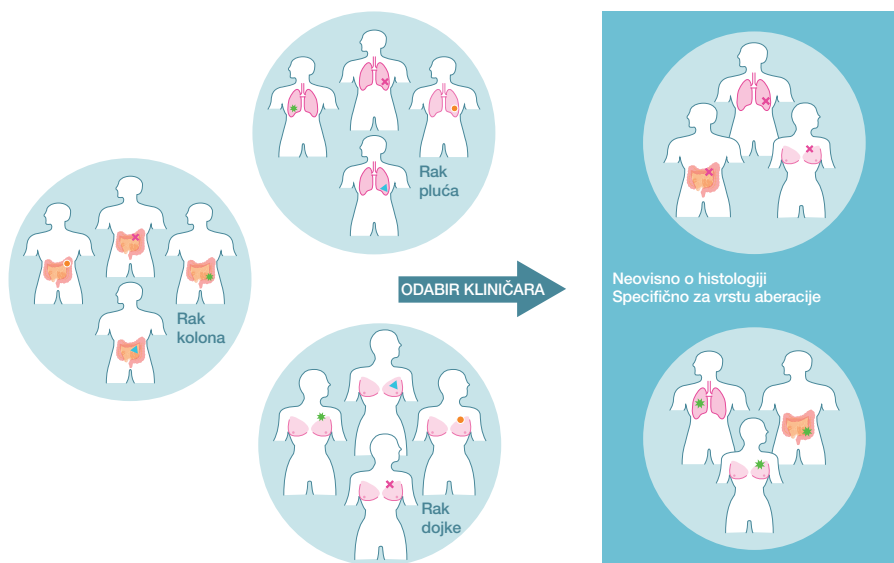


Preuređeno prema Sleijfer i sur. J Clin Oncol 201; 31 (15): 1834-1841, s dozvolom.

Slika 9. Dizajn kliničkog ispitivanja neovisnog o histologiji, a specifičnog za aberaciju.

Odabire se liječenje kojim se ciljaju iste molekularne promjene koje se pojavljuju u tumorima različitih organa.

Na lijevoj strani možemo vidjeti tri skupine bolesnika s rakom pluća, kolorektalnim rakom i rakom dojke. Simboli (plavi trokut, zelena zvijezda, crveni križ i narančasti krug) označavaju različite genomske aberacije (promjene) otkrivene u njihovim uzorcima tumora. Klinička ispitivanja (pokusi) se provode tako da se procjenjuje podudaranje lijekova sa specifičnim molekularnim aberacijama različitih tipova tumora jer su bolesnici bili podvrgnuti molekularnom profiliranju, a zatim se, na temelju molekularnih aberacija identificiranih u njihovim uzorcima tumora, povezuju sa specifičnim lijekovima. Na desnoj strani možemo vidjeti bolesnike s tumorima različitih organa kod kojih je liječenje odabrano tako da se ciljaju specifične molekularne aberacije, bez obzira na primarno tumorsko sjelo.



Preuređeno prema Sleijfer S et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1834-1841, s dozvolom.

Personalizirani pristup zdravom životu

Naše sve veće znanje povećava i svijest o tome da moramo živjeti brinući se o vlastitom životu. Konkretno, u općoj populaciji je pokazano da pušenje, alkohol i pretilost dovode do novog oštećenja DNA ili pak iskorištavaju već postojeće genetičke slabosti.

Naše sve veće razumijevanje genetičke podloge bolesti pomoglo nam je shvatiti koliko je važno dobro se brinuti o svom tijelu. U tijeku je nekoliko pravaca istraživanja čiji je cilj identificirati genetičke slabosti i predispozicije svakog pojedinca za razvoj karcinoma. To znači da će, napretkom genetičkih metoda, biti moguće prepoznati one ljude koji imaju veću mogućnost da dobiju rak, pa će biti moguće i da personaliziraju svoj životni stil u skladu sa svojim genetičkim osobinama.

Ipak, može se dogoditi da promjene životnog stila i zdrav način življenja neće utjecati na neke vrste raka pa ih se neće moći prevenirati što će predstavljati dodatne izazove znanstvenoj zajednici.

Personalizirana skrb protiv raka

Pitanje Selme Schimmel: „Kako objediniti napore predstavnika bolesnika? Mi moramo promicati svijest i razumijevanje javnosti o pomaku paradigme prema globalnoj prirodi istraživanja raka. Kako ćemo onda ovu globalnu poruku promovirati, znajući da internet omogućuje bolesnicima širom svijeta da dođu do informacija, da se istraživanje ne događa u vakuumu, te da tkivo prikupljeno u Hamburgu na kraju može utjecati na centar za tumore u Rochesteru?“



Kathy Redmond

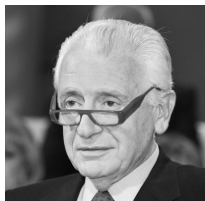
Urednica,
Cancer World magazine

Mislim da je zanimljivo da izraz "personalizirana medicina" koristimo kao da je novi koncept, kada je zapravo visokokvalitetna skrb o raku uvijek personalizirana. Dugi niz godina govorili smo da skrb treba biti usredotočena na bolesnika, a kliničke odluke trebaju biti prilagođene ne samo genetičkom ustroju bolesnika, već i njihovim prioritetima, fizičkom blagostanju i društvenim okolnostima. Ovo je bolje opisati kao personaliziranu skrb o oboljelima od raka. Personalizirana medicina – razvoj lijekova koji ciljaju specifičnu mutaciju – predstavlja važni znanstveni napredak, ali nažalost, došlo je do preuveličavanja tog napretka koji je u stvarnosti imao samo ograničen utjecaj na oboljele od raka. Ovo preuveličavanje stvara nerealan

očekivanje o tome što personalizirana medicina danas može pružiti velikoj većini bolesnika, pa treba uložiti dosta zagovaračke snage da se prenesu jasne poruke o tome koji karcinom trenutno ima koristi od personaliziranog lijeka kao i o potencijalu ciljane terapije za oboljele od raka. Ključni dio ove poruke je da testiranje mutacije trebaju obavljati akreditirani laboratoriji osposobljeni za provođenje testa, jer je važna točnost i dosljednost rezultata. Nažalost, testiranje ciljane mutacije za koju postoji lijek još uvijek nije naširoko dostupno europskim građanima. U nekim se zemljama bolesnici suočavaju s važnim preprekama u pristupu ciljanim lijekovima, čak i kad postoje jasne indikacije na temelju testiranja mutacije. Ovo je također važan problem za predstavnike bolesnika.

Još jedna poruka koju treba prenijeti je da ciljana terapija lijekovima nadopunjuje i poboljšava liječenje operacijom i radioterapijom te da liječenje raka mora isplanirati multidisciplinarni tim koji djeluje u sklopu pravilno organiziranih onkoloških službi.

Posljednja poruka koju treba prenijeti je da će do poboljšanja ishoda raka doći tek kad bolesnici dobiju pravo liječenje (bilo da se radi o operaciji, lijekovima ili radioterapiji) od pravih ljudi u pravo vrijeme. Pravi ljudi su kompetentni zdravstveni radnici koji imaju i iskustvo i specijalističku obuku u liječenju oboljelih od raka.



Francesco De Lorenzo
European Cancer Patient
Coalition
Član ESMO Cancer Patient
Working Group

Kakva je budućnost personalizirane medicine raka u Europi?

Iz perspektive bolesnika, personalizirana medicina će omogućiti bolje liječenje dok će istodobno stvoriti veliki pomak u zdravstvenim sustavima. Značenje personalizirane medicine potpuno je nejasno nestručnoj javnosti, bolesnicima te često političarima i kreatorima politika. Pristup personaliziranoj medicini ovisit će o promjeni razmišljanja u cjelokupnom području zdravstva, a bit će potrebno novo socijalno zdravstveno ugovaranje koji će zahtijevati nove društvene pregovore. U središtu ovih pregovora bit će bolesnici i njihove udruge. Bitno je priznati da se najbolji mogući tretman ne može dobiti na svakom mjestu gdje se provodi liječenje raka. U europskom kontekstu, to nije samo posebnost istočne Europe, već se događa i u zapadnoj, gdje je velika razlika u pristupu liječenju između dvije države članice poput Velike Britanije i Italije kada pogledamo sjeverne i južne regije tih zemalja. Stoga je potrebna kolektivna akcija EU-a koja bi se harmoniziranim pristupom bavila zdravstvenom nejednakošću.

Pa što obećava koncept personalizirane medicine? Pruža “pravo liječenje pravom bolesniku u pravo vrijeme”. Ovo je kritična točka za bolesnika, kako bi se osiguralo da bolesnik nije previše ili premalo liječen. Iz ekonomske perspektive, s povećanim brojem ciljanih terapija, smanjuje se rizik korištenja skupih terapija kod bolesnika koji neće reagirati, tako da ostaje veća vrijednost za zdravstvenu zaštitu na dugoročnu korist bolesnicima, društvu i zdravstvenim sustavima.

Kako se obećanje može ostvariti?

Bit će potrebne promjene u načinu na koji se lijekovi razvijaju, reguliraju i nagrađuju. Bit će potrebna veća suradnja širokog kruga sudionika u zdravstvu, posebno s bolesnicima. I sustavi će morati sustići znanost. Ovo je bila ključna poruka koju je prenijela zajednica bolesnika oboljelih od raka u okviru inicijative dionika European Alliance for Personalised Medicine (europski savez za za personaliziranu medicinu).

Na području istraživanja posebno smo pozvali na:

- multidisciplinarnije istraživanje, uz bližu suradnju proizvođača lijekova i dijagnostike, kliničara, biologa, biostatističara i informacijskih i komunikacijskih tehnologa
- infrastrukture koje podržavaju velike probirne platforme za identifikaciju ciljnih populacija, te koje pružaju odgovarajuće IT alate, poput simulacije ili računalno potpomognutog donošenja odluka
- povećana osnovna i zajednička pretkonkurentna istraživanja biomarkera
- dodatna sredstva za međunarodne akademske kliničke pokuse u svim područjima bolesti.

Sve u svemu, regulatorno okruženje mora svakom bolesniku omogućiti pristup personaliziranoj medicini. Ovo je veoma važno. Znanstvena istraživanja moraju se povećati, a otkrića koja će olakšati personaliziranu medicinu koordinirati. U tom kontekstu, treba razviti nove pristupe nadoknade troškova kako bi se bolesnicima osigurala dostupnost novih oblika liječenja.

U pogledu infrastrukture, trebalo bi stvoriti Europski institut za translaciju laboratorijskih podataka u medicinu. To je, mislim, glavna i neodgodiva stvar čiji bi razvoj EU trebao podupirati među svojim članicama. Ako ne bude takve translacije, neće biti ni personalizirane medicine. Uz to, potrebno je kontinuirano osposobljavanje zdravstvenih djelatnika što se mora provesti razvojem smjernica koje moraju postati živi dokument kako bi odgovorio na tehnološke i znanstvene promjene koje se redovito događaju. Samo na taj način pacijent može dobiti pravo liječenje u pravo vrijeme. Naravno, bolesnici bi trebali biti središnji dio tog dijaloga za razvoj ovakvih smjernica. Stoga pozivamo povjerenika EU za zdravstvo da radi na razvoju smjernica za personaliziranu medicinu koje na nacionalnoj razini može koristiti niz sudionika, kao i na stvaranju infrastrukture koja će im pomoći da se razviju.

Konačno, bitna je svijest o personaliziranom liječenju među bolesnicima i u široj javnosti. Translacija znanstvenih obećanja u stvarnost – s personalizirane medicine na bolju kvalitetu života – neće biti učinkovita ako ne postoji odgovarajuće razumijevanje među bolesnicima.

Adenokarcinom je vrsta raka koji potječe iz epitelnog tkiva. Epitelno tkivo uključuje, ali nije ograničeno samo na površinski sloj kože, žlijezde i razna druga tkiva gdje oblaže šupljine i tjelesne organe. Da bi bile klasificirane kao adenokarcinomi, stanice ne moraju nužno biti dio žlijezde, sve dok izlučuju sadržaj. Dobro diferencirani adenokarcinomi nalikuju žljezdanom tkivu iz kojeg su nastali, što ne vrijedi za slabo diferencirane adenokarcinome. Bojeći stanice dobivene biopsijom, patolog može odrediti je li tumor adenokarcinom ili neka druga vrsta raka. Adenokarcinomi mogu nastati u mnogim tjelesnim tkivima zbog posvudašnje rasprostranjenosti žlijezda unutar tijela. Iako svaka žlijezda možda ne izlučuje isti sadržaj, dok god postoji sekretorna funkcija stanice, smatra se da je žlijezda pa se stoga njihov zloćudni oblik zove adenokarcinom. Imajte na umu da tumori endokrinih žlijezda (npr. gušterače, nadbubrežne žlijezde itd.) obično nisu adenokarcinomi, već se često svrstavaju u neuroendokrine tumore. Ako je žljezdano tkivo abnormalno, ali dobroćudno (benigno), govorimo o adenomu. Dobroćudni adenomi obično se ne šire u okolno tkivo i rijetko metastaziraju za razliku od malignih adenokarcinoma koji se šire u okolna tkiva i često metastaziraju.

Egzom je dio genoma koji se sastoji od svih egzona, tj. sljedova nukleotida koji čine kodirajući dio gena. Iako egzom predstavlja vrlo mali dio genoma, smatra se da mutacije unutar egzoma obuhvaćaju 85% mutacija koje uzrokuju bolest. Stoga, sekvenciranje egzoma može odrediti genetičku podlogu nekih bolesti.

Empirijska medicina je medicina vođena praktičnim iskustvom ili opažanjima koja ne proizlaze iz "znanstvene metode". Pojam empirijsko liječenje također se koristi kada je liječenje započelo prije konačne potvrde dijagnoze. Najčešći razlog za to je što potvrđivanje dijagnoze može potrajati, a kašnjenje u liječenju može naštetiti bolesniku. Primjer je liječenje antibioticima, kada možda nema vremena da se dočekaju rezultati izolacije uzročnika infekcije. Međutim, kada se ustanovi uzročnik bolesti i testira njegova osjetljivost ili otpornost na liječenje različitim antibioticima, liječnik može prilagoditi liječenje. Što se tiče raka, u prošlosti su onkolozi liječili većinu bolesnika s dijagnozom određenog tipa tumora istim lijekom ili kombinacijama lijekova, ali nisu svi bolesnici reagirali na takvu terapiju. U novije vrijeme, dostupnost većeg broja rezultata znanstvenih istraživanja omogućuje prelazak s takvog empirijskog liječenja na liječenje prilagođeno specifičnim podskupinama bolesnika koje je temeljeno na analizi tumora i karakteristikama bolesnika.

Epigenetika je proučavanje promjena u ekspresiji gena koje nisu uzrokovane promjenom slijeda baza u molekuli DNA, već drugim mehanizmima. U osnovi se odnosi na funkcionalno relevantne modifikacije genoma koje ne uključuju promjenu nukleotidne sekvence. Primjeri epigenetičkih promjena su DNA metilacija i modifikacija histona.

Histologija mikroskopskim pregledom proučava stanične i tkivne strukture. Histologija proučava zdravo tkivo, a patologija uključuje i proučavanje bolesnog tkiva. Izraz "**patohistološki**" odnosi se na proučavanje karakteristika tumorskog tkiva pod mikroskopom.

Karcinogeneza je proces kojim se normalne stanice transformiraju u stanice raka. Karakterizira je niz postupnih promjena na staničnoj, genetičkoj i epigenetičkoj razini što u konačnici reprogramira.

U genetici **mutacija** je promjena nukleotidne sekvence (redosljeda nukleotida) genoma. Mutacije su posljedica nepopravljenog oštećenja genomske DNA ili RNA (obično uzrokovanog zračenjem ili kemijskim mutagenima), pogrešaka u procesu replikacije ili umetanja ili gubitka (insercije/delecije) segmenata DNA pokretnim genetičkim elementima. Mutacije mogu, ali i ne moraju uzrokovati primjetne promjene u vidljivim karakteristikama (fenotip) nekog organizma. Mutacije igraju ulogu i u normalnim i u abnormalnim biološkim procesima, uključujući evoluciju, rak i razvoj imunološkog sustava. Mutacija može dovesti do nekoliko različitih tipova promjena u sekvenci DNA. Mutacije u genima mogu biti bez učinka, mijenjati genski proizvod ili spriječiti da gen pravilno ili u potpunosti funkcionira. Mutacije se mogu javiti i u regijama koje nisu geni.

Mutacija vrućeg mjesta (*hot spot mutation*) je svako mjesto (lokus) u sekvenci deoksiribonukleinske kiseline ili na kromosomu gdje se mutacije ili aberacije najčešće događaju.

Neoplazma je abnormalna masa tkiva koja nastaje kao rezultat poremećenog rasta ili diobe stanica. Prije neoplazije, stanice često prolaze kroz poremećen obrazac rasta, poput metaplazije ili displazije. Međutim, metaplazija ili displazija ne progrediraju uvijek u neoplaziju. Rast neoplastičnih stanica premašuje rast normalnog okolnog tkiva i nije s njime koordiniran. Ekscesivan rast perzistira čak i nakon prestanka nekog podražaja. Obično uzrokuje kvržicu ili tumor. Neoplazme mogu biti benigne (dobročudne), premaligne (npr. karcinom *in situ*) ili zloćudne (rak).

Projekt ljudskog genoma (*The Human Genome Project*) je međunarodni znanstveno-istraživački projekt s primarnim ciljem utvrđivanja genetičke strukture ljudske vrste. Prvo službeno financiranje Projekta započele su američke vladine agencije. Radna skica genoma objavljena je 2000., kompletiran je 2003., a daljnja, detaljnija analiza još se objavljuje. Većina sekvenciranja koja su sponzorirale vlade provedeno je na sveučilištima i istraživačkim centrima iz Sjedinjenih Američkih Država, Velike Britanije, Japana, Francuske, Njemačke i Španjolske. Istraživači nastavljaju otkrivati gene koji kodiraju za proteine i njihove funkcije; cilj je pronaći gene koji uzrokuju bolest i po mogućnosti koristiti takve informacije za razvoj specifičnijih načina liječenja. Genom bilo kojeg pojedinca (osim jednojajčanih blizanaca i kloniranih organizama) je jedinstven; kartiranje ljudskog genoma uključuje sekvenciranje višestrukih varijacija svakog gena. Projekt nije proučio cjelokupnu DNA koja se nalazi u ljudskim stanicama; oko 8% ukupnog genoma nije sekvencirano.

Proteomske promjene predstavljaju promjene u izražaju, lokalizaciji, funkciji i interakciji proteina koji su izraz ekspresije genetičkog materijala.

Skvamozni tumor (tumor pločastih stanica) potječe od vrste epitelne stanice koja se naziva skvamozna (pločasta) stanica. Te stanice čine glavnu komponentu površnog dijela kože, a karcinom pločastih stanica jedan je od glavnih oblika raka kože. Međutim, skvamozne stanice grade i sluznicu probavnog trakta, pluća i drugih dijelova tijela, pa se zato karcinom pločastih stanica pojavljuje kao oblik raka u različitim tkivima, uključujući između ostalog, usne, usta, jednjak, mokraćni mjehur, prostatu, pluća, rodnicu i vrat maternice. Unatoč istom nazivlju karcinom pločastih stanica, karcinomi različitih dijelova tijela mogu pokazati ogromne razlike u simptomima, razvoju bolesti, prognozi i reakciji na liječenje.

Stupanj diferencijacije (gradus) odražava koliko se stanice tumora razlikuju od stanica normalnog tkiva iz kojih su potekle. Gradus (od G1 do G4) povećava se s nedostatkom diferenciranih stanica. Tumori se mogu graduirati na četiri, tri ili dva stupnja, ovisno o ustanovi i tipu tumora. Graduiranje tumora razlikuje se od određivanja stadija tumora (*staging*), što je mjera proširenosti raka na druge dijelove tijela.

Mutacije koje ne spadaju u mutacije zametnih stanica (*germline mutations*) su **somatske mutacije**, a zovemo ih još i stečene mutacije.

Tehnologije visoke propusnosti (*High Throughput Technologies*) važne su jer su zahtjevi za bržim, učinkovitijim i jeftinijim metodama otkrivanja lijekova preuzeli vodeću ulogu. Probir (*screening*) s visokom propusnošću je metoda koja se posebno koristi u otkrivanju lijekova. Korištenjem robotike, softvera za obradu podataka i kontrole kvalitete, uređaja za rukovanje tekućinama i osjetljivih detektora, visokopropusni probir omogućuje istraživačima da brzo provedu na milijune kemijskih, genetičkih ili farmakoloških testova. Ovim postupkom mogu se brzo identificirati aktivni spojevi, protutijela ili geni koji moduliraju određeni biomolekularni put. Rezultati ovakvih eksperimenata daju polazišta za dizajn lijekova i za razumijevanje interakcije ili uloge određenog biokemijskog procesa u biologiji. Stanična biologija velike propusnosti jest upotreba klasičnih bioloških tehnika, ali na novim vrstama instrumenata, s ciljem da se dođe do odgovora na biološka pitanja na koja ne bi bilo moguće odgovoriti uporabom konvencionalnih metoda. To može uključivati različite metode za brzo, multiparalelno istraživanje staničnih funkcija i međustaničnih interakcija, te kako patogeni organizmi iskorištavaju te procese u bolesnim stanjima. Biologija visoke propusnosti služi kao jedan od aspekata istraživanja koja se također nazivaju "omike" ("*omics research*") – sučelje između biologije velikih razmjera (genom, proteom, transkriptom), tehnologije i istraživača.

Zametna mutacija je svaka prepoznatljiva nasljedna varijacija u liniji zametnih stanica. Mutacije u tim stanicama prenose se na potomstvo, dok se one u somatskim stanicama ne prenose. Zametna mutacija dovodi do konstitucionalne mutacije u potomka, dakle mutacije koja je prisutna doslovno.

Rječnik uključuje sadržaj temeljen na Wikipediji (http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page).

Izjave predstavnika bolesnika koji se koriste u ovoj brošuri su iz 3. European Advocacy In Action® Forum koji je organizirao Vital Options International® tijekom ESMO 2012. kongresa u Beču. Forum je okupio utjecajne lidere iz European cancer advocacy community kako bi naglasili različita pitanja u personaliziranoj medicini. Forum su organizirali ESMO Cancer Patient Working Group i Vital Options International® u suradnji s European CanCER Organisation (ECCO) Patient Advisory Committee. Program je razvio ESMO i želimo se zahvaliti gđi. Selmi Schimmel, izvršnoj direktorici i osnivačici Vital Options International®, koja je moderirala Forum i čija su pitanja panelistima Foruma korištena u ovom tekstu. Pored toga, želimo zahvaliti svim recenzentima i osoblju ESMO koji su uključeni u postupak uređivanja i dizajniranja ove brošure, a posebno: dr. Svetlana Jezdić, gđa. Francesca Longo, g. Juan Pablo Fernandez, g. Andrea Norsa, g. Robert Schaeffer i gđa. Gracemarie Bricalli.


Izjava o sukobu interesa:

Dr. Marina Garassino – Nema sukoba interesa.

Udruga žena oboljelih i liječenih od raka SVE za NJU izražava zahvalnost European Society for Medical Oncology (ESMO) na odobrenju prava za prijevod prijevoda Vodiča. Također zahvaljujemo prof. Ljiljani Šerman, prof. Floriani Bulić-Jakuš i gđi. Ljiljani Vukota na uloženom trudu i pregledu teksta hrvatskog prijevoda te Hrvatskom društvu za internističku onkologiju na podršci. Vodič je realiziran uz bezuvjetnu potporu tvrtke Novartis. Tvrtka nije ni na koji način utjecala na razvoj niti sadržaj Vodiča.



Prijevod je dostupan na:
www.esmo.org/for-patients
www.svezanju.hr
www.internistickaonkologija.hr

Udruga žena oboljelih i liječenih od raka SVE za NJU
Kneza Mislava 10, Zagreb, Hrvatska; Tel: 00385 1 641 8765
E-mail: info@svezanju.hr; <http://www.svezanju.hr/> 

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

Bolesnici su pokretačka snaga i inspiracija za naša onkološka događanja, obrazovne programe i razlog zašto onkolozi neprestano pomiču granice u revidiranju postojećih terapija i pronalaze nove opcije liječenja. Aktivnosti bolesnika upotpunjuju jedan od najvažnijih ESMO ciljeva – širenje znanja o raku među bolesnicima, njihovim njegovateljima, udrugama bolesnika i u javnosti.

Za više informacija posjetite <https://www.esmo.org/for-patients>