

**PERSONAALMEDITSIIN  
ONKOLOOGIAS- KAS UUED  
VÕIMALUSED VÄHI  
ENNETAMISEL, DIAGNOSTIKAS  
JA RAVIS?**

**Vahur Valvere**

**SA PERH Onkoloogia- ja  
hematoloogiakliinik**

**Eesti Vähiliit**

**PERSONAALMEDITSIIN  
MOLEKULAARMEDITSIIN  
TÄPPISMEDITSIIN**

**MOLEKULAARONKOLOGIA  
TÄPPISONKOLOGIA**

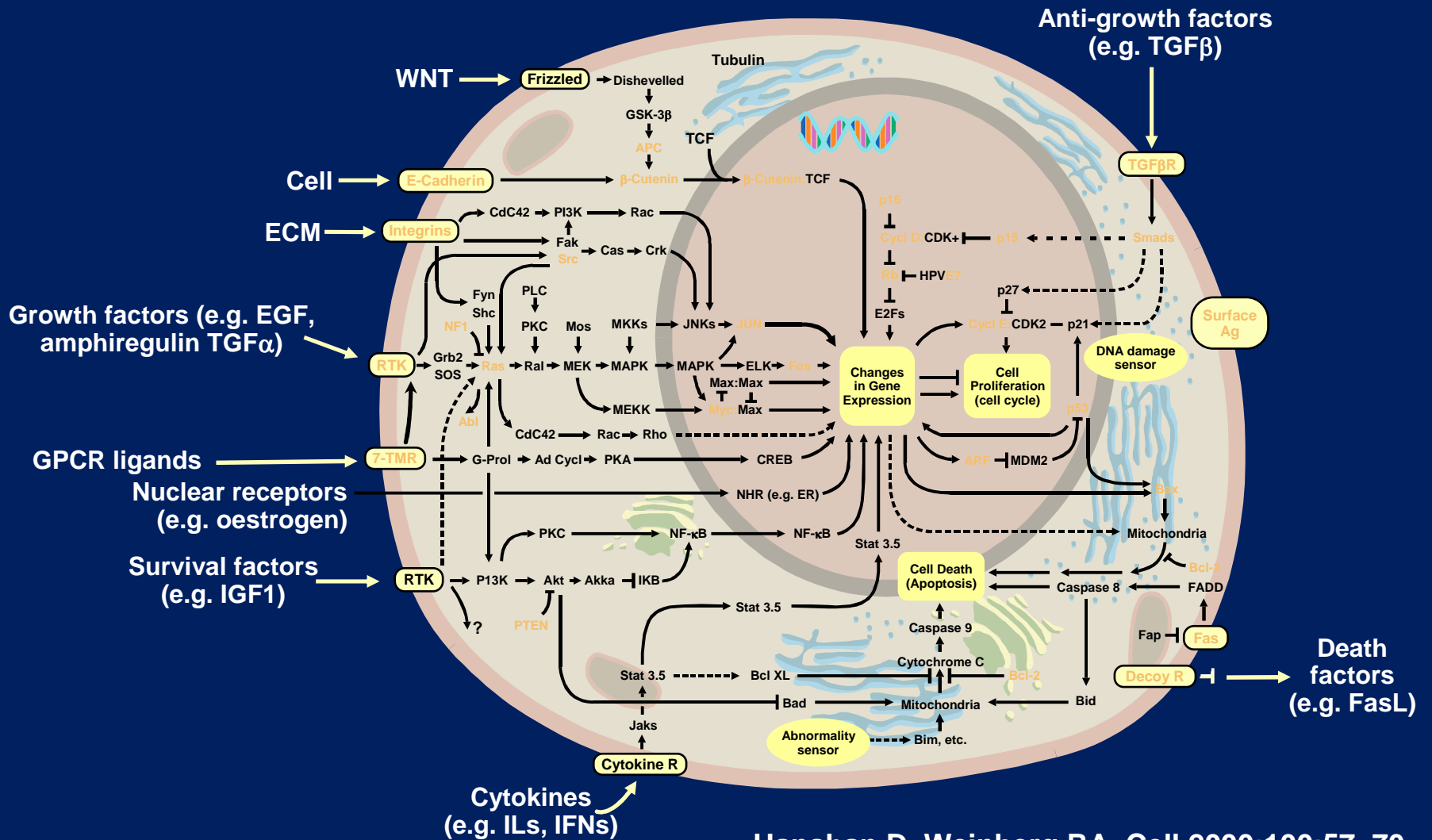
# MOLEKULAARMEDITSIINI DEFINITSIOON

- **Molekulaarmeditsiin** on arstiteaduse haru, mis tegeleb molekulaartasandil haiguse tekkepõhjuste ja patogeneesimehhanismide uurimisega ning haiguste ennetamise-, diagnostika- ja raviga

# DIAGNOSTIKA TASANDID

- **Organi tasand**
- **Koe tasand**
- **Raku tasand**
- **Molekulaartasand**

# RAKUTSÜKLI REGULATSIOON



Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2000;100:57-70

# ONKOLOOGIA MÕISTE

- **Onkoloogia** on õpetus kasvajatest (kreeka keeles *onkos*=mass, kühm, kasvaja; *logos*=õpetus)
- **Onkoloogia** on arstiteaduse haru, mis käsitleb kasvajate põhjusi, tekkemehhanismi, liigitust, diagnoosimist, ravi ja ennetust

# ONKOLOOGIA JAOTUS

- **Eksperimentaalne onkoloogia-** tegeleb koe, raku ja molekulaartasandil eeskätt vähi tekkepõhjuste ja maligniseerumisprotsessi uurimisega; tegeleb samuti uutele sihtmärkidele suunatud vähiravimite väljatöötamisega
- **Kliiniline onkoloogia-** tegeleb eeskätt patsiendi kui terviku tasandil vähi diagnoosimise, ravi ja ennetustegevusega

# MIS ON MOLEKULAARONKOLOOGIA?

- **Molekulaaronkoloogia** on täiesti uus arstiteaduse haru, mis tegeleb molekulaartasandil vähi tekkepõhjuste ja malignisatsiooniprotsessi uurimisega ning vähi preventsioni-, diagnostika- ja raviga.

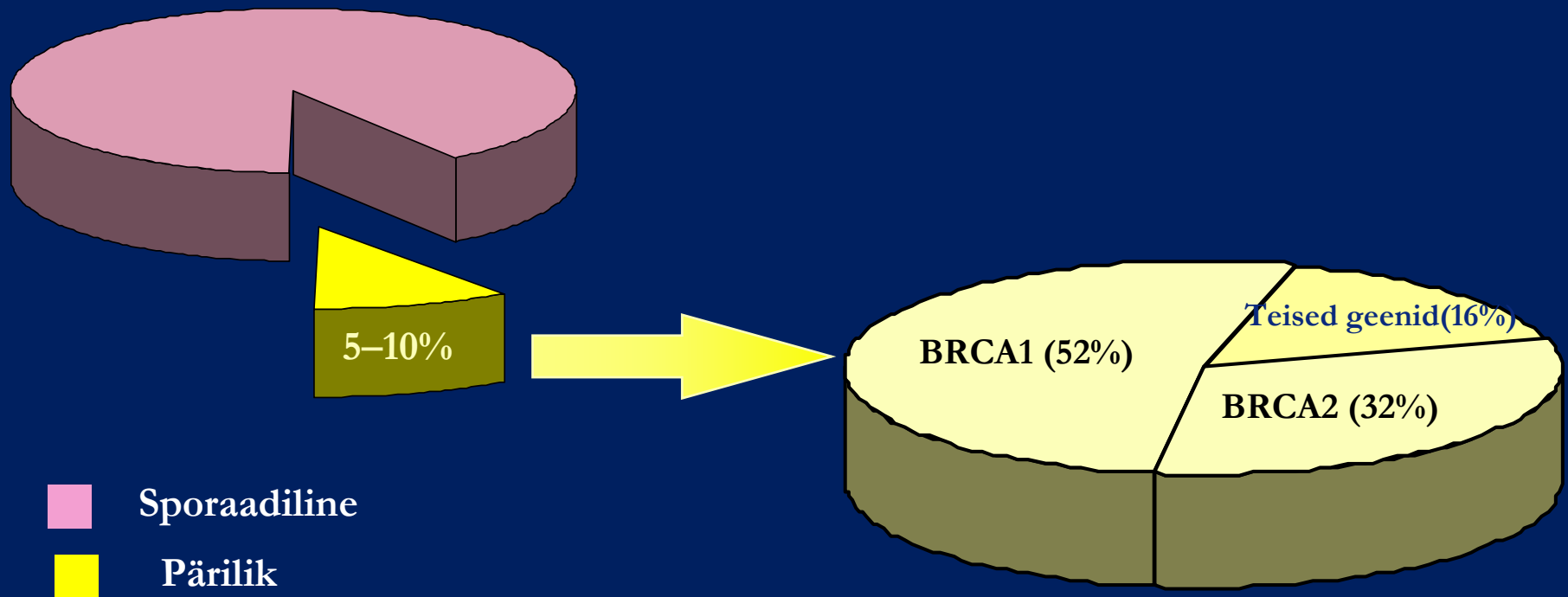


# **MOLEKULAARONKOLOOGIA RAKENDUSED**

- **Vähiriski hindamine  
(molekulaarepidemioloogia)**
- **Vähi molekulaarne diagnostika**
- **Molekulaarmarkerite kasutamine  
haiguse prognoosi hindamisel ning  
võimaliku ravivastuse ja ravitüsistuste  
prognoosimisel**
- **Molekulaarsetele sihtmärkidele  
suunatud vähiravimite väljatöötamine**

# VÄHIRISKI HINDAMINE

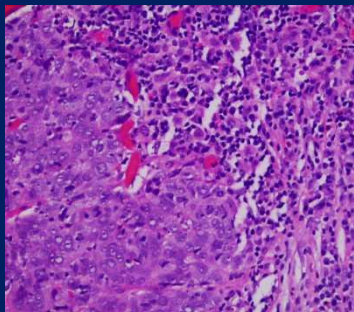
# PREDISPOSITSION RINNAVÄHILE



# **VÄHI MOLEKULAARNE DIAGNOSTIKA**

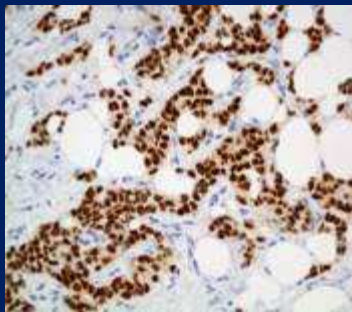
# MOLEKULAARDIAGNOSTIKA VÕIMALUSED RINNAVÄHI NÄITEL

19th century



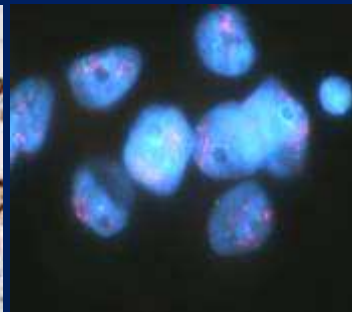
Histology

1980s



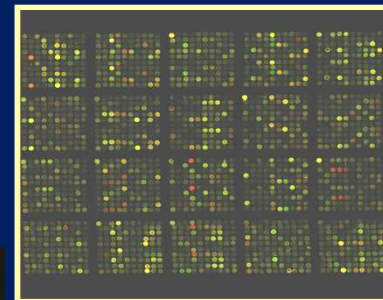
Single-gene predictors

2000

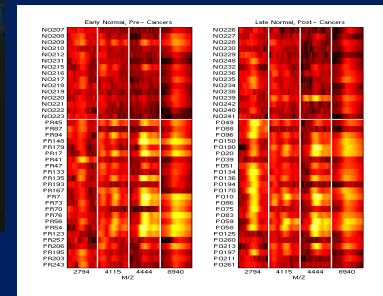


Multi-gene predictors

21st century



DNA arrays  
SNP analysis  
Multiplex PCR

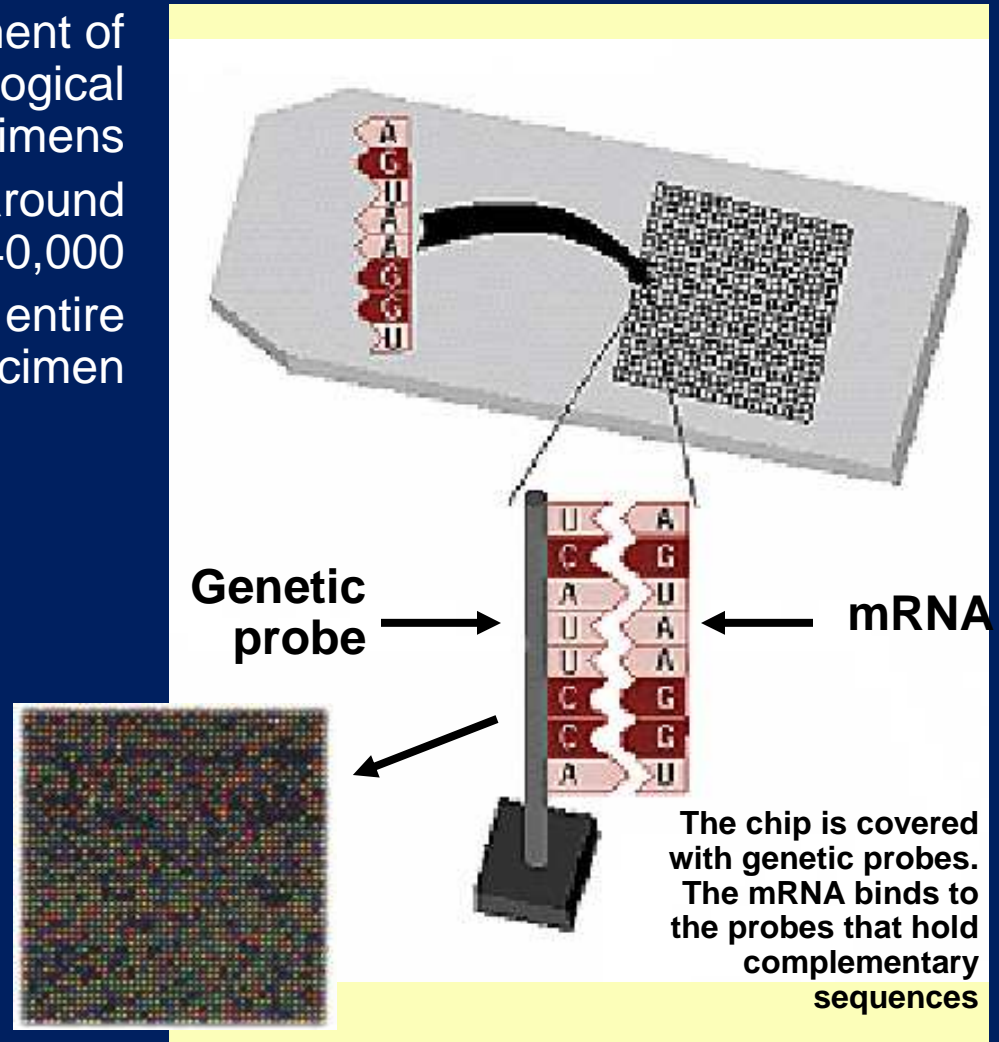


Proteomics  
&  
Metabolomics

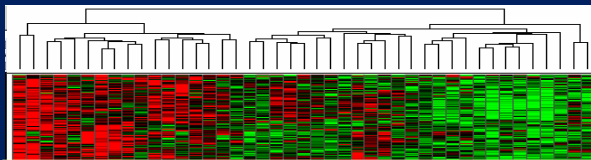
# “MICROARRAY” EHK GEENIKIIPIDE TEHNOLOOGIA

- Simultaneous measurement of several thousand genes in biological specimens
- Number of human genes is around 30,000–40,000  
→ possible to monitor entire genome in a tumor specimen

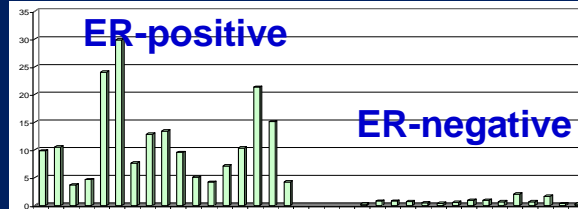
**A technological  
breakthrough in analysing  
human tissues**



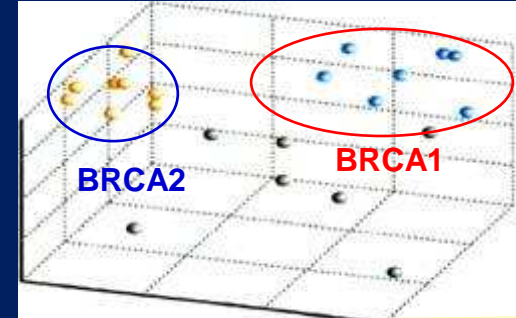
# GEENIKIIPIDE TEHNOLOOGIA KASUTAMINE



**Predict response to paclitaxel/FAC preoperative chemotherapy**  
Pusztai L, et al. ASCO 2003

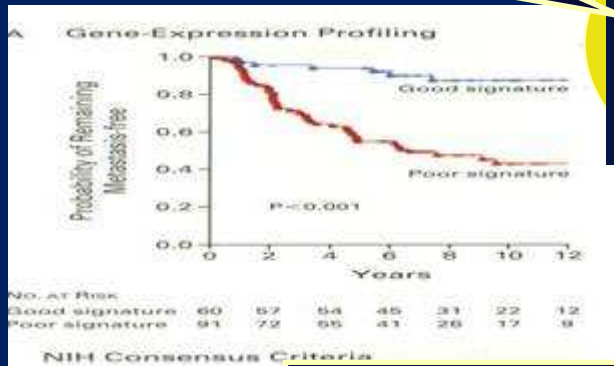


**Measure ER, HER2 and other individual markers**  
Pusztai L, et al. Clin Cancer Res 2003

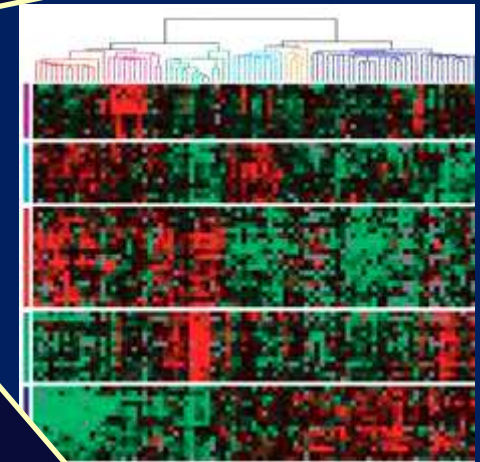


**Distinguishing sporadic BC from BRCA mutant cases**  
Hedenfalk I, et al. N Engl J Med 2001

**Detect existing markers**  
**Screen for BRCA**  
**Predict response to Tx**  
**Novel molecular classes**  
**Predict prognosis**



**Predicting survival of patients with BC**  
Van't Veer L, et al. Nature 2002



**Grouping BC into luminal and basal epithelial cell types**  
Sorlie/Perou, et al. PNAS 2001

**MOLEKULAARMARKERITE  
KASUTAMINE HAIGUSE PROGNOOSI  
HINDAMISEL NING VÕIMALIKU  
RAVIVASTUSE JA RAVITÜSISTUSTE  
PROGNOOSIMISEL**

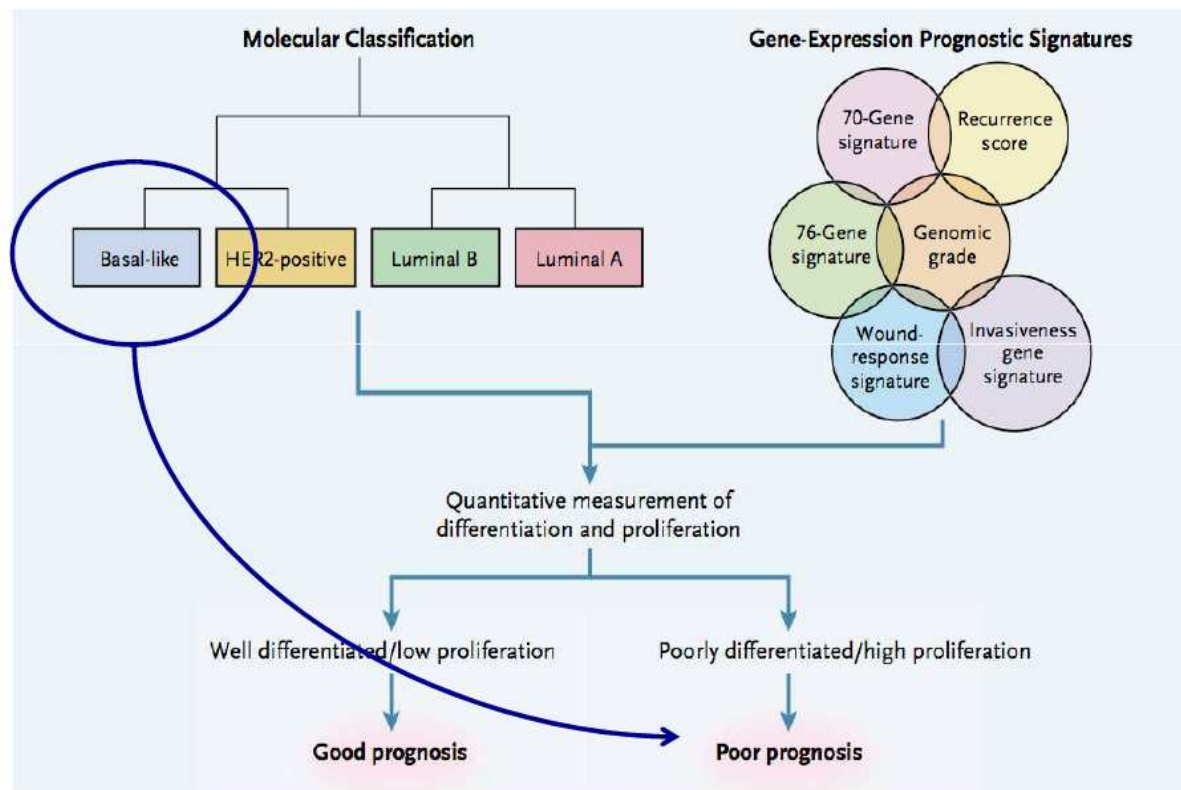


# **RINNAVÄHI MOLEKULAARNE KLASSIFIKATSIOON**

- **Luminal A**
- **Luminal B**
- **HER 2-positiivne**
- **Kolmiknegatiivne(TNBC)**
  - - **Basal-like 1(BL1)**
  - - **Basal-like 2(BL 2)**
  - - **Immunomodulatory(IM)**
  - - **Mesenchymal(M)**
  - - **Mesenchymal stem-like(MSL)**
  - - **Luminal androgen receptor(LAR)**
  - - **Unstable(UNS)**

# RINNAVÄHI MOLEKULAARNE KLASSIFIKATSIOON

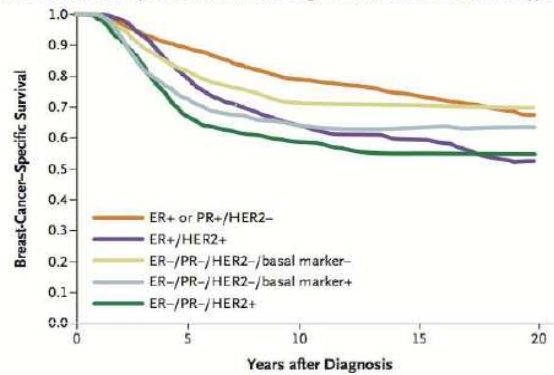
**BASAL-LIKE = HIGH GENOMIC RISK**



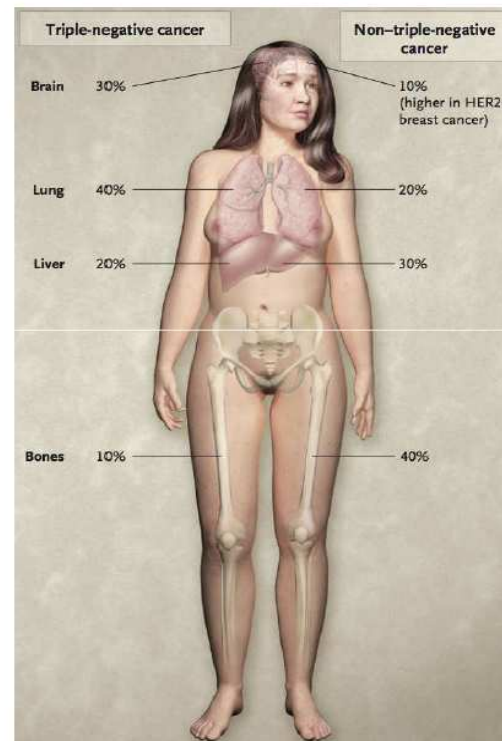
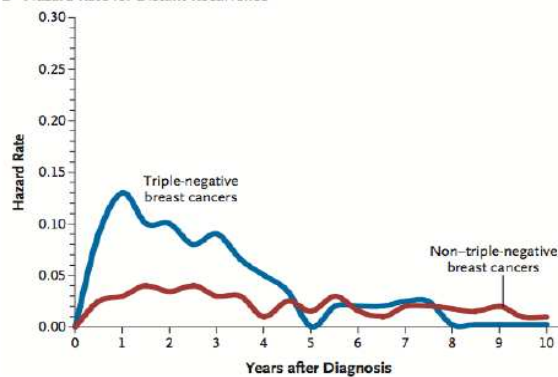
# KOLMIKNEGATIIVNE RINNAVÄHK (Kliiniline tähendus)

## Natural History of TNBC

**A** Breast-Cancer-Specific Survival According to Immunohistochemical Subtype



**B** Hazard Rate for Distant Recurrence



Foulkes et al., NEJM 2010

## PREDIKTIIVSED MARKERID

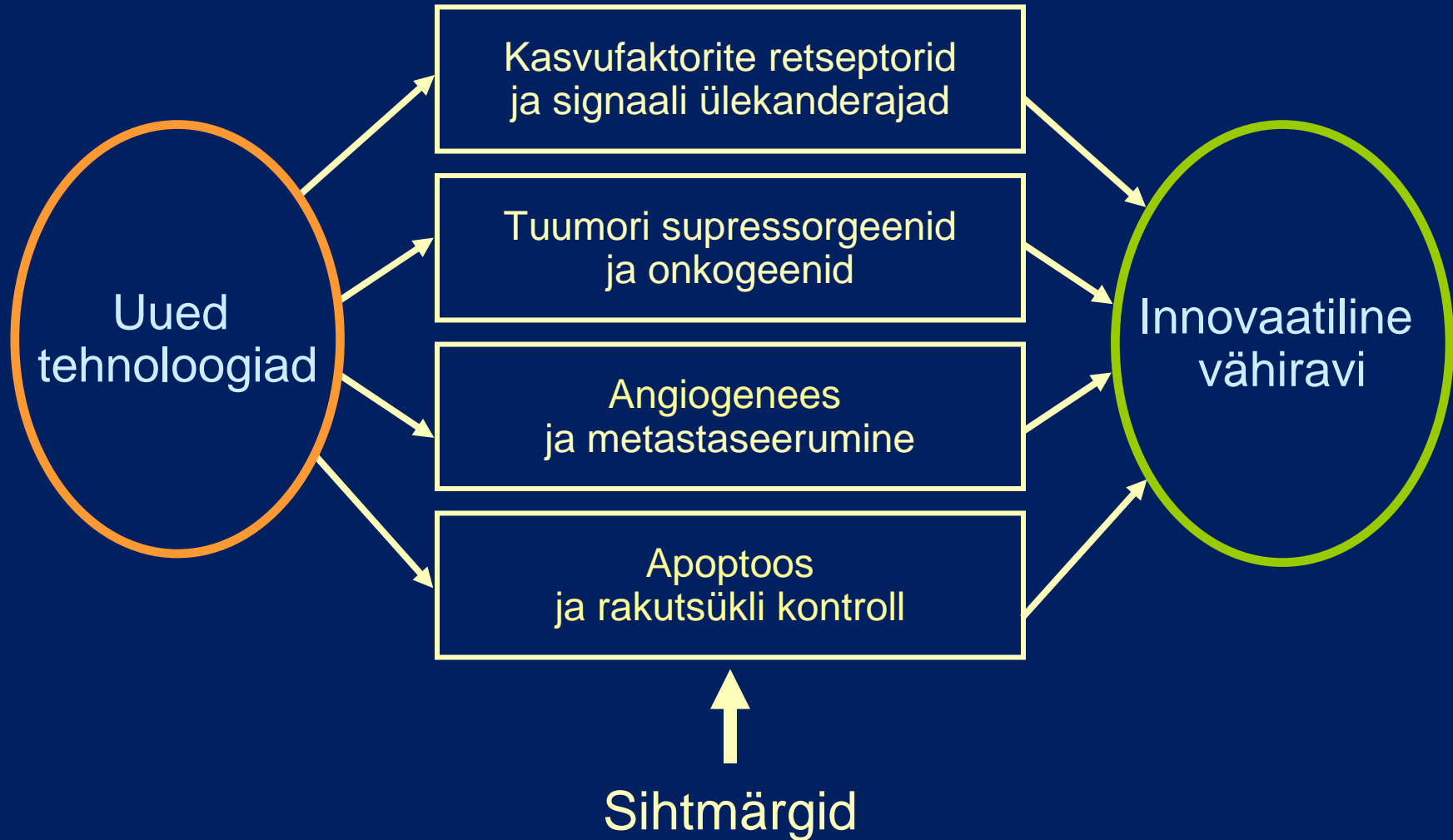
- *Her2/Neu- geeni ampifikatsioon või valgu üleproduktsioon*- Trastuzumab rinnavähi ravis
- *EGFR mutatsioonid*- Erlotinib ja Gefitinib kopsuvähi ravis
- *ALK translokatsiooni esinemine* - ALK-kinaasi-inhibeeriv ravi Crizotinib'ga kopsuvähi puhul
- *KRAS mutatsioonid* – „wild type'i“ korral anti-EGFR-ravi Erbitux'ga jämesoolevähi ravis
- *C-Kit mutatsioonid*- Imatinib(Glivec) GIST'i ravis
- *BRAF mutatsioonid*- melanoomi bioloogiline ravi

# **RAVIVASTUST PROGNOOSIVAD RINNAVÄHIMARKERID**

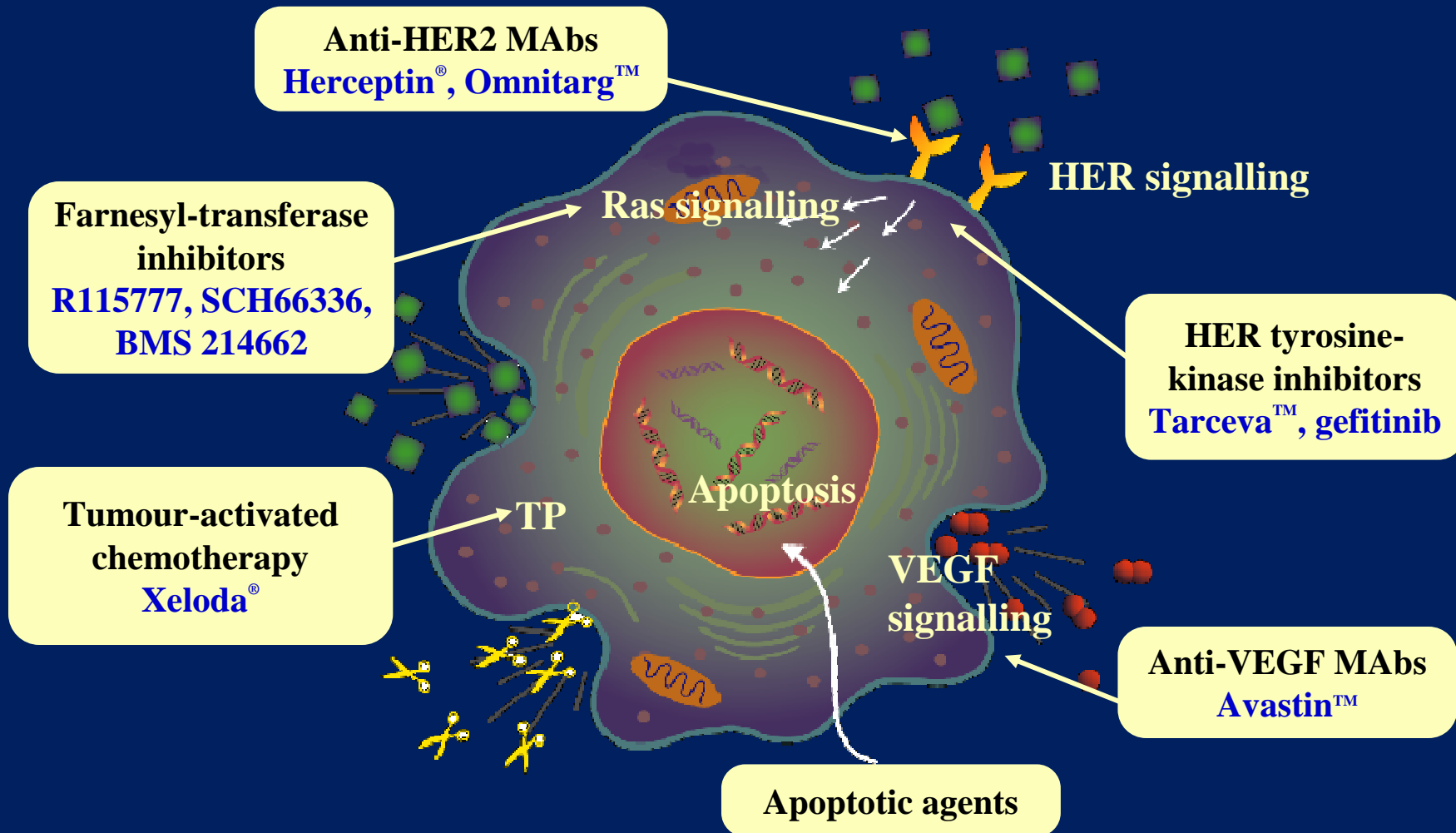
- **44-gene Tamoxifen predictor**
- **HOXB13:IL17RB Tamoxifen predictor**
- **200-gene ER reporter index**
- **59-gene and 3-gene EC and AC predictors**
- **92-gene Docetaxel predictor**
- **85-gene Docetaxel predictor**
- **23-gene Paclitaxel predictor**
- **30-gene Paclitaxel-FAC predictor (MDACC  
2003-0321)**

**MOLEKULAARSETELE  
SIHTMÄRKIDELE SUUNATUD  
VÄHIRAVIMITE  
VÄLJATÖÖTAMINE**

# INNOVATIIVSE VÄHIRAVI SIHTMÄRGID



# MOLEKULAARSETELE SIHTMÄRKIDELE SUUNATUD VÄHIRAVI

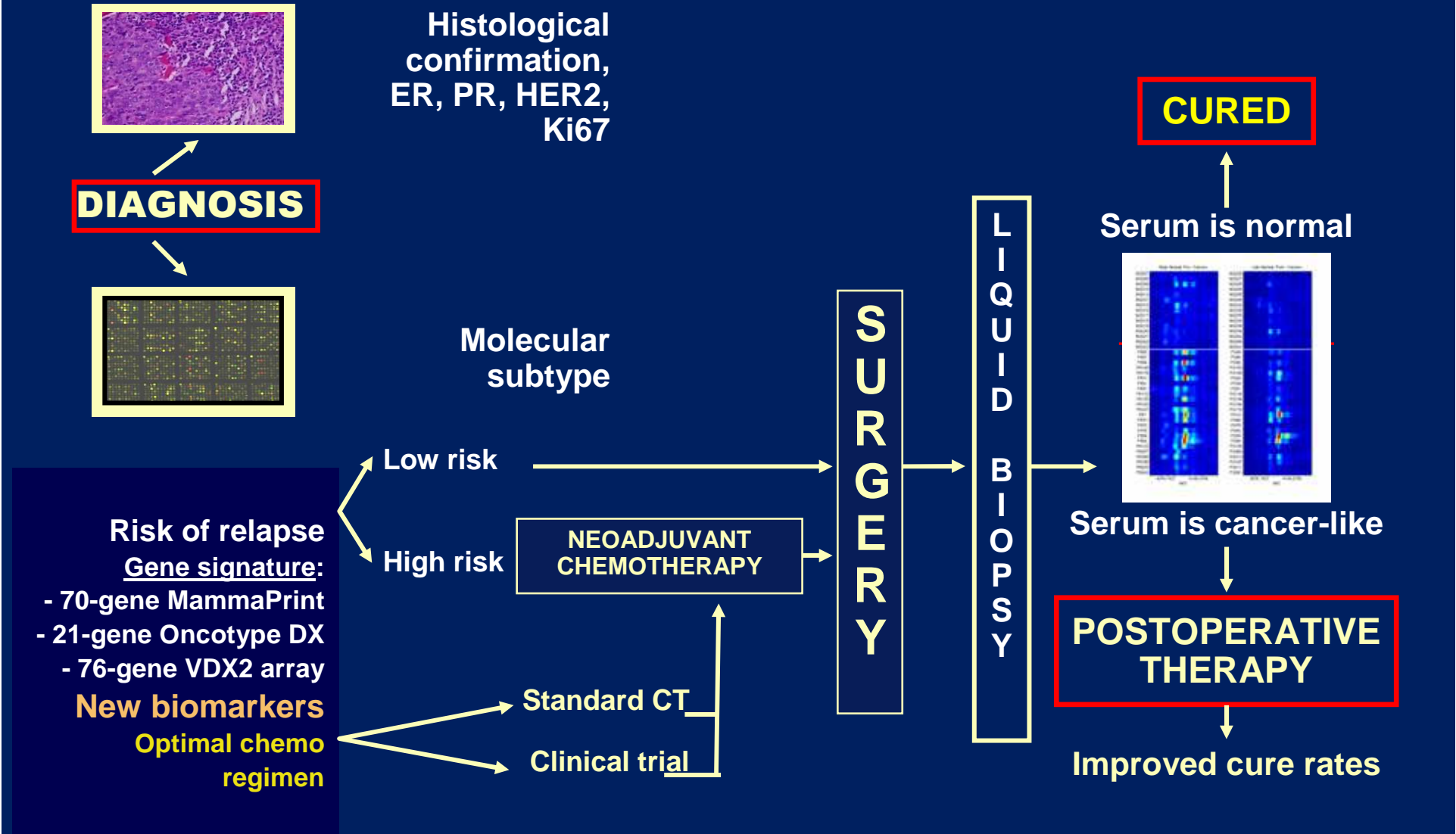




# **KASVAJATE SÜSTEEMSE RAVI ARENGUSUUNAD**

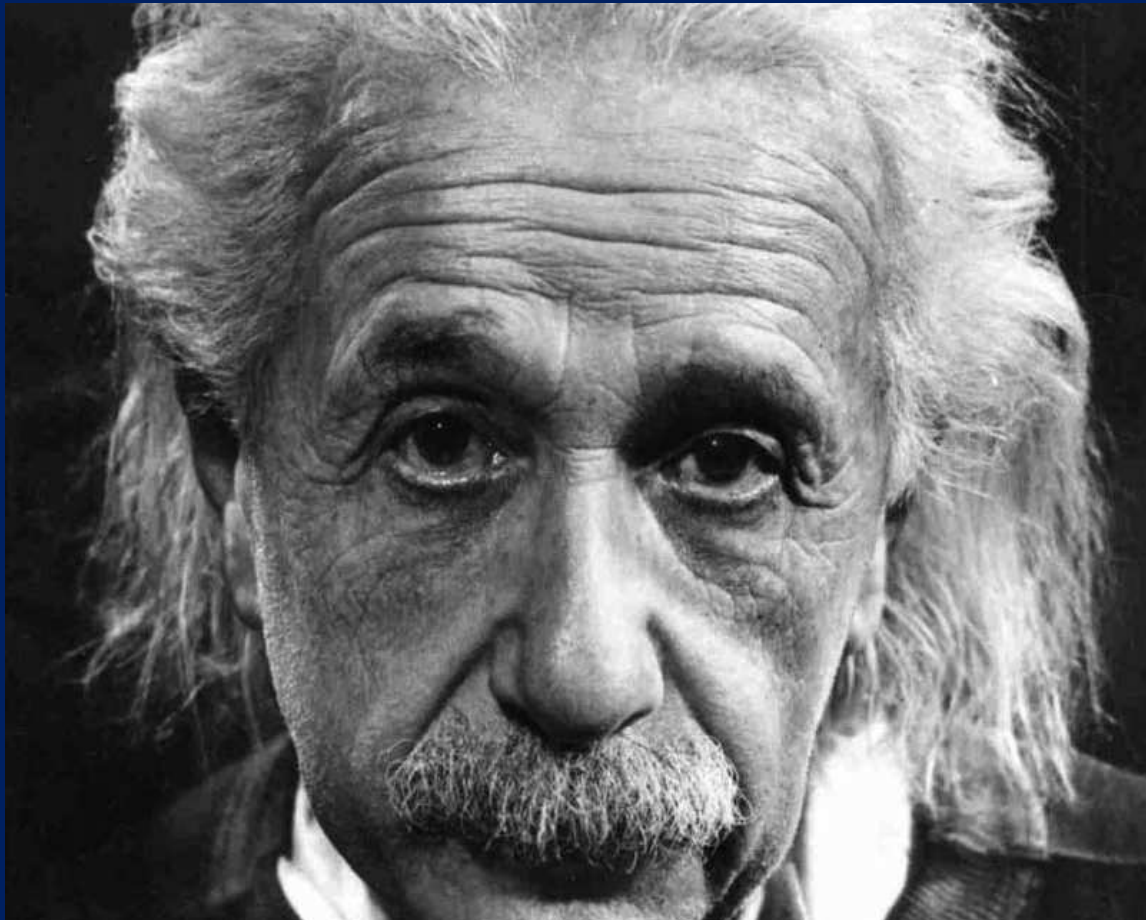
- **Uute sihtmärkide leidmine**
- **Ravi individualiseerimine**
- **Ravi optimeerimine vastavalt hinna ja kvaliteedi suhtele**

# VÄHI DIAGNOSTIKA JA RAVI TULEVIKUPERSPEKTIIV RINNAVÄHI NÄITEL



# VÄHIVASTANE VÕITLUS

- Vähi primaarne preventatsioon
- Vähi sekundaarne preventatsioon(vähi sõeluuringud)
- Kasvajate diagnostika ja onkospetsiifiline ravi
- Taastus- ja toetusravi ehk palliatiivne ravi



## **ALBERT EINSTEIN**

**“Intellektuaalid tegelevad probleemide lahendamisega, geeniused aga probleemide ennetamisega”**

**TÄNAN TÄHELEPANU  
EEST!**