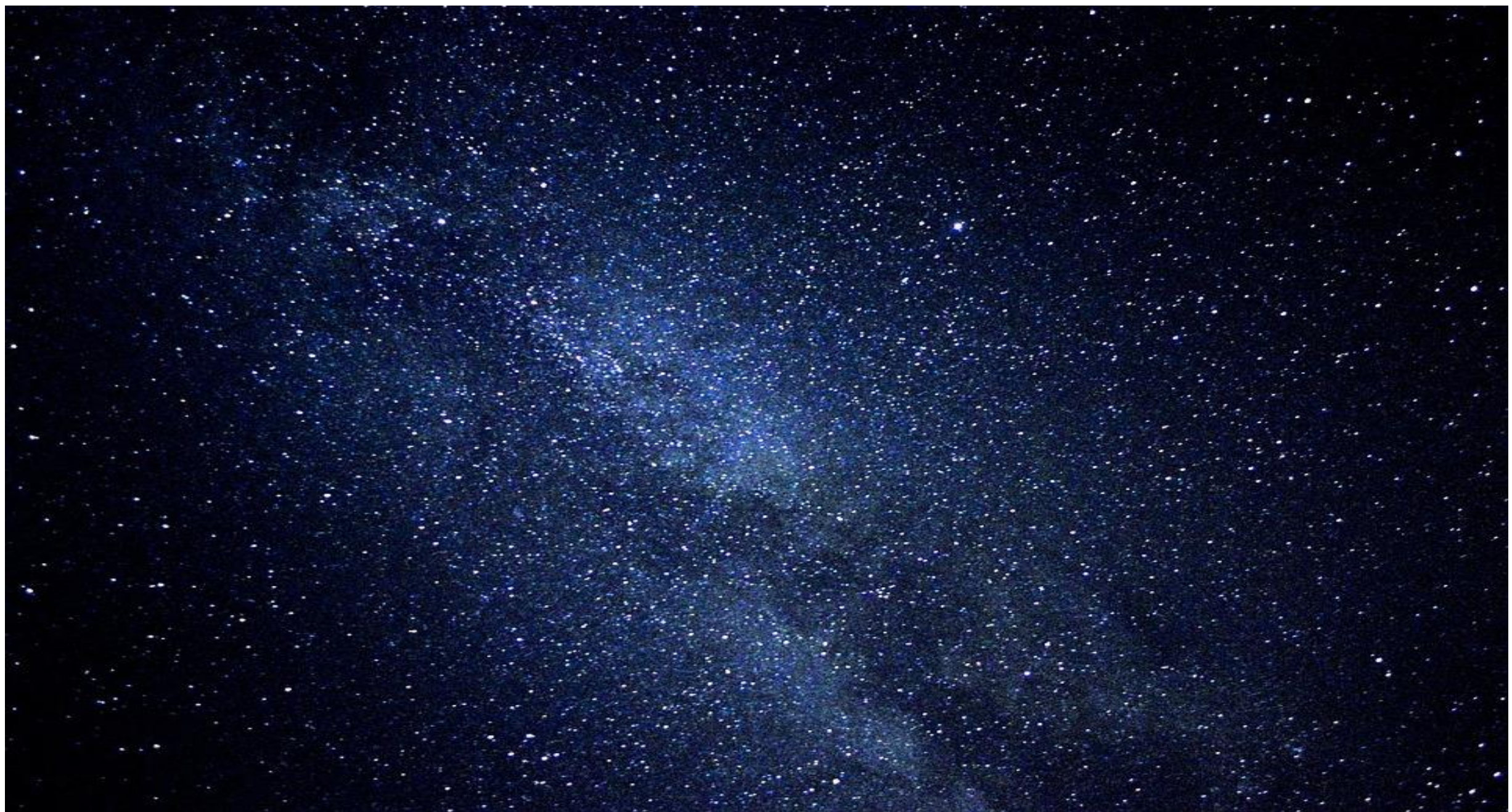


**PRZEŁOM
W LECZENIU
NOWOTWORÓW?
TO WŁAŚNIE SIĘ DZIEJE**

EUROMLE CZ 04 styczeń 2025



(Overcoming Cancer in The 21st Century by GillJ, SullivanR, TaylorD, UCL, 2015)

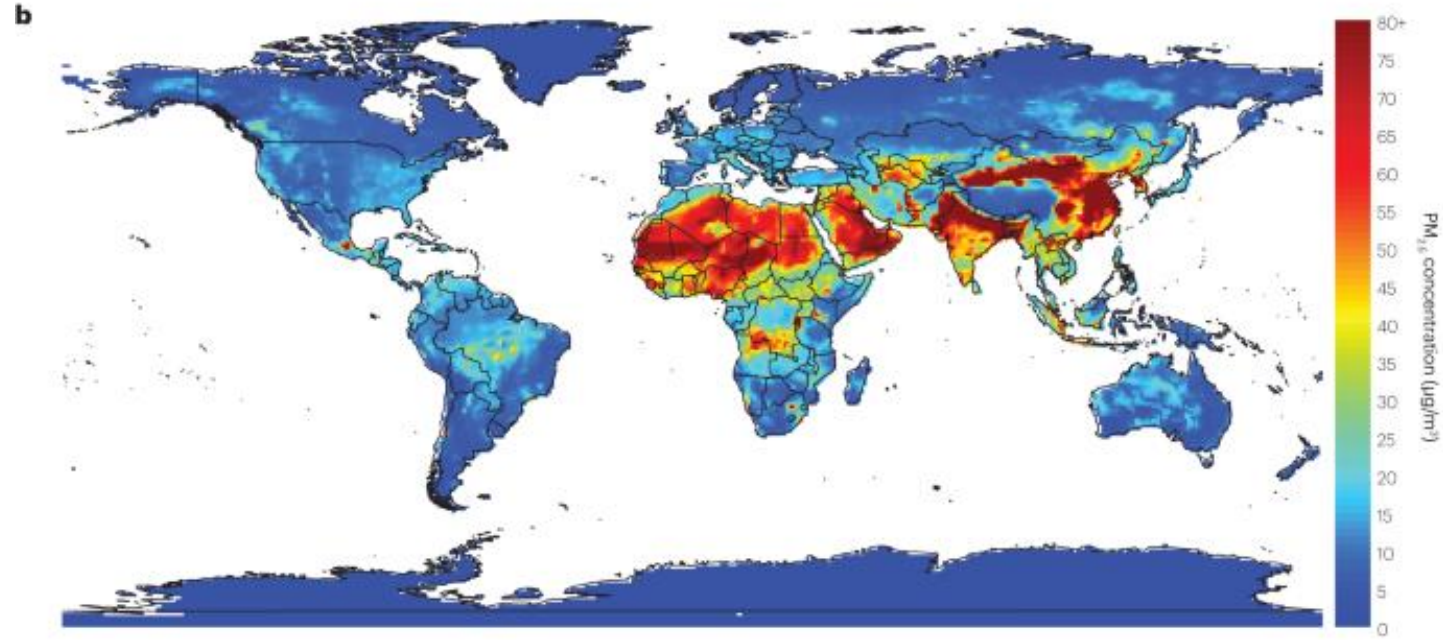
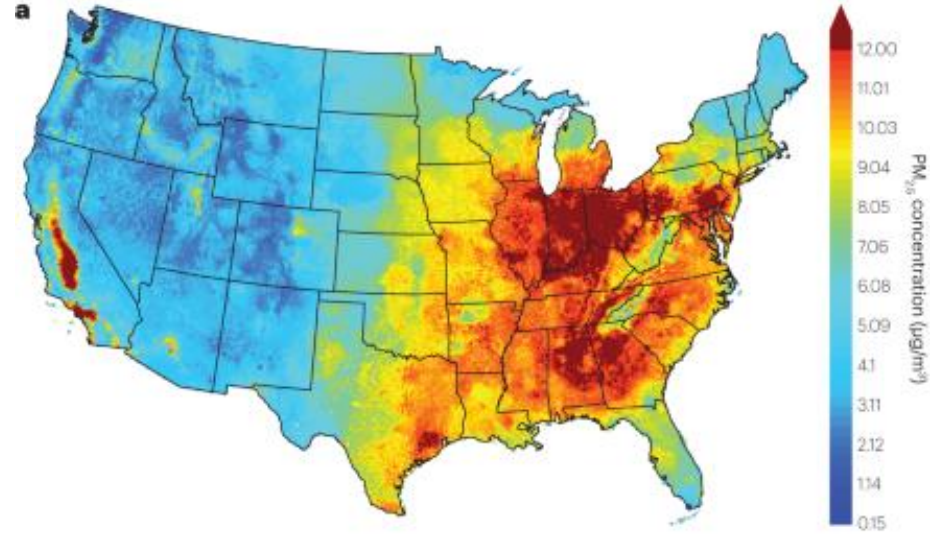
A Cancer Timeline

- 3000 BC → Oldest description of 'cancer'. The Edwin Smith Papyrus describes eight cases of tumours
- 400 BC → Hippocrates first used the word carcinos to describe tumours
- 100 AD → Celsus translated the Greek carcinos (meaning crab) into cancer
- 1750 → Scottish surgeon John Hunter suggested that surgery might cure some cancers
- 1846 → Anaesthesia first used in surgery, broadening possibility of surgery for cancer
- 1850 → German pathologist Rudolf Virchow determined that all cells, including cancer cells, are derived from other cells. He also predicted a link between chronic inflammation/irritation and cancer
- 1880 → William Halstead pioneered radical mastectomies
- 1903 → First use of radiotherapy to treat cancer
- 1911 → Payton Rous discovered the link between viruses and cancers
- 1949 → Nitrogen mustard approved by the FDA for treatment of Hodgkin's Lymphoma. This was the first chemotherapeutic agent
- 1953 → Structure of DNA identified
- 1954 → Doll and Hill reported a link between cancer and smoking building on early German and other British observations
- 1960 → Philadelphia chromosome linked to Chronic Myeloid Leukaemia
- 1970 → Discovery of the first confirmed oncogene
- 1971 → The National Cancer Act was instituted in USA
- 1981 → The FDA approve the first vaccine against Hepatitis B, which can cause liver cancer. This was the first example of an indirect 'anti-cancer vaccine'
- 1986 → Tamoxifen approved as adjuvant therapy for post-menopausal women with breast cancer
- 1994 → BRCA1 and BRCA2 genes, also known as 'breast cancer susceptibility genes', cloned for the first time
- 1997 → FDA approves first monoclonal antibody for cancer – Rituxan (rituximab) for the treatment of B-cell non Hodgkin's lymphoma
- 2001 → Glivec/Gleevec approved by the FDA for use in the treatment of chronic myelogenous leukemia (CML)
- 2003 → Human genome decoded, leading to novel molecular targets for treatment
- 2006 → Herceptin approved as part of adjuvant therapy for women with Her-2 positive breast cancer. FDA approved vaccine against HPV
- 2010 → Initiation of the 1000 Genomes project, which may lead to additional treatment targets. Provenge, the first specific anti-cancer vaccine, approved for use prostate cancer
- 2014 → Kadcyla (trastuzumab emtansine) launches in the USA. It is currently only available in the UK via the Cancer Drugs Fund

Znane czynniki powstawania nowotworów

- Ekspozycja chemiczna
 - Palenie tytoniu
 - Czynniki środowiskowe (PCBs)
 - zawodowe smoła węglowa, azbest, barwniki anilinowe)
 - Dieta (aflatoxin)
- Promieniowanie (UV, ionizing)
- Infekcje
 - Wirusowa (EBV, hepatitis B, papilloma)
 - Bakteryjne (Helicobacter)
- Wrodzone rodzinne zespoły nowotworowe





Rak płuca

Tkanka łączna

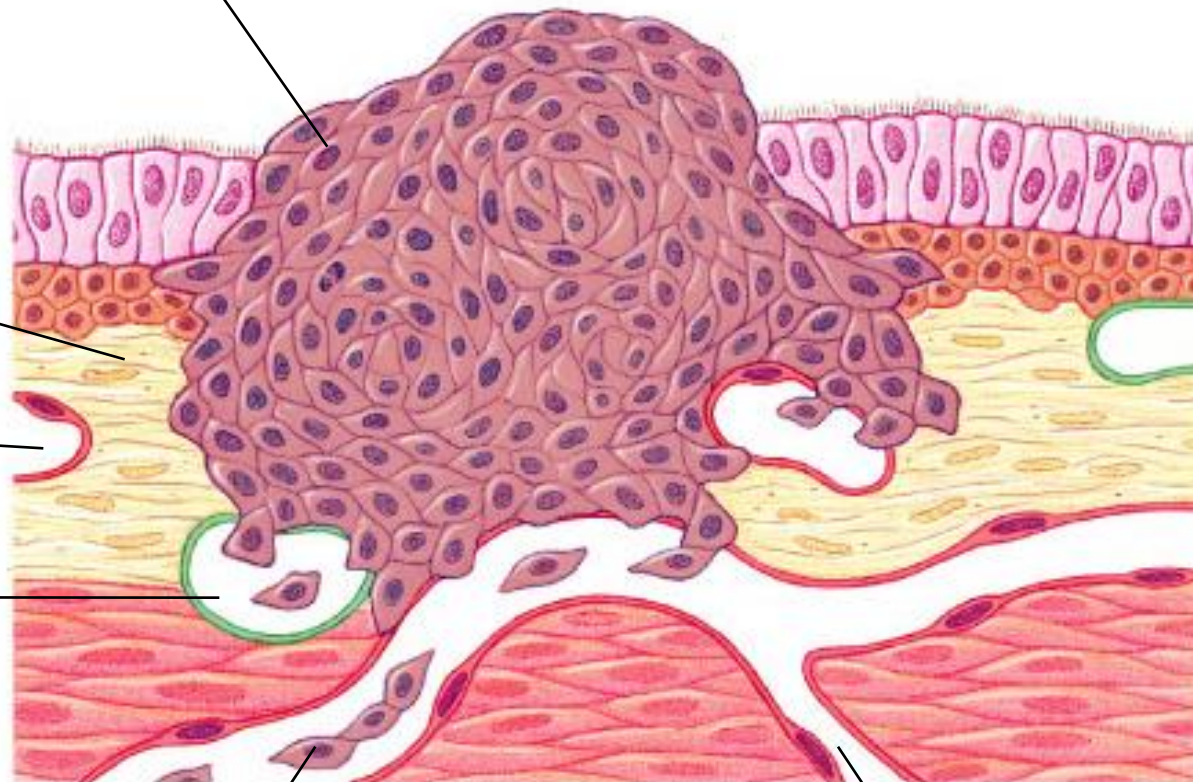
Naczynia krwionośne

naczynia limfatyczne

mięśnie gładkie

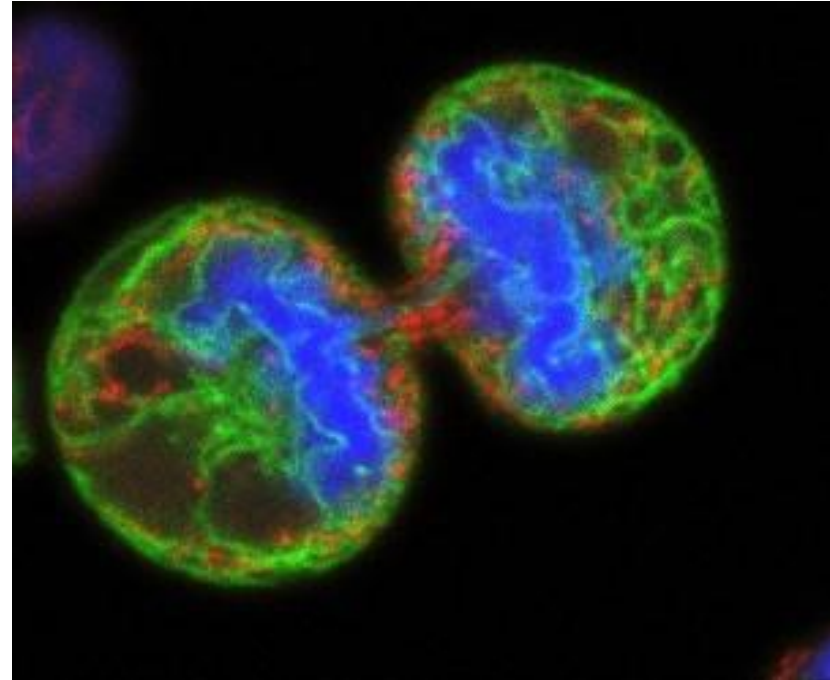
komórki przerzutowe

Naczynia krwionośne



Czym jest rak?

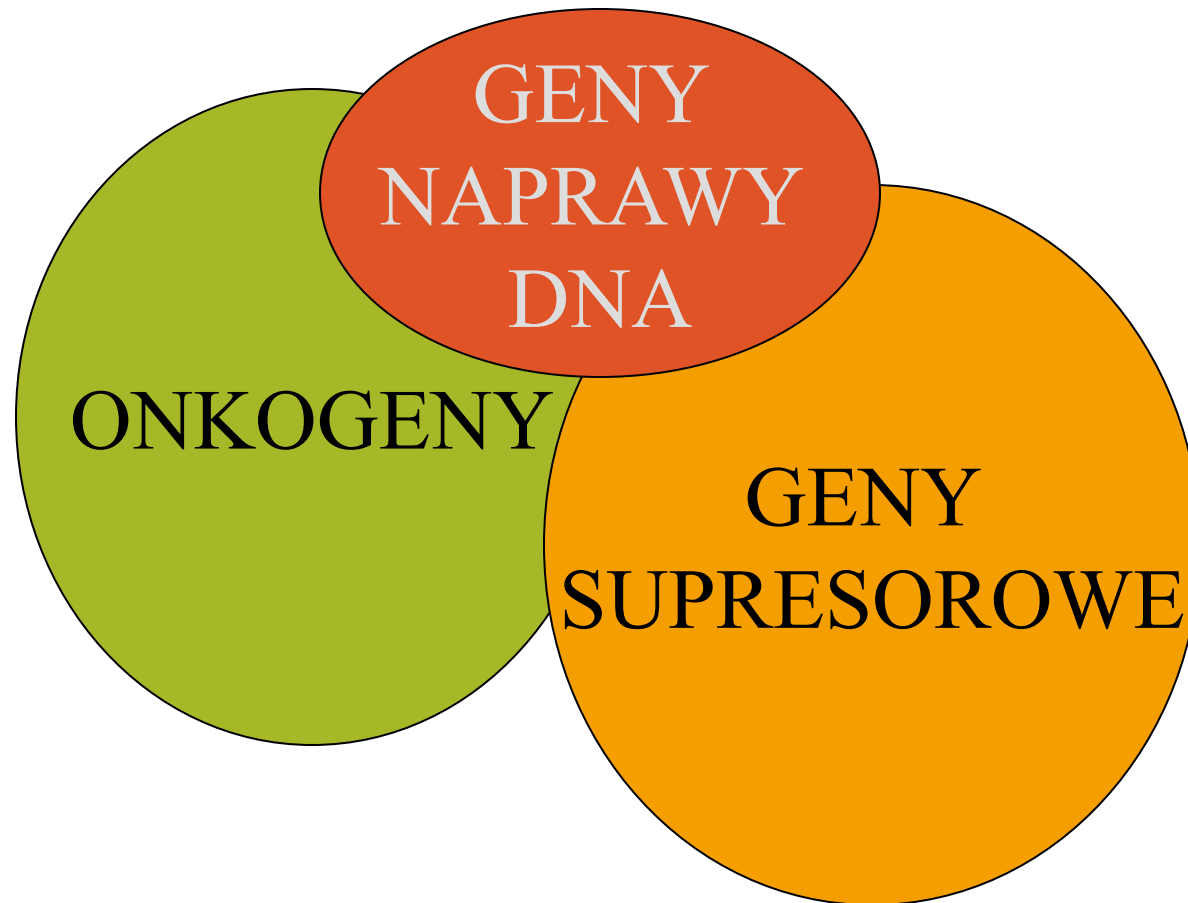
- Wszystkie nowotwory zaczynają się od zmian w pojedynczej komórce, która nabywa cechy ciągłego, niekontrolowanego, rozmnażania naciekania sąsiadujących struktur
- Komórki nowotworu zachowują się w nienormalny sposób z powodu zmian w sekwencji DNA kluczowych genów, znanych jako geny nowotworowe. Wszystkie nowotwory są chorobami genetycznymi.



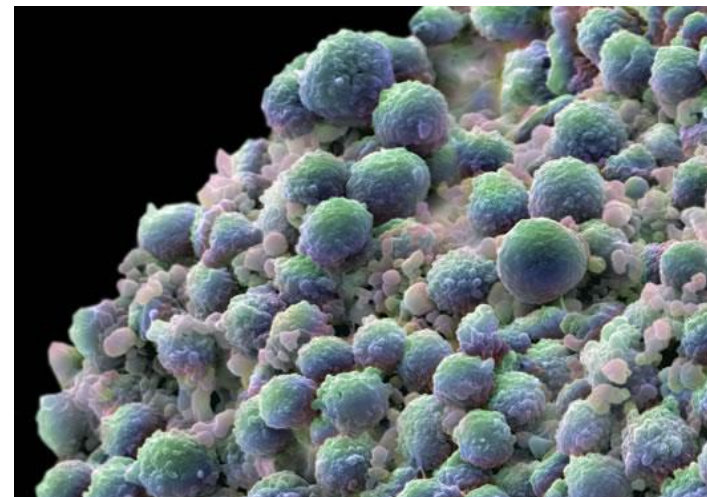
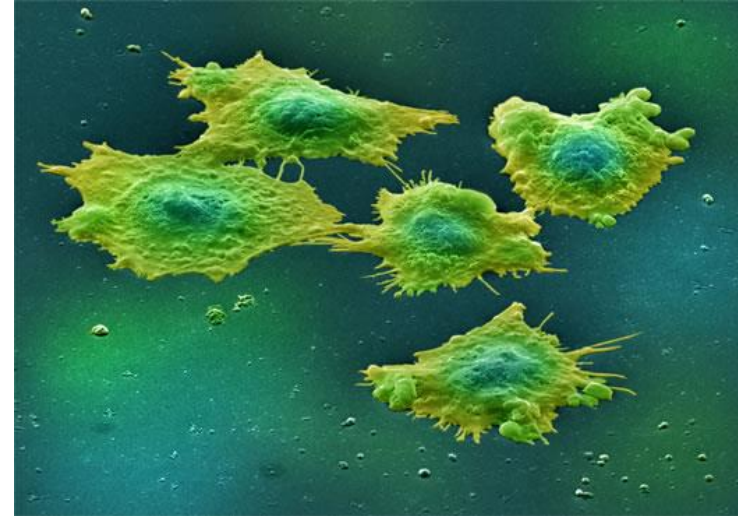
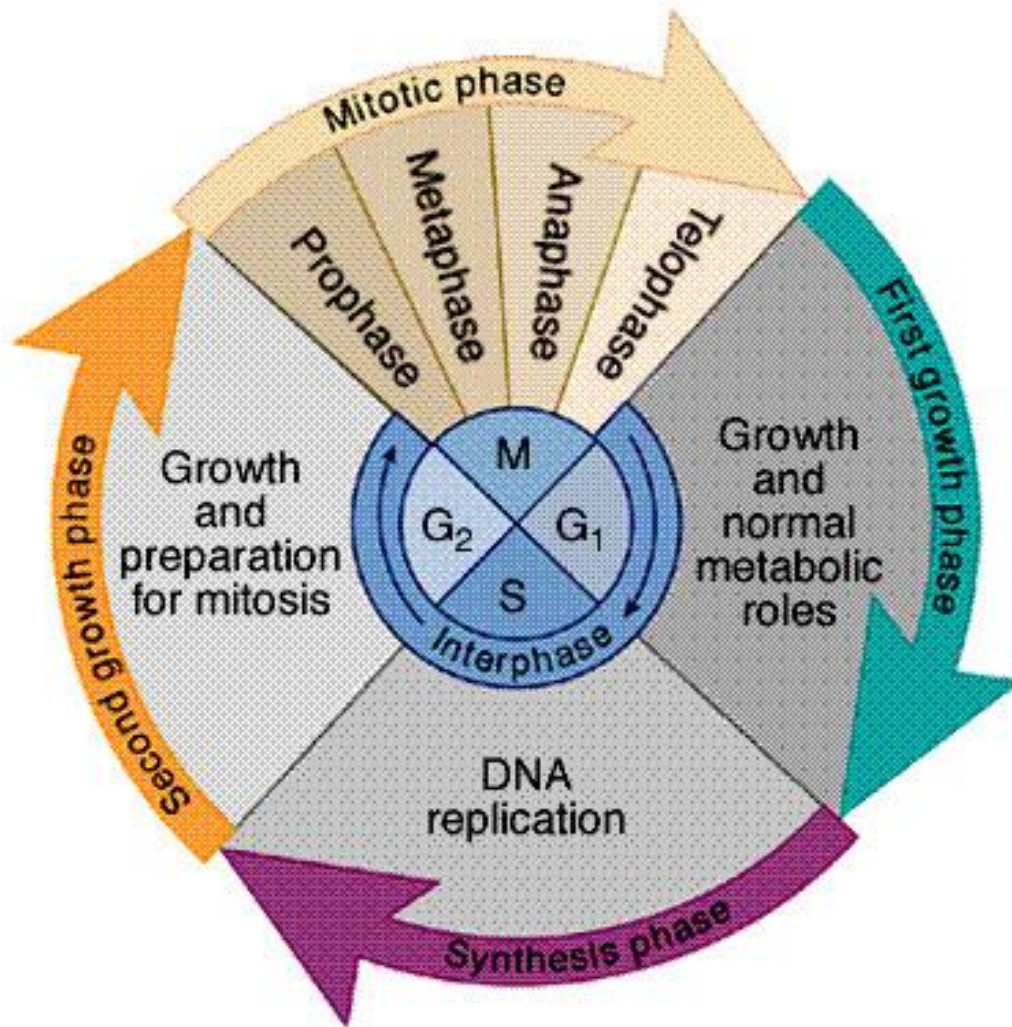
Human melanoma cell undergoing cell division

Credit: Paul Smith & Rachel Errington, Wellcome Images

ONKOGENEZA JAKO ZABURZENIE HOMEOSTAZY



Cykl komórkowy i rak



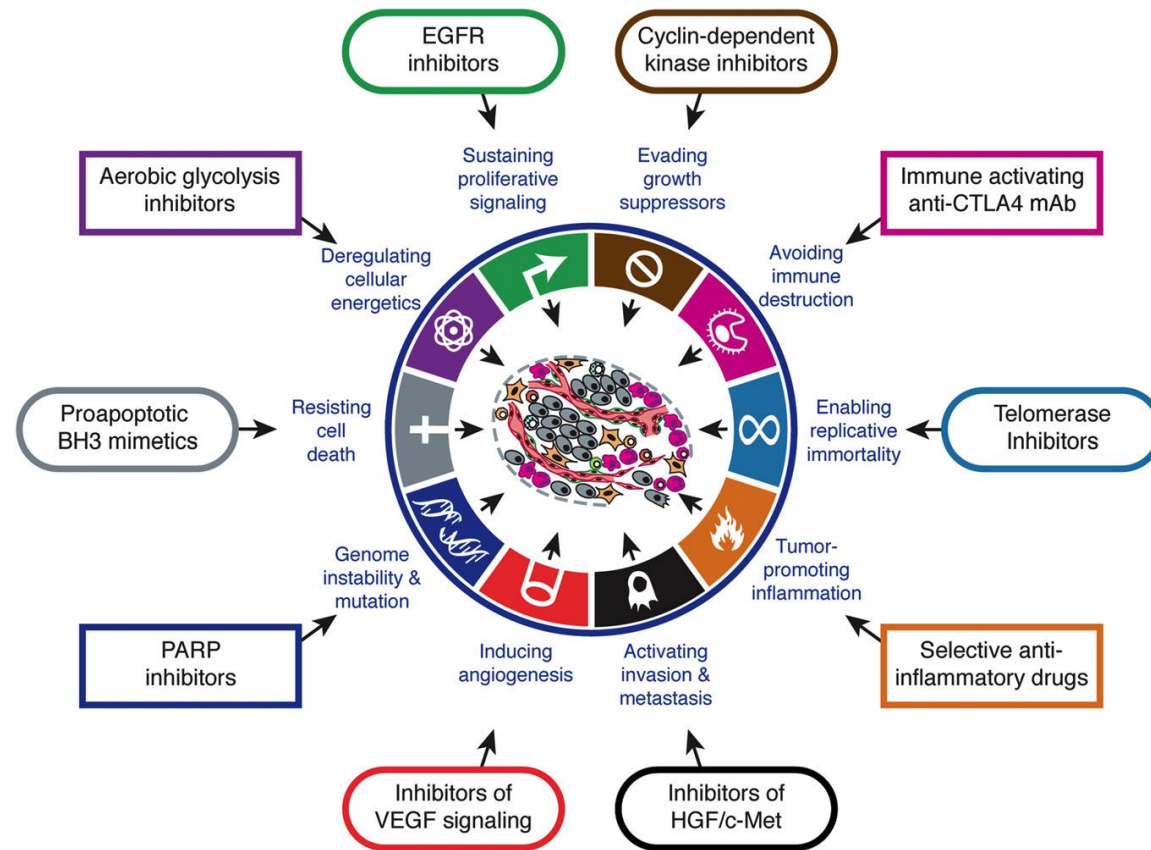


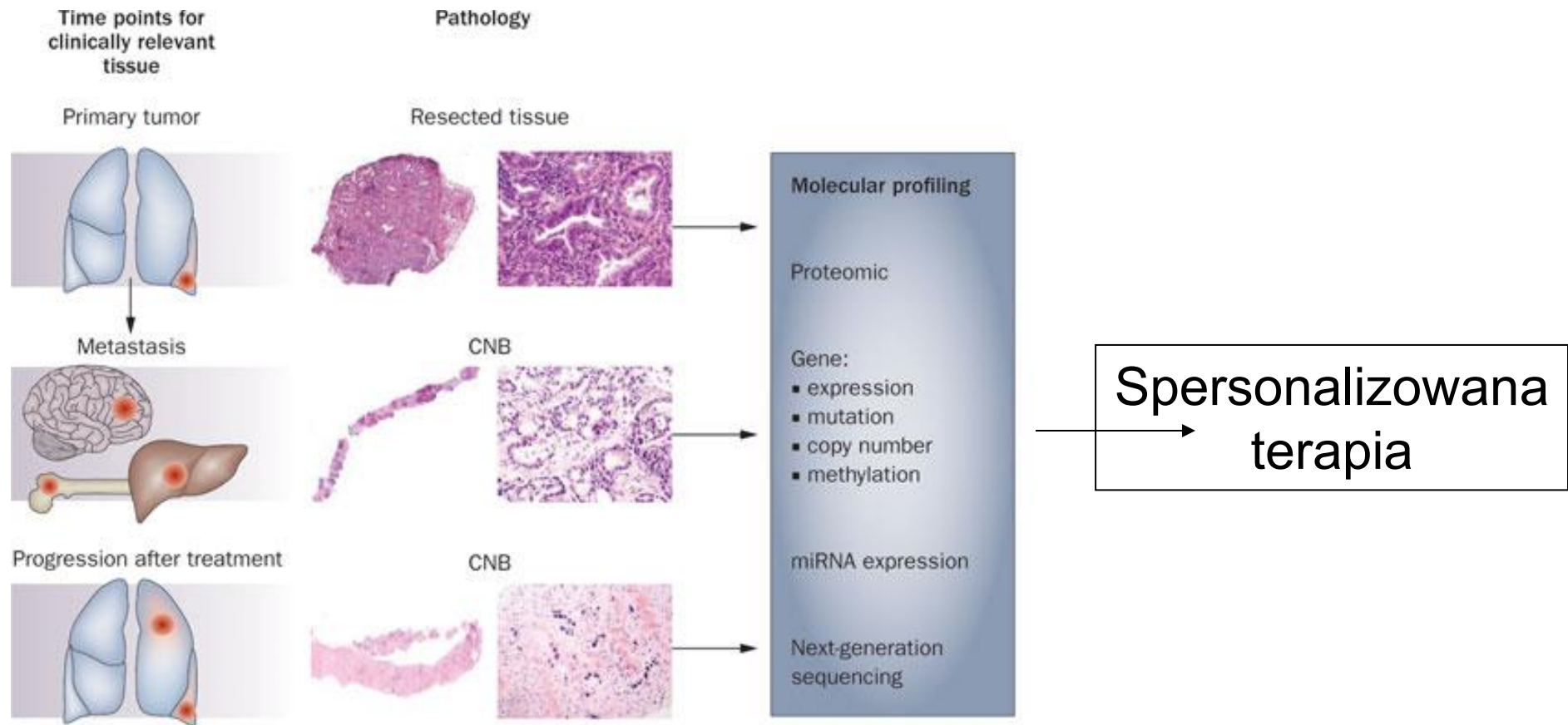
Fig. 6. Therapeutic targeting of the hallmarks of cancer.
 Taken from D. Hanahan and R.A. Weinberg. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell 144: 646-674, 2011

Paradoks Peto – więcej komórek - nie znaczy
że płetwale bardziej narażone na powstanie
nowotworu



JAK DO TEGO
DOTARLIŚMY

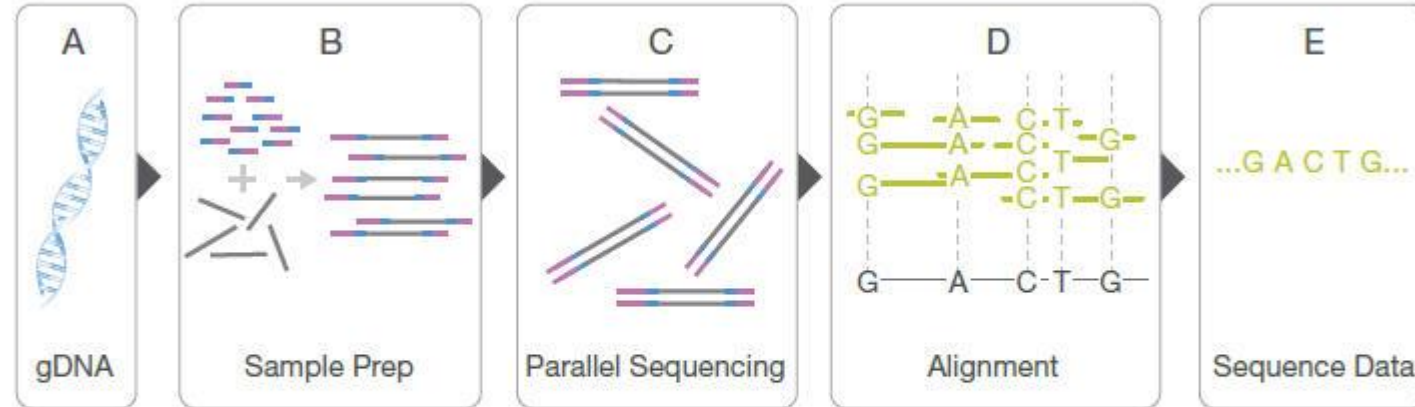
Spersonalizowana diagnostyka i



NGS - Next Generation Sequencing

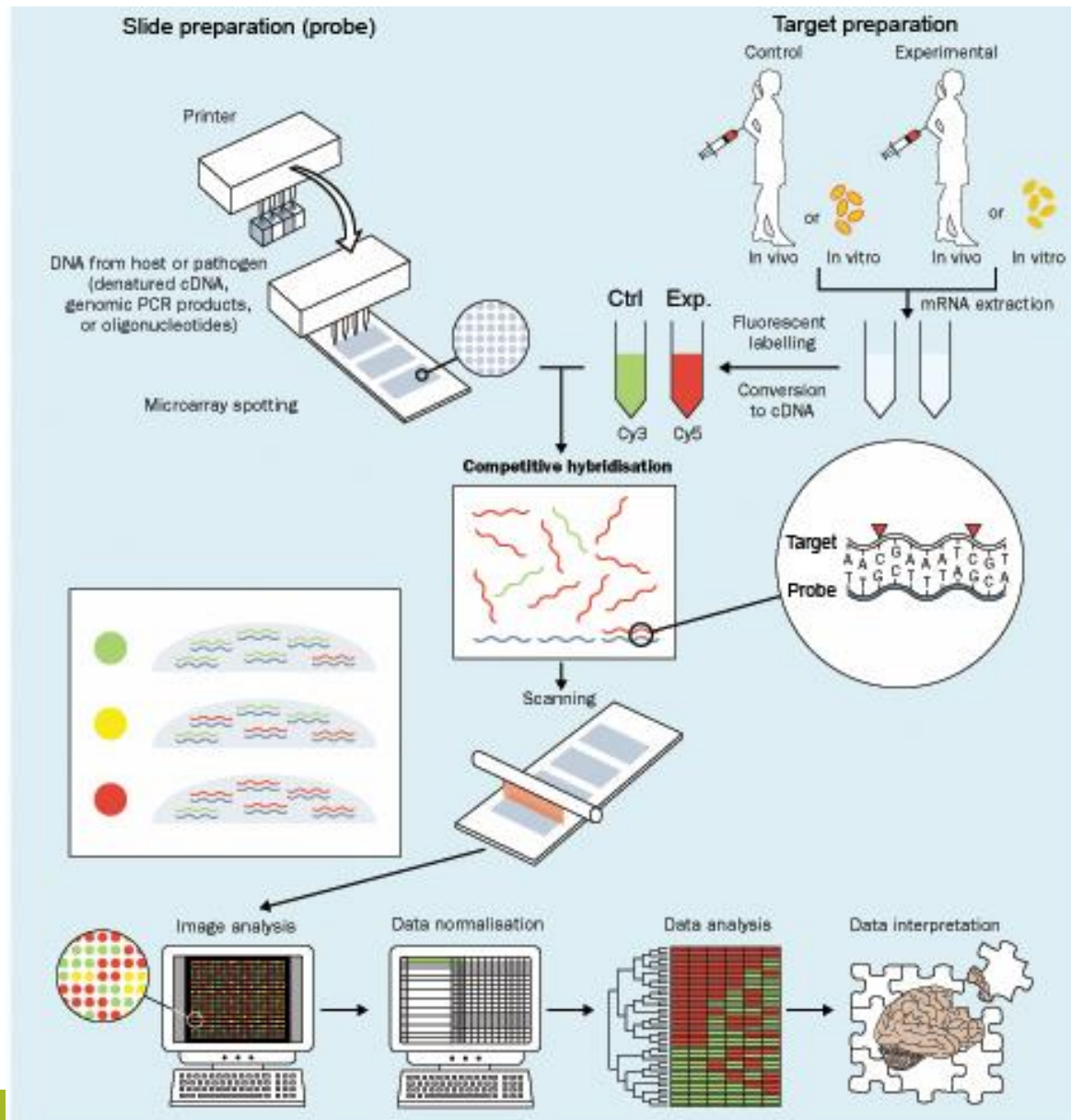
Co to jest?

Figure 1: Concepts of Next-Generation Sequencing

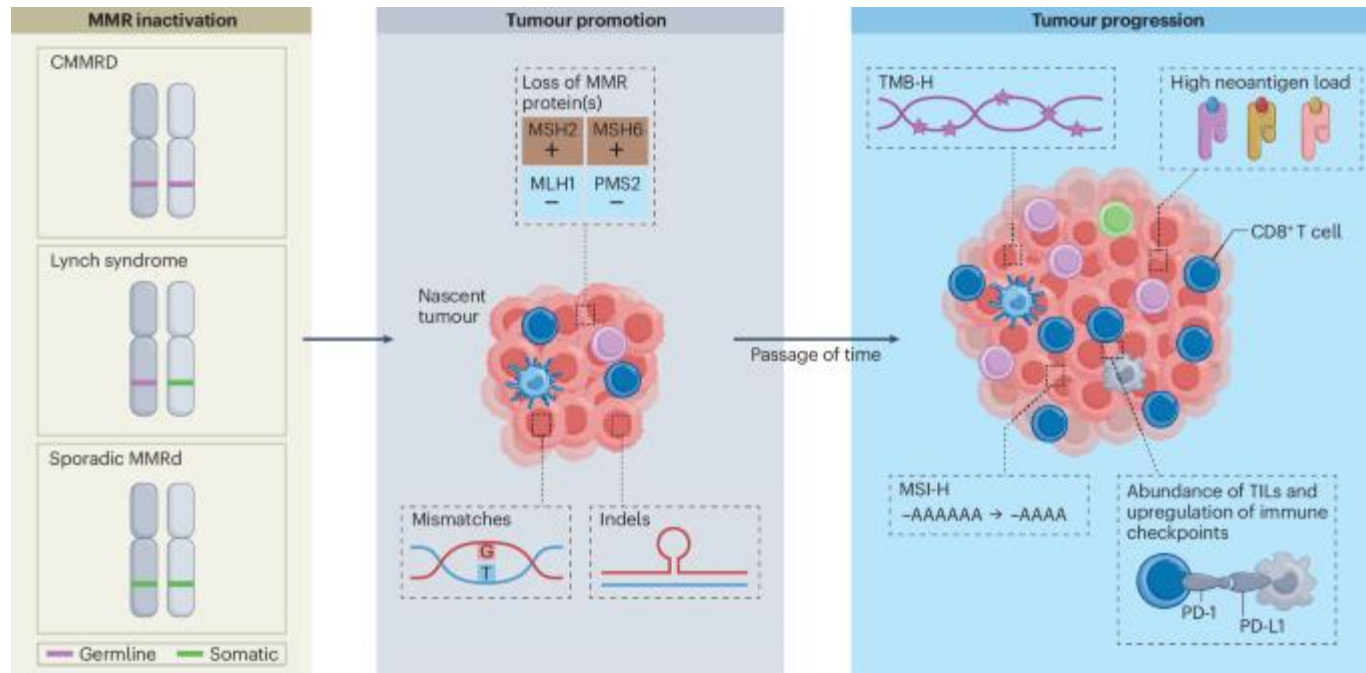


- Extracted gDNA.
- Sample preparation fragments genomic DNA and adds adapters to generate a library.
- DNA fragments within the library are each sequenced in parallel.
- Individual sequence reads are reassembled by aligning to a reference genome.
- The whole genome sequence is derived from the consensus of aligned reads.

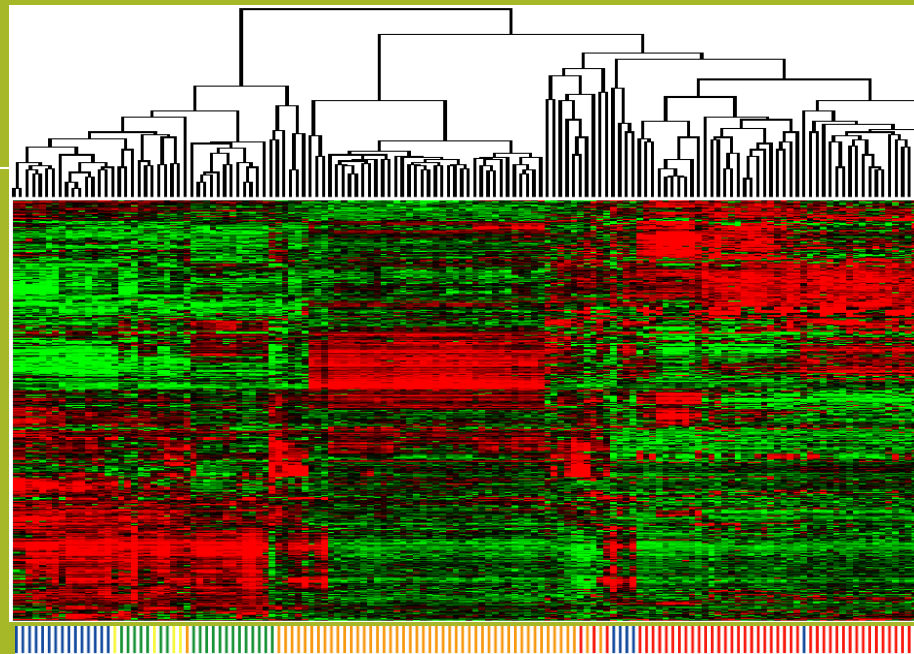
cDNA Microarray analysis

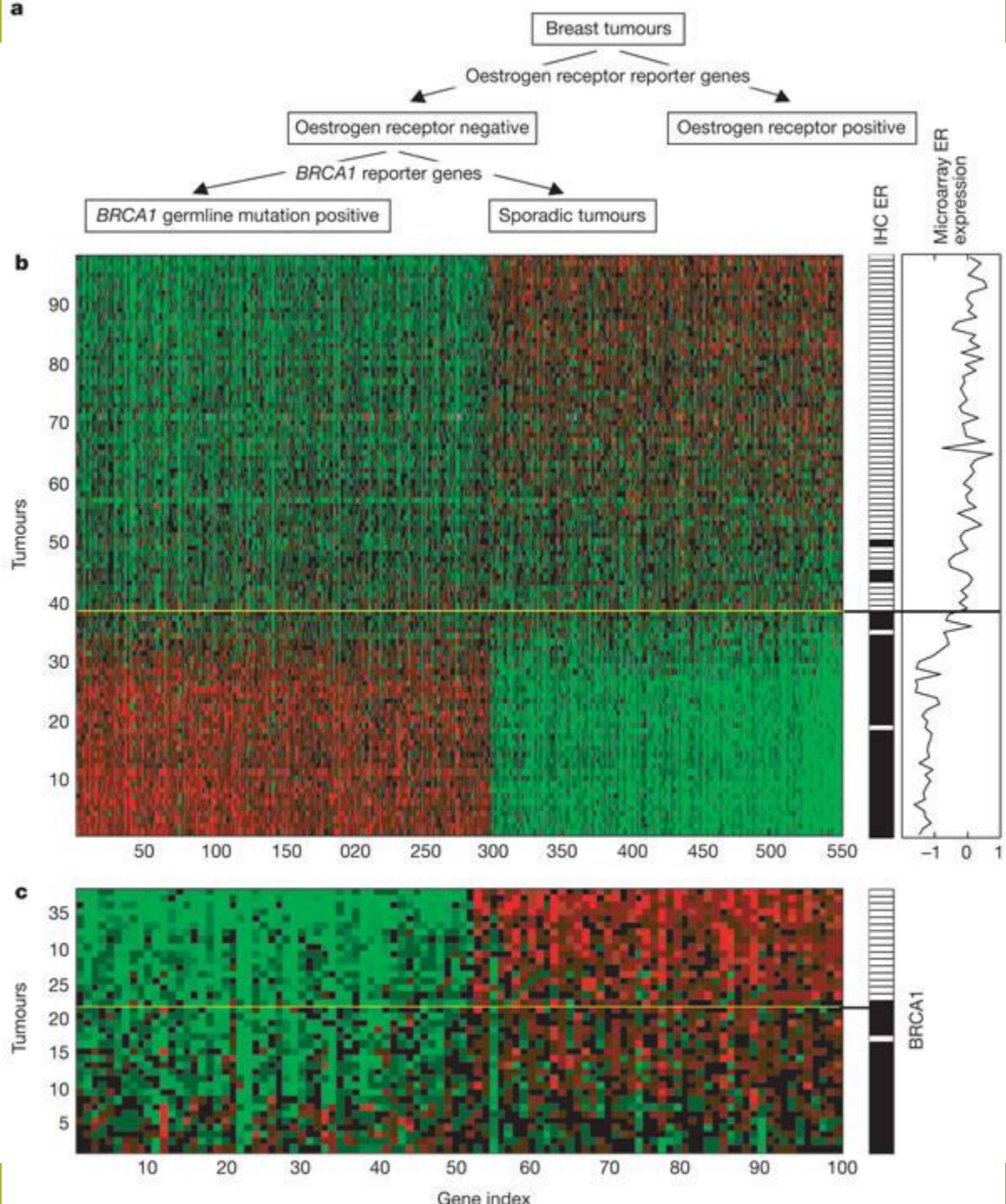


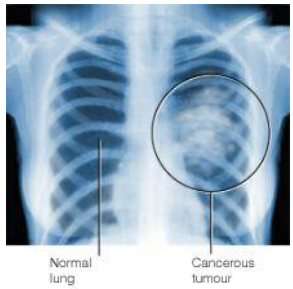
Rola genów naprawy DNA „Mismatch Repair” (MMR) genes



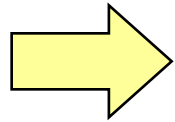
MOLEKULARNY ZAPIS PROGRESJI RAKA



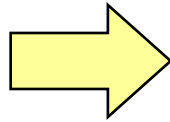
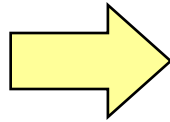




diagnoza



Guz jest wycięty i zmierzony

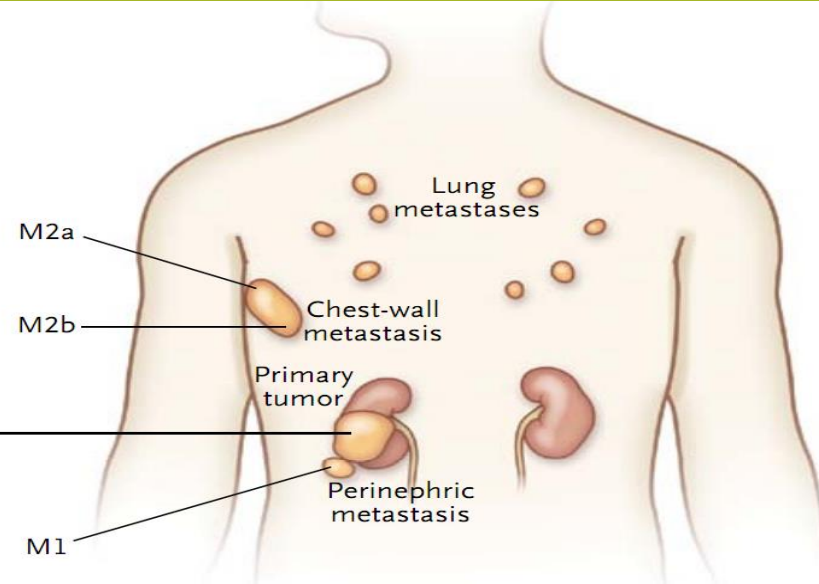
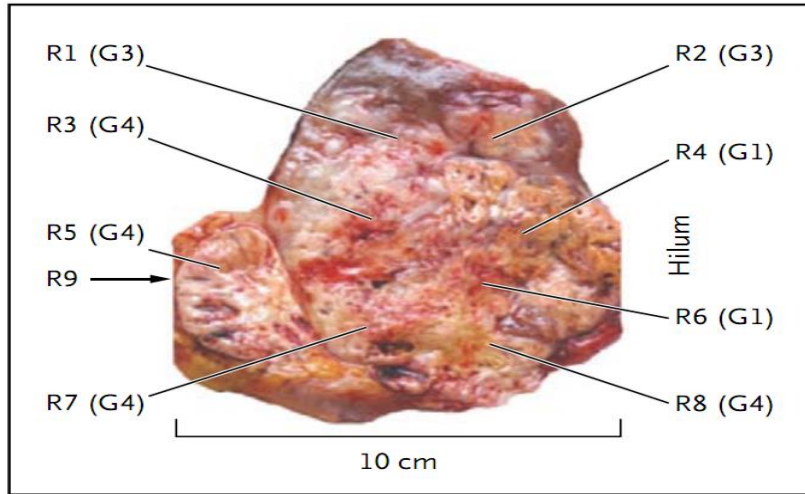


Stopień 1a: Obserwacja

Stopień 1b-3: leczenie uzupełniające

Jednak, 25% pacjentów ze stopniem 1A doświadczy wznowy lub umrze – jak rozpoznać tych pacjentów?

A Biopsy Sites





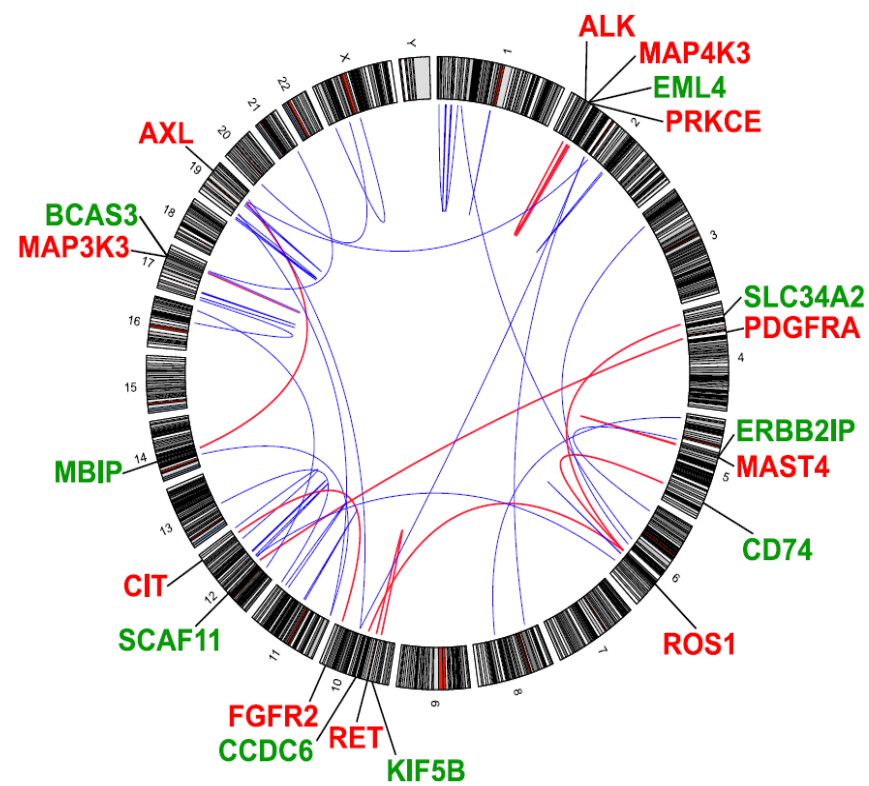
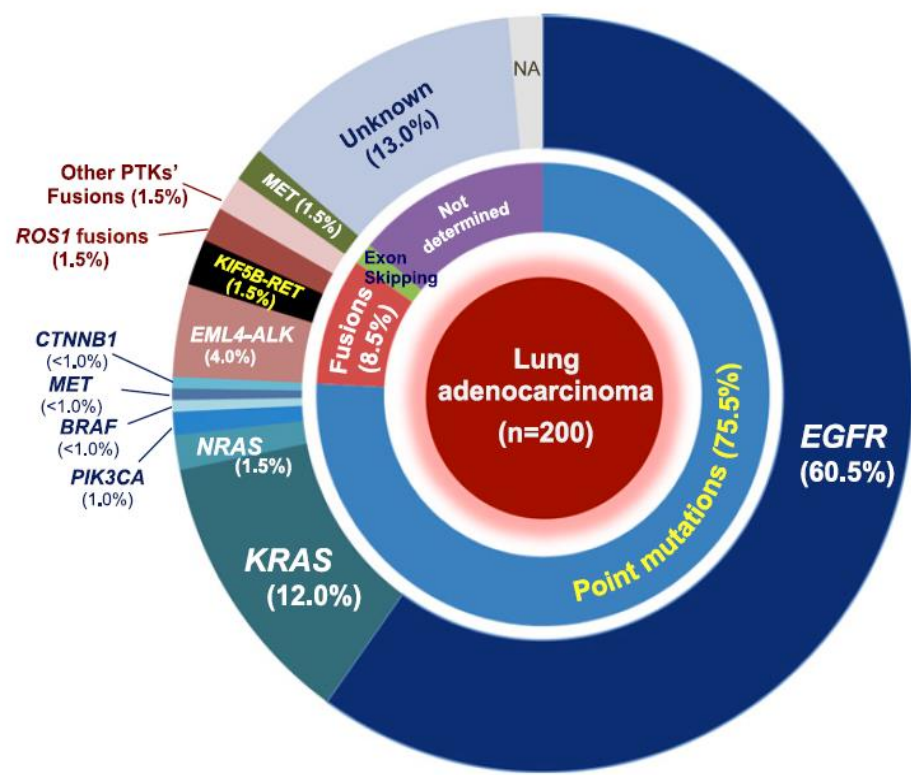
Musimy pamiętać że...

Guz pierwotny w chwili rozpoznania

...może być innym w miejscu
przerzutu



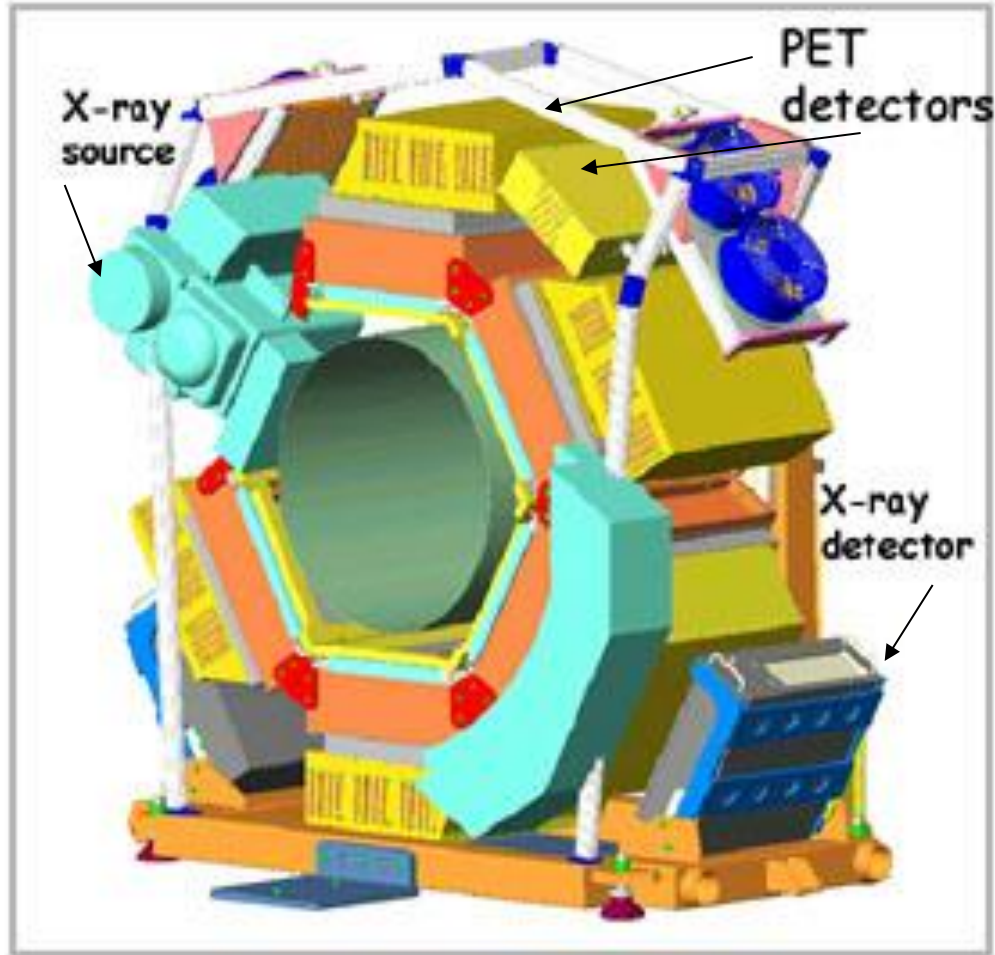
Rak płuca - opis zmian w genomie



DZIŚ OPRÓCZ UNIWERSALNEGO LEKARSTWA,
NAJBARDZIEJ POTRZEBA NAM METODY STWIERDZENIA
OBECNOŚCI RAKA,
NIM JESZCZE WYSTĄPIĄ KLINICZNE SYMPTOMY

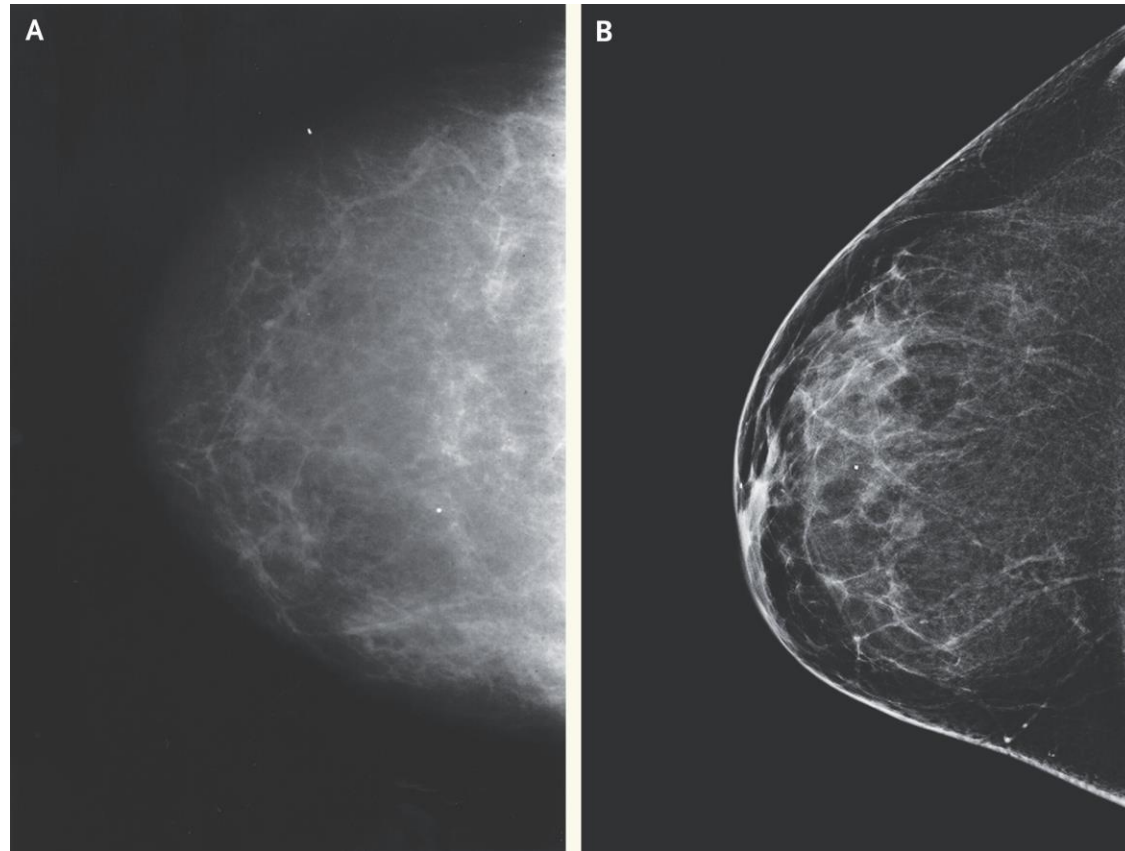
SIDNEY FARBER LISTOPAD 1962

PET/CT



- David Townsend, U Pitt.
- NCI R01, 1993
- Now commercially available
- ~ 150 expected to be sold by 2003, more than 1000
- W 2020 in Poland 37
- Townsend has received R33 for second-generation
- Higher-resolution, faster acquisition PET
- Sub 4-minute scans

Wpływ techniki na wzrost wykrywalności – raka piersi

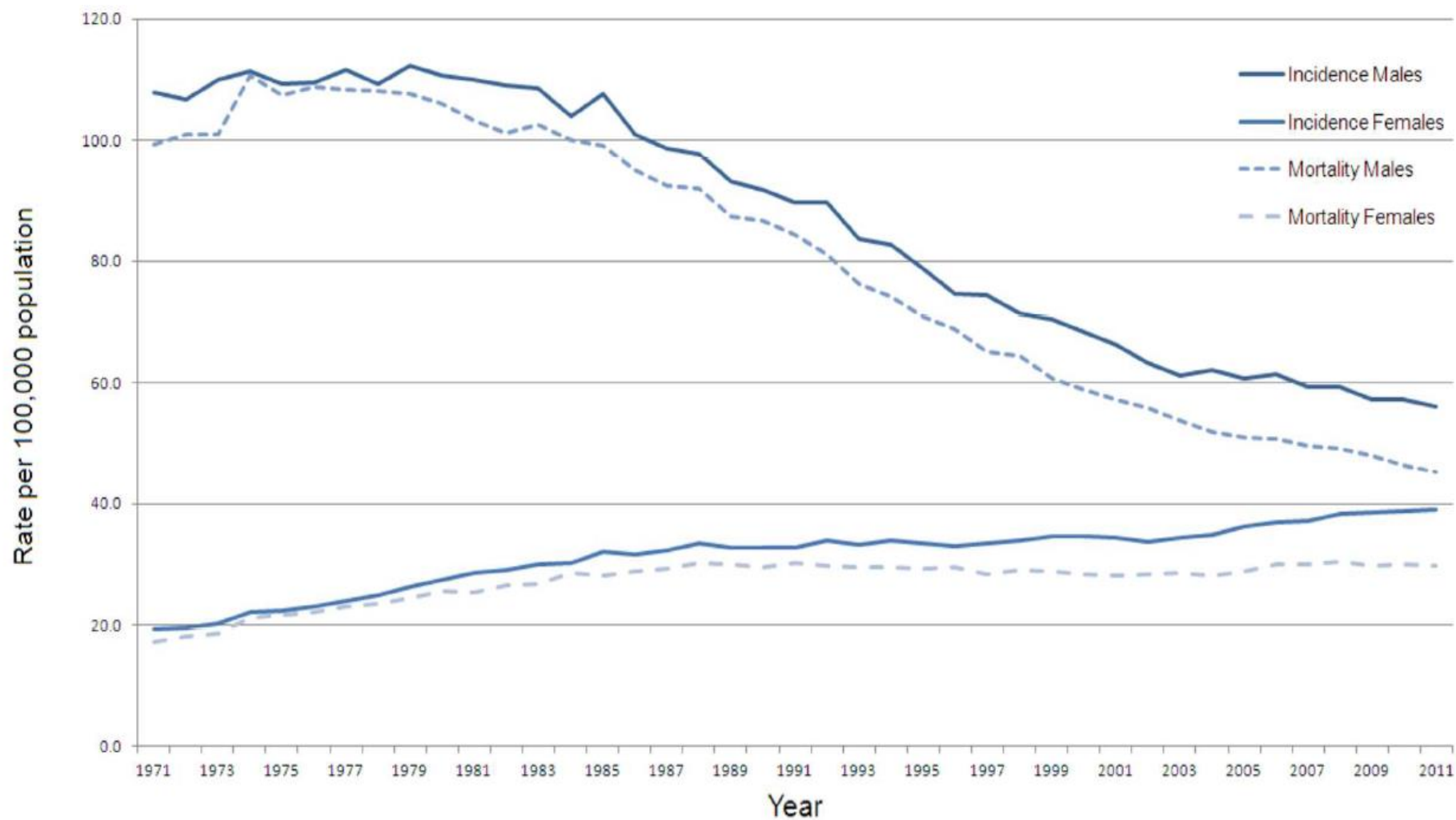


JAK LECZYMY RAKA W XXI WIEKU

Walka z chorobą nowotworową zaczyna się przede wszystkim na etapie polityki zdrowotnej

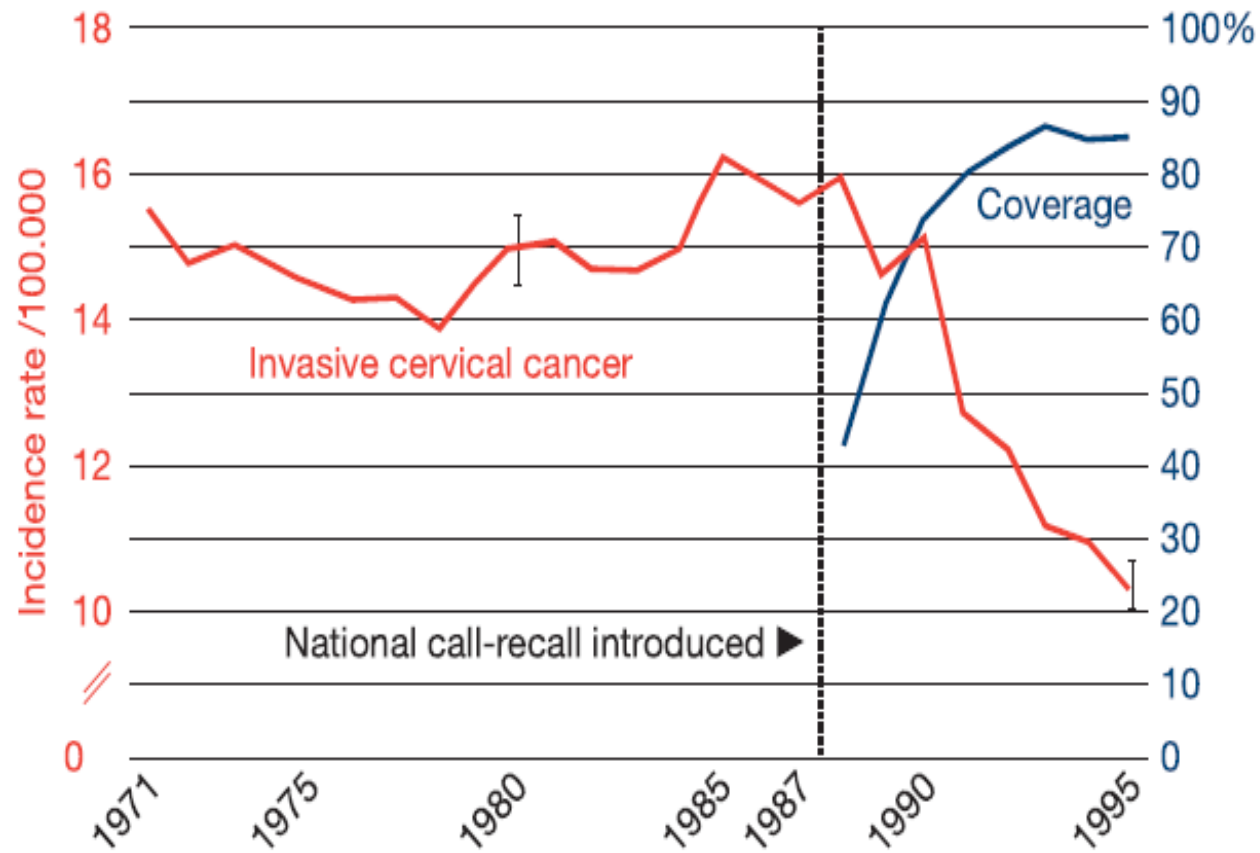
(Overcoming Cancer in The 21st Century by GillJ, SullivanR, TaylorD, UCL, 2015)

Lung cancer incidence and mortality rates, England 1971-2011



(Overcoming Cancer in The 21st Century by GillJ, SullivanR, TaylorD, UCL, 2015)

Age standardised incidence of invasive cervical cancer and coverage of screening, England 1971-95



Wśród ośmiu najczęściej występujących typów nowotworów, przeżycie jest ponad 3 x wyższe gdy diagnoza jest wcześniej postawiona

TEN-YEAR SURVIVAL FOR EIGHT TYPES OF CANCER COMBINED

DIAGNOSED EARLY
(STAGE I + STAGE II)



SURVIVAL IS
MORE THAN
THREE TIMES
HIGHER WHEN
CANCER IS
DIAGNOSED
EARLY

DIAGNOSED LATE
(STAGE III + STAGE IV)



STAGE OF CANCER WHEN DIAGNOSED, FOR THE EIGHT CANCERS



Stan zachorowań na raka w Polsce – najczęstsze nowotwory



- najczęściej występującym nowotworem jest rak prostaty 21%
- **rak płuca** jest drugim wiodącym rakiem u mężczyzn, powodującym 27% zgonów
- od prawie 15 lat obserwuje się systematyczny spadek występowania i umieralności na raka, związane ze spadkiem odsetka palących mężczyzn
- **rak jelita grubego** jest na 3im miejscu (8% rzypadków) tendencją wzrostu zachorowalności i stabilizacją śmiertelności stabilizing mortality



- kobiet wiodącymi są rak piersi, płuca i rak jelita grubego
- częstość występowania raka piersi, dominującego wśród kobiet, rosła na przestrzeni połowy wieku; trendy śmiertelności zmieniły się wielokrotnie w ostatnich 30 latach; w latach **1996-2010!!!** obserwowano spadek śmiertelności, jednakże w latach 2010-2019 obserwowano niekorzystny trend
- **rak płuca pozostaje pierwszą przyczyną zgonów wśród kobiet** (17.9%), wyprzedzając raka piersi(15.1%).
- Trzecią przyczyną zgonów wśród kobiet w ostatnich latach jest rak jelita grubego

[Krajowy Rejestr Nowotworów \(onkologia.org.pl\)](http://onkologia.org.pl)



Ewolucja technik chirurgicznych

- Chirurgia otwarta
- Laparoskopowa
- Chirurgia z asystą robota
- Chirurgia robotyczna prowadzona przez sztuczną inteligencję



Amila Ratnayake 2013



www.emedicinehealth.com

Podejście laparoskopowe

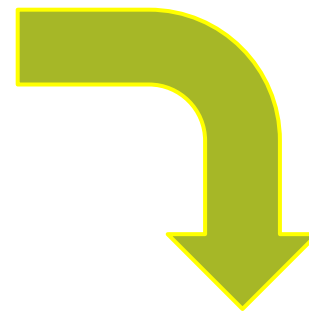


<http://www.devasyahospital.com/laparoscopic-nephrectomy/>

Komponenty systemu: Konsola, Robot, Mobilne łożko



Przewaga?



Axillary Surgery in Breast Cancer

A Research Summary based on Reimer T et al. | 10.1056/NEJMoa2412063 | Published on December 12, 2024

Warto zadawać pytanie, nawet gdy dotychczasowe standardy są oczywiste

WHY WAS THE TRIAL DONE?

Whether surgical axillary staging can be safely omitted in patients with early-stage breast cancer undergoing breast-conserving therapy has been unclear.

HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

Women with clinically node-negative breast cancer who were scheduled to undergo breast-conserving surgery were assigned to receive treatment without axillary surgery (the surgery-omission group) or to undergo sentinel-lymph-node biopsy (the surgery group). The primary efficacy outcome was invasive disease-free survival. To show the noninferiority of the omission of surgery, the rate of survival free of invasive disease at 5 years had to be at least 85%, and the upper limit of the confidence interval for the hazard ratio had to be below 1.271.

TRIAL DESIGN

- Prospective
- Randomized
- Noninferiority
- Location: 142 sites in Germany and 9 sites in Austria

RESULTS

In the analysis of invasive disease-free survival, omission of surgery was noninferior to surgery after a median follow-up of approximately 6 years. Patients in the surgery-omission group had a lower incidence of lymphedema, restricted arm or shoulder mobility, and pain with arm or shoulder movement than those in the surgery group.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The significance of the results is restricted to a low-risk population with HR-positive, HER2-negative invasive breast cancer.
- Only 10% of the patients had T2 tumors (>2 cm and ≤5 cm); definitive conclusions could not be made for this subgroup.
- Most of the patients were White, which may not be representative of patients with breast cancer in other geographic regions.

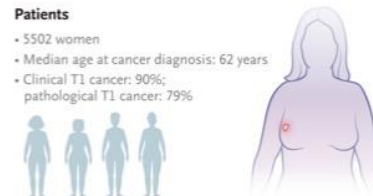
CONCLUSIONS

In patients with clinically node-negative, T1 or T2 invasive breast cancer — most of whom had T1 tumors — the omission of surgical axillary staging was noninferior to sentinel-lymph-node biopsy and did not compromise invasive disease-free survival.

NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

Patients

- 5502 women
- Median age at cancer diagnosis: 62 years
- Clinical T1 cancer: 90%; pathological T1 cancer: 79%



Surgery-Omission Group



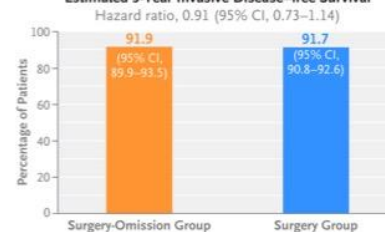
N=962

Surgery Group

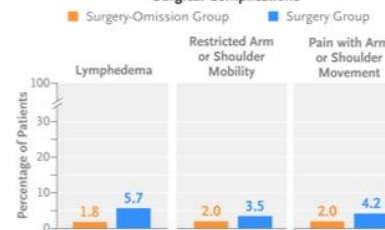


N=3896

Estimated 5-Year Invasive Disease-free Survival



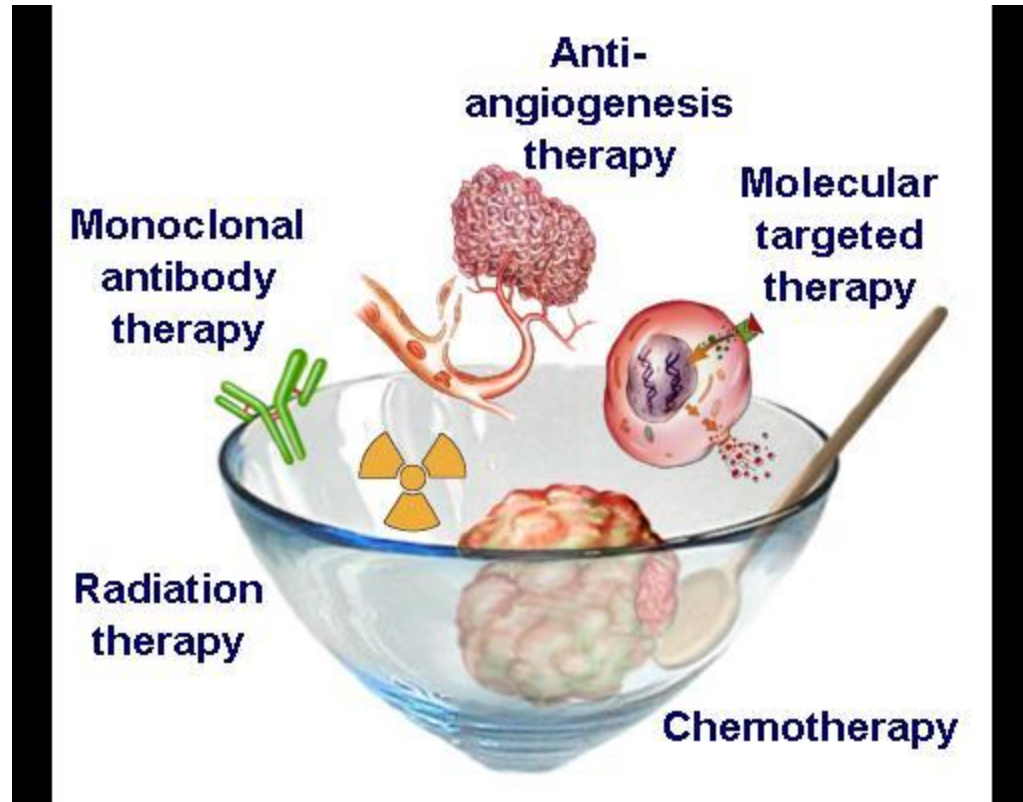
Surgical Complications



Radioterapia

- Ogromny postęp technologiczny
- Precyzyjne planowanie obszarów napromieniowania
- Możliwości radykalnego wyleczenia wybranych nowotworów-
np. nowotworów płuc, noso-gardła, prostaty, nowotworów
układu chłonnego

Mieszanka terapeutyczna



- Molekularna różnorodność nowotworów może wymagać kombinacji czynników maksymalizujących zysk terapeutyczny
- Badania przyszłości powinny zmierzać do użycia najlepszych z nich

Który lek ukierunkowany lepszy ? a w tle umiejętność analizy baz danych

European Journal of Cancer 65 (2016) 102–108



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejancer.com



Original Research

First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium



Jose Manuel Ruiz-Morales ^{a,b}, Marcin Swierkowski ^c, J. Connor Wells ^a, Anna Paola Fraccon ^d, Felice Pasini ^e, Frede Donskov ^f, Georg A. Bjarnason ^g, Jae-Lyun Lee ^h, Hao-Wen Sim ⁱ, Andrzej Sliwczynski ^j, Aneta Ptak-Chmielewska ^k, Zbigniew Teter ^l, Benoit Beuselink ^m, Lori A. Wood ⁿ, Takeshi Yuasa ^o, Carmel Pezaro ^p, Brian I. Rini ^q, Cezary Szczylik ^c, Toni K. Choueiri ^r, Daniel Y.C. Heng ^{a,*}

^a Tom Baker Cancer Center, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

^b Hospital Medica Sur, Mexico City, Mexico

^c Department of Oncology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

^d Department of Oncology, Casa di Cura Pederzoli, Peschiera Del Garda, Italy

^e Department of Medical Oncology, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo, Italy

^f Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

^g Sunnybrook Odette Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

^h Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea

ⁱ Department of Medical Oncology and Hematology, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada

^j Department of Health Quality, Medical University of Lodz, Poland

^k Institute of Statistics and Demography, Warsaw School of Economics, Warsaw, Poland

^l National Health Fund, Warsaw, Poland

^m Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

ⁿ Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, NS, Canada

^o Department of Urology, Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

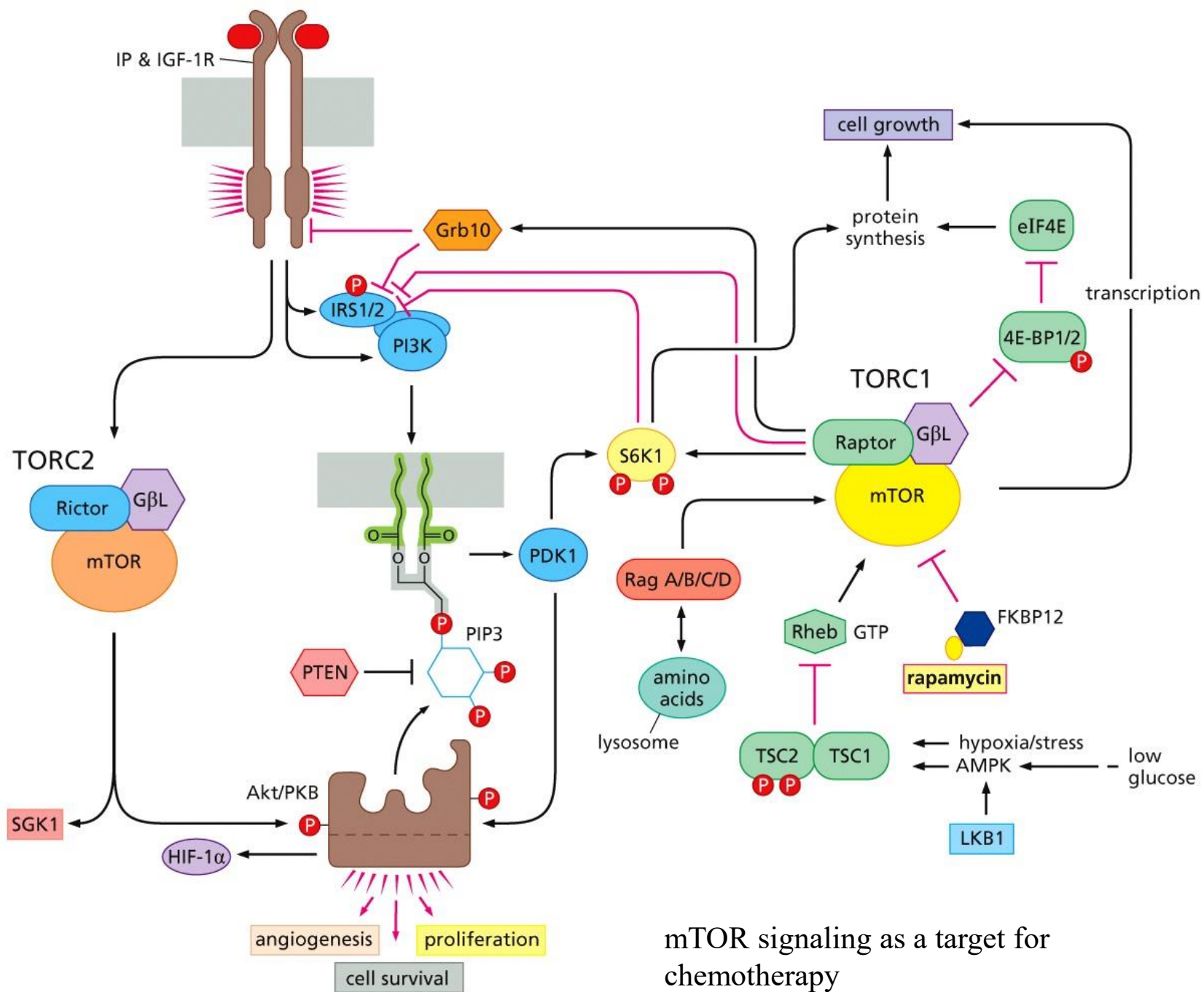
^p Monash University Eastern Health Clinical School, Australia

^q Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute, Cleveland, OH, USA

^r Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

Received 16 May 2016; received in revised form 14 June 2016; accepted 16 June 2016

Available online 31 July 2016



mTOR signaling as a target for chemotherapy

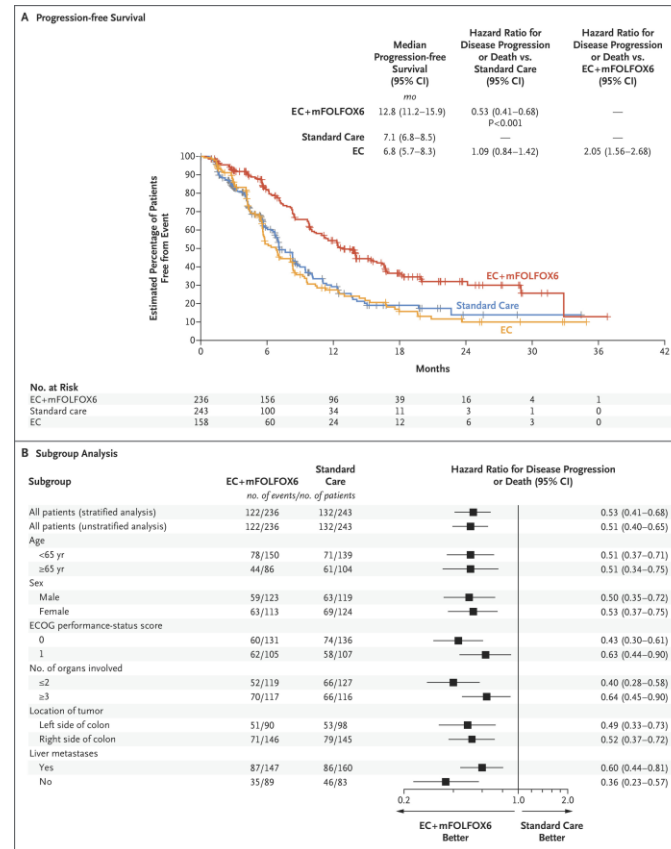
Figure 16.41a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Terapie celowane

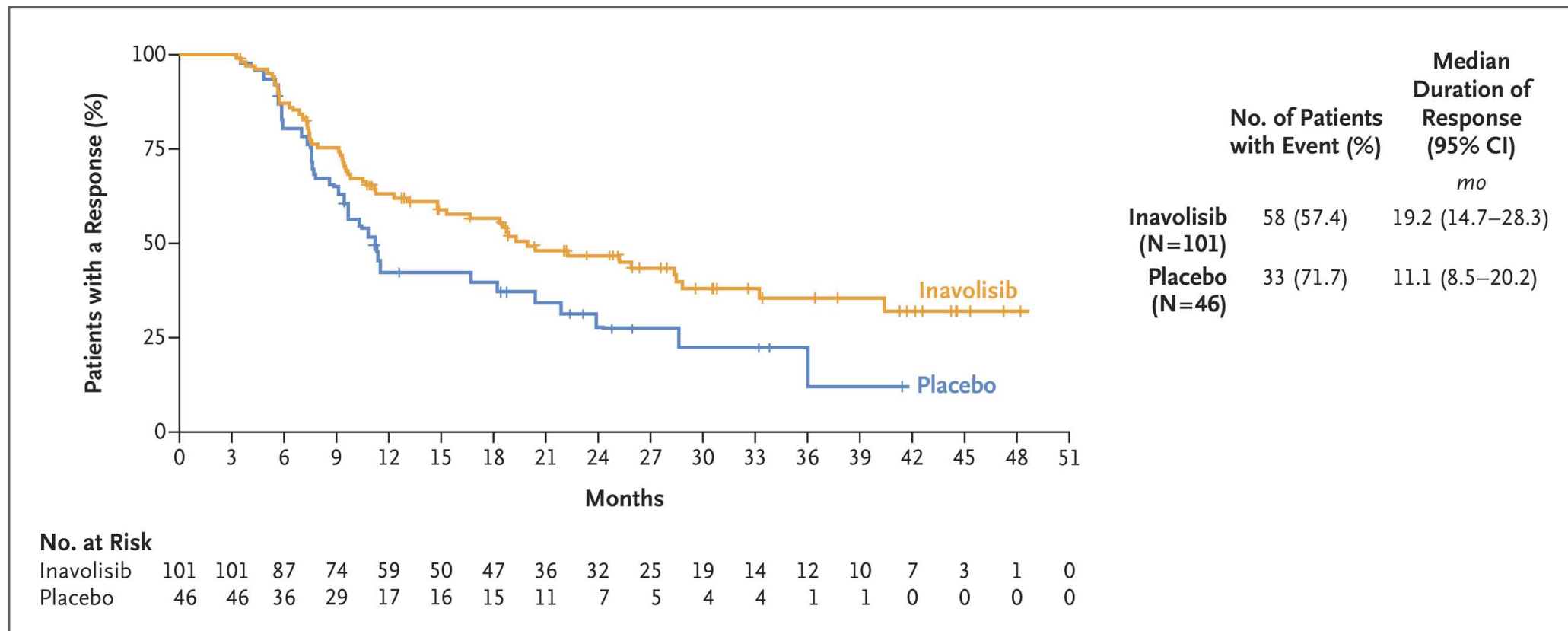
Drug candidate	Company	Major indication(s)	Target(s)	Stage
<i>Antibodies</i>				
Denosumab	Amgen	Bone metastases	RANK ligand	BLA submitted
Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	Melanoma	CTLA4	Phase III
Tremelimumab	Pfizer/ Debiopharm	Melanoma	CTLA4	Phase III
Zalutumumab	Genmab	Head and neck cancer	EGFR	Phase III
Pertuzumab	Genentech	Breast cancer	HER2	Phase III
Trastuzumab-DM1	Genentech/ Immunogen	Breast cancer	HER2	Phase III
<i>Small molecules</i>				
Omacetaxine	ChemGenex	CML with T315I BCR-ABL mutation	MCL1	NDA submitted
BSI-201	Sanofi-Aventis	Triple-negative breast cancer	PARP1	Phase III
ZD6474	AstraZeneca	Failure of previous EGFR therapy	EGFR	Phase III
Tanespimycin	Bristol-Myers Squibb	Multiple myeloma, GIST	HSP90	Phase III
IPI-504	Infinity	GIST	HSP90	Phase III
Ridaforolimus	Ariad/Merck	Sarcoma	mTOR	Phase III
XL184	Exelixis	Medullary thyroid cancer	MET, VEGFR2, RET	Phase III

BLA, biologic license application; CML, chronic myeloid leukaemia; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte protein 4; EGFR, epidermal growth factor receptor; GIST, gastrointestinal stromal tumour; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 (also known as ERBB2); HSP90, heat-shock protein, 90 kDa; IGFR1, kaemia sequence 1; mTOR, mammalian target I cell lung cancer; PARP1, poly (ADP-ribose) American Society of Clinical Oncology,

Encorafenib/Cetuximab oraz standardowa chłtch w leczeniu rozszianego raka jelita grubego z mutacją B-raf

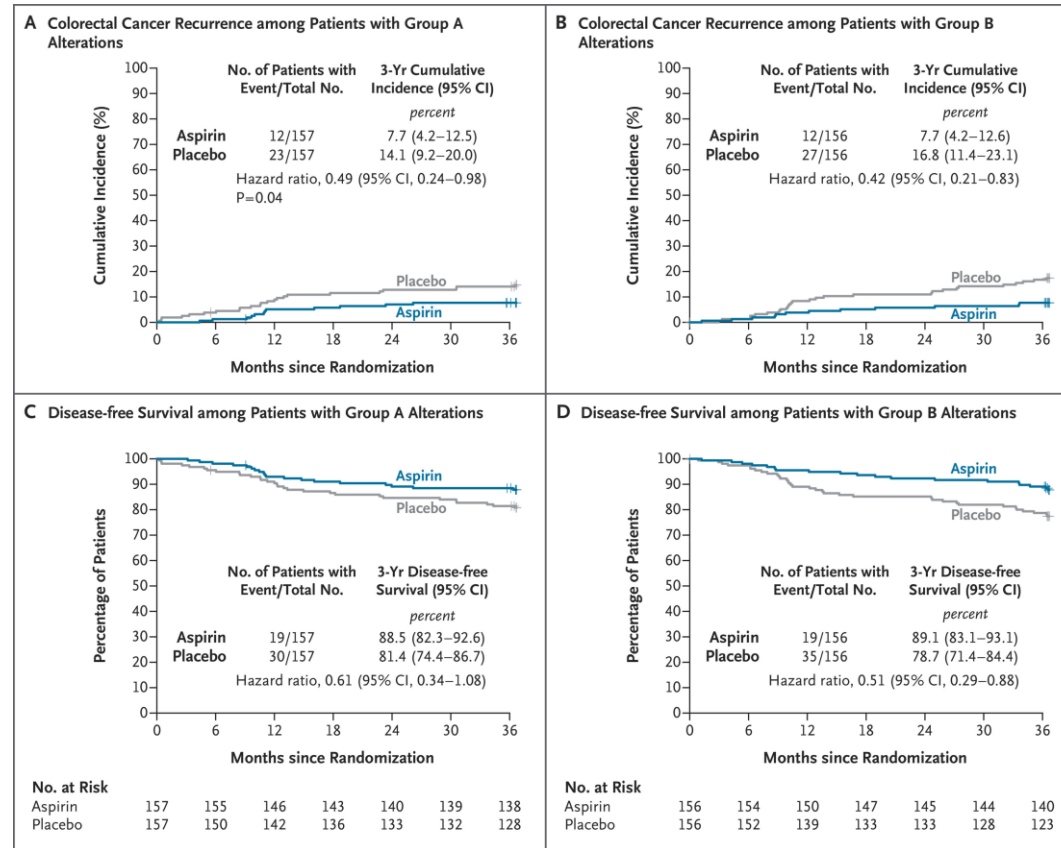


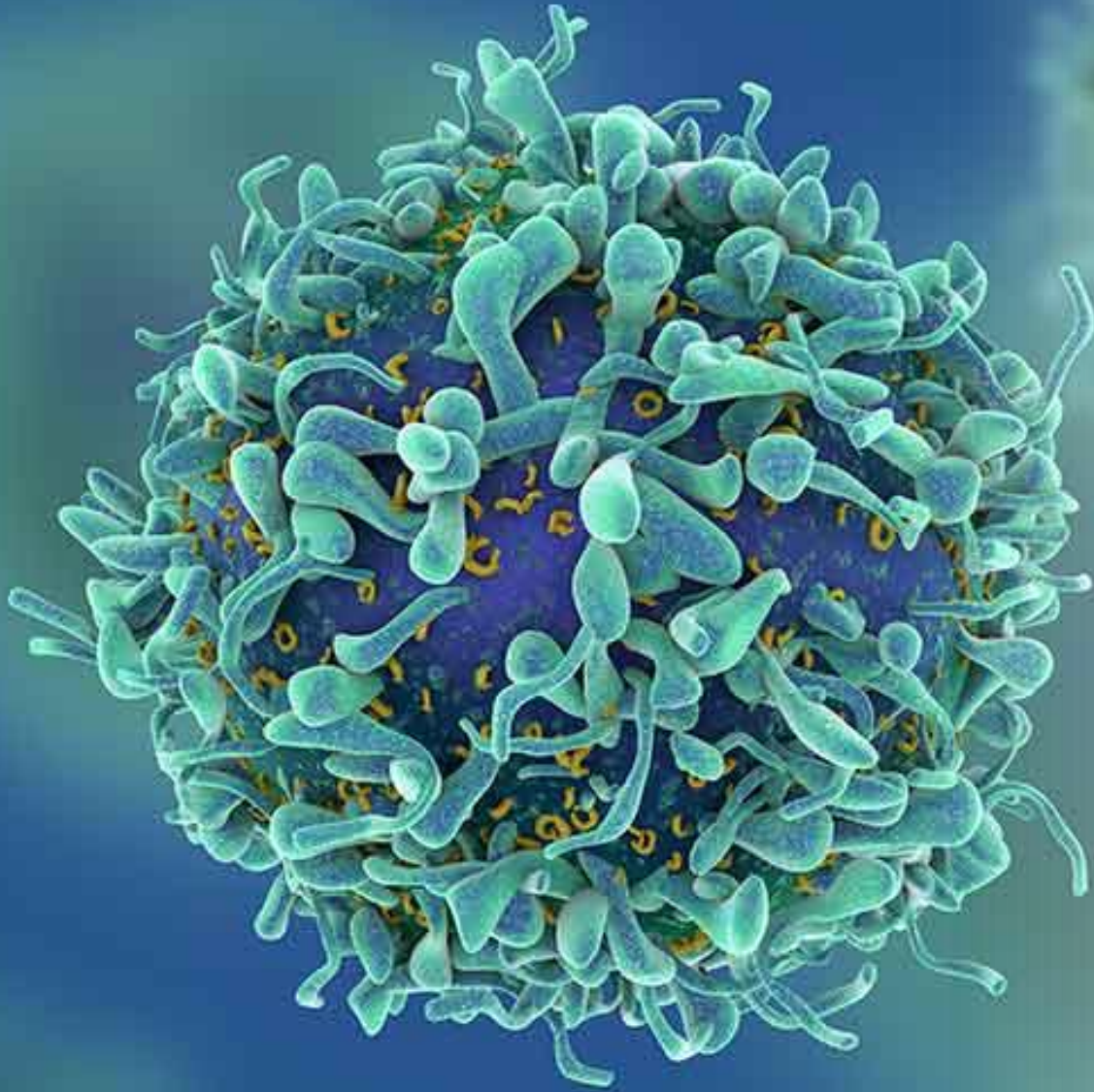
Inavolisib (Itovebi) w pozytywnego raka piersi z mutacją PIK3CA (HR+, HER2-) w skojarzeniu z Palbocyklibem i Fulwestrantem



Stare, ale jare!

Aspiryna u pacjentów z rakiem jelita grubego oraz mutacje PIK3CA



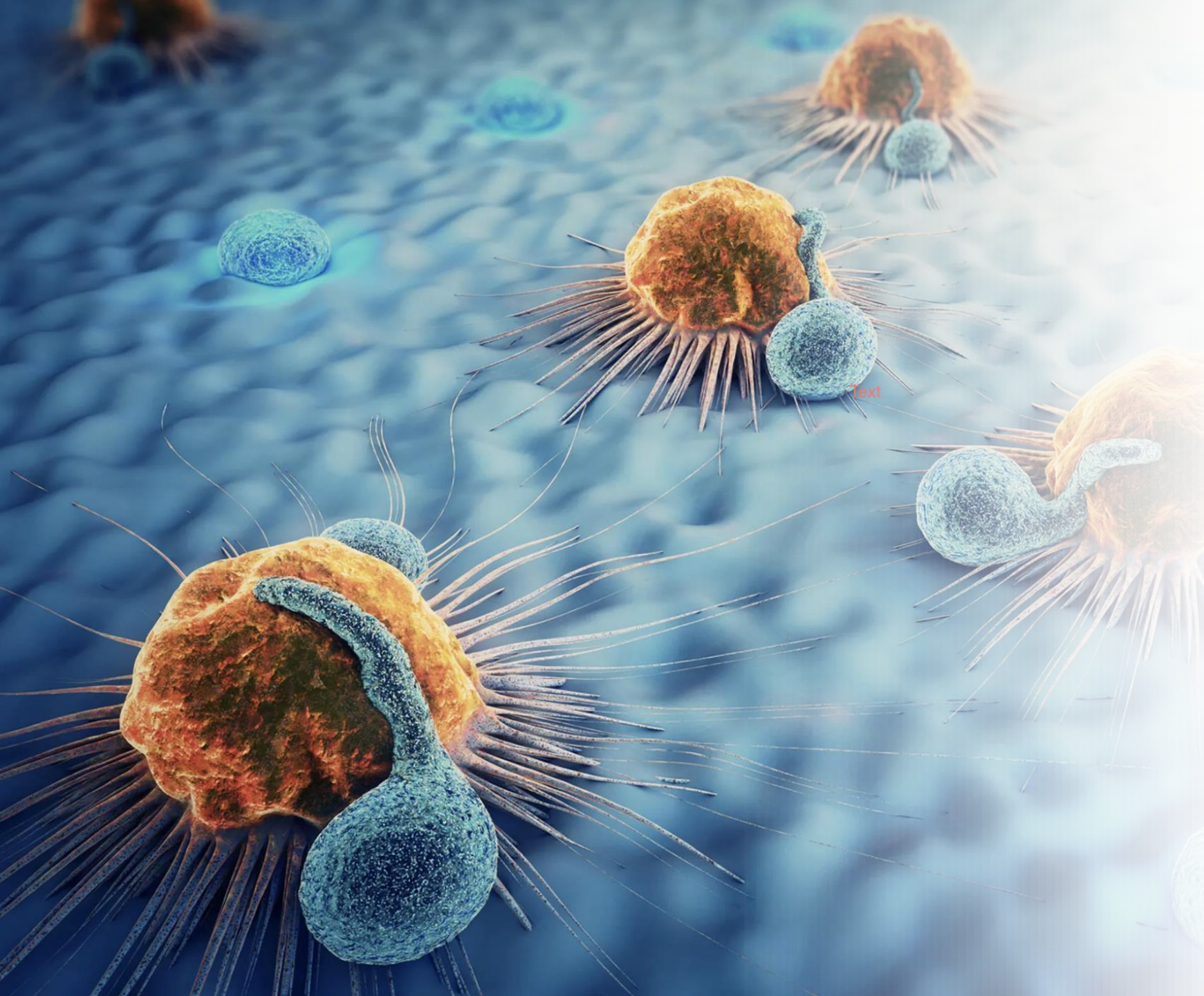


współczesne zrozumienie metabolizmu komórki nowotworowej pozwala rozwinąć terapie zaburzające odżywiania komórek rakowych

Like normal cells, cancer cells grow by using metabolic processes to convert "food" (carbohydrates, fats, and proteins) into energy.

But cancer cells have abnormal metabolisms that help them multiply and spread quickly. Over the last 10 years, researchers have been actively involved in work that could lead to the development of drugs that could kill cancer cells by interfering with their metabolism, some of the potential new drug targets include:

- A protein in a cancer cell that's abnormal – this a protein made by a mutated gene.
- A type of amino acid - type of fuel used by cancer cells to grow, and it may be particularly important for pancreatic cancer.
- The mutated genes in a cancer cell that make an abnormal enzyme - enzyme part of the machinery cells use to turn food into energy.



Nowotwory mogą się rozprzestrzeniać wykorzystując pomoc sąsiadujących tkanek

Gdy nowotwór się rozsieje szanse na wyleczenia drastycznie maleją. Do niedawna naukowcy nie zdawali sobie sprawy jak wielką pomoc otrzymują komórki raka od sąsiadujących komórek mikrośrodowiska

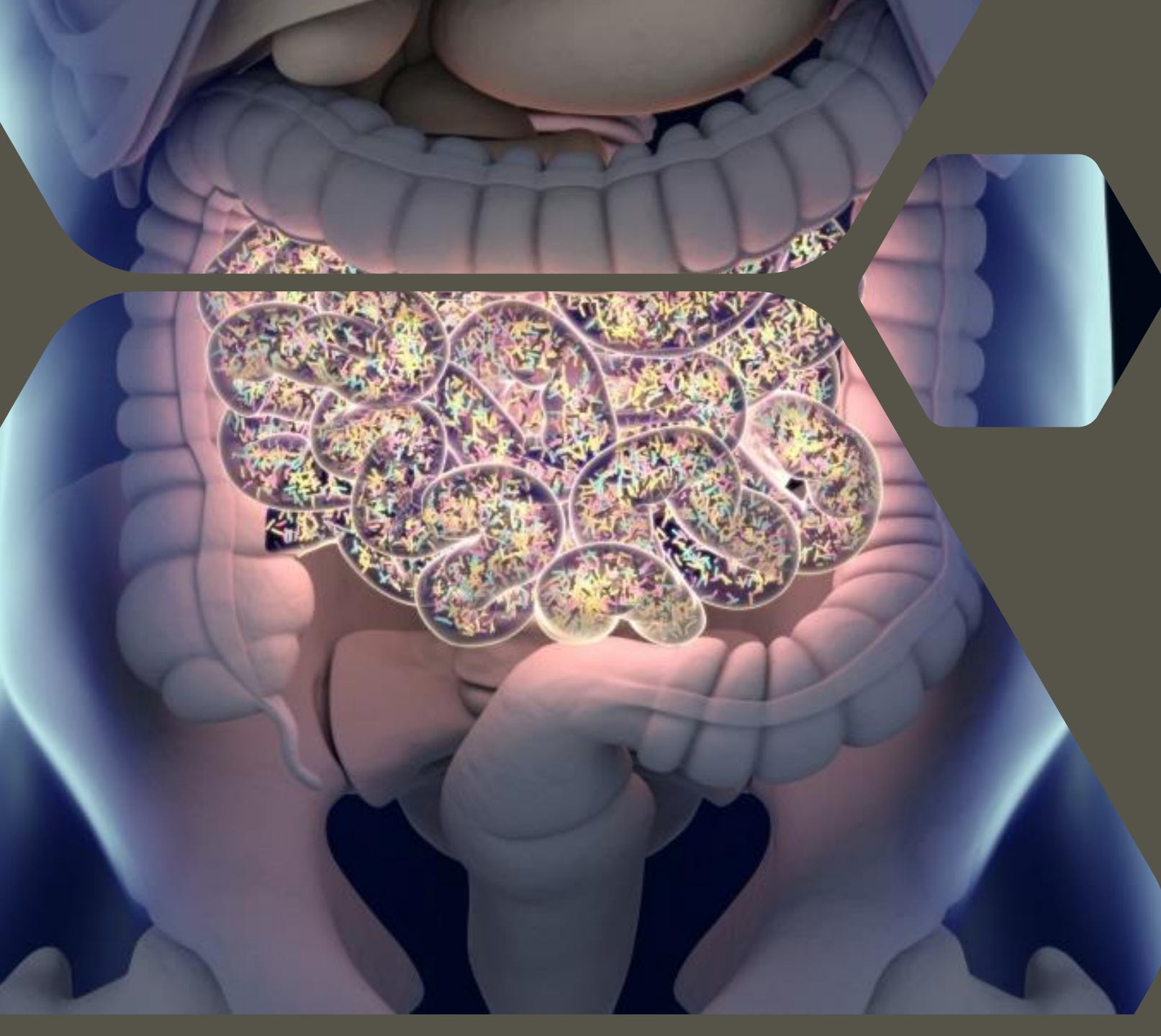
Przez ostatnie 15 lat, badania zdefiniowały cechy komórek raka dólnych do przerzutowania:

- Wysyłają i otrzymują sygnały które zmieniają mikrośrodowisko by "oczyścić drogę" do nowych miejsc przerzutowania
- Zmienić by uniknąć ataku komórek układu odpornościowego
- Dolność do replikacji i tworzenia nowego guza
- „Rozkwitać” w nowej lokalizacji
- Identyfikacja każdego „pomocnika” w mikrośrodowisku może prowadzić do wskazania nowych celów dla innowacyjnych terapii



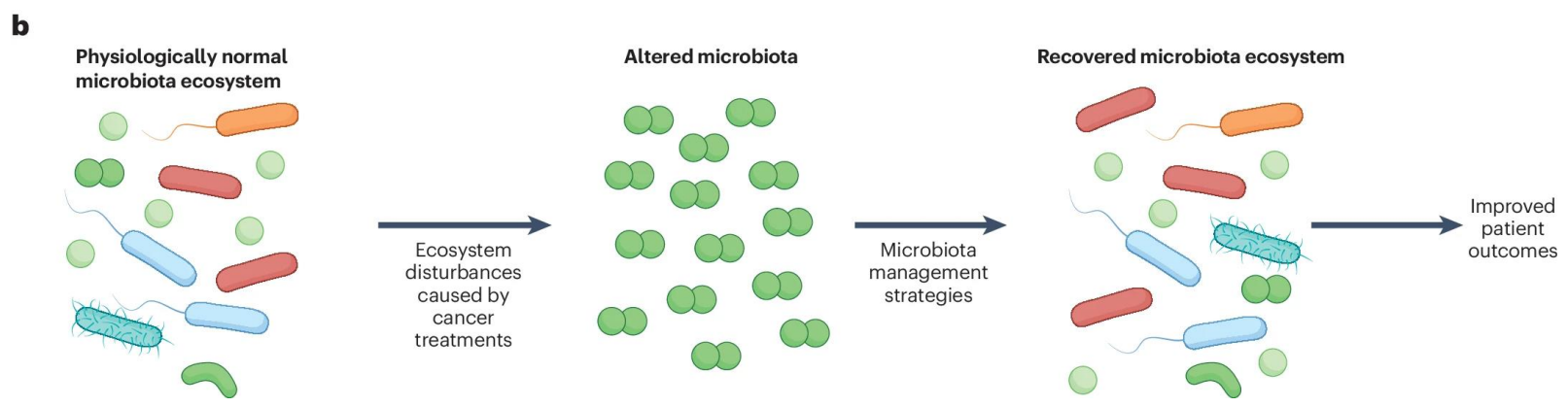
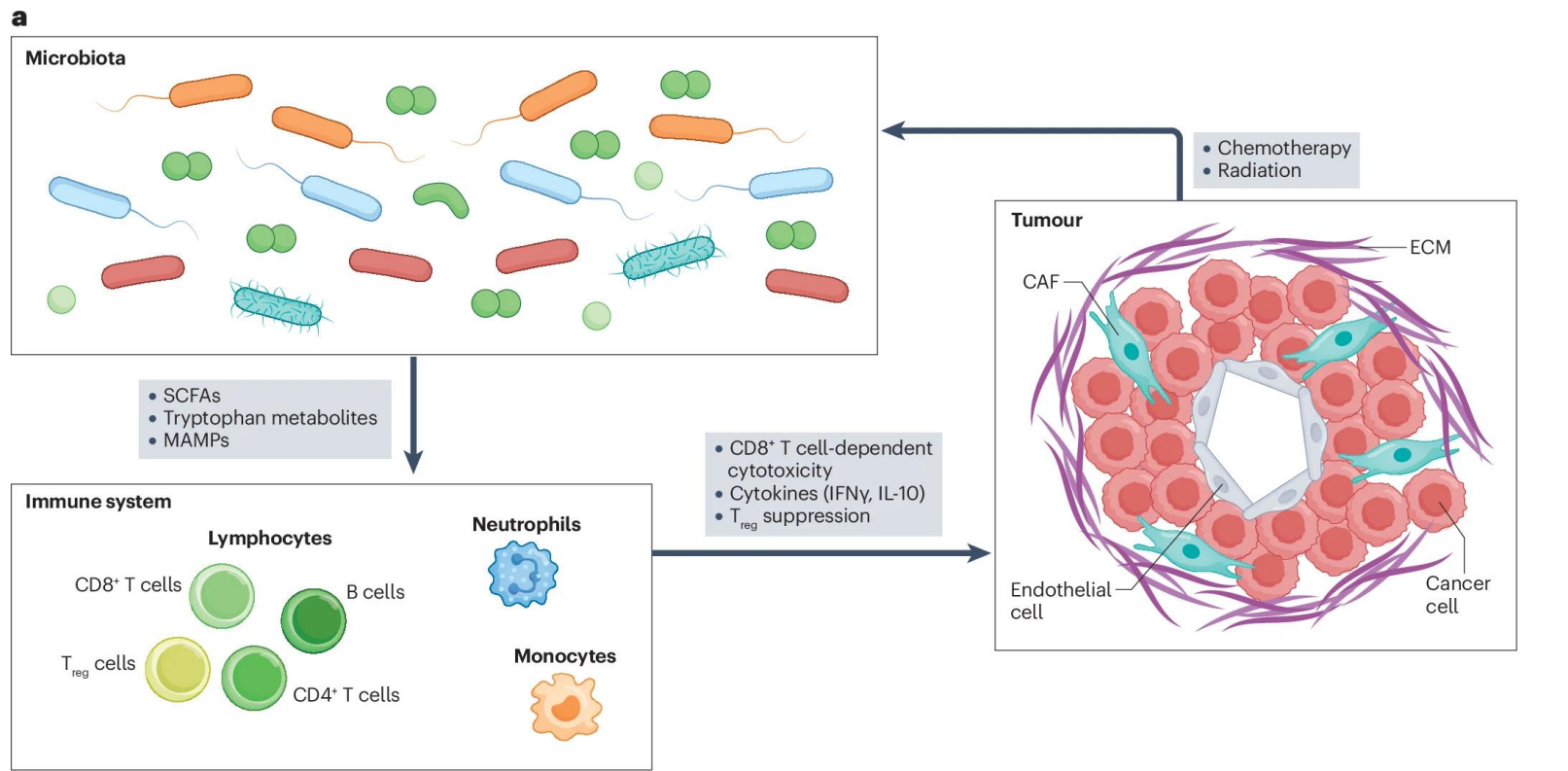
Badacze wykazali że wzrost ekspansji może powodować iż guzy raka piersi stają się bardziej agresywne w ich wzroście, zdolności do przerzutowania.

Expansja stresu jest stanem często obserwowanym w guzach litych, gdy rosną siły biomechaniczne w mikrośrodowisku guza powodują kompresję w jego obrębie, nacisk na obrzeże i zaburzony przepływ płynów wewnątrzkomórkowych.

A 3D anatomical illustration of the human digestive system, including the stomach, small intestine, and large intestine. The large intestine is highlighted with a glowing, multi-colored overlay representing the gut microbiome. The background is dark blue with a subtle grid pattern.

Naukowcy odkryli więcej na temat związku mikrobiomu na wzrost raka

- Badacze wykazali że nie zrównoważony mikrobiom może wpływać na przerzuty metastasis, i rozśiew nowotworu do odległych lokalizacji
- Na przykład w 2017, grupa ACS wykazała że *Fusobacterium* migruje z komórkami raka jelita grubego w momencie ich przerzutowania. To ścisłe parowanie bakterii i komórek daje ekscytującą możliwość testowania możliwości zastosowania antybiotyków w leczeniu raka jelita grubego z towarzyszącą obecnością *Fusobacterium*



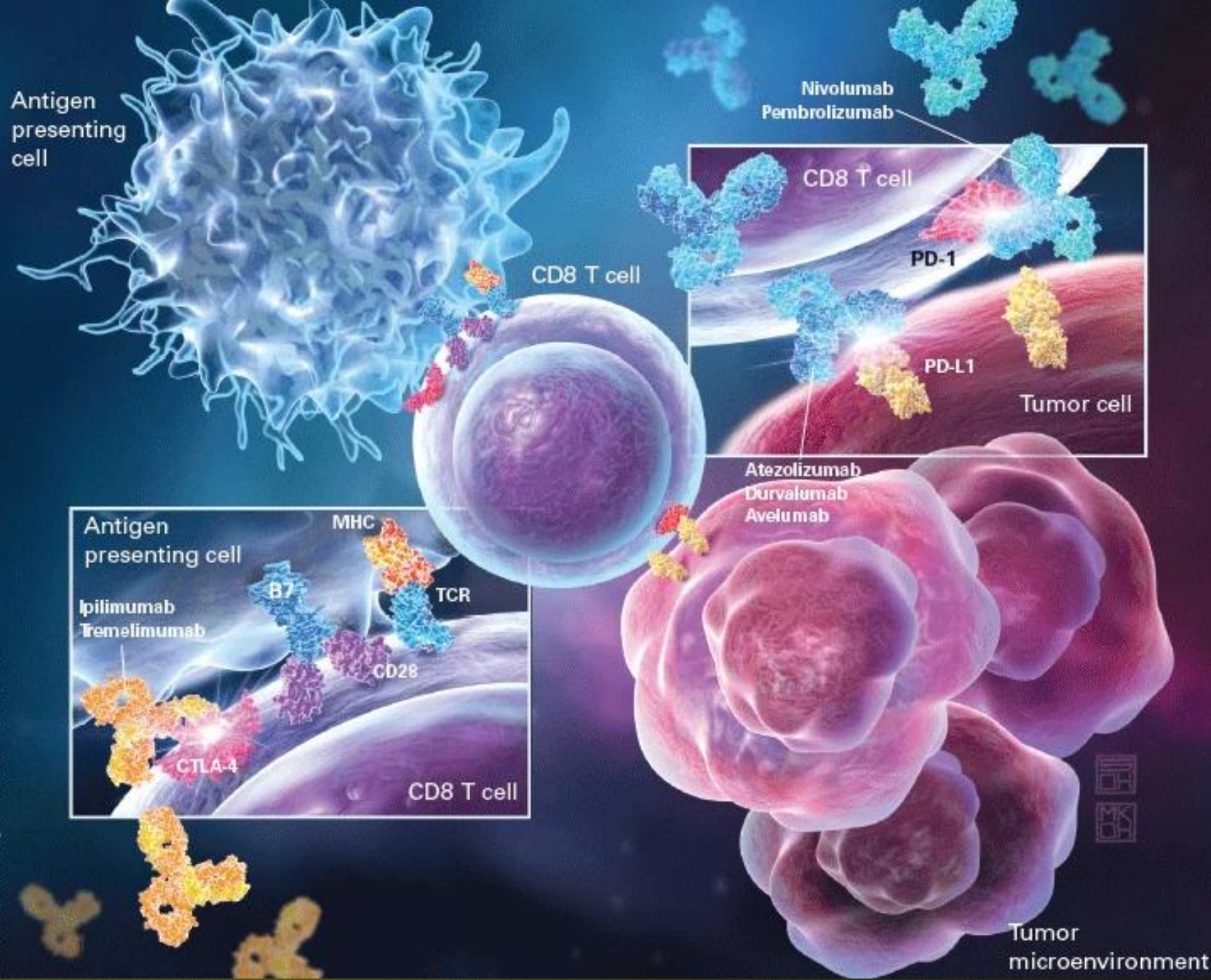


CAR T-CELL THERAPY:

A Breakthrough in Fighting Cancer Cells

Stworzono dwa nowe typy immunoterapii

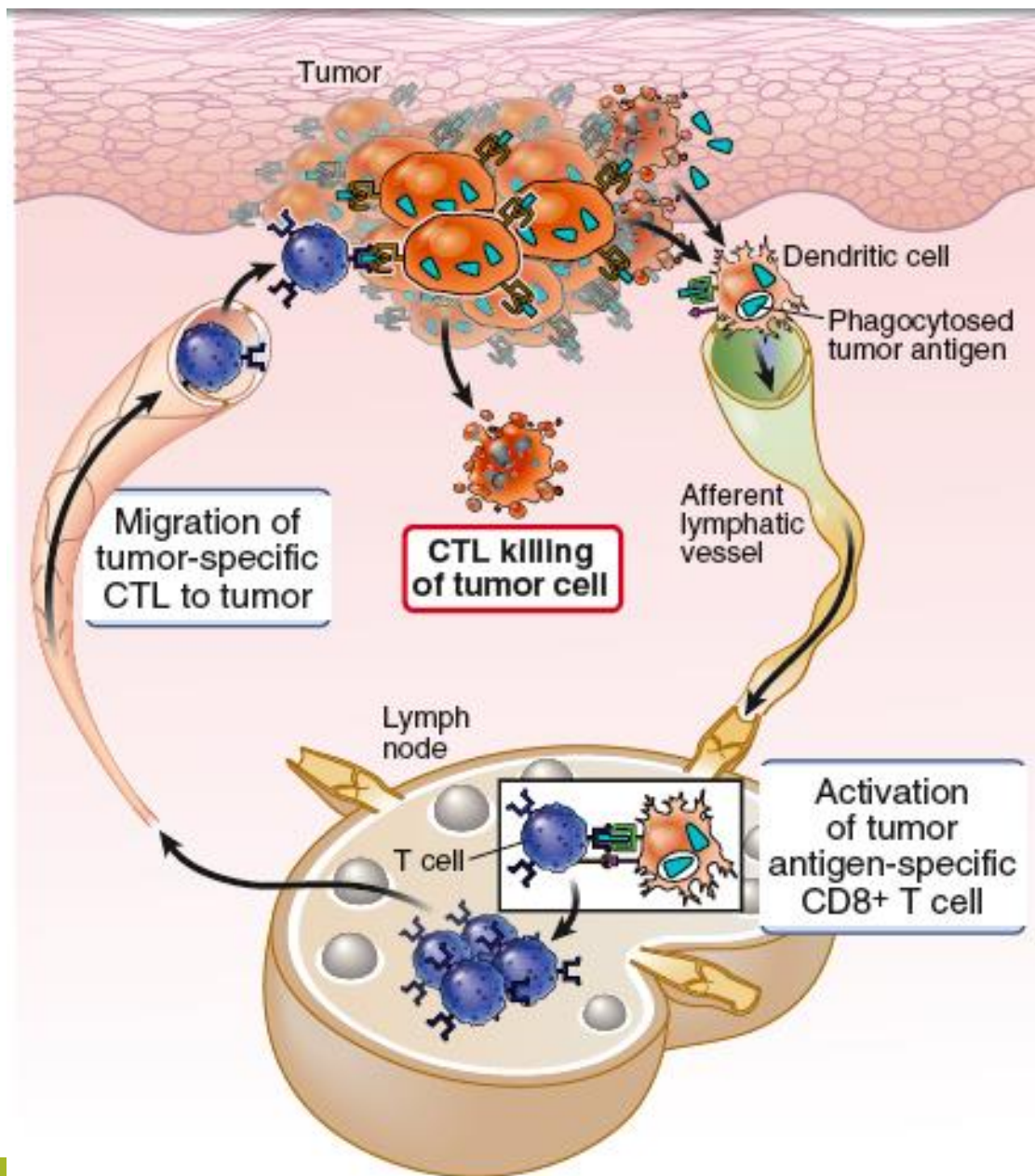
- CART-cell therapy (also called gene therapy) pioneering research involved in the development and improvement of Kymriah (tisagenlecleucel), the first gene therapy approved by the FDA. This drug can be used to treat leukemia and lymphoma in children and adults.



Inhibitory punktów „przejęcia” układu odpornościowego; jednakże wraz z czasem trwania leczenia wytwarzają się mechanizmy oporności

- Im więcej zmian zachodzi w DNA komórek raka np. raka płuca, tym bardziej prawdopodobna będzie odpowiedź na immunoterapię

T cell responses to tumors

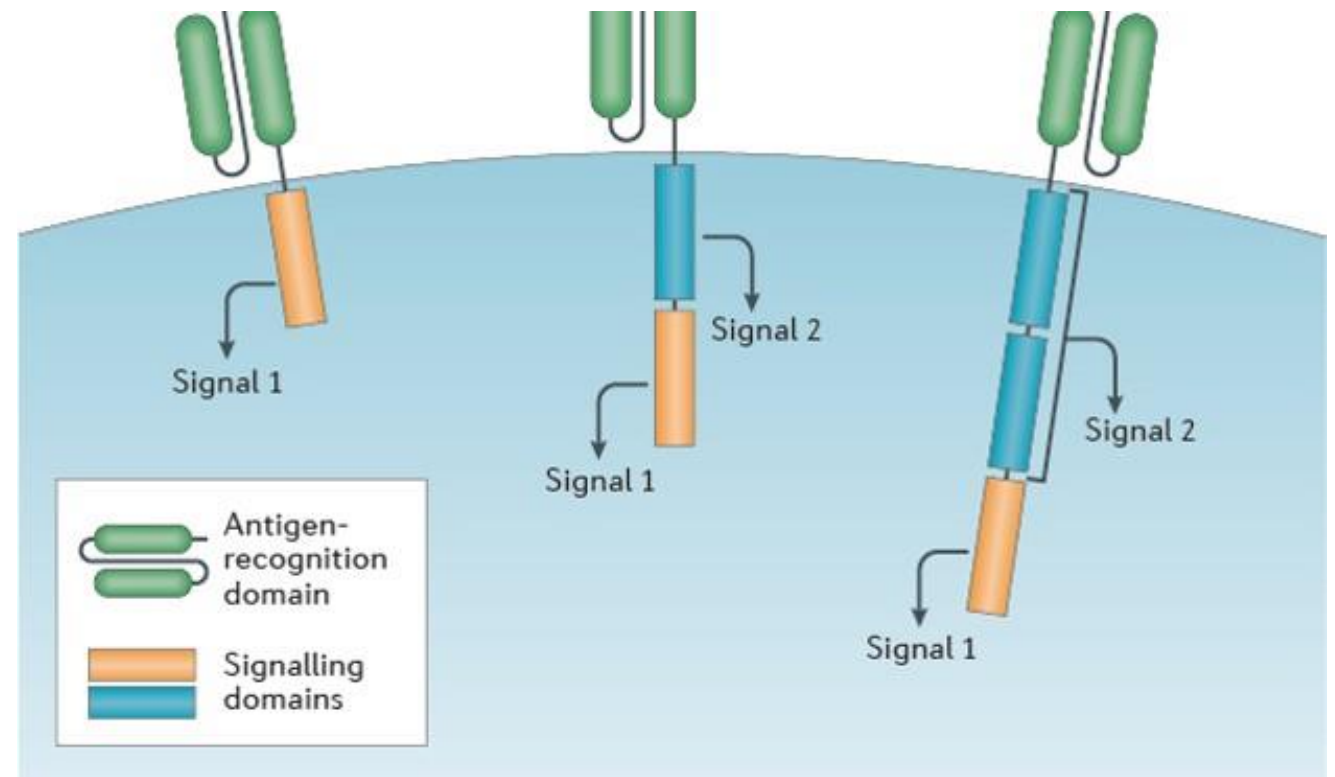


Czym są komórki CAR T ?

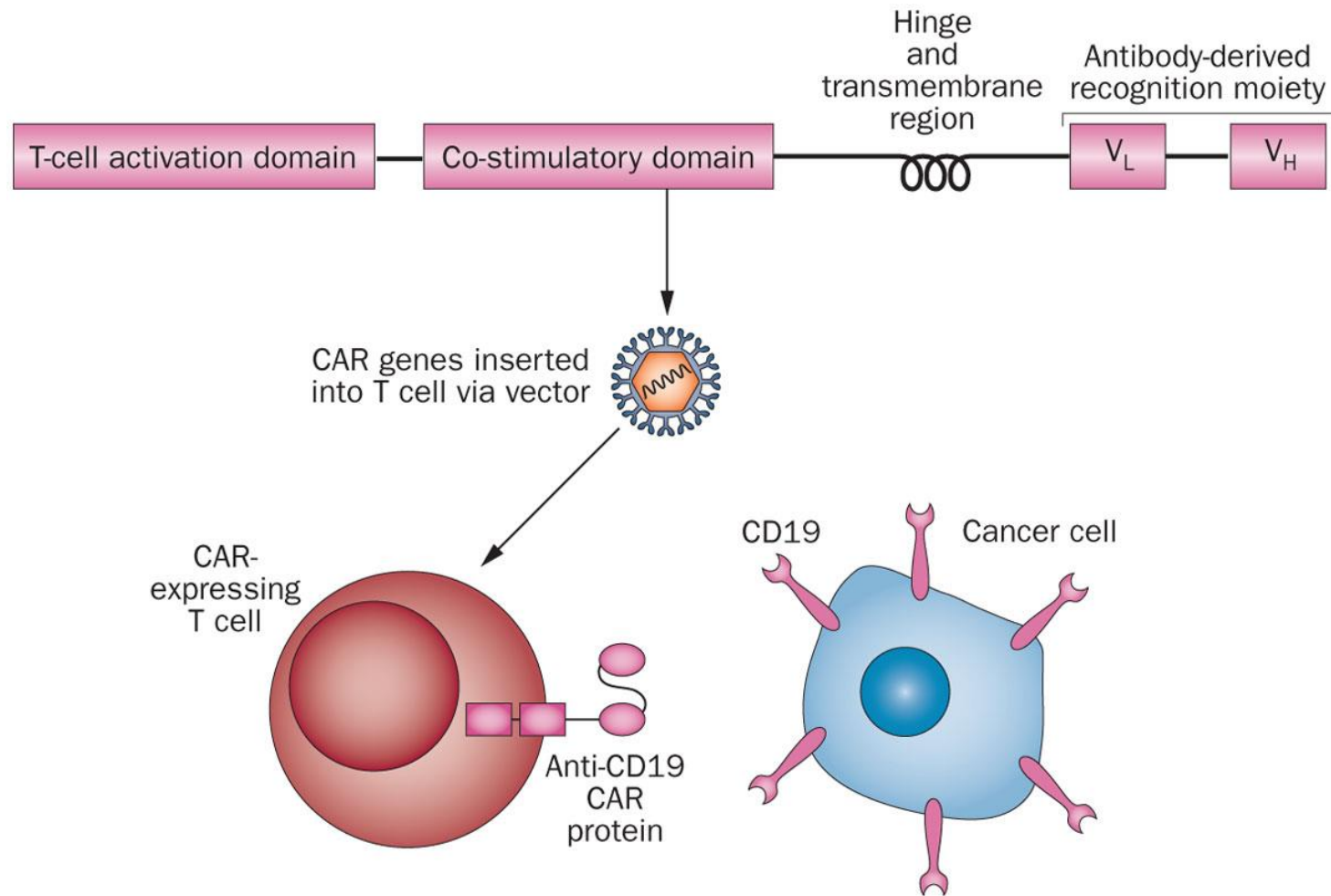
Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells: T cells that are modified to express a CAR complex

CAR: immunoreceptor engineered from different sources

A CAR is derived from a monoclonal antibody used to recognize a specific target

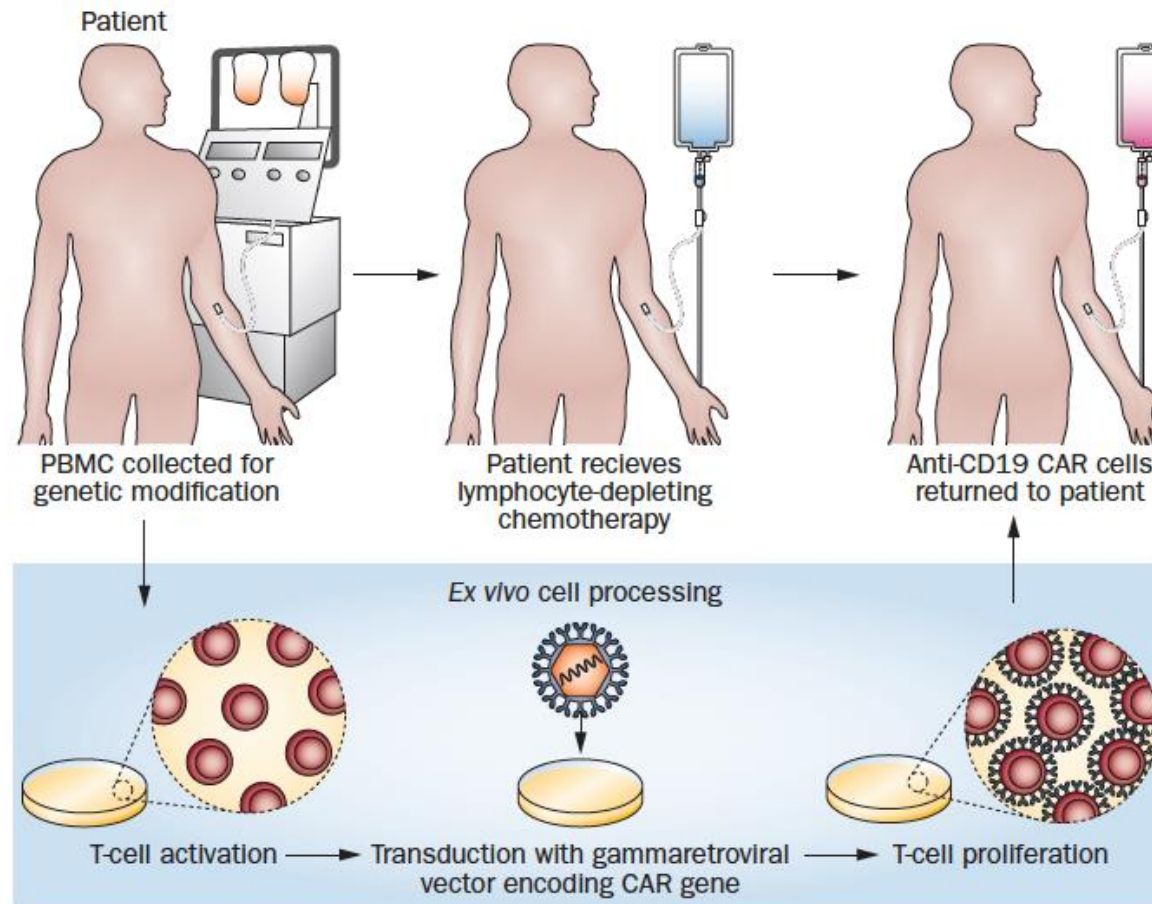


Chimeric Antigen Receptors (CARs)



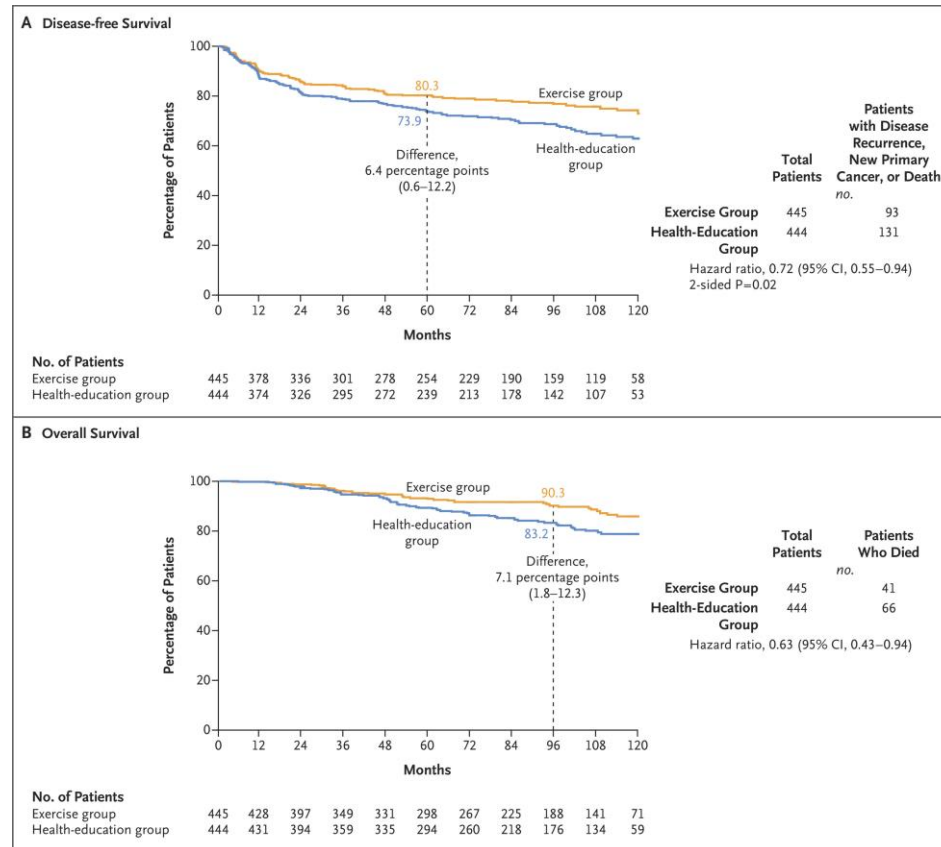
Kochenderfer, J. N. & Rosenberg, S. A. (2013)
Nat. Rev. Clin. Oncol.

Introduction to Chimeric Antigen Receptors

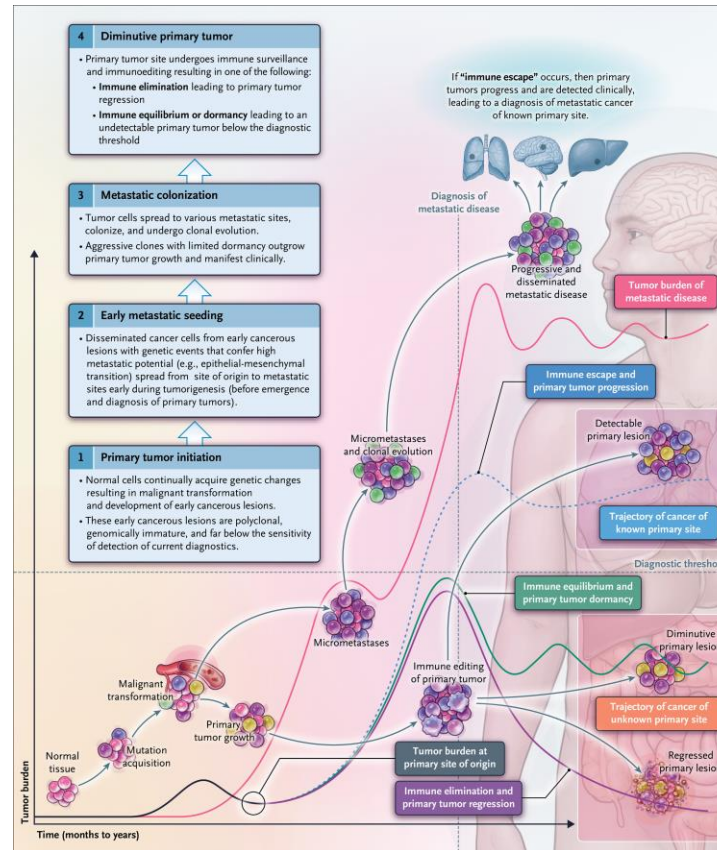


Kochenderfer, J. N. & Rosenberg, S. A. (2013)
Nat. Rev. Clin. Oncol.

Wpływ aktywności fizycznej na czas do progresji i czas przeżycia w leczeniu raka jelita grubego



Nadal problemem klinicznym wielkiej wagi są nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia



Wszystko dobre, co dobrze się kończy

- Tak i Nadzieja: im bardziej nas łudzi
 - Tym boleśniej zawodem obudzi,
 - A jednak nieraz, gdy niemal już gaśnie
 - Nie Lęk się spełnia, lecz Nadzieja właśnie
-
- Wiliam Shakespeare