

Platina bázisú kemoterápia hatása különböző biomarkerek expressziójára tüdőrákokban

Pápay J.¹, Sápi Z.¹ Gyulai M.⁵, Egri G.², Szende B.¹, Tímár J.⁴
Moldvay J.³

1: Semmelweis Egyetem, I.sz.Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet, Budapest

2: Bajcsy Zsilinszky Kórház, Mellkassebészeti Osztály,
Budapest

3: Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

4: Semelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

5: Pest Megyei Tüdőgyógyintézet Törökbálint

Magyarországon

az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet
2008-as évkönyve szerint 2007-ben a tüdőrák
incidenciája 6062, a prevalencia 19 473 volt.

A frissen felfedezett esetek közül **3186** beteg
szenvedett **III/B vagy IV**
stádiumú betegségben.

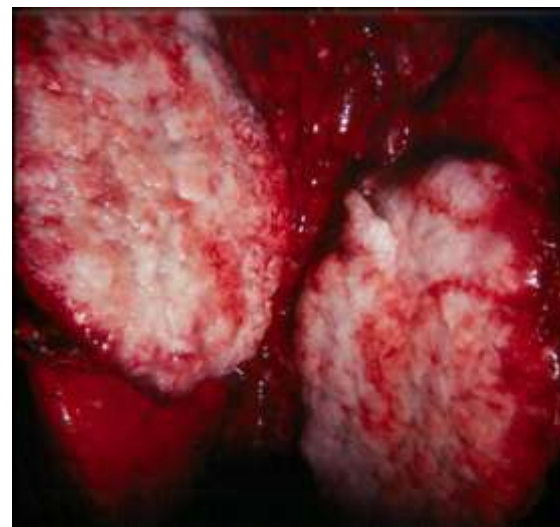
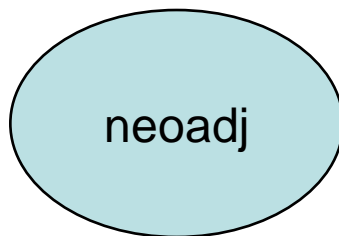
Kemoterápiát összesen **2848** újonnan diagnosztizált
beteg kapott, közülük **54 neoadjuváns**, 520 adjuváns
kezelésként, 491 beteg kemo-radioterápia részeként,
míg 1783-an csak kemoterápiás kezelésben
részesültek.

Annak ellenére, hogy a közelmúltban bővültek a daganatellenes kezelési lehetőségek, a nem-kissejtes tüdőrákok kemoterápiája esetén a terápiás válaszarány még mindig csak 15-35% között mozog.

Neoadjuváns kemoterápia

A kemoterápiát a műtét, esetleg sugárkezelés előtt alkalmazzák, ha a daganat nagyméretű.

A **neoadjuváns kemoterápia** eredményeképpen a daganat mérete csökkenhet, így könnyebben eltávolíthatóvá válhat és kevésbé kiterjedt műtétre van lehetőség.



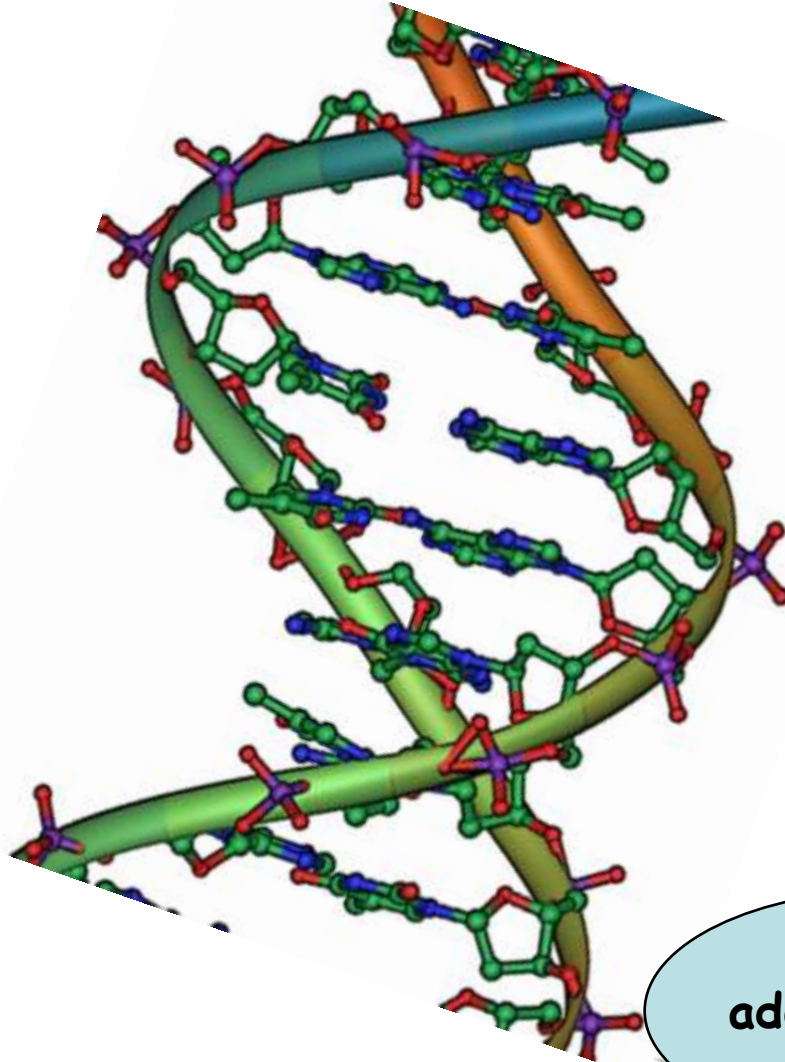
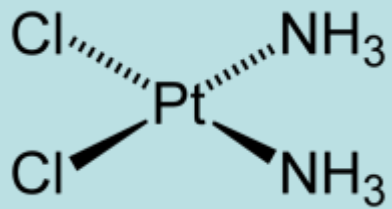
A kemoterápiában

a platina bázisú terápia az
előrehaladott nem-kissejtes
tüdőrák kezelésének alapvető
eleme.

Az elsővonalbeli kezelés standardját
mind a mai napig a **platina-bázisú**
citotoxikus kemoterápiás
kombinációk jelentik.



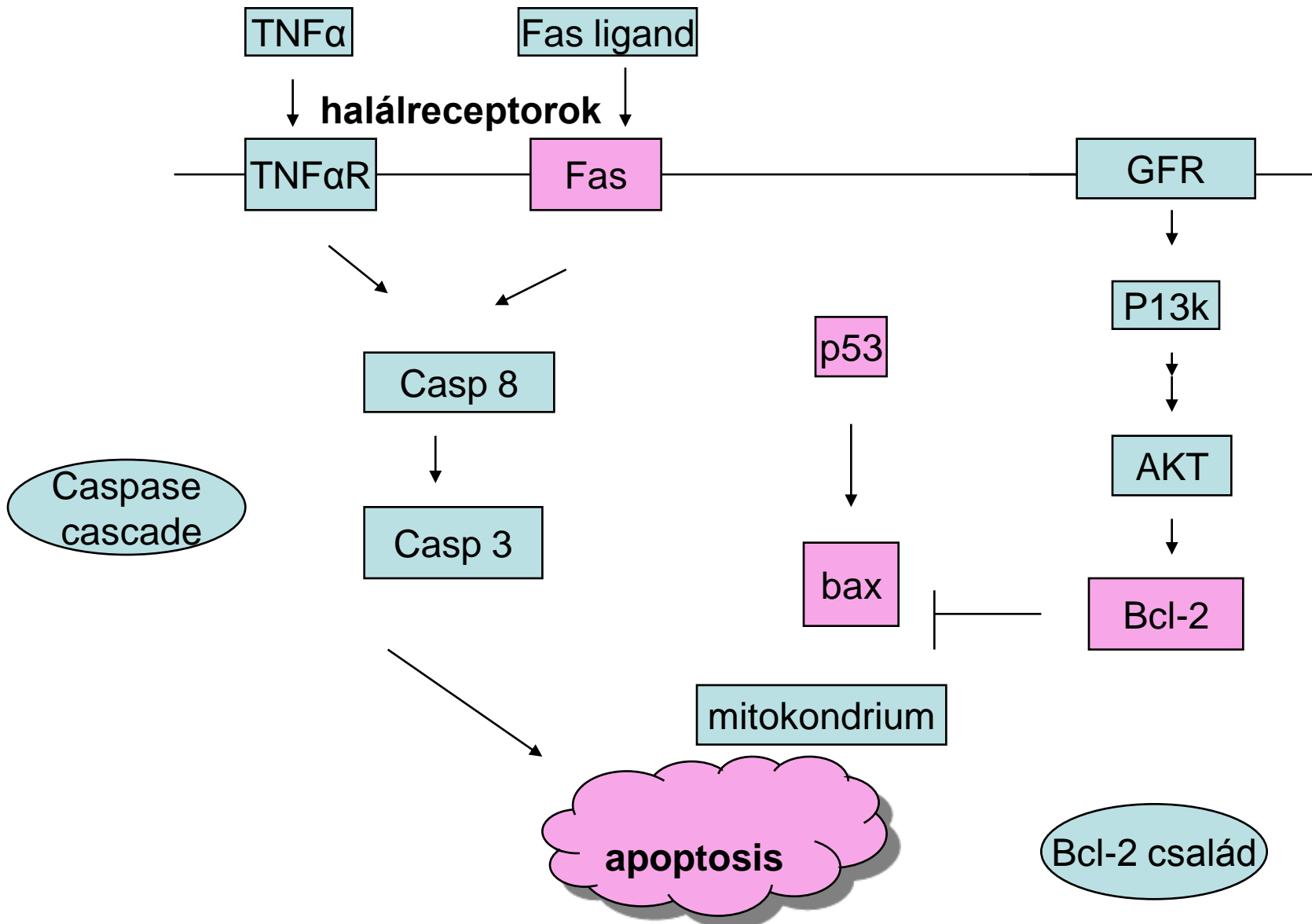
ciszplatin

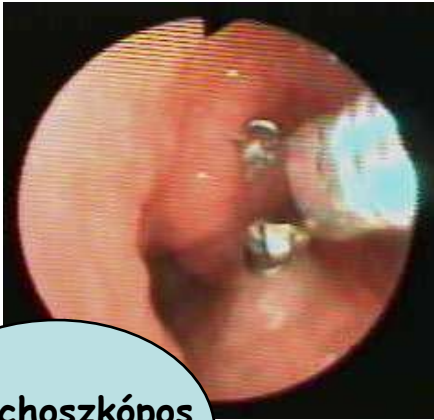


addukt képzés

Az egyes kemoterápiás szerek tumor biomarkerek expresszióját befolyásoló szerepe és hatása kevésbé ismert, különös tekintettel a neoadjuváns kezelések kapcsán alkalmazott **platina bázisú** kemoterpatikumok eseteiben







bronchoszkópos
mintavétel

vizsgálat tárgya

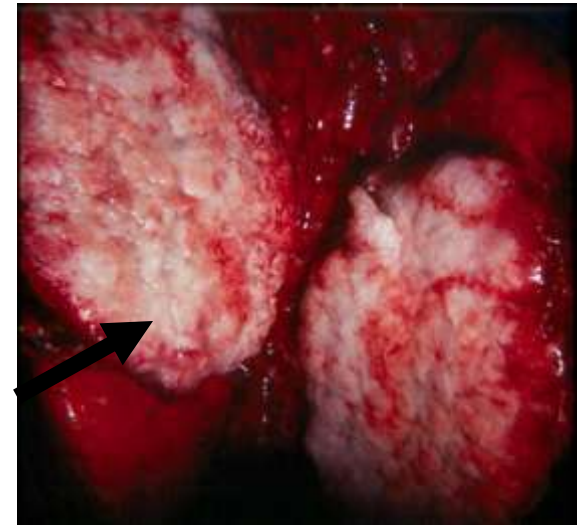
feldolgozás:

formalin - fixált,
paraffinba ágyazott
szövetminta

immuhisztokémiai
vizsgálat

összehasonlítás

sebészi
reszekátum



antitestek

Antitest	Klón	Gyártó	Festődés	Hígítás	Antigén feltárási módszer
p53	Mouse/DO-7	DakoCytomation	M	1:50	Citrát
Bcl-2	Mouse/124	DakoCytomation	C	1:20	Citrát
BAX	polyclonalis	DakoCytomation	C, M	1:100	Citrát
Fas-ligand	APO-1/FAS DX2	DakoCytomation	SM	1:50	Citrát
ERCC 1	Mouse(8F1)	IOZOL	mag	1:50	Citrát
Ki-67	MIB-1	DakoCytomation	M	1:100	Citrát

betegcsoport

NÉV	É	Diagnózis	Hist	Chemoterapia	pTNM	pStage	pHist		
	1	52	2001.10.12	SCC	Gemzar-Cisplatin	2	T2 N1	IIB	SCC
	1	54	2003.07.21	ADC	Gemzar-Cisplatin	2	T1 N2	IIIA	ADC
	2	56	2005....	BAC	Gemzar-Cisplatin	6	T4 N0 M1	IV	BAC
	2	47	2002.08.15	ADC	Gemzar-Cisplatin	4	T2 N2	IIIA	ADC
	1	60	2002.01.10	SCC	Gemzar-Cisplatin	2	T1 N2	IIIA	SCLC
	1	45	2003.03.27	SCC	Gemzar-Cisplatin	2	T1 N0	IA	SCC
	1	40	2001.07.17	SCC	Cisplatin-Vepesid	2	T2 N0	IB	SCC
	2	49	2001.11.09	ADC	Gemzar-Cisplatin	4	T2 N0	IB	ADC
	1	49	2003.03.06	ADC	Gemzar-Cisplatin	4	T1 N1	IIA	ADC
	1	65	2002.03.04	SCC	Gemzar-Cisplatin	4	T1 N1	IIA	SCC
	1	49	2001.02.19	SCC	Gemzar-Cisplatin + 60Gy	4	T2 N0	IB	SCC
	1	56	2004.12.02	NSCLC	Gemzar-Cisplatin	4	T3 N0	IIB	ADC
	2	40	2000.05.10	SCC	Cisplatin-Vepesid + 30Gy	3	T2 N0	IB	SCC
	2	55	2002.12.04	CC	Cisplatin-Vepesid	2	T1 N0	IA	SCLC
	1	59	2002.11.01	SCC	Gemzar-Cisplatin	2	T3 N0	IIB	SCC
	2	45	2002.02.28	ADC	Gemzar-Cisplatin	6	T4 N2	IIIB	ADC
	1	53	2001.10.18	ADC	Gemzar-Cisplatin	4	T3 N1	IIIA	ADC

Esetszám	17
Életkor	51 (40-65)
Nem	Férfi: 11
	Nő: 6
Stádium	
I/A	2
II/A	2
III/A	4
I/B	4
II/B	3
III/B	1
IV	1

Szövettan	
Laphámrák (SCC)	8
Adenocarcinoma (ADC)	8
Nem-kissejtes carcinoma (NSCLC)	1
Neoadjuváns kezelés (≥2 ciklus)	
Cisplatin-gemcitabin	14
Cisplatin-etoposid	3

eredmények

Esetek	mitózis	mitózis	apoptózis		tu/stroma	tu/stroma	Hist
	%	%	%	%	%	%	
1	2	3	1	0	90	60	SCC
2	6	0.5	0	1	érinvázió	70	ADC
3	1	1	0	1	80	80	BAC
4	4	0.5	1	1	70	80	ADC
5	3	2	1	4	90	70	SCC
6	4	3	0	1	90	75	SCC
7	2	4	1	0	80	70	SCC
8	3	2	1	2	90	95	ADC
9	2	2	1	0	40	tu regr?	ADC
10	2	3	1	1	70	85	SCC
11	2	0	0	1	90	80	SCC
12	4	4	0	0	80	85	NSCLC
13	1	2	1	2	90	70	SCC
14	2	6	1	2	50	80	ACC
15	2	2	0	1	70	60	SCC
16	3	2	0	1	60	50	ADC
17	2	4	0	3	70	90	ADC

apoptosis markerek

	bcl-2	bcl-2	BAX	BAX	p53	p53	FAS-ligand	FAS-ligand
1	neg	neg	pos	pos	poz	poz	poz	neg
2	neg	neg	pos	pos++	neg	neg	neg	poz ++
3	pos (2+)	neg	pos (+)	pos ++	< 5%	poz ++ F	neg	neg
4	neg	neg	poz	poz +	neg	neg	neg	poz/neg
5	neg	poz	poz	poz ++	poz	poz ++	poz	poz +
6	neg	neg	poz	poz ++	neg	poz	poz	poz +
7	neg	neg	poz	poz ++	neg	neg	neg	poz +
8	neg	neg	poz (2) F	poz++	poz	neg	poz	poz+
9	neg	neg	neg (+)	poz +	poz	poz	poz	poz +
10	neg	neg	poz	poz ++	poz	poz +++	poz/neg	poz ++
11	neg	neg	poz	poz++	neg	<5	poz	neg
12	neg	poz+	poz	poz ++	poz	80% F	poz	poz+
13	neg	neg	poz	fok. poz	poz	neg	poz	fok. poz
14	neg	neg	poz	poz ++	poz	poz +++	neg	poz +
15	pos (2+)	pos +++	poz (+)	poz ++	neg	<5%	poz	neg
16	neg	pos	poz	poz +++	neg	poz	poz	poz +
17	neg	neg	poz	poz	poz	poz	poz	poz

apoptosis markerek

pHist	esetszám	FAS-ligand	FAS-ligand
ADC	2	neg	neg
ADC	4	neg (+)	poz ++
ADC	8	poz	neg
ADC	9	poz	poz/neg
ADC	12	neg	poz +
ADC	16	poz	poz +
ADC	17	poz	poz +
BAC	3	neg	poz+
ADC	5	poz	poz +
ADC	14	poz	poz ++
SCC	1	neg	neg
SCC	6	poz/neg	poz+
SCC	7	poz	fok. poz
SCC	10	poz	poz +
SCC	11	poz	neg
SCC	13	poz	poz +
SCC	15	neg	poz

Ki 67 változása

pHist	Ki-67	
	prekemo	posztkemo
ADC	<5	15-20
ADC	50	40
ADC	30	30
ADC	<5	30
ADC	50	60
ADC	<5	5
ADC	60	40
BAC	<10	10
ADC	30	50
<u>ADC</u>	<u>50</u>	<u>90</u>

pHist	Ki 67	
	prekemo	posztkemo
SCC	<u>25</u>	<u>70</u>
SCC	70	40
SCC	40	5
SCC	<u>60</u>	<u>80</u>
SCC	10	<10
SCC	<u>50</u>	<u>90</u>
SCC	<u>10</u>	<u>20</u>

apoptózis biomarker változások

17 eset közül 6 pro-apoptotikus

4 anti - apoptotikus irányú változást mutatott

7 esetben nem történt érdemi változás

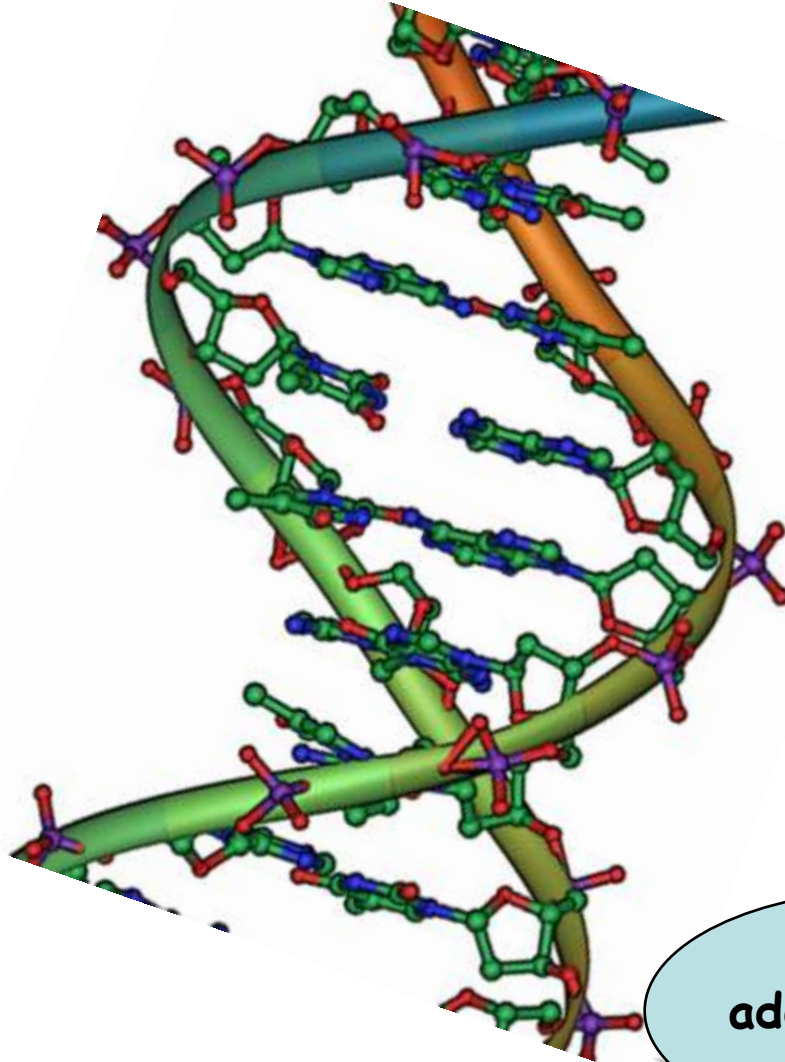
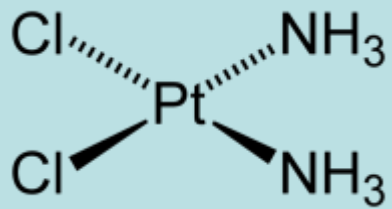
6 pro - apoptotikus irányban változó eset közül 5 ERCC 1
negatív

4 anti - apoptotikus irányban változó eset közül 3 ERCC 1
pozitív

7 esetben a Ki 67 index emelkedő tendenciát mutatott, ezek
közül 3 pro - apoptotikus, 2 anti - apoptotikus irányú
változással társult

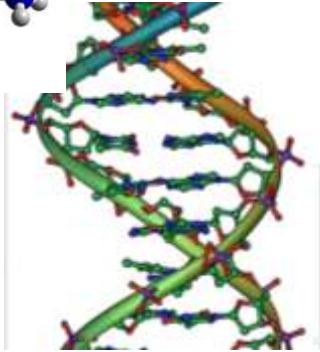
2 esetben a Ki 67 emelkedést nem kísérte apoptózis biomarker
változás

ciszplatin



addukt képzés

ciszplatin



pl. petefészek in vitro,
gyomorrák, colorectalis cc,
nyelőcső cc

addukt

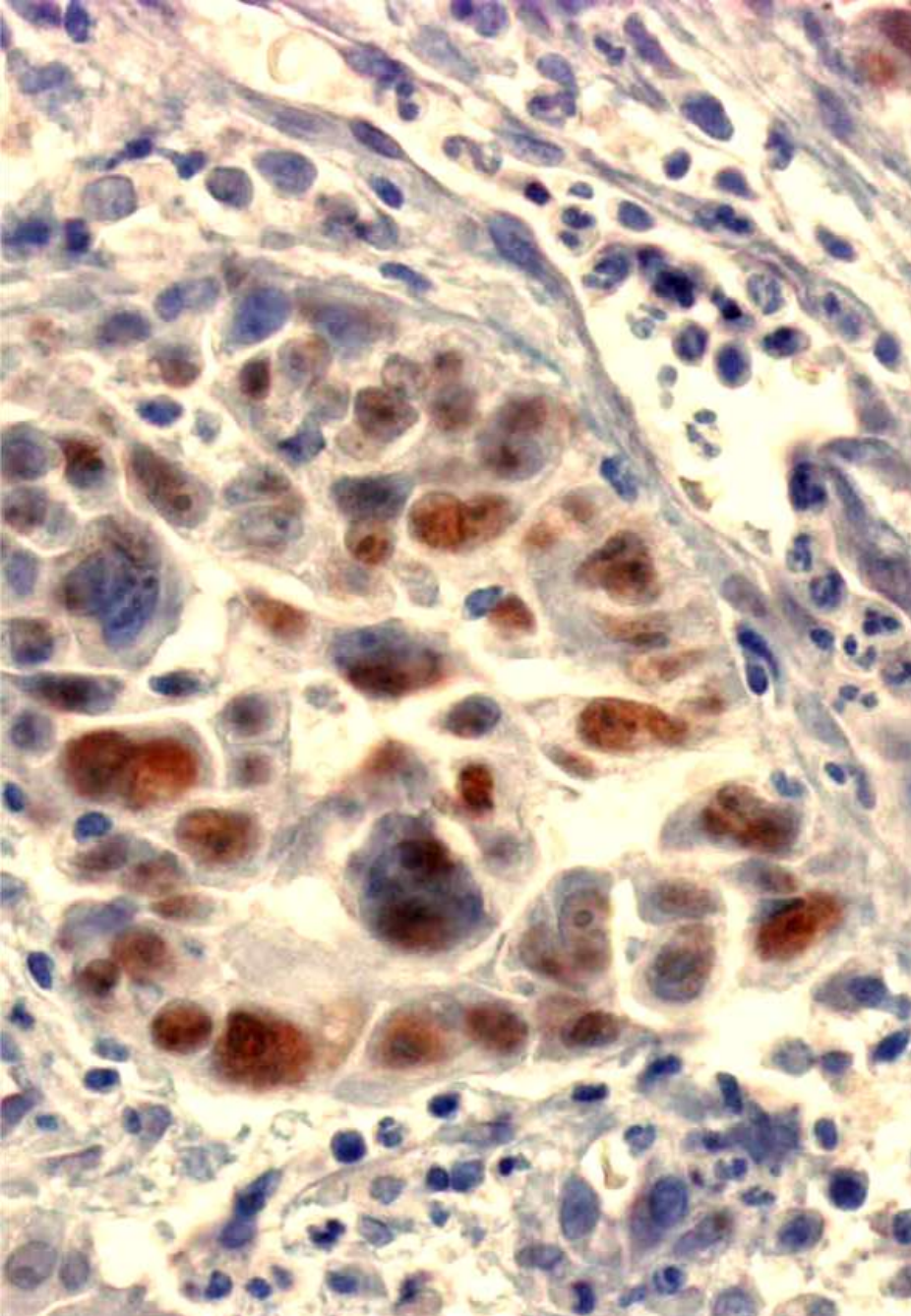
NER

ERCC 1+

keresztkötés megszüntetése,
szerkezet helyreállítása

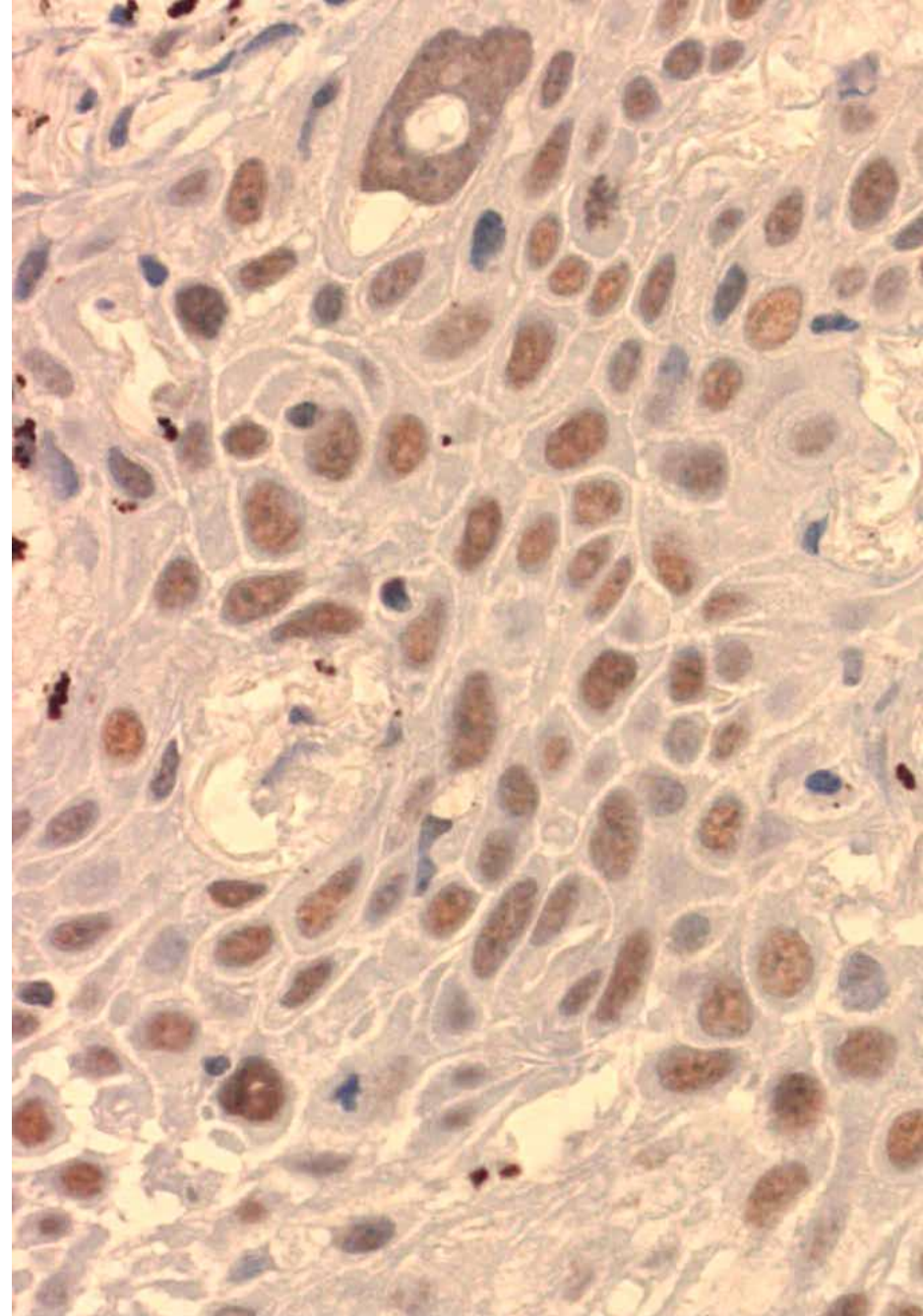
ciszplatin el...

+(excision repair
cross-complementation 1)



ADC Adenocarcinoma

ERCC-1



SCC laphámrák

ERCC 1

• eset	nem	ERCC1 pre	ERCC1 %	ERCC1 post	ERCC1 %	tu/stroma %	tu/stroma %	pHist
• 1	F	<u>2+</u>	<u>20</u>	neg		<u>90</u>	<u>60</u>	<u>SCC</u>
• 2	F	neg		neg		érinvázió	70	ADC
• 3	N	neg		neg		80	80	BAC
• 4	N	neg		neg		70	80	ADC
• 5	F	<u>2+</u>	<u>80</u>	neg		<u>90</u>	<u>70</u>	<u>ADC</u>
• 6	F	neg		neg		90	75	SCC
• 7	F	<u>1+</u>	<u>< 5</u>	neg		<u>80</u>	<u>70</u>	<u>SCC</u>
• 8	N	<u>1+</u>	<u><10</u>	neg		<u>90</u>	<u>95</u>	<u>ADC</u>
• 9	F	neg		neg		40	tu regr?	ADC
• 10	F	neg		neg		70	85	SCC
• 11	F	<u>1+</u>	<u><10</u>	neg		<u>90</u>	<u>80</u>	<u>SCC</u>
• 12	F	<u>1+</u>		<u>2+</u>	<u><20</u>	<u>80</u>	<u>85</u>	<u>ADC</u>
• 13	N	<u>1+</u>	<u><10</u>	neg		<u>90</u>	<u>70</u>	<u>SCC</u>
• 14	N	neg		neg		50	80	ADC
• 15	F	<u>1+</u>	<u>20</u>	neg		<u>70</u>	<u>60</u>	<u>SCC</u>
• 16	N			neg		60	50	ADC
• 17	F	neg		neg		70	90	ADC

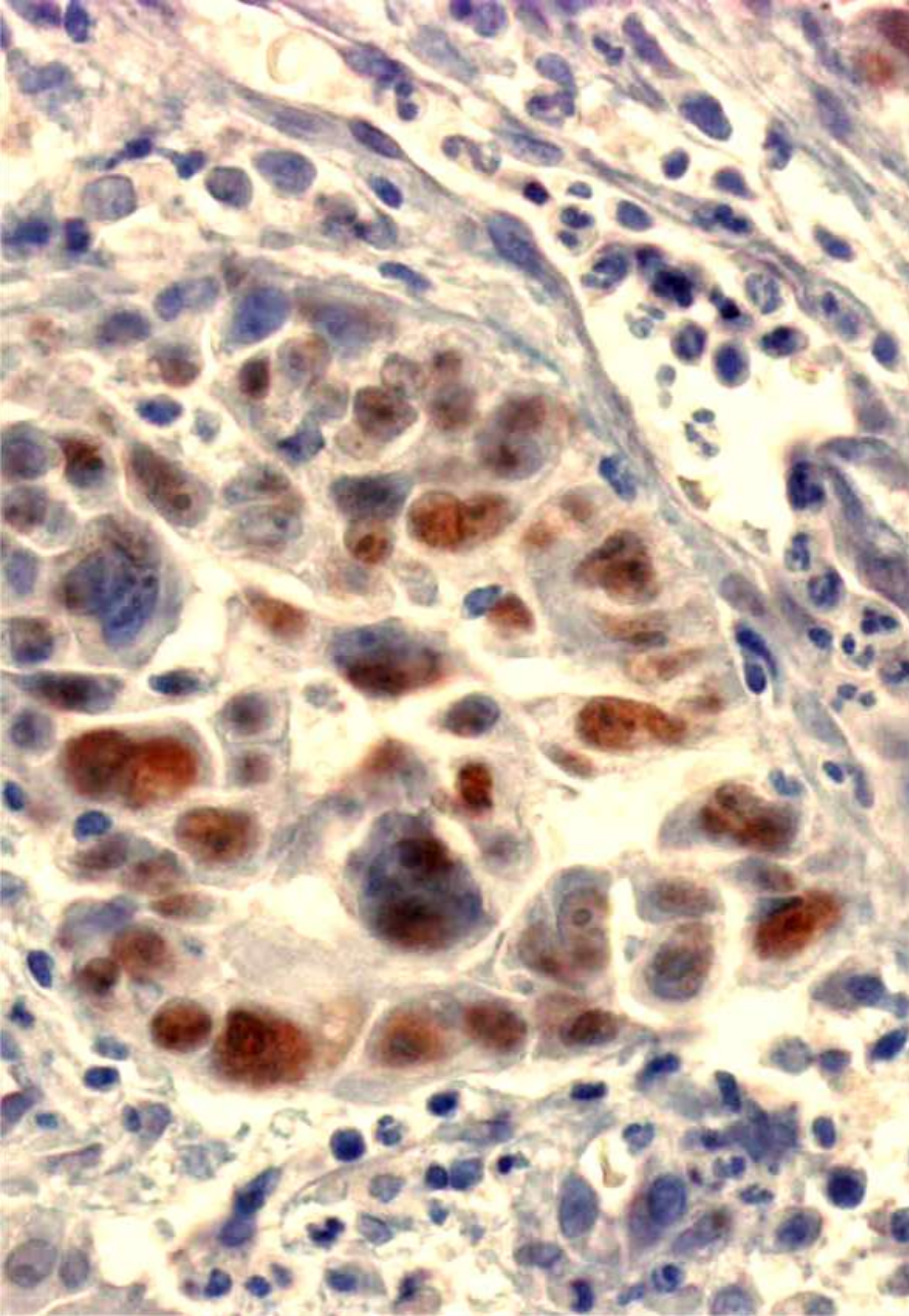
ERCC 1 biomarker változása

a pre - kemoterápiás bronchoszkópos
esetek közül 8/17 ERCC 1 pozitív,

a post - kemoterápiás, sebészi minták
ERCC 1 negatívak voltak (17/17)

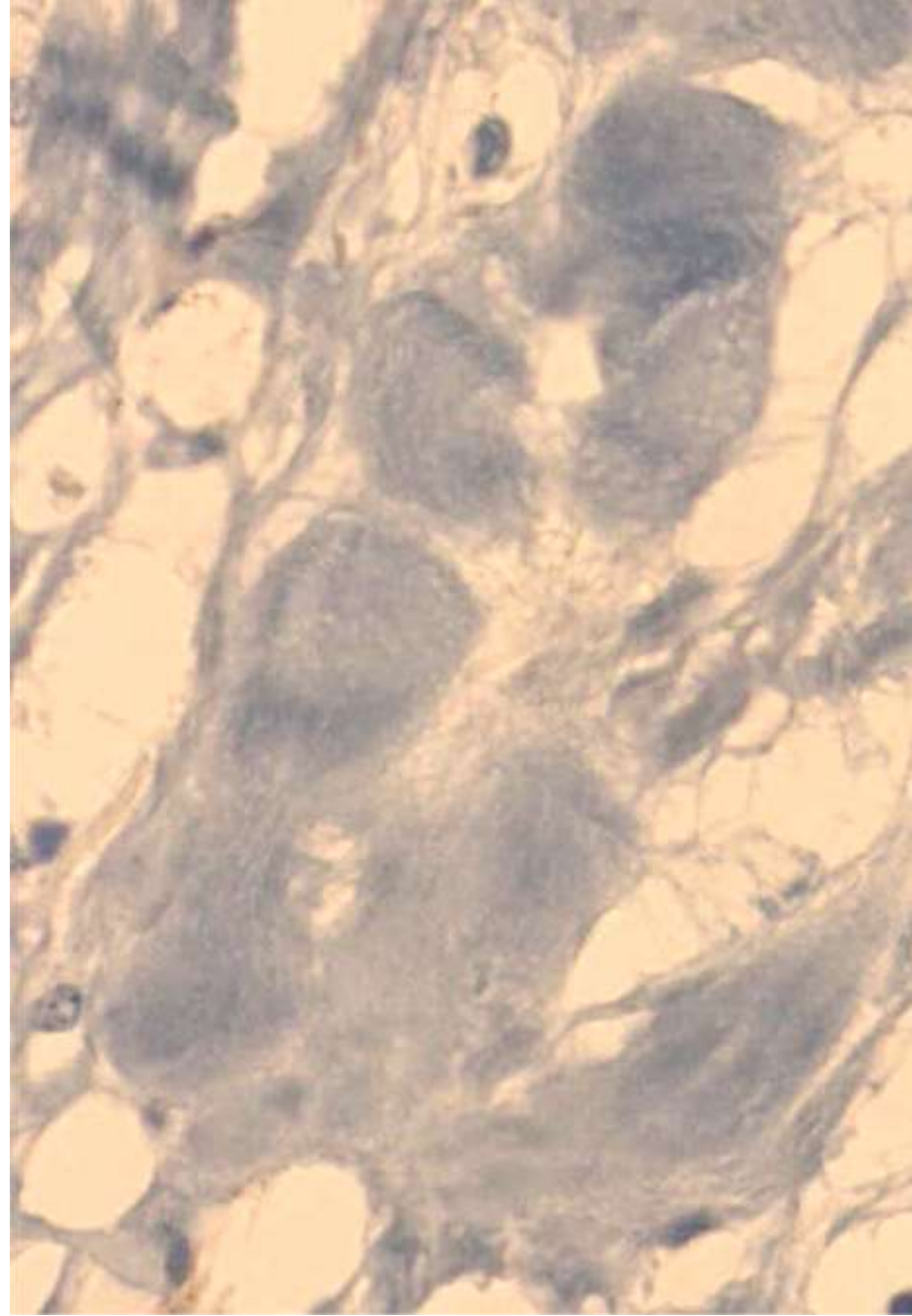


ERCC 1



bronhoszkópos
minta

ERCC-1



ADC

sebészi minta

betegkövetési adatok

Diagnózis		Follow-up	Él=0	Túlélés	Megjegyzés
		/ Exit	Exit=1	hónap	
2001.10.12	1. SCC				
2003.07.21		2005.11.25	1	28	tumor
2005....		2007.12.05	0	>48	panaszmentes
2002.08.15					
2002.01.10	5. ADC	2002.01.19	1	?	tumor
2003.03.27		2007.10.18	1	55	
2001.07.17	7. SCC	2002.06.07	1	11	tumor
2001.11.09	8. ADC				
2003.03.06		2005.04.21	1	25	tumor
2002.03.04		2004.04.10	1	25	tumor
2001.02.19	11. SCC				
2004.12.02	12. ADC	2006.02.21	1		tumor
2000.05.10	13. SCC	2006.09.13	0	min 76	panaszmentes
2002.12.04		2006.02.16	0	min38	panaszmentes
2002.11.01	15. SCC	2002.10.02	1	???	tumor
2002.02.28					
2001.10.18		2004.07.29	1	33	tumor

következtetések

A KEZELÉS HATÁSÁRA A TUMORSZÖVETBEN NEM TÖRTÉNT APOPTÓZIS MARKER VÁLTOZÁS

a tumorszövetekben nincs IHC szinten kimutatható apoptótikus aktivitás

az apoptótikus markerek között nincs IHC szintű látható összefüggés

a kezelés hatására apoptózis nem indukálható

következtetések/feltételezések

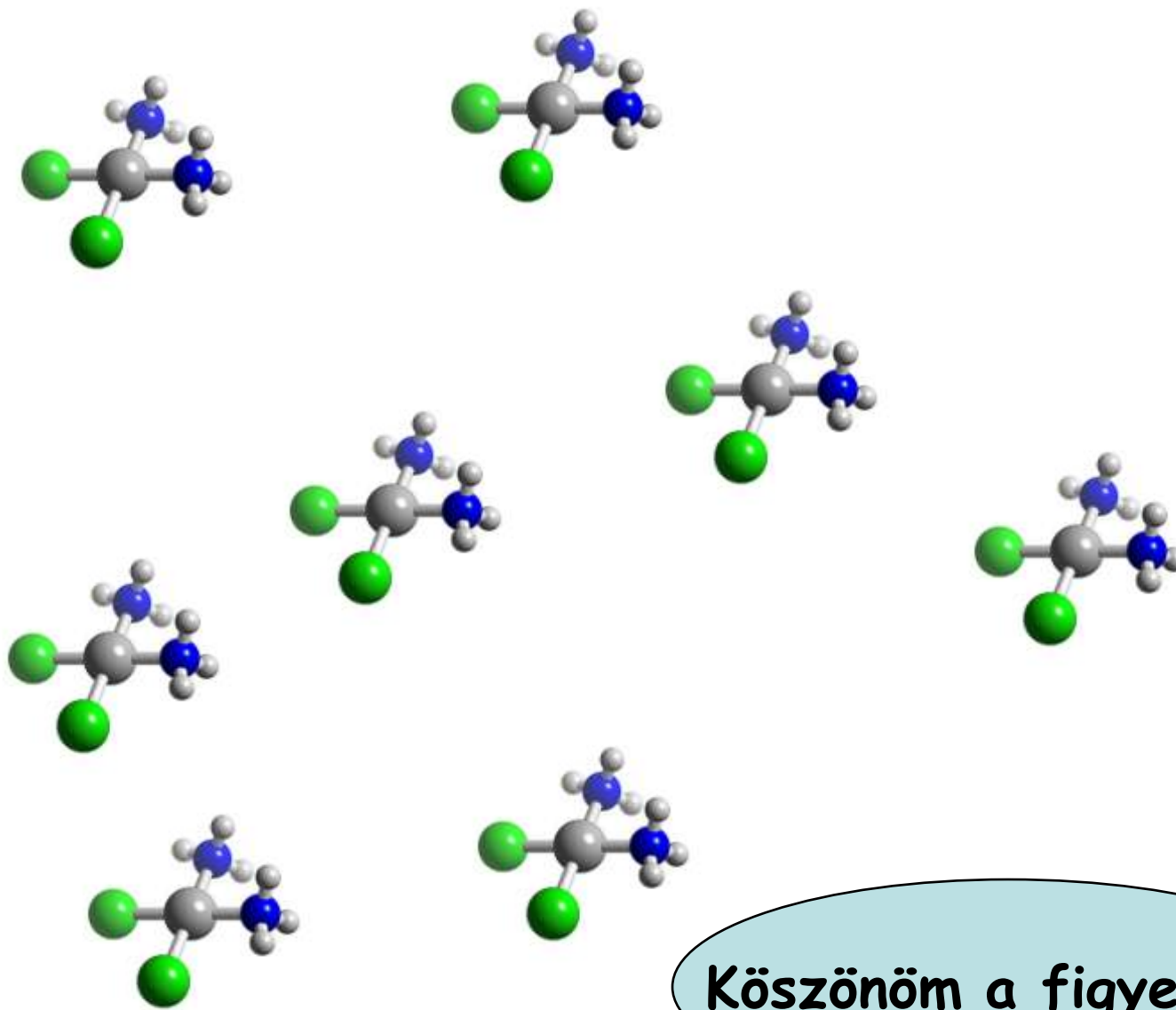
a ciszplatin okozta DNS károsító hatás eliminálása nagy valószínűséggel a helyreállító mechanizmusban kulcsszerepet játszó ERCC 1 jelenlétével hozható összefüggésbe, amely több, elsősorban SCC típusú daganatmintában volt megfigyelhető

a kezelés mellett (hatására?) / a tumor progresszió során ERCC 1 negatív sejtek válnak uralkodóvá a daganatszövetben
terápiára adott válasz megváltozása?

„A kemoterápia célja éppen a daganatsejtek DNS-ének a károsítása, tehát a DNS-repair enzimek túlműködése akadályozza a daganatölő hatás kialakulását. Fokozott génműködés esetén tehát egyrészt várható a daganat kevésbé agresszív viselkedése, ugyanakkor számolnunk kell a kemoterápia hatékonyságának csökkenésével is. Ezzel szemben az alacsony génműködésű daganatoknál fokozott agresszivitás várható, de ezek lesznek azok a betegek, akik majd a legjobban reagálnak a kemoterápiára.

Dr. Adi Gazdar, az egyik legelismertebb amerikai tüdőpatológus szerint ez a módszer elősegítheti azon betegek kiválasztását, akik - korai stádiumban történt tüdőműtét után - nem szorulnak kiegészítő kemoterápiára, illetve azokét, akiknél a hagyományos kemoterápia valószínűleg nem lesz eredményes

(Gazdar AF. Kommentár a „DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer” c. cikkhez. N Engl J Med 2007;356:771-3)”



Köszönöm a figyelmet!