

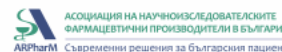
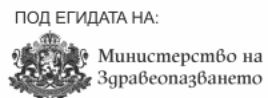


ОБЩЕСТВЕН ФОРУМ

# НАЦИОНАЛНИЯТ ПЛАН ЗА БОРБА С РАКА - ДА СПУСНЕМ БАРИЕРА ПРЕД БОЛЕСТТА

[www.ecpc.oncobg.info](http://www.ecpc.oncobg.info)

24 ноември 2023 г., София



НАЦИОНАЛНИЯТ ПЛАН ЗА БОРБА С РАКА -  
ДА СПУСНЕМ БАРИЕРА ПРЕД БОЛЕСТТА

# Какво представлява прецизната диагностика?

*Възможности и ползи за  
пациентите от подобряване на  
достъпа до прецизна  
диагностика в България*



[www.ecpsc.oncobg.info](http://www.ecpsc.oncobg.info)

24 ноември 2023 г., София

Проф. Радка Кънева,

Ръководител на ЦММ, МУ-София



ПОД ЕГИДАТА НА:



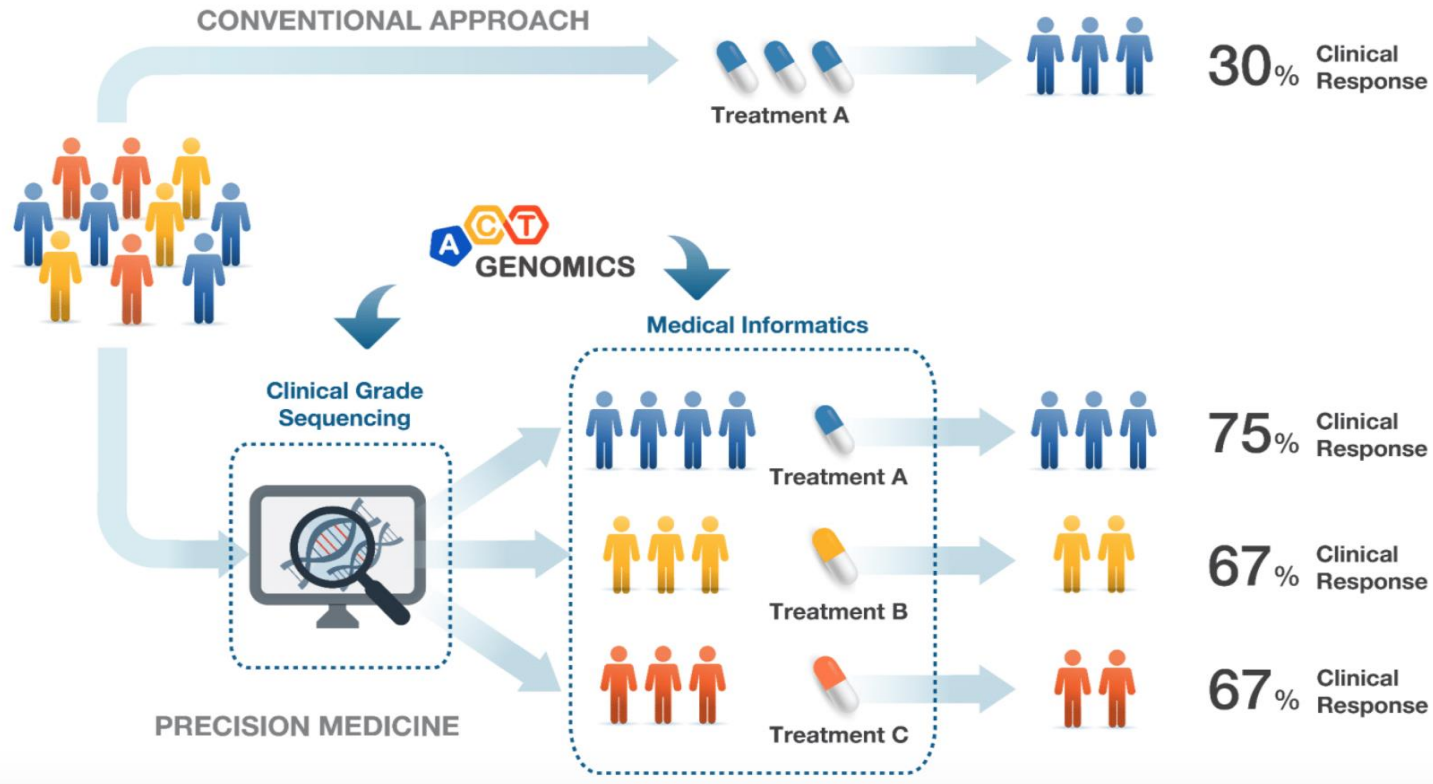
С ПОДДРЕПАТА НА:



МЕДИЙНИ ПАРТНЬОРИ:



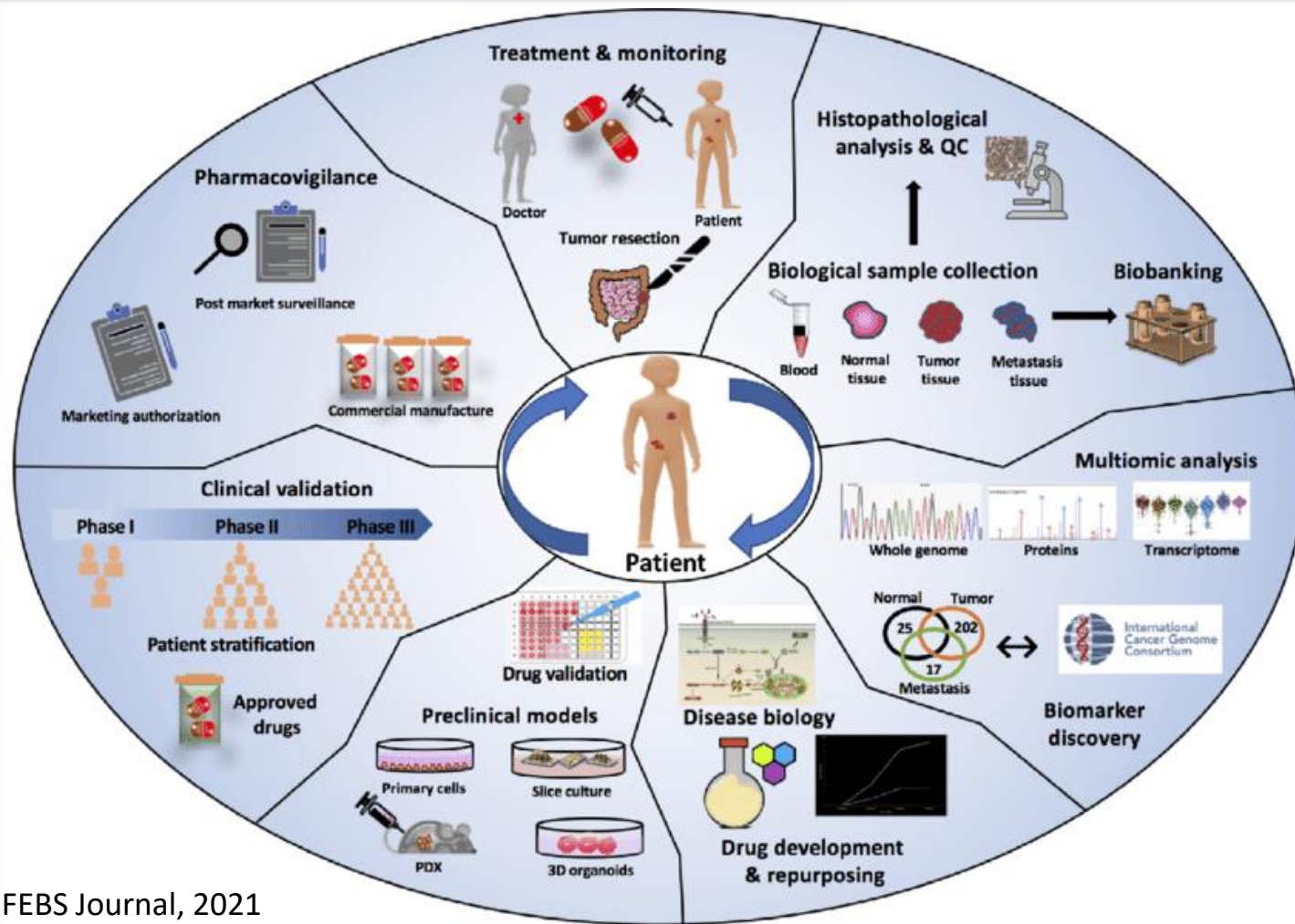
# Прецизна медицина



- 🧠 Прецизната медицина цели да намери за всеки пациент точното лекарство в точното време
- 🧠 Съобразено с неговите генетични характеристики, начин на живот и околна среда






# Прецизна онкология

- Ракът е геномно заболяване
- Всеки пациент е уникален
- Профилът на молекулните промени довели до болестта при всеки е различни
- Необходима е прецизна диагностика и молекулно профилиране



Dupont et al. FEBS Journal, 2021

# Прецизна диагностика

-  Биологични маркери (единични белтъци, ДНК, РНК, метаболити, промоторно хиперметиране)
-  Молекулни профили – мутации в панел от гени (ДНК)
-  Изследване на транскрипцията на панели от гени (РНК)
-  Цялостно екзомно/геномно секвениране (ДНК)
-  Изследване на структурни геномни промени (ДНК)
-  Изследване на епигенетични промени (метиране на ДНК)
-  Циркулираща туморна ДНК, туморни клетки

# КАКВО ОЗНАЧАВАТ „БИОМАРКЕРИТЕ“ ЗА РАК?

Раковите биомаркери включват структурни промени в генома, аномални характеристики на генни продукти или биохимични ефекти на тумора. Раковите биомаркери могат да бъдат:

 Протеини - PSA, HER2

 Генни мутации – *BRAF, KRAS, EGFR, BRCA1/2*

 Генни пренареждания (фузии) – ALK, ROS, RET, NTRK, BCL-ABL

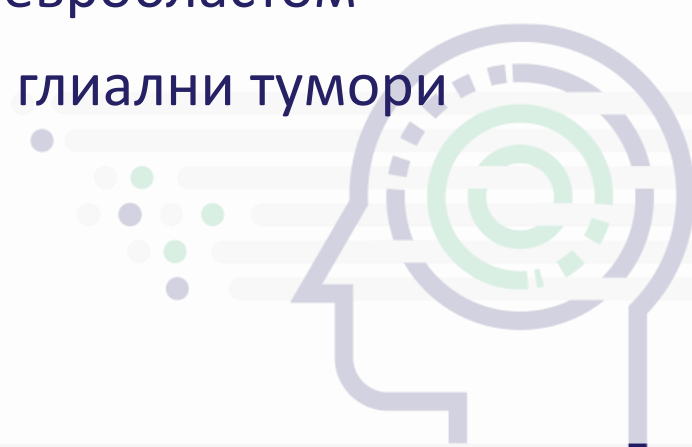
 Допълнителни копия на гени (амплификации) - MYCN при невробластом

 Липсващи гени (делеции), части от хромозоми – 1p/19q при глиални тумори

 Променена експресия на ниво РНК

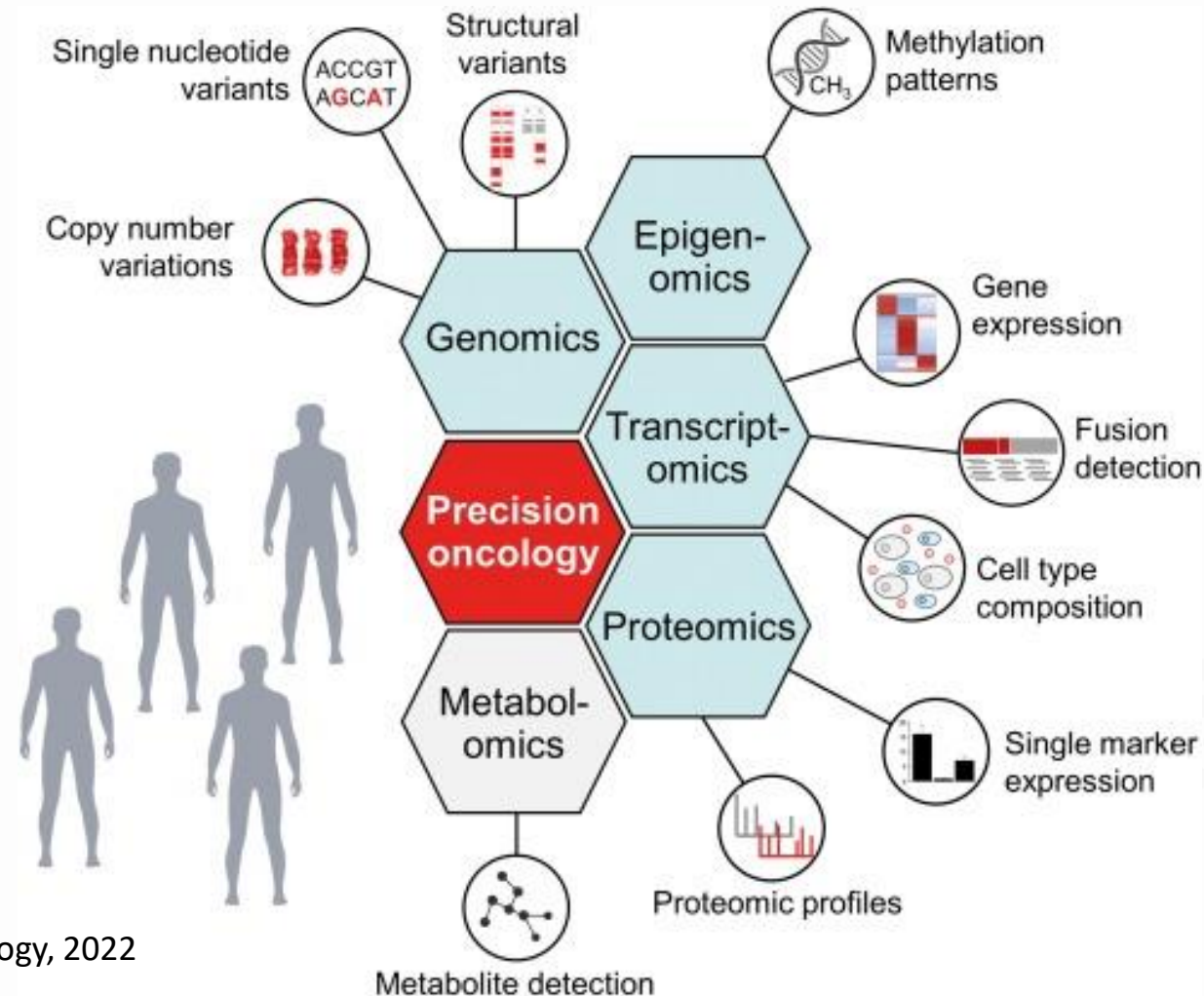
 Епигенетични промени на ДНК

 Сигнални молекули, като хормони



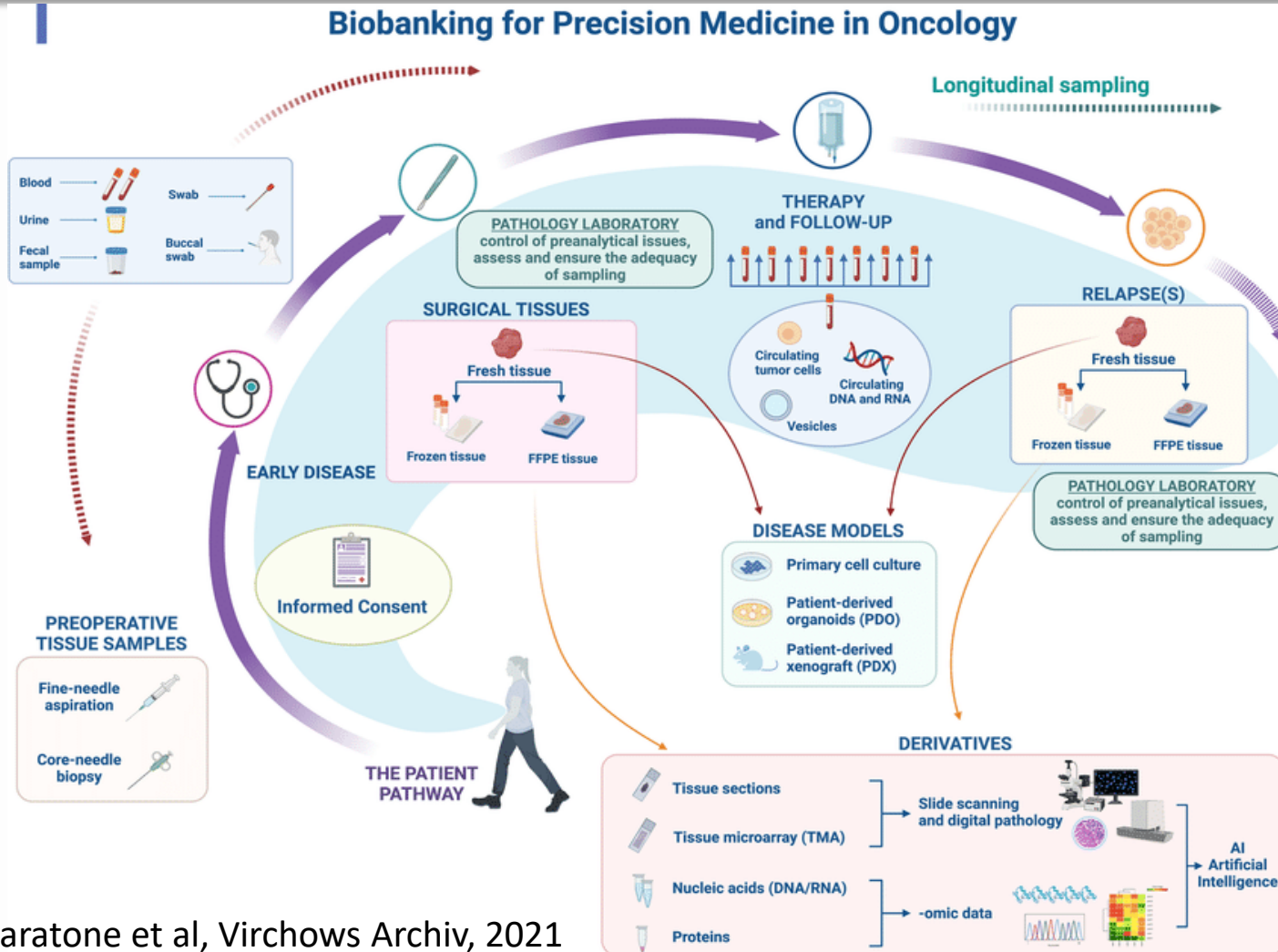
# Прецизна онкология

## Приложение на омикс технологии



Walter et al, Seminars in Cancer Biology, 2022

# Прецизна диагностика - биобанкиране



## Видове биологични материали

- Предоперативна биопсия
- Туморна/нормална тъкан отделена при операция
- Свежо замразена туморна и нормална тъка
- **Фиксирана във формалин и включена в парафин туморна тъкан (парафинови блокчетата**
- Кръв/серум/плазма
- Урина/Фецес
- Букална лигавица

Annaratone et al, Virchows Archiv, 2021



# Прецизна диагностика в онкологията

 Изследване с NGS - масивно паралелно секвениране



**ЛАБОРАТОРИЯ  
ПО ГЕНОМНА  
ДИАГНОСТИКА**



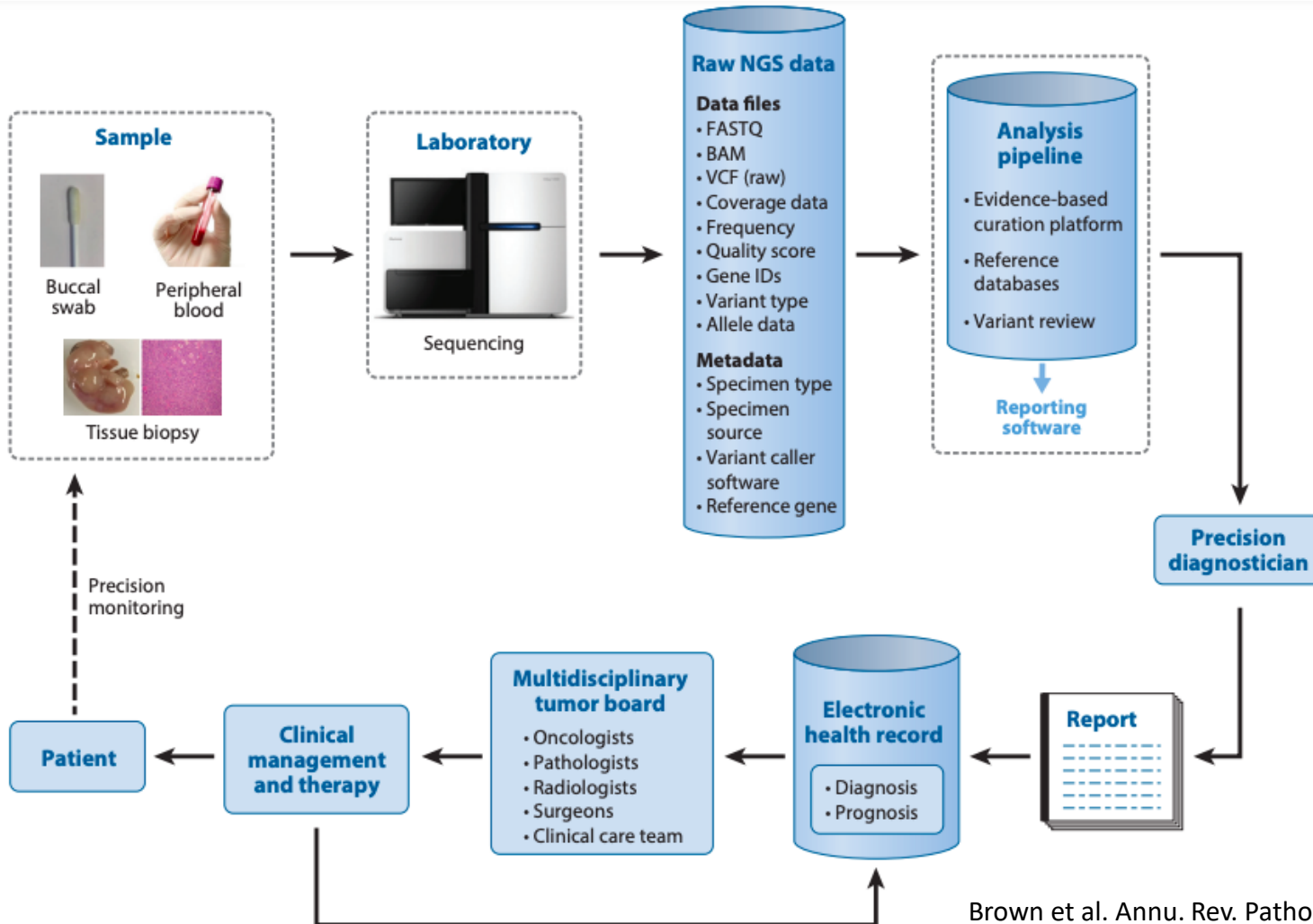
**ЦЕНТЪР ПО  
МОЛЕКУЛНА  
МЕДИЦИНА**

**Високопроизводителни секвенатори  
от ново поколение**

- Цялостно екзомно секвениране (WES)
- Цялостно геномно Секвениране (WGS)
- РНК секвениране
- Панелно секвениране



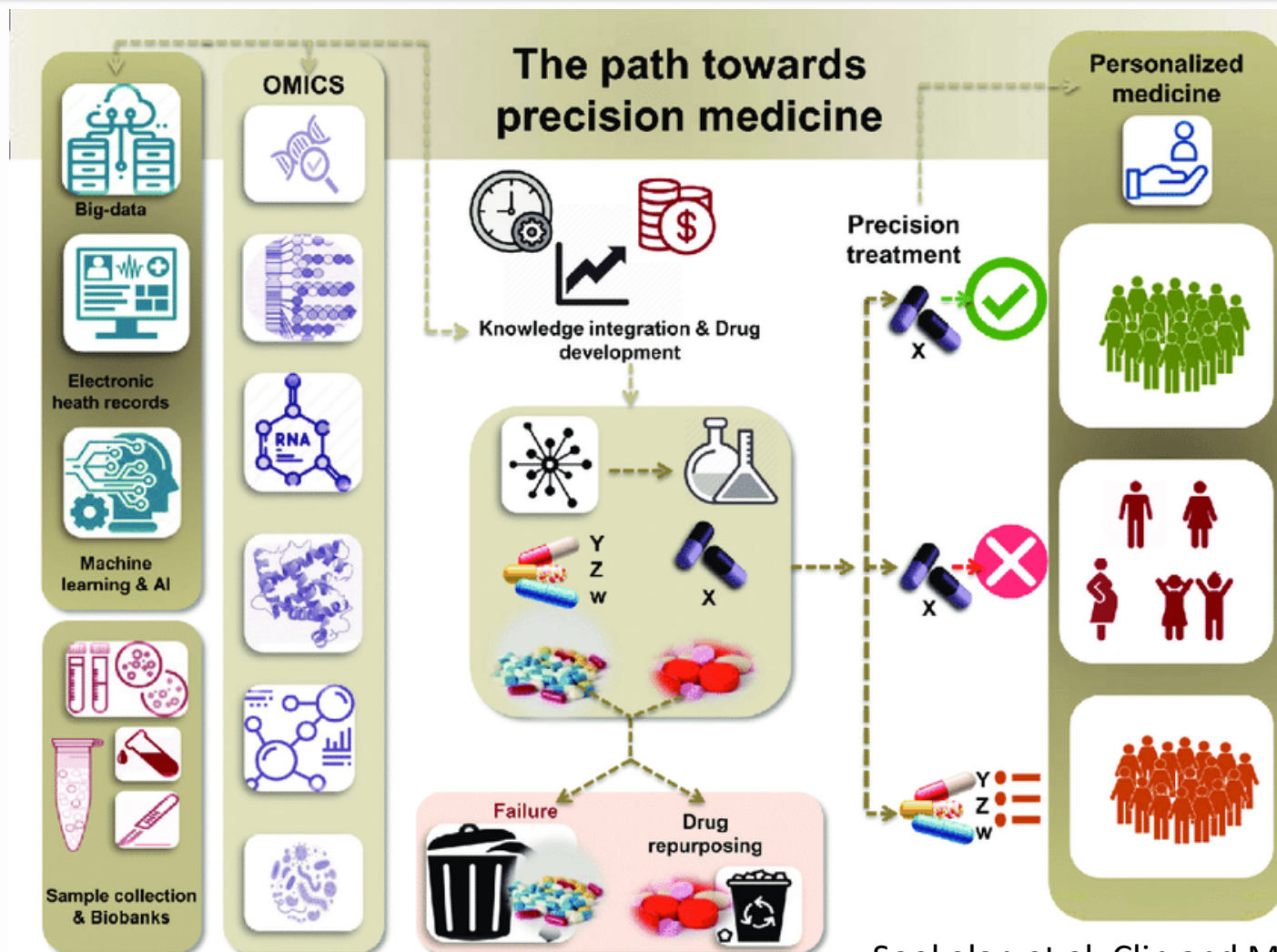
# Процес на приложение на NGS в прецизната ОНКОЛОГИЯ



- Биобанкиране
- Инфраструктура за секвениране от следващо поколение
- Съхранение и биоинформатична обработка на данни
- Подготвени кадри
- Електронно здравно досие
- **Мултидисциплинарен молекулярен туморен борд**
- Клинично решение за терапия и поведение

Brown et al. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2020.

# Пътят към прецизна диагностика и лечение



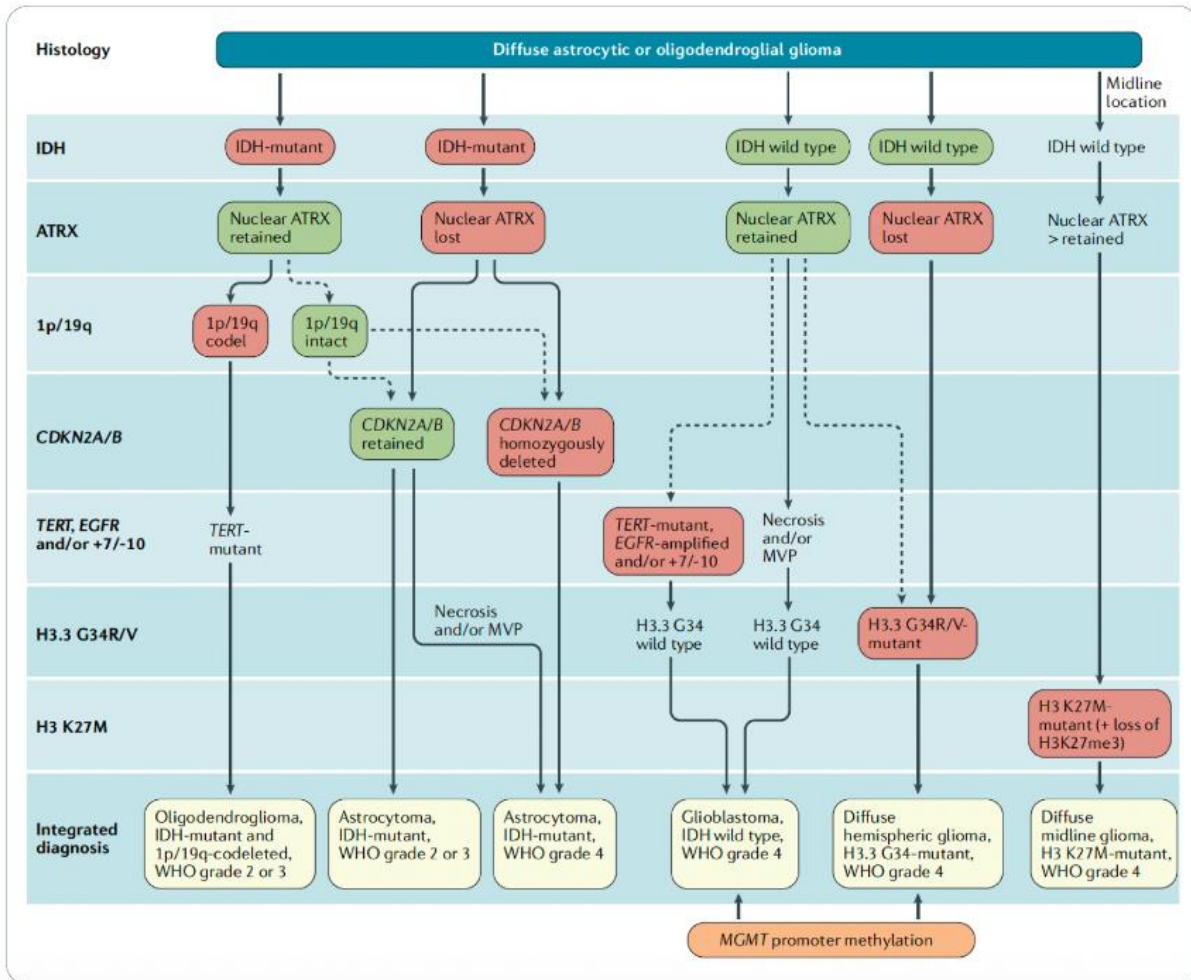
## Интегриране на данни и разработване на нови лекарства

- Биобанкиране
- Омикс данни
- Клинични данни
- Електронни здравни досиета
- Изкуствен интелект и машинно обучение за обработка на данни

Sookolan et al, Clin and MolHepatol, 2020

# Възможности и ползи за пациентите

## Точна диагностика



Все повече молекулярно генетичните маркери навлизат в класификациите на заболяванията, редом с хистологични, имунохистохимични характеристики.

- 🧠 IDH1 мутации
- 🧠 ATRX експресия
- 🧠 1p/19q ко-делеция.
- 🧠 CDKN2A/B хомозиготна делеция на 9p21.
- 🧠 TERT промоторна мутация/EGFR гена амплификация и/или хромозома 7 дупликация и 10 делеция (+7/-10).
- 🧠 Хистон H3 G34R/V мутации
- 🧠 Хистон H3 K27M/ мутации

WHO CNS5 2021 (Louis 2021)



# Възможности и ползи за пациентите

## Достъп до прецизна таргетна терапия

**Генетичното изследване на тумора при чести и редки видове рак с NGS позволява откриване на генетични мутации, които са полезни за:**

- 🧠 Избор на терапия
- 🧠 Таргетна терапия
- 🧠 Имунотерапия
- 🧠 Прогноза за отговора на определена таргетна терапия или имунотерапия, включително лекарства, наречени инхибитори на контролни точки.

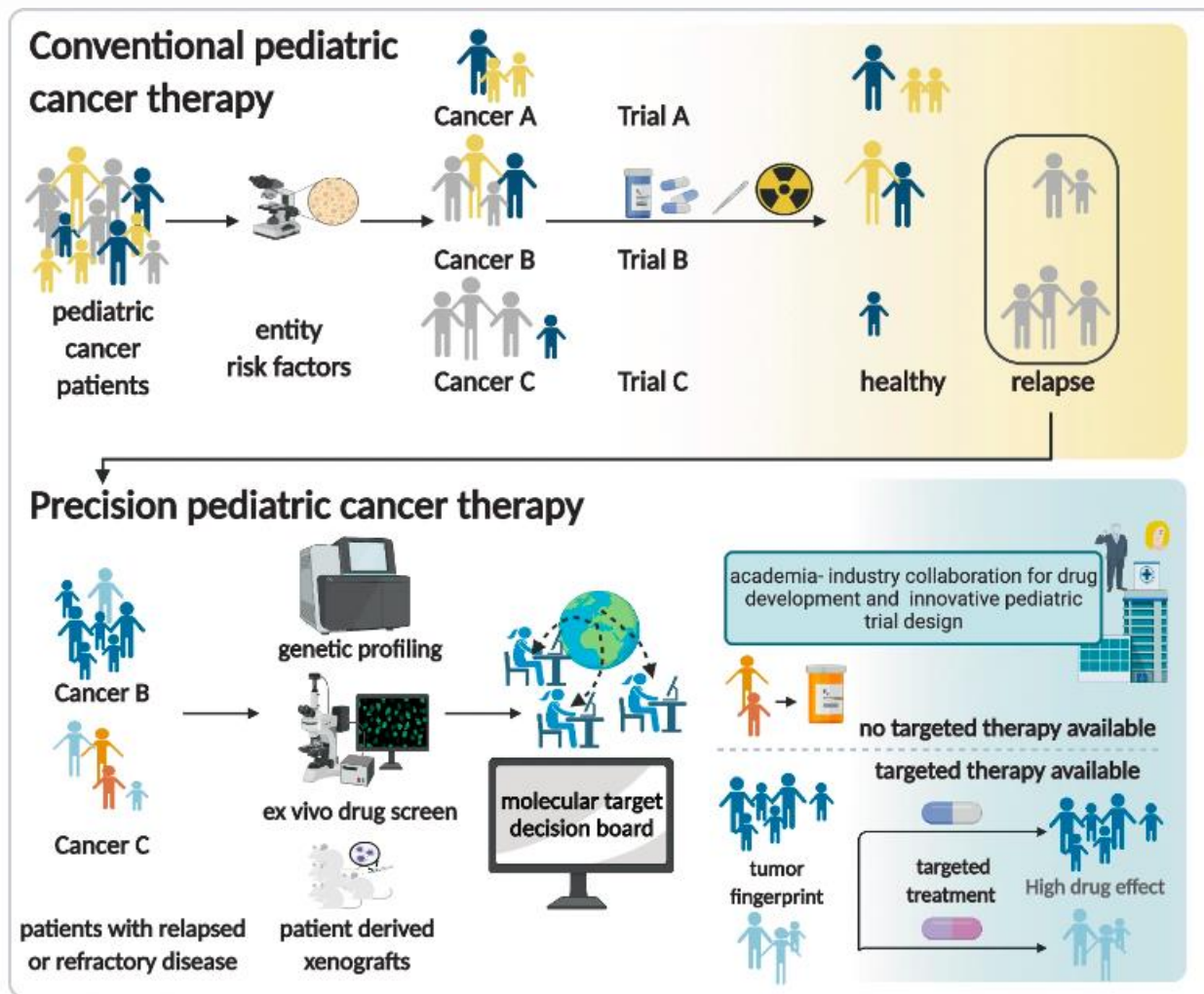
**Чрез течна биопсия се изследват туморни клетки, ДНК и мутации в определени гени в циркулация**

- 🧠 Когато не е възможно изследване на туморен материал (неоперабилен/некачествен/изчерпан)
- 🧠 Проследяване ефекта от терапия



# Възможности и ползи за пациентите

## Подобряване на достъпа до прецизна диагностика



### При педиатрични онкологични заболявания

#### Молекулярното профилиране

- Прецизна диагностика
- Избор на подходяща таргетна терапия при наличието на такава
- Възможности за включване в клинични проучвания за разработване и тестване на нови лекарства
- ex vivo скриниране на лекарства
- Ксенографски модели получени от тумора на пациента

Salzer & Hutter, MEMO 2021

# Прецизна диагностика – класификация на откритите варианти/мутации

Ниво	Класификация (диагностични, прогностични, терапевтични)	Ниво на доказателство	Описания на ниво
I	Варианти със силно клинично значение	A	Терапии, одобрени от FDA, EMA, професионални препоръки
		B	Мащабни проучвания с консенсус от експерти в направление
II	Варианти с потенциално клинично значение	C	Множество малки проучвания с известен консенсус, изследователски терапии и клинични изпитвания
		D	Предклинични проучвания, малки проучвания или няколко доклада за случаи без консенсус
III	Варианти с неясно клинично значение		Ниски честоти в бази данни. Няма убедителни доказателства за връзка с рака
IV	Бенигнени или вероятно бенигнени варианти		С високи честоти в популационни бази данни. Няма доказателства за връзка с рака



# Възможности и ползи за пациентите

## Откриване на мутации свързани с фамилен рак


Откриване на наследствена/герминативна мутация, може да е свързана с отговор на определени терапии.


### BRCA1 и BRCA2

 Свързани са с повишен риск от рак на гърдата, яйчниците, простатата и панкреаса.

 Пациенти с герминативни мутация може да бъде лекувани с лекарства наречени PARP инхибитори.

### RPSAM, MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2

 свързани с наследствен колоректален неполипозен карцином, синдром на Lynch. Най-често се свързва и с рак на ендометриума и уротелиален карцином.

 Пациенти с герминативни мутация може да бъдат подходящи за имунотерапия, наречени инхибитори на контролни точки.

### TP53

 синдром на Li-Fraumeni, свързан с повишен риск за различни видове рак, саркоми на костите и меките тъкани.

### CDH1

 висок риск от развитие на наследствен дифузен рак на стомаха (HDGC).

 Наличие на таргетни терапии за носители на мутации в тези гени и достъп до клинични изпитвания



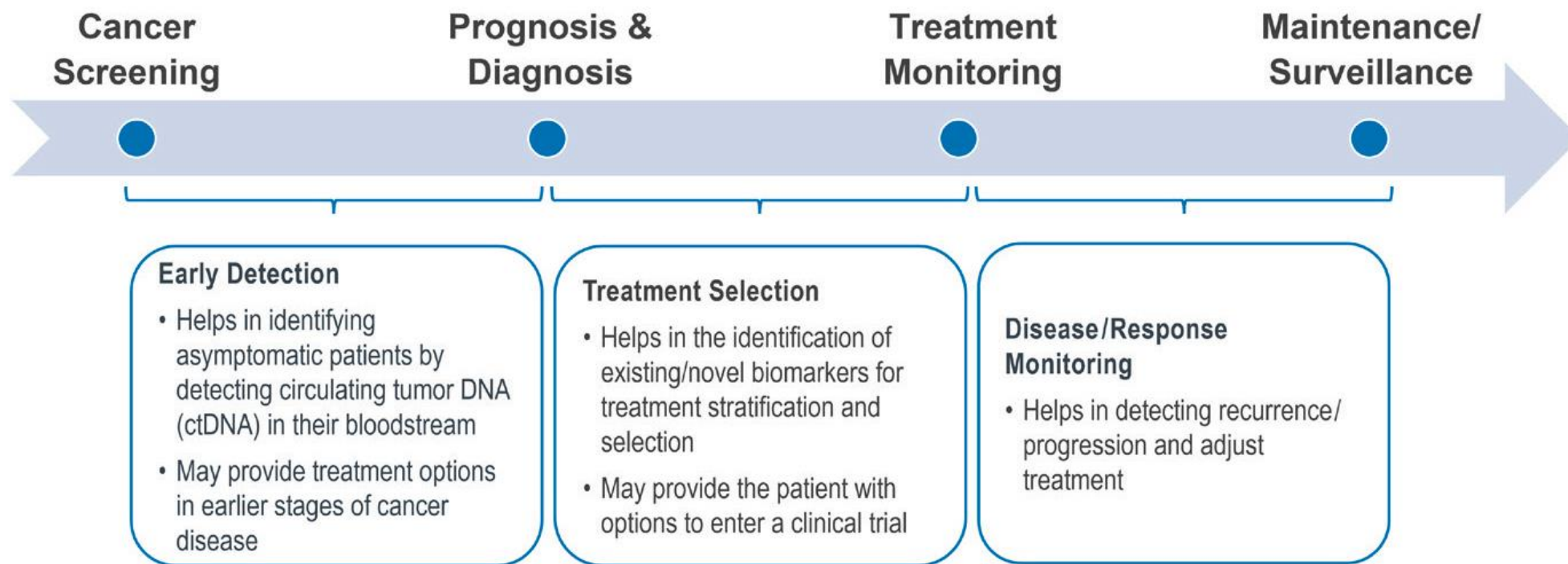
# Възможности и ползи за пациентите

## Профилактика и оценка на риска в семейството

На пациенти при които са открити герминативни/наследствени мутации се препоръчва генетична консултация с цел:

- **Оценка на риска за предаване в семейството**
- **Оценка на рисковете за развитие на друго онкологично заболяване**
- **Предложение за изследване на носителство при здрави родственици с повишен риск**
- **Препоръки за проследяване**
- **Препоръки за риск редуциращи мерки за превенция**
- **Обсъждане на репродуктивните желания и възможности за запазване на репродуктивния капацитет**
- **Психосоциалните аспекти и въпроси, свързани с качеството на живот**

# Възможности и ползи за пациентите NGS диагностика в онкологията







Source: CRA Analysis (2022)

NGS indicates next-generation sequencing.



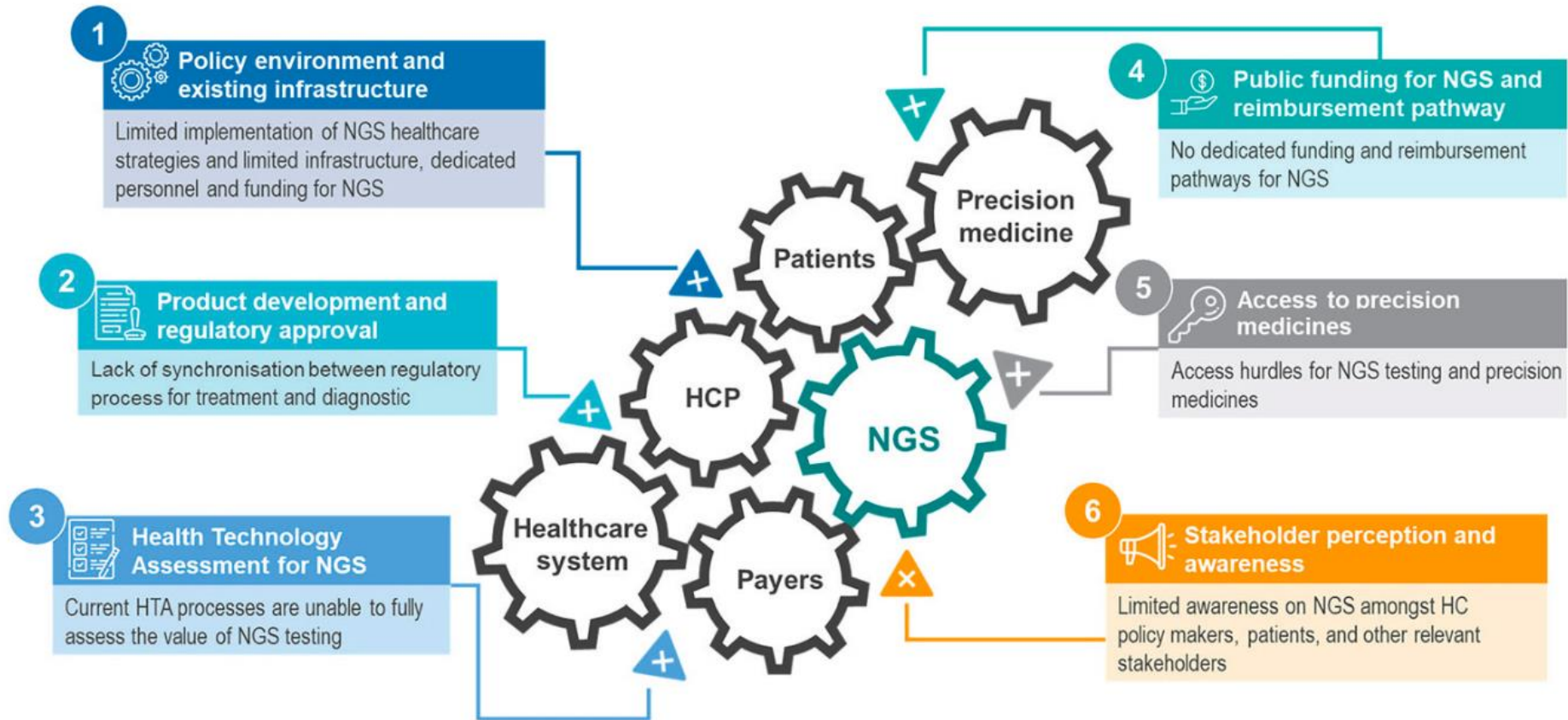
# Възможности и ползи от NGS диагностика

## Ползи за здравна система, данъкоплатците и обществото

-  Води до подобрена диагностична точност спрямо единични диагностични изследвания, може да бъде по-ефективна и дава възможност за по-добро качество на живот
-  Би довело до намаляване на общия брой извършвани изследвания
-  Позволява едновременно изследване на голям брой гени/ генетични и геномни промени и по-бързо получаване на информация за цялостния мутационен профил, избор на най-продходяща терапия и започване на лечение
-  Намалява нуждата от повторни и допълнителни изследвания и събиране на допълнителни биологични материали, с подобрена ефективност по отношение на разходите при изследване на панел, спрямо 2-3 единични биомаркера.



# Предизвикателства



Source: CRA Analysis (2022) and ISPOR webinar

HCP indicates healthcare provider; HTA, health technology assessment; NGS, next-generation sequencing.



# НАЦИОНАЛНИЯТ ПЛАН ЗА БОРБА С РАКА - ДА СПУСНЕМ БАРИЕРА ПРЕД БОЛЕСТТА



## Благодаря за вниманието!

Проф. Р.Кънева, дб



ПОД ЕГИДАТА НА:



С ПОДДРЕПАТА НА:



МЕДИЙНИ ПАРТНЬОРИ:





ОБЩЕСТВЕН ФОРУМ

# НАЦИОНАЛНИЯТ ПЛАН ЗА БОРБА С РАКА - ДА СПУСНЕМ БАРИЕРА ПРЕД БОЛЕСТТА

[www.ecpc.oncobg.info](http://www.ecpc.oncobg.info)

24 ноември 2023 г., София

