

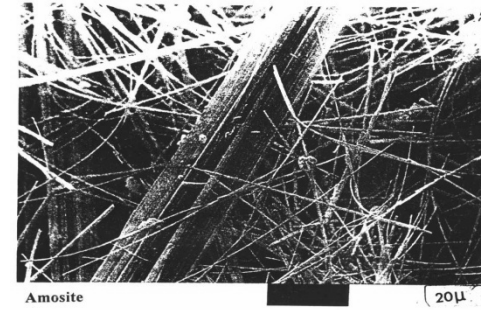
Farmakogenetika zdravljenja malignega mezotelioma

Aplikativni projekt L3-3648
Vodja prof. dr. Vita Dolžan, dr. med.

doc. dr. Viljem Kovač, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana
vkovac@onko-i.si

Malignni mezoteliom



- Povezan z izpostavljenostjo **azbestu** (v Sloveniji prepovedan 1996)
- **Incidenca** strmo narašča: **34** bolnikov v letu 2008
- Zdravljenje- študija **AGILI**: **gemcitabin + cisplatin vs. pemetreksed + cisplatin**
- **Srednje preživetje** slovenskih bolnikov z MM je **12,6 mesecev** ob zdravljenju
- Klinični napovedni dejavniki: splošno stanje zmogljivosti, histološki podtip, stadij bolezni

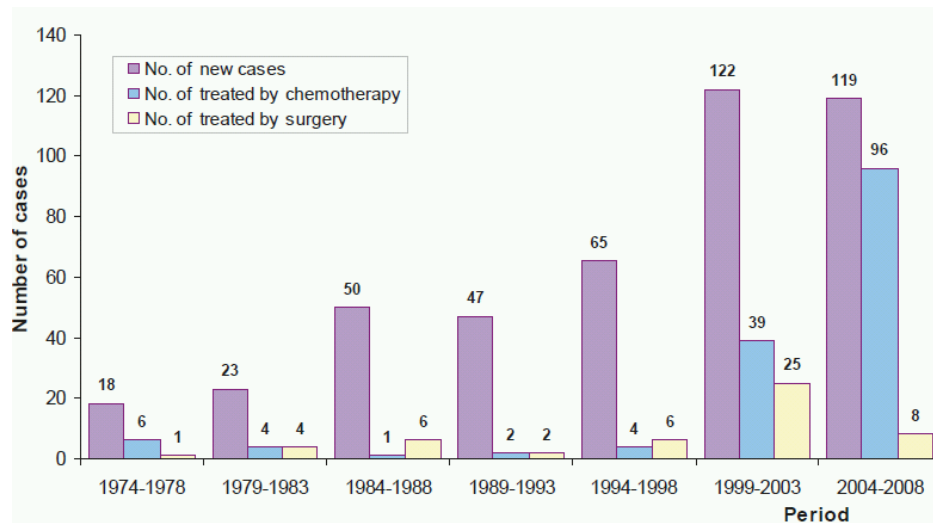
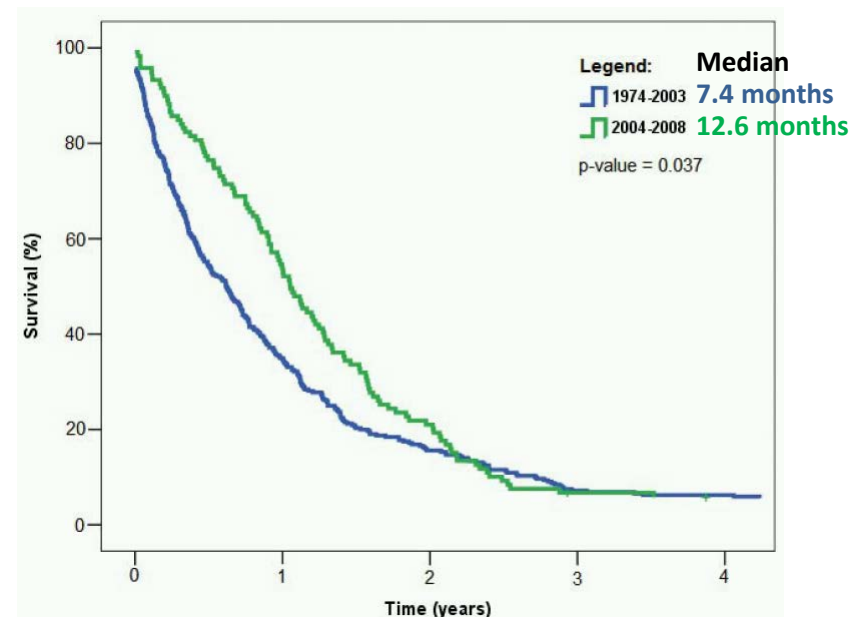


FIGURE 2. Number of newly diagnosed malignant pleural mesothelioma cases, number of patients treated by chemotherapy and by surgery, Slovenia 1974-2008.

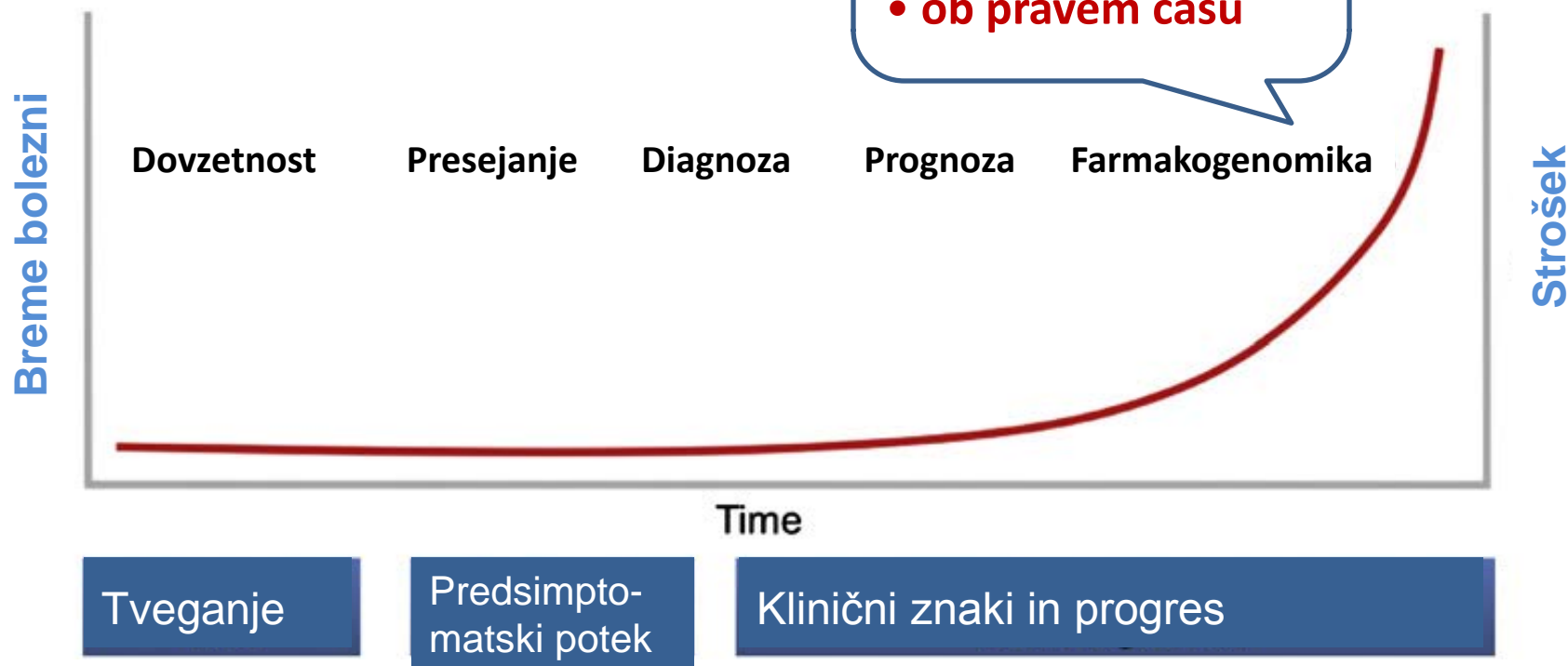


Farmakogenomski označevalci za bolniku prilagojeno zdravljenje

Farmakogenomski označevalci omogočajo uspešnejše:

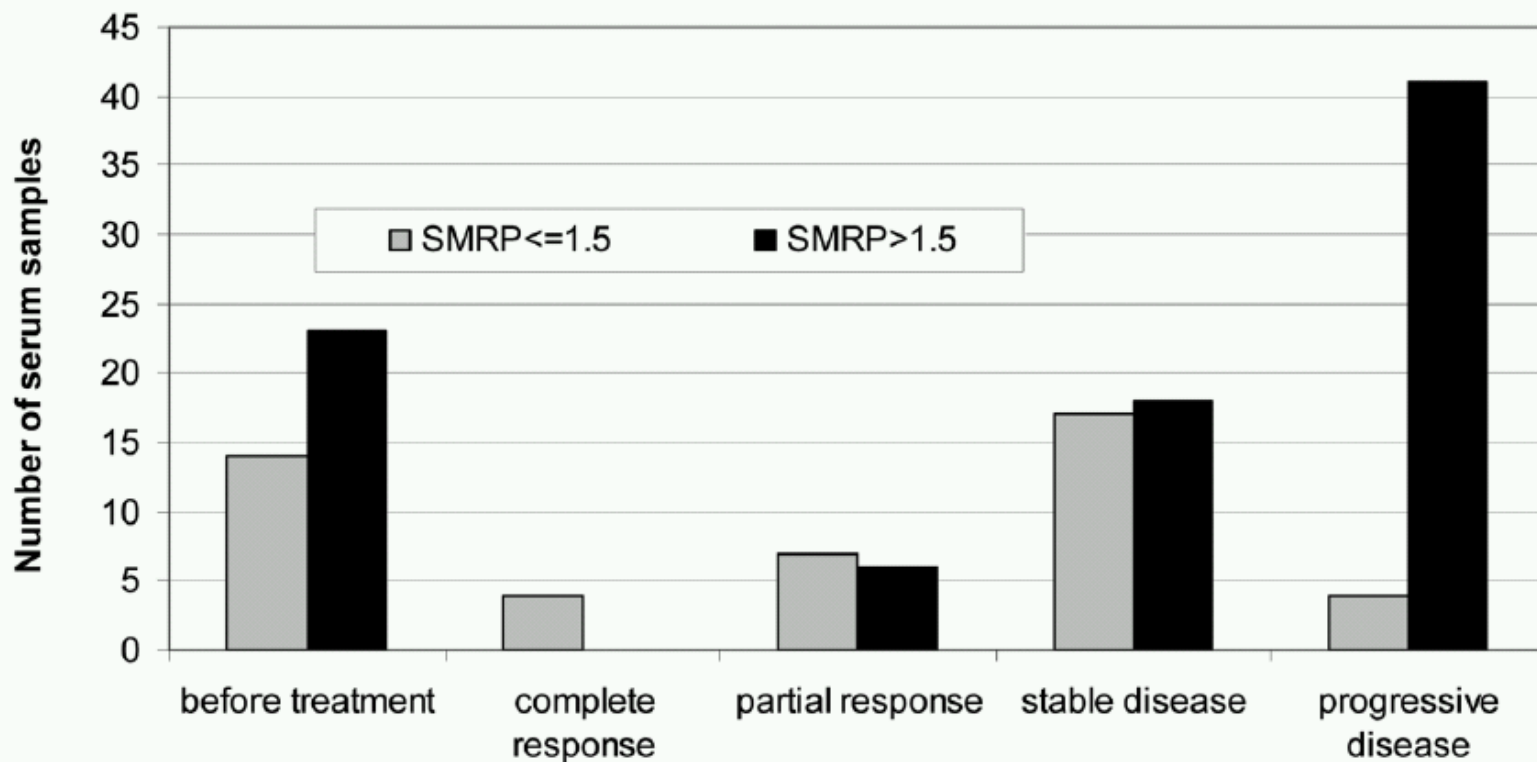
- presejanje in zgodnjo diagnostiko
- učinkovito zdravljenje in sledenje

- pravi odmerek
- pravega zdravila
- pravemu bolniku
- ob pravem času



Topni mezotelinu sorodni peptid (SMRP) v serumu pred zdravljenjem in ob različnih odgovorih na zdravljenje

134 vzorcev seruma pri 78 bolnikih



Povprečje	5.75	0.00	1.33	2.97	9.67
SD	7.77	0.00	1.54	4.11	8.34
razpon	0.00–34.80	0.00–0.00	0.00–4.40	0.00–20.71	0.44–31.56
p vrednost	0.006*				<0.001#

Farmakogenomski označevalci odgovora na zdravljenje



Popolen odgovor

Delen odgovor

Ni odgovora

Toksičnost

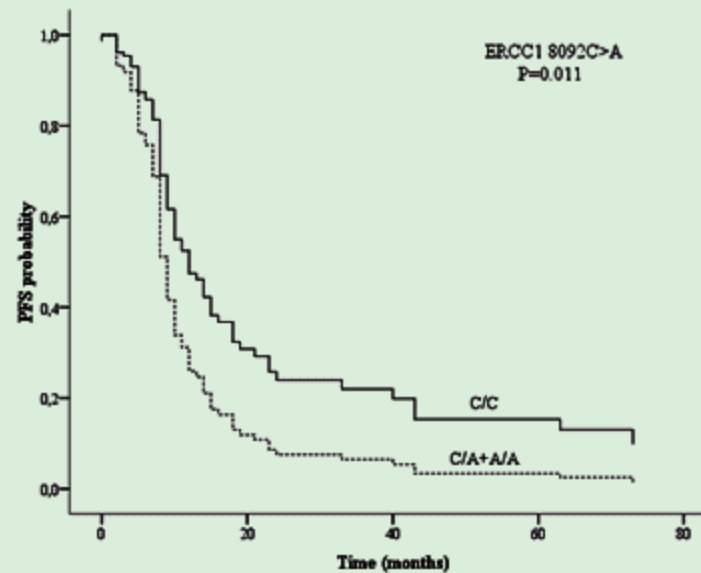
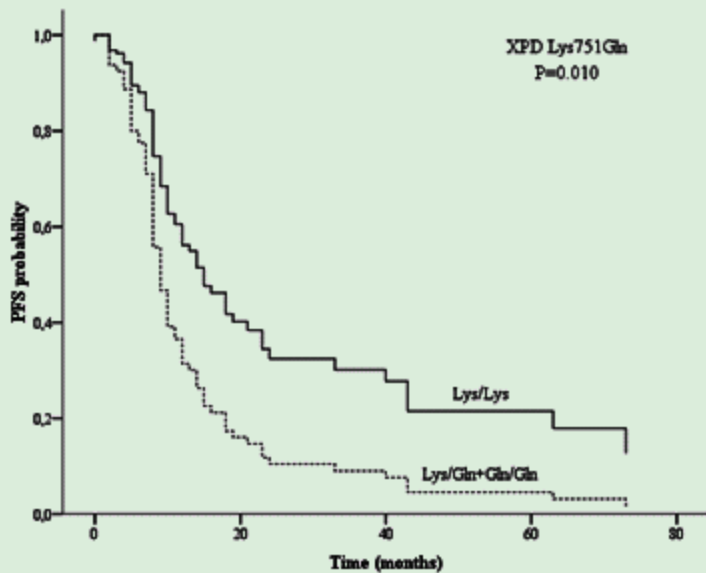
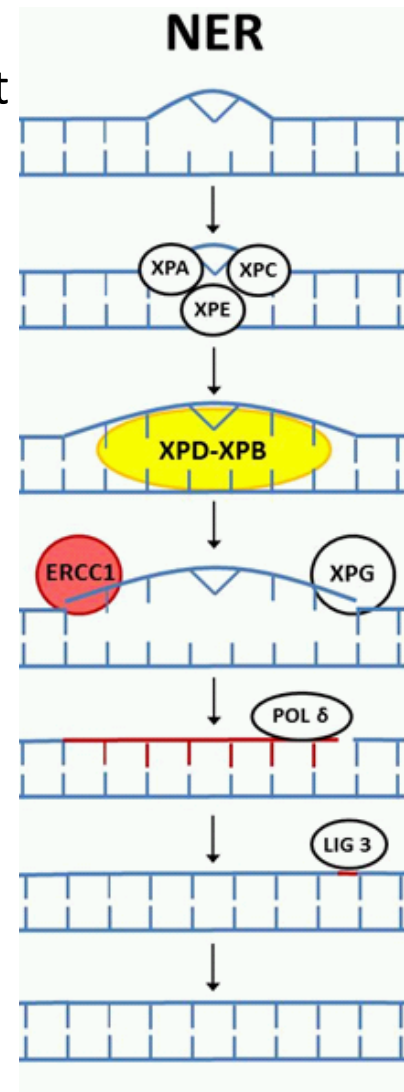
Genetski dejavniki, ki določajo lastnosti

- encimov za presnovo in transport zdravila
- tarčnih molekul, na katere zdravilo deluje in
- encimov za popravljanje DNA,

lahko vplivajo na odgovor na zdravljenje in preživetje bolnikov z rakom⁵

Polimorfizmi v popravljanju DNA z izrezovanjem nukleotidov (NER) in odgovor na zdravljenje s spojinami platine pri MM

- *XPD 751Gln* in *ERCC1 8092A*: ↓ preživetje bolnikov zdravljenih s Pt
- *XPD 312Asn* in *ERCC1 8092A* : ↓ z zdravljenjem povezanih toksičnosti
- haplotip *ERCC1/XPD CAAC*: ↓ preživetje in ↓ toksičnosti



Annals of Oncology

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

ISSN 0923-7534 (print)
ISSN 1569-8041 (online)

Volume 23 Supplement 3 2012

Annals of Oncology

original articles

Annals of Oncology 23: 961–967, 2012
doi:10.1093/annonc/mdr324
Published online 15 July 2011

The influence of platinum pathway polymorphisms on the outcome in patients with malignant mesothelioma

N. Erčulj¹, V. Kovač², J. Hmeljak³ & V. Dolžan^{1*}

¹Pharmacogenetics Laboratory, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana; ²Department of Radiotherapy, Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana; ³College of Health Care Izola, University of Primorska, Izola, Slovenia

IF = 6,425

Journal of Thoracic Oncology

DNA repair polymorphisms and treatment outcomes of patients with malignant mesothelioma treated with gemcitabine-platinum combination chemotherapy

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:

JTO-D-12-00080R1

Full Title:

DNA repair polymorphisms and treatment outcomes of patients with malignant mesothelioma treated with gemcitabine-platinum combination chemotherapy

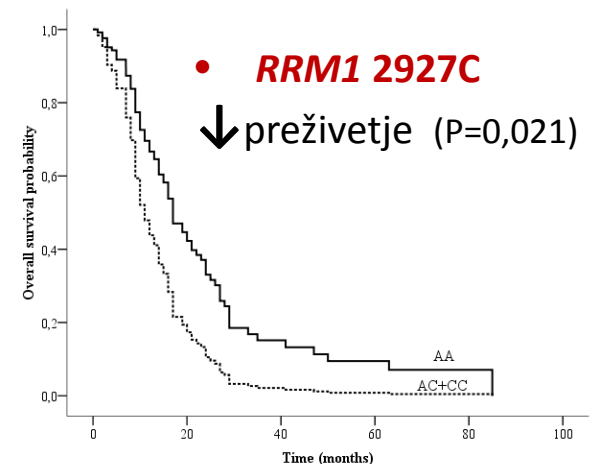
Polimorfizmi mehanizmov **BER in HRR** vplivajo na pojav **neželenih učinkov** in/ali na **preživetje** pri bolnikih z MM zdravljenih s CisPt oz. CisPt in gemcitabinom.

The influence of gemcitabine pathway polymorphisms on treatment outcome in patients with malignant mesothelioma

Nina Erčulj^a, Viljem Kovač^b, Julija Hmeljak^d, Alenka Franko^c, Metoda Dodič-Fikfak^c and Vita Dolžan^a

Pharmacogenetics and Genomics 2012, 22:58–68

Genetska variabilnost v **presnovi in delovanja gemcitabina in cisplatina**, vpliva na pojav **neželenih učinkov** in na **preživetje** pri bolnikih z MM.



Farmakogenetski indeksi za bolniku prilagojeno zdravljenje

↑farmakogenetski indeks → ↑odgovor, ↑PFS

gemcitabin

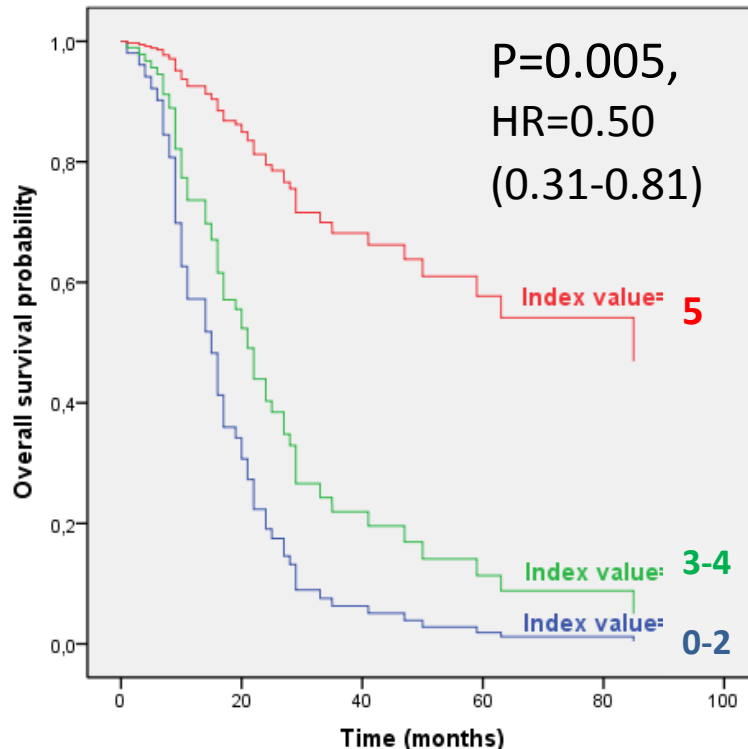
(CRP>mediane = 1)

RRM1 rs223225 (A=1)

XPD rs13181 (A=1)

ERCC1 rs3212986 (C=1)

XRCC1 rs25487 (G=1)



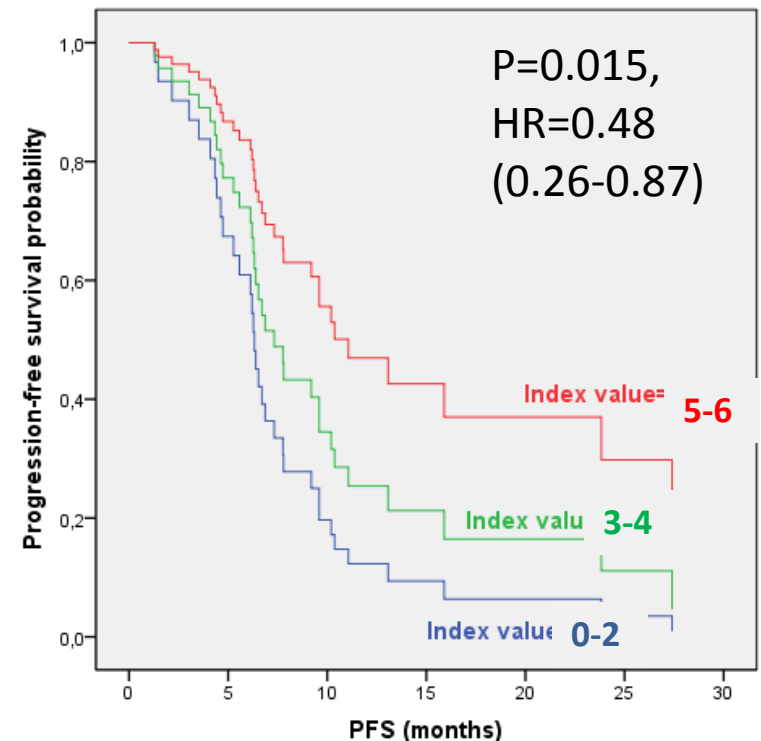
pemetreksed

MTHFD1 rs223225 (T=2)

ABCC2 rs717620 (A=1)

ABCC2 rs2273697 (G=2)

SLCO1B1 rs11045879 (T=1)



Farmakogenetski označevalci odgovora na zdravljenje MM

CRP

RRM1

XPD

ERCC1

XRCC1

cisplatin +

gemcitabin

ALI

PMX

MTHFD1

ABCC2

ABCC2

SLCO1B1

