



Genekor

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη αυτή εξετάζει το μοριακό προφίλ ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου (CRC) χρησιμοποιώντας την αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS), με στόχο την ανάδειξη του θεραπευτικού τους οφέλους. Αναλύθηκαν 621 δείγματα, εστιάζοντας σε πέντε βασικούς βιοδείκτες: *MSI*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* και *PIK3CA*. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 62% των ασθενών πληρούσαν τα κριτήρια για στοχευμένη θεραπεία. Μεταλλάξεις στα γονίδια *KRAS/NRAS* ανιχνεύθηκαν σε 36% των περιπτώσεων, ενώ το 3% έφερε την παραλλαγή *KRAS* G12C. Η *BRAF* V600E εντοπίστηκε στο 11% των ασθενών, ενώ μεταλλάξεις στο *PIK3CA* γονίδιο ανιχνεύθηκαν στο 15%. Επιπλέον, 8% των όγκων παρουσίασαν υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H), με το 4% των μεταστατικών CRC να εμφανίζουν ταυτόχρονα MSI-H και τη μετάλλαξη *BRAF* V600E. Ιδιαίτερη σημασία έχει η σύσταση για γενετικό έλεγχο του συνδρόμου Lynch σε MSI-H/*BRAF* wt περιπτώσεις. Τα ευρήματα της μελέτης υπογραμμίζουν τη σημασία του NGS τόσο στη λήψη εξατομικευμένων θεραπευτικών αποφάσεων όσο και στην ανίχνευση κληρονομικών συνδρόμων όπως το σύνδρομο Lynch, ενισχύοντας τη συμβολή της μοριακής διαγνωστικής στην εξατομικευμένη ογκολογία.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ελένη Θάνου
Genekor Medical SA
Email: e.thanou@genekor.com
Website: <https://genekor.com/>

Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ NGS ΣΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ 621 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ελένη Θάνου¹, Κωτσάκης Αθανάσιος², Μαρία Βλάχου¹, Άρτεμις Μιχάλα¹, Τσαντικήδη Αικατερίνη¹, Μείντάνη Αγγελική¹, Γκούρα Στεφανία³, Καρκαλέτσος Γεώργιος³, Σταυρίδη Φλώρα⁴, Αμαραντίδης Κυριάκος⁵, Δημούδης Στέφανος⁶, Σαμαράς Ιωάννης¹, Μποτσόλης Κωνσταντίνος⁶, Αδαμίδης Αχιλλέας⁶, Καρανικιώτης Χαρίσιος⁷, Ζαρκαθέλης Γεώργιος⁸, Μακραντωνάκης Ανδρέας⁹, Τσαούσης Γεώργιος¹, Παπαθανασίου Αθανάσιος¹, Γρηγοριάδης Δημήτριος¹, Παπαδοπούλου Ειρήνη¹, Νασιούλας Γεώργιος¹

1 Genekor Ιατρική ΑΕ, 2 Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας, 3 Metropolitan General, 4 Δ' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, 5 Τμήμα Ιατρικής Ογκολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, 6 Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης, 7 414 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο, 8 Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, 9 Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (Colorectal Cancer, CRC) βρίσκεται ανάμεσα στα τρία συχνότερα νεοπλάσματα και είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου από καρκίνο. Είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που οφείλεται σε γενετικές και επιγενετικές τροποποιήσεις που εμφανίζονται σε έναν αριθμό γονιδίων με σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιοστάσης. Η πρόοδος που έχει σημειωθεί στην μέθοδο της αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS), επέτρεψαν την διεξοδική γονιδιωματική ανάλυση, συμβάλλοντας σημαντικά στην ανεύρεση προβλεπτικών βιοδεικτών και κατ' επέκταση στη χρήση στοχεύουσων θεραπειών στον CRC. Στην παρούσα μελέτη, σκοπός είναι να αναλυθεί το μοριακό προφίλ από ασθενείς με CRC ώστε να αναδειχθεί το θεραπευτικό τους όφελος. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 5 βασικοί βιοδείκτες: η *μικροδορυφορική αστάθεια (MSI)* και τα γονίδια *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* και *PIK3CA*.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε απομόνωση DNA & RNA σε 621 δείγματα από ιστό εγκλεισμένο σε παραφίνη χρησιμοποιώντας το Qiasymphony DSP DNA Mini Kit (Qiagen) και το RNeasy FFPE Kit (Qiagen) αντίστοιχα.

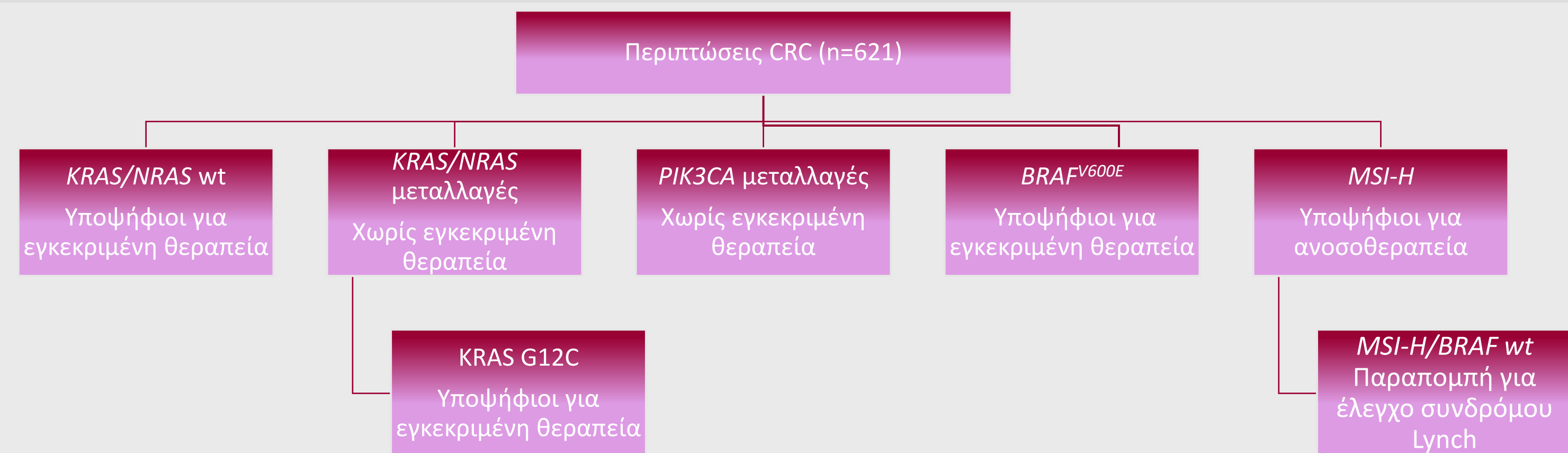
Με τη χρήση του Ion AmpliSeq Panel (Thermo Fisher Scientific) ενισχύθηκαν περιοχές 27 γονιδίων με hotspot μεταλλάξεις.

Οι αναδιατάξεις στα γονίδια *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1*, *NTRK2* και *NTRK3* μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας το Ion AmpliSeq RNA Fusion Panel (Thermo Fisher Scientific).

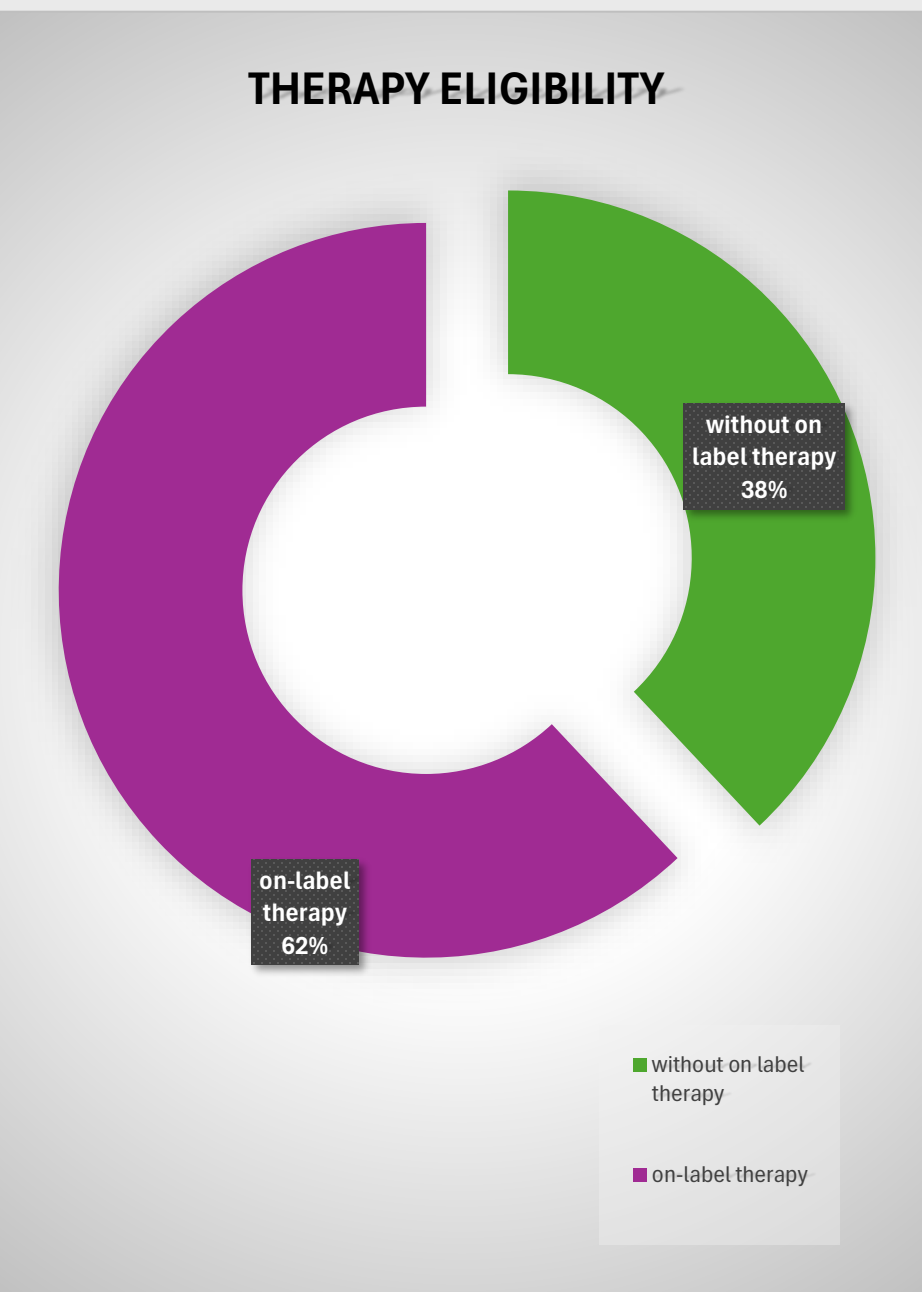
Η αλληλούχιση πραγματοποιήθηκε μέσω της πλατφόρμας Next Generation Sequencing Ion GeneStudio S5 Prime System (Thermo Fisher Scientific).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

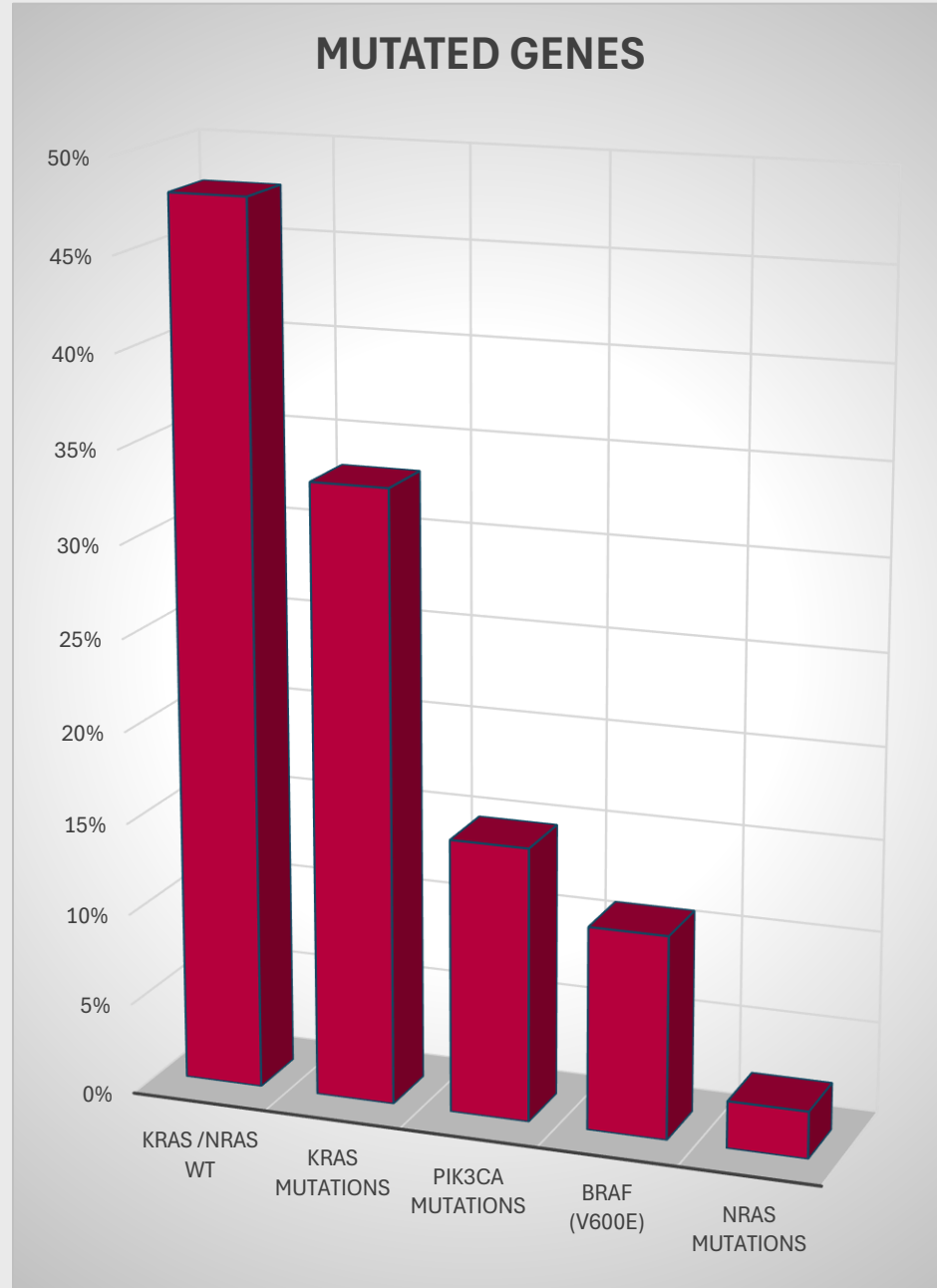
Το 62% των ασθενών της μελέτης, πληρούσαν τις προϋποθέσεις για την λήψη εγκεκριμένης θεραπείας. Επιπλέον, στο 36% των δειγμάτων εντοπίστηκαν *KRAS/NRAS* μεταλλάξεις. Πιο συγκεκριμένα το 3% των δειγμάτων έφερε την *KRAS*^{G12C} μεταλλαγή. Επιπροσθέτως, στο 11% των περιπτώσεων εντοπίστηκε η *BRAF*^{V600E} μεταλλαγή. Τέλος, μεταλλάξεις στο *PIK3CA* γονίδιο παρουσιάστηκαν στο 15% των περιπτώσεων.



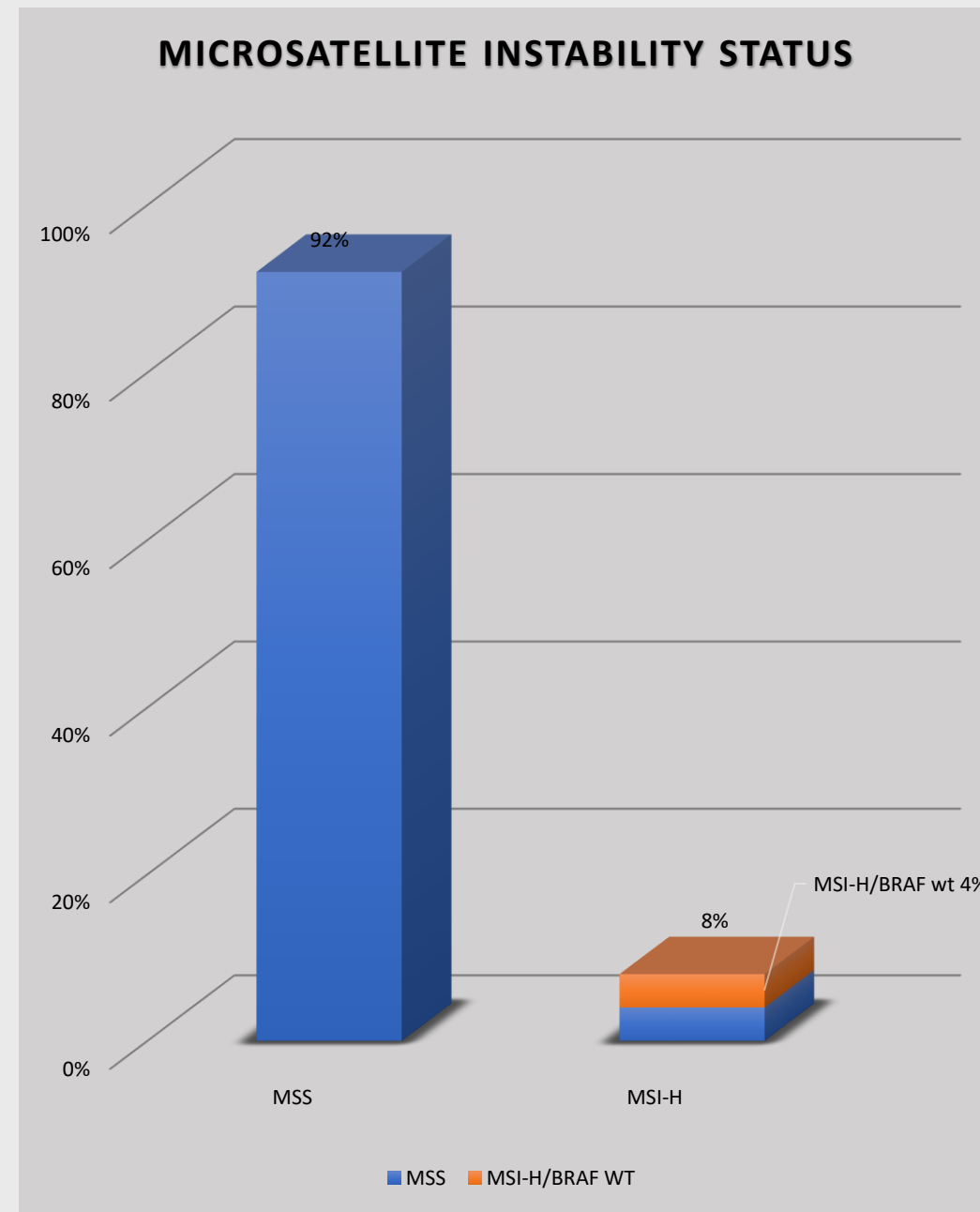
Επίσης, 8% των όγκων χαρακτηρίστηκαν από υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H). Αξίζει να σημειωθεί ότι το 4% των μεταστατικών περιστατικών CRC είχαν ταυτόχρονη εμφάνιση MSI-H και της *BRAF*^{V600E} παραλλαγής που υποδεικνύουν σωματική προέλευση, ενώ για τα υπόλοιπα περιστατικά MSI-H/*BRAF* wt έγινε σύσταση για παραπομπή για έλεγχο του συνδρόμου Lynch.



Διάγραμμα 1 . Ποσοστά υποψηφίων για εγκεκριμένη θεραπεία



Διάγραμμα 2 . Κατανομή μεταλλαγών που εντοπίστηκαν



Διάγραμμα 3 . Ποσοστά MSI-H & MSS

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Η ανίχνευση μεταλλαγών στα γονίδια RAS υπογραμμίζει τη σημασία τους ως προγνωστικούς βιοδείκτες. Σημαντικό είναι επίσης το εύρημα της *KRAS*^{G12C} μεταλλαγής καθώς αποτελεί θεραπευτικό στοχεύσιμο μόριο.
- Παράλληλα, η παρουσία της *BRAF*^{V600E} μεταλλαγής συνδέεται με με δυσμενή πρόγνωση και ανθεκτικότητα στις κλασικές θεραπείες, απαιτώντας συνδυαστικές θεραπείες.
- Η ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο *PIK3CA* καταδεικνύει περαιτέρω την πολυπλοκότητα του μοριακού προφίλ του CRC. Οι αλλοιώσεις αυτές ενδέχεται να ωφεληθούν από αναστολείς της οδού PI3K.
- Η παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας αποτελεί προβλεπτικό βιοδείκτη για τη χορήγηση ανοσοθεραπειάς.
- Πέρα από τις θεραπευτικές επιπτώσεις, τα αποτελέσματα αναδεικνύουν τη σημασία της μοριακής ανάλυσης για την ανίχνευση κληρονομικών μορφών καρκίνου. Οι περιπτώσεις με MSI-H και *BRAF* wild-type (wt) απαιτούν περαιτέρω γενετική συμβουλευτική και έλεγχο για το σύνδρομο Lynch, μια κληρονομική πάθηση που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης CRC και κακοηθειών εκτός παχέος εντέρου. Η έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου Lynch είναι ζωτικής σημασίας, καθώς επιτρέπει την εφαρμογή εξατομικευμένων στρατηγικών επιτήρησης και προληπτικού ελέγχου τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς όσο και για τα μέλη των οικογενειών τους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας αναδεικνύουν το διττό ρόλο της μεθοδολογίας του NGS, τόσο στην παροχή εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με CRC, καθώς και στην ανεύρεση των ασθενών με πιθανό σύνδρομο Lynch.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Papadopoulou E, Rigas G, Fountzilas E, et al. Microsatellite Instability Is Insufficiently Used as a Biomarker for Lynch Syndrome Testing in Clinical Practice. JCO Precis Oncol. 2024;8:e2300332. doi:10.1200/PO.23.00332
- Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2022;23(2):852. doi:10.3390/ijms23020852
- Fleccchia C, Zaanan A, Lahlou W, et al. MSI colorectal cancer, all you need to know. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46(9):101983. doi:10.1016/j.clinre.2022.101983
- Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. Radiol Oncol. 2019;53(3):265-274. Published 2019 Sep 24. doi:10.2478/raon-2019-0033