

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC) είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Η παρούσα μελέτη ανέδειξε τη σημασία της μοριακής ανάλυσης με τη χρήση του NGS, για τη βελτίωση της θεραπείας και του προσδόκιμου ζωής των ασθενών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 31% των ασθενών μπορούσαν να επωφεληθούν από τη χρήση στοχευμένης θεραπείας με βάση το μοριακό τους προφίλ. Μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με εγκεκριμένες θεραπείες, όπως τα *KRAS* και *EGFR*, αλλά και η θετικότητα στο *PDL-1* προσφέρουν κρίσιμες πληροφορίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των πασχόντων, ενώ η ανίχνευση μεταλλαγών αντίστασης υπογραμμίζει τις προκλήσεις στη θεραπευτική προσέγγιση.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Βλάχου Μαρία, Genekor Medical S.A.
Email: m.vlachou@genekor.com
Phone: 21 0603 2138
Website: <https://genekor.com/>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

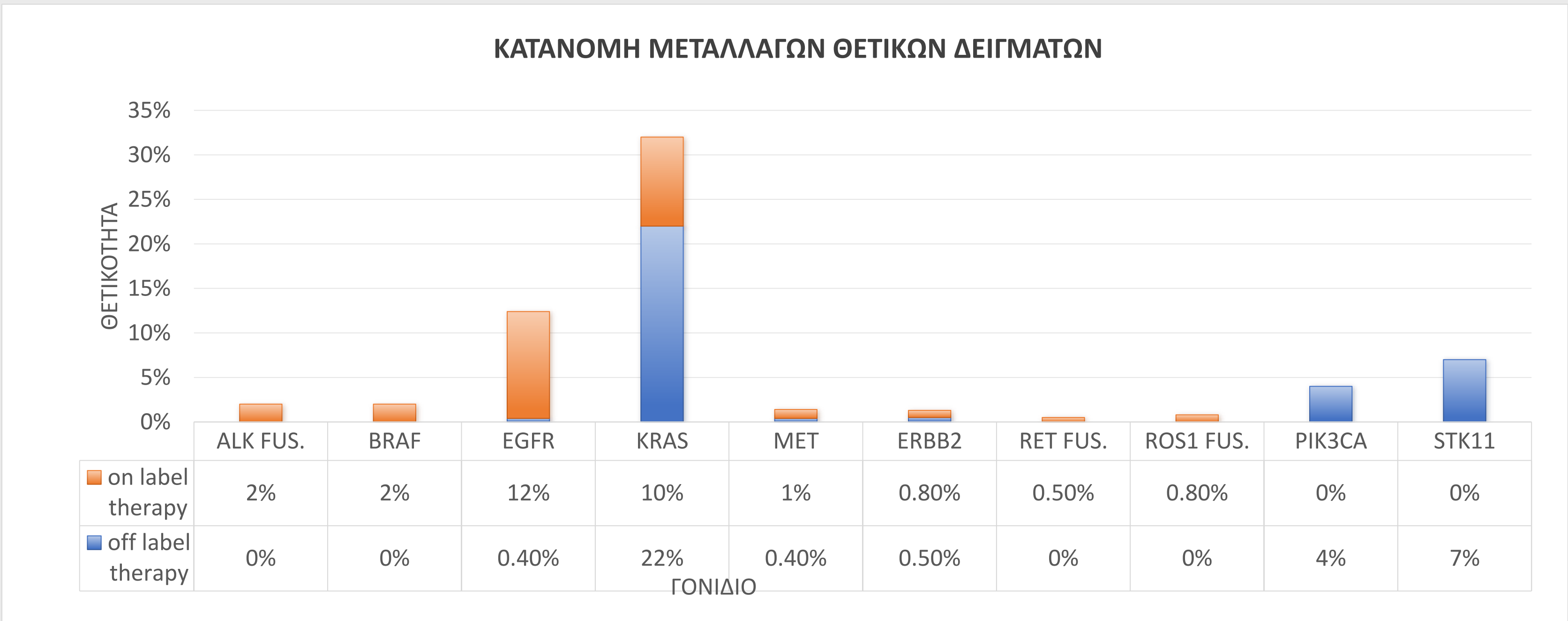
Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC) είναι ο πιο κοινός ιστολογικός υπότυπος καρκίνου του πνεύμονα και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Οι στοχευμένες θεραπείες και οι ανοσοθεραπείες έχουν βελτιώσει σημαντικά τις θεραπευτικές επιλογές και την επιβίωση των ασθενών με NSCLC. Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν την ανάγκη ανάλυσης του μοριακού προφίλ ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, για τον εντοπισμό μεταλλαγών-οδηγών σε βιοδείκτες σχετιζόμενους με εγκεκριμένη θεραπεία ή με θεραπείες σε επίπεδο κλινικών δοκιμών. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναδείξει το θεραπευτικό όφελος ασθενών με NSCLC, έπειτα από ανάλυση του μοριακού προφίλ και της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης *PDL-1*.

ΜΕΘΟΔΟΙ

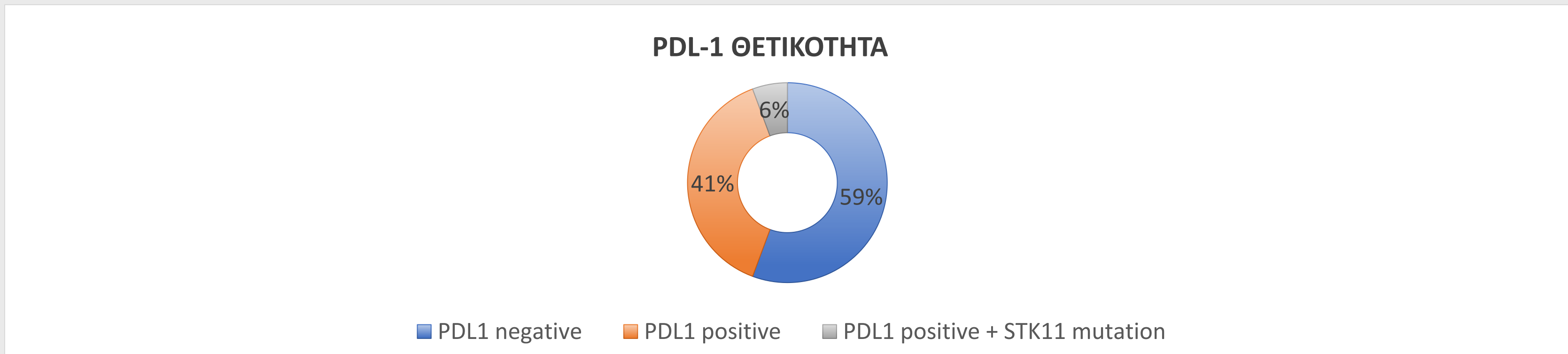
Η απομόνωση DNA και RNA από 4088 δείγματα ιστού εγκλεισμένου σε παραφίνη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τα Qiasymphony DSP DNA Mini Kit (Qiagen) και RNeasy FFPE Kit (Qiagen) αντίστοιχα. Έγινε έλεγχος για μεταλλάξεις σε 27 hotspot περιοχές γονιδίων και αναδιατάξεις σε 6 γονίδια (*ALK*, *ROS*, *RET*, *NTRK1/2/3*) με τη χρήση του Ion AmpliSeq Panels (Thermo Fisher Scientific). Η αλληλούχιση πραγματοποιήθηκε σε πλατφόρμα αλληλούχισης επόμενης γενιάς Ion GeneStudio S5 Prime System (Thermo Fisher Scientific).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τουλάχιστον μια μεταλλαγή εντοπίστηκε στο 93% των δειγμάτων, ενώ το 31% έφερε μεταλλαγή σχετιζόμενη με εγκεκριμένη θεραπεία. Το 32% των δειγμάτων έφερε *KRAS* μεταλλαγή, με κυριότερη την G12C, που εκπροσωπούσε το 10%. Ακολούθησαν μεταλλαγές στο γονίδιο *EGFR* στο 12% των περιστατικών. Επιπλέον, στο 2% των ασθενών ανιχνεύθηκε αναδιάταξη στο γονίδιο *ALK*. Άλλα ευρήματα που συνδέονται με εγκεκριμένη θεραπεία περιλαμβάνουν μεταλλαγές στα γονίδια *BRAF* (2%) και *ERBB2* (1%), απαιοιφή του εξωνίου 14 στο γονίδιο *MET* (1%), καθώς και αναδιατάξεις στα γονίδια *ROS1* (1%) και *RET* (1%). Τέλος, το 62% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ελέγχθηκε με χρήση ανοσοϊστοχημείας για την έκφραση του *PDL-1*, με το 41% να είναι θετικό. Αξίζει να σημειωθεί ότι, το 6% των ασθενών με θετικό *PDL-1* έφερε παράλληλα μεταλλαγή στο γονίδιο *STK11*, το οποίο σχετίζεται με αντίσταση στην ανοσοθεραπεία.



Εικόνα 1: Κατανομή μεταλλαγών που ανιχνεύθηκαν.



Εικόνα2: Θετικότητα PDL-1

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα δεδομένα καταδεικνύουν τη μεγάλη γενετική ποικιλομορφία στους όγκους ασθενών με NSCLC, με την πλειονότητα των δειγμάτων (93%) να φέρουν τουλάχιστον μια γενετική αλλοίωση. Επιπλέον, η ανίχνευση οδηγών μεταλλάξεων σε γονίδια που σχετίζονται με εγκεκριμένες θεραπείες, όπως είναι τα *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, υπογραμμίζει τη σημασία μοριακών αναλύσεων ευρέως φάσματος για τον εντοπισμό πιθανών θεραπευτικών στόχων. Το θεραπευτικό όφελος που παρέχουν τα δεδομένα της μοριακής ανάλυσης των ασθενών αυξάνεται ακόμη περισσότερο, όταν πέρα από αλλαγές σε επίπεδο DNA μελετώνται και αλλαγές σε επίπεδο RNA, καθώς αναδιατάξεις - συντηξεις γονιδίων είναι αρκετά συχνά ευρήματα σε όγκους του πνεύμονα και αποτελούν φαρμακευτικούς στόχους. Τέτοια παραδείγματα είναι οι αναδιατάξεις στα γονίδια *ALK*, *ROS1* και *RET*, που εντοπίστηκαν στο 4% των ασθενών της μελέτης μας. Ιδιαίτερη σημασία έχει η συσχέτιση της θετικής ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του *PDL-1* με γενωμικές αλλαγές. Το 41% των δειγμάτων τα οποία ελέγχθηκαν για έκφραση του *PDL-1*, ήταν θετικά, γεγονός που προσδίδει στους ασθενείς μια επιπλέον θεραπευτική επιλογή, αυτή της ανοσοθεραπείας. Ωστόσο, το 6% εξ αυτών έφερε ταυτόχρονα παραλλαγές στο γονίδιο *STK11*, οι οποίες σχετίζονται με αντίσταση στην ανοσοθεραπεία, αναδεικνύοντας την πολυπλοκότητα και τις προκλήσεις στη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματα που περιγράφονται παραπάνω υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα μιας πολυγονιδιακής ανάλυσης σε ασθενείς με NSCLC, σε συνδυασμό με έλεγχο για την έκφραση του *PDL-1*, προκειμένου να επωφεληθούν από τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Biomarker-Targeted Therapies in Non–Small Cell Lung Cancer:Current Status and Perspectives, Haiyang Guo et.al.
- Diagnostic, Predictive, and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management, Maja Šutić et.al.