Η ΥΠΕΡΟΧΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΛ ΓΙΑ ΤΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

[1]Τσαντικίδη Κ., [1]Μεταξά – Μαριάτου Β., [1]Φλώρου-Χατζηγιαννίδου Χ., [1]Μεϊντάνη Α., [1]Μαραβελάκη Σ., [1]Καπέτσης Γ., [1]Τσαούσης Γ., [1]Μπούρκουλα Ε., [1]Φωτίου Δ., [1]Μιχαλά Α., [1]Πότσκα Κ., [2]Λέτσα Ι., [3]Ζέρβας Ε., [3]Σάμιτας Κ., [4]Ευθυμιάδης Κ., , [5]Φλώρος Θ., [6]Μούντζιος Ι., [7]Κοσμίδης Π ., , [8]Καρανικιώτης Χ., [9]Τσιούδα Θ., [10]Μποτσόλης Κ., [11]Καμπλέτσας Ε., [12]Αδαμίδης Α.,[1]Παπαδοπούλου Ε., [1]Νασιούλας Γ.

1. *GENEKOR Ιατρική Α.Ε, Αθήνα*
2. *Ογκολογική κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα*
3. *Νοσοκομείο "Η Σωτηρία", Αθήνα*
4. *Ογκολογική Κλινική Metropolitan, Αθήνα*
5. *Δ΄ Ογκολογική Κλινική Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα*
6. *Ογκολογική Κλινική Βιοκλινικής, Θεσσαλονίκη*
7. *Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία, Αθήνα*
8. *424 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης, Θεσσαλονίκη*
9. *Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης, Θεσσαλονίκη*
10. *Διαβαλκανικό Θεσ/νίκης, Θεσσαλονίκη*
11. *Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων, Ιωάννινα*
12. *Άγιος Λουκάς Θεσ/νίκης, Θεσσαλονίκη*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονα που αποτελεί στις μέρες μας την πιο συχνή, σχετιζόμενη με καρκίνο, αιτία θανάτου, [1] είναι σχετικά κακή, καθώς το 75% των ασθενών διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο [2]. Περίπου το 85% των ασθενών ανήκουν σε μια ομάδα ιστολογικών υποτύπων που ονομάζεται μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) [3]. Την τελευταία δεκαετία ήρθαν στο φως νέα δεδομένα στη διαχείριση του ΜΜΚΠ με αξιοσημείωτη πρόοδο στον προσυμπτωματικό έλεγχο, τη διάγνωση και τη θεραπεία του. Η επαναστατική πρόοδος στη θεραπεία της νόσου οφείλεται κυρίως στην ανάπτυξη μοριακά στοχευμένων θεραπευτικών προσσεγίσεων [4]. Σημαντικό ρόλο στην εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενών έχει η ανάπτυξη της τεχνολογίας αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS).

Από τις πρώτες κλινικές δοκιμές που στόχευαν τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) το 2001, σήμερα είναι διαθέσιμοι αναστολείς των EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, NTRK, MET και KRAS για NSCLC ασθενείς που φέρουν παθογόνες μεταλλαγές στα γονίδια αυτά [6]. Συγκεκριμένα, μόλις το 2021 εγκρίθηκαν αναστολείς που στοχεύουν τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη KRAS-G12C (που υπάρχει στο 13% του ΜΜΚΠ), υποδεικνύοντας πως η στοχευμένη θεραπεία θα μπορούσε να επεκταθεί πέρα από τους τρέχοντες ογκογόνους στόχους [7].

Στο εργαστήριο μας τα τελευταία χρόνια παρέχεται η δυνατότητα ανάλυσης μιας πληθώρας γονιδίων με την τεχνολογία NGS, τα οποία έχουν εγκεκριμένες θεραπείες ή εν δυνάμει αποτελούν θεραπευτικούς στόχους.

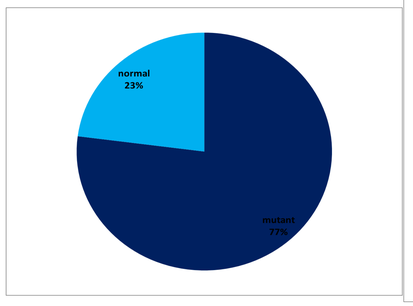
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

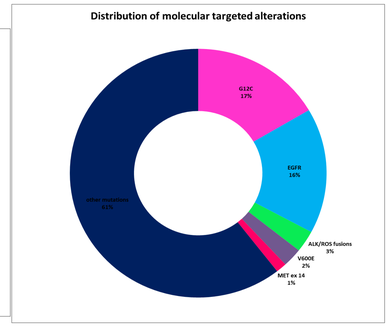
Επεξεργάστηκαν και αναλύθηκαν 1059 βιοψίες ιστού από ασθενείς που πάσχουν από ΜΜΚΠ. Πραγματοποιήθηκαν:

- Απομόνωση DNA/RNA με τη χρήση των Qiasymphony DSP DNA Mini Kit (Qiagen) και RNAeasy FFPE Kit (Qiagen), αντιστοίχως.
- Μοριακή ανάλυση με το πάνελ 24 γονιδίων και 6 αναδιατλαξεων (ALK, ROS, RET, NTRK1, NTRK2 & NTRK3) Ion Ampliseq Panel (Thermo Fisher Scientific)
- Αλληλούχιση στην πλατφόρμα Αλληλούχισης Επόμενης Γενιάς Ion Gene Studio S5 Prime System (Thermo Fisher Scientific)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

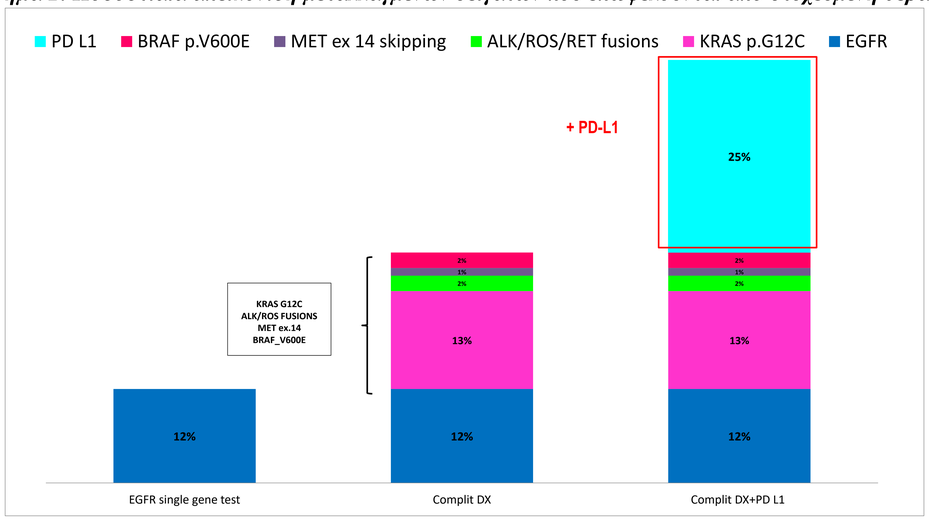
Στο 77% των δειγμάτων εντοπίστηκαν μεταλλαγές, εκ των οποίων το 30.4% αφορούσε ασθενείς που επωφελήθηκαν από τη χορήγηση εγκεκριμένης στοχευμένης θεραπείας. Συγκεκριμένα, στο 12.7% των δειγμάτων ανιχνεύθηκε η μεταλλαγή KRAS p.G12C, στο 12,2% μεταλλαγές στο γονίδιο του EGFR, και ακολούθησαν μεταλλαγές σε άλλα μοριακά στοχεύσιμα γονίδια όπως BRAF p.V600E (1,8%), MET ex.14 skipping (1%), και ALK/ROS/RET αναδιατάξεις (2,2%). Σε 532 ασθενείς πραγματοποιήθηκε και ανάλυση της έκφρασης του PD-L1, εκ των οποίων το 37% ήταν θετικοί. Παρατηρήθηκε επίσης ότι το 25% των δειγμάτων που αναλύθηκαν για την έκφραση του PD L1, ήταν αρνητικά για μεταλλαγές σε εγκεκριμένους βιοδείκτες στοχευμένης θεραπείας και PD L1+. Επομένως, το συνολικό ποσοστό των ασθενών που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από εγκεκριμένη στοχευμένη θεραπεία ή ανοσοθεραπεία αγγίζει το 55%.





Γράφημα 1: Ποσοστιαία απεικόνιση φυσιολογικών και μεταλλαγμένων δειγάτων.

Γράφημα 2: Ποσοστιαία απεικόνιση μεταλλαγμένων δειγάτων που επωφελούνται από στοχευμένη θεραπεία



Γράφημα 3: Προσθετική αξία ανάλυσης πολυγονιδιακών πάνελ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αν αναλογιστούμε ότι με την ανάλυση ενός μόνο γονιδίου, και συγκεκριμένα, του EGFR, μόνο το 12% θα επωφελούταν από στοχευμένη θεραπεία, τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν υπέρ της πολυγονιδιακής ανάλυσης, έτσι ώστε όλο και μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών να επωφεληθεί της μοριακά στοχευμένης θεραπείας. Το όφελος αυτό, αυξάνεται με την προσθήκη της PD-L1 ανάλυσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] World Health Organization. Cancer Fact Sheet. https://www.who.int/ news-room/fact-sheets/detail/cancer (2018)
[2] Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review. Int J Mol Sci. 2020;21(13):4569. Published 2020 Jun 27. doi:10.3390/ijms21134569
[3] Herbst, R., Morgensztern, D. & Boshoff, C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature 553, 446–454 (2018). https://doi.org/10.1038/nature25183
[4] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. Lung. 2020;198(6):897-907. doi:10.1007/s00408-020-00407-5
[5] Herbst, R. S. et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 23, 5892–5899 (2005)
[6] Wang, M., Herbst, R.S. & Boshoff, C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. Nat Med 27, 1345–1356 (2021). https://doi.org/10.1038/s41591-021-01450-2