

Προγνωστικοί βιοδείκτες στον καρκίνο του πνεύμονα



Ένας προγνωστικός βιοδείκτης είναι ένα μικροσκοπικό χαρακτηριστικό των καρκινικών κυττάρων που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει τους γιατρούς που ειδικεύονται στον καρκίνο να επιλέξουν τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες για ορισμένους καρκίνους.

Αν και μπορεί να μην το πιστεύετε, χρησιμοποιούμε κάτι παρόμοιο στην καθημερινή μας ζωή. Χρησιμοποιούμε ορατές ομοιότητες και διαφορές (δείκτες) στη βιολογική μας σύνθεση για να κάνουμε κάποιες επιλογές. Για παράδειγμα, ένα άτομο με ανοιχτόχρωμο δέρμα και κόκκινα μαλλιά διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο ηλιακού εγκαύματος από κάποιον που έχει σκούρο δέρμα όταν εκτίθεται στον ήλιο για την ίδια χρονική διάρκεια. Το ανοιχτόχρωμο δέρμα θα μπορούσε να ονομαστεί προγνωστικός δείκτης για τον κίνδυνο ηλιακού εγκαύματος και είναι κάτι που φαίνεται. Χρησιμοποιώντας αυτές τις πληροφορίες (παρατηρήσιμο ανοιχτόχρωμο δέρμα), οι άνθρωποι μπορούν να αποφύγουν το ηλιακό έγκαυμα.

Οι άνθρωποι έχουν πολλές τέτοιες διαφορές. Τα καρκινικά κύτταρα των πνευμόνων έχουν επίσης διαφορές. Ορισμένες από αυτές τις διαφορές φαίνονται στο μικροσκόπιο. Για δεκαετίες, αυτές οι παρατηρήσιμες διαφορές ήταν το μόνο στοιχείο που διαθέταμε για να διαχωρίσουμε ένα είδος όγκου (ή είδος καρκίνου του πνεύμονα) από ένα άλλο. Ενώ μας βοήθησαν να βελτιώσουμε τις θεραπείες, η προσέγγιση δεν ήταν πολύ ακριβής και δεν επέτρεπε την εξατομίκευση των θεραπειών – δηλαδή, τον στόχο μας να συνδυάσουμε κάθε ασθενή με την καλύτερη δυνατή θεραπεία για εκείνον. Τα καλά νέα είναι ότι τώρα μπορούμε να το κάνουμε καλύτερα γιατί μπορούμε να ανιχνεύσουμε ακόμη μικρότερες διαφορές.

Οι γνώσεις μας έχουν επεκταθεί σημαντικά, ειδικά τα τελευταία 15 χρόνια, με τέσσερις σημαντικούς τρόπους:

- Πρώτον, κάτω από ένα συνηθισμένο μικροσκόπιο, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να φαίνονται ίδια. Ωστόσο, μπορέσαμε να ανιχνεύσουμε ακόμα μικρότερα μέρη σε ορισμένα καρκινικά κύτταρα που γνωρίζουμε ότι μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό αυτών των κυττάρων.

Αυτά τα μέρη είναι πρωτεΐνες. Πρωτεΐνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στο σώμα, επιτελώντας το μεγαλύτερο μέρος της εργασίας στα κύτταρα, και απαιτούνται για τη δομή, τη λειτουργία και τη ρύθμιση των ιστών και των οργάνων του σώματος.

- Η επόμενη σημαντική πρόοδος ήταν η κατανόηση ότι αυτές οι καρκινικές πρωτεΐνες υπήρχαν μόνο στα κύτταρα που έδειχναν επίσης αλλαγές στο DNA τους, που είναι τα δομικά στοιχεία όλων των κυττάρων μας. Το DNA ενώνεται σε μοναδικές, επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες ή κώδικες, που λένε στο σώμα πώς να φτιάξει όλες τις πρωτεΐνες του. Είναι κάτι σαν βιβλίο συνταγών. Χρειαζόμαστε αυτούς τους κωδικούς για το σώμα μας για να φτιάξουμε ή να αντικαταστήσουμε φθαρμένους ιστούς και μηχανισμούς μέσα στα κύτταρά μας.

Εάν ένας κωδικός DNA τροποποιηθεί, για λόγους που παραμένουν αβέβαιοι, τα δομικά στοιχεία μπορούν να συνδεθούν μεταξύ τους με διαφορετική σειρά και τα κύτταρα ενδέχεται να αρχίσουν να δημιουργούν μη φυσιολογικές πρωτεΐνες. Η αντιγραφή των κωδικών DNA για την κατασκευή και αναπαραγωγή κυττάρων κάθε μέρα, χρόνο με το χρόνο είναι από μόνη της μια σύνθετη διαδικασία και μερικές φορές συμβαίνει ένα λάθος, ιδιαίτερα μετά από τέτοιες εκθέσεις ή άλλους παράγοντες ενεργοποίησης.

- Αναπτύχθηκαν εξετάσεις, που ονομάζονται βιοδείκτες, και οι οποίες θα μπορούσαν να εντοπίσουν μερικές από αυτές τις σημαντικές αλλαγές στο DNA των καρκινικών κυττάρων. Σήμερα, αυτές οι εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιούνται συστηματικά στην κλινική φροντίδα.

- Το τελικό και σημαντικό βήμα ήταν μια σειρά από νέες θεραπείες φαρμάκων που επικεντρώνονται στις μη φυσιολογικές πρωτεΐνες που δημιουργούνται από αυτές τις αλλαγές του DNA. Μόλις μάθουμε τον κωδικό, μπορούμε να προσφέρουμε την καλύτερη δυνατή θεραπεία.

- Οι αλλαγές στο DNA των καρκινικών κυττάρων ονομάζονται μεταλλάξεις. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι βιοδείκτες επειδή μας βοηθούν να διακρίνουμε ένα είδος καρκινικού κυττάρου του πνεύμονα από ένα άλλο.

- Είναι σημαντικό ότι αποτελούν προγνωστικούς βιοδείκτες επειδή ενημερώνουν την ομάδα καρκίνου σας για το πώς είναι πιθανό να συμπεριφερθεί ο όγκος και ποια μπορεί να είναι η καλύτερη θεραπεία σας.

- Ο κωδικός DNA των όγκων είναι πολύ λιγότερο σταθερός από ό, τι στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, περαιτέρω αλλαγές στο DNA του όγκου μπορεί να προκύψουν.

- Είναι σημαντικό ότι αποτελούν προγνωστικούς βιοδείκτες επειδή ενημερώνουν την ομάδα καρκίνου σας για το πώς είναι πιθανό να συμπεριφερθεί ο όγκος και ποια μπορεί να είναι η καλύτερη θεραπεία σας.

- Ο κωδικός DNA των όγκων είναι πολύ λιγότερο σταθερός από ό,τι στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί μερικές φορές να συμβούν περαιτέρω αλλαγές στο DNA του όγκου. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η ομάδα καρκίνου σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο λήψης ενός άλλου δείγματος ιστού όγκου (βιοψία) για να επανεξετάσει το DNA ώστε να βεβαιωθεί ότι εξακολουθείτε να λαμβάνετε την καλύτερη θεραπεία ή εάν μια άλλη θεραπεία θα ήταν τώρα καλύτερη.

Υπάρχουν πολλοί τύποι καρκίνου του πνεύμονα. Οι δύο κύριοι τύποι είναι ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC) και ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (SCLC). Ο πιο συνηθισμένος τύπος είναι ο NSCLC.

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ο NSCLC μπορεί να χωριστεί σε 3 τύπους:

- Το **αδενοκαρκίνωμα** είναι λίγο πιο συχνό στις γυναίκες και είναι επίσης ο πιο συχνός τύπος καρκίνου του πνεύμονα σε άτομα κάτω των 45 ετών και παρατηρείται περίπου στο 50% όλων των περιπτώσεων μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Εμφανίζεται συχνότερα στα εξωτερικά μέρη του πνεύμονα και αναπτύσσεται από ένα συγκεκριμένο τύπο κυττάρου που παράγει βλέννα και μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια βήχα.

- Το **μεγάλο καρκίνωμα κυττάρων** αυτού του τύπου του καρκίνου του πνεύμονα τείνει να αυξάνεται αρκετά γρήγορα και συχνά προκύπτει στις μεγαλύτερες διόδους αέρα. Τείνει να εξαπλωθεί έξω από τον πνεύμονα σε προγενέστερο στάδιο.

- Το **ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα** είναι ο συνηθέστερος τύπος πρωτογενούς καρκίνου του πνεύμονα στο Ηνωμένο Βασίλειο και συχνά σχηματίζεται στους μεγαλύτερους, πιο κεντρικούς αεραγωγούς.

Βιοδείκτες	Εκτιμώμενη συχνότητα σε NSCLC αδενοκαρκίνωμα
Ευαισθητοποίηση EGFR	15%
EGFR άλλο	2%
KRAS	25%
ALK	7%
HER2	2%
BRAF V600E	2%
BRAF άλλο	1%
ROS1	2%
RET	2%
NTRK1	0-5%
MET	3%
MAP2K1	0-5%
PIK3CA	1%
NRAS	0-5%
>1 μετάλλαξη	3%
Άγνωστο	31%

Αναφορά από Hirsch F, et al. Νέες και αναδυόμενες στοχευμένες θεραπείες στον προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. *Lancet*. Vol 388. 3 Σεπτεμβρίου 2016

Συνεχίζουν να εμφανίζονται νέοι βιοδείκτες NSCLC, αλλά οι πιο κοινοί βιοδείκτες αυτή τη στιγμή είναι:

EGFR

Το γονίδιο EGFR παράγει μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων που τα βοηθά να αναπτυχθούν και να διαιρεθούν. Ορισμένα κύτταρα NSCLC έχουν υπερβολική ποσότητα αυτής της πρωτεΐνης, γεγονός που τα κάνει να αναπτύσσονται ταχύτερα από το συνηθισμένο. Αυτή η μορφή μετάλλαξης είναι πιο συχνή σε ανθρώπους ασιατικής καταγωγής, γυναίκες και ανθρώπους που δεν έχουν καπνίσει ποτέ.

Συγχωνεύσεις ALK

Αυτή η μετάλλαξη συμβαίνει όταν δύο γονίδια (όπως EML4 και ALK) συγχωνεύονται και αυξάνεται η δραστηριότητα του ογκογονιδίου ALK. Εμφανίζεται κυρίως σε νεότερα άτομα (συνήθως 55 ετών και κάτω) και σε ανθρώπους που δεν έχουν καπνίσει ποτέ.

MET

Υπάρχουν διάφοροι διαφορετικοί τύποι γονιδίων MET, οι οποίοι εμφανίζονται σε άτομα που καπνίζουν ή κάπνιζαν παλιότερα, και όχι τόσο σε ανθρώπους που δεν έχουν καπνίσει ποτέ.

RET

Οι συγχωνεύσεις RET συμβαίνουν συνδέοντας μέρη δύο διαφορετικών γονιδίων μαζί για να σχηματίσουν ένα γονίδιο σύντηξης. Τα γονίδια σύντηξης και η πρωτεΐνη σύντηξης που προέρχονται από αυτά μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ορισμένων τύπων καρκίνου. Αυτή η γονιδιακή μετάλλαξη μεταδίδεται από γονέα σε παιδί. Στενοί συγγενείς των ατόμων με αυτό το γονίδιο μπορούν να ελεγχθούν για να φανεί εάν το έχουν.

ROS1

Οι συντήξεις ROS1, όπως οι συντήξεις ALK σχηματίζονται όταν το γονίδιο ROS1 και ένα δεύτερο γονίδιο διασπώνται και ενώνονται.

KRAS

Η γονιδιακή μετάλλαξη KRAS εντοπίζεται συχνότερα σε άτομα που καπνίζουν.

NTRK

Οι συντήξεις NTRK σχηματίζονται όταν ένα κομμάτι του γονιδίου NTRK και ένα κομμάτι ενός άλλου γονιδίου συντηκονται ή ενώνονται και προκαλούν κυτταρική ανάπτυξη και καρκίνο. Δεν υπάρχει κάποιος τύπος ασθενούς που είναι πιθανότερο να έχει γονιδιακή σύντηξη NTRK.

BRAF

Αυτή η μετάλλαξη παρέχει οδηγίες για την παρασκευή μιας πρωτεΐνης που βοηθά τα χημικά σήματα να εισέλθουν στα κύτταρα. Σε έναν καρκινικό όγκο, αυτό το σήμα μπορεί να προκαλέσει τη διαίρεση των κυττάρων και την ανάπτυξη του καρκίνου. Είναι πιο συχνό στις γυναίκες από ό, τι στους άνδρες και τείνει να επηρεάσει τους σημερινούς ή πρώην καπνιστές.

PD-L1

Μία από τις εργασίες του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος είναι η καταστροφή κατεστραμμένων κυττάρων, όπως τα καρκινικά κύτταρα. Ωστόσο, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν μερικές φορές να βρουν τρόπους να ξεγελάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να νομίζει ότι είναι φυσιολογικά κύτταρα και ότι δεν πρέπει να τους επιτεθεί. Αυτό τους επιτρέπει να αναπτυχθούν και να εξαπλωθούν. Ένας τρόπος για αυτή τη διαδικασία είναι μέσω των πρωτεϊνών που ονομάζονται πρωτεΐνες ελέγχου.

Το PD-L1 βρίσκεται σε επιφάνεια φυσιολογικού ιστού και υγιή κύτταρα και ορισμένοι καρκίνοι μεταμφιέζονται φτιάχνοντας το δικό τους PD-L1. Αυτά τα κύτταρα στη συνέχεια δεν εντοπίζονται από τα σημεία ελέγχου, πράγμα που σημαίνει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα δεν τα καταστρέφει. Μη ανιχνεύσιμα καρκινικά κύτταρα μπορούν να συνεχίσουν να αναπτύσσονται χωρίς να επιβραδυνθούν ή να σταματήσουν.

Η ανοσοθεραπεία, που μερικές φορές ονομάζεται επίσης ανοσο-ογκολογία (IO), είναι ένας τύπος θεραπείας για τα NSCLC που ενεργοποιεί εκ νέου το ανοσοποιητικό σύστημα, βοηθώντας το να αναγνωρίσει και να επιτεθεί στα μη φυσιολογικά καρκινικά κύτταρα.

Έκφραση PD-L1	Εκτιμώμενη συχνότητα σε NSCLC αδενοκαρκίνωμα
	33% : >50% όγκος βαθμολογία αναλογίας (TPS)
	30% : 1-49% TPS
	37% : <1% TPS

Αναφορά από το εξελισσόμενο τοπίο των δοκιμών βιοδεικτών για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στην Ευρώπη. Συγγραφέας Keith M Kerr et al <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Αυτός ο τύπος καρκίνου του πνεύμονα αποτελείται από μικρά στρογγυλά κύτταρα που σχηματίζουν σαρκώδη εξογκώματα και συνήθως ξεκινούν στους μεγαλύτερους αεραγωγούς. Το κύτταρο αναπαράγεται και αναπτύσσεται πολύ γρήγορα και μπορεί να εξαπλωθεί σε λεμφαδένες ή/και άλλα όργανα στο σώμα.

Δεν υπάρχουν ακόμη βιοδείκτες που να καθοδηγούν τον προγραμματισμό της θεραπείας στο SCLC, ωστόσο αυτό μπορεί να αλλάξει καθώς εξελίσσεται η περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα.

Γιατί είναι χρήσιμο να μάθετε ποιο βιοδείκτη καρκίνου του πνεύμονα έχετε;

Αναπτύσσονται συνεχώς περισσότερες φαρμακευτικές θεραπείες και μπορούμε να αναμένουμε νέες κλινικές δοκιμές και θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα στο μέλλον. Κάθε φάρμακο θα είναι αποτελεσματικό μόνο κατά της γονιδιακής μετάλλαξης για την οποία αναπτύχθηκε. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα σας συμβουλευτεί σχετικά με το ποια θεραπεία είναι η καλύτερη για εσάς.

Οι δοκιμές για την ανίχνευση βιοδεικτών ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό και οι κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές θα διαφέρουν από τη μία χώρα στην άλλη και ίσως ακόμη και από το ένα νοσοκομείο στο άλλο.

Σε ορισμένες χώρες είναι σύνηθες για τους ασθενείς που έχουν NSCLC να υποβάλλονται σε έλεγχο των όγκων τους για μεταλλάξεις γονιδίων, έτσι ώστε οι γιατροί να γνωρίζουν εάν ένα συγκεκριμένο φάρμακο ή ακόμη και μια κλινική δοκιμή για νέα φάρμακα θα μπορούσε να λειτουργήσει για αυτούς. Συνιστούμε να ζητήσετε από τον επαγγελματία υγείας σας να ελέγξει για οποιαδήποτε από τις γνωστές μεταλλάξεις ώστε να δει αν είστε επιλέξιμοι για ένα στοχευμένο φάρμακο θεραπείας ή μια κλινική δοκιμή.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Προγνωστικοί βιοδείκτες στον καρκίνο του πνεύμονα

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Το παρόν ενημερωτικό φυλλάδιο έχει δημιουργηθεί από τη γραμματεία της Global Lung Cancer Coalition (GLCC) και έχει ελεγχθεί από ειδικούς στον καρκίνο του πνεύμονα. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις υπηρεσίες υποστήριξης και πληροφόρησης που είναι διαθέσιμες στη χώρα σας, επισκεφθείτε τη διεύθυνση: www.lungcancercoalition.org Έκδοση 1.0 – Δεκέμβριος 2021.