



Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Τα τελευταία χρόνια βιώνουμε μια περίοδο ταχέως εξελίξεων στη θεραπευτική των περισσότερων νοσημάτων. Αυτό είναι αποτέλεσμα της τεχνολογικής προόδου και της χρήσης προηγμένων διαγνωστικών και αναλυτικών τεχνικών. Πλέον μπορούμε να κατανοήσουμε καλύτερα τους μοριακούς παθογενετικούς μηχανισμούς των κυττάρων μας που οδηγούν στην εκδήλωση διαφόρων νοσημάτων. Συνεπώς, έχει γίνει εφικτό να αναπτύξουμε θεραπείες που στοχεύουν ειδικά αυτές τις μοριακές αλλαγές αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα και μειώνοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατανοώντας την ετερογένεια

Παράλληλα όμως έχουμε κατανοήσει και την ετερογένεια κάθε νόσου. Η ετερογένεια προκύπτει αφενός από την ποικιλία των μοριακών μηχανισμών που μπορούν να καταλήξουν στην εμφάνιση συγκεκριμένου νοσήματος αλλά και στις ιδιαιτερότητες του κάθε ατόμου που έχουν σχέση με τη γενικότερη κατάσταση της υγείας του, τον τρόπο ζωής του αλλά και τις πεποιθήσεις του, οι οποίες θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Μεταξύ των νοσημάτων που η ετερογένειά τους έχει μελετηθεί ιδιαίτερα είναι ο καρκίνος. Η ετερογένεια στον καρκίνο είναι πολυεπίπεδη. Κατ' αρχάς είναι ιστολογική. Νεοπλασμάτα που αναπτύσσονται στο ίδιο όργανο, για παράδειγμα στον πνεύμονα, έχουν διαφορετική μορφολογία όταν εξετάζονται στο μικροσκόπιο και κατατάσσονται από τους παθολογοανατόμους σε διαφορετικούς ιστολογικούς τύπους (π.χ. πλακώδη καρκινώματα, αδενοκαρκινώματα κ.ά.). Η ετερογένεια είναι επίσης μοριακή. Νεοπλασμάτα του ίδιου οργάνου, με την ίδια μορφολογία, για παράδειγμα τα αδενοκαρκινώματα πνεύμονα, έχουν προκύψει ως συνέπεια διαφορετικών μοριακών αλλαγών (μεταλλάξεων συνήθως). Τέλος, υπάρχει ετερογένεια που αφορά τον όγκο του κάθε ασθενούς. Γνωρίζουμε ότι τα κύτταρα ενός όγκου διαφέρουν μεταξύ τους, όπως διαφέρουν και τα κύτταρα της μετάστασης από αυτά του αρχικού όγκου. Υπάρχει επομένως χωρική ετερογένεια στον καρκίνο. Υπάρχει όμως και χρονική ετερογένεια, καθώς τα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων μεταβάλλονται στο πέρασμα του χρόνου ή μετά την εφαρμογή των θεραπειών είτε ως συνέπεια τυχαιότητας είτε λόγω εξελικτικής πίεσης, δηλαδή στη διαφοροποίηση που εμφανίζουν τα καρκινικά κύτταρα μετά την εφαρμογή μιας θεραπείας ως συνέπεια της πίεσης επιλογής από το κάθε φάρμακο και την επιλογή συγκεκριμένων κλώνων, των οποίων οι μοριακές αλλαγές προσφέρουν ανθεκτικότητα στη χορηγούμενη θεραπεία. Είναι προφανές ότι στο περιβάλλον της ετερογένειας του κάθε νοσήματος, η πρακτική



ΤΟΥ ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ

της χορήγησης συγκεκριμένης θεραπείας για το σύνολο των ασθενών ή ακόμη και για υποομάδες ασθενών που διακρίνονται με βάση τα κλινικά μόνο χαρακτηριστικά τους έχει πεπερασμένη αποτελεσματικότητα. Το συμπέρασμα αυτό είναι ιδιαίτερα αισθητό στην περίπτωση του καρκίνου. Η σύγχρονη πρακτική στην αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς διέπεται από την Ιατρική Ακρίβεια. Η Ιατρική Ακρίβεια ενσωματώνει πληροφορίες από το γονιδίωμα και την έκφραση των πρωτεϊνών του καρκινικού κυττάρου, από απεικονιστικές μεθόδους ακριβείας, από το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς αλλά και από το μικροβίωμα ή τα χαρακτηριστικά του ανοσοποιητικού του συστήματος για να παρέχει εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ιατρική Ακρίβεια δεν σημαίνει βέβαια ότι θα υπάρχει μια ξεχωριστή θεραπεία για κάθε ασθενή, αλλά

Η Ιατρική Ακρίβεια μέσω της εκτεταμένης ανάλυσης του γονιδιώματος και των περιβαλλοντικών παραγόντων αποτελεί την προσέγγιση του μέλλοντος στη θεραπευτική όχι μόνο του καρκίνου αλλά του συνόλου σχεδόν των νοσημάτων

ότι θα επιλέγεται η θεραπεία του ασθενούς με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια μεταξύ των διαθέσιμων επιλογών.

Διάγνωση ακριβείας και θεραπεία

Υπάρχουν μια σειρά από προϋποθέσεις που είναι απαραίτητες για την άσκηση της Ιατρικής Ακρίβειας στην Ογκολογία. Η κυρίαρχη είναι να υπάρχει η δυνατότητα εξέτασης με τεχνικές υψηλής ανάλυσης (high throughput) των μοριακών χαρακτηριστικών των καρκινικών κυττάρων όπως DNA, RNA και πρωτεΐνες. Αυτή η γνώση επιτρέπει την ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν είτε το μοριακό μηχανισμό που επιφέρει την καρκινογένεση είτε εκλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα. Τέτοιες θεραπείες βέβαια είναι διαθέσιμες από δεκαετίες, π.χ. η χορήγηση ορμονοθεραπείας για τις γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού. Πλέον όμως γνωρίζοντας το μοριακό προφίλ κάθε όγκου μπορούμε να συνδυάσουμε την ορμονοθεραπεία με διαφορετικές κατηγορίες μικρομοριακών αναστολέων, π.χ. αναστολείς CDK4/6 ή αναστολείς AKT, mTOR που αυξάνουν ακόμη περισσότερο την επίδραση. Ο βαθμός πλέον της εξειδίκευσης στην εφαρμογή της Ιατρικής Ακρίβειας είναι τέτοιος που η θεραπευτική μας δεν καθορίζεται απλά από τη γνώση ότι ένα συγκεκριμένο γονίδιο είναι μεταλλαγμένο αλλά και από το ποια ακριβώς μετάλλαξη έχει. Είτοι, οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και μεταλλάξεις στο γονίδιο EGFR λαμβάνουν διαφορετική θεραπεία αν η μετάλλαξη αυτή αφορά το εξόνιο 19 του γονιδίου και άλλη αν υπάρχει μια ένθεση στο εξόνιο 20. Η δεύτερη σημαντική προϋπόθεση είναι η ύπαρξη διαγνωστικών μεθόδων ακριβείας, τόσο απεικονιστικών όσο και μοριακών, που μπορούν να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μεθόδων. Τέτοιες βιοδείξεις είναι σήμερα διαθέσιμες και εφαρμόζονται στην Ιατρική Ακρίβεια. Σε αρκετά νοσήματα, η χορήγηση της ανοσοθεραπείας που έχει αυξήσει σημαντικά την επίδραση των ασθενών με καρκίνο καθοδηγείται από την παρουσία έκφρασης της πρωτεΐνης PD-L1. Αντίστοιχα, η χρήση της απεικονιστικής μεθόδου PET-CT με συγκεκριμένο ιχνηθέτη για την πρωτεΐνη

PSMA μπορεί να καθορίσει τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που θα ωφεληθούν από περαιτέρω θεραπεία. Τα επιδημιολογικά δεδομένα φανερόνουν ξεκάθαρα την αποτελεσματικότητα της Ιατρικής Ακρίβειας. Τα τελευταία χρόνια, η επιβίωση στα περισσότερα νεοπλασμάτα αυξάνεται και η δημοσίευση της ετήσιας στατιστικής για τον καρκίνο παγκοσμίως δείχνει ότι όλο και περισσότεροι ασθενείς ζουν μακροχρόνια.

Κόμβος καινοτομίας το ΕΚΠΑ

Προφανώς, απέχουμε πολύ ακόμη από το να θεωρήσουμε τον καρκίνο μια χρόνια ή και ίασιμη νόσο, αλλά σίγουρα ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών το βιώνει αυτό καθημερινά. Οι εφαρμογές της Ιατρικής Ακρίβειας τόσο στην Ογκολογία αλλά και σε άλλους τομείς της Ιατρικής διαρκώς επεκτείνονται και στη χώρα μας. Το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών βρίσκεται στην πρωτοπορία και της εφαρμογής της Ιατρικής Ακρίβειας στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα, από το 2018 λειτουργεί το Κέντρο Νέων Βιοτεχνολογιών και Ιατρικής Ακρίβειας που αποσκοπεί να αποτελέσει κέντρο παραγωγής καινοτομίας και πόλο έλξης επενδύσεων. Το κέντρο είναι εξοπλισμένο με μηχανήματα τεχνολογίας αιχμής και μπορεί να διασυνδέσει ερευνητικές ομάδες κλινικής και βασικής έρευνας με επιχειρήσεις υψηλής έντασης γνώσης και τη φαρμακοβιομηχανία και να συμβάλει στην εκπαίδευση και στην έρευνα στη χώρα μας. Τελικά, η Ιατρική Ακρίβεια μέσω της εκτεταμένης ανάλυσης του γονιδιώματος και των περιβαλλοντικών παραγόντων αποτελεί την προσέγγιση του μέλλοντος στη θεραπευτική όχι μόνο του καρκίνου αλλά του συνόλου σχεδόν των νοσημάτων. Μάλιστα, ο τέρατος όγκος μοριακών δεδομένων που χρησιμοποιούνται, θα οδηγήσει αναπόφευκτα σε αλγορίθμους λήψης θεραπευτικών αποφάσεων που θα καθοδηγούνται από την τεχνητή νοημοσύνη.

Ο κ. Θάνος Δημόπουλος είναι καθηγητής Θεραπευτικής Ογκολογίας-Χηματολογίας στην Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, πρύτανης του ΕΚΠΑ.