

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

**ΜΠΣ : «ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

Βιοδείκτες και Στοχευμένη Θεραπεία για Συμπαγείς Όγκους

ΝΙΚΟΛΕΤΑ ΔΡΑΝΙΑ

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2018

1) 1^ο ΦΥΛΛΟ (Εσώφυλλο)

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Α. Χ. ΛΑΖΑΡΗΣ (Επιβλέπων)	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
Ν. ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
Ι. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ	Ε.ΔΙ.Π.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	<i>Σελ.</i>
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΣΥΜΠΛΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ	
2.1 Ορθοκολικός καρκίνος	6
2.1.1 Εισαγωγή	6
2.1.2 Βιοδείκτες	11
2.1.2.1. Έκφραση του γονιδίου EGFR	11
2.3.2.2. Μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS	13
2.3.2.3. Μεταλλάξεις του γονιδίου NRAS	13
2.1.2.4. Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF	13
2.3.2.5. Μεταλλάξεις του γονιδίου DPYD	14
2.3.2.6. Μεταλλάξεις του γονιδίου UGT1A1	14
2.3.2.7. Μεταλλάξεις του γονιδίου PIK3CA	14
2.1.3 Στοχευμένη θεραπεία	14
2.1.3.1 Κετουξιμάμπη	14
2.1.3.2 Παμιτουμουμάμπη	16
2.1.3.3 Ιρινοτεκάνη	18
2.2 Καρκίνος του Μαστού	21
2.2.1 Εισαγωγή	21
2.2.2 Βιοδείκτες	22
2.2.2.1. Υποδοχείς οιστρογόνων (ERs) και προγεστερόνης (PR)	22
2.2.2.2. Ενίσχυση και Υπερέκφραση του γονιδίου Her 2/neu	23
2.2.2.1. Πολυμορφισμός του γονιδίου CYP2D6	23
2.2.2.4. Γονιδιακή υπογραφή έκφρασης Oncotype Dx (21-gene RT-PCR)	23
2.2.3. Στοχευμένη θεραπεία	24
2.2.3.1. Ταμοξιφένη	25
2.2.3.2. Τραστουζαμάμπη	27

2.3	Καρκίνος του Πνεύμονα	27
2.3.1	Εισαγωγή	27
2.3.2	Βιοδείκτες	28
2.3.2.1.	Μεταλλάξεις του γονιδίου EGFR	28
2.3.2.2.	Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF	29
2.3.2.3.	Αναδιάταξη γονιδίου ALK	29
2.3.2.4.	Αναδιάταξη γονιδίου ROS1	30
2.3.2.5.	Μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS	31
2.3.2.6.	Έκφραση του γονιδίου ERCC1	31
2.3.3	Στοχευμένη θεραπεία	33
2.3.3.1.	Γεφτινίμνη	33
2.3.3.2.	Ερλοτινίμνη	33
2.3.3.3.	Δαμπραφενίμνη σε συνδυασμό με τραμπετινίμνη	35
2.3.3.4.	Κριζοτινίμνη	35
2.3.3.4.	Σεριτινίμνη	37
2.4	Μελάνωμα	39
2.4.1	Εισαγωγή	39
2.4.2	Βιοδείκτες	40
2.4.2.1	Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF	40
2.4.3	Στοχευμένη θεραπεία	42
2.4.3.1	Βεμουραφενίμνη	42
2.4.3.2	Δαμπραφενίμνη	43
2.4.3.3	Τραμπετινίμνη	44
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ	47
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	49
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο	ABSTRACT	51
6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	53



Π.Μ.Σ. «ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»

ΒΕΒΑΙΩΣΗ

Ο μεταπτυχιακός φοιτητής ολοκλήρωσε τη διπλωματική εργασία του με τίτλο στα πλαίσια των σπουδών του για το Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη **“Νεοπλασματική νόσο στον άνθρωπο: σύγχρονη κλινικοπαθολογοανατομική προσέγγιση και έρευνα”** της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

Την εργασία αυτή παρουσίασε σε δημόσια διάλεξη την (ημερομηνία) και στις (ώρα)..... στο Τμήμα του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Μετά από προφορική εξέταση που ακολούθησε τη διάλεξη, η τριμελής εξεταστική επιτροπή, ενέκρινε ομόφωνα τη διπλωματική αυτή εργασία.

Η Εξεταστική Επιτροπή

Όνοματεπώνυμο	Βαθμίδα	Υπογραφή
1.
2.
3.

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Σχεδόν ένας στους έξι θανάτους οφείλεται στον καρκίνο και ο αριθμός των περιστατικών αναμένεται να αυξηθεί κατά περίπου 70% τις επόμενες δύο δεκαετίες. Οι πιο κοινές αιτίες θανάτου από καρκίνο είναι οι καρκίνοι του πνεύμονα, ήπατος, ορθοκολικού και μαστού.

Ο καρκίνος προκύπτει από το μετασχηματισμό των φυσιολογικών κυττάρων σε ανώμαλα κύτταρα τα οποία μπορεί να σχηματίσουν μάζες που ονομάζονται όγκοι με μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων. [1] Η εξαλλαγή αυτή μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των γενετικών παραγόντων ενός ατόμου και τριών κατηγοριών εξωτερικών παραγόντων, δηλαδή φυσικών καρκινογόνων (όπως υπεριώδης και ιονίζουσα ακτινοβολία), χημικών καρκινογόνων (όπως αμιάντος, συστατικών καπνού τσιγάρου, αφλατοξίνης και αρσενικού) και βιολογικά καρκινογόνα (όπως μολύνσεις από ορισμένους ιούς, βακτήρια ή παράσιτα). [2] Η γήρανση είναι ένας άλλος θεμελιώδης παράγοντας για την ανάπτυξη του καρκίνου καθώς ο ρυθμός του μηχανισμού κυτταρικής επιδιόρθωσης καθίσταται γενικά λιγότερο αποτελεσματικός καθώς ο άνθρωπος μεγαλώνει σε ηλικία.

Υπάρχουν περισσότεροι από εκατό τύποι καρκίνου. Οι τύποι καρκίνου συνήθως ονομάζονται για τα όργανα ή τους ιστούς όπου ξεκινά ο καρκίνος, αλλά μπορούν επίσης να περιγραφούν από τον τύπο του κυττάρου που τα σχημάτισε. [3]

Οι συμπαγείς όγκοι ταξινομούνται ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου από το οποίο προήλθαν. Ο όρος συμπαγής όγκος χρησιμοποιείται για τη διάκριση μεταξύ μίας εντοπισμένης μάζας ιστού και της λευχαιμίας. Οι κατηγορίες συμπαγών όγκων περιλαμβάνουν σαρκώματα (καρκίνοι που προέρχονται από συνδετικό ιστό ή υποστηρικτικούς ιστούς όπως οστά ή μύες), καρκινώματα (καρκίνοι που προέρχονται από τα αδενικά κύτταρα του σώματος και τα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τους ιστούς του σώματος) και τα λεμφώματα (καρκίνους των λεμφοειδών οργάνων, όπως λεμφαδένες, σπλήνα και θύμος, που παράγουν και αποθηκεύουν λέμφο). [4]

Η καλύτερη στρατηγική για την καταπολέμηση του καρκίνου είναι η πρόληψη. Αν και έχουν αυξηθεί τα μέσα ανίχνευσης και ενημέρωσης για τον καρκίνο, παραμένει μία νόσος που οδηγεί σε θάνατο εφ' όσον δώσει μεταστάσεις. Για τη θεραπεία του καρκίνου, η τελευταία δεκαετία έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο. Οι βιοδείκτες και οι στοχευμένες θεραπείες για τον καρκίνο αντικαθιστούν το παραδοσιακό μοντέλο θεραπείας «one size fits all» (δηλαδή να υπάρχει η ίδια θεραπεία για όλους) ή και την παραδοσιακή στρατηγική θεραπείας «trial and error» (δηλαδή δοκιμής - σφάλματος). [5]

Ο όρος βιοδείκτης αναφέρεται σε οποιοδήποτε βιομόριο που μπορεί να μετρηθεί για να εκτιμηθεί η υγεία ενός ατόμου. [6]

Μπορεί να είναι ένα μόριο που εκκρίνεται από έναν όγκο ή μια συγκεκριμένη απόκριση του οργανισμού στην παρουσία καρκίνου. Έχουν ταυτοποιηθεί βιοδείκτες για τους πιο κοινούς τύπους όγκων. Η χρήση βιοδεικτών στην ιατρική του καρκίνου περιλαμβάνει την εκτίμηση κινδύνου της προδιάθεσης ενός ατόμου σε συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, την διάγνωση του κατά πόσο ο καρκίνος είναι πρωτοπαθής ή μεταστατικός, την πρόγνωση της επιθετικότητας μιας νόσου και πιθανότητα απόκρισης στη θεραπεία μετά τη διάγνωση, την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική δράση ενός φαρμάκου που λαμβάνεται από έναν ασθενή, την παρακολούθηση της απόκρισης της θεραπείας και την πρόβλεψη υποτροπής του καρκίνου. Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται επίσης στην έρευνα για τον καρκίνο για την ανάπτυξη φαρμάκων. [7]

Σήμερα, οι βιοδείκτες βρίσκονται στο επίκεντρο της εξατομικευμένης ιατρικής - μια μορφή ιατρικής που χρησιμοποιεί πληροφορίες για τα γονίδια, τις πρωτεΐνες και το περιβάλλον ενός ατόμου για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενειών. Η εξατομικευμένη ιατρική έχει αλλάξει την ιατρική του καρκίνου όπως τη γνωρίζουμε, διότι πλέον βασίζεται στην κατανόηση της μοριακής καρκινογένεσης, της φαρμακογονιδιοματικής και των μεμονωμένων γενετικών διαφορών που καθορίζουν την ανταπόκριση σε χημειοθεραπευτικές ουσίες. Παρόλο της μετάβασης αυτής από εμπειρική σε εξατομικευμένη ιατρική, η μοριακή θεραπευτική διαδικασία που βασίζεται σε βιοδείκτες εξακολουθεί να εξελίσσεται και νέες τάξεις φαρμάκων και διαγνωστικών δοκιμών αναδύονται αλλάζοντας το τοπίο για την διαχείριση πολλών προχωρημένου σταδίου καρκίνων.

Οι στοχευμένες θεραπείες καρκίνου μερικές φορές λέγονται φάρμακα ακριβείας. Αυτό, επειδή είναι φάρμακα ή άλλες ουσίες που εμποδίζουν την ανάπτυξη και εξάπλωση της ασθένειας παρεμβαίνοντας σε συγκεκριμένα μόρια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη, εξέλιξη και εξάπλωση του καρκίνου. [8] Οι στοχευμένες θεραπείες διαφέρουν από την τυπική χημειοθεραπεία καθώς δρουν σε συγκεκριμένα μοριακά μονοπάτια, και όχι σε όλα τα ταχέως διαιρούμενα φυσιολογικά και καρκινικά, κύτταρα. Οι στοχευμένες θεραπείες επιλέγονται ή σχεδιάζονται ειδικά για να αλληλεπιδράσουν με τον στόχο τους, ενώ πολλές τυπικές χημειοθεραπείες αναπτύχθηκαν επειδή σκοτώνουν τα κύτταρα. Επιπλέον, οι στοχευμένες θεραπείες είναι συχνά κυτταροστατικές (εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων) ενώ οι συνήθεις χημειοθεραπευτικοί παράγοντες είναι κυτταροτοξικοί (σκοτώνουν τα κύτταρα των όγκου). Οι στοχευμένες θεραπείες αποτελούν επί του παρόντος το επίκεντρο της ανάπτυξης της ιατρικής του καρκίνου.

Οι στοχευμένες θεραπείες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της ιατρικής ακρίβειας - μια μορφή φαρμάκου που χρησιμοποιεί πληροφορίες για τα γονίδια και τις πρωτεΐνες ενός ατόμου για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία ασθενειών. Πολλές στοχευμένες θεραπείες έχουν εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη θεραπεία συγκεκριμένων τύπων καρκίνου, και πολλές ακόμα βρίσκονται στο προκλινικό στάδιο. Τα ζητήματα κλινικής έρευνας και οι προκλήσεις ανάπτυξης στοχευμένων θεραπειών συμπαγών καρκίνων περιλαμβάνουν ηθικά και τεχνικά ζητήματα, την ετερογένεια του όγκου, τις γενετικές ανωμαλίες του όγκου, επιλογή ασθενών (θεραπεύσιμων έναντι μη θεραπεύσιμων) και επιλογή θεραπειές (συνδυασμός έναντι μονοθεραπείας). [9]

Η ιατρική του καρκίνου μεταβαίνει γρήγορα σε εποχή εξατομικευμένης ή και ακρίβειας ιατρικής, όπου οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπείες προσαρμοσμένες στη γενετική σύνθεση και τη βιολογία των όγκων τους.

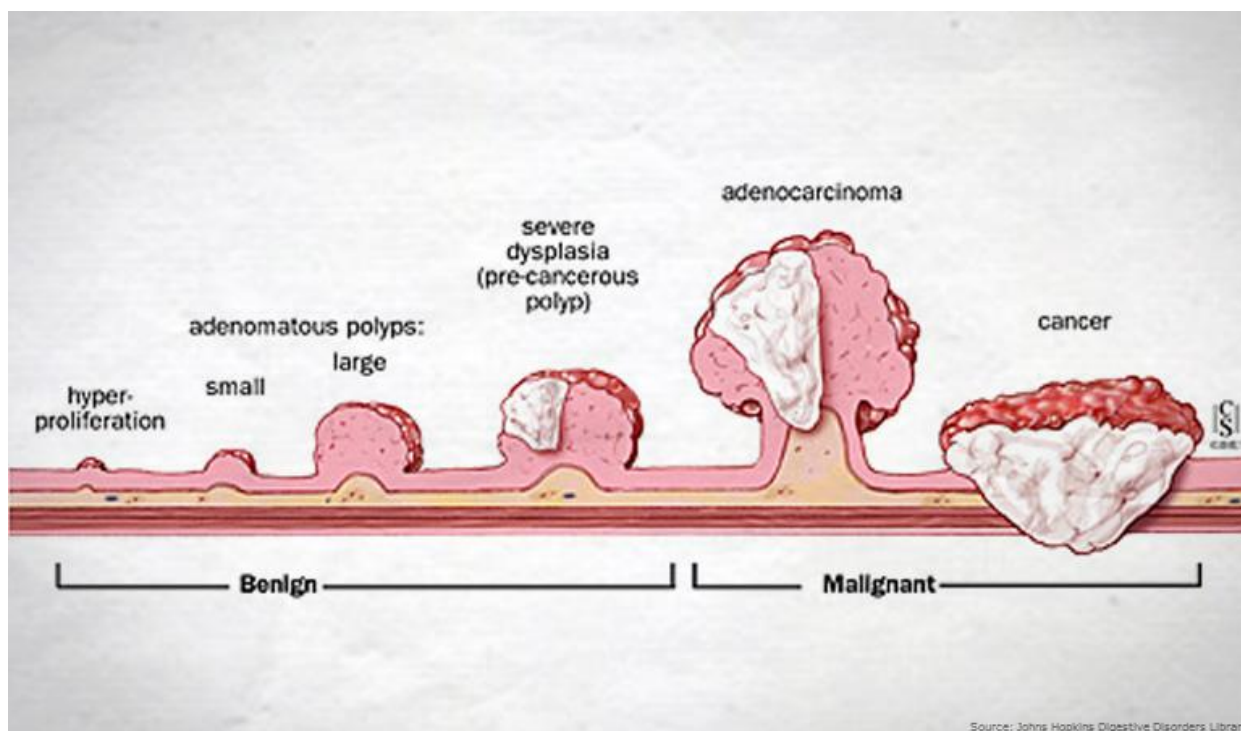
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΣΥΜΠΛΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

2. Βιοδείκτες σε συμπαγείς όγκους

2.1. Ορθοκολικός Καρκίνος

2.1.1. Εισαγωγή

Ο ορθοκολικός καρκίνος θεωρείται ότι προκαλείται από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο ορθοκολικός καρκίνος αναπτύσσεται μέσω σταδιακής συσσώρευσης γενετικών και επιγενετικών αλλαγών που οδηγούν στο μετασχηματισμό του φυσιολογικού βλεννογόνου του εντέρου σε διηθητικό καρκίνο. [Εικόνα 1] Υπολογίζεται ότι χρειάζεται 10-15 χρόνια για να εξελιχθεί σε καρκίνο. Ο χρόνος αυτός αντιπροσωπεύει το διαθέσιμο χρόνο για την ανίχνευση και χειρουργική αφαίρεση των πολυπόδων πριν εξελιχθούν σε καρκίνο. [10]



Εικόνα 1. Απεικόνιση εξέλιξης του ορθοκολικού καρκίνου [11]

Η πρόγνωση ή ο υπολογισμός του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών υπολογίζεται κατά την διάγνωση. Εάν η διάγνωση γίνει στο αρχικό στάδιο, η πενταετής επιβίωση είναι 75-90% ενώ εάν η διάγνωση γίνει στο τελικό στάδιο, η πενταετής επιβίωση είναι κάτω από 15%.

Περίπου το 50% των ασθενών με διάγνωση ορθοκολικού καρκίνου εμφανίζουν μεταστάσεις, κύριως στο ήπαρ.

Ο ορθοκολικός καρκίνος θεωρείται η τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες παγκοσμίως. Η επίπτωση ορθοκολικού καρκίνου μειώθηκε την τελευταία διετία καθώς η έγκυρη ανίχνευση με την κολonosκόπηση επιτρέπει την χειρουργική αφαίρεση πολύποδων και αποτρέπει την ανάπτυξη τους σε καρκίνο. Η χρήση των βιοδεικτών επιτρέπει την στοχευμένη θεραπεία κατά του καρκίνου του ορθού και παχέος εντέρου ενώ αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών.

2.1.2. Βιοδείκτες

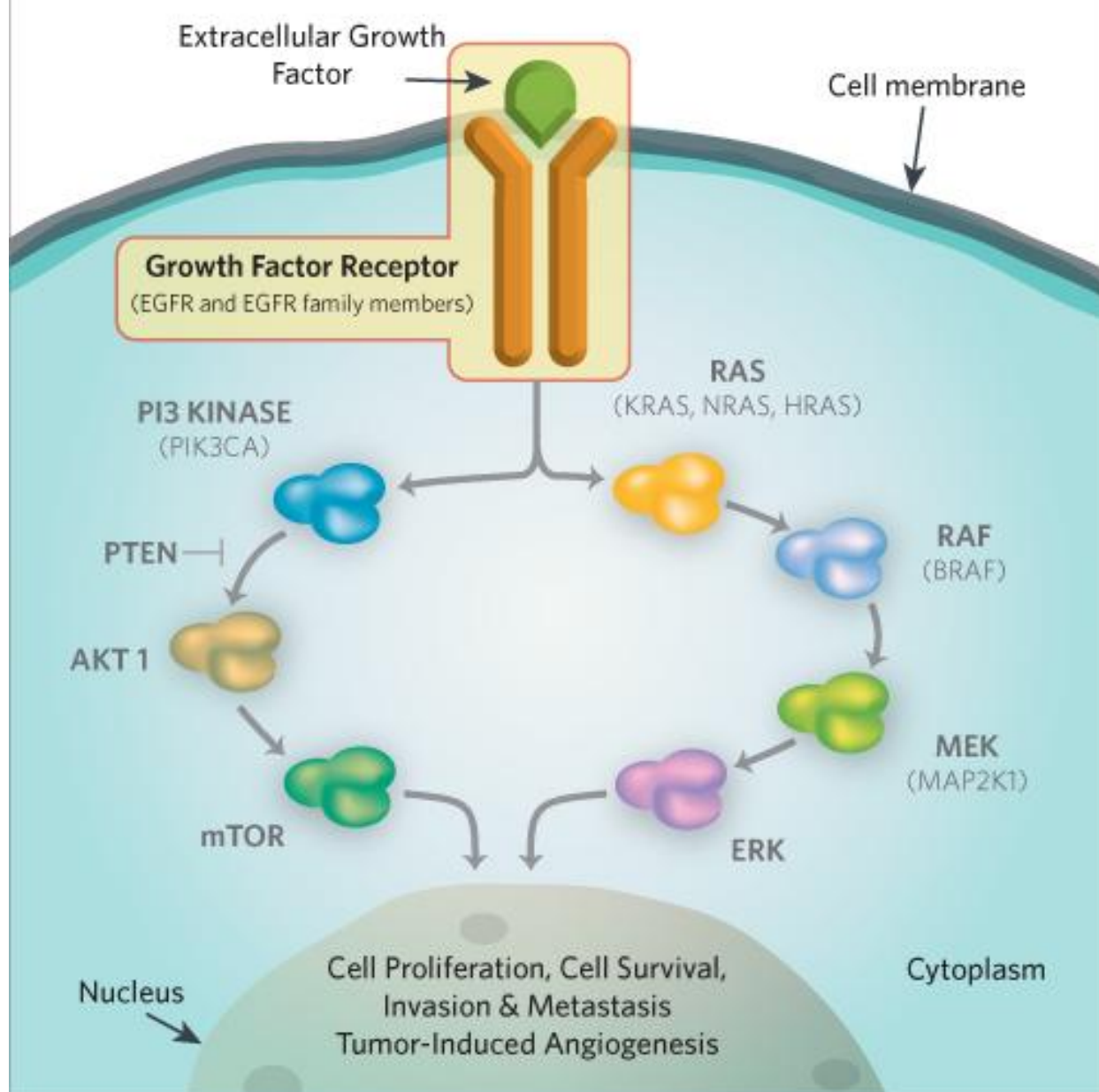
Οι σημαντικότεροι βιοδείκτες για τον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο είναι η έκφραση του γονιδίου EGFR, μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS, μεταλλάξεις του γονιδίου NRAS, μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, μεταλλάξεις του γονιδίου DPYD, μεταλλάξεις του γονιδίου UGT1A1, και μεταλλάξεις του γονιδίου PIK3CA.

2.1.2.1. Έκφραση του γονιδίου EGFR

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγων EGF και ο υποδοχέας του EGFR (HER1; ErbB1)) έχουν προσδιορισθεί ως οι κύριοι παράγοντες που κατευθύνουν την διαδικασία της αύξησης και πολλαπλασιασμού των φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων. [Εικόνα 2] Μεταλλάξεις που οδηγούν σε υπερέκφραση του γονιδίου EGFR έχουν συσχετισθεί με ανάπτυξη καρκίνου. Εκτιμάται ότι περίπου το 70% των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο έχουν όγκους με υπερέκφραση του γονιδίου EGFR. [12, 13, 14]

Ο προσδιορισμός του EGFR ως ογκογονίδιο οδήγησε στην ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν έναντι αυτού. Αντί-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα (όπως η κετουξιμάμπη και παμιτουμουμάμπη) αναστέλλουν τη μηνυματοοδότηση EGFR. [Εικόνα 4] Ωστόσο η επιλογή για την anti-EGFR θεραπεία γίνεται με βάση την παρουσία ή όχι μεταλλαγών γονιδίου RAS (KRAS και NRAS). Η παρουσία KRAS ή NRAS μεταλλάξεων υποδεικνύει ότι ο ασθενής δεν θα έχει όφελος από την αντί-EGFR θεραπεία.

Growth Factor Receptor-EGFR



Εικόνα 2. Οδός μνηματοδότησης του EGFR [15]

2.3.2.2. Μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS

Τα ογκονίδια KRAS και NRAS είναι μέλη της οικογένειας γονιδίων RAS. Μεταλλάξεις γονιδίου KRAS ανιχνεύονται στο 30-40% των ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. [16] Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται κυρίως στα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 2 του KRAS. Περίπου 10% των ασθενών φέρουν μεταλλάξεις σε άλλες περιοχές των γονιδίων KRAS (εξώνιο 3 και 4). [Εικόνα 3].

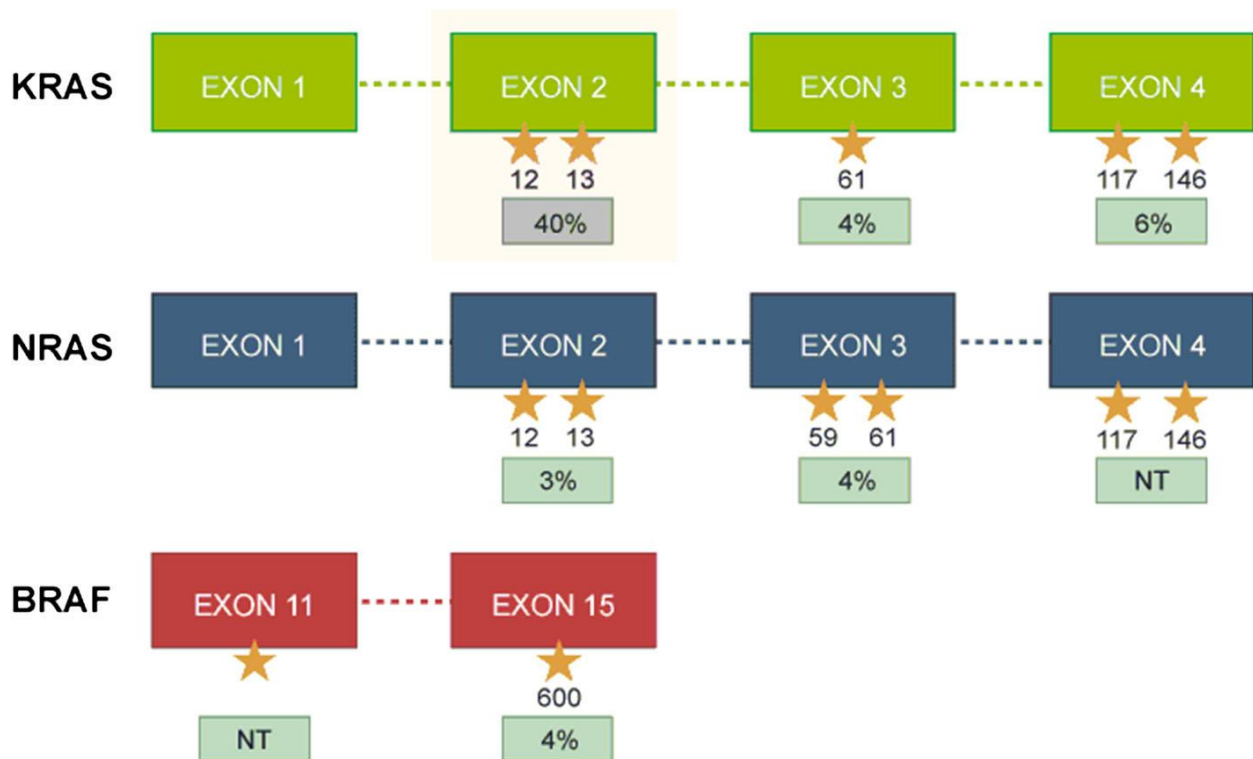
2.3.2.3. Μεταλλάξεις του γονιδίου NRAS

Μελετούνται μεταλλάξεις στο εξώνιο 2, 3, και 4 του γονιδίου NRAS. [Εικόνα 3]

2.1.2.2. Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF

Το γονίδιο BRAF κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που παίζει σημαντικό ρόλο στο σηματοδοτικό μονοπάτι του EGFR που ενεργοποιεί σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η επιβίωση. Το γονίδιο BRAF βρίσκεται σε επόμενο βήμα από το γονίδιο KRAS στο μονοπάτι αυτό. Η πιο συχνή μεταλλαγή του γονιδίου BRAF είναι η μεταλλαγή V600E. [Εικόνα 3]

Περίπου 10-17 % των ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο είναι θετικοί στην μετάλλαξη BRAF V600E. Οι ασθενείς με θετικό BRAF V600E είναι συνήθως μεγάλης ηλικίας και γυναίκες. [17]



Εικόνα 3. Απεικόνιση μεταλλάξεων KRAS, NRAS και BRAF [17]

2.3.2.5. Μεταλλάξεις του γονιδίου DPYD

Η διυδροπυριμιδίνη δεϋδρογενάση είναι το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της 5-φλουοουρακίλης (5-FU). Μεταλλάξεις στο γονίδιο DPYD έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου και τον ατελή μεταβολισμό της 5-FU. Σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό, τα επίπεδα της 5-FU παραμένουν υψηλά με συνέπεια την εμφάνιση σοβαρών ή και θανατηφόρων αιματολογικών και γαστρεντερολογικών αντιδράσεων. Περισσότερες από 30 μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στο γονίδιο αλλά η κυριότερη είναι μία μετάλλαξη στο ιντρόνιο 14 του γονιδίου, ή οποία είναι γνωστή ως IVS14+1 G>A, DPYD*2A. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται σε 3-5% του γενικού πληθυσμού και στο 50% των ασθενών που παρουσιάζουν έλλειψη της DPYD.

Για την επιλογή χημειοθεραπείας 5-FU συνιστάται δοκιμή ανάλυσης μεταλλάξεων στο γονίδιο DPYD. [18]

2.3.2.6. Μεταλλάξεις του γονιδίου UGT1A1

Το UGT1A1 είναι ένα ένζυμο που μεταβολίζει διάφορες ενώσεις. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο UGT1A1 μπορούν να έχουν επιπτώσεις στην δυνατότητα ενός ατόμου να μεταβολίζει αποτελεσματικά. [19]

2.3.2.7. Μεταλλάξεις του γονιδίου PIK3CA

Η κινάση 3 της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI 3-κινάση ή PIK3K) ανήκει σε μία οικογένεια ενζύμων που εμπλέκονται σε κυτταρικές λειτουργίες όπως η κυτταρική ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η κινητικότητα, η επιβίωση και η ενδοκυτταρική επικοινωνία, οι οποίες με τη σειρά τους εμπλέκονται στον καρκίνο. Η υπομονάδα Α PI 3-κινάση p110α είναι μεταλλαγμένη σε πολλές μορφές καρκίνου και πολλές από αυτές τις μεταλλάξεις προκαλούν την ενεργοποίησή της συμβάλλοντας έτσι σημαντικά στον κυτταρικό μετασχηματισμό και την ανάπτυξη του καρκίνου.

Περίπου 10-20 % ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο είναι θετικοί στην μετάλλαξη PIK3CA. [20, 21]

2.1.3 Στοχευμένη θεραπεία

2.1.3.1. Κετουξιμάμπη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μεταλλάξεις του γονιδίου EGFR συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν της δραστικές ουσίες κετουξιμάμπη.

Στην Ευρώπη η κετουξιμάμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Ιούνιο του 2004 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Erbitux[®].

Η κετουξιμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο μη μεταλλαγμένου RAS γονιδίου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την ιρινοτεκάνη, σε θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με FOLFOX, ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη και οι οποίοι δεν είναι ανθεκτικοί στην ιρινοτεκάνη.

Πριν τη λήψη κετουξιμάμπη, οι ασθενείς θα πρέπει να έχει δειχθεί ότι φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια RAS (KRAS ή NRAS), επιβεβαιωμένο με επικυρωμένη διαδικασία. Δεν έχει δειχθεί κλινικά σχετική δράση σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν όγκους αρνητικούς ως προς την μετάλλαξη EGFR.

Η κετουξιμάμπη είναι ένα χημικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που κατευθύνεται ειδικά εναντίον του υποδοχέα του EGFR. Οι οδοί σηματοδότησης του EGFR συμμετέχουν στον έλεγχο της επιβίωσης των κυττάρων, στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, στην αγγειογένεση, στη μετανάστευση των κυττάρων και στην κυτταρική διήθηση και μετάσταση. Η κετουξιμάμπη δεσμεύεται στον EGFR με συγγένεια που είναι περίπου 5 έως 10 φορές υψηλότερη από εκείνη των ενδογενών συνδετών. Η κετουξιμάμπη εμποδίζει τη δέσμευση των ενδογενών συνδετών EGFR προκαλώντας την αναστολή της λειτουργίας του υποδοχέα. Επάγει περαιτέρω την εσωτερική του EGFR, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην υπορύθμιση του EGFR. Η κετουξιμάμπη επίσης στοχεύει κυτταροτοξικά ανοσοδραστικά κύτταρα προς τα νεοπλασματικά κύτταρα που εκδηλώνουν EGFR (κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντίσωμα με την μεσολάβηση κυττάρων). Η κετουξιμάμπη δεν δεσμεύεται σε άλλους υποδοχείς που ανήκουν στην οικογένεια HER. Το πρωτεϊνικό προϊόν του πρωτο-ογκογονιδίου RAS είναι ένας κεντρικός ομόρροπος μορφοτροπέας σήματος του EGFR. Στους όγκους, η ενεργοποίηση του RAS από τον EGFR συνεισφέρει σε αυξημένη, με τη μεσολάβηση του EGFR, κυτταρική υπερπλασία, επιβίωση και παραγωγή προ-αγγειογόνων παραγόντων. Το RAS είναι μία από τις συχνότερα ενεργοποιούμενες οικογένειες ογκογονιδίων στους καρκίνους του ανθρώπου. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων RAS σε ορισμένα κωδικόνια «hot spots» θερμά σημεία στα εξόνια 2, 3 και 4 έχουν ως αποτέλεσμα την ιδιосуστασιακή ενεργοποίηση των πρωτεϊνών RAS ανεξάρτητα από τη μηνυματαδότηση EGFR.

Δεδομένα μελετών καταδεικνύουν ότι ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο και ενεργοποίηση μεταλλάξεων RAS είναι ιδιαίτερος απίθανο να επωφεληθούν από τη θεραπεία με κετουξιμάμπη ή ένα συνδυασμό κετουξιμάμπη και χημειοθεραπείας και, ως προσθήκη στο FOLFOX4 (θεραπεία συνδυασμού οξαλιπλατίνης και 5-FU), καταδείχθηκε μια σημαντική αρνητική επίδραση στην επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου. [22]

Η κετουξιμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία διερευνήθηκε σε 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και διάφορες υποστηρικτικές μελέτες. [22]

Η κατάσταση του εξωνίου 2 του KRAS αναγνωρίστηκε ως προγνωστικός παράγοντας για τη θεραπεία με κετουξιμάμπη στις 4 από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 και CA225025). Στην μετα-ανάλυση των μελετών EMR 62 202-013 και EMR 62 202-047, όπου προσδιορίστηκαν επίσης μεταλλάξεις στα γονίδια RAS (NRAS και KRAS) διαφορετικές από το εξόνιο 2 του KRAS. [22]

Επιπλέον, η κετουξιμάμπη διερευνήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στη μελέτη φάσης III (COIN). Αυτή ήταν μια τυχαίοποιημένη μελέτη γνωστοποιημένου φαρμάκου, με 3 σκέλη σε ασθενείς με μη εγχειρίσιμο μεταστατικό ή τοπικοί περιοχικό καρκίνο του ορθού οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο και ή οποία σύγκρινε το FOLFOX4 ή XELOX σε συνδυασμό με κετουξιμάμπη με την ίδια αγωγή χημειοθεραπείας μόνο. Στα σχετιζόμενα με το χρόνο τελικά σημεία, δεν ήταν δυνατό να καταδειχθούν τάσεις που να υποδεικνύουν κλινικό όφελος για ασθενείς οι οποίοι έλαβαν κετουξιμάμπη σε συνδυασμό με την αγωγή XELOX.

Η FIRE-3, μια πολυκεντρική τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III, σύγκρινε τη θεραπεία του FOLFIRI σε συνδυασμό είτε με κετουξιμάμπη είτε με μπεβασιζουμάμπη στη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο μη μεταλλαγμένου εξωνίου 2 του KRAS. [22]

2.1.3.2. Παμιτουμουμάμπη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μεταλλάξεις γονιδίου EGFR συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν της δραστικές ουσίες παμιτουμουμάμπη.

Στην Ευρώπη η παμιτουμουμάμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Δεκέμβριο του 2007 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Vectibix[®].

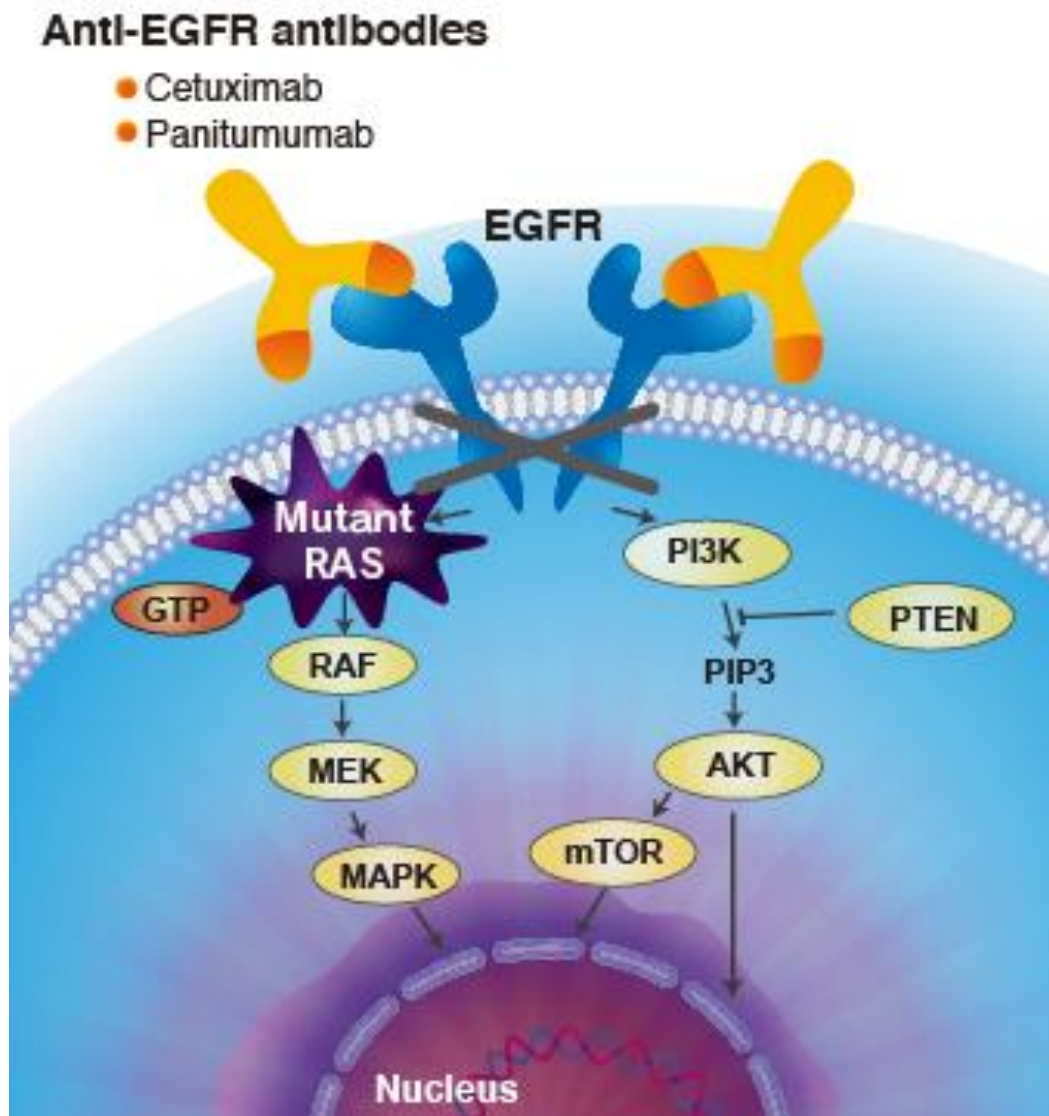
Η παμιτουμουμάμπη ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο με μη μεταλλαγμένο (φυσιολογικό) γονίδιο RAS ως πρώτη γραμμή σε συνδυασμό με FOLFOX ή FOLFIRI, ως δεύτερη γραμμή σε συνδυασμό με FOLFIRI σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη (μη συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης) και ως μονοθεραπεία μετά από αποτυχία χημειοθεραπευτικών σχημάτων που περιείχαν φθοριοπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη.

Η παμιτουμουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο, πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον ανθρώπινο υποδοχέα του EGFR. Η παμιτουμουμάμπη συνδέεται στη θέση σύνδεσης του συνδέτη του EGFR και αναστέλλει την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα που επάγεται από όλους τους γνωστούς συνδέτες του EGFR. Η σύνδεση παμιτουμουμάμπης στον EGFR έχει σαν αποτέλεσμα την εσωτερίκευση του υποδοχέα, την αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, την επαγωγή της απόπτωσης, και τη μείωση της παραγωγής της ιντερλευκίνης 8 και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα EGFR. Τα γονίδια KRAS και NRAS είναι μέλη της οικογένειας ογκογονιδίων RAS και συνδέονται με υψηλή συγγένεια. Τα γονίδια KRAS και NRAS κωδικοποιούν μικρές πρωτεΐνες που συνδέονται με το GTP, οι οποίες εμπλέκονται στη μετάδοση του σήματος. Μία ποικιλία ερεθισμάτων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων από τον EGFR ενεργοποιούν τα γονίδια KRAS και NRAS τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν άλλες ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική επιβίωση και την αγγειογένεση. Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στα γονίδια RAS συμβαίνουν συχνά σε μία ποικιλία ανθρωπίνων όγκων και ενοχοποιούνται τόσο για την ογκογένεση όσο και για την εξέλιξη του όγκου.

Η αποτελεσματικότητα της παμιτουμουμάμπης έχει αξιολογηθεί με κλινικές μελέτες. [23]

Η αποτελεσματικότητα παμιτουμουμάμπης χορηγούμενης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο που είχαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία μελετήθηκαν σε μελέτες ανοικτού σχεδιασμού και ενός σκέλους και σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (και έναντι κετουξιμάμπης). [23]

Μεταξύ ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο και φυσιολογικό RAS, η PFS, OS και ORR βελτιώθηκαν για τους ασθενείς που λάμβαναν παμιτουμουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία FOLFOX ή FOLFIRI) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο RAS πρόσθετες από αυτές στο εξόνιο 2 του KRAS ήταν απίθανο να ωφεληθούν από την προσθήκη παμιτουμουμάμπης σε FOLFIRI και παρατηρήθηκαν επιζήμιες επιπτώσεις με την προσθήκη παμιτουμουμάμπης σε FOLFOX στους ασθενείς αυτούς. Μεταλλάξεις στο εξόνιο 15 του BRAF βρέθηκαν να είναι προγνωστικές χειρότερου αποτελέσματος. Μεταλλάξεις του BRAF δεν ήταν προγνωστικές αποτελέσματος για θεραπεία παμιτουμουμάμπη σε συνδυασμό με FOLFOX ή FOLFIRI. [23]



Εικόνα 4. Απεικόνιση παρουσίας μεταλλάξεων KRAS ή NRAS σε ορθοκολικό καρκίνο που καταδεικνύει ότι οι ασθενείς δεν έχουν όφελος από θεραπεία με κετουξιμάμπη ή και πανίτουμουμάμπη [24]

2.1.3.3. Ιρινοτεκάνη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μεταλλάξεις γονιδίου UGT1A1 συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν την δραστική ουσία ιρινοτεκάνη.

Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο UGT1A1 μπορούν να έχουν επιπτώσεις στη δυνατότητα ενός ατόμου να μεταβολίζει αποτελεσματικά την ιρινοτεκάνη. Πιο συγκεκριμένα ο γονότυπος UGT1A1 (TA)₇/(TA)₇ έχει συσχετιστεί με τοξικότητα ιρινοτεκάνης.

Για την επιλογή χημειοθεραπείας με ιρινοτεκάνη συνιστάται δοκιμή ανάλυσης μεταλλάξεων στο γονίδιο UGT1A1.

Στην Ευρώπη η ιρινοτεκάνη εγκρίθηκε με αμοιβαία διαδικασία έγκρισης (δηλαδή έχει εγκριθεί ταυτόχρονα από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων των κρατών-μέλων της Ευρωπαϊκής Ένωσης) τον Δεκέμβριο του 2008 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Camppto[®].

Η ιρινοτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο ορθοκολικό καρκίνο σε συνδυασμό με 5-FU και φυλλινικό ασβέσιο για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για προχωρημένη νόσο και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε κάποια καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή που περιελάμβανε 5-FU.

Επίσης σε συνδυασμό με κετουξιμάμπη η ιρινοτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, ο οποίος εκφράζει τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και είναι φυσικού τύπου (wild type) ως προς το KRAS, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο ή μετά από αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας η οποία συμπεριελάμβανε ιρινοτεκάνη. Σε συνδυασμό με 5-FU, φυλλινικό ασβέσιο και μπεβαζισουμάμπη ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. Σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη με ή χωρίς μπεβαζισουμάμπη ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνωμα.

Η ιρινοτεκάνη είναι ένα ημι-συνθετικό παράγωγο της καμπτοθεκίνης. Είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας, ο οποίος δρα ως ειδικός αναστολέας της DNA τοποϊσομεράσης I. Μεταβολίζεται από την καρβοξυλεστεράση στους περισσότερους ιστούς προς SN-38, το οποίο βρέθηκε ότι είναι πιο δραστικό από την ιρινοτεκάνη επί της κεκαθαυμένης τοποϊσομεράσης I και πιο κυτταροτοξικό από την ιρινοτεκάνη έναντι αρκετών κυτταρικών σειρών όγκων από ποντίκια και ανθρώπους. Η αναστολή της DNA τοποϊσομεράσης I από το irinotecan ή το SN-38 προκαλεί βλάβες απλής-έλικας στο DNA, οι οποίες αναστέλλουν τη διχάλα αντιγραφής του DNA και είναι υπεύθυνες για την κυτταροτοξικότητα. Αυτή η κυτταροτοξική δράση αποδείχθηκε ότι είναι χρονο-εξαρτώμενη και ήταν ειδική στη φάση S.

Η αποτελεσματικότητα της ιρινοτεκάνης έχει αξιολογηθεί με κλινικές μελέτες. [25]

Μελέτη φάσης III διεξήχθη κατά τη θεραπεία συνδυασμού με θεραπεία πρώτης γραμμής μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έλαβαν είτε το κάθε-2-εβδομάδες δοσολογικό σχήμα είτε το εβδομαδιαίο δεικνύοντας ότι η αποτελεσματικότητα θεραπείας σε συνδυασμό μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να επηρεάσει την ποιότητα ζωής. [25]

Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη φάσης III ελεγχόμενη με ενεργό συγκριτικό φάρμακο εκτιμήθηκε η μπεβαζισουμάμπη σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη/5-FU/FA ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού. (Μελέτη AVF2107g). Η προσθήκη του μπεβαζισουμάμπη στο συνδυασμό ιρινοτεκάνη/5-FU/FA είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής επιβίωσης. [25]

Δεδομένα από μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, μελέτη φάσης III, CAIRO, υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με ιρνιοτεκάνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. [25]

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού κετουξιμάμπη με ιρνιοτεκάνη μελετήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο που εκφράζουν τον EGFR, οι οποίοι είχαν αποτύχει σε πρόσφατη προηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία που συμπεριελάμβανε την ιρνιοτεκάνη. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού κετουξιμάμπη με ιρνιοτεκάνη ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία της κετουξιμάμπης, σχετικά με το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, το ποσοστό ελέγχου της νόσου και την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου. [25]

2.2. Καρκίνος του μαστού

2.2.1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού προκαλείται από την αλληλεπίδραση γενετικών αλλαγών (σωματικών μεταλλάξεων ή λιγότερο συχνά, γαμετικών μεταλλάξεων) με ατομική παραμέτρος (φύλο, ηλικία, εθνικότητα και ιστορικό ορμονών, τεκνοποίησης, θηλασμού και οικογενείας), και περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον τρόπο ζωής ενός ατόμου. Ο καρκίνος του μαστού αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου με μια σταδιακή διαδικασία όπου τα κύτταρα στο μαστού γίνονται ανώμαλα και πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα σχηματίζοντας έναν όγκο.

Αν και ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες, αυτή η μορφή καρκίνου μπορεί να εμφανιστεί και στους άνδρες. Υπάρχουν πολλοί τύποι καρκίνου του μαστού. Ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του μαστού ξεκινά στους γαλακτοφόρους πόρους που μεταφέρουν γάλα στη θηλή και ονομάζεται πορογενές αδενοκαρκίνωμα (λοβιακό καρκίνωμα). Στις γυναίκες, ο καρκίνος μπορεί επίσης να εμφανιστεί στα λόβια που παράγουν γάλα. [26]

Ο καρκίνος του μαστού έχει τη δυνατότητα τοπικής διήθησης και μετάστασης σε απόμακρυσμένα όργανα. Μεταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν στα οστά, στους πνεύμονες, στους περιφερειακούς λεμφαδένες, στο ήπαρ ή τον εγκέφαλο. Οι μεταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν αρκετά χρόνια μετά την διάγνωση του πρωτοπαθούς όγκου, αλλά μπορεί και να εμφανιστούν ταυτόχρονα με τον πρωτοπαθή όγκο και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν πριν διαγνωσθεί ο πρωτοπαθής όγκος.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στις γυναίκες. Τα τελευταία χρόνια υπήρξε αύξηση του ποσοστού πενταετούς επιβίωσης στις ανεπτυγμένες χώρες λόγω της βελτίωσης στην έγκαιρη ανίχνευση με μαστογραφία και στοχευμένες θεραπείες με την χρήση βιοδείκτων. [Εικόνα 5] Δυστυχώς, το ποσοστό επιβίωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες παραμένει χαμηλό.



Εικόνα 5. Απεικόνιση εκστρατείας ενημέρωσης κοινού για το καρκίνο του μαστού [27]

2.2.2. Βιοδείκτες

Οι σημαντικότεροι βιοδείκτες για τον καρκίνο του μαστού είναι η παρουσία υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης, η ενίσχυση και υπερέκφραση του γονιδίου Her 2/neu, ο πολυμορφισμός του γονιδίου CYP2D6 και η γονιδιακή υπογραφή έκφρασης Oncotype Dx (21-gene RT-PCR).

2.2.2.1. Υποδοχείς οιστρογόνων (ERs) και προγεστερόνης (PR)

Οι οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς είναι ειδικά μόρια πρωτεϊνικής φύσεως που παρουσιάζουν μεγάλη συγγένεια με το μόριο των οιστρογόνων και προγεστερόνης αντίστοιχα και βρίσκονται ενδοκυττάρια.

Οι οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς στα καρκινώματα του μαστού θεωρούνται από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς υπερεκφράζονται σε 70% του καρκίνου του μαστού. [28, 29] Η έκφραση των ER στον καρκίνο του μαστού αυξάνει με την ηλικία ενώ δεν ισχύει για αυτή των PR. Γυναίκες με θετικούς ER έχουν καλύτερη πρόγνωση. Η περιεκτικότητα των όγκων σε ER & PR αλλάζει καθώς ο καρκίνος εξελίσσεται. [30]

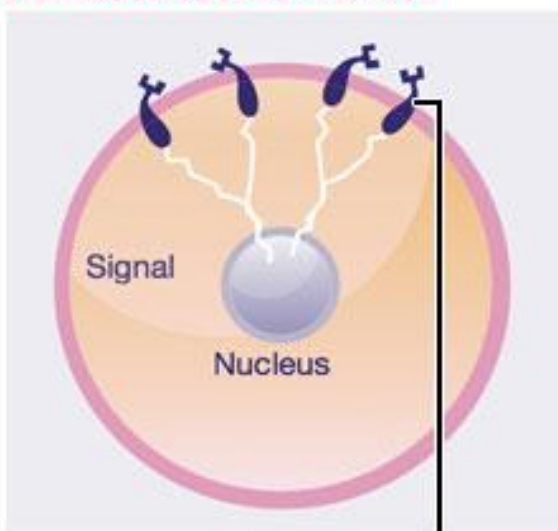
2.2.2.2. Ενίσχυση και Υπερέκφραση του γονιδίου Her 2/neu

Ο Her 2/neu είναι ένας υποδοχέας κινάσης τυροσίνης που φυσιολογικά εμπλέκεται στην κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση. Η υπερέκφραση Her 2/neu σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα επανεμφάνισης της ασθένειας και κακή πρόγνωση . [Εικόνα 6]

Περίπου 15-30% των καρκίνων του μαστού έχουν αυξημένα επίπεδα του Her 2/neu. Πιο συγκεκριμένα υπερέκφραση του HER2 εμφανίζεται στο 20-30% των πρωτοπαθών καρκίνων μαστού και μελέτες υποδεικνύουν ότι, οι ασθενείς με καρκίνο μαστού των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 έχουν βραχύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου. [31]

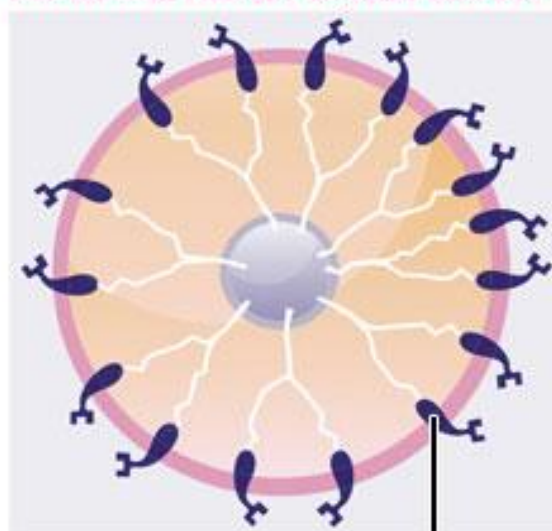
Η εξέταση αυτή επιτρέπει την πρόγνωση της ασθένειας και προβλέπει την απόκριση στη χημειοθεραπείες. Παράλληλα η υπερέκφραση του HER-2 αποτελεί βιοδείκτη για στοχευμένη

Normal breast cancer cell



Normal amount of HER2 receptors send signals telling cells to grow and divide.¹

Abnormal HER2+ breast cancer cell



Too many HER2 receptors send more signals, causing cells to grow too quickly.¹

Εικόνα 6. Απεικόνιση υπερέκφρασης του γονιδίου Her 2/neu

2.2.2.3. Πολυμορφισμός του γονιδίου CYP2D6

Το ένζυμο CYP2D6 το οποίο κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό φαρμάκων. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο CYP2D6 έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου. Οι γυναίκες που φέρουν τις μεταλλαγμένες μορφές

του γονιδίου CYP2D6 δεν αποκρίνονται καλά σε κάποιες χημειοθεραπεία και έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να υποτροπιάσουν. [31]

2.2.2.4. Γονιδιακή υπογραφή έκφρασης Oncotype Dx (21-gene RT-PCR)

Η εξέταση Oncotype Dx είναι μία μοριακή διαγνωστική εξέταση που αναλύει την επιμέρους βιολογία του καρκίνου του μαστού εξετάζοντας τη δράση 21 γονιδίων στον καρκινικό ιστό. [32] Τα αποτελέσματα της ανάλυσης τροφοδοτούνται σε έναν μαθηματικό τύπο που προβλέπει το Βαθμό Υποτροπής. Ο βαθμός υποτροπής είναι ένας αριθμός μεταξύ του 0 και του 100 και παρέχει πληροφορίες σχετικά με το πόσο πιθανό είναι να επανέλθει ο καρκίνος του μαστού σε 10 χρόνια από την διάγνωση και τη πιθανότητα η ασθενής να ωφεληθεί από τη χημειοθεραπεία. [33]

2.2.3. Στοχευμένη θεραπεία

2.2.3.1. Ταμοξιφένη

Στην Ευρώπη η ταμοξιφένη εγκρίθηκε από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων τον Μάιο του 1986 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Nolvadex®.

Η ταμοξιφένη ενδείκνυται για συμπληρωματική θεραπεία αρχικών σταδίων καρκίνου του μαστού και ανακουφιστική θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του μαστού στις γυναίκες.

Η ταμοξιφένη αποτελεί φάρμακο εκλογής σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, όπου τα 2/3 των περιπτώσεων καρκίνου είναι θετικά σε οιστρογονικούς υποδοχείς. Το φάρμακο έχει επίσης δράση και στον καρκίνο του μαστού των ανδρών.

Ευνοϊκή ανταπόκριση παρατηρείται σε ποσοστό 20-30% του συνόλου των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ενώ φθάνει το 60% σε γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Αντίθετα σε γυναίκες στις οποίες δεν ανιχνεύονται οιστρογονικοί υποδοχείς το ποσοστό ευνοϊκής ανταπόκρισης είναι κάτω του 10%. Καλύτερη γενικά ανταπόκριση εμφανίζουν οι μεταστάσεις των μαλακών μορίων και λεμφαδένων, ενώ λιγότερο καλή οι οστικές και ελάχιστα οι ηπατικές. Προηγούμενη ανταπόκριση σε ορμονοθεραπεία προδικάζει και ευνοϊκή ανταπόκριση στην ταμοξιφένη.

Η ταμοξιφένη είναι μη στεροειδές φάρμακο τριφαινυλινικής δομής, που εμφανίζει σύνθετο φάσμα αντι-οιστρογονικών και οιστρογονικών φαρμακολογικών επιδράσεων στους διάφορους ιστούς. Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, στο επίπεδο του όγκου, η ταμοξιφένη δρα πρωταρχικά σαν αντι-οιστρογόνο, εμποδίζοντας τη σύνδεση των οιστρογόνων με τους οιστρογονικούς υποδοχείς.

Σε γυναίκες με όγκους με θετικούς ή άγνωστης φύσης οιστρογονούποδοχείς, η επικουρική χορήγηση ταμοξιφένης αποδείχθηκε ότι ελαττώνει σημαντικά την επανεμφάνιση της νόσου και βελτιώνει την δεκαετή επιβίωση, επιτυγχάνοντας σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα με πενταετή θεραπεία σε σχέση με θεραπεία ενός ή δύο ετών. Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από την ηλικία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, τη δόσολογία της ταμοξιφένης και τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία.

Στην κλινική πράξη, αναγνωρίζεται ότι η ταμοξιφένη οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας στο αίμα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε ποσοστό 10-20%. Επιπλέον η ταμοξιφένη έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε διατήρηση της οστικής πυκνότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. [34]

2.2.3.2. Τραστουζαμάμπη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με υπερέκφραση γονιδίου Her 2/neu συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν την δραστική ουσία τραστουζαμάμπη.

Στην Ευρώπη η τραστουζαμάμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Αύγουστο του 2000 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Herceptin®.

Η τραστουζαμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με μεταστατικό ή πρώιμο καρκίνο μαστού οι όγκοι των οποίων είτε υπερεκφράζουν το HER2 ή έχουν ενίσχυση γονιδίου HER2, όπως προσδιορίζεται από επακριβή και επικυρωμένη ανάλυση.

Η τραστουζαμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού ως μονοθεραπεία για τους ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα για τη μεταστατική τους νόσο (η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να είχε συμπεριλάβει τουλάχιστον μια ανθρακυκλίνη και μια ταξάνη, εκτός αν οι ασθενείς είναι ακατάλληλοι για αυτές τις αγωγές και οι θετικοί για ορμονικούς υποδοχείς ασθενείς θα πρέπει επίσης να έχουν αποτύχει στην ορμονική θεραπεία, εκτός αν οι ασθενείς είναι ακατάλληλοι για αυτές τις αγωγές). Επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, για τη θεραπεία των ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη μια ανθρακυκλίνη ή σε συνδυασμό με δοσεταξέλη και, για τη θεραπεία των ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο ή σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού και ορμονικούς υποδοχείς, που δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με τραστουζαμάμπη.

Επίσης η τραστουζαμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού (μη μεταστατικό πρωτοπαθές διηθητικό καρκίνωμα του μαστού) με HER2 θετικό μετά από χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία (εισαγωγική ή επικουρική) και ακτινοθεραπεία (εφόσον έχει εφαρμογή) ή, μετά από επικουρική χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη, σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη ή, σε συνδυασμό με επικουρική χημειοθεραπεία που αποτελείται από δοσεταξέλη και καρβοπλατίνη, ή σε συνδυασμό με

εισαγωγική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από επικουρική θεραπεία ιρινοτεκάνης, για τοπικά προχωρημένη (συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής) νόσο ή για όγκους > 2 cm σε διάμετρο.

Η τραστοζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. Η τραστοζουμάμπη δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια και εξειδίκευση στην υπο-περιοχή IV, μια παραμεμβρανική περιοχή του εξωκυττάριου τμήματος του HER2. Η δέσμευση της τραστοζουμάμπης στο HER2 αναστέλλει την ανεξάρτητη από το συνδέτη μετάδοση σήματος του HER2 και την πρωτεολυτική αποδόμηση του εξωκυττάριου χώρου, ενός αποτελέσματος της ενεργοποίησης του HER2. Ως αποτέλεσμα, η τραστοζουμάμπη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων τα οποία υπερεκφράζουν το HER2. Επιπρόσθετα, η τραστοζουμάμπη είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της αντισωματοεξαρτώμενης, κυτταρικής επαγόμενης κυτταροτοξικότητας.

Η αποτελεσματικότητα της τραστοζουμάμπης έχει αξιολογηθεί με κλινικές μελέτες. [35]

Η τραστοζουμάμπη έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες ως μονοθεραπεία για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού οι οποίοι έχουν όγκους που υπερεκφράζουν το HER2 και έχουν αποτύχει σε ένα ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα. [35]

Η τραστοζουμάμπη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη για τη θεραπεία ασθενών που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο και ήταν αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς.

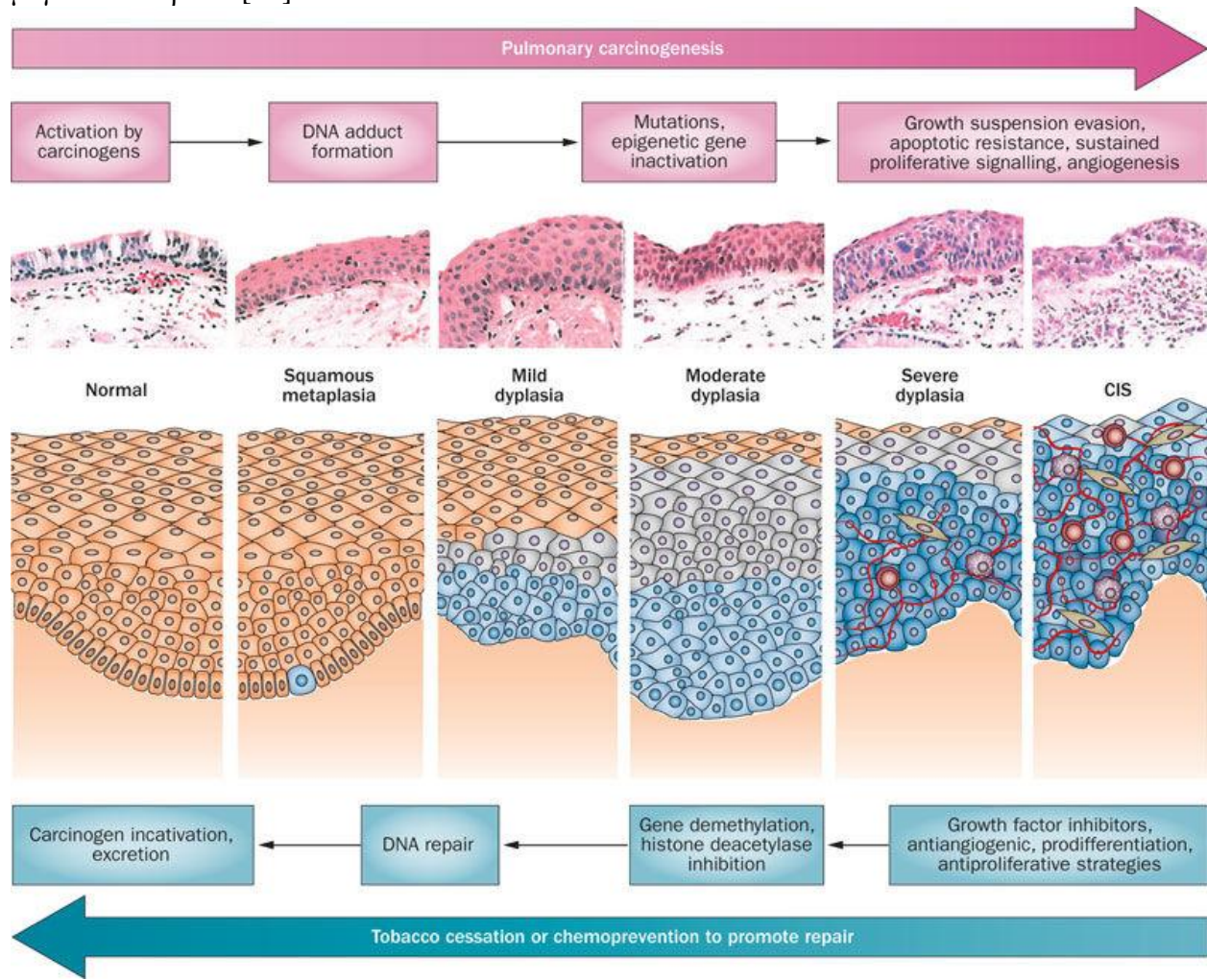
Η τραστοζουμάμπη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αναστραζόλη για θεραπεία πρώτης γραμμής στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με υπερέκφραση του HER2, θετικούς στους ορμονικούς υποδοχείς (π.χ. οιστρογονικούς υποδοχείς και/ή υποδοχείς προγεστερόνης). Η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου ήταν διπλάσια στο σκέλος υπό τραστοζουμάμπη συν αναστραζόλη συγκρινόμενη με αυτήν στο σκέλος της αναστραζόλης. [35]

2.3. Καρκίνος του Πνεύμονα

2.3.1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα προκαλείται στα 80-90% των περιπτώσεων από μακροχρόνιο κάπνισμα. Οι μη καπνιστές αντιστοιχούν στο 10-15% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα, που συχνά αποδίδεται σε ένα συνδυασμό γενετικών παραγόντων, στο αέριο ραδόνιο, στον αμίαντο, την ατμοσφαιρική ρύπανση και το παθητικό κάπνισμα.

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στους ιστούς του πνεύμονα. [Εικόνα 7] Οι περισσότεροι καρκίνοι που ξεκινούν στον πνεύμονα, γνωστοί ως πρωτοπαθείς καρκίνοι του πνεύμονα, είναι καρκινώματα που προέρχονται από επιθηλιακά κύτταρα. Οι κύριοι τύποι καρκίνου του πνεύμονα είναι το πρωτοπαθές μικροκυτταρικό καρκίνωμα (ΜΚΠ) και το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Το ΜΜΚΠ διακρίνεται σε πλακώδεις, αδενοκαρκίνωμα και μεγαλοκυτταρικό. [36]



Εικόνα 7. Απεικόνιση ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα [37]

Η πρόληψη είναι το πιο αποδοτικό μέσο ελέγχου της ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Η θεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα εξαρτάται από το συγκεκριμένο τύπο κυττάρων του καρκίνου, πόσο μακριά έχει εξαπλωθεί, αλλά και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς. Η πρόγνωση είναι συνήθως κακή. Από όλους τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, το 15% επιβιώνουν πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση.

Ο καρκίνος του πνεύμονα αναπτύσσεται γρήγορα και εξαπλώνονται στους ιστούς ή σε άλλα μέρη του σώματος όπως στον εγκέφαλο, τα οστά, το ήπαρ και τα επινεφρίδια.

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κυριότερη αιτία θνησιμότητας ανδρών παγκοσμίως και ο δεύτερος κυριότερος στις γυναίκες. Εξελίξεις τεχνικών μοριακής διαγνωστικής έχουν κυρίαρχο ρόλο στην κατανόηση της παθογένεσης, διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου του πνεύμονα και τα τελευταία χρόνια βιοδείκτες καρκίνων του πνεύμονα έχουν ταυτοποιηθεί με στοχευμένες θεραπείες.

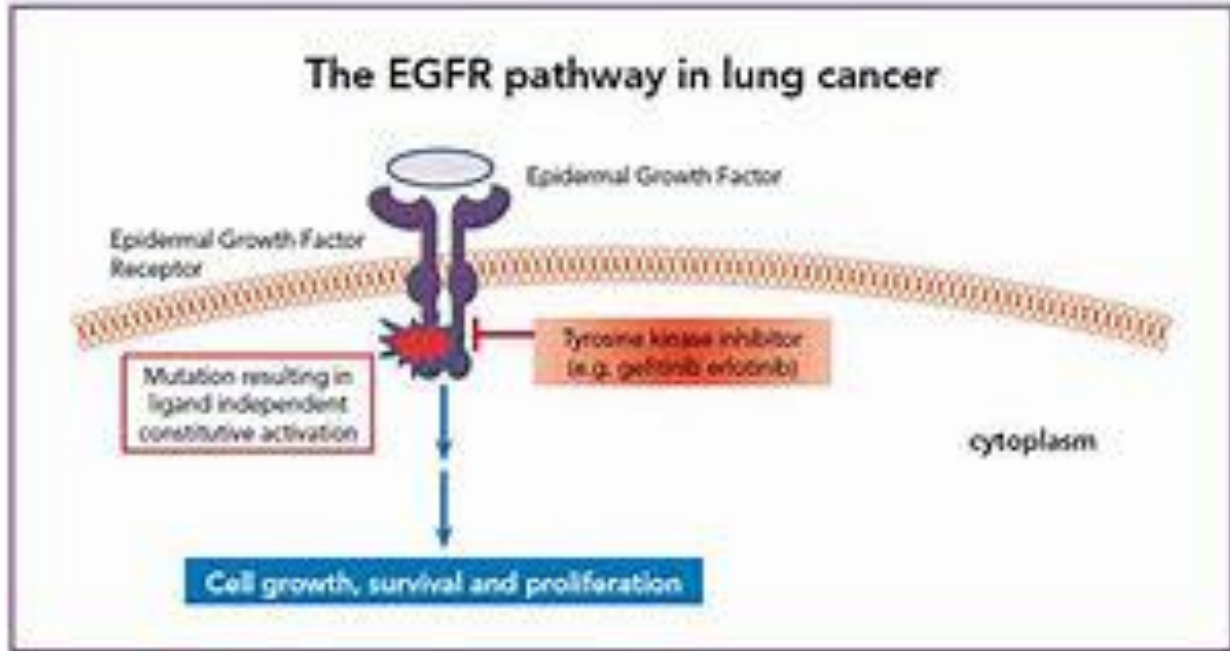
2.3.2 Βιοδείκτες

Οι σημαντικότεροι βιοδείκτες για το καρκίνο του πνεύμονα είναι οι μεταλλάξεις του γονιδίου EGFR, μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, αναδιάταξη γονιδίου ALK, αναδιάταξη γονιδίου ROS1, μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS και έκφραση γονιδίου ERCC1.

2.3.2.1. Μεταλλάξεις του γονιδίου EGFR

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγων EGF και ο υποδοχέας του EGFR (HER1; ErbB1)) έχουν προσδιορισθεί ως οι κύριοι παράγοντες που κατευθύνουν την διαδικασία της αύξησης και πολλαπλασιασμού των φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων. Οι ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR σε ένα καρκινικό κύτταρο αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην προαγωγή της αύξησης των κυττάρων του όγκου, αναστέλλοντας την απόπτωση, αυξάνοντας την παραγωγή παραγόντων αγγειογένεσης και διευκολύνοντας τις διαδικασίες της μετάστασης. [Εικόνα 8]

Εκτιμάται ότι το 80% των περιπτώσεων ενεργοποιούμενων μεταλλάξεων του EGFR καταλήγουν σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) ενώ περίπου το 30% των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έχουν όγκους με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR. [38]

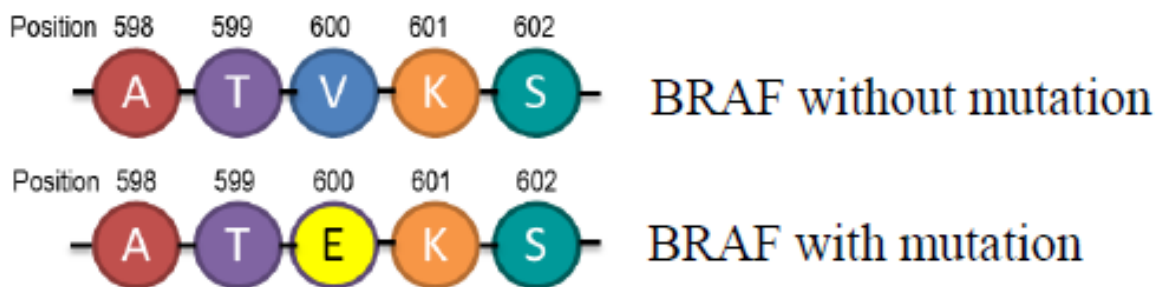


Εικόνα 8. Απεικόνιση μεταλλάξεις του γονιδίου EGFR [39]

2.3.2.2. Μετάλλαξεις του γονιδίου BRAF

Λιγότερο από το 5% του μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είναι θετικοί στην μετάλλαξη BRAF V600E.

Το BRAF έχει 766 αμινοξέα. Στη θέση 600 το μη μεταλλαγμένο BRAF έχει βαλίνη (V) ενώ το μεταλλαγμένο BRAF έχει γλουταμινικό οξύ (E). [Εικόνα 9]



Εικόνα 9. Απεικόνιση μετάλλαξης BRAF V600E [17]

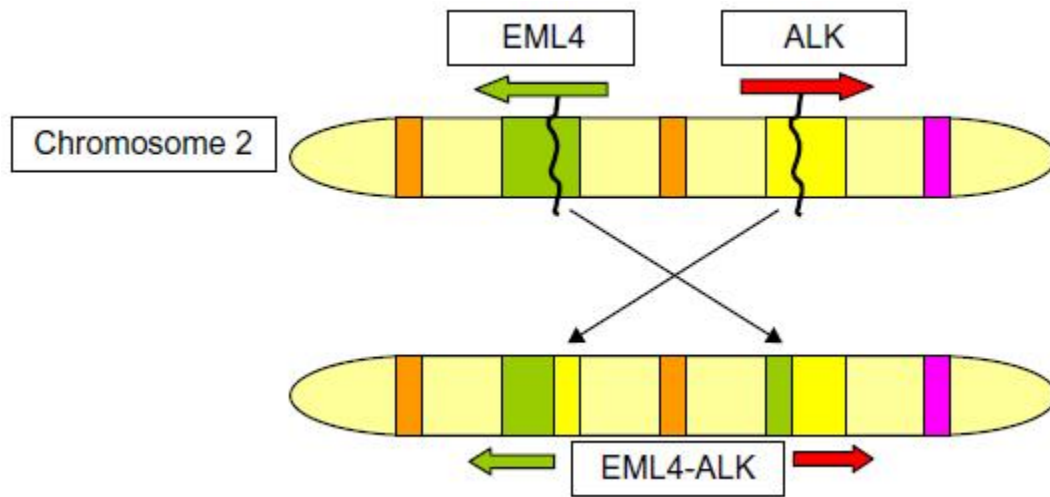
2.3.2.3. Αναδιάταξη γονιδίου ALK

Η αντιμετάθεση του ALK προσδιορίζει την έκφραση της προκύπτουσας πρωτεΐνης σύντηξης και την επακόλουθη παρεκκλίνουσα σηματοδότηση της ALK στο MMKII. Στην πλειοψηφία των περιστατικών MMKII, το EML4 λειτουργεί ως εταίρος αντιμετάθεσης για το ALK. Αυτό έχει ως

αποτέλεσμα μία πρωτεΐνη σύντηξης EML4ALK, η οποία περιέχει την περιοχή πρωτεϊνικής κινάσης της ALK συντηγμένη στο N-τελικό άκρο του EML4. [Εικόνα 10]

Περίπου 3-5% των ΜΜΚΠ έχουν θετικό EML4-ALK ογκογονίδιο. Ασθενείς με θετικό EML4-ALK ογκογονίδιο σχετίζονται με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά όπως μικρή ηλικία, καθόλου ή ελαφρύ ιστορικό καπνίσματος και αδενοκαρκίνωμα.

Η αναδιάταξη του γονιδίου ALK είναι αμοιβαίο αποκλειόμενη με μεταλλάξεις του γονιδίου EGFR ή KRAS. [40]

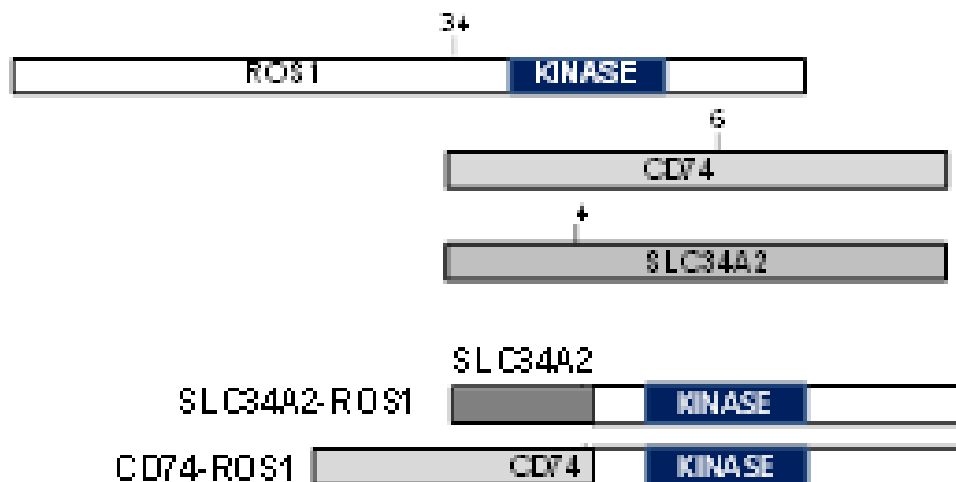


Εικόνα 10. Απεικόνιση αναδιάταξης ALK [41]

2.3.2.4. Αναδιάταξη γονιδίου ROS1

Η αναδιάταξη του γονιδίου ROS1 καθορίζει ένα διακριτικό μοριακό υπότυπο στους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με σαφή κλινικά χαρακτηριστικά. Ασθενείς με αναδιάταξη γονιδίου ROS1 έχουν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με ασθενείς με αναδιάταξη γονιδίου ALK.

Η αναδιάταξη γονιδίου ROS1 είναι αμοιβαίο αποκλειόμενη με μεταλλάξεις γονιδίου EGFR ή KRAS. [Εικόνα 11]



Εικόνα 11. Απεικόνιση αναδιάταξης ROS1 [42]

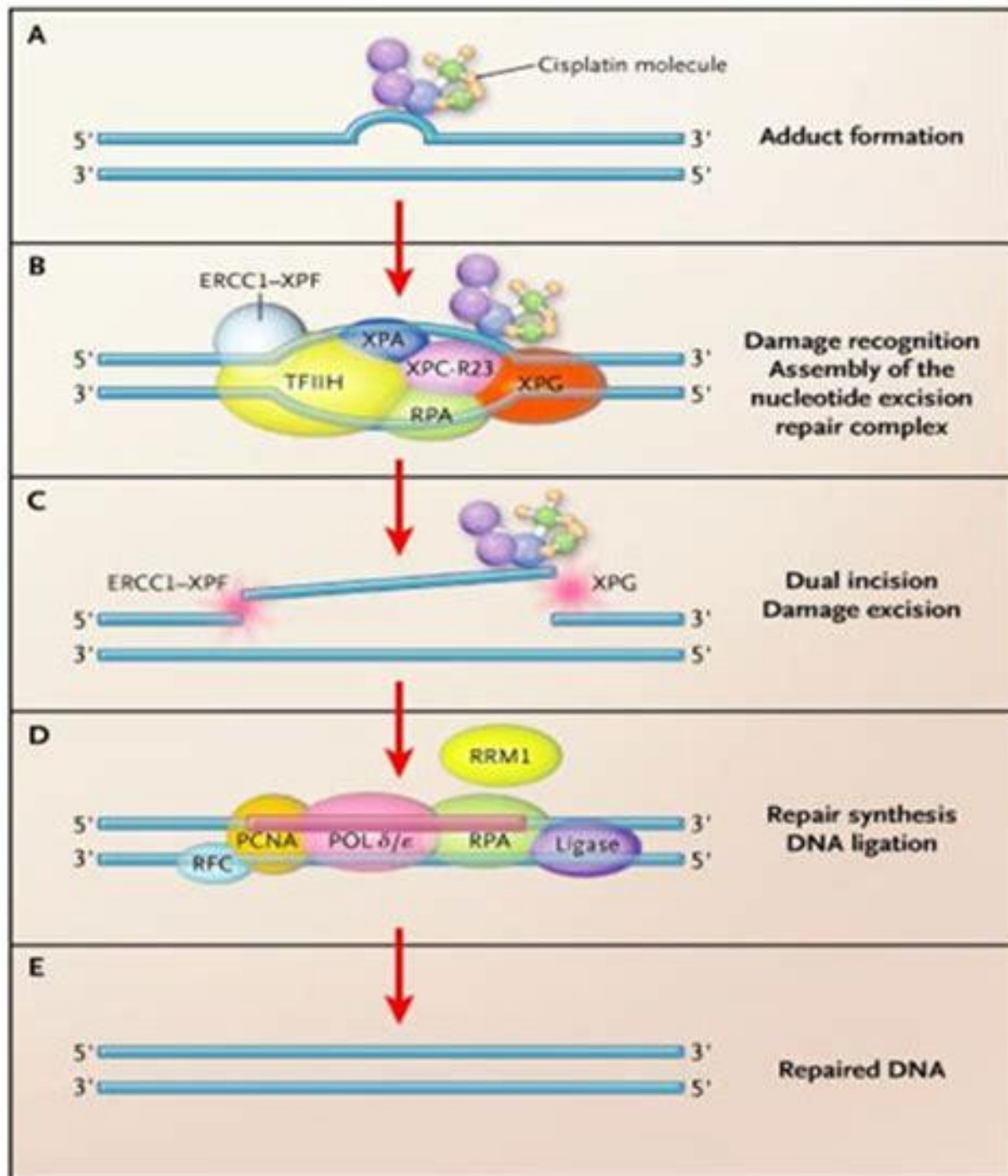
2.3.2.5. Μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS

Σχεδόν το 40% του καρκίνου του πνεύμονα είναι αδenoκαρκίνωμα και περίπου το 15-25% αυτών έχουν θετική KRAS μετάλλαξη. [43] Οι ασθενείς έχουν συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά, είναι ή ήταν πρώην καπνιστές και η μετάλλαξεις είναι σε MMKΠ φυσικού τύπου EGFR και ALK.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη στοχευμένη θεραπεία μετάλλαξης γονιδίου KRAS ενώ οι κλινικές μελέτες που διεξάγονται επικεντρώνονται στην συνδυασμένη θεραπεία με τραμπετινίμη. [44]

2.3.2.6. Έκφραση γονιδίου ERCC1

Τα επίπεδα έκφρασης του γονιδίου ERCC1 αποτελούν δείκτη για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης των ασθενών με ΜΜΠΚ στην χημειοθεραπεία με πλατίνες. Υψηλά επίπεδα ERCC1 υποδηλώνουν πιθανή ανθεκτικότητα του όγκου στη θεραπεία με πλατίνες. Το γονίδιο ERCC1 παράγει ένα ένζυμο ERCC1-XPF το οποίο συμμετέχει στην επιδιόρθωση του αλλοιωμένου DNA στα φυσιολογικά κύτταρα. Στα καρκινικά κύτταρα, το ERCC1 αντιστρέφει την κυτταροτοξική δράση των πλατινών και επιδιορθώνει τις βλάβες DNA. [Εικόνα 12] Επομένως, υψηλά επίπεδα αυτού του γονιδίου μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την αντίσταση στη χημειοθεραπεία. [45]



Εικόνα 12. Απεικόνιση λειτουργίας γονιδίου ERCC1 [46]

2.3.3 Στοχευμένη θεραπεία

2.3.3.1. Γεφιτινίμπη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μεταλλάξεις EGFR συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν της δραστικές ουσίες γεφιτινίμπη.

Στην Ευρώπη η γεφιτινίμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Ιούνιο του 2009 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Iressa[®].

Η γεφιτινίμπη ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις EGFR.

Πριν τη λήψη γεφιτινίμπης, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν θετικό στη μετάλλαξη EGFR, επιβεβαιωμένο με επικυρωμένη δοκιμασία. Δεν έχει δείχθει κλινικά σχετική δράση σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν όγκους αρνητικούς ως προς την μετάλλαξη EGFR.

Η γεφιτινίμπη είναι ένας εκλεκτικός μικρός μοριακός αναστολέας του EGFR που έχει δράση κινάσης τυροσίνης και αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με όγκους με ενεργοποιημένες μεταλλάξεις στην περιοχή της κινάσης τυροσίνης του EGFR ανεξαρτήτως της γραμμής θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της γεφιτινίμπη έχει αξιολογηθεί με κλινικές μελέτες. [47]

Στην μελέτη IPASS, η γεφιτινίμπη παρουσίασε ανωτερότητα όσον αφορά στην επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου, το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης, την ποιότητα ζωής και την ανακούφιση από τα συμπτώματα χωρίς σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με συνδυασμένη χημειοθεραπεία σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, στους όγκους των οποίων υπήρχαν ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις EGFR. [47]

Η τυχαioποιημένη μελέτη φάσης III INTEREST πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ οι οποίοι στο παρελθόν είχαν λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Στον συνολικό πληθυσμό, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ γεφιτινίμπης και ντοσεταξέλης για την συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου και αντικειμενική συχνότητα απόκρισης. [47]

Η τυχαioποιημένη μελέτη ISEL φάσης III, πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που είχαν λάβει 1 ή 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας και ήταν ανθεκτικοί ή εμφάνιζαν δυσανεξία στο πιο πρόσφατο δοσολογικό τους σχήμα. Η γεφιτινίμπη συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα. Η γεφιτινίμπη δεν παρέτεινε την επιβίωση στον συνολικό πληθυσμό. [47]

2.3.3.2. Ερλοτινίμπη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μεταλλάξεις γονιδίου EGFR συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν της δραστικές ουσίες ερλοτινίμπη.

Στην Ευρώπη η ερλοτινίμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Σεπτέμβριο του 2005 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Tarceva®.

Η ερλοτινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR, για τη θεραπεία συντήρησης εναλλαγής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR και σταθερή νόσο μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ μετά από αποτυχία ενός τουλάχιστον προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος.

Η δοκιμασία μεταλλάξεων στον EGFR θα πρέπει να διενεργείται πριν την έναρξη της θεραπείας με ερλοτινίμπη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ που δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία. Επίσης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες που σχετίζονται με παρατεταμένη επιβίωση. Δεν έχει καταδειχθεί όφελος επιβίωσης ή άλλες κλινικά σημαντικές επιδράσεις από την αγωγή σε ασθενείς με υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)- IHC αρνητικούς όγκους.

Η ερλοτινίμπη είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα / υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 1 (ο EGFR είναι επίσης γνωστός ως HER1). Η ερλοτινίμπη αναστέλλει ισχυρώς την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση του EGFR. Ο EGFR εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων σε φυσιολογικά και σε καρκινικά κύτταρα.

Οι μεταλλάξεις του EGFR μπορεί να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση των μονοπατιών του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των κυττάρων μέσω της αναστολής της απόπτωσης. Η ισχυρή αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμπης να αναστέλλει τη σηματοδότηση που πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση του EGFR σε αυτούς τους θετικούς για μεταλλάξεις στον EGFR όγκους, οφείλεται στην ισχυρή δέσμευση της ερλοτινίμπης στην περιοχή της μεταλλαγμένης τυροσινικής κινάσης του EGFR στο σημείο πρόσδεσης του ATP. Λόγω της αναστολής της σηματοδότησης, διακόπτεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και επάγεται ο κυτταρικός θάνατος μέσω αποπτωτικών μονοπατιών.

Η αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμπης έχει αξιολογηθεί με κλινικές μελέτες. [48]

Η αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμπης ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR στο MMKΠ καταδείχθηκε σε μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, μελέτη ανοικτής επισήμανσης ML20650 (EURTAC). Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο MMKΠ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία ή οποιαδήποτε συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία για την προχωρημένη νόσο τους και οι οποίοι παρουσιάζουν μεταλλάξεις στην περιοχή της τυροσινικής κινάσης του EGFR (έλλειψη στο εξόνιο 19 ή υπόκατάσταση στο

εξώνιο 21). Αναλύσεις επιβίωσης έγιναν στη συνέχεια και υπέδειξαν το θεραπευτικό όφελος της ερλοτινίμης όσον αφορά στη συνολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου. [48]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ερλοτινίμης ως θεραπεία συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας για τον ΜΜΚΠ διερευνήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ΒΟ18192, (SATURN). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης συμπεριλάμβανε την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου σε όλους τους ασθενείς. Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθεί η συνολική επιβίωση της θεραπείας συντήρησης με ερλοτινίμη μετά τη λήψη θεραπείας πρώτης γραμμής έναντι της χορήγησης της ερλοτινίμης κατά την εξέλιξη της νόσου. Η μελέτη δεν εκπλήρωσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Η συνολική επιβίωση ερλοτινίμης ως θεραπεία συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή θεραπεία δεν ήταν ανώτερη από ερλοτινίμη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν έφεραν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR. [48]

Με βάση τα δεδομένα από τη μελέτη ΒΟ25460 (IUNO), δεν συνιστάται η χρήση ερλοτινίμης ως θεραπεία συντήρησης, μετά την πρώτη γραμμής θεραπεία σε ασθενείς χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR. [48]

2.3.3.3. Δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμπετινίμη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μετάλλαξη BRAF V600E συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν της δραστικές ουσίες δαμπραφενίμη και τραμπετινίμη.

Η δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμπετινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με τη μετάλλαξη BRAF V600.

Πριν τη χορήγηση, θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής φέρει όγκο με τη μετάλλαξη BRAF V600 με τη χρήση μίας έγκυρης εξέτασης.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δαμπραφενίμης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με NSCLC με BRAF άγριου τύπου και, ως εκ τούτου, η δαμπραφενίμη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΜΜΚΠ με BRAF φυσιολογικός.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δαμπραφενίμης σε συνδυασμό με την τραμπετινίμη μελετήθηκε σε μία Φάσης II, τριών κοορτών, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη και ανοικτή μελέτη (BRF113928) στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με ΜΜΚΠ και μετάλλαξη BRAF V600E. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την μεγαλύτερη διάρκεια επιβίωσης, επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου, συνολικής επιβίωσης, ασφάλεια και φαρμακοκινητική πληθυσμού. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν δαμπραφενίμη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατική νόσο. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με τραμπετινίμη ήταν ανώτερη όταν έμμεσα συγκρίνονταν με τη μονοθεραπεία με δαμπραφενίμη.

2.3.3.3.1 Κριζοτινίμπη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με αναδιάταξη γονιδίου ALK και ROS1 συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν της δραστικές ουσίες κριζοτινίμπη.

Στην Ευρώπη η κριζοτινίμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Οκτώβριο του 2012 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Xalkori[®].

Η κριζοτινίμπη ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο ΜΜΚΠ, με ήδη υποβληθέντα σε θεραπεία θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο ΜΜΚΠ και με θετικό στο ROS1 προχωρημένο ΜΜΚΠ.

Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί μια αξιόπιστη και επικυρωμένη αξιολόγηση της αναδιάταξης είτε του γονιδίου ALK είτε του γονιδίου ROS1 πριν την έναρξης θεραπείας με κριζοτινίμπη.

Η κριζοτινίμπη είναι ένας εκλεκτικός μικρομοριακός αναστολέας του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης ALK (RTK) και των ομογόνων παραλλαγών του. Η κριζοτινίμπη είναι επίσης αναστολέας του υποδοχέα RTK του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGFR, c-Met) του ROS1 (c-tos) και του υποδοχέα RTK Recepteur d'Origine Nantais (RON).

Η αποτελεσματικότητα της κριζοτινίμπης έχει αξιολογηθεί με κλινικές μελέτες. [49]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια κριζοτινίμπης για τη θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό μεταστατικό ΜΜΚΠ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, καταδείχθηκε στη διεθνή, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης Μελέτη 1014. Η κριζοτινίμπη παρέτεινε σημαντικά την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου, τον κύριο στόχο της μελέτης, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία. Σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη γενική ποιότητα ζωής παρατηρήθηκε στο σκέλος του κριζοτινίμπης συγκριτικά με το σκέλος της χημειοθεραπείας. [49]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια κριζοτινίμπης για την αντιμετώπιση ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, καταδείχθηκαν στη διεθνή, τυχαιοποιημένη, ανοικτή Μελέτη 1007. Η κριζοτινίμπης παρέτεινε σημαντικά την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου, τον κύριο στόχο της μελέτης, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Επίσης είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερα συνολικά οφέλη όσον αφορά την ποιότητα ζωής. [49]

Η χρήση της μονοθεραπείας με κριζοτινίμπη για την αντιμετώπιση του ALK-θετικού προχωρημένου ΜΜΚΠ ερευνήθηκε σε 2 πολυεθνικές μελέτες ενός θεραπευτικού σκέλους (Μελέτες 1001 και 1005). Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης το οποίο και βελτιώθηκε. [49]

Η χρήση της μονοθεραπείας με κριζοτινίμη για την αντιμετώπιση του ROS1-θετικού προχωρημένου MMKP ερευνήθηκε στην πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη μονού θεραπευτικού σκέλους 1001. Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συγκαταλέγονταν ο χρόνος μέχρι την ανταπόκριση του όγκου, η διάρκεια ανταπόκρισης, η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου και η συνολική επιβίωση. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου το οποίο και βελτιώθηκε. [49]

2.3.3.3.1 Σεριτινίμη

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με αναδιάταξη γονιδίου ALK και ROS1 συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν της δραστικές ουσίες σεριτινίμη.

Στην Ευρώπη η σεριτινίμη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Μάιο του 2015 και διατίθεται με την εμπορική ονομασία Zykadia®.

Η σεριτινίμη ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με θετικό σε κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), προχωρημένο MMKP και για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προηγούμενα θεραπευμένο, θετικό σε κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), προχωρημένο, MMKP οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κριζοτινίμη.

Απαιτείται επικυρωμένη δοκιμασία ALK ακριβείας για την επιλογή των ALK-θετικών ασθενών με MMKP.

Η σεριτινίμη είναι ένας υψηλής εκλεκτικότητας και δραστηριότητας αναστολέας της ALK. Αναστέλλει την αυτο-φωσφορυλίωση της ALK, την διαμεσολαβούμενη από την ALK φωσφορυλίωση πρωτεϊνών σηματοδότησης καθοδικά και τον πολλαπλασιασμό των εξαρτώμενων από την ALK-καρκινικών κυττάρων.

Η αποτελεσματικότητα της σεριτινίμης έχει αξιολογηθεί με κλινικές μελέτες. [50]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σεριτινίμης για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ALK-θετικό MMKP οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως συστηματική αντικαρκινική θεραπεία (περιλαμβανομένου αναστολέα της ALK) με την εξαίρεση συμπληρωματικής ή εισαγωγικής θεραπείας επιδείχθηκε σε μια παγκόσμια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης III τη Μελέτη A2301. Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της, δείχνοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς επιδείνωση. Επίσης οι ασθενείς που ελάμβαναν σεριτινίμη επέδειξαν σοβαρές βελτιώσεις έναντι της χημειοθεραπείας σε ποιότητα ζωής (ASCEND-4). [50]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σεριτινίμης για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ALK θετικό MMKP οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σεριτινίμη, επιδείχθηκε σε μία παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης III την Μελέτη A2303 (ASCEND-5).

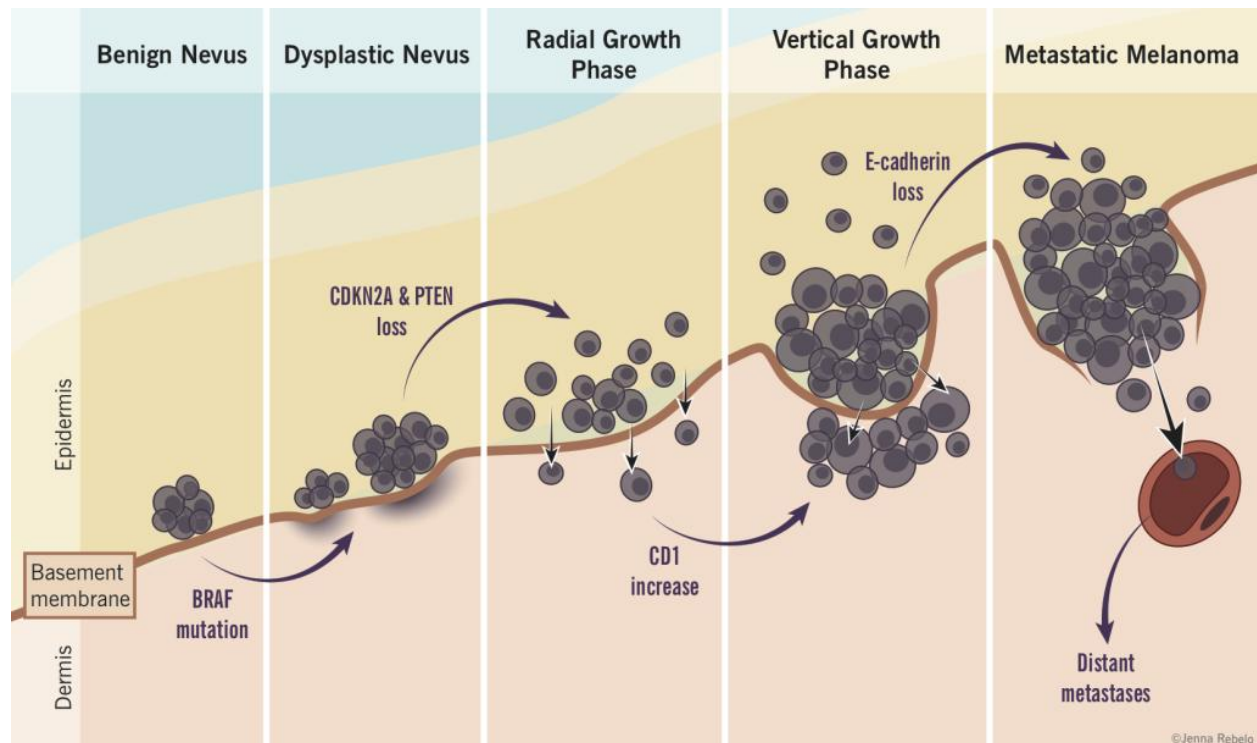
Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της, επιδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική βελτίωση την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου . [50]

2.4 Μελάνωμα

2.4.1. Εισαγωγή

Το μελάνωμα είναι κακοήθης όγκος του δέρματος. Προκαλείται κυρίως από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (δηλαδή η έκθεση στο ηλιακό φως ανάλογα με την ευαισθησία του κάθε ατόμου σε αυτήν). Το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, σπάνιες γενετικές ανωμαλίες (όπως μελαγχρωματική ξηροδερμία) και κακή ανοσοποιητική λειτουργία είναι επίσης παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για τη παθογένεση του μελανώματος. Περίπου 25% του μελανώματος αναπτύσσεται από σπίλους (ελιές) που είτε αναπτύσσονται σε μέγεθος, εκφράζουν ασυμμετρία, αλλάζουν χρώμα ή και προκαλούν φαγούρα ή δερματική αλλοίωση. [51]

Πρόκειται για κακοήθεια των μελανοκυττάρων. Τα περισσότερα μελανώματα αναπτύσσονται από μελανοκύτταρα της επιδερμίδας και παρουσιάζουν δύο φάσεις ανάπτυξης οι οποίες είναι δυνατόν, σε μερικές περιπτώσεις να επικαλύπτονται. Η πρώτη φάση είναι η φάση οριζόντιας ανάπτυξης, όπου τα άτυπα μελανοκύτταρα εξαπλώνονται ακτινωτά καταλαμβάνοντας μεγαλύτερη έκταση, και η δεύτερη φάση είναι η φάση κάθετης ανάπτυξης, όπου η βλάβη διηθεί τις στιβάδες του δέρματος σε βάθος και μετατρέπεται σε αμιγές κακοήθες μελάνωμα. [Εικόνα 13]



Εικόνα 13. Απεικόνιση ανάπτυξης και εξέλιξης μελανώματος [52]

Το μελάνωμα συνήθως αναπτύσσεται στο δέρμα αλλά ενδέχεται να αναπτυχθεί και σε ασυνήθιστες περιοχές όπως το νύχι του χεριού ή του ποδιού, στο βλεννογόνο που καλύπτει την στοματική κοιλότητα, στον κόλπο ή τον πρωκτό, μέσα στο στόμα ή και στο μάτι. Το μελάνωμα δίνει μεταστάσεις τόσο μέσω λεμφαδένων, όσο και μέσω του αίματος. Η πρόγνωση ή ο υπολογισμός ποσοστού επιβίωσης των ασθενών υπολογίζεται ανάλογα με την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Εάν η διάγνωση γίνει στο αρχικό στάδιο, η πενταετής επιβίωση είναι σχεδόν 100% ενώ εάν η διάγνωση γίνει στο τελικό στάδιο, η πενταετής επιβίωση είναι κάτω από 20%.

Περίπου το 20% των ασθενών με διάγνωση μελανώματος σε αρχικό στάδιο εμφανίζουν μεταστάσεις στον εγκέφαλο, μυελό των οστών, ήπαρ, κοιλιακή κοιλότητα και σε απομακρυσμένους λεμφαδένες.

Η πιθανότητα ανάπτυξης δεύτερου πρωτοπαθούς μελανώματος υπολογίζεται στο 2-8% ενώ η υποτροπή εξαρτάται από το πάχος του μελανώματος, τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων και τη δερματική διάσπαση.

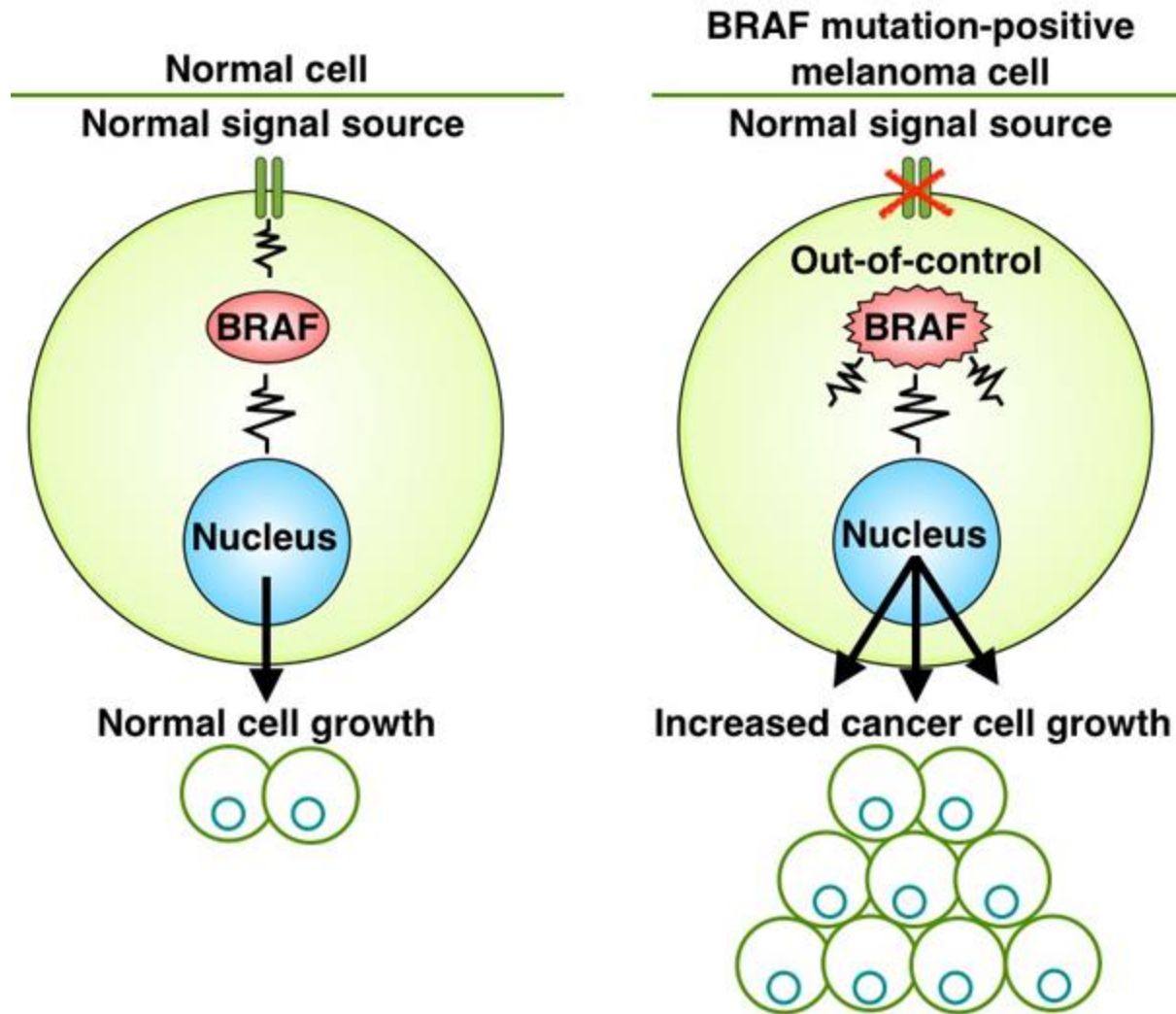
Παρόλο που το μελάνωμα είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος του δέρματος, είναι ο πιο επικίνδυνος τύπος καρκίνος του δέρματος καθώς ευθύνεται για σχεδόν όλες τις νοσηρότητες που σχετίζονται με τον καρκίνο του δέρματος. Η επίπτωση μελανώματος αυξήθηκε τις τελευταίες δεκαετίες. Η έγκυρη ανίχνευση με δοκιμές επιτρέπει για την χειρουργική αφαίρεση μελανώματος και αποτρέπει την ανάπτυξη της βλάβης σε καρκίνο. Η χρήση των βιοδεικτών επιτρέπει την στοχευμένη θεραπεία κατά του μελανώματος και αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών.

2.4.2. Βιοδείκτες

Ο σημαντικότερος βιοδείκτης για το μελάνωμα είναι η μετάλλαξη γονιδίων BRAF V600E.

2.4.2.1 Μετάλλαξεις του γονιδίου BRAF

Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF έχουν διαπιστωθεί περίπου στο 50% των μελανωμάτων. [Εικόνα 14] Η μετάλλαξη του BRAF που έχει παρατηρηθεί συχνότερα είναι η V600E που αποτελεί περίπου το 90% των μεταλλάξεων BRAF που παρατηρούνται στο μελάνωμα. [52]



Εικόνα 14. Επίδραση μεταλλάξης BRAF V600E στο μελάνωμα [53]

2.4.3. Στοχευμένη θεραπεία

Η στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μετάλλαξη BRAF V600E συμπεριλαμβάνει φάρμακα που περιέχουν της δραστικές ουσίες βεμουραφενίμπης, δαμπραφενίμπη και τραμπετινίμπη.

2.4.3.1. Βεμουραφενίμπη

Στην Ευρώπη η βεμουραφενίμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Φεβρουάριο του 2012 και διατείνεται με την εμπορική ονομασία Zelboraf®.

Η βεμουραφενίμπη ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό BRAF V600 ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα.

Πριν τη λήψη βεμουραφενίμπης, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα, επιβεβαιωμένο με επικυρωμένη δοκιμασία. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια

της βεμουραφενίμης σε ασθενείς με όγκους που εκφράζουν σπάνιες BRAF V600 μεταλλάξεις άλλες εκτός από V600E και V600K δεν έχουν πειστικά αποδειχθεί. Η βεμουραφενίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άγριου τύπου BRAF κακόηθες μελάνωμα.

Η βεμουραφενίμη είναι ένας αναστολέας της BRAF κινάσης σερίνης-θρεονίνης. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF έχουν ως αποτέλεσμα την ιδιοσυστατική ενεργοποίηση των πρωτεϊνών BRAF, οι οποίες μπορεί να υποκινήσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό απουσία αυξητικών παραγόντων. [Εικόνα 14]

Η αποτελεσματικότητα της βεμουραφενίμης έχει αξιολογηθεί με κλινικές μελέτες. [54]

Η ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη φάσης III μελέτη (NO25026) υποστηρίζει τη χρήση βεμουραφενίμης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600E ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με βεμουραφενίμη ή δακαρβαζίνη. Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση και η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου. Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου. Μετά τη σύσταση παρακολούθησης των δεδομένων Διοικητικού Συμβουλίου Ασφαλείας (ΕΠΑΔ), η μελέτη τροποποιήθηκε για να επιτρέψει στους ασθενείς με δακαρβαζίνη να λάβουν βεμουραφενίμη. Μετα-αναλύσεις στη επιβίωση υπέδειξαν το θεραπευτικό όφελος της βεμουραφενίμης όσον αφορά στη συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου και την επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση. [54]

Η πολυεθνική μελέτη φάσης II (NP22657), μονού θεραπευτικού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς που είχαν θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μεταστατικό μελάνωμα (σύμφωνα με τη δοκιμασία Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) και είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν το θεραπευτικό όφελος της βεμουραφενίμης όσον αφορά στη συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου και την επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση. [54]

Μία πολυκεντρική μελέτη (MO25743) μονού θεραπευτικού σκέλους της βεμουραφενίμης διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 (σύμφωνα με τη δοκιμασία cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) και με εγκεφαλικές μεταστάσεις. Η μελέτη συμπεριλάμβανε δύο κοορτές ταυτόχρονης ένταξης - ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Ο κύριος στόχος της μελέτης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το ποσοστό βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης στον εγκέφαλο ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα με μη προθεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις, όπως αξιολογήθηκε από μία ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Οι δευτερεύοντες στόχοι συμπεριλάμβαναν αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της βεμουραφενίμης χρησιμοποιώντας το ποσοστό βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης στον εγκέφαλο ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, τη διάρκεια της ανταπόκρισης, την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου και τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με μελάνωμα και μετάσταση στον εγκέφαλο. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν το θεραπευτικό όφελος

της βεμουραφενίμπης όσον αφορά στη συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου και την επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση. [54]

2.4.3.2. Δαμπραφενίμπη

Στην Ευρώπη η δαμπραφενίμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Αύγουστο του 2013 και διατείνεται με την εμπορική ονομασία Tafinlar®.

Η δαμπραφενίμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τραμπετινίμπη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρεσίμο ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600.

Πριν τη χορήγηση της δαμπραφενίμπης, θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ότι οι ασθενείς έχουν όγκο με τη μετάλλαξη BRAF V600 με τη χρήση μίας έγκυρης εξέτασης.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δαμπραφενίμπης σε ασθενείς με όγκους που εκφράζουν σπάνιες BRAF V600 μεταλλάξεις άλλες εκτός από V600E και V600K δεν έχουν πειστικά αποδειχθεί. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δαμπραφενίμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου και, ως εκ τούτου, η δαμπραφενίμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου. [55]

Η δαμπραφενίμπη είναι ένας αναστολέας των κινασών RAF. Οι ογκογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF οδηγούν σε ιδιόσυστασιακή ενεργοποίηση του μονοπατιού RAS/RAF/MEK/ERK που μπορεί να διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό απουσία αυξητικών παραγόντων. [Εικόνα 14]

Η αποτελεσματικότητα της δαμπραφενίμπης ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μη εξαιρεσίμο ή μεταστατικό μελάνωμα έχει αξιολογηθεί σε 3 μελέτες (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] και BRF113710 [BREAK-2]) που περιέλαβαν ασθενείς με μεταλλάξεις BRAF V600E και/ή V600K. [55]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δαμπραφενίμπης αξιολογήθηκαν σε μία Φάσης III τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη (BREAK 3) που σύγκρινε τη δαμπραφενίμπη με τη δακαρβαζίνη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με θετικό για τη μετάλλαξη BRAF V600E προχωρημένο ή μεταστατικό μελάνωμα. Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της δαμπραφενίμπης συγκριτικά με την δακαρβαζίνη σε σχέση με την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν το θεραπευτικό όφελος της δαμπραφενίμπης όσον αφορά στη συνολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου. [55]

Η BREAK-MB ήταν μία πολυκεντρική, ανοιχτή, δύο κοορτών, Φάσης II μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ενδοκράνια ανταπόκριση της δαμπραφενίμπης σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο, θετικό για μετάλλαξη BRAF (V600E ή V600K) μελάνωμα με μετάσταση στο εγκέφαλο. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στην Κοορτή Α (ασθενείς χωρίς προηγούμενη τοπική θεραπεία για μετάσταση στο εγκέφαλο) ή στην Κοορτή Β (ασθενείς που

έλαβαν προηγούμενη τοπική θεραπεία για μετάσταση στο εγκέφαλο). Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό της συνολικής ενδοκράνιας ανταπόκρισης στον πληθυσμό ασθενών με V600E. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν το θεραπευτικό όφελος της δαμπραφενίμπης όσον αφορά τη συνολική ενδοκράνια ανταπόκριση. [55]

Η BRF113710 (BREAK-2) ήταν μία πολυκεντρική, μονού σκέλους μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα με επιβεβαιωμένο θετικό για τη μετάλλαξη BRAF V600E ή V600K μελάνωμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν το θεραπευτικό όφελος της δαμπραφενίμπης όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. [55]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συνιστώμενης δόσης της τραμπετινίμπης (2 mg άπαξ ημερησίως) σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη (150 mg δύο φορές ημερησίως) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 μελετήθηκε σε δύο μελέτες Φάσης III και σε μία υποστηρικτική μελέτη Φάσης I/II. [55]

Η μελέτη MEK115306 (COMBI-d) ήταν μία Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σύγκρισης του συνδυασμού δαμπραφενίμπης και τραμπετινίμπης έναντι δαμπραφενίμπης και εικονικού φαρμάκου στην πρώτη γραμμή θεραπείας για άτομα με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600E/K δερματικό μελάνωμα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου, με κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο τη συνολική επιβίωση. Η τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην συνολική επιβίωση για τον συνδυασμό συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με δαμπραφενίμπη. Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν για το κύριο καταληκτικό σημείο της επιβίωσης ελεύθερη εξέλιξης της νόσου και το δευτερεύον συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης. Παρατηρείται, επίσης, μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης. [55]

Η μελέτη MEK116513 (COMBI-v) ήταν μία 2-σκελών, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη Φάσης III σύγκρισης της συνδυαστικής θεραπείας δαμπραφενίμπης και τραμπετινίμπης με μονοθεραπεία με βεμουραφενίμπη στο θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μεταστατικό μελάνωμα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση με κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου. Η τελική συνολική επιβίωση επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην συνολική επιβίωση με συνδυαστική θεραπεία συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με βεμουραφενίμπη. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της επιβίωσης ελεύθερη εξέλιξης της νόσου και του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης. Παρατηρείται, επίσης, μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης. [55]

2.4.3.3. Τραμπετινίμπη

Στην Ευρώπη η τραμπετινίμπη εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων τον Ιούνιο του 2014 και διατείνεται με την εμπορική ονομασία Mekinist[®].

Η τραμπετινίμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600.

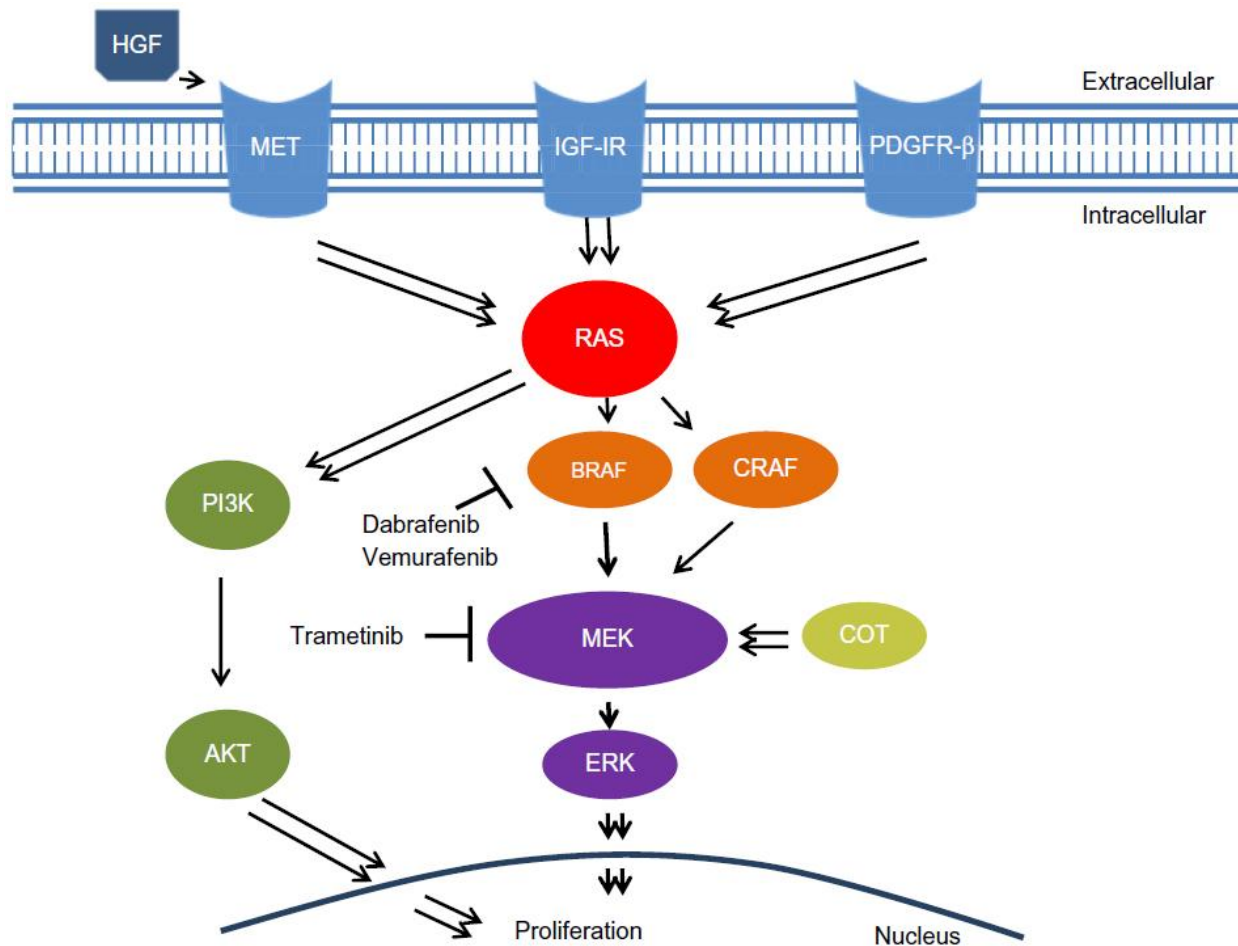
Η μονοθεραπεία με τραμπετινίμη δεν έχει αποδείξει κλινική δραστικότητα σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει εξέλιξη με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF.

Πριν τη λήψη τραμπετινίμης, θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ότι οι ασθενείς έχουν όγκο με τη μετάλλαξη BRAF V600 με τη χρήση μίας έγκυρης εξέτασης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τραμπετινίμης δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς των οποίων το μελάνωμα ήταν αρνητικό για τη μετάλλαξη BRAF V600.

Η τραμπετινίμη είναι ένας αναστρέψιμος, άκρως εκλεκτικός, αλλοστερικός αναστολέας της ενεργοποίησης και της δράσης των μεσολαβούμενων από μιτογόνο, ενεργοποιούμενων από εξωκυττάρια σήματα κινασών 1 (MEK1) και MEK2. Οι πρωτεΐνες MEK αποτελούν συστατικά της εξωκυττάριας οδού της κινάσης που ρυθμίζεται από σήματα (ERK). Σε ασθενείς με μελάνωμα, αυτή η οδός συχνά ενεργοποιείται από μεταλλαγμένες μορφές του BRAF οι οποίες ενεργοποιούν τη MEK. Η τραμπετινίμη αναστέλλει την ενεργοποίηση της MEK από το BRAF και αναστέλλει την δράση της κινάσης MEK. Η τραμπετινίμη αναστέλλει την κυτταρική αύξηση σε κυτταρικές σειρές μελανώματος με τη μετάλλαξη BRAF V600 και επιδεικνύει αντινεοπλασματική δράση σε μοντέλα ζώων με μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600. [Εικόνα 15]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τραμπετινίμης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF (V600E και V600K) αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη Φάσης III, MEK114267 (METRIC). Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας τραμπετινίμης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία αναφορικά με την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με θετικό για τη μετάλλαξη BRAF V600E/K προχωρημένο/μεταστατικό μελάνωμα χωρίς ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου και η συνολική επιβίωση, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, και η διάρκεια ανταπόκρισης. Η τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην συνολική επιβίωση για την τραμπετινίμη συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία. [56]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τραμπετινίμης σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρεσιμό ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 μελετήθηκε σε δύο μελέτες φάσης III και σε μία υποστηρικτική μελέτη φάσης I/II οι οποίες αναλύθηκαν στην υποκεφαλίδα 2.4.3.2. Ο συνδυασμός τραμπετινίμης και δαμπραφενίμης αναστέλλουν δύο κινάσες του μονοπατιού RAS/RAF/MEK/ERK, τις MEK και RAF, και, κατά συνέπεια, παρέχουν ταυτόχρονη αναστολή του μονοπατιού. [56]



Εικόνα 15. Απεικόνιση μηχανισμού δράσης βεμουραφενίμπης, δαμπραφενίμπης και τραμπετινίμπης [57]

3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ - ΕΠΙΛΟΓΟΣ

3. Συμπεράσματα - Επίλογος

Η μετάβαση από το παραδοσιακό μοντέλο θεραπείας «one size fits all» (δηλαδή να υπάρχει η ίδια θεραπεία για όλους) ή και την παραδοσιακή στρατηγική θεραπείας «trial and error» (δηλαδή δοκιμής - σφάλματος) σε εξατομικευμένο φάρμακο ακριβείας έχει ξεκινήσει. Όλο και περισσότερο, τα φάρμακα είναι προσαρμοσμένα στη γενετική σύνθεση και τη βιολογία των όγκων που στοχεύουν. Η ανάπτυξη αυτών των φαρμάκων διασφαλίζει ότι η σωστή φροντίδα χορηγείται στον κατάλληλο ασθενή στην κατάλληλη στιγμή εξασφαλίζοντας έτσι μετρήσιμες βελτιώσεις στα αποτελέσματα και μείωση του αυξανόμενου κόστους υγείας των ασθενών με καρκίνο.

Μολονότι η ετερογένεια μεταξύ των όγκων, ο προσδιορισμός του σωστού ασθενούς και το υψηλό κόστος είναι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων, σχεδιάζονται νέες κλινικές δοκιμές για την ενσωμάτωση συγκεκριμένων βιοδεικτών και οι ασθενείς κατευθύνονται προς ειδικές θεραπείες με βάση την ατομική τους γενετική σύνθεση και την βιολογία των όγκων τους

Ίσως η μεγαλύτερη πρόκληση στα εξατομικευμένα φάρμακα ακριβείας είναι η εφαρμογή τους στην ασθένεια καθώς εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, θα μπορούσε να προταθεί ότι η ανάπτυξη επιχειρηματικών στρατηγικών για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων να δημιουργείται έχοντας κατά νου τις λέξεις «personalized, precision, predictive, prognostic, preventative and participatory» (δηλαδή εξατομικευμένη, ακριβής, προβλέπτική, προγνωστική, προληπτική και συμμετοχική). [58, 59]

Παρά την πληθώρα των βιοδεικτών που μελετούνται σε κλινικές μελέτες για την ανάπτυξη φαρμάκων, στην κλινική πρακτική για τον ορθοκολικό καρκίνο μελετούνται οι βιοδείκτες KRAS, NRAS και BRAF, στο καρκίνο του μαστού οι ER, PR και υπερέκφραση HER2/neu, στο καρκίνο του πνεύμονα οι μεταλλάξεις EGFR και οι αναδιατάξεις ALK και ROS1, και στο μελάνωμα η μεταλλάξεις BRAF.

4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΠΕΡΙΛΗΨΗ

4. Περίληψη

Ο καρκίνος είναι ένα σύνολο ασθενειών που χαρακτηρίζονται από τον ανεξέλεγκτο πλλαπλασιασμό μη φυσιολογικών κυττάρων που μπορεί να σχηματίσουν όγκους. Πολλοί τύποι καρκίνου σχηματίζουν μάζες. Συμπαγείς καρκίνοι μπορεί να παρουσιαστούν στον μυελό, μύες και τα όργανα. Ο καρκίνος του αίματος, όπως η λευχαιμία, γενικά δεν σχηματίζει συμπαγείς όγκους. Η καρκινικοί όγκοι είναι κακοήθεις. Καθώς αναπτύσσονται οι κακοήθεις όγκοι, ορισμένα καρκινικά κύτταρα μπορεί να αποσπαστούν και να ταξιδέψουν σε άλλα σημεία του σώματος μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος και να δημιουργήσουν καινούργιους όγκους εκεί, τις μεταστάσεις.

Ο καρκίνος είναι γενετική ασθένεια, συνεπώς ο καρκίνος κάθε ατόμου έχει ένα μοναδικό συνδυασμό γενετικών αλλαγών. Καθώς αναπτύσσεται ο καρκίνος, διαφορετικά κύτταρα μπορεί να έχουν διαφορετικές γενετικές αλλαγές. Οι γενετικές αλλαγές που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου τείνουν να επηρεάζουν κυρίως τρεις κατηγορίες γονιδίων: πρωτο-ογκογονίδια γονίδια (εμπλέκονται στην φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη και διαίρεση), όγκοκατασταλτικά γονίδια (ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση) και γονίδια που επιδιορθώνουν τις βλάβες του DNA.

Οι καρκινικοί δείκτες αναφέρονται σε μόρια ή διεργασίες, οι οποίες ενδείκνουν την παρουσία του καρκίνου στο σώμα. Βιοδείκτες μπορεί να είναι ένα μόριο το οποίο εκκρίνεται από όγκο ή μία συγκεκριμένη αντίδραση του σώματος σε παρουσία καρκίνου. Γενετικοί, επιγενετικοί, πρωτεϊνωματικοί, γλυκωμικοί καθώς και απεικονιστικοί βιοδείκτες μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην διάγνωση, πρόγνωση, ταξινόμηση και επιδημιολογία του καρκίνου. Βιοδείκτες χρησιμοποιούνται επίσης στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων κατά του καρκίνου και στην στρατηγική επιλογής θεραπείας για τον καρκίνο.

Στοχευμένες θεραπείες για τον καρκίνο είναι φάρμακα ή άλλες ουσίες που εμποδίζουν την ανάπτυξη και εξάπλωση του καρκίνου παρεμβαίνοντας με συγκεκριμένα μόρια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη, πρόοδο και εξάπλωση του καρκίνου.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει σκοπό να παρουσιάσει την τρέχουσα γνώση για τους βιοδείκτες και την στοχευμένη θεραπεία σε τέσσερις καρκίνους: ορθοκολικός, μαστός, πνεύμονας και μελάνωμα.

Λέξεις κλειδί:

Καρκίνος, Συμπαγείς όγκοι, Βιοδείκτες, Στοχευμένη θεραπεία

5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο ABSTRACT

5. Abstract

Cancer is a collection of related diseases characterized by the uncontrolled growth and spread of abnormal cells which may form growths called tumours. Many cancers form solid tumours or masses of tissues. Solid cancers can occur in bones, muscles and organs. Cancers of the blood, such as leukemia, generally do not form solid tumours. Cancerous tumours are malignant. As malignant tumours grow, some cancerous cells may break off and travel to other parts of the body through the blood or lymph system and form new tumours there.

Cancer is a genetic disease and as such each person's cancer has a unique combination of genetic changes. As the cancer grows, different cells may have different genetic changes. The genetic changes that contribute to cancer tend to affect three main types of genes, proto-oncogenes (involved in normal cell growth and division), tumour suppressor genes (involved in controlling cell growth and division) and DNA repair genes (involved in fixing damaged DNA).

A cancer biomarker refers to a substance or process that is indicative of the presence of cancer in the body. A biomarker may be a molecule secreted by a tumor or a specific response of the body to the presence of cancer. Genetic, epigenetic, proteomic, glycomic, and imaging biomarkers can be used for cancer diagnosis, prognosis, predication and epidemiology. Biomarkers are also used in the development of a new cancer drug and treatment strategies.

Targeted cancer therapies are drugs or other substances that block the growth and spread of cancer by interfering with specific molecules that are involved in the growth, progression, and spread of cancer.

This review presents the current state of our knowledge of biomarkers and targeted therapy in four selected cancers: colorectal, breast, lung cancer and melanoma.

Keywords:

Cancer, Solid tumours, Biomarkers, Targeted therapy

6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

6. Βιβλιογραφία

- [1] Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 2016; 64(Suppl. 1):S16-S21
- [2] <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- [3] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- [4] Gavhane Y. N. et al. Solid Tumors: Facts, Challenges and Solutions *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)* 2011; Vol.2(1):1-12
- [5] https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/treatment/biomarker_testing.aspx
- [6] Kalia M. Personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 2013; 62(Suppl. 1):S11–4.
- [7] https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_biomarkers
- [8] <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>
- [9] Awada A et al. Targeted therapies of solid cancers: new options, new challenges. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25(3):296-304
- [10] Binefa G et al. Colorectal cancer: From prevention to personalized Medicine. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(22):6786-808
- [11] http://www.bowelcanceraustralia.org/images/About_Bowel_Cancer_polyp_progression_770new.jpg
- [12] https://en.wikipedia.org/wiki/Epidermal_growth_factor_receptor
- [13] Kalia M. Biomarkers of Colorectal Cancer. *J Canver Biol Res.* 2015; 3(1): 1058
- [14] Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19:183–232.
- [15] [http://targetedcancercare.massgeneral.org/My-Trial-Guide/Diseases/Colorectal-Cancer/EGFR/T790M-\(c-2369C-T\).aspx](http://targetedcancercare.massgeneral.org/My-Trial-Guide/Diseases/Colorectal-Cancer/EGFR/T790M-(c-2369C-T).aspx)
- [16] <https://en.wikipedia.org/wiki/KRAS>
- [17] Cicenas J. et al. KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. *Med Oncol.* 2017; 34(2):26.
- [18] Chung C et al. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal and non-small cell lung cancers: a systematic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20(1):11–28.
- [19] https://en.wikipedia.org/wiki/UDP_glucuronosyltransferase_1_family,_polypeptide_A1
- [20] https://en.wikipedia.org/wiki/Phosphoinositide_3-kinase
- [21] Gustaw L. et al. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(5): 1745-1755
- [22] Product Information Erbitux[®]
- [23] Product Information Vectibix[®]

- [24] http://www.mbl.co.jp/e/products/companion_diagnostics/images/egfr-ras-colon-cancer.jpg
- [25] Product Information Campto[®]
- [26] <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/breast-cancer>
- [27] <http://image.slidesharecdn.com/breastcancerawarenessconversationstartersseriesbyistudentnurse-141103154720-conversion-gate02/95/breast-cancer-awareness-conversation-starters-series-by-istudentnurse-10-638.jpg?cb=1415029804>
- [28] https://en.wikipedia.org/wiki/Estrogen_receptor
- [29] https://en.wikipedia.org/wiki/Progesterone_receptor
- [30] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 1474–81.
- [31] <https://en.wikipedia.org/wiki/HER2/neu>
- [32] http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/oncotype_dx
- [33] Jackisch C. et al. Evolution of the 21-gene Assay Oncotype DX[®] from an Experimental Assay to an Instrument Assisting in Risk Prediction and Optimisation of Treatment Decision-making in Early Breast Cancer. *European Oncology*, 2010; 6(1):36–42
- [34] Product information Nolvadex[®]
- [35] Product information Herceptin[®]
- [26] https://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_P450
- [36] https://en.wikipedia.org/wiki/Lung_cancer
- [37] <http://www.nature.com/nrclinonc/journal/v10/n6/images/nrclinonc.2013.64-f1.jpg>
- [38] https://en.wikipedia.org/wiki/Epidermal_growth_factor_receptor
- [39] https://tse1.mm.bing.net/th?id=OIP.d4QvGPvRjQH4mSq5cILWNgHaD_&pid=15.1
- [40] https://en.wikipedia.org/wiki/Anaplastic_lymphoma_kinase
- [41] https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s63000/63491/img/fig1.jpg
- [42] <https://www.mycancergenome.org/media/content-images/ros1-nsclc.png>
- [43] Manchado E. et al. A combinatorial strategy for treating KRAS mutant lung cancer. *Nature*. 2016; 534(7609): 647–651.
- [44] <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/kras>
- [45] <https://en.wikipedia.org/wiki/ERCC1>
- [46] <https://tse4.mm.bing.net/th?id=OIP.OFbNK4LOUxcgtYAY385dNQHaIn&pid=15.1>
- [47] Product information Iressa[®]
- [48] Product information Nolvadex[®]
- [49] Product information Xalkori[®]
- [50] Product information Zykadia[®]
- [51] <https://en.wikipedia.org/wiki/Melanoma>
- [52] <http://www.pathophys.org/wp-content/uploads/2013/02/melanoma-progression-1024x606.png>

- [52] Gonzalez D. et al. Braf mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel. Br J Dermatol 2013; 168:700-7
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002643/human_med_001772.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- [53] <https://incytepathology.files.wordpress.com/2012/04/braf-pic.jpg>
- [54] Product information Zelboraf[®]
- [55] Product information Tafinlar[®]
- [56] Product information Mekinist[®]
- [57] <https://www.dovepress.com/dabrafenib-for-treatment-of-braf-mutant-melanoma-peer-reviewed-article-PGPM>
- [58] Hricak H. Oncologic imaging: a guiding hand of personalized cancer care. Radiology 2011; 259(3):633–40.
- [59] Juengst, E. et al. (2016). From “Personalized” to “Precision” Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. Hastings Center Report. 2016; 46(5), 21-33.