

Μετάλλαξη KRAS G12C Ένας νέος, πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος στον καρκίνο του πνεύμονα



ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΟΥΝΤΖΙΟΣ

MD, MSc, PhD, Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθυντής Δ' Ογκολογικής Κλινικής και Μονάδας Κλινικών Μελετών, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»

Αυτή η πολύ σημαντική πρόοδος, αποτέλεσμα άοκνης προσπάθειας μοριακών βιολόγων και επιστημόνων του εργαστηρίου, είχε σαν αποτέλεσμα να ανακαλυφθούν νέοι μοριακοί “στόχοι” και αντίστοιχα, νέα ειδικά μοριακά φάρμακα, που ονομάζουμε “στοχευουσες θεραπείες” (“targeted therapies”) τα οποία μπλοκάρουν την συγκεκριμένη μετάλλαξη με έναν πολύ ειδικό τρόπο, που θυμίζει τον μοναδικό τρόπο με τον οποίο ταιριάζει ένα κλειδί στην κλειδαριά του, με αποτέλεσμα την διακοπή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι και η μετάλλαξη G12C που έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την καρκινογένεση σε μια σειρά από συμπαγείς όγκους (καρκίνος πνεύμονα, παχέος εντέρου, παγκρέατος κλπ) και η οποία αποτελεί εδώ και

Την τελευταία δεκαετία η ογκολογία έχει γίνει το επίκεντρο μιας “επανάστασης” στην μοριακή βιολογία: Συγκεκριμένα, έχουν πραγματοποιηθεί μια σειρά από επιστημονικές ανακαλύψεις στα μοριακά μονοπάτια και ειδικότερα στις γενετικές μεταλλάξεις οι οποίες οδηγούν στην εμφάνιση και εξέλιξη του καρκίνου, καθώς επίσης και στη δημιουργία μεταστάσεων.

πολλά χρόνια έναν διαρκή στόχο της επιστημονικής κοινότητας παγκοσμίως.

Το πρώτο μεγάλο βήμα έγινε το 2012, όταν παρουσιάστηκε στην επιστημονική επιθεώρηση Science ο μοριακός μηχανισμός των KRAS μεταλλάξεων και ο τρόπος με τον οποίο κάποιος ειδικός μικρομοριακός αναστολέας μπορούσαν να “μπλοκάρουν” μόνο τη μεταλλαγμένη μορφή του γονιδίου και παράλληλα να μην επηρεάσουν καθόλου την φυσιολογική μορφή του, που είναι απαραίτητη για την επιτέλεση μιας σειράς από λειτουργίες του οργανισμού. Το sotorasib αποτέλεσε τον πρώτο ιστορικά μικρομοριακό αναστολέα της μετάλλαξης G12C του ογκογονιδίου KRAS που απαντάται πιο συχνά στον καρκίνο του πνεύμονα και ιδιαίτερα σε καπνιστές που έχουν έναν συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο που ονομάζεται αδενοκαρκίνωμα.

Σε αυτούς τους ασθενείς η μετάλλαξη βρίσκεται με τον μοριακό έλεγχο σε ένα ποσοστό που φτάνει το 15-20 % και η ανάλυση πραγματοποιείται είτε στοχευμένα, με τον μοριακό έλεγχο για την παρουσία της συγκεκριμένης μετάλλαξης (μέθοδος PCR) ή

στα πλαίσια ενός γενικότερου ελέγχου για παρουσία πολλαπλών γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα (μέθοδος NGS) και γίνεται στο υλικό από την αρχική βιοψία του όγκου. Η εξέταση αποζημιώνεται από τον ΕΟΠΥΥ.

Στους ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη KRAS G12C και έχουν υποτροπιάσει μετά από χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, χορηγούμενες ταυτόχρονα ή διαδοχικά, το Sotorasib έχει δείξει ότι οδηγεί σε αντικειμενικές ανταποκρίσεις, δηλαδή κλινικά σημαντική συρρίκνωση του όγκου, σε ποσοστό 37% των περιπτώσεων και παρατείνει το διάστημα μέχρι την επιδείνωση κατά τουλάχιστον έξι μήνες, έχοντας παράλληλα ένα πολύ καλό προφίλ ασφαλείας, με ελάχιστες παρενέργειες (συνήθως ήπια αδυναμία, μικρού βαθμού διάρροια και πιο σπάνια αύξηση των ηπατικών ενζύμων). Το φάρμακο ήδη δοκιμάζεται σε διάφορους συνδυασμούς είτε με χημειοθεραπεία είτε με ανοσοθεραπεία και αναμένεται σύντομα να μετακινηθεί στην πρώτη γραμμή θεραπείας, με βάση τα πολύ θετικά πρώτα αποτελέσματα. ✕