

Użyteczność "płynnej biopsji" w diagnostyce, stratyfikacji i monitorowaniu leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Mimo postępów w diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), u niemal połowy pacjentów w momencie diagnozy stwierdza się obecność przerzutów. Zmniejsza to znacznie szansę na skuteczne leczenie. Dzieje się tak, ponieważ objawy raka płuc na wczesnym etapie choroby są subtelne i niespecyficzne. Ponadto, brakuje skutecznych sposobów wczesnego wykrywania NDRP, kiedy szanse na jego wyleczenie są największe. Jak dotąd, największym osiągnięciem w wykrywaniu i leczeniu NDRP jest tzw. medycyna spersonalizowana. Opiera się ona na indywidualnym podejściu do pacjenta i dostosowaniu leczenia do konkretnej osoby. W przypadku NDRP opiera się ona na kombinacji dwóch podejść – ocenie biopsji, czyli pobranego fragmentu tkanki guza lub przerzutu, oraz oznaczeniu mutacji, czyli specyficznych zmian w DNA pacjenta. Analizy mutacji w genie EGFR pozwalają na zastosowanie tzw. leczenia celowanego, czyli dostosowanego do potrzeb konkretnego pacjenta. Minusem tego podejścia jest fakt, że guz ma strukturę zróżnicowaną, nie zawsze pozwalającą na wykrycie mutacji.

Obiecującym rozwiązaniem wydaje się być wykrywanie i charakterystyka krążących komórek nowotworowych (CTC). Są to komórki, które krążą w krwiobiegu po oderwaniu się od guza pierwotnego i mogą prowadzić do powstawania przerzutów. Ocena ich liczebności oraz zmian w DNA mogłaby zatem pozwolić na określenie stopnia zaawansowania choroby, dobór indywidualnej terapii oraz kontrolę efektów leczenia. Jednak największym wyzwaniem jest skuteczna izolacja tych bardzo rzadkich komórek z krwi pacjentów z rakiem. Najbardziej powszechną i uznaną techniką ich wykrywania jest system CellSearch®. Wykrywa on komórki na podstawie obecności cząsteczki EpCAM na ich powierzchni, specyficznej dla nowotworów pochodzenia nabłonkowego, czyli raków. Jednakże CTC w krwiobiegu ulegają zmianom swojego charakteru z nabłonkowego na łącznotkankowy. Prowadzi to do utraty cząsteczki EpCAM, a co za tym idzie nieskuteczności metody CellSearch®.

Taka sytuacja ma również miejsce w NDRP i pomimo bardzo agresywnego charakteru choroby, liczba komórek, prezentujących cząsteczkę EpCAM jest niska. Nie oznacza to braku CTC w krwiobiegu, a jedynie wskazuje na obecność ich populacji o zmienionym charakterze.

Dlatego też celem projektu będzie stworzenie nowej, precyzyjnej metody diagnostycznej, która posłuży do wczesnego wykrywania niedrobnokomórkowego raka płuc. Do badania włączeni będą pacjenci z gruczolakorakiem NDRP, zakwalifikowani na podstawie badania genetycznego do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. Wszystkie analizy zostaną wykonane dwukrotnie – przed rozpoczęciem terapii oraz 10 – 14 miesięcy po jej rozpoczęciu. Wybór powyższego przedziału czasowego bazuje na danych, mówiących, że właśnie wtedy najczęściej dochodzi do wykształcenia oporności na leczenie.

Badania polegać będą na zastosowaniu alternatywnej techniki wykrywania CTC w NDRP – EpCAM-niezależnej metody EPISPOT. Opiera się ona na wykrywaniu żywych komórek, jako jedynych mogących prowadzić do tworzenia przerzutów. Ponadto komórki uzyskane tą metodą mogą zostać poddane oznaczeniom mutacji. Dodatkowym elementem badań będzie analiza wolnego krążącego DNA (cfDNA), uwolnionego z komórek i pozyskanego z surowicy pacjentów. Wykazano, że podobnie jak CTC może on stanowić dobre źródło informacji o mutacjach w komórkach guza. Oba elementy mogą być zaliczone do tzw. „płynnej biopsji”, czyli nieinwazyjnej alternatywy dla standardowej biopsji tkankowej.

Użyteczność „płynnej biopsji” w wykrywaniu NDRP, wyborze odpowiedniej terapii oraz jej monitorowaniu oceniona zostanie poprzez porównanie efektywności wykrywania CTC przez obie testowane metody, określenie zbieżności występujących mutacji „płynnej biopsji” w stosunku do tkanki guza oraz korelację uzyskanych wyników z klinicznym stanem pacjenta oraz wynikami rutynowej diagnostyki.

Do najważniejszych spodziewanych efektów zaliczyć można wykazanie, że elementy „płynnej biopsji” są dobrą alternatywą dla klasycznej biopsji tkankowej i pozwalają na ocenę stanu klinicznego pacjenta, przydział pacjentów do odpowiedniego typu leczenia oraz skuteczną kontrolę przebiegu leczenia.