

# Τα καλύτερα του ESMO 2019 όπως τα είδε ο Επιστημονικός Διευθυντής μας

## Τα καλύτερα της Παρασκευής 28/9/2019

Ο τίτλος του συνεδρίου 'Translating science into better cancer patient care' της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ιατρικής Ογκολογίας, με 30.000 συνέδρους, 2.500 παρουσιάσεις τα λέει όλα. Προσπάθησαν φέτος να βγάλουν νόημα από τη Βασική Έρευνα και να αξιοποιήσουν τα ευρήματά της. Ο πρόεδρος της Ένωσης Josep Tabernerο εξήγησε στην ομιλία έναρξης του συνεδρίου τον τίτλο λέγοντας: "We know that cancer is a very complex disease and it is clear that in order to get the best care for patients we need a multidisciplinary approach,". Γενικά στο συνέδριο υπήρχε το πνεύμα της ανάγκης συνεργατικής προσέγγισης του Καρκίνου και θέσπισης Ομάδων Φροντίδας που να είναι διεπιστημονικές και να αποτελούνται (άκουσον-άκουσον) από: Χειρουργούς, Ογκολόγους, Ακτινοθεραπευτές, Νοσηλευτές, Κλινικούς και Εργαστηριακούς Γενετιστές, Βιοπληροφορικούς και άλλες κατά περίπτωση ιατρικές ειδικότητες (γαστρεντερολόγους, πνευμονολόγους, ενδοκρινολόγους, γυναικολόγους κ.λπ.)...ήδη κάτι τέτοιο εφαρμόζεται στην Αμερική (είπε εκπρόσωπος της ASCO) και σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες, είπε ο πρόεδρος. Πρέπει να επεκταθεί και στις υπόλοιπες...τόνισε!

Κάποιες επιμέρους:

1. **Prostate cancer, what is the optimal timing for radiotherapy?** Σύμφωνα με τον Fernanda Herrera, (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland), ο οποίος σχολίασε τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών RADICALS-RT και ARTISTIC στον Καρκίνο του προστάτη, η αύξηση των κλινικών συμπτωμάτων και του PSA πρέπει να προτείνουν ακτινοθεραπεία ως τη νέα πρακτική φροντίδας μετά από ολική προστατεκτομή.
2. **Nivolumab challenges sorafenib as first-line treatment in advanced HCC.** Στην CheckMate 459 κλινική δοκιμή το μονοκλωνικό αντίσωμα nivolumab (αναστολέας σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, που έχει πάρει έγκριση στο μελάνωμα) ως θεραπεία πρώτης γραμμής για προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) έδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση και συνολική επιβίωση, αν και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα τελικά, ενώ είχε καλύτερη ανεκτικότητα σε σύγκριση με το sorafenib (παρόμοιο φάρμακο). (LBA38\_PR: Yau T, et al.).
3. **Secondary resectability improved with induction chemotherapy in LAPC:** Στη μελέτη NEOLAP ο συνδυασμός FOLFIRINOX (folinic acid, fluorouracil, irinotecan και oxaliplatin) δεν αποδείχτηκε ιδιαίτερα καλύτερος από το 4μηνο σχήμα χημειοθεραπείας με nab-paclitaxel/gemcitabine. Όμως, η χειρουργική παρέμβαση

φαίνεται να είναι ευεργετική σε τοπικά εξελισσόμενο καρκίνο στο πάγκρεας (LAPC). (6710: Kunzmann V, et al. Abstract 01467).

4. **tTMB is not established as a marker for pembrolizumab efficacy in NSCLC:** Κάτι που με προβλημάτισε ιδιαίτερα τώρα που θέλουμε να ξεκινήσουμε το Trusight500, ήταν ότι αναφέρθηκε ότι το ιστικό TMB (tTMB) ως βιοδείκτης παραμένει αδιευκρίνιστος στην αποτελεσματικότητα του pembrolizumab (ανοσοθεραπεία που λειτουργεί εμποδίζοντας το PD-1) σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο στον πνεύμονα (NSCLC) σύμφωνα με τα αποτελέσματα πέντε κλινικών μελετών KEYNOTE (LBA79: Herbst RS, et al.; LBA80: Paz-Ares L, et al.). Με προβληματίζει επίσης το γεγονός ότι η μόνη χρησιμότητα του TMB που κατάφερα να δω σε όλο το συνέδριο ήταν σε 2-3 posters και ήταν όλα με Foundation One κι ένα με κάποιο Κινέζικο Panel. Επίσης κανείς μέχρι τώρα δεν μπορεί να μας πει πότε το TMB είναι υψηλό (κακό) πότε μέτριο (έτσι κι έτσι) και πότε χαμηλό (καλό). Δεν υπάρχουν σχετικά όρια πουθενά!
5. **Ceritinib targets brain metastases in patients with ALK-positive NSCLC:** Στη μελέτη ASCEND-7 ασθενείς με ALK-θετικό (fusion) μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC) με εγκεφαλικές μεταστάσεις παρουσίασαν ανταπόκριση σε θεραπεία με ceritinib (αναστολέας της κινάσης ALK με έγκριση για NSCLC). Οι συγγραφείς παρουσίασαν αποτελέσματα σχετικά με την ανταπόκριση και τις παρενέργειες του φαρμάκου. (14780: Chow LQ, et al.). Επιπρόσθετα τονίστηκε ότι πρέπει να χρησιμοποιείται η ταξινόμηση EANO-ESMO στις εγκεφαλικές μεταστάσεις και να λαμβάνονται υπόψη στο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών. (3910: Le Rhun E, et al.)
6. **Universal Health Coverage is not a theoretical problem:** Η Rosa Giuliani (NHS/ESMO) αναφέρθηκε στο καυτό θέμα της ασφάλειας υγείας, και το ότι είναι ανθρώπινο δικαίωμα παγκοσμίως. Όμως η πραγματικότητα είναι ότι οι καρκινοπαθείς δεινοπαθούν σε πολλές χώρες να τα φέρουν βόλτα με τα έξοδα της θεραπείας τους. Ανέφερε ότι γίνεται διεθνής προσπάθεια για μια Universal Health Coverage (UHC) την οποία παλεύουν με τις κυβερνήσεις της ΕΕ και των ΗΠΑ και Ασίας και Αφρικής, αλλά είναι νωρίς για να μας πει περισσότερα!

## Τα καλύτερα του Σαββάτου 29/9/2019

1. **Adding olaparib to bevacizumab maintenance demonstrates substantial clinical benefit in newly diagnosed advanced ovarian cancer:** Στην κλινική μελέτη PAOLA-1/ENGOT-on25, οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο ωοθηκών παρουσίασαν βελτίωση σημαντική στο δείκτη PFS (επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου) όταν προστέθηκε olaparib (ένας αναστολέας PARP δηλαδή της poly ADP ribose polymerase) στο bevacizumab (αναστολέας του VEGF υποδοχέα) σε σχέση με την κανονική θεραπεία. Μεγαλύτερη ωφέλεια είχαν οι ασθενείς με μεταλλάξεις στα BRCA γονίδια και με ομόλογους ανασυνδυασμούς στα χρωμοσώματά τους (HRD) (LBA2\_PR - Ray-

Coquard IL, et al.).

2. **What happens when common cancers split into subgroups?** Το πρόβλημα της ετερογένειας των όγκων συζητήθηκε εκτεταμένα στο Patient Advocacy session, όπου θα πρέπει μετά από παρακολούθηση στη διάρκεια της θεραπείας (πχ με υγρή βιοψία) πιθανά να τροποποιείται ανάλογα η αγωγή, καθώς οι αρχικές driver μεταλλάξεις μπορεί να γίνουν co-drivers ή και passengers και να εμφανιστούν άλλες driver στην πορεία της εξέλιξης της νόσου. (Dr Enriqueta Felip, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.)
3. **Niraparib prolongs PFS in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer:** Στην κλινική δοκιμή PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 το niraparib (αναστολέας PARP) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο ωοθηκών μετά από πρώτης γραμμής αγωγή με χημειοθεραπεία με πλατίνα, είχε πολύ καλά αποτελέσματα στο PFS και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ομόλογους ανασυνδυασμούς στα χρωμοσώματά τους (HRD) (LBA1: González Martín A, et al.).
4. **Incorporating veliparib into chemotherapy and continuing with veliparib maintenance significantly improved PFS in newly diagnosed HGSC:** Στην κλινική δοκιμή VELIA/GOG-3005 το veliparib (αναστολέας PARP) μαζί με carboplatin και paclitaxel ως πρώτης γραμμής θεραπεία βελτίωσε σημαντικά το PFS σε όλες τις γυναίκες με νεοδιαγνωσθέντα υψηλού βαθμού καρκίνο ωοθηκών, σαλπίνγγων ή περιτονόου (HGSC), συμπεριλαμβανομένων όλων των ασθενών χωρίς διάκριση βιοδεικτών (BRCA ή HDR) (LBA3 – Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al.).
5. **Treatment tailored by molecular gene expression analysis fails to improve outcome in patients with CUP:** Μια μελέτη που πρέπει να ανησυχεί την Genekor και την Karyo που επενδύουν (?) στα gene expression tests (Oncotype κλπ). Η κλινική δοκιμή GEFCAP1 04, που είχε στηριχτεί σε υποψία πρωτοπαθούς εστία του όγκου με βάση την ανάλυση έκφρασης γονιδίων (Oncotype) σε ασθενείς με καρκίνο άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας (CUP) δεν έδειξε βελτίωση στο PFS σε σχέση με την εφαρμογή εμπειρικής χημειοθεραπείας με cisplatin και gemcitabine (LBA15\_PR: Fizazi K, et al.).
6. **Is it time to go beyond randomisation of clinical trials?** : Ένας εξαιρετικός προβληματισμός από τους Urania Dafni και Bengt Jönsson σχετικά με το αν στην εποχή της γονιδιωματικής θα πρέπει ακόμα να θεωρούμε τις κλινικές δοκιμές το gold standard ή θα πρέπει να θεωρήσουμε κι άλλες πηγές εξ΄ίσου πληροφοριακές και έγκυρες (πχ in vitro πειράματα, gene expression assays, γονιδιωματική ανάλυση)? Μια συνεχιζόμενη συζήτηση....

## Τα καλύτερα της Κυριακής 30/9/2019

1. **Adding pembrolizumab to neoadjuvant chemotherapy improves outcome in early TNBC:** Στην κλινική δοκιμή KEYNOTE-522, η προσθήκη pembrolizumab

(αναστολέας PD-1) στην κανονική επικουρική αγωγή είχε πολύ καλύτερα αποτελέσματα στην ανταπόκριση των ασθενών με πρώιμο τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού (αρνητικός σε υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και Her2/neu ή TNBC). Επιπλέον θετικά αποτελέσματα είχε η προσθήκη του αναστολέα αυτού στη χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από επικουρική αγωγή με τον ίδιο τον αναστολέα (LBA8\_PR: Schmid P, et al.).

- 2. Advanced gastric cancer: results from the RESOLVE trial:** Η κλινική μελέτη RESOLVE επιβεβαίωσε τα οφέλη της περιεγχειρητικής χρήσης χημειοθεραπείας με S-1 σε τοπικά προχωρημένο γαστρικό καρκίνο (Ian Chau, The Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, Sutton, UK).
- 3. Precision medicine: a high sensitivity assay in detecting multiple tumour types:** Ο Olivier Michielin (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland), σχολίασε μελέτη που παρέχει νέες γνώσεις σχετικά με τη χρήση του cfDNA στην πρώιμη ανίχνευση όγκων. Η μελέτη ανέφερε μεγάλη ευαισθησία και αφορούσε την ανίχνευση στοχευμένης μεθυλίωσης του DNA για την αποκάλυψη πολλαπλών τύπων καρκίνου.
- 4. Final FLAURA results demonstrate OS benefit with osimertinib over TKIs in advanced NSCLC:** Στην κλινική δοκιμή FLAURA φάνηκε ότι θεραπεία πρώτης γραμμής με osimertinib (αναστολέας κινάσης της θυμιδίνης ή TKI ) βελτιώνει τη συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών με MMΚΠ, σε σύγκριση με την κανονική θεραπεία με κάποιο παρόμοιο φάρμακο σε περιπτώσεις ασθενών με μεταλλάξεις στο EGFR κι εκτεταμένο καρκίνο (LBA5\_PR: Ramalingam SS, et al.). Επιπλέον οι ερευνητές έδειξαν τη χρησιμότητα του ctDNA στην αναγνώριση ασθενών με εκτεταμένο MMΚΠ οι οποίοι κινδυνεύουν από εξέλιξη της νόσου (LBA85: Gray JE, et al.).
- 5. Selpercatinib (LOXO-292) demonstrates promising anti-tumour activity in RET-altered thyroid cancer:** Στην υπό εξέλιξη μελέτη LIBRETTO-001, η ανάλυση των δεδομένων από ομάδες ασθενών με προχωρημένο, θετικό σε RET fusion μυελοειδές καρκίνο του θυρεοειδούς, έδειξε εκτεταμένη αντικαρκινική δράση του φαρμάκου selpercatinib (αναστολέας έκφρασης γονιδίου RET) το οποίο ήταν καλά ανεκτό από τους ασθενείς (LBA93 – Wirth LJ, et al.).
- 6. First-line pembrolizumab versus chemotherapy in patients with advanced G/GEJ cancer demonstrates similar survival and HRQoL:** Με πολύ ενδιαφέρον παρατήρησα σε αυτή την παρουσίαση της μελέτης KEYNOTE-062 ότι ενώ η επιβίωση με πρώτης γραμμής θεραπεία με το pembrolizumab (αναστολέας PD-1) ασθενών με PD-L1 θετικό score  $\geq 1$  προχωρημένο γαστρικό ή γαστρο-οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα (G/GEJ) δεν ήταν καλύτερη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα PD-L1 και οι ασθενείς με όγκους με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια έδειξαν ενθαρρυντικά οφέλη με τη στοχευμένη θεραπεία με το pembrolizumab. (LBA44: Shitara K, et al.; LBA45: Van Cutsem E, et al.).
- 7. Adjuvant nivolumab continues to provide superior RFS over ipilimumab at 3 years in resected stage III or IV melanoma:** Μακροχρόνια παρακολούθηση της

μελέτης CheckMate 238 έδειξε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς υποτροπή (RFS) με το nivolumab (αναστολέας σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου) σε σχέση με το παρόμοιο σκεύασμα ipilimumab. Αυτή η διαφορά παρατηρήθηκε στις υπο-ομάδες των ασθενών με βάση το στάδιο της νόσου, τα επίπεδα έκφρασης PD-L1 και την κατάσταση του BRAF σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα σταδίου III/IV και σε υψηλό κίνδυνο για υποτροπή (13100: Weber JS, et al.).

8. **RAS: a moving target:** Πάρα πολλά χρόνια τώρα βλέπουμε το ογκογονίδιο αυτό να είναι μεταλλαγμένο σε πάρα πολλά είδη καρκίνου, και μάλιστα να θεωρείται οδηγός (driver) στην καρκινογένεση, αλλά μέχρι σήμερα κανείς δεν έχει καταφέρει να βρει μια στοχευμένη θεραπεία σε αυτό. Εδώ άκουσα μια εξαιρετική και σε βάθος παρουσίαση βασικής έρευνας από την Dafna Bar-Sagi (Βιολόγος-Ερευνήτρια στο New York University), στην οποία επιβεβαιώθηκε αυτό που ξέραμε, ότι δηλαδή το ογκογονίδιο Ras σημαίνει διαφορετικά πράγματα, σε διαφορετικούς όγκους και σε διαφορετικούς ιστούς. Αν κανείς κοιτάξει από μακριά το Ras θα δει ότι συμμετέχει και ενορχηστρώνει εξαιρετικά περίπλοκες και διαφορετικές βιολογικές διαδικασίες. Η σε βάθος κατανόηση αυτών των διαδικασιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών προσεγγίσεων που να στοχεύουν όγκους που βρίσκονται υπό την καθοδήγηση του ογκογονιδίου Ras. Η ερευνήτρια έκανε έκκληση από τις εταιρείες να συνεχίσουν να χρηματοδοτούν τη βασική έρευνα, γιατί μόνο έτσι θα μπορέσουμε ίσως να φτάσουμε σε νέες και με νόημα στοχευμένες θεραπείες στον καρκίνο. Εξαιρετική ομιλία!
9. **HER2-positive breast cancer: to escalate or de-escalate?** Εδώ παρατηρήσαμε ένα debate μεταξύ των Evandro De Azambuja (Ογκολόγος στο Bordet Institute in Brussels, Belgium) και Carmen Criscitiello (Ογκολόγος στο European Institute of Oncology in Milan, Italy), που ο καθένας από την πλευρά του υποστήριξε γιατί (ή γιατί όχι) πρέπει να εφαρμόζεται διπλή αντι-HER2 αναστολή με trastuzumab-χημειοθεραπείας σε μεταστατικές, αλλά και σε πρώιμες καταστάσεις καρκίνου μαστού. Καθαρά κλινική υπόθεση, αλλά είχε ενδιαφέρον το debate...πολύ καλή ιδέα να ακούς από δύο "ειδικούς" αντίθετες απόψεις με επιχειρήματα.

## Τα καλύτερα της Δευτέρας 31/9/2019

1. **Olaparib outperforms enzalutamide or abiraterone acetate in men with mCRPC and HRR alterations:** Στην κλινική δοκιμή PROfound παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο PFS με θεραπεία με olaparib (αναστολέας PARP) σε σύγκριση με enzalutamide (αναστολέας υποδοχέα ανδρογόνων) ή abiraterone (αναστολέας σύνθεσης ανδρογόνων) μαζί με prednisone (μορφή κορτιζόνης) σε άντρες με μεταστατικό ευνουχο-ανθεκτικό καρκίνο στον προστάτη (mCRPC) και με παραλλαγές σε γονίδια με άμεσο ή έμμεσο ρόλο στην επιδιόρθωση του ομόλογου ανασυνδυασμού του DNA (HRR). Η ανάλυση βιοδεικτών σε αυτή τη μελέτη (PROfound) αποτελεί τη μεγαλύτερη σε μέγεθος μελέτη παραλλαγών γονιδίων που σχετίζονται με την HRR μέχρι σήμερα σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη (LBA12\_PR: Hussain M, et al.;

2. **INVICTUS trial: positive results for patients with GIST:** Το Ripretinib (ευρέως φάσματος αναστολέας κινασών) ως τέταρτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένους όγκους του γαστρεντερικού συστήματος φάνηκε να βελτιώνει το PFS σε αυτή την φάσης III κλινική δοκιμή. Σύμφωνα με τον Heikki Joensuu, (Helsinki University Central Hospital, Finland) τα αποτελέσματα είναι εκπληκτικά καλά για αυτούς τους πολύ δύσκολους στη θεραπεία ασθενείς.
3. **Immunotherapy fails to improve PFS and OS in relapsed mesothelioma:** Μια αρνητική κλινική δοκιμή η PROMISE-meso trial (LBA91\_PR) παρουσιάστηκε και έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ θεραπείας με pembrolizumab (αναστολέας PD-1) και χημειοθεραπείας σε υποτροπιάζον κακήθες πλευριτικό μεσοθηλίωμα (MPM), γεγονός που όμως θα μπορούσε να οφείλεται στον τρόπο σχεδιασμού της κλινικής δοκιμής, όπως σχολίασε ο καθηγητής Dean Fennell (Leicester Cancer Research Centre, UK).
4. **Adding atezolizumab to front-line platinum-based chemotherapy improves PFS in mUC:** Στην κλινική δοκιμή IMvigor130 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλίωμα (mUC) έδειξαν παρατεταμένη βελτίωση στο PFS με την προσθήκη atezolizumab (αναστολέας του PDL-1) στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής που βασίζεται στην πλατίνα, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνη της. Βέβαια τα αποτελέσματα του συνολικού ποσοστού επιβίωσης αν και ενθαρρυντικά, δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν αυξημένη έκφραση του PD-L1 ήταν εκείνοι που φάνηκε να ευνοούνται περισσότερο από το συνδυασμό των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων (LBA14\_PR: Grande E, et al.).
5. **Ivosidenib provides prolonged PFS in patients with cholangiocarcinoma and IDH1 mutation:** Στην κλινική δοκιμή ClarIDHy το ivosidenib (αναστολέας IDH1 γονιδίου) προσέφερε σημαντική βελτίωση το PFS και μια τάση βελτίωσης του συνολικού ποσοστού επιβίωσης σε σχέση με το placebo σε ασθενείς με προχωρημένο χολαγγειοκαρκίνωμα με μεταλλάξεις στο IDH1. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει κλινικό όφελος από τη στοχευμένη σε μεταλλάξεις του IDH1 θεραπεία στους ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμ (LBA10\_PR: Abou-Alfa GK, et al.).
6. **First report of HNSCC treatment individualised by geriatric assessment:** Στην κλινική δοκιμή ELAN FIT, καλής φυσικής κατάστασης ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας >70 ετών) με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (HNSCC) τέθηκαν σε αγωγή με σχήμα που βασίζεται σε καρβοπλατίνα, το οποίο εφαρμόζεται σε νεότερους ασθενείς και παρουσίασαν πολύ καλά αποτελέσματα. Όμως στη δοκιμή ELAN UNFIT, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που δεν ήταν σε καλή φυσική κατάσταση δεν είχαν κανένα όφελος από τη συστηματική αγωγή (11100: Guigay J, et al.).
7. **Efficacy differences are observed according to patients' sex with immunotherapy in advanced solid tumours:** Μια πολύ ενδιαφέρουσα μετα-ανάλυση φάσης III τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών έδειξε ότι υπάρχουν διαφορές ανάλογα με το φύλλο στην ανταπόκριση σε ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες που

χρησιμοποιούνται στη θεραπεία προχωρημένων συμπαγών όγκων. Σε όλους τους διαφορετικούς τύπους καρκίνου που μελετήθηκαν οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερο όφελος από το συνδυασμό χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας (με αντι-PD1/PDL1 παράγοντες), ενώ οι άντρες οφελούνταν περισσότερο από την ανοσοθεραπεία όταν χορηγείτο ως μονοθεραπεία σε αυτούς. Οι ερευνητές δεν σχολίασαν που μπορεί να οφείλονται αυτές οι πολύ ενδιαφέρουσες αλλά και περίεργες διαφορές (Conforti F, et al.).

8. **Understanding the genetics of cancer in adolescents:** Ο εξαιρετικός Έλληνας Ογκολόγος Emmanouil Saloustros προέδρευσε σε ένα πολύ ενδιαφέρον session (είχε παρουσίαση και ο Κος Κατάμης) σχετικά με τη σχέση γενετικής και καρκίνου στους εφήβους. Το συμπέρασμα από τις ομιλίες είναι ότι καθώς η γενετική ανάλυση γίνεται οικονομικότερη και πιο ευρέως διαθέσιμη, οι Ογκολόγοι θα έρθουν σε μια εποχή που θα πρέπει να αντιμετωπίσουν τη γενετική (κληρονομική) παράμετρο του καρκίνου, ιδιαίτερα όσον αφορά τους εφήβους και τους νέους ενήλικες (adolescents and young adults ή ΑΥΑ). Θα χρειαστούν περισσότερες γνώσεις γενετικής και γενετικής συμβουλευτικής, αλλά και ευρεία συνεργασία με κλινικούς και εργαστηριακούς γενετιστές.

### Γενικές παρατηρήσεις

Σε μια πολύ ωραία ομιλία του ο Daniel Peeper αναφέρθηκε στο μεγάλο πρόβλημα της ετερογένειας των όγκων δίνοντας ως παράδειγμα το μελάνωμα, όπου βρήκαν > 5 διαφορετικούς κλώνους με φαρμακο-αντοχή σε κάποιες περιπτώσεις. Ανέφερε βέβαια ότι με τις >1500 κλινικές δοκιμές σήμερα (μόνο στο μελάνωμα!) και τις >2.000 κλινικές δοκιμές με αντικείμενο την ανοσοθεραπεία περιμένει να μάθουμε πολλά έχοντας ελπίδα στις "συνδυαστικές θεραπείες".

Επίσης σε μια πολύ ωραία ομιλία της η Rodrigo Diestman, αναφέρθηκε στη σχέση μεταξύ των γενωμικών εξετάσεων και των στοχευμένων θεραπειών. Μίλησε για τα προβλήματα (ιστός vs αίμα, πρωτοπαθής όγκος vs μεταστατικός) και ανέφερε ότι μόνο περίπου 10% των ασθενών έχει νόημα να ελέγχεται γενετικά και από αυτούς οι μισοί έχουν ωφέλη από τις στοχευμένες θεραπείες. Τέλος, αναφέρθηκε στο πόσο δύσκολο θέμα είναι η αναφορά των γενετικών αποτελεσμάτων και ότι δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες και ότι αυτό δυσκολεύει ιδιαίτερα τους Ογκολόγους. Σε παρέμβασή μου ότι εμείς ως Γενετιστές έχουμε σαφείς οδηγίες από τους φορείς μας (ESHG, ASHG, EMQN κ.λπ.) και αν αυτές δεν ικανοποιούν τους Ογκολόγους μήπως πρέπει να μας δείξουν εκείνοι (ESMO, ASCO) πως θέλουν την αναφορά των αποτελεσμάτων και μέχρι που μπορούμε να φτάνουμε στην κλινική σημασία των ευρημάτων απάντησε ότι ετοιμάζει η ESMO μαζί με την ESCAT σχετικές κατευθυντήριες προτάσεις.

Μια πολύ ωραία ομιλία από τον Δρ. Ιγνατιάδη (Ελβετία) σχετικά με τα CTCs και το cfDNA, στην οποία αναφέρθηκε στο EGFR και σε αυτό που έρχεται τώρα (PIK3CA) που θα πρέπει να υπάρχουν μεταλλάξεις για να μπορεί ο ασθενής να πάρει το Atpelisib (αναστολέας του PIK3CA) στον καρκίνο μαστού. Επίσης είπε ότι έρχεται το ESR1 όπου όμως όλες οι

μεταλλάξεις είναι σημαντικές και το HER2/3 σύντομα....Αρα οι υγρές βιοψίες, είτε σε μονογονιακό στόχο με hot spots είτε συνολικά σε όλο το γονίδιο (ή γονίδια) είναι το μέλλον. Ανέφερε ότι στα  $\frac{3}{4}$  των ασθενών μόνο οι μεταλλάξεις στον ιστό συμφωνούν με εκείνες στο πλάσμα, οπότε αυτό είναι πρόβλημα που μάλλον οφείλεται στις τεχνικές (ευαισθησία). Επίσης σημαντικό είναι το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζονται νέες μεταλλάξεις!

Μια πολύ ωραία ομιλία του Rolfo (University of Maryland) σχετικά με τα εξωκυττάρια κυστίδια (εξωσώματα) που θα είναι πολύ σημαντικό όπλο στις υγρές βιοψίες στο μέλλον. Επίσης έθεσε το ερώτημα αν αυτά που βρίσκουμε στο αίμα αντιπροσωπεύουν αυτά που υπάρχουν στον ιστό και ποιό από τα δύο έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και σημασία!

Μια (από τις ελάχιστες) ομιλίες στον Αιματολογικό Καρκίνο (George Vassiliou, UK) αναφέρθηκε στο γεγονός της γήρανσης ως παράγοντα επαγωγής αιματολογικών νεοπλασιών (πχ CML). Επίσης αναφέρθηκε στη σημαντική παρατήρηση ότι όλες οι χημειοθεραπείες προκαλούν AML και MDS. Όσον αφορά τα λεμφώματα ανέφερε ότι είναι πολύ σημαντική η μοριακή ανάλυση των μεταλλάξεων που μπορούν να μας καθοδηγήσουμε για την εξέλιξη και την επιλογή της θεραπείας. Τέλος, ανέφερε ότι μεγάλο ποσοστό υγιών ατόμων μπορεί να έχει παθογόνες μεταλλάξεις που προκαλούν AML αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι θα την παρουσιάσουν. Όμως όσο πιο έγκαιρα διαγνώσει κανείς την κατάσταση τόσο πιο πολλές ελπίδες έχει να ζήσει, αλλιώς η νόσος έχει 75% θνησιμότητα. Επίσης αναφέρθηκε στο ότι κάποιες μεταλλάξεις, σε κάποια γονίδια έχουν νόημα να αξιολογούνται, ιδιαίτερα μαζί με ένα υψηλό RDW στη γενική αίματος (>14). Σε μια μελέτη που κάνουν ξεχωρίζουν άτομα υγιή με μεταλλάξεις στα 50 τους χρόνια και τα βάζουν σε προληπτική αγωγή! Τέλος, όσον αφορά την ανίχνευση των μεταλλάξεων για αιματολογικές κακοήθειες (αυτό είναι σημαντικό και για μας) ανέφερε ότι ΚΑΛΥΤΕΡΑ να ελέγχουμε πλάσμα (cfDNA) και όχι ολικό αίμα, γιατί υπάρχουν 100X μεταλλάξεις στο πλάσμα απ'ότι στο αίμα (στα λεμφώματα). Βέβαι και η συχνότητα αλληλομόρφων είναι διαφορετική (1-10% στο cfDNA και 50-100% στο αίμα). Ο τρόπος να ξεχωρίζει κανείς από πριν την ποιότητα του cfDNA είναι το μέγεθος...εάν είναι 100-200bp είναι εντάξει, εάν όμως έχει μεγάλα μεγέθη τότε πρόκειται για επιμόλυνση με γενωμικό DNA. Επίσης, να έχουμε υπόψη μας ότι μεταλλάξεις στο πλάσμα που δεν υπάρχουν στον ιστό (στον όγκο) μπορεί να προέρχονται από άλλες εστίες που δεν έχουν ακόμα αποκαλυφθεί, αλλά και το αντίθετο, δηλαδή μεταλλάξεις (υποκλωνικές) στον ιστό, μπορεί να μην τις βλέπουμε στο πλάσμα.

Ακόμα μια ενδιαφέρουσα παρουσίαση που έχει δημοσιευτεί πρόσφατα στο Gut, 2019 αναφέρθηκε στη σχέση μεταξύ του Μικροβιώματος και του Καρκίνου, όπου φαίνεται να υπάρχει πολύ έντονο ενδιαφέρον, αλλά το πρόβλημα είναι ότι ακόμα δεν έχουμε φυσιολογικά επίπεδα μικροοργανισμών πιο κάτω από το φύλλο και άρα η δυσβίωση είναι εξαιρετικά εξατομικευμένη και δύσκολο να εκτιμηθεί. Υπάρχουν πάρα πολλές παράμετροι στον καρκίνο που πρέπει να ληφθούν υπ' όψη όπως: Τοξικότητα, φλεγμονή, ανοσιακή απόκριση, μεταβολισμός, γενετική ενσωμάτωση και αν και φαίνεται ότι το μικροβίωμα σίγουρα συμμετέχει και επηρεάζει την καρκινογένεση αλλά και την εξέλιξη της πορείας του ασθενους, είναι ακόμα πολύ νωρίς για συμπεράσματα. Η βασική ερώτηση που παραμένει είναι αν τα βακτήρια είναι αιτιοπαθογόνα (όπως το H.pylori στον γαστρικό καρκίνο) ή απλά σχετίζονται με τον καρκίνο. Το πρώτο δεν αρέσει πολύ στις φαρμακοβιομηχανίες και γι'αυτό η έρευνα είναι πολύ περιορισμένη.



Τέλος μια πολύ καλή ομιλία από τον Φερδινάνδο Σκουλίδη (MD Anderson) αναφέρθηκε στα γονίδια drivers (PIK3CA, EGFR, KRAS, ALK, BRAF, HER2, ROS1) σε πολλούς καρκίνους που όμως ενώ στη συνέχεια δεν παίζουν ρόλο (γίνονται passengers) εμφανίζονται άλλα και αλλάζει συμπεριφορά ο όγκος. Άρα, αναρωτήθηκε: είναι μόνο η Συχνότητα Αλληλομόρφου (AF) εκείνο που πρέπει να μας ενδιαφέρει στην αρχική διάγνωση? Ή ακόμα και πολύ μικρές συχνότητες πρέπει να τις λαμβάνουμε υπόψη μας? Επίσης ανέφερε ότι δεν είναι το ίδιο όλες οι μεταλλάξεις στα γονίδια drivers και σανα παράδειγμα ανέφερε ότι στο BRAF έχει σημασία αν έχουμε την V600E ή άλλη αμινοξική αλλαγή στο ίδιο σημείο, καθώς δεν αντιδρούν το ίδιο στην αγωγή (στο μελάνωμα).