

## Καρκίνος: Ένας κινούμενος στόχος

Ιωάννης Μούντζιος  
Παθολόγος Ογκολόγος

Οι εναγώνιες προσπάθειες καταπολέμησης των κακοήθων νεοπλασιών από την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα έχουν διαχρονικά συναντήσει μια - - τουλάχιστο μέχρι σήμερα- ανυπέβλητη δυσκολία: Οι συμπαγείς όγκοι εμφανίζουν μια αέναη χωρική και χρονική ετερογένεια με συνεχή εξέλιξη των μοριακών χαρακτηριστικών τους τα οποία μεταβάλλονται κάτω από την επίδραση τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Τα χαρακτηριστικά του καρκινικού κυττάρου που σχετίζονται με τις βασικές του λειτουργίες (μεταγωγή αυξητικών ή ανασταλτικών σημάτων, πολλαπλασιασμός, αγγαιογένεση, απόπτωση κ.ά) μεταβάλλονται συνεχώς είτε αυθόρμητα είτε κάτω από την πίεση της θεραπευτικής διαδικασίας.

Η μεταβολή αυτή εμφανίζει αρχικά δυο βασικές συνιστώσες: Η μια συνιστώσα είναι η εξέλιξη του καρκινικού κυττάρου στο χώρο. Σε αντίθεση με τις αιματολογικές κακοήθειες, που φαίνεται να εμφανίζουν μια αξιοσημείωτη κλωνικότητα, οι περισσότεροι συμπαγείς όγκοι μοιάζουν να ξεκινούν από την κακοήθη εξαλλαγή ενός καρκινικού κυττάρου που φέρει κάποιες αρχικές «καθολικές» μεταλλάξεις («Trunk mutations»), στη συνέχεια όμως καθώς επεκτείνεται η πρωτοπαθής εστία, τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζονται πολυκλωνικά εμπλοτιζόμενα με μια σειρά από επιγενείς μεταλλάξεις που προσδιορίζουν την ανάδυση διαφορετικών και συχνά ανταγωνιστικών μεταξύ τους κλώνων (“clonal mutations”). Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται τόσο στην πρωτοπαθή εστία όσο και στις μεταστατικές εντοπίσεις ενός όγκου και έχει φανεί ότι οι κλωνικές μεταλλάξεις που χαρακτηρίζουν μια συγκεκριμένη εστία μπορεί να διαφέρουν πολύ σε σχέση με αυτές μιας γειτονικής εστίας που μπορεί να απέχει μόλις λίγα χιλιοστά. Αυτή η καλούμενη «χωρική ετερογένεια» ευθύνεται πολύ συχνά για την ετερογενή και συχνά απρόβλεπτη βιολογική συμπεριφορά των όγκων, που έχει σαν αποτέλεσμα τον διαφορετικό βαθμό απαντητικότητας σε αντινεοπλασματικές θεραπείες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι μεικτές ανταποκρίσεις που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ογκογόνους μεταλλάξεις και οι οποίοι λαμβάνουν στοχεύουσες θεραπείες έναντι αυτής της ογκογόνου μετάλλαξης, όπως συμβαίνει για παράδειγμα με την ετερογένεια των μεταλλάξεων του υποδοχέα του ενεργοποιητή του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) σε ασθενείς με προχωρημένο, EGFR μεταλλαγμένο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Αυτή επομένως η ετερογένεια, μπορεί πολύ συχνά να προκαλέσει θεραπευτική διλήμματα στον κλινικό ογκολόγο με την εμφάνιση μεικτών ανταποκρίσεων σε διαφορετικές εστίες του ίδιου όγκου στον ίδιο ασθενή, δικαιολογώντας έτσι τον χαρακτηρισμό του «κινούμενου στόχου».

Παράλληλα, όμως, οι όγκοι εμφανίζουν και μια χρονική ετερογένεια: Τα καρκινικά κύτταρα εξελίσσονται με το πέρασμα του χρόνου, είτε συσσωρεύοντας «αυτόματες» επιγενείς μεταλλάξεις («passenger mutations»), είτε, πολύ περισσότερο, κάτω από την πίεση θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως είναι η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και οι στοχεύουσες θεραπείες. Οι παραπάνω θεραπείες, ασκούν μια εξελικτική «πίεση» στα καρκινικά κύτταρα

καταστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό τους ή άλλες ζωτικές λειτουργίες τους και δημιουργώντας ένα «υποξικό» περιβάλλον. Όλη αυτή η ασκούμενη πίεση μπορεί να οδηγήσει στην ανάδυση ανθεκτικών κλώνων μέσα από μια διαδικασία που προσομοιάζει ιδιαίτερα με την επιβίωση των ειδών που παρουσιάζουν πλεονέκτημα επιβίωσης με βάση τη θεωρία εξέλιξης του Δαρβίνου. Έτσι, τα διαφορετικά κυτταρικά συστήματα των όγκων, ουσιαστικά ανταγωνίζονται μεταξύ τους μέσα από έναν ιδιότυπο «πόλεμο των κλώνων» και αυτά που θα συγκεντρώσουν τα μοριακά χαρακτηριστικά που θα τους προσδώσουν πλεονέκτημα επιβίωσης, είναι και αυτά που θα επικρατήσουν στην εξέλιξη του όγκου. Μέσα από μια τέτοια διαδικασία Δαρβινικής εξέλιξης, τα δυνατότερα κύτταρα που θα προσαρμοστούν καλύτερα στο νέο περιβάλλον θα εμφανίζουν και τέτοια χαρακτηριστικά που θα τα καθιστούν ανθεκτικά στη δράση των αντινεοπλασματικών παραγόντων. Έτσι, στο ανωτέρω παράδειγμα του ασθενή με EGFR μεταλλαγμένο καρκίνο του πνεύμονα, τα νεοπλασματικά κύτταρα που θα αποκτήσουν την επιγενή μετάλλαξη αντίστασης T790M στο εξόνιο 20 του γονιδίου του EGFR, θα μπορούν να αποφεύγουν την ανασταλτική δράση των στοχευτικών παραγόντων που στοχεύουν τις ευαίσθητοποιούς μεταλλάξεις του EGFR, και να συνεχίσουν να πολλαπλασιάζονται παρά την χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας. Πρόσφατες πολύ σημαντικές δημοσιεύσεις από την ομάδα του Charles Swanton στο UCL τόσο σε ασθενείς με καρκίνο νεφρού όσο και σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, παρείχαν τις απαραίτητες επιστημονικές αποδείξεις ότι τόσο η χωρική, όσο και η χρονική ετερογένεια αποτελούν μια πραγματικότητα στο μικροπεριβάλλον των συμπαγών όγκων και μπορούν να συμβάλλουν στην αποτυχία πολλών στοχευτικών θεραπειών σε μια σειρά από καρκίνους.

Πέρα από τα μοριακά μονοπάτια και τους βιολογικούς μηχανισμούς αντίστασης των όγκων, ο καρκίνος αποτελεί έναν «κινούμενο στόχο» σε πολύ περισσότερα επίπεδα: Είναι ένας κινούμενος στόχος σε ότι αφορά τις στρατηγικές αντιμετώπισης και καταπολέμησής του σε επίπεδο πρόληψης ή θεραπείας. Αποτελεί μια μείζονα πρόκληση σε επίπεδο παρεμβάσεων από την πολιτεία και σε επίπεδο αποζημίωσης των νεότερων μοριακών θεραπειών και της ανοσοθεραπείας από τα εκάστοτε ασφαλιστικά συστήματα. Και τέλος, αποτελεί έναν κινούμενο στόχο στη διάσταση της προσωπικότητας και της μοναδικότητας του κάθε ασθενή, ο οποίος απαιτεί μια εξατομικευμένη προσέγγιση όχι μόνο σε επίπεδο μοριακό και θεραπευτικό αλλά και σε επίπεδο ανθρώπινο και ψυχολογικό. Ο καρκίνος δεν μπορεί να είναι σταθερός στόχος γιατί κανένας άνθρωπος και κανένας ασθενής δεν παραμένει ίδιος: Η δυναμική εξέλιξη της ψυχολογίας, της προσωπικότητας και της ιδιαίτερης σχέσης του κάθε ασθενή με τη νόσο του, επιβάλλει την πολύπλευρη κι εξατομικευμένη προσέγγισή του από τον θεράποντα μέσα από την μοναδικότητά του.