

Прогностические биомаркеры при раке легких



Прогностический биомаркер — это микроскопическая характеристика раковых клеток, с помощью которой онкологи могут выбрать наиболее эффективные методы лечения некоторых онкозаболеваний.

Возможно, вы не задумывались об этом, но мы используем что-то подобное в повседневной жизни. Мы принимаем определенные решения на основе видимых сходств и отличий (маркеров) в наших биологических особенностях. Например, человек со светлой кожей и рыжими волосами будет более подвержен риску солнечных ожогов, чем человек с темной кожей, при воздействии солнца в течение одинакового периода времени. Светлую кожу можно назвать прогностическим маркером риска солнечных ожогов, и мы видим эту особенность. Благодаря этой информации (наблюдению о светлой коже) люди могут избежать солнечных ожогов.

У людей много таких различий. Раковые клетки в легких тоже имеют различия. Некоторые из них можно увидеть под микроскопом. На протяжении десятилетий мы могли отличать один вид опухоли (или тип рака легких) от другого только на основе этих видимых различий. Хотя они помогли нам улучшить методы лечения, такой подход был не очень точным и не позволял персонализировать лечение, то есть подобрать оптимальный вариант для каждого пациента. Однако теперь можно улучшить процесс, поскольку мы способны обнаруживать даже меньшие различия.

Наши знания значительно углубились, особенно за последние 15 лет, по четырем важным направлениям.

- Во-первых, под обычным микроскопом опухолевые клетки могут выглядеть одинаково. Однако мы смогли обнаружить еще более мелкие молекулы на некоторых опухолевых клетках, которые, как мы теперь знаем, могут способствовать росту и размножению этих клеток.

Эти молекулы — белки. Белки, которые играют важную роль в организме, выполняя большую часть функций в клетках, и необходимы для структуры, нормальной работы и регуляции органов и тканей организма.

- Следующим важным шагом было понимание того, что эти белки, способствующие развитию рака, были только в клетках с изменениями в ДНК — строительных блоках всех клеток организма. ДНК объединяется в уникальные повторяемые последовательности, или коды, которые указывают организму, как вырабатывать все белки. Можно провести аналогию с книгой рецептов. Эти коды необходимы организму, чтобы формировать или заменять изношенные ткани и механизмы внутри клеток.

Если код ДНК изменен по неопределенным причинам, строительные блоки могут связываться между собой в другом порядке, и клетки могут начать создавать аномальные белки. Копирование кодов ДНК для создания и репликации клеток день за днем, год за годом — это уже сложный процесс, и иногда возникает ошибка, особенно после таких воздействий или других триггеров.

- Были разработаны тесты, называемые биомаркерами, которые могут выявить некоторые из этих важных изменений в ДНК раковых клеток, и теперь их можно использовать в обычной клинической практике.

- Важным заключительным шагом стала разработка ряда новых способов медикаментозного лечения, которые сосредоточены на аномальных белках, созданных из-за изменений ДНК. Как только становится известным код, мы сможем предложить оптимальное лечение.

- Изменения в ДНК опухолевых клеток называются мутациями. Эти мутации являются биомаркерами, поскольку они помогают отличить один вид опухолевых клеток рака легких от другого.

- Важно, что они являются прогностическими биомаркерами, поскольку на основе этих данных онкологи могут предположить, как будет развиваться опухоль и какой подход к лечению будет оптимальным.

- Код ДНК опухолей гораздо менее стабилен, чем в нормальных тканях организма. Иногда в ходе лечения в ДНК опухоли могут происходить дальнейшие изменения.

• Важно, что они являются прогностическими биомаркерами, поскольку на основе этих данных онкологи могут предположить, как будет развиваться опухоль и какой подход к лечению будет оптимальным.

• Код ДНК опухолей гораздо менее стабилен, чем в нормальных тканях организма. Иногда в ходе лечения в ДНК опухоли могут происходить дальнейшие изменения. Возможно, в таком случае онкологам будет необходимо взять еще один образец опухолевой ткани (путем биопсии) для повторного тестирования ДНК, чтобы убедиться, что пациент по-прежнему получает оптимальное лечение, или заменить подход к лечению более эффективным.

Существует много типов рака легких. Два основных типа — это немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Самым распространенным типом является НМРЛ.

Немелкоклеточный рак легких

НМРЛ можно разделить на 3 типа.

• **Аденокарцинома** немного чаще встречается у женщин, а также является самым распространенным типом рака легких среди людей в возрасте до 45 лет и наблюдается примерно в 50 % всех случаев НМРЛ. Она чаще встречается в наружных частях легкого и развивается из определенного типа клеток, которые производят слизь и могут привести к хроническому кашлю.

• **Крупноклеточная карцинома:** этот тип рака легких имеет тенденцию к довольно быстрому росту и часто возникает в более крупных дыхательных путях. Он часто распространяется за пределы легких на более ранней стадии.

• **Плоскоклеточная карцинома** — это наиболее распространенный тип первичного рака легких в Великобритании и часто формируется в крупных центральных дыхательных путях.

Биомаркеры	Расчетная частота в аденокарциноме НМРЛ
Сенсибилизирующие мутации EGFR	15%
Другие мутации EGFR	2%
KRAS	25%
ALK	7%
HER2	2%
BRAF V600E	2%
BRAF прочие	1%
ROS1	2%
RET	2%
NTRK1	0-5%
MET	3%
MAP2K1	0-5%
PIK3CA	1%
NRAS	0-5%
>1 мутации	3%
Неизвестные	31%

По материалам: Hirsch F. и др. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer (Новые и развивающиеся целевые

способы лечения при немелкоклеточном раке легкого на поздней стадии). Журнал Lancet, том 388. 3 сентября 2016 г.

Продолжают возникать новые биомаркеры НМРЛ, но наиболее распространенными биомаркерами на данный момент являются указанные ниже.

EGFR

Ген EGFR продуцирует белок, находящийся на поверхности клеток, который помогает им расти и делиться. Некоторые клетки НМРЛ содержат слишком много этого белка, из-за чего они растут быстрее, чем обычно. Эта форма мутации чаще встречается у людей азиатского происхождения, женщин и тех, кто никогда не курил.

Слияния ALK

Эта мутация происходит, когда два гена (такие как EML4 и ALK) сливаются и активность онкогена ALK повышается. В основном такая мутация встречается у молодых людей (обычно в возрасте до 55 лет) и тех, кто никогда не курил.

MET

Существует несколько разных типов гена MET, чаще встречающихся у людей, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, а не у тех, кто никогда не курил.

RET

Слияния RET происходят путем соединения частей двух разных генов друг с другом с образованием гибридного гена. Гибридные гены и происходящие от них гибридные белки могут спровоцировать развитие некоторых типов рака. Эта мутация гена передается от родителя к ребенку. Близким родственникам людей, обладающих этим геном, можно провести тест, чтобы выяснить, есть ли он у них.

ROS1

Слияния ROS1, как и слияния ALK, образуются, когда ген ROS1 и второй ген разбиваются на составляющие и сливаются.

KRAS

Мутация гена KRAS чаще встречается у курильщиков.

NTRK

Слияния генов NTRK образуются, когда часть гена NTRK и часть другого гена сливаются или соединяются, провоцируя рост клеток и рак. Конкретный тип пациентов, у которых наиболее вероятно слияние генов NTRK, не определен.

BRAF

Эта мутация предоставляет инструкции по созданию белка, который помогает химическим сигналам проникать в клетки. В раковой опухоли этот сигнал может вызывать деление клеток и распространение рака. Такая мутация чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и, как правило, возникает у людей, которые курят сейчас или курили в прошлом.

PD-L1

Одна из задач иммунной системы организма — это уничтожение поврежденных клеток, таких как раковые клетки. Тем не менее, раковые клетки иногда могут найти способы «обмануть» иммунную систему, выдавая себя за нормальные клетки, с которыми не нужно бороться. Это позволяет им расти и распространяться. Например, это может происходить за счет белков, которые называют белками контрольных точек.

Белок PD-L1 встречается на нормальной поверхности ткани и в здоровых клетках, а некоторые виды рака маскируют себя, вырабатывая собственный PD-L1. Контрольные точки не замечают такие клетки, поэтому иммунная система не разрушает их. Нераспознанные раковые клетки могут продолжать расти без замедления или остановки.

Иммунотерапия, которую иногда также называют иммуноонкологией, — это тип лечения НМРЛ, который реактивирует иммунную систему, помогая ей распознавать и атаковать патологические раковые клетки.

Экспрессия PD-L1	Расчетная частота в аденокарциноме НМРЛ
	33 %: > 50 % балл пропорции опухоли (TPS)
	30% : 1-49% TPS
	37% : <1% TPS

По материалам: *The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe (Развитие сферы анализа биомаркеров, характерных для немелкоклеточного рака легких, в Европе)*. Автор: Keith M Kerr и др. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Мелкоклеточный рак легкого

Этот тип рака легких состоит из небольших круглых клеток, которые образуют мясистые комки и обычно начинают появляться в больших дыхательных путях. Клетка размножается и растет очень быстро и может распространяться на лимфатические узлы и/или другие органы.

Биомаркеры, которыми можно было бы руководствоваться при планировании лечения МРЛ, пока отсутствуют, но ситуация может измениться по мере проведения дальнейших исследований в этой области.

Почему полезно определить, какой биомаркер рака легких у пациента?

Постоянно разрабатываются все больше способов медикаментозного лечения, и можно ожидать проведения новых клинических испытаний и возникновения новых вариантов лечения пациентов с раком легких.

Каждый препарат будет эффективен только против той мутации гена, для которой он был разработан. Медицинский работник сможет порекомендовать оптимальный способ лечения каждому конкретному пациенту.

Тестирование для выявления биомаркеров значительно различается, и принципы тестирования могут различаться в зависимости от страны и, возможно, даже от больницы.

В некоторых странах обычной практикой для пациентов с НМРЛ является тестирование опухолей на наличие мутаций генов, что позволяет врачам определить, может ли конкретный препарат или даже клиническое исследование новых препаратов быть эффективным для пациента. Мы настоятельно рекомендуем пациентам обращаться к своим медицинским специалистам с просьбой провести тестирование на наличие любой из известных мутаций, чтобы выяснить, будет ли оптимальным решением препарат для таргетной терапии или участие в клиническом исследовании.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Прогностические биомаркеры при раке легких
© Глобальная коалиция по борьбе с раком легких
www.lungcancercoalition.org

Данная информационная брошюра составлена секретариатом Глобальной коалиции рака легких (GLCC) и проверена экспертами в области лечения рака легких. Чтобы узнать больше о поддержке и информационных услугах, доступных в вашей стране, посетите сайт www.lungcancercoalition.org Версия 1.0, март 2022 г.