

Prediktivní biomarkery u karcinomu plic



Prediktivní biomarker je mikroskopický atribut nádorových buněk, který může být použit jako pomoc lékařům léčícím rakovinu při výběru nejúčinnější léčby u některých druhů rakoviny.

I když si toho možná nejsme vědomi, něco podobného používáme i v našich každodenních životech.

K provedení některých rozhodnutí používáme viditelné podobnosti a rozdíly (markery) v našem biologickém prostředí. Například osoba se světlou pokožkou a zrzavými vlasy bude více ohrožena spálením od slunce než osoba, která má tmavou pokožku, když je vystavena slunci po stejnou dobu. Světlá kůže by se dala nazvat prediktivním ukazatelem rizika spálení od slunce, což je něco, co můžeme snadno pozorovat. Pomocí těchto informací (pozorovatelná světlá kůže) se lidé mohou vyhnout spálení od slunce.

Lidé disponují mnohými takovými rozdíly. Buňky rakoviny plic jsou také rozdílné. Některé z těchto rozdílů lze vidět pod mikroskopem. Po několik desetiletí byly tyto pozorovatelné rozdíly vším, co jsme měli k rozlišení jednoho typu nádoru (nebo typu rakoviny plic) od druhého. I když nám pomohli zlepšit léčbu, tento přístup nebyl příliš přesný a neumožňoval, aby byla léčba přizpůsobená pacientovi – to je náš cíl vyladit nejlepší možnou léčbu pro každého pacienta. Dobrou zprávou je, že to nyní můžeme udělat lépe, protože můžeme odhalit i menší rozdíly.

Naše znalosti se značně rozšířily, zejména za posledních 15 let, a v čtyřech důležitých směrech:

- Za prvé, pod běžným mikroskopem mohou nádorové buňky vypadat stejně. Nicméně jsme byli schopni detekovat i menší molekuly na některých nádorových buňkách, o kterých nyní víme, že mohou způsobovat růst a množení těchto buněk.

Tyto molekuly jsou bílkoviny. Bílkoviny, které hrají důležitou roli v těle, přičemž většinu práce v buňkách, a jsou potřebné pro strukturu, funkce a regulace tělesných tkání a orgánů.

- Dalším významným pokrokem bylo pochopení, že tyto rakovinou poháněné bílkoviny jsou přítomny pouze v buňkách, které také vykazují změny v jejich DNA, což jsou stavební kameny všech našich buněk. DNA se spojí do jedinečných, opakovatelných sekvencí, nebo kódů, které říkají tělu, jak vytvořit všechny jeho proteiny. Je to něco jako kniha receptů. Potřebujeme tyto kódy pro naše těla, abychom vytvořili nebo nahradili opotřebované tkáně a stroje uvnitř našich buněk.

Pokud je kód DNA změněn, důvody, pro které zůstávají nejisté, stavební kameny se mohou spojit v jiném pořadí a buňky mohou začít vytvářet abnormální bílkoviny. Kopírování kódů DNA pro vytvoření a replikaci buněk den za dnem, rok za rokem je samo o sobě složitým procesem a někdy dochází k chybě, zejména po takových expozicích nebo jiných spouštěcích.

- Byly vyvinuty testy zvané biomarkery, které mohou identifikovat některé z těchto důležitých změn v DNA nádorových buněk a které jsou nyní běžně používány v klinické péči.

- Závěrečným a důležitým krokem byla řada nových léčebných postupů zaměřených na abnormální bílkoviny vytvářené těmito změnami DNA. Jakmile známe kód, můžeme nabídnout tu nejlepší léčbu.

- Změny v DNA u nádorových buněk se nazývají mutace. Tyto mutace jsou biomarkery, protože nám pomáhají rozlišit jeden druh nádorové buňky v případě rakoviny plic od druhého.

- Důležité je, že se jedná o prediktivní biomarkery, protože informují váš onkologický tým o tom, jak se nádor pravděpodobně bude chovat a jaká může být vaše nejlepší léčba.

- Kód DNA u nádorů je mnohem méně stabilní než v normálních tělesných tkáních. V průběhu léčby může někdy dojít k dalším změnám v DNA nádoru.

- Důležité je, že se jedná o prediktivní biomarkery, protože informují váš onkologický tým o tom, jak se nádor pravděpodobně bude chovat a jaká může být vaše nejlepší léčba.

- Kód DNA u nádorů je mnohem méně stabilní než v normálních tělesných tkáních. V průběhu léčby se mohou objevit další změny v DNA nádoru. To může znamenat, že váš onkologický tým může zvážit získání dalšího vzorku nádorové tkáně (biopsie) k opakovanému testování DNA, aby se ujistil, že stále dostáváte nejlepší léčbu, nebo zda by jiná léčba byla nyní lepší.

Existuje mnoho druhů rakoviny plic. Dva hlavní typy jsou nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) a malobuněčný karcinom plic (SCLC). Nejčastějším typem je NSCLC.

Nemalobuněčný karcinom plic

NSCLC lze rozdělit do 3 typů:

- **Adenokarcinom** je o něco častější u žen a je také nejčastějším typem rakoviny plic u osob mladších 45 let a je pozorován přibližně v 50 % všech případů NSCLC. To je častěji vidět ve vnějších částech plic a vyvíjí se od určitého typu buňky, která produkuje hlen a může vést k chronickému kašli.
- **Velkobuněčný karcinom** tento typ rakoviny plic má tendenci růst poměrně rychle a často vzniká ve větších dýchacích cestách. Má tendenci šířit se mimo plíce v dřívějším stádiu.
- **Dlaždicobuněčný karcinom** je nejčastějším typem primárního karcinomu plic ve Velké Británii a často se tvoří ve větších, centrálnějších dýchacích cestách.

Biomarkery	Odhadovaná frekvence v adenokarcinom NSCLC
Senzibilizace EGFR	15 %
Ostatní EGFR	2 %
KRAS	25 %
ALK	7 %
HER2	2 %
BRAFV600E	2 %
BRAF ostatní	1 %
ROSI	2 %
RET	2 %
NTRK1	0-5 %
MET	3 %
MAP2K1	0-5 %
PIK3CA	1 %
NRAS	0-5 %
>1 mutace	3 %
Neznámý	31 %

Zdroj HIRSCH F, et al. Nové a vznikající cílené léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic. Lancet. Roč. 388. 3. září 2016

Nové biomarkery NSCLC se stále objevují, ale nejběžnější biomarkery nyní jsou:

EGFR

Gen EGFR produkuje bílkovinu, která se nachází na povrchu buněk a pomáhá jim růst a dělit se. Některé buňky NSCLC mají příliš mnoho této bílkoviny, která je způsobuje růst rychleji než obvykle. Tato forma mutace je častější u lidí asijského původu, ženy a nikdy-kuřáci.

Fúze ALK

K této mutaci dochází, když se spojí dva geny (jako je EML4 a ALK) a zvýší se aktivita onkogenu ALK. Většinou se vyskytuje u mladších lidí (obvykle 55 a méně) a u lidí, kteří nekouří.

MET

Existuje několik různých typů MET genu, které se vyskytují u lidí, kteří jsou současní nebo minulí kuřáci, spíše než nikdy-kuřáci.

RET

K fúzím RET dochází spojením částí dvou různých genů dohromady za vzniku fúzního genu. Fúzní geny a fúzní bílkovina, která z nich pochází, mohou vést k rozvoji některých typů rakoviny. Tato genová mutace se přenáší z rodiče na dítě. Blízcí příbuzní lidí s tímto genem mohou být testováni, jestli ho mají.

ROSI

Fúze ROSI, stejně jako fúze ALK, vznikají, když se gen ROSI a druhý gen rozpadnou a spojí.

KRAS

Mutace genu KRAS se častěji vyskytuje u lidí, kteří kouří.

NTRK

Fúze NTRK vznikají, když se část genu NTRK a část jiného genu spojí nebo spojí a způsobí růst buněk a rakovinu. Neexistuje jeden typ pacienta, který s největší pravděpodobností bude mít genové fúze NTRK.

BRAF

Tato mutace poskytuje pokyny pro tvorbu bílkoviny, která pomáhá chemickým signálům vstupovat do buněk. U zhoubného nádoru může tento signál způsobit dělení buněk a růst nádoru. Je častější u žen než u mužů a má tendenci ovlivňovat současné nebo bývalé kuřáky.

PD-L1

Jedním z úkolů imunitního systému je ničit poškozené buňky, jako jsou rakovinné buňky. Rakovinné buňky však mohou někdy najít způsoby, jak oklamat imunitní systém, aby si myslel, že jsou normálními buňkami a neměly by být napadeny. To jim umožňuje růst a šířit se. Jedním ze způsobů, jak se to stane, je prostřednictvím proteinů nazývaných checkpoint proteiny.

PD-L1 se nachází na normálním povrchu tkáně a zdravých buňkách a některé druhy rakoviny se maskují tím, že si vytvoří svůj vlastní PD-L1. Tyto buňky pak nejsou spatřeny kontrolními body, což znamená, že imunitní systém je nezničí. Nezjištěné nádorové buňky mohou nadále růst, aniž by byly zpomaleny nebo zastaveny.

Imunoterapie, někdy také nazývaná imunitní onkologie (IO), je typ léčby NSCLC, který reaktivuje imunitní systém a pomáhá mu rozpoznat abnormální nádorové buňky a napadnout je.

Expresce PD-L1	Odhadovaná frekvence v Adenokarcinom NSCLC
	33 % : > 50 % nádor podílové skóre (TPS)
	30 % : 1-49 % TPS
	37 % : < 1 % TPS

Zdroj: *The evolving landscape of biomarker testing for non-mal cell lung cancer in Europe.* Autor: Keith M Kerr et al. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Malobuněčný karcinom plic

Tento typ rakoviny plic se skládá z malých kulatých buněk, které tvoří masité hrudky a obvykle začínají ve větších dýchacích cestách. Buňka se velmi rychle rozmnožuje a roste a může se šířit do lymfatických uzlin a/nebo jiných orgánů v těle.

Zatím neexistují žádné biomarkery, které by vedly plánování léčby v SCLC, ale to se může měnit s dalším výzkumem v této oblasti.

Proč je užitečné zjistit, který biomarker rakoviny plic máte?

Je vyvíjeno stále více léků a v budoucnu můžeme očekávat nové klinické studie a možnosti léčby pacientů s rakovinou plic.

Každý lék bude účinný pouze proti genové mutaci, pro kterou byl vyvinut. Váš lékař vám poradí, jaká léčba je pro vás nejvhodnější.

Testování za účelem detekce biomarkerů se značně liší a pokyny pro testování se budou lišit v jednotlivých zemích a možná i v jednotlivých nemocnicích.

V některých zemích je rutinou, že pacientům, kteří mají NSCLC, jsou jejich nádory testovány na genové mutace, takže lékaři vědí, zda by pro ně mohl fungovat konkrétní lék nebo dokonce klinická studie nových léků. Důrazně doporučujeme požádat svého zdravotnického pracovníka, aby otestoval jakoukoli ze známých mutací a zjistil, zda jste způsobilý (á) pro cílenou léčbu nebo klinické hodnocení.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Prediktivní biomarkery u karcinomu plic.

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Tato příbalová informace byla vypracována sekretariátem Global Lung Cancer Coalition (GLCC) a posouzena odborníky na rakovinu plic. Pro více informací o podpůrných a informačních službách dostupných ve vaší zemi navštivte: www.lungcancercoalition.org Verze 1.0 – březen 2022.