

Prediktive biomarkører i lungekræft



En prædiktiv biomarkør er en mikroskopisk egenskab ved kræftceller, der kan bruges til at hjælpe kræftlæger med at vælge de mest effektive behandlinger for nogle kræftformer.

Selvom du måske ikke tror det, bruger vi noget lignende i vores daglige liv. Vi bruger synlige ligheder og forskelle (markører) i vores biologiske sammensætning til at foretage nogle valg. For eksempel vil en person med lys hud og rødt hår være mere udsat for solskoldning end en person, der har mørk hud, når de udsættes for solen i samme periode. Lys hud kan kaldes en prædiktiv markør for risikoen for solskoldning og noget, vi kan se. Ved hjælp af disse oplysninger (observerbar lys hud), kan folk undgå solskoldning.

Folk har mange forskelle som denne. Lungekræftceller har også forskelle. Nogle af disse forskelle kan ses under et mikroskop. I årtier var disse observerbare forskelle alt, hvad vi havde til at adskille en form for tumor (eller type af lungekræft) fra en anden. Selv om de hjalp os med at forbedre behandlingerne, var tilgangen ikke særlig præcis og tillod ikke, at behandlingerne blev personaliseret – dvs. vores mål om at matche alle patienter med den bedst mulige behandling for dem. Den gode nyhed er, at vi nu kan gøre det bedre, fordi vi kan opdage endnu mindre forskelle.

Vores viden er vokset kraftigt, især i løbet af de sidste 15 år, på fire vigtige måder:

- For det første kan tumorceller se ens ud under et almindeligt mikroskop. Vi har dog været i stand til at detektere endnu mindre molekyler på nogle tumorceller, som vi nu ved kan få disse celler til at vokse og formere sig.

Disse molekyler er proteiner. Proteiner, der spiller en vigtig rolle i kroppen, gør det meste af arbejdet i celler, og er nødvendige for strukturen, funktionen og reguleringen af kroppens væv og organer.

- Det næste store fremskridt var forståelsen af, at disse kræftkørende proteiner kun var til stede i celler, der også viste ændringer i deres DNA, byggestenene i alle vores celler. DNA slutter sig sammen i unikke, repeterbare sekvenser eller koder, der fortæller kroppen, hvordan den skal lave alle sine proteiner. Det er lidt som en opskriftsbog. Vi har brug for disse koder til vores kroppe for at lave eller erstatte slidt væv og maskineri inde i vores celler.

Hvis en dna-kode ændres, og årsagerne hertil er usikre, kan byggestenene kædes sammen i en anden rækkefølge, og cellerne kan begynde at skabe unormale proteiner. Det er i sig selv en kompleks proces at kopiere DNA-koderne for at bygge og kopiere celler dag efter dag, år efter år, og der opstår undertiden en fejl, især efter sådanne eksponeringer eller andre udlødere.

- Tests, kaldet biomarkører, der kunne identificere nogle af disse vigtige ændringer i kræftcelle-DNA, blev udviklet, og disse kan nu anvendes rutinemæssigt i klinisk behandling.

- Det sidste og vigtige skridt var en række nye lægemiddelbehandlinger, der fokuserer på de unormale proteiner, der er skabt af disse DNA-ændringer. Når vi kender koden, kan den allerbedste behandling tilbydes.

- Ændringerne i tumorcelle-DNA kaldes mutationer. Disse mutationer er biomarkører, fordi de hjælper os med at skelne en slags lungekræft-tumorcelle fra en anden.

- Det er vigtigt, at de er prædiktive biomarkører, fordi de informerer dit kræftteam om, hvordan tumoren sandsynligvis vil opføre sig, og hvad din bedste behandling kan være.

- Tumorenes DNA-kode er meget mindre stabil end i normalt kropsvæv. I løbet af behandlingen kan yderligere ændringer i tumor-DNA nogle gange ske.

- Det er vigtigt, at de er prædiktive biomarkører, fordi de informerer dit kræftteam om, hvordan tumoren sandsynligvis vil opføre sig, og hvad din bedste behandling kan være.

- Tumorernes DNA-kode er meget mindre stabil end i normalt kropsvæv. I løbet af behandlingen kan yderligere ændringer i tumor-DNA nogle gange ske. Det kan betyde, at dit kræftteam kan overveje at få en anden prøve af tumorbvæv (biopsi) for at teste DNA'et igen for at sikre, at du stadig får den bedste behandling, eller om en anden behandling nu ville være bedre.

Der er mange typer af lungekræft. De to hovedtyper er ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) og småcellet lungekræft (SCLC). Den mest almindelige type er NSCLC.

Ikke-småcellet lungecancer

NSCLC kan opdeles i 3 typer:

- **Adenocarcinom** er lidt mere almindeligt hos kvinder og er også den mest almindelige type af lungekræft blandt personer under 45 og ses i cirka 50 % af alle tilfælde af NSCLC. Det ses oftere i de ydre dele af lungen og udvikler sig fra en bestemt type celle, der producerer slim, og kan føre til en kronisk hoste.

- **Storcellekarcinom** denne type lungekræft har tendens til at vokse ret hurtigt og opstår ofte i de større luftpassager. Den har tendens til at sprede sig uden for lungen på et tidligere tidspunkt.

- **Pladecellekarcinom** er den mest almindelige form for primær lungekræft i Storbritannien og dannes ofte i de større, mere centrale luftveje.

Biomarkører	Anslået hyppighed i NSCLC adenokarcinom
EGFR-sensibiliserende	15 %
EGFR andre	2 %
KRAS	25 %
ALK	7 %
HER2	2 %
BRAFV600E	2 %
BRAF andre	1 %
ROSI	2 %
Ret	2 %
NTRK1	0-5 %
MET	3 %
MAP2K1	0-5 %
PIK3CA	1 %
DE NATIONALE TILSYNSMYNDIGHEDER	0-5 %
>1 mutation	3 %
Ukendt	31 %

Henvisning fra Hirsch F, et al. Nye og fremspirende målrettede behandlinger ved fremskreden ikke-småcellet lungekræft. Lancet Vol 388. 3. september 2016

Nye NSCLC-biomarkører fortsætter med at opstå, men de mest almindelige biomarkører på dette tidspunkt er:

EGFR

EGFR-genet producerer et protein, der findes på overfladen af celler, og som hjælper dem med at vokse og dele sig. Nogle NSCLC-celler har for meget af dette protein, som får dem til at vokse hurtigere end normalt. Denne form for mutation er mere almindelig hos mennesker af asiatisk oprindelse, kvinder og folk, som aldrig har røget.

ALK-fusioner

Denne mutation opstår, når to gener (såsom EML4 og ALK) bliver fusioneret, og aktiviteten af ALK-onkogen øges. Den findes for det meste hos yngre mennesker (normalt 55 og under) og folk, som aldrig har røget.

Markedsøkonomisk behandling

Der er flere forskellige typer af MET-GEN, som forekommer hos mennesker, der er nuværende eller tidligere rygere, snarere end hos folk, som aldrig har røget.

RET

RET-fusioner sker ved at forbinde dele af to forskellige gener sammen til at danne et fusionsgen. Fusionsgener og det fusionsprotein, der kommer fra dem, kan føre til udvikling af visse kræfttyper. Denne genmutation overføres fra forælder til barn. Nære slægtninge til dem med dette gen kan testes for at se, om de har det.

ROSI

ROSI-fusioner, ligesom ALK-fusioner, dannes, når ROSI-genet og et andet gen bryder løs fra hinanden og bliver forenet.

KRAS

KRAS-genmutationen findes oftere hos mennesker, der ryger.

NTRK

NTRK-fusioner dannes, når et stykke af NTRK-genet og et stykke af et andet gen smelter sammen og forårsager cellevekst og kræft. Der er ikke én patienttype, som har større sandsynlighed for at få en NTRK-genfusion.

BRAF

Denne mutation giver instruktioner i at lave et protein, der hjælper kemiske signaler ind i cellerne. I en kræftsvulst kan dette signal få celler til at dele sig og kræft til at vokse. Det er mere almindeligt hos kvinder end mænd og har en tendens til at påvirke nuværende eller tidligere rygere.

PD-L1

En af opgaverne for kroppens immunsystem er at ødelægge beskadigede celler, såsom kræftceller. Imidlertid kan kræftceller undertiden finde måder at narre immunsystemet til at tro, at de er normale celler og ikke bør angribes. Dette giver dem mulighed for at vokse og sprede sig. En måde dette sker er gennem proteiner kaldet checkpoint-proteiner.

PD-L1 findes på normal vævsoverflade og i raske celler, og nogle kræftformer skjuler sig ved at lave deres egen PD-L1. Disse celler bliver så ikke spottet af kontrolpunkterne, hvilket betyder, at immunsystemet ikke ødelægger dem. Uopdagede kræftceller kan fortsætte med at vokse uden at blive bremset eller stoppet.

Immunterapi, undertiden også kaldet immun-onkologi (IO), er en type behandling af NSCLC, som reaktiverer immunsystemet og hjælper det med at genkende og angribe de unormale kræftceller.

PD-L1-ekspression	Anslået hyppighed hos NSCLC-adenocarcinom
	33 % : >50 % tumor proportion score (TPS)
	30 % : 1-49 % TPS
	37 % : <1 % TPS

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

Småcellet lungecancer

Denne type lungekræft består af små runde celler, der danner kødfulde klumper, og normalt opstår i de større luftveje. Cellen formerer sig og vokser meget hurtigt og kan sprede sig til lymfeknuder og/eller andre organer i kroppen.

Der er ingen biomarkører til at vejlede behandlingsplanlægning i SCLC endnu, men dette kan ændre sig, efterhånden som yderligere forskning på dette område skrider frem.

Hvorfor er det nyttigt at finde ud af, hvilken hvilken biomarkør for lungekræft du har?

Flere lægemiddelbehandlinger udvikles hele tiden, og vi kan forvente nye kliniske forsøg og behandlingsmuligheder for lungekræftpatienter i fremtiden.

Hvert lægemiddel vil kun være effektivt mod den genmutation, som det blev udviklet til. Sundhedspersonalet vil rådgive dig om, hvilken behandling der er den bedste for dig.

Testning til påvisning af biomarkører varierer meget, og retningslinjerne for testning vil variere fra det ene land til det andet og måske endda fra det ene hospital til det andet.

I nogle lande er det rutine for patienter, der har NSCLC at få deres tumorer testet for genmutationer, så læger ved, om et specifikt lægemiddel eller endda et klinisk forsøg for nye lægemidler kan fungerer for dem. Vi anbefaler på det kraftigste, at du beder dit sundhedspersonale om at teste for nogen af de kendte mutationer for at se, om du er kvalificeret til et målrettet behandlingslægemiddel eller et klinisk forsøg.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Prediktive biomarkører i lungekræft.

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Denne informationsbrochure er udarbejdet af sekretariatet for Global Lung Cancer Coalition (GLCC) og revideret af eksperter i lungekræft. For mere information om de tilgængelige support- og informationstjenester i dit land, besøg: www.lungcancercoalition.org Version 1.0 – december 2021.