

Prädiktive Biomarker bei Lungenkrebs



Bei einem prädiktiven Biomarker handelt es sich um ein mikroskopisches Merkmal von Krebszellen, das Ärzten bei der Auswahl der wirksamsten Behandlungen für bestimmte Krebsarten behilflich sein kann.

In unserem täglichen Leben wenden wir, meist unbewusst, eine ähnliche Methode an. Wir nutzen sichtbare Ähnlichkeiten und Unterschiede (sogenannte Marker) in unserem biologischen Aufbau, um bestimmte Entscheidungen zu treffen. Eine Person mit heller Haut und rotem Haar hat beispielsweise bei gleich langem Aufenthalt in der Sonne ein höheres Risiko für einen Sonnenbrand als jemand mit dunkler Haut. Helle Haut könnte man daher als sichtbaren, prädiktiven Marker für das Risiko eines Sonnenbrands bezeichnen. Mithilfe dieser Information (sichtbare helle Haut) lässt sich ein Sonnenbrand vermeiden.

Menschen weisen viele solcher Unterschiede auf. Auch Lungenkrebszellen unterscheiden sich voneinander. Einige dieser Unterschiede lassen sich unter dem Mikroskop erkennen. Jahrzehntlang waren diese sichtbaren Unterschiede das einzige Mittel, um eine bestimmte Art von Tumor (oder Lungenkrebs) von einer anderen zu unterscheiden. Damit konnten wir zwar die Therapien verbessern, aber der Ansatz war nicht sehr präzise und ermöglichte keine personalisierten Behandlungen, d. h. unser Ziel, für jeden Patienten die bestmögliche Behandlung zu finden, blieb unerreicht. Die gute Nachricht: Dank verbesserter Methoden sind wir nun in der Lage, noch kleinere Unterschiede zu erkennen.

Unser Wissen hat sich vor allem in den letzten 15 Jahren in vier wichtigen Bereichen stark erweitert:

- Zunächst einmal sehen Tumorzellen unter einem gewöhnlichen Mikroskop oft völlig gleich aus. Es ist uns jedoch gelungen, auf einigen Tumorzellen noch kleinere Moleküle nachzuweisen, von denen wir jetzt wissen, dass sie zu Wachstum und Vermehrung dieser Zellen führen können.

Bei diesen Molekülen handelt es sich um Proteine. Diese Proteine spielen eine wichtige Rolle im Körper, da sie die meiste Arbeit in den Zellen verrichten und für die Struktur, Funktion und Regulierung der körpereigenen Gewebe und Organe erforderlich sind.

- Der nächste große Fortschritt war die Erkenntnis, dass diese krebsauslösenden Proteine nur in Zellen vorhanden sind, die auch Veränderungen in ihrer DNA, den Bausteinen all unserer Zellen, aufweisen. Die DNA fügt sich zu einzigartigen, wiederkehrenden Sequenzen oder Codes zusammen, die dem Körper sagen, wie er alle seine Proteine herstellen soll. Sie verhält sich ein bisschen wie ein Rezeptbuch. Unser Körper braucht diese Codes, um verschlissenes Gewebe und Mechanismen in unseren Zellen aufzubauen oder zu ersetzen.

Wenn es zu einer Veränderung des DNA-Codes kommt – die Gründe dafür sind noch unklar – fügen sich die Bausteine manchmal in einer anderen Reihenfolge zusammen und die Zellen beginnen, abnormale Proteine zu bilden. Das Kopieren der DNA-Codes für den Aufbau und die Replikation der Zellen Tag für Tag und jahrein, jahraus ist ein komplexer Prozess – und manchmal kommt es zu Fehlern, insbesondere aufgrund derartiger Veränderungen oder anderer Auslöser.

- Es wurden Tests, sogenannte Biomarker, entwickelt, mit denen einige der wichtigen Veränderungen in der DNA von Krebszellen identifiziert werden können; diese werden nun routinemäßig in der klinischen Versorgung eingesetzt.

- Der letzte wichtige Schritt war die Entwicklung einer Reihe von neuen Medikamenten, die gezielt auf die durch diese DNA-Veränderungen entstehenden abnormen Proteine wirken. Sobald wir den Code kennen, sind wir in der Lage, die bestmögliche Behandlung anzubieten.

- Veränderungen in der Tumorzellen-DNA werden als Mutationen bezeichnet. Diese Mutationen dienen als Biomarker, weil sie uns dabei helfen, die Tumorzellen eines bestimmten Lungenkrebses von anderen Arten zu unterscheiden.

- Es handelt sich dabei um prädiktive Biomarker, denn sie geben Ihrem Behandlungsteam Aufschluss darüber, wie sich der Tumor wahrscheinlich verhalten wird und welche Behandlung für Sie am besten geeignet ist.

- Der DNA-Code von Tumoren ist viel weniger stabil als der von normalem Körpergewebe. Im Verlauf der Behandlung kann es manchmal zu weiteren Veränderungen der Tumor-DNA kommen.

• Der DNA-Code von Tumoren ist viel weniger stabil als der von normalem Körpergewebe. Im Verlauf der Behandlung kann es manchmal zu weiteren Veränderungen der Tumor-DNA kommen. Das kann bedeuten, dass Ihr Behandlungsteam die Entnahme einer weiteren Probe des Tumorgewebes (Biopsie) in Erwägung zieht, um die DNA erneut zu testen und sicherzustellen, dass Sie immer noch die bestmögliche Behandlung erhalten bzw. ob eine andere Therapie für Sie jetzt eher in Frage käme.

Es gibt viele verschiedene Arten von Lungenkrebs. Die beiden Haupttypen sind der nicht-kleinzellige Lungenkrebs (NSCLC) und der kleinzellige Lungenkrebs (SCLC). Die am häufigsten vorkommende Art ist der NSCLC.

Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs

Der NSCLC kann in 3 Typen unterteilt werden:

- Das **Adenokarzinom**, von dem Frauen etwas häufiger betroffen sind. Es handelt sich außerdem um die häufigste Form von Lungenkrebs bei Menschen unter 45 Jahren und tritt in etwa 50 % aller Fälle von NSCLC auf. Es kommt häufiger in den äußeren Teilen der Lunge vor und entwickelt sich aus einer bestimmten Art von schleimbildenden Zellen, was zu einem chronischen Husten führen kann.
- **Großzelliges Karzinom**: Diese Art von Lungenkrebs neigt zu schnellem Wachstum und entsteht oft in den großen Atemwegen. Es tendiert dazu, sich bereits in einem früheren Stadium außerhalb der Lunge auszubreiten.
- Das **Plattenepithelkarzinom** ist die in Großbritannien am häufigsten vorkommende Form von Primärtumoren der Lunge und bildet sich häufig in den großen, zentralen Atemwegen.

| Biomarker | Geschätzte Häufigkeit bei NSCLC-Adenokarzinom |
|------------------------------|---|
| EGFR-sensibilisierend | 15 % |
| EGFR sonstige | 2 % |
| KRAS | 25 % |
| ALK | 7 % |
| HER2 | 2 % |
| BRAFV600E | 2 % |
| BRAF sonstige | 1 % |
| ROSI | 2 % |
| RET | 2 % |
| NTRK1 | 0-5 % |
| MET | 3 % |
| MAP2K1 | 0-5 % |
| PIK3CA | 1 % |
| NRAS | 0-5 % |
| >1 Mutation | 3 % |
| Unbekannt | 31 % |

Referenzwerte nach Hirsch F, et al. *New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. Lancet. Vol 388. September 3, 2016*

Es werden immer wieder neue NSCLC-Biomarker entwickelt, wobei die folgenden derzeit am weitesten verbreitet sind:

EGFR

Das EGFR-Gen produziert ein Protein, das auf der Oberfläche von Zellen vorkommt und diese bei Wachstum und Teilung unterstützt. Einige NSCLC-Zellen verfügen über eine zu große Menge dieses Proteins, wodurch sie schneller als gewöhnlich wachsen. Diese Mutation tritt häufiger bei Menschen asiatischer Herkunft, Frauen und absoluten Nichtrauchern auf.

ALK-Fusionen

Diese Mutation entsteht, wenn es zur Fusion von zwei Genen (wie EML4 und ALK) kommt und dadurch die Aktivität des ALK-Onkogens erhöht wird. Sie kommt vor allem bei jüngeren Menschen (in der Regel 55 Jahre und jünger) und absoluten Nichtrauchern vor.

MET

Es gibt verschiedene Arten von MET-Genen. Diese treten eher bei aktiven und ehemaligen Rauchern auf als bei absoluten Nichtrauchern.

RET

RET-Fusionen entstehen, wenn sich Teile von zwei verschiedenen Genen zu einem Fusionsgen zusammenfügen. Fusionsgene und die daraus entstehenden Fusionsproteine können zur Entwicklung bestimmter Krebsarten führen. Diese Genmutation wird von Eltern an ihre Kinder weitergegeben. Enge Verwandte von Personen mit diesem Gen können sich darauf testen lassen.

ROSI

Wie die ALK-Fusionen entstehen ROSI-Fusionen, wenn das ROSI-Gen und ein zweites Gen auseinanderbrechen und miteinander verbunden werden.

KRAS

Die KRAS-Genmutation tritt häufiger bei Rauchern auf.

NTRK

NTRK-Fusionen entstehen, wenn ein Teil des NTRK-Gens mit einem Teil eines anderen Gens fusioniert oder sich verbindet und so Zellwachstum und Krebs verursacht. Es gibt keinen bestimmten Patiententyp, der ein erhöhtes Risiko für eine NTRK-Genfusion aufweist.

BRAF

Diese Mutation liefert Anweisungen für die Herstellung eines Proteins, das chemische Signale in die Zelle leitet. In einem Krebsgeschwür kann dieses Signal zur Teilung der Zellen und damit zum Wachstum des Krebses führen. Sie tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf und betrifft in der Regel aktive oder ehemalige Raucher.

PD-L1

Eine der Aufgaben des körpereigenen Immunsystems ist es, geschädigte Zellen, wie z. B. Krebszellen, zu zerstören. Allerdings gelingt es Krebszellen manchmal, das Immunsystem so täuschen, dass es sie für normale Zellen hält, die nicht angegriffen werden sollten. Dadurch können diese wachsen und sich ausbreiten. Dies erfolgt unter anderem durch sogenannte Checkpoint-Proteine.

PD-L1 kommt auf der Oberfläche von normalem Gewebe und gesunden Zellen vor. Aber einige Krebsarten tarnen sich, indem sie ihr eigenes PD-L1 bilden. Diese Zellen werden dann von den Checkpoints nicht erkannt, weshalb das Immunsystem sie nicht zerstört. So können die Krebszellen ihr Wachstum unentdeckt fortsetzen, ohne dass dieses verlangsamt oder gestoppt wird.

Bei der Immuntherapie, manchmal auch als Immunonkologie (IO) bezeichnet, handelt es sich um eine Behandlungsmethode für nicht-kleinzelligen Lungenkrebs, die das Immunsystem reaktiviert und ihm dabei hilft, abnormale Krebszellen zu erkennen und anzugreifen.

| PD-L1-Expression | Geschätzte Häufigkeit bei NSCLC-Adenokarzinom |
|------------------|---|
| | 33 % : >50 % Tumoranteil (TPS) |
| | 30 % : 1-49 % TPS |
| | 37 % : <1 % TPS |

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

Kleinzelliger Lungenkrebs

Diese Art von Lungenkrebs besteht aus kleinen runden Zellen, die fleischige Klumpen bilden und normalerweise in den großen Atemwegen ihren Anfang nehmen. Die Zelle vermehrt sich, wächst sehr schnell und kann auf Lymphknoten und/oder andere Organe im Körper übergreifen.

Bisher gibt es noch keine Biomarker für die Therapieplanung bei SCLC, aber dies kann sich im Lauf der weiteren Forschung in diesem Bereich ändern.

Warum Sie Ihren Lungenkrebs-Biomarker ermitteln lassen sollten

Da ständig weitere medikamentöse Therapien entwickelt werden, sind in Zukunft neue klinische Studien und Behandlungsmöglichkeiten für Lungenkrebspatienten zu erwarten. Jedes dieser Medikamente wird nur gegen die Genmutation wirksam sein, für die es entwickelt wurde. Ihr Arzt berät Sie, welche Behandlung für Sie am besten geeignet ist.

Die Tests zum Nachweis von Biomarkern sind sehr unterschiedlich, wobei die Richtlinien von Land zu Land und unter Umständen sogar von einem Krankenhaus zum anderen variieren.

In einigen Ländern ist es üblich, Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) auf Genmutationen zu testen, um den Ärzten Hinweise darauf zu geben, ob ein bestimmtes Medikament oder sogar eine klinische Studie für neue Medikamente zur Behandlung geeignet ist. Wir empfehlen Ihnen dringend, Ihren Arzt zu bitten, Sie auf eine der bekannten Mutationen zu testen, um festzustellen, ob Sie für eine gezielte Therapie oder eine klinische Studie in Frage kommen.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Prädiktive Biomarker bei Lungenkrebs.

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Dieses Informationsblatt wurde vom Sekretariat der Global Lung Cancer Coalition (GLCC) erstellt und von Lungenkrebsexperten überprüft. Weitere Informationen zu den in Ihrem Land verfügbaren Support- und Informationsdiensten finden Sie unter: www.lungcancercoalition.org Version 1.0 – März 2022.