

Voorspellende biomarkers bij longkanker



Een voorspellende biomarker is een microscopisch kenmerk van kankercellen dat kan worden gebruikt om oncologen te helpen bij het kiezen van de meest effectieve behandelingen voor sommige vormen van kanker.

Hoewel je het misschien niet denkt, gebruiken we iets soortgelijks in ons dagelijks leven. We gebruiken zichtbare overeenkomsten en verschillen (markers) in onze biologische samenstelling om enkele keuzes te maken. Iemand met een lichte huid en rood haar loopt bijvoorbeeld meer risico op zonnebrand dan iemand met een donkere huid wanneer deze gedurende dezelfde periode aan de zon wordt blootgesteld. Een lichte huid kan een voorspellende marker genoemd worden voor het risico op zonnebrand, en iets dat we kunnen zien. Met behulp van deze informatie (waarneembare lichte huid) kunnen mensen zonnebrand voorkomen.

Mensen hebben veel verschillen zoals deze. Longkankercellen hebben ook verschillen. Sommige van die verschillen zijn te zien onder een microscoop. Decennialang waren deze waarneembare verschillen alles wat we hadden om de ene soort tumor (of soort longkanker) van de andere te scheiden. Hoewel we hierdoor de behandelingen konden verbeteren, was de aanpak niet erg precies en stond deze niet toe dat behandelingen werden gepersonaliseerd – dat wil zeggen, ons doel om elke patiënt af te stemmen op de best mogelijke behandeling voor haar/hem. Het goede nieuws is dat we dit nu beter kunnen doen omdat we nog kleinere verschillen kunnen detecteren.

Onze kennis is, met name in de afgelopen 15 jaar, sterk uitgebreid op vier belangrijke manieren:

- Ten eerste kunnen tumorcellen er onder een gewone microscoop hetzelfde uitzien. We hebben echter nog kleinere moleculen kunnen detecteren op sommige tumorcellen waarvan we nu weten dat ze deze cellen kunnen laten groeien en vermenigvuldigen.

Deze moleculen zijn eiwitten. Eiwitten die een belangrijke rol spelen in het lichaam en het meeste werk doen in cellen, en die nodig zijn voor de structuur, het functioneren en reguleren van de weefsels en organen van het lichaam.

- De volgende belangrijke vooruitgang was het vaststellen dat deze kankerwerkende eiwitten alleen in cellen aanwezig waren die ook veranderingen in hun DNA, de bouwstenen van al onze cellen, vertoonden. DNA verenigt zich in unieke, herhaalbare opeenvolgingen, of codes, die het lichaam vertellen hoe al diens eiwitten moeten worden gemaakt. Het lijkt een beetje op een receptenboek. We hebben deze codes nodig voor ons lichaam om versleten weefsel en mechanismen in onze cellen te maken of te vervangen.

Als een DNA-code wordt gewijzigd, waarvan de redenen onzeker blijven, kunnen de bouwstenen in een andere volgorde aan elkaar worden gekoppeld en kunnen cellen abnormale eiwitten gaan vormen. Het kopiëren van de DNA-codes om cellen te bouwen en te repliceren dag na dag, jaar na jaar is zelf een complex proces en soms treedt er een fout op, in het bijzonder na dergelijke blootstellingen of andere triggers.

- Er werden tests ontwikkeld, biomarkers genaamd, die een aantal van deze belangrijke veranderingen in kanker-DNA konden identificeren en deze kunnen nu routinematig in de klinische zorg worden gebruikt.

- De laatste en belangrijke stap was een reeks nieuwe medicamenteuze behandelingen die zich richten op de abnormale eiwitten die door deze DNA-veranderingen worden gecreëerd. Zodra we de code kennen, kan de allerbeste behandeling worden aangeboden.

- De veranderingen in tumorcel-DNA worden mutaties genoemd. Deze mutaties zijn biomarkers omdat ze ons helpen om de ene soort tumorcel van longkanker te onderscheiden van de andere.

- Belangrijk is dat ze voorspellende biomarkers zijn omdat ze je oncologieteam informeren over hoe de tumor zich waarschijnlijk zal gedragen en wat je beste behandeling kan zijn.

- De DNA-code van tumoren is veel minder stabiel dan in normale lichaamsweefsels. Tijdens de behandeling kunnen er zich soms verdere veranderingen in tumor-DNA voordoen.

- Belangrijk is dat ze voorspellende biomarkers zijn omdat ze je oncologieteam informeren over hoe de tumor zich waarschijnlijk zal gedragen en wat je beste behandeling kan zijn.

- De DNA-code van tumoren is veel minder stabiel dan in normale lichaamsweefsels. Tijdens de behandeling kunnen er zich soms verdere veranderingen in tumor-DNA voordoen. Dit kan betekenen dat je oncologieteam kan overwegen om een ander monster van tumorweefsel (biopsie) te nemen en het DNA opnieuw te testen om er zeker van te zijn dat je nog steeds de beste behandeling krijgt of een andere behandeling nu beter zou zijn.

Er zijn veel soorten longkanker. De twee hoofdsoorten zijn niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en kleincellige longkanker (SCLC). De meest voorkomende soort is NSCLC.

Niet-kleincellig longcarcinoom

NSCLC kan worden opgesplitst in 3 types:

- **Adenocarcinoom** komt een beetje vaker voor bij vrouwen en is ook de meest voorkomende vorm van longkanker bij mensen onder de 45 en wordt gezien in ongeveer 50% van alle gevallen van NSCLC. Dit type wordt vaker gezien in de buitenste delen van de long en ontwikkelt zich uit een bepaald type cel dat slijm produceert en kan leiden tot een chronische hoest.

- **Grootcellig carcinoom** dit type longkanker heeft de neiging om vrij snel te groeien en ontstaat vaak in de grotere luchtwegen. Dit type heeft de neiging om zich reeds in een vroeg stadium buiten de longen te verspreiden.

- **Plaveiselcelcarcinoom** is de meest voorkomende vorm van primaire longkanker in het Verenigd Koninkrijk en vormt zich vaak in de grotere, meer centrale luchtwegen.

Biomarkers	Geschatte frequentie in NSCLC adenocarcinoom
EGFR-sensibiliserend	15%
EGFR overige	2%
KRAS	25%
ALK	7%
HER2	2%
BRAF V600E	2%
BRAF overige	1%
ROSI	2%
RET	2%
NTRK1	0-5%
MET	3%
MAP2K1	0-5%
PIK3CA	1%
NRAS	0-5%
>1 mutatie	3%
Onbekend	31%

Referentie uit Hirsch F, et al. Nieuwe en opkomende gerichte behandelingen bij gevorderde niet-kleincellige longkanker. Lancet. Vol 388. 3 september 2016

Nieuwe NSCLC biomarkers blijven opduiken, maar de meest voorkomende biomarkers op dit moment zijn:

EGFR

Het EGFR-gen produceert een eiwit dat op het oppervlak van cellen wordt aangetroffen en dat hen helpt te groeien en te delen. Sommige NSCLC-cellen hebben te veel van dit eiwit waardoor ze sneller groeien dan normaal. Deze vorm van mutatie komt vaker voor bij mensen van Aziatische afkomst, vrouwen en niet-rokers.

ALK-fusies

Deze mutatie treedt op wanneer twee genen (zoals EML4 en ALK) versmelten en de activiteit van het ALK-oncogeen toeneemt. Deze komt meestal voor bij jongere mensen (meestal 55 jaar en jonger) en niet-rokers.

MET

Er zijn verschillende soorten MET-genen, die voorkomen bij mensen die huidige of voormalige rokers zijn, in plaats van bij niet-rokers.

RET

RET-fusies treden op door delen van twee verschillende genen samen te voegen om een fusiegen te vormen. Fusiegenen en het fusie-eiwit dat daaruit voortkomt, kunnen leiden tot de ontwikkeling van bepaalde soorten kanker. Deze genmutatie wordt doorgegeven van ouder op kind. Nauwe verwanten van mensen met dit gen kunnen worden getest om te zien of ze het hebben.

ROSI

ROSI-fusies, zoals ALK-fusies, worden gevormd wanneer het ROSI-gen en een tweede gen uit elkaar breken en samengevoegd raken.

KRAS

De KRAS-genmutatie komt vaker voor bij mensen die roken.

NTRK

NTRK-fusies worden gevormd wanneer een deel van het NTRK-gen en een deel van een ander gen samensmelten of samenvoegen en celgroei en kanker veroorzaken. Er is niet één type patiënt met de meeste kans op een NTRK-genfusie.

BRAF

Deze mutatie geeft instructies voor het maken van een eiwit dat helpt bij het binnendringen van chemische signalen in cellen. Bij een kankertumor kan dit signaal ervoor zorgen dat cellen zich delen en kanker groeit. Deze komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en heeft de neiging om huidige of voormalige rokers te treffen.

PD-L1

Een van de taken van het immuunsysteem van het lichaam is het vernietigen van beschadigde cellen, zoals kankercellen. Kankercellen kunnen echter soms manieren vinden om het immuunsysteem te laten denken dat ze normale cellen zijn en niet moeten worden aangevallen. Hierdoor kunnen ze groeien en zich verspreiden. Een manier waarop dit gebeurt is via eiwitten genaamd checkpoint-eiwitten.

PD-L1 wordt gevonden op normaal weefseloppervlak en gezonde cellen en sommige kankers vermommen zich door hun eigen PD-L1 te maken. Deze cellen worden dan niet gespot door de checkpoints wat betekent dat het immuunsysteem ze niet vernietigt. Onopgemerkt kunnen de kankercellen blijven groeien zonder te worden vertraagd of gestopt.

Immunotherapie, soms ook wel immuno-oncologische therapie (IO) genoemd, is een soort behandeling voor NSCLC die het immuunsysteem activeert en het helpt om de abnormale kankercellen te herkennen en aan te vallen.

PD-L1-expressie	Geschatte frequentie in NSCLC adenocarcinoom
	33% : > 50% tumor-proporitiescore (TPS)
	30% : 1-49% TPS
	37% : <1% TPS

Referentie uit *Het evoluerende landschap van biomarkertesten voor niet-kleincellige longkanker in Europa*. Auteur Keith M Kerr et al <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Kleincellige longkanker

Dit type longkanker bestaat uit kleine ronde cellen die vlezige brokken vormen en meestal beginnen in de grotere luchtwegen. De cel reproduceert en groeit zeer snel en kan zich verspreiden naar de lymfeklieren en/of andere organen in het lichaam.

Er zijn nog geen biomarkers om therapieplanning in SCLC te begeleiden, maar dit kan veranderen naarmate verder onderzoek op dit gebied vordert.

Waarom is het nuttig om uit te zoeken welke biomarker voor longkanker je hebt?

Er worden voortdurend meer medicamenteuze therapieën ontwikkeld en we kunnen in de toekomst nieuwe klinische studies en behandelingsopties voor longkankerpatiënten verwachten. Elk geneesmiddel zal alleen effectief zijn tegen de genmutatie waarvoor het is ontwikkeld. Je zorgverlener zal je adviseren over welke behandeling het beste voor je is.

De tests voor het opsporen van biomarkers lopen sterk uiteen en de richtsnoeren voor het testen zullen verschillen van land tot land en misschien zelfs van ziekenhuis tot ziekenhuis.

In sommige landen is het routinematig voor patiënten met NSCLC om hun tumoren te laten testen op genmutaties, zodat artsen weten of een specifiek geneesmiddel of zelfs een klinische proef voor nieuwe geneesmiddelen voor hen zou kunnen werken. We raden je ten zeerste aan je zorgverlener te vragen om te testen op een van de bekende mutaties en zo te zien of je in aanmerking komt voor een gericht geneesmiddel voor therapie of een klinisch onderzoek.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Voorspellende biomarkers bij longkanker.

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Deze informatiebrochure is opgesteld door het secretariaat van de Global Lung Cancer Coalition (GLCC) en beoordeeld door longkankerdeskundigen. Ga voor meer informatie over de ondersteunings- en informatiediensten die in je land beschikbaar zijn naar: www.lungcancercoalition.org Versie 1.0 – maart 2021.