

Predvidljivi biomarkerji pri raku pljuč



Predvidljivi biomarker je mikroskopska značilnost rakavih celic, ki se lahko uporablja za pomoč zdravnikom za zdravljenje raka pri izbiri najučinkovitejših zdravil za nekatere vrste raka.

Čeprav morda ne mislite tako, uporabljamo nekaj podobnega v našem vsakdanjem življenju. Vidne podobnosti in razlike (markerje) v naši biološki sestavi uporabljamo, da sprejmemo nekatere odločitve. Na primer, oseba s svetlo kožo in rdečimi lasmi bo bolj ogrožena zaradi sončnih opeklin kot oseba, ki ima temno kožo, ko je izpostavljena soncu v istem obdobju. Svetli koži bi lahko rekli predvidljivi marker za nevarnost sončnih opeklin in je nekaj, kar lahko vidimo. Z uporabo teh informacij (vidna svetla koža) se lahko ljudje izognejo sončnim opeklinam.

Ljudje imajo veliko takšnih razlik. Tudi rakave celice pljuč se razlikujejo. Nekatere od teh razlik je mogoče videti pod mikroskopom. Desetletja so bile te opazne razlike vse, kar smo imeli na voljo za ločevanje ene vrste tumorja (ali vrste pljučnega raka) od drugega. Čeprav so nam pomagale izboljšati zdravljenje, pristop ni bil zelo natančen in ni omogočal personalizacije zdravljenja – to je naš cilj, da vsakega pacienta uskladimo z najboljšim možnim zdravljenjem zanj. Dobra novica je, da lahko to zdaj delamo bolje, ker lahko zaznamo še manjše razlike.

Naše znanje se je zelo razširilo, zlasti v zadnjih 15 letih, in sicer na štiri pomembne načine:

- Prvič, pod običajnim mikroskopom lahko tumorske celice izgledajo enako. Vendar smo uspeli odkriti še manjše molekule na nekaterih tumorskih celicah, za katere zdaj vemo, da lahko povzročijo rast in razmnoževanje teh celic.

Te molekule so beljakovine. Beljakovine, ki imajo pomembno vlogo v telesu, opravljajo večino dela v celicah in so potrebne za strukturo, delovanje in regulacijo telesnih tkiv in organov.

- Naslednji večji napredek je bilo razumevanje, da so te beljakovine, ki spodbujajo raka, prisotne le v celicah, ki so prav tako pokazale spremembe v njihovi DNK, gradniku vseh naših celic. DNK se združuje v edinstvena, ponovljiva zaporedja ali kode, ki telesu povedo, kako naj ustvari vse svoje beljakovine. Podobna je knjigi receptov. Te kode potrebujemo zato, da naša telesa ustvarijo ali zamenjajo obrabljeno tkivo in stroje v naših celicah.

Če se spremeni koda DNK, razlogi za to pa ostajajo negotovi, se lahko gradniki povežejo v drugačnem vrstnem redu in celice lahko začnejo ustvarjati nenormalne beljakovine. Kopiranje kod DNK za gradnjo in razmnoževanje celic dan za dnem, leto za letom je sam po sebi zapleten proces in včasih se pojavi napaka, zlasti po takih izpostavljenostih ali drugih sprožilcih.

- Razviti so bili testi, imenovani biomarkerji, ki bi lahko identificirali nekatere od teh pomembnih sprememb v DNK rakavih celic in jih je zdaj mogoče rutinsko uporabljati v klinični negi.

- Zadnji in pomemben korak je bila vrsta novih zdravil, ki se osredotočajo na nenormalne beljakovine, ki nastanejo zaradi teh sprememb DNK. Ko poznamo kodo, lahko ponudimo najboljše zdravljenje.

- Spremembe v DNK tumorskih celic se imenujejo mutacije. Te mutacije so biomarkerji, ker nam pomagajo, da ločimo eno vrsto tumorskih celic pljučnega raka od druge.

- Pomembno je to, da gre za predvidljive biomarkerje, ker obvestijo vašo ekipo za zdravljenje raka o tem, kako se bo tumor verjetno obnašal in katero je vaše najboljše zdravljenje.

- Koda DNK tumorjev je veliko manj stabilna kot v običajnih telesnih tkivih. Med zdravljenjem se lahko pojavijo nadaljnje spremembe v DNK tumorja.

- Pomembno je to, da gre za predvidljive biomarkerje, ker obvestijo vašo ekipo za zdravljenje raka o tem, kako se bo tumor verjetno obnašal in katero je vaše najboljšo zdravljenje.

- Koda DNK tumorjev je veliko manj stabilna kot v običajnih telesnih tkivih. Med zdravljenjem se lahko včasih pojavijo nadaljnje spremembe v DNK tumorja. To lahko pomeni, da bo vaša ekipa za zdravljenje raka morda razmislila o pridobitvi drugega vzorca tumorskega tkiva (biopsija), da bi ponovno testirali DNK in se prepričali, ali še vedno prejimate najboljšo zdravljenje oz. ali bi bilo zdaj boljše drugo zdravljenje.

Obstaja veliko vrst pljučnega raka. Dve glavni vrsti sta nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC) in drobnocelični pljučni rak (SCLC). Najpogostejši tip je NSCLC.

Nedrobnocelični rak pljuč

NSCLC je mogoče razdeliti na 3 tipe:

- **Adenokarcinom** je malo pogostejši pri ženskah in je tudi najpogostejša vrsta pljučnega raka pri ljudeh, mlajših od 45 let, ter se pojavlja v približno 50 % vseh primerov nedrobnoceličnega pljučnega raka. Pogosteje se pojavlja v zunanjih delih pljuč in se razvije iz določene vrste celic, ki proizvajajo sluz in lahko privedejo do kroničnega kašlja.
- **Velikocelični rak** ta vrsta pljučnega raka je nagnjena k precej hitri rasti in se pogosto pojavi v večjih zračnih prehodih. Navadno se v zgodnejši fazi širi zunaj pljuč.
- **Skvamozni celični karcinom** je najpogostejša vrsta primarnega pljučnega raka v Združenem kraljestvu in pogosto nastane v večjih, bolj centralnih dihalnih poteh.

Biomarkerji	Ocenjena pogostnost v adenokarcinom NSCLC
Občutljivost na EGFR	15 %
EGFR drugo	2 %
KRAS	25 %
ALK	7 %
HER2	2 %
BRAFV600E	2 %
BRAF drugo	1 %
ROSI	2 %
RET	2 %
NTRK1	0-5 %
MET	3 %
MAP2K1	0-5 %
PIK3CA	1 %
NRO	0-5 %
>1 mutacija	3 %
Neznano	31 %

Sklicevanje na Hirsch F, et al. *Novo in nastajajoče ciljno zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka. Lancet. Vol. 388. 3. september 2016*

Še naprej se pojavljajo novi biomarkerji NSCLC, vendar so trenutno najpogostejši biomarkerji:

EGFR

Gen EGFR proizvaja beljakovino, ki se nahaja na površini celic in jim pomaga pri rasti in delitvi. Nekatere celice NSCLC imajo preveč tega proteina, zaradi česar rastejo hitreje kot običajno. Ta oblika mutacije je pogostejša pri ljudeh azijskega porekla, ženskah in tistih, ki niso nikoli kadili.

ALK fuzije

Ta mutacija se pojavi, ko se dva gena (kot sta EML4 in ALK) združita in se poveča aktivnost onkogenega ALK. Najpogosteje ga najdemo pri mlajših (običajno 55 let in manj) in tistih, ki niso nikoli kadili.

MET

Obstaja več različnih vrst MET gena, ki se pojavlja pri ljudeh, ki so sedanji ali pretekli kadilci, namesto pri tistih, ki niso nikoli kadili.

RET

RET fuzije se pojavijo z združitvijo delov dveh različnih genov, ki tvorita fuzijski gen. Fuzijski geni in fuzijske beljakovine, ki izhajajo iz njih, lahko privedejo do razvoja nekaterih vrst raka. Ta mutacija gena se prenese s starša na otroka. Bližnji sorodniki tistih s tem genom se lahko testirajo, da bi ugotovili, če ga imajo.

ROSI

ROSI fuzije, kot so ALK fuzije, nastanejo, ko se ROSI gen in drugi gen razpadeta in združita.

KRAS

Mutacijo gena KRAS pogosteje najdemo pri kadilcih.

NTRK

NTRK fuzije nastanejo, ko se del gena NTRK in del drugega gena združita in povzročita rast celic in raka. Ne obstaja ena vrsta bolnikov, ki imajo najverjetneje fuzijo genov NTRK.

BRAF

Ta mutacija vsebuje navodila za izdelavo beljakovine, ki pomaga kemičnim signalom vstopiti v celice. Pri rakavem tumorju lahko ta signal povzroči delitev celic in rast raka. Pogostejši je pri ženskah kot pri moških, tako pri sedanjih kot nekdanjih kadilcih.

PD-L1

Ena od nalog telesnega imunskega sistema je uničiti poškodovane celice, kot so rakave celice. Vendar pa lahko rakave celice včasih najdejo načine, da preslepijo imunski sistem, tako da misli, da so normalne celice in jih ne sme napadati. To jim omogoča, da rastejo in se širijo. Eden od načinov, kako se to zgodi, je preko beljakovin, imenovanih kontrolne točke beljakovin.

PD-L1 najdemo na normalni površini tkiva in zdravih celicah, nekatere vrste raka pa se prikrijejo z ustvarjanjem lastnega PD-L1. Teh celic nato kontrolne točke ne opazijo, kar pomeni, da jih imunski sistem ne uniči. Neodkrite rakave celice lahko še naprej rastejo, ne da bi se upočasnile ali ustavile.

Imunoterapija, včasih imenovana tudi imunska onkologija (IO) je vrsta zdravljenja NSCLC, ki reaktivira imunski sistem in mu pomaga prepoznati in napasti nenormalne rakave celice.

Ekspresija PD-L1	Ocenjena pogostnost v adenokarcinom NSCLC
	33 % : >50 % ocena sorazmerja (TPS)
	30 % : 1-49 % TPS
	37 % : <1 % TPS

Sklicevanje na Razvoj biomarkerskega testiranja za nedrobnocelični pljučni rak v Evropi. Avtor Keith M Kerr et al <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Drobnocelični pljučni rak

Ta vrsta pljučnega raka je sestavljena iz majhnih okroglih celic, ki tvorijo mesnate bule in se običajno začnejo v večjih dihalnih poteh. Celica se razmnožuje in raste zelo hitro ter se lahko razširi na bezgavke in/ali druge organe v telesu.

V SCLC še ni biomarkerjev, ki bi vodili načrtovanje zdravljenja, vendar se to lahko spremeni z nadaljnjim napredovanjem raziskav na tem področju.

Zakaj je koristno ugotoviti, kateri biomarker pljučnega raka imate?

Ves čas se razvija vse več terapij z zdravili in v prihodnosti lahko pričakujemo nova klinična preskušanja ter možnosti zdravljenja za bolnike s pljučnim rakom.

Vsako zdravlilo bo učinkovito le proti genski mutaciji, za katero je bilo razvito. Zdravstveni delavec vam bo svetoval, katero zdravljenje je najboljše za vas.

Testiranje za odkrivanje biomarkerjev se zelo razlikuje, smernice za testiranje pa se razlikujejo od države do države in morda celo od ene bolnišnice do druge.

V nekaterih državah je rutina, da bolniki, ki imajo NSCLC, testirajo svoje tumorje na genske mutacije, tako da zdravniki vedo, ali bi jim določeno zdravlilo ali celo klinično preskušanje za nova zdravila lahko pomagalo. Strogo priporočamo, da svojega zdravstvenega delavca prosite, naj vas testira za katero koli znano mutacijo, da bi preverili, ali ste upravičeni do zdravila za ciljno zdravljenje ali klinično preskušanje.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Predvidljivi biomarkerji pri raku pljuč.

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

To informacijsko zloženko je izdal sekretariat Svetovne zveze za boj proti pljučnemu raku (Global Lung Cancer Coalition - GLCC), pregledana pa je bila s strani strokovnjakov za rak pljuč. Za več informacij o podpornih in informacijskih storitvah, ki so na voljo v vaši državi, obiščite: www.lungcancercoalition.org Različica 1.0 – marec 2022.