

Prediktiva biomarkörer i lungcancer



En prediktiv biomarkör är en mikroskopisk egenskap hos cancerceller som kan användas för att hjälpa cancerläkare att välja de mest effektiva behandlingarna för vissa cancerformer.

Även om du kanske inte tror det, använder vi något liknande i våra dagliga liv. Vi använder synliga likheter och skillnader (markörer) i vår biologiska sammansättning för att göra vissa val. Till exempel, en person med ljus hud och rött hår kommer att vara mer i riskzonen för solbränna än någon som har mörk hud, när den utsätts för solen under samma tidslängd. Ljus hud kan kallas en prediktiv markör för risken för solbränna, och något som vi kan se. Med hjälp av denna information (observerbar ljus hud) kan människor undvika solbränna.

Människor har många olikheter som denna. Lungcancerceller har också skillnader. Några av dessa skillnader kan ses under ett mikroskop. I årtionden var dessa observerbara skillnader det enda vi hade för att skilja på en typ av tumör (eller typ av lungcancer) från en annan. Även om de hjälpte oss att förbättra behandlingarna var tillvägagångssättet inte särskilt exakt och gjorde det inte möjligt att anpassa behandlingarna – det vill säga vårt mål att matcha varje patient med bästa möjliga behandling för dem. Den goda nyheten är att vi nu kan göra detta bättre eftersom vi kan upptäcka ännu mindre skillnader.

Vår kunskap har ökat kraftigt, särskilt under de senaste 15 åren, på fyra viktiga sätt:

- För det första, under ett vanligt mikroskop, kan tumörceller se likadana ut. Vi har dock kunnat upptäcka ännu mindre molekyler på vissa tumörceller som vi nu vet kan få dessa celler att växa och föröka sig.

Dessa molekyler är proteiner. Proteiner som spelar en viktig roll i kroppen, gör det mesta av arbetet i celler, och krävs för struktur, funktion och reglering av kroppens vävnader och organ.

- Nästa stora framsteg var förståelsen för att dessa cancerdrivande proteiner endast fanns i celler som också visade förändringar i deras DNA, byggstenarna i alla våra celler. DNA förenas i unika, repeterbara sekvenser, eller koder, som talar om för kroppen hur man gör alla dess proteiner. Det är lite som en receptbok. Vi behöver dessa koder för att våra kroppar ska kunna tillverka eller ersätta utsliten vävnad och maskineri inuti våra celler.

Om en DNA-kod ändras, vars orsaker förblir osäkra, kan byggstenarna länkas samman i en annan ordning och celler kan börja skapa onormala proteiner. Kopiering av DNA-koder för att bygga och replikera celler dag efter dag, år efter år, är i sig en komplex process och ibland uppstår ett fel, särskilt efter sådan exponering eller andra utlösande faktorer.

- Test, så kallade biomarkörer, utvecklades som kunde identifiera några av dessa viktiga förändringar i cancercells-DNA och dessa kan nu användas rutinmässigt i klinisk vård.

- Det sista och viktiga steget var en rad nya läkemedelsbehandlingar som fokuserar på de onormala proteiner som skapas av dessa DNA-förändringar. När vi väl känner till koden kan den allra bästa behandlingen erbjudas.

- Förändringarna i tumörcells-DNA kallas mutationer. Dessa mutationer är biomarkörer eftersom de hjälper oss att skilja en typ av lungcancertumörcell från en annan.

- Viktigt, de är prediktiva biomarkörer eftersom de informerar ditt cancer-team om hur tumören sannolikt kommer att bete sig och vilken din bästa behandling kan vara.

- Tumörernas DNA-kod är mycket mindre stabil än i normal kroppsvävnad. Under behandlingens gång kan ytterligare förändringar i tumörens DNA ibland uppstå.

• Viktigt, de är prediktiva biomarkörer eftersom de informerar ditt cancerteam om hur tumören sannolikt kommer att bete sig och vilken din bästa behandling kan vara.

• Tumörernas DNA-kod är mycket mindre stabil än i normal kroppsvävnad. Under behandlingens gång kan ytterligare förändringar i tumörens DNA ibland uppstå. Detta kan innebära att ditt cancerteam kan överväga att skaffa ett annat prov av tumörvävnad (biopsi) för att återtesta DNA:et för att säkerställa att du fortfarande får den bästa behandlingen eller om en annan behandling nu skulle vara bättre.

Det finns många typer av lungcancer. De två huvudtyperna är icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och småcellig lungcancer (SCLC). Den vanligaste typen är NSCLC.

Icke-småcellig lungcancer:

NSCLC kan delas in i 3 typer:

- **Adenocarcinom** är lite vanligare hos kvinnor och är också den vanligaste typen av lungcancer bland personer under 45 och ses i cirka 50 % av alla fall av NSCLC. Den ses oftare i de yttre delarna av lungorna och utvecklas från en viss typ av cell som producerar slem och kan leda till en kronisk hosta.
- **Storcellig carcinom**, denna typ av lungcancer tenderar att växa ganska snabbt och ofta uppstår i de större luftvägarna. Den tenderar att sprida sig utanför lungorna i ett tidigare skede.
- **Skivepitelcancer** är den vanligaste typen av primär lungcancer i Storbritannien och bildas ofta i de större, mer centrala luftvägarna.

Biomarkörer	Uppskattad frekvens i NSCLC adenokarcinom
EGFR-sensibiliserande	15 %
EGFR övriga	2 %
KRAS	25 %
ALK	7 %
HER2	2 %
BRAFV600E	2 %
BRAF övriga	1 %
ROS1	2 %
RET	2 %
NTRK1	0-5 %
MET	3 %
MAP2K1	0-5 %
PIK3CA	1 %
NRAS	0-5 %
>1 mutation	3 %
Okänd	31 %

Referens från Hirsch F, m.fl Nya och framväxande riktade behandlingar vid avancerad icke-småcellig lungcancer. *Lansett*. Vol 388. 3 september 2016

Nya NSCLC biomarkörer fortsätter att växa fram, men de vanligaste biomarkörerna vid denna tidpunkt är:

EGFR

EGFR-genen producerar ett protein som finns på cellytan och som hjälper dem att växa och dela sig. Vissa NSCLC-celler har för mycket av detta protein vilket gör att de växer snabbare än vanligt. Denna form av mutation är vanligare hos människor av asiatiskt ursprung, kvinnor och aldrig-rökare.

ALK-fusioner

Denna mutation uppstår när två gener (såsom EML4 och ALK) smälter samman och aktiviteten av ALK-onkogen ökar. Det finns mestadels hos yngre människor (vanligen 55 och yngre) och aldrig-rökare.

MET

Det finns flera olika typer av MET-gen, som förekommer i människor som röker eller tidigare varit rökare, snarare än aldrig-rökare.

RET

RET-fusioner sker genom att delar av två olika gener förenas för att bilda en fusionsgen. Fusionsgener och fusionsproteinet som kommer från dem kan leda till utveckling av vissa typer av cancer. Denna genmutation överförs från förälder till barn. Nära släktingar till dem med denna gen kan testas för att se om de har det.

ROS1

ROS1-fusioner, precis som ALK-fusioner, bildas när ROS1-genen och en andra gen bryts isär och förenas.

KRAS

KRAS-genmutationen förekommer oftare hos personer som röker.

NTRK

NTRK-fusioner bildas när en bit av NTRK-genen och en bit av en annan gen fusionerar eller förenas och orsakar celltillväxt och cancer. Det finns ingen enskild patienttyp som har störst sannolikhet att få en NTRK-genfusion.

BRAF

Denna mutation ger instruktioner för att göra ett protein som hjälper kemiska signaler in i celler. I en cancertumör kan denna signal leda till att cellerna delar sig och att cancer växer. Det är vanligare hos kvinnor än män och tenderar att påverka rökare eller tidigare rökare.

PD-L1

Ett av kroppens immunsystemsjobb är att förstöra skadade celler, såsom cancerceller. Men cancerceller kan ibland hitta sätt att lura immunsystemet att tro att de är normala celler och inte bör attackeras. Detta gör att de kan växa och sprida sig. Ett sätt detta händer är genom proteiner som kallas kontrollpunkt-proteiner.

PD-L1 finns på normal vävnadsyta och friska celler och vissa cancerformer döljer sig själva genom att göra sin egen PD-L1. Dessa celler upptäcks då inte av kontrollpunkterna, vilket innebär att immunsystemet inte förstör dem. Oupptäckta cancerceller kan fortsätta att växa utan att saktas ner eller stoppas.

Immunterapi, ibland även kallad immunonkologi (IO), är en typ av behandling för icke-småcellig lungcancer som återaktiverar immunsystemet och hjälper det att känna igen och attackera de onormala cancercellerna.

PD-L1 uttryck	Uppskattad frekvens i NSCLC adenokarcinom
	33 % : >50 % tumör proportionpoäng (TPS)
	30 % : 1-49 % TPS
	37 % : <1 % TPS

Referens från "The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe". Författare Keith M Kerr m.fl <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Småcellig lungcancer

Denna typ av lungcancer består av små runda celler som bildar köttiga klumpar och vanligtvis börjar i de större luftvägarna. Cellen reproducerar och växer mycket snabbt och kan sprida sig till lymfkörtlar och/eller andra organ i kroppen.

Det finns inga biomarkörer för att vägleda terapiplanering i SCLC ännu, men detta kan förändras när ytterligare forskning på detta område fortskrider.

Varför är det bra att ta reda på vilken lungcancerbiomarkör du har?

Fler läkemedelsbehandlingar utvecklas hela tiden och vi kan förvänta oss nya kliniska prövningar och behandlingsalternativ för lungcancerpatienter i framtiden.

Varje läkemedel kommer endast att vara effektivt mot den genmutation för vilken det utvecklades. Din sjukvårdspersonal kommer att ge dig råd om vilken behandling som är den bästa för dig.

Testning för att upptäcka biomarkörer varierar mycket, och riktlinjer för testning kommer att variera från ett land till ett annat och kanske till och med från ett sjukhus till ett annat.

I vissa länder är det rutin för patienter som har NSCLC att få sina tumörer testade för genmutationer så att läkarna vet om ett specifikt läkemedel eller till och med en klinisk prövning för nya läkemedel kan fungera för dem. Vi rekommenderar starkt att du ber din sjukvårdspersonal att testa för någon av de kända mutationerna för att se om du är berättigad till en riktad läkemedelsbehandling eller en klinisk prövning.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Prediktiva biomarkörer i lungcancer.

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Denna informationsbroschyr har tagits fram av sekretariatet för Global Lung Cancer Coalition (GLCC) och granskats av experter på lungcancer. För mer information om de support- och informationstjänster som finns tillgängliga i ditt land, besök: www.lungcancercoalition.org Version 1.0 – mars 2022.