

Прогнозни биомаркери при рак на белия дроб



Прогнозен биомаркер е микроскопична характеристика на раковите клетки, който може да се използва, за да помогне на онколозите да изберат най-ефективните лечения за някои видове рак.

Може и да не сте се замисляли, но ние използваме нещо подобно в ежедневието си. Ние вземаме определени решения въз основа на очевидни прилики и разлики (маркери) в нашите биологични характеристики. Светлокож човек с червена коса например ще бъде по-заstraшен от слънчево изгаряне, отколкото човек с тъмна кожа, когато са изложени на слънце за същото време. Светлата кожа може да се нарече прогнозен маркер за риск от слънчево изгаряне и ние виждаме тази характеристика. Благодарение на тази информация (наблюдение на светлата кожа) хората може да избегнат слънчево изгаряне.

Хората имат много различия като това. Раковите клетки в белите дробове също са различни. Някои от тези разлики може да се видят под микроскоп. В продължение на десетилетия успяхме да различим един тип тумор (или вид рак на белия дроб) от друг въз основа само на тези очевидни разлики. Въпреки че ни помогнаха да подобрим методите на лечение, този подход не беше много точен и не позволяваше персонализиране на лечението, т.е. да се избере най-добрият вариант за всеки пациент. Добрата новина е, че сега можем да подобрим процеса, тъй като сме в състояние да открием дори по-малки разлики.

Нашите познания се задълбочиха значително, особено през последните 15 години, в четири важни области:

- Първо, под нормален микроскоп туморните клетки може да изглеждат еднакви. Въпреки това ние успяхме да открием дори по-малки молекули върху някои туморни клетки, за които сега знаем, че може да помогнат на тези клетки да растат и да се размножават.

Тези молекули са протеини. Протеини, които играят важна роля в организма, изпълнявайки повечето от функциите в клетките, и са необходими за структурата, нормалното функциониране и регулирането на органите и тъканите на тялото.

- Следващата важна стъпка беше да разберем, че тези протеини, насърчаващи рака, се намират само в клетки с промени в ДНК, гравидните елементи на всички клетки в тялото. ДНК е организирана в уникални, повтарящи се последователности или кодове, които казват на тялото как да произвежда всички протеини. Можете да се направи аналогия с книга с рецепти. Тези кодове са необходими на тялото за формиране или замяна на изхабените тъкани и механизми в клетките.

Ако ДНК кодът се промени по неопределени причини, гравидните елементи може да се свържат заедно в различен ред и клетките може да започнат да произвеждат аномални протеини. Копирането на ДНК кодовете за създаване и възпроизвеждане на клетки ден след ден, година след година вече е сложен процес и понякога възниква грешка, особено след такива експозиции или други видове задействане.

- Разработени са тестове, наречени биомаркери, които може да открият някои от тези важни промени в ДНК на раковите клетки и вече може да се използват в рутинната клинична практика.

- Важна последна стъпка е разработването на редица нови лекарствени терапии, които се фокусират върху аномални протеини, създадени поради промени в ДНК. Веднага щом кодът стане известен, ще можем да предложим оптималното лечение.

- Промените в ДНК на туморните клетки се наричат мутации. Тези мутации са биомаркери, защото помагат за разграничаването на един тип клетки от рак на белия дроб от друг.

- Важно е те да са предсказващи биомаркери, тъй като на базата на тези данни онколозите могат да предскажат как ще се развие туморът и какъв подход към лечението ще бъде оптимален.

- ДНК кодът на туморите е много по-малко стабилен, отколкото в нормалните телесни тъкани. Понякога, по време на лечението, в ДНК на тумора може да настъпят допълнителни промени.

• Важно е те да са предсказващи биомаркери, тъй като на базата на тези данни онколозите могат да предскажат как ще се развие туморът и какъв подход към лечението ще бъде оптимален.

• ДНК кодът на туморите е много по-малко стабилен, отколкото в нормалните телесни тъкани. Понякога, по време на лечението, в ДНК на тумора може да настъпят допълнителни промени. След това може да се наложи онколозите да вземат друга проба от туморна тъкан (чрез биопсия) за повторно изследване на ДНК, за да се уверят, че пациентът все още получава оптимално лечение, или да променят подхода на лечение към по-ефективен.

Има много видове рак на белия дроб. Двата основни вида са недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) и дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC). Най-често срещаният тип е NSCLC.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

NSCLC може да се раздели на 3 вида:

• **Аденокарциномът** се среща малко по-често при жени и също така е най-честият вид рак на белия дроб при хора на възраст под 45 години и се наблюдава в около 50% от всички случаи на NSCLC. По-често се среща във външните части на белия дроб и се развива от специфичен тип клетка, която произвежда слуз и може да доведе до хронична кашлица.

• **Едроклетъчен карцином:** Този тип рак на белия дроб има тенденция да расте доста бързо и често се среща в по-големите дихателни пътища. Често се разпространява извън белите дробове на по-ранен етап.

• **Плоскоклетъчният карцином** е най-честият тип първичен рак на белия дроб в Обединеното кралство и често се образува в големите централни дихателни пътища.

Биомаркери	Прогнозна честота при при аденокарцином на NSCLC
Сенсибилизиращи мутации в EGFR	15%
Други EGFR мутации	2%
KRAS	25%
ALK	7%
HER2	2%
BRAF V600E	2%
BRAF други	1%
ROS1	2%
RET	2%
NTRK1	0 - 5%
MET	3%
MAP2K1	0 - 5%
PIK3CA	1%
NRAS	0 - 5%
>1 мутация	3%
Неизвестни	31%

Източник: 1 Hirsch F. et al. Нови и нововъзникващи целеви лечения за недребноклетъчен рак на белия дроб в напреднал стадий. *Lancet*. Том 388. 3 септември 2016 г.

Нови биомаркери за NSCLC продължават да се появяват, но най-често срещаните биомаркери в момента са изброените по-долу:

EGFR

Генът EGFR произвежда протеин, намиращ се на повърхността на клетките, който им помага да растат и да се делят. Някои NSCLC клетки съдържат твърде много от този протеин, което ги кара да растат по-бързо от нормалното. Тази форма на мутация е по-честа при хора от азиатски произход, жени и тези, които никога не са пушили.

ALK сливания

Тази мутация възниква, когато два гена (като EML4 и ALK) се слепят и активността на онкогена ALK се увеличи. Най-често тази мутация се среща при млади хора (обикновено на възраст под 55 години) и тези, които никога не са пушили.

MET

Има няколко различни типа MET ген, по-често срещани при хора, които в момента пушат или са пушили в миналото, отколкото тези, които никога не са пушили.

RET

RET сливания възникват чрез свързване на части от два различни гена един с друг, за да се образува хибриден ген. Слети гени и синтезираните протеини, получени от тях, може да предизвикат развитието на някои видове рак. Тази генна мутация се предава от родител на дете. Близки роднини на хора с гена може да бъдат тествани, за да се види дали го имат.

ROS1

Сливанията на ROS1, подобно на сливания на ALK, се образуват, когато генът ROS1 и втори ген се разпаднат и свързват.

KRAS

Мутацията на гена KRAS се среща по-често при пушачите.

NTRK

NTRK генни сливания се образуват, когато част от NTRK ген и част от друг ген се сливат или свързват, причинявайки клетъчен растеж и рак. Специфичният тип пациенти, които най-вероятно имат сливане на NTRK ген, не е определен.

BRAF

Тази мутация предоставя инструкции за създаване на протеин, който помага на химическите сигнали да навлизат в клетките. При раков тумор този сигнал може да накара клетките да се разделят и да разпространят рака. Тази мутация е по-честа при жените, отколкото при мъжете, и има тенденция да се появява при хора, които пушат сега или са пушили в миналото.

PD-L1

Една от задачите на имунната система на тялото е да елиминира увреждането на клетки, като раковите клетки. Въпреки това понякога раковите клетки може да намерят начини да подмамат имунната система да се преструват на нормални клетки, с които не е нужно да се бори. Това им позволява да растат и да се разпространяват. Това например може да се дължи на протеини, наречени протеини на контролна точка.

PD-L1 протеинът се намира върху нормални тъканни повърхности и в здрави клетки, а някои видове рак се маскират, като произвеждат свой собствен PD-L1. Контролните точки не забелязват такива клетки, така че имунната система не ги унищожава. Неразпознатите ракови клетки може да продължат да растат, без да се забавят или спират.

Имунотерапия, понякога наричана още имуноонкология – вид лечение на NSCLC, което реактивира имунната система, като ѝ помага да разпознава и атакува аномални ракови клетки.

Експресия на PD-L1	Прогнозна честота при в аденокарцином на NSCLC
	33%:>50% тумор съотношение (TPS) 30% : 1 – 49% TPS 37% : <1% TPS

Източник: *The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe (Развитие на областта на анализа на биомаркери, характерни за недребноклетъчния рак на белия дроб в Европа)*. Автор: Keith M Kerr et al
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Дребноклетъчен рак на белия дроб

Този вид рак на белия дроб се състои от малки, кръгли клетки, които образуват месести бучки и обикновено започват да се появяват в големите дихателни пътища. Клетката се размножава и расте много бързо и може да се разпространи до лимфните възли и/или други органи.

Все още не са налични биомаркери, които да насочват планирането на лечението за SCLC, но това може да се промени, тъй като се правят повече изследвания в тази област.

Защо е полезно да се определи какъв биомаркер за рак на белия дроб има пациентът?

През цялото време се разработват все повече лекарствени лечения и може да се очакват нови клинични изпитвания и нови възможности за лечение на пациенти с рак на белия дроб. Всяко лекарство ще бъде ефективно само срещу генната мутация, за която е проектирано. Медицинският специалист ще може да препоръча най-доброто лечение за всеки отделен пациент.

Тестването за биомаркери варира значително и принципите на тестване може да се различават в различните страни и вероятно дори в различните болница.

В някои страни е обичайна практика пациентите с NSCLC да тестват тумори за генни мутации, което позволява на лекарите да определят дали определено лекарство или дори клинично изпитване на нови лекарства може да бъде ефективно за пациента. Настоятелно препоръчваме на пациентите да се свържат със своя медицински специалист, за да поискат тестване за някоя от известните мутации, за да се определи дали лекарството за целева терапия или участието в клинично изпитване би било най-добрият вариант.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Прогностични биомаркери при рак на белия дроб
© Световна коалиция за борба с рака на белия дроб
www.lungcancercoalition.org

Настоящата информационна брошура е съставена от секретариата на Световната коалиция за борба с рака на белия дроб (GLCC) и е прегледана от специалисти в областта на рака на белия дроб. Повече информация относно наличните услуги за оказване на помощ и информация във Вашата страна потърсете на адрес: www.lungcancercoalition.org

Версия 1.0 – март 2022 г.