

10^e Post O.N.S. Meeting



Ted Goossens
Verpleegkundig specialist Oncologie
SJG Weert

Biomarkers



BIOMARKERS,
PERSONALISED MEDICINE EN
(BIOBANKING)

Biomarkers



Indeling:

- Definitie
- Geschiedenis
- Plaats in diagnostiek en therapie
- Vertaling naar de praktijk

Biomarkers



Definitie biomarker (1)

A biological molecule found in blood, other body fluids, or tissues that is a sign of a normal or abnormal process, or of a condition or disease. A biomarker may be used to see how well the body responds to a treatment for a disease or condition. Also called molecular marker and signature molecule.

<http://cancer.gov/dictionary>

Biomarkers



Definitie biomarker (2)

Een kenmerk dat objectief gemeten en beoordeeld kan worden als een indicator van normale biologische processen, pathogene processen of farmacologische responsen op een therapeutische interventie.

Bron: Biomarkers working group

Biomarkers



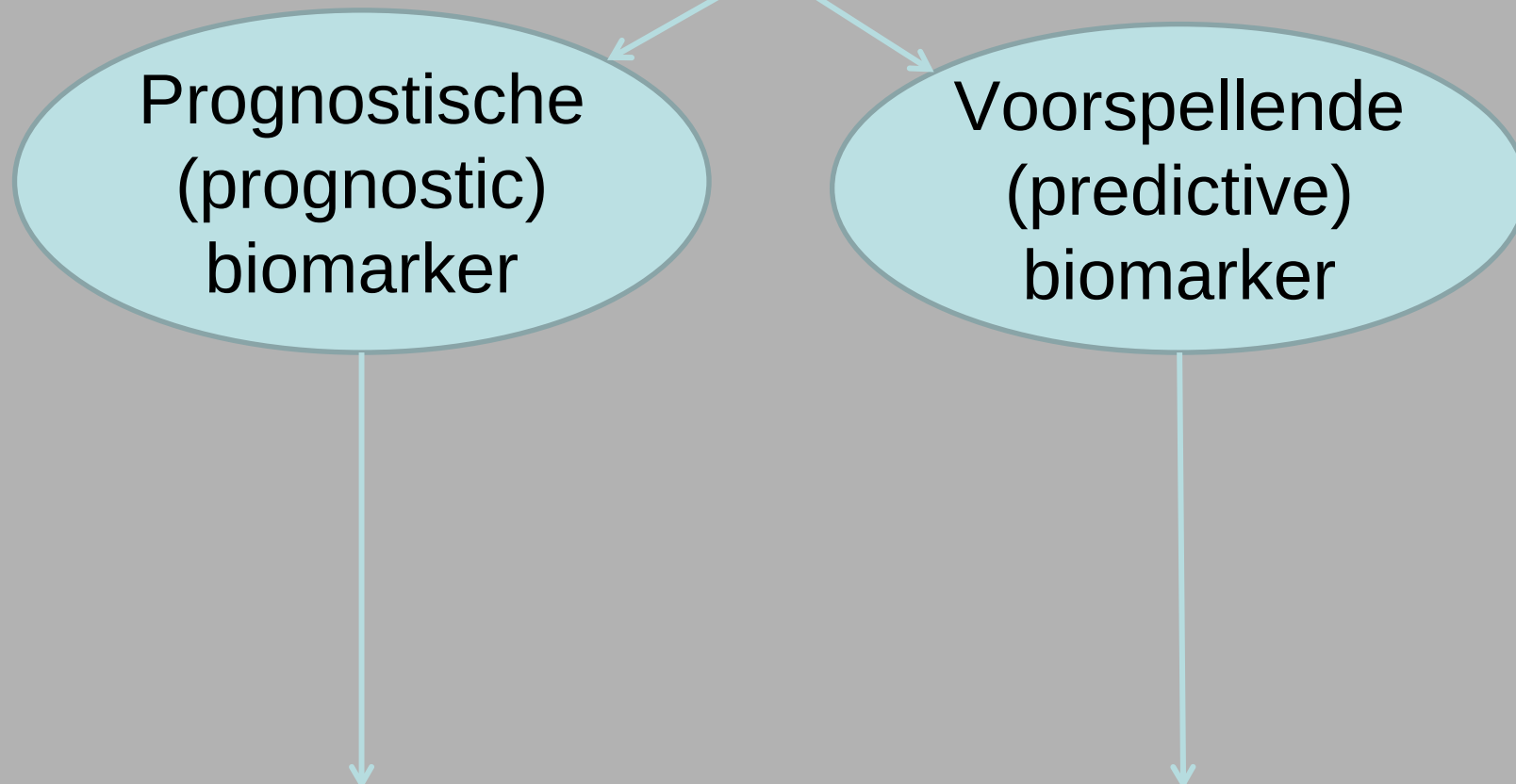
Benaming=afkorting

Afkorting	Naam
ER	Oestrogeenreceptor
PR	Progesteronreceptor
Her2 (ERB2)	Humane epidermale groeifactorreceptor 2
EGFR (Her1)	Epidermale groeifactorreceptor
K-ras	Kirsten-rat sarcoma 2 viral oncogene homolog
BRCA (1/2)	Breastcancer gen
ALK	Anaplastic lymfoma kinase
BRAF	Rapid accelerating fibrosarcoma type B oncogen

Biomarkers



Indeling biomarkers:



Biomarkers



Prognostisch

- Onderscheid maken tussen patiënten met goede en slechte ziekteprognose.
- Inzicht krijgen in mechanismen die verantwoordelijk zijn voor slechte prognose.
 - Belangrijk instrument bij keuze behandelwijze (noodzaak) en follow-up

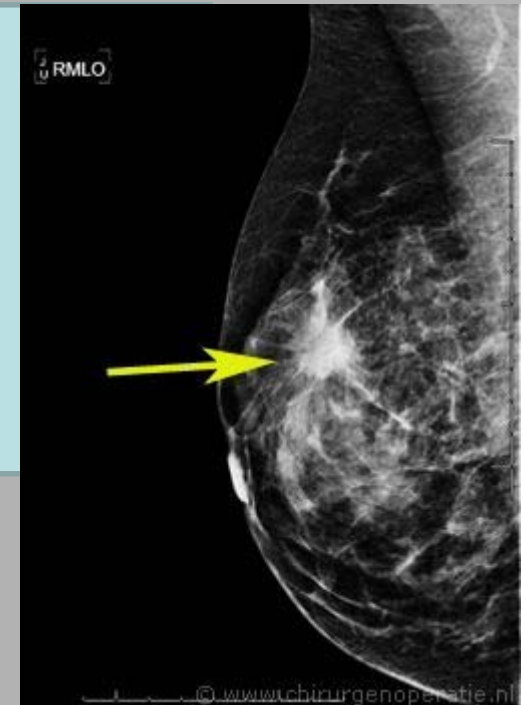
Biomarkers



Prognostisch

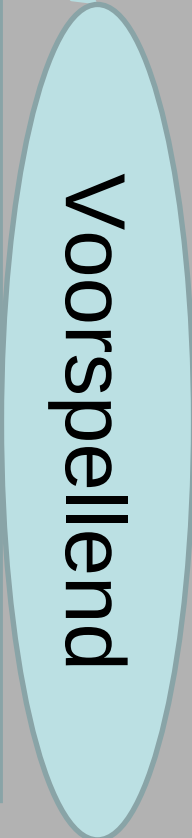
Voorbeelden:

- Oestrogeenreceptor (ER)
- Progesteronreceptor (PR)
- Her2
- BRCA1 en 2



Biomarkers

- Voorspellende waarde m.b.t. therapie
- Positief voorspellende waarde: resultaat
- Negatief voorspellende waarde: onvoldoende resultaat
 - Belangrijk instrument bij keuze (soort) behandeling



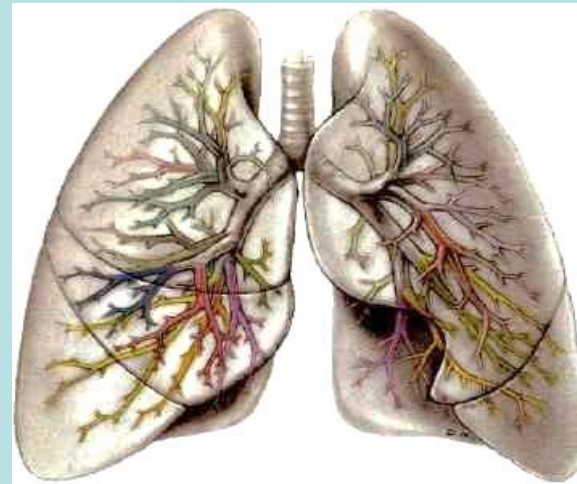
Voorspellend

Biomarkers



Voorbeelden:

- EGFR (HER1)
- K-RAS
- ALK



Voorspellend

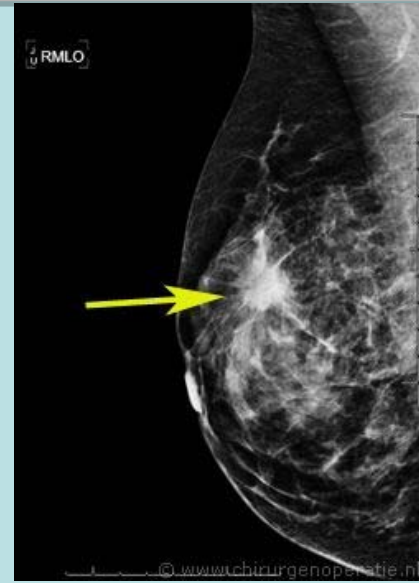
Biomarkers



Prognostisch

Voorbeelden:

- ER
- PR
- Her2



Voorspellend

Biomarkers



Eisen: validiteit en toepasbaarheid.

- **Analytische validiteit:** meet de test wat gemeten moet worden?
- **Klinische validiteit:** heeft de test een voorspellende waarde m.b.t. een bepaald resultaat?
- **Klinische toepasbaarheid:** is het waarschijnlijk dat het toepassen van de bijbehorende behandeling, leidt tot gezondheidswinst?

Biomarkers



- Belangrijke plaats bij diagnose, prognose en behandeling
- “Eigenlijk” pas sinds 50 jaar.
- Geschiedenis:
 - Toename inzicht biomarkers
 - Ontwikkeling inzicht in kanker
 - Ontwikkeling behandelmogelijkheden
 - Van standaardbehandeling naar personalised medicine

Biomarkers



Geschiedenis (1)

- 1959: TNM-classificatie (adjuvantonline)
- 1962: ER: invloed hormoongevoeligheid bij mammacarcinoom.

→ hormoonbehandeling >1970

→ Tamoxifen bij 60-70%

→ 1^{ste} biomarker + targeted therapie



Biomarkers



Geschiedenis (2)

1963: ontdekking DNA

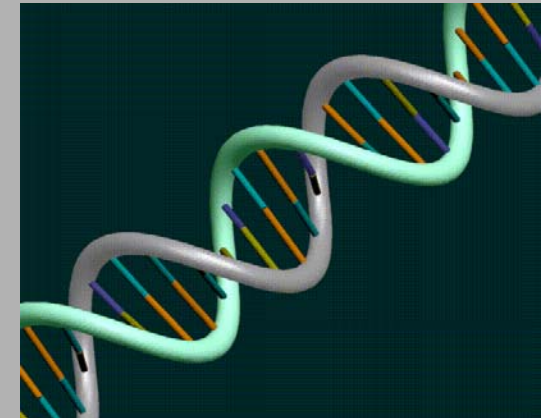
→ toename inzicht celdeling

→ genetische oorzaak kanker

→ aangeboren zoals Lynch-syndroom

→ verworven zoals

- Philadelphia chromosoom → CML (95%)
- Amplificatie → overexpressie → stimulatie
- Mutatie genen → stimulatie → K-ras

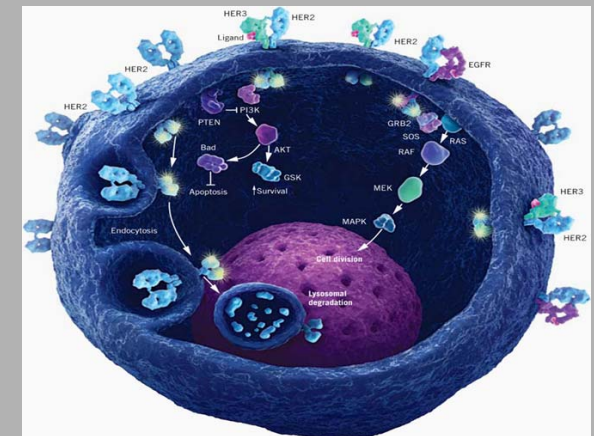


Biomarkers



Geschiedenis (3)

- 1985: relatie Her2 overexpressie en groei tumorcellen
 - (20-30% mammacarcinoom)
 - ook bij maagcarcinoom
 - ontwikkeling Trastuzumab (Herceptin)
 - biomarker + targeted therapie



Biomarkers



Geschiedenis (4)

DNA-Microarrays

Onderzoeksmethode waarbij nagegaan wordt hoeveel genen in staat van deling zijn.

Resultaat: overzicht van actieve genen (aan) en niet-actieve genen (uit).

Voorbeelden: Oncotype DX en Mammaprint

Biomarkers



Geschiedenis (5)

Microarrays: Oncotype DX

- Onderzoek 21 genen.
- Kans op recidief <10 jaar na diagnose
 - ER positief
 - Kliernegatief
- Adjuvante chemotherapie??

Biomarkers



Geschiedenis (6)

Microarrays: Mammaprint (2002):

→ onderzoek 70 genen.

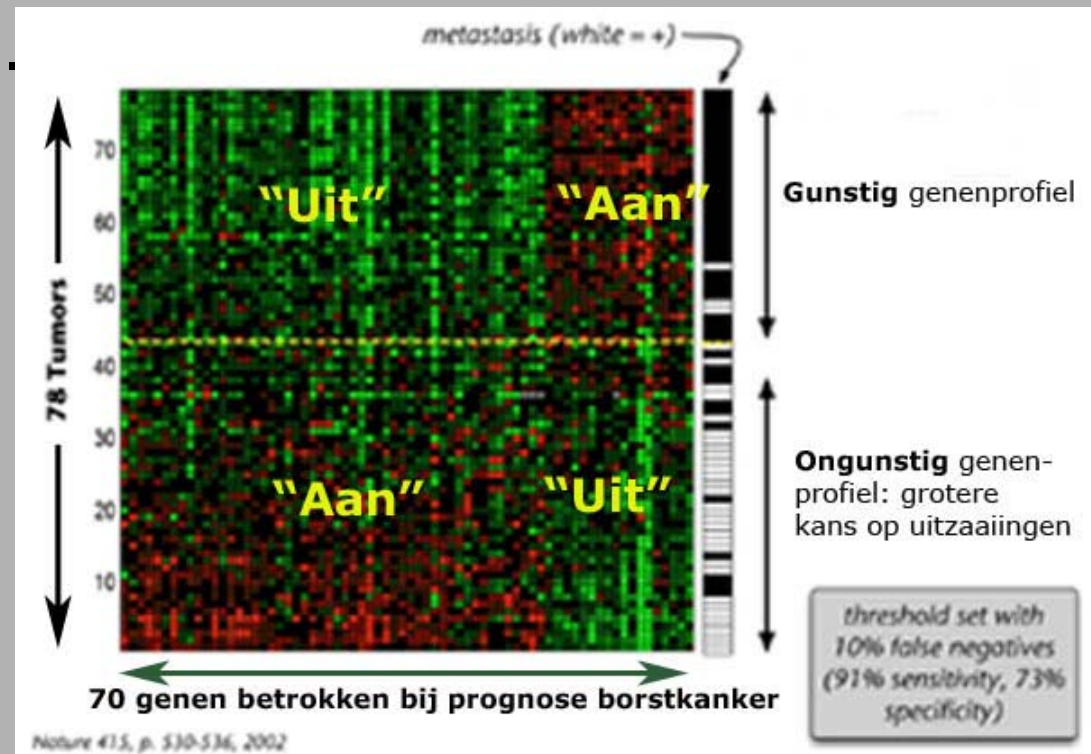
→ < 61 jaar

→ tumor < 5 cm

→ Kliernegatief

→ Adjuvante

chemotherapie ??

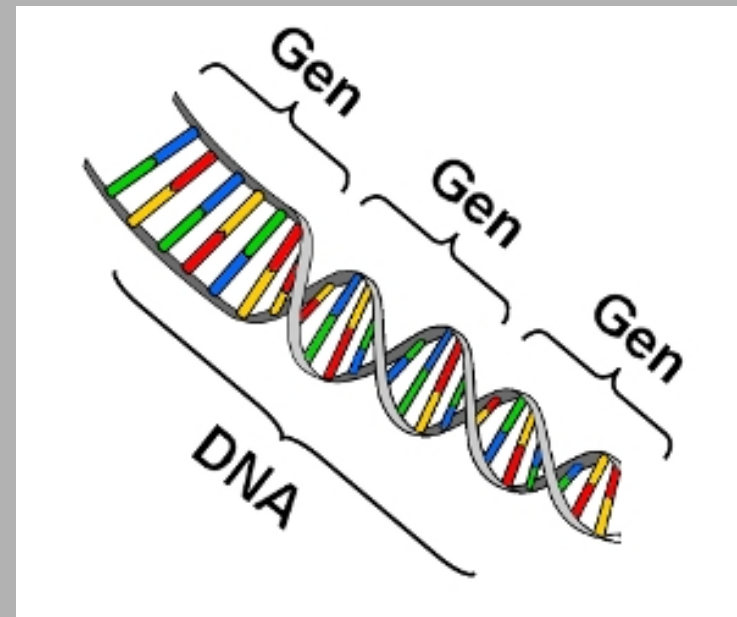
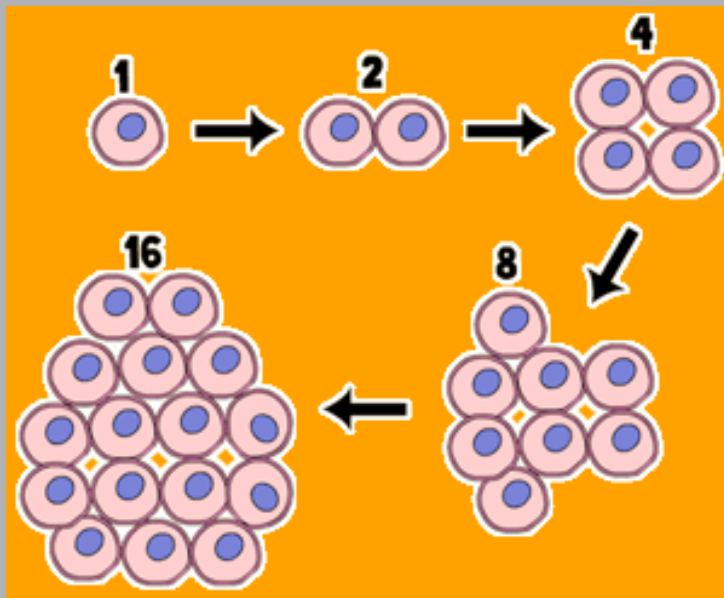


Biomarkers



Geschiedenis (7)

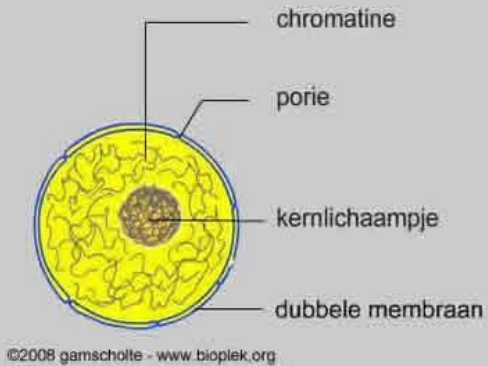
Ontwikkeling inzicht celdeling:



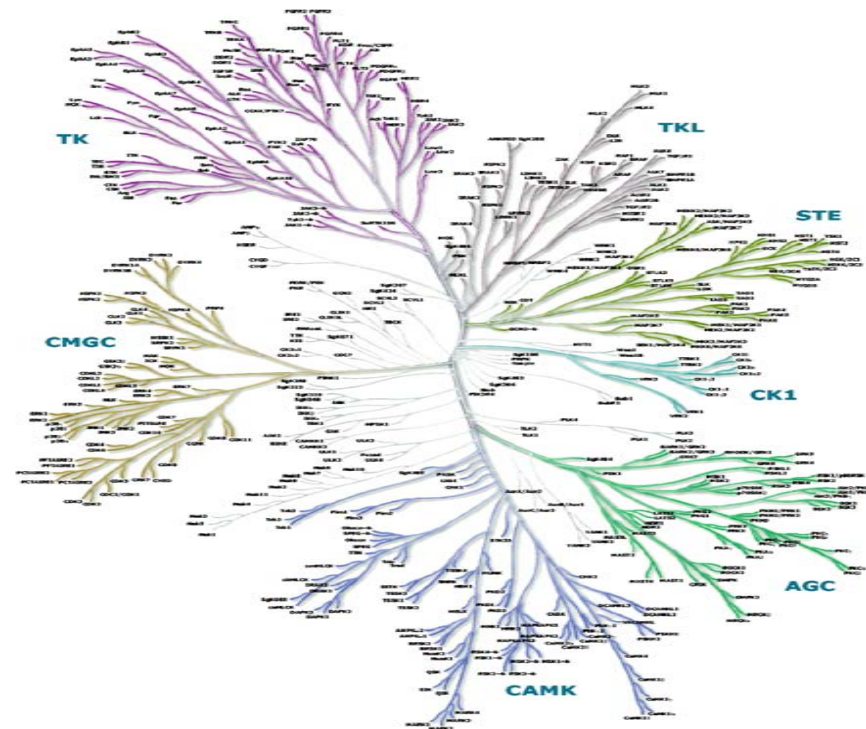
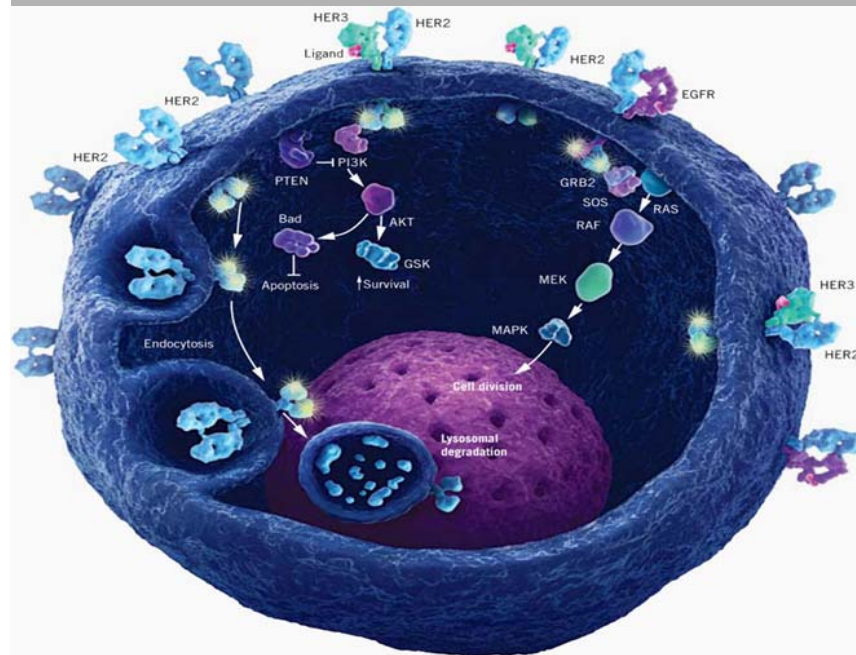
Biomarkers

Geschiedenis (8)

Inzicht bouw + functie cel + celdeling



©2008 gamscholte - www.bioplek.org

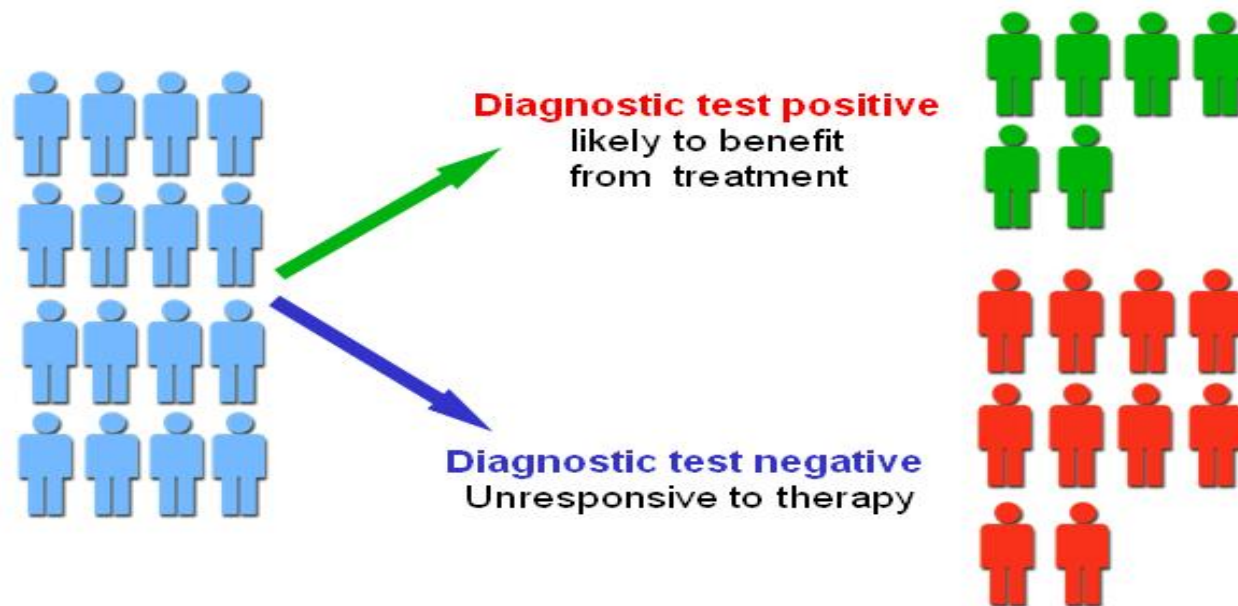


Biomarkers

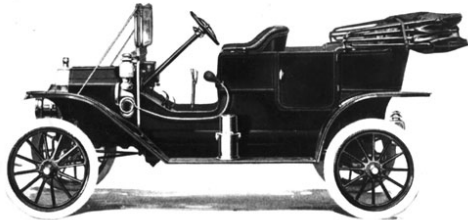


Ontwikkeling naar een meer persoonlijke benadering

Personalised medicine: future vision



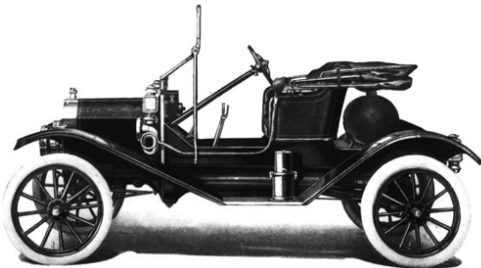
A Complete Line of Model T's to Choose From



5-Passenger Touring Car, Fully Equipped



3-Passenger Roadster, Fully Equipped

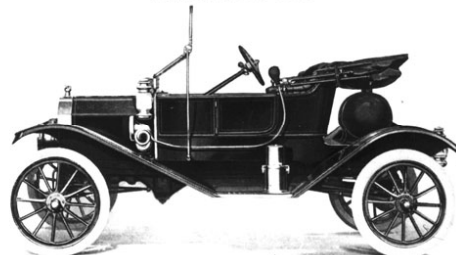


2-Passenger Open Runabout, Fully Equipped

Ford Car Models Supply Every Demand



2-Passenger Coupé, Equipped with 3 Oil Lamps, Tubular Horn and Kit of Tools



2-Passenger Torpedo Runabout, Fully Equipped



6-Passenger Town Car, Equipped with 3 Oil Lamps, Tubular Horn and Kit of Tools



You can have all
colours, as long as
it's black



Henry Ford

Biomarkers



One size fits all



Mammacarcinoom = radicale mastectomie
+ geluk (“standaardbehandeling”)

Biomarkers



Personalised medicine

Mammacarcinoom =

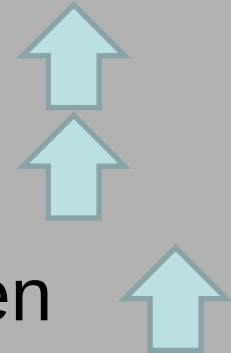
Diagnose	Behandeling
Ductaalcarcinoom	Neo-adjuvante chemotherapie
T2N1M0	BST met SN
Maligniteitsgraad 1	Oncoplastische chirurgie
O+ P+	Adjuvante radiotherapie
Her2-	Hormonale therapie
BRCA?	Genetisch onderzoek?

Biomarkers



Geschiedenis

- Inzicht wordend + ontwikkeling kanker
- Inzicht kanker als fout/probleem genen
- Inzicht verschillende cellulaire kenmerken
- Inzicht verschillen in prognose
- Mogelijkheden persoonlijk behandelplan
= personalised medicine



Biomarkers



Vragen:

- Heeft deze individuele patiënt therapie nodig?
- Zo ja, voor welke therapie komt hij/zij in aanmerking?
- Hoe te gaan van “standaardbehandeling” naar “personalised medicine = maatwerk”?
- Belangrijke rol biomarkers

Biomarkers



Rol voor biomarkers

- informatie individuele situatie op celniveau
- diagnose en prognose
(prognostische biomarkers)
- keuze voor behandeling
(predictive biomarkers)

Biomarkers



Talrijke biomarkers

http://www.carismolecularintelligence.com/cancer_biomarker

Biomarkers

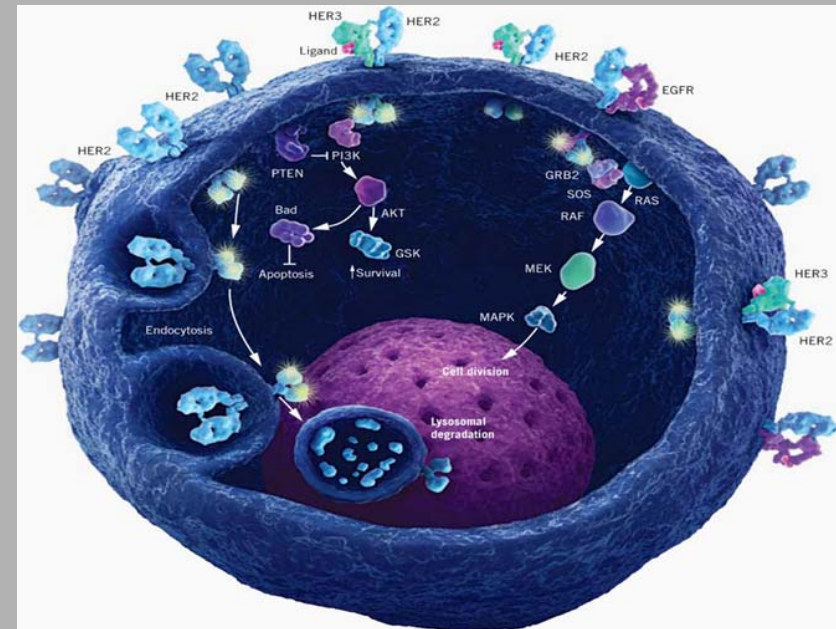


Prognostische biomarkers.

Prognostisch

Mammacarcinoom:

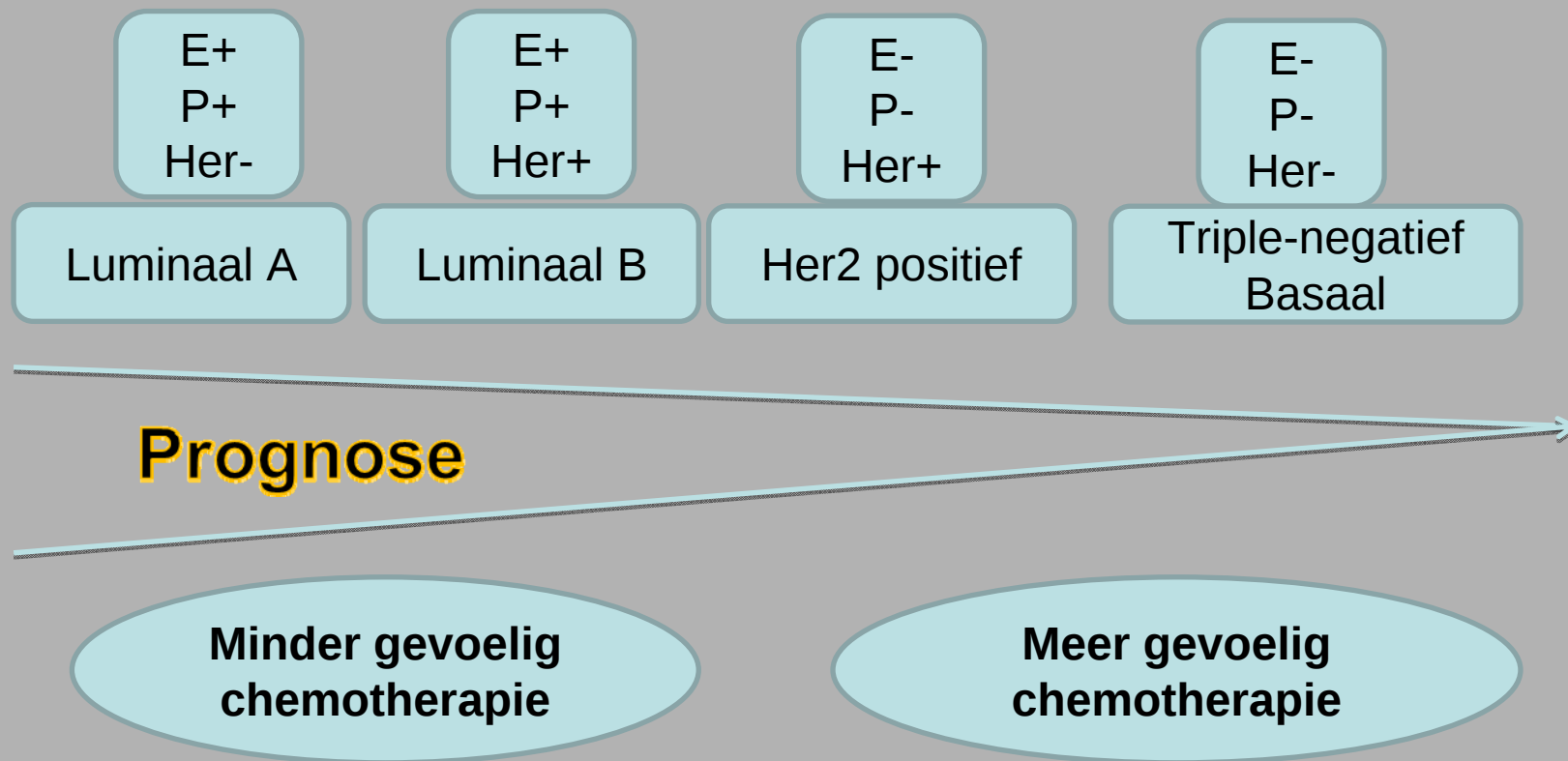
- ER
- PR
- Her2
- BRCA1
- BRCA2



Biomarkers



Prognostische biomarkers.



Biomarkers



Prognostisch

Prognostische biomarkers.

BRCA-gen → eiwitten voor reparatie DNA
→ opruimen beschadiging

Mutatie → onvoldoende reparatie/opruiming
→ kans op maligniteit

Biomarkers



Prognostisch

Prognostische biomarkers: BRCA

- Bij 5-10% patiënten.
- kans mammacarcinoom:
 - ❑ 60-80% voor 70 jaar (v)
 - ❑ 7% (m)
- kans ovariumcarcinoom:
 - ❑ 30-60% (BRCA1)
 - ❑ 5-20% (BRCA 2)

Bron: www.kwf.nl

Biomarkers



Voorspellende biomarkers.

- Her2
- EGFR/Her1
- K-ras
- ALK
- B-raf

Voorspellend

Biomarkers



Voorspellende biomarkers:
Her2-overexpressie (3+)

- Mammacarcinoom: 20-30%.
- Maagcarcinoom: 7-34%
- Positief effect Trastuzumab (Herceptin)
→risico recidief ↓ 35-52%

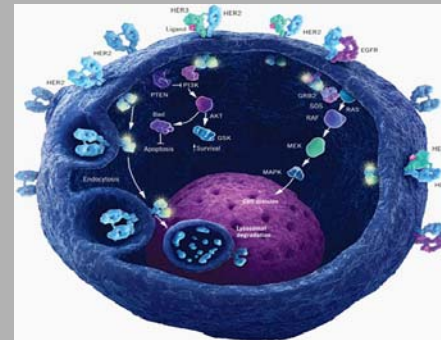
Voorspellend

Biomarkers



Voorspellende biomarkers: EGFR/Her1
Longcarcinoom.

- Niet-kleincellig
 - Adenocarcinoom
 - K-ras-mutatie(-) = wildtype
 - EGFR mutatie (+)
- Tarceva (Erlotinib) of Iressa (Gefitinib)



Voorspellend

Biomarkers



Voorspellende biomarkers: K-ras
Colorectaal carcinoom en longcarcinoom.

- K-ras wildtype = geen mutatie
→ effect EGFR-remmers
- K-ras mutatie
→ contraindicatie

Voorspellend

Biomarkers



Voorspellende biomarkers: K-ras

K-ras-mutatie (-) = wildtype

Bij colorectaal carcinoom CrC:

→ Respons op Cetuximab (Erbix)

→ Respons op Panitumumab (Vectibix)

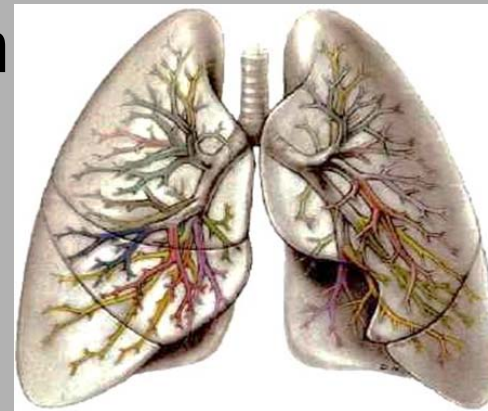
Voorspellend

Biomarkers



Voorspellende biomarkers: ALK

- Bij adenocarcinoom van de long.
- Alk-mutatie (6%) → stimulatie
- Remming effect door Crizotinib (Xalkori).
- Werking bij 60% patiënten



Voorspellend

Biomarkers



Voorspellende biomarkers: Braf

- Bij (maligne) melanoom.
- BRAF-mutatie bij 50% patiënten.
- Remming effect door Vemurafenib (Zelboraf).
- Remming door Ipilimumab (Yervoy)
- Reactie bij 30-40% patiënten.

Voorspellend

Biomarkers



Voorspellende biomarkers.
Keuze al dan niet behandelen
waardoor:

- Bijwerkingen voorkomen.
- Kosten en moeite bespaard
- Teleurstelling bespaard

Voorspellend

Biomarkers

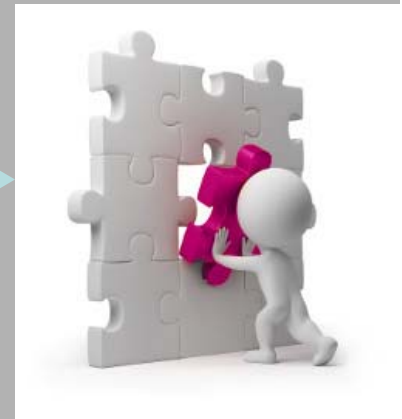


- Waarde bij diagnose en prognose
- Waarde bij keuze behandeling
- Bijdrage aan ontwikkeling van standaardbehandeling → personalised medicine

You can have all colours, as long as it's black



Henry Ford

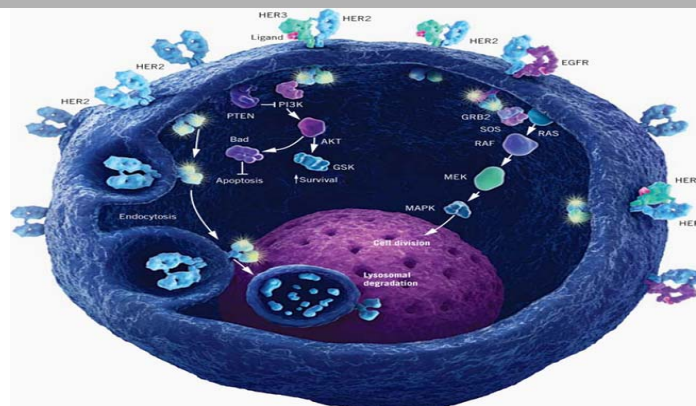


Biomarkers



Tot slot

- Biomarkers: geschiedenis
- Biomarkers: in vogelvlucht
- Enkele biomarkers en toepassingen



Biomarkers



Niet verteld

- Biobanking
- Ethical-Legal-Social implications





Biomarkers

Niet verteld

- Verpleegkundige aspecten
 - (toevoegen) informatie
 - Ondersteuning/besluitvorming
- Ontwikkelingen



www.hi-re.nl

Biomarkers

