



# Terapistyrande analyser av tumörvävnader – en kombination av morfologisk diagnostik och molekylärbioologiska tekniker

Av: Christer Kjellström, överläkare  
Eva Arkblad, (PhD), Sjukhusgenetiker

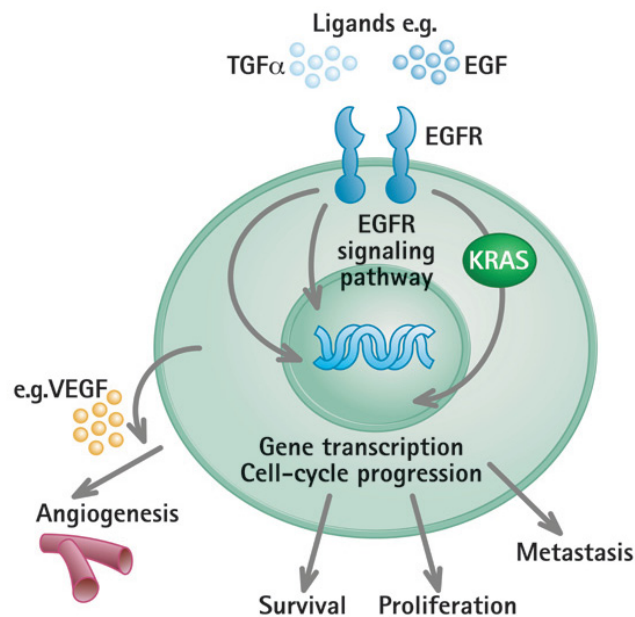


Bild 1: EGFR-signalering

Bildkälla: KRAS mutation testing in the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR therapies. Soulières D, Greer W, Magliocco AM, Huntsman D, Young S, Tsao MS, Kamel-Reid S. Curr Oncol. 2010 Jul;17 Suppl 1:S31-40.

## Med nya molekylärbioologiska analyser finns vägledning till rätt behandling av tumörer

De nya onkologiska terapierna som är riktade mot tumörcellers tillväxtreglering, programmerade celledöd (apoptos), tumörernas kärltillväxt (angiogenes) och spridningsbenägenhet (metastasering) genom interaktion med receptorer på tumörcellernas ytor (epidermal growth factor receptor – EGFR) eller signal-system i tumörcellscytoplasma (tyrosinkinashibering) ställer krav på molekylärbioologisk analys av tumörmaterial. Dessa kompletterande, terapistyrande analyser ger information om tumörvävnaden som inte är möjlig att erhålla med konventionell ljusmikroskopi.

Beroende på vilken tumörform som ska behandlas är valmöjligheterna för terapi olika och därmed också valet av terapistyrande analyser. I samband med den ljusmikroskopiska granskningen av tumörvävnaden väljs representativt material specifikt ut för analys. Samma formalinfixerade vävnad kan alltså användas. Exempel är GIST-tumörer och inmärkning med cKIT-antikropp, bröst-

tumörer med östrogen respektive progesteronreceptor-antikropp eller FISH-analys av HER-2-receptoramplifiering samt mutationsanalyser av tumörcells-DNA.

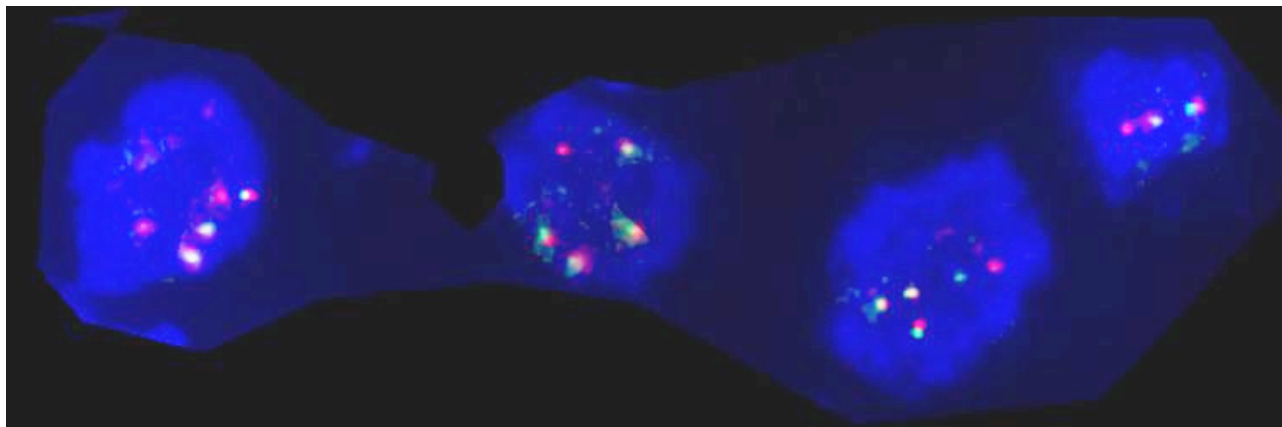
Her2 är en del av det receptorkomplex som finns på cancercellernas ytor och som påverkar deras tillväxt (celldelningshastighet). KRAS, BRAF och EGFR-mutationsanalyser avser andra aspekter av samma signalkomplex och identifierar de patienter vars tumörer har genetisk uppsättning till vilka det finns specifika, riktade behandlingar, exempelvis icke småcellig bronkialcancer (NSCLC) med EGFR-mutationer eller ALK-fusionsgener, malignt melanom med BRAF-mutationer och kolorektala cancer utan KRAS-mutationer.

Flera läkemedelsföretag har samarbeten med så kallade diagnostikaföretag som tar fram just "Companion diagnostics" ("terapistyrande analyser"). Dessa analyser etableras redan under de kliniska prövningarna av läkemedlet, för att identifiera eventuella delgrupper av patienter där läkemedlet antingen har verkan eller ej.



## Terapistyrande diagnostik

► ► Fortsättning från sid 1



**Bild 2: ALK-FISH, 4 positiva celler.** Foto: Rigmor Johansson, Unilabs AB

### Icke småcellig bronkialcancer (NSCLC; främst lungadenocarcinom)

För behandling av lungadenocarcinom är flera specifika terapier tillgängliga. EGFR-hämmarna Iressa (gefitinib) och Tarceva (erlotinib) samt ALK-hämmaren Xalkori (crizotinib).

*Hos EGFR förekommer aktiverande mutationer framförallt i exon 18-21. Vanligast är aminosyrautbytet EGFR L858R och deletioner i exon 19. Förutom dessa aktiverande mutationer som medför känslighet för EGFR-hämmarna är det även relevant att analysera de patienter som utvecklar resistens mot EGFR-hämmarna för EGFR T790M som står för ca hälften av resistensfallen. ALK-tyrosinkinasreceptorgen ingår i flera onkoga fusionsgener där ALK-EML4-fusionen förekommer i ca 2-5% av NSCLC, framförallt i adenocarcinom. Med Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH), kan man identifiera de tumörer som har god chans att svara på behandling med den specifika ALK-hämmaren Xalkori.*

### Kolorektal cancer

Inom kolorektalcancer är det framförallt vid behandling med anti-EGFR-terapi, Erbitux (cetuximab) och Vectibix (panitumumab) som molekylärbiologiska analyser används för att förutsäga sannolikheten för behandlingseffekt.

*Drivs tumörens aggressivitet av mutationer i KRAS som ligger nedströms EGFR i signalvägen eller av andra aktiverande proteiner i signalvägarna exempelvis i BRAF, NRAS kommer anti-EGFR-terapi sannolikt inte att ha någon effekt på tumören. Vid metastaserande kolorektalcancer analyseras KRAS för mutationer i framförallt kodon 12 och 13 men även kodon 61 där det sällsynt förekommer aktiverande mutationer. Vanligaste mutationerna är aminosyrautbyten i kodon 12, G12A, G12C, G12D, G12R, G12S eller G12V samt aminosyrautbyte i kodon 13, G13D.*

### Malignt melanom

För behandling av malignt melanom finns en BRAF-inhibitorer tillgänglig, Zelboraf (vemurafenib) och flera är på väg, dessutom en MEK-inhibitor.

*Dessa har effekt på malignt melanom som har någon aktiverande mutation i BRAF där BRAF V600E och BRAF V600K är vanligast.*

Framtidens läkemedel kommer sannolikt att vara ännu mer individualiserade och anpassade för olika sorters tumörer som i sin tur i allt större omfattning kommer att kunna karaktäriseras. Detta innebär att fler och fler molekylära förhållanden hos patientens tumör behöver analyseras för att kunna erbjuda patienten bästa möjliga behandling. För att kunna erbjuda patienten dessa behandlingar måste hela kedjan från biopsi/diagnos/onkolog fungera för att på bästa sätt tillvarata de möjligheter som finns med att på ett begränsat biopsimaterial utföra de viktigaste analyserna. Inom Unilabs nätverk finns kompetens och möjlighet att erbjuda nya molekylärbiologiska analyser av tumörmaterial allt eftersom de blir kliniskt relevanta.

### Referenser

- Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. Lindeman NI, Cagle PT et al. Archives of Pathology and Laboratory Medicine vol 137, s828-860 (2013).
- Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. Chakabarty R, Wieland CN and Comfere NI. Pharmacogenomics and Personalized Medicine vol 6, s49-56 (2013)
- KRAS mutation testing in colorectal cancer as an example of the pathologist's role in personalized therapy: A practical approach. Domagala P, Hybiak J et al. Polish Journal of Pathology vol 3, s145-164 (2012)
- [www.anvisningar.se](http://www.anvisningar.se) Sökord: KRAS, EGFR, BRAF, HER2-FISH, ALK-FISH