

Skræddersyet behandling til patienter med metastatisk kolorektal cancer

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Professor Per Pfeiffer, læge Camilla Qvortrup & overlæge Tine Plato Hansen

Behandlingen af patienter med metastatisk kolorektal cancer (mKRC) har indtil for nylig været empirisk baseret på talrige kontrollerede kliniske studier. Kombinationskemoterapi til patienter med mKRC forlænger overlevelsen fra seks til omkring 20 måneder, men desværre udvikles resistens over for kemoterapi i løbet af 1-1½ år [1].

Vores viden om de molekylærbiologiske processer, der fører til vækst og dannelse er kræft, er øget betragteligt de seneste år, og specifik behandling, der er rettet imod disse processer (targeteret behandling), bruges nu rutinemæssigt i behandling af en række kræftsygdomme inklusive mKRC.

Epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) er en vækstfremmende overfladereceptor, som findes i stort antal på en række tumorceller. Cetuximab og panitumumab er antistoffer, som blokerer EGFR, og derved forlænger overlevelsen, og livskvaliteten forbedres hos patienter med kemoresistent mKRC. Desværre har ikke alle patienter gavn af behandlingen [1-3], og derfor arbejdes der intenst på at kunne skræddersy behandling analogt med antihormonbehandling til patienter med hormonreceptor-positiv brystkræft. Der er i tidens løb publiceret utallige studier, hvor en given markør kunne dele patienterne i to signifikant forskellige grupper, men ofte kunne disse resultater ikke bekræftes i nye studier, eller også var forskellen ikke klinisk relevant. Dette ændrede sig markant i 2008, hvor betydningen af *K-ras*-genets status hos patienter med mKRC blev erkendt.

Blokering af EGFR hæmmer bl.a. den signalvej, der reguleres af K-ras. K-ras er et guanosintrifosfat (GTP)-bindende protein, som virker som en tænd-sluk-mekanisme for regulering af cellevækst. Mutation i *K-ras*-genet fører til, at K-ras-

proteinet konstant er aktiveret uafhængigt af blokade af EGFR. Hos patienter med mKRC er *K-ras*-genet muteret hos 40%. *K-ras*-analysen kan foretages på formalinfikseret, paraffinindstøbt væv såvel fra primærtumoren som fra metastaser, da mutationen sker tidligt i karcinogenesen. Stort set alle *K-ras*-mutationer findes i to kodons, hvorfor en polymerasekædereaktion (PCR)-baseret undersøgelsesmetode er meget velegnet. Ak-tuelt pågår et europæisk kvalitetssikringsprogram af *K-ras*-analysemetoder [4]. Samtlige publicerede studier viser, at *K-ras*-status er en fremragende prædiktiv markør for effekt af cetuximab og panitumumab. Kombinationen af cetuximab og irinotecan [5] giver tumorsvind hos næsten halvdelen af patienter med normal *K-ras*, og overlevelsen forlænges fra fire til 13 måneder (**Tabel 1**).

Et lille skridt i behandlingen af kræftpatienter, men et tigerspring for de 60% af patienterne med mKRC og normal *K-ras*. I løbet af 2009 vil denne behandling rutinemæssigt kunne tilbydes på de onkologiske afdelinger.

Korrespondance: Per Pfeiffer, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital, DK-5000, Odense C. E-mail: per.pfeiffer@ouh.regionsyddanmark.dk

Litteratur

- Pfeiffer P, Qvortrup C, Eriksen JG. The current role of antibody therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncogene* 2007;26:3661-78.
- Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2008;19:141-5.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
- Van Krieken JHJM, Jung A, Kirchner T et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for a European quality assurance program. *Virchows Arch* 2008;453:417-31.
- Pfeiffer P, Qvortrup C, Bjerregaard J. Current status of treatment of metastatic colorectal cancer with special reference to cetuximab and elderly patients. *OncoTargets and Therapy* 2009;2:17-27.

Tabel 1. Effekt af targeteret behandling hos patienter med kemoresistent metastatisk kolorektal cancer.

Behandling	Karakteristika	Response-rate, %	PFS måneder	OS måneder
Best supportive care	Alle	0	1,8	4,6
Cetuximab + irinotecan . . .	Alle	23	4,1	9,0
Cetuximab + irinotecan . . .	<i>K-ras</i> mutation	0	2,7	8,0
Cetuximab + irinotecan . . .	<i>K-ras</i> wild-type	42	5,5	13,2

PFS = progressionsfri overlevelse; OS = overlevelse.