

Patologiens rolle ved individualiseret målrettet kræftbehandling

Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi

Overlæge Anne Marie Bak Jylling, overlæge Bodil Laub Petersen & ledende overlæge Martin Bak

Inden for de senere år har diagnostik og behandling af kræft fået en ny dimension. Klassisk medicinsk onkologisk behandling er afhængig af parametre som tumorernes type og stadium samt patientens alder, vægt, højde og almentilstand. Molekylært målrettet behandling er herudover tilpasset specifikke karakteristika ved den enkelte tumor. Målrettet terapi er vel sprogligt set en uheldig formulering, da enhver onkologisk behandling gerne skulle være målrettet, men udtrykket er imidlertid blevet knyttet til en ny generation af små molekyler og monoklonale antistoffer, som er designet til at hæmme specifikke signaleringsveje, som er af afgørende betydning for kræftcellernes vækst og overlevelse.

Patologien spiller en afgørende rolle ved identifikation af såvel tumorer som deres karakteristika, da behandlingseffekten afhænger af forekomsten af bestemte proteiner eller genetiske forandringer, som er lokaliseret i tumorcellerne. Behandlingen er ofte baseret på hæmning af et protein, der er overudtrykt i tumorcellerne. Der er herved opstået en hidtil uset tæt sammenhæng mellem diagnostik og behandling, og den amerikanske Food and Drug Administration har da også koblet behandlingsindikationerne med bestemte diagnostiske test.

Man kan sige, at den første form for molekylært målrettet behandling var udviklingen af antiøstrogenbehandling (tamoxifen) til patienter med brystkræft, som udtrykte østrogenreceptoren. Også efter indførelse af de nyere specifikke østro-

genresponsmodulatorer og aromataseinhibitorer hviler patientudvælgelsen fortsat på immunhistokemisk påvisning af østrogen- og/eller progesteronreceptorer i kræftcellerne.

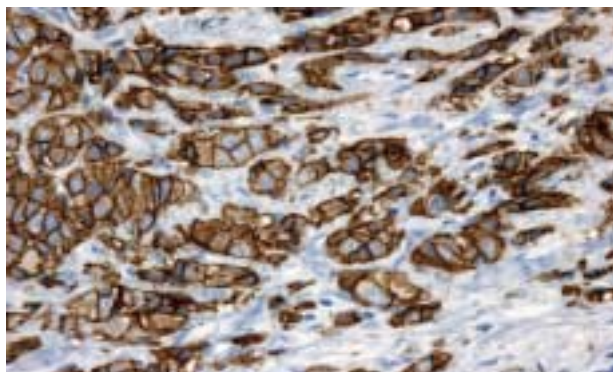
Imatinib er blevet godkendt til behandling af patienter med kronisk myeloid leukæmi, som udviser *bcr/abl*-translokation. Denne kan bl.a. påvises ved fluorescens in situ-hybridisering (FISH). Imatinib kan desuden anvendes til behandling af recidiverende gastrointestinale stromatumorer (GIST), såfremt disse indeholder aktiverende mutationer i *c-kit*-receptor-tyrosinkinase-genet, hvilket kan påvises ved polymerasekædereaktion.

Trastuzumab er et terapeutisk antistof, som gives til patienter med overekspression af human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Indtil nu har behandlingen været forbeholdt patienter med avanceret brystkræft, men i ny forskning har man påvist, at også patienter uden spredning af brystkræften kan have gavn af behandlingen, idet risikoen for recidiv nedsættes med op til 50%. Dette gælder dog naturligvis kun for de 20-25% af patienterne, hos hvem HER2 kan påvises overeksprimeret på overfladen af kræftcellerne. Den tilknyttede test er immunhistokemisk påvisning af receptorproteinet. Ved tvivlsomt udfald suppleres med en (FISH)-test, med hvilken man kan påvise opregulering af genaktiviteten.

Rituximab er et monoklonalt antistof, der er rettet mod CD20 og kan anvendes ved visse maligne lymfomer og leukæmier. CD20 påvises immunhistokemisk eller flowcytometrisk.

Det er fælles for disse behandlingsstrategier, at de skal baseres på en sikker diagnostik af tumoren, så man dels sikrer sig, at det væv, der efterfølgende anvendes til molekylærbiologiske undersøgelser, er repræsentativt, og dels påviser tumoren ud fra evidensbaserede kriterier, så en efterfølgende opgørelse af behandlingseffekten hviler på kendte parametre.

En lang række nye stoffer er under udvikling/afprøvning. Det gælder såvel små molekyler rettet mod intracellulære *targets* som monoklonale antistoffer rettet mod proteiner på cellens overflade. Inden for måske bare 5-10 år vil der blive godkendt mange nye stoffer med færre bivirkninger og større effektivitet. Det forudsætter stor integration mellem diagnostik og behandling, og patologien vil derfor komme til at spille en central rolle.



Immunhistokemisk påvisning af human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) i brystkræft (HercepTest, DAKO A/S).

Korrespondance: Anne Marie Bak Jylling, Patologisk Anatomisk Institut, Vejle Sygehus, DK-7100 Vejle. E-mail: anne.marie.bak.jylling@dadlnet.dk

Interessekonflikter: Ingen angivet