
Presisjonsmedisin ved kreft – førebels føremålstenleg for dei få

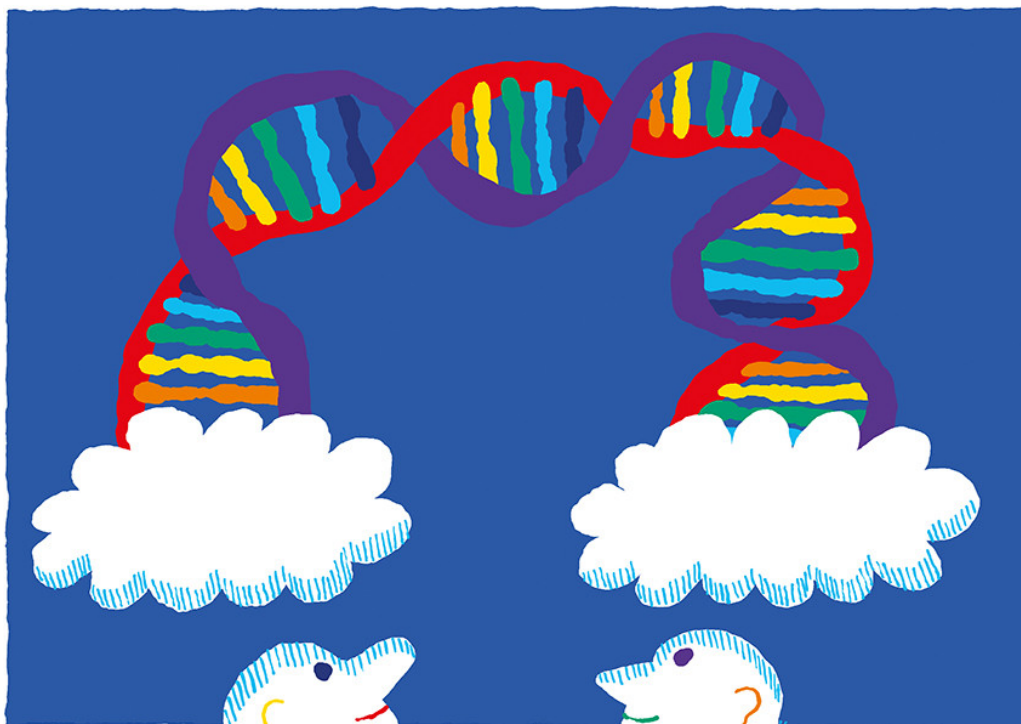
KRONIKK

ANNE HANSEN REE

a.h.ree@medisin.uio.no

Anne Hansen Ree er spesialist i onkologi, overlege ved Akershus universitetssykehus og professor ved Universitetet i Oslo. Forfattar har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev følgjande interessekonflikhtar: Ho er ansvarleg for ein forskarinitiert behandlingsstudie som mottar immunterapimedikament av Bristol-Myers Squibb.

**Kartlegging av tumorgenomet ved hjelp av
nestegenerasjonssekvensering blir no innført som
rutinediagnostikk. Det opnar for å gje behandling utanfor
etablert indikasjon til pasientar med avansert kreftsjukdom.
Men denne strategien er dessverre ofte fåfengt.**



Illustrasjon: Espen Friberg

Prinsippet for DNA-sekvensering i storskala med høgkapasitetsteknologi vart skildra i 2005 og snart kalla *Next Generation Sequencing* (NGS) (1). Metoden inneber å sekvensere mange hundre gen eller enda større delar av genomet samtidig (brei analyse) mange hundre eller fleire tusen gongar (djup analyse). Da er det mogleg å detektere eventuelle mutasjonar i spesifikke enkeltgen blant ei stor mengd «uinteressante» gen.

I dei 15 åra som har gått sidan gjennombrotet, har kreftforskarar over store delar av verda brukt NGS-teknologien til å beskrive den genetiske konstitusjonen ved kreftsjukdommar. Store institusjonar internasjonalt har også innført NGS-diagnostikk av kreftvev for å stratifisere enkeltpasientar med avansert kreftsjukdom til behandling med legemiddel som er tilpassa biologisk effekt av antatt drivarmutasjon i svulsten, utanfor etablert indikasjon for det aktuelle medikamentet. Idéen er at eit medikament mot drivarmutasjonen i ein krefttype der behandlingsindikasjon er etablert på bakgrunn av store effektstudiar, også kan vere nyttig når same drivarmutasjon blir funnen i ein annan krefttype der indikasjon for medikamentet manglar.

No i 2020 viser akkumulerte data frå nær 20 000 pasientar at 5 % eller enda færre har hatt sikker effekt av slik behandling gjeven utanfor etablert indikasjon (2, 3). Som onkologar pliktar vi å gje nøktern informasjon til våre pasientar med avansert kreftsjukdom, så vel som i den helsepolitiske debatten, om eventuell nytte av presisjonskreftmedisin.

Diagnostisk føresetnad

I mange år har patologar utført eit mindre utval av DNA-analysar innan kreftdiagnostikk, men no er analyse av eit stort utval og mange typar genforandringar påkravd. Til dømes har stadig fleire molekylære

svulstendringer prediktiv verdi for val av standardbehandling. Mange utprøvande behandlingsstudiar er retta mot bestemte molekyllære undergrupper innan éin krefttype eller på tvers av krefttypar. Det er derfor på overtid at NGS-teknologien no blir innført som rutinediagnostikk til erstatning for enkeltgenanalysar. For fortvilte kreftpasientar vil det også erstatte jaget etter NGS-diagnostikk hos private tilbydarar (som prisar analysen langt over reell kostnad for ei vare som pasientens onkolog ikkje kjenner kvaliteten på) med kvalitetssikra diagnostikk som i tillegg byggjer denne kompetansen innan den offentlege helsetenesta.

Terapeutisk føresetnad

Vi har lenge behandla kreft med legemiddel som er tilpassa den biologiske konsekvensen av spesifikke tumormutasjonar når det ligg føre overtydande funn i effektstudiar. Ein studie som vart rapportert allereie i 2001 er namngjeten. Han viste at tidlegare ubehandla pasientar med metastatisk brystkreft med amplifisert *ERBB2*-gen (den gong kjent som *HER2*-genet) som fekk den molekyllært tilpassa medisinen trastuzumab saman med kjemoterapi, hadde nesten dobbelt så lang tid med behandlingseffekt som pasientar som var randomiserte til kjemoterapi aleine (4). Blant nyare studiar finn vi crizotinib tilpassa den biologiske effekten av *ALK*-fusjonsgenet, som dobla tida med behandlingseffekt samanlikna med standard kjemoterapi for denne undergruppa av avansert ikkje-småcella lungekreft (5). No i 2020 kan ein vise til mange tilsvarende døme. Men *ERBB2*-amplifikasjon, *ALK*-fusjon og mange andre særeigne genmutasjonar kan også opptre som svært sjeldne funn i ei rekke krefttypar, og det kan vere nærliggande å oppfatte desse som drivarmutasjonar som behandling kan rettast mot.

Presisjonskreftmedisin og behandlingseffekt

Omgrepet presisjonsmedisin blir i samanheng med kreft ofte brukt i snever forstand – å tilby medikament tilpassa identifisert tumormutasjon, men utanfor etablert indikasjon, til pasientar med avansert sjukdom etter at all anna tumorretta systembehandling har svikta. Presisjonskreftmedisin i denne betydinga vart lansert ved ASCO-kongressen (verdas største kreftkongress) våren 2011 da The University of Texas MD Anderson Cancer Center fekk presentere sitt lenge pågåande program innan biomarkørdriven eksperimentell kreftbehandling, publisert året etter (6).

Gjennom tiåret som har følgd, har mange omfattande initiativ av same type, og i hovudsak basert på NGS-diagnostikk, vore gjennomført ved store kreftinstitusjonar i ei rekke land (7–16). Effektdata er skuffande når dei blir tolka korrekt.

Den korrekte effektbrøken, objektiv responsrate, må ha talet på pasientar som gjennomgår NGS-analyse i nemnaren og talet på pasientar som oppnår objektiv behandlingseffekt (partiell eller komplett respons, bedømt radiologisk) i

teljaren. Men meir eller mindre tilsikta vektlegg studierapportar talet på pasientar som endar opp med å starte behandling, ikkje alle som er testa, i nemnaren (som da blir kunstig lågt). Vidare blir talet på pasientar som, i tillegg til dei med objektiv respons, har radiologisk definert stabil sjukdom rapportert i teljaren (som da blir kunstig høgt). Såleis blir effektdata oppblåsne.

«Som onkologar pliktar vi å gje nøktern informasjon til våre pasientar med avansert kreftsjukdom, så vel som i den helsepolitiske debatten, om eventuell nytte av presisjonskreftmedisin»

Forenkla sagt inneber stabil sjukdom ved metastatisk kreft at pasientens sjukdomsbør over ein førehandsdefinert behandlingsperiode aukar mindre enn 20 % eller blir redusert mindre enn 30 %, som er relativt vilkårleg valte radiologiske måltal. Definisjonen stabil sjukdom seier i seg sjølv ingenting om omfanget av den metastatiske sjukdomsbøra, men ho er ofte stor ved kreft i endestadium.

Eitt talande døme på korfor stabil sjukdom ikkje kan reknast som behandlingseffekt, ser ein hos pasientar med utbreidde levermetastasar som gjev leverkapselspreng. Når behandlingsutfallet hos en slik pasient blir skåra som stabil sjukdom, har pasienten altså hatt uendra smertar frå leverkapselspreng, i tillegg til biverknader av behandlinga, i si siste levetid – altså inga behandlingsnytte! Det retoriske spørsmålet blir: Er det da riktig å rapportere eit slikt utfall som suksess for eksperimentell presisjonskreftmedisin? Til informasjon gjev vi gjerne slike pasientar ein dagleg dose prednisolon, ei enkel og billeg behandling av dei aktuelle symptoma.

Oppblåsne og reelle effektdata

Ei rekke store studiar innan presisjonsmedisin ved kreft i endestadium har vorte publisert dei seinaste fem åra ([7–11](#)). I fleire er det brukt andre molekylære metodar i tillegg til NGS-teknologi, i håp om å avdekke alternative biologiske signalvegar i svulstvevet som behandling kan rettast mot enn det som sekvensdata aleine tilseier. Studiane har rapportert objektiv respons hos 11–36 % av dei som fekk behandling, med progresjonsfri overleving på få månader. Men desse tala omfattar berre 2–4 % av alle inkluderte pasientar med gjennomført svulstanalyse. Den franske SHIVA-studien er den einaste så langt som har randomisert pasientar som har fått identifisert tumormutasjon det finst medikament mot, til å få det målretta medikamentet eller i staden standardterapi, og progresjonsfri overleving enda likt i dei to pasientgruppene ([12](#)).

«Effektdata er skuffande når dei blir tolka korrekt»

Ein måte å «omgå» å måtte ta omsyn til at mange pasientar ikkje får identifisert eit behandlingsmål, er å definere pasientpopulasjonar som oppfyller dei molekylære kriteria for behandling på førehand eller undervegs, og dernest rapportere utfallet berre for desse. I utgangspunktet er dette ein fornuftig studiedesign, men ein må altså vere klar over at det reelle talet i nemnaren på effektbrøken – kor mange som har vore testa for å finne dei kvalifiserte – er ukjent. I den amerikanske NCI-MATCH-studien er dei første rapporterte objektive responsratane berre 5–8 % (13, 14) sjølv med slike seleksjonskriterium. I den nederlandske DRUP-studien er det tilsvarende 15 % (15). Men slik studiedesign har altså liten verdi for å evaluere nytte av presisjonsmedisin for den totale pasientpopulasjonen med kreft i endestadium.

Lærdom frå MetAction-studien

Heime frå ASCO 2011-kongressen var vi motiverte for å søke finansiering frå Forskingsrådet. Stor var gleda våren 2012 da vi fekk tilslag som kunne finansiere MetAction-studien, landets første studie i presisjonskreftmedisin. Etter langvarig planleggingsarbeid inkluderte vi 24 studiepasientar frå mai 2014 til august 2015 for å teste og evaluere alle nødvendige diagnostiske element (16). Det viktigaste viste seg å vere kompetansebygging blant alle involverte fagpersonar.

I neste del av studien, med inklusjon av 26 pasientar frå mars 2016 til mars 2017, fekk ti av dei behandling basert på NGS-data frå metastatisk svulstvev (3). Av desse oppnådde to tarmkreftpasientar partiell behandlingsrespons som varte 10–17 veker før ny sjukdomsprogresjon. Ytterlegare to tarmkreftpasientar hadde svulstmutasjonar som tilsa immunterapi, der den eine mutasjonen var eit ekstremt sjeldan funn (17). Begge oppnådde varig komplett respons (status i 2020)! Men med unntak av desse to var levetid frå tidspunkt for studieinkludering identisk for dei to pasientgruppene som fekk og ikkje fekk behandling basert på NGS-funn. Hos tre studiepasientar med gastrointestinal kreft identifiserte vi *ALK*- eller *ROS1*-fusjon som antatt drivarmutasjon, kor crizotinib gjev overtydande behandlingseffektar ved avansert ikkje-småcella lungekreft (5, 18). Men MetAction-pasientane hadde ingen effekt av crizotinib, noko som er ein brest for konseptet om biologisk målretta medikament utanfor etablert indikasjon (3).

Konklusjon

I MetAction-studien tok vi omsyn til svulstmutasjonar som tilsa resistens så vel som respons på terapi. Funn av førstnemnte mutasjonstype har ikkje vore klårt rapportert i dei store, internasjonale studiane. Til trass for den konservative tolkinga av NGS-data i studien vår, fekk berre to av 26 pasientar langvarig behandlingseffekt av presisjonskreftmedisin, begge på immunterapi. Presisjonsmedisin ved avansert kreftsjukdom skal absolutt ha sin plass i det

totale behandlingsforløpet fordi det gagnar nokre få pasientar—og dei må vi identifisere! Men vi må vakte oss for gje majoriteten av pasientane våre fåfengt håp.

LITTERATUR

1. Margulies M, Egholm M, Altman WE et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005; 437: 376–80. [PubMed][CrossRef]
2. Tannock IF, Hickman JA. Molecular screening to select therapy for advanced cancer? *Ann Oncol* 2019; 30: 661–3. [PubMed][CrossRef]
3. Ree AH, Nygaard V, Boye K et al. Molecularly matched therapy in the context of sensitivity, resistance, and safety; patient outcomes in end-stage cancer - the MetAction study. *Acta Oncol* 2020; 59: 733–40. [PubMed][CrossRef]
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92. [PubMed][CrossRef]
5. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385–94. [PubMed][CrossRef]
6. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6373–83. [PubMed][CrossRef]
7. Tuxen IV, Rohrberg KS, Oestrup O et al. Copenhagen prospective Personalized Oncology (CoPPO)—clinical utility of using molecular profiling to select patients to phase I trials. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1239–47. [PubMed][CrossRef]
8. Massard C, Michiels S, Féré C et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov* 2017; 7: 586–95. [PubMed][CrossRef]
9. Rothwell DG, Ayub M, Cook N et al. Utility of ctDNA to support patient selection for early phase clinical trials: the TARGET study. *Nat Med* 2019; 25: 738–43. [PubMed][CrossRef]
10. Sicklick JK, Kato S, Okamura R et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019; 25: 744–50. [PubMed][CrossRef]
11. Rodon J, Soria JC, Berger R et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med* 2019; 25: 751–8. [PubMed][CrossRef]

12. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1324–34. [PubMed][CrossRef]
 13. Jhaveri KL, Wang XV, Makker V et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol* 2019; 30: 1821–30. [PubMed][CrossRef]
 14. Chae YK, Hong F, Vaklavas C et al. Phase II study of AZD4547 in patients with tumors harboring aberrations in the FGFR pathway: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol W. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2407–17. [PubMed][CrossRef]
 15. van der Velden DL, Hoes LR, van der Wijngaart H et al. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 2019; 574: 127–31. [PubMed][CrossRef]
 16. Ree AH, Russnes HG, Heinrich D et al. Implementing precision cancer medicine in the public health services of Norway: the diagnostic infrastructure and a cost estimate. *ESMO Open* 2017; 2: e000158. [PubMed][CrossRef]
 17. Ree AH, Nygaard V, Russnes HG et al. Responsiveness to PD-1 blockade in end-stage colon cancer with gene locus 9p24.1 copy-number gain. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 701–6. [PubMed][CrossRef]
 18. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963–71. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 22. mars 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0980

Mottatt 29.11.2020, godkjent 2.2.2021.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2025 Lastet ned fra tidsskriftet.no 19. desember 2025.