

# A KRAS MUTÁCIÓJÁNAK HAZAI KÖRVIZSGÁLATA („VALIDÁLÁSI” VIZSGÁLAT) VASTAGBÉLRÁKBAN

Kopper László<sup>1</sup>, Tímár József<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Patológiai Szakmai Kollégium elnöke, Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,

<sup>2</sup>Magyar Patológusok Társasága elnöke, Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Ma már nem kétséges, hogy a klinikai onkológiában egyre nagyobb szerepet játszanak a molekuláris célpontok elleni gyógyszerek. Ezek hatásának előrejelzésében, az individuális kezelés kialakításában, a betegek pozitív vagy negatív szelekciójában segítenek a célpontokkal kapcsolatos markerek. Ilyen marker a KRAS, amelynek mutációja megakadályozza, hogy pl. előrehaladott vagy metasztatikus vastagbélrákban eredményesek legyenek az EGFR elleni monoklonális antitestek. A KRAS mutációinak meghatározására különböző módszerek állnak rendelkezésre. Az önkéntes „validálás” ezek hatékonyságának lemérésére szolgált. A hét résztvevő molekuláris diagnosztikai laboratórium csak megközelíteni tudta (egy kivétellel) az európai javaslatban foglaltakat. Az eredmények megbeszélése számos technikai és finanszírozási problémára hívta fel a figyelmet. A KRAS mutációjának és hasonló molekuláris eltérések pontos kimutatásának elengedhetetlen feltétele a hitelesített labor és módszer. Mindezek fontosságát jelzi, hogy egyre több daganatellenes gyógyszer törzskönyvében szerepel, és várhatóan fog szerepelni a molekuláris markerek kötelező vizsgálata. Magyar Onkológia 53:361–366, 2009

**Kulcsszavak:** KRAS, vastagbélrák, molekuláris diagnosztika, validálás

*There is no doubt that molecular targeted therapy has increasing importance in clinical oncology. Markers related to the molecular targets can help in the prediction of the antitumoral effect as well as in the positive or negative selection of patients. Such a marker is KRAS, since its mutation inhibits the effectiveness of anti-EGFR monoclonal antibodies in the treatment of advanced and/or metastatic colorectal cancer. To identify KRAS mutations different methods and techniques are available. A voluntarily performed study served to control the validity of our methods. As a result the 7 participating laboratories approached but not fulfilled (except one) the criteria set by EPS. A joint discussion helped to call the attention to some technical and financial problems. The key conditions to recognize mutational status of KRAS or other similar markers are the accredited laboratory for molecular diagnostics and the validated method. The improvement of the quality of such techniques is supported by the fact that more and more drugs can be used only after the obligatory measurement of relevant molecular target(s). Kopper L, Tímár J. Validation study of KRAS mutation in colorectal cancer. Hungarian Oncology 53: 361–366, 2009*

**Keywords:** KRAS, colorectal cancer, molecular diagnostics, validation

Bár a molekuláris szintű gyógyítás (és persze a gyógyszertervezés) az utóbbi években elérte az egész medicinát, talán sehol nem okozott annyi új eredményt és problémát, mint az onkológiában. Egymás után jelentek és jelennek meg a célzott terápia igényével előállított gyógyszerek, azaz olyanok, amelyek elsősorban a sejtműködés alapfolyamatainak szabályozását próbálják befolyásolni. A szélesebb értelemben vett cél olyan menetrend kialakítása, amely adott daganat jellegzetességeit ismerve állítja fel az egyénre (adott egyén daganatára) szabott kezelési tervet. Más

szavakkal, olyan gyógyszerekkel történjen a kezelés, amelyek célpontját (vagy célpontjait) a diagnosztika azonosította. Ez az elv a gyakorlatban néha sikerül, máskor nem. Napjaink ilyen típusú kérdéseire az egyik legjobb példa az EGFR (epidermális növekedési faktor receptor) elleni szerek vastagbélrák kezelésében tapasztalt hatékonysága, illetve hatástalansága. A miértre az egyik választ a RAS mutációi adják meg. Az alábbiak kicsit részletesebben foglalkoznak a kérdéssel, elsősorban a diagnosztika szögéből.

Közlésre érkezett:  
2009. október 16.

Elfogadva:  
2009. november 15.

Levelezési cím:  
Dr. Kopper László  
Semmelweis Egyetem  
I. sz. Patológiai  
és Kísérleti Rákkutató  
Intézet  
1085 Budapest  
Üllői út 26.  
E-mail:  
kopper@korb1.sote.hu

A vizsgálatot az AMGEN  
Kft támogatta.

## A RAS SZEREPE A SEJTMŰKÖDÉS SZABÁLYOZÁSÁBAN

A RAS fehérjék a kis G-fehérjék (guanin nukleotidot kötő fehérjék) közé tartoznak, GDP/GTP-kötő képességgel rendelkeznek. „Érésük” során az egyik végük úgy módosul, hogy a kialakított lipidfarokkal képesek kaptapadni a sejtmembránhoz és ezzel a transzmembrán receptorok közelébe kerülni. A szerkezeti módosulás a preniláció, ebben az egyik fő végrehajtó a farnezil-transzferáz. Mivel ez a változás teszi képessé a RAS-t arra, hogy a jelátviteli út tagja legyen, megpróbálták és próbálják pl. gátolni ezt az enzimet, egyelőre nem sok sikerrel. A részletektől messze eltekintve a RAS működésének lényege az, hogy a receptorokkal való kölcsönhatás révén a GDP foszforilálódik, GTP keletkezik, azaz kapcsolatba tud lépni más fehérjékkel. A jel átadása után a beépített GTPáz a GTP-t GDP-vé alakítja, ezzel a RAS inaktíválódik. A RAS igen sok receptorral működik együtt, a legismertebben az EGFR-család tagjaival. A felülről kapott információt a RAS igen sok további jelátviteli út felé tudja továbbítani (egyeseke szerint 9 úttal áll kapcsolatban, amelyek között stimulálás és gátlás egyaránt lehet). Ilyen értelemben a RAS nem egyszerűen jeleket továbbító, hanem integráló szerepet játszik, alapvetően befolyásolva a sejt jelekre adott választát. Nem csodálható, hogy szerkezeti zavarából következő funkciózavara jelentősen kihat a sejt működésére. (A RAS-család 4 tagból áll, KRAS1, -2, HRAS és NRAS – a továbbiakban csak a KRAS1-tyel foglalkozunk.)

## A VASTAGBÉLRÁK EGFR-ELLENES KEZELÉSE

A humán daganatok egyik leggyakoribb formája, nőkben és férfiakban egyaránt, a vastagbélrák. Terápiája sokrétű, ebben egyre nagyobb szerepet játszik a gyógyszeres befolyásolhatóság, főleg – de távolról sem kizárólag – a metasztatikus formáknál. Mivel a daganatok legfőbb sajátossága az állandó növekedés, akár primer tumorról, akár áttétekről van szó, a molekuláris célpontok között egyre inkább előtérbe kerülnek az ezt szabályozó jelutak. Ilyen az EGFR-út, ligandjaival, tagjaival (EGFR1–4, HER1–4, ERBB1–4) és üzenettovábbító kapcsolataival, mint pl. a RAS. Az EGFR transzmembrán, azaz a sejt membránját átfúró receptor, jelfogó extracelluláris résszel, és a jelet továbbító intracelluláris résszel, amelynek rendszerint foszforilálnia kell ahhoz, hogy további fehérjékkel (mint a RAS) kapcsolatot tudjon teremteni. Az EGFR jelenlétét igen sok vastagbélrákban kimutatták, ezért kezdték alkalmazni ellene egyrészt az extracelluláris rész ellen ható monoklonális antitesteket (cetuximab/Erbitux, panitumumab/Vectibix), másrészt az intracelluláris rész elleni kis molekulatömegű gátlókat (gefitinib/Iressa, erlotinib/Tarceva). A klinikai tapasztalatok alapján a gyakorlatban egyelőre a monoklonális antitesteket használják, egyes esetek-

ben igen sikeresen, viszont más esetekben nincs hatás. A feltételezés természetesen azt volt, hogy az EGFR elleni szerek akkor hatnak, ha a célpont, azaz az EGFR kimutatható a daganatsejteken. Kiderült, és ennek a magyarázatát ma sem tudjuk, hogy ez nincs így, a szerek hatékonysága és az EGFR jelenléte/amplifikációja (immunhisztokémiával kimutatva) között nincs összefüggés. Ez azért is zavaró, mert a kapcsolat feltételezése megjelent pl. a cetuximab törzskönyvi leírásában is. Kiderült, hogy az EGFR mutációja vastagbélrákban ritka, az emiatti amplifikációja is, viszont emelkedhet a kópiaszám (pl. poliszómia miatt). Ezeknek a megfigyeléseknek az értékelése folyamatban van, viszont rendelkezünk olyan adattal, amely a változó hatékonyságára magyarázatul szolgál. Ez pedig a RAS mutációja. Mielőtt erre rátérnénk, csak felsorolásszerűen említsük meg azokat a főbb lehetőségeket, amelyek az EGFR elleni szerekre való rezisztenciához vezethetnek:

1. Olyan tirozinkináz-receptorok aktiválódnak a vastagbélrákokban, amelyek ugyanúgy serkentik a daganatsejtek proliferációját (használva többek között a RAS-utat is), mint az EGFR (pl. MET vagy IGF1R).
2. A fokozott angiogenezis olyan mikrokörnyezetet teremt, amelyben a növekedési faktorok és receptoraik igen aktívvá válnak, és ez meghaladja a gyógyszerek gátlási képességét.
3. Ha a receptor utáni utak egyes állomásai átveszik az irányítószerepet, azaz függetlenné válnak a receptortól, a proliferációt támogató stimulust maguk állítják elő (ennek prototípusa a RAS-mutáció).
4. Az EGFR újabb mutációval úgy módosul, hogy a szer nem tudja a gátló hatását kifejteni (pl. extracelluláris rész nélküli, de aktivitását megtartó csonka receptor keletkezik, vagy a kompetitív gátló nem tud bekötődni és ezzel megakadályozni az aktiváló foszforilációt).

## A KRAS MUTÁCIÓJA ÉS ENNEK PREDIKTÍV SZEREPE

A KRAS mutációja abban a klasszikussá vált lépcsőzetes modellben is szerepel, amely a vastagbélrák kialakulásához vezető morfológiai út állomásait (adenomacarcinoma szekvencia) jellemzik molekuláris eseményekkel. Nyilván nem a KRAS-mutáció az egyetlen olyan molekuláris hiba, amely a vastagbélrák létrejöttében fontos szerepet játszik, de igen sok esetben az események egyik meghatározója. A KRAS-t az összes humán daganat kb. 15–20%-ában mutánsnak találták, ez a gyakoriság vastagbélrákban magasabb, 35–45% (az arányok értékelő csoportonként jelentősen eltérhetnek, részben a különböző beteganyag, részben a különböző módszerek alkalmazása és értékelése miatt). A funkcióváltozás szempontjából fontos mutáció szinte kizárólag aminosavcserehez vezető pontmutáció, amelyek leggyakrabban a 12. és 13. kodonban fordulnak elő (a mutációk több mint 90%-a), ezen belül is a két kodon közötti arány 70:30, de lehetnek ritkább helyek is (pl. 61-es vagy 63-as kodon). Mivel ez aktiváló mutáció, azaz a változás

1. táblázat. Metasztatikus vastagbélrák kezelése

		Vad típusú KRAS		Mutáns KRAS	
		MoAb-kar	Kontroll	MoAb-kar	Kontroll
FOLFIRI ± cetuximab 1. vonal	Betegszám RR (%) PFS (hó)	172 60 9,9	176 43 8,7	105 36 7,6	87 40 8,1
FOLFOX ± cetuximab 1. vonal	Betegszám RR (%) PFS (hó)	61 61 7,7	73 37 7,2	52 33 5,5	47 49 8,6
(Capecitabin ± oxaliplatin ± bevacizumab ±) cetuximab 1. vonal	Betegszám PFS (hó) OS (hó)	153 10,5 22,2	152 10,7 23,0	93 8,6 19,1	103 12,5 24,9
Cetuximab BSC 2. és efeletti vonal	Betegszám PFS (hó) OS (hó)	117 3,7 9,5	113 1,9 4,8	81 1,8 4,5	83 1,8 4,6
Panitumumab ± BSC kemoterápia-refrakter	Betegszám RR (%) PFS (hét)	124 17 12,3	119 0 7,3	84 0 7,4	100 0 7,3
FOLFOX4 ± panitumumab + mCRC (előzetes kemoterápia nélkül)	(Betegszám: 1183, vad típusú 656, mutáns 440) RR (%) PFS (hó)	55 9,6	48 8,0	7,3	8,8
FOLFIRI ± panitumumab + mCRC (csak 1 előzetes kemoterápiával)	(Betegszám: 1186, vad típusú 597, mutáns 486) PFS (hó) OS (hó)	5,9 14,5	3,9 12,5	egyforma egyforma	

MoAb: monoklonális antitest, RR: response rate (válaszarány), PFS: progression-free survival (progressziómentes túlélés), OS: overall survival (teljes túlélés), BSC: best supportive care

következtében a KRAS számára már nem szükséges a receptorokról érkező jel, felvetődött, hogy az EGFR elleni szerek a KRAS-mutáció miatt nem hatnak. Ha pedig ez bebizonyosodik, akkor hiábavaló, sőt hiba azokat a betegeket, akiknek KRAS-mutációt hordoz a daganatuk, EGFR elleni szerekkel kezelni. Feltételezve persze pl. azt, hogy a szerek csak az EGFR-re hatnak, és azt is, hogy a daganat növekedésében a RAS-út meghatározó. Utóbbiak feltételezések, de a KRAS-mutáció szerepét a klinikai vizsgálatok alátámasztották (1. táblázat).

A klinikai adatok egyértelműen arra utalnak, hogy az EGFR elleni monoklonális antitestek lényegében csak a vad típusú RAS-t hordozó vastagbélrák ellen hatottak. (A táblázatban is szereplő adatok alapján törzskönyvezték pl. a panitumumabot úgy, hogy csak vad típusú RAS esetében adható!) Azt is meg kell azonban jegyezni, hogy a kezelések rendszerint előrehaladott, metastatikus daganat esetében történtek, azaz igen súlyos állapotú betegeken, akiknél nyilvánvalóan csak mérsékelt klinikai javulás várható. Az is feltűnt a vizsgálatokban, hogy a mutáns típus esetén az alkalmazott monoklonális antitesttel való kezelés inkább előnytelen volt, mint akár hatás nélküli, ami aláhúzza, hogy mutáns betegnek ez a típusú kezelés nem hogy nem ajánlott, hanem kizárható.

## A KÉRDÉSEL KAPCSOLATBAN KÉT AJÁNLÁS LÉTEZIK

### *Az egyik az ASCO-é (előzetes klinikai vélemény)*

„...Based on systematic reviews of the relevant literature, all patients with metastatic colorectal carcinoma who are candidates for anti-EGFR antibody therapy should have their tumor tested for KRAS mutations in a CLIA-accredited laboratory. If KRAS mutation in codon 12 or 13 detected, then patients with metastatic colorectal carcinoma should not receive anti-EGFR antibody therapy as part of their treatment...” azaz

„...Az idevonatkozó irodalom részletes áttekintése alapján az összes olyan metastatikus vastagbélrákban szenvedő beteg esetében, akik anti-EGFR antitest terápiában részesülnének, a tumort KRAS-mutációra tesztelni kell CLIA-akkredíált laboratóriumban (USA). Ha a KRAS a 12-es vagy 13-as kodonban mutáns, akkor a metastatikus vastagbélrákban szenvedő betegek nem kapjanak anti-EGFR antitestet a terápia részeként...”

Azt hozzátesszük, hogy a vélemény eltekintett attól, hogy a 12-es és 13-as kodonok mellett máshol is előfordulhat ritkán mutáció, valamint nem foglalnak állást abban, hogy az érzékenység és a specificitás

szempontjából melyik az ajánlható módszer. Azt sem veszik figyelembe, hogy pl. a monoklonális antitesteket adjuváns kezeléskor lehet-e alkalmazni, vagy hogy mi a helyzet a kis molekulatömegű tirozinkináz-gátlókkal, illetve azokkal az egyéb jelátvivőkkel és mutánsaikkal (pl. BRAF, PI3K, PTEN), amelyek az anti-EGFR monoklonális antitestek hatását befolyásolhatják.

Ugyanitt idézik az Amerikai Patológus Kollégium (CAP) állásfoglalását is, akik elfogadható módszernek vélik az első exonban (első átíródo exon), a 12-es és a 13-as kodonban előforduló mutációk kimutatását RT-PCR-rel, vagy direkt szekvenálással, vagy a validált laboratóriumban alkalmazott eljárással. Ugyanígy használható az FDA által még nem elfogadott, de Európában piacon levő TheraScreen (DxS Ltd.). A vizsgálatról adott vélemény – az ajánlás szerint – igen szűkszavú: a KRAS normális (azaz nincs mutáció, az alkalmazott módszert és kontrollokat meg kell jelölni), vagy, a KRAS abnormis (azaz anti-EGFR monoklonális antitest alkalmazása az ASCO véleménye alapján nem javasolt; itt is meg kell jelölni a módszert, a kontrollokat és persze a talált mutációkat is).

Azt többször hangsúlyozzák, hogy a mintákból (legyen az friss anyag, fixált blokk, vagy metszetből lézerrel kivágott terület) patológusnak kell kiválasztani a vizsgálandó részt.

### A másik az NCCN adatbázisában található

NCCN Practice Guidelines in Oncology – Colon Cancer Principle of pathologic review – KRAS mutation testing

- A KRAS kódoló régiói közül exon 2-ben a 12-es és a 13-as kodon mutációja miatt olyan géntermék keletkezik, amely megakadályozza az EGFR elleni antitestek terápiás hatását.
- A 12-es és 13-as kodon mutációinak vizsgálatát csak a CLIA-1988 (clinical laboratory improvement amendments) szerinti követelményeknek megfelelő, igen komplex laboratóriumi (molekuláris patológiai) tesztlésre alkalmas helyen lehet végezni. Specifikus módszert nem ajánlanak.
- A vizsgálatot el lehet végezni formalinfixált, paraffinba ágyazott anyagban, primer vastagbélrákból vagy metasztázisaiból származókon egyaránt, mert az eddigi adatok alapján a KRAS-mutációk a primer és át-téti daganatokban általában megegyeznek.

## MÓDSZERTANI AJÁNLÁS

A fentiekből nyilvánvaló, hogy a KRAS-mutáció meghatározása a vastagbélrákok esetében, azoknál a betegeknek, akiknek anti-EGFR monoklonális antitestet akarnak adni, elkerülhetetlen. Mégpedig megfelelő módszerrel, megfelelő laboratóriumban. Ez áll a háttérben annak az anyagnak, amelyet az európai patológusok készítettek, lényegében módszertani ajánlasként (a minőségbiztosításra is hivatkozva). Az ajánlás néhány főbb pontja:

– Érzékenység – a meghatározáshoz szükséges tumorsejtmennyiség: 1% tumorsejt allélspecifikus PCR-hoz; 25–30% direkt szekvenáláshoz.

– Specifitás – a módszernek ki kell mutatnia a 7 legfontosabb mutációt a 12-es és 13-as kodonban.

– A módszer validálása: a laboratóriumnak a KRAS-mutáció kimutatására validált módszert kell alkalmaznia. Ennek a főbb szempontjai:

- DNS-extrakcióhoz meg kell állapítani a minimális tumormennyiséget (terület, metszetvastagság);
- meg kell határozni, hogy melyik fixáló alkalmas a vizsgálathoz;
- meg kell határozni a teszthez használandó DNS mennyiségét, minőségét és koncentrációját;
- meg kell határozni azokat az értékeket, amelynek alapján a mutáns és a vad KRAS-allélek egymástól elkülöníthetők;
- a teszt érzékenységének az ellenőrzése, pl. sejtenyészetek hígításaival;
- a teszt pontosságának ellenőrzése előre meghatározott standard módszerrel (pl. direkt szekvenálással);
- a reprodukálhatóság meghatározása (tesztre és műszerre vonatkozóan).

– Sikerarány: a minták 95%-ából sikeresen kell elvégezni a DNS-kivonást; a minták 97%-ában korrekt eredményt kell kapni.

– Költségek (fordítás nélkül): „should be calculated and documented for national reimbursement schemes” (hazánkban !?)

## A RAS-MUTÁCIÓ KÖRVIZSGÁLATA

A feladat tehát adott a hazai molekuláris patológiai (vagy magukat annak tartó) laboratóriumok számára: meggyőződni arról, hogy az általuk alkalmazott módszerek megfelelnek-e az általánosan, leginkább az európai patológusok által javasolt szempontoknak. Ennek érdekében, az AMGEN anyagi támogatásával önkéntes „validálás” történt, amelynek főbb jellemzőit az alábbiakban foglaljuk össze.

A vizsgálatban 7 laboratórium vett részt, melyből 6 rendelkezett a molekuláris módszerek tekintetében tapasztalattal. A résztvevők (abc-sorrendben): Debreceni Egyetem, Patológiai Intézet; KPS Orvosi Biotechnológiai és Egészségügyi Szolgáltató Kft; Országos Onkológiai Intézet; Pécsi Tudományegyetem, Patológiai Intézet; Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet; Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet; Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet.

A vizsgálat tárgya a résztvevők által kiválasztott 25 formalinban fixált, paraffinba ágyazott vastagbélrák volt, amelyek köröztek a résztvevők között. Mindenki a



2. táblázat. Az esetek értékelésénél alkalmazott szempontok (példa)

	Tumorarány (%)	KRAS	Kodon	Szekvencia	Aminosav
1. eset					
A	35*	vad típ.			
B	20	vad típ.			
C	25	vad típ.			
D	40	vad típ.			
E	40	vad típ.			
F		vad típ.			
G	15–20	mutáns	12		G12A
2. eset					
A	60*	mutáns	12	G35T	G12V
B	nincs DNS	vad típ.			
C	50	mutáns	12	GTT/WT	
D	70	mutáns	12	G12V	
E	50	mutáns	12	GTT	G12V
F		mutáns		GCCA <u>A</u> C/G <u>T</u> TGGC	
G	20–25	vad típ.			
3. eset					
A	45*	mutáns	13	G37C	G13R
B	25	mutáns	13	GCGCGC	
C	60	mutáns	13	CGC	
D	50	mutáns	13		G13D
E	60	mutáns	13	CGC	G13R
F		mutáns		GCG <u>A</u> CC/GGT <u>C</u> GC	
G	25–30	mutáns	13		G13R

A–G: a résztvevő laboratóriumok kódjai (nem abc-sorrendben)

megfelelő számú metszetet készítette és az általa alkalmazott módszert alkalmazta. (A nemzetközi gyakorlatnak megfelelően nem volt módszertani megszorítás.) Az eredményeket egy koordinátor gyűjtötte össze, értékelte, és tárta a résztvevők elé. Ezen az összejövetelen az eredmények forrás nélkül (azaz a vizsgálatot végző laboratórium megjelölése nélkül) kerültek bemutatásra, eset eset után, mindegyiknél – nyilván elsősorban ott, ahol a vélemények eltértek – vita következett.

Az egyes esetek értékelésének szempontjait mutatja a 2. táblázat, az összesített eredményeket pedig a 3. táblázat. Tekintettel arra, hogy 2 minta esetében „döntetlen” alakult ki, következtetéseket csak 23 minta alapján vontunk le. (Többek között olyan mutációról volt szó a vitatott esetben, amely csak érzékeny módszerrel volt kimutatható, és a ritka mutációk közé tartozott. Ettől függetlenül természetesen lehet aktiváló mutáció és felkészítő a terápiás sikertelenségért.)

Az összes mintát tekintve teljes egyetértés 11 minta esetében történt. Ha a 23 mintát tekintjük, akkor 3 olyan laboratórium volt, akik a mintákat egyformán értékelték, a másik 3 laboratórium véleménye 2–3 esetben eltért. (A 7. laboratórium sok eltérése tapasztalatlanságuknak köszönhető, ami egyben a tapasztalat fontosságára is felhívja a figyelmet.) A 25 mintát tekintve csak 1 laboratórium érte el az európai ajánlást, azaz a korrekt tesztelést (97%). (Egy hiba esetén is csak 96%-ot lehet teljesíteni.)

## TANULSÁGOK, AJÁNLÁSOK

Az utóbbi évek alapos változást hoztak az onkológiai gyógyszerfejlesztésben, előtérbe kerültek a szabályozási hibákkal szembeni vegyületek, feltételezve, hogy ezek a hibák a daganatok növekedésében és/vagy terjedésükben fontos szerepet játszanak. Megjelentek a több célpontot támadó szerek, de azok a tapasztalatok is, hogy újabb hibák tehetik tönkre az eddigi terápiás eredményeket, válnak miattuk (többek között) a daganatok rezisztenssé.

Ebben a stratégiában alapvető szerep jut a molekuláris diagnosztikának, hiszen egyre több esetben ezek a vizsgálatok határozzák meg a terápia lehetőségeit. A molekuláris diagnosztikának azonban megvannak a szigorú feltételei, amit mások „validálásnak”, „megfelelőségnek” neveznek. A fentiekben ismertetett körvizsgálat önkéntes alapon szerveződött, ami igen elismerésre méltó. Bebizonyosodott, hogy a nemzetközileg elvárt feltételeknek a jelenleg molekuláris diagnosztikával foglalkozó laboratóriumoknak csak egy része felel meg. Remény, hogy a körvizsgálat mindenki számára kellő tanulsággal szolgál, amiből a tapasztalatokat le lehet vonni.

Az önkéntesség azonban messze nem elégséges. Olyan feltételrendszert kell teremteni laborok és módszerek akkreditálásával vagy validálásával, azaz a megbízhatóság ellenőrzésével és ennek alapján megha-

3. táblázat. Az eredmények összesítése  
(fügőlegesen a 25 minta, vízszintesen a laboratóriumok)

VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	MUT
MUT	VAD	MUT	MUT	MUT	MUT	VAD
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	VAD	VAD	VAD	VAD		VAD
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	?	MUT
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	MUT
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	VAD
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	VAD	MUT	MUT	MUT		
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD
VAD	VAD	VAD	MUT	MUT	MUT	?
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	MUT	?
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
VAD	VAD	VAD	MUT	VAD	VAD	
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	VAD
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	VAD
VAD	VAD	VAD	MUT	VAD	VAD	
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	VAD
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	VAD	MUT	MUT	MUT		
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	VAD
VAD	VAD	VAD	MUT	MUT	MUT	?
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	MUT	?
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
VAD	VAD	VAD	MUT	VAD	VAD	
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT
MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	MUT	VAD
VAD	VAD	VAD	MUT	VAD	VAD	VAD
VAD	VAD	VAD	VAD	VAD	?	VAD
MUT	VAD	MUT	MUT			VAD

tározott jogosítvánnyal, amire támaszkodhat nemcsak a beteget kezelő orvos, hanem a finanszírozó is. A diagnosztika és a terápia ezen a területen ma a nemzetközi szintéren kézenfogva jár. A kihívások az elkövetkező években, a már meglévő feladatokkal együtt sokszorozódni fognak. Ámítás, hogy mindezt spontán, a jelenlegi feltételek között és rendelkezésre álló finanszírozási keretből ki lehet elégíteni. Olyan összefogásra van szükség a döntéshozók és a szakma között, amely példát mutathatna. A nyertesek között lennének a szolgáltatók, a biztosító és nem utolsósorban a sikeresebben kezelt betegek.

## IRODALOM

- Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 27:2091–2096, 2009
- Dempke WCM, Heinemann V. Resistance to EGF-R (erbB-1) and VEGF-R modulating agents. *Eur J Cancer* 45, 1117–1128, 2009
- Jiang Y, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, et al. Assessment of K-ras mutation: a step toward personalized medicine for patients with colorectal cancer. *Cancer* 115:3609–3617, 2009
- Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, et al. KRAS mutation and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol* 27:1130–1136, 2009
- NCCN Practice Guidelines in Oncology – Colon Cancer Principle of pathologic review – KRAS mutation testing
- van Krieken, Jung A, Kirchner T, et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch* 453:417–431, 2008