

Precisionsbehandling vid spridd

prostata- cancer

ger ökad överlevnad

Män med spridd kastrationsresistent prostatacancer bör i första hand behandlas med andra generationens hormonläkemedel, som ger bättre behandlingsvar och ökad livslängd jämfört med cellgifter. Men effekten beror även på vilka mutationer som finns i patientens tumör. Det visar resultat från ProBio-studien, som leds av forskare vid Karolinska Institutet. Fynden har publicerats i Nature Medicine.



Foto: Ulf Sjöborn

Henrik Grönberg, Martin Eklund, Johan Lindberg och Alessio Crippa, forskare vid institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet.

Varje år drabbas cirka 2 500 män i Sverige av spridd prostatacancer. Initialt får alla behandling med testosteronblockad för att hindra att testosteron aktiverar androgenreceptorn, den gen som huvudsakligen driver cancercellernas tillväxt. Över tid utvecklar cancercellerna motståndskraft och blir så kallat kastrationsresistenta. Då behöver nya läkemedel sättas in – vanligen cellgifter (kemoterapi) eller andra generationens hormonläkemedel (abirateron/enzalutamid) som hämmar androgenreceptorn. Dessa kallas Androgen Receptor Pathway inhibitors, förkortat ARPi. Trots att dessa läkemedel varit tillgängliga i över tio år saknas en direkt jämförelse från en randomiserad läkemedelsstudie.

Individanpassad behandling

– Vi har för första gången jämfört dessa behandlingar med varandra samt även analyserat cancercellernas DNA för att ta reda på vilket läkemedel som fungerar bäst för olika individer, säger Johan Lindberg, senior forskare vid institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik (MEB), Karolinska Institutet.

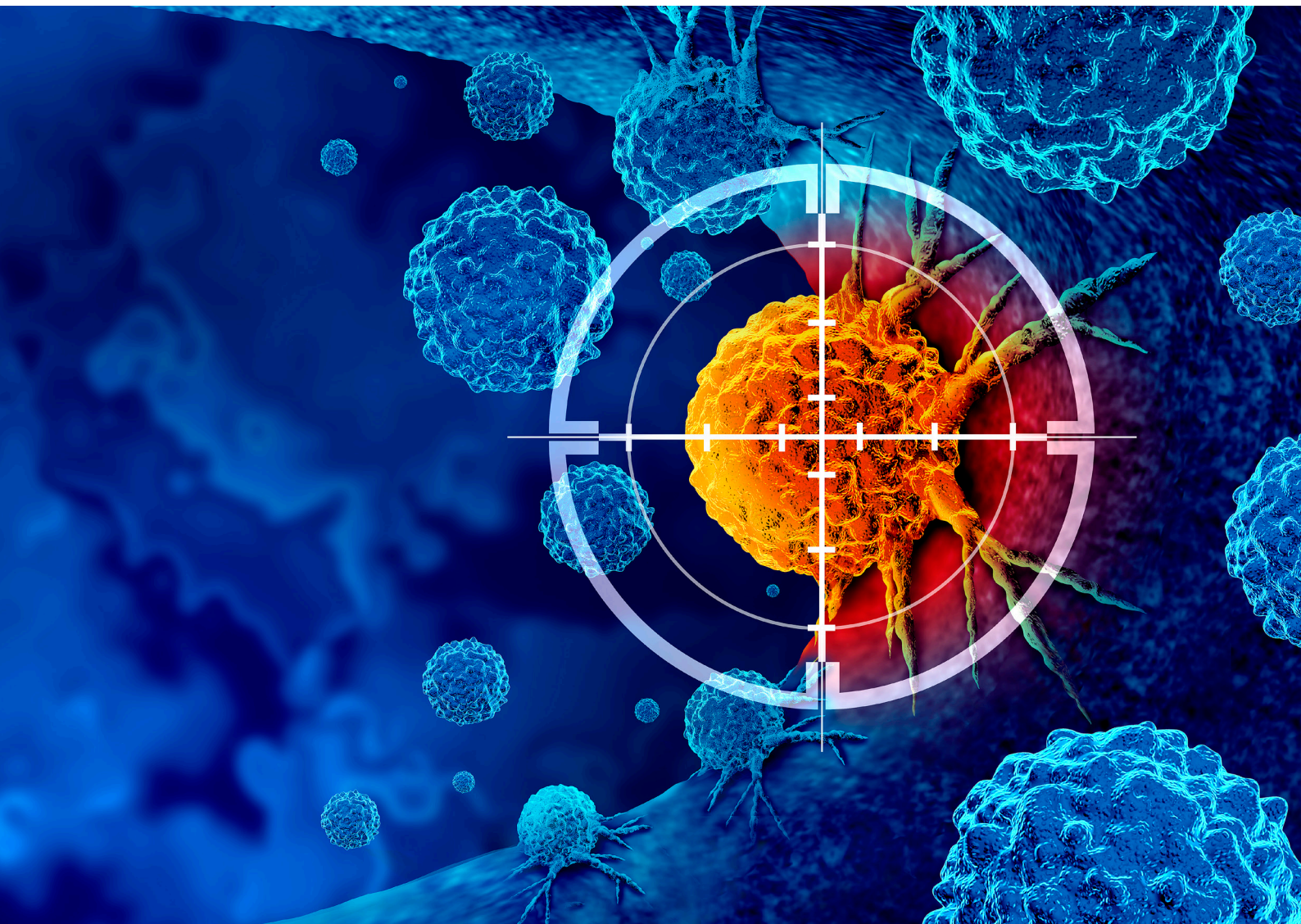
I blodbanan finns så kallat cellfritt DNA från celler

som har dött, något som sker hela tiden hos friska individer och är helt normalt. Hos patienter med cancer kommer en del av detta cellfria DNA från cancerceller och kallas då cirkulerande tumör-DNA, ctDNA. Genom att analysera ctDNA går det att se vilka förändringar, mutationer, som finns i en viss persons tumör. Inom studien ProBio vill man via kunskap om tumörens genetiska signatur ge den bästa behandlingen. Tanken är att via löpande analyser kunna identifiera patienter vars tumörer är extra känsliga eller motståndskraftiga mot viss behandling.

– Det skapar ett självlärande system för att kontinuerligt förbättra behandlingen för män med spridd prostatacancer. Vi samlar även in kunskap om vilka regioner i arvsmassan som har betydelse vid prostatacancer, säger Martin Eklund, professor i epidemiologi vid samma institution.

Förbättrad överlevnad

I den aktuella delstudien ingick 193 patienter med spridd kastrationsresistent prostatacancer. De lottades till att antingen få cellgifter eller ARPi, vilket jämfördes med en kontrollgrupp där läkaren bestämt behandling



efter bästa förmåga. Gruppen som fick ARPi svarade längst på behandling (i median 11,1 månader jämfört med 6,9 för cellgifter och 7,4 för kontrollgruppen). Överlevnaden för ARPi-gruppen var också markant längre – i median 38,7 månader respektive 21,7 och 21,8.

Effekten av ARPi varierade beroende på patienternas genetiska profiler. Exempelvis syntes ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna på kort sikt hos patienter vars tumör hade mutationer i genen p53, vilket förekommer hos cirka 45 procent av män med spridd prostatacancer.

Data från studien tyder dock på att även denna grupp kan ha förbättrad överlevnad om de får ARPi jämfört med cellgifter.

Den bästa behandlingen

– Vår studie visar att det går att se till att varje patient får den bästa behandlingen givet tumörens genetiska förutsättningar. Alla pratar om precisionsmedicin men för att på riktigt förstå hur biomarkörer kan hjälpa patienter så behövs studier som ProBio, säger Henrik Grönberg, professor i cancerepidemiologi, MEB, Karolinska Institutet.

Inom ProBio samverkar forskare och läkare vid 31 sjukhus, varav tio i Sverige och de övriga i Belgien, Norge och Schweiz. Studien finansieras av ALF-medel, Cancerfonden, Vetenskapsrådet, samt läkemedelsföretagen AstraZeneca och Janssen.

Flera av författarna har listat att de är aktieägare, styrelsemedlemmar eller att de mottagit arvoden från olika läkemedelsbolag. Johan Lindberg står som upptäckare på en svensk patentansökan för en metod som används i studien, men som avses bli fritt tillgänglig under en GPL 3.0-licens. Se den vetenskapliga artikeln för en komplett förteckning av intressekonflikter.

Källa: Karolinska Institutet

Publikation

"Androgen receptor pathway inhibitors and taxanes in metastatic prostate cancer: an outcome adaptive randomized platform trial", Bram De Laere, Alessio Crippa, Andrea Discacciati, Berit Larsson, Maria Persson, Susanne Johansson, Sanne D'hondt, R. Bergström, Venkatesh Chellappa, Markus Mayrhofer, Mahsan Banijamali, Anastasija Kotsalynen, Céline Schelstraete, Jan Pieter Vanwelkenhuyzen, Marie Hjälms-Eriksson, Linn Pettersson, Anders Ullén, Nicolaas Lumen, Gunilla Enblad, Camilla Thellenberg Karlsson, Elin Jänes, Johan Sandzén, Peter Schatteman, Maria Nyre Vigmostad, Martha Olsson, Christophe Ghysel, Brieuc Sautois, Wendy De Roock, Siska Van Bruwaene, Mats Anden, Ingrida Verbiene, Daan De Maeseneer, Els Everaert, Jochen Darras, Bjørg Y. Aksnesether, Daisy Luyten, Michiel Strijbos, Ashkan Mortezaei, Jan Oldenburg, Piet Ost, Martin Eklund, Henrik Grönberg & Johan Lindberg, Nature Medicine, online 20 augusti 2024, doi: 10.1038/s41591-024-03204-2.