



NYA LÄKEMEDEL mot ER-positiv bröstcancer

Nya läkemedel mot den intracellulära signalvägen PI3K/Akt/mTOR kan komma att bli värdefulla tillskott till behandlingsarsenalen mot östrogenberoende bröstcancer. Med hjälp av alltmer sofistikerade genetiska tester kan patienternas prognos säkrare bedömas, vilket bland annat kan minska behovet av cytostatikabehandling. Det framgick av ett satellitsymposium som hölls i anslutning till SOTA Breast Cancer Meeting i Stockholm i början av oktober.

Hormonterapi med antiöstrogen och aromatashämmare har inneburit stora genombrott i behandlingen av östrogenberoende (ER-positiv) bröstcancer, och för de kvinnor som dessutom är HER2-positiva är trastuzumab och pertuzumab effektiva tillägg. Vilka nya selektiva läkemedel mot ER-positiv bröstcancer kan vi förvänta oss i framtiden? Och hur kan man bättre bedöma prognosen hos dessa kvinnor så att påfrestande och i vissa fall onödig cytostatikabehandling kan reduceras/minimeras?

Det aktuella forskningsläget presenterades på en konferens den 1 oktober i Stockholm Waterfront Congress Centre, "New strategies and therapy options for ER-positive disease", ett satellitsymposium till SOTA Breast Cancer Meeting i Stockholm den 2-3 oktober.

KOMPLEX SIGNALVÄG ÖVERAKTIV

Professor Per Eystein Lønning, Institutionen för onkologi vid Bergens universitet, fokuserade på den intracellulära sig-



"Jag tror att vi med alltmer förfinade kombinationsbehandlingar om några årtionden kommer att kunna bota nästan alla kvinnor med bröstcancer", sade professor Per Eystein Lønning, Bergens universitet.

Satellitesymposiet om östrogenpositiv bröstcancer i anslutning till SOTA 2014 lockade ett stort antal deltagare som mellan föreläsningarna fick tillfälle att diskutera och utbyta kunskap och erfarenheter.

signalvägar testas vid

nalvägen PI3K/Akt/mTOR, som visat sig ha stor betydelse för cancerutveckling. I många cancerformer är denna komplexa signalväg överaktiv, vilket bland annat minskar cellernas förmåga att genomgå programmerad celledöd (apoptos) och främjar proliferation.

Per Eystein Lønning konstaterade att mutationer som aktiverar PI3K (phosphoinositide 3-kinase) förekommer i ungefär en fjärdedel av alla fall av bröstcancer, medan aktiverande mutationer i Akt (PKB, protein kinase B) är mer sällsynta. PI3K och Akt stimulerar i sin tur serin/treonin-kinaset mTOR (mammalian target of rapamycin), som bland annat reglerar celltillväxt och proliferation.

– En viktig orsak till att denna signalväg blir överaktiv är mutationer som inhiberar funktionen av suppressorgenen PTEN (phosphatase and tensin homolog), vilket stimulerar Akt, sade Per Eystein Lønning. Detta förekommer vid många cancerformer, men vilka mekanismer som leder till PTEN-förlust är ofullständigt känd. En ny hypotes är att inaktivering inte orsakas av mutationer i själva PTEN-genen utan istället av förändringar i epigenetiska "pseudogener" som reglerar genuttrycket, till exempel mikro-RNA som förstör eller inhiberar transkription.

SUBSTANSER SOM PÅVERKAR PI3K/AKT/MTOR

På senare år har det utvecklats en lång rad substanser som på olika sätt påverkar signalvägen PI3K/Akt/mTOR, och en del av dessa är redan godkända cancerläkemedel eller testas i kliniska prövningar och cellodlingar. Per Eystein Lønning sammanfattade några resultat från prekliniska studier:

- Behandling med mTOR-hämmarna rapamycin eller temsirolimus (CCI-779) återställer känsligheten för tamoxifen i celler från bröstcancercellinjen MCF-7 som överuttrycker Akt. Dessa läkemedel upphäver också resistens mot doxorubicin i cellinjer och xenografts som inducerats genom förlust av PTEN-funktion.
- Everolimus, en annan mTOR-hämmare, upphäver resistens mot läkemedlen letrozol och faslodex i MCF-7-cellinjer som överuttrycker Akt. Läkemedlet har också en tillväxthämmande effekt på trippelnegativa bröstcancer celler in vitro. Everolimus och docetaxel har tillsammans en additiv effekt för att inhibera tillväxten av ER-positiva och ER-negativa bröstcancerstamceller.



De svenska professorerna och bröstcancerexperterna Jonas Bergh, Karolinska Institutet och Mårten Fernö, Universitet i Lund, var symposiets moderatorer.

BEGRÄNSADE KLINISKA FRAMGÅNGAR

Enligt Per Eystein Lønning har de kliniska framgångarna med mTOR-hämmare hittills varit begränsade. I exempelvis en studie där många olika mTOR-hämmare testades mot endometrie-cancer blev responsfrekvensen låg. Men mTOR-hämmaren temsirolimus har visat effekt mot bland annat renal-cells-carcinom, och läkemedlet är i vårt land godkänt för behandling av avancerad njurcancer och för behandling av vuxna patienter som fått återfall i och/eller har refraktära former av mantelcellslymfom.

Även mTOR-hämmaren everolimus används mot avancerad njurcancer, liksom mot inoperabla eller metastaserande neuroendokrina pankreastumörer. Everolimus i kombination med aromatashämmaren exemestan är dessutom godkänt för behandling av ER-positiv och HER2-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor med återfall eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare.

BOT FÖR NÄSTAN ALLA I SIKTE?

– Intresset för mTOR-hämmare har ökat kraftigt under senare år, konstaterade Per Eystein Lønning. Det illustreras bland annat av att det under år 2013 var 3 361 titlar som använde eve-

rolimus som sökord på ISI Web of Knowledge, där läkemedlet för första gången citerades i april år 2000. Eftersom denna signalväg är viktig för flera biologiska funktioner har mTOR-hämmare även potentiella icke-onkologiska indikationer.

Jonas Bergh, professor vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet i Solna och en av symposiets moderatorer, höll med om att mTOR har stor betydelse vid bröstcancer men ifrågasatte att hämning av denna signalväg skulle kunna leda till så stora framgångar som exempelvis HER2-blockering. Per Eystein Lønning svarade att det inte är troligt att man kommer att kunna identifiera så många signalvägar som är lika viktiga som HER2, men han ansåg att mTOR-hämmare kan komma att bli ett värdefullt tillskott.

– Ett annat sätt att minska överaktivitet i den komplicerade signalvägen PI3K/Akt/mTOR är att direkt angripa PI3K-kinaser, fortsatte Per Eystein Lønning. Det finns också flera PI3K-inhibitorer som för närvarande testas i olika kliniska studier, exempelvis substanserna buparlisib (BKM120), BEZ235 och BYL719. Den sistnämnda är en alfa-specifik PI3K-hämmare och hade i en fas 1-studie effekt vid ER-positiv metastaserad bröstcancer hos patienter med PIK3CA-mutationer.



Professor Mitch Dowsett, London, redogjorde för olika tester av genetiska markörer som kan förbättra bedömningen av prognosen och minska cytostatikabehandlingen vid östrogenberoende bröstcancer.

– Ju fler överaktiverade signalvägar som vi lyckas hämma, desto bättre blir de kliniska resultaten – det är ett generellt mönster som vi kan utläsa av de kliniska studierna. Men vi behöver veta mycket mer om de signalvägar som har betydelse vid bröstcancer och de genetiska mekanismer som styr dem. Vi kan se fram emot en spännande utveckling, och jag tror att vi med alltmer förfinade kombinationsbehandlingar redan i nästa generation kommer att kunna bota nästan alla kvinnor med bröstcancer, avslutade Per Eystein Lønning.

EN FJÄRDEDEL KAN SLIPPA CYTOSTATIKABEHANDLING

Professor Mitch Dowsett, Institute of Cancer Research, Royal Marsden Hospital i London, redogjorde för nya markörer vid östrogenpositiv bröstcancer. Med hjälp av alltmer sofistikerade genetiska analyser kan man bättre förutsäga prognosen, respons på olika behandlingar och risken för återfall. Ett exempel är Oncotype DX Test, där en panel av ett 20-tal gener analyseras i syfte att bedöma återfallsrisken.

Mitch Dowsetts forskargrupp har använt testet IHC4-score (som omfattar ER, PgR, HER2 och Ki67) kombinerat med kliniska parametrar (tumörstorlek, lymfkörtelstatus med mera) för att identifiera de kvinnor med östrogenpositiv bröstcancer som inte behöver tung cytostatikabehandling.

– Vi fann att 25 procent av dessa kvinnor skulle kunna besparas kemoterapi utan att det ökar deras risk för återfall, berättade Mitch Dowsett. Förutom det lidande som kvinnorna därmed slipper innebär dessa rön en avsevärd potentiell ekonomisk besparing för klinikerna. Med ett nyare test, PAM50, som omfattar 50 genetiska markörer, kan vi mer effektivt än med tidigare metoder (som Oncotype DX och IHC4) bedöma risken för återfall och resistens mot endokrin behandling samt därmed behovet av eventuell kemoterapi.

Mitch Dowsett redogjorde också för studien POETIC, PeriOperative Endocrine Therapy for Individualized Care, där hittills cirka 4 500 postmenopausala kvinnor med östrogenpositiv bröstcancer ingår. I studien undersöks om endokrin terapi med en aromatashämmare två veckor före och efter kirurgi, följt av standardterapi, är bättre än enbart standardbehandling. Man testar bland annat om mätning av proliferationsmarkören Ki67 i den bortopererade tumören efter två veckors behandling med aromatashämmare bättre kan förutsäga risken för återfall än Ki67-värdet före hormonbehandlingen.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: BOSSE JOHANSSON

