

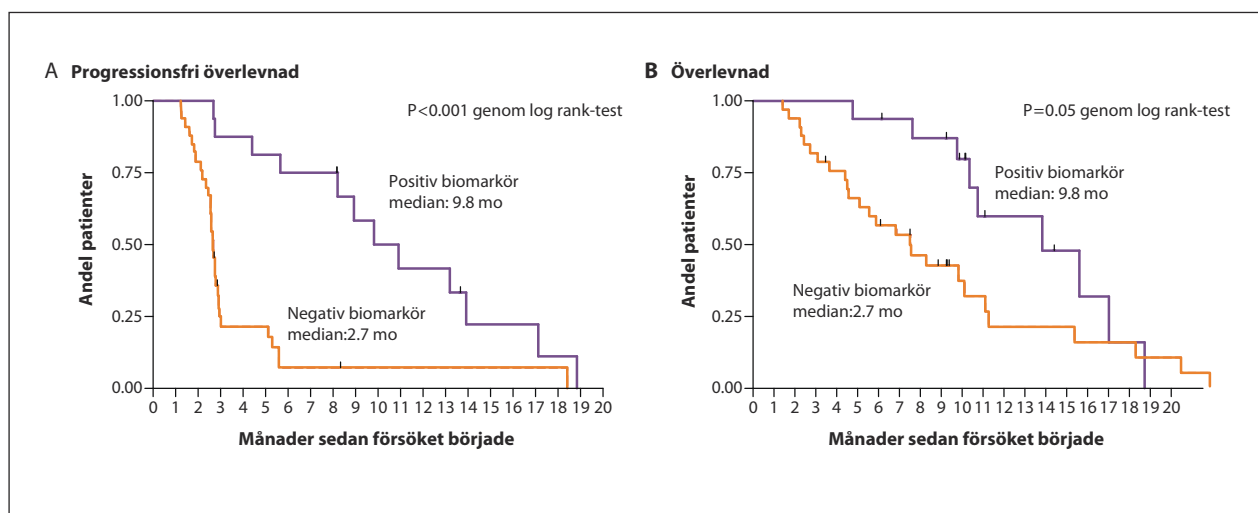
PARP-  
hämmare  
i ny behandling av  
kastrationsresistent  
prostatacancer

PARP-hämmaren olaparib får genombrottsstatus av det amerikanska läkemedelsverket FDA för behandling av kastrationsresistent prostatacancer. **Thomas Helleday**, professor, divisionen för translationell medicin och kemisk biologi, institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska Institutet, föreslår här nya sätt att använda PARP-hämmaren olaparib.

I dag finns ingen bra behandling av kastrationsresistent prostatacancer och patienters lidande mildras genom behandling med i huvudsak kortikosteroider. Kastrationsresistent prostatacancer är ett stort problem och ligger bakom ca 5 % av alla dödsfall av äldre män i Sverige. I en ny artikel i *New England Journal of Medicine* visar Johann de Bono och kollegor att 33 % av patienter med terminal kastrationsresistent prostatacancer svarar på en behandling med PARP-hämmaren olaparib (försäljs som Lynparza). Hela 88 % av biomarkörpositiva patienter svarar på behandlingen<sup>1</sup>(Figur 1). Dessa anmärkningsvärda resultat har nu fått genombrottsstatus av det amerikanska läkemedelsverket FDA för behandling av BRCA1/2 eller ATM-genmuterad metastaserad prostatacancer.

#### BRCA GENER MUTERAS I PROSTATACANCERN

Nedärvda mutationer i *BRCA1* eller *BRCA2* generna ökar dramatiskt risken för främst bröst- och äggstockscancer. Den kvarvarande fungerande *BRCA1* eller *BRCA2*-genen tappas i cancer. Min forskargrupp upptäckte tidigare att PARP-hämmare effektivt dödar rekombinationsdefekta cancrar, som kan ha orsakats av att man helt tappat *BRCA1* eller *BRCA2* funktionen<sup>2</sup>. Normal vävnad med bibehållen rekombination är inte känslig för PARP-hämmare eftersom de har kvar en fungerande *BRCA1* eller *BRCA2* gen. PARP-hämmare är därför väldigt väl tolererade och flertalet patienter har inga biverkningar alls. Lynparza (olaparib) är godkänd för behandling av BRCA muterad cytotatikaresistent äggstockscancer i Sverige. Den ingår i högkostnadsskyddet och finns på apoteket.



Figur 1. PARP hämmaren olaparib förlänger svar och överlevnad vid kastrationsresistent prostatacancer. Prostatacancer med mutation i rekombinationsgener har förlängt (A) svar och (B) överlevnad efter behandling med PARP hämmaren olaparib. (Figuren är översatt från NEJM 373:18)

Efter storskalig sekvensering så har man upptäckt att många rekombinationsgener är muterade i många olika cancrar. Dessa är somatiska mutationer, det vill säga mutationer som uppstått när cancern utvecklats och inte nedärvda mutationer. I cellstudier har vi visat att dessa gener också gör celler känsliga mot PARP-hämmare<sup>3</sup>. Teoretiskt skulle alltså många fler cancrar kunna vara känsliga mot PARP-hämmare.

Det är detta som är fallet med kastrationsresistent prostatacancer. Nyligen rapporterades det att *BRCA1* och *BRCA2* generna är muterade i cirka 15 % av kastrationsresistent prostatacancer<sup>4</sup>. Av de prostatacancer som hade *BRCA* mutation svarade alla på behandling (8/8)<sup>5</sup>. Tre av åtta patienter med *BRCA* mutation var också bärare av en ärftlig mutation. Detta antyder att prostatacancerpatienter med familjär historik av ärftlig äggstocks- och/eller bröstcancer kan löpa högre risk att deras prostatacancer blir kastrationsresistent.

## ”Ge fler kastrationsresistenta patienter möjlighet att testa behandlingen när det handlar om en obotlig cancer och där det inte finns några andra behandlingsalternativ?”

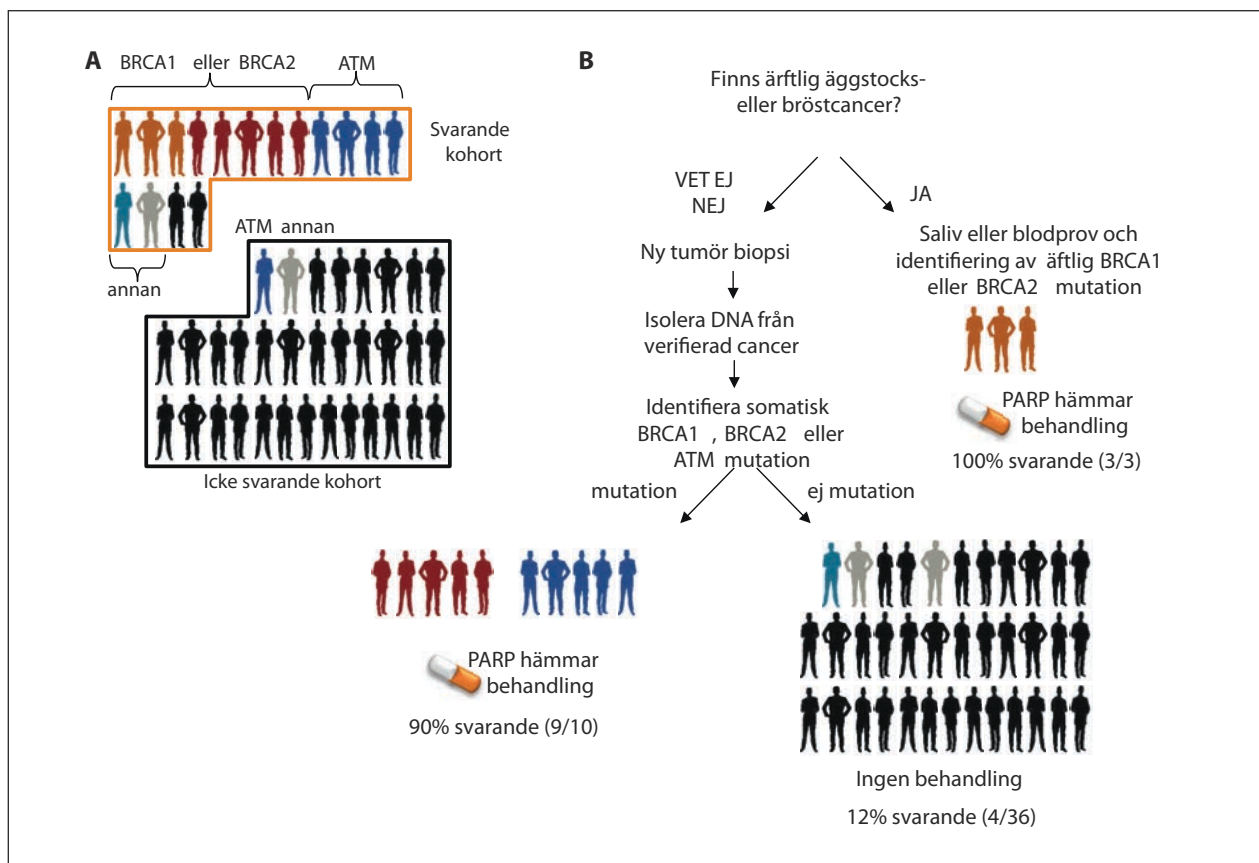
### ATM MUTATION SOM BIOMARKÖR

Intressant nog svarade många fler än de som hade *BRCA* mutation. Hela 33 % av alla patienter svarade på PARP-hämmare, vilket kunde förklaras av observerade mutationer i *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2* och förmodligen mutationer även i andra rekombinationsgener som inte kunde iden-

tifieras (Figur 2A). Att bara använda *BRCA1* eller *BRCA2* mutationer som prediktiv biomarkör är alltså otillräckligt, man kommer då att missa de flesta svarande patienterna. I FDA:s utlåtande ingår också muterad *ATM* gen som biomarkör, vilket är logiskt. Tidigare visade vi i min forskargrupp att också *ATM* mutation gör celler känsliga för PARP-hämning<sup>6</sup>. Införande av *ATM* mutation som prediktiv biomarkör ökade det totala prediktiva värdet av biomarkören till 75 % (12/16), men man missar fortfarande många som skulle kunna bli hjälpta av behandlingen (Figur 1B). Den perfekta biomarkören för att bestämma känsligheten för PARP-hämmare skulle vara att mäta homolog rekombination, men tyvärr finns ingen pålitlig sådan biomarkör.

### CIRKA EN FJÄRDEDEL AV PATIENTERNA UPPTÄCKS EJ AV BIOMARKÖREN

Den stora frågan för uro-onkologer och urologer är nu hur man praktiskt ska gå till väga för att avgöra om en kastrationsresistent patient kommer att gynnas av PARP-hämmar-behandling. Om man ska följa biomarkörstrategin som utstakats av FDA är mitt förslag att först fråga patienten om det finns en familjehistoria av bröst- eller äggstockscancer. Om så är fallet kan man ta ett enkelt saliv- eller blodprov och utföra en standardanalys för *BRCA* mutationsstatus. Om det finns en ärftlig mutation är det troligt att patienten kommer svara på behandling. I Mateo studien svarade 100 % (3/3) med ärftlig *BRCA* mutation (Figur 2B). De flesta patienter kommer dock inte ha en tydlig familjehistorik med ärftlig äggstocks- eller bröstcancer. I detta fall krävs en ny biopsi eftersom de somatiska mutationerna troligen tillkommer i ett sent stadium av sjukdomen. Av dessa patienter kommer cirka 20 % att uppvisa en *BRCA* eller *ATM* mutation och av dessa förväntas en stor majoritet (~ 90 %) svara på behandlingen. Tyvärr kommer fortfarande en fjärdedel av de som skulle svarat på behandlingen inte att upptäckas. Det kommer heller inte bli enkelt att ta biopsier från *alla* kastrationsresistenta prostatacancerpatienter, isolera DNA och sekvensera dem.



Figur 2. Potentiell metod att identifiera prostatacancer-patienter som svarar på PARP hämmare. A, Svarande och icke-svarande patient kohort från Mateo studien. Biomarkör positiva patienter med mutation i rekombinationsgen är färglagda. B, Exempel på hur svarande patienter kan identifieras.

**”Mitt något radikala förslag vore dock att helt enkelt låta kastrationsresistenta patienter få pröva PARP-hämmare och därefter monitorera PSA, för att se om det har effekt.”**

**TESTA BEHANDLING VID OBOTLIG CANCER**

Idag är det praxis att ge kemoterapi till patienter utan en biomarkör, till och med om den förväntade svarsfrekvensen är under 33 %. Med tanke på att patienter med terminal prostatacancer egentligen inte har några alternativ, och har en förväntad överlevnad på bara några månader, är det då rimligt att låta dessa vänta lång tid på gensekvensering och mutationsanalys? Ett alternativ skulle kunna vara att ge patienter PARP-hämmare och därefter observera om PSA-värdet slutar öka. I Mateostudien stannade PSA-värdet av och slutligen sjönk det hos 81% (13/16) av patienterna. På detta sätt skulle man kunna fånga in fler av de patienter med möjlighet att svara på behandling än genom gensekvensering.

Ett krav på dokumenterad *BRCA* eller *ATM* mutation skulle kunna vara ett stort hinder för många i kliniken som idag inte har möjlighet att sätta upp effektiva rutiner för sekvensering av biopsier. I framtiden måste dessutom fler, ett 50-tal gener, att behöva sekvenseras för att mer effektivt kunna bedöma om cancer är rekombinationsdefekt. Det kommer att ställa stora krav på klinikerna att i detalj förstå vilka gener som ingår i rekombinationsprocessen. Mot denna bakgrund tycker jag att det utifrån ett hälsoperspektiv bör övervägas om det är mer humant att ge fler kastrationsresistenta patienter möjlighet att testa behandlingen när det handlar om en obotlig cancer och där det inte finns några andra behandlingsalternativ. PARP-hämmare har i de flesta fall ingen mätbar eller observerad biverkan vilket gör att skadan för patienterna är liten även om de inte skulle svara. Att förespråka ett mer pragmatiskt sätt att behandla och se om det är effektivt är kontroversiellt eftersom vi befinner oss i en genomics-era, där det förefaller viktigare att sekvensera än att behandla cancer. Kanske kommer vi tvingas se akademiska diskussioner på kliniken om huruvida en specifik mutation i *CHDI* genen ger upphov till defekt rekombination och känslighet till PARP-hämmare?

Sammanfattningsvis kommer PARP-hämmare dramatiskt att förändra hur vi behandlar kastrationsresistent prostatacancer. Uro-onkologer och urologer måste snarast införa nya snabba rutiner för biopsi, isolering av DNA och sekvensering,



så att man kan börja ge PARP-hämmare. Mitt något radikala förslag vore dock att inta en mer pragmatisk hållning, att helt enkelt låta kastrationsresistenta patienter få pröva PARP-hämmare (eftersom hela 33 % svarar), och därefter monitorera PSA, för att se om det har effekt.

*Jävsförhållande: Författaren är upptäckare av behandling av rekombinationsdefekt cancer med PARP-hämmare och får behållning från försäljning.*

#### REFERENSER I TEXTEN:

1. (Mateo, Carreira et al., 2015)
2. (Bryant, Schultz et al., 2005, Farmer, McCabe et al., 2005)
3. (Mateo et al., 2015, Robinson, Van Allen et al., 2015)
4. (Bryant & Helleday, 2006, McCabe, Turner et al., 2006)
5. (Mateo et al., 2015)
6. (Bryant & Helleday, 2006)

#### ÖVRIGA REFERENSER

Bryant HE, Helleday T (2006) Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase activates ATM which is required for subsequent homologous recombination repair. *Nucleic Acids Res* 34: 1685-91.

Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T (2005) Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434: 913-7.

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NM, Jackson SP, Smith GC, Ashworth A (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434: 917-21.

Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, Nava Rodrigues D, Robinson D, Omlin A, Tunariu N, Boysen G, Porta N, Flohr P, Gillman A, Figueiredo I, Paulding C, Seed G, Jain S, Ralph C, Protheroe A et al. (2015) DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373: 1697-708

McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, Giavara S, O'Connor M J, Tutt AN, Zdzienicka MZ, Smith GC, Ashworth A (2006) Deficiency in the Repair of DNA Damage by Homologous Recombination and Sensitivity to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition. *Cancer Res* 66: 8109-15.

Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, Montgomery B, Taplin ME, Pritchard CC, Attard G, Beltran H, Abida W, Bradley RK, Vinson J, Cao X, Vats P, Kunju LP, Hussain M, Feng FY, Tomlins SA et al. (2015) Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 161: 1215-28

THOMAS HELLEDAY, PROFESSOR, DIVISIONEN FÖR TRANSLATIONELL MEDICIN OCH KEMISK BIOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK, KAROLINSKA INSTITUTET. THOMAS.HELLEDAY@SCILIFELAB.SE



# TAG BEHANDLINGEN ETT STEG LÄNGRE

För patienter med avancerad EGFR-muterad NSCLC, vars sjukdom har utvecklats genom T790M-mutation<sup>1</sup>



Referens: 1, Tagrisso SPC 02-02-2016, [www.fass.se](http://www.fass.se)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**Tagrisso (osimertinib)** R, EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Tablett 80mg och 40mg. **Indikation:** Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation. **Utvärdering av mutationsstatus:** Innan Tagrisso förskrivs måste EGFR T790M-mutationsstatus fastställas av ett laboratorium med validerad testmetod. Testet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaproov. Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas **Förpackning:** 30 tabletter (3 st blister-ark) i styrkorna 80mg och 40mg. Senaste översyn av Produktresumén 2016-02-02. För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och aktuella priser, se [www.fass.se](http://www.fass.se).

952017,011\_02/16\_SE

**AstraZeneca**

**AstraZeneca AB**  
AstraZeneca Nordic-Baltic  
151 85 Södertälje  
08 - 553 260 00 | [www.AstraZeneca.se](http://www.AstraZeneca.se)  
[www.ConnectInHealth.se](http://www.ConnectInHealth.se)