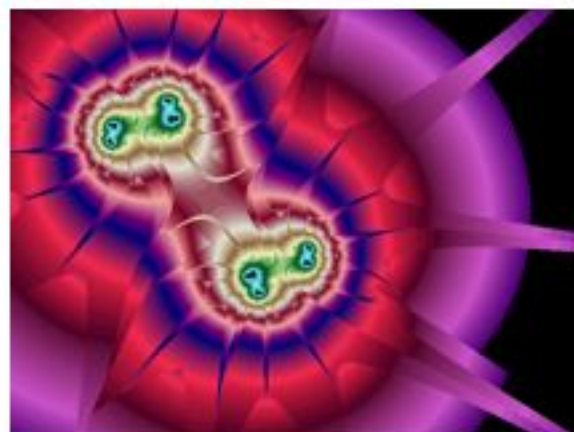


Målriktad Terapi av Cancer- vad måste vi göra för att det skall bli verklighet

Ola Hammarsten

Klinisk Kemi, Sahlgrenska



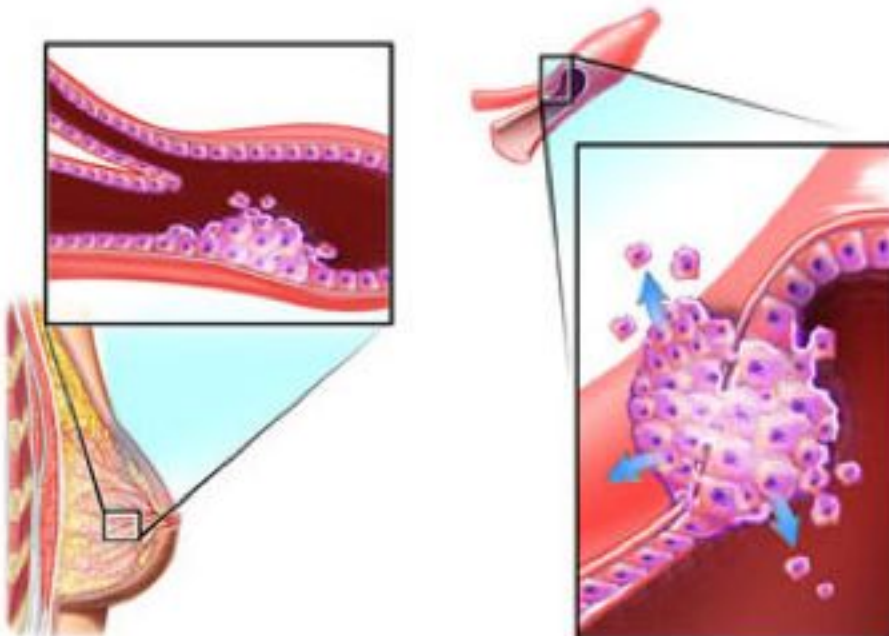
Cancer

- *30 - 40% av oss kommer att få cancer**
- *Cancer orsakar 25% av all död i Sverige**
- *Liten överlevnads ökning - trots enorm forsknings insats (USA: 1400 miljarder SEK sedan Nixons “cancer act” 1971)**



Vad är cancer?

1. En av våra 10^{13} celler som omvandlats till "bakterier"
2. Okontrollerad celltillväxt som invaderar (metastaserar) och skadar kroppen som vid infektion.
3. Man dör ofta då metastaser förstör organ och läcker giftiga ämnen.

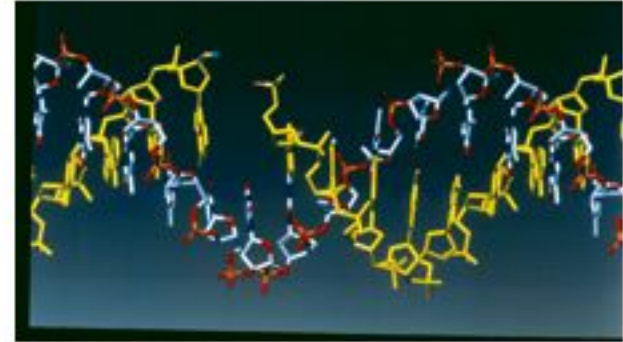
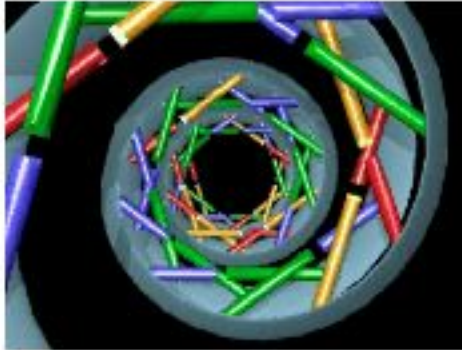


Central nekros i tumör



Hur kontrolleras våra cellers tillväxt?

1. DNA = cellens "genetiska hårddisk".
2. Skadas 20 000 ggr/dag
3. DNA reparation hindrar att mutationer uppstår.



4. Celldelningsreglerande gener styr celltillväxt (ex tillväxtfaktorer).
5. Då dessa gener muterats och är överaktiva kallas de "onkogener".

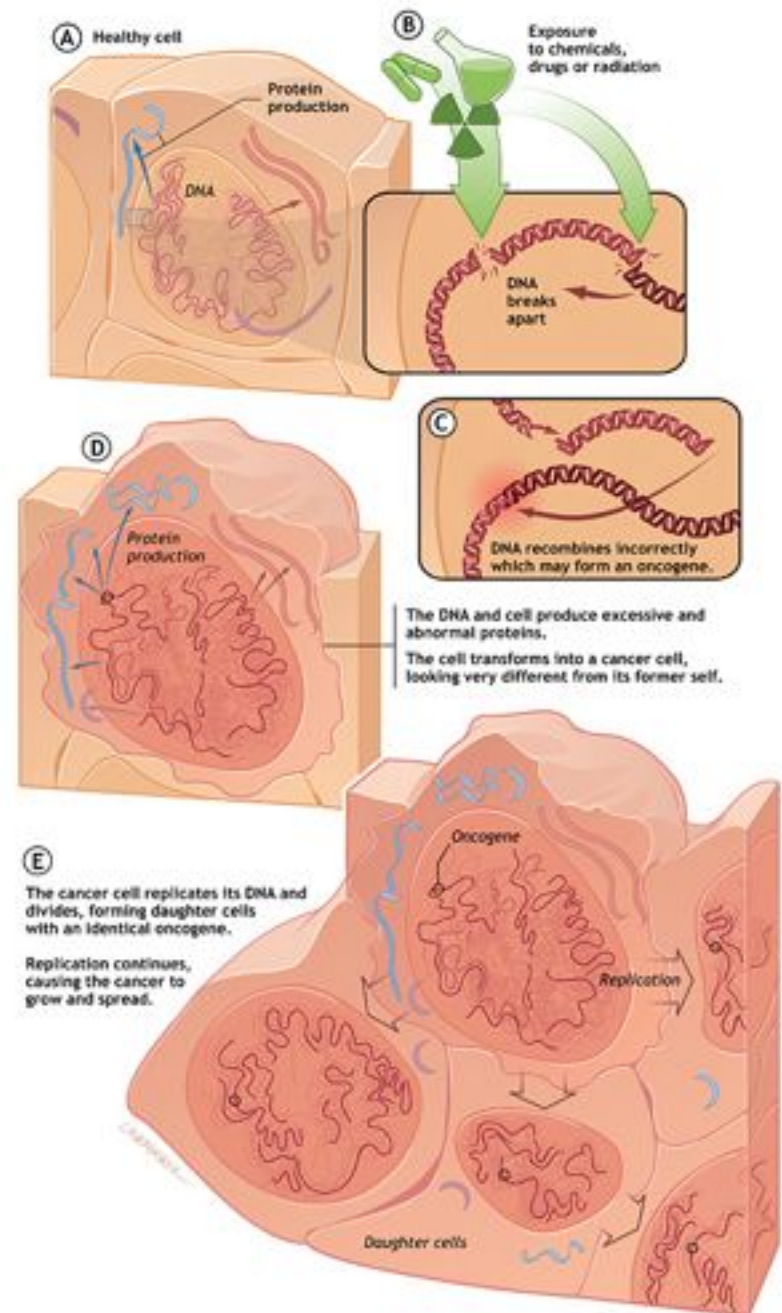


Hur onkogener fungerar.

1. Normalt inblandade i reglering av celldelning

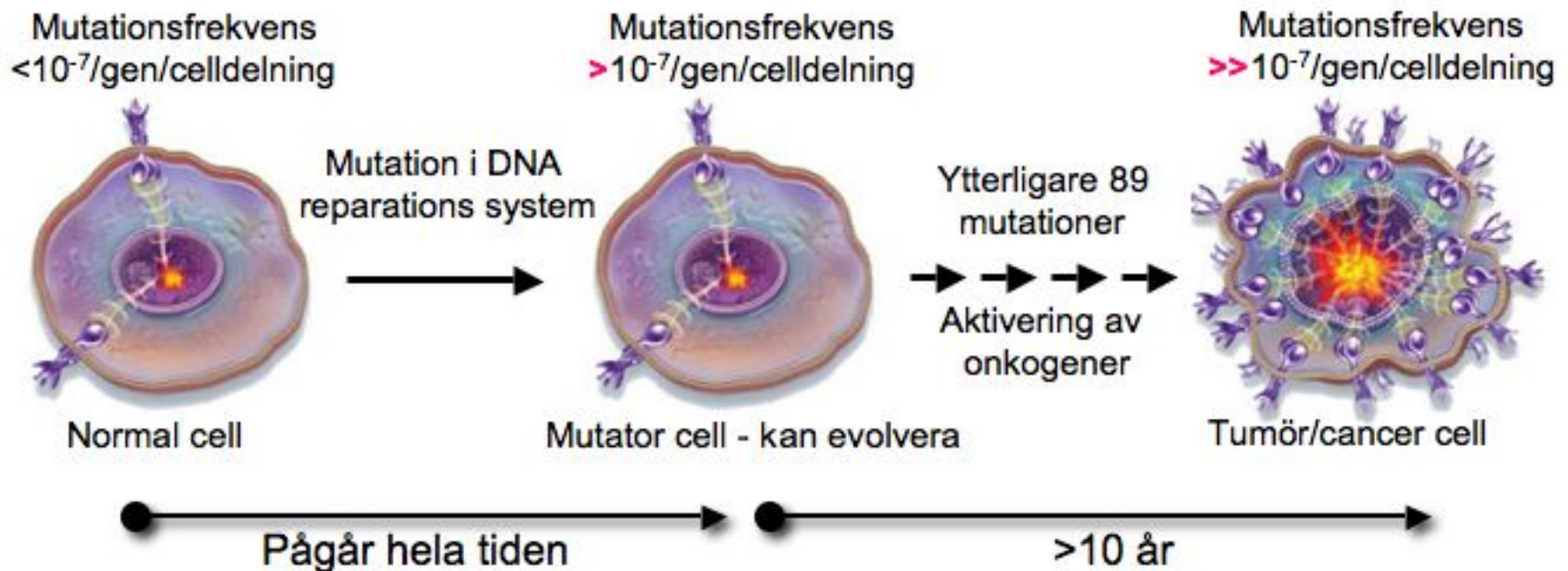
2. DNA-skada ger mutationer och gör att de blir överaktiva.

3. Den överaktiva onkogenen driver in vilande celler i celldelning och bildar därmed en klump av celler = tumör.



Hur bildas cancer?

Sjukdomsmekanismen - EN av våra 10^{13} celler
börjar evolvera



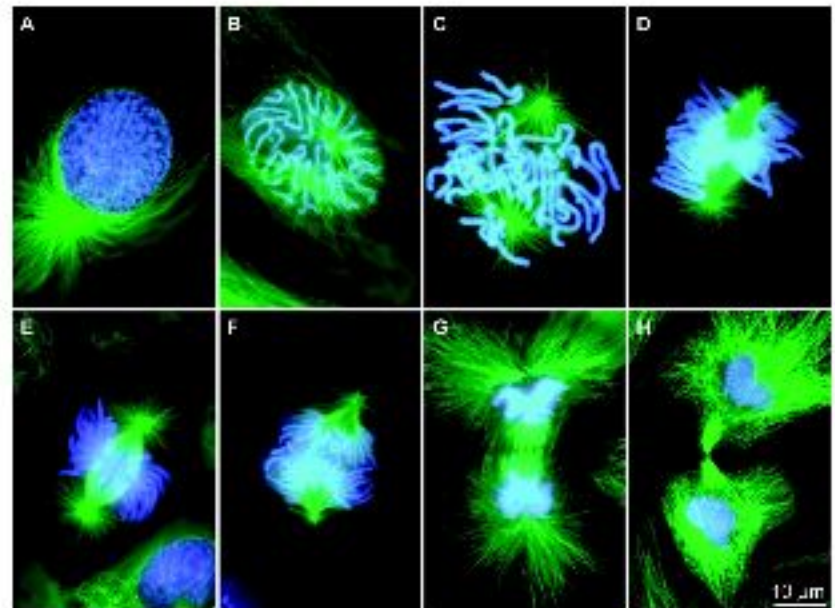
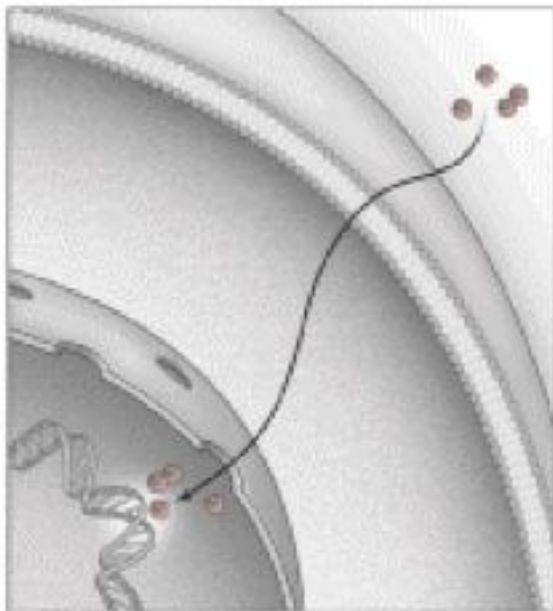
En cancer cell har cirka 90 muterade gener.
Cirka 10 av dessa muterade gener har aktiv del i cancerutvecklingen
Bildandet av cancer är således minst en 10-steps process

Konventionell kemoterapi (Cytostatika)

Merparten fungerar genom att drogerna skadar DNA eller hindrar DNA-syntes - blockerar celledelning

Vissa hindrar mitos genom att blockera spindelapparaten

Alla delande celler i princip lika känsliga - hög toxicitet



Exempel där konventionell kemoterapi har god effekt

*Testikelcancer - ffa Cisplatin

*Hodkin's Lymfom - flera cytostatika, strålterapi

*Flera barnleukemier - flera cytostatika, strålterapi

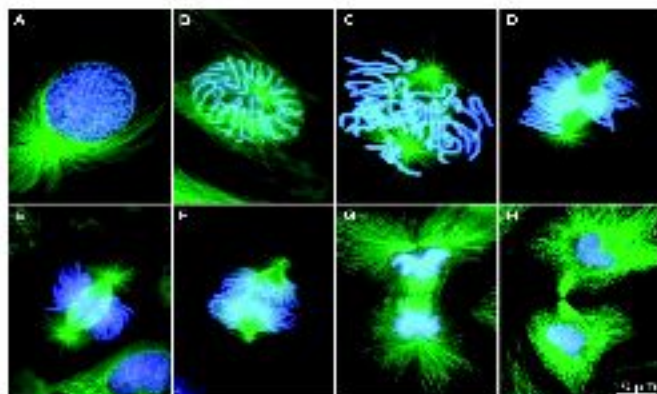
Dessa regimer har tagits fram via stora multicenter studier där olika cytostatika kombinationer har provats utan molekylär vägledning.

Fungerar eftersom:

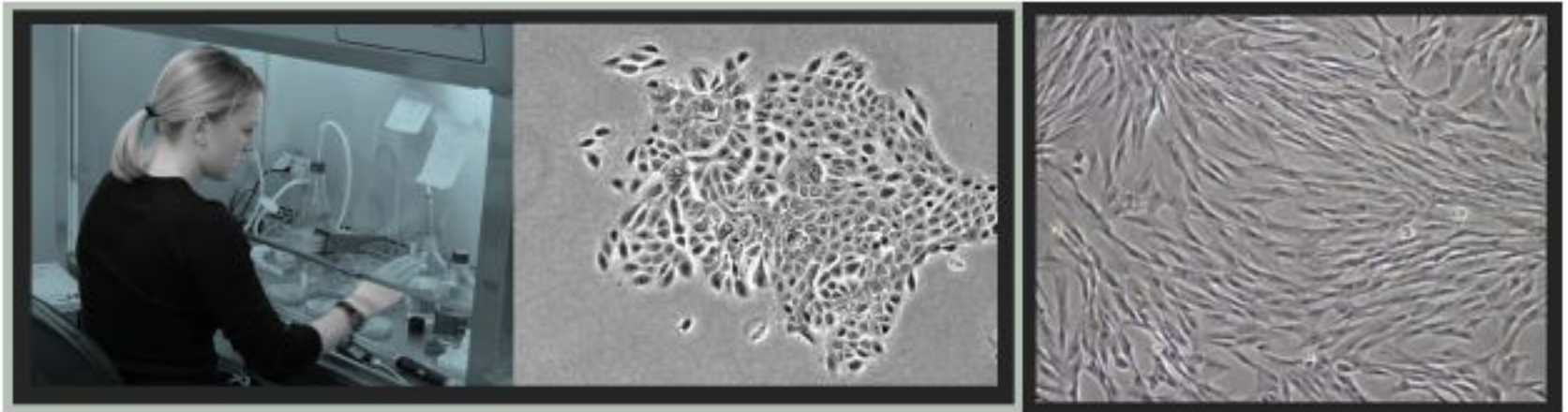
*Stora studier

*Fåtal (20-50) droger

*De flesta dör om ingen behandling



Även om cancer celler sprider sig i kroppen är de oftast inga
"superceller" - **Oncogene addiction**



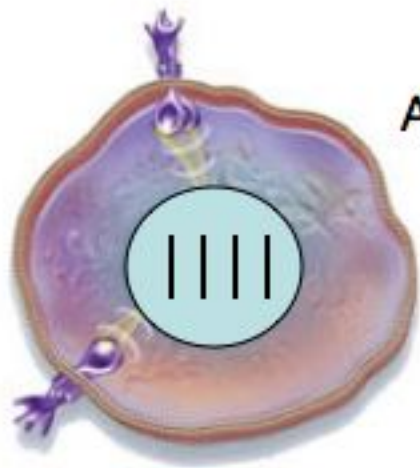
Ethier, Ammerman, Dziubinski, Univ of Michigan

Oncogene addiction -

Cancer celler blir beroende av sina onkogener

| = essentiell gen

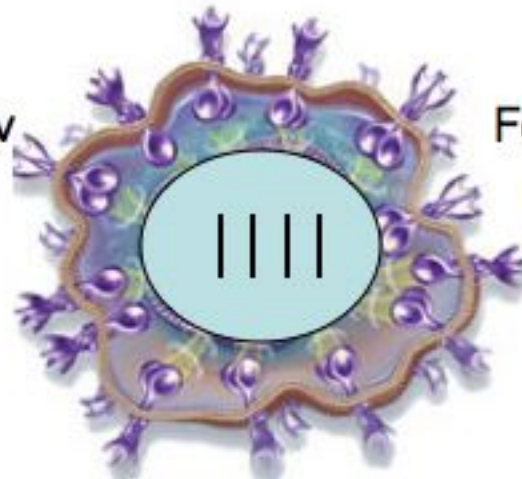
Normal cell



Aktivering av
onkogen



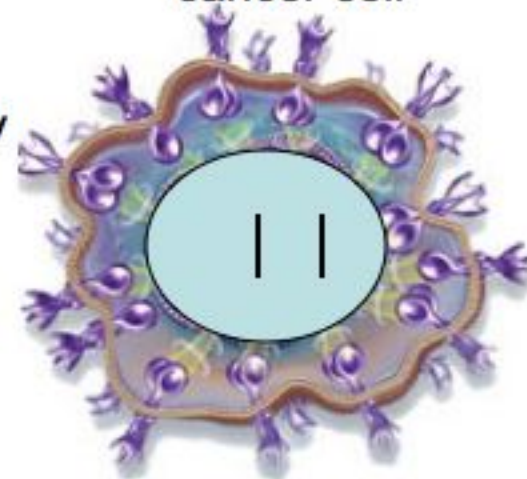
Cancer cell



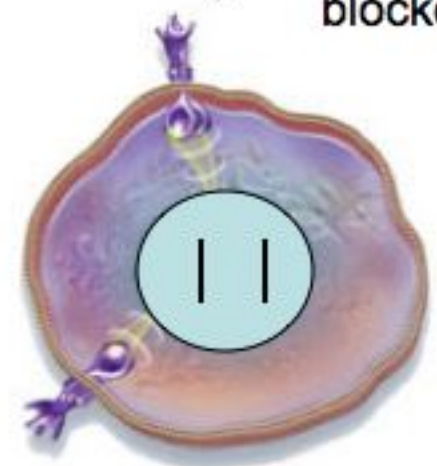
Förlust av
gener



Onkogen beroende
cancer cell



Onkogenen
blockeras



Eftersom essentiella
gener saknas dör
cancer cellen



Målriktad cancer terapi utnyttjar cancer cellens beroende -Oncogene addiction

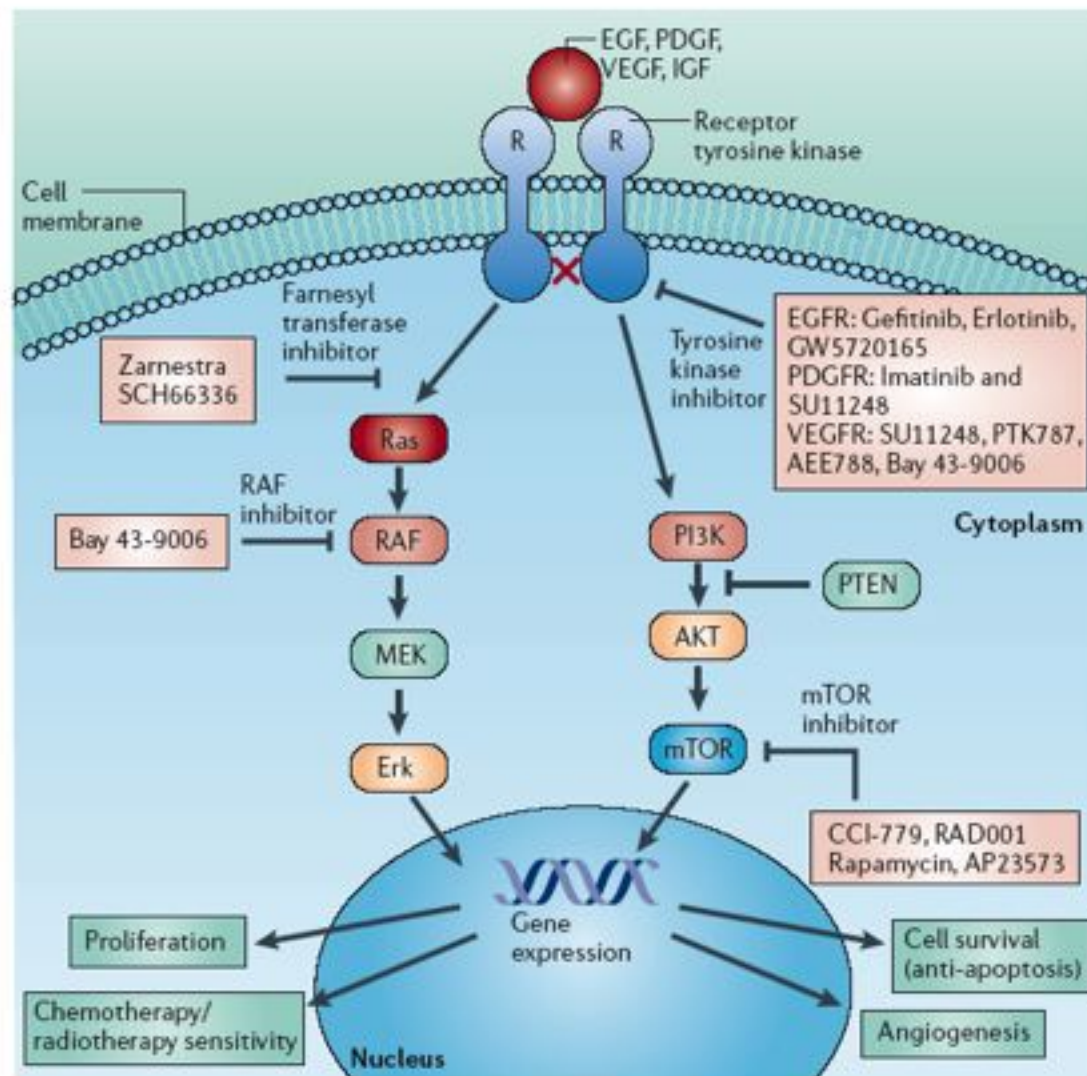
Man identifierar en onkogen som
cancer celler ofta är beroende av.

Man utvecklar en drog som blockerar
denna onkogen.

Läkare testar drogen på
cancerpatienter (med denna onkogen)



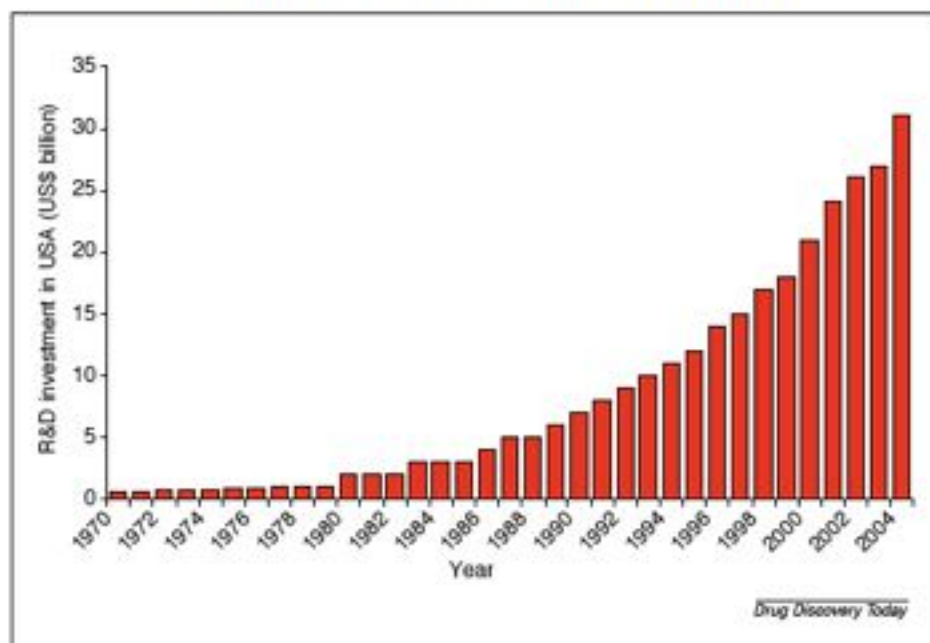
Många onkogensignaler kartlagda i molekylär detalj



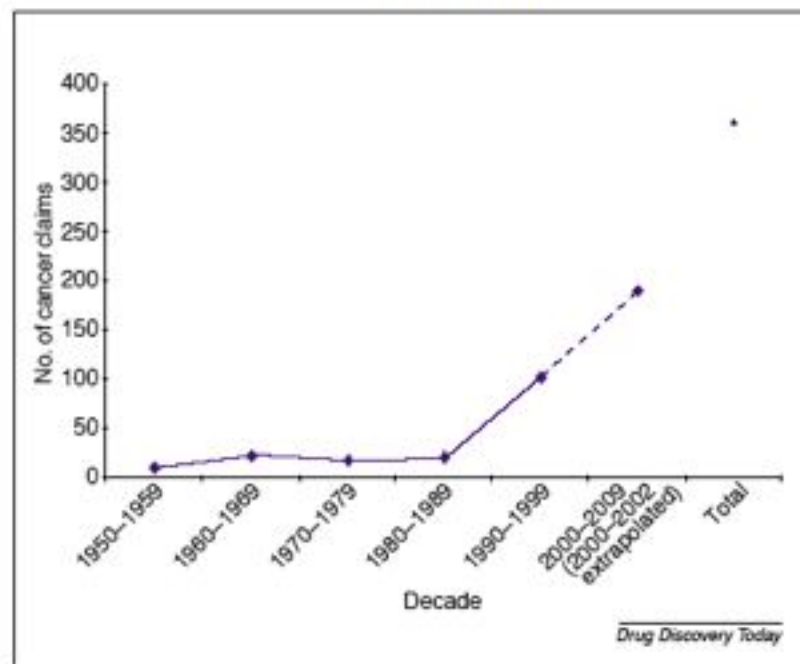
Utmaningen med målriktad cancer terapi

200 - 400 nya målriktade droger på gång

FoU kostnader inom
läkemedels industrin 1970-04



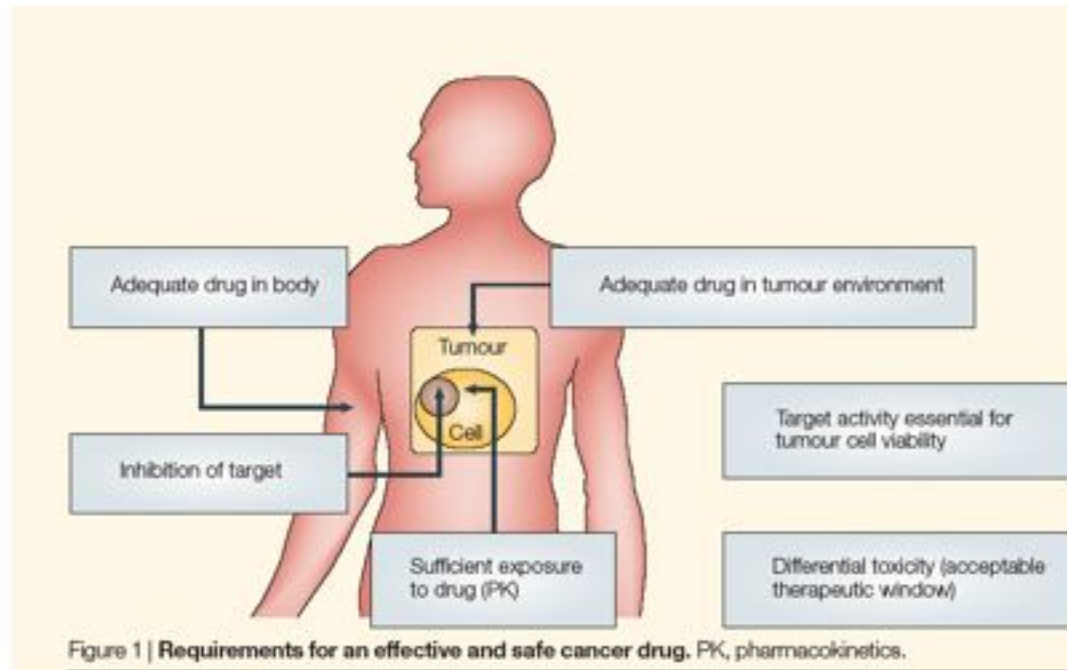
Antalet nya cancer droger
1950-04



Omöjligt (i Europa, USA) att testa all dessa droger utan molekylär vägledning

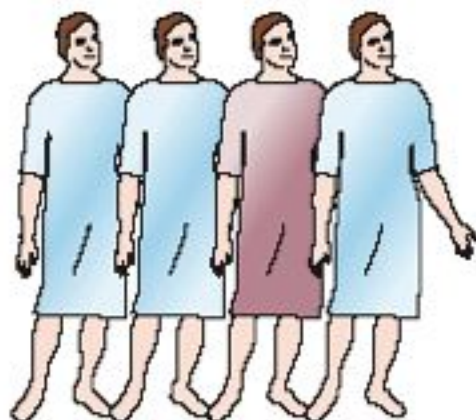
Vad vi behöver veta för att styra målriktad cancerterapi

1. Vad driver just denna cancer?
2. Inhibition av onkogen i patienten?
3. Dör cancercellerna?



Dagens situation både på kliniken och i studier

a Current therapy



All patients with cancers
of a certain tissue type
(for example, pancreatic cancer)



Liten chans att få effekt
eftersom ex. lungcancer
kan drivas av många olika
onkogener

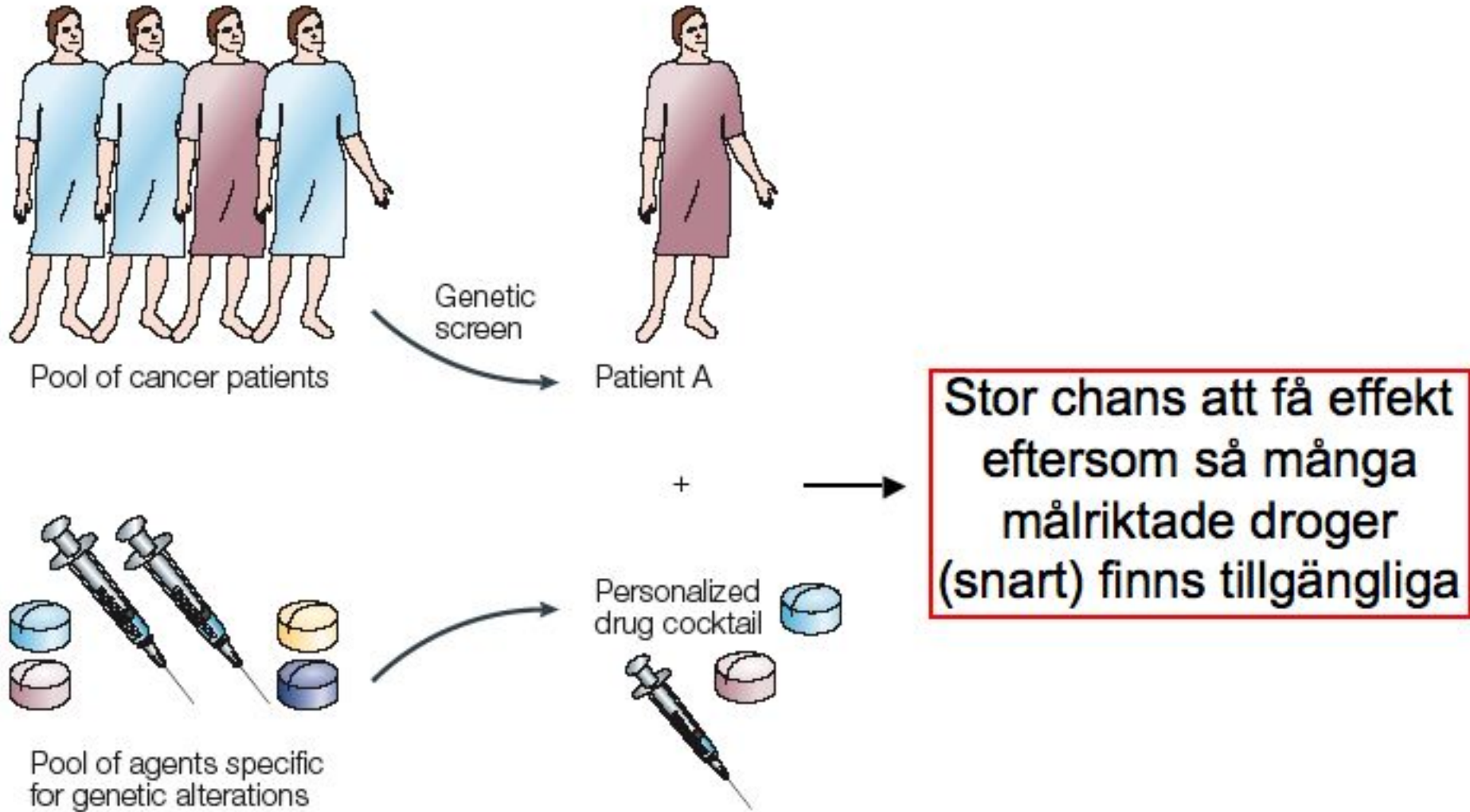
+

One drug or limited
drug combination



Möjlighet då vi använder oss av målriktad terapi - skräddarsydd behandling -

b Future therapy



Behandlings studier blir effektivare om man väljer ut de patienter som förväntas svara på terapin

Exempel: Herceptin, en drog som enbart dödar Her2+ tumörceller

I oselekerad bröstcancerpopulation är enbart 25% av tumörerna Her2+. 75% av bröstcancer patienterna förväntas därför inte få effekt av behandlingen.

Initiala Herceptin studien gjordes på ca **500** patienter med Her2+ bröstcancer.

I den behandlade gruppen dog 67% första året. I obehandlade gruppen dog 78% under första året.

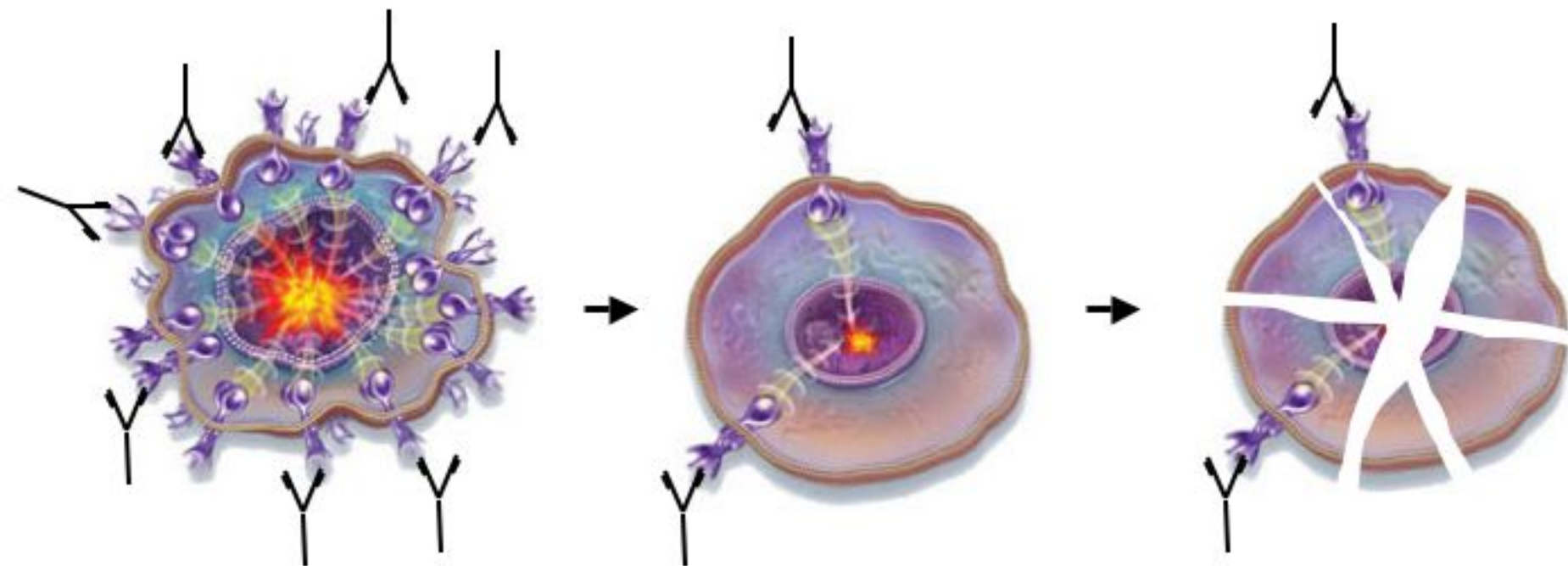
I ett oselekerat bröstcancermaterial skulle man behöva göra studien på ca **23 000** bröstcancerpatienter för med samma statistiska säkerhet visa att Herceptin minskar dödligheten.

Exempel där målriktad cancerterapi fungerat

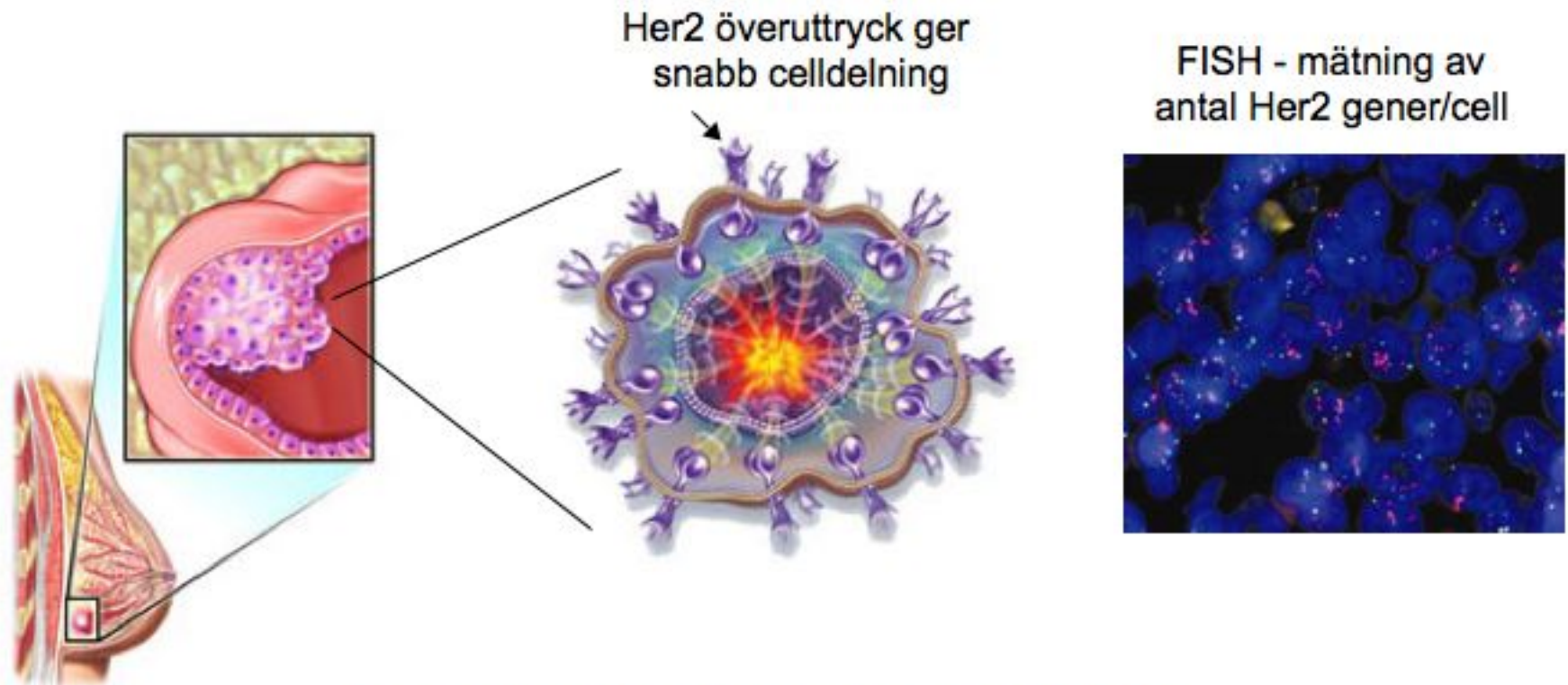
Cancerform	Onkogen	Drog
Bröst	Her2	Herceptin
GIST	Kit (CD117)	Glivec
KML	Bcr-Abl	Glivec

Exempel på målriktad cancerterapi 1

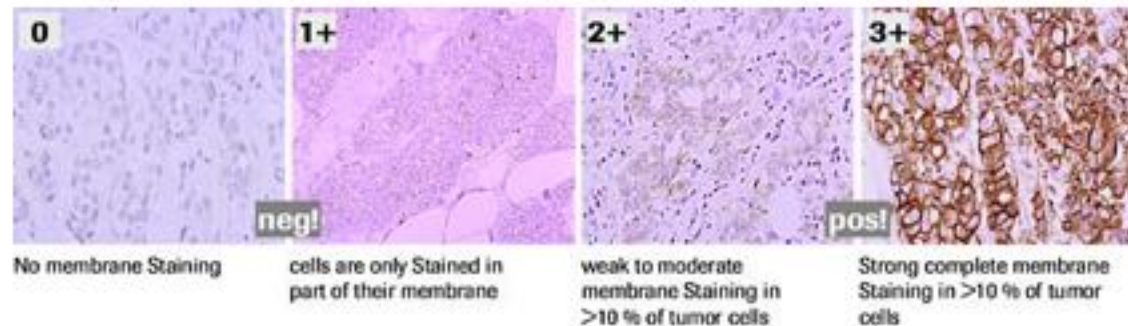
Herceptin - en antikropp som binder till
och nedreglerar tillväxtfaktor receptorn Her2



Herceptin terapi vid bröstcancer ges enbart om Her2 är överuttryckt i bröstcancer cellerna



Immunhistokemi - mätning av mängden Her2/cell



Effekt av Herceptin terapi

Få biverkningar.

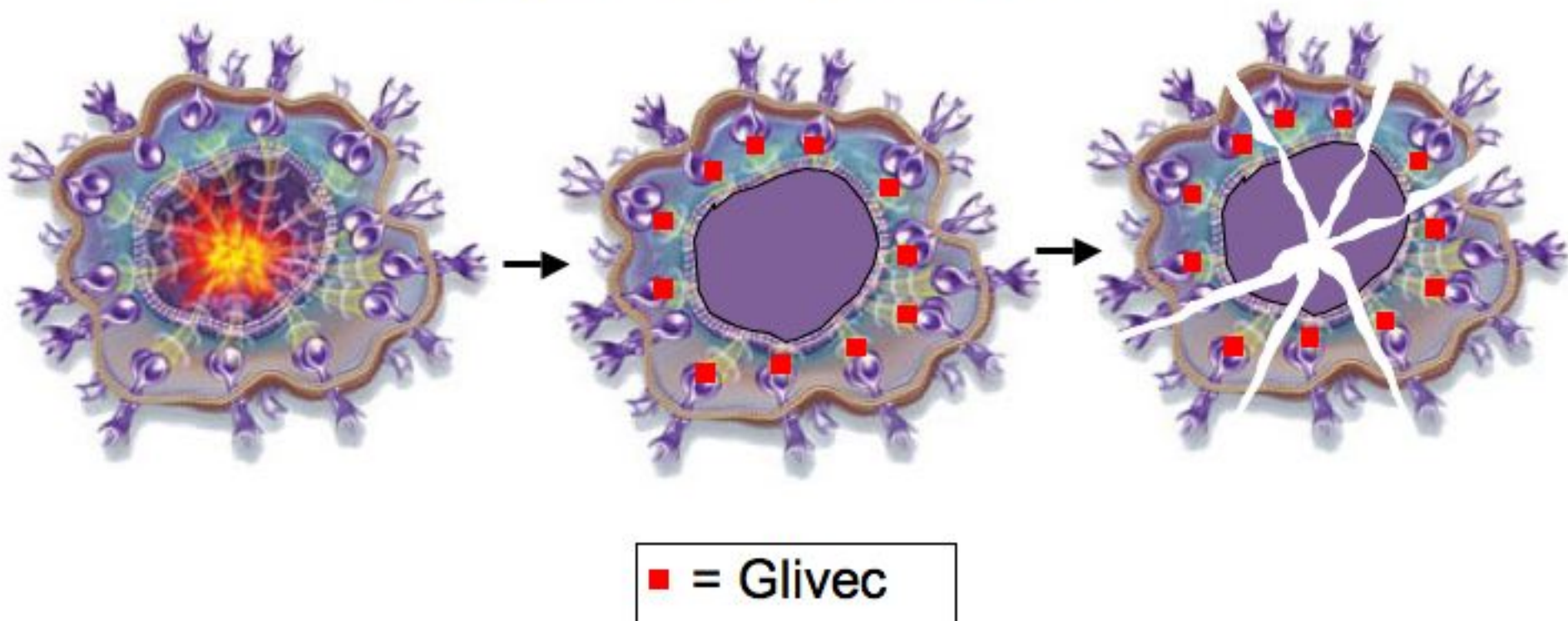
12 -34% av Her2+ bröstcancer svarar på Herceptin

Majoritet av dessa slutar att svara efter 1 års behandling.

Exempel på målriktad cancerterapi 2

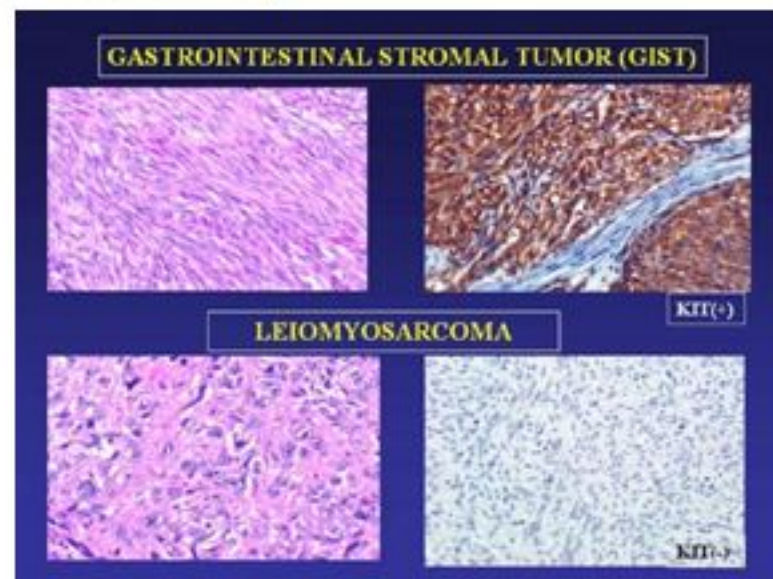
Glivec är en tyrosinkinas hämmare som blockerar bland annat tillväxtfaktor receptorn Kit

Kit är överuttryckt i GIST tumörer - en cancer som utgår från bindväven i tarmar



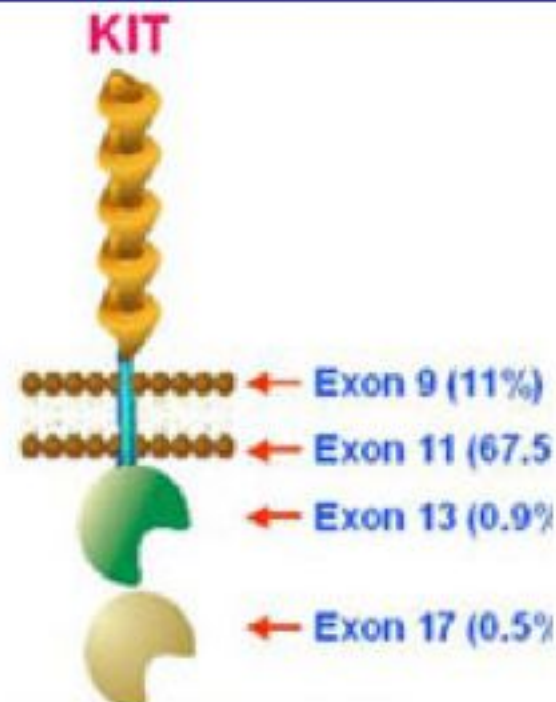
GIST diagnos inför Gleevec terapi

1. Kit är överuttryckt i cellerna från tumörbiten mätt med immunhistokemi



2. Förekomst av aktiverande mutationer i exon 9 och 11 undersöks med sekvensering (DNA-metod).

Om 1+2 utfaller positivt kan patienten bli behandlad med Glivec.



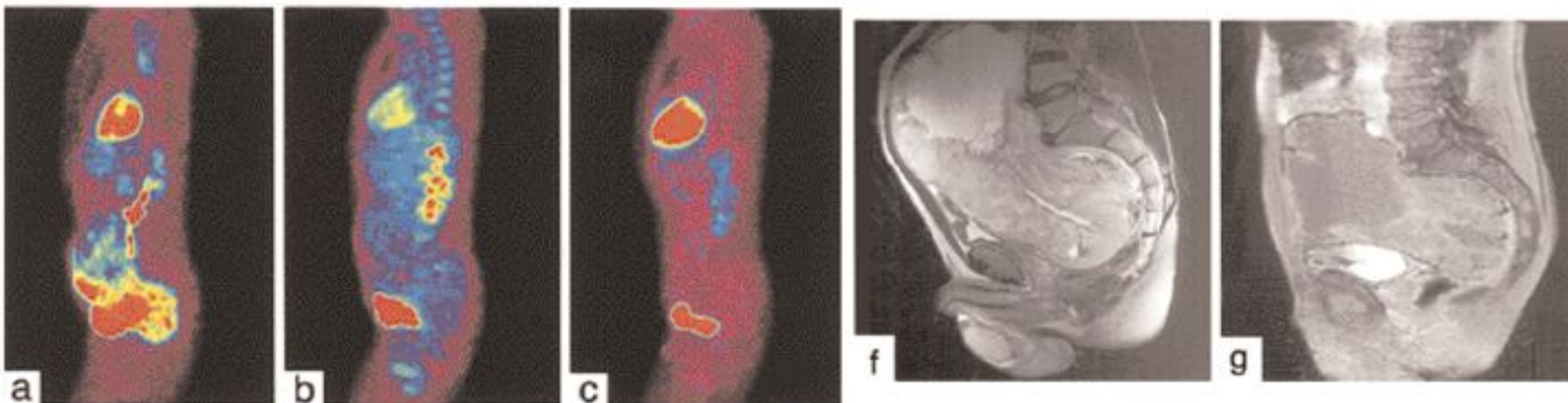
GIST behandling med Gleevec

*GIST tumörer kan bli stora - flera kilo

*Tidigare behandling med kirurg + kemoterapi dålig effekt

*Gleevec terapi ger dramatisk förbättring ca 50% av fallen- minskad tumörstorlek underlättar radikal kirurgisk behandling

*Fåtal (ca 5%) blir "friska" (komplett remission). Hos majoriteten av patienterna är behandlingseffekten övergående - utveckling av resistens.



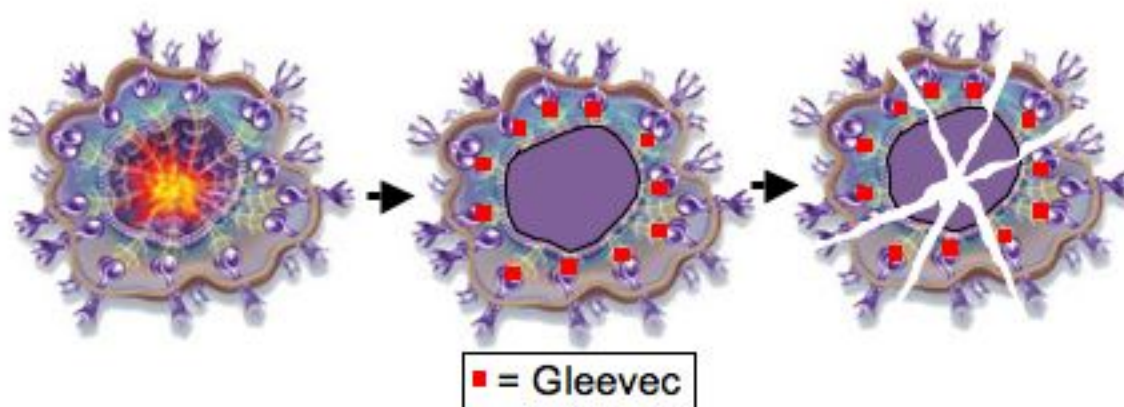
Exempel på målriktad cancerterapi 3

Kronisk Myeloisk Leukemi (KML)

KML är en leukemi där tumören består av mogna vita blodkroppar

Tidigare dålig prognos - benmärgstransplantation

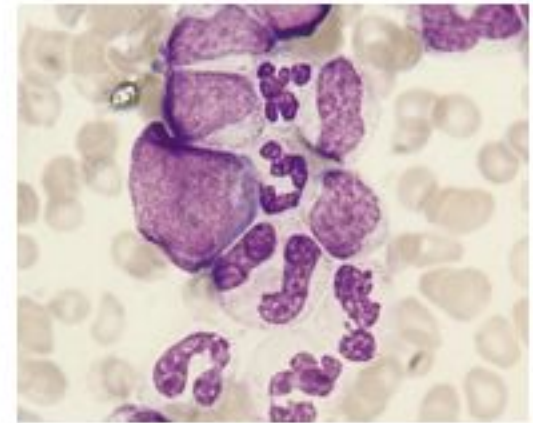
Sedan länge känt att de i 95% av fallen uttrycker en överaktiv form av tyrosinkinaset Abl. Abl kan blockeras med Gleevec



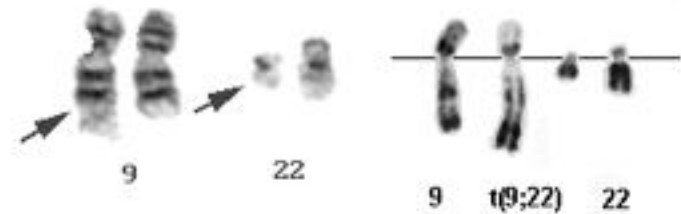
Kronisk Myeloisk Leukemi (KML)

Diagnosen baseras på

1. Hur blodcellerna ser ut
(många mogna vita blodkroppar, viss
mognadsstörning)

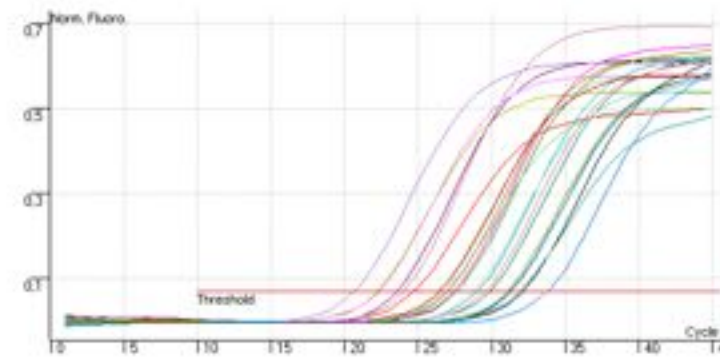


2. Kromosomanalys med 9;22 translokation
(Philadelphiakromosom).



3. Mätning av Bcr-Abl uttryck via
kvantitativ PCR (DNA metod)

Då Bcr-Abl uttryck kan påvisas kan Gleevec
provas.

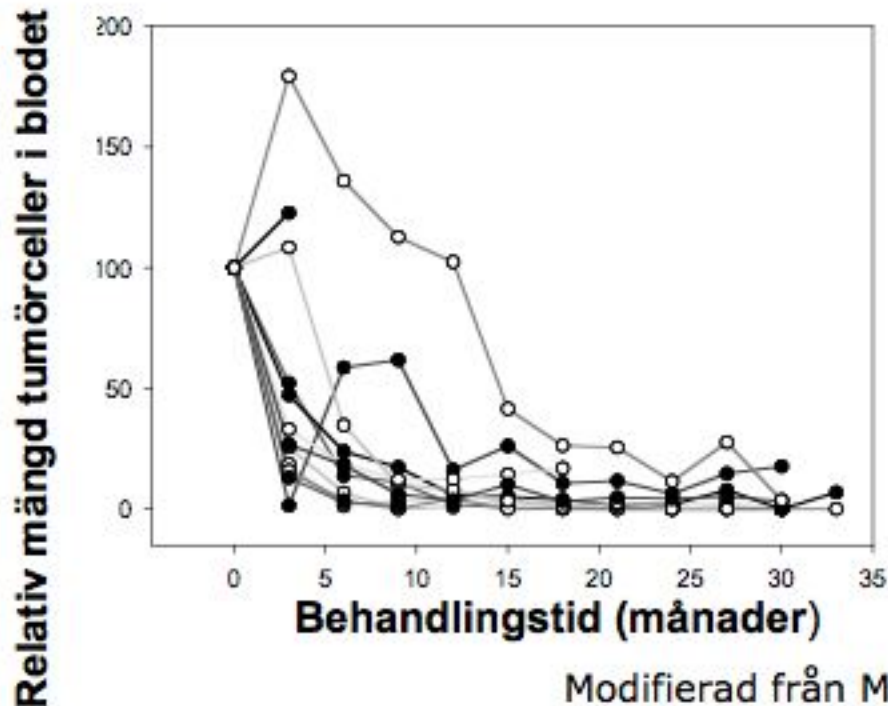


Gleevec behandling av KML

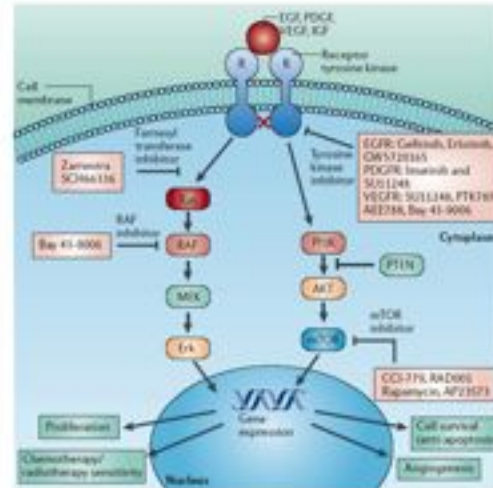
*Gleevec inhiberar Abl och minskar tumörbördan
- mäts via kvantitativ PCR.

*Vissa blir helt fria från sin cancer

*Då resistens uppstår testar man för mutationer i Abl.

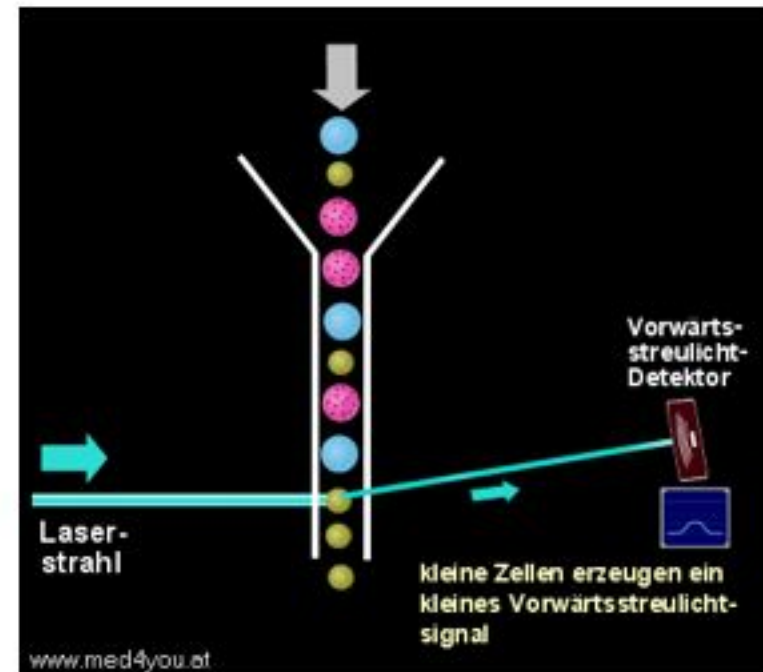
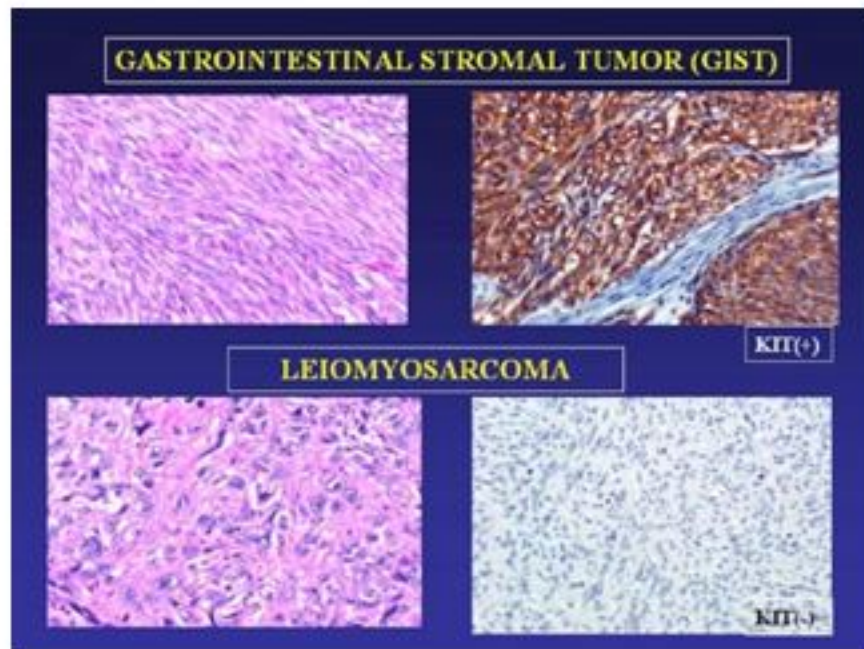


Med olika antikropps tekniker kan man mäta blockering av onkogenen i enstaka celler



Immunhistokemi

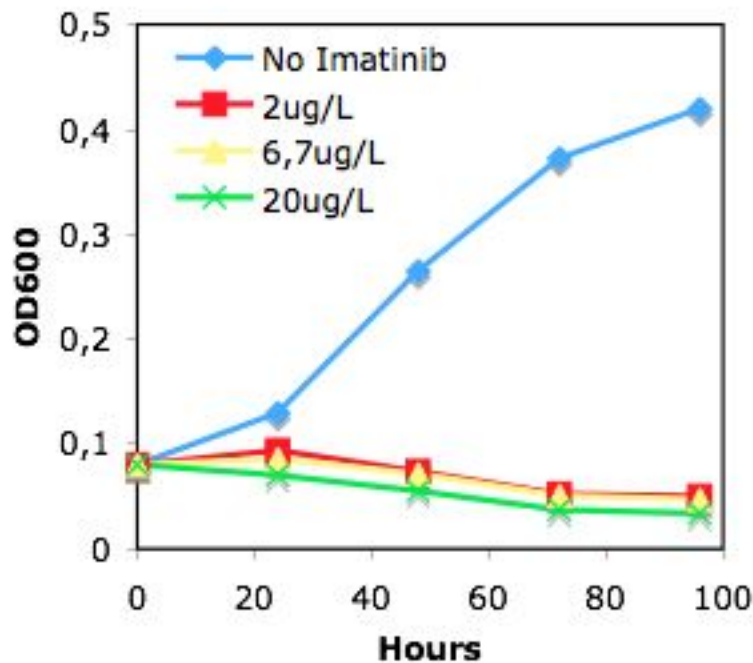
FACS



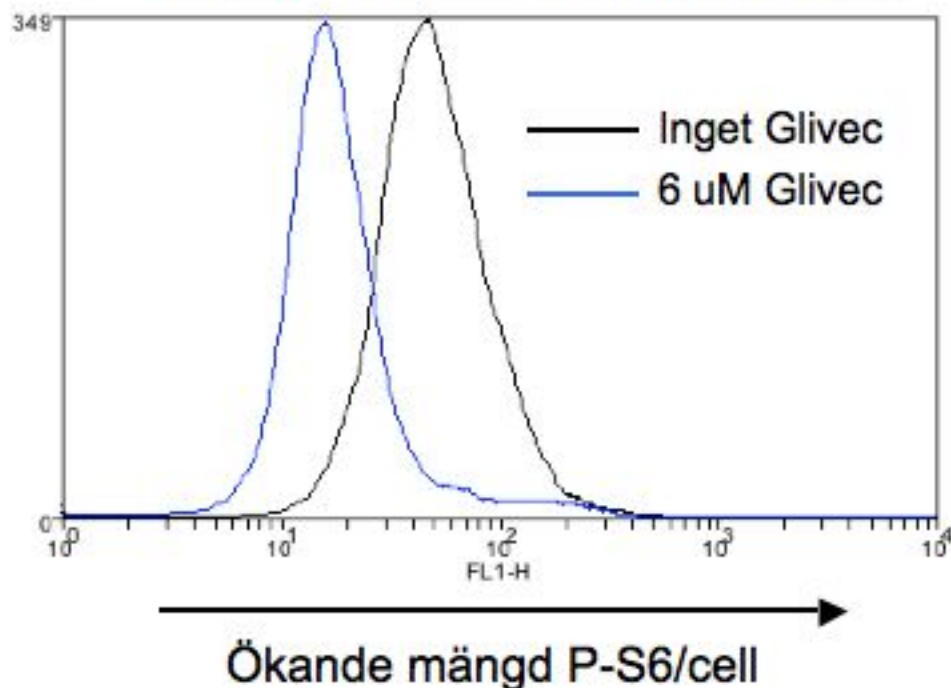
Glivec behandling av Ph+ celler

Nedgång i P-S6 kan mätas med FACS och användas för att mäta Abl inhibition i tumörceller

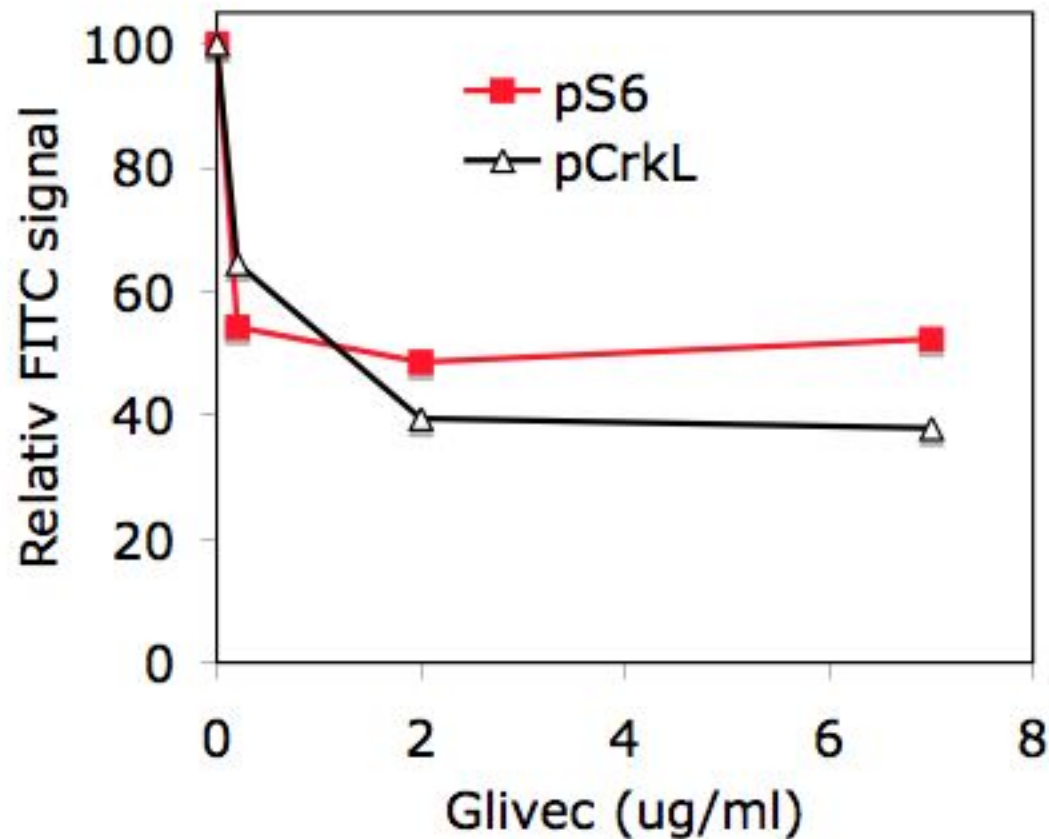
Glivec behandling av Ph+ celler



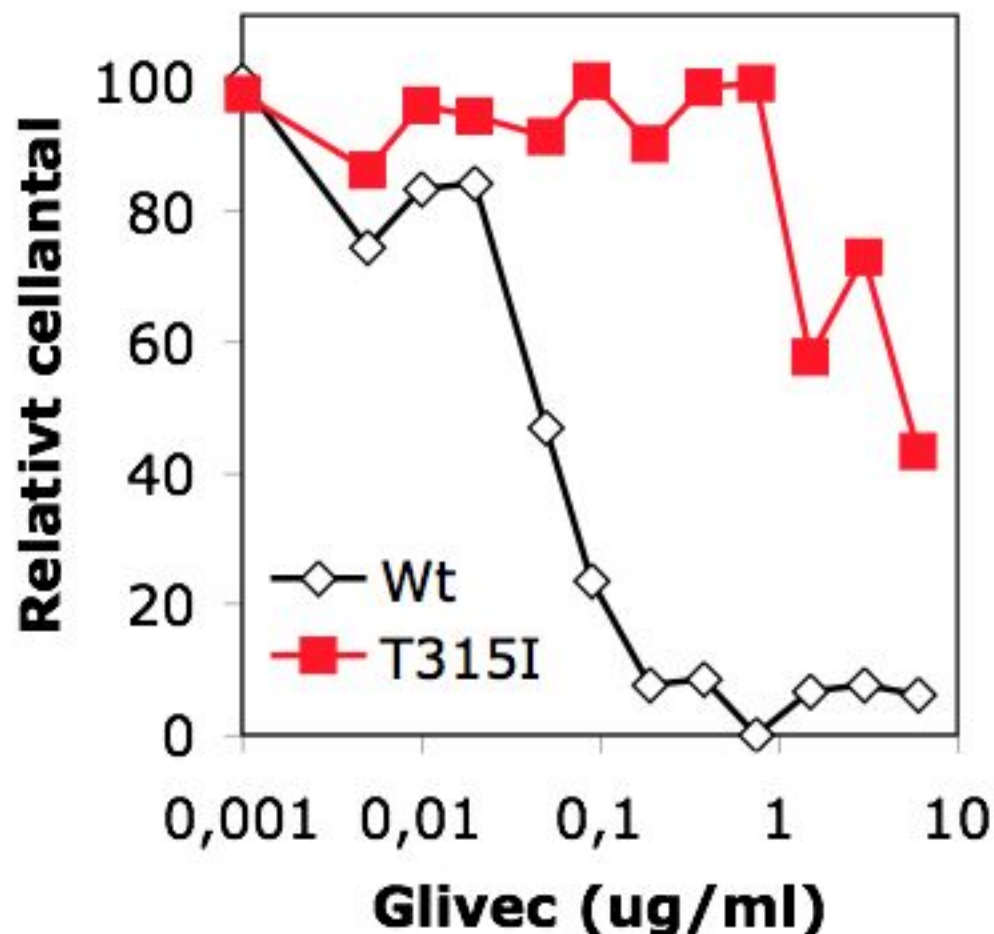
P-S6, 14 timmars behandling



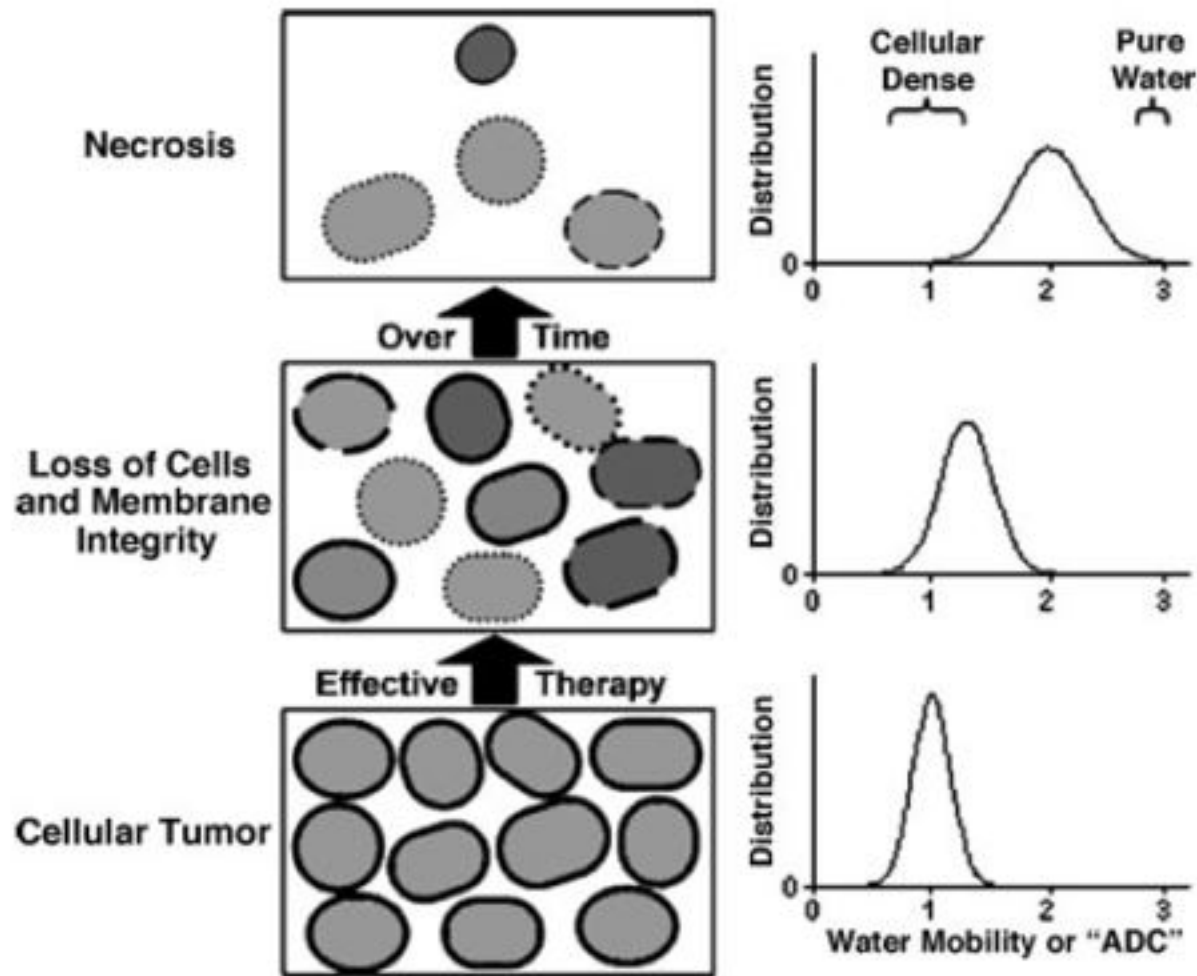
pS6 samt pCrkL kan användas för att följa Glivec terapi



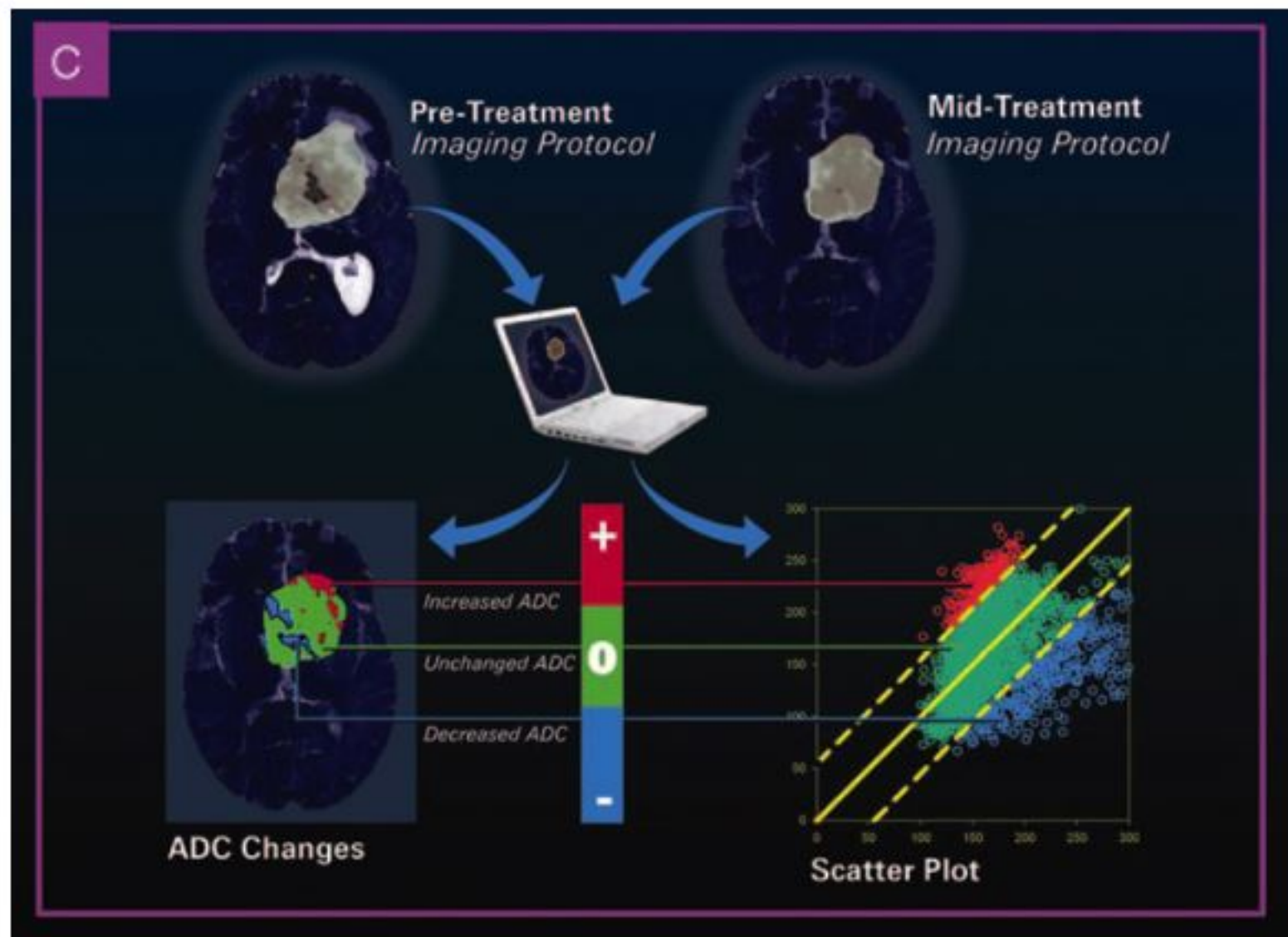
Glivecresistenta celler kan användas för att verifiera att mätningarna är specifika för Bcr-Abl aktivitet.



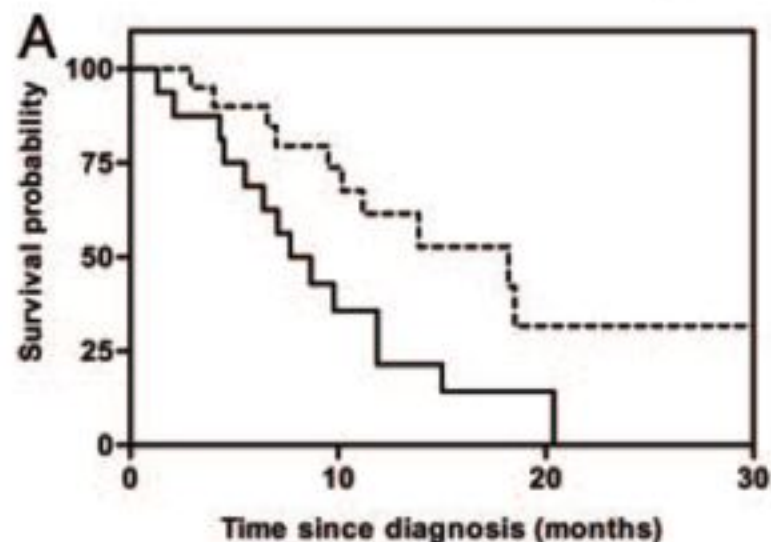
Uppföljning av behandlings effekt 1:
**Vatten diffusions mätningar via "vanlig"
magnetkamera kan mäta celldöd i tumörer**



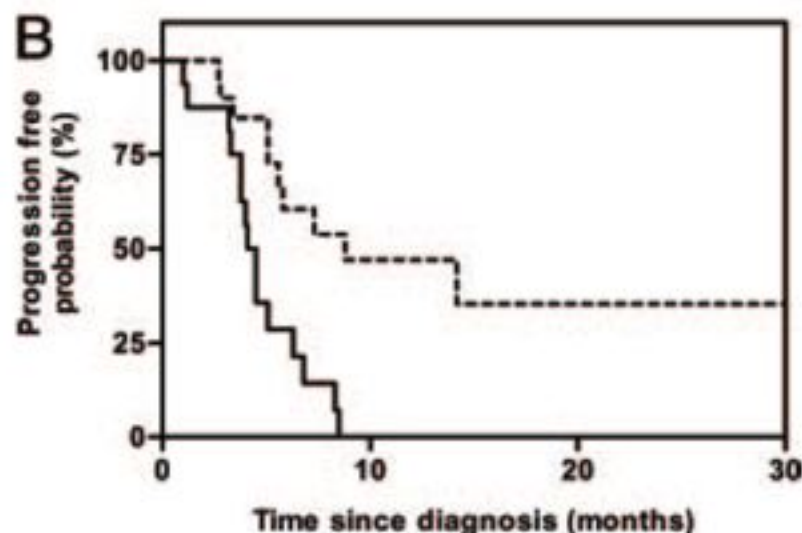
Vatten diffusions mätning i gliom före och under behandling



De patienter som via vatten diffusions mätningar uppvisar celldöd efter 1 veckas behandling klarar sig bättre



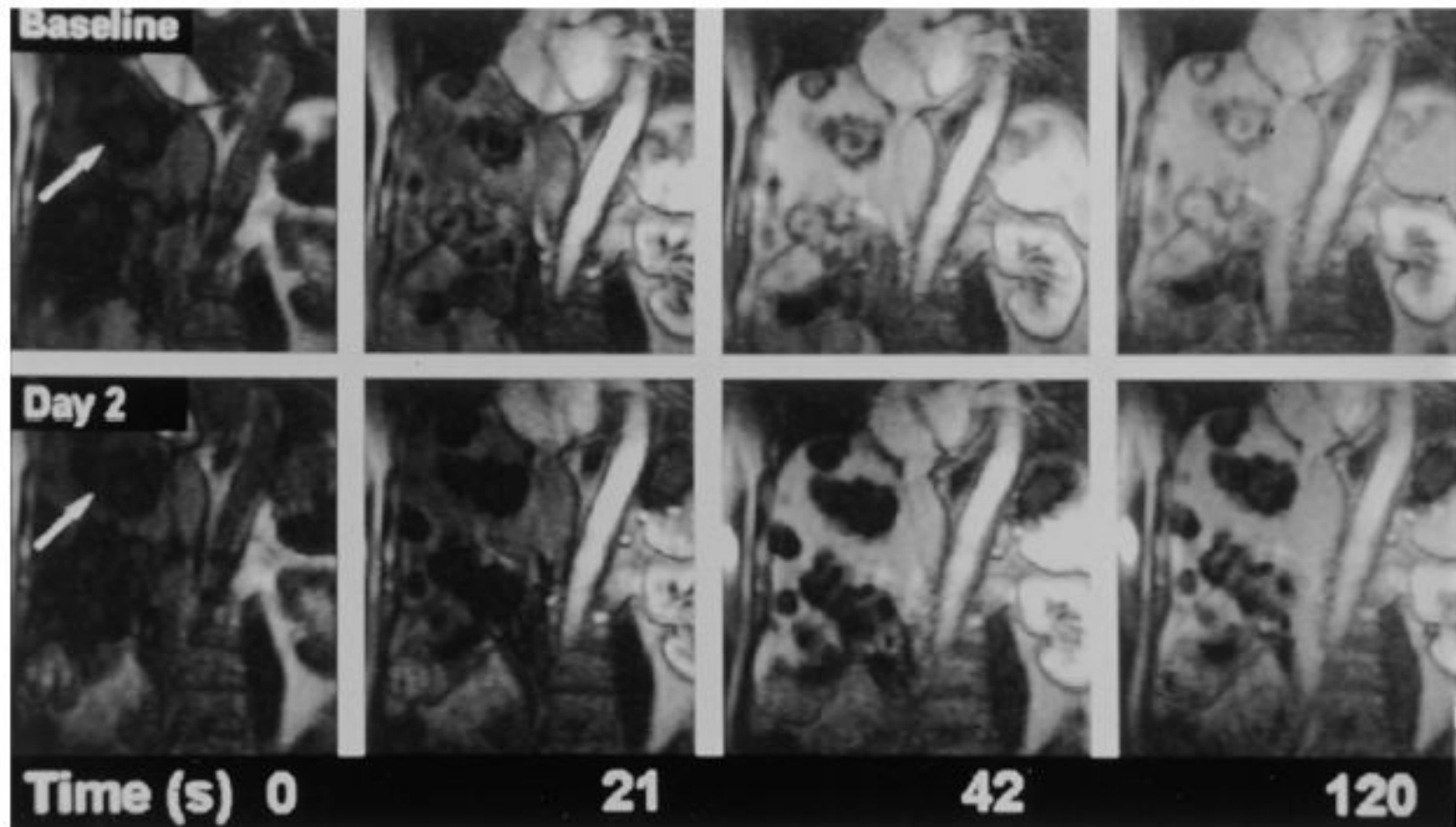
Ingen diffusions
förändring under
behandling



Diffusions ökning
under
behandling

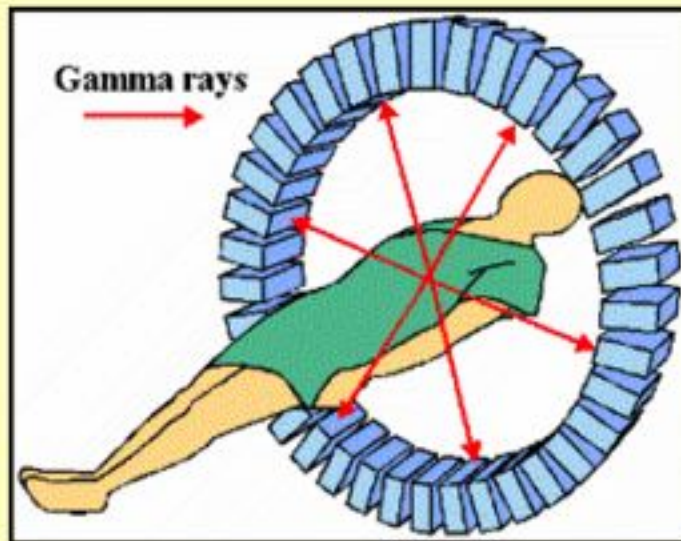
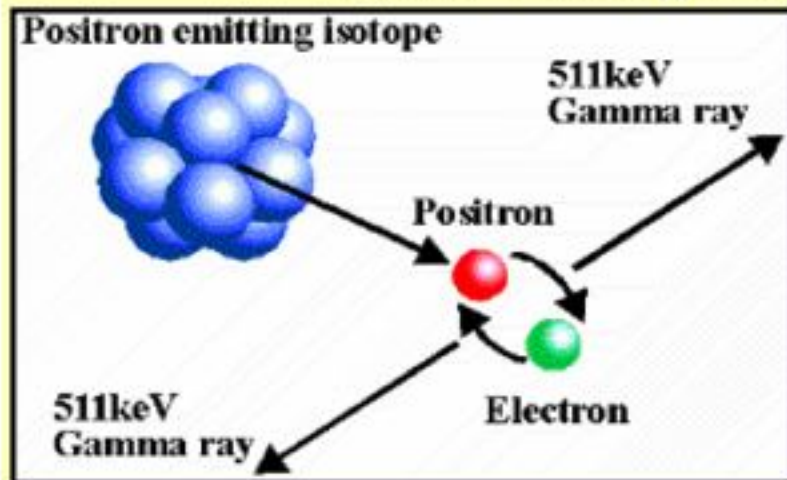
Uppföljning av behandlings effekt 2:

Effekt av VEGFR inhibitorn PTK/ZK kan följas genom att mäta kontrastläckage

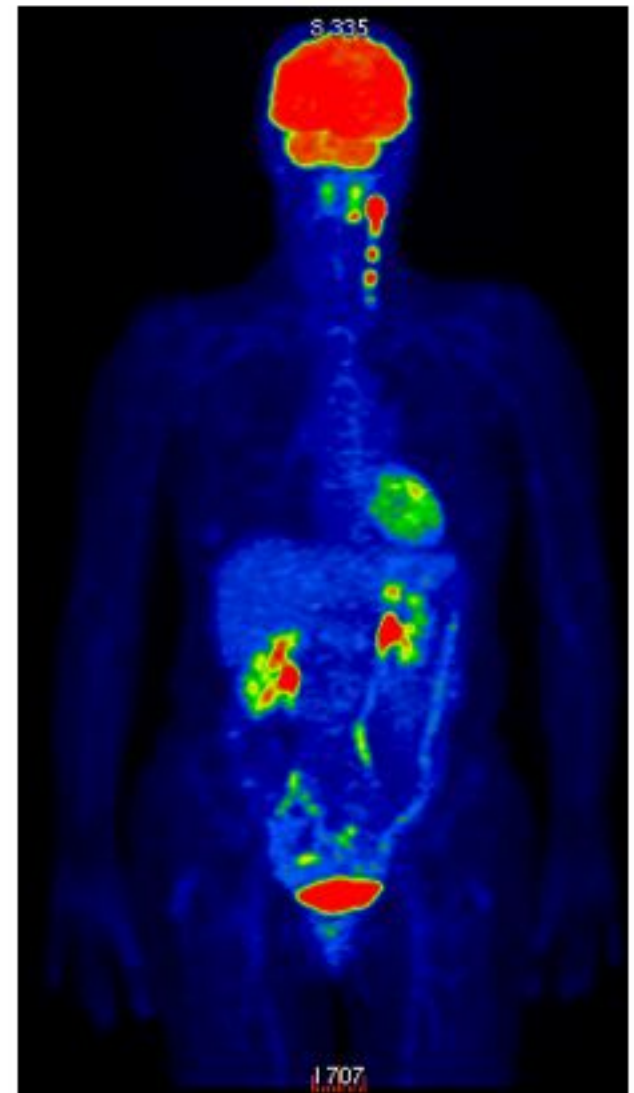
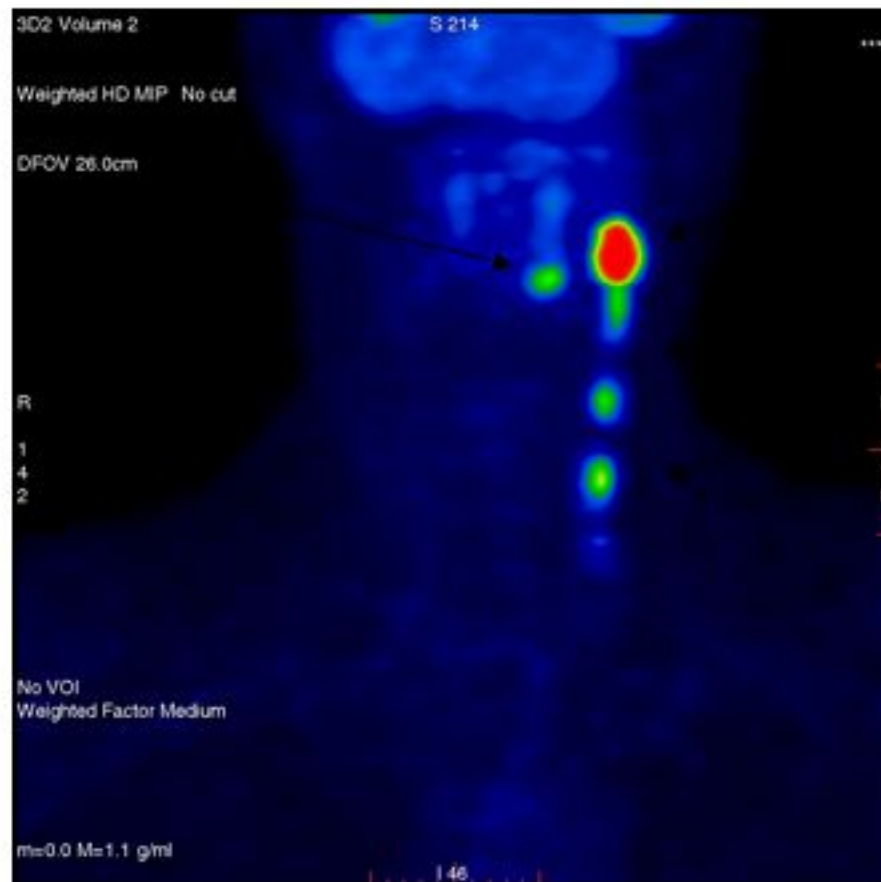


Uppföljning av behandlings effekt 3:

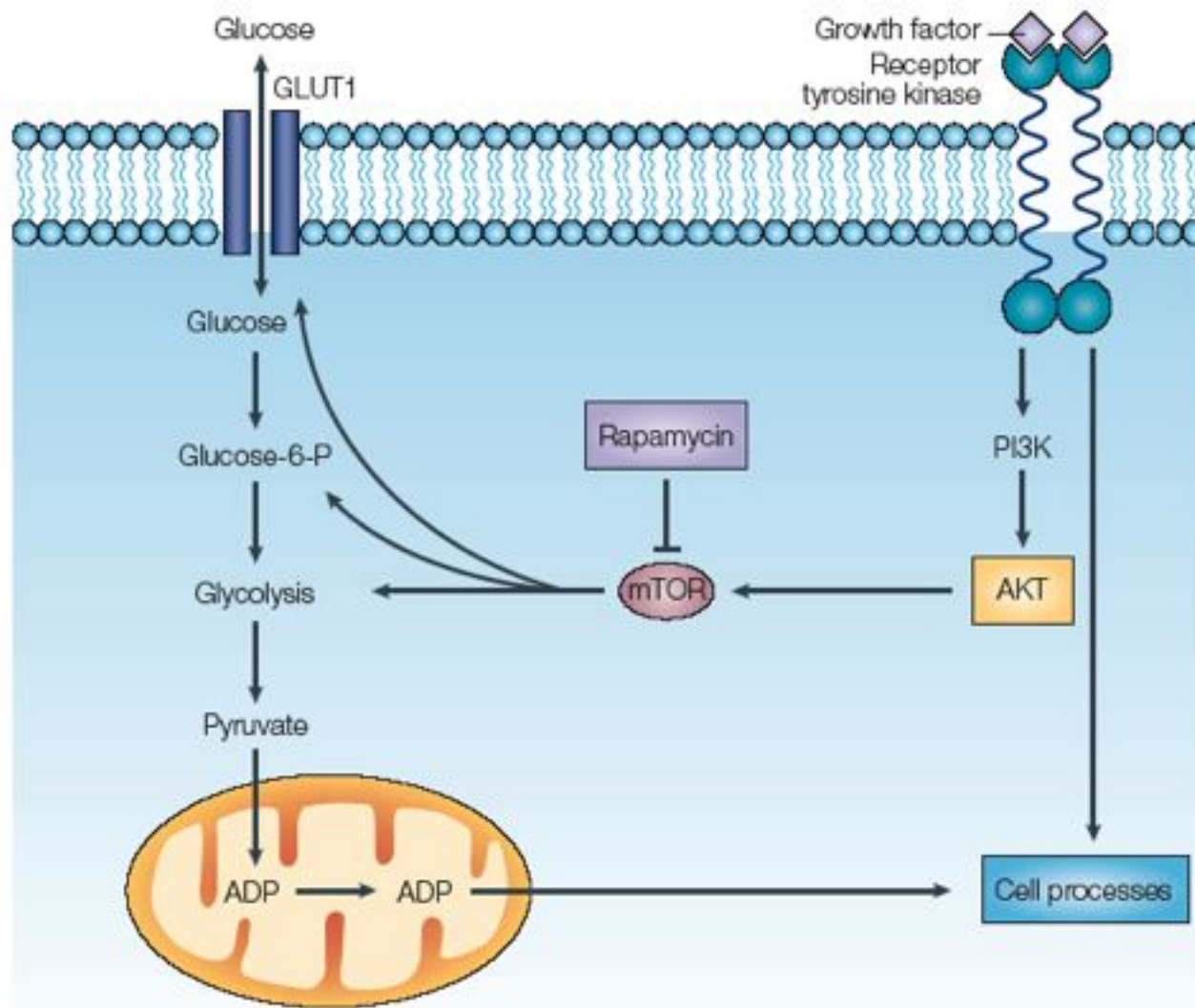
**Positron Emissions Tomografi (PET) kan användas för
mäta onkogeninhibition i patienten**



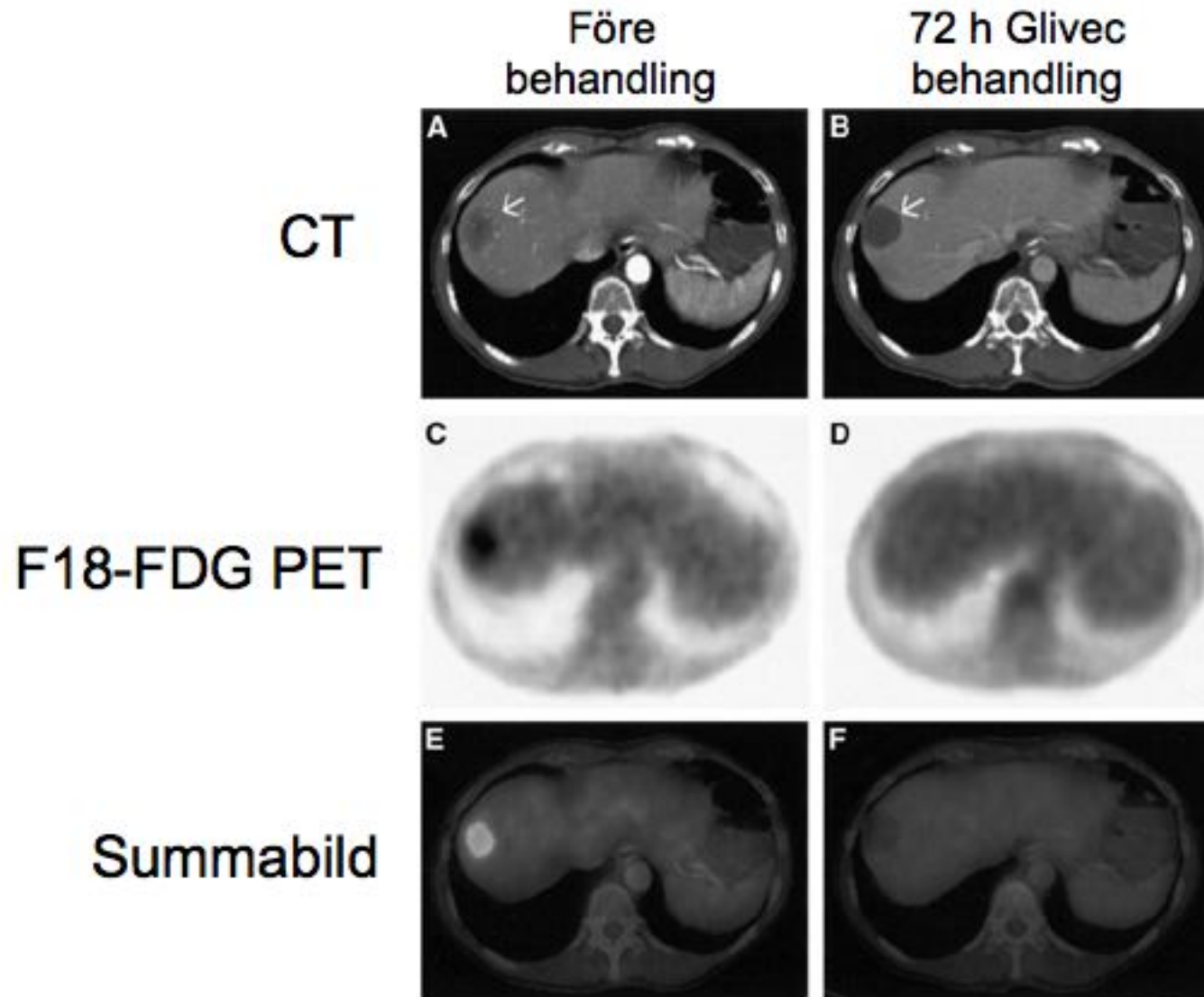
F-18 FDG PET - Radioaktivt socker injiceras i patienten - ansamlas i tumörer eftersom de har hög socker metabolism



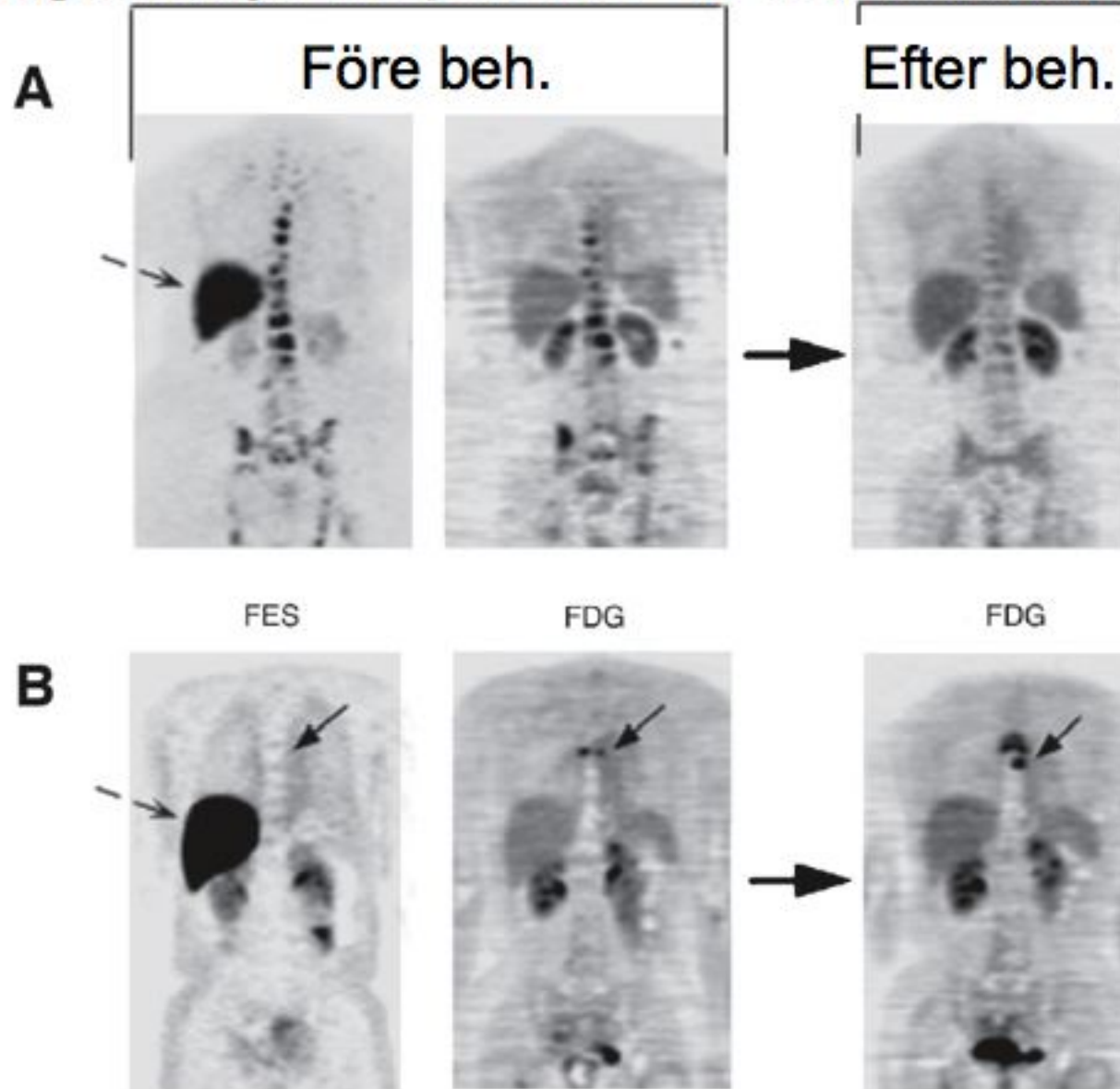
Hur tillväxtfaktorer stimulerar glukosupptag



F18-FDG PET kan detektera Glivec behandlings effekt av GIST på 72 timmar



Med radioaktiva östrogen analogen F18-FES kan man via PET tidigt utskilja "responders" av anti-hormonterapi.



Prov från tumör

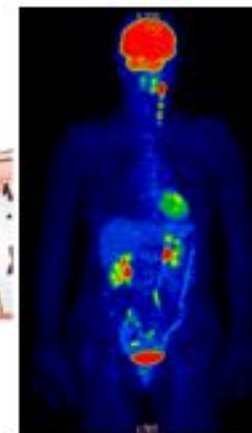
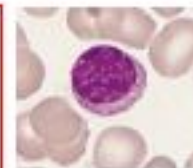


Analys av onkogen signal vägar.
Ursprungsvävnad styr vilka signalvägar
som undersöks i första hand.

Prov terapi baserat
onkogenaktivering



Analys av signalväg i tumör
och blodceller/hudbiopsi efter
ett par dagars terapi



Ingen behandlingseffekt
trots inhibering
av onkogen

Ingen inhibering av onkogen

Behandlingseffekt

Prova ökad dos, annan drog mot samma onkogen

Problem med riktad cancer terapi

Praktiska problem:

- *Arbetsamt att ställa en molekylär diagnos för varje patient
- *Krävs samarbete mellan flera läkarspecialiteter.
- *Inga "blockbusters" - läkemedelsindustrin kan förlora intresset

Kostnader:

- *Dyrt att ställa en molekylär diagnos för varje patient (PET ca 25 000/undersökning).
- *Kostnad för ett års behandling med Herceptin - 350 000:-/år
- *I de flesta fall kronisk behandling.

Resistens utveckling:

- *Mutation i målproteinet så att drogen inte kan blockera onkogenen.
- *Cancercellen kan fortsätta dela sig trots att onkogenen blockeras.
- *Ny molekylär diagnos måste ställas och ny terapi testas