

Forskningsrapport



Huvudsökande:

Maria Ekholm
Överläkare Onkologi, med dr
Onkologkliniken Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

Frågeställning:

Kan tumörrelaterade biomarkörer i blodet användas för att individualisera behovet av röntgenkontroller hos patienter med spridd bröstcancer?

Tre frågor till Maria:

Hur kan resultatet av er forskning hjälpa patienterna, rent konkret?

Vår förhoppning är att PDM-MBC-studien kommer visa att det är säkert och kostnadseffektivt att avstå från röntgenkontroller hos patienter med spridd bröstcancer så länge biomarkörnivåerna i blodet är stabila eller sjunkande och att det räcker att återuppta kontrollerna när biomarkörerna börjar stiga som tecken på sjukdomsprogress. På så sätt kan patienter besparas onödiga röntgenundersökningar.

Vi tror också att biomarkörstyrd uppföljning kan förbättra uppföljning och behandling av patienter med "icke-mätbar sjukdom", t.ex. skelettmetastaser, där dagens röntgenmetoder ofta ger otillräcklig information. Med tanke på att allt fler lever med kronisk cancer är det viktigt med studier som fokuserar på effektivt nyttjande av resurser.

Hur viktigt har stödet från Bröstcancerförbundet varit för er forskning?

De tilldelade forskningsanslagen har används för omkostnader relaterade till PDM-MBC-studien samt för att analysera de olika biomarkörerna. Resultaten ser hittills mycket lovande ut och patienter kommer fortsätta att följas i studien fram till 2026. Utan Bröstcancerförbundets generösa bidrag hade vi inte kunnat starta PDM-MBC-studien.

Vad vill du hälsa alla Bröstcancerförbundets givare?

Jag vill hälsa att alla bidrag, stora som små, bidrar till att upprätthålla och utveckla den kliniska bröstcancerforskningen i Sverige. Genom att skänka pengar till Bröstcancerförbundet bidrar man till forskning som kan komma framtida bröstcancerpatienter till gagn.

Marias populärvetenskapliga rapport finns att läsa på efterföljande sidor.

ÅTERRAPPORTERING AV FORSKNINGSANSLAG

Maria Ekholm, MD, PhD

ANSLAG OCH PROJEKT

Beviljade anslag från Bröstcancerförbundet

- 2018: 350 000 kr
- 2019: 400 000 kr

Studienamn: Biomarker-guided imaging for disease monitoring in patients with ER+/HER2-metastatic breast cancer treated with 1st line aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor

Arbetsnamn: PDM-MBC-studien (Personalised Disease Monitoring in Patients with Metastatic Breast Cancer)

ClinicalTrials.gov ID: NCT04597580

KORT BESKRIVNING AV PDM-MBC-STUDIEN

Aromatashämmare (AI) i kombination med s.k. CDK4/6-hämmare (CDK4/6i) är en effektiv behandling vid metastaserad östrogenreceptor positiv (ER+) och HER2-negativ (HER2-) bröstcancer. Mediantid till sjukdomsprogress är >2 år, men trots detta genomgår alla patienter bildiagnostiska undersökningar var 3-4:e månad för att utvärdera effekten av behandlingen. Det finns därför behov av bättre och mer individualiserade sätt att följa dessa patienter. Ny forskning har visat DNA-fragment från tumörceller (ctDNA), enzymet tymidin kinas 1 (TK1) och äggviteämnet cancer antigen 15-3 (CA15-3) mätt i blod korrelerar väl med prognos och effekt av behandling vid spridd bröstcancer.

Vår hypotes är att nivåförändringar av ctDNA, TK1 och CA 15-3 kan användas för sjukdomsmonitorering. Totalt 100 patienter med metastaserad ER+/HER2- bröstcancer kommer erhålla 1:a linjens standardbehandling (AI+CDK4/6i). Bildiagnostisk utvärdering kommer ske var 3-4:e mån enligt klinisk rutin och i samband med detta kommer studieprover att tas. Studiens huvudsyfte är utveckla en prediktionsmodell som baserat på biomarkörerna ovan kan ge en rekommendation om huruvida en bildiagnostisk kontroll behövs göras eller ej. Studien omfattar också explorativa analyser av en rad olika analyter med syfte att finna nya biomarkörer som kan användas för sjukdomsmonitorering.

Vår förhoppning är att biomarkörstyrd uppföljning kommer att visa sig vara ett säkert och kostnadseffektivt sätt att följa patienter under 1:a linjens antihormonella behandling vid MBC. Vidare att detta kan öka tillgängligheten på röntgenavdelningarna. Med tanke på att allt fler lever med kronisk cancer är det viktigt med studier som fokuserar på effektivt resursutnyttjande. Studiens explorativa del kommer också kunna bidra med viktigt information rörande andra analyter som potentiellt kan användas som biomarkörer för sjukdomsmonitorering.

STATUSRAPPORT

Jag designade och startade aktuell studie tillsammans med Dr Sasha Howell vid The Christie NHS Foundation Trust i Manchester, som del av min postdoc-tjänstgöring vid The Christie 2019-2020. Efter att jag tilldelats ett postdoc-anslag från Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning (SSMF) fick jag möjlighet att även öppna studien i Sverige och den är nu öppen för inklusion vid Onkologklinikerna i Jönköping, Göteborg, Södersjukhuset, Linköping och Kalmar. Trots att pandemin hade en påtagligt negativ inverkan på studien har vi inkluderat 85 av 100 planerade patienter och vi har goda förhoppningar att nå målet till 2023-03-31, då studien stänger för inklusion.

PRELIMINÄRA RESULTAT

I studien används Genomic Medicine Swedens mutationspanel för solida tumörer (GMS560) för att identifiera tumörspecifika mutationer i varje patients tumör. Därefter skapas personliga ctDNA paneler för att kunna kvantifiera mängden ctDNA för respektive mutation i plasma vid varje tidpunkt. Detta är ett tidskrävande arbete och sedan några månader tillbaka arbetar en biträdande forskare

ÅTERRAPPORTERING AV FORSKNINGANSLAG

Maria Ekholm, MD, PhD

heltid med dessa analyser och arbetet kommer fortsätta under 2023. Hittills har vi skapat personliga ctDNA paneler hos ca 20 patienter och analyserat ctDNA för ca 10 patienter. Parallellt med detta pågår arbetet med att analysera tumörvävnad, skapa personliga ctDNA-paneler för resterande patienter och prover kommer att analyseras fortlöpande. Ca15-3 analyseras fortlöpande i klinisk rutin och TK1 analyseras i omgångar via externt laboratorium. På sida 4 illustreras preliminära opublicerade resultat för ett par patienter och det hela ser mycket lovande ut. Patienterna kommer att följas i studien tom 2026-05-31 och analyser kommer ske fortlöpande. Först när studien stänger för uppföljning kommer vi kunna arbeta med vår primära frågeställning, nämligen att skapa en prediktionsmodell för att avgöra om patienten behöver genomgå en röntgenundersökning vid en viss tidpunkt baserat på resultat av aktuella biomarkörer. Dock finns det mycket intressanta data att ta lärdom av på vägen och vi avser under 2023 publicera de första resultaten från studien.

FRAMTIDEN

Förutom ctDNA, TK1 och Ca15-3 har vi sparat prover för analys av andra analyter som potentiellt kan användas för sjukdomsmonitorering. Vi planerar bland annat undersöka om klonal expansion/minskning av en viss typ av immunceller korrelerar radiologisk respons respektive biomarkörsbaserad respons. I samarbete med SciLife lab kommer vi också analysera metaboliter (metabolomics) för att se om vi kan finna några mönster som korrelerar med kliniskt utfall.

ÖVRIGT

Under min postdoc-period knöt jag viktiga kontakter som resulterat i ytterligare tre projekt, varav jag var huvudansvarig och därmed sisteförfattare för två.

- Howell SJ, Coe F, Wang X, Horsley L, and **Ekholm M**. **Carboplatin dose capping affects pCR rate in HER2-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, Pertuzumab (TCHP)** Breast Cancer Research and Treatment, 2020 Nov;184(2):481-489.
- Coe F, Misra V, McCabe Y, Adderley H, Woodhouse H, Ayub Z, Wang X, Howell SJ, and **Ekholm M**. **Average duration of prior treatment lines predicts clinical benefit to eribulin chemotherapy in patients with metastatic breast cancer.** Breast Cancer Research and Treatment, published online 29th Nov 2021.
- Evans G, Phillips K-A, Milne R, Fruscio R, Cybulski C, Gronwald J, Lubinski J, Huzarski T, Hyder Z, Forde C, Metcalfe K, Senter L, Weitzel J, Tung Nadine, Zakalik D, **Ekholm M**, Sun P, and Narod S. **Survival from breast cancer in women with a BRCA2 mutation by treatment.** British Journal of Cancer, 2021 Apr;124(9):1524-1532.

TACK

Jag vill tacka Bröstcancerförbundet för tilldelade forskningsmedel. Dessa anslag har givit mig möjlighet att genomföra en postoc i England, vilket givit mig ovärderlig kunskap och minnen för livet, samt varit helt avgörande för genomförandet av PDM-MBC-studien.

Jönköping 2022-12-20

Maria Ekholm

Överläkare, med dr

¹ Onkologkliniken, Länssjukhuset Ryhov

² Institutionen för Biomedicin, Avd för Laboratoriemedicin, Göteborgs Universitet