

Kartläggning av hela genomet vid prostatacancer är på gång!

Idag: kan idag kartlägga en persons hela arvs massa! Tog tidigare ca 10 år ! men idag med DNA-sekvenseringsmetoden bara ett par dagar!!

Situationen idag i sjukvården: på grund av att man kan få fram en persons hela genom med hjälp av DNA-sekvensering har metoden börjat användas i vården för att förbättra diagnostiken och, utifrån de specifika genetiska förändringarna skraddarsy medicin.

Sverige:

Startat ett projekt: Genomic Medicine Sweden, GMS:

Nationellt initiativ att föra ut kunskapen och sprida metoden i hela Sjukvårdssverige, inte bara universitetssjukhusen.

Nationellt initiativ för precisionsmedicin:

Styrelse: repr från samtliga 7 medicinska fakulteter och universitetssjukhus, 2 repr från Lif och Swedish Medtech samt 2 patrepr: sällsynta sjukdomar och nätverk mot cancer.

Staten står via Vinnova för ekonomin till 2020..

Projektet har till idag gjort ca 10000 fullständiga genombedömningar/år. Syftar till ca 50000 årligen om 4-5 år.

Målet är att få en jämlik vård i hela Sverige genom att centrum för precisionsmedicinskt diagnostik och behandling inrättas på samtliga 7 universitetssjukhus.

Ny IT-infrastruktur ska möjliggöra delning av data mellan sjukhus och alla gentestersamlas i en gemensam databas för framtida studier.

Syfte:

I första steget fokusera på : sällsynta ärftliga sjukdomar, infektionssjukdomar och cancer.

Målinriktade terapier:

Vad gäller cancer ökar kunskapen om vilka genetiska förändringar som finns vid olika cancerformer. Varje tumör är unik men med många gemensamma mutationer som stimulerar cancercellväxt.

Målet: utveckla läkemedel som bromsar just det förändrade genetiska uttrycket, dvs, man kan stoppa sjukdomen med ett unikt läkemedel som ger mindre biverkningar och som bara riktar sig mot cancercellerna!

En sådan medicin finns redan idag mot en kronisk blodsjukdom.

Vidare områden:

1. Vid epidemier görs totalgenomkartläggning för att snabbt och exakt kunna bestämma vilken mikrob som orsakat smittan.
2. Kartläggning av tarmfloras påverkan av exv cellgifter vid cancer.
3. Kartläggning av hur kroppen bryter ned läkemedel då de kan ge allvarliga biverkningar hos en del. Detta ska då föras in i journalen som varning.

Kräver ett helt nytt informationssystem för journalföring....

Sammanfattningsvis ligger Sverige i frontlinjen vad gäller att ta ett nationellt grepp om genomkartläggning, vilket skapar förutsättningar för både forskning men även jämlik sjukvård i hela landet.

I höst startar ett stort projekt i Uppsala, kallat **Megalit**, syftar till att ta fram precisionsmedicin för en nationell samordning.

Inte minst alla olika IT- system i vården kommer att vara en stötesten.

FORSKNING i övrigt:

Prostatecancernewstoday.com 2019: **kaffe**

Man har hittat 2 metaboliter i kaffe som visar sig kunna dämpa tillväxt av PC genom att hämma spridningsförmågan hos ca-cellen.

Svensk forskning

Pågår en mycket intensiv forskning, inte minst i Sverige, som ligger lång framme.
Följande forskning drivs i Sverige i Lund, Göteborg, Stockholm, Uppsala och Umeå.

Loss of Y: man har sett att äldre män under livet kan förlora en Y- kromosom i blodcellerna.
Detta leder till en kraftigt ökad risk för PC.

Förslag: screening av LOY tillsammans med Sthlm3.

Ytterligare forskningsfokus: identifiera vilken celltyp i blodet som är ansvarig för riskökningen vid förlust av Y.

Identifiering och utvärdering av biomarkörer:

I dagsläget saknas biomarkörer för tidig spridning av cancer!

CTC (cirkulerande tumörceller) i blodet kan påvisa tumörspridning, men det finns för få CTC- celler :
10 st/ 5 milj blodceller/ml.

Mål: öka träffsäkerheten genom blodanalys av prostataspecifika markörer kombinerat med DNA-
analys .

Theranostics:

Detta är en ny revolution inom cancerbehandling och utredning med syfte att skapa
precisionsmedicin med hjälp av nanoscience, dvs, molekylnivå.

Man löser både diagnostik och sedan behandling genom att identifiera molekyllära mål på
cancerzellen, och sedan utveckla molekyllär terapi som är unik för varje patient.

Bygger på att identifiera patientens unika genetiska profil för att kunna skapa exakt behandling.
Slipper på så sätt den ” trial and error- behandling” som finns idag!

Fördel:

Tillåter beslut om när och vilken medicin som ska sättas in.

Finns redan idag ett flertal theranostiska behandlingar:

RaJ I-131 Diagnos och behandling av sköldkörtelcancer

Ga-68. ”. ”. Neuroendokrin cancer, carcinoid,hormonprod tumör: i
lungor,hela magtarmkanalen. >60 år, äv met men oftast inte elakartad. Behandling med medicin
eller kir.

Lu-177 ”. ”. ”

Lu-PSMA. ”. ”. mCRPC

Y-90. ”. ”. Levercancer

Ra-223. ”. ”. CRPC + skelettmetastaser

Markörer för sämre prognos:

Forskning på markörer som förutsäger vilka patienter som kan ha nytta av specifika läkemedel vid
spridd cancer.

Man har kunnat visa flera mutationer i genen som styr androgenproduktionen , som ger mycket
sämre prognos, om de förekommer samtidigt.

Målet är att hitta en väg att avstyra den ökade risken.

Byggstenar:

Publicerad i Nature

Synnerligen intressant forskning på KI, Sthlm, där man visat att cancerceller har många fler skador på
sina genetiska byggstenar än friska celler på grund av att canceren växer intensivt och lägger all energi
på tillväxt och struntar i reparation av skador.

Forskningen leds av en av Sveriges bästa cancerforskare, Thomas Helleday..

Helleday går att se och höra på youtube med mycket intressanta klipp!

Enklast kommer man in via: [helleday.org](https://www.helleday.org) så kan både se videoklippen och läsa om hans forskning!
Eftersom cancercellerna är mycket beroende av sin överlevnadsmekanism så riktas forskningen in för att slå just mot byggstenarna

Man dödar alltså cancercellerna men inte de friska.

Ett enzym som finns inne i cellerna som förhindrar att skadade byggstenar byggs in i arvsmassan innan cellerna delar sig.

Forskarna har hittat en väg att blockera enzymet, varvid canceren dör.

<https://www.helleday.org>

T-celler på träningsläger...

Man har tidigare kartlagt den genetiska koden, men är nu nere på **proteinnivå, dvs, själva byggstenarna i generna!**

DNA är uppbyggd av adenosin (A), Tymin(T), Cytosin(C) och Guanin(G) som alla är kvävebaserade. Dessa utgör spiralen i DNA med en ständigt återkommande rad av dessa fyra ämnen i ständigt nya kombinationer.

Steg 1: Utgångspunkt för forskningen: ca innehåller oftast flera mutationer och genförändringar, dvs, det finns förändrade proteiner i tumören.

Steg 2: Man letar efter de tumörspecifika proteinerna genom specialanalys.

Steg3: Man tar sedan dessa proteiner utanför kroppen och låter T-cellerna öva på att känna igen dem.

I steg 4 återföres T-cellerna i kroppen som då känner igen tumören och kan döda den..

I steg 5 planeras att utveckla ett **vaccin** på basen av tumörproteinerna, som kan användas för att förhindra återfall.

Hur förhindra ca-celler att undkomma aktiv behandling?

Utgångsläge: trots potenta och kraftiga onkologiska läkemedel överlever canceren !

Sannolik orsak:

Canceren "spelar skendöd" och utnyttjar tiden till att utveckla resistens mot behandlingen.

Mål: utreda hur ca lyckas undkomma och kombinera behandlingar som förhindrar resistensutveckling.

Immunterapi:

Flertal forskningsprojekt fokuserar på immunterapi.

Denna ingång till cancerbehandling har funnits i flera decennier men först när **checkpointshämmarna** dvs, våra inbyggda bromsar dök upp, så har denna behandlingsform exploderat

Anledningen till att tidigare behandlingar misslyckades var att kroppens försvarsceller, dvs, T-cellerna hämmades av de inbyggda checkpointshämmarna.

Bäst effekt får man på en blodsjukdom: lymfom men även på melanom och aggressiv lungcancer.

Fortfarande inte så bra effekt på prostatacancer, tarmcancer liksom hjärncancer men forskningen visar ständigt nya positiva resultat på cancer.

Fascinerande läsning är **Cancerfonden.se** där man kan se alla pågående studier och resultat!

Exosomer:

Forskning på KI med mål att överlista cancer med hjälp av små membranklädda bubblor, som släpps ut från olika vävnader i kroppen.

Dessa bubblor har visat sig innehålla livsviktig information.

Man har drivit forskningen så långt att man idag kan utrusta de små bubblorna med ca-specifika proteiner som **stimulerar** immunsystemet
Målet är att tillverka bubblorna i provrör och ladda dem med mutationer.
Bubblorna fryses sedan ned i avvaktan på en lämplig patient som behöver boosta sitt Immunförsvar.
Tanken är att man sätter igång ett immunsvär, som agerar likt en vaccination!
Får man igång immunförsvaret så dödas cancer!

Orsak till tumör aggression

PC är en heterogen sjukdom som oftast växer långsamt fram till dödlig utgång.
Finns starka misstankar att cancerprovokation på cellnivå kan provocera utveckling av PC:
De två vanligaste provokatörerna är **fetma och insulinresistens!**
Detta har bekräftats i flera internationella studier, inte minst från Memorial Sloan Kettering Center i New York, som jag redogjorde för i våras...

Gilead: omprogrammering av T-cellerna

Läkemedelsföretaget Gilead forskar på att omprogrammera T- celler till en variant kallad CAR-T- och TCR-celler.
CAR-T känner igen utsidan och TCR insidan av cancercellen.
T- cellerna huvuduppgift är att angripa och döda alla celler som inte uppfattas som normala.
Att använda CAR-T är redan en väl etablerad metod.
Utvecklingen går mycket snabbt och vi står inför ett paradigmskifte med nya revolutionerande behandlingar runt hörnet!
Gilead ligger i framkant i denna forskningsgren.

NK-celler

Forskning på KI som redan kommit långt och som jag beskrivit tidigare. Är internationellt prisat och har i en ny studie visat extremt goda resultat på akut blodsjukdom.

European urology: kartläggning av genom

Man har kartlagt hela genom på 101 patienter med mCRPC
Resultat: hittade 2 metastaser som tillsammans ger extremt dålig överlevnad, oavsett behandling.
Forskare på KI sysslar med att hitta vägar att blockera mutationernas negativa påverkan.

UTREDNING:

MRI:

Tidigare användes mpMRI, dvs, multiparametrisk MRI, med bilder från flera håll
Undersökningen tog ca 1 timme.
Idag har man kunnat visa att det går att få lika bra information och bilder genom biparametrisk MRI med bara två vinklar. Tar nu bara 5 – 10 minuter!
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/30988407>

GODARTAD PROSTATAFÖRSTORING

Man har visat att patienter som behandlas för förstoring av prostata har 50% lägre PSA !
Detta är viktigt eftersom ett värde på 2,5 i verkligheten är 5,0, som ju omedelbart skulle utlösa en utredning av ev cancer!

Man har dessutom påvisat att när dessa män kommer med förhöjda värden så har de ofta en betydligt mer aggressiv cancerform med en ökad dödlighet !

AUA ÅRSMÖTE 2019

Diskussion om Gleasonskalans tolkning av patienter med 8 – 10.

Konklusion:

Prognos: >40% utvecklar metastaser inom 5 år!

Behandling: ska inte opereras direkt utan istället sättas på neoadjuvant (före definitiv) behandling med

Docetaxel och ADT(=GnRH plus Bicalutamid)

BUDSKAP: mer aggressiv cancer ska behandlas aggressivt...

Urotoday.com

Prostatabiopsi män<50

Kriterium:

PSA>1,0 eller misstänkt undersökningsfynd kopplat till positiv familjehistoria

Rek: <50år med PSA>1,5 ska biopseras på grund av ökad cancerrisk!

PC i släkten ökar ytterligare risken.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29758220>

BEHANDLING:

Robotkirurgi med nervövervakning:

Nervfunktionsmätning under operation av samtliga nerver som ansvarar för erektionen..

Resultat: påtagligt lägre påverkan på potensen.

Ödmjukt nog rekommenderas nya och större studier(denna 30 patienter).

En reflektion: denna specialutrustningen – och kunskapen att mäta- finns sannolikt bara på de största sjukhusen...

<https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31103393>

Urotoday.com

Förbättring av robottekniken

Man har kompletterat med ett 3D AR-system (augmented reality).

Resultat: ger mycket bättre möjlighet att identifiera kapseln för att undvika nervskador

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30979636>

Systemisk strålterapi:

Forskningsprojekt Lund:

Utgångspunkt: finns ingen bot för CRPC. Inte heller metoder för att säkert utvärdera resultat.

MÅL:

Att med målsökande strålterapi, systemisk terapi, med hjälp av molekyler, exv, antikroppar, som märkts med radioaktiva ämnen hitta och behandla spridd cancer.

Terapeutiskt aktiva radioaktiva ämnen fästs på de målsökande molekylerna som injiceras.

Metoden kan även användas både för diagnos men också för kartläggning av utbredning och

behandling, exv genom nybildning av blodkärl, som ju är grundförutsättningen för att överleva.

Målsökande: innebär att man tillverkar antikroppar som söker upp och fäster på cancercellen. Genom att sätta en radioaktiv molekyl på antikroppen kan man alltså döda tumören.

Kommunikation mellan cancer och omgivande organ:

För att cancer ska kunna växa måste den lita till att få hjälp av omgivande kroppsorgan. Forskning pågår i Lund för att kartlägga olika celltyper som bildar blodkärl, och hur de kommunicerar mellan varandra, liksom vilka tillväxtfaktorer som spelar roll.

Mål: hitta möjliga behandlingsstrategier för att förhindra cancercellernas kommunikation med omgivande celler.

AUA2019: early PSA failure, efter robotkirurgi

Orsak: biokemiskt återfall.

1. en ökning av PSA > 0,4 inom 3 år hos män med preoperativt Gleason upp till 7
2. Kvarstående PSA > 0,2 eller ökning hos patienter med Gleason 8-10.

Behandling:

ADT 2 år eller Bicalutamid för att minska risk för återfall.

FOKAL TERAPI

Art Rastinehead:

Världsnamn vad gäller lokalbehandling.

Jag har bifogat en kopia av frågor och svar med honom om platsen för lokal terapi i prostatacancerarsenalen.

Det är mycket betydande hur mycket mer han anser att man kan klara lokalt och slippa biverkningar av både robotkirurgi och strålning.

Läs och begrunda.

Frågan gäller: vem ska vi behandla lokalt och med vilken metod?

Urotoday.com 2019

ELEKTROPORATION

En mycket lovande lokalbehandling som idag är väl dokumenterad.

Man framkallar celledöd lokalt via kraftiga ultrakorta elstötar. Skonar både blodkärl och nerver, upphettningen drabbar bara tumörvävnaden, vilket gör att biverkningarna blir minimala.

Res: kan ge lika bra effekt som den konventionella behandlingen men med påtagligt mindre påverkan på erektion och kontinens.

Kan användas även på hela körteln liksom behandling av recidiv

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30986263>

Avslutande reflexioner:

Demens utlöst av aktiv behandling:

AUA 2019:

ADT- behandling kopplat till ökad risk för demens!

XTANDI är det läkemedel som tydligast blivit förknippat med klart ökad risk för demens!

En retrospektiv studie i USA : 100000 män på ADT: 30% ökad risk, varav 41% Alzheimer.

Studie i Taiwan: 25000 män: 51% ökad risk varav 80% ökad risk för Parkinson...

<https://www.renalandurologynews.com/home/conference-highlights/aua-2019-coverage/prostate-cancer-adt-ups-dementia-risk/>

Konferens 4/6-19 i Stockholm om regionernas läkemedelsstrategier 2019

Jag deltog i denna konferens tillsammans med Calle Waller.

Jag blev chockad över att ingen protesterade då regeringens talesman med bestämd röst konstaterade vad som skulle gälla framgent:

Regeringens mål är att fördela en bestämd summa till varje region.

Hela ansvaret för rättvis och jämlik vård – även av extremt dyra läkemedel överföres **helt** till varje region!

Bernt Åslund och Thony Björk har varit sakkunniga i dessa frågor och presentade innan mötet en förintande kritik mot att föra ut hela ansvaret till varje region!

Regeringen tog ingen som helst notis om kritiken...

Detta kommer ofelbart att leda till en ännu mer ojämlig och orättvis vård i landet !!

Alla incitament att introducera nya läkemedel kommer ju att bromsa in kraftigt på grund av detta.

Bernt driver frågan vidare men tyvärr med föga förhoppning...