

••• malignt melanom

Vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och Sahlgrenska Akademien pågår utveckling av en ny analysplattform där patientens egen tumör är den biomarkör som avgör val av framtida behandling. För att uppnå detta arbetar forskargruppen med att skapa en cancermodell utanför patienten för att sedan kunna erbjuda patienten en unik kombinationsbehandling. Plattformen fungerar bäst för melanom eftersom den sjukdomen anses som relativt klonal och dessutom växer bra i möss. Här presenterar docent **Jonas Nilsson**, forskningsledare vid Sahlgrenska Cancer Center och docent **Lars Ny**, överläkare vid Onkologikliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, gruppens forskning.



MALIGNT MELANOM

NYA VÄGAR FÖR

INDIVIDUALISERAD

Individanpassad behandling av tumörsjukdomar har sedan länge diskuterats inom onkologin. I den kliniska vardagen används i dag i en del fall enstaka tumör genetiska markörer för att välja lämplig terapi i såväl tilläggsbe-

handlingar som vid generaliserad sjukdom. Framträdande exempel på detta är användningen av trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer eller imatinib vid BCR-ABL-driven kronisk myeloisk leukemi.

Ett än mer förfinat sätt att studera tumörkänslighet är att analysera multipla biomarkörer i tumören och koppla uttrycket av dessa till effekt av olika cancerläkemedel. Denna typ av studier genomfördes på 1990-talet för olika typer



BEHANDLING

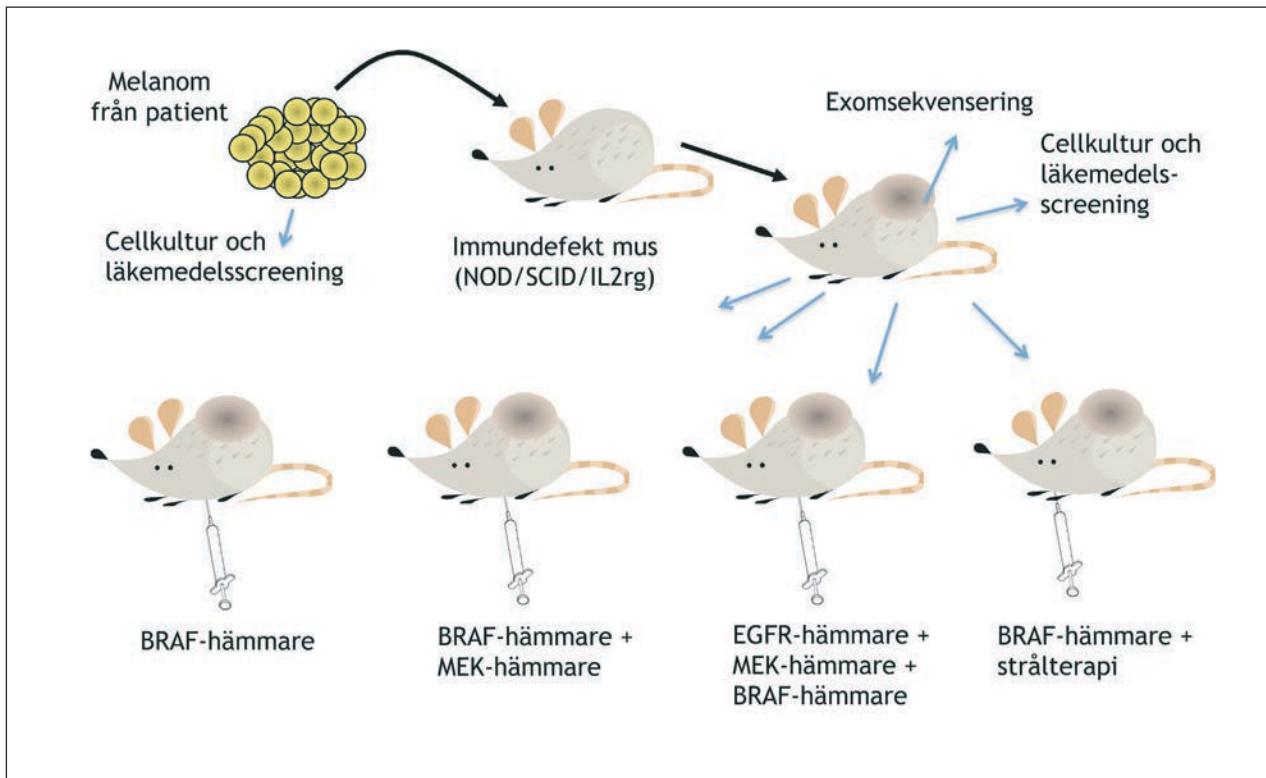
av cellgifter och vid olika typer av tumörsjukdomar. Betydelsen av de observationer som gjordes i dessa experimentella modeller på cellkultur och i djur blev dock begränsade då effekten hos människa ofta var annorlunda.

Sedan dessa studier genomfördes har emellertid många nya tekniker introducerats i den moderna cancerforskningen, parallellt med att många nya typer av målriktade läkemedel utvecklats. Detta har gjort att många av de signaturer i

Nyckelpersoner i forskargruppen Sahlgrenska Translational Melanoma Group. Bakre raden: Lars Ny (onkolog), Jonas Nilsson (tumörbiolog och forskningsledare) och Roger Olofsson (kirurg). Främre raden: Ulrika Stierner (onkolog) och Berglind Einarsdottir (doktorand).

●●● malignt melanom

PLATTFORM FÖR INDIVIDUALISERAD BEHANDLING



Figur 2. Schematisk bild som visar hur plattformen används för att ta fram bästa möjliga behandling eller för att utvärdera vilken klinisk prövning som passar bäst för den patienten.

form av markörmönster som framtagits för prognos och behandling i stort sett blivit inaktuella, vilket kräver ny forskning.

RESISTENSPROBLEMATIK

Melanom är i dag den sjätte vanligaste cancerformen i Sverige med cirka 2 800 nya fall årligen. Ungefär 500 människor dör varje år på grund av malignt melanom, ca 40% av dessa är över 75 år.

Malignt melanom är en cancerform som uppstår från kroppens melaninproducerande celler, melanocyter. Tumörer uppstår vanligen i huden men kan också uppträda i slemhinnor och i ögat. Melanom är en tumörform som oftast kan botas genom kirurgi. I vissa fall är detta inte möjligt vilket resulterar i en sjukdom med en påtagligt sämre prognos, där patienter som sedermera får fjärrmetastaserad sjukdom (stadium IV) endast har en femårsöverlevnad på cirka 10–15 procent.

Flera olika typer av genetiska mutationer hos hudmelanom har relativt nyligen identifierats. Mutationer i genen

”Projektet syftar till att utveckla en metod där patientens egen tumör är den biomarkör som avgör val av framtida behandling.”

BRAF som kodar för ett proteinkinas, finns i melanomcellerna hos cirka 50 procent av alla patienter och har visat sig särskilt viktig i sjukdomsutvecklingen. Två nya läkemedel, vemurafenib och dabrafenib mot malignt melanom finns i dag registrerade i Sverige som direkt hämmar BRAF-kinaset och därmed cancertillväxten.

Introduktionen av dessa läkemedel har utgjort ett paradigmskifte i behandlingen av avancerat melanom. Kliniska studier med BRAF-hämmare har visat effekter på både progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

Men det finns problem. En tydlig problematik med användning av BRAF-hämmare är resistensutveckling hos tu-

mören, det vill säga att en behandling som initialt varit mycket framgångsrik slutar fungera. Denna resistens kan komma relativt snabbt men kan också ta flera år innan den utvecklas.

Med en förhoppning om att minska denna risk med tumörresistens pågår i dag kliniska studier med kombinationer av BRAF-hämmare tillsammans med en annan typ av läkemedel, MEK-hämmare, som också påverkar tumörens tillväxtförmåga.

Parallellt med introduktionen av dessa målriktade läkemedel har även immunterapi fått en ökad betydelse vid behandlingen av malignt melanom genom införandet av läkemedlet ipilimumab. Detta läkemedel har en helt annan verk-



I plattformen används en speciell immundefekt musstam som möjliggör tillväxt av mänskliga tumörer. Här syns doktoranden Berglind Einarsdottir tillsammans med Jonas Nilsson i det för ändamålet nyinredda sterillabbet.

ningsmekanism och påverkar en del av kroppens egna vita blodkroppar så att de kan angripa tumörcellerna. Flera andra typer av läkemedel som också påverkar immunsystemet är under utveckling.

PATIENTENS TUMÖRKARAKTÄRISTIKA

I Västra sjukvårdsregionen är frekvensen av malignt melanom högst i landet med en befolkning motsvarande cirka 20 procent av landets totala, men med cirka 25 procent av alla melanom. I Göteborg pågår sedan knappt två år tillbaka ett forskningsprojekt på malignt melanom med syfte att identifiera den mest lämpliga behandlingen av patienter med generaliserad sjukdom baserat på patientens egna tumörkaraktäristika. Målsättningen med projektet är att skapa en ny typ av analysplattform där observationer från experimentell miljö av patientens egen tumör kan användas i valet av patientens egna framtida behandling.

Projektets övergripande hypotes är att behandling av malignt melanom inte kräver ett läkemedel, utan en kombination av olika läkemedel med olika typer

av verkningsmekanismer för att uppnå mer långvariga effekter. Dessa läkemedelskombinationer kan på individnivå vara mycket olika och att studera dem i kliniska studier på sedvanligt sätt, med begränsade uppgifter om tumörkaraktäristika, torde vara närmast omöjligt.

I stället syftar projektet till att utveckla en metod där patientens egen tumör är den biomarkör som avgör val av framtida behandling. För att uppnå detta arbetar forskargruppen med att skapa en cancermodell utanför patienten och att utnyttja denna för att erbjuda patienten en unik kombinationsbehandling, företrädesvis i en framtida situation med en ny typ av klinisk prövningsmetodik än dagens för att kunna studera såväl effekt som tolerabilitet och biverkningar.

I korthet ingår följande moment i analysplattformen (figur 1):

- Insamling av tumörmaterial från metastaser hos patienter med stadium III- och IV-sjukdom det vill säga med lymfkörtelspridning alternativt generaliserad sjukdom.

- Tumörmaterial dissekeras och används för DNA-analys, cellkultur och för implantation i möss.

- När tumör utvecklats hos en mus (patient-derived xenograft; PDX) används dess tumörmaterial för implantation i ytterligare möss.

- Parallell analys i cellkultur av effekter från läkemedelsbibliotek (mer än 300 olika typer av läkemedel i utveckling eller som redan används vid cancersjukdom).

- Test av en eller flera läkemedelskombination(er) med bäst respons i cellkultur eller på grund av att viss genmutation sker i PDX-mössen.

- Resultatstöd inför val av terapi till patient.

INDIVIDBASERAD ANALYS

Denna nya modellplattform erbjuder nya möjligheter genom en specifikt individbaserad analys.

●●● malignt melanom



För att identifiera nya läkemedelsmål och för att validera nya läkemedel krävs grundforskning. Arbetet med att ta fram nya genetiska musmodeller för melanom utförs bland annat av forskaren Lisa Nilsson.

Dagens behandlingar och patienters deltagande i kliniska studier är i många fall mycket förenklad och grundar sig på erfarenheter och analyser på grupp-nivå av enstaka biomarkörer med ibland relativt stora variationer. I slutändan betyder detta att mycket stora variationer i behandlingsrespons kan bli fallet. Med andra ord, enstaka observationer med goda behandlingsresultat på individnivå försvinner i den övergripande analysen.

Med dagens utveckling med immunterapi erbjuder plattformen också nya unika möjligheter att studera dessa typer av läkemedel i relation till målriktad terapi. Detsamma kan gälla relationen mellan radioterapi och målriktade läkemedel.

Sedan etiskt godkännande för projektet inhämtades april 2012 har tumörmateri- al från 30 patienter inkluderats med såväl stadium III- och stadium IV-sjukdom.

FORSKARGRUPPEN SATMEG (SAHLGRENSKA TRANSLATIONAL MELANOMA GROUP)

Projektet genomförs i samarbete mellan läkarna Roger Olofsson och Jan Mattsson, Kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Lars Ny och Ulrika Stierner, Onkologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset och forskaren Jonas Nilssons grupp på Sahlgrenska Cancer Center vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Framöver är projektets målsättning att fokusera på tumöranalys från patienter med stadium III sjukdom. Det tar nämligen cirka 4–6 mån att gå igenom alla steg i plattformen.

Tanken är att om en patient med stadium III-sjukdom senare utvecklar stadium IV-sjukdom skall vi ha tagit fram evidens för vilken klinisk prövning eller

behandling som passar bäst för den patienten. Plattformen fungerar troligtvis bäst för just melanom eftersom sjukdomen anses som relativt klonal och dessutom växer bra i möss.

I detta läge har inga kliniska studier på patienter initierats baserat på observationer i den nya plattformen. Emellertid har tillfälliga omständigheter givit exempel på metodologins möjligheter genom att patienter deltagit i kliniska prövningar samtidigt som analys av deras tumörmateri- al skett i den nya plattformen. Dessa resultat har visat förvånansvärt god samstämmighet mellan klinisk effekt och resultat från musmodellen (PDX).

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis har den nya analysplattformen för melanom redan i dag visat på nya möjligheter som ett diagnostiskt verktyg för validering av nya cancerläkemedel och kombinationer av nya och gamla läkemedel. Huruvida modellen framöver även kommer att fungera som ett lämpligt selektionsverktyg för val av en individualiserad läkemedelste-

rapi återstår att undersöka. En spin-off-effekt av projektet är också utvecklingen av hur regionens multidisciplinära melanomkonferens i dag engageras i forskningsfrågeställningar inom melanom som en konkret illustration av hur värdefull interaktionen mellan forskning och klinik kan vara om den sker i lämpligt forum.

JONAS NILSSON, DOCENT, SAHLGRENSKA CANCER CENTER, GÖTEBORGS UNIVERSITET



LARS NY, DOCENT, ÖVERLÄKARE, SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET OCH SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG



FOTO: LENNART WIMAN, KIRURGIKLINIKEN SAHLGRENSKA