

Detta är inte en artikel om våra segrar utan om slagen vi förlorar. Om tumörer som slutar att svara på behandling och växer obevekligt medan vi lindrar och tröstar. Om patienter som dör fast de hade en mängd positiva prognosmarkörer på sin sida. Om cancers oförutsägbarhet och vår egen vanmakt. Om behovet av ett nytt perspektiv.

Författare är Lundapatologen **David Gisselsson**, som studerar och diagnostiserar barn-tumörers genetik. Det var i sin egen forskning som han först kom att tänka på paralleller mellan cancerbehandling och militära strategier. Ett stort historieintresse och en bok om det senaste Irakkriget satte fart på tankarna för det han betecknar som ett "debatterande hobbyprojekt".

# Från evolution

– kan militär doktrin inspirera framtidens cancerforskning?

**D**e flesta cancerpatienter som inte går att rädda avlider med en sjukdom som har blivit helt eller delvis motståndskraftig mot medicinsk behandling. Behandling innebär ju **selektion** av resistenta celler. Sådana celler finns ofta på plats redan innan du träffar patienten för första gången. Inom ramen för de ofantligt många rekombinationer som en tumörcells arvs-massa genomgår innan sjukdomsdebuten finns ofta utrymme för grupper av celler med motståndskraft mot vanliga cellgifter.<sup>1</sup> Många tumörer bjuder också på landskap av olika små kloner med en bred och ospecifik antigenpresentation som försvårar immunterapi.<sup>2</sup> Bland maligna tumörers repertoar vid debut kan man också finna väldigt specifika mutationer som ger resistens mot mål-

styrd terapi såsom EGFR T790M i lungcancer.<sup>3</sup> Högmaligna tumörer är alltså genom mutation och selektion föränderliga över tid och rum (Fig. 1). De genetiskt skilda celltyper som bygger upp en tumör interagerar därtill med varandra och med icke-maligna värdceller på sätt som vi endast börjar att förstå.<sup>4</sup>

## CANCER ETT KOMPLEXT SYSTEM

Att högmalign cancer i längden kan vara så robust inför behandling beror alltså på två centrala egenskaper:<sup>1</sup> föränderlighet över tid och<sup>2</sup> interaktivitet mellan ett stort antal sinsemellan olika komponenter. Cancer är därmed ett **komplext system**. Sådana är omöjliga att förutsäga med exakthet eftersom mycket små förändringar kan leda till stora omsväng-

ningar, så kallade **fjärilseffekter**.<sup>5</sup> Detta skiljer dem från komplicerade system, som går att förutsäga så länge man har tillräckligt avancerade modeller, beräkningskapacitet och nog med bakomliggande data. Exempel på komplexa system är väder, jordbävningar och börs-kurser. Exempel på komplicerade system är reaktionsprocesser i kemisk industri och det dagliga behovet av kläder, mat och medicin till ett flyktingläger. Medan de senare går att förutsäga och därför kontrollera kan vi endast prognostisera och aldrig kontrollera de föregående. Därför infinner sig den bekanta osäkerheten när vi ska meddela patienter med avancerad cancer hur de kommer att svara på cellgifter.

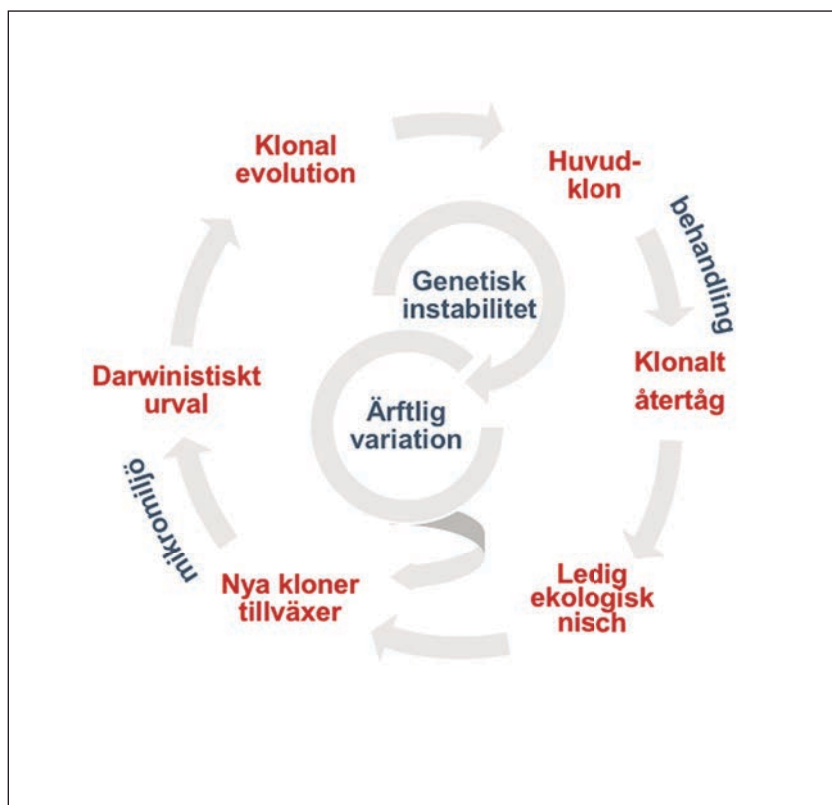
Hur ska vi då hantera det komplexa system som avancerad cancer innebär?





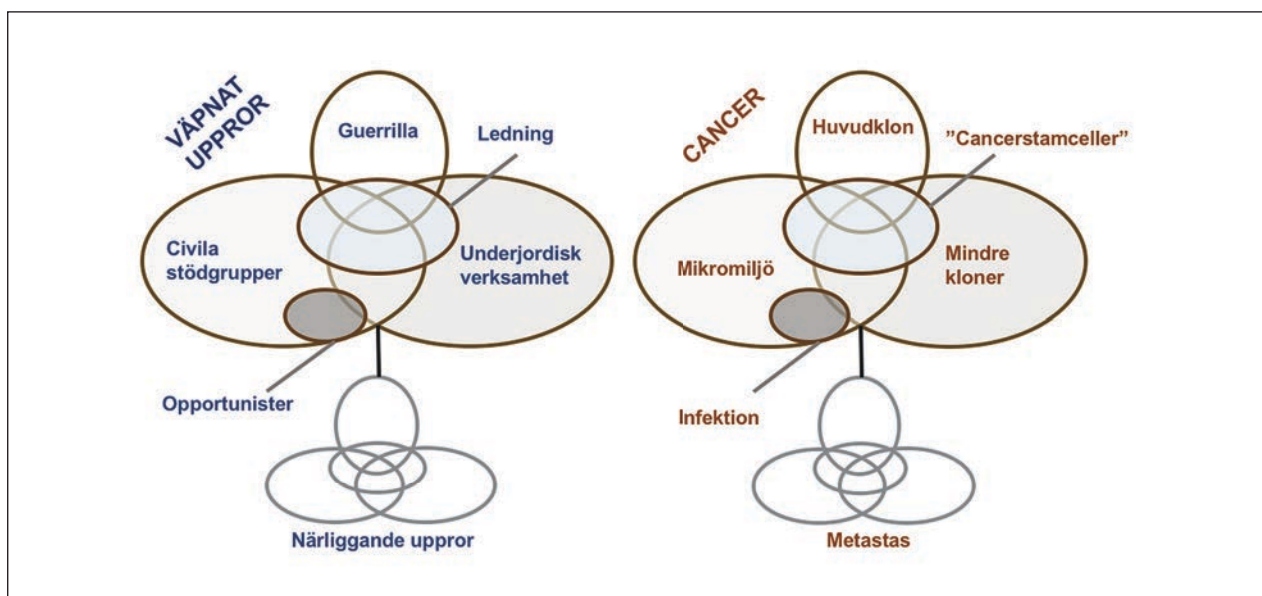
till revolution



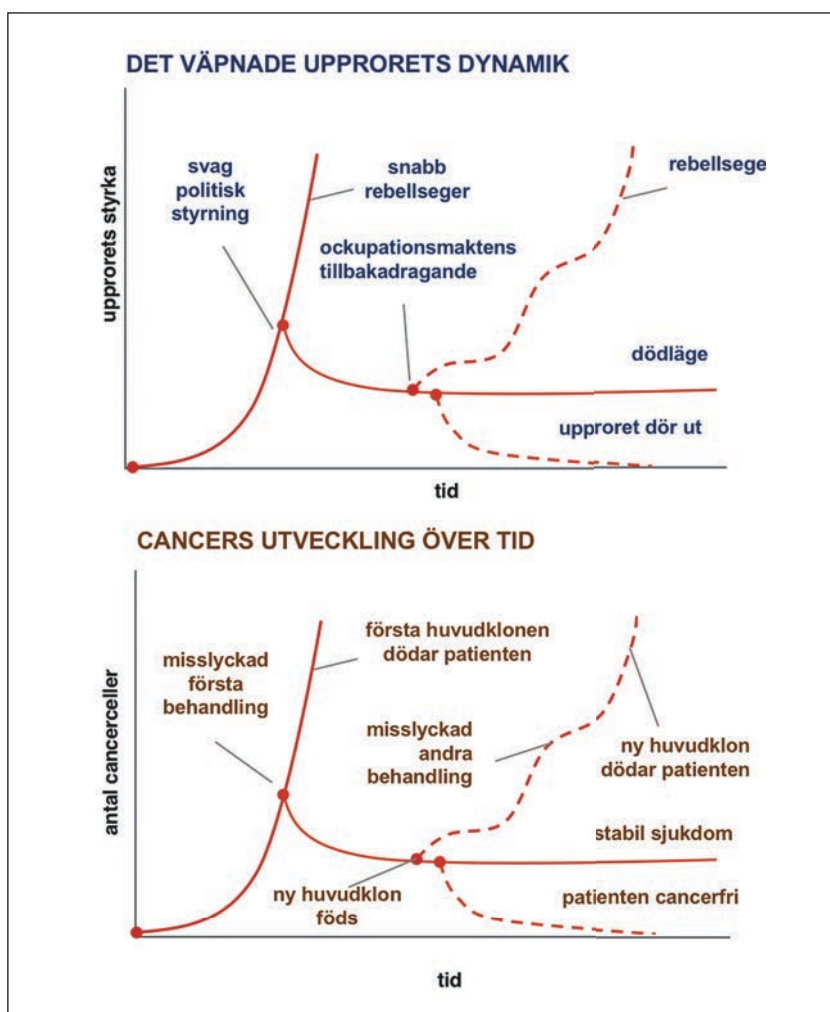


Figur 1. Cancerevolutionens onda cirkel. Cancerbehandlingar är empiriskt optimerade att slå ut den celltyp som dominerar olika former av tumörer (huvudklonen). En effektiv behandling medför reduktion av denna klon (klonalt återtag) och skapar därmed ekologiskt utrymme för subkloner att tillväxa och gallras i konkurrens med varandra i den rådande mikromiljön. En av dessa bildar en ny huvudklon vid ett recidiv, som i sin tur krymper om man uppnår effekt av nästa typ av behandling, vilket skapar ytterligare en ekologisk nisch, och så vidare.

Flertalet vetenskaper med fokus på komplexa system såsom meteorologi, seismologi eller nationalekonomi ställer mest upp modeller för att förutsäga fenomen, med oftast undermålig framgång. De försöker sällan kontrollera verkligheten. Men det är just bättre kontroll som vi måste sträva efter. Intressant nog, finns det minst ett undantag från den deskriptiva resignationen inför komplexa system. En avancerad, genom historien hårt validerad teori med ursprung så långt från medicinen man tänka sig – nämligen modern militär doktrin. Väpnade uppror, det som kallas **insurgencies** i engelskspråkig litteratur, följer händelsevis samma dynamik som komplexa system. Sådana uppror är både dynamiska över tid och interaktiva. Detta gör dem ytterst motståndskraftiga, vilket blev mer än tydligt efter den USA-ledda ockupationen av Irak 2003. Som bekant urartade denna inom kort i en anarkistisk våldsvåg. Detta trots att man öste in stora resurser för konventionell krigföring. Men för varje gerillagrupp man eliminerade kom en ny.



Figur 2. Uppror och cancer som komplexa system. Väpnade uppror (vänster) och tumörsjukdom (höger) består av nätverk där flera olika aktörer samverkar över tid och rum. Endast delar av dessa nätverk är de som verkligen alstrar livshotande problem, i form av väpnade aktioner respektive den snabba tillväxt och invasion som de mest aktiva tumörcellerna (huvudklonen) står för. Att endast använda våld för att eliminera en gerilla eller att bara slå mot huvudklonen utan andra stödjande åtgärder kan skapa ett maktvakuum som attraherar nya gerillagrupper/kloner. Beväpnade rebeller är beroende av stöd från civila strukturer. På samma sätt är stimulans från den omgivande väpnadens mikromiljö avgörande för cancertillväxt. Upprors ledarskap är förankrad i och håller samman alla dess komponenter. På samma sätt kan de så kallade cancerstamceller som ansvarar för förnyelse av en tumör härledas till flera olika kloner och är intimt förbundna med mikromiljön. Miljöer försvagade av uppror är mottagliga för opportunister såsom kriminella grupper. På samma sätt kan försvagade cancerpatienter drabbas av infektioner. Illustrationen är inspirerad av den amerikanska arméns fältmanual i upprorsbekämpning.<sup>7</sup>



Figur 3. Cancer och väpnat uppror har liknande dynamik. Väpnade uppror (överst) och tumörsjukdom (nederst) kan ha liknande dynamik över tid. Det slutliga resultatet beror på interaktion mellan flera faktorer. Illustrationen är inspirerad av den amerikanska arméns fältmanual i upprorsbekämpning.<sup>7</sup>

***”En av de absolut viktigaste slutsatserna var att satsningar på vardaglig säkerhet och civilsamhälle var viktigare än militära insatser.”***

#### KÄRNAN I UPPRORETS DYNAMIK

Det behövdes ett nytt tänkesätt för att i grunden ändra situationen i Irak. I spetsen för den omdaning som följde gick en liten grupp officerare med skolning i historia och statsvetenskap, såsom David Petraeus, James Mattis och John Nagl.<sup>6</sup> Först i motvind, men sedan med tilltagande stöd från Pentagon samlades man till seminarier och bil-

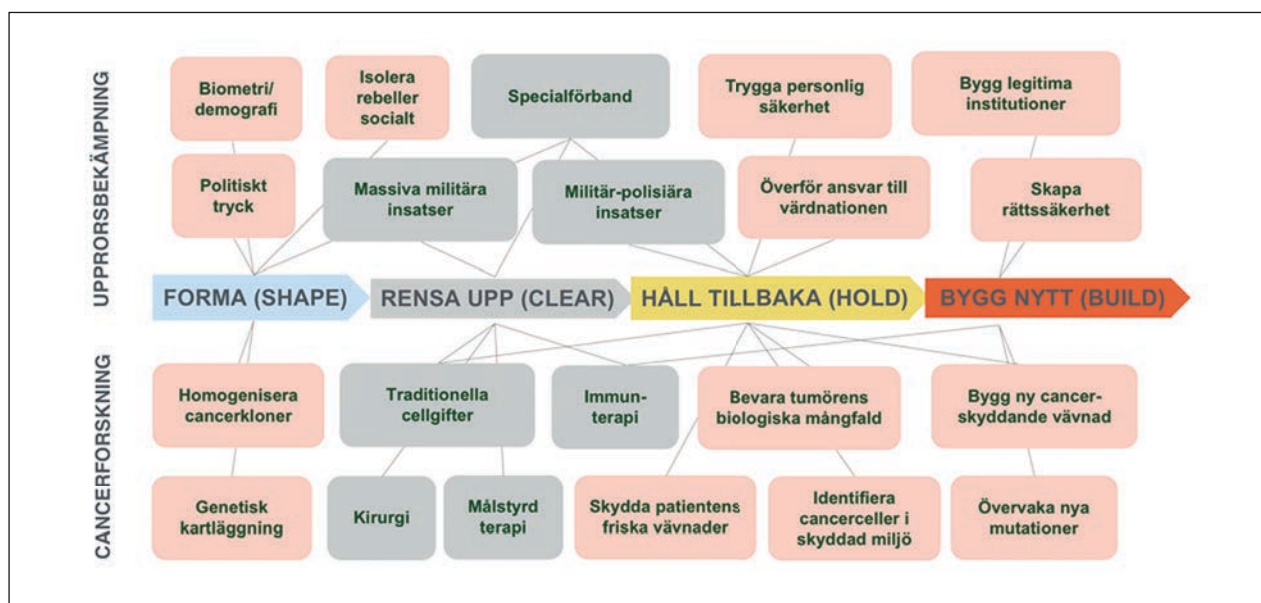
dade arbetsgrupper. Man gick djupt i social nätverksteori och beaktade historiska exempel för att analysera kärnan i upprorets dynamik. Man läste om Thomas Edward Lawrence «av Arabien» och Mao Zedong. Denna gedigna process ledde inte bara till en mängd vetenskapliga artiklar. Man utformade också en nu klassisk fältmanual i upprorsbekämpning.<sup>7</sup> En av de absolut vik-

tigaste slutsatserna var att satsningar på vardaglig säkerhet och civilsamhälle var viktigare än militära insatser. Resultatet kunde man se 2006 i Irak med en ökad närvaro av patrullerande marktrupper, parallellt med inkorporering av inhemska milisgrupper i kampen mot al Qaeda och en ökning av biståndsinsatserna på bred front. Resultatet blev en klar förbättring av säkerhetsläget. Men så fort de politiska vindarna i Washington vände och man satte datum för att ta hem trupperna föll alltsammans som ett korthus. Detta inskräpper att *counterinsurgency* måste planeras och genomföras långsiktigt.

Bland komponenterna i ett väpnat uppror finns slående paralleller med cancer.<sup>8</sup> Det går förvånande lätt att göra liknelser direkt utifrån fältmanualens konceptskisser (Fig. 2). Som exempel behöver varje terrorgrupp stöd av civilsamhället i form av pengar och infrastruktur. På samma sätt är cancerceller helt beroende av stöd från patientens vävnader i form av kärlförsörjning och tillväxtfaktorer. Även det oförutsägbara förloppet hos högmalign cancer har slående paralleller med hur uppror kan fluktuerar över tid (Fig. 3). Kan då sådana paralleller lära oss något användbart? Kanske. Genom att se cancer ur ett bredare perspektiv kan vi identifiera vita fläckar på den cancerbiologiska kartan. Detta illustreras väl av de fyra faser som anses nödvändiga för lyckad *counterinsurgency*: **shape-clear-hold-build** (Fig. 4). Militärt våld spelar en framträdande roll endast i den andra fasen, clear, som handlar om att eliminera väpnade gerillagrupper. Ur ett onkologiskt perspektiv handlar denna fas om att med precision utrota maximalt antal cancerceller. När vi ger målriktad terapi eller cytostatika i högdos, funderar vi emellertid sällan på att elimination av de talrikaste klonerna potentiellt bereder plats, i form av ekologiska nischer, för framtida recidiv. Kanske bör vi därför bredda vårt synsätt och se till målbilder bortom tumörcellers avdödning?

#### LÅNGVARIG STABILISERING

Låt oss se på nästa fas, **hold**. Inom *counterinsurgency* innebär detta att stabilisera samhället, exempelvis genom att få igång handel, livsmedelsleveranser och skapa



Figur 4. Gemensamma strategier mot uppror och cancer. De enbart militära delarna (grå rutor) av upprorsbekämpning fokuserar på att rensa ett geografiskt område från väpnade rebeller. Framgångsrik bekämpning av uppror kräver dock en bredare strategi med stora icke-militära insatser såsom att antropologiskt och biometriskt kartlägga lokalbefolkningen och försöka forma dess politik före en attack. Därefter gäller det att säkra och stabilisera samhället genom hjälpinsatser på flera nivåer samtidigt. Aktuell cancerforskning visar hur den fokuserar nästan helt på att eliminera cancerceller i den klon som dominerar när cancer upptäcks. Relativt litet investeras i strategier som på olika sätt påverkar cancerceller att svara bättre på konventionell behandling eller befäster behandlingens effekt över längre tidsperioder. I en nyligen publicerad artikel i Trends in Cancer diskuterar Gisselsson och Egnell nya strategier för att exempelvis påverka cancersammansättning före behandling, hålla tillbaka återfall och återuppbygga vävnad efter cancerkirurgi.<sup>8</sup>

*”När vi ger målriktad terapi eller cytostatika i hög dos, funderar vi emellertid sällan på att elimination av de talrikaste klonerna potentiellt bereder plats, i form av ekologiska nischer, för framtida recidiv.”*

trygghet på gatorna. Ett praktexempel på tumörbehandling som inte bara kortsiktigt satsar på upprepning utan på sådan långvarig stabilisering är immunterapi genom checkpointblockad. Genom att ge en bestående immunkompetens kan gryende recidiv motas i grind. Men kan det finnas andra, outforskade metoder som stabiliserar situationen när vi väl krympt cancerbördan? Stamcells-transplantation för att snabbt återfå immunkompetens? Angiogenesblockad för att hindra begynnande recidiv att skapa kärlnätverk? Antiinflammatorisk behandling för att minska utsvämning av tillväxtfaktorer från tu-

mörcellsnekros? I samma andas barn kan man fundera över de vita fläckar i forskningen som gömmer sig under rubriken **build** – en fas som syftar till att bygga upp ett långsiktigt fungerande civilsamhälle genom ekonomiskt och kunskapsmässigt stöd till inhemska institutioner. Ur ett cancerperspektiv kan man här diskutera bästa sättet att utforma en gynnsam miljö i såret efter en canceroperation. Finns det sätt att både gynna sårsläkning och hindra att de därför nödvändiga cytokinerna stimulerar ett lokalt återfall? Kan det finnas olika celltyper i såret som är bättre eller sämre på att hålla kvarva-

rande mikroskopiska härddar av tumör-celler i schack?

De mest intressanta parallellerna till cancer finner man dock i den första fasen, **shape**. Här kartlägger man i detalj terrornätverken och deras socioekonomiska kontext, för att sedan använda kunskapen till att påverka relationen mellan samhället och upprorsmakarna. Målet kan vara att uppbåda en opinion mot upprorsmännen, att isolera dem socialt, eller att dra undan deras ekonomiska bas. Kan vi på samma sätt först påverka de interaktioner som understödjer cancer för att få behandlingen under **clear** att bita bättre? Om vi börjar med själva kartläggningen bör man notera att flertalet cancerformer uppvisar stora skillnader molekylärbiologiskt mellan primärtumörer och dess metastaser och återfall.<sup>9</sup> Det rationella är därför att införskaffa detaljerad molekylär information om det mest kliniskt aktuella och relevanta biopsimaterialet. Det senaste i en rad av recidiv eller den mest livshotande av föreliggande metastaser. Kontexten av försörjande normalceller får inte heller glömmas. När vi väl skapat en bild av de cancerceller



som är mest hotande, kan man fråga sig om vi kan påverka dem för att optimera efterföljande upprepning? Bör vi först utsätta tumören för ett konstant selektionstryck som homogeniserar tumörcellspopulationen? Vad skulle hända om vi exempelvis inledde med låg dos av ett cytostatikum och sedan bytte över till maximal dos av ett eller flera andra med helt annorlunda verkningmekanismer? Ingen vet, men det skulle inte vara svårt att testa prekliniskt. Skulle det kunna vara kliniskt relevant? Ja. Skulle det betraktas som tillräckligt moderiktigt för att alstra forskningsmedel? Osannolikt.

**Kanske är det därför nu dags att acceptera att innovation inte alltid innebär ny teknologi utan också kan handla om nya koncept.<sup>10</sup> Ibland**

**inspirerade från ett oväntat håll. Det är då det verkligen kan hända något.**

#### REFERENSER

1. Greaves, M. Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discov* 5, 806-820, doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0439 (2015).
2. McGranahan, N. et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 351, 1463-1469, doi:10.1126/science.aaf1490 (2016).
3. Soh, J. et al. EGFR mutation status in pleural fluid predicts tumor responsiveness and resistance to gefitinib. *Lung Cancer* 56, 445-448, doi:10.1016/j.lungcan.2007.01.014 (2007).
4. Tabassum, D. P. & Polyak, K. Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer* 15, 473-483, doi:10.1038/nrc3971 (2015).
5. Gleick, J. *Chaos: Making a New Science*. (Viking Books, 1987).
6. Kaplan, F. *The Insurgents: David Petraeus and the Plot to Change the American Way of War*. (Simon & Schuster, 2013).
7. Odierno, R., O'Keefe, G. & Glueck, K. J. *Insurgencies and Countering Insurgencies*. FM 3-24 MCWP 3-33.5. (Department of the Army, 2014).
8. Gisselsson, D. & Egnell, R. Cancer - an insurgency of clones. *Trends Cancer* 3, 73-75 (2017).
9. Turajlic, S. & Swanton, C. Metastasis as an evolutionary process. *Science* 352, 169-175, doi:10.1126/science.aaf2784 (2016).
10. Eggers, J. Forget Technology. The Real Military Edge Comes From Promoting Smart People, <<http://www.defenseone.com/ideas/2016/05/innovation-oped/128034/>>

DAVID GISSELSSON, INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN, AVDELNINGEN FÖR KLINISK GENETIK, LUNDS UNIVERSITET; KLINISK PATOLOGI, MEDICINSK SERVICE, REGION SKÅNE, DAVID.GISSELSSON\_NORD@MED.LU.SE



## DAGS FÖR FORTBILDNING?

På [Onkologiisverige.se](http://Onkologiisverige.se) hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

**INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE**

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
Telefon 08 570 10 520, [www.onkologiisverige.se](http://www.onkologiisverige.se)