

*”Nya biomarkörer, omfattande gensekvensering och kombinations-
terapier kommer att ställa stora krav
på uppdaterade behandlingsriktlinjer,
samarbeten med laboratorier och
utredningstekniker som möjliggör
den testning som ligger till grund
för alla nya behandlingar.”*

Så kan behandling mot individanpassas på ett

I en inte alltför avlägsen framtid kommer lungcancerbehandling att successivt bli allt mer komplicerad med tydligare individualisering och ständigt mer avancerade behandlingsalgoritmer. Nya biomarkörer, omfattande gensekvensering och kombinationsterapier kommer att ställa stora krav på uppdaterade behandlingsriktlinjer, samarbeten med laboratorier och utredningstekniker som möjliggör den testning som ligger till grund för alla nya behandlingar. Det skriver Johan Isaksson, överläkare vid Gävle sjukhus, i en redogörelse för hur behandling av lungcancer kan individanpassas på ett länsjukhus.



lungcancer länssjukhus

I Sverige diagnostiseras årligen cirka 4 000 patienter med lungcancer vilket gör det till den femte vanligaste cancersjukdomen i vårt land. Lungcancer är en diagnos med dålig prognos och är den vanligaste orsaken till cancerrelaterad död i Sverige. Sjukdomen upptäcks ofta i sena stadier, våra hitintills tillgängliga behandlingar har måttlig effekt och femårsöverlevnaden vid

metastaserad sjukdom är några få procent. Medelåldern vid lungcancerinsjuknande är hög och ofta komplicerar samsjuklighet och allmäntillstånd både utredning och behandling. Sedan mitten av 2000-talet har det successivt tillkommit nya medicinska behandlingar som komplement till cytostatika och det i sin tur har lett till förbättrade behandlingsresultat för vissa undergrup-

per av lungcancerpatienter. Gemensamt för dessa nya behandlingar är att det utvecklats prediktiva tester av primärtumören som kan förutspå om behandlingen har chans att ge effekt eller ej.

En betydande andel av patienterna med spridd lungcancer utreds och behandlas på länssjukhus och allt mer komplicerade utrednings- och behandlingsalgoritmer tillkommer som utmaningar för läkare som oftast inte är renodlade lungcancerspecialister utan också handhar övriga områden i det lungmedicinska spektrat. I den här artikeln beskrivs vardag och ambitioner ur ett länskliniksperspektiv.

Lungkliniken i Gävle har ett upptagningsområde på knappt 300 000 individer och diagnostiserade 168 lungcancerfall under 2017. På kliniken är sju lungspecialister och ett flertal ST-läkare verksamma. Enheten består av en vårdavdelning, en bronkoskopienhet samt en mottagning med dagvård. Cytostatikabehandlingar ordinerar lungläkare men administreras av sjuksköterskor på onkologiklinikens cytostatikamottagning. Onkologikliniken i Gävle är en nära samarbetspartner och vi har en gemensam lungcancerrend varje vecka. Det är också onkologikliniken som bedömer, planerar och utför all strålbehandling, både palliativ och kurativ, med konventionell fotonstrålbehandling samt stereotaktisk strålbehandling. En gång per vecka finns möjlighet till diskussion med thoraxkirurger via videolänk.

VIKTIG DIFFERENTIERING

Traditionellt kategoriseras lungcancer i två huvudsakliga undergrupper: småcellig lungcancer (SCLC) och icke småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC utgör ca 80 procent av alla diagnostiserade fall och diagnosgruppen delas i sin tur upp i undergrupper efter histologi där den viktigaste differentieringen är mellan skivepitelcancer och adenocarcinom samt tumörer med adenocarcinominslag (adenosquamös cancer). Differentieringen är viktig utifrån val av medicinsk behandling där fler alternativ finns tillgängliga för adenocarcinom. I tillägg till histopatologisk klassificering rekommenderas, för patienter med adenocarcinom i stadium IV, genomisk testning i syfte att identifiera patienter med specifika mutationer där målinriktade terapier finns tillgängliga. Enligt gällande vårdprogram för lungcancer från 2015 rekommenderas rutinmässigt genomiska tester för muta-

tioner i EGFR och rearrangemang i ALK, för patienter med dessa mutationer finns medicinsk behandling i form av tyrosinkinashämmare som ger förbättrade behandlingsresultat. I det kommande vårdprogrammet som finns ute på remiss tillkommer ytterligare genomiska tester samt testning av PD-L1, en immunologisk markör som för lungcancer delvis kan förutsäga behandlingsrespons för checkpointhämmare, så kallade immunterapi.

HISTOLOGISK UTREDNING – PCR VS NGS

För att kunna optimera varje individs lungcancerbehandling ställs allt större krav på histologisk samt molekylärpatologisk diagnostik. Utökade tester ökar precisionen i diagnostiken och gör att lämpliga patienter kan selekteras till rätt typ av behandlingar, men varje enskilt test förbrukar tumörvävnad vilket innebär att kraven på tillgängligt vävnadsmaterial ökar. På grund av tumörlokalisering, lungfunktion och annan sjuklighet är tillgången till och kvaliteten på vävnad ofta en begränsande faktor för vilken diagnostik som kan utföras hos lungcancerpatienter.

När EGFR-specifika tyrosinkinashämmare med tillhörande genomiska tester introducerades gjordes analysen med specifika PCR-metoder med möjlighet att detektera de vanligast förekommande EGFR-aktiverande mutationerna. Utan att gå in på djupet i hur tekniken fungerar kan man likna PCR-tekniken med att man jämför DNA från patientens tumör med en handfull specifika mönster för att se om man får en exakt matchning. Om samma mönster finns i tillräcklig mängd i tumören får man ett positivt svar och betraktar patientens lungcancer som EGFR-mutationspositiv. De rutinmässiga testerna inkluderar enbart de vanligaste mutationerna vilket medför att ovanliga men kliniskt relevanta mutationer inte kommer att detekteras. Vill man testa ytterligare genmutationer får man återigen göra ett urval av mutationer och en förnyad PCR-testning med efterföljande förbrukning av vävnad som följd.

De senaste fem åren har det skett en teknisk utveckling av metoderna för mer omfattande gensekvensering av tumörer även på små vävnadsmaterial och i dagsläget finns den teknik som

kallas NGS (next generation sequencing) tillgänglig på alla svenska universitetssjukhus. Med NGS görs en parallell sekvensering av utvalda områden i gener med relevans för aktuell frågeställning. DNA-sekvensen läses av i många små bitar och ”pusslas ihop” för att få fram den kompletta sekvensen. Om provkvaliteten är tillräcklig får man ut gensekvensen för hela det området och kan därefter jämföra det med ett genomiskt bibliotek för att hitta relevanta mutationer. Den främsta nackdelen med NGS är en fråga om resurser då metoden är dyrare och mer tidskrävande än PCR. Det är också mer tekniskt avancerat och i dagsläget knappast aktuellt att förlägga på mindre laboratorier. Fördelen ligger i att man får mycket bättre täckning i varje gen och dessutom kan testa ett stort antal gener samtidigt vilket kommer att bli allt viktigare i takt med att nya behandlingsbara mutationer utforskas.

SÅ UPPTÄCKS REARRANGEMANG

Om man med en liknelse ska jämföra PCR och NGS så kan man beskriva tumör-DNA som en bok med hundratals sidor. Med PCR slår man upp en utvald sida och jämför ett par rader med sitt facit. Med NGS väljer man ut ett antal sidor och får all text på dessa sidor. Vill man ha hela boken får man använda andra sekvenseringstekniker men på rutinmaterial från lungcancerdiagnostik är det i dagsläget inte möjligt.

För att ytterligare komplicera testningen så kan inte alla relevanta genförändringar upptäckas med nuvarande NGS-teknik. Rearrangemang av gener kan flytta en proteinkodande del av en gen till en annan plats i genomet. En sådan fusionsgen kan förvandla en normalt inaktiv gen till en aktiv sådan och därmed leda till tumörutveckling. Det vanligaste exemplet är ALK+ lungcancer där den proteinkodande delen av ALK, som normalt är inaktiv, flyttats till en annan plats i genomet och där aktiverats vilket leder till tumörutveckling. Om man fortsätter med liknelsen för NGS kontra PCR så har rearrangemang flyttat ett stycke från en sida till en annan men jämför man texten rad för rad kan man inte se någon skillnad.

För att kunna upptäcka dessa rearrangemang används andra metoder där

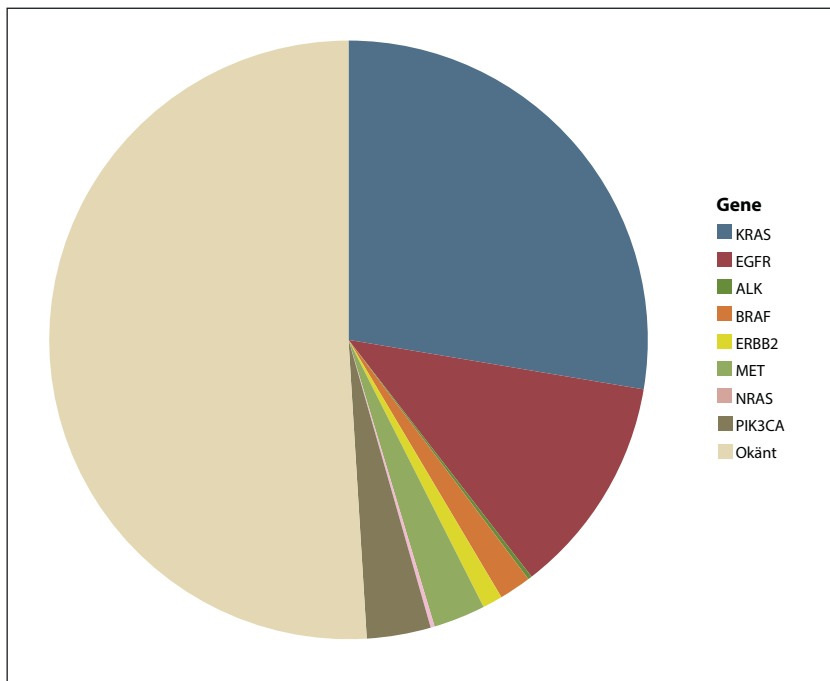


Bild 1 visar frekvens av rapporterade mutationer på de NGS-körningar som gjorts i Uppsala 2017.

den vanligaste är FISH, en metod där man märker den delen av genomet som kodar för exempelvis ALK vid två närliggande punkter. Man kan sedan titta på tumörceller i mikroskop och i en cell utan rearrangemang ligger de två punkterna tillsammans och finns i maximalt två uppsättningar i varje cell (en kopia per kromosom). Vid rearrangemang separeras de två punkterna och kopicantalet kan även vara förhöjt.

Ett annat sätt att upptäcka denna typ av förändringar är att sekvensera det RNA som produceras i tumörcellerna. Man får då ett direkt mått på vilka proteiner som faktiskt uttrycks i tumörcellen. När det gäller till exempel ALK som normalt inte uttrycks alls så påvisar förekomsten av motsvarande RNA i tumörcellen att den genen är aktiv. För att återigen använda en liknelse kan man se tumör-DNA som en uppsättning ritningar och RNA som det som faktiskt blir byggt.

Om nu all denna testning inte var tillräckligt finns det också i många fall skäl att göra en ny omgång diagnostik vid recidiv efter avslutad systembehandling. Tumörer med aktiva mutationer kan utveckla resistenser eller transformeras och förnyad testning kan därför möjliggöra byte av målinriktad terapi. Det mest kända exemplet är T790m vid EGFR-muterad lungcancer

där mutationen ger resistens mot 1:a och 2:a generationens tyrosinkinashämmare men där osimertinib (Tagrisso) samt konkurrentpreparat under utveckling har aktivitet. Samma mönster ses hos ALK+ patienter och också där kommer sannolikt genanalys av resistensmutationer bli allt viktigare. Vid transformation ändras tumörkaraktäristika dramatiskt som ett svar på behandling där histopatologisk bild kan förändras eller nya tumördrivande mutationer kan aktiveras. Det mest dramatiska exemplet är transformering från EGFR+ icke småcellig lungcancer till småcellig lungcancer.

NULÄGET I GÄVLEBORG

I Gävleborg görs sedan 2016 rutinmässigt NGS på alla patienter med NSCLC, oavsett stadium, förutsatt att tillräckligt med material finns tillgängligt. Efter histopatologisk diagnos på det lokala laboratoriet skickas kvarvarande material till Rudbecklaboratoriet i Uppsala och det molekylärpatologiska laboratoriet där utför NGS med en panel om 18 gener samt RNA-sekvensering för att påvisa rearrangemang. För att förenkla vardagen för klinikern filtreras resulta-

ten från NGS-undersökningen i den mån att man normalt endast får svar på mutationer med klinisk relevans i PAD-svaret snarare än all data som faktiskt finns analyserat. Likaså kommer ovanliga mutationsfynd med en tilläggskommentar om huruvida man kan förvänta sig ett behandlingssvar på tillgängliga medicinska behandlingsoptioner.

Den praktiska konsekvensen av den utökade testningen vi gör märks i första hand genom det att vi upptäcker fler mutationer behandlingsbara med läkemedel som finns tillgängliga redan i dag. Det tydligaste exemplet är antalet EGFR-muterade som med NGS ökat från 8 fall 2014 till 15 fall 2017 då vi nu även hittar ovanligare mutationer som man inte kan upptäcka med PCR. Vi har också, vid ett par tillfällen, valt att behandla patienter med mutationer eller rearrangemang där det finns fallbeskrivningar med behandlingseffekt. I de fall där läkemedelsstudier finns aktuella för ovanliga mutationer hänvisar vi till Akademiska sjukhuset i Uppsala då antalet fall på ett enskilt center annars skulle bli för få.

MÖJLIGT FRAMTIDSPERSPEKTIV

I framtidsperspektivet kommer lungcancerbehandling att successivt bli allt mer komplicerad med tydligare individualisering och allt mer avancerade behandlingsalgoritmer, tydligt illustrerat i Gävlekollegorna Dr Bergqvists och Dr Bergströms rapport från ASCO 2018 i Onkologi i Sverige 4, 2018. Nya biomarkörer, omfattande gensekvensering och kombinationsterapier kommer att ställa stora krav på uppdaterade behandlingsriktlinjer, samarbeten med laboratorier och utredningstekniker som möjliggör den testning som ligger till grund för alla nya behandlingar. Detta kommer att kosta både i form av de sjukvårdsresurser som går åt för utredning och behandling men även ökade kostnader för analyser liksom förstås för nya terapier. Förhoppningsvis skall det dock också leda till markant förbättrade resultat för våra patienter.

JOHAN ISAKSSON, ÖVERLÄKARE VID GÄVLE Sjukhus, Forskare vid Institutionen för Immunologi, Genetik och Patologi, Uppsala Universitet, JOHAN.ISAKSSON@REGIONGAVLEBORG.SE

