

Världsunikt material kan leda till **genombrott** vid

Cancer i urinblåsan är den fjärde vanligaste tumörformen hos män i Sverige. Den består av flera olika molekylära undergrupper och är komplicerad att diagnostisera och behandla. Nu hoppas forskare vid Lunds universitet att en storskalig multicentersatsning som bygger på systematisk biobankning (UROSCAN) samt RNA-sekvensering (UROSCANSEQ) ska leda till ett genombrott i diagnostik, prognos och behandling.

Även om allt fler får en cancerdiagnos har förbättrade diagnostiska metoder och tidigare och effektivare behandling minskat risken att dö i cancer.

Det råder dock stora variationer i överlevnad mellan olika cancerdiagnoser.

När det gäller urinblåsecancer (blåscancer) ökar antalet fall och den relativa femårsöverlevnaden har varit oförändrad de senaste 30 åren.

– Några av skälen är låg forskningsaktivitet. Vi använder fortfarande behandlingar som man utvecklade på 1980-talet. För några år sedan kom dock checkpoint-hämmare som godkändes för blåscancer baserat på fas 2-studier. Men, när man gick vidare med fas 3-studier blev resultaten negativa och flera läkemedelsbolag slutade att sälja dessa läkemedel för behandling av blåscancer, säger Fredrik Liedberg, överläkare och professor vid Institutionen för translationell medicin vid Skånes universitetssjukhus i Malmö.

Han är även regional processledare för urotelial cancer vid Regionalt cancercentrum syd (RCC Syd).

Det är framför allt män som drabbas av blåscancer. År 2021 insjuknade nära 2 500 män och 890 kvinnor. Prognosen för sjukdomen varierar dock beroende på om canceren är ytlig eller om den har vuxit in i muskulaturen. Sammantaget lever drygt hälften av patienterna tio år efter diagnosen.

SYSTEMATISK BIOBANKNING

Sedan början av 2000-talet har Lunds blåscancergrupp (en multidisciplinär forskargrupp initierad av Mattias Höglund och Wiking Månsson) samlat blodprov och färska tumörprover i Södra sjukvårdsregionen. Tio år senare, när den nationella strukturen för biobankning etablerades, startade Region



Professor Mattias Höglund vid Lunds universitet har, tillsammans med Fredrik Liedberg, under flera år kartlagt molekylära förändringar som identifierats i tumörvävnad. Studierna har väsentligt ökat kunskapen om blåscancer och också lagt grunden till Lundataxonomin, ett molekylärt klassificeringssystem som baseras på genuttryck vid blåscancer och som delar in blåscancertumörer i sju undertyper. Foto: Lunds universitet

blåscancer



Fredrik Liedberg, överläkare och professor vid Institutionen för translationell medicin vid Skånes universitetssjukhus i Malmö, hoppas att man med modern molekylär diagnostik med högre upplösning och precision ska kunna erbjuda en mer individualiserad behandling och därmed minska antalet återfall och förbättra överlevnaden i blåscancer. Foto: Björn Martinsson

Skåne en regional biobanksverksamhet som blev en del av den nationella strukturen.

– Vi fortsatte vårt insamlingsarbete och funderade samtidigt på hur vi skulle kunna överföra resultaten från den data som samlades till den kliniska vardagen.

Sedan 2013 administrerar RCC Syd ett flertal biobanker för olika cancerdiagnoser. En av dessa är UROSCAN för blåscancer.

I Södra regionen samarbetar samtliga nio sjukhus som genomför operationer genom urinröret för blåscancer (TURB, transuretral resektion av blåstumor) med systematisk biobankinsamling av blod och färskfrusen tumörvävnad.

– Det är ett världsunikt material som samlas in och som med kliniska uppföljningsdata kan hjälpa oss att utveckla nya och mer skraddarsydda behandlingar av blåscancer, säger Fredrik Liedberg.

Tillsammans med professor Mattias Höglund vid Lunds universitet, har Fredrik Liedberg under flera år kartlagt molekylära förändringar som identifierats i tumörvävnad. Tillsammans har de bland annat tittat på genuttryck (RNA) och DNA-förändringar som genmutationer och kromosomförändringar samt proteiner.

Studierna har väsentligt ökat kunskapen om blåscancer. Det mångåriga arbetet lade också grunden till Lundataxomin, ett molekylärt klassificeringssystem som baseras på

genuttryck vid blåscancer och som delar in blåscancertumörer i sju undertyper.

– För drygt fem år sedan, 2018, startade vi UROSCAN-SEQ som bygger på samma logistik som UROSCAN. I kortet handlar det om ett system för molekylär profilering av blåscancer genom RNA-sekvensering i realtid.

I samband med insamling av biomaterial till biobanken lade forskargruppen till ett extra provrör för insamling av TURB-prover, vid sidan av provröret för biobanksproverna. Forskningsproverna skickas enkelt med post till Centrum för translationell genomik (CTG) där själva RNA-sekvenseringen genomförs utifrån vilken tumörerna klassas enligt Lundataxomin.

NYA MÖJLIGHETER FÖR FORSKNING

Genom sjukhusens systematiska insamling av material till biobanken UROSCAN, samt möjligheterna till avancerade molekylära analyser av tumörprover i realtid (UROSCAN-SEQ), öppnas nya dörrar till klinisk forskning.

– Sjukhusen inkluderar även patienter i kliniska studier och ansvarar för utbildning av urologer i utredning och behandling av urotelial cancer, säger Fredrik Liedberg.

En stor utmaning vid blåscancer är att kunna förutse rätt behandling. Blåscancer är nämligen molekylärt en av de mest

heterogena tumörformerna. Det vill säga cancerformen kännetecknas av en stor variation mellan tumörcellerna som klassas i sju olika molekylära undertyper.

Heterogeniteten är en utmaning när det gäller att bedöma tumörens ursprung, typ och gradering; sedvanlig morfologisk bestämning räcker i regel inte för att bedöma prognos eller besluta om optimal behandling.

– Hittills har behandlingsbeslut kring blåscancer huvudsakligen fattats utifrån sådan histopatologisk information. Men en framgångsrik behandling av patienter med blåscancer behöver bygga på exakt diagnos genom att definiera den molekylära undergruppen, utifrån genuttrycksprofilering.

Det unika med Lundataxonomin, menar Fredrik Liedberg, är att modellen kombineras med immunohistokemisk klassificering för att kunna identifiera specifika fenotyper av cancerceller, oberoende av infiltration.

– Vår förhoppning är att vi med modern molekylär diagnostik med högre upplösning och precision ska kunna erbjuda en mer individualiserad behandling och därmed minska antalet återfall och förbättra överlevnaden i blåscancer, säger Fredrik Liedberg.

FÖRUTSÄGA PROGNOS OCH SVAR

När ett av läkemedelsbolagens fas 3-studier med checkpointhämmare misslyckades att uppnå de primära effektmålen, analyserade den svenska forskargruppen data från fas 2-prövningen.

– Då insåg vi att en av subtyperna i Lundataxonomin responderade två till tre gånger så ofta på behandlingen och vi bestämde då att starta akademiska studier.

För närvarande pågår flera studier som bygger på material och data från UROSCAN och UROSEQ.

– Det vore ett genombrott om vi på förhand, utifrån molekylär undergrupp, kan förutsäga prognos och även patienters svar på olika behandlingar. De akademiska studier vi bedriver handlar om att jämföra olika intravesikala läkemedelsbehandlingar, det vill säga att läkemedel ges lokalt, direkt i blåsan. Har du molekylära data kan du med hög evidens avgöra om en patient har nytta av en viss behandling eller ej.

En av studierna heter SIGYN och pågår i tre sjukvårdsregioner. Det är en randomiserad studie som jämför cytostatikaläkemedlen gemcitabin med mitomycin. I dag är mitomycin standardbehandling för patienter med intermediär risk för blåscancer som genomgått kirurgisk behandling. Mitomycin förs in i urinblåsan för att förebygga återfall av ytlig blåscancer.

– Det finns data för att gemcitabin skulle kunna vara bättre och innebära färre biverkningar, så vi prövar den frågeställningen i studien. Gemcitabin är egentligen en gammal trotjänare där patentet har gått ut och har i huvudsak använts i systemisk behandling.

Cirka 340 patienter ska inkluderas och resultat från SIGYN-studien beräknas komma tidigast 2026.

Den andra studien heter SECOND och vänder sig till patienter med icke-muskelinvasiv blåscancer som fått återfall efter BCG-behandling.

BCG är försvagade tuberkulosbakterier och har sedan länge används som ett vaccin mot tuberkulos, men det har även visat sig att vaccinet aktiverar kroppens eget immunförsvar och bekämpar vissa typer av tumörceller.

SECOND-studien, som planerar att inkludera 100 patienter under fyra år i tre sjukvårdsregioner, prövar ett nytt koncept där man sekventiellt kombinerar två olika cellgifter, gemcitabin och docetaxel, som var för sig förs in i urinblåsan. Denna behandling ges i stället för cystektomi, som annars är standardbehandling för patienter som inte svarat på BCG-behandling.

– Vi testade konceptet på 25 patienter i Malmö med goda resultat. Då startade vi en nationell studie för att titta på effekt och eventuella biverkningar, men också hur olika molekylära subtyper i Lundataxonomin responderar. Det känns förstås fantastiskt att vi kan erbjuda patienter som annars hade stått utan behandling, att delta i en klinisk studie med ett nytt behandlingskoncept som förhoppningsvis ger goda resultat.

Effekten av olika behandlingar kommer också att kunna studeras i nationella register för att göra blåscancervården bättre och mer jämlik över landet, menar Fredrik Liedberg.

VIKTIGA FRAMGÅNGSNYCKLAR

En stor utmaning, menar han, är att den kliniska forskningen i Sverige minskar. Därför är det av stor betydelse att akademiska studier initieras.

– Jag har själv ena foten på kliniken där jag regelbundet träffar patienter och den andra foten i forskning. Det är berikande på många sätt, inte minst för att identifiera och formulera relevanta forskningsfrågor. Dessutom är det viktigt för att rekrytera patienter till kliniska studier.

Några andra framgångsfaktorer är den nationella strukturen för biobankning samt den nationella satsningen på Genomic Medicine Sweden, GMS. Visionen är att stärka svensk sjukvård, forskning och samverkan med näringslivet inom precisionsmedicin.

– Det är ju smått unikt i Sverige att vi kan följa våra patienter. Tillsammans med nationella strukturer för insamling och analyser av prover, ihop med nya effektiva metoder och tekniker för sekvensering har vi stora förutsättningar för klinisk forskning i Sverige.

Några av de viktigaste blåscancerforskningsfrågorna framgent, menar han, är att identifiera vilka patienter som svarar på vilken behandling eller ej, både systemisk behandling och intravesikal behandling.

– Och ett viktigt genombrott vore att kliniskt kunna implementera det första användningsområdet för molekylär klassning av blåscancer i vården för bättre behandlingsval eller prognos för någon grupp av våra patienter, säger Fredrik Liedberg.

EVA NORDIN

