

Fra diagnose til prognose: Immunforsvaret som ny nøgle i kræftbehandling

Af Nanna Kristjánsdóttir, ph.d. fra Aarhus Universitet

Ph.d.-afhandling: T Cell Receptor Repertoire Profiling in Bladder Cancer: Diversity, Dynamics, and Clinical Implications

En ældre mand opdager pludselig blod i urinen, uden smerter og uden andre symptomer. Det kan være let at overse eller forklares som noget harmløst, men det er ofte det første tegn på blærekræft. For de fleste patienter med blærekræft begynder sygdomsforløbet netop sådan, stille og uden dramatiske symptomer.

Kræft er en sygdom, de fleste mennesker på et tidspunkt kommer i berøring med, enten fordi de selv får diagnosen, eller fordi en nær pårørende bliver ramt. Men sygdomsforløbet kan være vidt forskelligt. For nogle er behandlingen kortvarig og effektiv. For andre bliver kræft en langvarig og ofte livstruende sygdom. Men hvorfor er udfaldet så forskelligt, når diagnosen tilsyneladende er den samme?

I mit ph.d.-projekt har jeg søgt svar på netop dette spørgsmål ved at undersøge immunforsvaret hos patienter med blærekræft. Vores udgangspunkt er, at patientens immunforsvar kan være nøglen til at forstå, hvordan sygdommen udvikler sig. Er beredskabet bredt nok? Kan immunforsvaret tilpasse sig og udnytte behandlingen? Eller er det allerede udmattet og dårligere stillet til at bekæmpe sygdommen?

Hvad er blærekræft?

Blærekræft rammer især ældre mænd, og rygning er den vigtigste risikofaktor. Hvert år får omkring 2.200 danskere diagnosen, og cirka 22.000 mennesker i Danmark lever med sygdommen. Det betyder, at blærekræft ofte er en langvarig tilstand, som kræver gentagne undersøgelser og behandlinger gennem mange år. Det er belastende for den enkelte patient og udgør samtidig en betydelig udfordring for sundhedsvæsenet.

Når en patient henvender sig til sin praktiserende læge med symptomer, typisk blod i urinen, starter et diagnostisk forløb. Ved mistanke om kræft henvises patienten til en urologisk afdeling, hvor der foretages en kikkertundersøgelse af blærens inderside. Finder man en knude eller forandring i slimhinden, planlægges en kikkertoperation, hvor lægen fjerner alt det synligt

syge væv. Vævet undersøges efterfølgende under et mikroskop for at afgøre, om der er tale om en godartet forandring eller kræft i blæren.

Hvorfor reagerer patienter så forskelligt på behandlingen?

Behandlingen af blærekræft afhænger både af, hvor fremskreden sygdommen er, og af patientens almene helbredstilstand og ønsker. Patienter med overfladisk blærekræft kan behandles direkte i blæren, hvor den skylles med kemoterapi eller immunterapi. Ved mere fremskreden blærekræft gives kemoterapi gennem blodbanen, så hele kroppen påvirkes, og ofte fjernes blæren efterfølgende.

Selvom, der findes flere behandlingsmuligheder, er sygdommen præget af hyppige tilbagefald, og hos en del patienter udvikler sygdommen sig til en livstruende tilstand. Det rejser et centralt spørgsmål i kræftbehandlingen: Hvorfor virker behandlingen for nogle patienter, men slet ikke for andre? Patienter med tilsyneladende ensartede tumorer kan have vidt forskellige sygdomsforløb og behandlingsresultater. Det peger på, at tumorens egenskaber ikke er nok til at forklare disse forskelle. Netop derfor har jeg valgt at se i en anden retning og undersøge patientens immunforsvar.

Kan immunforsvaret forklare forskellene?

Idéen om, at immunforsvaret har betydning for kræftudvikling, er ikke ny. Allerede i begyndelsen af det 20. århundrede blev det foreslået, at kroppens eget forsvarssystem kan genkende og bekæmpe kræftceller. Siden da er vores viden om immunforsvarets celler og funktioner vokset betydeligt. Alligevel mangler vi stadig at forstå, hvorfor immunforsvaret hos nogle patienter er i stand til at kontrollere sygdommen, mens det hos andre ikke er. Denne forskel kan i sidste ende være det, der afgør, om en behandling lykkes eller ej.

T-celler – den manglende nøgle?

En af de vigtige spillere i immunforsvaret er T-cellerne. De patruljerer kroppen og er specialiserede i at genkende celler, der ikke hører hjemme. Det kan f.eks. være fremmede mikroorganismer, men også kroppens egne celler, hvis de bliver abnorme, som ved kræft. På overfladen bærer hver T-celle en receptor, som fungerer som et genkendelsesværktøj. Hver receptor er unik og kan kun genkende én bestemt struktur, ligesom en nøgle passer til en lås.

Immunforsvarets styrke afhænger derfor ikke kun af, hvor mange T-celler der er, men også af hvor mange forskellige 'nøgler' de tilsammen repræsenterer. Jo større denne mangfoldighed er, desto større er chancen for, at netop de kræftceller, der opstår hos en given patient, kan genkendes og angribes.

T-celler er ikke en ensartet gruppe, men består af flere undergrupper med forskellige funktioner. Nogle T-celler er uerfarne, såkaldt naive. De er klar med deres 'nøgle', men har ikke fundet den 'lås', der passer endnu. Andre T-celler har allerede været i kamp og er blevet mere specialiserede. De er ofte meget effektive mod netop det, de tidligere har genkendt, men mindre fleksible over for nye trusler. Blandt disse findes også undertyper, der efter gentagen aktivering mister evnen til effektivt at reagere. Sammensætningen af disse forskellige T-celletyper afspejler derfor, hvor fleksibelt og slagkraftigt et immunforsvar er.

Hvad viser vores forskningsdata?

I vores forskning undersøger vi, hvordan sammensætningen og mangfoldigheden af T-celler hænger sammen med sygdomsforløbet hos patienter med overfladisk blærekræft og dem med fremskreden blærekræft. Vi følger patienternes immunforsvar fra diagnosetidspunktet og gennem sygdomsforløbet for at se, hvordan det udvikler sig over tid.

Vores resultater peger på tre centrale sammenhænge. For det første ser vi, at immunforsvarets tilstand allerede ved diagnosetidspunktet har stor betydning for sygdomsudviklingen. Patienter med mange T-celler og høj mangfoldighed har generelt et bedre sygdomsforløb. Det tyder på, at et bredt immunologisk beredskab giver bedre forudsætninger for at genkende og kontrollere kræften.

For det andet viser vores data, at T-cellemiljøet ændrer sig under behandlingen, men kun hos de patienter, der har et godt sygdomsforløb, hvor kræften holdes i ro. Hos patienter med fremskreden blærekræft, som klarer sig godt, ser vi at både antallet og mangfoldigheden af T-celler falder efter kemoterapi. Det tyder på, at kemoterapi, selv når den virker på kræften, samtidig kan svække immunforsvaret. Hos patienter med overfladisk blærekræft ser vi et andet mønster. Her er immunterapi forbundet med øget T-celle-mangfoldighed, men igen kun hos de patienter, der har et godt sygdomsforløb. Samlet set peger resultaterne på, at kun et immunforsvar med et godt udgangspunkt er i stand til at reagere på behandlingen og ændre sig, enten i en svækkende eller i en styrkende retning.

Endelig finder vi, at sammensætningen af T-celleundergrupper har betydning for prognosen. En høj andel af naive, påvirkelige T-celler er forbundet med et bedre udfald, mens dominans af mere udtrættede og specialiserede T-celler hænger sammen med et dårligere sygdomsforløb.

Hvad betyder det for patienter i fremtiden?

Når en ældre mand møder op hos sin læge med blod i urinen, er det i dag umuligt at vide, om han står foran et relativt fredeligt sygdomsforløb eller en aggressiv kræftsygdom. Vores resultater peger på, at svaret ikke kun findes i tumoren, men også i patientens eget immunforsvar.

Hvis vi allerede ved diagnosen kan måle T-cellernes mangfoldighed og sammensætning i blodet, kan vi måske identificere hvilke patienter, der har et immunforsvar, der er i stand til at holde sygdommen i skak, og hvilke der ikke har. Det kan gøre det muligt at forudsige, hvem der har høj risiko for tilbagefald eller spredning, før sygdommen udvikler sig.

På den baggrund kan behandlingen i fremtiden målrettes bedre. Nogle patienter vil kunne skånes for unødigt hård behandling, hvis deres immunforsvar allerede er stærkt. Andre vil kunne tilbydes en anden eller mere intensiv behandling tidligt i forløbet, hvis deres immunologiske beredskab er svagt.

På den måde kan viden om immunforsvaret blive et skridt mod en mere personlig og mere effektiv behandling af blærekræft, hvor det ikke kun er tumorens biologi, men også patientens egen immunbiologi, der afgør den rette behandling.