



Nytt hopp för cancerpatienter

*Av portföljförvaltare Mikael Svensson och Ulf Arvidsson
C WorldWide Asset Management*

Avancerade blodprov kan nu bättre avslöja om cancer är helt borta efter behandling – eller om det finns en risk för återfall.

Viktiga lärdomar

Ett nytt blodbaserat test kan vara ett genombrott inom cancerbehandling.

Metoden är snabb, billig och mer exakt än traditionella metoder.

C WorldWide Healthcare Select har investeringar i Illumina, Exact Sciences och Natera.

En avgörande fråga för patienter som har behandlats och friskförklarats efter cancer är om sjukdomen är helt borta – eller om den bara ligger latent och kan återkomma med förnyad styrka. Läkare använder termen minimal residual sjukdom (MRD). Den hänvisar till närvaron av cancerceller som finns kvar i kroppen efter att behandlingen är avslutad.

Traditionellt har modaliteter (den utrustning som används för att generera bilder på kroppen) som CT, PET och MRI använts för att bedöma MRD genom att leta efter kvarvarande cancer eller nya lesioner (skada eller sjuklig förändring i vävnad eller organ). Dessa metoder har dock begränsad känslighet och kan ofta inte upptäcka restsjukdom förrän den har utvecklats till relativt avancerade stadier.

“En avgörande fråga för patienter som har behandlats och friskförklarats efter cancer är om sjukdomen är helt borta.”

En ny metod är nyckeln

Under det senaste decenniet har framväxten av vätskebiopsier och avancerad genteknik möjliggjort utvecklingen av mycket känsliga blodbaserade tester för MRD-detektion och monitorering. Dessa nya blodbaserade metoder analyserar cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) som släpps ut i blodet av cancerceller och kan identifiera även minimala spår av kvarvarande sjukdom eller återfall. Jämfört med traditionella modaliteter erbjuder MRD-testning många fördelar, såsom tidigare upptäckt av återfall, möjligheten att göra frekvent seriell övervakning och bedömning av molekylära egenskaper hos restsjukdom.

Det ledande genteknikbolaget Illumina tillhandahåller nästa generations sekvenseringsteknik och partnerskap som utgör grunden för många ledande MRD-tester. Bolag som Guardant Health och Natera har utnyttjat Illuminas teknologi för att utveckla och kommersialisera ctDNA-baserade tester för olika cancerformer. Användningen av dessa tester håller snabbt på att bli en ny standard för att spåra sjukdomsburda och svar på behandling.

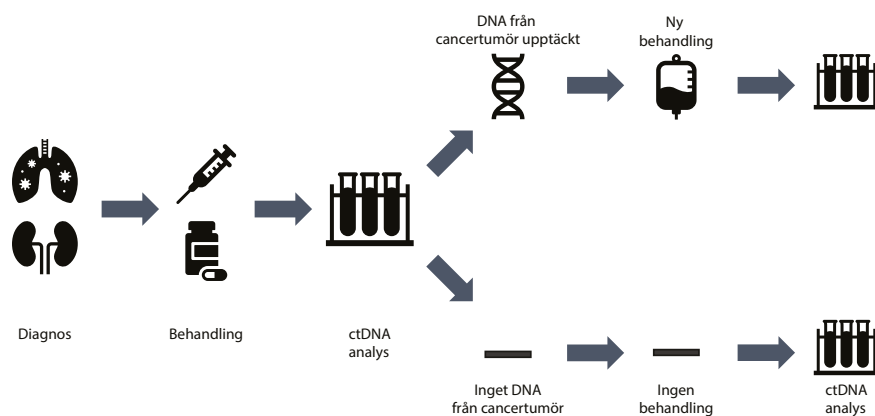
Denna insikt ger en översikt över hur MRD-testning bryter barriärer inom cancerbehandling och möjliggör mer exakt, personlig övervakning av patienter.

Fördelar med blodbaserad MRD-testning

Jämfört med traditionella avbildningsbaserade metoder för cancerhantering erbjuder blodbaserade vätskebiopsier flera nyckelfördelar:

- *Större känslighet:* ctDNA-baserade MRD-tester kan upptäcka tumör-DNA på nivåer ner till ett mutantfragment per miljon normala cirkulerande DNA-fragment. Detta är upp till 100 gånger mer känsligt än modaliteter som PET/CT-skanningar, vilket möjliggör upptäckt av bara några få återstående cancerceller.¹
- *Seriell övervakning:* Vätskebiopsier möjliggör frekvent, regelbunden provtagning för att övervaka sjukdomsbördan över tiden. Detta kan ge en mer heltäckande bild jämfört med periodiska ögonblicksbilder. Frekvent spårning möjliggör tidig upptäckt av återfall.
- *Lägre kostnader:* Även om vätskebiopsi kräver en initial investering i sekvenseringsinstrumentering, är ctDNA-analys relativt billig att skala upp jämfört med de höga kostnaderna för upprepade bildundersökningar. Detta möjliggör rutinmässig övervakning där det behövs.
- *Minimal invasivitet:* Blodprovtagning är relativt icke-invasiv jämfört med upprepad exponering för strålning och kontrastmedel och mindre tidskrävande, vilket underlättar patientens efterlevnad.
- *Molekylär karakterisering:* Förutom att kvantifiera MRD kan ctDNA-analys ge information om specifika mutationer associerade med resistens mot behandling och hjälpa till att vägleda behandlingsbeslut.

Figur 1
Förenklad MRD testningscykel



Källa: C WorldWide Asset Management, september 2023

¹ Abbosh, C. et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. Nature 545, 446–451 (2017). <https://doi.org/10.1038/nature22364>

Sammanfattningsvis erbjuder blodbaserad MRD-testning stora fördelar över bildundersökningar som kommer att öka klinisk användning. Möjligheten att frekvent, med hög sensitivitet, molekylärt övervaka restsjukdom har potential att revolutionera hanteringen av olika cancerformer. Illuminas genomiska (genomik; forskning som syftar till studiet av hela genomets (arvsmassans) uppbyggnad och funktion i en organism) sekvenseringsteknologi tillhandahåller en kritisk grund som möjliggör dessa ctDNA-baserade tester.²

Nuvarande och nya blodbaserade MRD-tester

Nateras Signatera-test är för närvarande ett av de mest kliniskt avancerade ctDNA-testerna för att upptäcka och övervaka MRD av flera cancerformer. Signatera har kliniskt validerats i flera studier av olika cancerformer inklusive urinblåsa, tjocktarm, bröst och lunga. Vid invasiv urinblåsecancer upptäckte användningen av Signatera sjukdomsåterfall med ett medianvärde på 96 dagar före återfall sett med bildundersökningar.³

Vid tjocktarmscancer visar Signatera lovande resultat om att identifiera patienter med risk för återfall. Ett positivt ctDNA-test fyra veckor efter operation indikerar 97% sannolikhet för återfall utan behandling.⁴ Dessutom upptäcker Signatera canceråterfall med en genomsnittlig ledtid på 8,7 månader jämfört med bildundersökningar.⁵

Baserat på en växande mängd kliniska bevis har Signatera fått positiva beslut om ersättning från stora sjukförsäkringsgivare som Medicare för MRD-testning i tjocktarmscancer och urinblåsecancer. Ytterligare studier inom andra cancerformer pågår, vilket positionerar Signatera som ett banbrytande vätskebiopsitest som möjliggör personlig MRD-övervakning.⁶ Nateras innovation inom ctDNA-sekvensering och analys ger en modell för att frigöra den fulla potentialen för MRD-testning inom onkologi.

“Möjligheten att frekvent, med hög sensitivitet, molekylärt övervaka restsjukdom har potential att revolutionera hanteringen av olika cancerformer.”

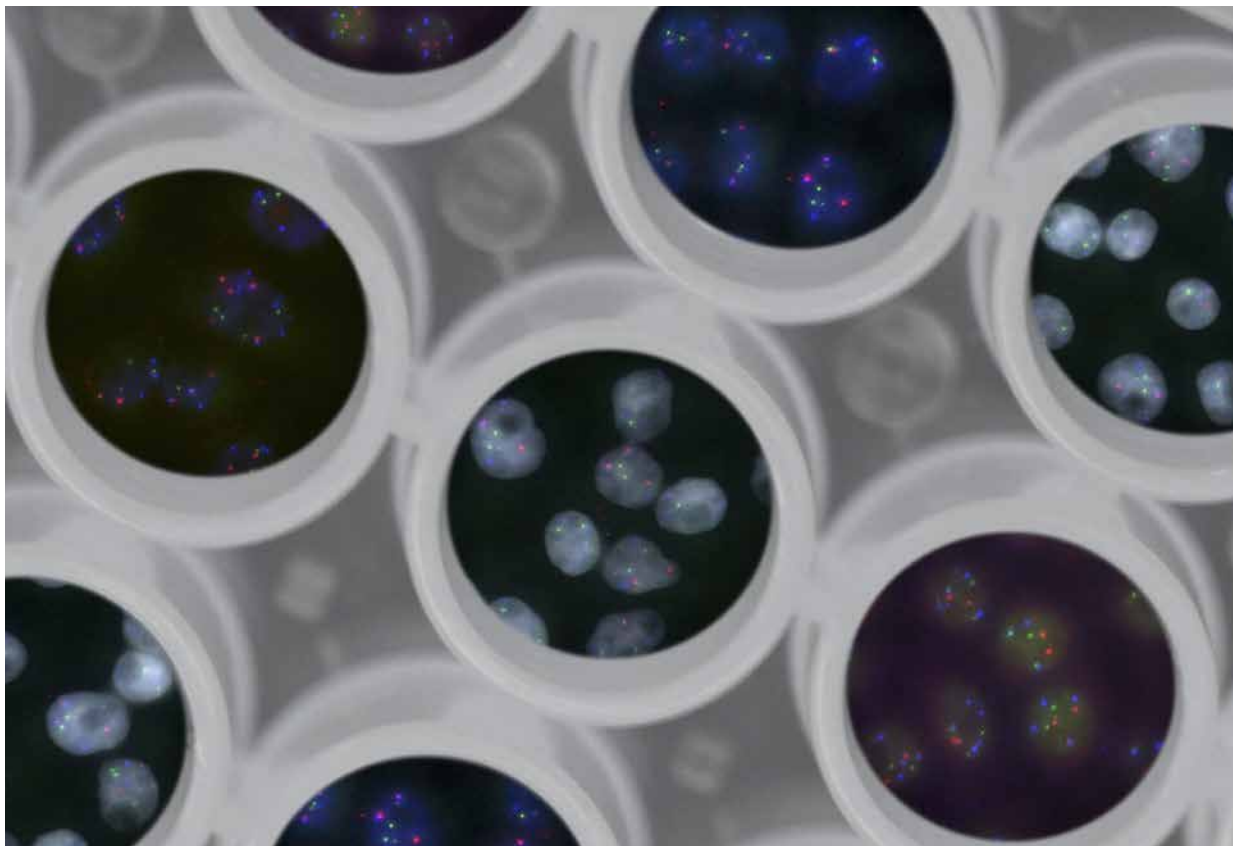
² <https://emea.illumina.com/areas-of-interest/cancer/research/sequencing-methods/non-invasive-cancer-biomarkers.html>

³ ctDNA Testing for Bladder Cancer – Christensen E, et al. Early Detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. J Clin Oncol. 2019;37(18):1547-1557. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02052>

⁴ <https://www.natera.com/resource-library/signatera/molecular-residual-disease-and-efficacy-of-adjuvant-chemotherapy-in-patients-with-colorectal-cancer>

⁵ Reinert T, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. JAMA Oncol. 2019;5(8):1124-113

⁶ <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Signatera>



“När analytisk känslighet förbättras och fler tillämpningar stöds av robusta data har MRD-testning potential att bli en rutinmässig del av klinisk cancerhantering.”

Guardant Health's Reveal: Detta vätskebiopsitest upptäcker restsjukdom och återfall i stadium II och stadium III av tjocktarmscancer.

Slutligen har Adaptive Biotechnologies lanserat ett MRD-test CloneSEQ för att spåra flera blodcancertyper.

Flera andra bolag inklusive Exact Sciences, Invitae och NeoGenomics utvecklar MRD-tester, men det kommer dröja flera år innan de kan nå både FDA-godkännande och ersättning från sjukförsäkringsbolag.

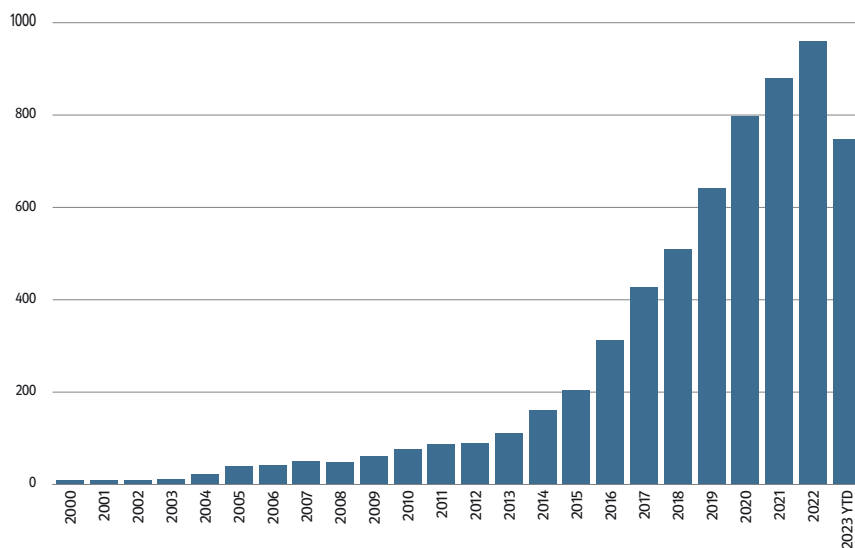
Potentiella tillämpningar

Blodbaserad MRD-testning har visat nytta över hela cancerbehandlingen och har potential att förvandla klinisk praxis inom följande områden:

- *Upptäcka minimal restsjukdom* – MRD-detektion ger en tidig signal om återfall och metastasering, vilket möjliggör snabb omställning av terapi. Flera studier har visat att ctDNA kan upptäcka återfall månader innan detektion är möjlig genom bildbehandling. Odetekterbar MRD efter operation eller terapi kan identifiera patienter som säkert kan avsluta vidare behandling kontra de som behöver ytterligare terapi.
- *Övervakning av respons på terapi* – Frekvent kvantitativ MRD-bedömning kan identifiera patienter med utmärkt svar på systemisk terapi kontra de med högre risk för återfall som kan behöva ytterligare behandlingsintensifiering.
- *Utveckla nya läkemedel* – Genom att implementera MRD-testning i kliniska prövningar kommer forskare att kunna övervaka förekomsten av resterande cancerceller på nivåer som är oupptäckbara av traditionell diagnostik, vilket kan vägleda optimering av experimentella läkemedel genom att bestämma optimal dos och behandlingsintervall, vilket bör leda till förbättrade patientresultat.

Den växande mängden kliniska bevis som stöder dessa tillämpningar har lett till att ctDNA MRD-testning har införlivats i riktlinjer som NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) för kolon- och urinblåsecancer. Ytterligare forskning och klinisk erfarenhet kommer att fortsätta expandera lämpliga, evidensbaserade tillämpningar av denna revolutionerande teknik.

Figur 2
Publikationer om ctDNA



Källa: PubMed – NIH, National Library of Medicine; search query ctDNA; 29 augusti 2023

Slutsats

Sammanfattningsvis förändrar blodbaserade ctDNA-tester för upptäckt och kvantifiering av minimal residual sjukdom (MRD) behandlingen av cancerpatienter. Dessa vätskebiopsier erbjuder stora fördelar jämfört med traditionella avbildningsmetoder, inklusive större känslighet, förmågan till seriell övervakning, molekylär karakterisering av sjukdom och minimal invasivitet.

Flera ctDNA MRD-tester som Nateras Signatera har redan kliniskt validerats och fått regulatoriskt och betalningsgodkännande för tillämpningar som behandlingsövervakning, tidig upptäckt av återfall och vägledning av terapi för olika cancerformer. Dessa kommersiellt tillgängliga tester etablerar en ny standard för bedömning av kvarvarande sjukdom.

Framöver kommer bredare klinisk adoption av ctDNA-baserad MRD-testning att möjliggöras av fortsatt teknologisk innovation, ytterligare kliniska studier och minskade kostnader.

Nyckelspelare inom fältet inkluderar bolag som utvecklar sekvenseringsplattformar såsom Illumina, de som kommersialiserar och kliniskt validerar tester som Guardant och Natera, och forskare som visar klinisk nytta.

När analytisk känslighet förbättras och fler tillämpningar stöds av robusta data har MRD-testning potential att bli en rutinmässig del av klinisk cancerhantering. Seriell blodbaserad övervakning kommer att ge onkologer en oöverträffad förmåga att spåra sjukdomsbördan i realtid och verkligen leverera på löftet om personlig precisionsmedicin. Framtiden är ljus för MRD-testning som ett paradigmskifte inom onkologi som i slutändan kan förbättra utfall för cancerpatienter genom tidigare och mer informerade behandlingsbeslut.

Detta är marknadsföringskommunikation. Fullständigt namn för delfonden omnämnd i detta dokument är C WorldWide - C WorldWide Healthcare Select. Investeringar i fondandelar är alltid förknippade med risk. Tidigare resultat ska inte tolkas som en prognos om framtida avkastning. Fondandelar kan både öka och minska i värde, och kan påverkas av ändringar i valutakursen. Det finns inga garantier för att du får tillbaka hela det investerade kapitalet. Denna publikation har upprättats av C WorldWide Asset Management Fondsmæglersekskab A/S Danmark Filial i Sverige (CWW AM SE). Denna publikation tillhandahålls endast i informationssyfte och utgör inte, och ska inte betraktas som, ett erbjudande, en uppmaning eller en inbjudan att delta i investeringsaktiviteter, ej heller som investeringsrådgivning eller som investeringsanalys. Publikationen har således inte framtagits i enlighet med lagkrav utformade för att främja oberoende investeringsanalys, och är inte föremål för något förbud att handla innan investeringsanalysens spridning. All information som är uttryckt är endast gällande från och med tidpunkten för offentliggörandet och kan komma att ändras. Publikationen har utarbetats från källor CWW AM SE anser vara pålitliga och alla rimliga försiktighetsåtgärder har vidtagits för att säkerställa att uppgifterna är korrekta och noggrant preciserade. Korrektheten och noggrannheten är emellertid inte garanterad och CWW AM SE tar inget ansvar för eventuella fel eller brister. Publikationen får inte reproduceras eller distribueras, helt eller delvis, utan skriftligt samtycke från CWW AM SE. För mer information, se respektive [PRIIPs KID](#) och [prospekt](#) på cworldwide.se.

C WORLDWIDE ASSET MANAGEMENT FONDSMAEGLERSELSKAB A/S DANMARK FILIAL I SVERIGE

Box 7648 · Blasieholmsgatan 5 · SE-103 94 Stockholm · Tel +46 8 535 273 00 · Org.nr. 516405-7233 · cworldwide.se

Insikt Q3 2023