

# Antiangiogen behandling av

En studie av hur metastaserade tumörceller säkerställer sin blodtillförsel vid tillväxt visar att hälften av levermetastaserna vid kolorektal cancer bildar egna kärlsystem medan den andra hälften utnyttjar befintliga kärlstrukturer. Här skriver forskaren och kirurgen **Hanna Nyström** vid Umeå universitet om upptäckten som ger ledtrådar till varför cancerbehandlingar inriktade på att förhindra kärlnybildningen ofta inte har önskad effekt.

**K**irurgi för metastaserad sjukdom är övergripande sett ovanligt, då det inte har funnits en tydlig överlevnadsvinst för dessa patienter. Ett undantag är patienter med levermetastaserad kolorektal cancer (KRC). I Sverige får årligen 6 000 patienter diagnosen KRC och hälften av patienterna kommer att utveckla spridning till levern, så kallade kolorektala levermetastaser (KLM). För omkring 20 procent av patienterna med KLM är tumörsjukdomen begränsad till enbart levern och de erbjuds då leverresektion. För de patienter som opereras är femårsöverlevnaden mellan 40 och 50 procent vilket är tämligen unikt för en metastaserad tumörsjukdom. Den kirurgiska tekniken och behandlingsalternativen har förfinats i kombination med bättre onkologisk behandling. Detta har lett till att fler patienter opereras för KLM årligen.

## NYTT KLASSIFICERINGSSÄTT

2001 beskrevs ett nytt klassificeringssätt för patienter med KLM av en belgisk patolog<sup>1</sup>. Klassificeringen baseras på hur metastaserna växer i levern och tre typer beskrevs, nämligen den desmoplastiska, pushing och replacement-



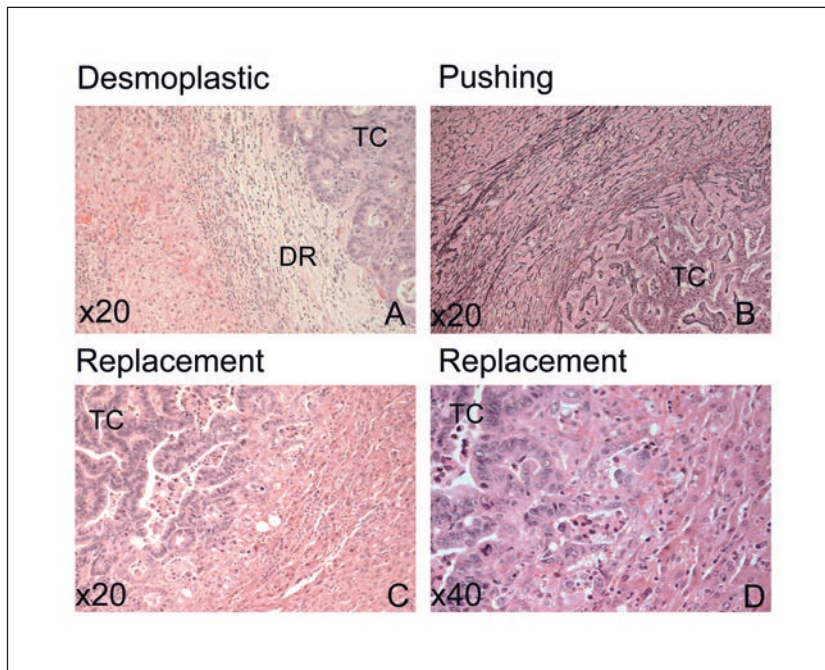
# kolorektala levermetastaser

– *ny studie förklarar begränsningen*

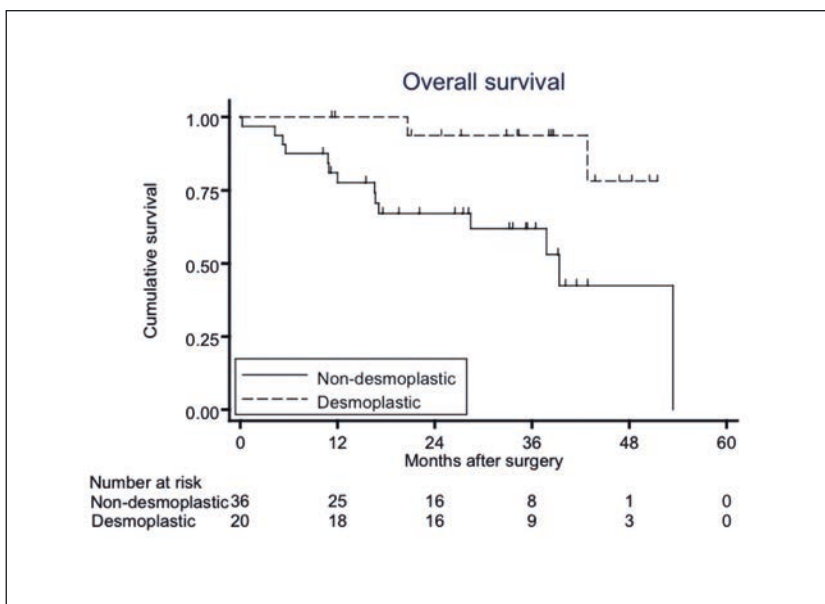


typen. Det desmoplastiska växtsättet karakteriseras av att tumörcellerna (TC) separeras från normalt leverparenkym av ett desmoplastiskt bräm, rikt på bland annat immunceller och angiogenes (Fig. 1 A). Cirka 45 procent av patienterna uppvisar ett sådant metastasmönster och detta växtsätt är förknippat med en god långtidsöverlevnad efter kirurgi<sup>1-4</sup>. Pushing-typen karakteriseras av att TC trycker ihop leverns arkitektur, utan desmoplastisk reaktion (DR), men med förekomst av angiogenes och viss immunodetektion (Fig. 1 B). Detta växtsätt är mest ovanligt och ses hos cirka 10 procent av patienterna och dessa patienter har en något sämre överlevnad efter leverkirurgi jämfört med den desmoplastiska typen<sup>1-4</sup>. Slutligen finns också replacement-typen, i detta metastasmönster invaderar TC befintligt parenkym genom att helt sönika ta hepatocyternas plats och på så sätt bevaras leverns egen arkitektur (Fig. 1 C och D). I detta växtmönster, som hittas hos cirka 45 procent av patienterna, finns ingen immunodetektion, angiogenes eller DR och de här patienterna har en dålig långtidsöverlevnad efter leverkirurgi<sup>1-4</sup>. Liknande klassificeringar har beskrivits och trots

## ••• metastasering



Figur 1. De tre olika växtmönstren i kolorektala levermetastaser. A visar Haemotoxylin-Eosin (HE)-färgning av desmoplastisk KLM. B visar retikulinfärgning utav pushing-KLM. C visar HE-färgning utav replacement-KLM med förstoring i D, där man tydligt ser hur tumörcellerna infiltrerar och tar hepatocyternas plats, utan att förstöra leverns befintliga arkitektur. TC= Tumörceller, DR = Desmoplastisk reaktion.



Figur 2. Kaplan Meier-kurva som visar skillnaden i överlevnad mellan patienter med desmoplastisk typ utav KLM kontra icke-desmoplastisk typ.

olikheter vad gäller nomenklaturen har man i oberoende studier visat att patienter med en desmoplastisk typ av KLM har en mycket bättre överlevnad efter leverkirurgi<sup>5,6</sup> och det är uppenbart att majoriteten av de patienter vi faktiskt botar har en desmoplastisk typ (Fig. 2). Exakt varför patienter med replacement-typen har en dålig nytta av given behandling är oklart. Det har också visats att levermetastaser från bröstcancer i princip alltid växer med replacement-mönstret<sup>7</sup>.

### REVOLUTIONEN UTEBLEV

När angiogeneshämmare (anti-VEGF behandling) togs fram som läkemedel hade man stora förhoppningar om att det skulle revolutionera överlevnaden för cancerpatienter. Många studier hade visat att tumörceller behöver förmågan att bilda nya blodkärl (angiogenes) för att säkerställa sin försörjning av blod. VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A) är en viktig initierare till angiogenes och läkemedlet bevacizumab som är en antikropp som binder till VEGF gav initialt lovande resultat i studier. Tyvärr blev inte angiogeneshämmarna den revolution som man hoppats på, då resultaten för patienterna uteblev. För patienter med metastaserande kolorektalcancer kan överlevnadsvinsten räknas i fåtal månader, medan det för patienter med bland annat metastaserad bröstcancer inte har påvisats en tydlig vinst. Internationellt är man fortfarande mer friskostig med att behandla med angiogeneshämmare i kurativt syfte inför eller efter kirurgi än vad vi är i Sverige, och bakgrunden till detta är att överlevnadsvinsterna är för små och att behandlingen medför risker för komplikationer. Behandlingsindikationen finns fortsatt för patienter med metastaserad KRC, metastaserad bröstcancer och flera andra metastaserade cancerformer, men då framförallt under palliativ indikation.

Det finns andra sätt som tumörer kan säkerställa sin blodförsörjning på, ett sådant sätt är vessel co-option. Vid vessel co-option inkorporerar TC vävnadens befintliga blodkärl i tumören och växer kring dessa. Vi har i ett internationellt samarbete<sup>8</sup> undersökt mekanismerna kring varför angiogeneshäm-

mare inte fungerar hos patienter med KLM av replacement-typen, då tidigare publikationer har påvisat att denna typ av metastas inte verkar ha angiogenes baserat på immunohistokemiska analyser. Här har vi sett att patienter med replacement-typen av KLM som erhållit preoperativ behandling med standardkemoterapi + bevacizumab har en dålig respons baserat både på PAD och CT, medan patienter med den desmoplastiska typen har en god respons på denna behandling.

Vi undersökte också hur TC säkerställde sin blodförsörjning vid replacement-typen vid KLM. Här kunde vi i human bortopererad vävnad se att TC helt enkelt tryckte undan och tog hepatocyternas plats i levern och bevarade den normala sinusoidala arkitekturen. På så sätt kunde TC utnyttja hepatocyternas eget sätt för att få blod, vilket är genom att nyttja det sinusoidala blodet, det vill säga genom mekanismen vessel co-option. Denna mekanism sågs inte hos patienter med de andra två typerna

av KLM. Vi såg också att patienter som utvecklade recidiv av sina levermetastaser efter initial behandling med preoperativ standardkemoterapi + Bevacizumab och kirurgi oftare hade en replacement-typ i sina nya levermetastaser. Vi kunde också visa att patienter med den desmoplastiska typen hade bättre overall survival med standard kemoterapi + bevacizumab jämfört med patienter med replacement-typ. Detta innebär att patienter med replacement-typ kan ha sämre nytta av behandling med bevacizumab.

I studien undersökte vi också levermetastaser från patienter med bröstcancer. Anti-VEGF-behandling med bevacizumab har inte lyckats förbättra överlevnaden för dessa patienter, men leverkirurgi tillämpas för utvalda patienter med levermetastaserad bröstcancer, trots att tydlig evidens saknas. I ett mindre material fann vi att majoriteten av levermetastaser hos dessa patienter klassades som replacement-typ och i dessa LM sågs även här vessel co-option och ingen angiogenes. Detta

**”Internationellt är man fortfarande mer frikostig med att behandla med angiogeneshämmare i kurativt syfte inför eller efter kirurgi än vad vi är i Sverige, och bakgrunden till detta är att överlevnadsvinsterna är för små och att behandlingen medför risker för komplikationer.”**

## Pregabalin Orion

pregabalin

**Pregabalin Orion (pregabalin)** antiiepileptika [Rx]. (F). Perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. Som tilläggsbehandling vid epilepsi för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) neuropatisk smärta endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig TCA eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. 3) generellt ångestsyndrom endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symptom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2017-07-20. För priser och ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se).

## Nu kan du förskriva Pregabalin Orion vid neuropatisk smärta!

En stor del av förskrivningen av pregabalin har varit på indikationen neuropatisk smärta. När **Pregabalin Orion** nu kan ordineras även på denna indikation kan du bidra till lägre läkemedelskostnader\* genom att välja Pregabalin Orion.

Orion Pharma vill skapa mervärde för samhället, vården och den enskilda patienten genom att erbjuda såväl originalläkemedel som kostnadsbesparande generiska läkemedel.

**Pregabalin Orion** är ett av dessa generiska läkemedel.

- Gör ett aktivt val för kostnadsbesparing\* – välj **Pregabalin Orion!**
- Måste väljas aktivt på recept – byts inte automatiskt på apotek.
- Ett kostnadsbesparande alternativ för samhälle, vård och patient.

## ••• metastasering

kan vara orsaken till varför bevacizumab inte har gett den effekt hos patienter med levermetastaserad bröstcancer som man hoppats på.

### ”Studiens resultat kan leda till att vi i framtiden kan kombinera läkemedel som slår mot både angiogenes och vessel co-option för att förbättra överlevnaden.”

#### MÖJLIGGÖRA BÄTTRE BEHANDLING

I studien ville vi också undersöka om det fanns ett sätt att komma åt mekanismen vessel co-option för att möjliggöra en bättre behandling för patienter med denna mekanism. Eftersom tumörcellerna behöver kunna flytta på sig och ta hepatocyternas plats valde vi att titta på mekanismer för cancercellers motilitet. Arp (Actin related proteins) 2/3 är ett proteinkomplex som medierar nukleationen av aktinfilament som gör att cancerceller kan förflytta sig och invadera. Det har tidigare visats ha betydelse för invasion i både KRC och bröstcancer-cellinjer. Vi såg att Arp 2/3 uttrycktes i humana KLM och även bröstcancer-LM baserat på immunohistokemi, liksom att uttrycket var högre i LM av replacement-typen. Baserat på detta genererade vi en KRC-cellinje där detta komplex kunde knockas ut/nedregleras. I en musmodell kunde vi på så sätt skapa levermetastaser med denna cellinje. När cellinjen hade starkt uttryck av Arp 2/3 växte levermetastaser av replacement-typen. När komplexet knockades ut antog levermetastaserna ett mer desmoplastiskt växtsätt. Vi gick vidare och jämförde behandlingseffekten med

Capcetabin + en anti-VEGF-A-antikropp i denna musmodell med dels Arp 2/3-uttryckande tumörceller kontra tumörceller som fått sitt Arp 2/3-uttryck nedreglerat. Här såg vi att

möss med Arp 2/3-uttryckande celler som då har ett replacement-växtsätt hade en sämre effekt av given behandling kontra de möss med Arp 2/3-nedreglerade celler, det vill säga de möss med ett desmoplastiskt växtsätt av sina LM. Detta stärker tanken att vi genom att använda ett sätt som slår mot vessel co-option kan förbättra överlevnaden hos patienter med replacement-typen av KLM och kanske även hos patienter med levermetastaserad bröstcancer. Studiens resultat kan leda till att vi i framtiden kan kombinera läkemedel som slår mot både angiogenes och vessel co-option för att förbättra överlevnaden.

#### Referenser:

1. Vermeulen PB, Colpaert C, Salgado R, Royers R, Hellemans H, Van Den Heuvel E, et al. Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia. *J Pathol.* 2001;195(3):336-42.
2. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value. *Clin Exp Metastasis.* 2012;29(6):541-9.

3. Nystrom H, Naredi P, Berglund A, Palmqvist R, Tavelin B, Sund M. Liver-metastatic Potential of Colorectal Cancer Is Related to the Stromal Composition of the Tumour. *Anticancer Res.* 2012;32(12):5183-91.

4. Eefsen RL, Van den Eynden GG, Hoyer-Hansen G, Brodt P, Laerum OD, Vermeulen PB, et al. Histopathological growth pattern, proteolysis and angiogenesis in chemo-naive patients resected for multiple colorectal liver metastases. *Journal of oncology.* 2012;2012:907971.

5. Brunner SM, Kesselring R, Rubner C, Martin M, Jeiter T, Boerner T, et al. Tumour containment of colorectal liver metastases by immune cells and fibrotic capsules and patient survival following liver resection. *Br J Surg.* 2014.

6. Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamamoto S, Sakamoto M, Nakanishi Y, et al. Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinico-pathologic study of 152 first resection cases. *Cancer.* 2000;89(2):267-75.

7. Stessels F, Van den Eynden G, Van der Auwera I, Salgado R, Van den Heuvel E, Harris AL, et al. Breast adenocarcinoma liver metastases, in contrast to colorectal cancer liver metastases, display a non-angiogenic growth pattern that preserves the stroma and lacks hypoxia. *Br J Cancer.* 2004;90(7):1429-36.

8. Frentzas S, Simoneau E, Bridgeman VL, Vermeulen PB, Foo S, Kostaras E, et al. Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases. *Nature medicine.* 2016.

HANNA NYSTRÖM, M.D., PH.D., ENHETEN FÖR KIRURGI, INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISK OCH PERIOPERATIV VETENSKAP, UMEÅ UNIVERSITET, HANNA.NYSTRÖM@UMU.SE

