


Högt ER-beta-uttryck starkt skyddande mot återfall hos de kvinnor som fått cytostatika

– intressanta nya fynd från Lund om behandling mot bröstcancer

ER-betas roll i bröstcancer kompliceras av att den förekommer i olika isoformer med potentiellt olika roller, samt att det saknas standardiserade undersökningssätt. Det skriver **Karin Elebro**, disputerad specialistläkare i plastikkirurgi i Lund, om vad som antas vara den första studie om tumörmarkören ER-beta i relation till svar på cytostatikabehandling. Då detta är en observationsstudie menar hon att det vore av intresse att undersöka högt mot lågt ER-beta-uttryck i bröstcancervävnad från redan genomförda randomiserade läkemedelsprövningar. I dessa skulle man bättre kunna utröna ER-beta-uttryckets betydelse hos cellgiftsbehandlade patienter jämfört med dem som inte erhållit cytostatika.



”ER-betas roll i bröstcancer kompliceras av att den förekommer i olika isoformer med potentiellt olika roller, samt avsaknad av standardiserade undersökningssätt.”

Bröstcancer är en vanlig cancersjukdom med förhållandevis god överlevnad, i Sverige 90 procent på fem års sikt¹. År 2014 överskred antalet kvinnor i Sverige som behandlas eller har behandlats för bröstcancer för första gången 100 000¹. Således lever många kvinnor med en bröstcancerdiagnos, som kan innebära ett hot mot liv och hälsa och påverka kvinnans identitet och livskvalitet. Det är därför viktigt att förbättra behandlingen, så att varje enskild kvinna får en effektiv behandling som förbättrar hennes prognos, samtidigt som överbehandling – det vill säga behandling som ges utan att förbättra prognosen – undviks och att oönskade biverkningar minimeras.

Vi sammanfattar här vår studie som nyligen publicerades i den välkända amerikanska tidskriften *Clinical Cancer Research*². Studien fokuserar på en tumörmarkör vid namn östrogenreceptor beta i förhållande till prognos och behandlingssvar vid bröstcancer.

FLERA OLIKA TUMÖRMARKÖRER

Tumörmarkörer används i kliniken för att dela in bröstcancer i olika subtyper som visats ha olika prognos. För bröstcancer är de huvudsakliga tumörmarkörerna östrogenreceptor alfa, (ER-alfa), progesteronreceptor, (PR), och human epidermal growth factor-2 (HER2). På bas av bland annat dessa markörer, storlek och förekomst av lymfkörtelmetastaser, beslutas om kvinnan ska få kompletterande behandling eller inte, utöver kirurgi. Den vanligaste uttryckta tumörmarkören som används i dagens sjukvård är ER-alfa. Ungefär 85 procent av invasiv bröstcancer i Sverige uttrycker ER-alfa i mer än 10 procent av tumörcellerna³. Den kallas då för ER-positiv bröstcancer. Eftersom ER-alfa är den enda östrogenreceptorn i kliniskt bruk brukar ”alfa” utelämnas ur benämningen. ER-alfa stimuleras av det kvinnliga könshormonet östrogen. De tumörer som uttrycker ER-alfa tillväxer i närvaro av östrogen, vilket är grunden till att kvinnor med ER-positiv bröstcancer får antihormonell tablettbehandling, som hämmar tumörens tillväxt. Utöver ER-alfa finns östrogenreceptor beta, ER-beta, som upptäcktes först 1996⁴. ER-beta har sedan dess identifierats i alla bröstcancersubtyper och anses ha en hämmande effekt på ER-alfa-driven tumörtillväxt⁵. Utöver östrogen, stimuleras ER-beta av växtöstrogener och det finns även agonistiska läkemedel under tidig utveckling specifikt riktade mot ER-beta^{6,7}. ER-beta har framför allt utforskats som en markör som skulle kunna ha tilläggsvärde för svar på endokrin behandling, och studier har även rapporterat bra behandlingssvar hos kvinnor med ER-alfa negativa, ER-beta-positiva tumörer⁸. ER-betas roll i bröstcancer kompliceras av att den förekommer i olika isoformer med potentiellt olika roller, samt avsaknad av standardiserade undersökningssätt⁹. Vad vi känner till har det inte tidigare genomförts någon ingående studie i relation till svar på cellgiftsbehandling.

”Vi fann att högt ER-beta-uttryck var associerat med högre ålder vid diagnos och faktorer som anses prognostiskt gynnsamma; liten tumörstorlek, låg histologisk grad samt hög andel friska lymfkörtlar i armhålan.”

FUNKTIONELL ISOFORM UNDERSÖKT

I den aktuella studien har vi undersökt tumöruttrycket av den först identifierade ER-beta isoform 1, som har rapporterats som den enda fullt funktionella isoformen⁹. Studiepopulationen kommer från den prospektiva observationsstudien BC-blod i Lund, från vilken vi tidigare rapporterat om rökning i förhållande till svar på endokrin behandling¹⁰. BC-blodstudien är en pågående studie som inkluderar kvinnor med en första bröstcancer. I den aktuella studien inkluderades 1 026 kvinnor med invasiv bröstcancer och med kirurgi som första behandling (det vill säga ingen preoperativ behandling). De inkluderades mellan 2002 och 2012 och följdes till 2014, i median fem år.

Från tumören kunde vi analysera andra tumörmarkörer än de i som i dagsläget används i klinisk praxis. I denna studie undersökte vi högt eller lågt proteinuttryck av ER-beta. Högt uttryck definierades som över 75 procent positiva tumörkärnor (n=622 av 911, 73 procent). Kvinnans tumöruttryck av ER-beta (högt/lågt) relaterades till den information som insamlats från enkäter och till de kroppsmått som togs vid inskrivning före operation, samt till tumörens uttryck av kliniskt etablerade tumörmarkörer. Kvinnans tumöruttryck av ER-beta analyserades sedan vidare i förhållande till hennes risk att få återfall i sin bröstcancer (lokala eller regionala återfall i bröst eller i lymfkörtlar i armhålan, samt spridd metastatisk sjukdom) under uppföljningstiden. Dessa analyser justerades därefter för ålder och etablerade prognostiska faktorer samt för behandling, för att ge en så rättvisande bild som möjligt av ER-betas specifika betydelse för prognos.

FÄRRE ÅTERFALL MED HÖGT ER-BETA-UTTRYCK

Vi fann att högt ER-beta-uttryck var associerat med högre ålder vid diagnos och faktorer som anses prognostiskt gynnsamma; liten tumörstorlek, låg histologisk grad samt hög andel friska lymfkörtlar i armhålan. Högt ER-beta-uttryck var även associerat med liten bröststorlek men inte med övriga kroppsmått såsom body mass index, BMI, eller midje-höft-mått. Under uppföljningsperioden i hela studiepopulationen sågs färre återfall hos kvinnor vars tumörer hade högt ER-beta-uttryck jämfört med lågt ER-beta-uttryck (hazardkvot [HR] 0,60; 95 procent konfidensintervall

[KI] 0,41–0,89; P=0,010 justerat för ålder, tumörkaraktäristika och behandling). Mest uttalad var denna gynnsamma effekt bland kvinnor vars tumörer var ER-alfa-negativa (justerad HR 0,30; 95 procent KI 0,12–0,76; P=0,012).

För att studera betydelsen av ER-beta-uttryck för behandlingssvar, analyserades studiepopulationen indelad i grupper efter behandlingstyp. ER-beta-uttryckets betydelse för risk för återfall jämfördes sedan inom respektive behandlingsgrupp. Vi hade förväntat oss att ER-beta-uttrycket skulle medföra olika prognos hos de kvinnor som fått endokrin behandling, såsom visats i tidigare studier. Så var dock inte fallet. Istället var högt ER-beta-uttryck starkt skyddande mot återfall hos de kvinnor som fått cellgifter (justerad HR 0,31; 95 procent KI, 0,15–0,64; P=0,002). ER-beta-uttrycket påverkade inte risken för återfall bland kvinnor som inte fått cellgifter eller hos kvinnor som fått endokrin behandling.

Våra resultat är i linje med en tidigare metaanalys av ER-betas prognostiska roll, i vilken man rapporterat gynnsam prognostisk roll av ER-beta oberoende av ER-alfa-uttryck. I vår studie sågs en skyddande effekt av ER-beta-uttryck i såväl ER-alfa-positiv som -negativ bröstcancer. Den skyddande kopplingen var mer uttalad i den ER-alfa-negativa gruppen, vilket talar för att ER-beta kan spela roll i vad som traditionellt ansetts som icke-hormonberoende bröstcancer¹¹. Detta kan vara särskilt värdefullt eftersom läkemedel med ER-beta-stimulerande verkan skulle kunna introduceras för patientgrupper som idag har en sämre prognos och färre behandlingsalternativ tillgängliga jämfört med patienter med ER-positiv bröstcancer.

Vårt fynd av en roll för ER-beta för bra svar på cellgifter stöds av prekliniska fynd. Man har sett att ER-beta-uttrycket påverkar cellcykeln på ett sätt som gör att cellgifterna verkar bättre, jämfört med när ER-beta-uttryck saknades¹². Då vår studie var en observationsstudie, vore det av intresse att undersöka högt mot lågt ER-beta-uttryck i bröstcancervävnad från redan genomförda randomiserade läkemedelsprövningar. I dessa skulle man bättre kunna utvärdera ER-beta-uttryckets betydelse hos cellgiftsbehandlade patienter jämfört med de som inte erhållit cellgifter. Om våra fynd bekräftas kan man tänka sig flera alternativa framtida scenarior; att patienter vars tumörer har högt ER-beta-uttryck är den grupp som har störst nytta av cellgiftsbehandling och därmed är de som ska få cellgifter, eller att dessa patienter skulle ha en god prognos även utan cellgiftsbehandling och dess biverkningar. De patienter vars tumörer har lågt ER-beta-uttryck – och således högre risk för återfall – skulle kunna erbjudas annan tilläggsbehandling eller tätare uppföljning.

REFERENSER:

1. Engholm, G., Ferlay, J., Christensen, N., et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). <http://www.anccr.nu> [Accessed Nov 18, 2016], Association of the Nordic Cancer Registries, Danish Cancer Society, 2016.

2. Elebro, K., Borgquist, S., Rosendahl, A. H., et al. High Estrogen Receptor beta Expression Is Prognostic among Adjuvant Chemotherapy-Treated Patients-Results from a Population-Based Breast Cancer Cohort. Clin Cancer Res, 23: 766-777, 2017.

3. Årsrapport 2015 från Nationella Bröstcancerregistret. https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015.pdf [Accessed Nov 28, 2016], Regionala Cancercentrum i samverkan, 2015.

4. Jia, M., Dahlman-Wright, K., Gustafsson, J. A. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 29: 557-568, 2015.

5. Haldosen, L. A., Zhao, C., Dahlman-Wright, K. Estrogen receptor beta in breast cancer. Mol Cell Endocrinol, 382: 665-672, 2014.

6. Pons, D. G., Nadal-Serrano, M., Torrens-Mas, M., et al. The Phytoestrogen Genistein Affects Breast Cancer Cells Treatment Depending on the ERalpha/ERbeta Ratio. J Cell Biochem, 117: 218-229, 2016.

7. Sareddy, G. R., Li, X., Liu, J., et al. Selective Estrogen Receptor beta Agonist LY500307 as a Novel Therapeutic Agent for Glioblastoma. Sci Rep, 6: 24185, 2016.

8. Grubberger-Saal, S. K., Bendahl, P. O., Saal, L. H., et al. Estrogen receptor beta expression is associated with tamoxifen response in ERalpha-negative breast carcinoma. Clin Cancer Res, 13: 1987-1994, 2007.

9. Leung, Y. K., Mak, P., Hassan, S., et al. Estrogen receptor (ER)-beta isoforms: a key to understanding ER-beta signaling. Proc Natl Acad Sci U S A, 103: 13162-13167, 2006.

10. Persson, M, Ingvar, C., Jernström, H. Rökning kopplas till ökad risk för återfall hos endokrint behandlade för bröstcancer. Onkologi i Sverige, 6: 58-64, 2016.

11. Smart, E., Hughes, T., Smith, L., et al. Estrogen receptor beta: putting a positive into triple negative breast cancer? Horm Mol Biol Clin Investig, 16: 117-123, 2013.

12. Thomas, C. G., Strom, A., Lindberg, K., et al. Estrogen receptor beta decreases survival of p53-defective cancer cells after DNA damage by impairing G(2)/M checkpoint signaling. Breast Cancer Res Treat, 127: 417-427, 2011.

KARIN ELEBRO, SPECIALISTLÄKARE I PLASTIKKIRURGI, PHD, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET OCH SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS MALMÖ, KARIN.ELEBRO@MED.LU.SE



CHRISTIAN INGVAR, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET OCH SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS LUND, CHRISTIAN.INGVAR@MED.LU.SE



HELENA JERNSTRÖM, DOCENT, LEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, HELENA.JERNSTROM@MED.LU.SE



Foto: Olla Dahlback

Significant prolonged Overall Survival for Metastatic Colorectal Cancer patients^{1, 2, 3} and for Head and Neck Cancer patients^{4, 5}

(with RAS wild-type tumours / with Local Advanced and recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma)



Erbix® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF. Erbitux är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). **Indikationer:** Erbitux är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, RAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi, vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbitux är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för recidiverande och/eller metastaserande sjukdom. **Beredningsform och förpackningar:**

Erbix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbitux ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m². **Varningar och försiktighet:** De vanligaste biverkningarna är hudreaktioner, som kan vara allvarliga, speciellt i kombination med kemoterapi. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, kan vara vanliga, i vissa fall dödliga. Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid minst en timme före administrering av cetuximab. Denna premedicinering rekommenderas

före alla påföljande infusioner. **Merck AB**, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com. För ytterligare information: www.fass.se. Erbitux produktresumé Juni 2014.

¹ Van Cutsem et al. J Clin Oncol, 2015;33:692-700

² Heinemann et al. Lancet Oncology, 2014;15:1065-75

³ Karapetis et al. NEJM, 2008;359:1757-65

⁴ J.A Bonner et al. NEJM, 2006;354:567-78

⁵ J.B Vermorken et al. NEJM, 2008;359:1116-27



ERBITUX
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options