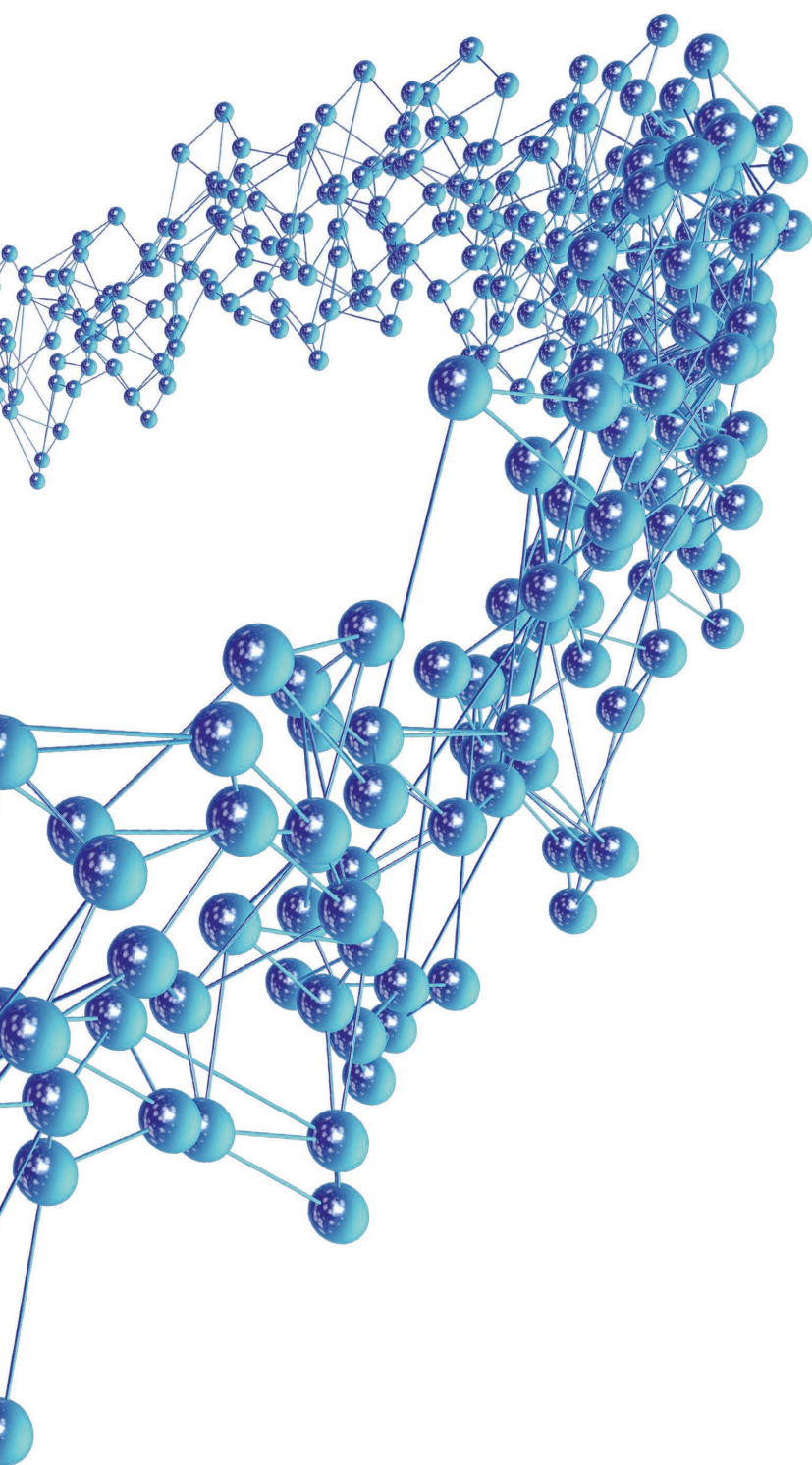


... bröstcancer

Faktor som fördubblar



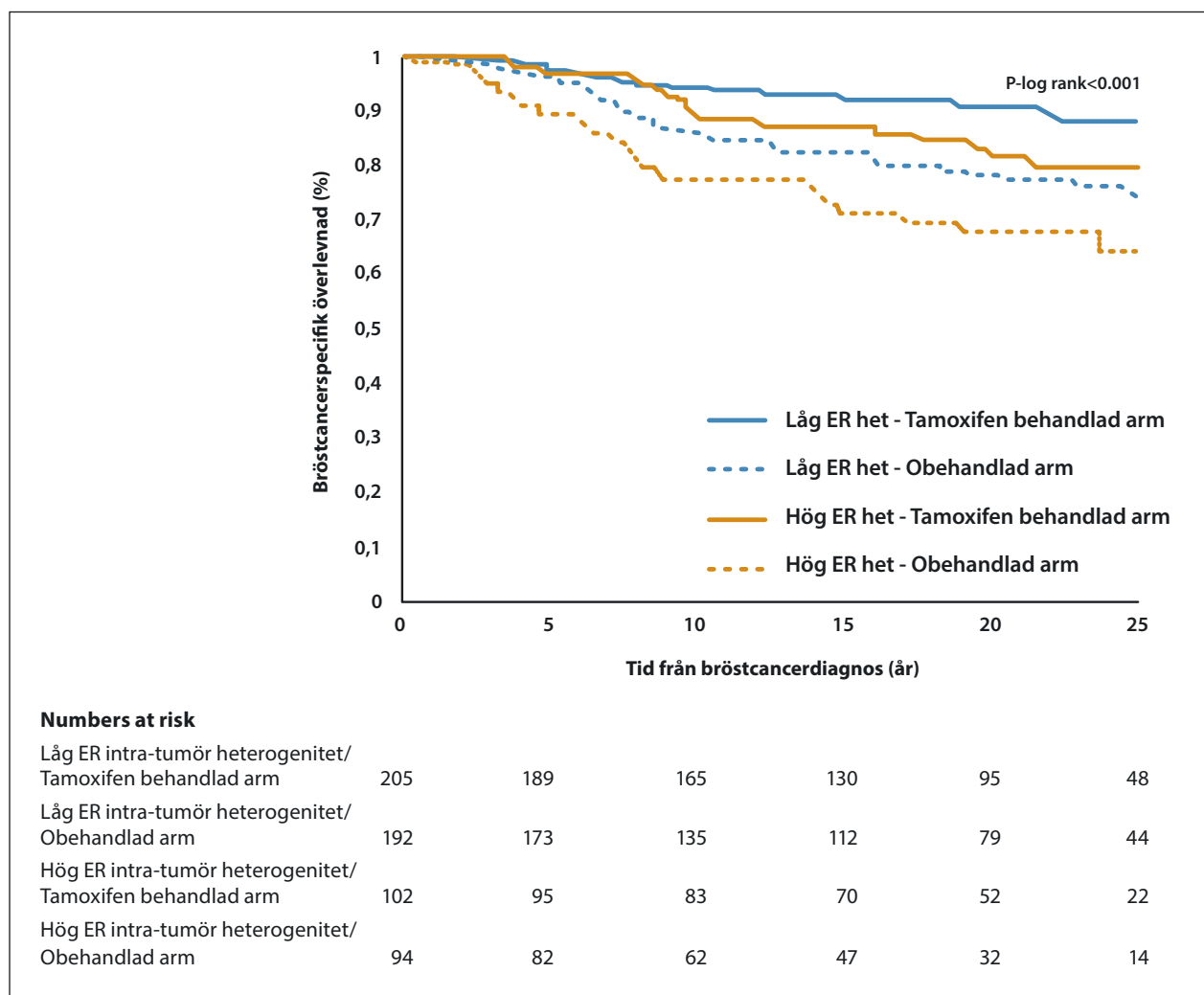
risken för att dö i **bröstcancer** identifierad



Patienter med hög intra-tumör heterogenitet av ER (östrogenreceptor) har en ökad risk att dö av bröstcancer. Detta gäller även patienter med Luminal A bröstcancersubtyp som anses ha god prognos. Denna nya kunskap kan på sikt ha stor betydelse för kvinnor med östrogenreceptor-positiv bröstcancer genom att främja mer patientspecifika behandlingsval. Det skriver forskaren och gruppleddaren **Linda Lindström** vid Karolinska Institutet i en sammanfattning av en stor randomiserad studie där bröstcancerpatologer utvärderat intra-tumör heterogenitet.

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor i Sverige, och en av åtta kvinnor diagnostiseras med bröstcancer under sin livstid. Av dessa kvinnor kommer cirka var fjärde kvinna att insjukna i metastatisk sjukdom och dö^{1,2}. Orsaken till bröstcancer är mångfasetterad, men reproduktiva faktorer, hormonell miljö och tillförsel av kvinnligt könshormon är faktorer som påverkar risken för bröstcancer. Det är också känt att en andel patienter med bröstcancer har en nedärvd känslighet som gör att de har högre risk att drabbas av cancer. Av all bröstcancer uppskattas mellan fem och tio procent orsakas av en känd ärftlig genförändring. Det som förbättrat bröstcanceröverlevnaden över tid är det omfattande användandet av olika hormonellt baserade behandlingsmetoder, kemo-terapi och mammografiscreening. Trots detta svarar endast omkring 50 procent av kvinnor med hormonkänslig bröstcancer på hormonell behandling^{1,3}.

Bröstcancer är en mycket heterogen sjukdom med olika tumörutveckling, spridningsförmåga och tid till eventuell spridning av sjukdomen. Prognosen för en kvinna med bröstcancer bestäms med hjälp av ett antal tumöregenskaper såsom tumörens storlek, grad och lymfkörtelspridning, samt de kliniskt använda bröstcancermarkörerna som inkluderar östrogenreceptor (estrogen receptor, ER) och progesteronreceptor (PR) status, tillväxttakt (via Ki-67), samt om tumören innehåller tillväxtfaktorn HER2. Fyra av fem kvinnor som diagnostiseras med bröstcancer har ER-positiv bröstcancer.



Figur 1. Kaplan Meier analys med avseende på intra-tumör heterogenitet av östrogenreceptorn (estrogen receptor, ER) och STO-3 studiearm (fyra grupper; låg ER intra-tumör heterogenitet/ tamoxifen behandlad arm, låg ER intra-tumör heterogenitet/ obehandlad arm, hög ER intra-tumör heterogenitet/ tamoxifen behandlad arm, och hög ER intra-tumör heterogenitet/ obehandlad arm). P-värdet är baserat på ett två-sidigt Long-rank test. Numbers at risk är presenterade under överlevnadsgrafens.

RISK LÅNG TID EFTER DIAGNOS

Det är känt att bröstcancerpatienter med ER-positiv sjukdom har en kontinuerlig risk för dödlig bröstcancer mer än 20 år efter diagnos^{1,2}, men inte varför, och det finns för närvarande inga kända markörer för att identifiera patienter som har en hög långsiktig risk att dö av bröstcancer. Det har föreslagits i litteraturen att den långsiktiga risken att dö för patienter med ER-positiv bröstcancer kan vara förknippad med mekanismer där celler håller sig inaktiva/slumrande under många år och inväntar en mer gynnsam miljö^{4,5,6}.

Vi och andra forskare har tidigare visat att de kliniskt använda bröstcancermarkörerna kan ändras då en bröstcancertumör växer eller sprider sig till andra delar av kroppen samt att detta ger sämre överlevnad⁷. Varför är det så? Den bakomliggande orsaken är inte känd, men en möjlig förklaring är att det inom en och samma tumör finns tumörceller med varierande tumöregenskaper, till exempel celler med olika ER-uttryck, vilket kallas för intra-tumör heterogenitet. Vårt syfte i denna studie var därför att undersöka om

”Våra resultat tyder på att patienter med hög intra-tumör heterogenitet av ER har högre risk att dö av bröstcancer jämfört med patienter med låg intra-tumör heterogenitet.”

bröstcancerpatienter med hög intra-tumör heterogenitet av ER har en ökad långsiktig risk (25 år) att dö av bröstcancer.

Studien genomfördes i samarbete med Stockholms bröstcancergrupp samt forskare på UCSF (University of California San Francisco), och inkluderade patienter från Stockholm Tamoxifen-studien (STO-3) från 1976 till 1990.

Sammanfattningsvis inkluderade STO-3-studien postmenopausala bröstcancerpatienter med lymfkörtelnegativa bröstcancertumörer som var mindre än 3 cm, och patienterna blev randomiserade för att få tamoxifenbehandling kontra ingen systemisk behandling. Vår retrospektiva analys inkluderade 593 patienter med ER-positiv bröstcancer samt nyligen annoterad detaljerad information kring tumörkaraktäristika (ER, PR, HER2 och Ki-67 utvärderade 2014) och 25 års uppföljning av dessa patienter. Majoriteten av bröstcancertumörerna hade även information kring genuttryck via så kallad mikroarray-teknik (Agilent arrays, 32.1K prober) vilket användes för att klassificera tumörerna avseende bröstcancersubtyp⁸ där Luminala tumörer är de vanligaste subtyperna vid ER-positiv bröstcancer.

STORA SKILLNADER I RISK FÖR DÖD

Våra resultat tyder på att patienter med hög intra-tumör heterogenitet av ER har högre risk att dö av bröstcancer jämfört med patienter med låg intra-tumör heterogenitet. Resultaten från överlevnadsanalyserna (Kaplan-Meier) visade att patienter med låg intra-tumör heterogenitet i tamoxifenbehandlingsarmen hade en 25-årsöverlevnad på 88 procent, jämfört med behandlade patienter med hög intra-tumör heterogenitet med en 25-årsöverlevnad på 79 procent. Obehandlade patienter med låg intra-tumör heterogenitet hade en 25-årsöverlevnad på 74 procent och obehandlade med hög intra-tumör heterogenitet låg på 64 procent, se figur 1. Vidare, från multivariabla analyser, visade våra resultat att patienter med hög intra-tumör heterogenitet hade dubbelt så stor risk att dö av bröstcancer jämfört med patienter med låg intra-tumör heterogenitet då hänsyn tagits till andra kända prognostiska faktorer såsom ålder och kalenderperiod vid bröstcancerdiagnos, andel ER-positiva celler, PR-status, HER2-status, Ki-67 status, tumörgrad, tumörstorlek och STO-3 behandlingsarm.

Vi analyserade även risken med avseende på intra-tumör heterogenitet av ER hos patienter med Luminal A bröstcancersubtyp, vilket generellt är betraktat som en bröstcancer med god prognos. Den dubblade risken vid hög intra-tumör heterogenitet såg vi även hos patienter med så kallad Luminal A bröstcancersubtyp som klassificerats med hjälp av specifika gener i bröstcancertumören i enlighet med PAM50⁸. Intressant är även att intra-tumör heterogenitet av östrogenreceptorn inte visade sig vara associerad med andra kända tumöregenskaper såsom de kliniskt använda markörerna samt tumörgrad och tumörstorlek, utan oberoende av dessa.

Vår slutsats är att patienter med hög intra-tumör heterogenitet av ER har en ökad risk att dö av bröstcancer. Detta gäller även patienter med Luminal A bröstcancersubtyp som anses ha god prognos. Givet att vi har analyserat betydelsen av intra-tumör heterogenitet för långsiktig patientöverlevnad i en stor randomiserad studie där bröstcancerpatologer utvärderat intra-tumör heterogenitet, anser vi att kunskapen bör kunna användas inom en snar framtid om

den valideras. Detta kan på sikt ha stor betydelse för kvinnor med östrogenreceptor-positiv bröstcancer, genom att främja mer patientspecifika behandlingsval.

Studien har finansierats av Vetenskapsrådet, Cancerföreningen i Stockholm, Stiftelsen Gösta Miltons Donationsfond, och California Breast Cancer Research Program BCRP award.

Medförfattare Laura J. van't Veer, är grundare, aktieägare och deltidanställd vid Agendia.

REFERENSER

- Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927-935.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846.
- Sheppard VB, Faul LA, Luta G, et al. Frailty and adherence to adjuvant hormonal therapy in older women with breast cancer: CALGB protocol 369901. *J Clin Oncol* 2014;32(22):2318-27.
- Wells A, Griffith L, Wells JZ, Taylor DP. The dormancy dilemma: quiescence versus balanced proliferation. *Cancer Res*. 2013;73(13):3811-3816.
- Zhang XH, Giuliano M, Trivedi MV, et al. Metastasis dormancy in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(23):6389-97.
- Dittmer J. Mechanisms governing metastatic dormancy in breast cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2017;44:72--82.
- Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically Used Breast Cancer Markers Such As Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Are Unstable Throughout Tumor Progression. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(21):2601-2608.
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-7.
- Publikation: "Intratumor Heterogeneity of the Estrogen Receptor and the Long-term Risk of Fatal Breast Cancer". Linda S. Lindström, Christina Yau, Kamila Czene, Carlie K. Thompson, Katherine A. Ho-adley, Laura J. van't Veer, Ron Balassanian, John W. Bishop, Philip M. Carpenter, Yunn-Yi Chen, Brian Datnow, Farnaz Hasteh, Gregor Krings, Fritz Lin, Yanhong Zhang, Bo Nordenskjöld, Olle Stål, Christopher C. Benz, Tommy Fornander, Alexander D. Borowsky, Laura J. Esserman. *Journal of The National Cancer Institute (JNCI)*, 2018.

LINDA LINDSTRÖM, FORSKARE OCH GRUPPLEDARE, INSTITUTIONEN FÖR BIOVETENSKAPER OCH NÄRINGSLÄRA, KAROLINSKA INSTITUTET, LINDA.LINDSTROM@KI.SE

