



Mutationer kan minska bröstcancerbehandling

En liten del av de kvinnor som efter en bröstcanceroperation får behandling med hormonella läkemedel, skulle kanske vara mer hjälpta av en annan behandling. Det visar en studie som forskare vid Lunds universitet genomfört och som publiceras i JNCI Cancer Spectrum.

”Kan resultaten bekräftas i ytterligare studier skulle det vara relevant att screena för de mutationer vi tittat på redan vid diagnos och då överväga andra behandlingsalternativ som fungerar bättre”, skriver här **Malin Dahlgren** och **Lao Saal**, som står bakom den största studien i världen som gjorts på resistensmutationer i östrogenreceptorn i primär bröstcancer.



monell terapi, hade utvecklat resistensmutationer i östrogenreceptorgenen *ESR1*³⁻⁷. Dessa mutationer, lokaliserade i eller nära den ligand-bindande domänen, stabiliserar receptorn i den aktiverade konformationen och tillåter aktivering av transkription även i frånvaro av östrogener. Farmakologiska *in vitro*-studier av muterade östrogenreceptorer har visat att deras känslighetsprofil gentemot olika anti-östrogenpreparat varierar. Majoriteten av mutanterna uppvisar sämre behandlingssvar vid minskade östrogennivåer, som vid terapi med AI, men de flesta är känsliga för tamoxifen och fulvestrant, även om högre doser ofta krävs för komplett inhibition^{4,6-8}.

MÅLET EN KOMPLETT KARTLÄGGNING

I de studier som gjorts på primär, obehandlad bröstcancer har tidigare bara enstaka fall av mutationerna identifierats.

effekten av hormonell

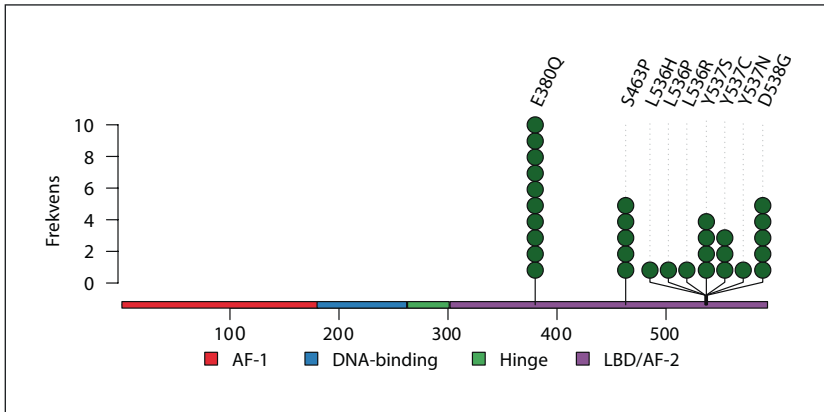
I decennier har östrogenreceptor alfa (ER), som kodas av genen *ESR1* på kromosom 6, varit det viktigaste terapimålet för att förhindra återfall hos kvinnor som genomgått kirurgi för bröstcancer. Östrogen har visat sig kunna driva både utveckling och progression av bröstcancer, och blockad av denna signalväg är därför en viktig strategi i eradikeringen av de brösttumörer som uttrycker ER, cirka 80 procent av de diagnostiserade fallen. Standardbehandlingen består, för postmenopausala kvinnor, av aromatasinhibitorer (AI), som hämmar vävnadernas egen produktion av östrogen, medan

premenopausala kvinnor behandlas med östrogenreceptormodulatorer, selective estrogen receptor modulators, som tamoxifen.

ESR1-mutationer som ökar östrogenreceptorns aktivitet, trots behandling med anti-östrogenpreparat har länge varit kända^{1,2}, men sedan mer omfattande sekvenseringsstudier började utföras på metastaserad bröstcancer har det visat sig att mutationerna var mer kliniskt relevanta än vad man tidigare trott. Under 2013 publicerades flera studier som avslöjade att en betydande andel av avancerad bröstcancer, tidigare behandlad med adjuvant hor-

rats. Med målet att göra en mer komplett kartläggning av mutationernas förekomst i primär bröstcancer hos svenska kvinnor undersökte vår forskargrupp RNA-sekvenseringsdata från Sweden Cancerome Analysis Network – Breast (SCAN-B)-studien (www.scan-b.lu.se). SCAN-B är en unik populationsbaserad, prospektiv studie som hittills omfattar mer än 16 000 patienter från tio sjukhus i Sverige, med målet att skapa ett modernt underlag för att utveckla precisionsbaserad cancermedicin.

Vi använde oss av en undergrupp på 3 217 patienter, diagnostiserade mellan



Figur 1: Resistensmutationer som identifierades i SCAN-B-kohorten, totalt 31 mutationer av nio olika typer. Varje grön cirkel representerar ett fall av mutation. AF-1: transaktiverande domän; DNA-binding: DNA-bindande domän; Hinge: "gångjärns"-domän; AF-2/LBD: ligand/östroge-bindande domän. Bildkälla:¹⁰ (Creative commons license, CC-BY)

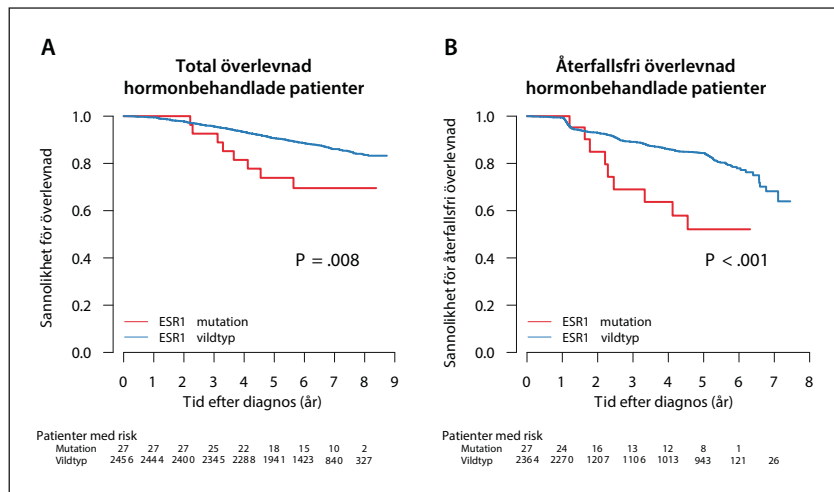
1 september 2010 och 31 mars 2015, med primär bröstcancer. Vi analyserade RNA-sekvensdata för att identifiera ESR1-varianter som i *in vitro*-studier har bekräftats öka östroge-receptorers aktivitet och fann nio olika resistensmutationer i 30 tumörer, motsvarande 1,1 procent av de ER α -positiva fallen (Figur 1). Mutationerna förekom endast hos patienter över 50 års ålder, men i avseende på andra kliniska och patologiska karakteristika var den muterade gruppen jämförbar med övriga östroge-receptorpositiva tumörer. Efter kirurgi fick 27 av de 30 patienterna behandling med AI eller tamoxifen, varav 11 också behandlades med cytostatika.

Den vanligaste mutationen var E380Q med tio fall, tätt följt av varianterna Y537S/N/C (åtta fall) och D538G (fem fall). RNA-allelfractionen, det vill säga andelen av de analyserade RNA-segment som innehöll mutationen i varje enskild tumör, varierade från 2–100 procent. Validering av de vanligast förekommande mutationerna i DNA från tumör och blod bekräftade att de förekom i tumör-DNA men inte i patienternas blodceller, och representerade alltså somatiska snarare än nedärvda mutationer.

SÄMRE UTFALL I BÅDA ANALYSERNA

Vår hypotes var att patienter med resistensmutation inte skulle svara på hormonell behandling. Vi undersökte patienternas behandlingsutfall med avseende på dels total överlevnad med

sämre utfall i båda dessa analyser ($p=0,008$ resp. $p<0,001$, Figur 2). Vi utförde dessutom en serie multivariabelanalyser för att korrigera för andra prognostiska faktorer (ålder, tumörstorlek, lymfkörtelpositivitet, patologisk grad, tumörstadium och HER2-positivitet) och fann att utfallet var robust med Cox regression hazard ratios på 2,08-2,60 för total överlevnad och 2,75-3,74 för återfallsfri överlevnad. Sambandet utföll med $p<0,05$ i samtliga fall utom då total överlevnad korrigerades för lymfnodpositivitet ($p=0,07$).



Figur 2: Total överlevnad (A) och återfallsfri överlevnad (B) för patienter som behandlades med hormonell terapi. Patienter med ESR1-mutation (röd linje) hade signifikant sämre utfall än patienter utan mutation (vildtyp, blå linje). Bildkälla:¹⁰ (Creative commons license, CC-BY)

” Validering av de vanligast förekommande mutationerna i DNA från tumör och blod bekräftade att de förekom i tumör-DNA men inte i patienternas blodceller, och representerade alltså somatiska snarare än nedärvda mutationer.

dödsfall som slutpunkt, dels återfallsfri överlevnad, med återfall i cancersjukdomen eller dödsfall som slutpunkt. Patienter med ESR1-mutationer hade

Vår studie bekräftar det som tidigare har observerats – att resistensmutationer i östroge-receptor är sällsynta i primära tumörer – men vi kan rap-

portera att de förekommer i mer än en procent av östrogenreceptorpositiv bröstcancer och vi kan för första gången visa att ESR1-mutationer som finns närvarande redan vid diagnostillfället är associerade med en sämre prognos vid hormonbehandling.

kräftas i ytterligare studier är det relevant att överväga att screena för ESR1-mutationer redan vid diagnos för att kunna identifiera fall där nyttan av klassisk hormonell terapi är tveksam och där alternativa adjuvanta behandlingsmetoder kan vara mer lämpliga.

” ***I framtiden skulle det exempelvis vara av intresse att undersöka om det finns kopplingar till annan hormonell exponering såsom hormonersättnings-terapi, då identifiering av sådana samband skulle kunna ge viktig information om när tumör genetisk diagnostik är mer relevant.***

RELEVANT ÖVERVÄGA SCREENING

Mutationerna är vanligast förekommande i avancerad bröstcancer som redan tidigare genomgått endokrin terapi, men när det gäller nydiagnostiserad bröstcancer vet man ännu inte om det finns andra bakgrundsfaktorer som kan påverka risken för resistensmutation. I framtiden skulle det exempelvis vara av intresse att undersöka om det finns kopplingar till annan hormonell exponering såsom hormonersättnings-terapi, då identifiering av sådana samband skulle kunna ge viktig information om när tumör genetisk diagnostik är mer relevant.

Med tanke på initiativ såsom SCAN-B finns sekvenseringsdata redan tillgänglig för en betydande andel av diagnostiserade brösttumörer. Dessutom finns redan idag högkänsliga och kostnadseffektiva metoder för att detektera mutationer från biopsimaterial, eller till och med cirkulerande tumör-DNA i blodplasma. Om våra resultat kan be-

Det finns nya anti-hormonella terapier under utveckling som har visat sig effektiva även på tumörer med resistensmutationer, exempelvis elacestrant⁹, och mutationsscreening kan vara ett sätt att identifiera patienter som skulle kunna vinna på en sådan regim.

Publikationen kan läsas i sin helhet på JNCI Cancer Spectrum (<https://academic.oup.com/jncics/article/5/2/pkab028/6244260>).

Data för ESR1-mutationerna och för andra mutationer i koborten finns tillgänglig att utforskas i den interaktiva web-resursen på <https://oncogenomics.bmc.lu.se/MutationExplorer/>.

REFERENSER

1. Fuqua SA, Wiltchke C, Zhang QX, et al. A hypersensitive estrogen receptor-alpha mutation in premalignant breast lesions. *Cancer Res* 2000;60(15):4026-9.

2. Zhang QX, Borg A, Wolf DM, et al. An estrogen receptor mutant with strong hormone-independent activity from a metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1997;57(7):1244-9.

3. Li S, Shen D, Shao J, et al. Endocrine-therapy-resistant ESR1 variants revealed by genomic characterization of breast-cancer-derived xenografts. *Cell Rep* 2013;4(6):1116-30.

4. Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet* 2013;45(12):1439-45.

5. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(7):1757-1767.

6. Merenbakh-Lamin K, Ben-Baruch N, Yeheskel A, et al. D538G mutation in estrogen receptor-alpha: A novel mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Res* 2013;73(23):6856-64.

7. Robinson DR, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet* 2013;45(12):1446-51.

8. Toy W, Weir H, Razavi P, et al. Activating ESR1 Mutations Differentially Affect the Efficacy of ER Antagonists. *Cancer Discov* 2017;7(3):277-287.

9. Bardia A, Kaklamani V, Wilks S, et al. Phase I Study of Elacestrant (RAD1901), a Novel Selective Estrogen Receptor Degradator, in ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1360-1370.

10. Dahlgren M, George AM, Brueffer C, et al. Preexisting Somatic Mutations of Estrogen Receptor Alpha (ESR1) in Early-Stage Primary Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2021;5(2).

MALIN DAHLGREN, DOKTORAND I TRANSLATIONELL ONKOGENOMIK, LUNDS UNIVERSITET, MALIN.DAHLGREN@MED.LU.SE



LAO SAAL, UNIVERSITETSLEKTOR OCH AVDELNINGSCHEF VID TRANSLATIONELL ONKOGENOMIK, LAO.SAAL@MED.LU.SE

