

Forskare vid bland annat Karolinska Institutet och Göteborgs universitet har funnit att låga nivåer av ett protein kallat PDGFRb är kopplat till särskilt goda resultat av strålbehandling hos kvinnor med tidig bröstcancer.

Studien, som publicerats i tidskriften *Clinical Cancer Research*, antyder också att nyttan av strålbehandling kan ökas med läkemedel som blockerar detta protein. Här beskriver **Carina Strell**, forskare vid Uppsala universitet och Karolinska Institutet, senaste nytt från det högtintressanta ämnesområdet.

# Ny markör förutsäger nytta av strålning vid **tidig bröstcancer**

**D**agens behandlingsstrategier innebär att många kvinnor med duktal bröstcancer in situ, DCIS, överbehandling och att strålning ges till kvinnor som inte har nytta av behandlingen. Därför behövs nya biomarkörer för ökad individualisering av strålbehandling vid DCIS. I ett samarbete mellan Arne Östmans och Fredrik Wärnbergs forskningsgrupper, nyligen publicerat i *Clinical Can-*

” Dagens behandlingsstrategier innebär att många kvinnor med duktal bröstcancer in situ, DCIS, överbehandlas och att strålning ges till kvinnor som inte har nytta av behandlingen. Därför behövs nya biomarkörer för ökad individualisering av strålbehandling vid DCIS.



cer Research<sup>1</sup>, har vi visat att lågt uttryck av en stromacells-markör kan identifiera kvinnor med DCIS som har en relativt större nytta av adjuvant strålbehandling.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor och utgör cirka 30 procent av all cancersjukdom bland kvinnor. I Sverige diagnostiseras varje år omkring 900 kvinnor med DCIS, vilket är ett förstadium till invasiv bröstcancer. Förekomsten av DCIS har ökat sedan introduktionen av det nationella mammografiscreeningsprogrammet, och står nu för cirka en femtedel av alla screeningupptäckta bröstcancer<sup>2</sup>. Prognosen för DCIS är överlag god, men 10-20 procent av patienterna drabbas av återfall inom tio år<sup>3</sup>. Idag är standardbehandlingen vid DCIS bröstbevarande kirurgi följt av strålbehandling av hela bröstet (Nationellt vårdprogram bröstcancer, 2020). DCIS är dock en heterogen sjukdom där naturalförloppet är oklart och man har visat att effekten av strålbehandling är ytterst individuell. Det är därför troligt att dagens behandlingsregim innebär att många patienter överbehandlas<sup>4</sup>. Till följd av detta upplever många kvinnor med DCIS en betydande sjukdomsrelaterad ångest och utsätts för behandlingsrelaterade biverkningar<sup>5</sup>, även om majoriteten har en normal förväntad livslängd. Att identifiera markörer som kan förutsäga vilka patienter som har nytta av strålbehandling är därför av största vikt.

### DEN OMGIVANDE VÄVNADENS BETYDELSE

För detta ändamål har de flesta tidigare studier fokuserat på markörer eller histopatologiska karaktäristika i själva tumörcellerna hos DCIS. Nyligen har man dock upptäckt att även celler i tumörens omgivning, det så kallade tumörstromat eller tumörmikromiljön, har betydelse både för hur DCIS utvecklas till aggressiv sjukdom respektive svarar på behandling. Tumörstromat utgörs av ett samspel mellan infiltrerande och vävnadsbaserade celler, inklusive immunceller, fibroblaster, kärl- och fettceller, faktorer dessa olika celler utsöndrar samt extracellulärmatrix. När man studerat olika cell- och musmodeller har särskilt cancerassocierade fibroblaster visat sig vara av vikt för effekten av strålbehandling<sup>6-9</sup>.

I ett samarbete mellan Karolinska Institutet, Uppsala och Göteborg universitet har vi undersökt om fibroblastmarkören "platelet derived growth factor receptor beta" (PDGFRb) är relevant för DCIS-patientens prognos, eller alternativt kan förutsäga effekt av adjuvant strålbehandling. I detta syfte har vi utfört en retrospektiv analys av en stor samling vävnadsprover från en svensk randomiserad studie avseende strålbehandling (SweDCIS)<sup>3</sup>, som inkluderade 1 046 kvinnor som diagnostiserats med primär DCIS mellan åren 1987 och 1999, vilka genomgått bröstbevarande kirurgi och blivit slumpmässigt indelade i strålbehandlings- respektive kontrollgrupp. Vävnadsprover från 590 patienter som ingick den ursprungliga studien kunde erhållas till vår analys. Hos dessa patienter var mediantiden för uppföljning 17,4 år. PDGFRb-uttryck i DCIS-associerade stromaområden visualiserades genom immunohistokemisk färgning, och graden av uttryck bedömdes enskilt av två oberoende personer.

PDGFRb-uttryck var inte associerat med några kliniska/ patologiska karaktäristika relevanta för DCIS-sjukdomen, förutom en svag tendens för att högt PDGFRb-uttryck oftare sågs hos yngre patienter.

### TYDLIGT SAMBAND FRAMKOM

För att undersöka hur uttryck av PDGFRb i stromat påverkade patientens generella prognos, begränsades analyserna till de patienter som inte erhållit strålbehandling. Det primära utfall som undersöktes var risk för lokalt återfall i det behandlade bröstet. Inga statistiskt signifikanta skillnader kunde dock ses mellan de patienter som hade lågt (mindre än medianscore) respektive högt (mer än medianscore) uttryck av PDGFRb, och inte heller sågs någon skillnad för patienterna avseende sekundära utfall som fjärrmetastaser, bröstcancerspecifik död eller överlevnad.

I nästa steg undersökte vi hur uttryck av PDGFRb påverkade patientens svar på adjuvant strålbehandling. Intressant nog framkom ett tydligt samband mellan PDGFRb och utfall. Patienter med lågt uttryck hade minskad risk för lokalt återfall inom tio år efter behandling, med en statistisk signifikant absolut riskreduktion på 21 procent ( $p < 0,001$ ), medan patienter med högt uttryck inte visade någon signifikant skillnad i risk för lokalt återfall oavsett om de strålbehandlats eller ej. Detta samband mellan PDGFRb-uttryck och nyttan från strålbehandling kvarstod även efter att data justerats för andra faktorer som ålder, tumörstorlek, kärngrad, proliferation (Ki67), endokrin behandling och detektionssätt (kliniskt eller via screening) (pinteraktion=0.008). Avseende sekundära utfall sågs inga signifikanta samband.

**” Våra resultat indikerar att PDGFRb-uttryck i stroma inte påverkar patientens prognos, men kan användas för att förutsäga effekten av strålbehandling på risken för lokalt återfall.**

### NYA STUDIER PLANERAS

Våra resultat indikerar att PDGFRb-uttryck i stroma inte påverkar patientens prognos, men kan användas för att förutsäga effekten av strålbehandling på risken för lokalt återfall. Det är dock viktigt att dessa resultat valideras i andra, oberoende DCIS patient-kohorter, vilket är temat för våra kommande studier, planerade i samarbete med ett företag i USA som är specialiserat på bröstcancerdiagnostik. I dessa studier kommer vi även att jämföra våra nuvarande resultat med andra strategier som används för att uppskatta den allmänna risken för lokalt återfall vid DCIS. Ett exempel på en sådan strategi är poängsystemet "OncotypeDX DCIS score", framtaget av Exact Sciences.



Ytterligare utveckling av den nuvarande manuella utvärderingen av PDGFRb-färgning i DCIS-vävnad mot digitaliserade analyser, som maskininlärning eller artificiell intelligensbaserade system, är en annan viktig aspekt av vårt framtida arbete.

**” Tumörbiologiskt sett är det fortfarande oklart om uttryck av PDGFRb representerar en undergrupp av fibroblaster som reglerar strålningskänslighet i DCIS-cellerna, eller om det är själva markören i sig som har en aktiv, signalerande funktion.**

Tumörbiologiskt sett är det fortfarande oklart om uttryck av PDGFRb representerar en undergrupp av fibroblaster som reglerar strålningskänslighet i DCIS-cellerna, eller om det är själva markören i sig som har en aktiv, signalerande funktion. Därför bör framtida studier även försöka utröna vilka biologiska signaleringsmekanismer som ligger bakom våra resultat.

Det är känt att PDGFRb har en nyckelroll för reglering av fibroblaster och pericyter, och receptorns roll är väl beskriven avseende såväl utvecklingsbiologi som inom tumörbiologi. I vårt tidigare arbete kring DCIS har vi också sett att högt uttryck av PDGFRb i fibroblaster kan kopplas till hög produktion av transformering growth factor (TGF)-beta-ligander<sup>10</sup>. TGF-beta har beskrivits ha en avgörande effekt på tumörcellernas svar på strålbehandling. Det finns dock ett stort behov av fler experimentella studier, inklusive cellkulturs- och musstudier, för att kunna utröna hur stromal PDGFRb-signalerings påverkar strålningskänslighet vid DCIS.

Eventuellt kan dessa studier bana väg för nya behandlingsstrategier, där man genom att kombinera strålning med läkemedel riktade mot stromala signaleringskomponenter som PDGFRb kan öka effekten av behandling för kvinnor med DCIS.

#### SAMMANFATTNING

Vår studie identifierar PDGFRb som en potentiellt prediktiv markör för nyttan av strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi för DCIS. Valideringsstudier och experimentella analyser för att beskriva den underliggande biologin är

våra prioriterade framtida uppgifter, tillsammans med utveckling av en digitaliserad bedömningsmetod för stromalt PDGFRb-uttryck. Vi hoppas att dessa ansträngningar kan etablera PDGFRb som en ny, kliniskt relevant biomarkör för kvinnor med DCIS och samtidigt identifiera målproteiner relaterade till strålningsresistens, vilka kan leda till nya behandlingsstrategier.

#### REFERENSER:

1. Strell C, Folkvaljon D, Holmberg E, Schiza A, Thurffjell V, Karlsson P, et al. High PDGFRb Expression Predicts Resistance to Radiotherapy in DCIS within the SweDCIS Randomized Trial. *Clin Cancer Res*. 2021 Jun 15;27(12):3469–77.
2. Sørum R, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Trends in incidence of ductal carcinoma in situ: The effect of a population-based screening programme. *The Breast*. 2010 Dec 1;19(6):499–505.
3. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3613–8.
4. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*. 2019;121(4):285–92.
5. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013 Jun;108(11):2205–40.
6. Krisnawan VE, Stanley JA, Schwarz JK, DeNardo DG. Tumor Micro-environment as a Regulator of Radiation Therapy: New Insights into Stromal-Mediated Radioresistance. *Cancers*. 2020 Oct;12(10):2916.
7. Park CC, Zhang HJ, Yao ES, Park CJ, Bissell MJ. Beta1 integrin inhibition dramatically enhances radiotherapy efficacy in human breast cancer xenografts. *Cancer Res*. 2008 Jun 1;68(11):4398–405.
8. Mantoni TS, Lunardi S, Al-Assar O, Masamune A, Brunner TB. Pancreatic stellate cells radioprotect pancreatic cancer cells through  $\beta$ 1-integrin signaling. *Cancer Res*. 2011 May 15;71(10):3453–8.
9. Sizemore GM, Balakrishnan S, Thies KA, Hammer AM, Sizemore ST, Trimboli AJ, et al. Stromal PTEN determines mammary epithelial response to radiotherapy. *Nat Commun [Internet]*. 2018 Jul 17 [cited 2019 Mar 11];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6050339/>
10. Strell C, Paulsson J, Jin S-B, Tobin NP, Mezheyski A, Roswall P, et al. Impact of Epithelial-Stromal Interactions on Peritumoral Fibroblasts in Ductal Carcinoma in Situ. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Sep 1;111(9):983–95.

CARINA STRELL, DOCENT, FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET OCH INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, CARINA.STRELL@IGP.UU.SE

