

Miljön där tumören uppstår kan

Miljön som bröstcancer uppstår i – både patientens kroppsform, tumörens storlek och cancerspecifika proteiner – samverkar och har betydelse för prognosen. Det visar en studie som nyligen publicerats i *Translational Oncology*. Här beskriver **Christopher Godina**, doktorand vid Lunds universitet, hur den nya kunskapen ytterligare kan stärka den precisionsbaserade vården vid bröstcancer.

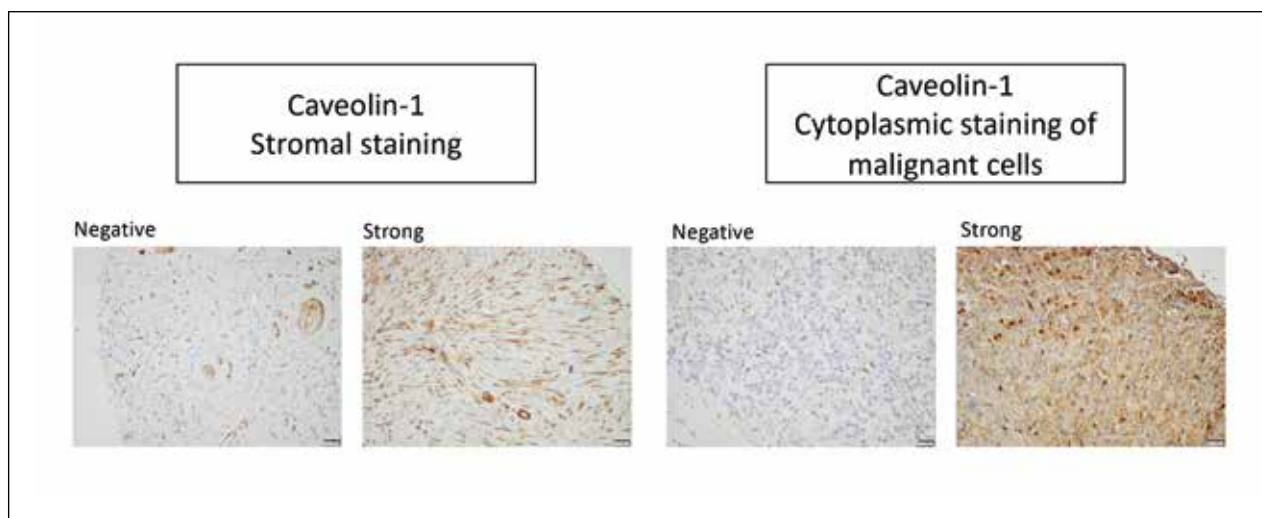


påverka prognos vid **bröstcancer**

Ungefär var tionde kvinna i Sverige kommer att insjukna i bröstcancer under sin livstid¹. Stora framsteg inom diagnostik och behandling har lett till att överlevnaden hos bröstcancerpatienter förbättrats under de senaste årtiondena. Trots det får fortfarande en betydande andel av patienterna återfall². För att ytterligare förfin

och förbättra behandlingen av bröstcancer behövs nya markörer som tillsammans med redan etablerade tumörmarkörer (östrogen receptor (ER), HER2, etc) bättre kan förutspå vilka bröstcancerpatienter som får återfall och därigenom ytterligare individualisera behandlingen³. Under många år har flertalet studier fokuserat på tumörens och tu-





Figur 1.

/// Ett relativt outforskat område är hur cancercellernas omkringliggande miljö kan påverka prognosen i bröstcancer, exempelvis genom att påverka hur läkemedel vid behandling av bröstcancer tas upp och orsakar celledöd hos cancerceller.

mörcellernas egenskaper och dess betydelse för prognosen³. Baserat på tumörens egenskaper har flera prognostiska markörer och index framställts men få används kliniskt³.

OUTFORSKAT OMRÅDE

Ett relativt outforskat område är hur cancercellernas omkringliggande miljö kan påverka prognosen i bröstcancer, exempelvis genom att påverka hur läkemedel vid behandling av bröstcancer tas upp och orsakar celledöd hos cancerceller. Tidigare uppmärksammas forskning vid Lunds universitet har visat att ett specifikt protein, Caveolin-1, i cellstudier har betydelse för upptag av cancerläkemedel (Trastuzumab-Emtansin) i bröstcancer⁴. Caveolin-1 har en mängd olika cellulära funktioner och sitter i kolesterolrika cellmembran i kroppens alla celler^{5,6}. I cellmembranet deltar Caveolin-1 i transporten av olika ämnen och spelar en viktig roll vid reglering av cellsignalering^{5,6}. Caveolin-1 beskrivs som en viktig regulator av samspelet mellan tumörceller, dess omgivande celler och patienten^{5,6}. Caveolin-1 finns uttryckt både i tumörceller och i omgivande celler, så kallade

stromala celler, se figur 1. Caveolin-1 ses som en typisk markör för just stromala celler som har omvandlats till cancerassocierade fibroblaster efter att ha kommit i kontakt med tumörceller⁷.

Det finns få studier gjorda på Caveolin-1 i större patientmaterial. För att studera betydelsen av Caveolin-1 och dess samspel med tumören och tumörens omgivning i relation till prognos gjordes denna studie.

Vår studie bygger på en kohort bestående av cirka 1 000 bröstcancerpatienter som opererats vid Skånes Universitetssjukhus i Lund 2002–2012. I patienternas tumörer utvärderades uttrycket av Caveolin-1 både i tumörcellerna och i de omgivande stromala cellerna med immunohistokemisk metod^{4,8}.

KROPPSMÅTT DOKUMENTERADES

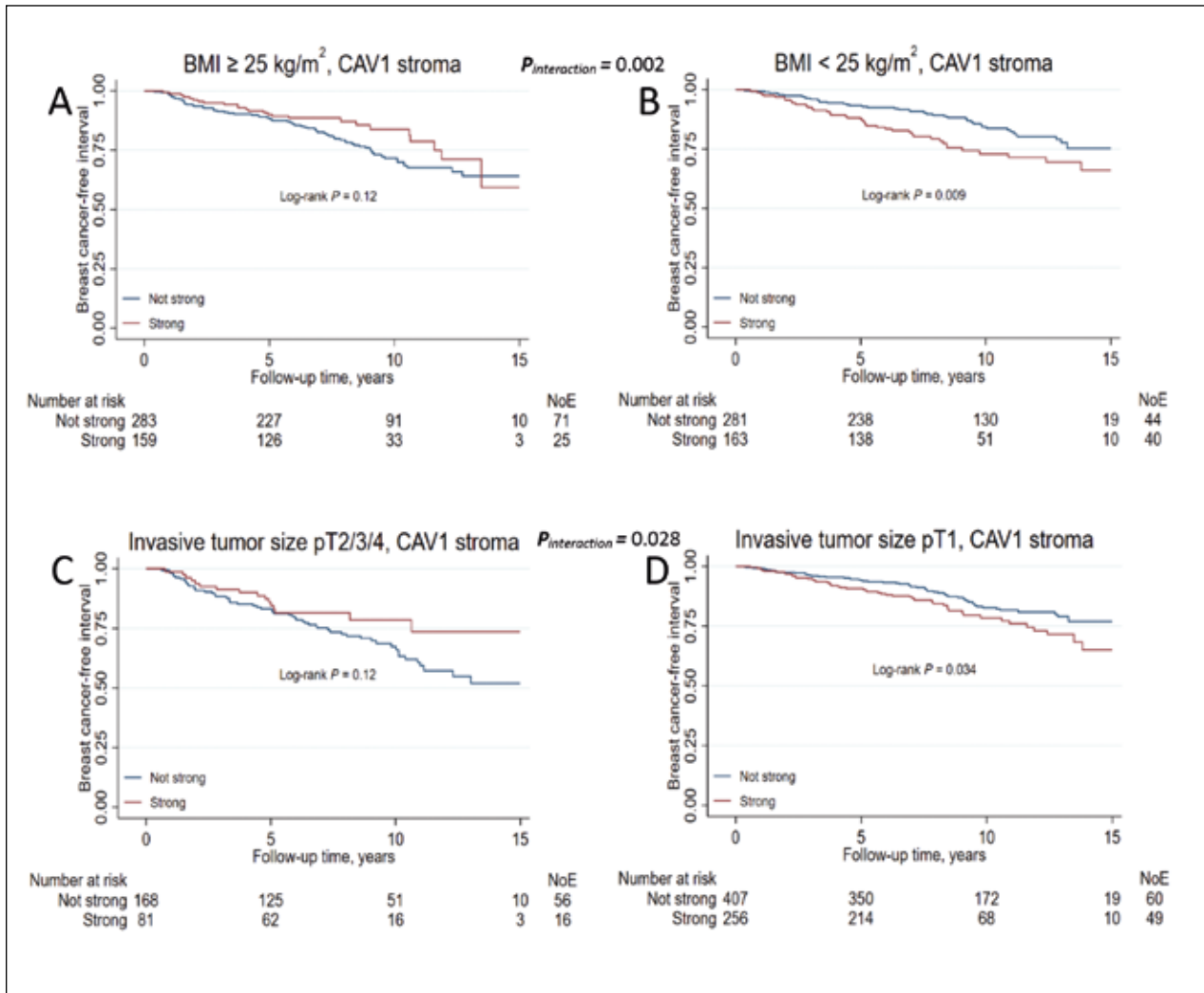
Patienternas kroppsform, däribland vikt, längd och midjemått mättes preoperativt vid inklusion i studien och samtidigt fick patienterna även svara på en enkät gällande livsstilsfaktorer. Ytterligare data om patienternas tumör, behandling, återfall, och död hämtades från journaler, patologirapporter och re-

gister. Därefter har patienterna följts i upp till 15 år. Den insamlade datan analyserades statistiskt och vi undersökte huruvida Caveolin-1 som ensam markör eller i samspel med tumörstorlek och patientens kroppsform var prognostiskt för flera typer av utfall. I analyserna har vi tagit hänsyn till andra förväxlingsfaktorer som kan påverka prognosen, såsom ålder, tumörens egenskaper, eventuell spridning till lymfkörtlar och adjuvanta behandlingar.

Uttrycket av Caveolin-1 i tumörceller och tumörens stromala celler var inte kopplade till varandra. De tumörer som uttryckte Caveolin-1 i tumörceller hade oftare aggressiva egenskaper såsom till exempel ER-negativitet och högre histologisk grad. Tvärtom hade de tumörer vars omgivande stromala celler starkt uttryckte Caveolin-1 oftare mindre aggressiva egenskaper, till exempel ER-positivitet.

När vi studerade samspelet mellan Caveolin-1 och den omgivande miljön fann vi att om patienten var normalviktig (BMI <25 kg/m²), var det gynnsamt att ha lite, eller inget, Caveolin-1 i tumörens stromala celler, då det var kopplat till mindre risk för återfall. Det var dock tvärtom hos överviktiga patienter (BMI ≥25 kg/m²), se figur 2. Liknande resultat fann vi gällande tumörstorlek, det vill säga att ha lite, eller inget, Caveolin-1 i tumörens stromala celler hos små tumörer förutsådde en god prognos, men motsatsen sågs hos patienter med större tumörer (invasiv tumörstorlek >20 mm). Vi undersökte även om Caveolin-1 var kopplat till lokalregionalt

••• bröstcancer



Figur 2.

återfall, vilket det finns få prognostiska markörer för. Vi fann att ett starkt uttryck av Caveolin-1 i tumörens stromal celler var kopplat till en ökad risk för lokalregionala återfall i bröstcancer och om Caveolin-1 var uttryckt i tumörcellerna förutspådde det ökad risk för metakron kontralateral bröstcancer.

TUMÖRMILJÖN KAN GE SVAR

Sammantaget visar den aktuella studiens resultat vikten av att sätta tumören i sitt sammanhang samt hur förståelse mellan tumör och dess värd kan ge ytterligare prognostisk information. Våra resultat tyder också på att tumörens miljö kan ge svar på vilka patienter som har högre risk för lokala eller regionala återfall. Det är inte otänkbart att när tumörens omkringliggande miljö är gynnsam för tumörutveckling, något som stromalt Caveolin-1-uttryck tycks representera, skul-

le denna miljö kunna predisponera cancer celler att ånyo etablera sig i bröstvävnaden.

Caveolin-1 är verksamt inom flera viktiga processer, bland annat svar på hypoxi i tumören, fettstymetabolism, epitelial-mesenkymal omvandling, reglering av cellcykeln, som alla bidrar till bröstcancerens förmåga att invadera och metastasera till annan vävnad^{4,6}. I och med att Caveolin-1 är av vikt i flera olika signalvägar och cellprocesser är det ett protein vars effekt är starkt bundet till celltyp och vilken miljö den befinner sig i, något denna studie stöder. Gällande samspelet mellan tumör, Caveolin-1, och BMI så är det känt att Caveolin-1 spelar en viktig roll i funktionen hos adipocyter (fettceller), där uttrycket av Caveolin-1 är nödvändigt för att adipocyterna ska kunna ta upp och lagra fettstym⁹. När Caveolin-1 inte finns uttryckt eller enbart lågt uttryckt i adipocyter utveck-

las en metabol dysreglering i fettvävnaden liknande det metabola syndromet⁹. Det metabola syndromet spelar en viktig roll i utveckling av bröstcancer och för prognosen. Möjligtvis kan inflammation spela en roll här eftersom både Caveolin-1 i tumörer och ett högt BMI liksom det metabola syndromet har kopplats till just inflammation och inflammatoriskt svar¹⁰. Det är möjligt att Caveolin-1 kan mediera tumörens svar på obesitasorsakad inflammation i den omgivande bröstvävnaden.

Sammanfattningsvis tyder resultaten i vår studie på vikten av att ta mer hänsyn till patientens karakteristika, inte bara tumörens egenskaper. Miljön som cancer cellerna befinner sig i skiljer sig åt hos varje enskild patient på flera sätt, till exempel vad gäller inflammationsgrad i kroppen och de omgivande cellerna i bröstet. Mängden av Caveolin-1 kan påverkas av redan godkända läkemedel,



men här behövs mer studier då det är oklart vilken effekt dessa ger vid bröstcancer¹. Vidare forskning behövs för att se om Caveolin-1 har samma prognostiska roll i andra kohorter av bröstcancerpatienter för att validera fynden. Därtill behövs mekanistiska studier som vidare utforskar förhållande mellan adipocyter, Caveolin-1, tumörmiljö och bröstcancer. Resultatet i denna studie tyder på att proteinet Caveolin-1 skulle kunna användas som en markör för att ytterligare bättre kunna beräkna prognos för bröstcancerpatienter och ge stöd för behandlingsval.

REFERENSER

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine.* 2017;377(19):1836-46.
3. Kwa M, Makris A, Esteva FJ. Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(10):595-610.
4. Indira Chandran V, Månsson AS, Barbachowska M, Cerezo-Magaña M, Nodin B, Joshi B, et al. Hypoxia Attenuates Trastuzumab Uptake and Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) Cytotoxicity through Redistribution of Phosphorylated Caveolin-1. *Mol Cancer Res.* 2020;18(4):644-56.
5. Patani N, Martin LA, Reis-Filho JS, Dowsett M. The role of caveolin-1 in human breast cancer. *Breast cancer research and treatment.* 2012;131(1):1-15.
6. Simón L, Campos A, Leyton L, Quest AFG. Caveolin-1 function at the plasma membrane and in intracellular compartments in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(2):435-53.
7. Ketteler J, Klein D. Caveolin-1, cancer and therapy resistance. *International journal of cancer.* 2018;143(9):2092-104.
8. Godina C, Indira Chandran V, Barbachowska M, Tryggvadottir H, Nodin B, Visse E, et al. Interplay between Caveolin-1 and body and tumor size affects clinical outcomes in breast cancer. *Transl Oncol.* 2022;22:101464.
9. Pilch PF, Liu L. Fat caves: caveolae, lipid trafficking and lipid metabolism in adipocytes. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(8):318-24.
10. Briand N, Le Lay S, Sessa WC, Ferré P, Dugail I. Distinct roles of endothelial and adipocyte caveolin-1 in macrophage infiltration and adipose tissue metabolic activity. *Diabetes.* 2011;60(2):448-53.
11. Pereira PMR, Sharma SK, Carter LM, Edwards KJ, Pourat J, Ragupathi A, et al. Caveolin-1 mediates cellular distribution of HER2 and affects trastuzumab binding and therapeutic efficacy. *Nat Commun.* 2018;9(1):5137.

CHRISTOPHER GODINA, DOKTORAND, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND VID LUNDS UNIVERSITET, CHRISTOPHER.GODINA@MED.LU.SE



KAROLIN ISAKSSON, DOCENT, SEKTIONEN FÖR KIRURGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND VID LUNDS UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE, KIRURGISKA KLINIKEN, CENTRALSJUKHUSET KRISTIANSTAD, KAROLIN.ISAKSSON@MED.LU.SE



HELENA JERNSTRÖM, PROFESSOR, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND VID LUNDS UNIVERSITET, HELENA.JERNSTROM@MED.LU.SE

