


Höga nivåer av ämnet kollagen IV i blodet kan vara ett tecken på spridd bröstcancer. Det visar en ny avhandling vid Umeå universitet. Höga nivåer av ämnet runt tumören innebär också en sämre prognos. Nivåerna av kollagen IV kan enkelt mätas med blodprov.

”Den goda nyheten är att upptäckten kan innebära att det i framtiden blir enklare att avgöra vilka patienter som löper större risk för återfall i bröstcancer och bör följas upp med tätare intervall, genom att mäta halterna av ämnet i blodet”, skriver här **Malin Jansson**, forskare vid Umeå universitet.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor och den vanligaste orsaken till cancerdöd hos kvinnor. De flesta kvinnor botas med kirurgi och adjuvant behandling och ofta är prognosen god – tioårsöverlevanden i Sverige är nästan 88 procent¹. Några kvinnor kommer dock, trots behandling, att utveckla metastaserad sjukdom, och hos en del patienter är sjukdomen metastaserad redan vid diagnos. I dagsläget finns ingen botande behandling för dessa kvinnor vilket innebär att de kommer att avlida i sin sjukdom. 2020 avled 1 330 kvinnor i Sverige i bröstcancer¹. För att styra val av behandling samt förutspå risk att återfalla i bröstcancer använder man sig av olika patient- och tumörrelaterade faktorer som till exempel tumörstorlek, lymfkörtelstatus, fjärrmetastaser, histologisk grad, ålder, östrogenreceptoruttryck (ER), progesteronreceptoruttryck (PR), HER2 och celldelningshastighet (Ki67). De senaste åren har genexpressionsanalyser gett möjlighet till ett nytt sätt att klassificera brösttumörerna. Det nya klassificeringssystemet delar in brösttumörerna i fem olika molekylära subgrupper (Luminal A lik, Luminal B lik (HER2 negativ), Luminal B lik (HER2 positiv), HER2-positiv och trippelnegativ)², och det ger ytterligare vägledning för prognosbestämning och val av behandlingar.





Blodprov

kan visa risk för
spridd bröstcancer

– Kollagen IV som en tumörmarkör vid bröstcancer



Patienter som visar sig ha en högre risk för att utveckla metastaserad sjukdom bör om möjligt erbjudas en ännu mera aggressiv behandling och efter avslutad behandling, följas upp med tätare intervall.

STORT BEHOV AV MARKÖRER

Trots ett modernt klassificeringssystem som ger möjlighet till en skraddarsydd behandling, återfaller och avlider patienter fortfarande i bröstcancer. Nya biologiska markörer som är ännu bättre på att förutspå vilka patienter som kommer att utveckla metastaserad sjukdom och vilka patienter som inte gör det behöver hittas. Patienter som visar sig ha en högre risk för att utveckla metastaserad sjukdom bör om möjligt erbjudas en ännu mera aggressiv behandling och efter avslutad behandling, följas upp med tätare intervall.

Bröstkörteln är uppbyggd av körtelvävnad, fett och olika typer av celler. Mjölkgångarna i bröstkörteln består av ett inre lager av luminala epitelceller som producerar mjölk vid amning, samt ett yttre lager av kontraherande myoepiteliala celler. Det yttre lagret omges av ett basalmembran som separerar mjölkgångarna från omgivande vävnad³. Basalmembranet och den omgivande vävnaden i bröstet kallas stroma. I stromat finns olika typer av celler (makrofager, fibroblaster, mastceller, röda och vita blodkroppar) samt molekyler som bildar ett nätverk. Stromat behövs för att upprätthålla bröstets stabilitet och arkitektur men påverkar också celltillväxt, proliferation, migration och apoptos⁴. Historiskt sett har den maligna epitelcellen varit i fokus vad gäller bröstcancerforskningen, men fler och fler studier har kunnat visa att även stödjevavnaden, stromat i bröstet, deltar aktivt i bröstcancerutvecklingen och i tumörprogressionen⁵. Kollagen IV finns rikligt i basalmembranet runt mjölkgångarna och består av sex olika α -kedjor som byggs samman till heterotrimerer⁶. Kollagen IV har visat sig vara viktig vid sårsläkning, men också vid bröstcancerutvecklingen då nedbrytning av basalmembranet är ett av de första stegen vid tumörinvasion⁷. Studier har visat att kollagen IV inte bara uttrycks i basalmembranet utan dessutom i tumörstromat i olika cancerformer, och kan stimulera celledning, migration samt förhindra apoptos av cancercellerna⁸.

FRÅGA: KAN FÖRUTSPÅ RISK?

Eftersom kollagen IV har viktiga effekter vid cancerutveckling, har nivåer av kollagen IV i stromat i bröstcancer studerats, för att se om olika nivåer kan förutspå en mera aggressiv sjukdom och högre risk att utveckla fjärrmetastaser. För att göra detta användes en kohort av kvinnor med tumörer <15mm som diagnostiserats med bröstcancer mellan åren 1986 och 2004 i Uppsala – Västerås. Det fanns inga exklu-

sionskriterier och kohorten innehåller 1 395 patienter. Data är uthämtat från patientjournaler vartannat år, senaste gången 2019.

Nivåerna av kollagen IV i stromat analyserades med immunohistokemi. Med tanke på att kollagen IV uttrycks i basalmembranet exkluderades patienter med ductal cancer in situ (DCIS) och invasiva tumörer som innehöll DCIS (n=539) för att minska risken att få falskt förhöjda nivåer av kollagen IV eftersom basalmembranet är kvar och intakt vid DCIS. I vissa fall var färgningen med immunohistokemi inte tillfyllest varför dessa patienter också exkluderades (n=142). Sammantaget kunde analyser utföras på 714 patienter.

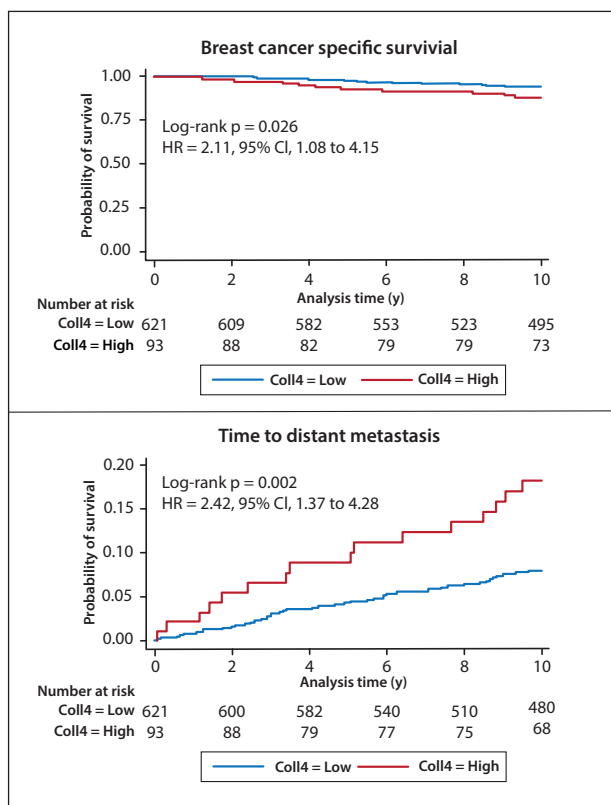
Medelåldern vid diagnos för de kvarvarande patienterna var 60 år och de flesta tumörer hade hittats inom ramen för mammografiscreeningen (65,4%). Patienternas tumörer var oftast små (medelstorlek 12,2 mm) och de flesta tumörer var av Luminal A och B subtyp (36,6 resp. 37,4%), trippelnegativa tumörer utgjorde 7,1% och HER2-positiva 5%. Vid diagnos hade de flesta patienter friska lymfkörtlar i axillen (81,1%).

I frisk bröstkörtelvävnad kunde man se att kollagen IV fanns i basalmembranet runt mjölkgångar och kärl. Inget kollagen IV sågs i stromat i frisk bröstkörtelvävnad. I bröstcervävnad sågs kollagen IV fortsatt i basalmembranet runt kärl, men i basalmembran runt mjölkgångar saknades kollagen IV eller var fragmenterat. I stället sågs kollagen IV i varierande grad i stromat. De flesta patienter hade tumörer med låga nivåer av kollagen IV i tumörstromat och någon korrelation mellan kollagen IV-nivåer och prognostiska markörer (ER, PR, Ki67 eller HER2) kunde inte ses. Medianuppföljningstiden för kvinnorna i kohorten var 11 år och 11 månader. Under de första 10 åren hade 144 (20,2%) patienter dött varav 47 (6,6%) hade avlidit i bröstcancerrelaterade händelser. Kaplan-Meier-kurvor visade att patienter med tumörer med höga nivåer kollagen IV i stromat hade än sämre bröstcancer-specifik överlevnad och en högre risk att utveckla metastaserad sjukdom jämfört med patienter med låga nivåer (p=0,026 resp. 0,002) (Figur 1).

PÅVISAR METASTASERAD SJUKDOM?

Det är möjligt att höga nivåer av kollagen IV i stromat skapar en miljö som gynnar tumören och dess metastasutveckling. Det är tidigare visat att stromainnehållet i den primära tumören och dess metastas liknar varandra⁹. Under tumör- och metastasutvecklingen sker kontinuerligt en nedbrytning och uppbyggnad av omgivande vävnad. Med tanke på att höga nivåer av stromalt kollagen IV verkar gynnande för metastasutveckling samt att primärtumör och metastas är lika i sitt stromainnehåll, vore det intressant att se om kollagen IV finns i blodet hos patienter med primär och/eller metastaserad bröstcancer och om dess fragment kan användas som en tumörmarkör för att påvisa bröstcancer. I dagsläget finns ingen optimal biomarkör för att diagnostisera primär eller metastaserad bröstcancer. CA15-3 används idag i kliniken för att påvisa metastaserad bröstcancer, men CA15-3 har svagheter.

Förhöjd halt av CA15-3 i blodet kan kopplas till spridd bröstcancer, men halten kan vara förhöjd på grund av andra cancerformer och även icke-maligna orsaker¹⁰, och vissa pa-



Figur 1. Bröstcancerspecifik överlevnad (A) och tid till metastaserad sjukdom (B).

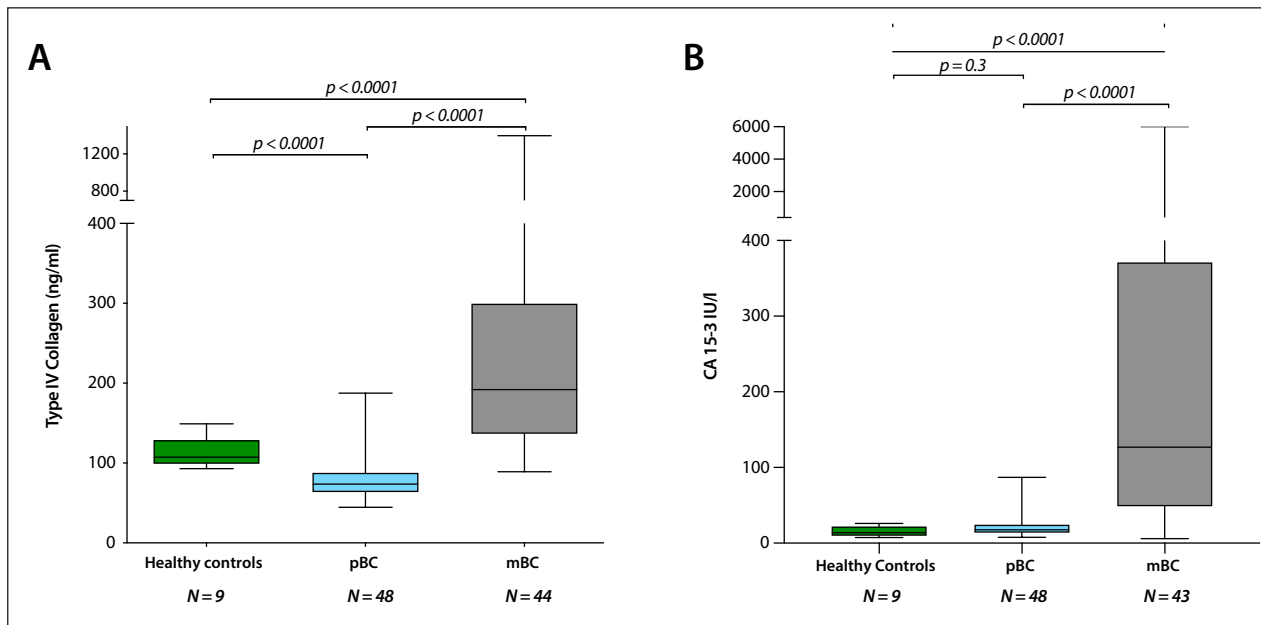
patienter med spridd bröstcancer kan ha låga nivåer av CA15-3. För att titta på om cirkulerande kollagen IV skulle kunna användas som en tumörmarkör för att hitta primär och/eller metastaserad bröstcancer tidigt har Kirurgiska kliniken vid Norrlands universitetssjukhus sedan år 2007 samlat blod från bröstcancerpatienter. Proverna har sparats i Umeå Bröst Biobank och denna biobank innehåller för närvarande prover från cirka 1 500 bröstcancerpatienter. För att få tillgång till blodprover från patienter med metastaserad bröstcancer inleddes ett samarbete med en forskargrupp i Belgien. Ett pilotprojekt startades upp, där cirkulerande kollagen IV-nivåer och

CA15-3 mättes i blodprover från 44 belgiska kvinnor med metastaserad bröstcancer, från 48 svenska kvinnor med primär bröstcancer samt från nio friska kvinnor som skulle genomgå kirurgi för benigna tillstånd. Blodprover togs fyra veckor före kirurgi på friska kontroller och på kvinnor med primär bröstcancer och blodprover från kvinnor med metastaserad bröstcancer tog i samband med start av palliativ behandling. Mätningen av cirkulerande nivåer av kollagen IV gjordes med ELISA-analys och nivåerna av CA15-3 analyserades i Sundsvall, Laboratoriemedicin, med hjälp av electrochemiluminescence.

Patienter med primär bröstcancer selekterades så att gruppen innehöll en jämn fördelning av tumörer från de olika molekylära subgrupperna. Patienter med metastaserad bröstcancer hade oftast tumörer av luminal B och A subtyp. Medianåldern hos friska kvinnor, patienter med primär och metastaserad bröstcancer var 63, 56 respektive 65,5 år. Medianuppföljningstiden för friska kvinnor och patienter med primär bröstcancer var 10 år, och 26,7 månader för patienter med metastaserad bröstcancer. Tio patienter med primär bröstcancer utvecklade fjärrmetastaser varav åtta dog av bröstcan-

” Patienter med metastaserad bröstcancer hade högre halter av kollagen IV i blodet, jämfört med friska kontroller och patienter med primär bröstcancer. Nivån av CA15-3 var också högre hos patienter med metastaserad bröstcancer jämfört med friska kontroller och patienter med primär bröstcancer.





Figur 2. Nivåer av Kollagen IV (A) och CA15-3 (B) i blod hos kontrollpatienter, patienter med primär och metastaserad bröstcancer.

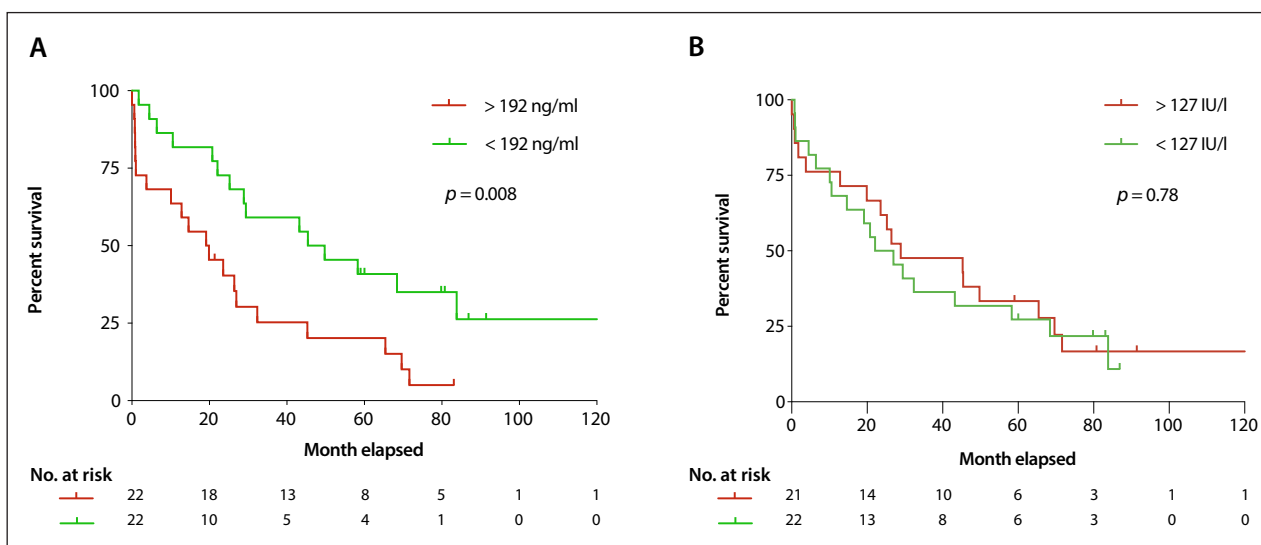
cerrelaterade händelser (16,7%). 36 patienter med metastaserad bröstcancer avled under uppföljningstiden (81,1%).

LOVANDE FÖR FRAMTIDEN

Patienter med metastaserad bröstcancer hade högre halter av kollagen IV i blodet, jämfört med friska kontroller och patienter med primär bröstcancer. Nivån av CA15-3 var också högre hos patienter med metastaserad bröstcancer jämfört med friska kontroller och patienter med primär bröstcancer (Figur 2). Kontrollpatienterna hade en högre nivå av kollagen IV jämfört med patienter med primär bröstcancer. Detta resultat är svårt att förklara men kan bero på att kontrollpatienterna var få. Genom att dela upp patienter med metastaserad bröstcancer i två grupper, beroende på om de hade högre eller lägre värde av kollagen IV än medianvärdet (medianvärde =192) kunde man se att patienter med metastaserad bröstcancer som hade

höga nivåer av kollagen IV i blodet (>192ng/ml) också hade en sämre prognos än de som hade låga nivåer (<192ng/ml) (p=0,008) (Figur 3).

Medianöverlevnadstiden hos patienter med höga nivåer av kollagen IV var 19,5 månader jämför med 47 månader för patienter med låga nivåer. Samma analys gjordes för CA15-3, (medianvärde = 127 IU/l) men patienter med högre nivåer av CA15-3 än medianvärdet, hade inte en sämre prognos än patienter med lägre nivåer (Figur 3). ROC-analys visade sedermera att kollagen IV var bättre på att skilja mellan primär och metastaserad bröstcancer jämfört med CA15-3 (AUC= 0,97 vs 0,88, p= 0,038). Kollagen IV hade högre sensitivitet än CA15-3 (93,2 respektive 83,7) men lägre specificitet (89,4 respektive 91,3). Det var ingen skillnad i kollagen IV eller CA15-3 nivåer beroende på var metastasen var lokaliserad (skelett eller lever).



Figur 3. Överlevnadskurvor för hög respektive låg nivå av kollagen IV (A) och CA15-3 (B) hos patienter med metastaserad bröstcancer.

Sammantaget visar detta att höga nivåer av kollagen IV i stromat i primärtumören korrelerar till en sämre bröstcancerspecifik överlevnad och en högre risk att utveckla metastaserad sjukdom. Dessa resultat är lovande inför framtiden och kollagen IV i stromat i primär bröstcancer skulle potentiellt kunna ses som en markör för en aggressiv sjukdom och en högre risk för att utveckla metastaserad bröstcancer. Analyser av kollagen IV i blod visar att patienter med metastaserad bröstcancer har högre nivåer av kollagen IV i blodet jämfört med patienter med primär bröstcancer och friska kontroller, och kollagen IV är bättre än CA15-3 på att skilja patienter med primär bröstcancer från de med metastaserad bröstcancer. Patienter med metastaserad bröstcancer och höga nivåer av kollagen IV har också en sämre prognos. Kanske kan kollagen IV i framtiden mätas i blod och användas som en tumörmarkör för att påvisa metastaserad bröstcancer och hos de patienter med metastaserad sjukdom kan kollagen IV ge vägledning i att föreslå patientens prognos.

1. CANCERFONDEN, https://www.cancerfonden.se/om-cancer/statistik/brustcancer?gclid=Cj0KCQiAwJWdBhCYARIsAJc4idApekZEzenZdYUBP-hwPd84WQF_09YXc_rLw_9SvBK9HunVI1M-PlaAgL-HEALw_wcB, in Statistik bröstcancer. 2022.

2. Sorlie, T., et al., Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(19): p. 10869-74.

3. Geddes, D.T., Inside the lactating breast: the latest anatomy research. J Midwifery Womens Health, 2007. 52(6): p. 556-63.

4. Kass, L., et al., Mammary epithelial cell: influence of extracellular matrix composition and organization during development and tumorigenesis. Int J Biochem Cell Biol, 2007. 39(11): p. 1987-94.

5. Place, A.E., S. Jin Huh, and K. Polyak, The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. Breast Cancer Res, 2011. 13(6): p. 227.

6. Nakano, S., et al., Differential tissular expression and localization of type IV collagen alpha1(IV), alpha2(IV), alpha5(IV), and alpha6(IV) chains and their mRNA in normal breast and in benign and malignant breast tumors. Lab Invest, 1999. 79(3): p. 281-92.

7. Theocharis, A.D., et al., Extracellular matrix structure. Adv Drug Deliv Rev, 2016. 97: p. 4-27.

8. Ohlund, D., et al., Type IV collagen stimulates pancreatic cancer cell proliferation, migration, and inhibits apoptosis through an autocrine loop. BMC Cancer, 2013. 13: p. 154.

9. Whatcott, C.J., et al., Desmoplasia in Primary Tumors and Metastatic Lesions of Pancreatic Cancer. Clin Cancer Res, 2015. 21(15): p. 3561-8.

10. Colomer, R., et al., Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. Breast Cancer Res Treat, 1989. 13(2): p. 123-33.

MALIN JANSSON, SPECIALISTLÄKARE I KIRURGI VID NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS OCH FORSKARE VID UMEÅ UNIVERSITET, MALIN.JANSSON@UMU.SE



NT-rådet rekommenderar¹

JEMPERLI

dostarlimab

En immunterapi för patienter med recidiverande eller avancerad endometrie cancer med dMMR/MSI-H²

Testa dMMR/MSI-H för att identifiera patienter som är lämpliga för behandling med JEMPERLI

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

JEMPERLI (dostarlimab), 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 500mg. Rx, EF, ATC-kod: L01FF07, Monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat. **Indikationer:** JEMPERLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometrie cancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling. **Dosering:** Rekommenderad dos som monoterapi är 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler. Behandlingen bör fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår. Behandling med JEMPERLI ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. **Varningar och försiktighet:** **Immunrelaterade biverkningar** Immunrelaterade biverkningar, som kan vara allvarliga eller dödliga, kan förekomma hos patienter som behandlas med antikroppar som blockerar programmerat celledödsprotein-1/

programmerad död-ligand 1 (PD-1/PD-L1), inklusive dostarlimab. Immunrelaterade biverkningar kan förekomma i alla organ eller vävnader och uppträder vanligen under behandling med PD1/PDL1-blockerande antikroppar, men symtomen kan också visa sig efter avslutad behandling **Infusionsrelaterade reaktioner** Dostarlimab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner som kan vara allvarliga (se avsnitt Biverkningar). Vid allvarliga (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och behandlingen sättas ut permanent. För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2022-12-15. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00, se.gsk.com. Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

dMMR=deficient mismatch repair; MSI-H=hög mikrosatellitinstabilitet.

Referenser: 1. NT-rådets rekommendation för PD-(L)1-hämmare. Janusinfo. 2. JEMPERLI (dostarlimab). Produktresumé.



Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
©2023 GSK eller dess licensgivare.
PM-SE-DST-ADVT-220006, 202302

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, se.gsk.com

Jemperli
(dostarlimab)