

Onkologi i sverige

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård



SCAN-B-projektet - utvecklar nya diagnostiska test

Translationell forskning vid lungcancer

Kirurgi förbättrar prognosen vid levermetastaser

GIST – en behandlingsöversyn

••• forskning





SCAN-B-PROJEKTET

Forskning som utvecklar nya diagnostiska

BRÖSTCANCERTEST

SCAN-B är ett omfattande forskningsprojekt i Sydsverige som samlar in och studerar bröstcancerprover som hämtats från den kliniska vardagen. Målet är att utveckla nya diagnostiska test för att kunna bedöma bröstcancerens aggressivitet och välja rätt behandlingsstrategi för den enskilda patienten. Här presenterar **Åke Borg**, professor i experimentell onkologi vid Lunds universitet och medlem i styrgruppen för forskningsprojektet.

SSCAN-B-projektet (South Sweden cancerome analysis network – breast) är ett nyligen startat forskningsprojekt i Sydsverige där ett mycket stort populationsbaserat material av bröstcancer kommer att studeras. Ett långsiktigt mål är att implementera resultat från moderna molekylärbiologiska tumöranalyser i vården av bröstcancerpatienter.

SCAN-B involverar forskare och klinisk personal vid Lunds universitet, CREATE Health, SCIBLU Genomics, RCC-syd, Sydsvenska bröstcancergruppen och de sju sjukhus i Södra sjukvårdsregionen (Malmö, Lund, Helsingborg, Kristianstad, Halmstad, Växjö och Karlskrona) där man diagnostiserar,

opererar och behandlar patienter med bröstcancer. SCAN-B-projektet har möjliggjorts av ett forskningsanslag från Fru Berta Kamprads stiftelse i november 2009. Sedan oktober 2010 erbjuds bröstcancerpatienter över hela Sydsverige förtjänt inklusion i projektet.

Målet med SCAN-B är att utveckla nya diagnostiska test som kan användas för att bedöma bröstcancerens aggressivitet och för att i olika kliniska situationer välja rätt behandlingsstrategi för den enskilda patienten.

HETEROGEN SJUKDOM

Det har länge varit känt att bröstcancer är en kliniskt heterogen sjukdom som karakteriseras av allt från snabbt pro-

gressivt förlopp till långvarig indolens med sena recidiv, eller av bot efter primär behandling. Den primära kirurgins omfattning, tumörens utbredning och vissa tumörbiologiska egenskaper är faktorer som påverkar val av tilläggsbehandling som syftar till att utplåna eventuellt förekommande mikrometastaser och systemisk sjukdom.

Det är också helt klart att tilläggsbehandling ofta leder till en förbättrad prognos, men värdet av de i dag använda metoderna för att förutsäga sjukdomsprevalens (prognosfaktorer) är begränsade. Det gäller även de biomarkörer (prediktiva faktorer, framförallt ER, PR och HER2) som i dag används i syfte att välja den bästa tilläggsbehandlingen till de patienter som har nytta av den. Detta har lett till kliniska rutiner där man överbehandlar många fall där kirurgi egentligen ensamt var kurativ, eller till en otillräcklig behandling av patienter med okänsliga och resistent tumörer.

Senare års forskning understryker det faktum att bröstcancer även är biologiskt heterogen och kan indelas i ett flertal undergrupper, baserat till exempel på specifika profiler av genuttryck eller genomiska förändringar. Nya metoder möjliggör en mer exakt kartläggning av aktiva signalvägar och av genomiska strukturer för diagnostiska test. Denna typ av kartläggning kan på sikt bana väg för fler riktade terapier.

Det behövs dock ytterligare forskning inom dessa områden och upprättande av nya rutiner för provtagning, analys och kommunikation av resultat innan ny kunskap kan användas rutinmässigt inom sjukvården. I SCAN-B-projektet får dagens bröstcancerpatienter möjligheten att bidra till denna forskning, som syftar till ett förbättrat omhändertagande av framtida patienter.

NY INFRASTRUKTUR FÖR PROV

Patienter med ny bröstcancerdiagnos informeras från och med oktober 2010 om SCAN-B-projektet av bröstsjuksköterskor och läkare vid de sju bröstmottagningar i den södra sjukvårdsregionen. De som samtycker får en speciell remiss för blodprovstagning i samband med rutinprovtagning vid klinikens provtagningsenhet. Operation genomförs sedan enligt sedvanliga rutiner.

Omedelbart efter att bröstpreparatet tagits ut transporteras det med remiss, skyndsamt och nerkyllt till avdelningen för klinisk patologi där en patolog, när rutindiagnostiken så medger, tillvaratar färsk bitar av representativ tumörvävnad för SCAN-B, innan formalinfixering sker för sedvanlig histopatologi och im-

med anonyma streckkoder, allt enligt godkännande av Regionala etikprövningsnämnden, av Regionalt biobankcentrum och av datainspektionen. Deltagande i SCAN-B eller resultat av analyser som genereras inom projektet påverkar i dag inte den behandling som ges till den enskilda patienten.

”En viktig uppgift i SCAN-B är att definiera prognostiska faktorer som med hög säkerhet kan beskriva en lågriskgrupp av patienter som kan besparas biverkningstygnd tilläggsbehandling.”

munfärgningar. Tumörprovet kan också utgöras av grovnålsbiopsier tagna inför start av primär medicinsk terapi (neoadjuvant behandling). Färsk tumörvävnad förvaras i skyddande enzyminaktiverande och RNA-stabiliserande lösning och skickas med dagliga rutintransporter till SCAN-B-laboratoriet i Lund.

Tumörprovets representativitet avseende cancerceller kontrolleras, och vävnaden processas för extraktion av RNA och DNA (och protein) med standardiserade protokoll, varefter nukleinsyrornas mängd och kvalitet mäts och dokumenteras. DNA extraheras även ur matchande blodprov. Avsikten är att bygga upp en rutin som möjliggör mottagande och kontinuerlig analys av minst 30 inkomna prover per vecka. En målsättning för detta mångåriga projekt är att skapa ett populationsbaserat material av bröstcancer som inkluderar huvudandelen av de 1 500 nya fall av bröstcancer som upptäcks årligen i den södra sjukvårdsregionen.

En avgörande faktor för SCAN-B är också tillgången till kliniska upplysningar från de inkluderade patienterna. Vi kommer att använda data från det kliniska kvalitetsregistret (INCA) för att koppla analysresultat till patologiska och kliniska uppgifter. Vissa uppgifter, till exempel datum för recidivfri överlevnad kommer att samlas in separat från INCA-registret.

All information som insamlas och genereras inom ramen för projektet är sekretesskyddad. Prover hanteras enbart

NY ANALYSEMETODIK

Tumör och blodprover kommer att analyseras med modern sekvenseringsmetodik (Illumina HiSeq2000) och bioinformatik som finns tillgänglig vid SCIBLU Genomics-faciliteten i Lund. Sekvensering av RNA (RNAseq) från tumörvävnad möjliggör omfattande analys av genernas aktivitet (hela ”transkriptomet”). Analysen görs dels kvantitativt, där information om isoformer (alternativa start, slut och splicing av transkriptet) erhålls, men även kvalitativt för kartläggning av genfusioner och sekvensvariationer (inklusive post-transkriptionell editering), både av protein-kodande och icke-kodande transkript.

RNAseq ger således betydligt mer information än de tidigare rådande mikroarraybaserade analyserna, till motsvarande kostnad. Med DNAseq identifieras genomiska rearrangemang, deletioner, duplikationer, genamplifiering, mutationer liksom epigenetiska förändringar (CpG metylering). Helgenomisk analys med hög täckningsgrad (för upptäckt av till exempel subklonala mutationer) är fortfarande krävande i storskalig drift.

DNAseq kan dock göras helgenomiskt med lägre täckning eller för valda delar av genomet (till exempel exoner, eller ett urval av kromosom- eller promotoregioner) som anrikats före sekvensering. Med motsvarande analys av leukocyt-DNA kan de många konstitutionella sekvensvarianterna skiljas från tumorspecifika somatiskt förvärvade förändringar. Dessa tekniker har gett en

helt ny dimension till tumörkaraktäriseringen, där nya applikationer för diagnostik och prediktion kommer växa fram.

Rutinerna vid SCAN-B upprättas för analys i realtid, det vill säga för att på sikt kunna rapportera svar från de molekylära analyserna inom en tidsram som möter de krav som fortsatt postoperativ behandling har.

INLEDANDE STUDIER

SCAN-B kommer att generera ett betydande populationsbaserat material av 1 000-tals bröstcancer där molekylära data kan korreleras till tumörpatologi och en successivt alltmer omfattande klinisk uppföljning. Även retrospektiva material kommer att analyseras inom ramen för SCAN-B och ett sådant material är grunden för den så kallade "Valideringsstudien".

Material hämtas från ABIM-projektet, ett konsekutivt material av bröstcancer, ungefär 500 fall diagnostiserade mellan 2007–2010 i Malmö. Valideringsstudien syftar till att kalibrera och validera de nya RNAseq-analyserna mot existerande biomarkörer: ER, PR, Ki67 (bestämda med immunhistokemi, IHC), HER2 (IHC och SISH) och histologisk grad.

Varje markör bedöms från två olika infärgade snitt av fyra oberoende patologer, via mikroskopi eller scannad bild, varefter alla evalueringar (mer än 4 000) samlas till konsensusvärden ("gold standard") för varje markör och tumör. Genuttryckssignaturer (RNAseq) kan därefter utvecklas för att optimalt förutsäga status för varje biomarkör.

Valideringsstudien har inte för avsikt att försöka ersätta rutinpatologi, utan möjligen komplettera. Den har dock framför allt syftet att skapa en plattform för vidare utveckling av RNA/DNA-signaturer som speglar undergrupper inom varje biomarkör/tumörtyp och som korrelerar med stadium (lymfkörtel- och fjärrspridning), prognos och behandlingssvar.

Studien kan förhoppningsvis efterhand också underlätta förståelsen och acceptansen av de nya analysmetoderna i sjukvårdsrutinen.

FORTSATT STUDIER

SCAN-B skapar, med ett mycket stort populationsbaserat material av bröstcan-

cer och över alla stadier, förutsättningar för en nyanserad biologisk tumörklassificering. Det ger underlag för fortsatta in vitro- och in silico-studier av onkogen signalvägar eller cellulära stresstillstånd (till exempel bristande DNA-reparation) som tumörcellerna blivit beroende av eller känsliga för².

De upparbetade rutinerna för provhantering och analys kan också främja design och genomförande av rationella kliniska prövningar (i neoadjuvant eller adjuvant situation eller för metastaserande sjukdom), där tumörbiologiska faktorer utgör urvalskriterium eller primära markörer för utvärdering av behandlingsrespons.

Exempel kan finnas i HER2-positiv, trippelnegativ, basal-like eller BRCA1/2-associerad bröstcancer, där riktad behandling är under utveckling³. SCAN-B avser även att söka samarbete med andra forskargrupper för att få tillgång till retrospektiva material från behandlingsstudier med konventionella hormonella och cytotoxiska läkemedel, för att hitta undergrupper av patienter som bäst svarar på etablerade regimer.

En viktig uppgift i SCAN-B är också att definiera prognostiska faktorer som med hög säkerhet kan beskriva en lågriskgrupp av patienter som kan besparas biverkningstyngd tilläggsbehandling.

UTVIDGADE KONCEPT

Ett centralt antagande i projekt som SCAN-B är att karakterisering av primärtumörer inte bara ger en bedömning av spridningsrisk, utan även belyser den metastaserande cancers biologiska. Studier med omfattande sekvensering visar att så inte alltid är fallet, då recidiverande cancer kan ha sitt ursprung i en mindre klon av primärtumören och/eller kan ha förvärvat ett stort antal nya mutationer⁴. Detta kan vara en förklaring till oväntat svar på behandling av systemisk sjukdom, som grundas på biomarkörstatus i primärtumören.

För att undersöka mekanismerna vid spridning via lymfatiska och hematogena vägar studerar vi i angränsande projekt genomiska profiler i primärtumör och recidiverande bröstcancer. Detta kan belysa om det från primärtumörens typ går att förutsäga mekanism (linjär eller parallell) för spridning och även aktualisera behovet av utvidgad provtagning

MEDARBETARE I SCAN-B-PROJEKTET

SCAN-B styrgrupp

Niklas Loman, Onkologen, Lund, ordförande, Lisa Rydén, Kirurgen, Lund, Christer Larsson, Labmed, Malmö, Dorthe Grabau, Patologen, Lund, Janne Malina, Patologen, Malmö, Jonas Manjer, Kirurgen, Malmö, Lao Saal, avdelningen för onkologi, Lund, Åke Borg, avdelningen för onkologi, Lund.

SCAN-B anslutna

Cecilia Hegardt, avdelningen för onkologi, Lund, Joyce Carlsson, klinisk kemi, Lund, övrig personal vid Canceromics branch i Lund, övrig bröstcancerbehandlande personal i södra sjukvårdsregionen

ABIM, All Bröstcancer i Malmö, styrgrupp

Christer Larsson, Janne Malina, Jonas Manjer, Martin Rehn, Lenart Bondeson, Ingrid Tengrup, Lotta Lundgren.

Patologer i Valideringsstudien

Dorthe Grabau, Lund, Janne Malina, Malmö, Anna Ehinger, Malmö, Jorma Isola, Tammerfors.

SCAN-B lab

Lao Saal, Cecilia Hegardt, Christel Reuterswärd, Ralph Schulz, Anna Karlsson, Johan Vallon-Christersson, Jari Häkkinen.

BC-blodstudien

Helena Jernström, avdelningen för onkologi, Lund, Märten Fernö, avdelningen för onkologi, Lund.

Hemsidor

SCAN-B http://www.med.lu.se/klinvetlund/canceromics/konsortium/scan_b

Canceromics branch <http://www.med.lu.se/canceromics>

SCIBLU Genomics http://www.med.lu.se/english/klinvetlund/canceromics/core_facilities/sciblu_genomics_facility

CREATE Health <http://www.createhealth.lth.se/>
Regionalt Cancercentrum södra regionen <http://www.skane.se/default.aspx?id=264847>

och analys av metastaser inför val av behandling av progressiv sjukdom⁵.

I ett annat närliggande retrospektivt pilotprojekt (med BC-blod, som också kan knytas till SCAN-B) studerar vi om analys av cellfritt cirkulerande tumör-DNA i plasma kan användas för att postoperativt fastställa kvarvarande spridd tumörsjukdom, följa behandlingsrespons och/eller för tidig diagnostik av asymtomatisk progressiv recidiverande sjukdom.

Analysen bygger på en initial kartläggning av genomiska rearrangemang i primärtumören och utveckling av brottspunktspecifika PCR-test för analys av DNA-extrakt från plasma⁶. Det känsliga testet är således patient/tumör-specifikt, men ytterligare studier och erfarenhet behövs för att bedöma om denna form av diagnostik medför en fördel avseende patientens överlevnad och livskvalitet.

SAMMANFATTNING

SCAN-B är ett omfattande projekt som bygger på aktiv samverkan mellan de deltagande huvudmännen och Sydsven-

ska bröstcancergruppen. Helt centralt för SCAN-B är emellertid det bidrag till projektet som lämnas av enskilda individer i regionen – bröstcancerpatienterna, bröstkirurger, bröstsjuksköterskor, patologer, röntgenläkare, biomedicinska analytiker, onkologer, cancerforskare och andra involverade.

Referenser

1. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet.* 2009;10:57-63.
2. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell.* 2009;136:823-37.
3. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361:123-34.

4. Shah SP, Morin RD, Khattra J, Prentice L, Pugh T, Burleigh A, Delaney A, Gelmon K, Guliany R, Senz J, Steidl C, Holt RA, Jones S, Sun M, Leung G, Moore R, Severson T, Taylor GA, Teschendorff AE, Tse K, Turashvili G, Varhol R, Warren RL, Watson P, Zhao Y, Caldas C, Huntsman D, Hirst M, Marra MA, Aparicio S. Mutational evolution in a lobular breast tumour profiled at single nucleotide resolution. *Nature.* 2009;461:809-13.

5. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:302-12.

6. Leary RJ, Kinde I, Diehl F, Schmidt K, Clouser C, Duncan C, Antipova A, Lee C, McKernan K, De La Vega FM, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA Jr, Velculescu VE. Development of personalized tumor biomarkers using massively parallel sequencing. *Sci Transl Med.* 2010;2:20ra14.

ÅKE BORG, FÖR SCAN-B GRUPPEN, PROFESSOR I EXPERIMENTELL ONKOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, AKE.BORG@MED.LU.SE



När underlivet är i obalans påverkar det hela tillvaron. **REPLENS** är en gel som lindrar klåda, irritation och sveda. Helt utan hormoner. Fortsätt att njuta och ta för dig av livet varje dag!

Finns på Apoteket

Det hormonfria alternativet vid vaginal torrhet.

Balans under livet

Vaginal torrhet kan vara ett besvärande symptom för kvinnor med bröstcancer som behandlas med anti-hormonell terapi. Replens rekommenderas av Svenska Bröstcancergruppen och ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av vaginal torrhet hos kvinnor med bröstcancer som behandlas med aromatashämmare.^{1,2} Replens är en vattenbaserad gel som används var tredje dag för symptomatisk behandling av vaginal torrhet hos postmenopausala kvinnor. För fullständig information se Fass. Replens är ett registrerat läkemedel och finns receptfritt på Apoteket. För ytterligare information se www.Replens.se eller kontakta CampusPharma AB Tel 031-205020, info@campuspharma.se

1. Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer – lokala östrogenbristsymtom 2007. 2. LFN beslut 14 september 2007.

