
Bröstcancer – från en enskild sjukdom till flera distinkta entiteter

MINNA TANNER

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor i Finland liksom i de övriga västländerna. I Finland diagnostiseras årligen cirka 5 000 nya fall av bröstcancer, vilket utgör cirka en fjärdedel av alla cancerfall hos kvinnor. Man har bedömt att ungefär var åttonde kvinna i västländerna drabbas av bröstcancer under sin livstid. Trots det ligger bröstcancer bakom bara 15 procent av alla dödsfall i cancer hos kvinnor. I Finland är prognosen för bröstcancer mycket god, nästan 91 procent av patienterna är vid liv fem år och 85 procent tio år efter diagnosen. Det är dock inte hela sanningen, eftersom endast hälften av bröstcanceråterfallen sker inom fem år och resten fördelas på upp till 25 år efter diagnosen. Allt som allt verkar 80 procent av bröstcancerarna inte återkomma under patientens livstid. Cirka 850 kvinnor avlider dock årligen i bröstcancer, vilket gör sjukdomen till den vanligaste dödsorsaken vid sidan av de alkoholrelaterade dödsfallen bland kvinnor i arbetsför ålder.

Trots att prognosen för bröstcancer nu för tiden generellt är mycket god, kan sjukdomen indelas i flera undergrupper med mycket olika beteende, återfallsrisk och behandlingsmöjligheter. Den viktigaste prognostiska faktorn med avseende på återfall är hur spridd sjukdomen är när diagnosen ställs. Lokal bröstcancer begränsad till bröstet har den bästa prognosen oberoende av sjukdomens biologiska undergrupp. Om bröstcancer har spridits till armhålan är det å andra sidan alltid ett tecken på att cancerceller har kommit in i patientens blodbanan. Då beror patientens prognos på hur bra man lyckas eradikera sjukdomen ur blodbanan med adjuvanta behandlingar, men också på tumörens biologiska egenskaper såsom förmåga att bilda metastaser, samt på hur bra immunsvaret kan förstöra cancerceller i kroppen. Det finns alltså inget omedelbart samband mellan förekomsten av metastaser i armhålan och risken för ytterligare metastasering. Historiska kontroller från tiden före den moderna adjuvanta bröstcancerbehandlingen

visar att bara cirka hälften av de bröstcancer som har sått så kallade cirkulerande cancerceller i blodbanan någonsin manifesteras som metastaserad bröstcancer. Det står alltså klart att bröstcancer inte kan behandlas som en enhetlig sjukdomsentitet, utan den indelas i flera undergrupper som beter sig olika. Dessutom är en del av bröstcancerarna heterogena; de kan alltså innehålla flera undergrupper som beter sig och behandlas på olika sätt.

Bröstcancer kan på rent terapeutiska grunder grovt indelas i tre grupper: hormonpositiva, HER2-positiva och så kallade trippelnegativa bröstcancer. Biokemiskt indelas var och en av grupperna i ett mycket större antal undergrupper som delvis överlappar varandra.

Den vanligaste undergruppen av bröstcancer är den så kallade hormonpositiva typen som utgör cirka 80 procent av bröstcancerfallen. Tillväxtsättet för denna bröstcancer typ är östrogenberoende; den uttrycker således östrogenreceptorn (ER). Tumörerna kan också uttrycka progesteronreceptorer (PgR). Vid behandlingen av dessa tumörer kan hormonella läkemedel användas. Deras verkningsmekanism grundar sig på hämning av syntesen av vävnadsöstrogen (så kallade aromatashämmare) eller på bindning till östrogenreceptorerna så att läkemedlet tävlar med östrogenet om receptorerna (antiöstrogen). Dessa läkemedel kan användas både som adjuvant behandling vid bröstcancer i ett tidigt stadium eller som behandling för spridd

SKRIBENTEN

Minna Tanner, docent i onkologi, är avdelningsöverläkare för kliniska provningsenheter vid Tammerfors universitetssjukhus. Hon är ordförande för Finska bröstcancergruppen.

sjukdom. Hormonpositiv bröstcancer kan grovt indelas i två huvudgrupper, så kallad luminal A-typ och luminal B-typ. Typiskt för luminal A-tumörer är stark hormonreceptorpositivitet med avseende på både ER och PgR och långsam tillväxt. Tumörerna är vanligen väl differentierade så kallade gradus 1-tumörer. Tumörer av luminal B-typ växer snabbare, ER kan vara på lägre nivå än hos luminal A-tumörer, PgR saknas ofta helt, tumörerna är klart snabbväxande och differentieringsgraden är lägre (gradus 2–3). En del av luminal B-tumörerna uttrycker förutom hormonreceptorer också proteinet HER2. Det finns ingen klart definierad gräns mellan tumörer av luminaltyp A och B utan det är fråga om ett biologiskt kontinuum som avspeglar antalet somatiska mutationer i tumörerna. Ju fler somatiska mutationer, desto sämre differentieringsgrad och desto större celldelningsaktivitet. Trots att det inte finns en klar biologisk gräns används ofta en positivitetsprocent på 20 vid ki-67-färgning, som anger tumörens celldelningsaktivitet, för att definiera ett gränsvärde mellan grupperna luminal B och A. Hormonberoende bröstcancer i framskridet stadium kan i dag behandlas också med nya målinriktade läkemedel i kombination med de ovan nämnda hormonella läkemedlen. Till de mest effektiva av dessa målinriktade läkemedel hör hämmarna av så kallat cyklinberoende kinas 4/6 (CDK4/6-hämmare), som verkar vara effektiva vid alla undergrupper av hormonberoende bröstcancer. Det finns åtminstone ännu inte något erkänt test som kan förutsäga effekten av dessa läkemedel. Hämmare av proteinet PI3K verkar å andra sidan enbart ha effekt vid tumörer som har en mutation i detta protein. Forskning pågår också om många andra läkemedel som inriktar sig på specifika mutationer i cancergenerna, och de undersöks i kombination med hormonläkemedel och/eller CDK4/6-hämmare vid hormonpositiv bröstcancer.

Proteinet HER2 är aktivt vid cirka 15 procent av bröstcancerarna, och av dem är färre än hälften också hormonreceptorpositiva (tumör av typ luminal B). HER2 är en tyrosinkinaserceptor i cellmembranet, med en receptordel för tillväxtfaktor utanför membranet och en aktiverande tyrosinkinaserdel på inre sidan av membranet. HER2 ger cancercellerna en tillväxtfördel, och proteinets aktivering kan undersökas antingen genom att färga proteinet och/eller genom att mäta replikeringen av HER2-genen i ett cellprov. HER2-positiv

bröstcancer kan enligt nuvarande uppfattning indelas i åtminstone fyra undergrupper. Undergrupperna har för närvarande klinisk terapeutisk betydelse endast med avseende på om tumörerna är hormonreceptorpositiva eller hormonreceptornegativa. Målinriktade läkemedel mot proteinet HER2 har utvecklats för HER2-positiv bröstcancer. Det första av dessa, HER2-antikroppen trastuzumab, har varit i bruk ända sedan millennieskiftet, först vid utspridd sjukdom och sedan 2005 också som adjuvant behandling. Efter det har HER2-antikroppen pertuzumab introducerats. Den används tillsammans med trastuzumab vid behandling av både tidig och spridd HER2-positiv bröstcancer. Proteinets HER2 kan också angripas med trastuzumabemtasin, som är ett konjugat av antikropp och cytostatika. Medlet används vid utspridd bröstcancer, och det verkar också vara effektivt som adjuvant behandling för patienter med kvarstående sjukdom efter den preoperativa så kallade neoadjuvantbehandlingen. Småmolekylära HER2-tyrosinkinashämmare, såsom lapatinib, kan också användas i kombination med trastuzumab, cytostatika eller hos ER-positiva patienter också med hormonella läkemedel. Det nyaste tillskottet till den adjuvanta behandlingen är HER2-tyrosinkinashämmaren neratinib, som särskilt verkar hindra återfall av hormonpositiv HER2-positiv sjukdom.

Den tredje bröstcancergruppen är de så kallade trippelnegativa tumörerna, som alltså är negativa för ER, PgR och HER2. Dessa tumörer är de mest sällsynta och omfattar färre än tio procent av bröstcancerfallen. Det är en mycket heterogen grupp som består av flera, upp till sju olika sjukdomsentiteter. Den enda gemensamma nämnaren är att dessa bröstcancerar varken kan behandlas med hormonella läkemedel eller med läkemedel mot HER2. Fyra grupper har för närvarande terapeutisk betydelse. Androgenreceptorn (AR) uttrycks i en del av de trippelnegativa tumörerna och den kan ha terapeutisk betydelse i denna undergrupp, som till sina biologiska egenskaper påminner om luminal typ B-tumörerna. I denna undergrupp av bröstcancer har det beskrivits behandlingssvar för antiandrogen, som vanligen används vid behandling av prostatacancer, och nya bättre läkemedel är för närvarande under utveckling. En del av de trippelnegativa bröstcancertumörerna, eller immuncellerna i tumörerna, uttrycker PD-L1-proteiner som deltar i samspelet i immunsvaret. Dessa tumörer är känsliga för läkemedel som modulerar immunsvaret. En del

av de hormon- och HER2-positiva tumörerna är visserligen likartade i detta avseende, men de immunmodulerande läkemedlen, såsom atezolizumab och pembrolizumab, har hittills undersökts bara för trippelnegativ bröstcancer. För andra undergrupper av bröstcancer har studier först nu påbörjats. En del av de trippelnegativa tumörerna påminner om de som förekommer vid hereditär bröstcancer hos bärare av mutationerna BRCA1 eller BRCA2. Det har utvecklats särskilda läkemedel för bröstcancer hos bärare av dessa genmutationer, så kallade PARP-hämmare som drar nytta av en brist i mekanismen för reparation av DNA-skador hos mutationsbärarna. Till en fjärde grupp av trippelnegativa tumörer hör tumörer med snabb celldelning. För dem saknas för närvarande andra behandlingsmetoder än traditionella cytostatika.

Vid bröstcancer undersöks alltså i dag förutom den histopatologiska grunddiagnostiken också ER, PgR, HER2 och ki-67 som utvisar

celldelningsaktiviteten. Det verkar stå klart att diagnostiken de närmaste åren snabbt kommer att utvidgas till att omfatta också bestämning av specifika mutationer och immunologiska parametrar. Behandlingen av bröstcancerpatienter kommer således att bli allt mer individuell.

Minna Tanner
minna.tanner@psph.fi

Inga bindningar

Referenser

1. <https://syoparekisteri.fi/>
2. Harbeck N ja Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-50.
3. Murphy CG. The Role of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2019 May 18; 20(6):52.
4. Loibl S and Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2415-29.
5. Denkert C, Liedtke C, Tutt A och von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2430-42.

Summary

Breast cancer – from one single disease to many distinct entities

A review.