

Forskningsrapport

**Huvudsökande:**

Fredrika Killander
Överläkare, medicine doktor
Skånes Universitetssjukhus, Lunds Universitet

Frågeställning:

Hur kan man skilja ett sent återfall från en ny bröstcancer?

Tre frågor till Fredrika:**Hur kan resultatet av er forskning hjälpa patienterna, rent konkret?**

När en patient som tidigare behandlats för bröstcancer återigen får cancer i samma bröst, kan det vara svårt att avgöra om det är ett återfall, eller en ny cancer.

Det är känt att det är mindre gynnsamt att få ett återfall, än en ny cancer vilket påverkar den efterbehandling som rekommenderas. Vi arbetar för att bättre kunna individualisera behandlingen efter en sådan händelse.

Hur viktigt har stödet från Bröstcancerförbundet varit för er forskning?

Stödet från Bröstcancerförbundet har varit helt avgörande för att kunna få tid att arbeta med att leta journaluppgifter och att arbeta med vävnadsprover.

Vad vill du hälsa alla Bröstcancerförbundets givare?

Stort tack för att ni vill vara med och möjliggöra klinisk forskning!

Fredrikas populärvetenskapliga sammanfattning, finns att läsa på efterföljande sidor för dig som vill läsa mer.

250130

Fredrika Killander överläkare Onkologen, Skånes Universitetssjukhus, med dr Lunds
Universitet

Vetenskaplig rapport till Bröstcancerförbundet för anslag givet 2020

Titel på ansökan: Långtidsuppföljning av SweBCG 91 RT, en randomiserad studie av bröstbevarande kirurgi med och utan postoperativ strålbehandling vid bröstcancer

Syfte och specifik målsättning

Lokalt återfall/recidiv (LR) av bröstcancer ger en ökad risk för både fjärråterfall och ökad dödlighet. LR kan bero på strålresistens, dvs att man inte svarat på strålbehandlingen. Identifieringen av LR försvåras av att ett LR kan vara ett "sant" LR eller en ny primärtumör. Övergripande målsättningen i detta projekt är att kunna särskilja "sanna" LR från nya primärtumörer. För att kunna identifiera denna skillnad kommer vi göra en långtidsuppföljning av en randomiserad studie SWEBCG91 RT eftersom sanna LR tenderar till att komma tidigare och nya primärtumörer senare. Dessa fynd ska vi sedan kombinera med translationella gen och protein uttryck för att hitta profiler som skiljer nya primärtumörer från sanna LR. Vi har följande målsättningar med projektet:

1. Göra en förnyad långtidsuppföljning för att identifiera sena LR
2. Hitta nya gen/proteinprofiler för att särskilja sant LR mot ny primärtumör

Bakgrund

Lokalrecidiv (LR) definieras som återfall av bröstcancer i samma bröst som tidigare primärtumör, och är en viktig händelse vid bröstcancer som associeras med försämrad prognos. För att motverka LR behandlas patienterna med kirurgi och strålbehandling i de flesta fall samt tilläggsbehandlingar beroende på molekyler subtyp och engagemang av lymfkörtlar i armhålan. Strålbehandling ges lokalt mot bröstet eller lokoregionalt dvs. mot bröst och regionala lymfkörtelstationer med målsättningen att minska LR och ge förbättrad överlevnad. De flesta LR uppkommer inom de första 10 åren efter primärtumören. Om en cancertumör uppträder i bröstet långt senare, kan det vara ett sant återfall av bröstcancer men också en ny primärtumör. Med dagens metoder har vi svårt att särskilja vilket av dessa alternativ en patient har drabbats av. En markör som skulle kunna särskilja "sanna" LR mot ny primär skulle få stor klinisk betydelse eftersom vi då kan minska överbehandlingen av de nya primärtumörerna eftersom dessa patienter skulle behandlats med mindre aggressiv behandlingsstrategi. För att kunna hitta sena recidiv och nya primärtumörer behöver patienterna följas under lång tid. För att utvärdera utvecklingen av LR och strålresistens har vi skapat en tissue microarray (TMA) från en randomiserad studie SweBCG91-RT där jag och medsökande Emma Niméus är med i styrgruppen tillsammans med Professor Per Karlsson och statistiker Erik Holmberg från Göteborgs universitet.

Planeringen av den randomiserade studien SweBCG 91 RT påbörjades 1988 i Cancerfondens planeringsgrupp för bröstcancer. Mellan 1991 och 1997 inkluderades 1187 patienter i SweBCG 91-RT (456 i västsvenska regionen, 43 i Uppsala/Örebro och 688 i södra sjukvårdsregionen). Systemisk behandling gavs till ett fåtal patienter, 8 %, i enlighet med regionala riktlinjer. I Uppsala/Örebroregionen avslutades studien efter ett år. En

interrimsanalys genomfördes efter 600 patienter av en oberoende säkerhetskommitté. Andelen bröstrecidiv i ej strålbehandlad arm låg tydligt under den bestämda stoppnivån på 15 %.

Under 1999 monitorerades alla patienternas kirurg- och onkologjournaler och analys av studien startades. En första redovisning presenterades vid San Antonio Breast Cancer Conference år 2000, och en utförlig publikation kom i European Journal of Cancer 2003. Med 5 års uppföljning erhöles en signifikant effekt av radioterapi med en reduktion av LR från 16 % i kontrollgruppen till 4 % hos strålbehandlade patienter. Någon statistisk signifikant överlevnadsskillnad kunde inte påvisas [1].

2010 gjordes en ny journalgenomgång med insamlande av data avseende recidiv och överlevnad klar. Resultatet är publicerat med drygt 15 års median uppföljningstid [2] och visade fortsatt god effekt avseende lokalrecidiv, 23.9 % hos kontroller versus 11.5 % i RT-gruppen, $P < 0.001$, men ingen statistisk signifikant överlevnadsskillnad, 68.4 % versus 71.1 %.

2020 publicerades ett arbete om eventuella sena biverkningar av strålbehandlingen som gavs inom studien. Vi kunde visa att strålbehandlingen var säker, utan ökad kardiell mortalitet eller morbiditet. Vi kunde även hitta originalhandlingar om vilka exakta doser 157 patienter hade fått som vi kunde koppla till utfall i potentiella biverkningar. Detta är unikt, eftersom majoriteten av de artiklar som handlar om sena biverkningar av denna sorts behandling grundar sig på estimerade doser, och inte individuella data [3].

I samarbete mellan Göteborgs Universitet och Lunds Universitet har det samlats ihop vävnad från de inkluderade patienternas tumörer samt vävnad från patienters lokalrecidiv i de fall sådana har uppstått, och skapats en tissue micro array (TMA) där flera projekt har gjorts och är pågående [4, 5]. Hela TMA:n har även analyserats med genexpression data [6, 7].

Arbetsplan

Vi har två målsättningar med vår forskningsplan, vår första målsättning är att göra en förnyad långtidsuppföljning och ny utvärdering av SweBCG 91RT.

Eftersom lokalrecidiv/nya bröstcancrar efter bröstbevarande kirurgi med eller utan radioterapi kan uppstå under lång tid efter avslutad primär behandling är det viktigt att patienterna i SweBCG 91 RT följs under lång tid. 2019 har det gått 28 år sedan randomiseringen i studien startade och det är därför högst angeläget med en förnyad uppföljning och utvärdering.

SweBCG 91 RT-studien är en av de största randomiserade studierna av patienter med lymfkörtelnegativ bröstcancer, och med tidigare uppföljning, vilket ger särskilt goda möjligheter att studera faktorer relaterade till lokala recidiv hos strålbehandlade och kontrollpatienter. Det gäller såväl kliniska och patologiska faktorer som RNA, DNA och proteinmönster. Även prognostiska faktorer för fjärrecidiv kan analyseras i de patientgrupper som inte fått adjuvant medicinsk behandling.

Det primära syftet med uppdateringen är att förlänga uppföljningstiden för att ringa in sena återfall för att kunna jämföra med tidiga återfall. Avseende tidiga och sena recidiv är vår hypotes att sena recidiv är mer sannolika att i själva verket vara nya primärtumörer. Med dagens metoder är det ofta svårt att differentiera mellan LR och en ny primär cancer. Ett recidiv bedöms ha mer allvarlig prognos än en ny primärtumör, och de patienterna blir följaktligen rekommenderade mer omfattande efterbehandling (adjuvant behandling).

Vår andra målsättning blir att med insamlad klinisk information om återfallen koppla dessa data till gen/protein analys där vi ämnar utvärdera gen och proteinprofiler för att särskilja "sanna" LR mot nya primärtumörer. Eftersom vi har vävnad och gen/protein uttryck både från primärtumör och LRet kan vi på så sätt analysera likheten för att få fram en profil för ny primärtumör respektive sant LR. Dessa profiler kan sedan användas för att selektera vilken behandlingsstrategi en patient är i behov av.

Uppföljningen avseende sena recidiv bedöms kunna vara tillräcklig för en publikation i sig, men därutöver stärker en sådan uppföljning kvaliteten på de translationella studier som pågår, och planeras.

Följande arbetsplan kommer att genomföras:

1. Utarbetande av CRF för uppföljningen. Endpoints: lokoregionala recidiv, fjärrecidiv, annan cancer, död, dödsorsak. I CRF ska delar av databasen finnas tillgänglig för att undvika dubbelarbete.
2. Kontakta alla regioner / sjukhus för att få tillgång till journaler.
3. Monitorering planeras omfatta patienternas kirurg- och onkologjournaler samt kontroll av eventuella cytologier och PAD i respektive patologavdelnings register, PAD-nummer. Monitoreringsbesök görs på sjukhus med stort antal inkluderade patienter, journaler från mindre sjukhus tex i Region Skåne kan nås via Regionalt journalsystem.
4. En databas omfattande alla patienter finns sedan föregående studiegenomgång i Lund och analys och statistisk bearbetning för den nya uppföljningen görs där.

Vad kan rapporteras 250129

Punkt 1 är klar. Angående punkt 2 har regler för att få tillgång till patientjournaler skärpts, även för patienter som lämnat samtycke att vara med i en klinisk studie. Vi har därför behövt skriva ny etikansökan. Därutöver har de aktuella regionerna haft sinsemellan olika villkor för tillgång till patientdata, och i ett fall ett helt separat ansökningsförfarande vilket har gjort journalinsamlandet omständligt och långsamt. Av den anledningen är vi inte helt klara, men majoriteten av patientjournalerna är genomgångna igen. Nya händelser har registrerats, men inga data finns att rapportera än.

Parallellt med detta pågår förberedelsearbete med att förfina metod för att extrahera material för RNA sekvensering och masspektrometri ur paraffiniserat material för att kunna jämföra primärtumör med ipsilateral brösthäändelse och arbeta med frågan om en sen händelse i bröstet är ett återfall eller en ny cancer? Det finns diskussioner i gruppen om att extrahera DNA också, men det är inte aktuellt för närvarande.