



# **Informationsblad om PAM50 (Prosigna®) genexpressionsanalysen vid bröstcancer**

- 1. Bakgrund om bröstcancer**
- 2. Molekylära subtyper av bröstcancer**
- 3. Prosigna® (PAM50) molekylära analysen**
- 4. Prosigna® vid Unilabs Sverige**

## 1. Bakgrund om bröstcancer

Bröstcancer är en av de vanligaste dödsorsakerna hos medelålders kvinnor i Sverige.<sup>1</sup> 2016 diagnostiserades 8 923 bröstcancer i Sverige.

Även om benämningen "bröstcancer" antyder en enda sjukdom, är det idag förstått att under denna täckmantel samlar sig flera olika typer av cancerformer som skiljer sig avsevärt med avseende på deras histopatologiska karaktär, typ av rekommenderad behandling och prognos.<sup>2</sup>

Den vanligaste subtypen av bröstcancer är s.k. "hormonreceptor positiva" formen som utgör cirka 70% av alla bröstcancer och som kännetecknas av att de uttrycker receptorerna för könshormonerna östrogen (ER) och progesteron (PR/PGR). Hormonreceptorerna ER och PR är viktiga för cellöverlevnaden och celledningen av dessa bröstcancer celler, vilket gör att antihormonell terapi som blockerar hormonreceptorernas funktion, är den vanligaste behandlingen som patienterna får som tilläggsbehandling.

En annan subtyp av bröstcancer är HER2-positiv bröstcancer. Denna cancertyp använder sig av signaleringen genom tillväxtfaktorreceptorn HER2 för att stimulera sin celledning och cellöverlevnad. Denna biologiska egenskap är anledningen till att terapier som blockerar HER2 receptorn (HER2-riktad behandling) har blivit standardbehandlingen för denna patientgrupp. En tredje grupp av bröstcancer kallas "trippelnegativ" bröstcancer p.g.a. att de saknar uttryck av ER, PR och HER2. Denna grupp behandlas vanligtvis med cellgifter (kemoterapi/cytostatika).

Tabell 1. Subtyper av bröstcancer och deras egenskaper och behandling.

Bröstcancer subtyp	Tumörbiologisk egenskap	Behandling
hormonreceptor positiv	uttryck av ER och PR/PGR	antihormonell terapi (t.ex. Tamoxifen)
HER2-positiv	genamplifiering av HER2 och överuttryck av HER2	anti-HER2 terapi (t.ex. Herceptin)
trippelnegativ	saknar uttryck av ER, PR och HER2	kemoterapi

Bröstcancer upptäcks i de allra flesta fall i tidigt skede innan de ursprungliga cancer cellerna har hunnit sprida sig till andra ställen i kroppen och bildat dottertumörer (metastaser). Det gör att den första behandlingen består av kirurgiskt avlägsnande av tumören. Efter operationen tillkommer vissa av de ovannämnda behandlingar som tilläggsbehandling (dessa kallas även adjuvant behandling, då de "stödjer och förstärker" första behandlingen). Målet med tilläggsbehandlingen är att reducera risken för återfall trots att tumören har bortopererats i sin helhet. Denna risk för sent återfall härstammar

från cancercellernas egenskap att ta sig in i blodkärl och sprida sig till kroppens andra organ innan upptäckt (dessa fåtal spridda cancerceller går inte att visualisera med dagens radiologiska undersökningar). Därtill tillkommer, i de allra flesta fall, strålbehandling av bröstet och i vissa fall även av armhålan.

## 2. Molekylära subtyper av bröstcancer

I början av 2000-talet publicerades de första studierna som visar på biologisk relevanta skillnader i genuttryck mellan olika former av bröstcancer och indelar denna cancer i olika molekylära subtyper. Dessa grundläggande studier har identifierat fyra molekylära subtyper ("intrinsic subtypes") som benämns 1. luminal A, 2. luminal B, 3. HER2-anrikad ("HER2 enriched") och 4. basal-lik bröstcancer.<sup>3-4</sup>

Utifrån denna kunskap har ytterligare genexpressionsanalyser utvecklats som idag även är kommersiellt tillgängliga, se tabell 2.<sup>5</sup>

Tabell 2. Summary of multigeneplatforms utilized to guide adjuvant treatment of early-stage, hormone receptor-positive, HER-2-negative breast cancer.

	<b>21-gene recurrence score/ Oncotype Dx</b>	<b>70-gene assay/ MammaPrint</b>	<b>Breast Cancer Index</b>	<b>PAM50 Risk of Recurrence</b>	<b>EndoPredict</b>
<b>Company</b>	Genomic Health, Redwood City, CA	Agendia, Amsterdam, Netherlands	Biotheranostics, Inc., San Diego, CA	NanoString Technologies, Seattle, WA	Myriad Genetics, Salt Lake, UT
<b>FDA-cleared</b>	No	Yes	No	Yes	No
<b>Central testing</b>	Yes	Yes	Yes	No	Yes
<b>Tissue Requirement</b>	FFPE	FFPE	FFPE	FFPE	FFPE

**Abbreviations: FFPE = formalin-fixed, paraffin-embedded; qRT-PCR = quantitative real-time polymerase chain reaction.**

Syftet med att använda olika analyser är att på ett enkelt sätt kunna kategorisera individuella molekylära subtyper av bröstcancer med tillhörande prognostisk profil som i sin tur snabbt kunna ge vägledning till en mer individanpassad behandling för den enskilda patienten. Denna strategi är särskilt viktig vid val av cytostatikabehandlingen. Rent praktiskt delar molekylära analyser in patienterna med bröstcancer i olika riskgrupper med avseende på deras risk för att utveckla fjärrmetastaser inom en tidsperiod på 5 eller 10 år. Om analysen visar mycket låg risk för fjärrmetastasering kan patienten möjligen undgå tilläggsbehandling med cellgifter.

Gemensamt för alla dessa molekylära analyser är att de kan utföras på formalin-fixerat paraffin-inbäddat material från bröstcancer, vilket alltid finns tillgängligt vid patologiavdelningarna. Det som skiljer sig mellan olika analyser kan vara antal analyserade gener, analysmetoden, status av FDA-godkännande och behovet av kliniska data. De flesta molekylära analyser, förutom Prosigna<sup>®</sup>, utförs på stora centralt kommersiella laboratorier utanför Sverige, som förutsätter att man skickar tumörmaterial utomlands för att analysen kan utföras.

### **3. Prosigna<sup>®</sup> molekylärpatologiska analysen**

I senaste version av Nationella vårdprogram för bröstcancer från 2020 rekommenderas att gen-expressionsanalys bör utföras vid fall av bröstcancer hos kvinnor äldre än 50 år med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling.<sup>2</sup>

#### **Prosigna<sup>®</sup> analysens avsedda användning/syfte enligt produktdatabladet**

Prosigna<sup>®</sup> är en *in vitro*-diagnostisk analys som identifierar genuttrycksprofilen av bröstcancer för att ge information om prognos och patientens risk för fjärrmetastaser.<sup>6</sup> Prosigna<sup>®</sup>-analysen som är FDA-godkänd i USA sedan 2013, utförs i dagsläget av flertal patologilaboratorium i Storbritannien, Danmark, Norge och nu även i Sverige.

Analysen identifierar genuttrycksprofilen med hjälp av RNA som extraherats från FFPE-vävnad (Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded) från brösttumören. Genuttrycksprofilen vägs tillsammans med kliniska variabler för att slutligen identifiera: 1. den molekylära subtypen (luminal A, luminal B, HER2-anrikad, eller basalliknande) och 2. en värdeindikation på sannolikheten för fjärrmetastaser (risk of recurrence score = ROR).<sup>6</sup>

Analysen görs på analysystemet Nano String nCounter<sup>®</sup> Dx med hjälp av FFPE-vävnad från brösttumör som tidigare fått diagnosen invasiv bröstcancer.<sup>6</sup>

#### **Patologens roll vid Prosigna<sup>®</sup>-analysen**

Patologen har en central roll vid denna molekylära analys. I början av processen väljer patologen det mest lämpliga tumörmaterialet som ska användas för analysen. Patologen ansvarar också för inhämtning av klinisk relevant patientdata som behövs för att utföra analysen. Efter analysen har utförts är patologen delaktig i tolkning av analysens resultat.

### Resultatet av Prosigna<sup>®</sup>-analysen

Vid en lyckad analys ger Prosigna<sup>®</sup>-analysen följande resultat:<sup>6</sup>

Resultat	Resultatvärden
Intrinsisk subtyp för bröstcancerexemplaret	Luminal A Luminal B HER2-berikad Basalliknande
Individuell beräkning av sannolikheten för fjärrmetastaser inom 10 år	0-100%
ROR-värde (Risk för återfall)	Heltal på en skala 0-100
Riskkategori	Låg, Medelhög, Hög

- Den intrinsiska subtypen identifieras genom att genuttrycksprofilen för 50 gener jämförs i ett okänt prov med de förväntade uttrycksprofilerna för de fyra intrinsiska subtyperna. Den subtyp som har en profil som är mest lik tilldelas det okända provet.
- ROR-värdet anges som ett heltal på en skala mellan 0 och 100 och är relaterat till en enskild patients sannolikhet för fjärrmetastaser inom tio uppföljningsår för populationen med den definierade populationen för avsedd användning.
- ROR-värdet för två kohorter av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium, jämfördes med fjärrmetastasfri överlevnad efter kirurgi och behandling med fem års adjuvant endokrin behandling följt av fem års observation. Dessa två studier resulterade i en modell som jämför ROR-värdet med sannolikheten för fjärrmetastaser i den testade patientpopulationen som inkluderar ett 95 % konfidensintervall.
- Risk klassificering anges också för att tillåta tolkning av ROR-värdet genom att använda tröskelvärden relaterade till kliniska resultat i testade patientpopulationer.

Tabell 3. Risk klassificering efter ROR-värdet och körtelstatus.<sup>6</sup>

Körtelstatus	ROR-intervall	Riskklassificering
Lymfkörtelnegativ	0-40	Låg
	41-60	Medelhög
	61-100	Hög

#### 4. Prosigna® vid Unilabs Sverige

Unilabs har under senhösten 2019 etablerat ett molekylärpatologiskt laboratorium vid patologi-laboratoriet i Huvudsta, Solna. I slutet av 2019 anskaffades den nödvändiga utrustningen, inklusive analyssystemet Nano String nCounter® Dx, och utrustningen validerades i början av 2020. Efter avslutad verifiering av Prosigna®-analysen erbjuder vi från och med mars 2020 analysen till våra kunder.

Se separat blad för detaljerad information om hur och vilket material som ska skickas för analysen, svarsrutiner m.m.

#### Nyfiken?

Fördjupad information av patolog: [lorand.kis@unilabs.com](mailto:lorand.kis@unilabs.com)

Affärsdialog: Regionchef [helena.gille@unilabs.com](mailto:helena.gille@unilabs.com) alt Försäljningschef [marie.juhlin@unilabs.com](mailto:marie.juhlin@unilabs.com)

#### Referenser

1. Cancer i siffror 2018. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf>
2. Nationellt vårdprogram för bröstcancer. 2020-02-11 Version: 3.0
3. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602.
4. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 11;98(19):10869-74. doi: 10.1073/pnas.191367098. PMID: 11553815; PMCID: PMC58566.
5. Giridhar KV, Liu MC. Available and emerging molecular markers in the clinical management of breast cancer. Expert Rev Mol Diagn. 2019 Oct;19(10):919-928. doi: 10.1080/14737159.2019.1664901. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31498011.
6. Bipacksedel Prosigna® Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay (Prosigna® prognostisk gensignaturanalys för bröst-cancer).