

Analys av tillväxtfaktorer förbättrar behandling av bröstcancer

Av Joachim Mark (docent/överläkare och medicinskt ansvarig för genetikverksamheten), Rigmor Johansson (biomedicinsk analytiker) och Britt-Marie Lundgren (biomedicinsk analytiker). Avdelningen för klinisk genetik i Skövde.

Analys avseende tillväxtfaktorn HER-2/neu ger förbättrade behandlingsmöjligheter för patienter med bröstcancer.

Hos kvinnor är bröstcancer inte bara den vanligaste cancerformen utan även den vanligaste dödsorsaken i åldersintervallet 35–54 år. Sedan lång tid har kemoterapi och strålbehandling ofta adderats till den operativa behandlingen.

Under senare år har nya kemoterapeutiska agens framkommit och förval av behandlingsmetod är det numera viktigt att analysera brösttumörer med avseende på genen för Her-2/neu (c-ERB B2) och dess proteinprodukt.

Onkgen ökar tillväxt

Inom Capio Diagnostik finns screeningmetoder för proteinet uppsatta på samtliga patologiavdelningar (Stockholm, Skövde, Eskilstuna och Östersund). Analyserna avseende genen för Her2/neu har däremot centraliserats till avdelningen för klinisk genetik i Skövde.

Genen HER-2/neu är en onkgen

som kodar för en epitelial tillväxtfaktor av receptortyp lokaliserad till cellernas ytmembraner. Normalt ska det finnas två Her-2/neu gener per cellkärna (en gen från respektive förälder). Vid bröstcancer kan genen förekomma i betydligt fler kopior per kärna och genen sägs då vara amplifierad. Så är fallet i cirka 30 procent av bröstcancerfallen och vanligen är detta associerat med överuttryck av motsvarande receptorprotein.

Denna genamplifiering med tillhörande proteinuttryck leder som regel till att cancercellernas tillväxttakt ökar och därmed cancers aggressivitet och dess benägenhet att metastasera (1).

Analysmetoder för Her-2/neu

Som första steg utförs en immunohistokemisk screeninganalys av receptorproteinets täthet i cancercellernas ytmembraner. Denna täthet bedöms på en arbiträr skala från 0 till 3+ där negativt utfall motsvarar 0 och 1+ och positivt utslag är 2+ och 3+ (Figur 1).

Om den immunohistokemiska analysen ger ett positivt resultat skickas provet vidare till avdelningen för klinisk genetik i Skövde för uppföljande molekylärbiologisk analys med s. k. fluorescens in situ hybridisering (FISH).

Denna uppföljning är nödvändig eftersom det visat sig att 10 procent av screeninganalysernas 3+ fall och 75 procent av 2+ fallen inte motsvaras av någon

genamplifiering och därmed anses vara falskt positiva. Her-2/neu genen är lokaliserad till långa armen på kromosom 17. Vid FISH analysen märks denna gen med orange färg och som kontroll används centromeren på kromosom 17 som märks med grön färg.

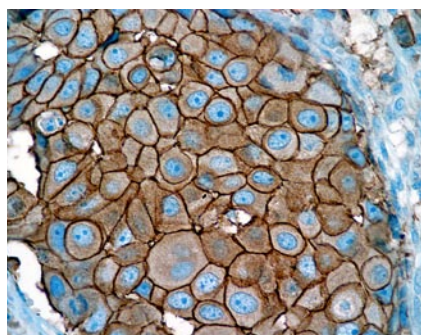
I fluorescensmikroskop räknas de orangefärgade respektive gröna signalerna i 60 cancercellskärnor och kvoten orangefärgade/gröna signaler beräknas. Om denna kvot är högre än två så föreligger amplifiering av HER-2/neu genen (Figur 2a och 2b).

Behandling

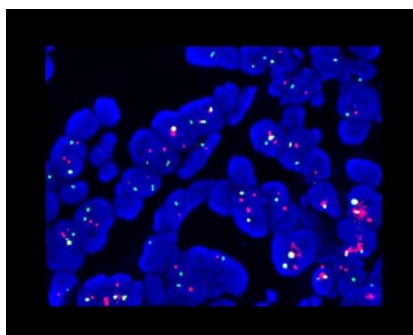
Herceptin-behandling vid bröstcancer Herceptin (Trastuzumab; Roche) är ett läkemedel som blockerar uttrycket av Her-2/neu. Om FISH resultatet tyder på genamplifiering så bör detta läkemedel ingå i den valda kemoterapi. Genom adderingen av Herceptin erhålles ofta en påtaglig reduktion av tumörcellernas tillväxthastighet, minskad benägenhet att metastasera och ytterst en längre överlevnadstid för patienten (1,2). ■

Referenser

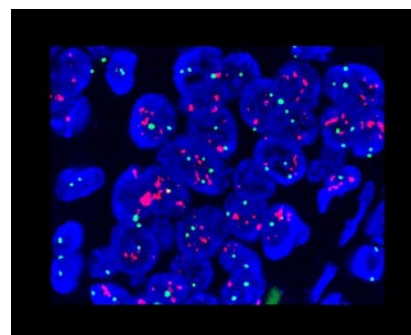
1. Wiktor, A, Linden, M.D. and Van Dyke, D.L.: *HER-2/neu Testing in Breast Cancer. J. of the Association of Genetic Technologists* 29 (4), 2003.
2. Marty, M, Cognetti F, et al.: *Efficacy and Safety of Trastuzumab combined with Docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: Results of a randomized phase II trial by the M77001 study group. J of Clin. Oncology* 23:19, 2005.



Figur 1. Positivt utfall motsvarande 3+ vid immunohistokemisk screeninganalys av receptorproteinets täthet i cancercellernas ytmembraner (brunfärgade). Cellkärnorna är kontrasterade med blå färg.



Figur 2a. Normal fluorescensbild avseende HER-2/neu genen. Antalet orangefärgade Her-2/neu gener är ungefär lika med antalet gröna signaler för centromeren på kromosom 17. Tumörcellskärnorna är kontrasterade med blå fluorescensfärg.



Figur 2b. Fluorescensbild uppvisande amplifiering av HER-2/neu genen. Antalet orangefärgade Her-2/neu gener är betydligt fler än antalet gröna signaler för centromeren på kromosom 17. Cellkärnorna är kontrasterade med blå färg.