



Ny kunskap om ovanlig cancerform

– sarkom i

Odifferentierat sarkom i livmodern, en mycket sällsynt men dödlig cancersjukdom, kan indelas i fyra grupper med olika egenskaper av viktig klinisk betydelse, visar en kartläggande studie vid Karolinska Institutet, nyligen publicerad "online first" i *Clinical Cancer Research*. Här skriver forskaren bakom studien, docent **Joseph Carlson**, om resultaten. Bland annat är överlevnaden hos patienter med en viss typ av tumören bättre än väntat.

Livmodersarkom är en grupp ovanliga tumörer med varierande prognos. I Sverige är det cirka 100 kvinnor som drabbas varje år. De flesta av dessa tumörer är aggressiva, med en hög dödlighet. Ännu mer tragiskt är att de kan misstas för det betydligt vanligare problemet myom. Detta gör att cirka hälften av alla livmodersarkom av misstag opereras som myom, vilket kan få svåra konsekvenser för kvinnans fortsatta vård. Dessutom blir det svårt att forska på dessa tumörer, eftersom myom opereras på många mindre enheter runt om i landet medan sarkom opereras på endast tre universitetssjukhus.

Livmodersarkom delas som regel upp i olika subtyper. Detta arbete utförs av patologer som tar emot cytologi eller biopsier, men även större operationsprover. Undersökningen ligger till grund för patientens fortsatta behandling, och ingen cancerpatient bör behandlas utan att en diagnos har ställts utifrån ett vävnadsprov.

Sarkom i livmodern utvecklas i livmoderns stödjevävnader och utgår från endometrieslemhinnan eller glatt muskulatur. Sarkom kan biologiskt delas in i två grupper. Den första gruppen be-

står av tumörer med en genfusion eller translokation. Dessa fusioner brukar inträffa med gener som kontrollerar genexpression. Således visar dessa sarkom mest en störning av genexpression. Den andra gruppen är så kallade ”karyotypically complex”-sarkom. Här finns ingen upprepad genfusion eller mutation utan istället extremt mycket instabilitet i kromosomerna¹.

så de dödligaste. Enligt äldre litteratur innebär en diagnos av odifferentierat uterusarkom en överlevnad på två år. I tidigare arbeten har man kategoriserat tumörer utifrån kärnatypi, med en ”uniform” typ och en ”pleomorf” typ².

Vår forskning har byggts på ett internationellt samarbete med forskare i Norge, USA och Kanada. Tillsammans har vi samlat den största gruppen (mer

”Resultaten talar för att det är proliferation som är den viktigaste prognostiska tumörbiologiska faktorn, och inte kärnatypi. Detta har lett till en ny förståelse för hur dessa tumörer bör klassificeras.”

INTERNATIONELLT SAMARBETE

Om en tumör är tillräckligt lågt differentierad kan patologen inte längre bestämma vilken vävnad som tumörcellerna liknar. Dessa tumörer kallas ”odifferentierade”, och det är dessa som är de allra mest sällsynta och ock-

än 50 fall) av odifferentierade uterusarkom. Tack vara det svenska och det norska cancerregistret har vi även kunnat följa upp dessa patienter. Vår grupp har då kunnat relatera tumörens mikroskopiska bild med överlevnad, och visat att cirka 30 procent av kvinnorna överlever. Vi har även kunnat visa att tumörens profileration, som vi har mätt genom mikroskop, till stor del kan visa vilka tumörer som kommer att ”bete sig värst”³. Med hjälp av rutinmikroskopisk undersökning och en grupp tumörer med tillräcklig uppföljning kunde vi konfirmera och validera detta fynd i en oberoende kohort⁴. Resultaten talar för att det är proliferation som är den viktigaste prognostiska

livmodern kan misstas för ofarligt myom

tumörbiologiska faktorn, och inte kärnatypi. Detta har lett till en ny förståelse för hur dessa tumörer bör klassificeras.

I nära samarbete med Uppsala universitet och Anders Isakssons forskargrupp har vi kunnat använda molekylära metoder för att undersöka tumörens genuttryck och kromosomuppsättning. Just problem med genuttryck och ändringar i kromosomer är kända mekanismer i sarkom. Vi lyckades få genexpressionsdata från 50 tumörer. Med hjälp av bioinformatik kunde vi se fyra olika tumörgrupper, beroende på vilka gener som var över- och undertryckta.

Den första gruppen visade uttryck av gener som är kopplade till utveckling, särskilt utveckling av det urogenitala systemet. Tumörer ”använder” gener som är kopplade till utveckling, för här finns ofta gener som ger ökad proliferation och även stamcellsegenskaper. De visade även nedreglering av gener kopplade till inflammation. I den här gruppen fanns många tumörer med högt mitos-index, ett tecken i mikroskop av hög proliferation och tumör-cellerna tappade uttryck av hormonreceptorer. Den gruppen var ganska aggressiv, med få patienter som lyckades överleva längre än fem år och gruppen kallas ”developmental”.

Den andra gruppen visade ökat uttryck av gener kopplade till muskulatur, särskilt glatt muskulatur. Med tanke på att leiomyosarkom är den vanligaste maligna typen av sarkom i livmodern, är det möjligt att dessa tumörer egentligen utgör ”leiomyosarkom” rent biologiskt, men där tumören är så pass lågt differentierad att det inte längre går att ställa diagnosen leiomyosarkom med rutin-diagnostiska metoder. I vår analys identifierade vi dock enstaka biomarkörer såsom MYH11, ACTG2 och MYLK. Dessa betraktas som ”muskelmärkare” och kunde kanske användas för att lyfta dessa tumörer ur odifferentierade sarkom-gruppen och placera dem i leiomyosarkom-gruppen. Dessa tumörer hade en blandad prognos.

BARA TVÅ ÅRS ÖVERLEVAD

Den tredje gruppen var mycket intressant. Här upptäcktes gener relaterade till extracellulär matrix, till exempel enzymer som bryter ned extracellulär

matrix och angiogenes. Samtliga patienter i den här gruppen dog inom två år, vilket gjorde den till den absolut mest aggressiva gruppen. Den här gruppen, som kallas ”ECM”, visade ökad lymfovaskulär infiltration. Genexpression visade också flera tänkbara biomarkörer; MMP14, COL14A1, COL6A3 och FN1.

Den fjärde gruppen kännetecknas av minskat uttryck av gener relaterade till proliferation. Detta verkar stämma väl med den mikroskopiska bilden som

odifferentierade livmoderssarkom är det andra faktorer som väger tyngre.

ANVÄNDE BILDANALYS

Vår grupp analyserade sedan dessa tumörer med hjälp av bildanalys. Vi tog histologiska tumörsnitt som hade färgats med den rutinfärgning som används inom klinisk patologi, hematoxylin och eosin. Vi kontrollerade även celldensitet. Här kunde vi se att de aggressivaste tumörerna i ”ECM”-gruppen hade en minskad celldensitet. Vi

”Sarkom är sällsynta och aggressiva tumörer med en annan biologi än ”vanliga” cancrar. Då krävs nytänkande och forskning för att förstå hur dessa tumörer fungerar. Ett av våra mest konkreta fynd är att det finns en grupp patienter, cirka 30 procent, som överlever dessa aggressiva tumörer.

visade att den här gruppen hade tumörer med ett lägre mitosindex än andra tumörer. Här visade sig överlevnaden vara olika lång.

UNDERSÖKTE KROMOSOMER

Efter att dessa fyra grupper identifierats gick vår grupp vidare med att undersöka kromosomuppsättning. Vi kunde se att det fanns skillnader i kromosomal uppsättning mellan olika grupper. Det är möjligt att dessa kromosomal skillnader är orsaken till olika genexpression. Det var också intressant att se att även tumörer som hade en nästan normal, diploid, uppsättning av kromosomer ändå kunde bete sig mycket aggressivt. Instabilitet i kromosomer var inte kopplat till överlevnad i våra data. Detta är en skillnad jämfört med andra tumörer, där kromosomal instabilitet tidigare varit kopplat till överlevnad. Vår slutsats är att i just

kunde också se att kärnstorleken skiljde sig åt mellan de olika grupperna. Vår hypotes var att det fanns en ökad mängd extracellulär matrix som tar plats, vilket i sin tur leder till färre celler per area. Detta undersökte vi med hjälp av immunohistokemi, och där såg vi att minskning av celldensitet var associerad med en ökning av bindvävsproteinerna fibronectin och collagen. Resultaten bekräftar våra fynd på genexpressionsnivå. Dessutom går det att använda dessa metoder i rutindiagnostik även idag för att identifiera ”ECM”-gruppen.

Ett spännande resultat var att även om våra analyser började med genexpression och kromosomal uppsättning, så kunde vi relatera våra molekylära fynd till analyser som finns även idag inom klinisk patologi. Detta betyder att det borde gå, med hjälp av enkel bild-diagnostik och lite immunohistokemi,

att identifiera den mest aggressiva subtypen av livmodersarkom.

Det finns mycket som tyder på att sekvensering av tumörer med "next generation sequencing" kommer att leda till identifiering av nya behandlingar. Dock har sarkom en annan biologi med få mutationer⁵. Det kommer inte att vara lätt att översätta resultat från vanliga carcinom till sarkom. Translationsforskning är det som kommer att behövas för att identifiera de biologiska egenskaper som finns hos sarkom, och för att identifiera nya behandlingar som kan hjälpa patienter som drabbas av dessa tumörer.

Sarkom är sällsynta och aggressiva tumörer med en annan biologi än "vanliga" cancrar. Då krävs nytänkande och forskning för att förstå hur dessa tumörer fungerar. Ett av våra mest konkreta fynd är att det finns en grupp patienter, cirka 30 procent, som överlever dessa aggressiva tumörer. Det var oväntat att identifiera extracel-

lulär matrix som en så viktig faktor i dessa tumörer – det är tidigare okänd kunskap. Vår förhoppning är att våra data på sikt kan leda till nya behandlingar och förbättrade möjligheter för kvinnor som drabbas av dessa tumörer.

REFERENSER

[1] Taylor BS, Barretina J, Maki RG, Antonescu CR, Singer S, Ladanyi M. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2011;11:541–57. doi:10.1038/nrc3087.

[2] Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, et al. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1228–38. doi:10.1097/PAS.0b013e31816a3b42.

[3] Gremel G, Liew M, Hamzei F, Hardell E, Selling J, Ghaderi M, et al. A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas: Identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAE-FAM22 translocation status as predictors of survival. *Int J Cancer* 2015;136. doi:10.1002/ijc.29141.

[4] Hardell E, Josefson S, Ghaderi M, Skeie-Jensen T, Westbom-Fremer S, Cheek EH, et al. Validation of a Mitotic Index Cutoff as a Prognostic Marker in Undifferentiated Uterine Sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2017;41. doi:10.1097/PAS.0000000000000894.

[5] Abeshouse A, Adebamowo C, Adebamowo SN, Akbani R, Akeredolu T, Ally A, et al. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell* 2017;171:950–965.e28. doi:10.1016/j.cell.2017.10.014.

JOSEPH CARLSON, DOCENT, KAROLINSKA INSTITUTET
OCH KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
JOSEPH.CARLSON@KI.SE



Instruktionsfilmer inom ONKOLOGI

– för dig och dina patienter

Även som APP

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

