

Nya insikter kring

” Den bioinformatiska analysen visade att mellan samtliga tarmtumörer inom en patient fanns det i stort sett inga överlappande förvärvade (somatiska) mutationer – vilket entydigt visade att de hade uppkommit oberoende av varandra.



neuroendokrina tumörer i tunntarmen

De senaste årens utveckling av sekvenseringsteknik och databearbetning har gett nya möjligheter att bättre förstå tidigare oförklarade kliniska observationer. Ett exempel på detta är nya fynd publicerade i Nature Communications kring multifokala primärtumörer vid neuroendokrina tumörer i tunntarmen (SI-NET), ett område som här beskrivs av **Erik Elias**.

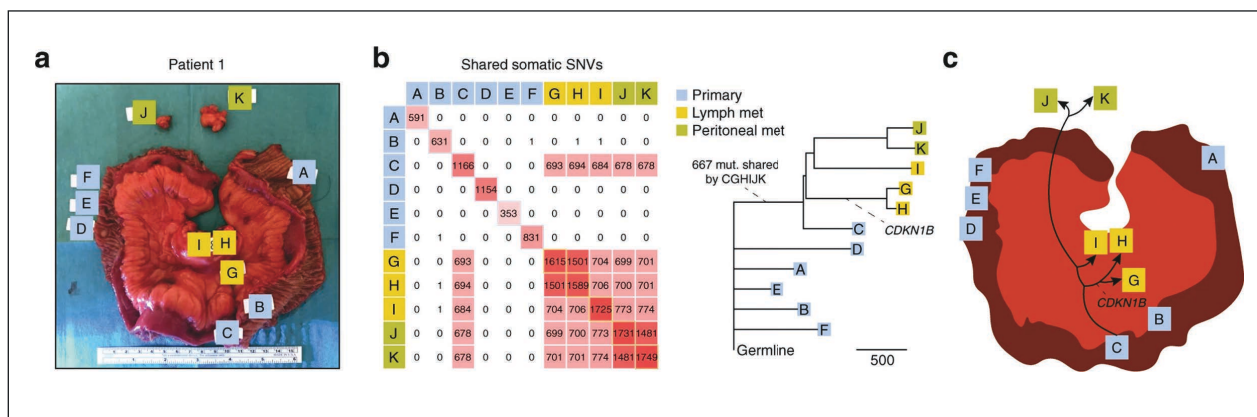
Multipla (multifokala) tarmtumörer ses i 30–40 procent av alla patienter som opereras för SI-NET men det genetiska släktskapet mellan tumörerna har varit omdebatterat¹. Multifokala tumörer vid SI-NET drabbar ett begränsat tarmavsnitt vilket skiljer sig från ärftliga tillstånd som associeras med multipla tumörer i mag-tarmkanalen. Dessutom avviker SI-NET från de flesta maligna tumörer då drivande mutationer ofta saknas helt och endast en gen (CDKN1B) har visats vara återkommande muterad i tio procent av tumörerna². Det finns således en bristande insikt avseende mekanismer för tumöruppkomst och tumörprogression vid SI-NET, trots att den utgör den vanligaste maligna tumören i tunntarmen³. I syfte att bättre förstå onkogen mekanismer relevanta för SI-NET beslutade vi oss för att med helgenomsekvensering och bioinformatik kartlägga släktskap och metastaserings-mönster vid multifokal SI-NET.

I samband med operation samlade vi in vävnadsmaterial från multipla tarmtumörer och metastaser från elva patienter. Sammanlagt insamlades 42 tarmtumörer, 14 lymfkörtelmetastaser, tre levermetastaser, två peritoneal carcinos samt tre bitar med normal tarmvävnad. Helgenomsekvensering av samtliga tumörbitar samt blodnormaler genomfördes via Core Facility vid Göteborgs universitet och den bioinformatiska analysen gjordes av Professor Erik Larsson Lekholms grupp, också den vid Göteborgs universitet.

OBEROENDE AV VARANDRA

Den bioinformatiska analysen visade att mellan samtliga tarmtumörer inom en patient fanns det i stort sett inga över-

••• neuroendokrina tumörer



Bilden visar a) Bild på multifokala SI-NET (A-F), samt lymfkörtelmetastaser (G-I) samt peritoneal carcinos (J-K) hos en patient i den aktuella studien, b) förvärvade mutationer samt överlapp av mutationer identifierade vid WGS av tumörerna i a) samt c) släktskap och spridningsväg hos denna patient.

lappande förvärvade (somatiska) mutationer vilket entydigt visade att de hade uppkommit oberoende av varandra. Detta sågs i samtliga patienter i studiekohorten. Avseende relationen mellan tarmtumörer och metastaser gjordes två observationer: 1. Varje metastas härstammade från endast en tarmtumör och 2. Två oberoende tarmtumörer kunde ge upphov till metastaser inom en patient.

I övrigt bekräftades tidigare fynd såsom att drivande punkt-mutationer i stort sett saknades och att större strukturella förändringar såsom deletioner och amplifieringar av specifika kromosom-armar är vanligt i SI-NET.

De aktuella fynden har stor betydelse för förståelsen av SI-NET och öppnar upp helt nya forskningsområden inom SI-NET-forskning. De innebär även att en del tidigare forskning behöver omvärderas samt har en del direkta implikationer när det gäller klinisk handläggning.

NYTT UPPLÄGG FÖR STUDIER

Fyndet att multipla tumörer uppkommer oberoende av varandra är i linje med ett framväxande cancerforskningsfält som studerar en så kallad "field effect", det vill säga att ett avgränsat anatomiskt område påverkas av externa faktorer som utgör riskfaktorer för tumörutveckling⁴. Detta skulle kunna utgöra en förklaringsmodell för uppkomst av SI-NET och är ett helt nytt uppslag för framtida studier. Externa faktorer som påverkar tumöruppkomst och eventuellt även tumörprogression är extra intressant i SI-NET då de, som tidigare nämnts, ofta saknar tumördrivande mutationer.

Vidare ger observationen att flera tarmtumörer har metastatisk potential ett nytt teoretiskt underlag till de aktuella rekommendationerna att man bör försäkra sig om att samtliga tarmtumörer avlägsnas vid kirurgisk behandling. Dock innebär resultaten även att biopsier av enskilda metastaser riskerar att inte vara representativa för övriga tumörer inom en patient då genetiskt orelaterade tumörer kan ses

inom en patient. Detta utgör ett observandum dels vid klinisk handläggning baserad på biopsimaterial, dels vid tolkningen av tidigare forskningsfynd som utgått från genetiska karakteristika hos enskilda tumörer från patienter och korrelerat dessa med kliniska utfall.

Slutligen är fynden intressanta även ur ett bredare cancerperspektiv då det väcker frågor kring vilka molekylärbiologiska mekanismer som styr tumöruppkomst, tumörväxt och metastasering i frånvaro av cancer-drivande mutationer.

AKTUELL ARTIKEL:

Independent somatic evolution underlies clustered neuroendocrine tumors in the human small intestine

Erik Elias, Arman Ardalan, Markus Lindberg, Susanne E. Reinsbach, Andreas Muth, Ola Nilsson, Yvonne Arvidsson & Erik Larsson

Nature Communications volume 12, Article number: 6367 (2021)

REFERENSER:

1. Gangi, A. et al. Multifocality in small bowel neuroendocrine tumors. J. Gastrointest. Surg. 22, 303–309 (2018).
2. Francis, J. M. et al. Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. Nat. Genet 45, 1483–1486 (2013).
3. Dasari, A. et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. JAMA Oncol. 3, 1335–1342 (2017).
4. Curtius, K., Wright, N. A. & Graham, T. A. An evolutionary perspective on field cancerization. Nat. Rev. Cancer 18, 19–32 (2018).

ERIK ELIAS, PHD, ÖVERLÄKARE KIRURGI, SEKTIONEN FÖR ENDOKRIN- OCH SARKOMKIRURGI, FORSKARE VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, ERIK.ELIAS@GU.SE

