

CARPAs årsmöte 2019

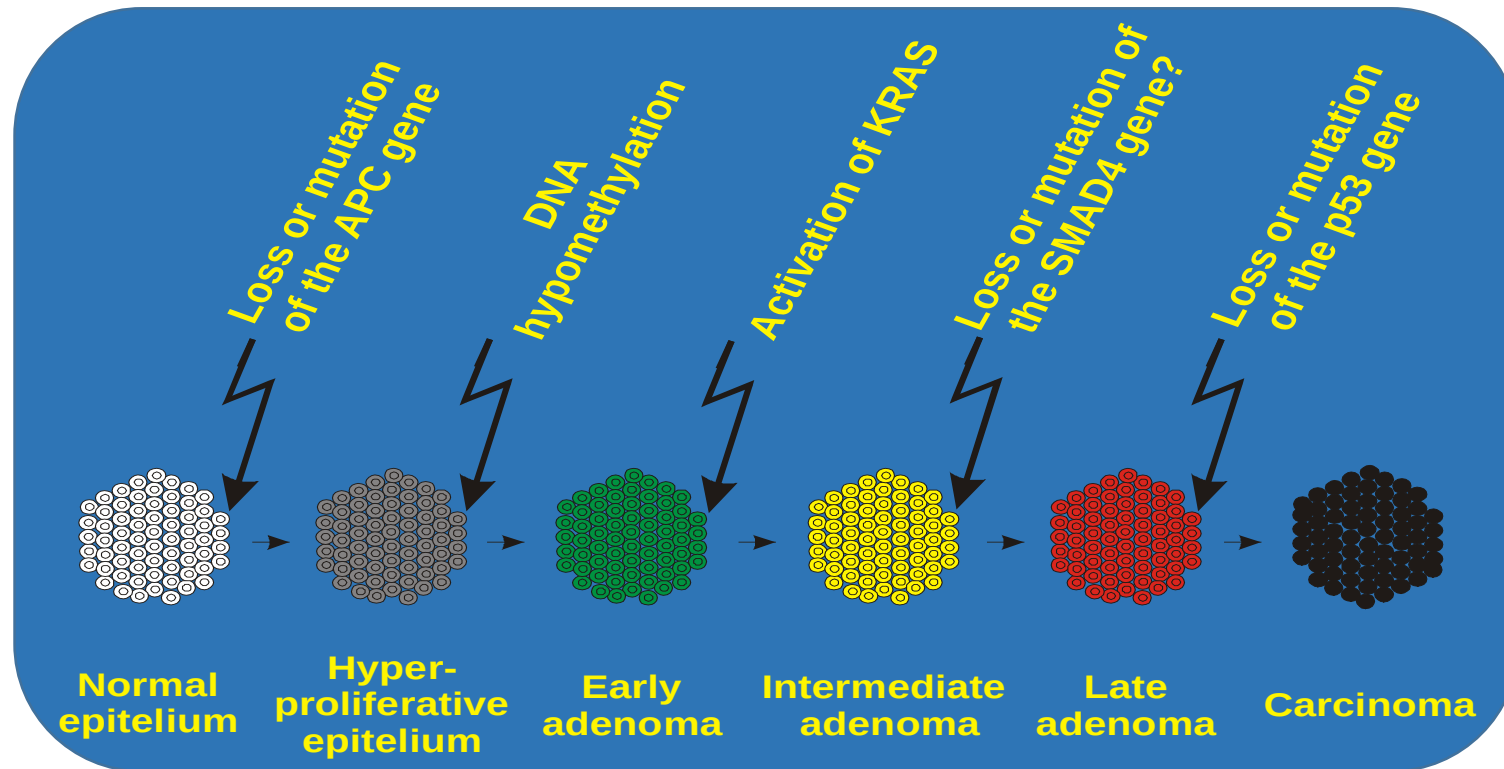


Carl von Linné, 1707-1778

Eva Tiensuu Janson,
Professor
Onkologisk endokrinologi
Uppsala

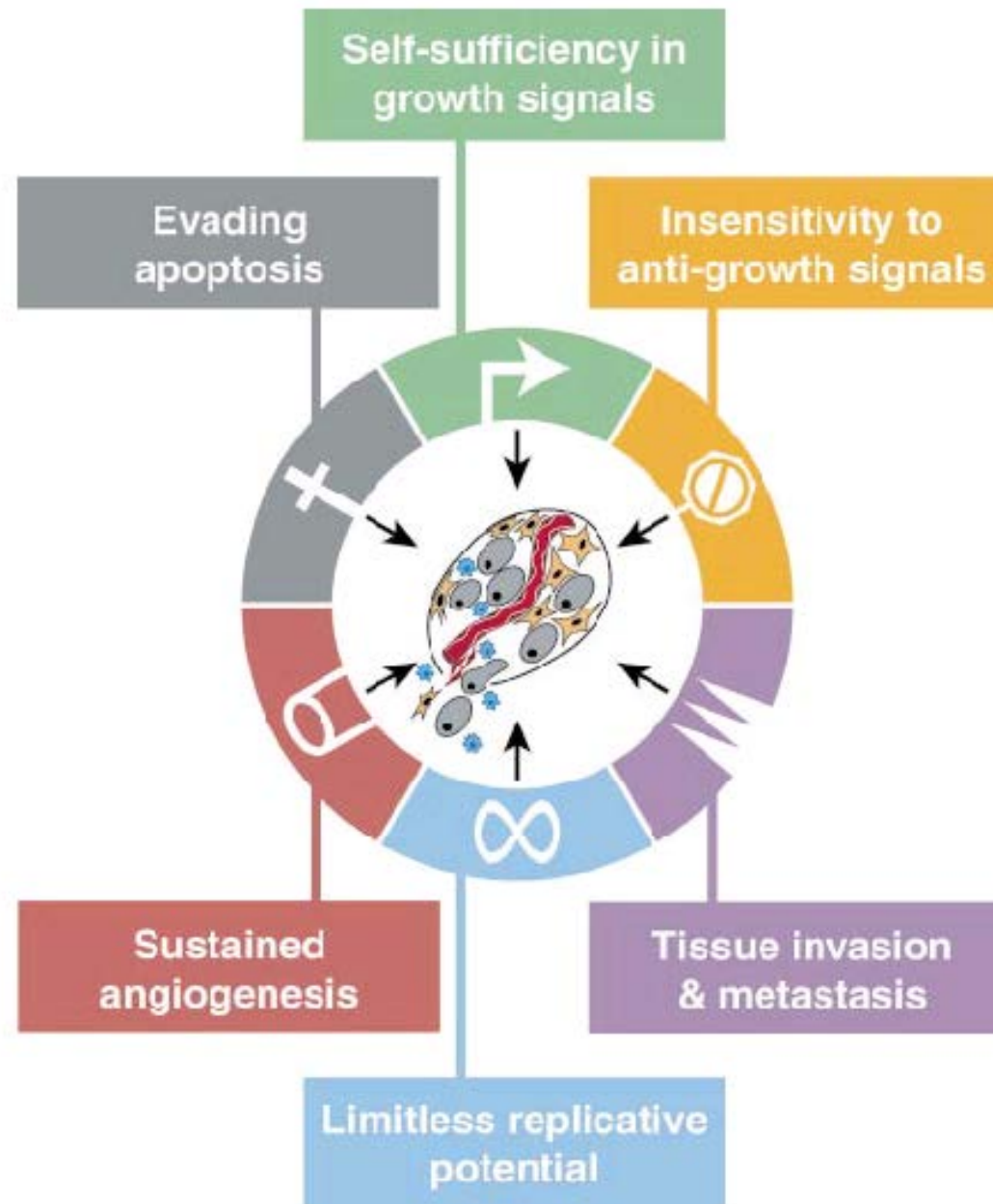


Cancer är en genetisk sjukdom



**En cancercell
har ofta fått ett
flertal
mutationer.**

**Dessa
mutationer
drabbar oftast
följande
funktioner:**



Cancer gener

- **Oncogener**

- Aktiverande mutationer, proteiner som leder till att celler delar sig

- **Tumor suppressor gener**

- Proteiner som på olika sätt stoppar celldelning (ofta behöver båda genkopiorna bli inaktiverade)

- **DNA-reparationsgener (Fixare)**

- Läser av DNA efter celldelning och lagar eventuella fel

Genetiska förändringar – några olika exempel

- SNP – punktmutationer, single nucleotide polymorphism
- ***CNVs – copy number variations***
 - Insertions (del av kromosom)
 - Deletions (del av kromosom)
- Translokation
- Komplex rearrangemang
- Epigenetik

Ärftliga syndrom med NET

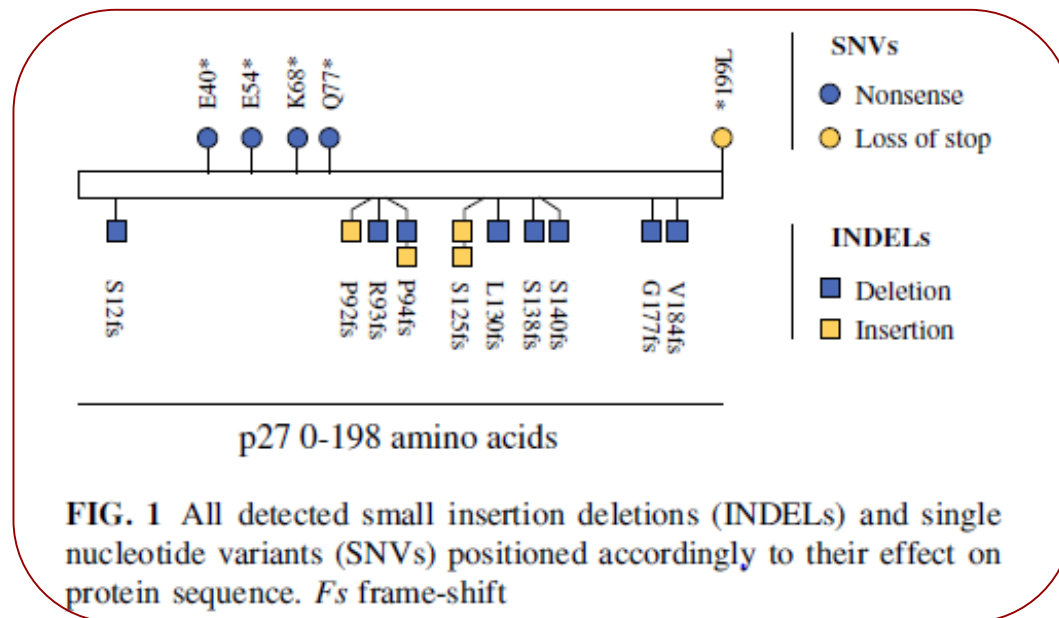
- MEN 1 – mutation i *MENIN* genen på kromosom 11q13, en tumör suppressor
- MEN 2 – mutation i *RET* genen på kromosom 10q11.2, an oncogene
- Von Hippel-Lindau – mutation i *VHL* genen på kromosom 3p25.3, en tumör suppressor
- Tuberous Sclerosis – mutation i antingen *TSC1* genen på kromosom 9 eller i *TSC2* genen på kromosom 16, en tumör suppressor

Vad vet vi om genetik vid tunntarms NET?

- Förlust av kromosom 18, upp till 80%
- Mutation av *CDKN1B*, 10%
- Förlust av kromosom 9p, 16q och 11q22-q23
- Tillägg på kromosom 4, 5, 7, 14, 17, 19 and 20
- Epigenetiska förändringar i *WIF1*, *GIPR*
- Alla dessa studier har fokuserat på tumör-DNA – om en tumörsjukdom ska vara ärftlig behöver den genetiska förändringen finnas i alla celler, dvs även i blodceller

CDKN1B mutationer vid tunntarms-NET

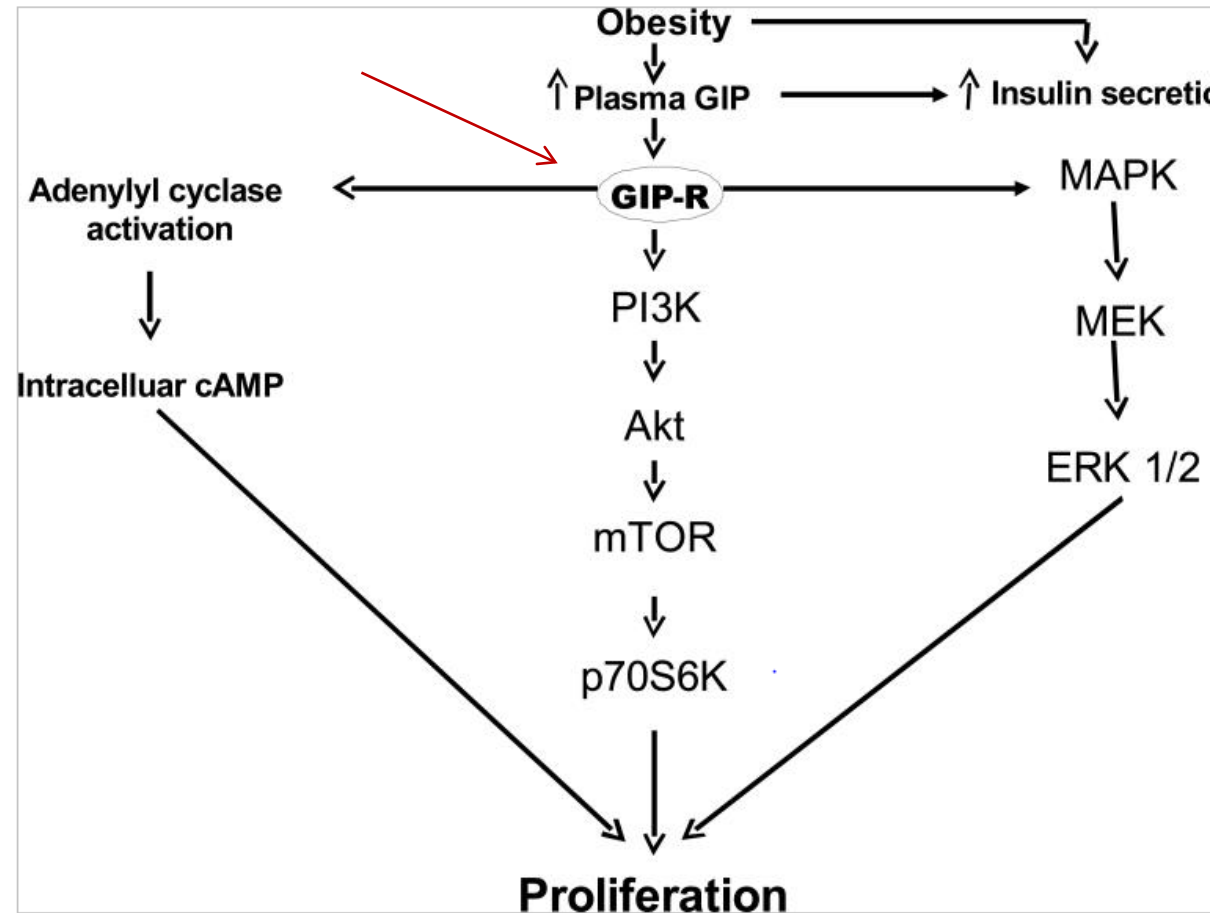
- *CDKN1B* genen (Chr12) kodar för p27; ett cell-cycle reglerande protein
- *CDKN1B* är muterat hos ca 10% of SI-NETs
- Man har bara hittat denna mutation i tumören, inte i blod



p27 kan vara en
tumör suppressor
för tunntarms-NET

Hypermetylering av GIP-R

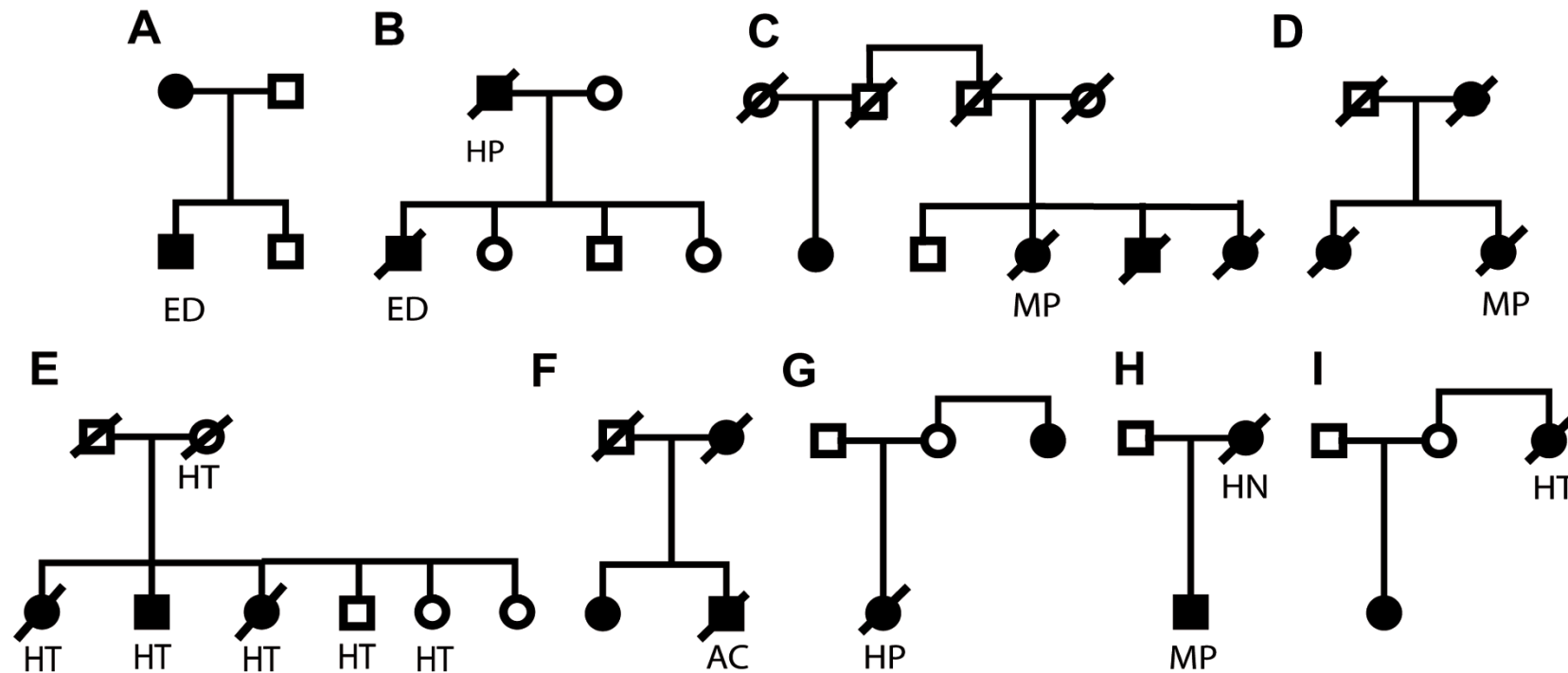
- GIP-R genen är epigenetiskt muterad vid tunntarms-NET vilket leder till ökad transkription
- GIP-R är involverad i mTOR signalering



Ärftlig tunntarms-NET

- I äldre litteratur finns ett flertal publikationer där man beskriver tunntarms-NET hos två syskon eller i två generationer i en familj
- Uppsala materialet från 2011 beskrev 10 familjer
- I en publication från NIH beskrevs 33 familjer, en germline mutation i IPMK hittades i en familj
- Stockholms gruppen publicerade en familj med tunntarms-NET i tre generationer

Pedigres från 2011, Uppsala materialet



Kliniska data, jämförelse mellan sporadiska och ärftliga tunntarms-NET

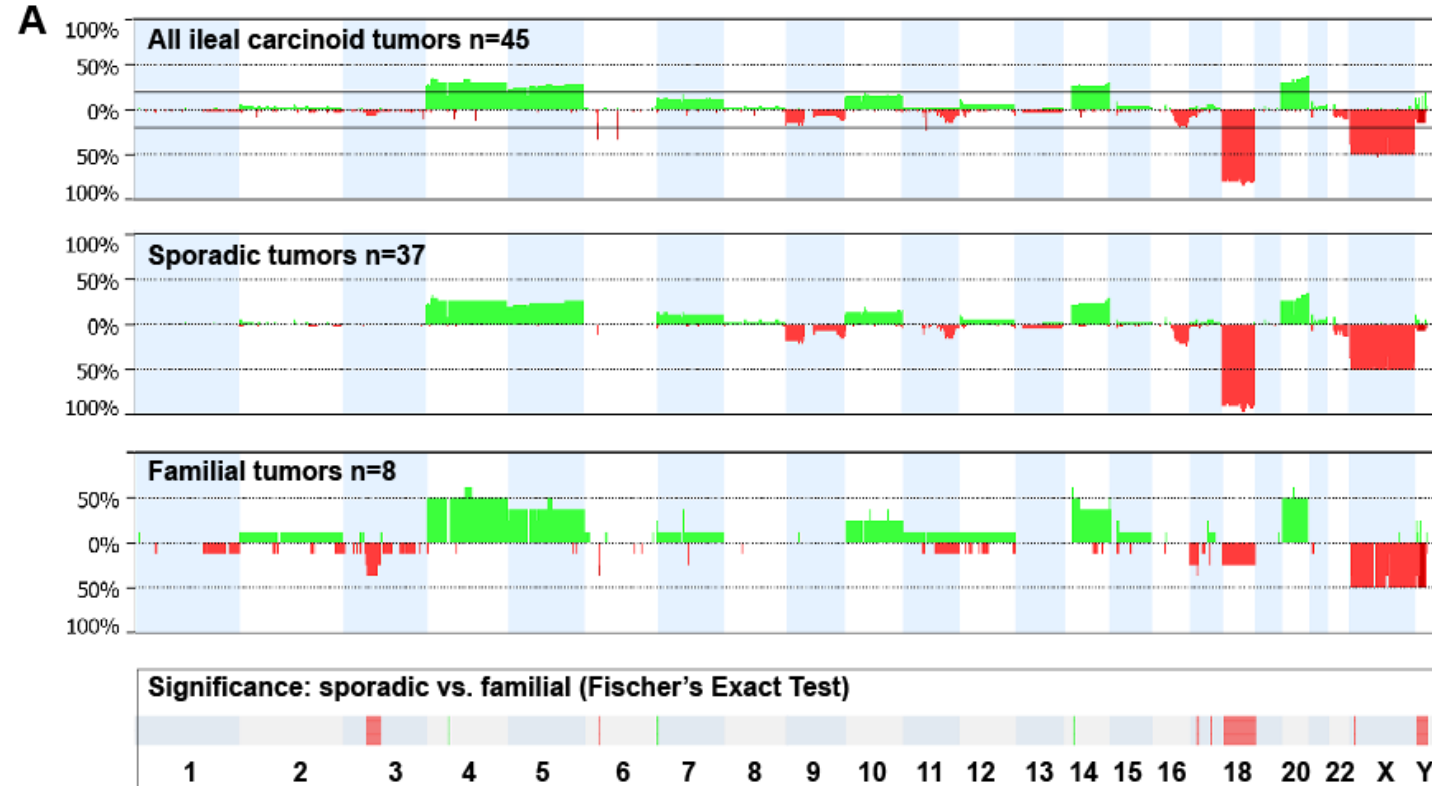
	Hereditary	Sporadic
N (55)	18	37
Age at diagnosis	62 [24-73]	61 [37-85]
Sex (M:F)	7:11	19:18
Survival (months)	79 [27-310]	75 [7-399]
Status (DWD:AWD)	11:7	8:29
Ki67 %	<1 [<1-10]	<1 [<1-4]
U-5HIAA (µmol/d)	141 [28-2720]	300 [16-2112]
CgA (nmol/L)	46 [4-1280]	22 [4-382]
Other malignancy	1 §	5[#]
Other endocrine disease	6[@]	2[*]

Colon adenocarcinoma (1)

#Breast cancer (1), colon adenocarcinoma (1) Follicular thyroid cancer (1), Uterus adenocarcinoma (1), Prostate cancer (1).

@ Hyperthyroidism (4), Hyperparathyroidism (2). *Hypothyroidism (1), Hyperthyroidism (1)

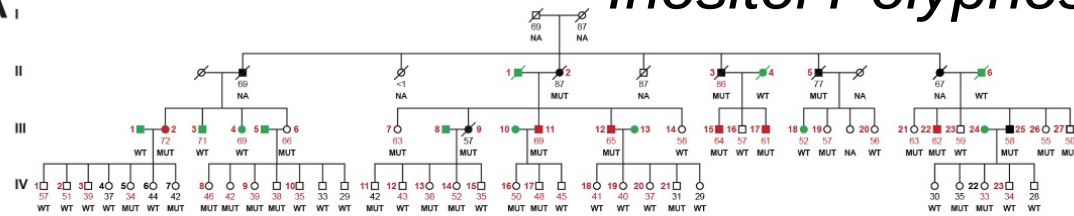
Jämförelse av genetiska förändringar i tumor mellan ärftliga och sporadiska tunntarms-NET



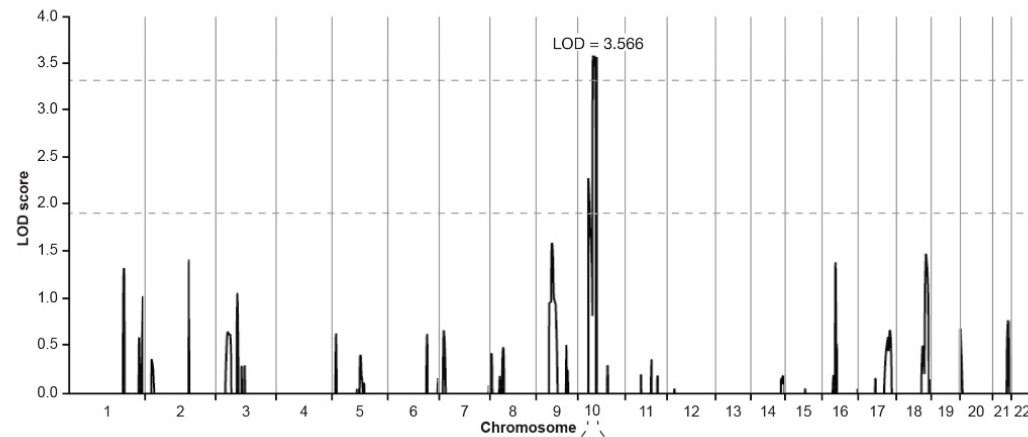
Förlust av kromosom 18 sags hos 100% av de sporadiska fallen men bara i 37,5% av de ärftliga fallen

Ärftliga tunntarms-NET associerad med Germline Mutation i Inositol Polyphosphate Multikinase

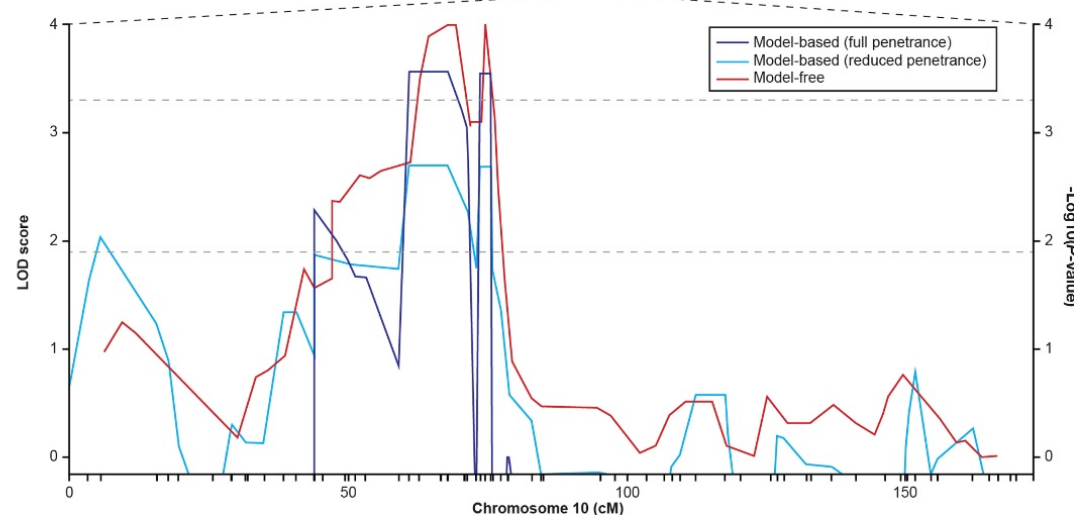
A



B



C



33 familjer ingick i studien,
i en familj fann man en
4 bp-deletion i germline DNA

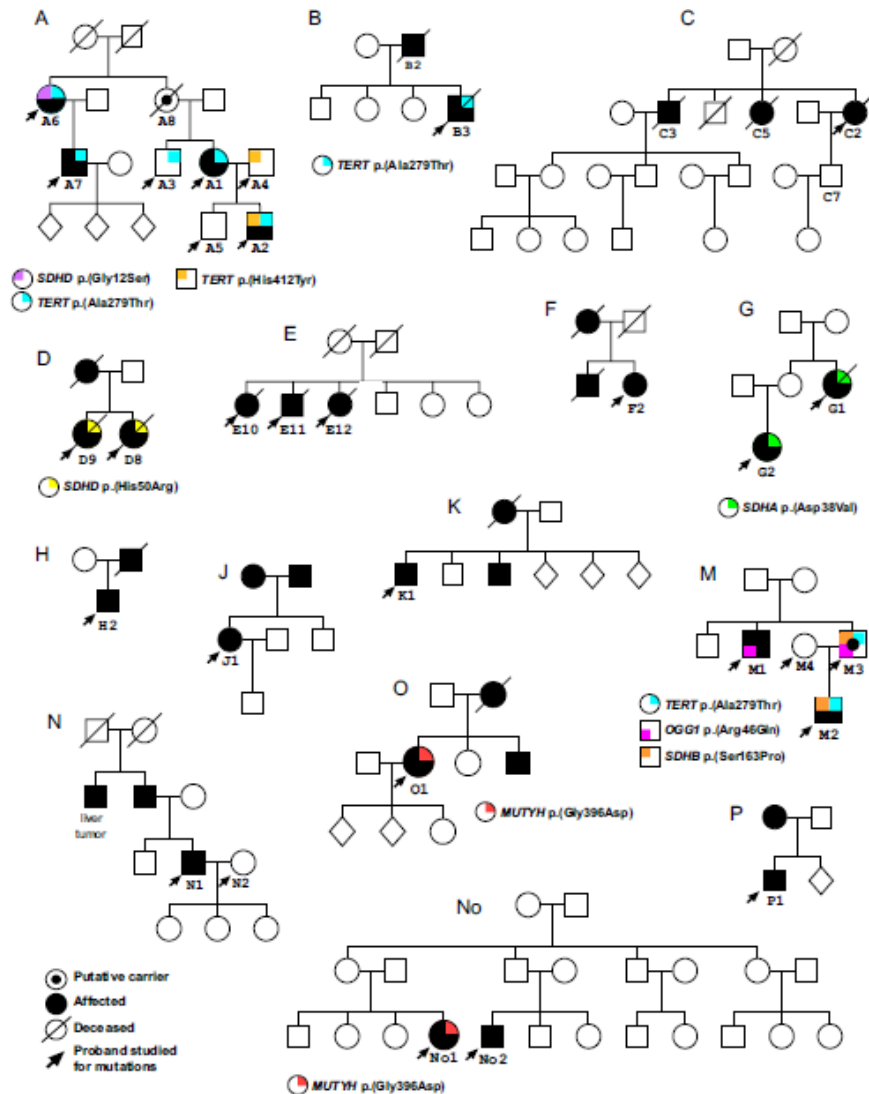
Fortsatt studie av ärftlig tunntarms-NET i Uppsala

- >20 familjer följs i Uppsala med >45 individer med ärftlig tunntarms-NET
- Även en norsk och en dansk familj ingår i våra studier
- Dessutom igår 218 sporadiska fall, blod eller tumör eller båda finns tillgängligt

Kliniska data

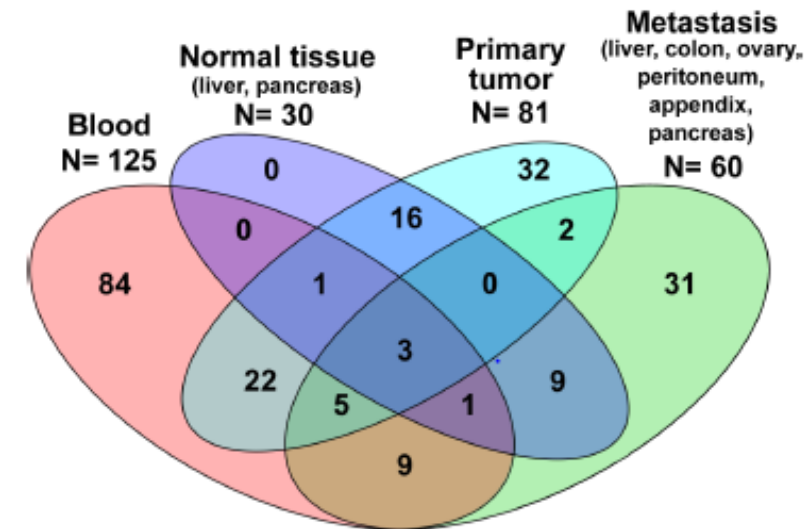
Patients	Hereditary	Sporadic
WHO Grade 1	12	116
WHO Grade 2	6	45
TxN1M0	9	61
TxN1M1	19	151
Age at diagnosis	60 (34-80)	61 (23-90)
DWD	17	102
AWD	32	116
Median survival	97 months (1-310)	101 months (2-426)

Ackumulering av genetiska förändringar



Germline mutationer

TERT
SDHA
SDHD
MUTYH
OGG1



DNA reparationsgener – **MUTYH, OGG1**

Sammanfattning

- Det finns definitivt en ärftlig variant av tunntarms-NET
- Bland familjerna med tunntarms-NET förkom förlust av kromosom 18 indra frekvent än hos de med sporadisk tumör
- Det verkar inte finnas en enda gen som är muterad vid tunntarms-NET
- Mutationer i *TERT* verkar förekomma oftast, men kan inte hittas hos alla familjer
- Mutationer i DNA-reparationsgener hittas hos flera familjer
- För att komma vidare behöver vi utöka antalet personer med ärftlig tunntarms-NET

Acknowledgements

- Department of Medical Sciences

- Malin Grönberg
- Abir Ali
- Staffan Welin
- Niklas Malmqvist

- Department of Surgical Sciences

- Per Hellman
- Peter Stålberg
- Peyman Björklund

- Department of immunology, genetics and pathology

- Jan Dumanski
- Chiara Rasi
- Hanna Davies
- Lars Forsberg

- Haukeland University Hospital, Bergen

- Halfdan Sorbye

- Århus University Hospital

- Henning Grønbæk

All patients that participated in the study

This work was supported by

Cancerfonden



Insamlingsstiftelsen
LIONS CANCERFORSKNINGSFOND
Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala

**Selanders
Stiftelse**

Revision av Vårdprogrammet för GEP-NET

- Nyheter:
 - ^{68}Ga -PET/CT ersätter Octreoscan som förstahandsmetod för somatostatinreceptor-visualisering
 - Fler randomiserade studier: RADIANT, NETTER-1, TELESTAR – leder till i viss mån ändrade rekommendationer kring läkemedelsbehandling
 - Nytt patologiavsnitt med NET-G3, nytt TNM mm
 - Rekommendation att använda 5HIAA i serum
 - Reviderade rekommendationer kring uppföljning

Nationellt kvalitetsregister för neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)

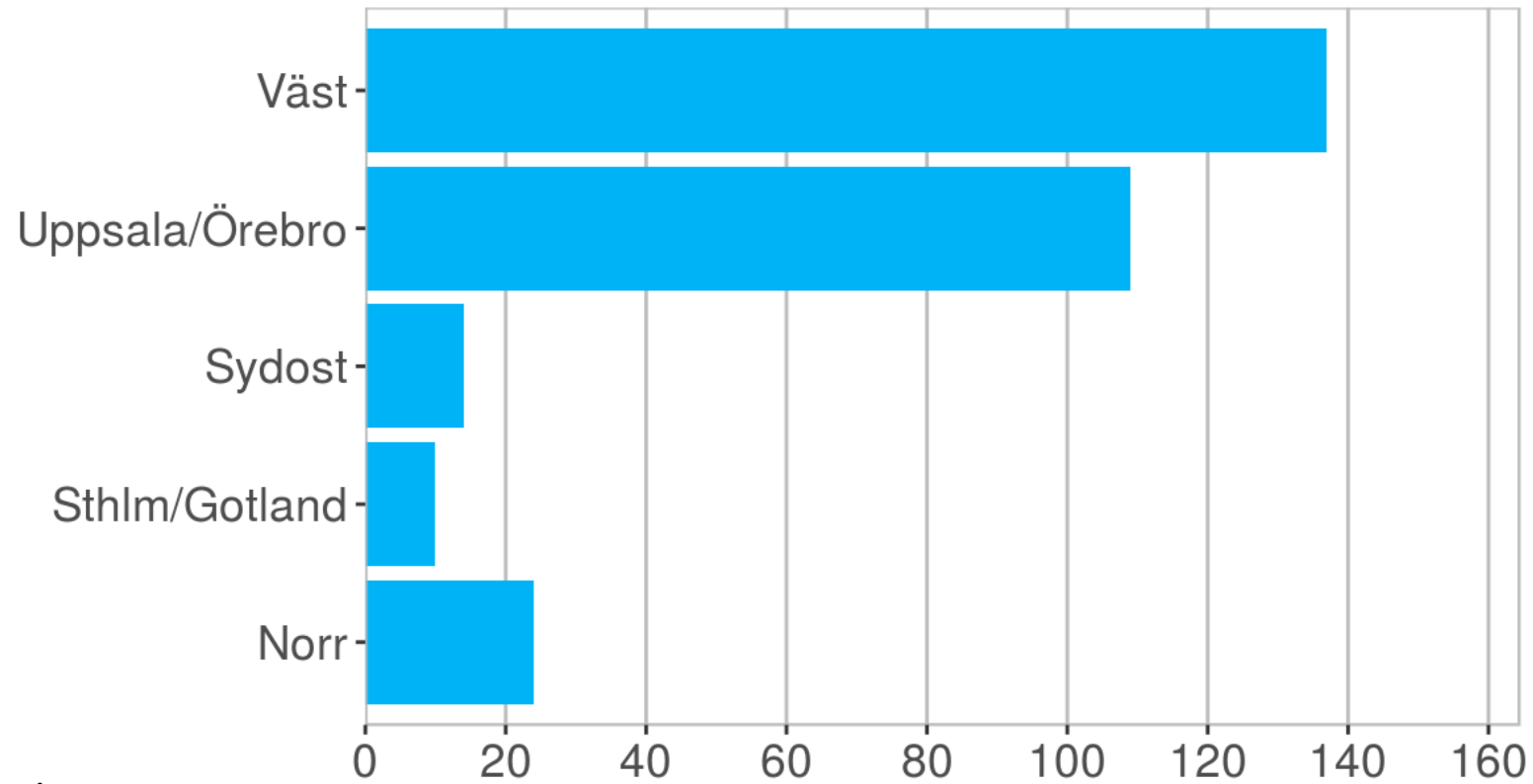


Täckningsgrad

	Antal i cancerregistret	Antal i GEP-NET-registret	Täckningsgrad
2017	598	125	20,9 %
2018	468	85	18,2 %

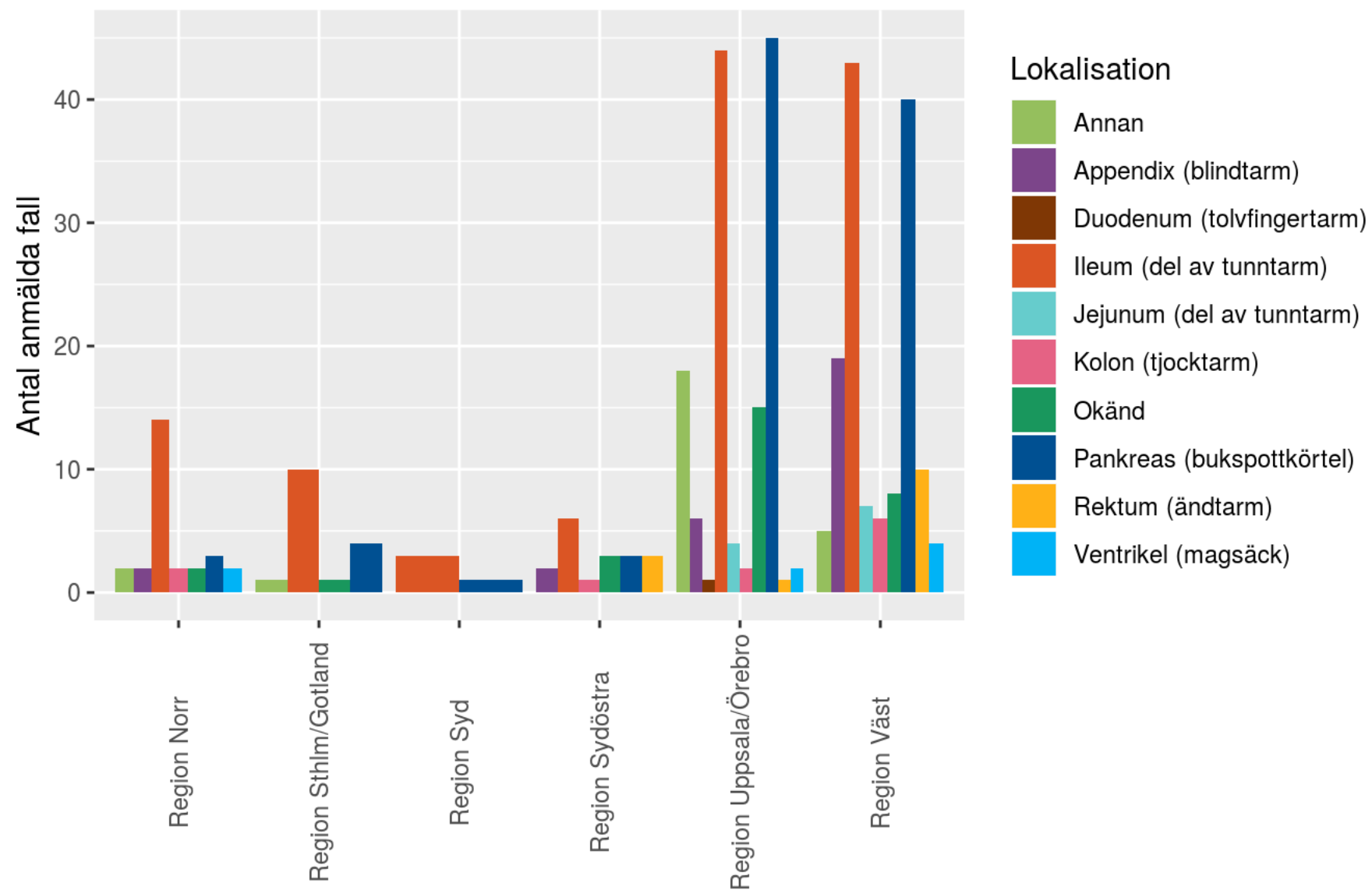


Antal inrapporterade patienter per region

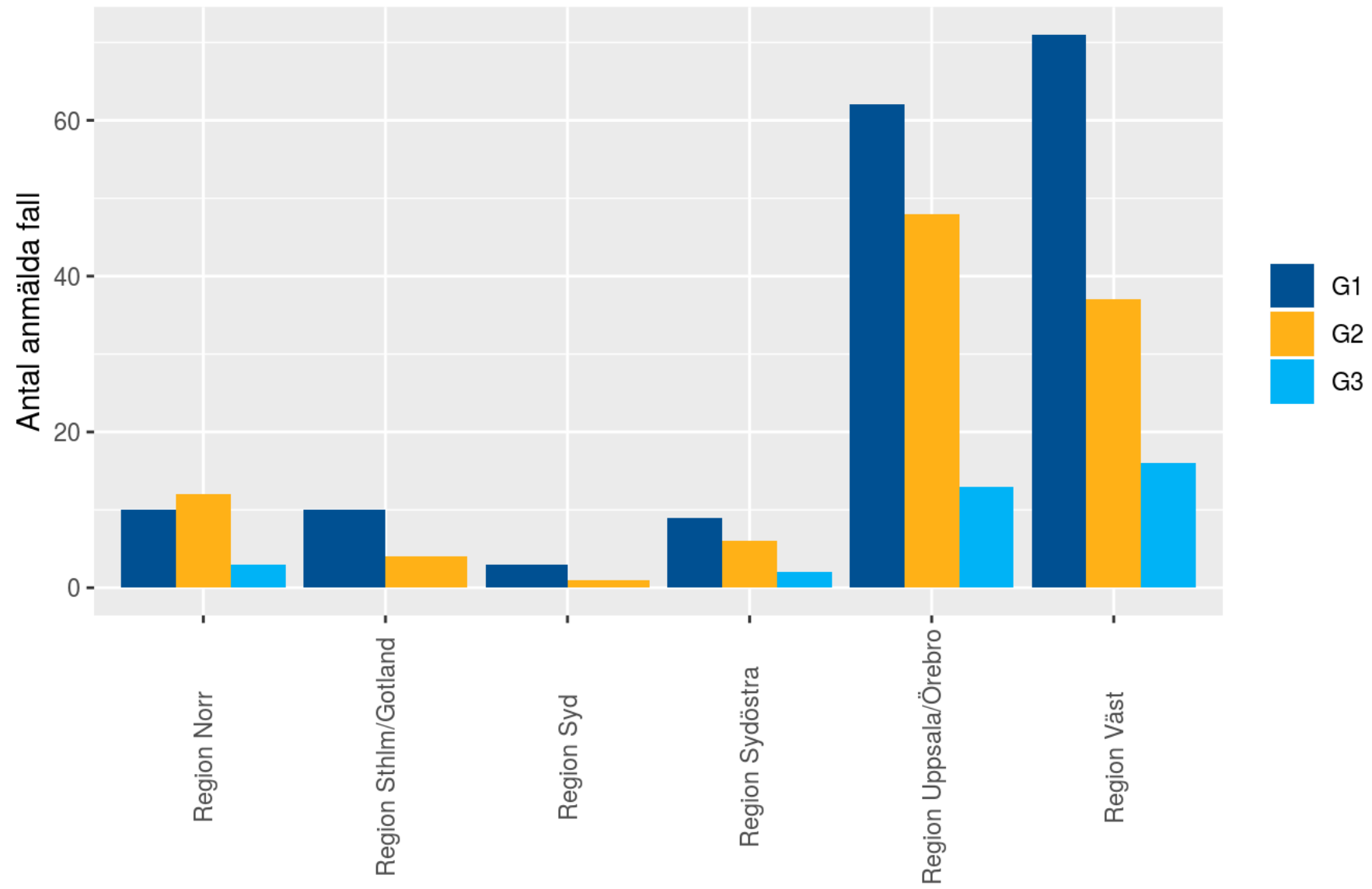


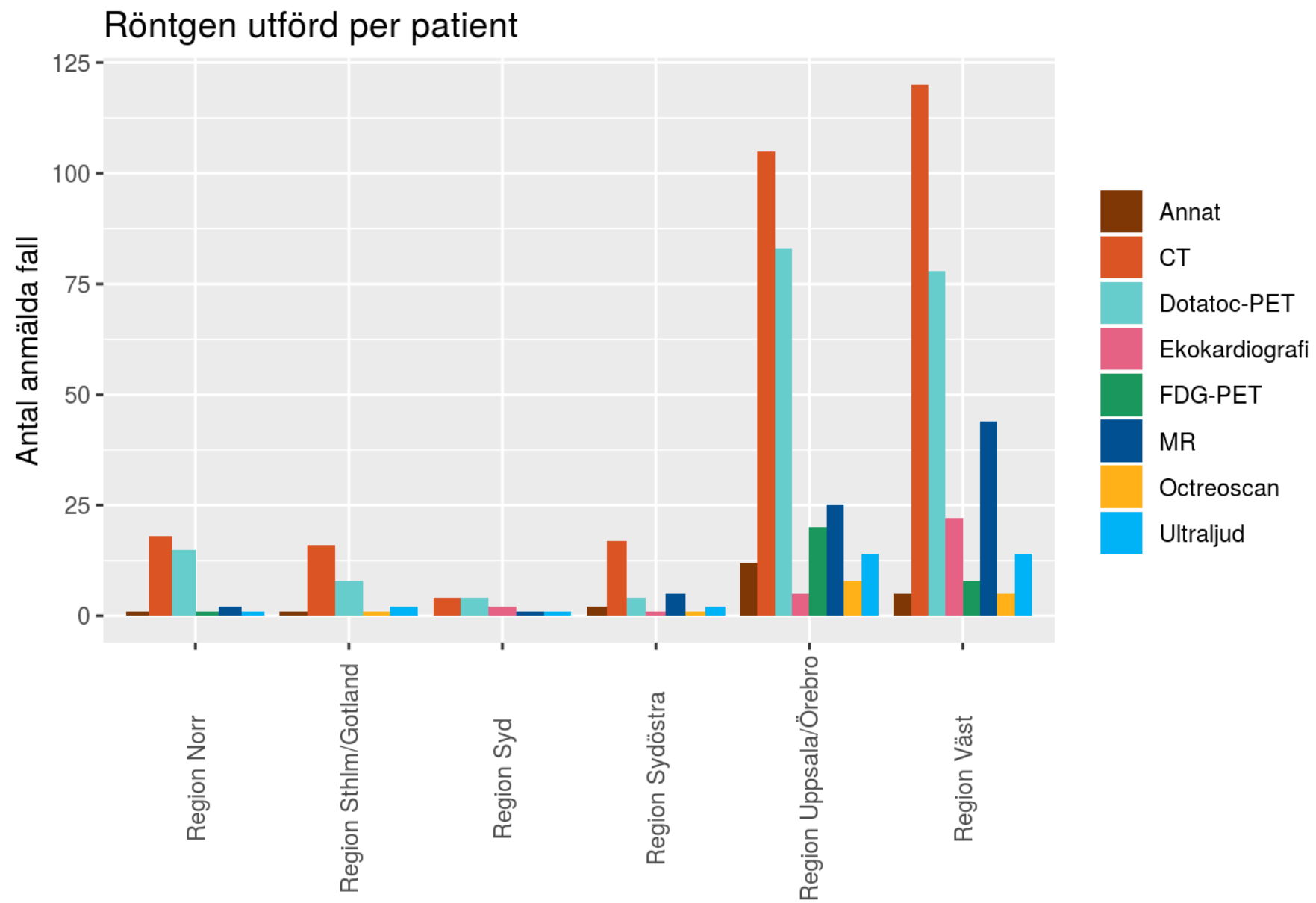
Syd finns ännu inte med

Antal inrapporterade per lokalisation



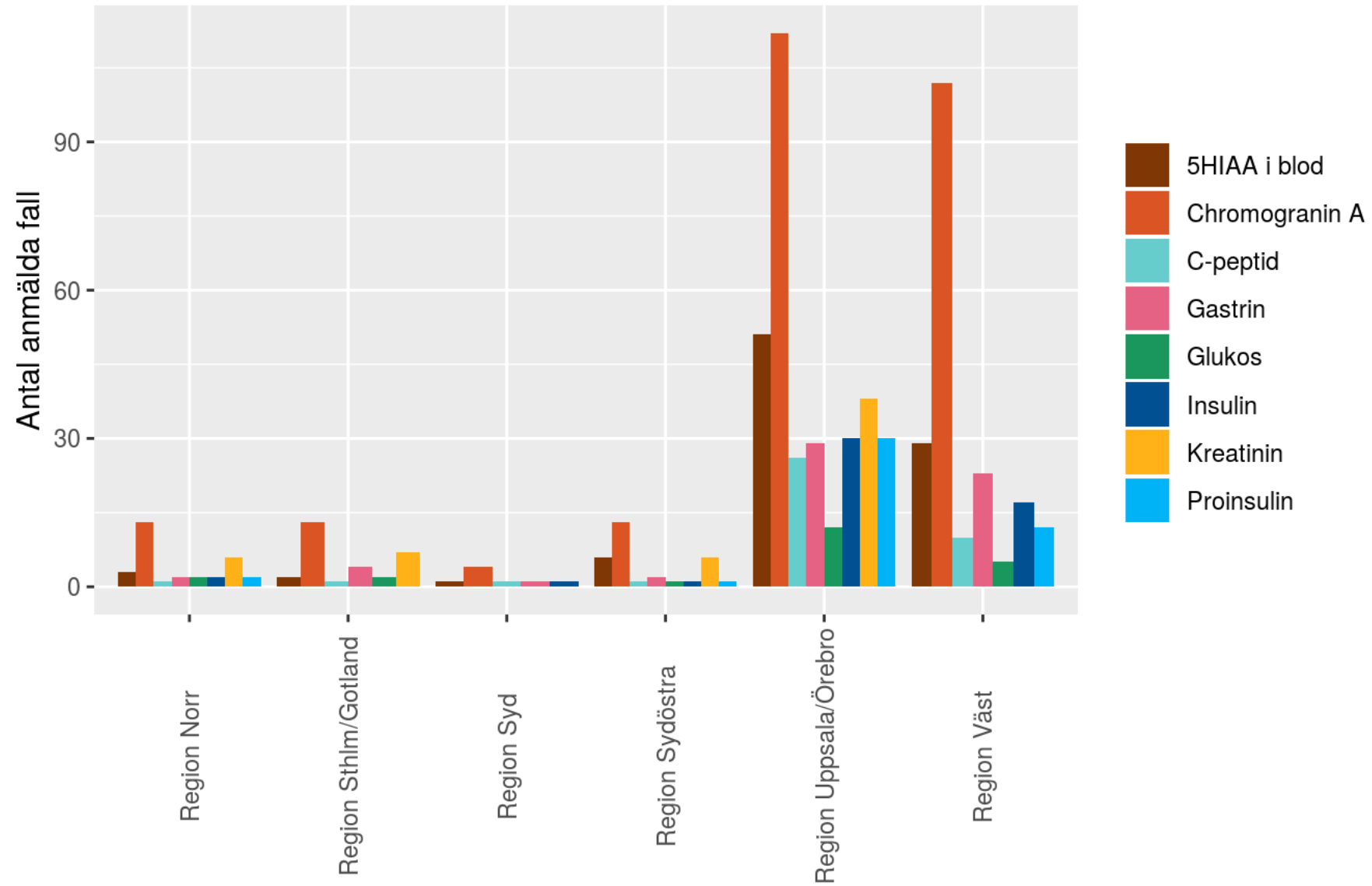
Ki67



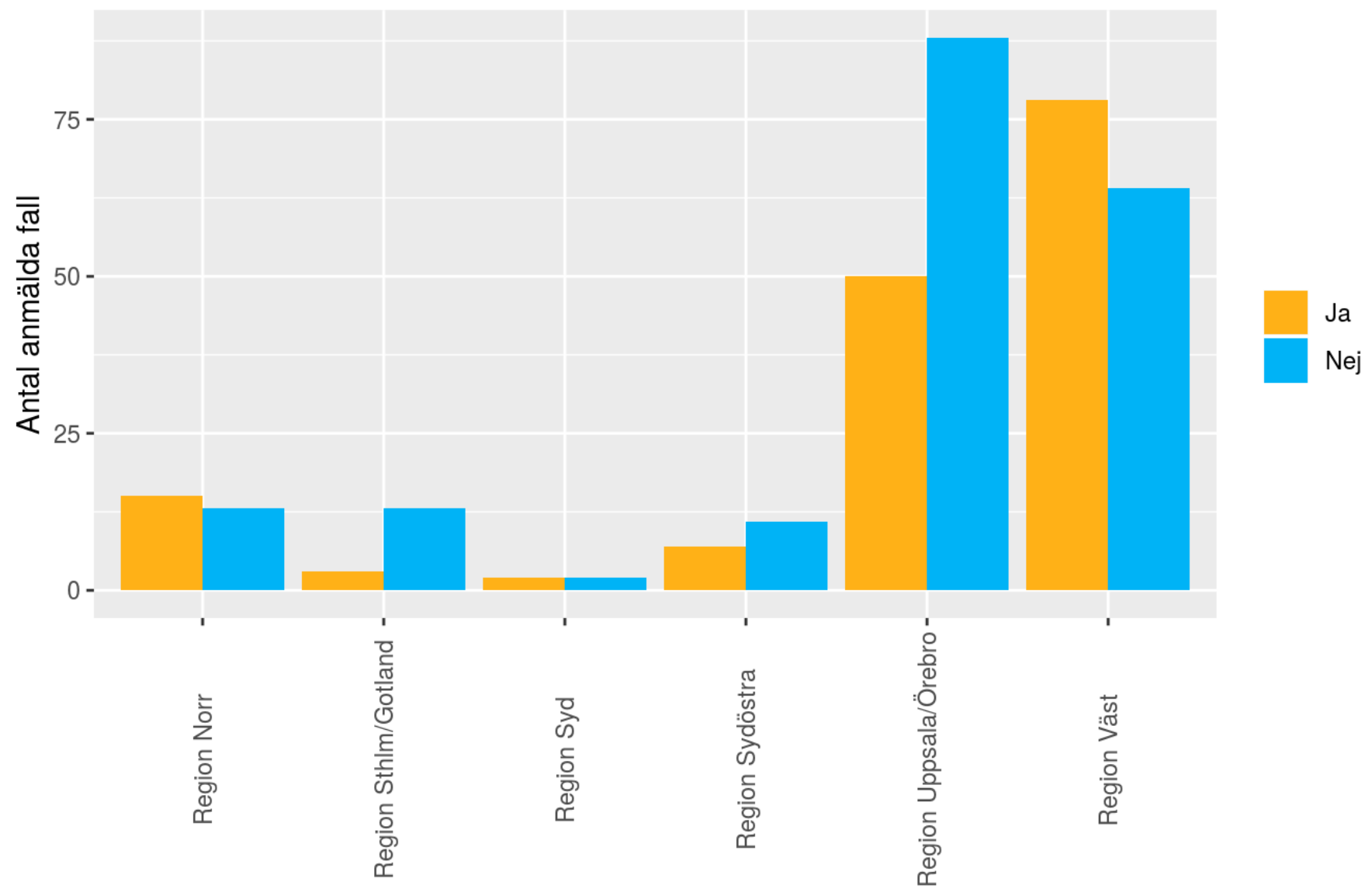




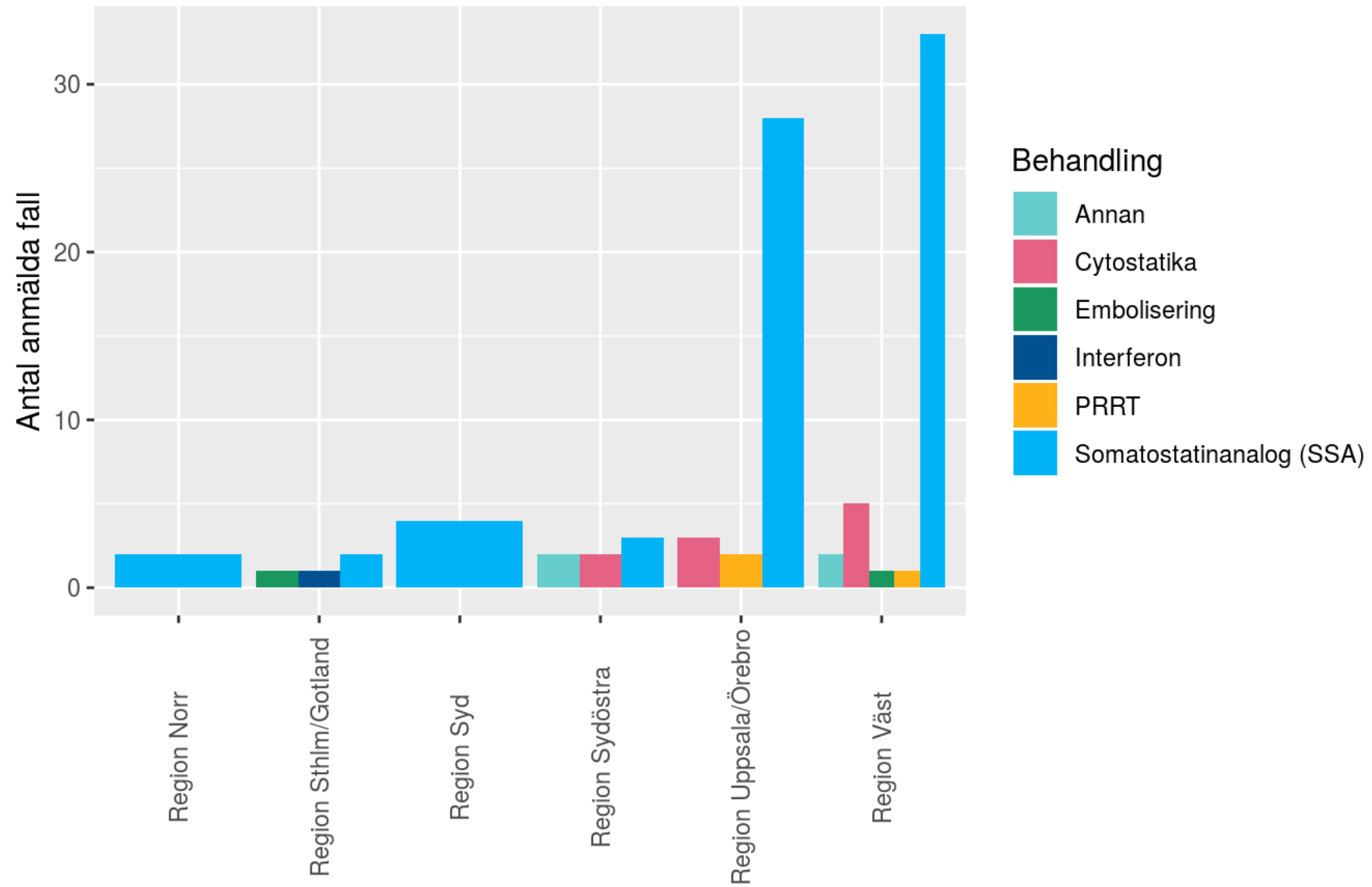
Labvärden tagna per patient



Är patienten opererad?

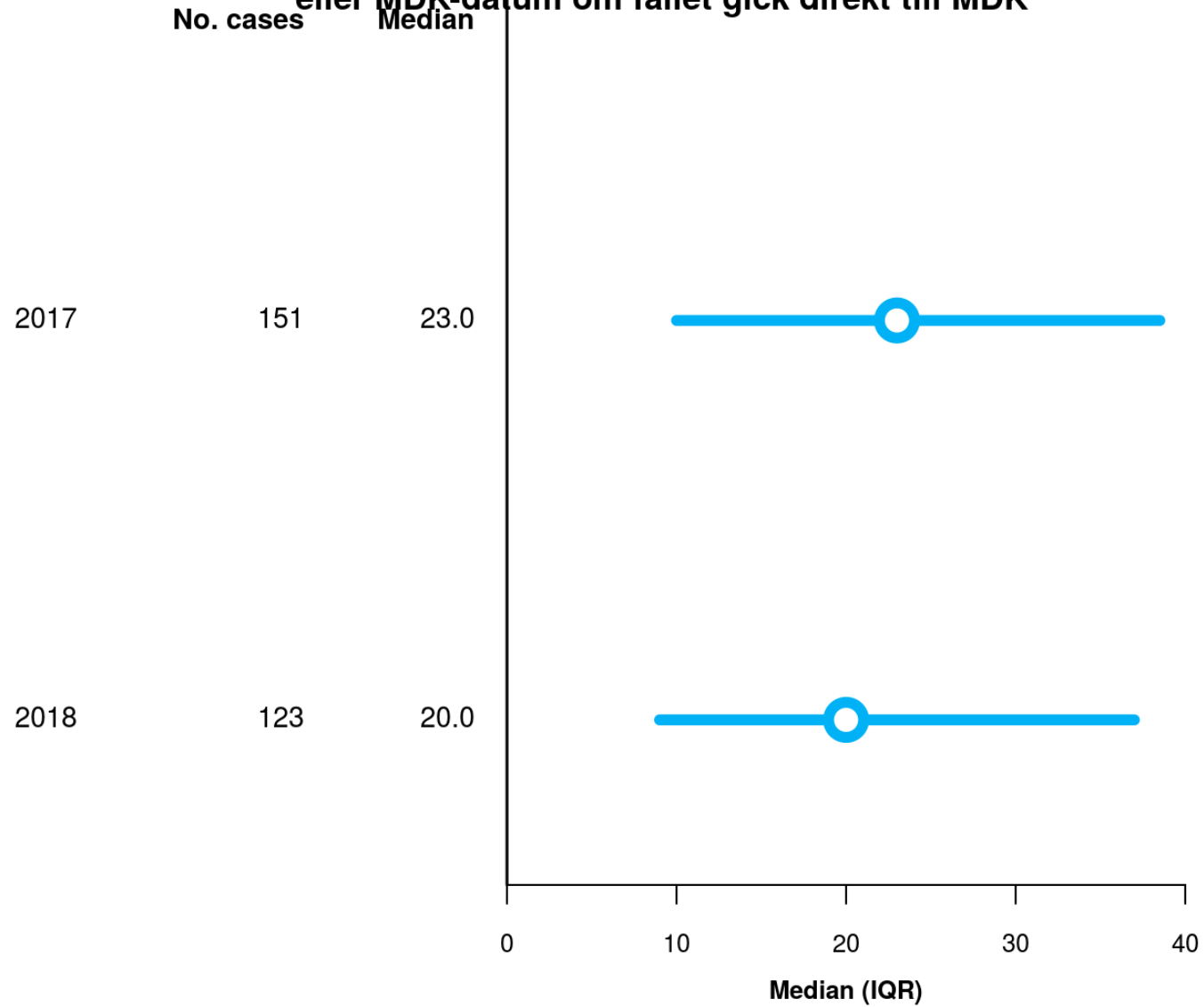


Antal registrerade icke-operativa behandlingar



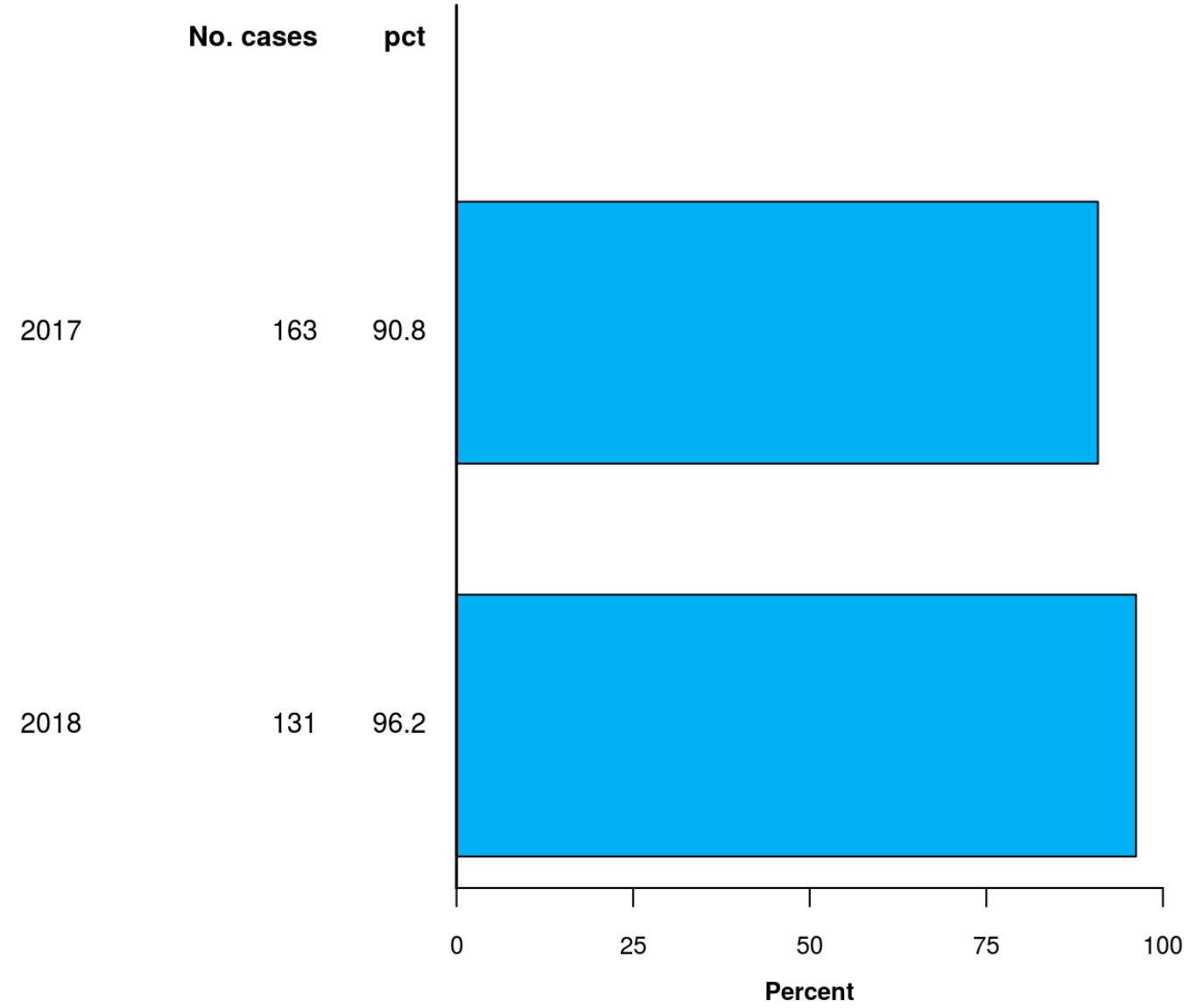


Tid från utfärdande av remiss till första besök hos specialist eller MDK-datum om fallet gick direkt till MDK



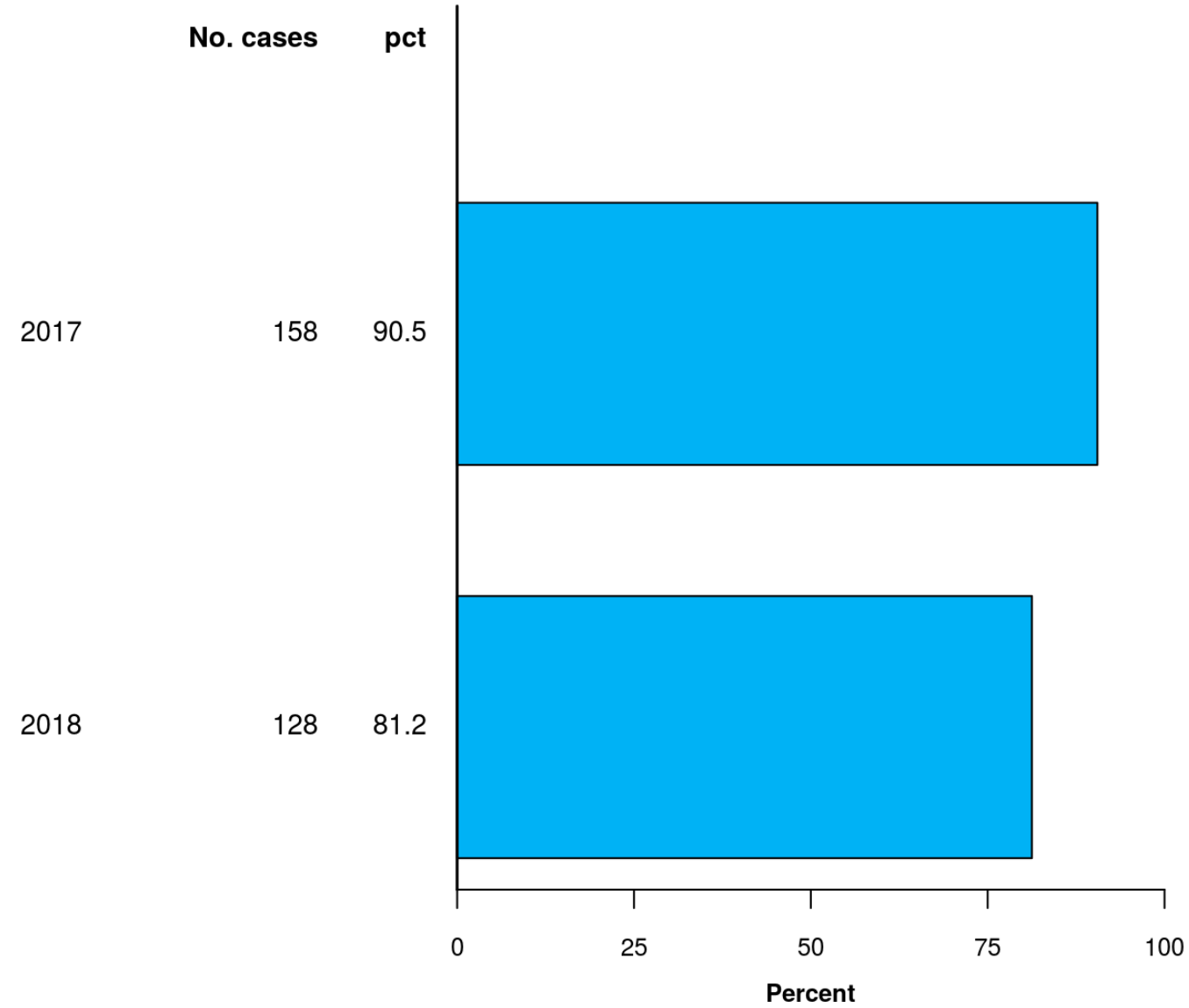


Andel patienter som tagits upp på MDK





Andel patienter som fått tilldelad namngiven kontaktsjuksköterska



Thank you for your attention

