



Egenskaper ved kreftcellenes DNA påvirker prognosen

OVERSIKTSARTIKKEL

WANJA KILDAL

Institutt for kreftgenetikk og informatikk
Kreftklinikken
Oslo universitetssykehus
og
Senter for kreftbiomedisin
Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med idé, utforming/design, litteratursøk, datainnsamling og utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Wanja Kildal (f. 1972) har en ph.d.-grad. Hun er overingeniør og bl.a. ansvarlig for kliniske DNA-ploiditetsanalyser.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MANOHAR PRADHAN

Institutt for kreftgenetikk og informatikk
Kreftklinikken
Oslo universitetssykehus
og
Senter for kreftbiomedisin
Universitetet i Oslo

Han har bidratt med idé, utforming/design og utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Manohar Pradhan (f. 1969) har en ph.d.-grad og er forsker.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KAROLINA CYLL

Institutt for kreftgenetikk og informatikk
Kreftklinikken
Oslo universitetssykehus
og
Senter for kreftbiomedisin
Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Karolina Cyll (f. 1984) er ph.d.-student.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JØRN E. JACOBSEN

Institutt for kreftgenetikk og informatikk
Kreftklinikken
Oslo universitetssykehus
og
Senter for kreftbiomedisin
Universitetet i Oslo

og

London School of Hygiene and Tropical Medicine
University of London

Han har bidratt med utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon. Jørn E. Jacobsen (f. 1965) er m.sc. i helseplanlegging og finansiering, ph.d.-student og direktør for forskning og innovasjon ved Sykehuset i Vestfold.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNNAR B. KRISTENSEN

Institutt for kreftgenetikk og informatikk

Kreftklinikken

Oslo universitetssykehus

og

Avdeling for gynekologisk kreft

Kreftklinikken

Oslo universitetssykehus

Han har bidratt med utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Gunnar B. Kristensen (f. 1946) er ph.d., professor og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HÅVARD E. DANIELSEN

E-post: hdaniels@medisin.uio.no

Institutt for kreftgenetikk og informatikk

Kreftklinikken

Oslo universitetssykehus

og

Senter for kreftbiomedisin

Universitetet i Oslo

og

Avdeling for informatikk

Universitetet i Oslo

og

Nuffield division of clinical laboratory sciences

Oxford University

Han har bidratt med idé, utforming/design, litteratursøk, datainnsamling og utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Håvard E. Danielsen (f. 1957) er professor dr.philos. og instituttleder.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Radiumhospitalets forskningsstiftelse har en avtale med Room4 Ltd., som distribuerer DNA-ploiditetssystemer.

BAKGRUNN

Når en kreftdiagnose blir stilt, er det ofte vanskelig å forutsi videre vekst og spredning av tumoren. Et av kjennetegnene på kreft er avvik i mengden deoksyribonukleinsyre (DNA) i kreftcellekjernerne, såkalt DNA-aneuploiditet. Omfattende avvik skyldes ofte et ustabilt genom, noe som fører til opphopning av mutasjoner, feilregulering av gener og tap av celledelingskontroll. Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over den prognostiske verdien av DNA-ploidianalyser ved eggstokk-, endometrie-, prostata- og kolorektalkarsinom.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Denne oversiktsartikkelen er basert på litteratursøk i PubMed for perioden 2000–16.

RESULTATER

Søket resulterte i 308 artikler. 33 av disse arbeidene, der man til sammen hadde analysert over 18 000 svulster, oppfylte inklusjonskriteriene. I 30 av de 33 fant man en signifikant sammenheng mellom DNA-ploiditet og sykdomsutfall for pasienter med eggstokk-, endometrie-, prostata- og kolorektalkarsinom. Pasienter med aneuploide svulster hadde dårligere prognose enn pasienter med diploide svulster.

DNA-ploidanalyse er en prognostisk metode for pasienter med eggstokk- og endometriekarsinom og blir benyttet i veiledning av valg av tilleggsbehandling og fertilitetsbevarende kirurgi. Gjennomgang av de senere års publikasjoner av DNA-ploidanalyser for prostata- og kolorektalkarsinom viser at også disse pasientgruppene kan ha nytte av slike målinger. Totalt sett kan DNA-ploidanalyser bidra til økt kunnskap om hvem som trenger tilleggsbehandling og hvem som ikke trenger det – det kan være fordelaktig for å unngå overbehandling.

Genominstabilitet er et av kjennetegnene ved maligne svulster. Aneuploiditet, tilstedeværelsen av celler som inneholder en unormal DNA-mengde, indikerer nåværende eller tidligere genominstabilitet.

Genominstabilitet kjennetegnes ved at dattercellene ikke får overført identisk genetisk materiale som morcellen ved celledeling. De genetiske endringene kan bestå av alt fra endringer i basepar til endringer på kromosomnivå.

Genominstabilitet deles ofte inn i to hovedgrupper: mikrosatellittinstabilitet og kromosominstabilitet (ramme 1). Kromosominstabilitet kjennetegnes ved at en celle har endret kromosomantall eller -struktur og forbindes med majoriteten av humane svulster. Endringene kan være gevinst og/eller tap av hele eller deler av kromosomer samt strukturelle forandringer.

RAMME 1 GENOMINSTABILITET, DNA-PLOIDITET OG PROGNOTISERING VED KREFT. DEFINISJONER

Genominstabilitet Kjennetegnes av at dattercellene ikke får overført identisk genetisk materiale som morcellen ved celledeling

Kromosominstabilitet Kjennetegnes av tap og/eller gevinst av deler av eller hele kromosomer ved celledeling

Mikrosatellittinstabilitet Feil i repeterende DNA-sekvenser (mikrosatellitter).

Identifikasjon av disse feilene benyttes som indikasjon på feil i reparasjonssystemet

Mitotisk sjekkpunkt Sjekkpunkt som hindrer overgang fra metafase til anafase før alle kromosomene er bundet til mikrotubuli

DNA-ploiditet Relativt DNA-innhold i en cellepopulasjon

1. Diploid – Celler som inneholder DNA tilsvarende to kromosomsett (2n). Den tilsvarende relative DNA-mengden benevnes 2c
2. Tetraploid – Celler som inneholder DNA tilsvarende fire kromosomsett (4n). Den relative DNA-mengden benevnes 4c
3. Aneuploid – Celler som ikke inneholder en eksakt multiple av det haploide kromosomantall

De fleste kromosominstabile svulster er aneuploide. Mens aneuploiditet definerer et øyeblikksbilde av et unormalt DNA-innhold, er kromosominstabilitet definert som forandring fra én celle til neste cellegenerasjon (1). Som regel er aneuploiditet en god surrogatmarkør for kromosominstabilitet (1).

Genominstabilitet er i dag akseptert som et av kjennetegnene ved humane solide svulster

(2), og kromosominstabilitet er foreslått som en av flere faktorer som kan initiere og drive kreftutvikling (3). Hvilken rolle kromosominstabilitet/aneuploiditet har i kreftutvikling og årsakene til avviket i antall kromosomer i aneuploide svulster, er under kartlegging. Defekter i prosessene som regulerer og kontrollerer celledelingen er klare kandidater, for eksempel defekter i mitotisk sjekkpunkt, feil ved merotelisk binding, aneuploidisering via et tetraploid intermediat og monopolare spindler (3).

I hovedvekten av nyere publiserte arbeider om kromosomale endringer ved kreft presenteres analyser utført på gennivå. Nyere studier viser imidlertid stor grad av intratumorheterogenitet (4), noe som gjør identifikasjon av universelle biomarkører utfordrende. Det er vist at DNA-ploiditet er en av de minst heterogene biomarkørene (4). DNA-ploidianalyser benyttes for å detektere større genomiske endringer (mer enn 5% av total DNA-mengde) i en cellepopulasjon, og det er vist at metoden gir prognostisk informasjon for en rekke krefttyper (5–8).

Danielsen og medarbeidere (5) har nylig foretatt en grundig gjennomgang av nytten av DNA-ploidianalyser for mange krefttyper og tilstander. I denne oversiktsartikkelen har vi valgt å legge vekt på de vanligste krefttypene og de krefttypene der vi mener metoden har best potensial som prognostisk markør.

Målet med denne artikkelen er å gi en oversikt over genominstabilitet ved kreftsykdom målt ved DNA-ploidianalyse samt presentere en gjennomgang av den prognostiske verdien av slike analyser for pasienter med eggstokk-, endometrie-, prostata- og kolorektalkarsinom.

Kunnskapsgrunnlag

Bakgrunns materialet for artikkelen er basert på følgende søk i engelskspråklige artikler i PubMed «DNA ploidy AND prognosis AND (ovarian OR endometrial OR prostate OR colon OR colorectal) NOT review», begrenset til humant vev, for tidsrommet 1.1.2000–31.5.2016. Søket resulterte i 308 artikler.

Inklusjonskriterier var artikler/studier hvor man hadde utført overlevelsesanalyse med DNA-ploidistatus for pasienter med eggstokk-, endometrie-, prostata- og kolorektalkarsinomer, arbeider med > 200 pasienter og artikler/studier hvor DNA-ploidianalyser var utført på hele enkeltkjerner. Oversiktsartikler ble kun benyttet som supplement.

Artiklene ble først vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag, deretter lest i fulltekst der dette var nødvendig. 33 arbeider oppfylte inklusjonskriteriene – tre med pasienter med eggstokkarsinom, 14 med pasienter med endometriekarsinom, syv med pasienter med prostatakarsinom og ni med pasienter med kolorektalkarsinom.

Resultater

EGGSTOKKARSINOM

De tre artiklene som oppfylte inklusjonskriteriene for denne oversiktsartikkelen, viser at aneuploiditet er signifikant assosiert med dårligere sykdomsoverlevelse for pasienter med eggstokkarsinom (9–11), (tab 1). Lassus og medarbeidere fant at DNA-aneuploiditet er en signifikant prediktor for dårlig prognose hos 440 pasienter med serøse karsinomer (hasardratio 1,79) (10).

Tabell 1

Oversikt over arbeider der man har studert prognostisk verdi av DNA-ploidianalyser i svulster fra pasienter med eggstokkarsinom (2000–16). Forkortelser: ICM – bildecytometri, FCM – væskestrømscytometri (flow cytometry), FIGO – International Federation of

Førsteforfatter	År	Antall pasienter	Metode DNA-ploidi	DNA-ploidiklassifisering	Histologisk typer	FIGO—stadium	Prognostisk informasjon
Paulsen T (11)	2011	279	ICM	Diploid, tetraploid, aneuploid	Serøs, mucinøs, endometrioid, klarcellet	I	Univariat og multivariat
Lassus H (10)	2011	440	FCM	Diploid, aneuploid	Serøs	I-IV	Univariat og multivariat
Kristensen GB (9)	2003	284	ICM	Diploid, tetraploid, polyploid, aneuploid	Serøs, endometrioid, mucinøs, klarcellet, blandet, småcellet	I	Univariat og multivariat

For eggstokkarsinom i tidlig stadium fant vi ved undersøkelse av svulster fra 284 pasienter at de med diploide svulster hadde signifikant høyere tiårsoverlevelse enn de med aneuploide svulster (9). DNA-ploiditet var den beste prognostiske variabelen i multivariatanalyser, og det ble konkludert med at DNA-ploidianalyser kan benyttes for å avgjøre hvilke pasienter med eggstokkarsinom i tidlig stadium som bør få tilleggsbehandling med kjemoterapi etter kirurgi (9).

Kvinner i fertil alder med diploid borderline eggstokktumor som ikke har fått ønsket antall barn, kan få foretatt fertilitetsbesparende kirurgi (12).

ENDOMETRIEKARSINOM

Vi fant 14 arbeider (> 7 300 svulster) der man har studert sammenhengen mellom DNA-ploiditet og prognose i svulster fra pasienter med endometriekarsinom (13–26) (tab 2). Med kun ett unntak (25) var det klar sammenheng mellom DNA-ploiditet og prognose i disse arbeidene, og denne sammenhengen er også poengtert i oversiktsartikler (6, 8).

Tabell 2

Oversikt over arbeider der man har studert prognostisk verdi av DNA-ploidianalyser i svulster fra pasienter med endometriekarsinom (2000–16). Forkortelser: ICM – bildecytometri, FCM – væskestrømscytometri (flow cytometry), FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics. Univariat og multivariat henviser til statistiske analyser

Førsteforfatter	År	Antall pasienter	Metode	DNA-ploidiklassifisering	Histologiske typer	FIGO-stadium	Prognostisk informasjon
Sorbe B (24)	2016	373	FCM	Diploid, ikke-diploid	Ikke-endometrioid	I-IV	Univariat og multivariat
Green RW (14)	2015	1 140	FCM	Diploid, ikke-diploid	Endometrioid	I	I univariat, men ikke i multivariat
Njølstad TS (21)	2015	785	ICM	Diploid, ikke-diploid	Endometrioid og ikke-endometrioid	I-III	I univariat, men ikke i multivariat
Pradhan M (22)	2012	937	ICM	Diploid, tetraploid, aneuploid	Endometrioid	I-II	I univariat, men ikke i multivariat
Steinbakk A (25)	2012	224	ICM	Diploid, aneuploid	Endometrioid	I	Ikke signifikant
Song T (23)	2011	217	FCM	Diploid, aneuploid	Endometrioid og ikke-endometrioid	I	Univariat og multivariat
Lindahl B (16)	2009	1 396	Ikke spesifisert	Diploid, ikke-diploid	Endometrioid	I-II	Univariat og multivariat
Wik E (26)	2009	363	FCM	Diploid, aneuploid	Endometrioid og ikke-endometrioid	I-IV	Univariat og multivariat
Mangili G (20)	2008	222	ICM	Diploid, ikke-diploid	Endometrioid	I	Univariat og multivariat

Førsteforfatter	År	Antall pasienter	Metode	DNA-ploidiklassifisering	Histologiske typer	FIGO-stadium	Prognostisk informasjon
Lundgren C (18)	2004	284	ICM	Diploid, aneuploid	Endometrioid og ikke-endometrioid	I	Univariat og multivariat
Hogberg T (15)	2004	335	FCM	Diploid, ikke-diploid	Endometrioid og ikke-endometrioid	I-II	Univariat og multivariat
Baak JP (13)	2003	463	FCM	Diploid, tetraploid, aneuploid	Endometrioid og ikke-endometrioid	I-IV	I univariat, men ikke i multivariat
Mangili G (19)	2002	203	FCM	Diploid, aneuploid	Ikke spesifisert	I-III	Univariat og multivariat
Lundgren C (17)	2002	376	ICM	Diploid, aneuploid	Endometrioid og ikke-endometrioid	I-IV	Univariat

I en studie som inkluderte 937 pasienter med endometrioid adenokarsinomer i FIGO-stadiene I-II (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), ble det vist at risikoen for tilbakefall var signifikant høyere for pasienter med aneuploide svulster (27). I en studie med 1 140 pasienter observerte man signifikant sammenheng mellom DNA-ploidistatus og prognose i univariate overlevelsesanalyser, mens kun andelen celler i delingsfase hadde uavhengig prognostisk verdi i multivariatanalyser (14).

DNA-ploidianalyser er blitt benyttet til å identifisere pasienter som har høy risiko for tilbakefall av kreftsykdom og som dermed kan ha nytte av tilleggsbehandling – og ikke minst for å prøve å unngå overbehandling av dem som har lav risiko for tilbakefall (15, 16, 20). I en slik studie fant man at ved endometriekarsinom i tidlig stadium som ble risikovurdert basert på DNA-ploiditet, var femårsoverlevelsen 95% både for lavrisikogrupperne som kun fikk kirurgisk behandling og for høyrisikogruppen som i tillegg fikk adjuvant vaginal radioterapi (28). Når DNA-ploidianalyse ble benyttet for å skille ut høyrisikopasienter, ble tilleggsbehandling kun gitt til 30,6% av dem med endometriekarsinom FIGO-stadium IC, uten at dette førte til dårligere overlevelse (20). Tilsvarende kunne man med DNA-ploiditet skille ut lavrisikopasienter med FIGO-stadium I-II-endometriekarsinom, som uten å få tilleggsbehandling hadde 96% femårsoverlevelse (15).

Anbefalingen fra de nevnte studiene er at man bør benytte DNA-ploidianalyser til å identifisere høyrisikopasienter som bør ha tilleggsbehandling og for å unngå overbehandling av pasienter med lavrisikotumor. I det norske handlingsprogrammet for gynekologisk kreft blir DNA-ploiditet beskrevet som en etablert og veldokumentert prognostisk markør som anbefales brukt for pasienter med noen typer endometriekarsinom (29).

PROSTATAKARSINOM

I en konsensusrapport fra 2000 som omhandler prognostiske faktorer for prostatakreftpasienter, ble DNA-ploiditet valgt som en kategori II-markør, det vil si «faktorer som er godt studert både biologisk og klinisk, men som bør valideres i statistisk robuste studier» (30). Siden den gang er det utført syv store studier, som til sammen inkluderer over 7 000 svulster fra pasienter med prostatakarsinom hvor relasjonen mellom DNA-ploiditet og prognose er undersøkt (31–37) (tab 3).

Tabell 3

Oversikt over arbeider der man har studert den prognostiske verdien av DNA-ploidianalyser for pasienter med prostatakarsinom (2000–16). Forkortelser: ICM – bildecytometri, FCM – væskestrømscytometri (flow cytometry), TNM – Tumor-Nodes-Metastasis. Univariat og multivariat henviser til statistiske analyser

Førsteforfatter	År	Antall pasienter	Metode	DNA-ploidiklassifisering	Gleason-skår	TNM-stadium	Prognostisk informasjon
Tollefson MK (37)	2014	451	ICM	Diploid, ikke-diploid	6–9	T1–T3	I univariat, men ikke i multivariat

Førsteforfatter	År	Antall pasienter	Metode	DNA-ploidiklassifisering	Gleason-TNM-stadium	Prognostisk informasjon
Thompson RH (36)	2007	2 728	FCM	Diploid, tetraploid, aneuploid	2-10	T2-Tx Univariat og multivariat
Bahn DK (31)	2004	447	FCM	Diploid, tetraploid, aneuploid	2-10	T1-T4 Ikke signifikant
Lau WK (34)	2002	407	Ikke spesifisert	Diploid, tetraploid, aneuploid	≥ 8	T2, T3 og TxN+ I univariat, men ikke i multivariat
Lau WK (35)	2001	263	Ikke spesifisert	Diploid, tetraploid, aneuploid	3 + 4, 4 + 3	T2a-T3b Univariat og multivariat
Blute ML (32)	2001	2 518	FCM	Diploid, tetraploid, aneuploid	2-10	T2, T3 Univariat og multivariat
Cheng L (33)	2000	212	FCM	Diploid, tetraploid, aneuploid	6-10	T2a-T3b Ikke signifikant

De fleste av disse studiene (fem av syv) viste at aneuploide svulster er assosiert med dårligere prognose (32, 34-37), mens i to studier så man ingen sammenheng mellom aneuploiditet og sykdomsoverlevelse (31, 33). I de arbeidene som inkluderte flest pasienter ($n > 2\,500$), ble det observert en signifikant sammenheng mellom DNA-ploiditet og prostatakreftresidiv (32, 36). Pasienter med aneuploide svulster fikk signifikant oftere tilbakefall av sykdom enn pasienter med diploide svulster (henholdsvis 60% og 81% progredieringsfri femårsoverlevelse) (32, 36).

Siden DNA-ploidistatus er en prognostisk markør for pasienter med prostatakreft, også innenfor gruppen av pasientene med Gleason-skår 7 (35, 38), mener vi at DNA-ploiditet i større grad kan bli tatt i bruk for å identifisere pasienter med lite aggressive tumorer. Pasienter med et lite aggressivt prostatakreft kan antagelig ha best utbytte av aktiv overvåkning.

KOLOREKTALKARSINOM

Vi fant ni arbeider hvor man har studert sammenhengen mellom DNA-ploiditet i svulster fra pasienter med kolorektalkarsinom og prognose (39-47) (tab 4). Samtlige arbeider som tilfredsstilte inklusjonskriteriene viser at det er en sammenheng mellom aneuploiditet og dårlig prognose for denne pasientgruppen.

Tabell 4

Oversikt over arbeider der man har studert den prognostiske verdien av DNA-ploidanalyse for pasienter med tykktarmskarsinom (2000-16). Forkortelser: ICM – bildecytometri, FCM – væsketømscytometri (flow cytometry), TNM – Tumor-Nodes-Metastasis. Univariat og multivariat henviser til statistiske analyser

Førsteforfatter	År	Antall pasienter	Metode DNA-ploidianalyser	DNA-ploidiklassifisering	Stadium	Prognostisk verdi
Hveem TS (44)	2014	579	ICM	Diploid, ikke-diploid	TNM I-III	Univariat og multivariat
Bondi J (39)	2009	219	ICM	Euploid, aneuploid	Dukes A-D	Univariat og multivariat
Buhmeida A (40)	2009	253	ICM	Diploid, tetraploid, aneuploid, multiploid	TNM II	Univariat og multivariat
Sun XF (47)	2006	278	FCM	Diploid, tetraploid, aneuploid	Dukes A-D	Univariat og multivariat
Sinicrope FA (46)	2006	528	FCM	Diploid, tetraploid, aneuploid	TNM II og III	Univariat og multivariat
Chang SC (41)	2006	213	FCM	Diploid, aneuploid	TNM I-IV	Univariat og multivariat

Førsteforfatter	År	Antall pasienter	Metode DNA-ploidianalyser	DNA-ploidiklassifisering	Stadium	Prognostisk verdi
Garrity MM (43)	2004	366	FCM	Diploid, ikke-diploid	Dukes B-C	Univariat og multivariat
Chen HS (42)	2002	666	FCM	Diploid, aneuploid	Dukes A-C	Univariat
Purdie CA (45)	2000	256	FCM	Diploid, aneuploid	Dukes A-C	Univariat

I tillegg er det i tre store metaanalyser, som alle inkluderte over 5 000 pasienter (7, 48, 49), konkludert med at pasienter med aneuploide svulster har signifikant lavere femårsoverlevelse (hasardratio 1,45) enn pasienter med diploide svulster (48, 49). Videre er det observert en mortalitetsreduksjon på >15% for pasienter med diploide svulster (48) og sammenheng mellom aneuploiditet og mer avanserte kreftstadier (7).

Walther og medarbeidere (49) påpeker at metoden er spesielt lovende for pasienter med sykdom i TNM-stadium II-III hvor man vurderer tilleggsbehandling. De anbefaler å utføre kliniske studier hvor man benytter DNA-ploiditet (diploid versus aneuploid) som prognostisk markør (49).

Diskusjon

30 av 33 arbeider som oppfylte inklusjonskriteriene for denne oversiktsartikkelen, konkluderer med at DNA-ploidiuundersøkelser gir prognostisk informasjon for pasienter med eggstokk-, endometrie-, prostata- og kolorektalkarsinom. Imidlertid kan ulik konklusjon angående prognostisk verdi av analysene blant annet skyldes heterogenitet i inkluderte pasienter i forhold til histologiske undergrupper og stadier eller ulike metoder for DNA-ploidipreparering og -klassifisering.

Den prognostiske verdien av DNA-ploidiuundersøkelser synes å være best når det gjelder tidlige stadier av kreftsykdom (5). Videre er bildecytometri bedre enn væskestrømscytometri, fordi man i førstnevnte kan identifisere små aneuploide kjernepopulasjoner og fordi antallet konkluderende analyser er høyere (50).

Gjennomgang av de senere års publikasjoner om DNA-ploidiuundersøkelser ved eggstokk-, endometrie-, prostata- og kolorektalkarsinom viser at disse pasientgruppene kan ha nytte av DNA-ploidimålinger når det gjelder veiledning for videre behandling.

For pasienter med eggstokkarsinom i tidlige stadier anbefaler Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft at DNA-ploidianalyser benyttes for å avgjøre behovet for tilleggsbehandling og til veiledning i valg av fertilitetsbevarende kirurgi (29).

Kliniske studier viser at DNA-ploidianalyser har potensial for risikovurdering av pasienter med endometriekarsinom – man kan identifisere høyrisikopasienter som bør ha tilleggsbehandling og unngå overbehandling av pasienter med lavrisikotumor (15, 16, 20, 28). Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft anbefaler også bruk av DNA-ploidianalyser for risikostratifisering av pasienter med noen typer endometriekarsinom (29).

Prostatakarsinom er den vanligste krefttypen hos menn i Norge, og overlevelsen er relativt god (51). I og med at bivirkningene av radikal behandling av prostatakarsinom kan være store (inkontinens og erektil dysfunksjon), er dette en pasientgruppe som vil kunne ha spesiell nytte av prognostiske markører, som for eksempel DNA-ploiditet, som kan forutsi aggressiviteten til den enkelte svulsten – slik at man kan unngå overbehandling.

Vår litteraturgjennomgang viser at DNA-ploiditet er en lovende klinisk markør for pasienter med kolorektalkarsinom og at metoden bør inkluderes i kliniske studier for å bekrefte klinisk nytte.

DNA-ploidianalyser gir et grovt mål på kromosomale avvik, og metoden er en generell prognostisk markør for pasienter med karsinom. Totalt sett vil DNA-ploidianalyser kunne bidra til økt kunnskap om hvilken behandling pasienten vil ha nytte av. Dermed kan man

sikre pasienten adekvat behandling uten å overbehandle.

HOVEDBUDSKAP

Genominstabilitet er et av kjennetegnene på kreft

DNA-ploiditet kan være surrogatmarkør for kromosominstabilitet

DNA-ploiditet er en god prognostisk markør for pasienter med eggstokk-, endometrie-, prostata- og kolorektalkarsinom

DNA-ploidianalyser kan benyttes for å unngå overbehandling av pasienter med lite aggressiv kreft

LITTERATUR:

1. Geigl JB, Obenauf AC, Schwarzbraun T et al. Defining 'chromosomal instability'. *Trends Genet* 2008; 24: 64 - 9. [PubMed][CrossRef]
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646 - 74. [PubMed][CrossRef]
3. Kops GJ, Weaver BA, Cleveland DW. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 773 - 85. [PubMed][CrossRef]
4. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883 - 92. [PubMed][CrossRef]
5. Danielsen HE, Pradhan M, Novelli M. Revisiting tumour aneuploidy - the place of ploidy assessment in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 291 - 304. [PubMed][CrossRef]
6. Fox H. Ploidy in gynaecological cancers. *Histopathology* 2005; 46: 121 - 9. [PubMed][CrossRef]
7. Laubert T, Freitag-Wolf S, Linnebacher M et al. Stage-specific frequency and prognostic significance of aneuploidy in patients with sporadic colorectal cancer—a meta-analysis and current overview. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1015 - 28. [PubMed][CrossRef]
8. Mauland KK, Wik E, Salvesen HB. Clinical value of DNA content assessment in endometrial cancer. *Cytometry B Clin Cytom* 2014; 86: 154 - 63. [PubMed][CrossRef]
9. Kristensen GB, Kildal W, Abeler VM et al. Large-scale genomic instability predicts long-term outcome for women with invasive stage I ovarian cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1494 - 500. [PubMed][CrossRef]
10. Lassus H, Staff S, Leminen A et al. Aurora-A overexpression and aneuploidy predict poor outcome in serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 11 - 7. [PubMed][CrossRef]
11. Paulsen T, Kærn J, Tropé C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 83 - 8. [PubMed][CrossRef]
12. Tropé C, Davidson B, Paulsen T et al. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art". *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30: 471 - 82. [PubMed]
13. Baak JP, Snijders W, van Diermen B et al. Prospective multicenter validation confirms the prognostic superiority of the endometrial carcinoma prognostic index in international Federation of gynecology and obstetrics stage 1 and 2 endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4214 - 21. [PubMed][CrossRef]
14. Green RW, Engblom S, Baldetorp B et al. Cell proliferation, measured as flow cytometric S-phase fraction, is a strong prognostic indicator in FIGO stage I endometrioid endometrial carcinoma: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 1064 - 73. [PubMed][CrossRef]
15. Hogberg T, Fredstorp-Lidebring M, Alm P et al. A prospective population-based management program including primary surgery and postoperative risk assessment by means of DNA ploidy and histopathology. Adjuvant radiotherapy is not necessary for the majority of patients with FIGO stage I-

- II endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 437 - 50. [PubMed][CrossRef]
16. Lindahl B, Måsbäck A, Persson J et al. Adenocarcinoma corpus uteri stage I-II: results of a treatment programme based upon cytometry. *Anticancer Res* 2009; 29: 4731 - 5. [PubMed]
17. Lundgren C, Auer G, Frankendal B et al. Nuclear DNA content, proliferative activity, and p53 expression related to clinical and histopathologic features in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 110 - 8. [PubMed][CrossRef]
18. Lundgren C, Auer G, Frankendal B et al. Prognostic factors in surgical stage I endometrial carcinoma. *Acta Oncol* 2004; 43: 49 - 56. [PubMed][CrossRef]
19. Mangili G, De Marzi P, Viganò R et al. Identification of high risk patients with endometrial carcinoma. Prognostic assessment of endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 216 - 20. [PubMed]
20. Mangili G, Montoli S, De Marzi P et al. The role of DNA ploidy in postoperative management of stage I endometrial cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1278 - 83. [PubMed][CrossRef]
21. Njølstad TS, Trovik J, Hveem TS et al. DNA ploidy in curettage specimens identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1656 - 64. [PubMed][CrossRef]
22. Pradhan M, Davidson B, Abeler VM et al. DNA ploidy may be a prognostic marker in stage I and II serous adenocarcinoma of the endometrium. *Virchows Arch* 2012; 461: 291 - 8. [PubMed][CrossRef]
23. Song T, Lee JW, Kim HJ et al. Prognostic significance of DNA ploidy in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 79 - 82. [PubMed][CrossRef]
24. Sorbe B. Prognostic importance of DNA ploidy in non-endometrioid, high-risk endometrial carcinomas. *Oncol Lett* 2016; 11: 2283 - 9. [PubMed]
25. Steinbakk A, Malpica A, Slewa A et al. Biomarkers and microsatellite instability analysis of curettings can predict the behavior of FIGO stage I endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 1262 - 71. [PubMed][CrossRef]
26. Wik E, Trovik J, Iversen OE et al. Deoxyribonucleic acid ploidy in endometrial carcinoma: a reproducible and valid prognostic marker in a routine diagnostic setting. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 603.e1 - 7. [PubMed][CrossRef]
27. Pradhan M, Abeler VM, Danielsen HE et al. Prognostic importance of DNA ploidy and DNA index in stage I and II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Ann Oncol* 2012; 23: 1178 - 84. [PubMed][CrossRef]
28. Lim P, Aquino-Parsons CF, Wong F et al. Low-risk endometrial carcinoma: assessment of a treatment policy based on tumor ploidy and identification of additional prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 191 - 5. [PubMed][CrossRef]
29. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. 2016. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagn-ostikk-behandling-og-oppfolging-av-gynekologisk-kreft> (4.7.2017).
30. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995 - 1000. [PubMed]
31. Bahn DK, Silverman P, Lee F et al. In treating localized prostate cancer the efficacy of cryoablation is independent of DNA ploidy type. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3: 253 - 7. [PubMed][CrossRef]
32. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2001; 165: 119 - 25. [PubMed][CrossRef]
33. Cheng L, Pisansky TM, Ramnani DM et al. Extranodal extension in lymph node-positive prostate cancer. *Mod Pathol* 2000; 13: 113 - 8. [PubMed][CrossRef]
34. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML et al. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol* 2002; 167: 117 - 22. [PubMed][CrossRef]

35. Lau WK, Blute ML, Bostwick DG et al. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol* 2001; 166: 1692 - 7. [PubMed][CrossRef]
36. Thompson RH, Blute ML, Slezak JM et al. Is the GPSM scoring algorithm for patients with prostate cancer valid in the contemporary era? *J Urol* 2007; 178: 459 - 63, discussion 463. [PubMed][CrossRef]
37. Tollefson MK, Karnes RJ, Kwon ED et al. Prostate cancer Ki-67 (MIB-1) expression, perineural invasion, and gleason score as biopsy-based predictors of prostate cancer mortality: the Mayo model. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 308 - 18. [PubMed][CrossRef]
38. Pretorius ME, Waehre H, Abeler VM et al. Large scale genomic instability as an additive prognostic marker in early prostate cancer. *Cell Oncol* 2009; 31: 251 - 9. [PubMed]
39. Bondi J, Pretorius M, Bukholm I et al. Large-scale genomic instability in colon adenocarcinomas and correlation with patient outcome. *APMIS* 2009; 117: 730 - 6. [PubMed][CrossRef]
40. Buhmeida A, Hilska M, Elzagheid A et al. DNA image cytometry predicts disease outcome in stage II colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2009; 29: 99 - 106. [PubMed]
41. Chang SC, Lin JK, Yang SH et al. Relationship between genetic alterations and prognosis in sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 1721 - 7. [PubMed][CrossRef]
42. Chen HS, Sheen-Chen SM, Lu CC. DNA index and S-phase fraction in curative resection of colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *World J Surg* 2002; 26: 626 - 30. [PubMed][CrossRef]
43. Garrity MM, Burgart LJ, Mahoney MR et al. Prognostic value of proliferation, apoptosis, defective DNA mismatch repair, and p53 overexpression in patients with resected Dukes' B2 or C colon cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1572 - 82. [PubMed][CrossRef]
44. Hveem TS, Merok MA, Pretorius ME et al. Prognostic impact of genomic instability in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2159 - 64. [PubMed][CrossRef]
45. Purdie CA, Piris J. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2000; 36: 121 - 6. [PubMed][CrossRef]
46. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 729 - 37. [PubMed][CrossRef]
47. Sun XF. Clinicopathological and biological features of DNA tetraploid colorectal cancers. *Cancer J* 2006; 12: 501 - 6. [PubMed][CrossRef]
48. Araujo SE, Bernardo WM, Habr-Gama A et al. DNA ploidy status and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis of published data. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1800 - 10. [PubMed][CrossRef]
49. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 941 - 50. [PubMed][CrossRef]
50. Bertino B, Knape WA, Pytlinska M et al. A comparative study of DNA content as measured by flow cytometry and image analysis in 1864 specimens. *Anal Cell Pathol* 1994; 6: 377 - 94. [PubMed]
51. Cancer in Norway 2014 - Cancer incidence, mortality and prevalence in Norway. Oslo: Krefregisteret, 2015.

Publisert: 16. oktober 2017. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0966

Mottatt 11.11.2016, første revisjon innsendt 9.5.2017, godkjent 4.7.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no