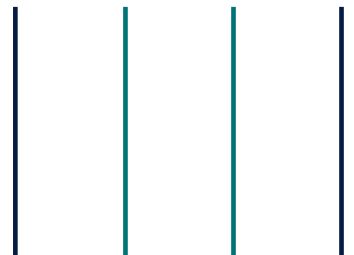




Sammenslutningen af Kræftafdelinger  
Co-operative Cancer Departments

# Behandling af sarkomer og aggressive benigne tumorer

August 2007



## **Udarbejdet af Dansk Sarkom Gruppe**

v/Anders Krarup-Hansen. Overlæge. phd., Formand for Dansk Sarkom Gruppe, Onkologisk afdeling. Herlev Hospital

### **Indhold**

#### 1.0 introduktion

##### 1.1 Epidemiologi

#### 2.0 Diagnostik

##### 2.1 Konventionel røntgenundersøgelse af tumor regionen

##### 2.2 MR-skanning af tumorregionen

##### 2.3 CT-skanning af tumorregionen

##### 2.4 Billeddiagnostik af lungerne

##### 2.5 Billeddiagnostik ved regionale lymfeknuder

##### 2.6 Knoglescintigrafi

##### 2.7 PET-CT-skanning

##### 2.8 Biokemiske undersøgelser

##### 2.9 Biopsi

##### 2.10 Histopathologiske undersøgelser

##### 2.11 Molekylærbiologisk klassifikation

#### 3.0 Behandling

##### 3.1 Kirurgiske marginer

##### 3.2 Kirurgisk behandling

##### 3.3 Stråleterapi

##### 3.4 Kemoterapi

##### 3.5 Limb perfusion

#### 4.0 Efterkontrol

#### 5.0 Organisation

##### 5.1 anbefalinger for visitation til sarkomcenter

##### 5.2 sarkomcentrets organisation

##### 5.3 Nationale og internationale samarbejdsrelation

##### 5.4 Kvalitetssikring og national database

#### 6.0 Specifikke sygdomme

##### 6.1 Gastro-intestinal-stromal tumor (GIST)

##### 6.2 Retroperitoneale sarkomer

## **Forord**

Referenceprogrammet er udarbejdet under Dansk Sarkomgruppe (DSG). Målet er at beskrive det gode patientforløb i sin bredeste forstand og give et evidensbaseret grundlag for diagnostik og behandling.

## 1.0 Introduktion

Sarkomer er tumorer (kræftsvulster) i det muskuloskeletale system. Dette omfatter i tumordannelser i knogler, muskler, bindevæv, fedtvæv, perifere nerveskeder og kar.

### 1.1. Epidemiologi

Primære tumorer, der opstår i det muskuloskeletale system, kaldes mesenkymale tumorer efter det kimlag, der i fosteret udvikler sig til disse strukturer. Tumorerne kan opdeles i benigne og maligne (sarkomer). De benigne tumorer kan igen under inddeles i en inaktiv gruppe og en aggressiv gruppe, der på mange måder minder om maligne tumorer ved deres aggressive vækstform.

Vækstmønster og interaktion med det omgivende væv er særegent såvel som spredningsform.

Sarkomer er en heterogen gruppe af tumorer med forskellige undergrupper. Den vigtigste inddeling er i knogle- og bløddelssarkomer. De intraabdominale og de retroperitoneale sarkomer er en undergruppe af bløddelssarkomerne, men beskrives ofte særskilt.

Incidensen af sarkomerne udgør ca. 1 % af kræft hos voksne og ca. 7-10 % af kræft hos børn. De sidste mange år har incidencen været nogenlunde konstant med mindre end 300 nye tilfælde pr år (150 bløddelssarkomer, 50 knoglesarkomer og 100 retroperitoneale/abdominale tilfælde).

Klassifikationen af sarkomerne har hidtil hvilet på den histopathologiske diagnose, men ny viden på det molekylærbiologiske niveau har bidraget til en mere nuanceret klassifikation og har i et enkelt tilfælde hos en undergruppe af de intraabdominale sarkomer, de gastrointestinale stromale sarkomer (GIST), gjort det muligt at fremstille medikamenter med en virkning direkte på tumor, hvor konventionel kemo- og stråleterapi også påvirker det normale væv. Med den nye molekylærbiologiske viden kan behandlingen af sarkomer i fremtiden rettes mod en specifik tumortype. Mellem 5–50% af patienterne får lokalrecidiv efter operation og knap halvdelen af disse er tilgængelige for fornyet lokalbehandling i form af kirurgi og/eller strålebehandling. Resten af recidiv-patienterne får fjernmetastaser og kan være kandidater til multidisciplinær behandling, som indledningsvis kan være medicinsk behandling evt. efterfulgt af kirurgisk indgreb og/eller lokal/regional strålebehandling.

Den overordnede 5-års overlevelse for bløddelssarkomer er kun på ca. 60 %. Den væsentligste prognostiske faktor er malignitetsgraden.

## 2.0 Diagnostik

Sarkomer er vanskelige at diagnosticere og mistolkes ofte som godartede tilstande. Det er derfor vigtigt, at både den primære sundhedstjeneste og ikke specialiserede kirurger er opmærksomme på at påvise sygdommen og er informeret om kriterier for henvisning til sarkomcentrene. Inden henvisning bør der gøres røntgenundersøgelse og MR skanning af regionen og evt. røntgen og CT-skanning af thorax. I tvivlstilfælde kan billedmaterialet fremsendes til forudgående vurdering.

Den videre udredning på sarkomcentret skal foregå i et multidisciplinært regi. Udredningen tager sigte på at vurdere tumors udbredning lokalt og påvise evt spredning. Sarkomer spredes overvejende hæmatogent og lungerne er derfor i særlig fokus. Endelig bør almentilstanden vurderes og differentialdiagnoser afklares. Diagnostikken omfatter en klinisk, biokemisk, radiologisk og nuklearmedicinsk vurdering. Først derefter bør der gøres biopsi, enten som en nålebiopsi eller ved incision. Diagnosen kan sædvanligvis stilles på basis af en histopathologisk og evt. molekylærbiologisk undersøgelse, men i nogle tilfælde kan diagnosen kun stilles ved at sammenholde alle informationer som en konsensusdiagnose.

### 2.1 Konventionel røntgenundersøgelse af tumorregionen

Ved knogletumorer

er det stadig den vigtigste undersøgelse. Den skal altid udføres først og danner basis for næste trin i udredningen. Den giver ofte mulighed for at afgøre om en proces er malign eller benign samt vurdere tumorens biologiske aktivitet. Konventionel røntgenundersøgelse er stadig den mest pålidelige prediktor for den histologiske natur af en given læsion.

Ved bløddelstumorer

er denne undersøgelse mindre vigtig, men kan dog være værdifuld ved brusk og knogleholdige tumorer

### 2.2 MR-skanning af tumorregionen

Ved knogletumorer

giver MR-skanning ofte mulighed for at differentiere maligne tumorer fra benigne forandringer. Den er desuden uovertruffen til evaluering af maligne knogletumorerers bløddelskomponent samt

udbredning i knoglemarven, der somme tider kan være bestemmende for operabiliteten og som altid skal evalueres inden evt. kemoterapi; har begrænset værdi som prediktor for den histologisk type.

#### Ved bløddelstumorer

anvendes MR-skanning af tumorområdet for klart anatomisk at definere tumors afgrænsning med beskrivelse af hvilke muskelcompartment der er involveret og sjældent forekommende knogledestruktion samt relation til kar og nerve strukturer

En diagnose kan opnås i 25 % af tilfældene da MR signalet reflekterer fysisk/kemiske forhold i tumoren ( fedt,blod,vand,collagen).

MR-skanningen bør som standard omfatte følgende sekvenser svt. tumorregionen:

1. STIR (short tau inversion recovery) sekvens vinkelret på tumorregionen (coronal eller sagittal afhængig af tumorlokaliseringen)
2. Aksial T1 vægtet sekvens.
3. Postkontrastsekvens omfattende: T1 fedtundertrykt sekvens - som et minimum i aksial snitretning mhp. tumorlokalisering i relation til vitale strukturer såsom kar og nerver og optimalt desuden i samme snitretning som STIR sekvensen.
4. Ved knogletumorer lokaliseret til lange rørknogler er det vigtigt at visualisere hele den afficerede knogle mhp. "skip lesions". Dette udføres mest hensigtsmæssigt som en indledende coronal T1 eller STIR sekvens med stor field of view. Ved lokalisering til underekstremitetsknogle kan det have diagnostisk værdi at medtage den modsidige raske knogle til sammenligning, specielt hos børn og unge, der har persistens af hæmopoetisk knoglemarv.

Det er vigtigt, at der ikke udføres biopsi inden MR-skanning, idet postoperative forandringer kan være meget forstyrrende for evalueringen.

#### 2.3 CT-skanning af tumorregionen

Ved knogletumorer er denne undersøgelse velegnet til evaluering af ossøse forandringer, men er ofte mindre præcis end MR til evaluering af eventuelle bløddelsforandringer og marvinfiltration, idet CT-skanning ikke som MR-skanning giver mulighed for nærmere vævskarakterisering. MR bør derfor foretrækkes hvis muligt.

#### 2.4 Billeddiagnostik af lungerne

Da sarkomerne metastaserer hæmatogent skal lungerne altid undersøges ved vurdering af sygdommens udbredelse og ved senere kontrolundersøgelser. Tumorer større end én cm kan i de fleste tilfælde diagnosticeres med konventionel røntgenundersøgelse. Med en CT-skanning af lungerne kan mindre metastaser også diagnosticeres, men metoden vil dog også give en del falsk positive fund. Værdien af PET-CT-skanning er for nærværende ikke afklaret.

Mange sarkomcentre anvender derfor røntgen + CT-skanning ved den initiale udredning, mens der ved efterkontrol kun suppleres med CT-skanning når det konventionelle røntgenbillede giver mistanke om metastase.

#### 2.5 Billeddiagnostik ved regionale lymfeknuder

Enkelte sarkomer som f.eks. epitheloide sarkomer, hæmangiopericytom og synovialt sarkom metastaser er desuden lymfogent og der kan udføres undersøgelse af regionale lymfeknuder med ultralyd eller CT-skanning. Der kan evt. gøres ultralydsvejledt biopsi ved malignsuspekterede lymfeknuder.

#### 2.6 Knoglescintigrafi

Til knoglescintigrafi anvendes [Tc99m]-metylen-difosfonat (MDP). Denne tracer indbygges i knoglevæv i områder med aktiv knogleremodellering, som kan identificeres ved brug af et konventionelt gammakamera både som planare optagelser og i tomografiske rekonstruktioner. For tumorer vil optagelsesintensiteten generelt set korrelere med malignitetsgraden. Fordelen ved knoglescintigrafi frem for MR og CT ligger i lave omkostninger og muligheden for at udføre helkropsoptagelser med høj sensitivitet. Den kan således identificere spredning overalt i skelettet, og har karakter af en screeningsundersøgelse.

Ved knogletumorer er denne undersøgelse desuden velegnet til at karakterisere den primære knoglelæsion. Den er specielt egnet til at afvise en mistanke om malignitet i tilfælde, hvor præsentationen på røntgen er vanskelig. Endvidere er det en følsom teknik til at lokalisere medullære "skip lesions" og screening for ossøse og ekstraossøse metastaser. Den bør udføres initialt som led i stadietildelingen, samt ved regelmæssig postoperativ monitorering for lokalt tumorrecidiv og fjernmetastaser.

## 2.7. FDG PET/CT

Til positron emissions tomografi (PET) skanning anvendes en radioaktiv glukose analog, [F18]-2-flouro-2-deoxy-D-glukose (FDG). Optagelsen af FDG i relation til malignt væv sker på baggrund af en øget aktivitet af transporten og fosforylering af glukose. Denne er ofte særlig kraftig ved aggressive og høj-maligne tumorer, og ofte svag eller fraværende ved tumorer, der er enten højt-differentierede, lav-maligne eller meget lipid- eller mucin-holdige. Endvidere ses kraftigt øget optagelse i inflammatoriske celler, f.eks. ved infektion eller post-operativt. FDG PET er således en sensitiv undersøgelsesmodalitet, men kan ikke specifikt subclassificere maligne tilstande.

Den mest optimale FDG PET undersøgelse opnås med patienten fastende i 6 timer, mindst 2 uger efter afsluttet kemoterapi, mindst 3 måneder efter stråleterapi og mindst 3 måneder postoperativt. Der er særlige forholdsregler for patienter med diabetes mellitus.

PET/CT skanning udføres som konventionel helkrops klinisk CT skanning efter i.v. og p.o. kontrast indgift suppleret med FDG PET. Kombinationen af FDG PET og CT er stærk, idet de indbyrdes er komplementerende.

FDG PET anvendes generelt til:

- I. Identifikation af primær-tumor ved histologisk verificeret sarkometastase
- II. Primær tumor diagnostisk
  - a. vurdering af om tumoren er malign eller benign
  - b. optimering af lokaliseringen for udtagning af biopsi ved store heterogent opbyggede tumorer
- III. Stadienddeling, specielt mht. lokaliseringen af lymfeknude- og fjern-metastaser og peritonealt udsæd
- IV. Re-stadieinddeling ved muligt lokoregional recidiv eller fjernmetastaser, f.eks. før reoperation.
- V. Skelne lokoregional recidiv og behandlingsfølger
- VI. Vurdering af behandlingseffekt
- VII. Behandlingsplanlægning (IMRT)

## Knoglesarkomer

FDG PET/CT har en endnu uafklaret rolle, men præliminære undersøgelser indikere en gevinst ved indikationerne (II, III, VI). Stillingtagen til undersøgelsen afhænger af den konkrete problemstilling og bør foretages i konsultation med Nuklear Medicinsk afdeling.

## Bløddelssarkomer

Gevinsten ved FDG PET/CT er væsentligt bedre underbygget end for knoglesarkomerne, og kan udføres ved alle indikationerne (I-VII). Ad (VI) bør det erindres at manglende metabolisk aktivt væv i resttumor efter kemoterapeutisk behandling ikke udelukker tilstedeværelsen af malignt væv, hvorfor FDG PET primært kan anvendes til at påvise manglende behandlingseffekt. Der er forholdsvis begrænset litteratur på de mere sjældne sarkom-undertyper. Liposarkomer vil ofte have ringe FDG optagelse.

## GIST

FDG PET anvendes til at vurdere GIST primær læsionen, samt identifikation af organ- og lymfeknude-metastaser, og peritonealt udsæd. Endvidere anvendes FDG PET til monitorering af tyrosin kinase inhibitor behandling. Der bør foretages abdominal FDG PET/CT skanning før behandlingsstart m.h.p. at diskriminere FDG negative og FDG positive læsioner og etablere en baselineværdi til at vurdere behandlingseffekten ud fra. Reduktion af tumor FDG optagelsen på fornyet PET skanning foretaget 1- 4 uger efter behandlingsstart kan levere en tidlig prædiction af behandlingsresponset. FDG PET/CT er også værdifuldt i GIST efterkontrol, der vanligvis udføres med et 6-12 måneders skanningsinterval.

## 2.8 Biokemiske undersøgelser

Der findes ingen biokemisk markører for et sarkom. Biokemiske undersøgelser tjener dog til en almen vurdering af patienten, evt. hypercalcæmi ved osteolytiske sarkomer og differentialdiagnostik mod infektion og metastatisk sygdom.

## 2.9. Biopsi

Der bør sædvanligvis altid gøres biopsi til verifikation af den kliniske diagnose. Ved nogle dybtliggende tumorer vil en biopsitagning dog medføre en tumorinfiltration af omgivelserne, hvorved det kan blive vanskeligt efterfølgende at fjerne tumor og biopsikanal fuldstændigt uden at

der efterlades tumorvæv. Dette gælder i særdeleshed ved de retroperitoneale og intraabdominale sarkomer. Biopsi bør altid foretages af det sarkomcenter, der skal forestå den endelige behandling. Ofte kan biopsi gøres som en ultralyds- eller CT-skannings vejledt grovnålsbiopsi (2mm), mens der i andre tilfælde bør gøres en åben biopsi. MR skanningen kan være en stor hjælp til udvælgelse af det optimale sted for biopsi.

Biopsikanalen bør altid markeres, således at den senere kan medtages i tumorpræparatet ved fjernelse. Ved åben biopsi bør der anvendes skånsom teknik med et minimum af dissektion og der skal gøres alt for at opnå fuldstændig hæmostase, således at kontaminering af omgivelserne undgås. Det er nødvendigt at drænet føres ud i cicatricens umiddelbare forlængelse

## 2.10 Histopathologisk vurdering

Modtagelse af væv:

Tørt (ufikseret) materiale vurderes ved ankomsten. Med mindre det drejer sig om banale benigne tumorer (f.eks. lipomer), bør man overveje at lave imprint samt tage væv fra til -80°.

Fikseringssnit anlægges uden at orienteringen ødelægges, med ca. 1 – 2 cm mellemrum – brug evt. gaze.

Hvis det drejer sig om intenderet kurativ fjernelse (se definition på kirurgisk margin nedenfor) bør overfladen markeres med tusch. Gerne makrofoto!

Knoglevæv skal være gennemfikseret før afkalkningsproceduren starter, dvs. **mindst 24 timer** i formalin. Normal afkalkningsprocedure er myresyre/formalin blanding i mikrobølgeovn. Ved problematiske tilfælde herunder mistanke om metastase fra mammacancer med ukendt receptorstatus, eller ukendt primærtumor, bør vævet (eller i hvert fald en del af det) afkalke i EDTA, idet især receptorbestemmelse og andre kernefarvninger samt Her2 er upålidelige efter syreakalkning, og in situ hybridisering umuliggøres.

Frysesnitsundersøgelse:

Har normalt til formål at sikre repræsentativt biopsimateriale før stillingtagen til endeligt kirurgisk indgreb og svares derfor som ”repræsentativt materiale” ved oplagt tumorvæv, ”uegnet/ikke sikkert repræsentativt, yderligere materiale ønskes” ved f.eks. nekrose eller biopsi

fra pseudokapslen. Frysesnit i forbindelse med definitivt kirurgisk indgreb foretages kun efter forudgående aftale og konference med klinikere og radiologer. Desuden kan man foretage:

- Fedtfarvning (ved mistanke om liposarkom).
- Alkalisk fosfatase (osteosarkom, GCT).
- Imprint
- Væv til EM og -80° ved mindste mistanke om diagnostiske vanskeligheder.

Biopsisvar (grovnål/incisionsbiopsi):

Diagnose og gradering sker implicit med forbehold for biopsiernes repræsentativitet – en del sarkomer kan udvise udtalt heterogenitet. Korrelation til billeddiagnostiske fund er nødvendig. Voksensarkomer: Husk at hurtigt svar vedrørende tumors benignitet/malignitet er vigtigt for den kliniske planlægning. Nøjagtig tumorklassifikation og gradering er af sekundær interesse og kan afvente evt. immunhistokemi/EM.

Børnesarkomer: Differentiering mellem neuroblastomer/Ewing sarkom og PNET/rhabdomyosarkom/andre er vigtigt pga. forskelle i de kemoterapeutiske regimer.

Diagnoseklassifikation:

WHO's klassifikation 2002 (Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, ed.s: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press, Lyon 2002)

Gradering:

Gradering af bløddelssarkomer:

I Danmark har man traditionelt graderet efter **O. Myhre Jensen et al.: J. Pathol 1991; 163: 19-24.**

(NB! CAVE optik – 1 HPF (x40) = 0,25 mm<sup>2</sup>!)

I det meste af Europa anvendes imidlertid nu det franske system (FNCLCC, også kaldet Trojani), hvis seneste version er beskrevet i:

**L. Guillou et al.: J. Clin. Oncol. 1997;15:350-362.**

Bemærk at 1 HPF i dette system er 0,174 mm<sup>2</sup>

CAVE fikseringsdelay – ved diskrepans mellem mitosetal ("for lavt") og cellularitet/pleomorfi/nekrosegrad kan graden evt. øges ét trin.

CAVE uterine og intestinale sarkomer – her gælder andre mitosetal; derimod graderes retroperitoneale sarkomer som ovenfor anført. Rent dermale tumorer graderes kun undtagelsesvist, idet de har god prognose og metastaserer yderst sjældent, om overhovedet.

#### Gradering af osteosarkomer (OS):

Graderes normalt kun efter type:

High grade: Konventionelt OS, teleangiektatisk OS, småcellet OS, high grade surface OS.

Low grade: Parostealt (=juktakortikalt) OS, intraossøst veldifferentieret OS, periostalt OS.

#### Gradering af kondrosarkomer (CS):

Indtil videre graderes konventionelle og juktakortikale CS i 3 subjektive grader, se f.eks. AFIP.

Rene clear cell CS (sjældne) graderes ikke, har en god prognose.

Mesenkymale CS graderes ikke, er højmaligne

Dedifferentierede CS graderes som bløddelssarkomerne

#### Resektater/amputationer:

Større præparater kan opbevares på køl (evt morgue) indtil udskæring – nedfrysning kun i nødstilfælde (påske og lign.), giver risiko for sprængningsartefakter (hos ca. 30%). Mindre præparater i alm. udskæring.

Makroskopisk:

Størrelse i 3 dimensioner.

Tumors udseende – gerne makrofoto, især ved amputationer og patienter i protokollert behandling. Bemærk evt. ekstrakompartmental vækst (gennembrud af fascie/periost), relation til og evt. indvækst i/omkring kar og nerver), skøn over nekrosegrad (mere eller mindre end 50% - indgår i graderingen), skøn over radikalitet (bekræftes mikroskopisk).

Snit fra kar-/nervesektionsrand. Større vener opklippes (karinvasion er en dårlig prognostisk faktor).

Mikroskopisk:

- Tumortype
- Malignitetsgrad.
- Karinvasion.
- Intra- eller ekstrakompartimentel vækst
- Kirurgisk margen (efter Enneking):
  - Intralæsionel: Tumurvæv i resektionsfladen
  - Marginal: Pseudokapsel (dvs. prolifererende og inflammatorisk præget bindevæv evt. med degenerativt præget muskelvæv eller lign.) i resektionsfladen
  - Vid: resektionsfladen omfatter normalt væv i samme compartment.
  - Radikal: resektionslinien går gennem normalt væv i andet compartment.

Specielt vedr. osteosarkomer

Efter biopsiverificering indgår patienten med højmalignt OS i protokolleret eller uprokolleret behandling med neoadjuvant (præoperativ) kemoterapi.

Ved undersøgelse af amputations-/resektionspræparater skal ud over ovennævnte (størrelse, compartment, kirurgisk margen) tages stilling til nekrosegrad. Præparatet skal saves igennem på langs i det plan hvor tumors tværdiameter er størst (rekvirer evt. røntgen- og skanningsbilleder!), og en fuldstændig skive udsaves/udskæres og indstøbes, om muligt tillige et horisontalt tværsnit. Nekrosegraden angives i % af snitfladen (samt evt. i henhold til aktuel behandlingsprotokol).

Bemærk i øvrigt relation til de store vener (opklippes), samt forekomst af evt. skip lesions eller lymfeknuder. Resektionsrande: Kun kar/nerver, evt. knoglevæv ved resektater hvis den ikke er fremsendt separat.

Særligt ved Ewing sarkom/PNET

Da man i stigende grad lægger vægt på påvisning af translokation t(11;22), er det vigtigt at sikre materiale hertil, dvs. enten levende celler til korttidsdyrkning eller karyotypebestemmelse eller imprint til evt. senere in situ hybridisering. Materiale til -80° og EM anbefales også.

Ved resektion af tumor foretages fuldstændigt længdesnit som ved osteosarkomerne.

Nekrosegraden evalueres her som:

< 10% vital tumorvæv: God respons.

10% vital tumorvæv: Dårligt respons

## 2.11 Molekylær diagnostik:

Er ved at få tiltagende betydning, hvorfor det må anbefales altid at sikre sig materiale hertil. P.t. kan frisk/frosset tumorvæv anvendes til PCR-analyse af genfusionsprodukter ved især Ewing sarkom, alveolært rhabdomyosarkom og synovialt sarkom, evt. myxoid/rundcelle liposarkom. Imprint kan være nyttige til in situ hybridisering, som dog også kan udføres på formalinindstøbt (men ikke syreafkalket) materiale.

### Ewing sarkom

Kan volde differentialdiagnostiske vanskeligheder. Molekylærbiologien kan bidrage til en sikker diagnostik hos de fleste idet 90-95 % har genfusionen FLI1/EWS på grund af t(11;22)(q24;q12) og 5-10 % har fusionen ERG/EWS på grund af t(21;22)(q22;q12).

### Osteosarkom

Karyotypen udviser ofte komplekse forandringer, der findes ikke recurrente forandringer og dermed ingen sygdomsspecifikke translokationer. Negative undersøgelser for de differentialdiagnostiske muligheder er væsentlige.

### Synovialt sarkom

Næsten alle har t(X;18)(p11;q11) med et af tre SYT-SSX fusionsprodukter hvilket dermed meget velegnet til at skelne det monofasiske synovialt sarkom fra fibrosarkom.

### Rhabdomyosarkom

Det har prognostisk og behandlingsmæssigt betydning at skelne embryomalt (ERMS) fra alveolært rhabdomyosarkom (ARMS). Translokationerne t(2;13)(q35;q14) eller t(1;13)(p36;q14) med fusionsgenerne PAX3/FKHR og PAX7/FKHR er karakteristiske for alveolar RMS mens genetisk tab af kromosom 11p15.5 findes ved embryonalt RMS.

Stort set alle RMS udtrykker *MyoD1* og *Myogenin*. Begge markører kan bestemmes på protein niveau, men tekniske vanskeligheder kan gøre tolkningen af de immunhistokemiske analyser

vanskelige (især for MyoD1). MyoD1 og Myogenin ekspresion kan undersøges på RNA niveau ved reverse transcriptase polymerase reaction (RT-PCR), et positivt fund findes ved mindst 95 % af RMS

#### Vurdering af submikroskopisk spredning og respons kinetik

Ved de sarkomer hvor der er sygdomsspecifikke markører (først og fremmest Ewing og RMS) er der muligheder for ved molekylærbiologiske teknikker at undersøge submikroskopisk spredning til f.eks. blod og knoglemarv.

Kvantitative undersøgelser kan bruges til en beskrivelse af respons kinetikken, som ved leukæmi er fundet at have meget stor prognostisk betydning.

#### Prognose

Ikke sygdomsspecifikke molekylærbiologiske markører kan have prognostisk betydning, f.eks. er mutation i *p53* og *p16/p14ARF* forbundet med dårlig prognose i Ewing sarkom (JCO 2005;23:548) men ikke i osteosarkom (JCO 2005;23:1483).

#### Cytogenetik og FISH

Cytogenetik og FISH analyser er vigtige i beskrivelsen af maligne sygdomme. FISH kræver mindre materiale og kan gennemføres hos næsten alle. Cytogenetiske undersøgelser kræver en større mængde levende tumor celler af god kvalitet og kan kun foretages på frisk materiale.

De karakteristiske genetiske abnormaliteter påvises mere sikkert ved molekylærbiologiske metoder. Dog er det vigtigt når det er muligt at sikre materiale til cytotogenetiske analyser hvor det overhovedet er muligt for prospektivt at indhøste mere viden om sarkomernes biologi. Det kan også opdage hidtil ukendte genetiske forandringer relateret til subgrupper af patienter og kan give nye forandringer som kan blive mål for kvantitative molekylærbiologiske undersøgelser.

#### Materiale

Det vil være en fordel med en instruks for håndtering af materiale blandt andet udviklet med en algoritme som f.eks. den der findes senere i dette dokument – lånt fra RMS protokollen

## Sammenfatning

Visse molekylærbiologiske undersøgelser er helt afgørende for at kunne yde en tidssvarende diagnostik på centerniveau. De essentielle undersøgelser omfatter PAX-FKHR transkripter ved alveolar (RMS); EWS-FLI1 og EWS-ERG ved Ewing sarkom; ETV6-NTRK3 ved congenital infantile fibrosarcoma (CIFS); EWS-WT1 ved desmoplastisk sarkom (DSRCT), og SYT-SSX1 og SYT-SSX2 ved synovialt sarkom (SS).

Desuden vil det være relevant at kunne undersøge for MyoD1 og Myogenin transkripter ved RMS. Der bør være mulighed for udvidede undersøgelser som nævnt i tabellen ved udvalgte tilfælde. Det anbefales også at analysere ikke sygdomsspecifikke molekylærbiologiske markører som f.eks. *p53*.

Udviklingen af nye molekylære markører går hurtigt og det er derfor vigtigt at der etableres en biobank for at gemme RNA/DNA fra tumorceller til fremtidige analyser. Det vil desuden være af betydning at gemme serum fra patienterne med henblik på fremtidige undersøgelser af soluble tumor relaterede molekyler, som kan anvendes som sygdomsmarkører og muligvis relateres til prognosen.

## *Common Translocations in Sarcoma*

<i>Histological classification</i>	<i>Translocated Chromosomes</i>	<i>Genes Fused</i>
ALVEOLAR RHABDOMYOSARCOMA	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)p36;q14)	<i>PAX3/FKHR</i> <i>PAX7/FKHR</i>
EWING / PNET	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(7;22)(p22;q12)	<i>FLI1/EWS</i> <i>ERG/EWS</i> <i>E1AF/EWS</i> <i>ETV1/EWS</i>
DSRCT	t(11;22)(p13;q12)	<i>WT1/EWS</i>
MYXOID LIPOSARCOMA	t(12;16)(q13;p11)	<i>CHOP/TLS</i>
MALIGNANT MELANOMA OF SOFT PARTS (CLEAR CELL SARCOMA)	t(12;22)(q13;q12)	<i>ATF1/EWS</i>
MYXOID CHONDROSARCOMA	t(9;22)(q22;q12) t(9;15)(q22;21)	<i>CHN/EWS</i> <i>CHN/TFC12</i>
CONGENITAL FIBROSARCOMA/CONGEN. MESOBLASTIC NEPHROMA	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETVG(TEL)/NTRK3</i>
ALVEOLAR SOFT PART SARCOMA	t(X;17)(p11;q25)	<i>TFE3/ASPL</i>
SYNOVIAL SARCOMA	t(X;18)(p11;q11)	<i>SYT/SSX1</i> <i>SYT/SSX2</i> <i>SYT/SSX4</i>
INFLAMMATORY MYOFIBRILBLASTIC TUMOUR	t(1;2)(q25;p23) t(2;19)(p23;q13) t(2;17)(p23;q23)	<i>TPM3/ALK</i> <i>ALK/TPM4</i> <i>ALK/CLTC</i>
DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS	t(17;22)(q22;q13)	<i>COL1A1/PDGFB</i>
ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA	t(7;17)(p15;q21)	<i>JAZF1/JJAZ1</i>

### 3.0 Behandling af sarkomer

Behandlingen beskrives ud fra Enneking's opfattelse af et sarkoms afgrænsning i forhold til det omgivende væv med en reaktiv zone og de herudfra definerede kirurgiske marginer.

Sarkomer behandles ofte med flere behandlingsmodaliteter, hvor kirurgi betragtes som hovedbehandlingen, men ved især de højmaligne sarkomer hos børn (Ewing sarkom, osteogent sarkom og rhabdomyosarkom) har adjuverende intensiv kemoterapi forbedret prognosen betydeligt. Hos voksne patienter derimod er effekten af adjuverende kemoterapi tvivlsom. Der er dog gode resultater med isoleret intravital perfusion af sarkomer i toksiske mega-doser, men det forudsætter at tumor sidder i ekstremiteten således at medicinen kan gives i et ekstrakorporalt kredsløb. Stråleterapi anvendes især for at forbedre den lokale tumorkontrol ved bløddelssarkomer, men kan i særlige tilfælde anvendes i stedet for kirurgisk fjernelse ved sarkomer, der ikke kan opereres.

Aggressive benigne tumorer bør behandles og efterkontrolleres efter samme principper som sarkomer. I nogle tilfælde kan man dog nøjes med en mindre kirurgisk margin. Adjuverende behandling er kontroversiel og finder kun anvendelse i enkelte tilfælde af aggressiv fibromatose.

Ved den enkelte patient må sygdommens udbredelse og art klarlægges og vurderes i sammenhæng med den enkelte patient. Ved behandling af det lokaliserede sarkom tilstræbes det at fjerne tumor fuldstændigt, at opnå den bedste rehabilitering og livskvalitet og hindre sygdomsrecidiv. I tilfælde hvor tumor er dissimineret vil man ofte kun fjerne tumor hvis det kan gøres uden at give svære sequelae. Dette kan dog fraviges ved store tumorer, der i sig selv påvirker almentilstanden, ved tumorer med indvækst i vitale strukturer som nerver eller ved tumorer med udtalte sårddannelser. I disse tilfælde kan amputation undertiden være indiceret. Disse behandlinger må ske i nøje forståelse med patienten.

#### 3.1 Kirurgiske marginer

Efter Enneking's opfattelse er tumor omgivet af en reaktiv zone med betændelsesceller og måske tumorceller. Denne reaktive zone kan i nogle tilfælde identificeres og i andre ikke. I alle tilfælde er den dårligt afgrænset i forhold til det raske væv.

Tumor fjernelse (Enneking)

- Intralæsionelt (mikroskopisk eller makroskopisk)
- Marginelt (hvor tumor intet sted når ud til resektionsfladen, men hvor der kun er en ringe afstand fra tumor til resektionsfladen)
- Vid ekcision (med en bræmme af sundt væv omkring). Dette er ofte siden blevet defineret som 1 cm væv (før eller efter fixering i formalin, hvor det er skrumpet)
- Kompartmental (med fjernelse af en hel muskel loge med tilhørende fascie, der imidlertid kan være af meget forskellig tykkelse).

Det er klart vist at vid ekcision og kompartmental fjernelse giver færre lokalrecidiver end efter marginal og intralæsionel fjernelse. Det eneste krav for en vid ekcision er at hele den reaktive zone omkring tumor er indeholdt i det fjernede præparat. I praksis lader den reaktive zone sig imidlertid dårligt definere. Mange finder at kravet er opfyldt hvis tumor overalt fjernes med en bræmme af sundt væv på 1 cm. Det er usikkert om yderligere fjernelse af rask væv (kompartmental fjernelse) nedsætter lokalrecidivfrekvensen og forbedrer overlevelsen.

### 3.2 Kirurgisk behandling

Hovedmålet med den kirurgiske behandling er en vid ekcision af sarkomet inklusive biopsikanal/cicatrice. Det er afgørende at der ikke går ”hul på ” tumor under fjernelsen, hvorved tumorvæv kan ”spildes” i operationsfeltet. Supplerende strålebehandling nedsætter risikoen for lokalrecidiv, specielt hvis tumor er fjernet med en meget lille kant af sundt væv. Dette muliggør at vitale strukturer som store kar og nerver i et vist omfang kan skånes. I mange tilfælde vil det dog være nødvendigt at overskære vitale strukturer for at opnå tilstrækkelig margin. Amputation blev tidligere meget anvendt, men det er ikke i sig selv et bedre indgreb end et ekstremitetsbevarende indgreb. Forbedret billeddiagnostik, kirurgisk teknik og adjuverende behandling, samt en multidisciplinær tilgang til behandlingen har samlet resulteret i at man på én gang har kunnet reducere morbiditeten (reducere amputations frekvensen til under 5-10%) og reducere lokalrecidivfrekvensen.

Ved hver eneste operation skal der præoperativt gøres en nøje vurdering af hvor meget der skal fjernes og hvordan der kan rehabiliteres, inden det kan besluttes om der skal gøres ekstremitetsbevarende kirurgi, amputation, eller om patienten er inoperabel. Det er altid nemmest at operere første gang, mens det ved en recidivoperation kan være vanskeligt eller måske umuligt at

fjerne sarkomet fuldstændigt. Dette understreger nødvendigheden af, at det første kirurgiske indgreb gøres med tilstrækkelig margin, også selv om det indebærer resektion af vitale strukturer

Efter kirurgisk fjernelse af et sarkom vil der ofte være behov for rekonstruktion og det skal nøje planlægges forud for operationen. Ved knoglesarkomer kan det kræve en ledprotese, cementering, knogletransplantation m.m. Ved karresektioner kan rekonstruktion med karproteser komme på tale og ved store substanstab er der ofte behov for plastikkirurgisk rekonstruktion. Mange af disse indgreb kræver deltagelse af specialister fra flere specialer og det er derfor nødvendigt at disse specialister både er tilgængelige og at de på et tidligt tidspunkt inddrages i behandlingen for at det bedste resultat kan opnås.

### 3.3 Strålebehandling

Ved lokaliseret **osteosarkom** er strålebehandling ikke en del af den primære behandling. Strålebehandling anvendes oftest kun som pallierende strålebehandling ved bl.a. smertegivende knoglemetastaser.

Ved **Ewing sarkom** indgår strålebehandlingen som en del af den primære behandling hos patienter med lokaliseret sygdom. Hovedparten af de danske patienter behandles indenfor rammerne af det europæiske Ewing studie (EURO-EWING 99). Behandling starter som hovedregel med kemoterapi. Hos hovedparten af patienterne gives strålebehandlingen postoperativt. Hos patienter, hvor det skønnes at yderligere tumorsvind kan muliggøre operativ fjernelse gives behandlingen præoperativt. Stråledosis er typisk omkring 54 Gy . Hos patienter med udtalt tumornekrose, hvor operationen er radikal, kan dosis dog nedsættes til 45 Gy. Hos enkelte patienter, som er inoperable, med resttumor gives udelukkende strålebehandling i kombination med kemoterapi.

Ved **bløddelssarkom** på ekstremiteter er strålebehandling hyppigt anvendt hos patienter med højmalignt sygdom (grad 2 & 3) og begrænset radikalitet efter operation. Hvis der ved operation er foretaget enten kompartmentel eller 'wide excission' er adjuverende strålebehandling ofte ikke nødvendig. Hvis den kirurgiske behandling vurderes at være tvivlsom radikal og re-operation ikke er mulig eller de givne anatomiske forhold ikke tillader yderligere vævsfjernelse suppleres med adjuverende strålebehandling til 66 Gy med ekstern konform flerfeltsteknik evt. som intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT) eller som en kombination af et umiddelbart postoperativt

brachyterapi-boost efterfulgt af ekstern højvoltsbestråling. Beslutningerne omkring multimodal behandling foretages bedst multidisciplinært på ugentlige konferencer, hvor relevante specialer er repræsenteret (patologi, billeddiagnostik, kirurger og onkolog). Kombinationsbehandling fører til resultater på niveau med de patienter, der er radikalt kirurgisk behandlet, med 5 års recidivfri overlevelse på mere end 80%.

Hos patienter med dissemineret sygdom kan lokal/regional bestråling have palliativ effekt. I så fald anvendes almindeligvis kortfraktioneret strålebehandling med høje enkeldoser.

### 3.4 Kemoterapi

Ved **osteosarkomer** anvendes kemoterapi som den primære behandling. Behandlingen består af multistof kemoterapi, og behandlingen har forbedret overlevelsen ganske betydeligt hos denne gruppe. Behandlingen gives som præoperativ kemoterapi efterfulgt af kirurgisk resektion og med fortsættelse af kemoterapi postoperativt. De mest aktive stoffer er cisplatin, doxorubicin og methotrexat. Herudover ser det også ud til at ifosfamid sædvanligvis i kombination med etoposid har aktivitet. I Danmark deltager man i det internationale studie EURAMOS, hvor alle patienter behandles med et 3-stofs kemoterapiregime bestående af doxorubicin, cisplatin og højdosis methotrexat. Hos patienter i lavrisiko vurderer man herefter i randomiseret regi om Pegintron forbedrer overlevelsen. Hos højrisikopatienter vurderer man effekten af supplerende ifosfamid og etoposid. Hos patienter med recidiv eller primær metastatisk sygdom anvendes de samme stoffer. Hvis patienten primært har været behandlet med cisplatin, doxorubicin og methotrexat vil de fleste anvende ifosfamid og etoposid som recidivbehandling. Når alle stofferne er anvendt er eneste mulighed at patienten kan indgå i eksperimentelle undersøgelser, idet der ikke er nogen andre stoffer med sikker effekt.

Ved **Ewing sarkom** er kemoterapi den primære behandling. Mens kombinationskemoterapi og de hyppigste anvendte regimer er VAC (vincristin, actinomycin-D, cyklofosfamid), VACA (VAC + doxorubin alternerende med actinomycin-D), VAIA og EVAIA (ifosfamid i stedet for cyclofosfamid i VACA med eller uden etoposid). Ved primær lokaliseret sygdom er prognosen god. Ved primær dissemineret sygdom er prognosen derimod dårlig. I Danmark deltager man i det internationale studie EURO-EWING99, hvor man undersøger mulighederne for at forbedre kemoterapien af patienterne. Alle patienter behandles primært præoperativt med kemoterapiregimet VIDE (vinkristin, doxorubicin, ifosfamid, etoposid), typisk 6 serier. Hos patienter med lokaliseret sygdom

vurderer man herefter effekten af ifosfamid i stedet for cyklofosfamid. Hos højrisikopatienter vurderer man effekten af knoglemarvstransplantation overfor konventionel behandling. Ved recidiv efter ovennævnte regimer findes der ikke nogen etableret recidivbehandling. Stoffer som carboplatin og etoposid anvendes hyppigt i kombination som ved småcellet lungecancer. Ellers skal patienten indgå i kliniske undersøgelser. Kemoterapi har generelt forbedret prognosen hos denne gruppe og 5 års overlevelsen ligger typisk omkring 60%.

Ved **bløddelsarkom** har man trods mange multicenterundersøgelser ikke kunnet eftervise værdien af adjuverende kemoterapi efter radikal operation hos patienter med højmalignt sygdom (grad 2 &3). Patienter med lokalt avanceret og/eller dissemineret højmalignt bløddelssarkom (non-GIST) tilbydes doxorubicin som 1.linie kemoterapi. Behandlingen gives typisk over 6 serier, og der opnås responsrater fra 20-35% med levetidsforlængelse hos den gruppe af patienter, der responderer. Almindeligvis ses ny progression og 2.linie behandling har traditionelt været ifosfamid. Et mere intensivt behandlingsregime med en kombination af doxorubicin, ifosfamid og vækstfaktor afprøves over for bedste standard behandling med doxorubicin og evt. sekventiel ifosfamid ved progression. Undersøgelsen udføres i europæisk regi (EORTC) med deltagelse af 2 danske centre. En lang række cytostatika og receptor-bindende stoffer er under afprøvning og udvikling. Forventningen er at behandlingen inden for en kort årrække vil være relateret til den vævstype, som bløddelssarkomet udgår fra. Patienter med lokalavanceret og/eller dissemineret sygdom har i historiske undersøgelser en 5 års overlevelse på ca. 8% mens et større studie fra et enkelt internationalt sarkomcenter kan fremvise 5 års overlevelse på ca. 16%.

### 3.5 limb perfusion

## 4.0 Efterkontrol

Sarkomer bør følges i minimum 5 år med 3-6 mdr. intervaller. Ved grad 1 tumorer er klinisk kontrol tilstrækkelig, mens der bør suppleres med røntgen af thorax ved alle grad 2 og 3 sarkomer. CT-skanning anvendes ved uklare røntgenfund.

På ekstremiteterne er en klinisk undersøgelse ofte tilstrækkelig, mens i bækken og truncus bør suppleres med MR- eller CT-skanning.

Supplerende PET-CT-skanning kan ved tvivlsomme fund give øget diagnostisk sikkerhed.

## **5.0 Organisation**

Da sarkomer er så sjældne er det helt nødvendigt at centraliseret behandlingen til sarkomcentre.

Det er også nødvendigt at organisere behandlingen i nogle få specialer. Internationalt har behandlingen de sidste 30 år været ledet af ortopædkirurger, men det har vist sig hensigtsmæssigt at behandlingen af de retroperitoneale/abdominale sarkomer bliver ledet af parenkymkirurger, mens behandlingen af allerede disseminerede tilfælde ledes af onkologer.

Forudsætningen for god behandling er imidlertid at egen læge og ortopædkirurgisk afdeling/parenkymkirurgisk afdeling er opmærksomme på sygdommen og får patienterne henvist tidligt til sarkomcentret.

Det bør tilstræbes at patienten kan ses på tumorcentret inden for 2 uger efter henvisning og at behandlingen kan iværksættes inden 4 uger efter henvisning. Undersøgelingsprogram og den senere behandling på sarkomcentret bør foregå i et multidisciplinært regi med deltagelse af ortopædkirurger, anorektalkirurger, onkologer, pædiatere, radiologer, patologer og i fornødent omfang andre specialer. Det er her nødvendigt både at der er de nødvendige specialister og at den enkelte specialist behandler et tilstrækkeligt antal patienter per år til at han kan opretholde en kompetence (Kræftplan II).

### **5.1 anbefalinger for visitation til sarkomcenter**

Det er vigtigt at egen læge og senere den ikke specialiserede kirurg er opmærksom på om et sygdomstilfælde skal give mistanke om kræft. Anbefalinger for henvisning til et sarkomcenter kan gøre det lettere at foretage denne adskillelse.

Ved bløddelstumorer er det:

- subkutane tumorer > 5 cm
- alle dybe tumorer,

mens det ved knogletumorer er

- røntgenologisk malignt udseende tumorer.

Ved de retroperitoneale tumorer er

- Alle retroperitoneale tumorer sarkomsuspekter

## 5.2. Sarkomcentrets organisation

Diagnostik og behandling bør foregå i et multidisciplinært samarbejde. Der bør være ugentlige konferencer hvor aktuelle patienter kan fremlægges og diskuteres, ligesom der bør være mulighed for at vurdere fremsendt billedmateriale, således at det løbende kan afklares, hvilke patienter der skal henvises til centret til udredning og behandling. Organisationen bør endvidere opbygges således at der er nem tilgang til hjælp fra andre specialer.

## 5.3 Nationale og internationale samarbejdsrelationer

Da sarkomer er sjældne sygdomme fordrer behandling, forskning og udvikling at behandlingen sker indenfor rammerne af multidisciplinære grupper på få centre. Generelt er mulighederne for at gennemføre videnskabelige undersøgelser i Danmark meget små pga. sygdommens lave hyppighed. I Dansk Sarkom Gruppe (DSG), der er en DMCG (se DMCG.DK), vil relevante kliniske og parakliniske data blive registeret i en web-baseret klinisk forskningsdatabase. DSG har som formålsparagraf at samordne og deltage i udvikling af behandlingen af sarkomer i Danmark. Danmark indgår i visse studier sammen med den skandinaviske sarkomgruppe SSG, men hovedparten af patienterne behandles i regi af den Europæiske cancerorganisation EORTC. Herudover samarbejder de danske afdelinger med en række andre internationale grupper bl.a. EURAMOS, EURO-EWING, CTOS og SIOP. Det tilstræbes, at patienter, der er egnet så vidt muligt indgår i internationale multicenter undersøgelser indenfor rammerne af disse internationale grupper.

#### 5.4 Kvalitetssikring og national database

Siden 1972 har der i Århus eksisteret en prospektiv Medlog baseret sarkomdatabase, med oplysninger om symptomdebut og .varighed, udredning, tumorklassifikation og anatomisk lokalisation, evt.metastaser og behandling, recidiver og deres behandling samt en løbende funktionsscore fastsat ud fra internationalt anerkendte kriterier (Enneking-score). Databasen indeholder desuden en retrospektiv opgørelse af sarkomer behandlet ved sarkomcentret i Århus fra 1982 til 1990. Databasen indeholder p.t. ca. 2000 patienter.

Med etablering af Dansk Sarkom Gruppe (DSG) som en officiel multidisciplinær cancer gruppe (DMCG) ønskes denne database konverteret til en national webbaseret forsknings- og kvalitetssikringsdatabase med forankring i kompetencecenter Nord og Institut for Eksperimentel Klinisk Cancerforskning ved Århus Universitet/ Onkologisk afd. Århus Universitetshospital. Databasen, der pt. er under opbygning, ledes af en bestyrelse med repræsentanter fra landets sarkomcentre. Den nuværende database indeholder kun oplysninger om sarkomer i bevægeapparatet, medens den nye database også vil inkludere patienter med med retroperitoneale sarkomer. Der forventes således årligt at blive inkluderet ca. 300 ny patienter.

## 6.0 Specifikke sygdomme

Retningslinier for behandling i Danmark

### 6.1 Gastro-intestinalt stromal sarkom (GIST)

#### Baggrund

GIST er den hyppigste abdominale bløddelskræft (sarkom). Næsten alle GIST har mutationer i KIT (c-kit) proto-onkogenet. KIT-genet koder for KIT proteinet, som er en transmembranøs receptor for et cytokin, 'Stem cell factor'.

Den intracellulære del af KIT-proteinet er en tyrosinkinase, som er resistent over for konventionel kemoterapi. I 2001 blev 'designet' et drug (imatinib mesylat), der målrettet blokerer den intracellulære tyrosinkinase. Imatinib er en selektiv hæmmer af en række tyrosinkinaser, som f.eks. KIT, PDGF-receptorer og flere andre.

## Diagnosen

Mikroskopisk findes 3 typer (spindel, epiteloid, og pleomorf/mesenkymal). Ca. 95 % af alle GIST udtrykker KIT-proteinet, og farver derfor immunhistokemisk for c-KIT i et assay. Gen-defekterne kan bestemmes ved mutationsanalyse med DNA sekventering. Ca. 5 % af GIST er negative for CD117. En del andre kræfttyper, som f.eks. malignt melanom, visse typer af ovariecancer, malignt thymom m.fl. kan være c-KIT positive (CD117+). GIST er negativ for farvning med desmin og i ca. 70 % af tilfældene positive for farvning med CD34.

GIST har ofte aktiverende mutationer i KIT-genet, som resulterer i forøget celleudvikling og celleoverlevelse. Den hyppigste mutation i signalvejen for tyrosinkinase er intracellulær ved Exon 11 (65%), Exon 9 (10%) eller en række mere sjældne ændringer i henholdsvis Exon 13,17,18 m.fl. Mutationer i de forskellige Exons synes i et vist omfang at have relation til anatomisk lokalisering i gastro-intestinalkanalen med betydning for prognose og behandling.

## Epidemiologi

GIST er en sjælden sygdom med 11-15 årlige tilfælde per million i de nordiske lande. Mange GIST har et usikkert malignt potentiale. Op mod 30 % af GIST diagnosticeres ved et tilfældigt fund, og 1/3 er enten oplagt maligne eller i mellem- eller højrisikogruppe (tabel 1). Negative prognostiske faktorer er stor tumorstørrelse, højt mitose tal, nekrose, rumperet tumor (præ- eller peroperativt), primærtumor andre steder end i ventriklen, mens tumor mindre end 1 cm nærmest er at regne for en benign lidelse.

GIST udgør mellem 15-30 % af alle bløddelssarkomer. Median debuttidspunkt er i aldersgruppen 65-69 år uden kendte disponerende faktorer med undtagelse af neurofibromatose. De almindeligste symptomer er GI-blødning med smerter, anæmi eller almensymptomer. GIST kan opstå hvor som helst i gastro-intestinalkanalen, hyppigst i ventriklen (40-60 %) og dernæst i tyndtarmen (30-40 %). Tumor kan på debuttidspunkt variere fra alt mellem 1 til 35 cm, med en median størrelse på 5-8 cm. Mellem 10-25 % har på diagnosetidspunktet metastaserende sygdom hyppigst med levermetastaser eller peritoneal spredning. Relativt sjælden ses lymfeknudeinvolvering. Spredning uden for bughulen er sjælden, men findes nu hyppigere sent i et langt behandlingsforløb. Sygdom uden for bughulen med involvering af lymfeknuder bør give anledning til revurdering af diagnosen.

## Overlevelse med GIST før imatinib-æraen

Den overordnede 5-årsoverlevelse er i historiske materialer 45%, og 50-65% efter radikal resektion af en lokaliseret primær tumor, men alligevel får 40-90% recidiv efter kirurgi (figur 1). Patienter med lokalt recidiverende eller metastaserende GIST har en median overlevelse på 10-20 måneder.

## Behandlingsstrategi (tabel 2)

### *Lokal sygdom*

Radikal en-bloc resektion er behandlingen for ikke-metastaserende GIST. Komplet kirurgisk fjernelse af tumor med frie resektionsrande (1-2 cm) er meget væsentligt, ligesom tumorspild må undgås. Omvendt har begrebet 'wide excision' oftest ingen rigtig mening ved GIST, hvor tumor hyppigt ligger i tæt relation til organer og strukturer. Elektiv fjernelse af lymfeknuder har ikke vist sig at have betydning for prognosen, mest sandsynligt fordi der meget sjældent er lymfeknudeinvolvering.

Såfremt en radikal fjernelse af primærtumor er forbundet med et større potentielt mutilerende kirurgisk indgreb, kan man overveje 'neo-adjuvant' tumor-reducerende behandling med imatinib før et sådant kirurgisk indgreb; der findes dog kun kasuistiske meddelelser, der støtter den strategi.

### *Lokal avanceret/ recidiverende / metastaserende GIST*

Der er stærk evidens for behandling med imatinib (enkelt-targeteret tyrosinkinase) ved fremskreden sygdom. Flere store fase III undersøgelser har vist responsrater på 65-70 % - langt overvejende med partielt respons. Kun få procent opnår komplet respons, mens 15-20 % får stabil sygdom. Patienter med partielt respons og stabil sygdom ser ud til at have den samme mediane overordnede overlevelse på ca. 4,8 år i en randomiseret fase II undersøgelse; i fase III undersøgelserne er den mediane overlevelse ikke kendt, men ser ud til at være mere end 5 år i visse undergrupper. Den længst kendte overlevelse er mere end 5 år, svarende til den tid imatinib har været anvendt.

Bivirkningerne til imatinib er oftest mest udtalt i de første 4-8 uger med væskeretention, vægtøgning, blødning i tumor, periorbitalt ødem, let kvalme og diarete tendens, hududslet og træthed. Langt de fleste af patienterne i behandling med imatinib vender tilbage til et liv med helt almindelig aktiviteter. Selv patienter over 80 får oftest behandlingen helt ukompliceret, evt. med en let dosisreduktion. Man skal være opmærksom på, at samtidig behandling med coumarin-derivater ikke kan anbefales. En del af bivirkningerne er forbigående og ophører ikke sjældent ved f.eks. en uges behandlingspause.

Desværre ser det ud til, at næsten alle patienter før eller siden progredierer, så behandlingen har muligvis en mere statisk end egentlig helbredende effekt.

Ved progredierende sygdom kan hos ca. 30 % af patienterne opnås nyt respons ved dosisøgning af imatinib fra 400 mg dagligt til 400 mg x 2 dagligt. Ved yderligere progression eller intolerans over for imatinib er der evidens for, at surafinib medfører forbedret overlevelse, men responsraterne er overordnet set lavere end ved 1. liniebehandling. Surafinib er i modsætning til imatinib en multi-targeteret tyrosinkinase inhibitor og har som sådan en bredere effekt og måske ikke overraskende en mere udtalt bivirkningsprofil. Bivirkningerne kan være mere udtalte end ved imatinib med f.eks. diare, hypertension, hand-foot syndrom, sporadisk myxødem, skift af hårfarve og hududslet. Bivirkningerne syntes at være dosisafhængige.

En sjælden undtagelse fra den epokegørende behandlingseffekt er mutationen i Exon 18 (D842V), der er helt behandlingsrefraktær over for imatinib. Behandling med surafinib er uafklaret overfor denne mutation.

#### *Adjuverende behandling*

International standard efter radikal operation er kontrol, og dette gælder for alle risikogrupper. Adjuverende og neoadjuverende behandling af GIST med imatinib er eksperimentel og undersøges i flere store studier ved mellem eller høj risiko for recidiv, tabel 1. Adjuverende kemoterapi med imatinib må anbefales ved tumorspild. Anden adjuverende behandling (konventionel kemoterapi og stråleterapi) er uden sikker værdi.

#### *Eksperimentel behandling*

Selvom GIST primært syntes at være en malign sygdom med en ret enkel gen-defekt, så indtræder der hos de fleste patienter et sygdomsbillede, der mere ligner andre maligne kræftlidelser antageligt med flere gen-defekter efter nye mutationer. Nye tyrosinkinaser er under afprøvning, og der er ligeledes tegn på, at en M-TOR inhibitor (RAD001) har behandlingseffekt.

#### *Billeddiagnostik*

Evaluering af respons følges med CT-skanning evt. MR-skanning i henhold til RECIST-kriterier. Desværre er RECIST ikke noget særligt godt instrument til at monitorere sygdommens udvikling, således kan f. eks. en målbar parameter i leveren ved CT-skanning godt fremtræde med en større

diameter efter 3 og 6 måneders behandling med imatinib, selvom processen i praksis er delvist nekrotisk og cystisk af karakter, som udtryk for en behandlingseffekt.

FDG-PET/CT skanning kan ved behandling med tyrosinkinase-inhibitorer (imatinib, surafinib m.fl.) i visse tilfælde give værdifulde oplysninger vedrørende spredning, præoperativ vurdering, tidlig varsling om effekt (funktionel inaktiv proces = reduceret og eller ingen optagelse af glukose) eller progression (funktionel aktiv proces = øget optagelse af glukose).

Den metaboliske undersøgelse med FDG-PET er lejlighedsvis til hjælp ved de kliniske beslutninger, ligesom undersøgelsen er væsentlig for udvikling og forskning. Anvendelse af imatinib i den daglige klinik nødvendiggør ikke adgang til FDG-PET.

## Konklusion

GIST er 'en kirurgisk sygdom' ved lokal begrænset sygdom. Ved progressiv eller avanceret sygdom er prognosen ændret fra tidligere at være næsten håbløs til, at patienterne efter introduktion af imatinib nu i stort omfang kan leve et almindeligt liv med lang overlevelse.

**Tabel 1. Risikoprofil for aggressiv adfærd af gastro-intestinal stromal tumor (GIST)**

<b>Risikogruppe</b>	<b>Tumorstørrelse *</b>	<b>Mitose tælling pr. 50 High Power Field</b>
<b>Meget lav risiko</b>	< 2 cm	< 5
<b>Lav risiko</b>	2 – 5 cm	< 5
<b>Middel risiko</b>	< 5 cm	6 – 10
	5-10 cm	< 5
<b>Høj risiko</b>	> 5 cm	> 5
	> 10 cm	Enhver mitose forekomst
	Enhver størrelse	> 10

**Tabel 2. Behandlingsstrategi for gastro-intestinal stromal tumor (GIST)**

Klinisk status	Behandling
<b>Lokal sygdom</b>	<p>Komplet kirurgisk fjernelse af tumor med frie resektionsrande (1-2 cm). Undgå tumorspild.</p> <p>Adjuverende og neoadjuverende behandling med imatinib er eksperimentelt og undersøges i flere store studier. Neoadjuverende imatinib kan anvendes i udvalgte tilfælde med henblik på senere organ-besparende kirurgi. Adjuverende kemoterapi med imatinib anbefales ved tumorspild. Anden adjuverende behandling (konventionel kemoterapi og stråleterapi) er uden værdi.</p>
<b>Lokal avanceret/ recidiverende / metastaserende sygdom</b> <i>(1. linie behandling)</i>	<p>Basislinie undersøgelser, derefter: Behandling med imatinib indtil progression. Start med imatinib 400 mg peroralt dagligt (evt. ved leverpåvirkning 200 mg dagligt indtil normaliseret leverfunktion, derefter dosisøgning til 400 mg dagligt). Kontroller vægt, hæmatologi, lever-galdetal, elektrolytter hyppigt de første 8 uger, hvor 1. tumorrespons evalueres med CT-skanning (evt. PET/CT), derefter evaluering hver 3. måned.</p> <p>Kirurgisk fjernelse af resttumorer evt. radiofrekvent ablation (RF) hos patienter med responderende sygdom må overvejes f. eks efter 6 måneders behandling med imatinib.</p>
<b>Progredierende sygdom under behandling med imatinib</b> <i>(2. linie behandling)</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Øg dosis af imatinib til 400 mg x 2 dagligt og overvej fjernelse af enkeltstående progredierende metastase.</li> <li>2. Ved ny progression eller intolerance til imatinib: sunitinib 50 mg per oralt dagligt i 4 uger, 2 ugers pause osv., evt. overgang til kontinuert behandling med sunitinib 37,5 mg peroralt dagligt. Ved ny progression:</li> <li>3. Overvej eksperimentel behandling i klinisk undersøgelse</li> <li>4. Mange patienter har palliativ effekt af fortsat behandling med imatinib på trods af vedvarende progression.</li> </ol>

## 6.2 Retroperitoneale sarkomer

Abdominale retroperitoneale sarkomer er sjældne og udgør ca. 100 om året. Patienterne kommer ofte med en stor udfyldning i abdomen, symptomerne er uspecifikke med ubehag og fornemmelse af, at noget fylder. Omkring halvdelen af patienterne vil samtidig klage over en form for abdominalsmerter. Prognosen er dårlig, og i flere serier er der en 5 års overlevelse på omkring 55% (30-75%).

Recidiv efter 5 år sker ikke sjældent og 40% af recidiverne opstår mere end 5 år efter debut, hvorfor disse patienter skal følges i ca. 10 år.

Der er generel enighed om, at komplet kirurgisk resektion er den vigtigste faktor for kurativ behandling, og det er vist, at kirurgisk behandling i et specialiseret center med et relativt stort antal behandlinger giver en signifikant bedre prognose. Pga. de anatomiske forhold og ofte ekstensive størrelse af tumor kan det være vanskeligt at opnå adækvat resektionsmargen specielt ved de retroperitoneale tumorer, og lokal recidiv er derfor hyppigere forekommende end fjernmetastaser til lungerne eller leveren. Man har forsøgt med både præ- og postoperativ strålebehandling for at nedsætte risikoen for recidiv, men det har ikke haft nogen effekt på langtidsoverlevelsen. Derimod har der været mange komplikationer i forbindelse med strålebehandling.

### Retroperitoneale sarkomer

Disse er lokaliseret posteriort for peritoneum fra diafragma til bækkenbunden og knap halvdelen er liposarkomer herefter leiomyosarkomer, malignt fibrøst histiocytom, fibrosarkomer, hæmagiomer, pericytom, malignt perifer nerveskedetumor og andre tumorer.

### Intraperitoneale sarkomer

Hyppigst er gastrointestinal stromal tumor (GIST), leiomyosarkom, malignt fibrøst histiocytom, intraabdominal desmoplastisk small cell tumor, rhabdomyosarkom og sjældent synovialsarkomer.

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er hyppigst lokaliseret i ventriklen (mellem 60-70%), 20-30% i tyndtarmen og de sidste 10% andre steder. En stor del af GIST i ventriklen er små og kan fjernes enten endoskopisk eller laparoskopisk, se i øvrigt specielt afsnit om GIST tumorer.

### Præoperativt

Ud over CT og MR skanning kan man i tvivlstilfælde, hvor der også er mistanke om lymfomer, anvende finnålsbiopsi. Indtil videre må man fraråde grovnåls- og incisionsbiopsier med mindre tumor er inoperabel og der ønskes en biopsi mhp. pallierende behandling.

### Kirurgisk behandling

Kirurgi er den eneste potentielt kurative behandling og målet er komplet kirurgisk resektion med mikroskopisk tumorfri margen.

Komplet resektion med adækvatfri margen ved primær operation er den vigtigste determinant for udkommet hos disse patienter.

Den præoperative planlægning af operationen er vigtig afhængig af lokaliseringen og relationerne til andre strukturer eller organer. Ud over ved små gastrointestinale tumorer i ventriklen, der kan håndteres endoskopisk eller en sjælden gang laparoskopisk, må man indtil videre fraråde

laparoskopisk kirurgi af sarkomer. Det er ligeledes vigtigt under operationen ikke at få hul på tumorkapslen, da det kan give udsæd af tumorceller og øget risiko for recidiv.

#### Recidiv

Hvis recidivet er operabelt er kirurgi at foretrække, da det fortsat er muligt at kurere patienten. Ved liposarkomer bør man dog afvente reoperation til recidivet begynder at give symptomer, da de hyppigst recidiverer.

#### Centraliseret behandling

Det er veldokumenteret, at sarkompatienter henvist til specialiserede afdelinger for håndtering af disse patienter har en signifikant bedre prognose end patienter behandlet på spredte, mindre afdelinger.

Yderligere har det en positiv effekt, at patienter med sarkomer håndteres af multidisciplinære grupper, inkl. patologer, radiologer, onkologer og kirurger.

#### Follow up

Patienter med peritoneale og retroperitoneale sarkomer bør kontrolleres med CT eller MR skanning hver 4.-6. måned de første 3-5 år herefter 1 gang årligt de næste 5 år, da 40% af recidiverne optræder mere end 5 år efter primær operation.