

CTOS 2011, CHICAGO

# *Samlande möte för sarkomintresserade*

CTOS är ett årligen återkommande möte för sarkomintresserade. Mötet samlar förutom onkologer och kirurger även ortopedier, radiologer, sjuksköterskor och branschfolk från läkemedelsindustrin. Mjukdelssarkom, aggressiv fibromatos, lymfkörtelmetastasering, GIST och osteogent sarkom var några av de maligniteter som behandlades i presentationerna i år. Överläkare **Elisabet Lidbrink** var där och refererar här ett urval av presentationerna.



*”Retroperitoneala mjukdelssarkom är ett stort kliniskt problem och någon annan kurativ terapi än kirurgi finns inte.”*

slutet av oktober samlades sarkomintresserade för ett gemensamt möte i Chicago. Mötet berörde både kirurgiska och onkologiska aspekter och nyheter avseende sarkomsjukdomarna. Jag hade förmånen att delta i mötet (med stöd av min arbetsgivare och Swedish

Orphan) och rapporterar här selektivt det jag tyckte var mest intressant.

Chicago är en trevlig stad och mötet hölls centralt i staden vilket gav goda möjligheter till trevliga promenader i pauserna. Vädret var omväxlande – ena dagen regnstorm och nästa dag blå him-

mel och sol, det vill säga typiskt Chicagoväder!

#### **MJUKDELSSARKOM**

- Föreläsarna kom från alla håll i världen och **Shintaro Iwata**, Medical University, Tokyo, Japan, inledde med ett föredrag om vikten att operera radikalt. Han hade under en sextonårsperiod utvärderat ett material på 85 patienter med malignt fibröst histiocytom (MFH). Vid inadekvat kirurgi (marginell eller intralesionell marginal) eller infiltrativ växtsätt var risken för återfall och död i sjukdomen signifikant ökad.

Detta är förvisso inget nytt men han visade också att strålbehandling inte påverkar utgången till det bättre för dessa patienter. Att snåla på kirurgin för att få bättre kosmetik och funktion är enligt Iwata inte acceptabelt. Ingen av de aktuella patienterna hade fått preoperativ strålbehandling.

- Att sarkomsjukdomarna är svårpåverkade av kemoterapi är ett ständigt gissel i den kliniska vardagen. En bit på väg till förståelse av resistensmekanismerna kom vi med hjälp av **Javier Martin-Broto**, Universitetssjukhuset Son Espases, Palma de Mallorca, Spanien, som pratade om multidrogresistens. P-glykoprotein (P-gp) och MRP-1-protein tillhör gruppen transmembrana pumpar och man vet att de har betydelse för cytotatikaresistens.

Tumörpreparat från patienter i en randomiserad fas III-studie för mjukdelssarkom (ISG-GEIS 0101) ingick i studien. MRP-1-uttryck var en signifikant negativ faktor för återfallsfri överlevnad (RFS;  $p=0,033$ ) och progressionsfri överlevnad (PFS;  $p=0,001$ ). P-gp vi-

**MRP-1-UTTRYCK**

	<b>PFS 4 år</b>	<b>RFS 4 år</b>
MRP-1-positiv (procent)	0	14
MRP-1-negativ (procent)	63	65
p-värde	0,001	0,033

Tabell 1.

sade dock inget prognostisk värde (tabell 1).

Nilotinib är en potent blockerare av P-gp och MRP-1 och har i cellstudier visat sig verka synergistiskt med doxorubicin. Tiden är definitivt mogen för mer kliniska prövningar där man kombinerar kemoterapi med andra läkemedel och denna kombination verkar onekligen lovande.

*”Att snåla på kirurgin för att få bättre kosmetik och funktion är enligt Iwata inte acceptabelt.”*

- **Aviad Hoffman**, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, höll en presentation om AKT/mTOR-signalering i dedifferentierat liposarkom. AKT/mTOR-signalvägen har betydelse för differentieringen av fettceller från stamceller till adipocyter. Dedifferentierat liposarkom (DDLPS) är en högmalign tumör där cellerna är av adipocytärt ursprung. mTOR-signalvägen är höggradigt aktiverad hos dessa tumörer. Rapamycin (everolimus) hämmar mTOR-signalvägen och inducerar differentiering av adipocyterna vilket hämmar tillväxten av DDLPS i cellkulturer. Dessa fynd kan förhoppningsfullt få stor klinisk betydelse för denna svårbehandlade tumör där framgångarna med enbart cytostatika är klena.

**ANEKDOTER FÖR OVANLIG ÅKOMMA**

- Desmoid eller aggressiv fibromatos är en mycket ovanlig åkoma som trots att det inte är en malign tumör kan vara

extremt svårbehandlad. Den är vanligare hos patienter med familjär adenomatös kolonpolypos (FAP). Det råder stor osäkerhet hur patienterna med denna sjukdom skall hanteras. Litteraturen kring sjukdomen består av anekdoter, fallbeskrivningar och små retrospektiva genomgångar. De vanligaste terapierna är kirurgi, strålbehandling, interferon och lågdos kemoterapi. **Stephen Skapek**, University of Chicago, USA, redogjorde för en fas II-studie om behandling av barn med aggressiv fibromatos.

I den här fas II-studien ingick 70 barn, varav 31 procent hade familjär adenomatös kolonpolypos, 23 procent hade multifokal sjukdom. Behandlingen de erbjöds var tamoxifen (3 mg/kg) och sulindac (3 mg /kg). 22 av 61 utvärderingsbara patienter avslutade behandlingen i förtid men bara två på grund av toxicitet (en fick svår depression och en fick hepatit). De kvinnliga patienterna utvecklade äggstockscystor i stor utsträckning, dessa försvann vid utsättandet av tamoxifen.

Beträffande resultaten drog författaren slutsatsen att respons och överlevnad inte skiljde sig från historiska resultat med lågdos metotrexat. Fem patienter (8 procent) uppvisade komplett eller partiell respons. Total överlevnad vid två år var 96 procent. Man kommer att gå vidare med en analys av östrogenreceptorer i tumörpreparaten för att se om det finns någon korrelation till hormonreceptorer och respons.

- **Harriet Holme**, University College London Hospital, London, Storbritannien, beskrev behandlingen av barn med aggressiv fibromatos. Hon redogjorde för de 32 fallen de haft på kliniken under en åttaårsperiod. Cancercentret är ett av de största i Europa vilket säger en del om hur ovanlig åkoman är.

Fyra av barnen observerades bara. Av dessa var det ett barn som inte fick nå-

gon tillväxt av tumör och de övrigas tumörer progredierade efter elva månader i median.

Tjugotre barn opererades. Av de fyra där man uppnått radikalitet relapsade ändå tre inom tretton månader i median. Av de nitton barn som opererades med intralesionell marginal var fyra i komplett remission efter femtio månader i median. Fyra fick lokalt recidiv och elva utvecklade progressiv sjukdom. Med kombinerad hormon- och antiinflammatorisk behandling hade åtta av tolv stabil sjukdom efter 43 månader i median.

Elva av barnen fick kemoterapi varav sex hade tumör i stabil sjukdom efter 35 månader i median.

Elva fick strålbehandling och åtta av dessa hade stabil sjukdom efter 51 månader i median.

Slutsatsen var att man skall vara återhållsam med kirurgi, och att man lugnt kan avvakta med behandling och enbart följa patienten. Om behandling blir aktuell skall man i första hand använda hormoner och cytostatika och ta till strålbehandling och operation först om svåra smärtor eller nervpåverkan uppkommit.

**FDG PET-CT SOM SURROGATMARKÖR**

- Lönar det sig att följa tumörrespons med FDG PET-CT (18-fluorodeoxyglukos)? Detta är en viktig fråga. PET-CT är en dyr och resurskrävande undersökning och skall inte användas i onödan. **Edward Cheng**, University of Minnesota Masonic Cancer Center, Minnesota, USA, belyste denna fråga i sin presentation. I denna prospektiva studie ingick patienter med högmaligna mjukdelssarkom. Alla fick kemoterapi före operation. Målsättning var att undersöka om FDG PET-CT kan fungera som surrogatmarkör för överlevnad, det skulle i så fall kunna underlätta testning och införande av nya droger. Progressionsfri överlevnad (PFS) var primärt slutmål

och histologisk respons sekundärt slutmål.

Femtio patienter kunde följas av femtiosju primärt inkluderade. Alla fick samma typ av kemoterapi. FDG PET-CT gjordes vid studiestart, efter en kur och före kemoterapi. FDG PET-CT-respons definierades som mer än 40 procent reduktion i SUV-max (graden av radioaktivt upptag). Man fann att SUV-max förändring signifikant predikterade progressionsfri överlevnad.

Slutsatsen blev att FDG PET-CT ger tilläggsinformation vid neoadjuvant sarkombehandling och kan rekommenderas och att det kan underlätta snabbt testande av nya droger. Detta fynd är i viss mån analogt med omhändertagandet av GIST-tumörer där PET-CT ger snabbt svar på om tumören svarat på imatinib.

#### RETROSPEKTIV GENOMGÅNG

- **Chigusa Sawamura**, Cancer institute hospital for japanese foundation for cancer research, Tokyo, höll en presentation om överlevnad vid lymfkörtelmetastaser och tog särskilt upp frågan om det lönar sig att exidera lymfkörtelmetastaser.

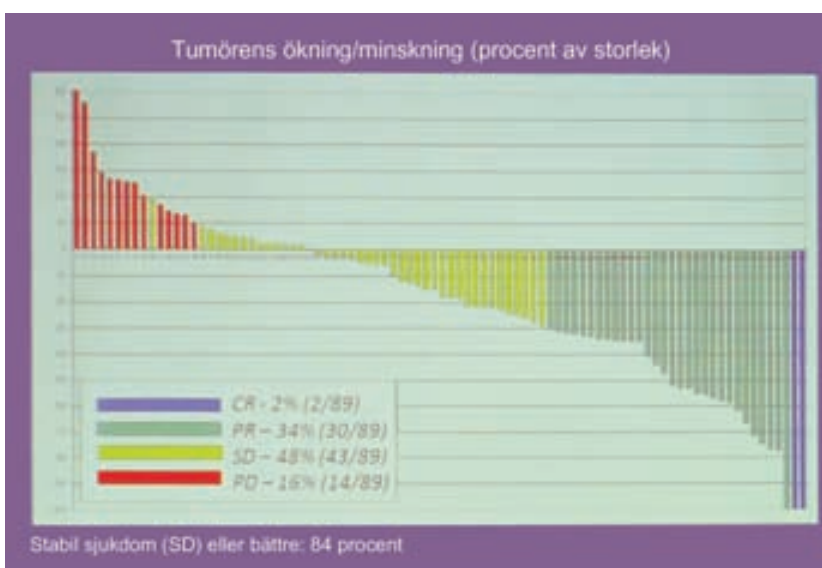
Han hade gjort en retrospektiv genomgång av centrets material av patienter med mjukdelssarkom och lymfkörtelmetastaser under åren 1983 till 2008. Drygt fem procent hade lymfkörtelmetastaser vid tiden för diagnos (49 av de 871 ingående patienterna). 22 hade metastas från början och 27 patienter fick lymfkörtelmetastas under uppföljningstiden.

Klarcells-, rbdomyo-, epiteloidcells- och angiosarkom var de mest förekommande subtyperna.

Patienter med N1M0-sjukdom genomgick lymfkörtelutrymning, de med N1M1 opererades endast om man också kunde avlägsna fjärrmetastaser eller om lymfkörtelmetastasen var på väg att bryta sig genom huden. Man kunde inte finna någon överlevnadsskillnad på de som hade lymfkörtelmetastas från början och de som fick lymfkörtelmetastas senare.

Femårsöverlevnaden skiljde sig inte mellan de som genomgått körtelutrymning och de som inte opererats. Man analyserade materialet ur olika synvinklar, som med eller utan kemoterapi, med eller utan limb perfusion och fann ingen skill-

#### STUDIE TH-CR-403 – EFFEKT RECIST-RESPONS



Figur 1. Effekt av tillägg med TH-302 till doxorubicin enligt RECIST-mätning uppvisade 84 procent stabil sjukdom eller bättre (CR+PR+SD). CR = komplett respons; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom; PD = progressiv sjukdom

nad i överlevnad. Det enda man fick fram var att ett lågt antal mitoser efter neoadjuvant kemoterapi med hög signifikans var förenat med bättre överlevnad (total överlevnad var 82,5 procent jämfört med 12,4 procent vid fem år;  $p < 0,0001$ ).

I Sverige deltar alla som sysslar med sarkom i den skandinaviska studien SSG XX för mjukdelssarkom. De flesta patienterna i den studien opereras först och får kemoterapi efter operation. Man går då miste om den prognostiska parametern; cellernas viabilitet och antal mitoser efter kemoterapi. De protokoll som används för sarkom innefattar dock alla neoadjuvant kemoterapi. När SSG XX-studien är klar är vi kanske mogna för ett paradigmskifte så att alla med högmaligna mjukdelssarkom också får neoadjuvant kemoterapi.

- Kan man förbättra effekten av kemoterapi om man lägger till nitroimidazol? En gammal fråga som stötts och blötts under åren. **Sant Chawla**, Sarcoma Oncology Center, Santa Monica, USA, presenterade en studie där denna hypotes testades genom att kombinera TH-302 med doxorubicin hos patienter med mjukdelssarkom. TH-302 är en prodrug till nitroimidazol som aktiveras av syrebrist och som alkylerar DNA. I studien ingick 91 patienter varav 62 kunde utvärderas. Alla fick sedvanlig kemoterapi med doxorubicin i kombination med

TH-302. Inga dödsfall kopplade till den studerade drogen skedde, trötthet och neutropeni var de mest förekommande biverkningarna. Tretton patienter avslutade i förtid på grund av biverkningar.

Resultaten var positiva för tillägget av TH-302 (med förbehåll för att man jämfört med historiskt material) (figur 1). Glädjande är att det nu finns en pågående studie där man randomiserar mellan doxorubicin med eller utan tillägg av TH-302.

- **Crenolanib** är en potent och selektiv hämmare av PDGFR (platelet derived growth factor receptor). Vissa sarkomtyper uppvisar överuttryck av denna signalväg. GIST-tumörer kan överuttrycka PDGFR och det pågår redan fas II-studier med crenolanib för denna tumörgrupp.

**Chaitnya Muralidhara**, AROG Pharmaceuticals, Dallas, USA, redogjorde för en fas I-prövning med crenolanib. 107 patienter ingick i studien varav 19 med mjukdelssarkom. Alla 19 var tungt förbehandlade med kemoterapi. Patienterna stod på crenolanib i 55 dagar i median, en patient i knappt ett och ett halvt år (epiteloidcellssarkom). De mest framträdande biverkningarna var gastrointestinal toxicitet.

Det gick bra att kombinera crenolanib med docetaxel. De sarkom som svarade bäst på crenolanib var leiomyosarkom, spindelcellssarkom, epiteloidcells-

sarkom och liposarkom (stabil sjukdom i fyra månader). Man startar nu studier med angiosarkom, synoviala sarkom och maligna perifera nervskidetumörer.

#### RETROPERITONEALA MJKUDELS-SARKOM

• Retroperitoneala mjukdelssarkom är ett stort kliniskt problem och någon annan kurativ terapi än kirurgi finns inte. Italienarna har alltid varit tongivande avseende sarkom och **Alessandro Gronchi**, Surgery Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italien, visade att det kan löna sig att angripa dessa tumörer lite mer aggressivt. I en fas II-studie med preoperativ kemoradioterapi ingick 86 patienter varav 65 kunde utvärderas, de fick strålbehandling upp till 50,4 Gy i kombination med två cykler högdos ifosfamid. Alla fick en kur kemoterapi före start av radioterapi. Primärt slutmål för studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Sekundära mål var toxicitet, respons och överlevnad.

Median uppföljningstid var 3 år (1,5–4,8) och antal händelser 41. Fem hade progression före kirurgi, 36 fick återfall efter kirurgi, varav 21 lokalt och 15 som fjärrmetastaser. 21 patienter avled av sin sjukdom och en avled av kirurgisk komplikation. Progressionsfri överlevnad efter tre år var 54 procent och efter fem år 41 procent.

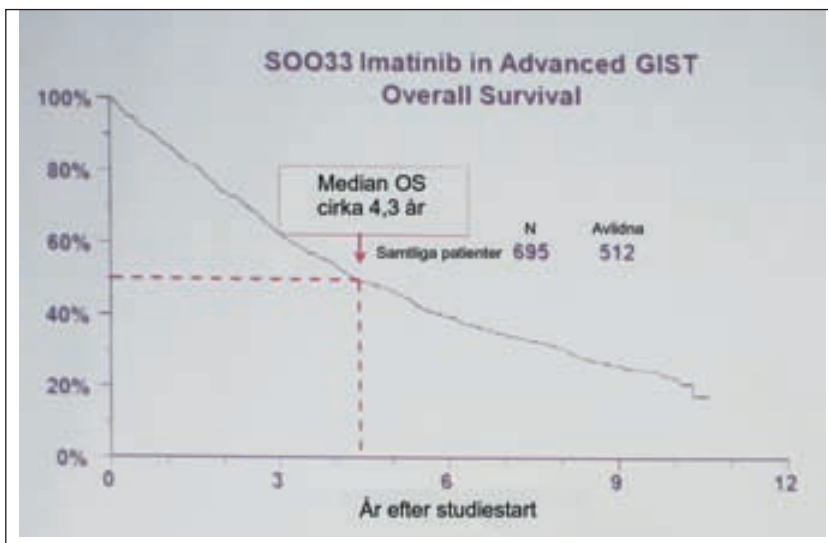
Vad blev då slutsatsen av denna icke randomiserade studie? Jo, att det är möjligt att ge högdos ifosfamid i kombination med radioterapi. Preoperativ radioterapi kan utföras på dessa tumörer (74 av 84 erhöll den tänkta strålbehandlingen). De kirurgiska komplikationerna blev inte fler än förväntat. 54 procent med tre års progressionsfri överlevnad är ett bra resultat för denna patientgrupp.

Min egen slutsats är att bristen på randomiserade studier är förfärligt stor. Glädjande är den nu pågående EORTC-studien där man randomiserar mellan preoperativ strålbehandling eller operation direkt. Den bör så småningom ge oss svar på frågan om man överhuvudtaget skall strålbehandla dessa patienter.

#### GIST (GASTROINTESTINAL STROMA-CELLSTUMÖR)

• Är det meningsfullt att operera bort metastaser vid GIST-sjukdom? Den frågan försökte **Sebastian Bauer**, Sarcoma

#### STUDIE SOO33 – TOTAL ÖVERLEVAD FÖR IMATINIB VID AVANCERAD GIST STUDIE



Figur 2. Median total överlevnad (OS) med Glivec för de ingående GIST-patienterna var 4,3 år.

Center, West German Cancercenter, Essen, Tyskland, besvara i sin presentation av en långtidsuppföljning av patienter med GIST som genomgått metastasektomi under imatinibbehandling. Frågan är viktig, med imatinib får man visserligen långa men dock ytterst sällan kompletta remissioner hos patienter med metastaserad GIST.

Man gjorde en retrospektiv analys och jämförde de som genomgått komplett metastasektomi med de där kirurgin var inkomplett. 239 patienter från fem olika center ingick, 177 var radikalt opererade och 49 inkomplett opererade. TTP (time to progression) var 1,1 år (radikalt opererade) jämfört med 0,6 år (icke radikalt opererade) ( $p=0,094$ ). Kön, lokalisering av metastaser, typ av mutation var alla oberoende prognostiska faktorer.

Även om studien visar ett stöd för radikal metastasektomi medger inte en sådan här genomgång att man kan rekommendera att GIST-metastaser skall opereras.

• **Laurence Baker**, SWOG, University of Michigan, Ann Arbor, USA, presenterade en ny långtidsuppföljning av den tidigare publicerade studien där två doser av imatinib jämfördes. I studien ingick 746 patienter varav 695 kunde följas (figur 2).

Efter en medianuppföljningstid på 9,5 år är överlevnadsdata följande: 68 procent hade avlidit, 25 procent levde och 6

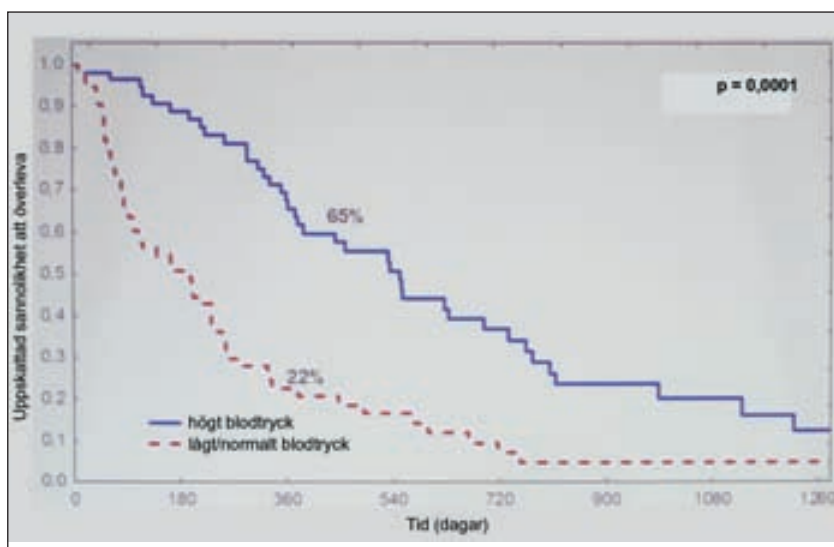
procent hade man inte kunnat följa. Median total överlevnad för alla patienter oavsett dos var 52 månader (4,3 år). Man fann ingen skillnad i total överlevnad visavi dosen av imatinib.

Laurence Baker var djupt bekymrad över de höga kostnaderna för imatinib. Från början fick de ingående patienterna drogen gratis men nu får de antingen betala helt för drogen, 6 417 dollar per månad, eller, med stöd från det amerikanska sjukförsäkringssystemet Medicare, mellan 281 och 2 796 dollar för olika typer av försäkring.

Föreläsarens åsikt var att Novartis fortsatt skulle betala studiemedicinen. Och med tanke på att företaget inkamade 3,8 miljarder dollar för Glivec under år 2009 verkar hans krav rimliga. När man lyssnar på den här typen av inlägg känner man en stor glädje över att bo i Sverige, samtidigt som en oro sprider sig över hur man skall kunna hantera kostnaderna för alla nya cancerläkemedel som är på gång.

• För GIST-tumörer är sunitinib standard som andra linjens behandling. **Piotr Rutkowski**, Clinical Oncology, Greater Poland Oncology Center, Posen, Polen, höll denna presentation där 137 patienter med avancerad GIST ingick. Alla hade sjukdom som progredierat på imatinib. För 89 av dessa fanns mutationsanalys. Ett års progressionsfri

### SUNITINIB VID GIST – PFS I RELATION TILL ARTERIELL HYPERTENSION



Figur 3. Progressionsfri överlevnad (PFS) under sunitinibbehandling i relation till arteriell hypertension. De som hade høgt blodtryck under behandlingen hade signifikant förlängd överlevnad jämfört med de med lågt/normalt blodtryck.

Høgt blodtryck definierat som høgre än 140 systoliskt och høgre än 90 diastoliskt; under sunitinibbehandlingen eller ett høgt blodtryck som fanns redan vid start av behandlingen (55 patienter ingick)

överlevnad (PFS) från start av sunitinib var 43 procent (median PFS 44 veckor).

Analys med avseende på typ av mutation visade att exon 9 och vildtyp hade avsevärt bättre PFS än exon 11 och PDGFRA-mutation (68 och 57 procent jämfört med 36 och 12 procent). När man behandlar njurcancerpatienter med sunitinib vet man att det är bra om blodtrycket stiger signifikant. Precis samma sak såg man här. Slutsatsen av föredraget var att sunitinib har sin givna plats som andrahandsbehandling vid GIST-tumörer och att man kan uppnå en förlängd överlevnad upp till ett och ett halvt år (figur 3).

### HEDERSFÖRELÄSNING

- Sist vill jag omnämna hedersföreläsningen Nina Axelrad Lecture som hölls av veterinären **Chand Khanna**, National Cancer Institute, Bethesda, USA. Han har under lång tid ägnat sig åt forskning på osteogent sarkom. En del



Tina Linder och Elisabet Lidbrink speglar sig i den populära "Bönan" i Millenniumsparken



Under Marilyn's kjol klarar man sig från Chicagos regn, Illustration: Maja Lidbrink

*”Framstegen på sarkomfronten beror på att man ökar möjligheten till selektiv målriktad terapi baserat på kunskaper om tumörcellernas egenskaper.”*

av forskningen görs på hundar av det skälet att tumören är vanlig hos hundar.

Framgångarna i behandling av osteogent sarkom kom i samband med kemo-terapiens införande men sedan 1980 har inte prognosen förbättrats utan står still och stampar. Chand Khanna höll en mycket stimulerande presentation om forskning som inger förhoppning om framgångar. Han använder hundar i sin forskning på proteinet ezrin som har stor betydelse för metastasering av osteogent sarkom. Han redogjorde också för kliniska försök på hundar med mTOR-hämmaren rapamycin som verkar mycket lovande.

Sammanfattningsvis kan man säga att det händer en del på sarkomfronten och att framstegen beror på att man ökar möjligheten till selektiv målriktad terapi baserat på kunskaper om tumörcellernas egenskaper, snarare än på tron att man kommer så mycket längre med bara cytostatika.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, RADIUMHEMMET, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE

