

SARKOMMÖTET 2015

Norra Latin



Det är svårt att hitta nya behandlingsmetoder för ovanliga tumörer som sarkom eftersom det är nästan omöjligt att göra både större och randomiserade studier. Under årets Sarkommöte presenterades vägar till att hitta effektiva droger. I år var det Stockholm som var värd för SSG (Scandinavian Sarcoma Group) vetenskapliga möte. **Elisabet Lidbrink**, överläkare, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset presenterar några av årets föredrag här.

Vartannat år arrangerar SSG ett vetenskapligt möte. Organisationskommittén med Otte Brosjö i spetsen, hade gjort ett fantastiskt jobb med att få de allra bästa föreläsarna till Stockholm. Mötet pågick i tre dagar med ett fullmatat program av intressanta föredrag. Mötet hölls i Norra Latins vackra lokaler och någon hade ordnat med gudomligt vackert väder. En liten skärgårdsutflykt med ångbåten Gustafsberg ingick på torsdagskvällen med god mat och en tur in i Skurusundet.

Första dagen handlade om försöken att analysera sarkomgenomet. Det var flera intressanta föredrag som belyste frågan hur man skall utveckla nya behandlingsstrategier för ovanliga tumörer som sarkom. Frågan är mycket relevant då det oftast är omöjligt att genomföra större randomiserade studier på dessa udda tumörer. Sammantaget utgör dock ovanliga tumörer en stor grupp och om man ser till förlorade levnadsår

är det den största gruppen bland alla cancersjukdomar. Ett av problemen är att läkemedelsindustrin inte engagerar sig i någon större grad för dessa tumörer. En väg för att hitta effektiva droger är att identifiera sarkomtargets med hjälp av genomisk profilering och att testa matchande målsökande substans på 12-15 patienter som man identifierat via internationella register. Har man ingen effekt av drogen stoppar man testandet men om man har effekt går man vidare med större studier. Förhoppningsvis kan denna strategi få fram användbara droger snabbare än idag.

Bertha Brodin, Cancercentrum Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm gjorde oss nyfikna på sirtuiner som möjligt terapeutiskt mål för sarkombehandling. Det finns sju olika typer av sirtuiner (SIR). SIR 1 och 2 är associerade till cancer. SIR 1 är kraftigt överuttryckt vid synovialt sarkom. Man kan hämma tumörtillväxt av rabdomyosarkomceller och

synovialsarkomceller med SIR 1-inhibitorer. SIR 1-inhibition leder till minskad autophagisk flux vilket tros ha betydelse för drogrespons.

MYCKET OVANLIGA SARKOM/SEMIMALIGNA BINDVÄVS-TUMÖRER

Lee Jeys, Orthopaedic Oncology Service, Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham UK redogjorde för handläggning av aggressiv fibromatos. Hans eget material omfattade 181 patienter varav 161 ingick i en studiegrupp som han följt. Medelåldern var 35,6 år, den yngsta patienten var ett år och den äldsta 96 år. 147 opererades och av dessa fick 41% lokalt återfall. För dem som genomgick operation på grund av recidiv efter tidigare operation var recidivriskerna så höga som 67%. Jeys åsikt var att de kirurgiska marginalerna ej spelar någon roll för recidivriskerna. Något som också andra forskare visat. Strålbehandling i kombination med kirurgi är effektivt, bara 6% recidiverar efter strålbehandling men biverkningarna är påtagliga med fibros, domningar, frakturer och sekundära tumörer. De droger som kan användas är tamoxifen, doxorubicin, metotrexat, vinblastin, vinorelbin och imatinib. Responsraten ligger på 40-50% med medicinsk behandling. Hans viktiga slutord var: Aggressiv fibromatos kan spontant gå tillbaka därför tillräds expectans/avvaktan med medicinering? Avvaktan med behandling (av all typ) om patienten inte har svåra symtom. Undvik behandling som ger kroniska biverkningar och tänk på att en tumör av denna typ alltid är större i verkligheten än på MR.

Mikael Skorpil, radiolog, Sarkomcentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm visade vilken förbättrad diagnostik av lipomatösa tumörer MR tekniken medger. Att skilja ett stort lipom och atypiska lipom från liposarkom är av

klinisk mycket stor vikt, varför detta är betydelsefullt. Med MR kan man uppnå stor säkerhet och välja vilka fall som man skall ta vävnadsprov på och vilka som ska opereras, förutsatt att en erfaren sarkomradiolog tolkar bilderna och använder sig av nya tekniker som Dixon-tekniken för fetttsyre/fettkvantifieringsbedömning och datorstödd analys av formen på tumören (texture and shape).

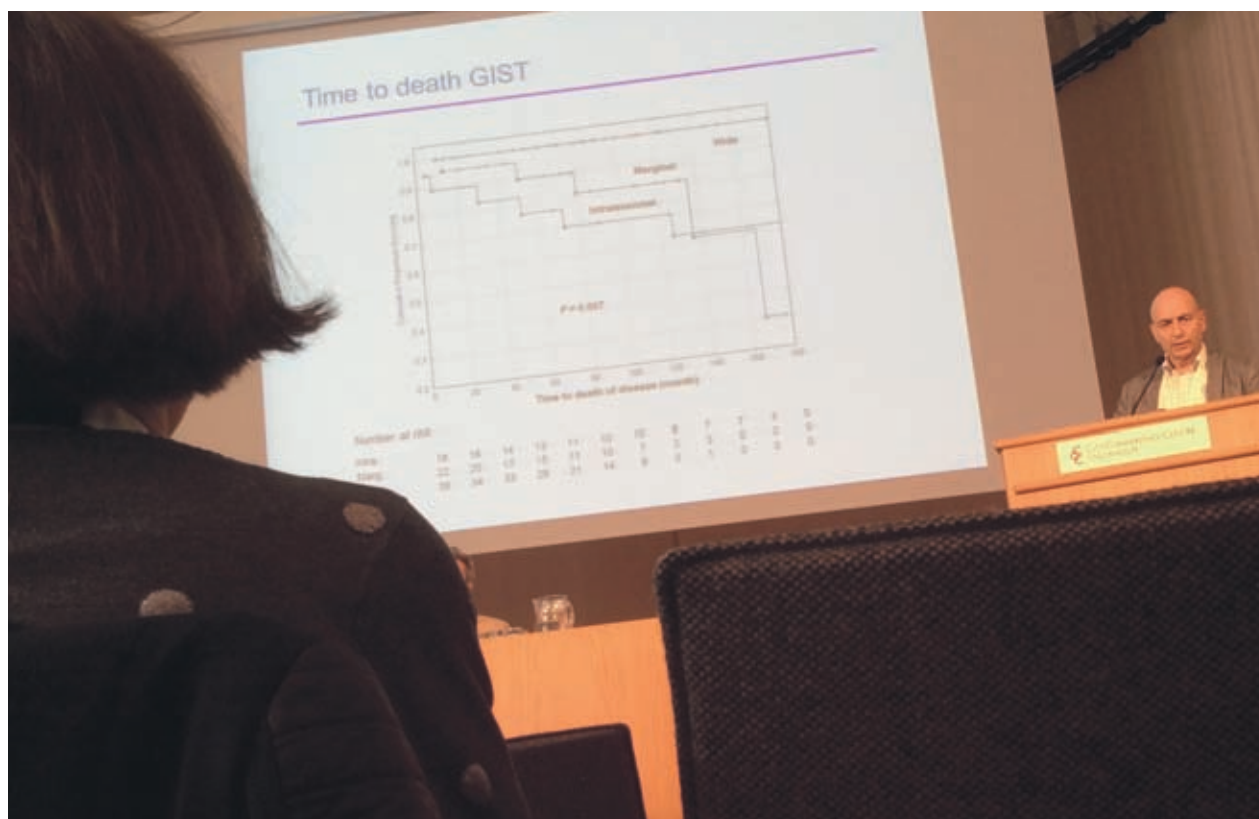
RISKEN FÖR DÖD I GIST SKILJER SIG BEROENDE PÅ MARGINALEN

Den karismatiske Alessandro Gronchi; Instituto Tumori, Milano talade om vikten att erhålla goda marginaler vid kirurgi av retroperitoneala sarkom. Kirurgin skall vara aggressiv även om detta innebär en mortalitetsrisk på 3% och en risk för påtaglig morbiditet på 18% men överlevnaden ökar signifikant. Komplikationer av kirurgin kan vara nedsatt njurfunktion, smärta och domningar i benet. Kirurgin skiljer sig beroende på vilken typ av sarkom det rör sig om. Vid liposarkomkirurgi måste allt retroperitonealt fett avlägsnas eftersom det kan finnas tumör i det som man tror är benigt fett. Tumörer av typen solitary fibrous tumör (som enligt Gronchi är det näst vanligaste retroperitoneala sarkomet) är lättast att avlägsna och omgivande organ kan ibland sparas. Gronchis take home message, var att RPS inte är en och samma sjukdom och att det är absolut nödvändigt att patienten remitteras till ett sarkomcenter för kirurgi.

Jan Åhlen Kirurgkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm höll en föreläsning om kirurgin vid GIST (gastrointestinala stromacellstumörer). Oavsett om patienten erhåller preoperativ behandling med imatinib eller inte, gäller vissa regler vid GIST kirurgi. Preoperativ diagnos skall alltid finnas. Tyvärr är detta ej i överensstämmelse med verklig-



Passagen från Drottninggatan till Norra Latin



Risken för död i GIST skiljer sig avsevärt beroende på marginalen.

heten, en hel del patienter opereras akut utan annan diagnos än ett röntgenfynd. Kirurgin skall vara komplett och lymfkörtelutrymning skall inte utföras. Kirurgisk vid marginal eftersträvas, det innebär minst 2 cm marginal och intakt peritonealyta runt tumören. Tumören skall receseras en bloc dvs. omgivande vävnad och strukturer skall tas bort. Marginell marginal definieras som R= resection (mikroskopisk tumörfria marginaler) men mindre än 2 cm marginal. IntraleSIONELL marginal betyder att R1 resection föreligger, det vill säga, det finns tumörceller i resektionsranden eller så är den peritoneala ytan skadad. Prognosen skiljer sig dramatiskt beroende på marginalen. Kirurgi av metastaser och recidiv är relaterad till god prognos förutsatt att patientens tumör responderat på imatinib.

KAN STRÅLBEBHANDLING MINSKA RISK FÖR RECIDIV?

Rick Haas, Department of Radiotherapy, NK-AVL Amsterdam redogjorde för indikationer för strålbehandling av retroperitoneala sarkom. Den lokala recidivrisken är mycket hög efter operation av retroperitoneala sarkom, enligt litteraturen 52 till 60% efter fem år. I hur stor omfattning och till vilket pris kan strålbehandling minska risken för lokalt återfall? Åsikterna om detta skiftar, det finns ännu inget säkert svar på frågan. Den erfarenhet man har rör mest konventionell strålbehandling med fotoner från linjäracceleratorer och även om det finns relativt stora material publicerade finns det inga randomiserade studier. Den sedan några år öppnade EORTC-studien STRASS där patienter med operabla buksarkom kan ingå är därför mycket viktig. I studien randomiseras ingå-

ende patienter, hälften direkt till operation och hälften får preoperativ strålbehandling 50 Gy. Alla tänkbara patienter bör screenas för studien som gudskelov så här långt rekryterar bra. Postoperativ strålbehandling bör i möjligaste mån undvikas på grund av stora osäkerhetsfaktorer kring targetinriktning.

SESSION OM JÄTTECELLSTUMÖRER

En stimulerande sampresentation hölls av kollegor från Universitetssjukhuset, Lund. Jacob Engellau, onkolog, Mats Geijer, radiolog, Pehr Rissler, patolog och ortopederna Fredrik Vult von Steyern. Ämnet rörde jättecellstumörer, ovanliga osteolytiska bentumörer som mest drabbar barn och unga vuxna. Tumörerna metastaserar i 1-5% av fallen, de kan skapa mycket stora problem när de sitter på ställen där kirurgi med curettage är svårt att utföra. Denosumab, en human monoklonal antikropp riktad mot den tumördrivande signalvägen RANKL har visat sig vara ett mycket värdefullt tillskott i behandlingen av denna tumör. Denosumab ges preoperativt under nio till tolv månader i syfte att krympa tumören och göra möjligheterna till mindre stympande kirurgi större. PET-CT görs före start av behandling och efter två månaders behandling. Man ser då nästan alltid ett påtagligt minskat upptag efter två månaders behandling. Denosumab har en dramatisk effekt med nästan omedelbar smärtlindring, reduktion av lytiskt ben och bildning av nytt normalt ben. Kirurgi kan utföras med färre problem, tumörerna blöder mindre efter preoperativ denosumab-behandling, histopatologiskt ser man att jättecellerna försvinner men att spindel/tumörcellerna kvarstår.

Patientgruppen med inoperabel sjukdom (till exempel stora bäckenjättecellstumörer) fortsätter med denosumab trots att man inte vet vilka risker detta innebär på lång sikt, men så fort man sätter ut medicinen recidiverar värken och tillväxten av tumören, så man har inte så mycket till val.

SESSION OM BENSARKOM (OSTEOGENA OCH EWING-SARKOM)

Jeremy Whelan, University College London Hospitals, inledde med att diskutera de utmaningar som finns för att skapa nya kliniska studier för bensarkom. De protokoll som används idag är skapade på 80-talet och efter det har inte så mycket hänt. Jeremy beskrev hur EURAMOS kom till och genomfördes.

EURAMOS- studien för osteogent sarkom kom till som ett samarbetsprojekt för sarkomgrupper i USA och Europa i syfte att förbättra överlevnaden för dessa patienter. Första patienten inkluderades 2005 och sista 2011. Norge var bäst på att få in patienter. 2260 patienter rekryterades. Studien var randomiserad så att hälften av patienterna fick tillägg av interferon, både de som responderade bra och dåligt på induktionskemoterapi. Det viktigaste med denna studie var att man visade att det gick att genomföra en stor randomiserad studie på en så ovanlig typ av tumör. Resultaten av studien har inte visat på någon signifikant nytta av tillägget med interferon även om en trend till förbättrad prognos registrerades. Tyvärr var compliance för den tvååriga interferonbehandlingen dålig speciellt utanför Norden.

En stor randomiserad studie för Ewingtumörer har också genomförts i Europa (EUROEWING). Från den studien har man lärt sig att det går att genomföra randomiserade studier även på Ewing, trots många hinder under vägen och att det tog många år. För osteogent sarkom finns inget nytt lovande läkemedel men för Ewing har man via genomanalyser funnit en möjlig behandling i PARP-hämmaren, som nu testas i kombination med kemoterapi i en fas I studie i USA och Europa. Vägen till nya effektiva droger går via den molekylärbiologiska forskningen och genom att man testar i små fas I studier som expanderas om resultaten är lovande.

Otte Brosjö, Sarcoma Center, Karolinska Universitetssjukhuset redogjorde för utmaningarna rörande kirurgi av bensarkom. För osteogent sarkom har kirurgin sin självklara plats och för de tumörer som sitter i knä, överarmsben och proximala femur uppnås lokal kontroll i 90% av fallen med kirurgi. Utmaningen är här mer att utveckla ännu bättre proteser. För Ewingsarkom är inte kirurgin lika självklar och det är tveksamt om kirurgin har något större inflytande på prognosen. Tyvärr saknas randomiserade studier där jämförelse med kirurgi och strålbehandling gjorts. Strålbehandling ger förvisso svåra långtidsbiverkningar men kan vara att föredra framför lemlästade kirurgi.

DATORISERAD NAVIGATION

Kan datorassisterad navigation göra kirurgin säkrare var det ämne som Lee Jeys, Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham presenterade. Svaret på frågan var: Ja, det kan den. Det

www.medicininstruktioner.se

**Mer än 130 instruktionsfilmer inom 33 terapiområden*
– tillgängliga 24 timmar om dygnet**

**För dina patienter på
förskriven behandling**

PATIENT

**För er inom vården
vid behandling på klinik**

SJUKVÅRSPERSONAL

* Akne – Akromegali – Akutläkemedel – Anemi – Andningshjälpmedel – Antibiotika – Astma/Kol/Allergi – Bensörhet – Blodpropp
Blödarsjuka – **Cancer** – Diabetes – Fertilitet – Glaukom – Gynkologi – Hudsjukdomar – Immunbrist – Laxermedel
Mage/Tarm – MS – Nagelsvamp – Njursjukvård – Parkinsons sjukdom – Potensproblem – Psoriasis – RA
Schizofreni – Smärta – Spondylartrit – Tillväxtstörning – Urologi – Ögonsjukdomar – Öron/Näsa/Hals





Rick Haas och Alessandro Gronchi

gäller bäckensarkom, första fallet opererades 2010 och 2013 publicerade gruppen resultat från 31 fall. Man lyckades erhålla vida marginaler för alla till skillnad från deras historiska kontroller där 29% av patienternas PAD uppvisade intralesionell marginal. Att Lee själv var övertygad om värdet av metoden var uppenbart. Han berörde dock ej kostnadsfrågan och resursåtgången för metoden.

Radiolog Daniel Vanel, Rizzoliinstitutet, Bologna, sarkomsamhällets briljanta lustigkurre underhöll oss med svårigheterna med diagnostik vid vissa tumörformer. Radiologi är alltid första steget vid utredning av bentumörer. Viss diagnostik är dock oerhört svår som till exempel att skilja på chordom och BNCT (Benign Notochordal Cell Tumor) och chondrom från chondrosarkom. Att biopsa är ett måste men även patologerna har stora svårigheter i vissa av dessa fall. Det kan var ett skäl till att resultatet från olika centra avseende behandling av chondrosarkom skiljer sig så. En del benigna tumörer som chondrom har helt enkelt klassats som chondrosarkom vilket givetvis innebär att prognossiffrorna friserar.

En intressant registerstudie genomförd av företaget Lilly ihop med Cancerepidemiologiska enheten Universitetssjukhuset, Lund presenterades. Det har funnits en misstanke om ökad risk för osteogent sarkom med läkemedlet teriparatid (benstärkande läkemedel). Man letade upp alla vuxenfall (40+) av osteogent sarkom från åren 2004 till och med 2013 via SSG-registret och finska och svenska cancerregistret. Man fann 112 fall men ingen av dessa hade medicinerats med teriparatid. I 22% av fallen fann man radioterapi som möjlig orsak. Man kunde således avskryva misstanken om teriparatids teratogena effekt.

En annan viktig registerstudie rörande sekundära maligniteter presenterades av Thomas Wiebe, Department of Pediatric Oncology and Hematology, Skånes University Hospital, Lund. Femårsöverlevnaden vid barncancer har ökat till

80% från så lågt som 20% på 60-talet. Risken att utveckla en sekundär malignitet för barncanceröverlevarna är dock tre till fyra gånger förhöjd. För de som haft Hodgkin är risken åtta gånger förhöjd. Strålbehandling är den stora riskfaktorn för sekundär malignitet och om den kombineras med intensiv kemoterapi ökar risken ytterligare. Thomas avslutade med att ställa kravet att cancerbarn som överlevt bör erbjudas livslång uppföljning. En helt rimlig önskan!

Jakten på bättre prognostiska markörer pågår ständigt. N Aggerholm- Pedersen, Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital Aarhus, Danmark har funnit ett värde i användningen av den för huvud och nacktumörer validerade hypoxiinducerade genprofilen RT-qPCR. 74 patienter med mjukdelssarkom biopsades och analyserades avseende denna genprofil och delades in i två grupper, de med hypoxiska tumörer och de med mindre hypoxiska tumörer. Fem-årsdödligheten var högre för de med mer hypoxiska tumörer 44% jämfört med 25% för de med mindre hypoxiska tumörer. Hazard ratio 2,3 (1,01-5,1). Kanske något som kan bli användbart?

SESSION OM MEDICINSK BEHANDLING VID MJUKDELS-SARKOM

Peter Reichard, Helioskliniken, Sarcoma Center, Berlin, är en av de mest meriterade och tongivande forskarna avseende gastrointestinala stromacellstumörer (GIST). Han lät oss veta hur avancerad GIST behandlas i östra Tyskland. Framgångarna med imatinib har varit enorma och 22% av patienter med avancerad GIST lever efter tio år tack vare imatinib. 46% lever efter fem år. Behandlingseffekten är störst hos de med Exon 11 mutation. Wild-type GIST (har ej KIT eller PDGFRA mutation) utgör ett problem då de ej responderar på imatinib. Sunitinib är andrahands val vid progressiv sjukdom vid imatinib i hög dos. Peter betonade vikten av att fortsätta med en tyrosinkinashämmare även om sjukdomen ökar då man visat att sjukdomen progredierar snabbare om patienten är utan tyrosinkinashämmare. Regorafenib är det bästa tredjehandsvalet och om sjukdomen progredierat på regorafenib kan man återinsätta imatinib. Sammanfattningsvis kan man säga att behandlingsprinciperna mellan Sverige och Tyskland överensstämmer i stort.

Robert Benjamin, Department of Sarcoma Medical Oncology, Texas är för sarkomintresserade en av de mest välkända och mest hängivna sarkomonkologerna. Hans föreläsning handlade om hur och hur lång tid man skall ge kemoterapi. Robert har en stark tilltro till cytostatika och tycker att man skall ge patienten intensiva kurer så mycket som det bara går. Han presenterade ett antal hopplösa fall från sin verksamhet och för alla dessa hade mirakulöst bot av sjukdomen skett. Ur vetenskaplig synvinkel kan man tycka att det inte var av värde, men den djupt engagerade Benjamin som verkar ha en stark personlig relation till sina patienter, går bara inte att undgå att charmeras av. De droger som används mot de flesta sarkom är de samma som man började använda på 80-talet och genomgående gäller det för alla (D= doxorubicin, I= ifosfamid) att man kan uppnå responsiffror på 50% om man ger riktigt höga doser. En av de få randomiserade studier som publicerats är EORTC studien där D jämfördes mot D+I.

Progressionsfri överlevnad var 7,4 månader för kombinationen jämfört med 4,6 månader för singel-D. Ingen signifikant skillnad sågs dock avseende överlevnad 14,3 versus 12,8 månader. Kombinationskemon innebär flera dagar på sjukhus var tredje vecka och betydligt mer biverkningar men för Benjamin finns inget val, han ger alltid det mesta som går att ge och tycker att singel-D inte har någon plats. För solitary fibrous tumor rekommenderar Benjamin temozolomid i kombination med bevacizumab och för angiosarkom paclitaxel eller VEGF-inhibitorer. För alveolar soft part sarcoma VEGF-inhibitorer och för klarcellssarkom MET inhibitorer. För uterusleiomyosarkom var hans rekommendation DI följt av gemcitabin/ docetaxel och i tredje hand trabectedin. För myxoitt liposarkom var dock trabectedin hans första val följt av D. Med gemcitabin/ docetaxel kan man uppnå en clinical benefit rate på 85% avseende epteloitt sarkom, enligt Benjamin.

Silvia Stacchiotti, Istituto Tumori, Milano gav oss en inblick i hur de använder sig av targeted drugs vid sarkombehandling. Milano med sitt kända tumörinstitut ligger i Lombardiet som har 16% av Italiens befolkning, tio miljoner invånare. Institutet får 10% av sina patienter från andra regioner i Italien. Det finns bara två tyrosinkinashämmare som man får ersättning för inom ramen för sjukvårdssystemet. Det

är Imatinib för dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) och pazopanib som andrahandsbehandling vid generaliserat sarkom av icke lipomatös natur. Imatinib ges till DFSP-patienter om sjukdom är lokalt avancerad eller metastatisk. Syftet med behandlingen vid lokalt avancerad sjukdom är att tumören skall bli operabel. För generaliserat mjukdelssarkom ges behandling med pazopanib som andra handsbehandling alltsedan Palettstudien publicerades. Palettstudien visade på signifikant förlängd tid till död när pazopanib jämfördes med best supportive care. Även om inte andra tyrosinkinaser (TK) hämmare används rutinmässigt så pågår studier med andra TK-hämmare. I en fas II studie testas axitinib och i en annan regorafenib vid avancerat mjukdelssarkom. Preliminära resultat av pazopanib vid alveolar soft part sarcoma och vid extraskelettalt myxoitt chondrosarkom har så här långt tyvärr varit negativa. MET inhibitorer testas i fas II för alveolärt rhabdomyosarkom. Silvias presentation visade tydligt på komplexiteten med hur nya droger skall testas. En sådan mängd av ny droger som finns i pipeline och så udda och få patienter att göra vettiga studier på.

Mötet avslutades i god stämning fredag lunch och deltagarna myllrade ut i ett inbjudande soligt Stockholm. Nu ser vi fram mot nästa möte som är i Århus om två år.

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



4:E NATIONELLA KONFERENSEN I PALLIATIV VÅRD

MALMÖ 15–16 MARS 2016
www.palliativ2016.se

