



CONNECTIVE TISSUE ONCOLOGY SOCIETY, NEW YORK 2013

Kunskapen ökar om sarkom — men ont om randomiserade studier

På årets CTOS-möte i New York var det som alltid när det gäller sarkom ont om stora randomiserade studier. Många av rapporterna handlade om retrospektiva data. Men den molekylärbiologiska forskningen går raskt framåt och kunskapen om vad som driver sarkomcellen blir allt större, vilket ökar möjligheterna till målriktad behandling avsevärt. Här följer ett urval av de mest intressanta presentationerna refererat av överläkare **Elisabet Lidbrink** och biträdande överläkare **Hanjing Xie**, Sarkomcentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

C TOS ordnar en konferens kring månadsskiftet oktober-november varje år, i år i New York. Dessa dagar sammanföll med två speciella händelser för New York-born. Sista oktober firades med en jättelik Halloweenparad utefter 6:e avenyn. Majoriteten minglande människor i den svåra trängseln var sminkade till monster, änglar, dödsallar med mera. Festen varade långt in på nattkröken. På söndagen var det dags för en annan stor händelse. New York Marathon med 30 000 deltagare som springer genom alla fem stadsdelarna i New York.

RETROPERITONEALA SARKOM: Radikal kirurgi är det som i första hand avgör prognosen

- **Elizabeth Baldini**, Department of Radiation Oncology, Dana-Farber/Brigham and Womens Hospital, Boston, USA, betonade att man så här långt inte vet om strålbehandling vid retroperitoneala sarkom påverkar risken för lokala återfall och död. Den pågående randomiserade EORTC-studien STRASS är helt avgörande för att få svar.

De ingående patienterna randomiseras till strålbehandling före operation (50 procent) eller till operation direkt (50 procent). I väntan på att denna studie skall bli klar rekommenderar många preoperativ strålbehandling men det finns inga riktlinjer för hur sådan behandling skall ges.

En grupp på femton välmeriterade radioterapeuter från USA, Kanada, Nederländerna och Frankrike har enats om riktlinjer hur man skapar GTV (tumörvolym), CTV (vävnadsvolym som ska behandlas) och PTV (planerad behandlingsvolym inklusive marginal) och vilka maxdoser kringliggande

friska organ kan tolerera. Man rekommenderar en daglig dos av 1,8 Gy upp till 50,4 Gy, en behandling som tar sex veckor.

Huruvida man skall ge en boostdos till de områden där man vet att de kirurgiska marginalerna blir små är under diskussion. Postoperativ radioterapi bör i möjligaste mån undvikas. I de flesta fallen rekommenderas IMRT (intensmodulerad radioterapi).

”Det är helt uppenbart att morcellationstekniken vid operation av uterussarkom innebär stor risk för peritoneal spridning och tidigare död i sjukdomen.”

- Subtypen av retroperitonealt sarkom är viktig för prognosen. **Marcus Tan**, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA, presenterade data från klinikens imponerande material på 674 patienter. Medianuppföljningen för överlevarna var 8,2 år. De vanligaste tumörtyperna var väldifferentierade och myxoida sarkom 28 procent, dedifferentierade liposarkom 32 procent och högmaligna leiomyosarkom 20 procent. Övriga typer var ovanliga: solitary fibrous tumor 5 procent, högdifferentierade leiomyosarkom 2 procent, MPNST (malign perifer nervskidetumör) 3 procent.



Det myllrar av folk överallt på gatorna i New York.

Majoriteten av tumörerna var högmaligna, 64 procent. Tumörstorleken var i median 17 cm. Den histologiska subtypen var det som betydde mest för sjukdomsfri överlevnad (DFS) och lokalt återfall (LR). Risken för lokalt återfall var störst för dedifferentierade liposarkom och MPNST och betydligt mindre för högmaligna leiomyosarkom och solitary fibrous tumor. Sjukdomsfri överlevnad var sämst för höggradigt leiomyosarkom, dedifferentierat liposarkom och MPNST.

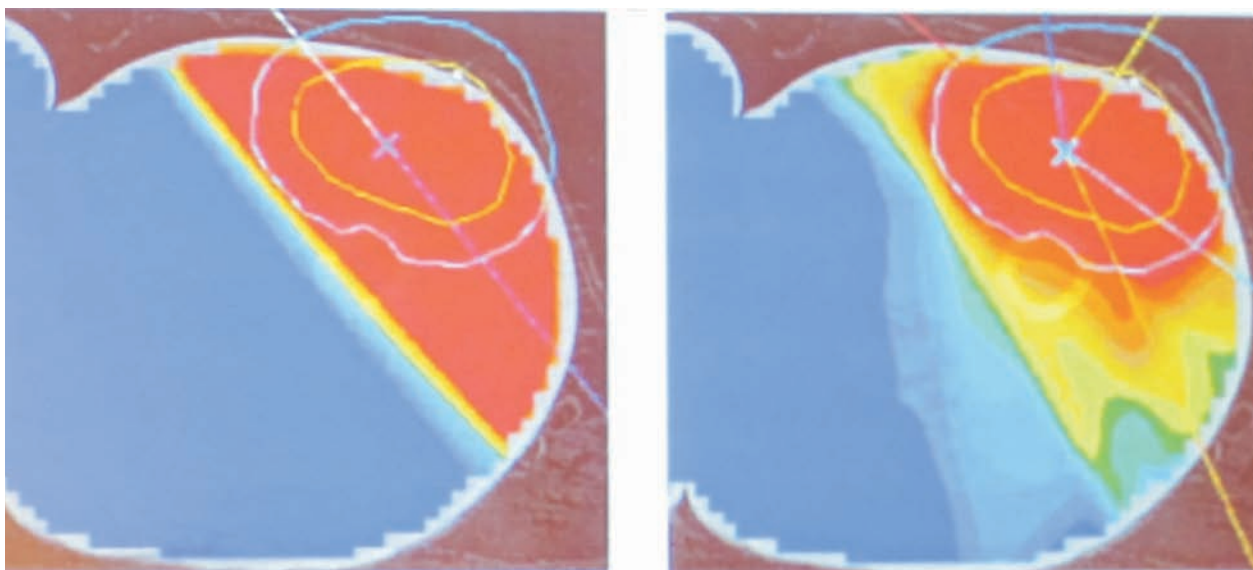
Kirurgin måste vara komplett (R2-resektion) annars försämras prognosen. Sena recidiv och död i spridd sjukdom efter lång tid (ända upp till 15 år) förekom vid liposarkom, leiomyosarkom och solitary fibrous tumor.

- Från Milanos välrenommerade sarkomcentrum rapporterade Marco Fiore, Department of Surgery, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italien, om långtidsmorbiditet efter kirurgi av retroperitoneala buksarkom. Av 243 opererade patienter levde 160 och de ombads fylla i ett frågeformulär. Tyvärr svarade bara 91 (57 procent) av patienterna på formuläret. Nedsatt känsel i låret på den homolaterala sidan var en vanlig biverkan som beskrevs av 78 procent. 40 procent hade nedsatt kraft i låret som tecken på nervus femoralispåverkan, njurfunktionen (serumkrea mer än 1,5 gånger förhöjt) var bara påverkad hos 3 procent. En patient blev dock dialysberoende.

”IMRT skall användas vid extremitetssarkom även om det finns nackdelar som högre kostnader och högre krav på precision i inritning av target på grund av brantare dosgradient.”

Övriga signifikanta biverkningar var tarmförträngning hos 5 procent, ändrade avföringsvanor hos 43 procent, nedsatt libido hos 30 procent, impotens hos 37 procent av männen. Låg kronisk smärta (Vas 1) rapporterades av 27 procent.

Slutsatsen var att långtidsbiverkningarna var måttliga vid denna typ av kirurgi, men som sagt, det var bara 57 procent av de kvarvarande patienterna som besvarade frågeformuläret. Livskvalitetsformulär har sin plats men borde hellre vara något som följer patienten kontinuerligt.



IMRT är att fördra vid strålbehandling av extremitetssarkom

UTERINA LEIOMYOSARKOM: Morcellations- tekniken medför ökad risk för spridning av tumör

- Sessionen om uterina leiomyosarkom var mycket belysande för de problem som finns med denna tumör oavsett var i världen man befinner sig. **Peter Hohenberger**, Division of Surgical Oncology and Thoracic Surgery, Mannheim University Medical Center, Mannheim, Tyskland, inledde med ett föredrag om operationstekniker vid uterussarkom som kan leda till disseminering av tumörceller och uppkomst av peritoneala metastaser.

Uterina sarkom är ovanliga. De utgör bara cirka 8–10 procent av tumörer i uterus och hittas ofta i förbigående efter operation av något som man bedömt som myom. Det är i färre än 2 procent av dessa hysterektomier som man upptäcker att det var ett uterussarkom. Vid operation av det som man tror är myom används en slags borr (morcellationsteknik) som bidrar till att det blir enklare och snabbare att avlägsna en livmoder med myom.

Här presenterades en retrospektiv undersökning av 39 fall av uterussarkom som remitterats till kliniken. 22 kvinnor (58 procent) hade utvecklat peritoneala metastaser. Av dessa hade 13 leiomyosarkom, de övriga andra typer av sarkom. Endast två av de med leiomyosarkom hade rätt diagnos preoperativt. Sex av kvinnorna hade opererats med morcellationsteknik och tiden till utveckling av peritoneal metastasering för dem var 18,3 månader (spännvidd 3–39 månader).

För de fem kvinnor som opererades på sedvanligt sätt utan morcellationsteknik tog det 33,6 månader (spännvidd 14–51 månader) till spridning till peritoneum. Skillnaden var över ett år, 15,3 månader.

Det är helt uppenbart att morcellationstekniken innebär stor risk för peritoneal spridning. Problemet är hur man skall kunna veta eller misstänka att det är fråga om en malign tumör som är så ovanlig, när det är så oerhört vanligt med be-

skedliga myom. En enkel sak som alla operatörer kan göra är dock att använda sig av en plastsäck runt borrhjulet. Det minskar spillet av maligna celler i bukhålan markant.

- **Cesar Serrano**, Pathology Department, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA, beskrev samma problematik på klinikkens material på 68 patienter. I detta material av uterussarkom utgjordes alla recidiv hos de 16 som opererades med morcellationsteknik av peritonealt cancerrecidiv jämfört med de 52 som hade opererats med total hysterectomi där bara 38 procent hade peritonealt cancerrecidiv. Tiden till återfall var signifikant sämre för morcellationsgruppen (median 11 månader) jämfört med 31 månader för de totalhysterektomerade. Totalöverlevnaden skiljde sig inte signifikant i grupperna.

- För avancerad generaliserat uterusleiomyosarkom har kombinationen doxorubicin och trabectedin testats i en fas II-studie presenterad av **Florence Duffaud**, Medical Oncology, CHU La Timone, Marseille, Frankrike. Leiomyosarkom utgör 25 procent av alla mjukdelssarkom, och 35 procent av alla leiomyosarkom är uterina. Prognosen för spritt uterusleiomyosarkom är dålig med en medianöverlevnad på 12 månader. Behovet av bättre behandlingsregimer är stort.

I den här studien ingick 44 kvinnor med uterus- och 61 med andra leiomyosarkom. För de med uterussarkom var total svarsfrekvens (ORR) 56,8 procent. Tid till progression var i median 5,5 månader vilket är bättre än tidigare publikationer avseende singel-doxorubicin och singel-trabectedin. Kombinationsbehandlingen var inte så toxisk och kan rekommenderas.

- **Isabelle Ray-Coquard**, Medical Oncology Centre León Berard, Lyon, Frankrike, redogjorde för en cytostatikametaanalys avseende uterusleiomyosarkom. I databasen ingick 225

patienter med uterussarkom som fick första linjens kemoterapi för spridd sjukdom. Multivariat analys visade att det gick bättre för dem som var initialt radikalt opererade och för dem med låggradiga sarkom.

Cytostatika förbättrade inte den progressionsfria överlevnaden. Bara 23,2 procent svarade på kemoterapin. Kemoterapi med enbart ifosfamid gav bara 5 procent respons. Bäst svarade patienterna på doxorubicinnehållande regimer; 27 procent respons. Trabectedin ingick inte i detta material.

Metaanalysen bekräftar behovet av nya bättre regimer.

STRÅLBEHANDLING AV EXTREMITETSSARKOM: Risker och nytta. IMRT rekommenderas.

• **David Kirsch**, Duke University Medical Center, Durham, USA, beskrev senbiverkningar av preoperativ radioterapi av extremitetssarkom inom ramen för studien RTOG 0630. De aktuella patienterna hade erhållit 50 Gy (2 Gy fraktioner). 75 procent av patienterna strålbehandlades med IMRT (intensmodulerad radioterapi). I brist på annat jämförde man grad II- eller mer senbiverkningar (ledstelhet, subkutan fibros och ödem) hos denna grupp med en liknande grupp av patienter som erhöll samma dos fast med konventionell 3D-teknik i en annan studie (NCIC). Man fann att grad II- eller mer biverkningar var avsevärt färre hos IMRT-behandlade. Ledstelhet 17,8 procent i NCIC-gruppen jämfört med 5,4 procent i RTOG-gruppen. Motsvarande siffror för subkutan fibros var 31,5 procent (NCIC) jämfört med 5,4 procent (RTOG) och för ödem 15,1 procent (NCIC) jämfört med 5,2 procent (RTOG).

”Man kan inte förlita sig på mellannålsbiopsi i syfte att bedöma om en solitary fibrous tumor är benign eller malign. Därför är kirurgi oftast nödvändigt”

• **Colleen Dickie**, Department of Radiation Oncology, The Princess Margaret Hospital Cancer Center, Toronto, Kanada, hade undersökt hur stor risken för frakturer är med IMRT jämfört med konventionell 3D dosplanering vid behandling av extremitetssarkom. En retrospektiv genomgång av 230 patienter som erhållit IMRT och opererats för mjukdelssarkom visade på en risk för fraktur hos 2,2 procent. I tidigare material med konventionell 3D-teknik låg risken på 6,3 procent. Risken för fraktur är extra hög för kvinnor över 55 år och ansträngningar bör göras att undvika benbestrålning för denna grupp och även för de som återbestrålas för recidiv.

• **Elisabeth Baldini**, Department of Radiation Oncology, Harvard Medical School, Boston, USA, sammanfattade sessionen med ett tydligt budskap. IMRT skall användas i detta sammanhang även om det finns nackdelar som högre kostnader och högre krav på precision i inritning av target på grund av brantare dosgradient. Dessa nackdelar uppvägs lätt av fördelarna: lika bra lokalkontroll som vid konventionell radioterapi, färre sårkomplikationer, färre frakturer och färre senbiverkningar som ledstelhet, ödem och fibros.

SARKOM MED ENKLA KARYOTYPER: En del nyheter för dessa ovanliga tumörer

• **Dirk Strauss**, Sarcoma unit, Royal Marsden Hospital, London, Storbritannien, gav en intressant presentation om extratorakala tumörer av typen solitary fibrous tumor. Det retrospektiva materialet bestod av 106 patienter insamlade under en tioårsperiod. Det är väl känt att förloppet vid denna tumör kan variera totalt, alltifrån indolent benignt förlopp till en högmalign sjukdom vilket också den här genomgången visade. Medianåldern var 60 år och 58 av tumörerna klassades som benigna och 48 som maligna med mellannålsbiopsi.

Slutgiltigt PAD-utlåtandet ledde till ändring av diagnosen på mellannålsbiopsi i så mycket som 20 procent av fallen. I 18 fall var den initiala diagnosen benign och ändrades till malign i slutgiltigt PAD-utlåtande. Lokalrecidiv registrerades i 10 procent av de benigna och 14 procent av de maligna tumörerna. Trots benign diagnos fick 4 procent metastaser, motsvarande siffra för de med malign diagnos var 40 procent. Fem- och även tioårsöverlevnaden för de med benigna solitary fibrous tumors var 96 procent och för de maligna 46 procent och 26 procent. Sena återfall efter många år förekommer vid denna tumörtyper.

En viktig slutsats från Strauss föredrag var att man inte kan förlita sig på mellannålsbiopsi vid denna tumör. Kirurgi är det enda som kan bota och om tumören är svår att operera kan man ge strålbehandling preoperativt. Om spridd sjukdom föreligger skall man ge VEGF-hämmande terapi och inte de klassiska sarkomcytostatikaregimerna.

• En presentation som kan få klinisk betydelse hölls av **Sant Chawla**, Sarcoma Oncology Center, Santa Monica, USA. En randomiserad fas III-studie där man jämfört standard doxorubicinregimer med trabectedin. I studien ingick patienter med translokationsrelaterade sarkom som myxoitt liposarkom, alveolar soft part sarkom, desmoplastiska rundcellssarkom, endometriella stromacellssarkom, myxoida chondrosarkom och synoviala sarkom.

I studien ingick 121 patienter med spridd sjukdom. Progressionsfri överlevnad (PFS) var primärt slutmål. Studieresultaten grumlades tyvärr av ett flertal faktorer, flera av patienterna genomgick metastaskirurgi och i knappt 20 procent av fallen bytte man terapi utan att progress inträffat. 35 procent av de ingående patienterna fick byta terapi från trabectedin till doxorubicin och från doxorubicin till trabectedin vid progress.



När New Yorkborna behöver hämta andan söker dom sig till Central Park, här leker dom med radiostyrda segelbåtar i en av parkens små sjöar.

På grund av dessa faktorer ingick inte tillräckligt med evaluerbara patienter för att statistisk signifikans kunde uppnås. Resultaten visade framförallt att det gick att behandla patienterna en längre tid med sjukdomskontroll med trabektedin (T) än med doxorubicinregimer (D). Progressionsfri överlevnad för T var 19 månader jämfört med 8 månader i D-armen. Totala överlevnaden (OS) var 39 månader för T och 27 månader för D-armen.

Allt mer kunskap om bakomliggande genetik ger förhoppning om framgångar i behandling av sarkom

- **David M Thomas**, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien, presenterade sin spännande studie om molekylär screening av ärftliga sarkom i ISKS-studien (The International Sarcoma Kindred Study). Bland 541 sarkomfamiljer fann man 75 familjer som definitivt mötte kriterier för familjärt cancersyndrom och 40 familjer som inte säkert men troligen uppfyllde kriterier för detta.

En panel av 104 gener som associerats till familjärt cancersyndrom valdes för DNA-sekvensering. 494 ISKS-familjer var screenade. Molekylär screening visade på 60 germlinemutationer (TP53, BRCA1, BRCA2, PALB2, BRIP1, RAD51C). 35 genmutationer hade koppling till kolorektalcancer, till exempel mutationen APC. Totalt identifierade man 133 patogene-

tiska varianter i ISKS-kohorten. 22 sarkompatienter hade mutationer som var kopplade till motsvarande kliniska fenotyper.

Som David Thomas påpekade är det än i dag fortfarande väldigt lite känt vad gäller genetisk etiologi i sarkom. Molekylär screening kan vara en metod av värde för framtida målriktad terapi.

- **Gregory M Cote**, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, presenterade data om genetiska analyser av drygt 400 patienters sarkom. För att kunna identifiera incidens av och typer av genetiska variationer i sarkom användes metoderna hotspotbaserade mutationsanalyser och WES (whole exome sequencing). 84 mutationer hittades i 74 av 377 undersökta sarkom. KIT-mutationer (42/84 GIST) och CTNNB1-mutationer (6/10 desmoid) var bland de mest förekommande.

När man granskade cancerrelaterade gener fann man att de vanligaste genvariationerna föreföll vara i PI3K/AKT-signalvägen: PTEN, PIK3CA, TSC1/2, STK11, mTOR. Mutationer i cellcykelsregulatorn, till exempel CDKN2A/B, P53, RB, CDK-cykliner, MYC, eller MDM2, var också vanliga. Mot bakgrund av en stor tumörheterogenitet och relativt sparsamt förekommande genetiska variationer i sarkom, påpekade föreläsaren att terapeutisk och prognostisk roll av dessa biomarkörer i sarkom fortfarande inte är fastställda och att mer fördjupad forskning i området bör genomföras.

• **Sosipatros A Boikos**, The John Hopkins Hospital, Baltimore, USA, presenterade resultat av sin studie avseende vildtyp-GIST (WT-GIST). 85 procent av barn-GIST och 15 procent av vuxen-GIST är av vildtyp, det vill säga de har ingen cKIT- eller PDGFRA-mutation. Nyligen har flera studier visat att genmutationer i SDH (succinate dehydrogenase subunit) är vanliga i WT-GIST. Sedan 2008 har data avseende 115 WT-GIST patienter registrerade i "The NIH Pediatric and WT GIST Clinic" samlats.

Genetiska och epigenetiska analyser av 59 ingående patienter har avslöjat tre subgrupper (A, B och C) av WT-GIST. Grupp A som var positiv i SDHB-immunhistokemifärgning hade mutationer i NF1, och BRAF, grupp B som var negativ i SDHB-immunhistokemifärgning hade SDH-mutationer, grupp C var negativ i SDHB-immunhistokemifärgning och utan SDH-mutationer.

Kliniska fenotyper av alla tre subgrupperna var distinkta. Grupp A verkade mer likna traditionella vuxen-GIST, medan Grupp B och C var associerade med ventrikel-GIST och uppvisade en hypermetylator fenotyp. Teoretiskt borde grupp B och C ha nytta av behandling med demetyleringspreparat något som förstås behöver undersökas inom ramen för forskningsprojekt.

• **Hayriye V. Erkizan**, Comprehensive Cancer Center, Washington DC, USA, gav en intressant föreläsning om möjlighet att använda PARP-hämmare vid Ewingsarkom. PARP-hämmare inducerar celldöd via ett samarbete med den Ewingsar-

komspecifika gentranslokationen, EWS-FLI1. Nio olika PARP-hämmare var testade i Ewingsarkomscellinjer. De flesta PARP-hämmare kunde nedreglera PARP-protein men inte alla PARP-hämmare visade cytotoxiska effekter. Gruppen hade också testat effekter av kombinationer av PARP-hämmare med cytostatika (doxorubicin, vinkristin och ett nytt cytostatikum YK-4-279). Slutsatsen blev att man antingen kan använda PARP-hämmare som monoterapi eller som kombinationsbehandling med cytostatika vid Ewingsarkom.

• **Guenther H. Richter**, Technische Universität München, München, Tyskland, redogjorde för sin studie om MMP1 (metalloproteinase 1) vid Ewingsarkom. Genom att använda en knockoutdjurmodell kunde forskaren bevisa att ett antal överuttryckta gener i Ewingsarkom, DKK2, GPR64 och STEAP1, har reglerats av MMP1 vilket kan betraktas som en kritisk regulator i metastasutveckling vid Ewingsarkom.

• **Cigall Kadoch**, Stanford University School of Medicine, Stanford, Kalifornien, USA, var en av två som belönades med priset "Young Investigator Award". Under tio minuters presentation i rasande tempo lyckades hon visa drygt 40 bilder och möjligen imponera på konferensdeltagarna! Vad en normalbegåvad sarkomforskare/sarkomspecialist kunde begripa var att SS18-SSX, en onkogen som uppträder i alla synoviala sarkom möjligen kan vara framtida target för målriktad terapi.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA
ELISABET.LIDBRINK@KAROLINSKA.SE



HANJING XIE, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE, SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA
HANJING.XIE@KAROLINSKA.SE



COLLAGE: MAJA LIDBRINK