

# **Sarkomer og aggressive benigne tumorer**

## **Referenceprogram udarbejdet under Dansk Sarkomgruppe (DSG)**

Johnny Keller (red.)

Revideret og godkendt ved DSG's årsmøde d. 10.1.2013

## Indhold

### 1.0 introduktion

#### 1.1 Epidemiologi

### 2.0 Organisation

#### 2.1 anbefalinger for visitation til sarkomcenter / pakkeforløb

#### 2.2 sarkomcentrets organisation

#### 2.3 Nationale og internationale samarbejdsrelationer

#### 2.4 Kvalitetssikring og national database

### 3. Diagnostik

#### 3.1 Konventionel røntgenundersøgelse af tumor regionen

#### 3.2 MR-skanning af tumorregionen

#### 3.3. CT-skanning af tumorregionen

#### 3.4 Billeddiagnostik af lungerne

#### 3.5 Billeddiagnostik ved regionale lymfeknuder

#### 3.6 Knoglescintigrafi

#### 3.7 PET-CT-skanning

#### 3.8 Biokemiske undersøgelser

#### 3.9 Biopsi

#### 3.10 Histopathologiske undersøgelser

#### 3.11 Molekylærbiologisk klassifikation

### 4.0 Behandling

#### 4.1 Kirurgiske marginer

#### 4.2 Kirurgisk behandling

#### 4.3 Stråleterapi

#### 4.4 Kemoterapi

### 5.0 Efterkontrol

### 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. Er tilgængeligt på DSG hjemmeside der hostes af Dansk Ortopædisk Selskab

## 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 5–20% 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 på ca. 60 %. Den væsentligste prognostiske faktor er malignitetsgraden.

## 5.0 Organisation

Sarkombehandlingen er i Danmark centraliseret i landets 2 sarkomcentre lokaliseret i henholdsvis Århus og København. 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. På sarkomcentrene sker behandlingen i et multidisciplinært regi

## 2.1 Anbefalinger for visitation til sarkomcenter

### **Mistanke om kræft:**

:Det er vigtigt at egen læge og senere den ikke specialiserede kirurg er opmærksom på om et sygdomstilfælde give mistanke om kræft. Følgende alarmsymptomer bør føre til at patienten henvises til det lokale sygehus til udredning, herunder MR-skanning (eller evt. CT-skanning ved de abdominale)

A. Sarkomer i knogle og bløddele - henvises til ortopædkirurgisk afdeling

Mistanke om sarkomer i knogle og bløddele opstår ved:

- Tumorer i bløddele > 5cm i diameter (dog en relativ vurdering ved børn)
- Tumorer i bløddele på eller under fascien
- Bløddelstumorer i hurtig vækst
- Palpabel tumor i knogle
- Dybe vedvarende knoglesmerter uden anden oplagt ortopædkirurgisk forklaring
- Mistanke om recidiv af tidligere forekomst af sarkom

B. Sarkomer i retroperitoneum og abdomen – henvises til organkirurgisk afdeling

Mistanke om sarkom i retroperitoneum og abdomen:

Symptomerne er ukarakteristiske abdominalsymptomer inklusive blødning fra de øvre gastrointestinale områder, anæmi, smerter og abdominal udfyldning

### **Begrundet mistanke om kræft**

Den begrundede mistanke om sarkom er til stede, hvis en af nedennævnte kriterier er opfyldt og patienten skal da henvises til et af landets 2 sarkomcentre sarkomcentre (Århus eller København)

- Sarkomer i knogle og bløddele

Begrundet mistanke om sarkomer i knogle og bløddele opstår ved

- Malignitetssuspekter forandringer på MR-skanning ved tumorer i bløddele
- Malignitetssuspekter forandringer på røntgen og MR skanning ved tumorer i knogle
- Uventet fund af sarkom i knogle og bløddele ved postoperativ patologisk vurdering af en præoperativt vurderet godartet tumor
- Uventet fund af sarkom i fjernet godartet knogle eller bløddel

B. Sarkomer i retroperitoneum og abdomen

Begrundet mistanke om retroperitoneal og abdominal tumor opstår ved

- Fund af retroperitoneal tumor (ved MR- eller CT-skanning) uden anden oplagt forklaring som f.eks. tumor i nyre.
- Abdominal tumor (ved MR- eller CT-skanning) mellem organerne
- Uventet fund af sarkom i fjernet abdominal tumor

### **Pakkeforløbet**

Patienten skal ses på tumorcentret senest 1 uge efter **henvisning og MR-billeder incl beskrivelse og rtgbilleder incl beskrivelse** er modtaget. Formålet med 1 uge er at udredningsforløbet kan planlægges ved en multidisciplinærkonference ud fra de fremsendte billeder. (se [www.SST.dk](http://www.SST.dk) for pakkeforløb for knogle og bløddelssarkomer). Telefonnumre og adresser fremgår af DSG hjemmeside.

### 2.2. Sarkomcentrets organisation i sarkomcentret

Sarkomcentret skal opfattes som et hus i huset på tværs af mange afdelinger. Diagnostik og behandling bør foregå i et multidisciplinært samarbejde. Der ugentlige multidisciplinære konferencer, hvor aktuelle patientforløb kan fremlægges og diskuteres. I dette team er radiologer og patologer faste deltagere sammen med nedennævnte tovholdere for patientforløbene

- Ortopædkirurger leder udredning af bevægeapparatets sarkomer
- Organkirurger leder udredning af de abdominale/retroperitoneale (se telefonliste på hjemmesiden)
- Børn kan efter omstændighederne henvises enten til pædiatere eller ortopæder
- Onkologer varetager patienter med dissemineret sarkom.

### 2.3 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), bliver relevante kliniske og parakliniske data blive registeret i en web-baseret klinisk forskningsdatabase. DSG har som formålspåraaf 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.

#### 2.4 Kvalitetssikring og national database

Siden 1972 har der i Århus eksisteret en prospektiv 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) er der nu med udgangspunkt i Århusdatabasen oprettet en national webbaseret forsknings- og kvalitetssikringsdatabase med forankring i kompetencecenter Nord og Institut for Eksperimentel Klinisk Cancerforskning ved Århus Universitet/ Onkologisk afd. Århus Universitetshospital. Web-databasen ledes af en bestyrelse under DSG med repræsentanter fra landets sarkomcentre. Der indgår årligt ca 300 ny patienter.

### 3.0 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.

Det er vigtigt at være opmærksom på sarkomer med atypisk metastaseringsmønster:

- Sarkomer der også spreder sig lymfogen (synovialcelle sarkom, clearcelle sarkom, epiteloïdt sarkom og angiosarkom).
- Fibromyxoidt sarkom kan desimminere til bløddele mange steder i kroppen.
- Myxoidt liposarkom har tendens til spredning til abdomen og abdominalvæggen.
- Ewingsarkom har stor tendens til diffus disseminering

## **Udredningsprogram fremgår af appendix 1.**

### 3.1 Konventionel røntgenundersøgelse af tumorregionen

#### Knogletumorer

Røntgenundersøgelse af tumorregionen er en vigtig 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.

#### Bløddelstumorer

Røntgenundersøgelse af tumorregionen er mindre vigtig, men kan dog være værdifuld ved brusk og knogleholdige tumorer.



### 3.2 MR-skanning af tumorregionen

MR-skanning er vigtig både for udvælgelse af det optimale biopssted og ved vurdering af tumors art og udbredning. Det er vigtigt, at der ikke udføres biopsi inden MR-skanning, idet postoperative forandringer kan være meget forstyrrende for evalueringen.

Ved både knogletumorer og bløddelstumorer giver MR-skanning ofte mulighed for at differentiere maligne tumorer fra benigne forandringer. Den er desuden uovertruffen til evaluering af maligne knogletumorerers udbredning i både knoglemarv og bløddele

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 underkøstremitetknogle kan det have diagnostisk værdi at medtage den modsidige raske knogle til sammenligning, specielt hos børn og unge, der har persistens af hæmopoetisk knoglemarv.

### 3.3 CT-skanning

#### 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 vævskaraktisering. MR bør derfor foretrækkes hvis muligt.

#### 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.

### 3.4 Knoglescintigrafi

Ved knogletumorer er denne undersøgelse velegnet til at påvise sarkomer og de fleste knoglemetastaser i hele skelettet ved én undersøgelse. Metoden er meget sensitiv og vil derfor også være positiv ved mange benigne tilstande. Er den negativ kan det oftest tages til udtryk for at tumor er benign

*Til knoglescintigrafi anvendes [Tc99m]-methylen-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[men kan det bruges til noget?] [Hvad med NAP-PET]. 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.*

### 3.5. PET/CT skanning med FDG.

PET/CT skanning udføres sædvanligvis som helkrops diagnostisk CT suppleret med FDG PET. Kombinationen af FDG PET og CT er stærk, idet de indbyrdes er komplementerende. PET-skanning kan anvendes ved:

- Identifikation af højmaligne sarkomer, herunder spredning til atypiske lokalisationer
- Spredning til lymfeknuder (epitheloide sarkomer, synovialt sarkom, clear celle sarkom, angiosarkom)
- Skelne mellem lokalrecidiv og arvæv
- Vurdere behandlingseffekt (ikke endeligt afklaret)
- Identifikation af knoglemetastaser
- GIST tumorer

Mens lavmaligne sarkomer generelt har en dårlig FDG optagelse og der er derfor mange falsk negative fund ved disse tilstande.

*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 subklassificere 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.*

### 3.6 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.

### 3.7 Biopsi

Der bør sædvanligvis altid gøres biopsi til verifikation af den kliniske diagnose. Ved lavmaligne kondrogene tumorer som enkondromer er biopsien tvivlsom og diagnosen baseres sædvanligvis på billeddiagnostik. Ved nogle dybtliggende tumorer vil en biopsitagning medføre en mulig tumorinfiltration af omgivelserne, hvorved det kan blive vanskeligt efterfølgende at fjerne tumor og biopsikanal fuldstændigt uden at der efterlades tumurvæv. 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 kan med fordel 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

### 3.8 Histopathologisk vurdering

Modtagelse af væv:

Tørt (ufikseret) materiale vurderes ved ankomsten. Med mindre det drejer sig om banale benigne tumorer (f.eks. lipomer), skal der om muligt tages væv fra til -80° opbevaring.

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 margen 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 (=juxtakortikalt) OS, intraossøst veldifferentieret OS, periostalt OS.

#### Gradering af kondrosarkomer (CS):

Indtil videre graderes konventionelle og juxtakortikale 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 protokolleret behandling. Bemærk evt. ekstrakompartimentel 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 ekstrakompartmental 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 højmaligt OS i protokollert eller uprotokollert 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 aktuell 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% vitalt tumurvæv: God respons.

0% vital tumorvæv: Dårligt respons

### 3.9 Molekylær biologisk 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* ekspression kan undersøges på RNA niveaus



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 cytogenetiske 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.

#### 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 molekulære 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.

#### **4.0 Behandling af sarkomer**

Behandlingen beskrives ud fra Ennekings 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 neo-adjuverende/adjuverende intensiv kemoterapi forbedret prognosen betydeligt. Hos voksne patienter derimod er effekten af adjuverende kemoterapi ved bløddelssarkomer tvivlsom. Der er dog gode resultater med isoleret intravital perfusion af sarkomer i toxiske 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 dissemineret vil man ofte kun fjerne tumor hvis det kan gøres uden at give svære følger. 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 sårdannelser. I disse tilfælde kan amputation undertiden være indiceret. Disse behandlinger må ske i nøje forståelse med patienten.

#### 4.1 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). Dette er tilstrækkelig margin ved de fleste benigne tumorer
- Vid ekcision (med en bræmme af sundt væv omkring). Dette er ofte siden blevet defineret som ½-1 cm væv (før eller efter fixering i formalin, hvor det er skrumpet). Dette er standard margin ved de fleste højmaligne sarkomer.
- Kompartmental (med fjernelse af en hel muskel loge med tilhørende fascie, der imidlertid kan være af meget forskellig tykkelse).

#### 4.2 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 og det kan i disse tilfælde være hensigtsmæssigt at markere kritiske områder med klips til sikring af at disse områder får optimal bestråling. Strålebehandling muliggør at vitale strukturer som store kar og nerver i et vist omfang kan skånes. I mange tilfælde kan 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 og en multidisciplinær tilgang til behandlingen har samlet resulteret i at man både har kunnet reducere hyppigheden af amputationer og lokalrecidiv

Før hver eneste operation skal behandlingsmuligheder og forventede behandlingsresultater nøje vurderes i forhold til patientens almene tilstand og funktionsniveau. Det kan være nødvendigt at fjerne vitale strukturer straks for at opnå en tilstrækkelig margin, da en evt reoperation oftest må gøres med en meget mindre og ofte ufuldstændig margin

De efterfølgende rekonstruktionsmuligheder er mange.. Ved knoglesarkomer kan det kræve en ledprotese, cementering, knogletransplantation m.m. Ved karresektioner kan rekonstruktion med karproteser komme på tale og ved store substansstab 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.

#### 4.3 Strålebehandling (for teknisk anvendelse af strålebehandling, se appendix 3)

Ved lokaliseret **osteosarkom** er strålebehandling ikke en del af den primære behandling. Strålebehandling kan i selekterede tilfælde anvendes som adjuverende behandling. Strålebehandling kan anvendes som pallierende behandling ved bl.a. smertegivende knoglemetastaser.

Ved **Ewing sarkom** indgår strålebehandlingen som en del af den primære behandling hos nogle patienter med lokaliseret sygdom. Hovedparten af de danske patienter behandles i henhold forskriften i 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 anvendes adjuverende strålebehandling ved mange højmaligne og store sarkomer. 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 af 50-66 Gy med ekstern konform flerfeltsteknik evt. som intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT) /rapid arc 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, kirurg 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.

#### 4.4 Kemoterapi

Ved **osteosarkomer** har kemoterapi forbedret overlevelsen ganske betydeligt. 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. 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** behandles på tilsvarende måde med kemoterapi efter fulgt af operation og derefter i gen kemoterapi. De hyppigst anvendte regimer er induktionsbehandling med VIDE (vincristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid) typisk 6 serier med knoglemarvsstøtte, efterfulgt af etkonsolideringsregimet med VAI (vincristin, actinomycin-D, ifosfamid) typisk 8 serier evt. i stedet VAC (vincristin, actinomycin-D, cyklofosfamid). Andre muligheder er 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. 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 operation hos patienter med højmalignt sygdom (grad 2 &3).

Patienter med lokalt avanceret og/eller ikke resecebart dissemineret højmalignt bløddelssarkom (non-GIST) tilbydes doxorubicin som 1.linie kemoterapi. Behandlingen gives typisk over 6 serier, og der opnås responsrater fra 15-35% med levetidsforlængelse hos den gruppe af patienter, der responderer. For enkelte patienter opnås udtalt tumorreduktion hvorefter resttumor kan reseceres. Almindeligvis ses ny progression og 2.linie behandling har traditionelt været ifosfamid. Nyligt er 3 linjebehandling godkendt med i.v. trabectedin hver 3. uge.

I Nordamerika anvendes hyppigt en kombination af enten taxol eller taxotere sammen med gemcitabin. Dette regime anvendes ofte som 4. linje behandling. Pazopanib er i 2012 godkendt til behandling af sarkomer.

En lang række cytostatika og receptor-bindende stoffer er under afprøvning og udvikling..

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%.

Hyperterm regional perfusion (HRP) kan anvendes ved avanceret bløddelssarkom eller recidiv af bløddelssarkom lokaliseret til en ekstremitet, hvor vid excision vil indebære amputation eller betydeligt funktionstab. Alternativt til denne behandlin skal dog overvejes anvendelse af præoperativ strålebehandling. Der kan med præoperativ HRP med tumor necrosis factor alpha (TNF-alfa) og melphalan ofte opnås tilstrækkelig tumorreduktion til, at vid excision kan gennemføres med bevaring af ekstremitet og funktion i 70 - 80 % af tilfældene. I tilfælde med metastaserende bløddelssarkom kan HRP med TNF-alfa og melphalan kan også anvendes palliativt uden efterfølgende tumorresektion.

Ved HRP isoleres den pågældende ekstremitets kredsløb og cirkulerer ekstrakorporalt i ”hjerter-lunge-maskine”. Det isolerede kredsløb tilsættes cytokin (TNF-alfa) og cytostatikum (mephalan) under mild hypertermi (38,5 - 39 gr.C).

4 - 5 uger efter HRP foretages MR skanning mhp. kontrol af behandlingseffekt og planlægning af resektion af resttumor. Resektionen foretages 8 - 12 uger efter HRP, tidligere ved manglende behandlingseffekt.

## **5.0 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 eller CT af thorax ved alle grad 2 og 3 sarkomer.. På ekstremiteterne er en klinisk undersøgelse ofte tilstrækkelig, mens tumorer i bækken og truncus bør suppleres med MR- eller CT-skanning.

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

Kontrolprogram fremgår af appendix 2.

## **6.0 Specifikke sygdomme**

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

#### **Baggrund**

GIST er den hyppigste type af de intraabdominale sarkomer.

#### **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

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.

### Mutationsanalyse i GIST:

GIST har ofte aktiverende mutationer i KIT-genet, som resulterer i forøget celleudvikling og celleoverlevelse. Den hyppigste mutation i signalvejen for tyrosinkinasen 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-intestinkanalen med betydning for prognose og behandling.

Selvom KIT/PDGFR mutationstatus er kontroversiel som prognostisk faktor er en mutationsanalyse behjælpelig i en række kliniske situationer og anbefales som standard i den diagnostiske udredning:

- Diagnostisering af GIST baseret på tumorlokalisering og histomorfologi, men KIT-negative
- "Prognostisering" af tumorbiologisk adfærd
- Forudsigelse af terapierespons (prædiktativ værdi)
- Vejledning i valg af imatinib dosering

Korrelationen mellem KIT og PDGFR mutationstatus og responset til imatinib er velundersøgt. Respons til sunitinib og andre tyrosinkinaseinhibitorer ifht. mutationstatus er begrænset.



Mutation af tyrosinkinaserceptoren forårsager nedsat eller helt ophørt følsomhed overfor imatinib. Dette kan ske allerede i begyndelsen af behandlingen med imatinib (primær resistens) og ses som progression indenfor de første 3-6 måneder hos ca. 15% af patienterne. Primær resistens ses hos alle mutationer, men hyppigst i KIT exon 9, PDGFRA og wild-type GIST.

Sekundær resistens opstår efter en median periode på 24 måneders behandling med imatinib hos patienter med initielt respons eller stabil sygdom. For både primær og sekundær resistens kan en række mekanismer kan være involveret som fx

- aktivering af alternative downstream signaleringsveje som AKT/mTOR,
- aktivering af alternativ tyrosinkinaserceptor tab af KIT ekspression,
- genomisk amplifikation af KIT
- gain-of-function KIT/PDGFRA mutationer.

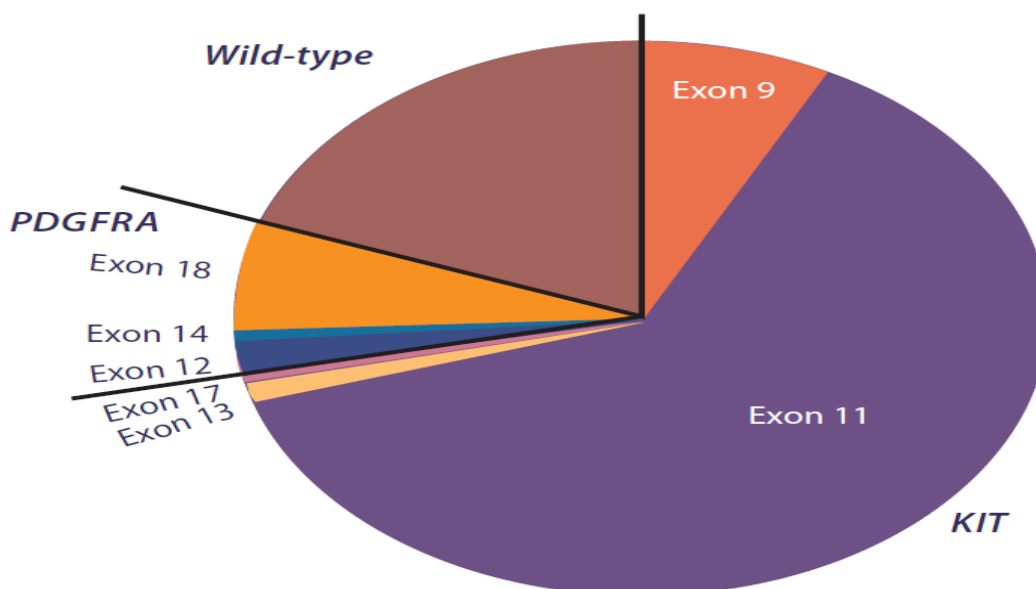
Sunitinib er effektiv mod visse imatinib-resistente KIT mutationer som fx

- exon 13 V654A og exon 14 T670I

Visse imatinib resistente mutationer er tillige krydsresistente overfor sunitinib som fx

- exon 17 D816H/VPDGFRA D842V

Rutinemæssig re-biopsi og mutationsanalyse anbefales ikke ved progression pga høj frekvens af tumorheterogenitet i de enkelte tumor-noduli.



### Primære KIT og PDGFRA mutationer i GIST

Gen (Frekvens)	Exon (Frekvens)	Lokalisation	Kommentar
<b>KIT</b> (80%)	11 (67%)	Juxtamembrane domain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forefindes i hele GI-kanal</li> <li>• Godt respons til standard imatinibdosering</li> </ul>
	9 (10%)	Extracellular domain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opstår primært i tyndtarm og colon</li> <li>• Kan være mere aggressiv end andre genotyper</li> <li>• Mindre følsomme for standard imatinibdosering end exon 11 mutationer</li> <li>• Patienter har gavn af højdosis imatinib (800 mg/d)</li> </ul>
	13 (1%)	Kinase 1 domain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forefindes i hele GI-kanal</li> <li>• Primær mutation (før behandling) imatinib følsom</li> </ul>
	17 (1%)	Activation loop	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forefindes i hele GI-kanal</li> <li>• Primær mutation (før behandling) mindre imatinib følsomhed end exon 11</li> </ul>

Gen (Frekvens)	Exon (Frekvens)	Lokalisation	Kommentar
<b>PDGFRA</b> (5–8%)	18 (6%) D842V (5%) Andre (1%)	Activation loop	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D842V – ventrikel, mesenterium, oment</li> <li>• Andre – hele GI-kanal</li> <li>• Følsom for imatinib, bortset fra mutation D842V, som er resistent</li> </ul>
	12 (1%)	Juxtamembrane domain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Findes i hele GI-kanal</li> <li>• Godt respons på imatinib</li> </ul>
	14 (<1%)	Kinase 1 domain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opstår i ventriklen</li> <li>• <i>In vitro</i> sensitivitet til imatinib sammenlignelig med <i>KIT</i> exon 13 mutation</li> <li>• Ingen kliniske data tilgængelige</li> </ul>

## 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. Mediant 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, anvendes neo-adjuvant tumor-reducerende behandling med imatinib før et sådant kirurgisk indgreb; ca hos 10-15% af ptt. lykkes det med neoadjuverende imatinib at reducere tumorbyrden, så patienterne efterfølgende kan opereres med R0-kirurgi..

##### *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 knap 5 år. Den længst kendte overlevelse er mere end 10 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 diareteyndens, 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 mange 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 sunitinib medfører forbedret overlevelse, men responsraterne er overordnet set lavere end ved 1. linjebehandling. Sunitinib 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 høje behandlingseffekt er mutationen i Exon 18 (D842V), der er helt behandlingsrefraktær over for imatinib samt sunitinib

### *Adjuverende behandling*

International standard efter radikal operation er kontrol, dog anbefales 3 års adjuverende behandling med imatinib ved højrisiko-sygdom (se tabel). Patienter med R1 kirurgi (mikroskopisk restsygdom), minimal peroperativ tumorruptur tilbydes ligeledes 3 års adjuverende behandling. Overvejelse om behandling ud over de 3 år afhænger af hvad nye data måtte vise og en individuel vurdering. Behandling gives i henhold til mutationsstatus. Neoadjuverende behandling med imatinib i 6-12 mdr. anbefales til patienter med stor tumorbyrde og hvor man skønner at tumorreduktion før operation med større sandsynlighed fører til R0 kirugi og samtidigt fører til mindre mutilerende indgreb som .f.eks at undgå stomi . Adjuverende behandling med imatinib må anbefales livslangt ved tumorspild eller tumorperforation. Anden adjuverende behandling (konventionel kemoterapi og stråleterapi) er uden sikker værdi.

## 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, sorafinib 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)**

## More Refined Risk Assessment of Patients Includes GIST Tumor Size, Mitoses, and SITE of Primary Disease

Tumor parameters		SITE OF ORIGIN and Risk for Recurrence or Metastasis			
Size	Mitotic Count	Stomach	Duodenum	Jejunum / Ileum	Rectum
≤ 2 cm	≤ 5 per 50 HPFs	none	none	none	none
> 2 cm, ≤ 5 cm		very low	low	low	low
> 5 cm, ≤ 10 cm		low	} high	moderate	} high
> 10 cm		moderate		high	
≤ 2 cm	> 5 per 50 HPFs	*	*	*	high
> 2 cm, ≤ 5 cm		moderate	high	high	high
> 5 cm, ≤ 10 cm		high	} high	high	} high
> 10 cm		high		high	

Miettinen and Lasota. Arch Pathol Lab Med, 2006

### 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 sikker effekt på langtidsoverlevelsen. Der kan være mange komplikationer i forbindelse med strålebehandling.

Retroperitoneale sarkomer er lokaliseret posterioert 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.

#### 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 fri 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.

#### 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.

# Appendix 1

## Initialt udredningsprogram ved begrundet mistanke om knogle eller bløddelssarkom

### **MR af tumor**

### **Rtg af tumor ved knogle**

### **PET/CT(diagnostisk)**

- 1) Alle højmaligne knogle og bløddelssarkomer.
- 2) Ved tumorer der spreder sig lymfogen (synovialcelle sarkom, clearcelle sarkom, epiteloïdt sarkom angiosarkom) og myxoidt liposarkom.

### **Rtg af thorax**

grad I sarkomer

### **CT af thorax**

grad II og III sarkomer



## Appendix 2

### Kontrolforløb ved knogle og bløddelssarkomer

<b>Grad 1</b>	<b>Intervaller kontrol</b>	<b>Knogle sarkom</b>	<b>Interval MR ***</b>
1-5 år	6 mdr	Rtg af knogle	12 mdr
6-10 år *	12 mdr	Rtg af knogle	12 mdr

<b>Grad 2-3</b>	<b>Intervaller</b>	<b>Lunge</b>	<b>Interval CT af Abd m.kontrast **</b>	<b>Knogle sarkom</b>	<b>Interval MR ***</b>
1-2. år	3 mdr	Rtg/CT	6mdr	Rtg af knogle	6 mdr
3. år	3-4 mdr	Rtg/CT	6 mdr	Rtg af knogle	6 mdr
4-5. år	6 mdr	Rtg/CT	6 mdr	Rtg af knogle	6 mdr
5-10 år *	12 mdr	Rtg/CT	12 mdr	Rtg af knogle	12 mdr

#### \* Ad varighed af kontrol

Myxoid liposarkom, osteogent sarkom, Ewing sarkom og chordom følges i 10 år, alle øvrige i 5 år

#### \*\* CT skanning af abdomen med kontrast

Anvendes kun ved myxoidt liposarkom, der har atypisk spredning,

\*\*\* **MR af tumorområdet** Bløddelssarkomer hvor der ikke kan gøres sufficient palpationskontrol: (De fleste dybe tumorer på truncus og i bækken, strålebehandlede tumorer med efterfølgende vævsfortykkelse og ved tvivl).

Knoglesarkomer i sakrum og columna, samt ved tvivl.