

Kreft i støtte- og bindevev (sarkomer)

Sarkomer er betegnelsen på en sammensatt gruppe maligne solide svulster som har mesodermal opprinnelse. Mesoderm er det midtre kimplag i den tidlige fosterutvikling som, i motsetning til endoderm og ektoderm, som er opphavet til karsinomer, gir utviklingslinjer til de celletyper som utgjør binde- og støttevev. Under modningen av celler (differensieringen) kan det dannes kreftceller; inntreffe såkalt *malign transformasjon*. Sarkomene klassifiseres i hovedsak etter antatt differensieringslinje og kreftcellenes likhet med cellene i det modne vevet (figur 1).

Den histologiske gradering influerer i betydelig grad på prognosen og styrer valget av behandlingsstrategi (tabell 1).

Sarkomene metastaserer vanligvis hemato-

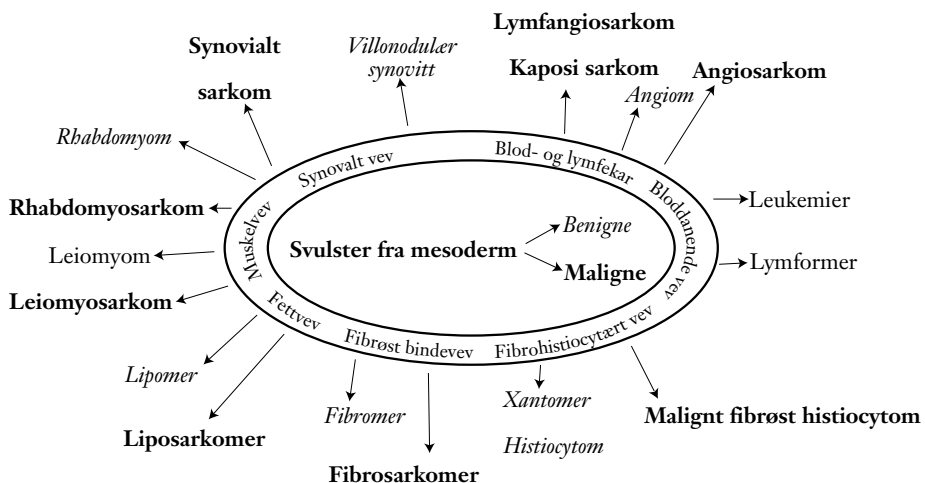
gent, hyppigst med lungemetastaser, alternativt også skjelettmetastaser eller spredning til leveren. Ved diagnositidspunkt er det kun ca 10 % av pasientene som har påviste metastaser.

Forekomst

Av de til sammen mer enn 21 000 krefttilfeller som årlig rapporteres i Norge, utgjør drøyt 160 sarkomer, hvorav 2/3 er bløtdelssarkom og 1/3 bensarkom.

Årsaker

Med få unntak er sarkomenes etiologi ukjent. Det har lenge vært kjent at sarkomer kan utvikles i tidligere strålebehandlet område, eller



Figur 1 Utviklingslinjer fra mesoderm

Tabell 1 Histologisk malignitetsgradering

-
- Differensiering
 - Cellularitet
 - Antall mitoser
 - Tumornekrose
 - Karinvasjon
-

at personer som har fått betydelige mengder radioaktive isotoper som gir alfapartikkelioniserende stråling i benmarg og benvev, kan utvikle osteosarkom. Imidlertid er dette prosentvis meget sjelden hos dagens pasienter.

En genetisk disposisjon for sarkomutvikling har vært påvist ved Li-Fraumeni-syndrom der en medfødt mutasjon i tumorsuppressorgenet P53 står sentralt. Likeledes har pasienter med neurofibromatose (von Recklinghausenssykdom) ca. 10 % risiko for å utvikle et bløtdelsarkom. Da oppstår kreftsvulsten oftest i en av de mange godartede nervesvulstene. Kondrosarkom kan også utvikle seg i en benign ben-/brusktumor, men dette er ellers unntaket ved sarkomer.

Enkelte plantevernmidler, kjemikalier brukt i treforedlingsindustri og vinylklorid har blant annet i svenske undersøkelser vist en viss assosiasjon med utvikling av enkelte typer sarkomer, men dette har ikke kunnet bekreftes i andre undersøkelser. Det er vel kjent at en langvarig immunsuppresjon, f.eks. ved aids, øker risikoen for Kaposi sarkom.

Brystkreftpasienter som har fått strålebehandling, vil ha økt risiko for stråleindusert sarkom, men sannsynligvis vil kun mindre enn 0,5 prosent av pasientene fulgt over flere tiår løpe denne risiko. Klassisk, og hyppigere, er en form for lymfangiosarkom utviklet i lymfødematøs arm (Stewart-Treves syndrom).

Selv om mange pasienter anamnestisk anfører et traume (slag/støt) mot svulstområdet i tiden før diagnosen stilles, har det ikke med

sikkerhet vært mulig å knytte dette til etiologi og patogenese.

Bløtdelssarkom

Bløtdelssarkom utgjør mindre enn 1 % av samtlige nydiagnostiserte krefttilfeller i året, men hele ca. 7 % av maligne sykdommer hos barn yngre enn 15 år.

Bløtdelssarkomer kan i prinsippet utvikle seg i alle anatomiske lokalisasjoner, men vanligst er ekstremitetene, med 60 % (hvorav 2/3 på underekstremiteten der lår og knehasen er hyppigst). Hode-halsregionen utgjør ca. 10 % og truncus med det retroperitoneale rom ca. 30 %.

Histologisk er bløtdelssarkom en meget heterogen gruppe med minst 30 ulike histologiske subtyper. De fleste har rent mesenkymal opprinnelse, men også enkelte nevroektodermale svulster klassifiseres som bløtdelssarkom. Vanligste svulstform er malign fibrøst histiocytom. Denne kreftformen ble definert av amerikanske patologer på midten av 1960-tallet og er som oftest høygradig malign. De øvrige vanlige typer bløtdelssarkom er liposarkom, leiomyosarkom og synovialt sarkom. En undergruppe av fibrosarkom vokser ofte subkutant og har mye bedre prognose.

Diagnosen stilles vanligvis etter at pasienten har oppdaget en kul, ofte av betydelig størrelse. Relativt sjelden er smerter et fremtredende symptom, og rutinemessige blodprøver er oftest normale. Svulsten vokser vanligvis ekspansivt og skyver muskler og bindevev til side, men kan også vokse aggressivt invasivt. Svært viktig er at det i den såkalte pseudokapsel som dannes, alltid er diffus vekst av tumorceller. Dette kan derfor aldri betraktes som noe sikkert sjikt for å dissekere ut tumor under den kirurgiske behandlingen.

Det er viktig at alle dypt beliggende svulster, uansett størrelse, og subkutane svulster som er større enn 5 cm, henvises til et onkologisk senter med spesialkompetanse i sarkombehandling, uten forsøk på åpen biopsi eller kirurgisk behandling før henvisning.

Prognosen og valget av behandling er oftest mer avhengig av tumors lokalisasjon, størrelse og histologiske malignitetsgrad enn av den eksakte histologiske undergruppen.

I store, uselekterte kliniske materialer av bløtdelssarkom er 5-årsoverlevelsen ca. 60 %. 90 % av pasientene i undergruppen med små svulster eller lav histologisk malignitetsgrad overlever, til forskjell fra pasienter med store og høygradig maligne svulster, særlig sarkomer lokalisert til truncus og retroperitonealt, der overlevelsen er mindre enn 30 %.

Behandling

Preoperativ utredning

En målsetning i behandlingen av enhver pasient med bløtdelssarkom er kirurgisk fjernelse av primærtumor med vide marginer. Samarbeidet mellom radiolog, nuklærmedisiner og patolog/cytolog gjør at man oftest kan etablere diagnosen ved en finnålsaspirasjon, eller eventuelt ved en ultralydveiledet biopsi. Den histologiske gradering er helt essensiell for valget og utfallet av behandlingen. De billediagnostiske modaliteter (ultralyd, CT og MR) er meget verdifulle når det gjelder å kartlegge heterogene områder i tumor, for eksempel nekrotiske områder som kan vanskeliggjøre den histologiske diagnosen, eller områder med en antatt mer høygradig malign komponent som kan ha konsekvenser for valg av behandling. Når den histopatologiske diagnosen preoperativt skal baseres på sparsomt materiale (cytologi eller en sylindibiopsi) er det meget viktig at man på en slik måte sikrer representativt materiale.

Kirurgisk behandling

Optimal mulighet for lokal tumorkontroll oppnås ved å sikre adekvate marginer ved første kirurgiske inngrep (tabell 2). God preoperativ billediagnostikk er helt avgjørende. En vid eksisjon omfatter flere centimeter normalt vev rundt 3-marginer-tumor i alle retninger, alternativt der f.eks. en fascie utgjør en anatomisk definert barriere. Alle tidligere arr samt biopsikanal skal inkluderes i preparatet. Etter en slik operasjonsteknikk er faren for lokalt residiv mindre enn 20 %.

Strålebehandling

Ved marginal fjernelse av tumor, dvs. fjernelse av tumor med små marginer, er faren for lokalt residiv minst 60 %. De fleste internasjonale sentre gir derfor postoperativ strålebehandling. Internasjonal erfaring indikerer at en ved moderne fraksjonert og doseplanlagt ekstern stråleterapi (til totaldose 50–54 Gy) kan redusere residivfaren ned mot 10–20 %. Målvolumet skal omfatte hele den opprinnelige tumorsengen og arrets hele lengde med 2–3 cm margin avhengig av anatomisk lokalisasjon og definerte barrierer mot mikrospredning.

Tabell 2 Kirurgiske marginer

Intralesjonelt inngrep
– gjenværende makroskopisk tumorvev
Marginal eksisjon
– fjerning av tumor med 2–3 mm margin
– disseksjon gjennom «pseudokapsel»
Vide marginer
– eksisjon av tumor med 2–3 mm margin i normalvevet
«Kompartementell eksisjon»
– fjerning av tumor med bevarte anatomiske barrierer mot spredning, f.eks. muskelfascier

Dersom makroskopisk tumorvev må etterlates ved operasjonen, må totaldosen opp i 58–64 Gy. For å unngå betydelig sekvele må av og til ekstern stråleterapi kombineres med postoperativ brakyterapi for å gjøre den samlede stråledose tilstrekkelig høy i risikoområdet.

I tilfeller med inoperabel sykdom, eller der kirurgi er kontraindisert på grunn av annen sykdom, høy alder eller vil gi uakseptabel mutilering, har stråleterapi vært brukt som eneste behandlingsmodalitet. Måldoser opp til 70 Gy anvendes i 2 Gy-fraksjoner. Dette har i enkelte studier gitt lokal kontroll hos mer enn 30 % av pasientene. Imidlertid er prognosen i slike tilfeller oftest styrt av utvikling av metastatisk sykdom. Morbiditeten i form av senskader etter strålebehandlingen har i noen tilfeller vært betydelig hos de pasientene som lever i mange år. Særlig kan plager oppstå hos pasienter der lyskeområdet, store abdominalfelt og hode- og halsregionen har vært bestrålt.

Kjemoterapi

På tross av optimal og multimodal lokalbehandling vil omtrent 50 % av voksne pasienter med bløtdelssarkomer utvikle metastaser. Dersom det er lang tid fra primær behandling og til en metastase (helst solitær) påvises, kan en ha et berettiget håp om kurasjon ved kirurgisk metastasektomi alene. Dette gjelder særlig ved lungemetastaser, men av og til også ved spredning til lever. Flere ulike cytostatika (doxorubicin,-ifosfamid,-etopocid,-dacarbazin) har vist effekt ved bløtdelssarkom hos voksne. Hyppigst er dog partielle responser av relativ kort varighet. En strategi som ofte anvendes, er å gi preoperativ kjemoterapi før forsøk på komplett kirurgisk sanering av f.eks. lungemetastaser. Situasjonen slik den vurderes av kirurgen under operasjonen, og patologens gradering av metastasen etter cellegiftens påvirkning, har betydning for valg av postoperativ kjemote-

terapi. Her vil pasientens alder og allmenntilstand og metastasenes beliggenhet og antall være avgjørende. Ved lokale residiver er kirurgi med strålebehandling enten pre- eller postoperativt den vanligste behandlingsform. Kjemoterapi som eneste behandling ved utbredte metastaser prøves ut i kliniske forsøk. En nylig gjennomført metaanalyse viser at adjuvant behandling med doxorubinholdig kjemoterapi øker overlevelsen for pasienter med ekstremitetlokalisert bløtdelssarkom av høy malignitetsgrad.

Bensarkomer

Primære maligne solide svulster i skjelettet er sjeldne; ca. 50 tilfeller diagnostiseres i året i Norge. Dette er sykdommer som hovedsakelig rammer yngre mennesker, og innføring av multimodal behandlingsstrategi har i betydelig grad forbedret overlevelsen gjennom de siste tyve år. Histologisk er de to vanligste former osteosarkom og Ewings sarkom, dernest kondrosarkom som utgår fra bruskdannede vev.

Osteosarkom

Det forekommer ca. 3–4 nye tilfeller årlig av osteosarkom per million innbyggere. Forholdet menn–kvinner er 1,5 : 1, og 2/3 av pasientene er mellom ti og tyve år gamle når diagnosen stilles. Mer enn halvparten av svulstene oppstår i metafyseområdet inn mot vekstsonen i femur eller i tibia. Som nevnt er etiologien vanligvis ukjent, men pasienter som overlever sykdommen retinoblastom som barn (se *Kreft hos barn* s. 486), har en økt risiko for osteosarkomutvikling senere i livet ved at Rb-suppressorgenet er inaktivert. Som nevnt kan sekundære osteosarkomer utvikles etter strålebehandling, og de påvises også hyppig hos eldre pasienter med den sjeldne Pagets sykdom i ben.

Histologisk defineres osteosarkom der en kan påvise at svulstcellene produserer primitiv bensubstans (osteoid) eller mineralisert benvev.

Smerter er det vanligste debutsymptomet og er ofte til stede også om natten. Selv om «vokse-smerter» er hyppig hos barn og unge, er det viktig at en dersom symptomene vedvarer, forverres eller er ensidig lokalisert, er liberal med røntgenundersøkelse, eventuelt supplert med skjelettscintigrafi. Blodprøver er med unntak av alkalisk fosfatase nesten alltid normale.

Behandling

Kirurgisk behandling

Radikal fjernelse av primærtumor er i praksis en forutsetning for kurasjon. Kombinasjonen av forbedret kirurgisk teknikk (med proteser og bentransplantater) og omfattende preoperativ billeddiagnostikk og preoperativ kombinasjonskjemoterapi har gjort at man i dag oftest kan tilby ekstremitetsbevarende kirurgi der en før måtte utføre amputasjon. Det er imidlertid ikke alltid at et ekstremitetsbevarende inngrep er å foretrekke, særlig hos små barn, der mye av benveksten gjenstår, og der en kan få komplikasjoner etter det kirurgiske inngrepet. En har ikke kunnet påvise forskjeller i livskvalitet mellom de pasienter som amputeres og de som gjennomgår en rekonstruksjon med bevart ekstremitet. En finner oftest de mest aktive hos de amputerte, som ikke trenger å være redde for skader.

Kjemoterapi

Systematisk anvendelse av aggressiv kombinasjonskjemoterapi har dramatisk forbedret 5-årsoverlevelsen og i nasjonale materialer har en vist betydelig redusert mortalitet ved osteo-

sarkom. De aktive medikamenter er doxorubicin, høydose metotrexat med leucovorin-rescue-behandling, cisplatin og ifosfamid. Hele behandlingen tar omtrent ti måneder. Hos de pasienter som har metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet, prøves det nå ut ytterligere aggressiv høydosekjemoterapi med stamcellestøtte i et forsøk på å forbedre den dårlige overlevelsen (figur 6). Det er for osteosarkom, i enda større grad enn for bløtdelssarkom, dokumentert at kirurgisk metastasektomi av lungemetastaser har et kurativt potensial.

Prognostiske grupper

«Klassisk osteosarkom» defineres vanligvis som en histologisk høygradig malign tumor lokalisert til ekstremiteter hos unge og uten påvisbare metastaser på diagnosetidspunkt. Det er særlig her det er dokumentert at dagens aggressive kombinasjonsbehandling forbedrer overlevelsen. Sannsynligvis kan man i dag kurere et sted mellom 65 og 70 % av pasientene. Imidlertid er det mange andre undergrupper av pasienter som fortsatt har svært dårlig prognose. Dette gjelder i første rekke de med påvisbare metastaser på diagnosetidspunktet, de i høye aldersgrupper og de med svulster lokalisert til aksialskjelett. I sistnevnte undergruppe er manglende lokal sykdomskontroll et stort problem.

Det finnes også sjeldne former for osteosarkom der risikoen for mikroskopisk fjernspredning ved diagnosetidspunktet er svært mye lavere, og der kirurgisk fjernelse av tumor kan være eneste primærbehandling (lavgradige og paraosteale osteosarkomer).

Ewings sarkom

Mellom fem og ti nye tilfeller av Ewings sarkom diagnostiseres årlig i Norge. Pasientene er i gjennomsnitt enda noe yngre enn for osteo-

sarkom, og den samme tendensen til at gutter rammes oftere enn piker, er til stede.

Det histologiske bildet er ofte typisk (figur 5), men differensialdiagnosen kan av og til være vanskelig mot andre småcellede svulster (nevroektodermal tumor, PNET, lymfomer, neuroblastomer). En spesifikk kromosomaberrasjon/feil (translokasjon 11/22) er et viktig diagnostisk hjelpemiddel.

Til forskjell fra pasienter med osteosarkom kan pasientene med Ewings sarkom av og til ha allmennsymptomer med slapphet, feber, anemi og høy senkning. Man påviser ofte leukocytose og økte verdier av LDH.

Behandling

Også ved Ewings sarkom er det aggressiv bruk av cytostatika som hovedsakelig har forbedret overlevelsen. Før en hadde kombinasjonskjemoterapi til rådighet overlevde under 10 %, og man anvendte ofte strålebehandling mot primærtumor alene. I dag er dette kun aktuelt der en ikke kan fjerne primærsvulsten kirurgisk. Kjemoterapi eliminerer hematogen spredning/mikrometastaser effektivt og minsker også sjansen for lokalt residiv. Det er kun i vanskelige anatomiske lokalisasjoner som i columna og bekken at kirurgi og cytostatika kombineres med ekstern strålebehandling.

Kondrosarkom

Over halvparten av pasientene med kondrosarkom er eldre enn førti år. Svulsten utvikler seg enten primært, gjerne proksimalt i ekstremitetene og i bekkenet, sjeldnere i sternum og scapula. Kondrosarkom kan utvikles sekundært i en tidligere benign brusktumor, som enkon-drom eller eksostose. Smerter og hevelse er nesten alltid debutsymptomer.

Etiologien er ukjent.

Hovedbehandlingen er kirurgisk, og den preoperative utredningen, avgrensingen av tumor samt eksakt å fastslå histologisk malignitetsgrad er meget viktig.

For sykdomsgruppen samlet vil mer enn 75 % overleve 5 år. 10-årsoverlevelsen er imidlertid lavere fordi lokale residiv og metastaser forekommer, selv etter mange år.

Litteratur

- Bruland ØS, Pihl A. On the current management of osteosarcoma. A critical evaluation and a proposal for a modified treatment strategy. *Eur. J. Cancer*, 33, 1725–1731.
- Bruland Ø, Brændengen M, Olsen DR (2000). Strålebehandling av skjelettmetastaser. *Tidsskr Nor lægeforen* (i trykk).
- Patel SR, Benjamin SR eds. (1995). *Sarcomas part I and II. Hematology/Oncology Clinics of North America*. Vol 9, no 4/5 Saunders Company, Philadelphia.