

Jan Åhlén, med dr, kirurgiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm; för Skandinaviska sarkomgruppen (SSG) (jan.ahlen@ks.se)

Mjukdelssarkom i buken och lilla bäckenet – riktlinjer för behandling

I syfte att förbättra handläggningen och förhoppningsvis därmed också prognosen för patienter med intraabdominella och retroperitoneala sarkom har Skandinaviska sarkomgruppen (SSG) givit ut rekommendationer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av dessa patienter (www.ssg-org.net). Till skillnad från mjukdelssarkom i extremiteterna, där prognosen är förhållandevis god, har sarkom i bukhålan och det retroperitoneala rummet generellt sämre prognos. Många patienter avlider i lokal sjukdom i bukhålan och många får metastaser, i första hand till levern.

Värdet av en samarbetsorganisation

SSG är en skandinavisk samarbetsorganisation som startade 1979 med målsättningen att förbättra prognosen för patienter med sarkom. SSG har bl a arbetat för en centralisering av sarkompatienterna till färre enheter. Avsikten är att behandlande centra skall ha specialiserade multidisciplinära team, som i samarbete kan ta hand om patienterna på ett optimalt sätt. Den låga incidensen förutsätter dessutom ett nationellt och internationellt samarbete för att forskning och utvecklingsarbete skall kunna bedrivas.

SSG initierade ett nationellt register 1986. Data insamlas vid de olika institutionerna och registreras vid Regionala tumörregistret i Lund. Registrets syfte är:

- Att förbättra diagnostiken och behandlingen av patienterna med sarkom.
- Att få fram underlag för behandlingsrekommendationer och vårdprogram.
- Att skapa förutsättningar för kvalitetsjämförelser mellan olika sarkomcentra.

För närvarande finns bara ett fåtal buksarkom med i registret, men avsikten är att även intraabdominella och retroperitoneala sarkom skall rapporteras regelmässigt av behandlande enheter.

Under de snart 25 år som SSG varit verksam har ett stort antal publikationer skrivits av organisationens medlemmar, och det har även skrivits ett flertal avhandlingar baserade på material framtaget i SSGs regi. Vidare har sammantaget 17 behandlingsprotokoll/studier genomförts, varav fem fortfarande pågår och tolv har avslutats efter utvärdering. Ytterligare fyra har genomförts i samarbete med italienska sarkomgruppen (ISG), av vilka två fortfarande pågår, och ett med europeiska sarkomgruppen (COSS). Erfarenheter av 20 års ar-

SAMMANFATTAT

För att förbättra handläggningen av patienter med intraabdominella och retroperitoneala sarkom har Skandinaviska sarkomgruppen givit ut rekommendationer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning.

Sarkom i bukhålan och retroperitoneala rummet har generellt sämre prognos än extremitetssarkom. Många patienter avlider i lokal sjukdom och många får metastaser, i första hand till levern.

Kirurgisk resektion med adekvata marginaler vid första operationstillfället är idag den viktigaste behandlingsmetoden.

Adjuvant behandling diskuteras, framför allt vad gäller GIST-tumörer.

Genom att koncentrera patienter med intraabdominella och retroperitoneala sarkom till några få enheter kan behandlingen och därmed prognosen förbättras.

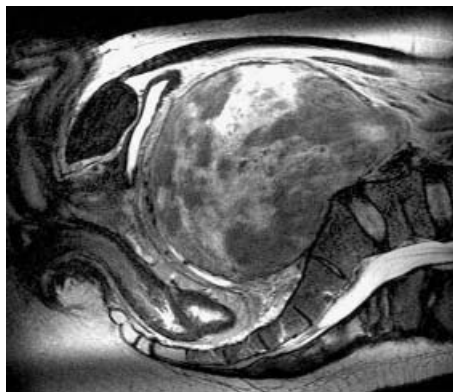
bete i SSG har sammanställts av Thor Alvegård och Anders Rydholm [1], och värdet av centraliserad handläggning har bl a visats i två studier som genomförts på Radiumhospitalet i Oslo [2, 3]. I fråga om både retroperitoneala sarkom och extremitetssarkom har man visat på bättre prognos för patienter behandlade vid tumörcentra.

Sällsynt tumör med få symtom och dålig prognos

Mjukdelssarkom är en grupp sällsynta tumörer som kan uppkomma överallt i kroppen. Förekomsten är <2 procent av alla maligniteter, och av dessa brukar andelen intraabdominellt och retroperitonealt lokaliserade mjukdelssarkom anges till en knapp femtedel. Någon egentlig populationsbaserad studie av buksarkom finns inte. Vid en genomgång av cancerregistret i Stockholm–Gotlandsregionen åren 1985–1992 var förekomsten ca 1,6 per 10⁵ invånare och år, vilket var ungefär densamma som incidensen extremitetssarkom i samma material. Det skulle i Stockholm–Gotlandsregionen motsvara ca 25–30



Figur 1. Patient som under några år haft en långsamt tillväxande resistens utan några andra symtom än att han tyckt att buken blivit rundare. Han hade själv tillskrivit detta åldern.



Figur 2. DT-bild av ett sarkom i lilla bäcken.

nya fall av buksarkom intraabdominellt och retroperitonealt per år. I en ny studie av GIST (gastrointestinal stromacellstumör), tidigare presenterad i Läkartidningen, var incidensen 1,6 per 100 000 invånare och år [4].

Vid retroperitoneala sarkom söker patienten vanligen för en palpabel knöl utan att ha andra symtom och är därmed relativt opåverkad, trots de ibland mycket stora tumörerna (Figur 1). Buksmärtor förekommer bara hos ungefär hälften av patienterna. Denna brist på symtom anses vara huvudorsaken till att tumören många gånger hunnit nå en betydande storlek vid diagnostillfället. Tumörer i gastrointestinalkanalen ger ofta tidigare symtom i form av buksmärtor, blödning eller obstruktion och är därför vanligen mindre vid diagnos.

Prognosen för patienter med intraabdominella och retroperitoneala sarkom är i de flesta material dålig med en femårsöverlevnad på ca 55 procent (30–75 procent). Majoriteten av patienterna får sina recidiv inom de två första åren, men recidiv efter fem år är vanligt. I en studie från 1998 [5] var andelen som fick recidiv i intervallet 5–10 år så stor som 40 procent. Den dåliga prognosen i dessa fall står i kontrast till prognosen för patienter med motsvarande tumörer i extremiteterna, där lokalrecidivfrekvensen i moderna material är ca 15 procent och femårsöverlevnaden ca 70 procent.

Varierande histologi

Histologiskt kan mjukdelssarkom indelas i en stor mängd olika entiteter. Vanligast bland retroperitoneala tumörer är liposarkom följt av leiomyosarkom, medan den helt dominerande typen bland gastrointestinala tumörer är GIST. Bland gynecologiska sarkom är leiomyosarkom vanligast.

Resektion med tumörfria marginaler

Den idag viktigaste behandlingsmetoden vid intraabdominella och retroperitoneala sarkom är kirurgisk resection med adekvata marginaler utan spill av tumörceller till bukhålan. För att uppnå detta krävs i de flesta fall att hela eller delar av omgivande organ och strukturer tas med i ett stycke tillsammans med tumören. Som exempel kan nämnas att kolon respektive njure på samma sida som en retroperitoneal tumör nästan alltid tas med i preparatet. Detta innebär att det är viktigt med en omsorgsfull preoperativ planering vad gäller både ingreppet och den eventuella hjälp som kan behövas, t ex av kärlkirurg. Även informationen till patienten preoperativt är av största betydelse, i synnerhet vid eventuellt handikappande kirurgi.

Sarkom omges ofta av en pseudokapsel men växer vanligtvis infiltrativt utanför denna kapsel. Att skarpt lösa tumören från omgivning och därmed få dåliga marginaler eller, och

i synnerhet, att »skala ut» tumören, i tron att pseudokapseln utgör ett skydd, leder därför nästan alltid till intraabdominella recidiv och i förlängningen till patientens död. Vid sarkom gäller att det är patienter med lågmaligna tumörer som har störst chans till bot, och därmed är det unga patienter med lågmaligna tumörer som bör bli föremål för den mest radikala kirurgin.

Vid eventuella recidiv bör kurativt syftande kirurgi alltid övervägas, även om chansen till varaktigt resultat minskar markant för varje recidiv [5]. För patienter med icke-resekbila lokalrecidiv eller metastaserande sjukdom bör tumörreducerande kirurgi i palliativt syfte alltid övervägas, då patienterna ofta har god livskvalitet trots ibland stor tumörbörda. I dessa fall bör dock symptomen styra när, hur och om eventuellt ingrepp skall genomföras [6].

Noggrann radiologisk utredning

Som vid all kirurgi är det av stor betydelse att operationen föregås av noggrann preoperativ utredning och planering i syfte att på ett så bra sätt som möjligt kartlägga tumörens läge och förhållande till omgivningen. Radiologiskt föreslås datortomografi (DT) som allmän screening (Figur 2), medan magnetkameraundersökning (MR) än så länge är den bästa preoperativa metoden för att kartlägga tumören och dess förhållande till omgivningen. Som komplement kan vid behov MR-angiografi och MR-pyelografi utföras samtidigt, vilket vanligtvis ger tillräcklig information om kärlanatomi och njurfunktion. Annan individualiserad utredning kan ibland vara nödvändig och får övervägas i det enskilda fallet; det sannolikt vanligaste är endoskopi eller endoskopiskt ultraljud. Explorativ laparotomi eller laparoskopi har för närvarande ingen plats i utredningen av primärtumörer, men laparoskopiskt ultraljud kan troligtvis vara ett värdefullt instrument i utvalda fall vid utredning av levermetastaser.

Positronemissionstomografi (PET) har tillkommit som ett troligen värdefullt komplement när det gäller GIST-tumörer. Undersökningen bör alltid genomföras innan behandling med imatinib inleds för att ge möjlighet till senare bedömning av behandlingssvar. PET kan sannolikt också vara ett värdefullt komplement – såväl i den preoperativa utredningen av primärtumör och metastaser, för att utesluta multipla lokalisationer, som i den postoperativa uppföljningen för att bedöma eventuell recidiverande sjukdom.

Histologisk diagnos – en kontroversiell fråga

Preoperativ histologi är en omdebatterad fråga, och trots att de studier som gjorts på finnålspunktion visar på mycket liten risk för »seeding», dvs spridning av tumörceller i stickkana-

len med åtföljande metastasering, bör man inte bortse från denna risk [7]. Därmed bör preoperativ histologisk utredning enbart genomföras i de fall där det påverkar den fortsatta handläggningen av patienten, och om möjligt bör man undvika att sticka genom fri bukhåla.

Exempel på situationer där preoperativ histologi kan vara av värde är vid misstanke om tumörer där primär kirurgi bör undvikas, t ex vid lymfom, Ewingsarkom eller nodulär fasciit eller vid misstanke om benign tumör för att undvika extensiv, handikappande kirurgi, exempelvis lipom eller schwannom, som i sig bör opereras på ett nervbesparande sätt. Samtliga ovanstående entiteter kräver helt olika behandling respektive kirurgi. Idag finns inga andra metoder som med tillfredsställande säkerhet kan skilja ut dessa.

Finnålspunktion med cytologi är förstahandsval och ger i de flesta fall tillräcklig information. Cytologi kan i vana händelser svara på frågan om malign eller benign mesenkymal tumör föreligger och skilja ut de tumörer som kräver annan behandling. Dessutom ger finnålsbiopsi sannolikt minsta möjliga kontaminering av tumörceller till stickkanal och bukhåla. Som komplement kan i undantagsfall nålsbiopsi vara nödvändig, men bara i de fall där en oklarhet i den cytologiska bedömningen påverkar kirurgin på ett sätt som motiverar risken och har stor betydelse för patienten.

Öppen biopsi däremot bör – med tanke på den uppenbara risken att sprida en stor mängd tumörceller till bukhålan – förekomma bara i de fall patienten har en icke-operabel tumör som inte är tillgänglig för annan lokal terapi. Vid eventuell explorativ laparotomi eller i samband med akuta operationer bör, om något, endast finnålsbiopsi utföras peroperativt. Tumören bör i övrigt lämnas orörd för utredning och bedömning vid centra med vana vid dessa tumörsjukdomar.

Postoperativt bör preparatet bedömas av patolog med erfarenhet av sarkom. Bedömningen bör ske i enlighet med kriterier uppgjorda av SSG, omfattande: histologisk typ, tumörläge, tumörstorlek, kirurgiska marginaler, infiltrativ växt i omgivningen, intravasal tumörväxt, malignitetsgradering, mitosfrekvens och förekomst av tumörnekroser.

Adjuvant behandling varierar i värde

Strålbehandling som adjuvant behandling har i de få studier som gjorts inte visat någon fördel. Intraoperativ strålbehandling (IORT) kan möjligen ge lägre frekvens av lokalrecidiv [8–10]. SSG rekommenderar därför att endast patienter med höggradigt maligna tumörer och med mikroskopiskt intralesionell marginal skall erbjudas extern strålbehandling postoperativt.

Kemoterapi har idag en liten roll i behandlingen av intraabdominella och retroperitoneala mjukdelssarkom, utom vid vissa specifika entiteter, t ex rabdomyosarkom och Ewingsarkom.

GIST-tumörer anses utgå från pacemakerceller i mag-tarmkanalen (Cajals interstitiella celler) och är den helt dominerande sarkomtypen i mag-tarmkanalen. Majoriteten är lokaliserade till ventrikeln men förekommer hela vägen från esofagus till rektum. Det finns idag inga etablerade metoder att säkert skilja benigna GIST från maligna, även om tidigare erfarenhet säger att fyra av fem GIST i ventrikeln är benigna och nya kriterier för riskbedömning har tagits fram [11]. Andelen maligna tumörer i övriga mag-tarmkanalen är större. GIST har en specifik immunprofil inklusive positivitet för CD117 (kit-protein). Kit-proteinet är en transmembran receptor för en stamcellsfaktor, och dess intraplasmatiske del fungerar som en intern tyrosinkinaskomponent. Mutationer i kit leder ofta till aktivering av tyrosinkinas. Ett nytt läkemedel, imatinib, som är en hämmare av c-kit-tyrosinkinasa, har visat mycket hoppfulla resultat och är nu godkänt vid be-

II Skandinaviska sarkomgruppen

Thor Alvegård, Universitetssjukhuset i Lund
Anders Bergenfelz, Universitetssjukhuset i Lund
Carl Blomqvist, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Lennart Blomqvist, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Katarina Engström, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Mikael Eriksson, Universitetssjukhuset i Lund
Jan-Olof Fernberg, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Lotta Lundgren Eriksson, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Britta Nordström, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Jan Åhlén, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Riikka Huuhtanen, Universitetssjukhuset, Helsingfors
Bodil Bjerkehagen, Radiumhospitalet, Oslo
Øyvind Bruland, Radiumhospitalet, Oslo
Per Helgerud, Radiumhospitalet, Oslo
Gunnar Kristensen, Radiumhospitalet, Oslo
Odd Monge, Haukeland sykehus, Bergen
Stephan Stoldt, Radiumhospitalet, Oslo
Kirsten Sundby Hall, Radiumhospitalet, Oslo
Ingeborg Taksdal, Radiumhospitalet, Oslo

handling av patienter med icke-operabla eller metastaserande GIST [12]. Det har också beslutats om en gemensam skandinavisk studie i SSGs regi om adjuvant imatinibbehandling av GIST-patienter.

Regelbunden uppföljning

Patienter med intraabdominella och retroperitoneala mjukdelssarkom bör under de första fem åren kontrolleras med ett intervall på sex månader och därefter en gång årligen i ytterligare fem år med anledning av risken för sena recidiv. Kontrollerna bör omfatta lungröntgen och DT alternativt MR buk. Anledningen är att patienten vid recidiv ofta har relativt få eller inga symtom, samtidigt som många tidigt upptäckta recidiv i buk och retroperitoneum kan vara tillgängliga för kurativ kirurgi.

Centralisering nödvändig

Eftersom sarkom i bukhålan och det retroperitoneala rummet är så sällsynta kan ingen enskild individ eller ens institution samla ett tillräckligt stort antal patienter för att få erfarenhet. För detta krävs en centralisering till några få centra och dessutom ett nationellt och internationellt samarbete. Det är väl dokumenterat att behandling av patienter med sarkom vid specialiserade institutioner ger bättre prognos [2, 3]. Även om detta kan vara mer uppenbart vid extremitetssarkom är det rimligt att tro att det också gäller vid sarkom i buk och retroperitoneum.

I en genomgång av erfarenheterna från Radiumhospitalet i Oslo åren 1980–1997 [3] visade sig den viktigaste faktorn för gynnsam prognos vara tumörfria marginaler (76 procent jämfört med 36 procent), därefter följde låg malignitetsgrad, ålder <65 år och kvinnligt kön. Intressant är att i samma studie påvisades att hos patienter opererade vid Radiumhospitalet kunde tumörfria marginaler uppnås i 74 procent av fallen mot 51 procent vad gäller patienter opererade vid andra kliniker i Norge. Även Lewis och medarbetare [5] har i en studie

på 278 patienter visat att tumörfria marginaler är den ensamt viktigaste faktorn för en gynnsam prognos hos dessa patienter. I denna studie visade man också att det var vid första operationstillfället som det fanns störst chans till kirurgi med tumörfria marginaler. Vid primäroperation uppnåddes tumörfria marginaler i 80 procent av fallen och vid påföljande recidiv en fallande andel (57, 33 och 14 procent).

Sammantaget talar dessa studier för ett multidisciplinärt omhändertagande, där alla inblandade har erfarenhet och intresse av sarkom [13]. Sannolikt är detta det bästa sättet att förbättra prognosen och driva fram nya och effektivare behandlingsmetoder. Därutöver är det närmast en förutsättning för att studier på denna specifika patientgrupp skall kunna bedrivas. Ett exempel på detta är den planerade studien med adjuvant imatinib till patienter som opereras för GIST (med hög eller mycket hög risk för recidiv), vilken kommer att bli svår att genomföra om patienterna inte samlas till några få enheter.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Alvegard TA, Rydholm A. The Scandinavian Sarcoma Group. Twenty years' experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 1999;285.
2. Saeter G, Hall KS, Bruland OS, Solheim OP, Hoiie F, Folleras G, et al. [Bone and soft tissue sarcomas treated at the Norwegian Radium Hospital 1980–99]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122:2089–94.
3. Saeter G, Helgerud P, Talle K, Stenwig AE. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. The Norwegian Radium Hospital (NRH) experience. SSG 20th. Anniversary meeting, 1999. Oslo; 1999.
4. Nilsson B, Andersson J, Meis-Kindblom J, Kindblom LG, Engström K, Stiermer U, et al. GIST – betydligt vanligare tumör än man tidigare trott. Nya rön om uppkomsten av GIST har lett till ny medicinsk behandling. *Läkartidningen* 2003;100:930–8.
5. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228:355–65.
6. Cheifetz R, Catton C, Kandel R, O'Sullivan B, Couture J, Swallow C. Recent progress in management of retroperitoneal sarcoma. *Sarcoma* 2001;5:17–26.
7. de Sio I, Castellano L, Calandra M, Del Vecchio-Blanco C. Subcutaneous needle-tract seeding after fine needle aspiration biopsy of pancreatic liver metastasis. *Eur J Ultrasound* 2002;15:65–8.
8. Herman K, Kusy T. Retroperitoneal sarcoma – the continued challenge for surgery and oncology. *Surg Oncol* 1998;7:77–81.
9. McGinn CJ. The role of radiation therapy in resectable retroperitoneal sarcomas. *Surg Oncol* 2000;9:61–5.
10. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128:402–10.
11. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stroma tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459–65.
12. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002;3:655–64.
13. Dematteo RP, Maki RG, Antonescu C, Brennan MF. Targeted molecular therapy for cancer: the application of STI571 to gastrointestinal stromal tumor. *Curr Probl Surg* 2003;40:144–93.



= artikeln är referentgranskad