

# Molekylærbiologisk diagnostikk ved bein- og bløtvevssvulster

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Bein- og bløtvevssvulster oppstår vanligvis spontant uten kjent årsak og utgjør om lag 1 % av alle nye krefttilfeller, men rundt 10 % hos barn og unge.

**Materiale og metode.** I denne artikkelen presenterer vi dagens situasjon innen molekylærpatologisk diagnostikk. Artikkelen er basert på litteraturgjennomgang etter søk i Medline samt egne erfaringer.

**Resultat og fortolkning.** Ved malignitetsmistanke skal pasienten ikke biopses, men henvises til et sykehus der man utreder og behandler bein- og bløtvevssvulster. Sarkomer bør rutinemessig karyotyperes for å kartlegge eventuelle kromosomforandringer og avvik. Sarkomer kan inndeles i to undergrupper cyto-genetisk. Den ene har en nær diploid karyotype med få kromosomforandringer, f.eks. Ewings sarkom, mens den andre gruppen har en kompleks karyotype med svære cytogenetiske avvik. Polymerasekjedereaksjon og fluorescerende in situ-hybridisering er metoder for å påvise relevante kromosomavvik. Genomscreningsteknikker, særlig mikromatrisebaserte, globale analyser av genenes aktivitet og kopitall, vil antakelig lede frem til et mindre sett med informative gener som kan undersøkes med mer rutinepregede metoder. Ved gastro-intestinal stromal tumor er immunhistokjemisk analyse og molekylær diagnostikk av reseptoren c-kit viktig.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Bodil Bjerkehagen

[bodil.bjerkehagen@radiumhospitalet.no](mailto:bodil.bjerkehagen@radiumhospitalet.no)  
Fagområde patologi

### Ola Myklebost

Tumorbiologisk avdeling

Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF  
Montebello  
0310 Oslo

Sarkomene utgjør bare ca. 1 % av alle nye krefttilfeller, men rundt 10 % av krefttilfellene hos barn og unge. De benigne svulstene er ca. 100 ganger så vanlige som de maligne (1, 2). I Norge diagnostiseres ca. 160 bløtvevssarkomer og ca. 40 beinsarkomer årlig. Median alder er 60–65 år, men sarkomer forekommer i alle aldersgrupper. Det er relativt lik fordeling mellom kjønnene.

Mange av bløtvevssvulstene er «lette» å klassifisere, som f.eks. de fleste lipomer, som utgjør ca. en tredel av de benigne bløtvevssvulstene, og typiske hemangiomer. Imidlertid er det også her en rekke histologiske subgrupper som er sjeldne og derfor vanskelig å få erfaring med. I tillegg utkrystalliserer det seg stadig nye histologiske undergrupper av svulster som det er klinisk viktig å kjenne til. Sarkomene deles inn i mer enn 50 histologiske typer med ulik prognose og ulike behandlingsmessige utfordringer. Forståelsen av denne krefttypen har økt mye de siste årene på grunn av de genetiske funnene man har gjort og som til dels er patognomoniske.

Det er en relasjon mellom type tumor, symptomer, lokalisasjon, radiologiske funn, alder og kjønn. Dette kan man bruke i diagnostikken, og det er derfor nødvendig med tverrfaglig samarbeid. Av de benigne svulstene ligger 99 % i overflaten, og 95 % er mindre enn 5 cm i diameter på diagnosetidspunktet. De fleste (75 %) av bløtvevssarkomene er lokalisert i ekstremitetene og 10 % i henholdsvis retroperitoneum eller truncus. Tre firedeler blir histologisk klassifisert som høygradig maligne, og ved diagnosetidspunktet har ca. 10 % av pasientene metastaser, først og fremst i lungene.

Det anbefales at man bruker WHO's klassifikasjon av bein- og bløtvevssvulster (ramme 1). Her tar man ikke bare med de klassiske histologiske kriterier og immunfenotyping, men også de genetiske karakteristika for de ulike svulstene (3–5).

### Etiologi

De fleste sarkomer oppstår spontant uten kjent årsak. Enkelte eksogene faktorer og predisponerende syndromer er imidlertid assosiert med sarkomutvikling. Pasientene oppgir ofte at de har hatt et traume mot tumorstedet i tiden før diagnosen stilles, men det er ikke bevist at dette er årsaken til utviklingen av disse svulstene. Sannsynligvis er traumet mange ganger årsaken til at tumor oppdages, men det kan ikke utelukkes at mesenkymale vekstfaktorer som skiller ut i sår-

tilhelingsprosessen kan stimulere fremvekst av sjeldne premaligne celler. Eksponering for vinylklorid er assosiert med angiosarkom i lever. Plantevernmidler er i blant annet svenske studier anført å være assosiert med økt risiko for bløtvevssarkom, men andre studier kan ikke bekrefte dette (6). Det er velkjent at kreftpasienter som har fått strålebehandling, kan få stråleindusert sarkom etter en latenstid som definisjonsmessig er ca. 2–3 år (7). Dette er imidlertid sjeldent. Immunsuppresjon er også assosiert med utvikling av sarkom, f.eks. har AIDS-pasienter betydelig økt risiko for Kaposi sarkom, som også kan ha sammenheng med herpesvirus 8-infeksjon (4). Stewart Treves syndrom, et angiosarkom oppstått i en lymfødematøs arm, er også et sekundært sarkom.

Predisposisjon for sarkom er assosiert med flere genetiske sykdommer eller syndromer. Pasienter med arvelig retinoblastom har økt risiko for å utvikle sarkom senere i livet, spesielt osteosarkom. Li-Fraumeni syndrom er forårsaket av TP53-mutasjoner. Disse pasientene har økt insidens av ulike typer sarkomer. Halvparten av maligne perifere nerveskjedesvulster (malignt schwannom) ses hos pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1). Ca. 2 % av pasienter med denne tilstanden utvikler et sarkom i et neurofibrom. For øvrig er det meget uvanlig at et sarkom utgår fra en benign bløtvevstumor (4).

### Genetikk

Morfologi er basis for all patologidiagnostikk, men tilleggsmetoder som immunhistokjemi, ultrastrukturell patologi og etter hvert genetiske analyser er blitt metoder som nå inngår i rutinediagnostikken av flere svul-



### Hovedbudskap

- Bein- og bløtvevssvulster er relativt sjeldne, og genetiske funn har stor betydning i diagnostikken av enkelte undergrupper
- Det er viktig at disse pasienter ved minste malignitetsmistanke ikke biopses på forhånd, men blir henvist til et sykehus der man utreder og behandler bein- og bløtvevssvulster
- Pasientens prognose vil være avhengig av korrekt håndtering fra begynnelsen av med hensyn til diagnose og behandling

ter. Det er beskrevet spesifikke genetiske forandringer i flere benigne og maligne svulster (tab 1, tab 2) (8, 9).

Sarkomer kan inndeles i to undergrupper cytogenetisk (8). Den ene gruppen har en nærtdiploid karyotype med få kromosomforandringer, mens de andre har en kompleks karyotype med mange cytogenetiske avvik. Eksempler på de førstnevnte er Ewings sarkom, alveolært rhabdomyosarkom og synovialt sarkom, som alle er karakterisert ved patognomoniske kromosomtranslokasjoner blant ellers stort sett normale kromosomer. Disse translokasjonene danner fusjonsgener som koder for aberrante transkripsjonsfaktorer eller proteiner involvert i vekstfaktorsignalveier. Man har her både en diagnostisk verdi og i tillegg en pekepinn for å forstå den molekylære patogenesen. Dette likner på mange måter det vi ser i leukemier og er helt ulikt det som registreres i de fleste karsinomer. I denne gruppen hører også gastrointestinal svulster (GIST), som ofte har aktive-rende mutasjoner i genet for c-kit.

Det er flere metoder som kan benyttes for å påvise de genetiske funn. Karyotypering er en screeningmetode som er viktig for å kartlegge kromosomforandringer i ulike svulster. Fordelen med slik «cytogenetisk» analyse er at man ikke trenger å velge hva slags genforandring man skal undersøke på, men metoden gir svar i kun 50–70 % av analysene på solide svulster (10). Resolusjonsnivået er lavt og gir ikke presis informasjon på gennivå. Således kan mindre avvik lett gå uoppdaget. Ved komplekse karyotyper er det vanskelig å identifisere hvilke kromosomsegmenter som er involvert. Man kan kun bruke vitalt, ufiksert vev.

På grunnlag av de kjente fusjonsgenene og kjente mutasjoner kan man lage prober som sammen med polymerasekjedereaksjon (PCR) raskt kan gi svar på om en prøve er positiv for en bestemt genforandring. Dette, i tillegg til bruk av fluorescerende in situ-hybridisering (FISH), er de vanligste metoder for å få genetisk informasjon. PCR-teknikker og fluorescerende in situ-hybridisering kan i tillegg anvendes på frosset vev, cytologisk materiale samt på parafininnstøpt vev.

EWS-genet kan være involvert i flere translokasjoner, ikke bare i Ewings sarkom/PNET, men også i svulster som myksoid/rundcellet liposarkom, desmoplastisk rund- og småcellet tumor, ekstraskulelt myksoid kondrosarkom og klarcellet sarkom (fig 1) (8). I Ewings sarkom er det også flere varianter av genfusjoner mellom EWS og Fli1, og prognosen er rapportert å være bedre ved den vanligste genfusjonen mellom ekson 7 fra EWS og ekson 6 fra Fli1(2). I synovialt sarkom er det også liknende varianter av genfusjoner mellom SYT og henholdsvis SSX1 og SSX2, der SYT-SSX1 er knyttet til bifasisk vekstmønster og dårligere prognose. Identifisering av disse genfusjoner vil derved hjelpe til å sette en presis diagnose og av til gi pro-

gnostisk informasjon. Dette kan bli viktig for styring av behandling hos disse pasienter.

I denne gruppen finner vi også veldifferensierte liposarkomer, som har merkelige, kompliserte ring- eller stavformede markørkromosomer i en ellers normal karyotype. Her er det ingen åpenbare translokasjoner, men markørkromosomene inneholder amplifiserte deler fra flere kromosomer, særlig 1 og 12 (fig 2). På kromosom 12 er det vist at MDM2-genet, som koder for et protein som blokkerer «bremseproteinet» p53, alltid er amplifisert (11), mens man også finner skjulte translokasjoner av HMGA<sub>2</sub>-genet, som ligger i nærheten (12). Spesielt interessant er det at HMGA<sub>2</sub>-genet er translokert i (godartede) lipomer, mens det i disse ondartede svulstene også er amplifisert og dermed uttrykkes på mye høyere nivå (13).

Sarkomer med kompleks karyotype oppstår ofte i en eldre aldersgruppe, og noen typiske svulster er malignt fibrøst histiocytom (pleomorft sarkom), leiomyosarkom samt osteosarkom (som allikevel hyppigst ses hos yngre). Til denne gruppen hører også de stråleinduserte sarkomer. I denne gruppen er det mindre kjent hvilke spesifikke gener som er involvert, men moderne genomiske screeningteknikker, særlig mikromatrise (microarray)-baserte, globale analyser av genenes aktivitet og kopitall, er i ferd med å avsløre hvilke prosesser som er involvert i utviklingen av disse svulstene (14). Man antar at slike studier vil lede frem til et mindre sett med informative gener som kan undersøkes med mer rutinepregede metoder. Det er derfor håp om at vi de neste årene vil få bedre grunnlag for å diagnostisere og behandle også denne typen kreft.

En rekke andre genavvik i kjente gener er allerede påvist i sarkomer. Mutasjoner i det sentrale «bremsegenet» TP53 er vanlig her som ved de fleste krefttyper, men typisk for sarkomer er at p53-basert regulering av cellyklus og -død også kan være hemmet ved overproduksjon av et protein som blokkerer p53, nemlig MDM2. Genet for MDM2 er ofte amplifisert i flere typer sarkomer, men nesten aldri i svulster der p53 er inaktivert ved mutasjon (15). Dette skyldes nok at det er tilstrekkelig med én mekanisme for inaktivering av p53-reguleringen. Siden p53 ser ut til å være intakt i disse svulstene, er det spen-

## Ramme 1

### WHO's klassifikasjon av bløtvevs-, bein- og nevrogene svulster

#### Bløtvevssvulster:

- Lipomatøse svulster
- Fibroblastiske/Myofibroblastiske svulster
- Fibrohistiocytære svulster
- Glatte muskelcellesvulster
- Pericytiske (perivaskulære) svulster
- Skjelett-muskel-cellesvulster
- Vaskulære svulster
- Svulster i perifere nerver
- Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
- Svulster med usikker differensiering

#### Beinsvulster:

- Brusksvulster
- Osteogene svulster
- Fibrøse svulster
- Fibrohistiocytære svulster
- Ewings sarkom/PNET
- Hematopoetiske svulster
- Kjempecellesvulster
- Kordom
- Vaskulære svulster
- Myogene, lipogene, nevrøle og epiteliale beinsvulster
- Gruppe med usikker differensiering

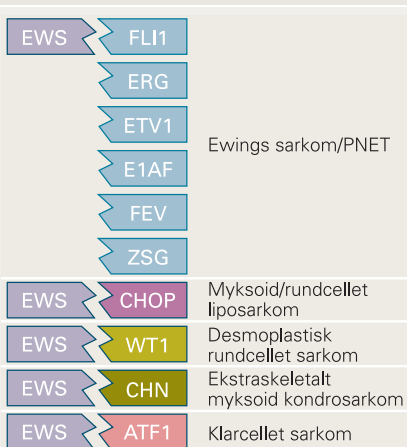
nende at nye designermolekyler utvikles og kan blokkere bindingen til mdm2, og dermed tillate p53 å gjøre jobben sin (16, 17). Når kreftceller med amplifikasjon av MDM2 behandles med slike stoffer, aktiveres p53 og derved programmert celledød. Selv om dette synes å være skreddersydd og effektiv kreftterapi, er det et tankekors at denne lille pasientgruppen neppe gir tilstrekkelig økonomisk grunnlag til at slike medisiner vil nå frem til markedet. Et annet viktig spørsmål er hvordan p53 eller effekten av denne er inaktivert i de svulstene der vi ikke finner mutasjoner eller amplifikasjon av MDM2

Det andre «store» bremsegenet, RB1, som koder for retinoblastomproteinet, pRB, er også sentralt i sarkomer. På samme måte som for p53-reguleringen, ser man at det er nok i hver svulst at et av leddene i kjeden er inaktivert, enten pRB selv eller ett av de proteinene som er kritiske i reguleringsprosessen

**Tabell 1** Genetiske funn i benigne lipomatøse svulster

Tumor	Kromosomavvik	Molekylært funn
Solitært lipom	Translokasjoner med 12q13–15 Delesjoner i 13q Rearrangement i 6p21–23	HMGIC- rearrangement
Spolcellet/Pleomorft lipom	Monosomi 16 eller partielt tap av 16q sammen med ubalansert aberrasjon i 13q	
Lipoblastom	Rearrangement i 8q11–13	PLAG1-fusjoner
Hibernom	Rearrangement i 11q13	
Kondroid lipom	t(11;16)(q13;p12–13)	

Figur 1



Translokasjon av EWS-genet kan gi opphav til ulike fusjonsproteiner avhengig av hvilket annet kromosomsegment som er involvert. Hvilket fusjonsprotein som dannes, er patognomonisk og brukes til å gi en spesifikk diagnose

sen. For eksempel er ofte CDK4-genet, som også ligger på kromosom 12, ofte amplifisert (19, 20), og dette koder for en kinase som inaktiverer pRB ved fosforylering. I andre tilfeller kan denne kinasen være overaktiv, fordi den ikke hemmes som normalt av p16-proteinet, som kodes for et gen på kromosom 9 som ofte er deletert (17).

Eksempler på områder der genundersøkelser er viktige, er i differensialdiagnosen mellom ulike små- og rundcellede svulster, f.eks. mellom synovialt sarkom, Ewings sarkom, malignt lymfom og rhabdomyosarkom samt i noen tilfeller mellom metastatisk melanom og klarcellet sarkom. Ved diagnostikk av små- og rundcellede svulster er det viktig at den preoperative diagnosen er korrekt, da disse pasienter oftest får preoperativ kjemoterapi. Dette medfører at det meste av tumorvevet er nekrotisk ved operasjonsøyeblikket og kan umuliggjøre en senere diagnose. Patologen har her en viktig funksjon for å sikre at man analyserer representativt materiale. Fluorescerende in situ-hybridisering med en såkalt «break-apart»-probe er et

velegnet verktøy for å påvise omstokking av EWS-genet. Her vil man ved en positiv prøve finne to separate lyssignaler som tyder på separasjon av de normale gensegmentene. Imidlertid kan man ikke si hvilken eventuell fusjonspartner som er aktuell, men sammen med morfologi og immunhistokjemi og eventuelt mer spesifikke genetiske analyser vil man kunne nå en presis diagnose.

Fluorescerende in situ-hybridisering kan også brukes for å påvise spesifikke translokasjoner, da bruker man prober som hybridiserer på hver sin side av det nye fusjonsgenet. RT-PCR er en rask metode som ofte brukes ved påvisning av translokasjoner i de små- og rundcellede svulster. Meget lite vev er nødvendig.

Videre har man stor nytte av cytogenettikk i lipomatøse svulster. På morfologisk grunnlag er det av og til meget vanskelig å skille et intramuskulært lipom fra et høyt differensiert liposarkom. Funn av flertallige ringkromosomer cytogenetisk støtter da at det kan være et liposarkom. I myksoide og rundcellede liposarkomer er det to beskrevne patognomoniske translokasjoner. At man finner de samme i disse to undergrupper, har bidratt til at man har forstått at det er en og samme tumor, og at rundcellet liposarkom bare er en mindre differensiert variant av denne maligne fettumor.

Det anbefales at det i disse sjeldne tumorgruppene tas av vev til cytogenetiske analyser av de fleste svulster og spesielt hos alle som er under 40 år, ved alle små- og rundcellede svulster samt ved lipomatøse svulster. Man skal også alltid prøve å sikre frosset vev til diagnostikk og tumorbank.

**Gastrointestinal stromal tumor**

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er den hyppigste mesenkymale intraabdominale tumor (21, 22). Leiomyosarkom og leiomyom er imidlertid sjeldne i gastrointestinaltractus. Gastrointestinal stromal tumor oppstår sannsynligvis fra stamceller som gir opphav til de interstitielle Cajalceller i tarm, som regulerer peristaltikken.

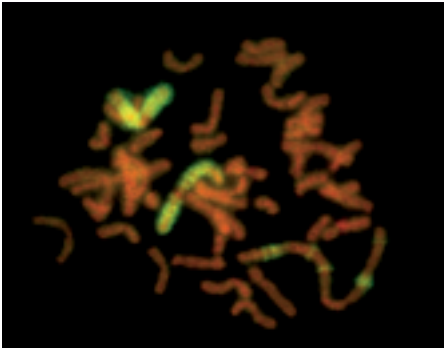
Tidligere ble disse svulster hyppig diagnostisert som leiomyom, leiomyosarkom, leiomyoblastom eller nevrogene svulster. Primærbehandling er alltid kirurgisk med fjerning av alt tumorvev, men femårsoverlevelse etter komplett kirurgi er kun 50%. Det finnes nå et medikament, imatinib, som gis i tablettform og som er godkjent for behandling av metastatisk GIST-sykdom og kronisk myelogen leukemi. Det er derfor viktig å skille ut disse svulster fordi de skal ha annen behandling enn for eksempel leiomyosarkom.

Definisjonen av en gastrointestinal stromal tumor er en tumor med spoleformede, epiteloid eller pleomorfe tumorceller i gastrointestinaltractus som uttrykker CD117 (eller har mutasjoner i genet for en reseptor klasse III-tyrosinkinase). Immunhistokjemisk ses positivt funn for CD117 i de fleste kasus, men svulster som er negative for CD117, forekom-

Tabell 2 Genetiske funn i sarkomer

Sarkom	Kromosomavvik	Fusjonsgen
Ewing/PNET	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) Inversjon av 22q	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1 EWS-E1AF EWS-FEV EWS-ZSG
Alveolært rhabdomyosarkom	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	PAX3-FKHR PAX7-FKHR
Synovialt sarkom	t(X;18)(p11;q11)	SYT-SSX1 SYT-SSX2 SYT-SSX4
Klarcellet sarkom	t(12;22)(q13;q12)	ATF1-EWS
Høyt differensiert liposarkom	Ringkromosom med bidrag fra kromosom 12	
Myksoid/rundcellet liposarkom	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	TLS(FUS)-CHOP EWS-CHOP
Desmoplastisk rundcellet sarkom	t(11;22)(p13;q12)	WT1-EWS
Ekstraskeletalt myksoid kondrosarkom	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21)	EWS-CHN(TEC) RBP56-CHN(TEC) CHN(TEC)-TCF12
Alveolært bløtdelssarkom	t(X;17)(p11.2;q25)	ASPL-TFE3
Kongenitalt fibrosarkom og mesoblastisk nefrom	t(12;15)(p13;q25) trisomi 8,11,17,20	ETV6-NTRK3
Dermatofibrosarkoma protuberans/storcellet fibroblastoma	17;22 rearrangement	COL1A1-PDGFB
Inflammatorisk myofibroblastisk tumor	t(2;19)(p23;p13.1) t(1;2)(q22-23;p23) t(2;17)(p23;q23) t(2;11;2)(p23;p15;q31)	ALK-TPM4 TPM3-ALK CLTC-ALK CARS-ALK
Angiomatoid fibrøst histiocytom	t(12; 16)(q13;p11)	TLS(FUS)-ATF1
Nevroblastom	kan ha N-myc-amplifikasjon eller delesjon av den korte arm av kromosom 1	
Lavgradig fibromyksoid sarkom	t(7;16)(q33;p11)	FUS-BBF2H7





**Figur 2** Metafasekromosomer fra et veldifferensiert liposarkom, merket med en fluorescerende probe for sekvenser fra kromosom 1. Svulsten har en nær normal karyotype med et ekstra, stort markørkromosom som man kan se inneholder en rekke segmenter som stammer fra kromosom 1. Disse inneholder amplifiserte onkogener. Foto F. Pedeutour

mer (ca. 4%). Det anbefales at alle spocellede svulster i abdomen blir undersøkt med henblikk på CD117 i tillegg til vimentin, desmin, actin, SMA, CD34, protein S-100 og AE1/AE3.

De fleste gastrointestinale stromale tumorer har konstant aktivering (fosforylering) av c-kit-proteinet (CD117). C-kit er en transmembran reseptor type III, med intracellulær tyrosinkinaseaktivitet. Reseptoren er viktig for utvikling, differensiering, proliferasjon og apoptose av ulike celledystemer for eksempel i hematopoiese, gonadogenese,

melanocytter, mastceller og pacemakerceller i tarmen. Ligand for c-kit er stamcellefaktor (SCF). Imatinib hemmer selektivt c-kit samt en del andre tyrosinkinaser som BCR-ABL, ABL, ARG og platerivederte vekstfaktorreseptorer (PDGFRs). Genet for c-kit er lokalisert til kromosom 4 (4q11-q12), er satt sammen av 21 eksoner, og det er påvist mutasjoner i spesielt fire av disse, ekson 9, 11, 13 og 17. Disse mutasjonene endrer aminosyrer enten i den ekstra- eller intracellulære delen av reseptoren (fig 3), og medfører konstant aktivering av det muterte proteinet c-kit uten ligandbinding, med ukontrollert celleproliferasjon og apoptose-resistens som følge. Det er hyppigst med mutasjoner i ekson 11 (ca. 70 % av svulstene). Ekson 9-mutasjoner er vanligst i tynn- og tykktarm og sjelden i ventrikkel. Svulster med ekson 11-mutasjon gir angivelig best respons på imatinibbehandling, mens det er dårligere behandlingsrespons hvis mutasjoner påvises i ekson 13 og 17, eller hvis ingen KIT-mutasjon er påvist. Det er påvist at en del svulster som mangler KIT-mutasjoner har en aktiverende mutasjon i PDGFRA, genet for platerivedert vekstfaktorreseptor- $\alpha$ , som også har tyrosinkinaseaktivitet.

Det har vært påvist god effekt av imatinib hos de fleste pasienter med betydelig reduksjon av metastasene og bedring av plager. Imidlertid har man ennå ikke sett at noen er blitt helbredet, og det er påvist resistens mot medikamentet, slik at effekten varer bare mellom 1–2 år. Man har derfor startet forsøk med adjuvant behandling. Mutasjonsanalyser er ikke en del av rutinediagnostikken, men kan være av interesse for å vurdere følsomheten for imatinibbehandling og ved diagnostikk av svulster som er negative for CD117.

En annen type sarkom, dermatofibrosarkoma protuberans, har en rearrangering av kromosom 17 og 22 som medfører en genfusjon mellom COL1A1 og PDGFB. Dette gjør at imatinibbehandling kan ha effekt også her.

### Konklusjon

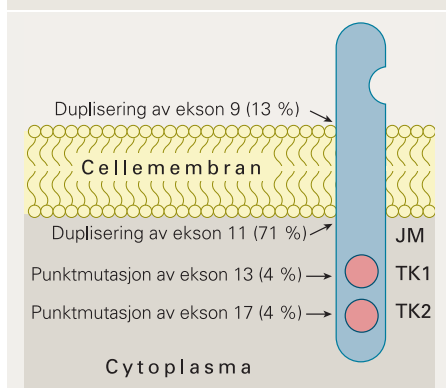
Som for mange andre krefttyper, fører den dramatiske postgenomiske kunnskapsøkningen til betydelig økt forståelse for sarkomenes biologi og hvilke mekanismer som er involvert (8). Det økende tilfang av biologibaserte terapier som er under utvikling, gir håp om mer effektiv og bedre tilpasset terapi i fremtiden. Det vil imidlertid alltid være en utfordring for denne pasientgruppen at den isolert sett er lite interessant økonomisk. Jo mer man nærmer seg «skreddersydd» terapi, jo mindre blir markedet, og jo vanskeligere er det å få nok pasienter til å dokumentere behandlingseffekt. Imidlertid kan det være håp om at med mer molekylær kunnskap vil biologiske terapier bli utviklet for andre krefttyper og tilpasses også undergrupper av sarkomer, slik vi har sett for gastrointestinale stromale tumorer.

Manuskriptet ble godkjent 14.9. 2005.

### Litteratur

- Sæter G, Sundby Hall K, Bruland ØS et al. Bein- og bløtvevssarkomer behandlet ved Det Norske Radiumhospital 1980–1999. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2089–94.
- Hogendoorn PCW, Collin F, Daugaard S et al. Changing concepts in the pathological basis of soft tissue and bone sarcoma treatment. Eur J Cancer 2004; 40: 1644–54.
- Hamilton SR, Aaltonen LA, red. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive system. Lyon: IARC Press, 2000.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, red. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2002.
- Kleihues P, Cavenee WR, red. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of the nervous system. Lyon: IARC Press, 2000.
- Wingren G, Fredrikson M, Noorlind H et al. Soft tissue sarcoma and occupational exposures. Cancer 1990; 66: 806–11.
- Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. Arch Surg 1992; 127: 1379–85.
- Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer 2003; 3: 685–94.
- Letson GD, Muro-Cacho CA. Genetic and molecular abnormalities in tumors of the bone and soft tissues. Cancer Control 2001; 8: 239–51.
- Mandahl N, Mertens F, Panagopoulos I et al. Genetic characterization of bone and soft tissue tumors. Acta Orthop Scand Suppl 2004; 75: 21–8.
- Pedeutour F, Suijkerbuijk RF, Forus A et al. Complex composition and co-amplification of SAS and MDM2 in ring and giant rod marker chromosomes in well-differentiated liposarcoma. Genes Chromosomes Cancer 1994; 10: 85–94.
- Meza-Zepeda LA, Berner JM, Henriksen J et al. Ectopic sequences from truncated HMGIC in liposarcomas are derived from various amplified chromosomal regions. Genes Chromosomes Cancer 2001; 31: 264–73.
- Berner JM, Meza-Zepeda LA, Kools PF et al. HMGIC, the gene for an architectural transcription factor, is amplified and rearranged in a subset of human sarcomas. Oncogene 1997; 14: 2935–41.
- Nilbert M, Meza-Zepeda LA, Francis P et al. Lessons from genetic profiling in soft tissue sarcomas. Acta Orthop Scand 2004; 75: 35–50.
- Flørenes VA, Mælandsmo GM, Forus A et al. MDM2 gene amplification and transcript levels in human sarcomas: Relationship to TP53 gene status. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1297–302.
- Issaeva N, Zozko P, Enge M et al. Small molecule RITA binds to p53, blocks p53-HDM-2 interaction and activates p53 function in tumors. Nat Med 2004; 10: 1321–8.
- Vassilev LT, Vu BT, Graves B et al. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. Science 2004; 303: 844–8.
- Henriksen J, Aagesen TH, Mælandsmo GM et al. Amplification and overexpression of COPS3 in osteosarcomas potentially target TP53 for proteasome-mediated degradation. Oncogene 2003; 22: 5358–61.
- Mælandsmo GM, Berner JM, Flørenes VA et al. Homozygous deletion frequency and expression levels of the CDKN2 gene in human sarcomas – Relationship to amplification and mRNA levels of CDK4 and CCND1. Br J Cancer 1995; 72: 393–8.
- Berner J-M, Forus A, El Kahloun A et al. Separate amplified regions encompassing CDK4 and MDM2 in human sarcomas. Genes Chromosomes Cancer 1996; 17: 254–9.
- Nilsson B, Andersson J, Meis-Kindblom J et al. GIST betydligt vanligare tumör än man tidigare trott. Läkartidningen 2003; 100: 930–8.
- Joensuu H, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors – a review. Acta Orthop Scand 2004; 75: 62–71.

**Figur 3**



Modell av c-kit-reseptoren med indikasjon av hvor de vanlige mutasjonene ligger. Signalmolekylene (ligandene) bindes til den ekstracellulære delen og bevirker en strukturerendring som aktiverer tyrosinkinase (TK) på den cytoplasmatiske siden. Man finner de fleste mutasjonene på den cytoplasmatiske siden, særlig i delen rett innefor membranen (JM) som kodes for av ekson 11. Denne delen er antakelig viktig i overføring av signalet fra den ligandbindende delen, slik at tyrosinkinase aktiveres. Mutasjonene fører til aktivitet uten at ligand er bundet. En del av mutasjonene aktiverer også de enzymatiske delene direkte (tyrosinkinase 1 og 2)