

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom

U
T
G
A
F
T

Hefkets tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom

Utgitt: 3/2015

IS-nummer: IS-2218

ISBN 978-82-8081-329-9

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050

Faks: 24 16 30 01

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/>

Tidligere utgaver: IS-1980 (06/2012)

Forfattere:

Sigmund Skjeldal (ortoped), Kirurgisk klinikk, Radiumhospitalet
Kirsten Sundby Hall (onkolog), Onkologisk avd., Radiumhospitalet
Ingeborg Taksdal (radiolog), Avdeling for radiologi og nukleærmedisin, Klinikk for diagnostikk og intervensjon, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Ayca M. Løndalen, Nukleærmedisinsk avd, Radiumhospitalet.
Bodil Bjerkehagen (patolog), Patologiklinikken, Radiumhospitalet
Stephan Stoldt, Kirurgisk avdeling, Radiumhospitalet
Olga Zaikova, Kirurgisk klinikk, Radiumhospitalet
Ole-Jacob Norum, Kirurgisk klinikk, Radiumhospitalet
Gunnar B. Kristensen, Avd for gynekologisk kreft, Radiumhospitalet
Heidi Glosli (barneonkolog), Barneklubben, Rikshospitalet
Annja Viset (radiolog), Klinikk for Bildediagnostikk, Seksjon for Muskel-/skjelett radiologi, St. Olavs hospital
Clement Trovik (ortoped), Kreftavdelingen/Ortopedisk avd, Haukeland universitetssykehus
Svein Halvorsen (radiolog), Radiologisk avd., Haukeland universitetssykehus
Eivind Smeland (onkolog), Kreftavd., Universitetssykehuset Nord-Norge
Trond Viset (patolog), Avd. for Patologi og Medisinsk Genetikk, St. Olavs hospital
Odd Monge (onkolog), Senter for ben- og bløtvevssvulster, Haukeland universitetssykehus
Nina Jebsen (onkolog), Kreftklubben, Haukeland Universitetssykehus
Hans Kristian Haugland (patolog), Avd. for Patologi, Haukeland universitetssykehus
Heidi Knobel (onkolog), Kreftavdelingen, St. Olavs hospital
Vidar Isaksen (patolog), Patologisk anatomisk avd., Universitetssykehuset Nord-Norge
Charlott Maria Våde, sykepleier, Radiumhospitalet
Synnøve Granlien, sykepleier, Radiumhospitalet
Anicken Smith Huun (fysioterapeut), Fysioterapiavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
Merethe Lia Johansen (fysioterapeut), Klinikk for klinisk service, Radiumhospitalet
Marit Gudim (sosionom), tidligere Radiumhospitalet
Hege Thorsrud (klinisk ernæringsfysiolog), Radiumhospitalet
Trine Thoresen, (sekretær), Kompetansesenter for sarkom, Radiumhospitalet

Forord

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Faggruppens anbefalinger har til nå manglet offisiell status, men har likevel dannet grunnstammen for tilbudet ved sykehusene. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppens anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene og Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og relevante myndigheter. På denne måten vil de nye handlingsprogrammene fra Helsedirektoratet representere en videreføring og en formalisering av faggruppens anbefalinger.

Som ledd i videreutviklingen er det også utarbeidet et forslag til organisering av kontinuerlig oppdatering av handlingsprogrammene, herunder tidlig varsling av ny teknologi og metoder. Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen er av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Målgrupper for disse *Nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom* er helsepersonell, pasienter og pårørende. Målet er å dekke hele pasientforløpet for sarkom pasienter.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Innholdet i Nasjonale retningslinjer for sarkom vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet takker forfatterne for stor innsats i utarbeidelsen av de nasjonale retningslinjene. Vi håper retningslinjene vil være et nyttig arbeidsredskap for fagpersoner som behandler pasienter med sarkom.

Disse nasjonale retningslinjene ble publisert første gang 14. juni 2012. Denne ble revidert i 2014, og publisert 23.mars 2015.



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

U
T
G
A
T
T

Innhold

Forord	1
Sammendrag av anbefalingene	7
1 Innledning	11
1.1 Organisering av sarkomomsorgen	
1.2 Pasientforening Sarkomer	12
2 Epidemiologi	15
2.1 Bløtvevssarkom	15
2.2 Bensarkom	17
2.3 Prognose	17
2.3.1 Overlevelse bløtvevssarkom	18
2.3.2 Overlevelse bensarkom	
2.4 Sykdommer som gir øket risiko for sarkom	
2.5 Stråleindusert sarkom	18
3 Henvisningsrutiner	19
3.1 Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i trunkus og ekstremiteter	21
3.2 Henvisningsrutiner for bensvulster	22
3.2.1 Henvisningsrutiner for sarkom i abdomen	23
3.2.2 Henvisningsrutiner for sarkom hos barn	23
3.2.3 Henvisningsrutiner for gynekologisk sarkom se 7.5.3	23
4 Forløpstider	24
5 Diagnostisering	26
5.1 Symptomer og funn	26
5.1.1 Bløtvevssvulster i ekstremitet og trunkus	26
5.1.2 Bensvulster	26
5.1.3 Sarkom i abdomen og bekken	27
5.1.4 Sarkom hos barn	27
5.1.5 Gynekologisk sarkom	27
5.2 Bildediagnostisk utredning	27
5.2.1 Radiologisk utredning av bløtvevssvulster på ekstremitet og trunkus	27
5.2.2 Radiologisk utredning av bensvulster	29
5.2.3 Radiologisk utredning av abdominale sarkom	31
5.2.4 Radiologisk utredning av sarkom hos barn	31
5.2.5 Radiologisk utredning av gynekologisk sarkom	31
5.2.6 Nukleærmedisinsk utredning av sarcomer (bløtvev og ben)	
5.3 Biopsi	35
5.3.1 Finnålspunksjon (FNAC)	
5.3.2 Grovnålsbiopsi	
5.3.3 Åpen biopsi	
5.4 Patologi	36
5.4.1 Remisseopplysninger	36
5.4.2 Makroskopisk bedømmning og snittuttak	37

5.4.2.1	Makroskopisk undersøkelse av biopsier	
5.4.2.2	Makroskopisk undersøkelse av operasjonspreparater	
5.4.3	Mikroskopisk undersøkelse og spesialundersøkelser	38
5.4.3.1	Mikroskopisk undersøkelse	
5.4.3.2	Immunhistokjemiske undersøkelser	
5.4.3.3	Flowcytometriske undersøkelser	
5.4.3.4	Genetiske undersøkelser	
5.4.4	Histopatologisk diagnose	40
5.4.5	Histologisk gradering av sarkom	40
5.4.5.1	SSG	
5.4.5.2	Retningslinjer for gradering av sarkom etter Fletcher	
5.4.5.3	FNCLCC	
5.4.6	GIST	41
6	Behandling av lokalisert sykdom	44
6.1	Kirurgi	44
6.1.1	Kirurgisk behandling av bløtvevssarkom	44
6.1.2	Kirurgisk behandling av bensvulster	47
6.1.3	Retningslinjer for behandling av abdominale sarkom	51
6.1.4	Retroperitoneale sarkom	51
6.1.5	Intraabdominale sarkom	53
6.1.6	Gynekologiske sarkom	54
6.1.7	Kirurgisk behandling av sarkom i andre lokalisasjoner	54
6.2	Strålebehandling	54
6.2.1	Strålebehandling ved ben- og bløtvevssarkom	54
6.2.2	Strålebehandling ved bensarkom	56
6.2.3	Strålebehandling ved bløtvevssarkom	56
6.2.4	Strålebehandling av barn med sarkom	57
6.2.5	Strålebehandling ved intraabdominalt sarkom	57
6.2.6	Palliativ strålebehandling	58
6.2.7	Regional varmebehandling	58
6.2.8	Partikkelterapi ved sarkom	60
6.3	Medikamentell behandling	60
6.3.1	Medikamentell behandling av bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus	60
6.3.2	Medikamentell behandling av småcellet rundcellet bløtvevssarkom	61
6.3.3	Medikamentell behandling av bensarkom	62
6.3.4	Medikamentell behandling av abdominale sarkom	64
6.4	Sarkom hos barn	67
6.4.1	Epidemiologi	67
6.4.2	Symptomer	68
6.4.3	Utredning	68
6.4.4	Radiologiske undersøkelser	68
6.4.5	Biopsi	69
6.4.6	Patologi	69
6.4.7	Stadieinndeling	70
6.4.8	Genetikk	70
6.4.9	Kirurgi	70
6.4.10	Strålebehandling	70
6.4.10.1	Bløtvevssarkom	71

6.4.10.2	Bensarkom	71
6.4.11	Medikamentell behandling	71
6.4.11.1	Bløtvevssarkom	71
6.4.11.2	Bensarkom	72
6.4.12	Supplerende behandling	72
6.4.13	Organisering av behandling	73
6.4.14	Kontroll og oppfølging	73
6.4.14.1	Bløtvevssarkom	73
6.4.14.2	Bensarkom	74
6.4.14.3	Seneffekter	74
6.4.14.4	Kirurgi	74
6.4.14.5	Medikamentell behandling	74
6.4.14.6	Strålebehandling	75
6.4.14.7	Palliativ behandling	75
6.4.14.8	Kirurgi	75
6.4.14.9	Medikamentell behandling	75
6.4.14.10	Strålebehandling	75
6.4.14.11	Supplerende behandling	76
6.4.14.12	Organisering av palliativ behandling	76
6.5	Gynekologisk sarkom	76
6.5.1	Epidemiologi	76
6.5.2	Symptomer og funn	76
6.5.3	Bilediagnostikk	77
6.5.4	Biopsi	77
6.5.5	Patologi	77
6.5.6	Kirurgisk behandling	78
6.5.7	Kjemoterapi	79
6.5.8	Strålebehandling	79
6.5.9	Hormonbehandling	79
6.5.10	Kontroll og oppfølging etter behandling	79
6.5.11	Senfølger etter behandling	80
6.6	Sarkom i mamma	80
6.7	Supplerende behandling	80
6.7.1	Ernæring og sarkombehandling	80
6.7.2	Sykepleie til pasienter med sarkom	81
6.7.3	Fysioterapi til pasienter med sarkom	84
6.7.4	Psykososiale forhold: kartlegging/støtte/behandling	87
7	Oppfølging og etterkontroller	90
7.1	Oppfølging, bivirkninger og etterkontroll	90
7.1.1	Etterkontroll av sarkom	90
7.1.2	Bløtvevssarkom	90
7.1.3	Bensarkom	91
7.1.4	Abdominale sarkom inkl. gynekologiske sarkom	92
7.1.5	Seneffekter	92
7.1.6	Senskader etter strålebehandling	93
8	Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling	94
8.1	Kirurgi	94
8.1.1	Behandling av lokalresidiv ved bløtvevssarkom	94

8.1.2	Behandling av lokalresidiv ved bensvulster	94
8.1.3	Behandling av lungemetastaser	94
8.2	Strålebehandling	94
8.3	Medikamentell behandling	94
8.3.1	Bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus	94
8.3.2	Osteosarkom	96
9	Metode og prosess for utarbeidelse for retningslinjene	98
9.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	98
9.2	Kunnskapsbasert prosess	98
9.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	99
9.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	100
9.5	Habilitet	101
9.6	Ressursmessige konsekvenser	101
9.7	Oppdatering av retningslinjene	101
10	Addendum	103
10.1	Detaljer om ILP	103
10.2	Karakteristiske kromosomforandringer og genfusjoner i bensvulster	105
11	Referanser	111

Sammendrag av anbefalingene

Anbefalinger

Evidensnivå

Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i trunkus og ekstremiteter

- Ved store overfladiske, alle dype eller på annen måte sarkomsuspekte bløtvevssvulster på ekstremiteter og trunkus skal pasienten i følge kliniske retningslinjer henvises til vurdering ved sarkomsenter.
- MR utføres før henvisning. MR-verifiserte subkutane lipomer kan håndteres ved lokalsykehus uansett størrelse. Subkutane svulster som ikke har utseende som lipomer på MR, og alle dyptliggende svulster, skal henvises til sarkomsenter.
- Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi.

Henvisningsrutiner for bensvulster

- Ved klinisk mistanke om bensvulst skal det være lav terskel for utredning med røntgen, og lav terskel for å sende bilder til vurdering i sarkomgruppe.
- Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi.
- Preoperativ utredning skal gjøres i samarbeid med eller ved den institusjonen som skal behandle pasienten.
- Når bildediagnostikk utenfor sarkomsenter har reist mistanke om mulig tumor i ben eller bløtvev, bør bildene bli vurdert ved sarkomsenter av spesialkompetente radiologer og diskuteres med sarkomgruppens øvrige medlemmer ved behov. Kliniske opplysninger må følge med henvisningen.

Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i abdomen

- Ved røntgenologisk mistanke om bløtvevssvulst i abdomen, inklusiv bakre bukvegg, intraabdominalt eller i bekken skal det være lav terskel for å sende bilder til vurdering i sarkomgruppe.
- Ved diagnostisert bløtvevssarkom i abdomen, inklusiv retroperitoneum, intraabdominalt (GIST) eller i bekken, skal pasienten i følge kliniske retningslinjer henvises til vurdering ved sarkomsenter.
- Kliniske opplysninger må følge med henvisningen.
- Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi.
- CT abdomen/bekken og eventuell CT thorax bør gjøres før henvisning og bildene vurderes i sarkomgruppen.

Diagnostisering

- MR er den foretrukne metoden for påvisning og utredning av bløtvevssvulster, og er vesentlig i preoperativ utredning av bløtvevssarkom. Ved kontraindikasjon mot MR gjøres CT.
- CT, røntgen, ultralyd, PET og angiografi kan være aktuelle som supplement til MR etter individuell vurdering.
- Ultralyd kan påvise tumor og være veileder for biopsi, men er utilstrekkelig som preoperativ bildefremstilling av bløtvevssarkom.
- Generell metastaseutredning ved bløtvevssarkom består av CT thorax. Andre undersøkelser er aktuelle i tillegg, avhengig av tumors histologi og spredningsmønster.
- Røntgen er den primære undersøkelsen for påvisning og utredning av bensvulster.
- MR er aktuelt som supplement i mange tilfeller, og er nødvendig i preoperativ utredning av bensarkomer. Hele margrommet skal dekkes ved mistenkt osteosarkom og Ewing sarkom for påvisning av skip-metastaser.
- Ved kontraindikasjon mot MR gjøres CT.
- Generell metastaseutredning ved bensarkom består av CT thorax og skjelettscintigrafi.
- For både bensarkom og bløtvevssarkom som behandles i henhold til internasjonale protokoller er krav til bildeutredning og kontroll spesifisert i protokollteksten.
- FDG PET/CT anbefales som tilleggsundersøkelse i initial utredning av middels til høy gradig ben- og bløtvevssarkomer for å avdekke fjerne metastaser (M staging)
- Dersom FDG-PET/CT skal brukes under oppfølging er det nødvendig med baseline PET/CT til sammenlikning.
- FDG-PET/CT kan være nyttig ved responseevaluering etter behandling (cytostatika, strålebehandling). Dersom FDG-PET/CT skal brukes til dette formålet er det nødvendig med baseline undersøkelse til sammenlikning.
- FDG-PET/CT anbefales som tilleggsundersøkelse under oppfølging hvis nye symptomer og funn ved annen modalitet med henblikk på lokal residiv og fjerne metastaser. Det er fordel med baseline PET/CT til sammenlikning i slike tilfeller.
- Skjelettscintigrafi holder fortsatt sin historiske plass og er anbefalt som rutineundersøkelse under primær utredning og oppfølging av bensarkomer. Undersøkelsen bør suppleres med SPECT/CT der det er indisert. NaF PET/CT er langt mer sensitiv og noe mer spesifikk enn vanlig skjelettscintigrafi supplert med SPECT/CT. Undersøkelsen er begrenset tilgjengelig i Norge (foreløpig kun OUS), men bør foretrekkes dersom tilgjengelig.
- Biopsi av svulsten tas når diagnosen ikke kan stilles radiologisk.
- Alle biopsier bør utføres ved sarkomsenter.
- Biopsi kan tas veiledet av palpasjon, ultralyd, rtg.gjennomlysning eller CT.
- Patologi: Relevant klinisk informasjon må være angitt på remissen.
- Lokalisasjon og orientering av preparatet skal framgå i

remisseopplysningene.

- Ved FNA og grov nålbiopsier skal materiale til cytologisk og histologisk undersøkelse prioriteres.
- Dersom det er tilstrekkelig materiale skal det tas materiale til nedfrysing (biobank), cytogenetiske undersøkelser og annet.
- Operasjonspreparater bør vurderes av patolog og kirurg sammen.
- Det skal tas rikelig materiale til histologisk undersøkelse – en blokk/1 cm tumordiameter anbefales opp til 10 snitt av tumorvevet.
- Ben og bløtvevssvulster skal klassifiseres etter siste versjon av WHO-klassifikasjonen og Enzinger & Weiss 'Soft Tissue Tumors'.
- Immunhistokjemiske undersøkelser og genetiske undersøkelser er viktig og nødvendig differensialdiagnostisk.
- Flowcytometri er nyttig for raskt å kunne skille enkelte sarkomer fra maligne lymfomer.
- Ved gradering av sarkomer anbefales det å bruke både den firegradige skandinaviske skala og FNCLCC graderingssystemet.
- Ved risikovurdering av GIST anbefales det å bruke Joensuu risikovurderingssystem.

Behandling av lokalisert sykdom

Kirurgisk behandling

- Kirurgisk fjerning av maligne ben- og bløtvevssvulster i ekstremiteter og trunkus med adekvate marginer er veletablert behandling. Ekstremitetsbevarende kirurgi anbefales hvis det er mulig.
- Preoperativ planlegging og utredning av pasienter skal foretas innen multidisiplinært team (sarkomgruppen) på et sarkomsenter. Biopsi skal kun foretas på sarkomsenter og under ledelse av den kirurg som skal operere pasienten. All sarkomkirurgi skal kun foregå på sarkomsenter.
- Pasienter med høygradig malignt bensarkom bør ha multimodal behandling med kjemoterapi, kirurgi og evt. strålebehandling.
- På en amputasjonstruet ekstremitet skal neoadjuvant behandling som kjemoterapi, strålebehandling eller ILP vurderes fordi i noen tilfelle kan dette føre til at amputasjonen kan unngås..
- Kirurgisk fjerning av bløtvevssvulster i retroperitum, intraabdominalt og i bekken med adekvate marginer er veletablert behandling. Oftest er kirurgi den eneste behandling pasienten får og denne er helt avgjørende i pasientens prognose.

Strålebehandling

- Der det finnes gjeldende protokoller, eventuelt handlingsprogram fra for eksempel Skandinavisk sarkomgruppe (www.ssg-org.net) følges disse.
- Postoperativ strålebehandling anbefales uavhengig av margin ved alle høygradige maligne dype svulster; etter marginal og intralesjonell margin ved alle høygradig maligne svulster uavhengig av dyp.
- Postoperativ strålebehandling anbefales etter intralesjonell margin uavhengig av malignitetsgrad.

- Postoperativ strålebehandling anbefales i øvrige kliniske situasjoner der eventuelt residiv medfører høy sannsynlighet for mutilerende kirurgisk behandling.
- Ved negativ margin anbefales 50 Gy i form av 1.8 til 2.0 Gy fraksjoner.
- Ved positiv margin, anbefales 60-66 Gy.
- Ved definitiv strålebehandling om mulig total dose til 70-74 Gy.
- Standard palliativ fraksjonering er 3 Gy x 10(-12), men 8 Gy x 1 kan forsøkes.
- Protonterapi synes å være gunstig ved chordom og chondrosarkom med skallebasislokalisasjon, og kan vurderes hos pediatriske pasienter med ikke-operable bensarkom eller bløtvevssarkom i nær relasjon til sentralnervesystemet hvor total måldose må være høy

C

Medikamentell behandling

- Pasienter som er aktuelle for adjuvant cytostatikabehandling bør inkluderes i prospektiv behandlingskontroll (Evidensgrad C).
- Gradering av evidensnivå B, for cytostaticabehandling ved bensarkom. På grunn av høy toksisitet skal behandlingen gis bare ved de regionale sarkomsentra.
- Imatinib (Glivec) behandling 400 mg/daglig anbefales som førstelinje behandling av voksne pasienter med KIT (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST) (Evidensgrad B).
- Sutent bør gis ved uakseptable bivirkninger av Glivec. Type mutasjon skal tas med i vurderingen når Sutent skal benyttes som 2.linje behandling (Evidensgrad C).
- 3 års adjuvant behandling med imatinib anbefales ved signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon (Evidensgrad B).

B

B

C

B

Behandling av metastaserende sykdom

- Ved begrenset metastatisk sykdom legges kurativ målsetting på behandlingen, spesielt ved lungemetastaser. Verdien av cytostatikabehandling i *palliativ hensikt* er usikker, selv om kombinasjonsbehandling etter ulike regimer regelmessig gir objektiv respons hos 30–45 % av pasientene. Gode partielle og komplette remisjoner over lang tid er imidlertid sjeldne, og median overlevelse for pasienter med avansert bløtvevssarkom rapporteres sjelden til >12 mnd. I de senere år har det blitt mer vanlig å tilby pasienter med metastatisk sykdom palliativ kjemoterapi. Hos pasienter ved metastatisk bløtvevssarkom er standard behandling antracyklin-basert kjemoterapi (Evidensgrad A). Kombinasjonskurer gir kun marginal økning i tumorrespons sammenlignet med doxorubin monoterapi, med større risiko for bivirkninger og ingen effekt på levetid.
- Trabectedin (Yondelis^R) kan anvendes som annen linjes kjemoterapi til myxoid liposarkom. I tillegg kan det gis i spesielle tilfeller, som for eksempel til unge pasienter med liposarkom og synovialt sarkom (Evidensgrad B). Som annen linjes kjemoterapi ved leiomyosarkom skal

A

B

D

gemcitabin og docetaxel anvendes (Evidensgrad D). I spesielle tilfeller som ved for eksempel høy benmargstoksisitet kan Yondelis gis istedefor.

- Individuelle hensyn bør legges til grunn ved behandling av metastatisk sykdom.
- Annen palliativ behandling (smertelindrende medikamenter, strålebehandling) er viktig å tilby pasientene i denne sykdomsfasen.

STGATH

1 Innledning

Første versjon av Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom ble publisert juni 2012. Denne versjonen ble fullstendig gjennomgått og revidert i 2014.

Siden forrige utgave er det opprettet pasientforening, nasjonal behandlingstjeneste og nasjonalt kvalitetsregister. Disse endringene og nye behandlingstilbud er omtalt i denne reviderte versjonen.

Sarkom er maligne svulster, som utgjør ca 1 % av alle nye krefttilfeller. Svulstene navngis etter den vevstypen de ligner på og oppstår oftest i ekstremiteter, trunkus og buk. Det diagnostiseres ca 40 - 50 nye bensarkom og ca 300 bløtvevssarkomer hvert år i Norge

Optimal behandling krever tverrfaglig samarbeid mellom kirurger, radiologer, patologer, onkologer og andre spesialister. Behandlingen varierer fra kun kirurgi til noe av den mest intensive behandlingen som gis kreftpasienter med ulike kombinasjoner av kirurgi, strålebehandling og cellegift. Pasientgruppen er liten og heterogen og det er et utstrakt nasjonalt og internasjonalt samarbeid om kliniske studier. De norske behandlingssentrene deltar bla. i Skandinavisk sarkomgruppe (www.ssq-org.net).

Hensikten med Nasjonale Retningslinjer er å bedre prognosen for pasienter med sarkom. Behandlingen er organisert slik at alle pasienter, uansett bosted, får samme utredning og behandling basert på kvalitetssikret medisinsk kunnskap. Alle pasientene skal registreres i den nasjonale kvalitetsdatabasen for sarkomer.

Få og ressurskrevende pasienter krever sentralisering. De fire regionsykehusene i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø har hvert sitt sarkomsenter som utreder og behandler de fleste pasientene i sin region. Kirurgi ved bensarkom er sentralisert til Bergen og Oslo.

Lindrende behandlingen er ikke vesensforskjellig fra den man gir andre krefttyper. Gruppen har derfor ikke gitt detaljerte retningslinjer for palliativ behandling.

Ved oppfølgingen av behandlede pasienter registreres tilbakefall og bivirkninger av behandlingen. Det er redegjort for oppfølgingen i de forskjellige kapitlene.

Retningslinjene er primært beregnet på helsepersonell, men leses også av pasienter og pårørende. Målet for forfatterne er å gi en oppdatert og oversiktlig orientering om utredning og behandling av sarkomer.

1.1 Organisering av sarkomomsorgen.

Pasienter med diagnosen sarkom bør behandles under ledelse av en sarkomgruppe. Sarkomgruppen må være lokalisert på én institusjon eller på flere sykehus med nær geografisk relasjon og som sammen utgjør et behandlingssenter. Det skal utnevnes en

klinisk leder som har det faglige behandlingsansvaret og dette ansvaret skal nedfelles i klinikerens arbeidsinstruks. Lederen skal være et aktivt medlem av kjerneteamet.

En sarkomgruppe skal være multidisiplinært og ha et kjerneteam bestående av:

- Kirurger/ortopeder og onkologer som har sin kliniske hovedinteresse innen sarkombehandling.
- Radiologer og patologer som har problemstillinger innen muskel/skjelett diagnostikk som en viktig del av sitt arbeidsfelt.
- Pediatrisk onkolog med erfaring innen behandling av muskel/skjelett svulster.

Det bør være minst 2 leger med spesialkompetanse innen hvert fagområde.

En sarkomgruppe må ha en formell organisering og den daglige organisering av virksomhet og ekstern/intern service må ivaretas av en fast koordinator.

Sarkomgruppen har regelmessige kliniske diskusjonsmøter der alle pasienter sarkomgruppen behandler multidisiplinært, drøftes.

Pasientene bør hospitaliseres i faste enheter der personell og støttepersonell har erfaring og kapasitet til å håndtere denne pasientgruppens spesielle utfordringer.

Regionsykehus

De fire regionsykehusene har hver sin sarkomgruppe som består av spesialister som har diagnostikk og behandling av sarkom som sin hovedoppgave

Sarkomgruppene

Sarkomgruppene er tverrfaglige og består av ortopeder, gastrokirurger, onkologer, radiologer, patologer, fysioterapeuter, sykepleiere og assosierte medlemmer med forskjellige spesialiteter. Diagnose og behandling for den enkelte pasienten blir som regel avgjort på ukentlige møter.

Sarkomgruppene har ansvar for å implementere og revidere nasjonale retningslinjer for sarkombehandling, delta i nasjonale og internasjonale studier, sørge for at alle sarkompasienter blir registrert i nasjonalt kvalitetsregister, sikre tilbakemelding og utdanning for henvisende institusjoner og samarbeidende nettverk.

Støtte utdanning av medisinske studenter, underordnede leger og fastleger i diagnose og behandling av sarkom samt initiere og utføre forskning for å øke kunnskapen om disse sjeldne lidelsene.

Nasjonal behandlingstjeneste

Regionsykehusene behandler de fleste sarkompasientene. Kirurgi ved bensarkomer er ytterligere sentralisert til Haukeland Universitetssykehus og Oslo Universitetssykehus (flerregional nasjonal behandlingstjeneste) som leverer årlig virksomhetsrapport til Helsedirektoratet.

Nasjonal kompetansetjeneste

Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet har ansvar for kompetansetjenesten som gir landsdekkende veiledning, informasjon og forskningsstøtte og leverer årlig rapport til Helsedirektoratet.

Nasjonalt kvalitetsregister

Alle sarkomsentrene har en elektronisk kvalitetsdatabase som driftes av Oslo Universitetssykehus. Det søkes i 2013 om at Kvalitetsregister for sarkomer får en nasjonal status i tilknytning til Kreftregisteret.

Norsk sarkomgruppe

består av leger, sykepleiere og annet helsepersonell fra de fire regionsykehusene samt representanter fra pasientforeningen. Gruppen avholder 1 – 2 møter hvert år og er ansvarlig for innholdet i Nasjonale retningslinjer.

Skandinavisk sarkomgruppe

Alle regionsykehusene er tilknyttet SSG (www.ssg-org.net) som har 1-2 møter i året og organiserer de fleste kliniske studiene for skandinaviske sarkompasienter.

Pasientforeningen Sarkomer

Sarkomer en landsdekkende støtteforening (<http://sarkomer.no/>) som er høringsinstans og har representanter i referansegruppene for kompetansetjenesten og behandlingstjenesten samt deltar i møtene i Norsk sarkomgruppe.

1.2 Pasientforening for sarkomer

Pasient- og likemannsorganisasjonen Sarkomer ble stiftet 1. oktober 2011. Foreningen ble stiftet fordi det var et behov for å ha en forening som kunne ta sarkomrammedes sak. Foreningen har 370 registrerte medlemmer. Sarkomer er for tiden eneste sarkompasientforening i Norden.

Foreningen er også en støtteforening fordi den skal ta pårørende og etterlattes interesser. Hensikten med foreningen er derfor å bedre sarkomrammedes velferd. Foreningen driver med alt fra informasjonsvirksomhet om sarkom, deltakelse i høringer og likemannsarbeid: En likemannstelefon for Sarkomer skal være i drift innen utgangen av juni 2013. Sarkomers likemann utøver telefonsjeneren og skal hjelpe og støtte brukerne av telefonen. Likemenn i Sarkomer er tidligere pasienter, pårørende og etterlatte. Foreningens styre teller 10 medlemmer; der tidligere pasienter teller fire representanter. Én pårørende er med i styret; tre etterlatte og to fagpersoner er også med i styret. Pasientforeningen samarbeider med Sarkomforum for sykepleie og fysioterapi, OUS, og Nasjonal kompetansetjeneste for sarkomer. Sarkomer sitter med en brukerrepresentant i Referansegruppen som er et nasjonalt styreorgan for sarkombehandlingen i Norge. Pasientforeningen arrangerer hvert år, sammen med Sarkomforum for sykepleie og fysioterapi og Nasjonal kompetansetjeneste, «Den store kule dagen», som er pasient/pårørende/etterlatte-arrangement der deltakerne får en hel dag med underholdning, foredrag og sosialt samvær med andre sarkomrammede. Dagens hensikt er å øke oppmerksomheten om sarkom. Lignende arrangementer er også holdt andre steder i Norge.

Et av de viktigste områdene for foreningen er å bidra til informasjonsflyten om sarkom, slik at fastleger raskere kan henvise ved mistanke om sarkom. Sarkomer skal også fremme rehabiliteringen av sarkompasienter og skal arrangere rehabiliteringstur våren 2014. Foreningen har egen nettside: www.sarkomer.no og egen facebookside. Sarkomer ble også assosiert medlem av Kreftforeningen 25. april 2013.

2 Epidemiologi

Sarkom er en sjelden krefttype og utgjør cirka 1 % av alle maligne svulster. I 2010 ble det i Norge diagnostisert 323 bløtvevssarkom og 49 bensarkom. Insidensen er svakt økende for bløtvevssarkom hos kvinner, ellers er insidensen stabil. Ca 0,8 % av alle kreftdødsfall i Norge er relatert til sarkom-diagnosen.

Alle tall oppgitt under er basert på Kreftregisteret sitt datamateriale. Et eget register for sarkomer i Skandinavia viser noe høyere antall for de fleste sarkom. Det skyldes at sarkom i dette særregisteret registreres mer nøyaktig opp mot organ-lokalisasjon i primærsituasjon, eller spesifikke grupperinger. Det er av den grunn vanskelig å få korrekte prevalens- og insidenstall for sarkom.

Sarkom; antall per år i Norge 2005-2010 (Kreftregisteret)

År	2006	2007	2008	2009	2010
Bløtvevssarkom	310	295	290	382	323
Bensarkom	34	36	39	53	49
Totalt	344	331	329	435	372

2.1 Bløtvevssarkom

Bløtvevssarkom opptrer i alle aldersgrupper, gjennomsnittsalder er cirka 60 år. Sykdommen forekommer noe hyppigere hos menn enn kvinner. Bløtvevssarkom kan oppstå hvor som helst i kroppen, men vanligste lokalisasjon er underekstremitetene, som utgjør cirka 45 % av tilfellene.

2.1.1 Bløtvevssarkom i ekstremitet og truncus

Bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus består av mange undertyper med en del fellestrekk, men forskjellig biologisk oppførsel. De typene som forekommer hyppigst er:

- liposarkom – malign tumor med fettdifferensiering
- pleomorft og spolcellet sarkom/malignt fibrøst histiocytom (MFH) – lite differensiert sarkom
- leiomyosarkom – malign tumor med glattmuskelcelledifferensiering
- synovialt sarkom – malign tumor med spolfornede og epiteloide celler

Andre typer som forekommer sjeldnere er angiosarkom, småcellet rundcellet sarkom (Ewings sarkom/PNET, rhabdomyosarkom, småcellet rundcellet desmoplastisk tumor,

mesenkymalt kondrosarkom), malign perifer nerveskjede tumor (MPNST), fibrosarkom og solitær fibrøs tumor/hemangiopericytom.

2.1.2 Bløtvevssarkom i abdomen og bekken

Bløtvevssarkom i abdomen og bekken utgjør cirka 25–30 % av alle bløtvevssarkom. De deles inn etter lokalisasjon:

- retroperitonealt
- intraabdominalt
- gynekologisk
- fremre bukvegg

Retroperitoneale sarkom

De vanligste sarkomtypene i denne regionen er de histologiske undergruppene liposarkom og leiomyosarkom. Andre histologiske undergrupper er pleomorft sarkom, malignt fibrøst histiocytom (MFH), fibrosarkom, solitær fibrøs tumor og malign perifer nerveskjedetumor. Retroperitoneale sarkom utgjør cirka 15 % av det totale antall bløtvevssarkom.

Intraabdominale sarkom.

Intraabdominale sarkom kan omfatte alle indre organer i bukhulen, som oftest mage-tarm kanal. De utgjør ca 10-15% av alle bløtvevssarkom. De vanligste histologiske undertypene er gastrointestinal stromal tumor (GIST) og leiomyosarkom.

GIST oppstår hvor som helst i mage-tarmkanalen, fra spiserør og ned til anus. I sjeldne tilfeller oppstår de utenfor mage-tarmkanalen, f.eks. i lomentet og retroperitonealt.

Fleire syndromer er knyttet opp til GIST:

- a) Carney triad syndrom: GIST i magesekk, paragangliom og pulmonar chondrom; rammer i alle aldre
- b) Type-1 neurofibromatose: hovedsakelig vill-type GIST hovedsakelig lokalisert i tynntarm
- c) Carney Stratakis: GIST og paragangliom, med mutasjoner av succinate dehydrogenase subunit B (SDHB), SDH subunit C (SDHC) og SHD subunit D (SDHD)

Gynekologiske sarkom

Gynekologiske sarkom rammer kvinner i alle aldre. Sykdommen utgjør 5 % av alle uterine kreftsykdommer. Gynekologiske sarkom forekommer i livmoren, og omfatter de histologiske undertypene leiomyosarkom (60%) og endometriestromasarkom. Andre typer kan forekomme i kombinasjon med adenocarcinom (carcinosarkom) eller adenom (adenosarkom).

Fremre bukvegg

Bløtvevssarkom i fremre bukvegg omfatter histologiske undertyper som liposarkom, synovialt sarkom. Fibrosarkom og dermatofibrosarkom protuberans (DFSP)

2.2 Bensarkom

Samlet forekomst av bensarkom er cirka 40 nye tilfeller i Norge per år. Sarkom i ben består av mange ulike varianter. Hyppigst forekommer:

- osteosarkom – malign tumor med bendifferensiering
- Ewings sarkom/PNET – utgår fra nevroektodermalt deriverte celler
- kondrosarkom – malign tumor med bruskdifferensiering

Andre sjeldne bensarkom er kordom, malignt fibrøst histiocytom (MFH) i ben, fibrosarkom, angiosarkom, leiomyosarkom, malign kjempecelletumor og adamantinom.

Osteosarkom forekommer hyppigst med 10–15 nye tilfeller hvert år. Sykdommen er vanligst hos unge i alderen 10–30 år, og gjennomsnittsalder ved diagnose er cirka 16 år. Osteosarkom forekommer oftere hos gutter enn hos jenter (2:1).

Kondrosarkom utgjør 5–10 av maligne bentumorer. Median alder på diagnosetidspunktet er 50 år. Sykdommen forekommer noe hyppigere hos menn enn hos kvinner(1,5:1).

Ewings sarkom utgjør cirka 5–10 nye tilfeller hvert år. Median alder er 14 år, og sykdommen forekommer svært sjelden > 40 år. Det er omtrent lik fordeling mellom kjønn.

2.3 Prognose

Fem års overlevelse for alle sarkomer er ca 50%, lik for begge kjønn (fig 1).

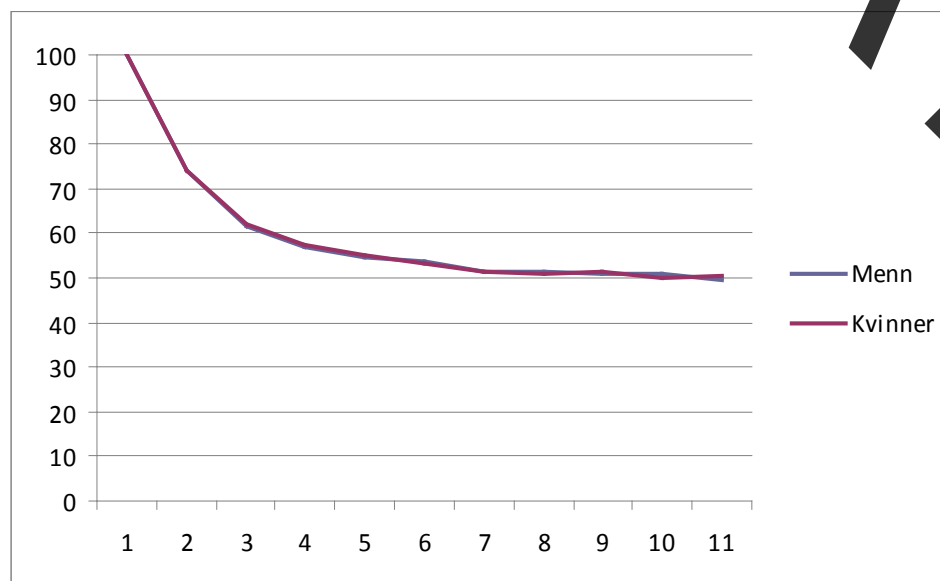


Fig.1 Overlevelse i prosent per antall år for alle sarkom, begge kjønn (Kreftregisteret 2007)

2.3.1 Overlevelse bløtvevssarkom

Fem års overlevelse for bløtvevssarkomer er ca 51% for menn, og 52% for kvinner (fig 2). Prognosen er avhengig av malignitetsgrad, histologisk type, tumorstørrelse, lokalisasjon, mikroskopisk vekstmønster, nekrose, karinnvekst og sykdomsutbredelse. Malignitetsgrad er en viktigere prognostisk faktor enn histologisk type. Ved metastaser er fem års overlevelsen på ca 15%.

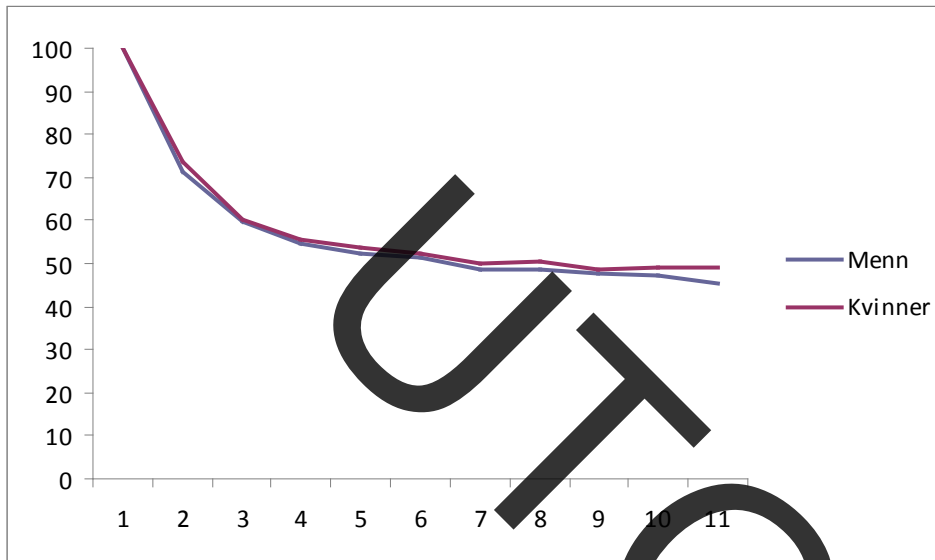


Fig. 2. Overlevelse i prosent per antall år for bløtvevssarkom, begge kjønn (Kreftregisteret 2007)

2.3.2 Overlevelse bensarkom

Fem års overlevelse for benvevssarkom er 64% for menn og 62% for kvinner (fig 3).

Ved osteosarkom med metastaser på diagnosetidspunktet er langtidsoverlevelse cirka 20%. Lunge- og skip-metastaser gir dårligere prognose.

Ved Ewings sarkom er langtidsoverlevelsen 30% ved lungemetastaser og < 10% ved skjelett- og lungemetastaser.

Ved kondrosarkom har kjemo- og stråleterapi liten effekt. Kirurgisk radikalitet er viktig for langtidsoverlevelsen som varierer mellom 30–70%.

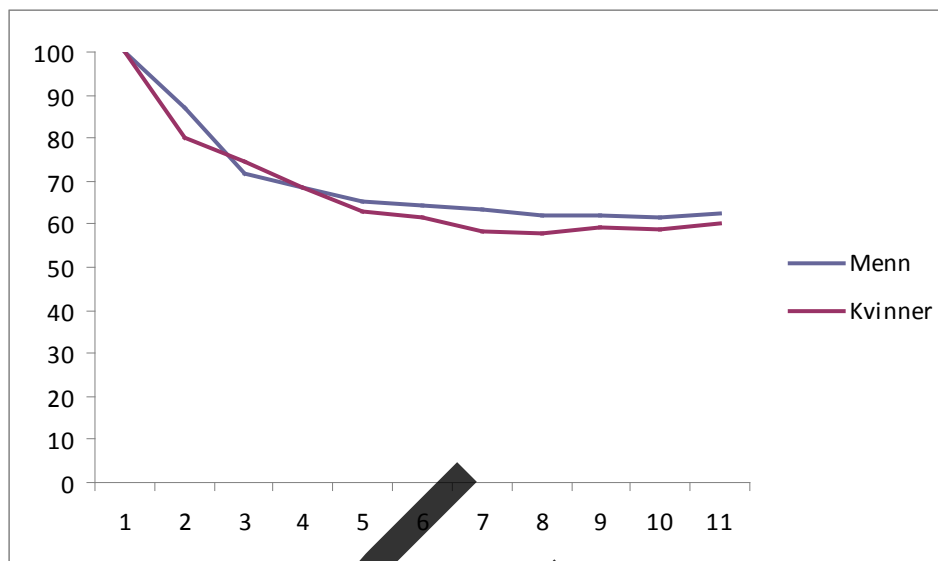


Fig. 3 Overlevelse i prosent per antall år for bensarkom, begge kjønn (Kreftregisteret 2007)

2.3.3 Sykdommer som gir økt risiko for sarkom

De fleste sarkom er spontane uten kjent årsak, men enkelte eksogene faktorer og predisponerende syndromer er assosiert med økt risiko for sarkomutvikling. Eksogene faktorer som ioniserende stråling kan gi sarkom (1). Eksponering for vinylklorid er assosiert med angiosarkom i lever (2).

Arvelige kimcellemutasjoner: Arvelige kimcellemutasjoner i kjente tumorsuppressorgener gir økt risiko for sarkom. En pasientrelatert predisponerende faktor er tidligere retinoblastom. Pasienter med hereditært retinoblastom har en økt risiko for å utvikle sarkom senere i livet, spesielt osteosarkom (3-5). Familiært retinoblastom er typisk bilateralt og er forårsaket av en mutasjon i kjønnscellene i *RB1* tumorsuppressorgenet. *RB1* er lokalisert på den lange armen på kromosom 13. Normale celler har to *RB1* alleler og begge må være inaktivert for tumorutvikling (6). Ved arvelig retinoblastom er det tilstrekkelig med bare en enkel spontan mutasjon i det resterende normale genet for at en tumor skal oppstå.

Li-Fraumeni-syndromet. Li-Fraumeni er et autosomt dominant syndrom. Dette er forårsaket av mutasjoner i suppressorgenet *TP53* i 70-75 % av familiene. Disse pasienter har økt insidens av ulike typer svulster som brystkreft, osteosarkom, bløtvevssarkom, hjernesvulster, binyrebarkcarcinom og leukemi (6-15). Kreft hos Li-Fraumeni-pasienter debuterer tidligere enn hos tilsvarende ikke-syndrom-assosierte cancere, og de har høy forekomst av metakron cancer, med høy frekvens gjennom hele livet (14).

Nevrofibromatose: Opp til halvparten av maligne perifere nerveskjedesvulster (malignt schwannom) sees hos pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) (16;17). NF1 er en autosomal dominant sykdom med stor grad av penetrans. Halvparten av sykdomstilfellene vil allikevel oppstå etter spontane mutasjoner. Dette skjer i *NF1* genet som er et

tumorsuppressorgen lokalisert på kromosom 17.

Benigne benlidelser: Enkelte benlidelser som enkondromatose (Olliers sykdom og Mafuccis syndrom), multiple osteokondromer og Pagets sykdom gir økt risiko for bensarkom (18-22).

2.3.4 Stråleindusert sarkom

Sekundær malignitet kan ha flere årsaker, men stråleindusert sarkom (SIS) er en sjelden, men alvorlig komplikasjon etter strålebehandling (23-25). De kriterier som oftest benyttes for definisjon av stråleindusert sarkom er (25-27):

- Strålebehandling skal være gitt og sarkomet skal ha oppstått i strålefeltet.
- Det skal ikke foreligge holdepunkter for at sarkomet var tilstede før strålebehandling.
- Sarkomet skal være diagnostisert etter en latenstid av ca to år.
- Sarkomet skal morfologisk være bekreftet og være av en annen histologisk type enn primærtumor.

Visse svulster, slik som retinoblastom, er assosiert med en relativt høy frekvens av sekundærsvulster, uavhengig om det er gitt strålebehandling eller ikke, men de stråleinduserte oppstår gjerne etter en kortere latenstid enn de ikke stråleinduserte (5;25).

SIS utgjør ca 2.5 – 5.5 % av sarkomsvulstene (23;25;28;29). Latenstiden etter strålebehandling er median ca 14 år (fra 2-60 år) (30). De vanligste primærsvulster pasienten fikk strålebehandling for er mamma-carcinom, gynekologiske karsinom, testiscancer, retinoblastom og malignt lymfom. De hyppigste histologiske diagnoser av SIS er malignt fibrøst histiocym (MFH), osteosarkom, angiosarkom og malign perifer nerveskjedetumor. Det er uvanlig å se liposarkom og sarkomer med patognomoniske kromosomtranslokasjoner for eksempel småcellet rundcellet sarkom synovialt sarkom eller gastrointestinal stromal tumor. Prognosen er dårlig med median overlevelsestid varierende fra 12 til 48 måneder etter at SIS er diagnostisert (25,31-35), men hvis pasienten oppnår kirurgisk remisjon ved initial behandling har pasienten lik prognose som sporadiske sarkom. Negative prognostiske faktorer for overlevelse er manglende komplett kirurgisk remisjon ved initial behandling, metastaser ved diagnosetidspunkt, påviste tumornekroser, lokalisasjon sentralt og stor tumorstørrelse (30).

Anbefaling:

Stråleindusert sarkom behandles etter de samme retningslinjer som sporadiske sarkom.

3 Henvisningsrutiner

3.1 Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i trunkus og ekstremiteter

Bløtvevssarkom i trunkus og ekstremiteter debuterer oftest som en smertefri kul eller hevelse som kan forveksles med et meget stort antall benigne tilstander, både av pasienten selv og av lege. Riktig og rask behandling vil avhenge av at de maligne svulstene siles ut ved klinisk undersøkelse og bildediagnostikk, og henvises urørt videre. For å oppnå dette, er det nødvendig å vurdere og utrede en rekke tilstander som i ettertid viser seg å være benigne. Forsøk på å fjerne svulsten eller å ta biopsi med kniv eller nål, kan spre tumorceller. Dette vil kunne komplisere senere kirurgi, og redusere muligheten for optimal behandling.

Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) har vedtatt kliniske retningslinjer for hvilke pasienter med ekstremitets- og trunkuslokaliserte svulster som skal henvises til sarkomgruppe uten forutgående biopsi eller kirurgi. Disse retningslinjene er i tråd med internasjonal konsensus (36-40):

- Alle dype svulster uansett størrelse
- Alle subkutane svulster klinisk > 5 cm
- Svulster med annen grunn til malignitetsmistanke (tilbakefall etter tidligere kirurgi, rask vekst eller smerter)

Bakgrunnen for retningslinjene er at det ved alle palpable kuler og klumper i bløtdeler er et forhold mellom benigne og maligne svulster på ca 250:1. Hvis utvalget begrenses til dype, store og klinisk malignitetssuspekterte svulster, vil forholdet reduseres til ca 10:1. (Følges retningslinjene for henvisning, vil svært få maligne svulster falle utenfor).

MR er den beste bildediagnostiske metoden for utredning av bløtvevssvulster (41;42). Ved dype svulster, ved store subkutane eller klinisk malignitetssuspekterte svulster er det indikasjon for MR. En tumor som klinisk måles til 5 cm, vil på MR oftest være ca 4 cm.

MR er velegnet til å identifisere subkutane svulster som representerer lipomer. Subkutane lipomer diagnostisert med MR kan behandles ved lokalsykehus uten ytterligere vevsdiagnostikk dersom det er klinisk indikasjon. Dette gjelder også subcutane lipomer som er større enn 5 cm

MR kan identifisere de subkutane svulstene under 5 cm som ikke representerer lipomer. MR-undersøkelsen skal vurderes ved sarkomsenter selv om tumor er liten. Videre kan MR karakterisere de dyptliggende svulstene. Pasienter med dyptliggende svulster skal henvises videre til sarkomsenter og bildene vurderes der, uansett MR-funn. MR-undersøkelsens diagnostiske verdi avhenger av teknisk kvalitet,

undersøkellesprotokoll med relevante serier for å kunne karakterisere vevet, og riktig tolkning av bildene. Siden bløtvevssarkomene er sjeldne og kan ha variabelt radiologisk utseende, er det risiko for feiltolkning i forhold til andre tilstander enn malign tumor (cyste, hematom, muskelruptur, betennelse, abscess, godartet svulst osv) (41-44). Terskelen må derfor være lav for henvisning videre til tverrfaglig vurdering hvis MR bildene viser noe annet enn subkutant lipom. Utenfor sarkomsenter er det viktigste å oppdage tumor og utrede den tilstrekkelig for henvisning videre (MR er ofte tilstrekkelig, biopsi skal ikke utføres). På sarkomsenter vil behovet for ytterligere bildediagnostikk og vevsdiagnostikk vurderes og undersøkelsene skreddersys etter tumors lokalisasjon og hvilken type behandling som er aktuell.

Anbefalinger:

- **Ved store overfladiske, alle dype og ellers cancersuspekter bløtvevssvulster i ekstremiteter og trunkus skal pasienten i følge kliniske retningslinjer henvises til vurdering ved sarkomsenter.**
- **MR utføres før henvisning. MR-verifiserte subkutane lipomer kan håndteres ved lokalsykehus uansett størrelse. Subkutane svulster som ikke har utseende som lipomer på MR, og alle dyptliggende svulster, skal henvises til sarkomsenter.**
- **Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi.**

3.2 Henvisningsrutiner for bensvulster

Siden bensarkom er sjeldne, vil symptomer og funn fra muskel-skjelettsystemet i de aller fleste tilfeller ha annen årsak. Smerter er det vanligste symptom ved bensarkom, men symptomene kan i begynnelsen være vage, og ofte mangler spesifikke funn ved første kliniske undersøkelse. Diagnosen kan derfor sjelden stilles på bakgrunn av klinikk alene, men avhenger av at det rekvireres relevant bildediagnostikk.

Det finnes ikke spesifikke kriterier for hvilke tilstander i ben som skal henvises til vurdering ved sarkomsenter på samme måte som for bløtvevssvulster. Generelt kan følgende anbefalinger angis (36;45-47):

- Ved smerter fra skjelettet (trunkus, ekstremiteter), palpabel kul og / eller annen suspekt klinikk skal det være lav terskel for henvisning til røntgenundersøkelse.
- Ved mistanke om patologisk fraktur skal pasienten umiddelbart henvises til røntgen.
- Ved suspekt røntgenfunn, som uskarpt avgrenset osteolyse, destruksjon av cortex, periostreaksjon eller patologisk fraktur, skal pasienten henvises til sarkomgruppe.
- Ved negativt røntgenfunn og persisterende symptomer må det gjøres ny klinisk vurdering. Røntgen bør gjentas, eventuelt suppleres med MR.
- Ved minste mistanke om bensvulst skal bildene granskes av radiolog på sarkomsenter.

En rekke patologiske tilstander i ben kan ligne bensarkom. I mange tilfeller kan diagnosen avklares ved at bildene vurderes ved sarkomsenter sammen med relevante kliniske opplysninger. Benigne tilstander kan i mange tilfeller deretter tas hånd om av

primærhelsetjenesten eller lokalsykehus.

Mange pasienter henvises til MR uten forutgående røntgenundersøkelse. Til tross for økende tilgjengelighet på MR undersøkelser er det ofte lang ventetid. Røntgen er imidlertid den enkleste, minst ressurskrevende og lettest tilgjengelige undersøkelsen for påvisning av patologi i skjelettet. Ved mange benlesjoner vil røntgen være den avgjørende modaliteten i diagnostisk avklaring (48;49).

De fleste bensarkom er synlig på røntgen når tumor gir symptomer, men kan overses eller forveksles med benigne tilstander. Standard MR-protokoller som benyttes ved generell utredning av ben- og leddsmerter er mer spesifikt innrettet på leddundersøkelse og sjelden tilstrekkelige til tumordiagnostikk. Det er dermed flere kilder til forsinket diagnostikk, både klinisk og radiologisk.

Ved mistanke om bensarkom er det mest hensiktsmessig at utredningen gjøres ved, eller etter konferanse med det sykehus som skal behandle pasienten. Biopsi skal planlegges i samarbeid med den ortoped som skal utføre det endelige kirurgiske inngrepet, siden biopsikanalen alltid skal fjernes sammen med tumor. Det er vesentlig at man unngår å kontaminere de strukturer som skal brukes til rekonstruksjon eller er viktige å bevare av annen grunn (50). Pasienten skal derfor henvises uten forutgående biopsi.

Anbefalinger:

- **Ved klinisk mistanke om mulig bensvulst skal det være lav terskel for utredning med røntgen, og lav terskel for å sende bilder til vurdering i sarkomgruppe.**
- **Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi.**
- **Preoperativ utredning skal gjøres i samarbeid med eller ved den institusjonen som skal behandle pasienten.**

3.3 Henvisningsrutiner for sarkom i abdomen

Se kap. [6.1.3 - 6.1.5.](#)

3.4 Henvisningsrutiner for sarkom hos barn

Se kap. [6.4.3.](#)

3.5 Henvisningsrutiner for gynekologisk sarkom

Se kap. [6.5.3.](#)

4 Forløpstider

Forløpstid beskriver når de forskjellige elementer i et utrednings- og behandlingsforløp senest bør starte etter at spesialisthelsetjenesten har mottatt en henvisning.

Forløpstidene er normerende og førende for helseforetakenes organisering og logistikk, og et budskap om hva pasienter med kreft generelt bør forvente av tidsforløp for de ulike ledd i helsehjelpen. Forløpstidene er imidlertid ikke en ny pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester.

Målsetningen med innføringen av forløpstidene var at 80 prosent av pasientene kom innenfor de foreslåtte forløpstidene. I løpet av 2015 vil Pakkeforløp for kreft, inkludert diagnosespesifikke forløpstider, bli innført for pasienter med sarkom. Pakkeforløpet vil erstatte de normerte forløpstidene på 5, 10 og 20 dager som beskrevet i punktene 4.1- 4.3 nedenfor, og som gjelder per i dag. Når Pakkeforløpet for sarkom implementeres, vil nye diagnosespesifikke forløpstider bli besluttet, og handlingsprogrammet vil bli endret på dette punktet.

Innen de fleste kreftformer vil det imidlertid variere hvor aggressiv kreften er og det vil derfor alltid være variasjoner i hastegrad til behandling. Det er behandlende lege/behandlingsteam som må vurdere hva som er medisinsk forsvarlig helsehjelp i det enkelte tilfelle og om pasienten for eksempel trenger raskere behandling enn de normerte forløpstidene.

Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normerende forløpstid for oppstart av første behandling. Dette gjelder spesielt innen noen kreftformer for pasienter med uklare symptomer og uavklarte tilstander.

Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

4.1 Vurdering av henvisning: 5 virkedager

Målsetningen er at henvisningen skal være vurdert av spesialist innen 5 virkedager fra spesialisthelsetjenesten har mottatt henvisningen.

4.2 Oppstart utredning: 10 virkedager

Målsetningen er at utredning i spesialisthelsetjenesten skal være påbegynt innen 10 virkedager fra mottatt henvisning.

4.3 Oppstart behandling: 20 virkedager

Målsetningen er at første behandling skal starte innen 20 virkedager fra mottatt

henvisning.

U
T
G
A
T
T

5 Diagnostisering

5.1 Symptomer og funn

Bløtvevssarkomer debuterer ofte som en synlig eller palpabel hevelse uten smerter. Bensarkomer debuterer derimot oftest med smerter mens palpasjonsfunnene kan være sparsomme. Sarkom gir sjelden forandringer i vanlige laboratorieprøver.

5.1.1 Bløtvevssvulster i ekstremitet og trunkus

Bløtvevssvulster kan forekomme i alle aldre. Det vanligste er at pasienten merker en kul, men oftest ingen smerter. Smerter oppstår først hvis tumor blir så stor at den påvirker omgivende vev, som nerver eller blodårer. Svulster som sitter dypt i låret eller i seteregion kan bli store før de oppdages.

Det kan være vanskelig å skille klinisk mellom overfladiske og dype svulster. En dyp svulst vil kunne føles hardere når omgivende muskel kontraheres. En overfladisk svulst vil ofte kunne beveges i forhold til underliggende fascie og muskulatur selv når muskelen kontraheres. En malign svulst vil ofte være hardere enn en benign, men dette er ikke noen absolutt sannhet. Både maligne og benigne svulster kan vokse. Man kan altså klinisk ikke skille mellom maligne og benigne svulster.

Anbefalinger:

- **Bløtvevssvulster kan oppstå i alle aldre og gir sjelden mye smerter.**
- **Klinisk kan det være vanskelig å skille mellom maligne og benigne svulster.**
- **Ved mistanke om bløtvevssvulst bør man gjøre MR undersøkelse og ved mistanke om malignitet henvise videre til sarkomsenter.**

5.1.2 Bensvulster

Osteogent sarkom oppstår hovedsakelig hos barn og unge voksne, men kan også forekomme hos eldre. Tumor er oftest lokalisert til metafysen av lange rørknokler med hovedvekt rundt kne og skulder. Det er ikke sjelden at disse pasientene har gått med smerter i lang tid før diagnosen blir erkjent. Smertene oppfattes ofte som "voksesmerter", senebetennelser eller idrettskader. Smerter som ikke går over i løpet av noen uker bør utredes videre med røntgen.

Ewing sarkom kan forekomme hos barn, men oppstår hovedsakelig hos ungdom og unge voksne og svært sjelden hos pasienter over 40 år. Tumor er oftest lokalisert i diafysen av lange rørknokler, men forekommer også i det aksiale skjelettet (bekken og ryggsøyle). Hos noen pasienter er CRP forhøyet. Dette kan mislede kliniker til å tro at pasienten har osteomyelitt. I slike tilfeller er videre utredning med billeddiagnostikk nødvendig.

Kondrosarkom oppstår hovedsakelig hos voksne og forekommer svært sjelden før

skjellettmoden alder. Kondrosarkom er ofte lokalisert i bekkenet eller lårben nær hofteleddet, men forekommer også i ryggstøyle og overarmsben.

Pasienter med bensarkom har som regel smerter i den affiserte knokkelen. Smertene tiltar gjerne etterhvert som svulsten vokser. Smertene går da gjerne fra å være belastningsrelaterte til å bli hvile- og nattesmerter. Knokkelstrukturen der et bensarkom sitter blir svekket og det kan oppstå brudd gjennom ved minimale traumer (patologisk fractur). Bensarkomer kan noen ganger debutere med en slik patologisk fraktur. Det er angitt at dette skjer hos cirka 20 % av pasientene med maligne benlesjoner. Patologiske brudd må utredes med tanke på bakenforliggende sykdom før operativ behandling av bruddet. Se eget avsnitt om biopsi teknikk.

Anbefalinger

- **Bensarkomer gir smerter og er ofte synlig på vanlig røntgenundersøkelse.**
- **Hvis symptomene ikke går over på forventet tid bør røntgenundersøkelse og en MR bør utføres eventuelt gjentas.**
- **Patologiske brudd må utredes med tanke på bakenforliggende sykdom før operativ behandling.**

5.1.3 Sarkom i abdomen og bekken

Se kap. [6.1.3 – 6.1.5](#).

5.1.4 Sarkom hos barn

Se kap. [6.4](#).

5.1.5 Gynekologisk sarkom

Se kap. [6.5](#).

5.2 Bildediagnostisk utredning

5.2.1 Radiologisk utredning av bløtvevssvulster i ekstremitet og trunkus

Det mangler eksakte radiologiske kriterier for å skille mellom maligne og benigne bløtvevssvulster (42;44;51-53) bortsett fra benigne subkutane lipomer som kan identifiseres ved adekvat utført MR. Med erfaring kan radiologen i mange tilfeller gi en godt begrunnet og ganske sikker tentativ diagnose, men patologen har det siste ordet. Ideelt sett skal alle bløtvevssvulster som ikke er sikre lipomer, verifiseres ved punksjon til cytologi, eventuelt histologi, før kirurgi. Uavhengig av tentativ diagnose skal dype og store svulster alltid henvises videre i henhold til kriteriene beskrevet under punkt 4.1.

MR er den overlegne metoden i utredning av bløtvevssvulster (41;42;54). Andre metoder er aktuelle som supplement, eller ved kontraindikasjon mot MR.

Ultralyd: Billig, rask og lett tilgjengelig. Ultralyd er imidlertid uegnet som eneste

diagnostiske modalitet ved bløtvevssvulster, mest fordi den ikke er pålitelig til å skille mellom forskjellige vevstyper (55;56). Ultralyd kan være en nyttig problemløser ved usikre MR- eller CT-funn, kan fastslå om det foreligger en reell lesjon ved palpasjonsfunn, og kan vise svulstens relasjon til muskelfascie. Ultralyd er viktig som veileder for nålebiopsi. Generelle retningslinjer for biopsi må følges.

Røntgen: Gir lite informasjon om bløtvev, men kan være aktuelt ved store og dype svulster på ekstremitetene, og for å kartlegge benaffeksjon. Gir pekepinn om spesifikk diagnose i enkelte tilfeller, f.eks. flebolitter ved hemangiom/vaskulær malformasjon, ringformet forbening ved myositis ossificans (41;42).

Angiografi: Gir sjelden tilleggsinformasjon av betydning for behandlingsvalg. Angiografi er dårligere enn MR for fremstilling av tumors relasjon til kar (viser lumen, ikke ytre del av karveggen), og gir dårlig fremstilling av tumormarginer. Angiografi har ingen plass i rutineutredningen, kun etter individuell vurdering ved konkret problemstilling (for eksempel vurdering av embolisering før operasjon).

CT: Når MR ikke er tilgjengelig, eller ved kontraindikasjon mot MR. Kan gi tilleggsinformasjon i utvalgte tilfeller og i spesielle lokalisasjoner etter individuell vurdering.

MR: Ved bløtvevssvulster er god MR-undersøkelse en nødvendig forutsetning for planlegging av videre behandling (41;42).

Fremstilling av tumors nøyaktige anatomiske lokalisasjon er nøkkelen til tumorfri margin ved kirurgi. MR kan vise utbredelse i forhold til kar/nerver, omgivende bløtdeler, ben, ledd. God bløtdelsfremstilling kan i de fleste tilfeller differensiere mellom variabelt tumorvev, cystiske områder, reaktive forandringer (hyperemi/ødem), nekrose og blødning, og styre biopsi til de områder av tumor hvor det er størst sjanse til å få representativt materiale.

Forutsetningen for å kunne bruke en MR-undersøkelse til tumor diagnostikk er at den er teknisk adekvat og inneholder relevante sekvenser. Det finnes et meget stort spekter av mulige pulssekvenser. Hjørnesteinen er fortsatt de basale konvensjonelle spinnekk T1 og væskesensitive sekvenser i konvensjonelle anatomiske plan. Undersøkelsen må som et minimum omfatte de basale sekvenser for vevskarakteristikk og anatomisk oversikt.

Erfaringsmessig er svært mange MR-undersøkelser gjort utenfor tumorsenter av utilfredsstillende kvalitet for sarkomdiagnostikk. Det kan dreie seg om for dårlig oppløsning i bildene for vurdering av detaljer, for stort eller for lite synsfelt, eller sekvensvalg som ikke tillater differensiering mellom fett og vann, cyste og solid tumor. Dette til tross for at det ofte tas svært mange serier.

Som basal tumorprotokoll anbefales T1 og STIR (eller annen vannsensitiv, fettsupprimert serie) oversiktserier med stor FOV i lengdeplan; vanligvis coronal, eventuelt sagittal, hvis det vurderes som bedre egnet ut fra tumors beliggenhet. Spinnekkbasert T1- og T2 uten fettsuppresjon i aksialplan med mindre FOV, men dekkende aktuelle lesjoner og de samme snitt T1-vektet med fettsuppresjon og i.v.kontrast (41;42). Disse fem seriene er ofte tilstrekkelig som preoperativ utredning. Funksjonell MR blir stadig mer benyttet i tumorutredning. Dynamiske kontrastserier med perfusjon, MR angiografi og diffusjon erstatter ikke morfologiske serier, men er kun supplerende opptak som eventuelt kan gi verdifull tilleggsinformasjon om vaskularisering og cellularitet, og om behandlingsrespons.

Som konklusjon er god anatomisk fremstilling og vevsdifferensiering det viktigste ved MR av bløtvevssvulster. Prinsipielt stiller MR ingen histologisk diagnose, og i de fleste tilfeller må bildeutredningen kompletteres med nålebiopsi.

Utredning av bløtvevssarkom med henblikk på metastaser:

Vanligst er hematogen spredning til lunger og eventuelt skjelett. Enkelte tumortyper har større tendens til lymfeknutemetastaser (synovialt sarkom, rhabdomyosarkom). Metastaseutredning består av CT thorax. Liberal indikasjon for CT abdomen og bekken, spesielt ved tumor på underekstremiteter. For øvrig avhengig av klinikk. Nukleærmedisinsk utredning omtales separat.

5.2.2 Radiologisk utredning av bensvulster

"State-of-the-art" i utredningen av bensvulster i ekstremiteter er røntgen og MR, som kompletterer hverandre (48;57;58). Ved mange benigne lesjoner er røntgen tilstrekkelig utredning, mens MR alltid skal ledsages av konvensjonelt røntgenbilde. I andre lokalisasjoner enn ekstremiteter er CT ofte nødvendig i stedet for røntgen, se under.

Røntgen: Viser skjelettets kalkholdige komponent (knokkelstruktur) og annet kalkholdig vev, men ikke bløtvev og benmarg. Røntgen gir viktig informasjon om vekstmønster og reaksjon fra periost og benvev, og gir beste pekepinn om diagnose. Tidlig i forløpet av et bensarkom kan funnene være beskjedne. For å oppdage en tumor i så tidlig stadium som mulig, er det viktig at bildene granskes med denne muligheten for øyet. Av pasienter som får påvist en malign bentumor, har inntil en fjerdedel tatt et røntgenbilde tidlig i forløpet som er beskrevet negativt, men der tumor retrospektivt var til stede (45;46). Bildene må spesifikt granskes med henblikk på uregelmessig knokkelstruktur og avgrensning, periostreaksjon, erosjon eller destruksjon av cortex, bløtdelshevelse med eller uten kalk.

CT: Bedre alternativ enn røntgen for fremstilling av knokler som er vanskelige å vurdere på røntgenbilder (bekken, sakrum, sternum, virvler). Viser kortikalt gjennombrudd og detaljer i knokkelstruktur, samt utseende og eksakt lokalisasjon av forkalkninger og forbeninger. Dette er spesifikk tilleggsinformasjon til MR (59;60). Indikasjon vurderes individuelt.

Når CT er supplement til MR, er det oftest tilstrekkelig med benalgoritme og serie uten intravenøs kontrast. Hvis MR ikke utføres (på grunn av kontraindikasjon eller andre forhold), må CT også gi svar på utbredelse i benmarg, omgivende bløtdelstumor, vaskularisering og relasjon til nerver/kar/muskulatur/fascie. Det krever bilder uten og med kontrast, eventuelt i flere faser, og rekonstruksjon i flere plan.

CT-veiledet biopsi er godt egnet ved benlesjoner. Generelle retningslinjer for biopsiering må følges.

MR: MR fremstiller skjelettets bløtdelskomponent og er ved adekvat sekvensvalg alle andre metoder overlegen i bedømmelse av benmarg (57;59). Stor kontrast mellom normal fettholdig benmarg og tumorvev (T1-vektede bilder) gir utmerket fremstilling av tumorutbredelsen i margrommet, uavhengig av om trabekelverket er destruert. Kan påvise skip-metastaser (separat tumormanifestasjon i samme margrom som hovedtumor) og eventuell intraartikulær tumorutbredelse. Coronal- og sagittalplan er best for vurdering av

utbredelse og lokalisasjon i knokkelens lengderetning, mens aksialplan er best for å skille anatomisk mellom tumor, ben, bløtvev (muskulatur, subkutis, hud) og kar/nerver.

Potensielt utmerket bløtvevskontrast, se under 5.2.1.

MR viser prinsipielt ikke knokkelstruktur eller bendestruksjon, bare indirekte, og er lite sensitiv og spesifikk for forkalkninger.

Ved mistanke om osteogent sarkom eller Ewing sarkom skal hele margrommet i lange rørknokler fremstilles, samtidig som det er nødvendig med best mulig detaljfremstilling av tumorområdet.

Samme basisprotokoll anbefales som for utredning av bløtvevssvulster(58): Coronal (evt sagittal) T1 og STIR. Aksial T2, Aksial T1 (uten fettsuppresjon, viktig for å identifisere fettsjikt). Aksial T1 med fettsuppresjon etter kontrast. Ved utredning på sarkomsenter må MR-protokollen tilpasses individuelt. Nøyaktig serievalg vil avhenge av tumors type og beliggenhet, og egenskaper ved MR-maskinen.

Angiografi: Sjelden aktuelt.

Ultralyd: Viktigst som veileder for biopsi. Ved benlesjoner forutsetter ultralydveiledet biopsi at det foreligger bløtdelskomponent eller defekt i cortex inn mot lesjonen. Riktig biopsitilgang vurderes på forhånd i hvert enkelt tilfelle i samråd med ortoped/kirurg.

Utredning av bensarkom med henblikk på metastaser.

Som hovedsak hematogen spredning til lunger og eventuelt skjelett. CT thorax gjøres med henblikk på lungemetastaser. Ved Ewing sarkom er det aktuelt med MR av sentral benmarg (columna og bekken). For øvrig avhengig av kliniske funn / symptomer. Nukleærmedisinsk utredning omtales separat.

Anbefalinger:

- **MR er den foretrukne metoden til påvisning og utredning av bløtvevssvulster, og er vesentlig i preoperativ utredning av bløtvevssarkom. Ved kontraindikasjon mot MR gjøres CT.**
- **CT, røntgen, ultralyd og angiografi kan være aktuelle som supplement til MR etter individuell vurdering.**
- **Ultralyd kan påvise tumor og være veileder for biopsi, men er utilstrekkelig som eneste preoperative bildefremstilling av bløtvevssarkom.**
- **Generell metastaseutredning ved bløtvevssarkom består av CT thorax. Andre undersøkelser er aktuelle i tillegg, avhengig av tumors histologi og spredningsmønster.**
- **Røntgen er den primære undersøkelsen til påvisning og utredning av bensvulster i ekstremitet. Bensvulster i trunkus krever oftest CT i stedet for røntgen.**
- **MR er aktuelt som supplement i mange tilfeller, og er nødvendig i preoperativ utredning av bensarkom. Hele margrommet skal dekkes ved mistenkt osteosarkom og Ewing sarkom, for påvisning av skip-metastaser. Ved kontraindikasjon mot MR gjøres CT.**
- **Generell metastaseutredning ved bensarkom består av CT thorax og skjelettscintigrafi.**
- **For både bensarkom og bløtvevssarkom som behandles i henhold til internasjonale**

protokoller er krav til bildeutredning og kontroll spesifisert i protokollteksten.

5.2.3 Radiologisk utredning av abdominale sarkom

Se kap. [6.1.3](#).

5.2.4 Radiologisk utredning av sarkom hos barn

Se kap. [6.4.3 – 7.4.4](#).

5.2.5 Radiologisk utredning av gynekologisk sarkom

Se kap. [6.5.3](#).

5.2.6 Nukleærmedisinsk utredning av sarcomer (bløtvev og ben) Positron Emisjonstomografi (PET)

PET i utredning og oppfølging av sarkomer i bløtvev¹ og ben vil her bli diskutert samlet. PET med integrert CT (PET/CT) er forholdsvis ny modalitet som har gjennomgått en meget rask teknologisk utvikling siden den ble introdusert i 2000. Modaliteten baseres på molekylær og funksjonell avbildning. Den integrerte CT benyttes til attenueringskorreksjon², anatomisk koregistrering og diagnostisk informasjon. CT kan utføres som lavdose CT, og diagnostisk CT med kontrast kan utføres som en integrert del av undersøkelsen der CT i tillegg til PET er indisert.

Det mest brukte radiofarmakon (tracere) er fluor-18 merket deoksyglukose (2-deoksy-2-[18F]-fluoro-D-glukose; FDG). FDG er en glukoseanalog hvor positronemitteren ¹⁸F erstatter hydroxylgruppen i glukosemolekylet. FDG tas opp av celler med høy glukoseomsetning, noe som karakteriserer de fleste cancerceller. Andre PET tracere tilgjengelig i Norge aktuelle for sarkomer er [18F]-NaF for påvisning av bentumores og benmargsmetastaser fra bløtvevssarkomer. Andre PET-tracere vil ikke bli omtalt.

Generelt bemerkes at nettopp fordi sarkomer er en svært heterogen kreftgruppe og er en relativt sjelden cancertype, foreligger det få homogene prospektive undersøkelser for evaluering av nytteverdien av PET/CT. De fleste undersøkelser er retrospektive og omfatter relativt små populasjoner.

Fordeler med PET/CT

1. Evaluering av hele kroppen og oppnå tilleggsinformasjon om evt. fjernmetastaser er enkelt og raskt med mindre strålebelastning (enn diagnostisk fulldose CT).
2. Opptak av FDG og avbildingen blir ikke forstyrret av metallimplantater, som ikke sjelden foreligger hos den aktuelle pasientgruppen.

¹ Inkl: ekstremitet og trunkus, GIST, viscerale, gynekologiske og retroperitoneale sarkomer, GCT og malign GCT

² korrigerer for forskjeller i attenuering av fotonene.

3. Måling av opptaksintensitet (SUV*³ målinger) kan gi verdifull informasjon om tumorkarakteristikk og behandlingsrespons.

Begrensninger ved PET/CT :

1. Dårligere bildeoppløselighet enn CT og MR.
2. Traceropptak i små lesjoner underestimeres.
3. Enkelte sarkomer viser ikke høyt tracer opptak: Studier viser at grad av FDG opptak i sarkomer avhenger av histologisk grad (61). En studie med 109 høygradig bløtvevssarkomer (FNLCG grad 2-3) i ekstremitet og trunkus viste at 98% av primære tumores viste høyt FDG opptak (62).
4. Infeksjoner, inflammatoriske prosesser og særlig granulomatøse sykdommer kan også vise dels meget høyt opptak av både FDG og andre tracere og kan gi tolkningsproblem.

Primær utredning av ben- og bløtvevssarkom med PET/CT

T-klassifisering: PET/CT har liten plass i T staging av allerede diagnostisert ben- eller bløtvevssarkomer. PET/CT kan brukes som tilleggsundersøkelse når andre modaliteter (CT, MR) ikke gir tilfredsstillende informasjon. Rutinemessig bruk anbefales ikke. Dersom PET skal brukes til responseevaluering etter cytostatika eller strålebehandling, er baseline PET/CT nødvendig for å bekrefte at tumor er FDG avid, og baselineundersøkelse er nødvendig for sammenligning.

N-klassifisering: PET/CT kan være nyttig som tilleggsundersøkelse dersom andre modaliteter gir usikre resultat. Nyten av PET/CT til N-klassifisering er fortsatt under diskusjon. Falsk positive resultater - oftest grunnet opptak i inflammatorisk vev og underestimert opptak i små lesjoner - gjør at rutinemessig bruk av PET/CT ikke anbefales for N staging.

M-klassifisering: PET/CT har høy sensitivitet og spesifitet for påvisning av fjernmetastaser fra middels til høygradige ben- og bløtvevssarkomer (61;63) og anbefales som rutineundersøkelse (64;65). Children's Oncology Group (COG) Bone Tumor Committee anbefaler FDG PET/CT ved initial utredning av osteosarcom og Ewing sarkom hos barn før behandlingstart (66). PET/CT kan hjelpe avgjørelsen om kirurgisk behandling hvor påvisning av metastaser kan hindre unødvendig aggressiv kirurgi (67).

PET/CT utføres som en helkroppsundersøkelse (vertex-lår), med minimal økende strålebelastning kan undersøkelsen utvides for å inkludere under- og overekstremiteter. Dette er en fordel spesielt når det gjelder ben- og bløtvevssarkomer i ekstremitet og trunkus.

I fremtiden kan PET/CT (med diagnostisk CT) og PET/MR evt. begge undersøkelser med pustegating bli den primære diagnostiske modaliteten i initial utredning av sarkomer alene. Foreløpig er ikke bruken av PET/CT alene anbefalt under initial

³ *SUV: standardized uptake value. Mål av opptaksintensitet vev. Decaykorrigert.

utredning av sarkomer.

Responseevaluering med PET/CT

Flere studier og internasjonale retningslinjer anbefaler bruken av PET/CT ved responseevaluering både for bløtvevs- og bensarkomer (66-68). Vurdering av tidlig terapierespons (interim PET) og skille mellom viabelt og ikke viabelt tumorvev kan være en utfordring ved CT og MR fordi mange lesjoner ikke viser størrelsesreduksjon tidlig under eller selv etter vellykket terapi. PET/CT er en verdifull undersøkelse for responseevaluering av terapi som ofte viser tidlig endring i tumormetabolismen under behandling (67). Childrens Oncology Group (COG) Bone Tumor Committee anbefaler FDG PET/CT til reponseevaluering etter avsluttet kjemoterapi for osteosarcoma og Ewing sarcom, eller tidligere under behandlingen hvis nye symptomer eller patologisk funn ved andre modaliteter oppstår eller påvises. Forutsetningen er høyt opptak i primærtumor og metastaser ved baseline PET/CT (66). Bruk av PET/CT for tidlig evaluering av terapierespons (interim PET) har vist seg å være nyttig ved en rekke cancere, men det foreligger begrenset evidens for rutinemessig bruk av interim PET ved sarkomer.

Utredning av ben- og bløtvevssarkomer med henblikk på lokalt residiv

Avbildning av økt glukoseomsetning med FDG PET/CT gir en unik mulighet til å avdekke viabelt tumorvev i restlesjon. Avbildningen blir ikke forstyrret av metallimplantater og forandret anatomi (65;67).

PET/CT er likevel ikke anbefalt som rutineundersøkelse for oppfølging av ben- og bløtvevssarkomer. Utredning ved mistanke om lokalt residiv starter med radiologisk egnet modalitet. PET/CT kommer som tilleggsundersøkelse. Childrens Oncology Group (COG) Bone Tumor Committee anbefaler PET/CT med henblikk på lokalt residiv under oppfølging av osteogen sarkom og Ewing sarkom etter avsluttet behandling hvis det kommer nye symptomer eller patologisk funn ved andre modaliteter. Forutsetningen er FDG avid tumor ved baseline (66).

Timing: Etter inngrep anbefales å vente en stund gjerne 3 måneder (67) før PET slik at lokal inflammasjon etter inngrep går tilbake. Spesielt reaktivt betinget opptak i restlesjoner og regionale lymfeknuter kan være et problem i flere måneder etter et inngrep og kan gi tolkningsproblem. Postirradiære forandringer er også et problem med reaktivt betinget opptak i vev. Det anbefales å vente noe lenger før evt. PET/CT i slike tilfeller. Postoperative forandringer i benvevet tar enda lenger tid og kan vare opptil 1 år eller lenger.

Utredning av ben- og bløtvevssarkomer med henblikk på metastaser.

Som en helkroppsundersøkelse er PET/CT en utmerket tilleggsundersøkelse hvis nye symptomer eller annen modalitet gir mistanke om metastaser under oppfølging. En baseline PET/CT er alltid en fordel før oppfølging da FDG aviditeten dermed bekreftes. Flere studier viser at PET/CT er mer nøyaktig enn CT når det gjelder påvisning av metastaser, unntaket er lungemetastaser under ca. 5 mm (63;67;68). Childrens Oncology

Group (COG) Bone Tumor Committee anbefaler FDG PET/CT under oppfølging av osteosarkomer og Ewing sarkom etter avsluttet behandling med henblikk på metastaser. Forutsetningen er FDG avid tumor ved baselineundersøkelse. PET /CT er mer sensitiv enn skjelettscintigrafi når det gjelder Ewing sarkom, men skjelettscintigrafi er mer sensitiv enn PET/CT ved osteogensarkom (66;68). NaF PET/CT er langt mer sensitiv enn skjelettscintigrafi, men det foreligger ikke sammenligninger med FDG.

^{99m}Tc Metylenbisfosfonat Skjelettscintigrafi

Denne undersøkelsen som 3-fase skjelettscintigrafi kan gi informasjon om perfusjon, arteriovenøs shunting (dynamisk og bloodpool fase,) i tillegg til påvisning av økt osteoblastaktivitet (statisk fase). Sensitiviteten for påvisning av osteoblastdominerte metastaser er høy, mens påvisning av osteoklastdominerte metastaser er lav. Undersøkelsen er billig, lett tilgjengelig og har en fordel som en kombinert dynamisk avbildning og statisk helkroppsundersøkelse. Opptaket er ikke avhengig av tumorgrad når det gjelder bensarkomer. Opptak av bisfosfonater er relatert til blodforsyningen, men opptaket er først og fremst bestemt av grad av osteoblastaktivitet og bennydannelse. Dynamisk skjelettscintigrafi brukes også ved karakterisering av bløtvevssarkomer i ekstremiteter. ^{99m}Tc-merket metylendiphosphonate (MDP) eller ^{99m}Tc-merket oxidronate (HDP) er aktuelle radiofarmaka for skjelettscintigrafi i Norge.

Undersøkelsen ble brukt til primærutredning av bensvulster i mange år. Utvikling av CT- og MR-teknologien førte til at skjelettscintigrafi (dynamisk og statisk helkropp) ble mindre viktig i sarkomdiagnostikk og oppfølging. Dette mest p.g.a. dårlig bildeopløselighet og lav sensitivitet ved små lesjoner (under 2 cm). Detaljert strukturell informasjon mangler også ved planar skjelettscintigrafi.

Til tross for utvikling av nye metoder holder skjelettscintigrafi fortsatt sin plass i flere internasjonale guidelines som rutine for utredning og oppfølging av bensarkomer og udifferensierte sarkomer (64). Children's Oncology Group (COG) Bone Tumor Committee anbefaler helkropp skjelettscintigrafi (med SPECT) ved initial utredning av osteosarkom og Ewing sarkom hos barn før behandlingstart (66). ESMO / European Sarcoma Network Working Group anbefaler skjelettscintigrafi ved stadieinndeling av bensarkomer før behandlingsstart (69). Childrens Oncology Group (COG) Bone Tumor Committee anbefaler skjelettscintigrafi til reponseevaluering etter avsluttet kjemoterapi og under oppfølging med henblikk på lokal residiv og metastaser fra osteosarkom og Ewing sarkom hvis det oppstår nye symptomer eller påvises malignitetssuspekter funn ved andre modaliteter. FDG PET/CT er mer sensitiv enn skjelettscintigrafi når det gjelder Ewing sarkom, men skjelettscintigrafi er mer sensitiv enn FDG PET/CT ved osteogent sarkom (66).

Skjelettscintigrafi bør i dag utføres som SPECT/CT. NaF PET/CT er begrenset tilgjengelig i Norge. Metoden er som nevnt over mer sensitiv enn skjelettsintigrafi. Grunnen til at NaF PET/CT ikke har erstattet vanlig skjelettscintigrafi med SPECT/CT er høy kostnad og begrenset kamerakapasitet.

Anbefalinger:

- **FDG PET/CT anbefales som tilleggsundersøkelse i initial utredning av middels til høy gradig ben- og bløtvevssarkomer for å avdekke fjerne metastaser (M staging)**
- **Dersom FDG PET/CT skal brukes under oppfølging er det nødvendig med baseline PET/CT til sammenlikning.**
- **FDG PET/CT kan være nyttig ved responsevaluering etter behandling (cytostatika, strålebehandling). Dersom FDG PET/CT skal brukes til dette formålet er det nødvendig med baseline undersøkelse til sammenlikning.**
- **FDG-PET/CT anbefales som tilleggsundersøkelse under oppfølging hvis nye symptomer opptrer eller suspekke funn på lokal residiv og fjerne metastaser oppdages med annen modalitet. . Det er fordel med baseline PET/CT til sammenlikning i slike tilfeller.**
- **Skjelettscintigrafi holder fortsatt sin historiske plass og er anbefalt som rutineundersøkelse under primær utredning og oppfølging av bensarkomer. Undersøkelsen bør suppleres med SPECT/CT der det er indisert. NaF PET/CT er langt mer sensitiv og noe mer spesifikk enn vanlig skjelettscintigrafi supplert med SPECT/CT. Undersøkelsen er begrenset tilgjengelig i Norge (foreløpig kun OUS), men bør foretrekkes dersom tilgjengelig.**

5.3. Biopsi

Dersom man ikke kan stille en sikker diagnose etter radiologisk og klinisk undersøkelse av pasienten, skal svulsten biopses. Biopsitilgang ved grovnålsbiopsi eller åpen biopsi må først avklares med kirurg i sarkomgruppen. Biopsikanalen skal plasseres slik at den ikke unødig berører viktige kar, nerver eller muskelgrupper. Ved biopsi er det fare for kontaminasjon av kreftceller i biopsikanalen som skal plasseres slik at den enkelt kan fjernes ved en senere kirurgisk reseksjon.

Biopsi kan tas veiledet av palpasjon, ultralyd, røntgengjennomlysning eller CT.

5.3.1 Finnålspunksjon (FNAC) gjøres ved hjelp av en tynn nål og tar ut enkeltceller fra svulsten. FNAC kan utføres poliklinisk og uten bedøvelse.. Den er best egnet for bløtvevssvulster eller bentumores med stor bløtdelskomponent og gir materiale for cytologisk undersøkelse. Den cytologiske undersøkelsen har vist høy sensitivitet og spesifisitet og kan vanligvis skille mellom sarkom, kreftmetastaser, lymfom og plasmocytom.

5.3.2 Grovnålsbiopsi kan gjøres ved både ben- og bløtvevssvulster. Ved grovnålsbiopsi får man ut en vevsylinder som viser vevsarkitektur og ikke bare enkeltceller som ved FNAC.

5.3.3 Åpen biopsi gjøres hovedsakelig ved bensvulster eller i tilfeller hvor FNAC eller grovnålsbiopsi ikke gir tilstrekkelig materiale.

Anbefaling:

- **Biopsi av svulsten tas når diagnose ikke kan stilles radiologisk.**
- **All biopsi bør utføres ved sarkomsenter. Biopsikanalen må ansees som forurenset av kreftceller**
- **Biopsi kan tas veiledet av palpasjon, ultralyd, røntgengjennomlysning eller CT.**

5.4 Patologi

Innledning

Sarkomer er sjeldne, og det er derfor vanskelig som patolog å få tilstrekkelig erfaring. Flere benigne svulster og reaktive lesjoner kan ligne på sarkom morfologisk. Diagnostikken bør derfor utføres av patologer med erfaring og interesse for sarkomdiagnostikk. Ideelt sett skal biopsier tas på et sarkomsenter. Om prøven ikke er diagnostisert ved et sarkomsenter skal det vurderes å innkalle materialet for regranskning. Det anbefales at patologen i sin besvarelse av sarkom eller der sarkom kan mistenkes gir råd om henvisning til et sarkomsenter.

Patologen skal delta i det tverrfaglige sarkomteamet ved sykehuset (se 1.1). Her kan kasus diskuteres og kompletterende informasjon om radiologiske og kliniske funn innhentes. Diagnostikken bør foregå i nært samarbeid med kliniker og radiolog. Ved vanskelige kasus bør preparater sendes for "second opinion" til andre patologilaboratorier i inn- eller utland.

Biopsier og operasjonspreparater bør så langt som mulig leveres ufiksert til patologilaboratoriet. Ferskt materiale er nødvendig for cytogenetisk undersøkelse. Vev kan fryses til biobank og eventuelle genetiske undersøkelser. Dette medfører at det må avsettes ressurser til et slikt mottak. Mange genetiske undersøkelser kan gjøres på paraffinnstøpt materiale. Dette gjelder for eksempel flere translokasjonsundersøkelser.

5.4.1 Remisseopplysninger

Ved utredning av ben- og bløtvevssvulster er den kliniske informasjon viktig for den morfologiske vurderingen. Opplysninger om kjønn, alder, relevant sykehistorie, radiologiske funn, lokalisasjon, dybde og stadium må fremgå i tillegg til ønsker om tilleggsanalyser.

Preparatet må være entydig og merket av kirurgen.

Anbefaling:

- **Relevant klinisk informasjon må være angitt på remissen.**
- **Lokalisasjon og orientering av preparatet skal framgå i remisseopplysningene.**

5.4.2 Makroskopisk bedømmning og snittuttak

5.4.2.1 Makroskopisk undersøkelse av biopsier

Hvis det tas grovnålsbiopsi er første prioritet å ta av vev til morfologisk evaluering. Hvis det foreligger flere biopsier anbefales det at man fryser ned vev for eventuelle molekylærpatologiske analyser. Cytogenetisk analyse kan være vanskelig på nålebiopsier, men er det tilstrekkelig materiale kan det sendes ufiksert vev til dette. For å sikre at biopsien er representativ kan det gjøres imprint eller frysesnitt. Ved cytologisk prøvetagning kan det tas av vev til både genetiske undersøkelser og flowcytometri.

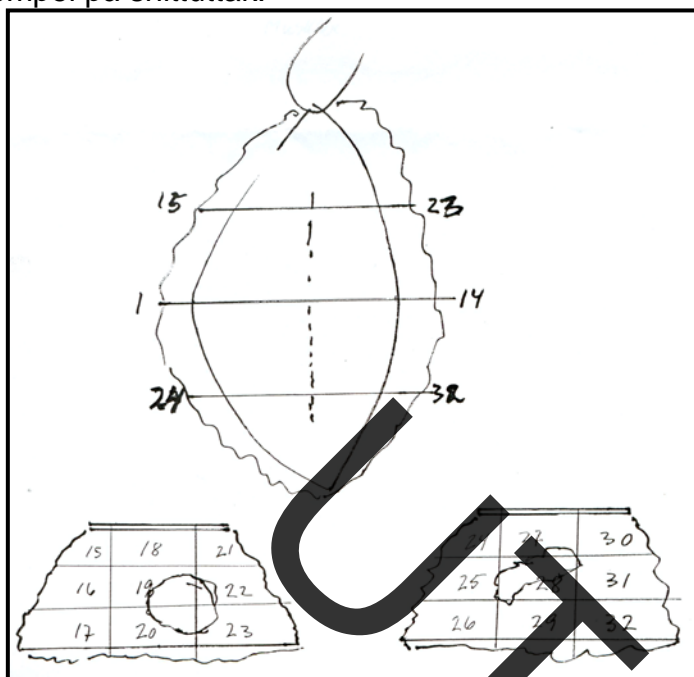
5.4.2.2 Makroskopisk undersøkelse av operasjonspreparater

- Ufikserte operasjonspreparater skal umiddelbart leveres til patologilaboratoriet sammen med utfylt remisse. Hvis de ikke kan leveres ufiksert, fikseres de i formalin.
- Tumorvev skal raskest mulig tas ut for nedfrysing (minst -70°)
- Det er viktig at preparatet er entydig orientert fra kirurgen, Operatøren skal orientere preparatet med suturer. Tegninger fra kirurgen og radiologiske funn er også til hjelp. Det anbefales at kirurg og patolog samarbeider om bedømmelsen av reseksjonsrender ved å inspisere det makroskopiske preparatet sammen.
- Fotografisk dokumentasjon anbefales
- Det fikserte preparatet og tumor måles i tre dimensjoner .
- Beskriv typen vev rundt tumor.
- Reseksjonsrendene bedømmes på operasjonspreparatet etter fiksering i formalin. Tusjing av reseksjonsrendene anbefales.
- Preparater skjæres i ca 1 cm tykke skiver, og snitt tas fra områder der marginen er minst. Den minste marginen skal måles, og typen vev skal beskrives. Prøv å angi mål på marginen proximalt, kaudalt, anteriort, posteriort og til sidene.
- Tumors snittflate skal beskrives (konsistens, farge og blødninger). Andel makroskopisk tumornekrose skal angis i prosent.

Snittuttak:

- Snitt av ulike partier av tumor. Ta minst ett snitt per cm tumordiameter, for eksempel minst 6 snitt fra en 6 cm stor tumor. For svært store svulster er det vanligvis nok med 10 snitt, men hvis tumor er heterogen er det viktig å ta snitt fra ulike områder.
- Snitt fra tumors avgrensning mot omgivelsene for å se på eventuell karinvasjon og vekstmåte.
- Snitt av nekrotisk vev og områder med blødninger.
- Snitt av kar i reseksjonsflaten i amputasjonspreparat.
- Snitt fra biopsikanalen.
- Snitt fra alle lymfeknuter.
- Storsnitt anbefales for å vurdere tumors heterogenitet, karinvasjon og vekstmåte.

Eksempel på snittuttak:



Tumors dybde

Tumordybden skal angis både makroskopisk og mikroskopisk.

Kutan: Tumor starter i hud og kan infiltrere i subkutis.

Subkutan: Tumor er lokalisert i fettvevet mellom hud og den subkutane fascie. Hvis den infiltrerer gjennom fascien skal den kategoriseres som dyp.

Dyp fascie: Den fascien som skiller subkutis fra underliggende skjelettmuskulatur.

Intramuskulær/intraossøs: Tumor er lokalisert under den dype fascie og har sitt opphav i muskulatur eller benvev og er omgitt av muskelfascie/periost som ikke er infiltrert av tumor.

Ekstramuskulær/ekstraossøs: Tumor er lokalisert under den dype fascie og ligger mellom muskulatur eller i området mellom muskulatur og benvev.

Ben- eller periost infiltrasjon: Skal angis.

Anbefaling:

- Ved FNA og grovnålbiopsier skal materiale til morfologisk undersøkelse prioriteres.
- Dersom det er tilstrekkelig materiale anbefales det at det tas materiale til nedfrysing (biobank), cytogenetikk og andre genetiske undersøkelser.
- Operasjonspreparater bør vurderes av patolog og kirurg sammen.

5.4.3 Mikroskopisk undersøkelse og spesialundersøkelser

5.4.3.1 Mikroskopisk undersøkelse

Den mikroskopiske undersøkelsen av morfologi danner basis for den patologiske diagnosen, og det er den som avgjør hvilke spesialundersøkelser som er nødvendige.

Ben og bløtvevssvulster skal klassifiseres etter siste versjon av WHO-klassifikasjonen (70). Enzinger & Weiss Soft tissue tumors anbefales også (71). Diagnosen baserer seg på morfologi, immunfenotyping og genetiske analyser. Ved bensvulster er det viktig å sette seg inn i den radiologiske undersøkelsen for å få eksakt kjennskap til lokalisasjon og vekstmønster.

5.4.3.2 Immunhistokjemiske undersøkelser

I minst 20-30 % av kasus i sarkomdiagnostikken er det nødvendig å gjøre immunhistokjemisk undersøkelse, ofte med et bredt panel av antistoffer. Paneler med antistoffer for ulike morfologiske grupper kan være nyttig, for eksempel GIST (gastrointestinal stromal tumor)-panel, småcellet panel og spolcellet panel.

5.4.3.3 Flowcytometriske undersøkelser

Flowcytometri er noen ganger av betydning som kompletterende undersøkelse ved utredning av småcellet tumor. Differensialdiagnosen malignt lymfom kan ofte raskt utelukkes med denne metode.

5.4.3.4 Genetiske undersøkelser

Ved å undersøke hvilke genavvik og/eller kromosomavvik som finnes i en gitt svulst, kan diagnostisk og prognostisk informasjon fås. Se addendum, kap. 11.3 med tabeller med gen- og kromosomfunn i bensvulster.

Molekylærgenetiske undersøkelser

Ved diagnostikk av sarkom er det nødvendig å ha tilgang til genetiske analyser for å kunne påvise ulike translokasjoner og gjøre mutasjonsanalyser ved GIST. PCR, FISH og HPLC med sekvensering er de mest brukte. Her kan man i de fleste tilfellene bruke både ufiksert og fiksert vev. For informasjon om analyser og forsendelse kontakt de relevante laboratorier.

Cytogenetiske undersøkelser

Dette utføres ved Seksjon for kreftcytogenetikk, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus. Cytogenetisk analyse baserer seg på ufiksert materiale som sendes på egnet medium (McCoy) med utfylt remisse der det går frem at man utreder ben- eller bløtvevssvulster med mistanke om sarkom. Veiledning om forsendelse kan fås ved kontakt med laboratoriene. Materiale fra finnålsaspirasjon er som oftest ikke rikelig nok for cytogenetisk undersøkelse. Transportmedium kan man få tilsendt ved henvendelse til Seksjon for kreftcytogenetikk, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus.

Anbefalinger:

- **Ben og bløtvevssvulster skal klassifiseres etter siste versjon av WHO-klassifikasjonen.**
- **Immunhistokjemiske og genetiske undersøkelser er viktig og nødvendig ved utredning av sarkomer. Antistoffpaneler er nyttig ved utredning av sarkomer.**
- **Flowcytometri er nyttig for raskt å kunne skille enkelte sarkomer fra lymfomer.**

5.4.4 Histopatologisk diagnose

En diagnose avgitt på et operasjonspreparat skal om mulig innholde:

Histologisk diagnose	Basert på WHO-klassifikasjon
Tumors størrelse	Tre dimensjoner, cm
Malignitetsgrad	Firegradig, SSG Tregradig, FNCLCC
Mitoser	Mitoser pr 10/HPF Ved GIST pr 50/HPF
Nekrose	Ja, < 50 % Ja, ≥ 50 % Nei Kan ikke vurderes Eventuelt i henhold til aktuell protokoll.
Karinvasjon	Ja Nei Kan ikke vurderes
Vekstmåte	Diffust infiltrerende Bred front ("pushing") Kan ikke vurderes
Type resektat med angivelse av hvilket vev som er infiltrert	
Reseksjonsrender LINK	Vurdert som intralesjonelle eller frie. Angi avstand i mm fra tumor til reseksjonsflaten og typen vev.
Resultat av tilleggsanalyser	Immunhistokjemi Genetiske undersøkelser (PCR, sekvensering og FISH) Cytogenetisk analyse
Vurdering av histologisk behandlingsrespons ved preoperativ kjemoterapi og/eller strålebehandling	Gjelder først og fremst bensarkom som osteosarkom og Ewings sarkom. Følg retningslinjene i de aktuelle behandlingsprotokollene.
Ved GIST i tillegg	Mitoser pr 50/HPF Risikovurdering, angi hvilket risikovurderingssystem som brukes

Anbefaling:

- Relevant informasjon til klinikere skal komme fram i besvarelsen.
- Det anbefales å bruke diagnostiske maler til hjelp ved besvarelsen av preparater.

5.4.5 Histologisk gradering av sarkom

Det er flere graderingssystemer for sarkom, men intet system er ennå fullt ut internasjonalt akseptert (58), se punkt 5.4.5.2. Det franske graderingssystemet (FNCLCC) brukes imidlertid stadig mer (72-74).

5.4.5.1 SSG

Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) bruker en firegradig skala. Grad 1 og 2 betegner en

lavgradig malign tumor og 3 og 4 en høygradig. Nesten alle bensarkomene og minst $\frac{3}{4}$ av bløtvevssarkomene er høygradige. Det er prognostiske forskjeller mellom sarkomer med malignitetsgrad 3 og 4, noe som berettiger skillet. Denne graderingen har basis i Broders gradering av maligne svulster fra 1920 (75;76). Dette er et subjektivt system som krever erfarne patologer. Parametere som vurderes er differensiering, celle- og kjernepleomorfi, mitosetall, cellerikdom, nekroser og blødning og vekstmønster (77). Ingen poengsetting gjøres. Det er enkelte diagnoser som per definisjon er høygradig respektive lavgradig maligne; for eksempel er Ewings sarkom og rhabdomyosarkom høygradig maligne (grad 4), mens høyt differensiert liposarkom er lavgradig malign (grad 1).

5.4.5.2 Retningslinjer for gradering av sarkom etter Fletcher

(Modifisert fra kurs i bløtvevssvulster i Boston, C.D. M Fletcher 2003):

Histologisk grad	Diagnose
Sarkomer som per definisjon er høygradig maligne	Ewing sarkom Primitiv neuroektodermal tumor (PNET) Rhabdomyosarkom Desmoplastisk rundcellet småcellet tumor Pleomorft liposarkom Osteosarkom i bløtvev Mesenchymalt kondrosarkom Ekstrarenal rhabdoid tumor
Sarkomer som per definisjon er lavgradig maligne	Høyt differensiert liposarkom Dermatofibrosarcoma produberans (unntatt fibrosarkomatøs variant) Infantilt fibrosarkom Angiomatoid malignt fibrøst histiocytt
Sarkomer der gradering ikke er meningsfull, men som ofte metastaserer i løpet av 10-20 års oppfølging	Alveolært bløtvevssarkom Klarcellet sarkom Epiteloid sarkom Lavgradig fibromyxoid sarkom
Sarkomer der gradering er prognostisk meningsfull	Leiomyosarkom Fibrosarkom GIST Myxofibrosarkom (myxoid variant av malignt fibrøst histiocytt) Pleomorfe varianter av malignt fibrøst histiocytt Myxoid/rundcellet liposarkom
Sarkomer med varierende prognose der gradering ennå ikke er etablert	Hemangiopericytt/solitær fibrøs tumor Extraskeletalt myxoid kondrosarkom Malign kjempecelletumor Malign granulærcelletumor
Sarkomer som ofte er høygradig maligne der gradering er under diskusjon	Angisarkom Synovialt sarkom Malign perifer nerveskjedetumor

5.4.5.3 FNCLCC

Det franske graderingssystem **FNCLCC** er basert på tumors differensiering, mitosetall og nekrose og brukes på bløtvevssarkomer. Den totale poengsummen gir graden:

Tumors differensiering	1 poeng 2 poeng 3 poeng	Sarkom som ligner normalt og modent vev. Sarkom der histologisk type er sikker Embryonale og udiffereensierte sarkomer.
Mitose tall	1 poeng 2 poeng 3 poeng	0-9 mitoser pr 10/HPF 10-19 mitoser pr 10/HPF ≥20 mitoser pr 10/HPF Et "high power field" (HPF) måler 0,1734 mm ² . Dette medfører at mitosetallet må justeres i det enkelte mikroskop.
Tumornekrose	0 poeng 1 poeng 2 poeng	Ingen nekrose <50 % nekrose (også vurdert makroskopisk) ≥50 % nekrose (også vurdert makroskopisk)
Histologisk grad	Grad 1 Grad 2 Grad 3	Totalt 2 eller 3 poeng Totalt 4 eller 5 poeng Totalt 6, 7 eller 8 poeng

Anbefaling:

- Ved histologisk gradering av sarkomer anbefales det å bruke det franske (FNCLCC) og det skandinaviske (SSG) graderingssystemet.

5.4.6 GIST

GIST er den hyppigst forekommende mesenchymale tumor i gastrointestinaltraktus. Mer enn 95 % er positive for antistoffet CD117 (c-kit) (78). Følgende immunhistokjemiske panel anbefales ved utredning av spolcellete svulster i GI-tractus: CD117, DOG-1, CD34, smooth muscle actin (SMA), desmin, S100 og Cytokeratin AE1/AE3. De fleste GISTER har aktiverende mutasjoner i *KIT* eller *PDGFRA*, og typen mutasjon har betydning for prognose og valg av terapi.

Det skal avgis en risikovurdering av GIST, men tumor skal ikke malignitetsgraderes. Nyere klassifikasjonssystemer for risikovurdering tar hensyn til tumormål, antall mitoser, og lokalisasjon. Tumorruptur gir dårligere prognose, derfor er den inkludert i Joensuu risikovurdering fra 2008 (78-80).

Risikovurdering av GIST etter Joensuu (80)

Risikokategori	Tumormål (cm)	Mitose tall	Tumors primære utgangspunkt
Meget lav	<2,0	≤5	Alle
Lav	2,1–5,0	≤5	Alle
Intermediær	2,1-5,0	>5	Ventrikkel
	<5,0	6-10	Alle
	5,1–10,0	≤5	Ventrikkel

Høy risiko	Alle >10 Alle >5,0 2,1-5,0 5,2-10,0	Alle Alle >10 >5 >5 ≤5	Tumorruptur Alle Alle Alle Alle unntatt ventrikkel Alle unntatt ventrikkel
------------	--	---------------------------------------	---

Anbefaling:

- Ved risikovurdering av GIST anbefales det å bruke å bruke Joensuu risikovurderingssystem.

Kap 5.4.6 GIST s. 42

(Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al: *The Lancet Oncology*, Volume 13, Issue 3, March 2012, Pages 265-274)

GIST

6 Behandling av lokalisert sykdom

6.1 Kirurgi

Hovedbehandlingen for maligne ben- og bløtvevssvulster er kirurgisk fjerning av svulsten med adekvate marginer. Kirurgisk behandling av svulster hos barn er prinsipielt lik, med enkelte modifikasjoner, se kapittel [6.4](#) om barn.

6.1.1 Kirurgisk behandling av bløtvevssarkom

Det blir best resultat om svulsten fjernes kirurgisk uten at den åpnes og omgivelsene kontamineres (81). Planleggingen skal baseres på klinisk og radiologisk utredning. Dersom svulsten ikke kan fjernes med minimum marginal eller intralesjonell margin bør pasienten tilbys amputasjon (om ikke svulsten kan bli operabel med ekstremitetsbevarende kirurgi etter forbehandling). Ingen absolutte retningslinjer for type kirurgi, dens omfang eller for type rekonstruksjon kan gis. Det anbefales liberal bruk av rotasjonslapper eller andre typer vaskulære lapper. Dette er spesielt viktig når det planlegges adjuvant strålebehandling (82-84).

Dersom et ekstremitetslokalisert bløtvevssarkom vurderes som inoperabel, og det er indikasjon for amputasjon bør en vurdere preoperativ ILP, lokal strålebehandling, eller kjemoterapi, evt forsterket med hypertermi. I noen tilfelle kan tumor da skrumpe og tillate ekstremitetsbevarende kirurgi.

Etter inngrepet bestemmes den kirurgiske margin av kirurgen, men veiledet av patologens makro og mikroskopiske undersøkelse. Marginen klassifiseres i henhold til den minste margin som er oppnådd, dvs. det området på preparatet som har den dårligste dekning over tumor (kvantitativt og kvalitativt) Patologen angir type vev i dette området (for eksempel fett eller bindevev/fascie) og tykkelsen på vevet som dekker tumor.

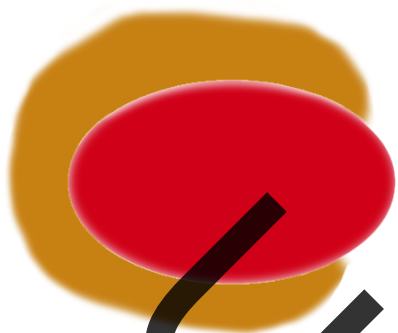
Det defineres to typer positive marginer:

Gjenværende makroskopisk tumor

Tumor er gjennomskåret underoperasjonen og makroskopiske tumormasser er igjen i feltet. Dette rapporteres av kirurgen.

Intralesjonal margin

Patologen kan identifisere mikroskopisk tumorvev i reseksjonsmarginen eller lekkasje av væske/tumorvev til såret forekom under operasjonen (rapporteres av kirurgen)



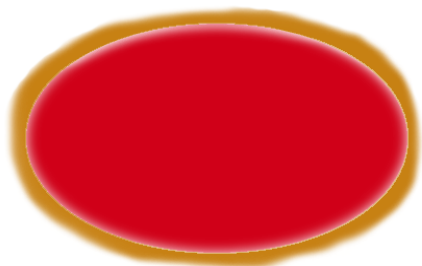
To typer negativ margin defineres:

Patologen avgjør om marginen er negativ (tumor-fri) og rapporterer minste avstand i fett, muskel eller løst bindevev som ikke er dekket av fascie

Kirurgen avgjør deretter om marginen skal klassifiseres som marginal eller vid og baserer dette både på inntrykket fra operasjonen og den histopatologiske rapport. Intakt fascie uten tumorinnvekst er tilstrekkelig for klassifikasjon som vid margin uavhengig av avstanden mellom tumor og fascie. Myectomy der ubrudt facie omgir tumor diagnostisert ved finnålsbiopsi, trenger ingen mål og klassifiseres alltid som vid margin.

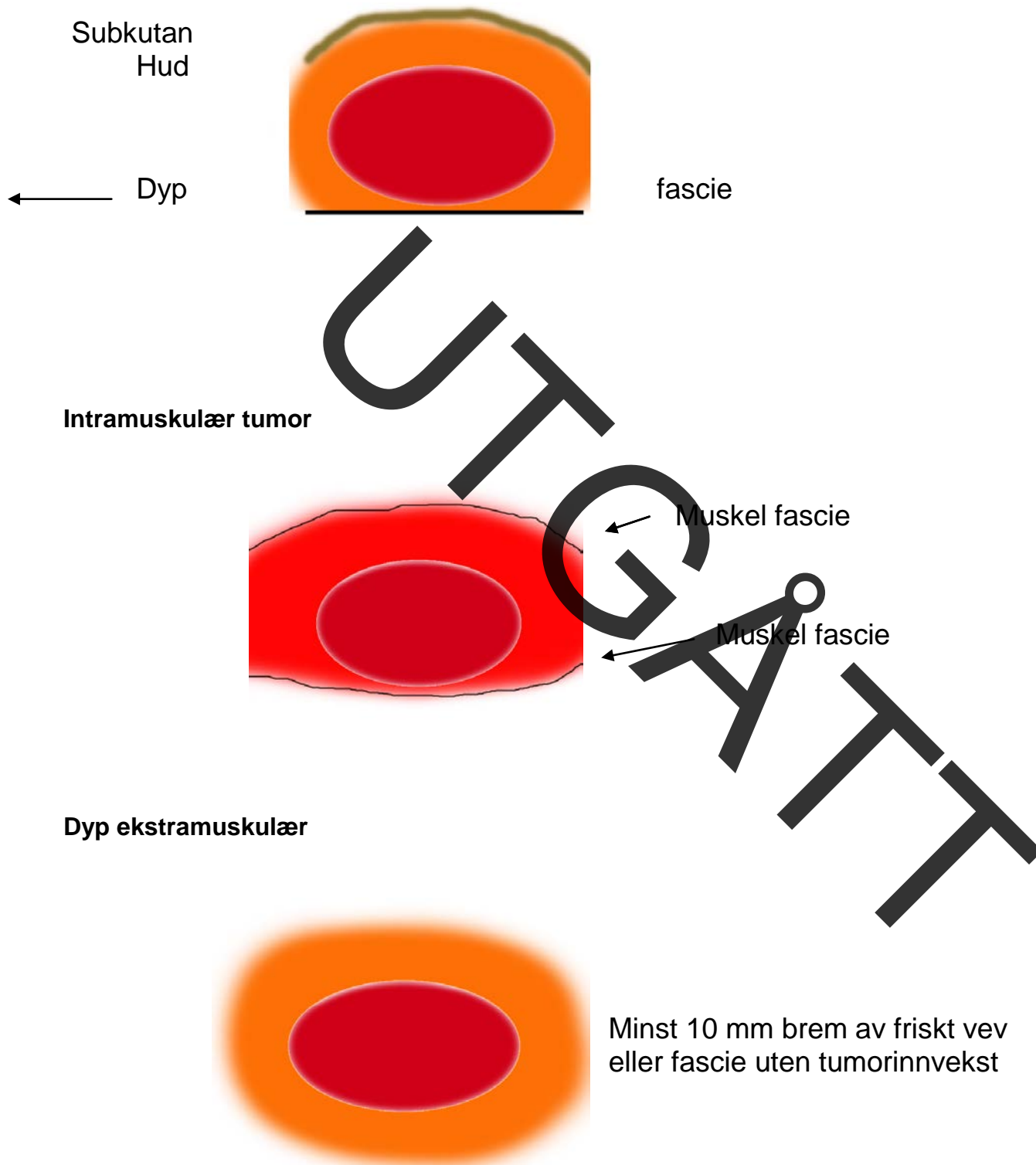
Marginal margin

Den minste marginen er utenfor, men nær tumor i ett eller flere områder eller nær hele veien rundt (shelling out procedure). Det betyr ikke noe om mye vev henger ved i andre områder. Mikroskopisk er marginen negativ overalt (ellers ville marginen vært intralesjonell), men tumorceller kan finnes bare millimeter fra marginen



Vid margin

Det er en makroskopisk kappe av vev rundt tumor. En kappe av fett eller muskel eller løst bindevev(ikke fascie) må være minimum 10 mm tykk, målt på formalinfiksert preparat for å kunne registrere en vid margin der fascie ikke finnes i kappen (85).



6.1.2 Kirurgisk behandling av bensvulster

Kirurgi er en standard behandling for de fleste av pasienter med bensarkomer. Unntaket er pasienter med inoperabel svulst og pasienter med langtkommet og metatstatisk sykdom der fjerning av primær svulst ikke vil kunne gi verken gunstig palliativ eller livsforlengende effekt.

Valg av type kirurgi for bensarkomer er avhengig av lokalisasjon, histologisk type og malignitetsgrad. Planleggingen av kirurgi bygger også på nøyaktig utførte radiologiske undersøkelser (MR, CT, Scintigrafi, PET) for å kartlegge svulstens utbredelse i skjelettet, eventuelle metastaser (fjernmetastaser eller skip metastase), utbredelse av ekstraskjeletal bløtdelskomponent, og svulstenes relasjon til nerver, blodårer eller andre organer.

Kirurgi er den eneste behandlingsmodalitet for de fleste lavgradig maligne bensarkomer og de fleste kondrosarkomer (uansett malignitetsgrad) fordi kjemoterapi og strålebehandling synes ikke å ha tilstrekkelig effekt på disse svulstene. Unntaket er svulster med vanskelig lokalisasjon som gjør adekvat kirurgi umulig og annen behandling enn kirurgi er påkrevet.

Kirurgi for høygradige maligne bensarkomer er som regel en del av multimodal behandling (se kapittel om onkologisk behandling).

Kirurgiske marginer

Kirurgisk margin er et uttrykk for hvor godt man har fjernet svulsten, og deles i vid, marginal og intralesjonal margin. Risikoen for lokalt tilbakefall er minst ved vid margin, litt høyere for marginal margin, og størst ved intralesjonal margin.

Intralesjonal margin

Svulsten er fjernet med intralesjonal margin hvis den er fjernet i biter eller det er udekket svulstvev i overflaten av vevet som er fjernet.

Kondrosarkom med malignitetsgrad 1 i ekstremiteter trenger ikke vid kirurgi. Anbefalt metode er intralesjonal utskrapning av tumormasser og evt. forsterkning av knokkelen med sement eller bengraft, eventuelt kombinert med osteosyntese.

Alle andre sarkomtyper i ben krever kirurgi med fri og vid margin.

Vid margin

Svulsten er fjernet med vid margin hvis det er tilstrekkelig kappe av normalt vev rundt hele svulsten. Hvor mye vev er tilstrekkelig for at marginen kan karakteriseres som vid er avhengig av kvaliteten på vevet. Et intakt fascia, leddhinne eller karskjede er oftest tilstrekkelig selv om det er kort avstand til svulsten. Margin i løst bindevev (som fettvev eller muskelvev) må være større.

Marginal margin

Svulsten er fjernet med marginal margin hvis kappen av frisk vev rundt svulsten er noe tynnere, men det er fortsatt ingen svulstvev på overflaten (fri margin). Grensen mellom vid og marginal margin er ikke formelt definert. Operasjonsmarginer fastsettes på multidisiplinært sarkommøte i diskusjon mellom kirurg og patolog.

Biopsi

Planlegging av biopsitaking skal være en del av kirurgiplanleggingen. Vevet rundt biopsikanal (sårområde etter biopsi med grov nål eller åpen biopsi) oppfattes som infisert av tumorceller. Dette området må regnes som en del av tumor og ved kirurgi skal fjernes i

ett med tumor. Uheldig plassering av biopsitilgang eller hematom etter biopsi kan ha store og uheldige konsekvenser for pasienten, nødvendiggjøre mer omfattende kirurgi eller, i verste fall, gjøre ekstremitetsbevarende kirurgi umulig eller forspille muligheter for en radikal kirurgi.

Derfor skal biopsi kun foretas på tumorsenter og under ledelse av den kirurg som skal operere pasienten.

Kirurgi som en del av multimodal behandling

Alle pasienter med bensarkomer skal vurderes og utredes i regi av et multidisciplinær team på sarkomsenter (se kapittel om organisering av medisinsk tilbud til sarkompasienter). De fleste pasienter med høygradige maligne bensarkomer skal ha multimodal behandling med kjemoterapi, kirurgi og evt. strålebehandling (se kapittel 7.3 om medikamentell behandling). Tidspunkt for kirurgi skal passe inn i behandlingsprotokoll. Etter at pasienten har fått mesteparten av den planlagte preoperative behandlingen skal pasienten utredes på nytt med nødvendig bildediagnostikk og evalueres i multidisciplinær team. Endelig operasjonsplanlegging gjøres i forbindelse med denne evalueringen. Man må i den grad det er mulig legge opp plan for kirurgi slik av verken selve operasjon eller evt. postoperative komplikasjoner forsinker den planlagte postoperative behandlingen.

Tverrfaglig samarbeid innen kirurgiske fag

Bensarkomer kan oppstå i alle deler av skjelettet. Ca 70% av bensarkomer oppstår i ekstremitets- og bekkenskjelett. Andre lokalisasjoner som brystkassen, virvler, hode- og ansiktsskjelett utgjør ca 30% av bensarkomer. Det betyr at det er flere kirurgiske spesialiteter (ortopeder, nevrokirurger, thoraskirurger og ØNH-kirurger) som kan være involvert i behandling av pasienter med bensarkomer.

Ekstremitetsbevarende kirurgi.

Dersom et bensarkom lar seg fjerne med vid margin, og det er mulig å gjøre rekonstruksjon slik at funksjonen i operert arm eller ben blir meningsfylt, kan en unngå amputasjon. Siden 80-tallet opereres ca 90% av pasienter med bensarkomer med ekstremitetsbevarende kirurgi.

Rekonstruksjoner ved ekstremitetsbevarende kirurgi

Ved ekstremitetsbevarende kirurgi (for både maligne og benigne bensvulster i ekstremiteter eller bekkenskjelett) blir ofte større partier av ben eller hele knokkel fjernet. Funksjonell resultat er avhengig av både rekonstruksjonsmetode og av hvilke andre anatomiske strukturer (musker, evt nerver eller blodårer) blir fjernet.

De vanligste rekonstruksjonsmetodene er:

- **Ingen rekonstruksjon.** Ved fjerning av fibula, en av underarmsknoklene, clavícula, scapula, deler av bekken eller deler av ryggvirvler trenger man ikke noen form for skjelettrekonstruksjon.
- **Allograft.** Man kan bruke skjelettdeler fra benbank (allograft). For rekonstruksjon av knokkel brukes det strukturert allograft. Det finnes to typer strukturerte allografter: interkallære (inneholder kun strukturert del av knokkel uten ledd) eller osteoartikulære (inneholder strukturert del av knokkel med leddflate). Rekonstruksjoner med allograft har vært mye brukt før. Fordeler med allograft: alle knokler er tilgjengelige, det er lite immunologiske reaksjoner, allograft kan tilhele til pasientens eget ben, og sener og muskler kan tilhele til allograft.

Negative sider ved allograft: det er høyt infeksjonsrisiko, innheling av allograft tar lang tid, spesielt i kombinasjon med kjemoterapi eller strålebehandling. 50% av pasienter som er operert med allograft må reopereres pga infeksjon eller mekaniske problemer i løpet av 10 år. Det er ressurskrevende å drive benbank. I Norge bestilles strukturerte allografter fra utlandet, det tar tid før allograft kommer og man risikerer at det man får ikke passer. Bruk av allografter minker.

- **Arthrodese (avstivning av ledd).** Arthrodese er en varig løsning som tåler belastning og er smertefri. Ulempen med arthrodese er tap av bevegelighet og forkortning av ekstremitet. Ofte må man kombinere arthrodese med andre rekonstruksjoner (allograft eller fibulagraft) for å bevare ekstremitetslengde. Kjemoterapi forsinkes tilheling. Arthrodeser brukes nå fortrinnsvis i ankelledd og i håndledd og bare unntaksvis i andre lokalisasjoner.
- **Autograft.** Man kan bruke deler av knokler fra pasienten selv for rekonstruksjon. Det finnes to typer autograft: vaskularisert og ikke-vaskularisert. Vaskulærisert fibulagraft er oftest brukt. Metoden har begrenset bruksområdet og er ressurskrevende. Donorstedmorbiditet er beskrevet.
- **Tumorproteser.** Dette er mest brukt rekonstruksjonsmetode. Alle lange rørknokler og store ledd kan rekonstrueres. Moderne modulære tumorproteser gir stor fleksibilitet og muligheter for individuell tilpasning. I noen spesielle tilfeller kan man benytte spesiallagde proteser (custom made). Kjente komplikasjoner ved tumorproteser er infeksjon, mekanisk løsning, brekkasje og slitasje av komponenter. Tumorpasienter er ofte unge mennesker som vil leve aktivt og bruke sine proteser i mange tiår. Øket bruk av tumorproteser vil gi øket behov for revisjonskirurgi. Infeksjonsrisiko ved bruk av tumorproteser ligger på ca 15% rapportert fra flere tumorsentra internasjonalt. I de siste årene har det kommet rapporter at bruk av tumorproteser med sølvbelegg reduserer infeksjonsrisiko. Selv om denne kunnskapen er bygget på ikke randomisert studie (kunnskapsnivå C) kan dette rettferdiggjøre rutinemessig bruk av sølvbelagte proteser i tumorkirurgi.
- **Skjelettrekonstruksjoner hos barn.** Voksende skjelett gir utfordringer for rekonstruksjonsmetoder. Så langt som mulig forsøker en å bevare vekstsonene (epifysesnivene), og anvende biologisk skjelettrekonstruksjon. Allikevel opereres de fleste barn med bensarkom med tumorproteser fordi biologisk rekonstruksjon er enten umulig eller ikke forventes å gi tilfredsstillende funksjonell resultat. Ved planlegging av kirurgi beregner man gjenværende vekst i knokkel som er berørt av tumor. Dersom man forventer utvikling av anisomeli (benlengdeforskjell) på over 3 cm kan en vurdere å bruke ekspanderbare proteser (vokseproteser). Postoperativt skal det gjøres regelmessige benlengdemålinger og behov for epifyseodese (kunstig lukking av vekstesnivene) skal vurderes.

Rotasjonsplastikk

- Dersom en må fjerne hele eller deler av lårbenet hos barn i vekst kan det være aktuelt å bruke denne metoden. Ved rotasjonsplastikk monteres ankelen på kneets plass rotert 180 grader, slik at fotbladet kan styre en leggprotese, og ankelen vil fungere som et kneledd. Metoden gir høyt funksjonsnivå sammenlignet med femuramputasjon, men oppleves ofte som kosmetisk sjenerende av pasienter. Derfor, hvis rekonstruksjon med tumorprotese er mulig, blir tumorprotese oftest foretrukket. Når man planlegger kirurgi

med rotasjonsplastikk er det meget viktig at både barnet selv og familien får grundig informasjon om hva dette innebærer i god tid før operasjon.

- **Rekonstruksjon ved bekken reseksjon.** Kirurgi for bensarkomer i bekkenregion er oftest ressurskrevende, komplisert og innebærer en vesentlig reduksjon av funksjon hos pasienten. Peroperativ bruk av computernavigering har vist å ha en positiv effekt på kirurgiske marginer og bør benyttes ved kirurgi for bensvulster i bekkenregion. Rekonstruksjonsmetoder er avhengig av type reseksjon. Mest utfordrende er å rekonstruere hofteledd når deler av bekken med acetabulum er fjernet.

Primære svulster i ryggspylen

Bensarkomer i virvel er sjeldne. Tumor kan vokse inn i spinalkanalen og forårsake nevrologisk utfall. Ofte er dette årsaken til at pasienten tar kontakt med helsevesenet. Pga faren for utvikling av permanent motorisk utfall må disse pasientene henvises til sarkomsenter som øyeblikkelig hjelp og uten forutgående biopsi eller kirurgi. I enkelte tilfeller kan man forvente en god og rask effekt av kjemoterapi (for eksempel ved Ewings sarkom) og kan derfor unngå akutt intralesjonal kirurgi for å avlaste ryggmargen. Planlegging av kirurgi skal foregå i tett samarbeid mellom tumorortoped og ryggkirurg eller nevrokirurg.

Rehabilitering etter kirurgi.

Funksjon etter kirurgi for bensarkomer er avhengig av hvilke strukturer som er fjernet (muskler, ledd, nerver blodårer) og rekonstruksjonsmetode, men også av adekvat og individuelt tilpasset opptrening etter kirurgi både i den tidlige postoperative fasen og seinere. Pasienter som er operert med tumorproteser (og andre rekonstruksjonsteknikker) må ha individuell oppfølging av dedikerte fysioterapeuter med kompetanse innen tumorortopedi rekonstruksjonsmetoder.

Anbefalinger:

- **Kirurgisk fjerning av bensarkomer er veletablert behandling. Ekstremitetsbevarende kirurgi anbefales hvis det er mulig. I dag opereres ca 90% av pasienter med ekstremitetslokaliserte bensarkomer med ekstremitetsbevarende kirurgi.**
- **Preoperativ planlegging og utredning av pasienter med bensarkomer skal foretas innen multidisiplinær team på et sarkomsenter. Biopsi skal kun foretas på sarkomsenter og under ledelse av den kirurg som skal operere pasienten. All sarkomkirurgi skal kun foregå på sarkomsenter.**

6.1.3 Retningslinjer for behandling av abdominale sarkom

Sarkom i abdominalregionen deles inn etter lokalisasjon:

- Retroperitoneal
- Intraabdominal
- Gynekologisk

6.1.4 Retroperitoneale sarkom

En retroperitoneal tumor er lokalisert på bakre bukvegg og ligger bak den posteriore del av peritoneum fra diafragma og ned til bekkenbunnen. Retroperitoneale sarkomer utgjør cirka 15 % av det totale antall bløtvevssarkomer (86).

Histologi

Bløtvevssarkomer i retroperitoneum inkluderer et vidt spekter av histologiske undertyper med både lavgradige og høygradige tumorer. De vanligste er liposarkom og leiomyosarkom. Andre sarkomer i retroperitoneum er malignt fibrøst histiocytom/spolcellet og pleomorft sarkom, synovialt sarkom, solitær fibrøs tumor, malign perifer nerveskjedetumor, småcellet rundcellet sarkom av typen Ewing sarkom, rhabdomyosarkom og småcellet rundcellet desmoplastisk sarkom.

Retroperitoneale sarkomer metastaserer hematogent primært til lever eller lunger. I sjeldne tilfeller metastaserer de til skjelett og andre organer, og da i sent stadium. Retroperitoneale sarkomer metastaserer også intraperitonealt. Intraperitoneal spredning gir risiko for residiv eller metastaser i hele bukregionen. Metastaser til lymfeknuter forekommer svært sjelden og avhenger av histologisk subtype (87).

Symptomer

Retroperitoneale sarkom gir som regel symptomer sent og disse skyldes ofte tumors størrelse. En stor tumor gir forskyvning og/eller press på omliggende organer. I flere tilfeller oppdages tumor ved palpasjon av oppfylning av pasienten selv eller som tilfeldig funn ved legebesøk. Symptomer er oftest uspesifikke og inkluderer ubehag i abdomen, vekttap, asteni, anorexi (86;88).

Utredning

CT abdomen og bekken er standard utredningsmetode ved tumor i abdomen, og kan gjøres ved lokalsykehus. Undersøkelsen må gjøres med tilstrekkelig tynne snitt, helst med rekonstruksjoner i flere plan og på en slik måte at tumor kan skilles fra innvoller. Røntgen thorax er nødvendig for å utelukke eller diagnostisere lungemetastaser og skal suppleres med CT thorax ved indikasjon. MR komplementerer CT ved tumor i bekkenet. Røntgenologisk differensialdiagnose av retroperitoneale sarkomer inkluderer nyrekarsinom, binyretumor, nerveskjede tumor, metastaser fra germinalcelletumor,

malignt lymfom, fibromatose og reaktive tilstander og betennelser.

Henvising

Kliniske og radiologiske funn (CT) er bakgrunn for videre henvisning til sarkomsenter. Ved mistanke om sarkom skal pasienten henvises til sarkomsenter uten forutgående biopsi eller operasjon. Forsøk på fjernelse av tumor og biopsi, kan spre tumorceller og betydelig redusere mulighetene for kurativ behandling. Ved sarkomsenter blir bilder og kliniske opplysninger vurdert i en tverrfaglig gruppe, og videre utredning og behandling bestemt (89).

Biopsi

Ofte fjernes tumor uten forutgående biopsi, for å unngå spredning av tumorceller før operasjon. Biopsi er nødvendig i tilfeller av tumor av usikker natur der diagnosen er avgjørende for om pasienten skal opereres, ved behov for å vite tumors malignitetsgrad preoperativt og ved mistanke om svulster som skal ha neoadjuvant kjemoterapi. Det gjøres som regel ultralydveiledet eller CT-veiledet finnåls- og/eller grovålsbiopsi. I enkelte tilfeller kan finnåls cytologi gi tilstrekkelig informasjon for diagnostikk og bestemmelse av tumors malignitetsgrad. Riktig biopsitilgang, og eventuelt behov for ytterligere bildediagnostikk, vurderes på forhånd i hvert enkelt tilfelle i samråd med kirurgen.

Kirurgi

Kirurgi er primærbehandling for pasienter med retroperitoneale sarkomer. Forutsetning for kurasjon er komplett kirurgisk reseksjon med mikroskopisk tumorfrie marginer i første inngrep (90-92). Kirurgiske marginer er ofte marginalt men komplett reseksjon bør la seg utføre i 55-80 % av reseksjoner. Det vanligste kriteriet for inoperabilitet er innvekst i vitale karstrukturer spesielt vena cava og aorta, vena og arteria mesenterica. Tumors størrelse, vekstmønster og den nære beliggenheten til vitale organer og strukturer på diagnosetidspunktet gjør kirurgisk reseksjon til en komplisert prosedyre. Preoperativ planlegging er essensielt. Alle radiologiske bilder må vurderes nøye for å kunne planlegge omfanget av inngrepet. En komplett reseksjon er målet og adekvate marginer rundt tumor må defineres. Når det er nødvendig må eventuell omkringliggende organer vurderes for en bloc reseksjon. Multiorgan reseksjon som ofte inkluderer nyre, binyre og colon ved høyresidige, og nyre, binyre, colon, milt og pancreashale ved venstresidige retroperitoneale sarkomer er det vanligste prosedyre og er nødvendig i 50-80 % av operasjoner. Kompresjon av vev rundt lesjonen resulterer i formasjon av en pseudokapsel. Denne kan inneholde sarkomceller og må ikke brytes for å unngå tumor søl, noe som leder til svært dårlig prognose. Da radiologisk vurdering ikke alltid klarer å definere alle tumordetaljer og relasjon til omkringende strukturer, må en del avgjørelser ofte tas under selve inngrepet (88;93).

Til tross for adekvat kirurgi oppstår lokalt residiv eller intraperitoneale metastaser hos > 50 % av pasientene med høygradig malign tumor, og > 30 % av pasientene med lavgradig maligne tumorer (91;94). I de fleste tilfeller av de høygradig maligne sarkomene, diagnostiseres residiv innen 2 år. Ved lavgradig maligne kan residiv forekomme etter mange år og ikke sjelden 5–10 år etter primærbehandling. Et betydelig antall tilbakefall forekommer i samme lokalisasjon som primærtumor. I andre tilfeller er tilbakefallet

begrenset til ett enkelt eller noen få veldefinerte lesjoner retroperitonealt eller i bukhulen. Standardbehandlingen for pasienter med tilbakefall er å gjenta kirurgisk reseksjon etter samme prinsipper som ved primærkirurgi (95). Når det er mulig behandles pasienten i kurativ hensikt med komplett reseksjon med tumorfrie marginer. Tidspunkt for rekirurgi avhenger av lokalisasjon og symptomer. Pasienter anses å være ikke kurerbare dersom tumorsykdommen er lokalavansert, utbredt, eller ved andre eller tredje tilbakefall. Selv om det ikke er mulig å gjennomføre kurativ kirurgi bør mulighetene for palliativ kirurgi vurderes for å lindre symptomer. Dette gjelder også ved metastatisk sykdom. Mange pasienter kan få forlenget overlevelse ved palliativ kirurgi (96;97).

Annen behandling

Strålebehandling – se kap. 6.2

Medikamentell behandling – se kap. 6.3

Skandinavisk sarkomgruppe reviderte i 2008 anbefalingene om diagnostikk og behandling av intraabdominale sarkom og det henvises til disse på www.ssg-org.net (98).

6.1.5 Intraabdominale sarkom

Intraabdominale bløtvevssarkomer, også kalt viscerale sarkomer, utgjør cirka 10–15 % av alle bløtvevssarkomer.

Histologi

De vanligste sarkomtypene her er gastrointestinal stromal tumor (GIST) og leiomyosarkom. GIST er en mesenchymal tumor som oppstår i gastrointestinal tractus fra øsofagus til anus. De vanligste lokalisasjonene er ventrikkel (55–65 %), tyntarm (20–30 %), kolon/rektum (5–8 %) og øsofagus inkludert andre lokalisasjoner (2–3 %). I sjeldne tilfeller kan de oppstå utenfor gastrointestinaltraktus som i oment eller retroperitoneum. Intraabdominale sarkomer metastaserer hematogent primært til lever (50 %) og intraperitonealt (50 %) (99;100).

Symptomer

Som oftest debuterer pasienter med intraabdominale sarkomer med en palpabel tumor, abdominal ubehag, kvalme, anorexi, gastrointestinal blødning eller ileus/subileus.

Utredning

Anbefalt utredning er samme som ved retroperitoneale sarkomer og suppleres ofte med endoskopi og eventuell endoskopisk biopsi.

Kirurgi

Som ved andre abdominale sarkomer er kirurgi primærbehandlingen for pasienter med lokaliserte intraabdominale sarkomer. Forutsetning for kurasjon er komplett kirurgisk reseksjon med mikroskopisk tumorfrie marginer i første inngrep. Laparoskopisk tilgang kan brukes for små tumores. For større tumores kan det være nødvendig med multiorgan

reseksjon for å oppnå tumorfrie marginer. På grunn av stor risiko for intraperitoneale metastaser må alle peritoneale overflater inspiseres nøye under inngrepet og metastaser bør eventuell fjernes (101;102).

Medikamentell behandling

Ved inoperabel GIST eller metastaser er systemisk behandling med tyrosinkinasehemmeren imatinib førstelinjebehandling.

Det henvises til kapittel: 6.3.4. Medikamentell behandling av intraabdominale bløtvevssarkom.

Skandinavisk sarkomgruppe reviderte i 2008 anbefalingene om diagnostikk og behandling av intraabdominale sarkom og det henvises til disse på www.ssg-org.net (98).

6.1.6 Gynekologiske sarkom

Se kap. [6.5](#)

6.1.7 Kirurgisk behandling av sarkom i andre lokalisasjoner

Sarkom kan oppstå i ØNH-området, i kraniet, urinveiene og intrathoracalt. Behandlingen av slike sarkom skal også drøftes i sarkomgruppen(link til sarkomgruppen), og med relevant organspesialist til stede.

6.2 Strålebehandling

6.2.1 Strålebehandling ved ben- og bløtvevssarkom

Indikasjoner: Strålebehandling kan være indisert som pre- eller postoperativ adjuvant behandling (103-107), (Evidensgrad A), som definitiv behandling med kurativ intensjon (Kepka), eller som palliativ behandling, både ved ben- og bløtvevssarkom.

Teknikker: Det er oftest indisert med fraksjonert behandling med foton- eller elektronstråling, eventuelt kombinasjoner av disse. I spesielle tilfeller, for eksempel hos barn, der tumor har nær relasjon til kritiske sentralnervøse strukturer, kan protonstråling gi mer presis dosefordeling samt bedre skjerming av normalvev. Med bakgrunn i stor biodiversitet mhp. histotype, organlokalisasjon og pasientens situasjon, er det oftest nødvendig med individualiserte behandlingsplaner basert på 3-dimensjonal bildebasert teknikk for å oppnå optimal balanse mellom effekt og bivirkninger. Det er lite kliniske studier som sammenligner ulike behandlingsteknikker. Her nevnes noen prinsipper som anses som god behandlingspraksis, Evidensgrad D.

Fiksering og behandlingsposisjon

Siden optimal fiksering og strålebehandlingsposisjon er vanskelig å standardisere (ryggleie, buklege, sideleie, fleksjon eller ekstensjon i ulike ledd), er det nødvendig med nært samarbeid om den enkelte pasient mellom ansvarlig onkolog, fysiker og stråleterapeut med erfaring med strålebehandling ved ben- og bløtvevssarkom.

CT-matrise og bruk av kontrastmidler og bolusmateriale

Det er ønskelig med finmasket CT-matrise som dekker planlagt behandlingsvolum med tilstrekkelig margin i kraniell og kaudal retning. Intravenøs kontrast kan brukes når framstilling av karstrukturer anses viktig for definisjon av målvolum og kritiske organer. CT-matrisen må dekke hele sirkumferensen av involverte organområde, f.eks om nødvendig begge ekstremiteter, selv om disse forsøkes separert mest mulig for å skjerme den friske siden. Ved CT-opptaket kan det lages egen reformatert matrise med mindre "field of view" over et mindre område for å øke kvaliteten i CT-matrisen der en gjør volumdefinisjonene. Blystreng på arr kan lette fremstillingen på CT-matrisen dersom arrområdet skal inngå i målvolumdefinisjonene.

Når utvendig bolusmateriale er nødvendig for å oppnå optimal dosefordeling, kan det være hensiktsmessig å legge på individualisert bolus allerede ved CT-opptaket, spesielt hvis arret kommer i direkte kontakt med fiksjonsutstyr. Bolus for å sikre dekning av arr med f.eks 2 cm margin i CTV er indisert ved intralesjonell margin. Bolus anbefales også etter marginal margin i tilfeller hvor tumor diffust infiltrerer hud eller underhud som ikke er fjernet enbloc med tumor, og kan vurderes etter primær reseksjon eller insisjonsbiopsi utført utenfor sarkomsenter.

Volumdefinisjoner og marginer

Dersom pasienten er inkludert i aktuell protokoll med spesifisert tilråding om strålebehandlingsteknikk er det generelt rimelig å følge slike anbefalinger. Det er ønskelig å definere klinisk målvolum (Clinical Target Volume, CTV) og doseplanleggingsvolum (Planning Target Volume, PTV) for hver pasient. Ved preoperativ strålebehandling og definitiv strålebehandling taes utgangspunkt i makroskopisk tumorvolum (Gross Tumour Volume, GTV). Dersom tumorvolumet er vanskelig å avgrense ved CT, kan en fusjonere diagnostiske bildesekvenser, for eksempel CT, MR og event. PET/CT etter behov i CT-matrisen for sikrere å avgrense makroskopisk tumor (108). Ved inkomplett anatomisk sammenfall mellom bildemodalitetene kan det være hensiktsmessig med summasjon av GTV definert ved forskjellige bildemodaliteter med Boolean teknikk (109). Ved postoperativ strålebehandling kan det være vanskelig å definere operasjonsvolumet ("sårsengen") som utgangspunkt for å bestemme marginer til CTV. Dette kan lettes ved bruk av fusjonering av preoperativ radiologisk diagnostikk i CT-matrisen for strålebehandling, samt ved koregistering av postoperative MR-sekvenser som viser økt vannholdighet/ødem, f.eks STIR-sekvenser. Opprinnelig tumorutbredelse kan da gjenskapes som et GTV. Ved postoperativ strålebehandling er det nødvendig med nært samarbeid med opererende kirurg for definisjon av målvolum.

Fra GTV til CTV er det i en nylig publisert review-artikkel anbefalt en margin på 4 cm i longitudinell retning, og 1.5 cm radially (110). CTV kan formes med knappere marginer mot anatomiske barrierer som f.eks. periost og muskelfascier som ikke radiologisk er engasjert av tumor, eller mot kritiske organer. CTV tilpasses for øvrig utbredelsen av operasjonsområdet, dremskanal, samt postoperative forandringer som serom/lymfocele/hematom. Marginene fra CTV til PTV må individualiseres avhengig av anatomisk lokalisasjon og institusjonens egen erfaring ved aktuelle organlokalisasjon. En isotropisk margin på 1.0 cm i alle retninger fra CTV kan være veiledende, med eventuelle

justeringer relatert til immobilisering, reproduserbarhet og tilgjengelig billeddiagnostikk for feltkontroller (110). Ved behandling av ekstremiteter er det ofte nødvendig med større marginer enn i f.eks. hode hals-området. Ved regelmessig bruk av radiologisk avbildning på strålebehandlings-bordet, enten med kilovoltteknikk ("on board imaging") eller "cone beam CT" kan reproduserbarheten mellom behandlingsfraksjonene økes og marginene mellom CTV og PTV reduseres.

Kritiske organer og dosering

Definisjon av kritiske organer er avhengig av involvert anatomisk område og planlagt dosenivå, og er vanskelig å standardisere. Det er rimelig å tilrå liberal definisjon av mulige kritiske organer, hvilket også gjør rapportering av dose volum-parametre til nærliggende organer lettere.

Ved tilleggsdose til høyrisikovolum ved intralesjonell margin og ved definitiv strålebehandling kan det oppstå dosebegrensende toksisitet i kritiske organer. Ved valg av dose til PTV må en ta hensyn til estimert risiko for organetoksitasitet basert på publiserte empiriske data (111-113). Evidensgrad B.

Valg av strålebehandlingsplan

Ved valg av behandlingsplan tas det hensyn til grad av konformalitet av dosefordeling i PTV og dose til kritiske organer. En kan bruke den strålebehandlingsplanen som gir mest optimal dosefordeling, enten konformal teknikk, intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) (114) eller partikkelstråling.

Forskriving, lagring av data og rapportering av strålebehandling

Dette følger retningslinjene fra International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU 50, 62 og 85a etc). Statens strålevern: www.nrpa.no – har i Strålevernrapport 2012:9 "Volum og doser i ekstern stråleterapi" beskrevet definisjoner for volum- og doseparametre, samt anbefalinger for bruk, dokumentasjon og rapportering av strålebehandling (115).

6.2.2 Strålebehandling ved bensarkom

De aller fleste pasientene med Ewing's sarkom eller osteosarkom behandles etter internasjonale behandlingsprogrammer. Slike protokoller har ofte detaljerte retningslinjer for strålebehandling, som det er rimelig å følge. Disse protokollene definerer oftest beste internasjonale behandlingsstandard. Ved kondrosarkom er det for tiden ingen aktuelle protokoller. Det er sjelden indikasjon for strålebehandling. Strålebehandling kan overveies ved marginal og intralesjonell margin ved høygradig kondrosarkom, eller ved inoperabilitet, eller ved residiv. Kondrosarkom anses som en relativt lite strålingsfølsom histotype, men det er heterogenitet også her (116). Ved chordom i sakrum, coccyx, columna eller skallebasis/os sphenoidalis kan strålebehandling være indisert ved intralesjonell margin eller som definitiv behandling (117). Evidens B/C.

6.2.3 Strålebehandling ved bløtvevssarkom

Det er enighet om at vi i Norge følger retningslinjene for strålebehandling innen Skandinavisk sarkomgruppe som ble beskrevet i protokoll SSG XIII (118). Det er nylig kommet økt evidens for nytten av strålebehandling for lokal kontroll ved bløtvevssarkom

basert på skandinaviske data (119). Dette innebærer indikasjon for postoperativ strålebehandling ikke bare ved marginal og intralesjonell margin, men også ved vid margin ved høygradig maligne dype svulster, samt i kliniske situasjoner der eventuelt residiv medfører høy sannsynlighet for mutilerende kirurgisk behandling.

Effekten av bestråling av lavgradige sarkom har vært diskutabel. Men Jebsen et al (119) viste lokal kontroll etter strålebehandling på 93% i gruppen subcutane lavgradige operert med intralesjonell margin, sammenlignet med 82% i gruppen behandlet med kirurgi alene. For dype lavgradige, intralesjonelt operert var forskjellen 90% versus 75% med og uten strålebehandling.

Strålebehandling kan også være indisert ved inoperabilitet, eller der pasienten ikke ønsker kirurgisk behandling. Det er internasjonalt lite enighet om optimalt dosenivå ved strålebehandling ved primært bløtvevssarkom. I Skandinavia har anbefalingen vært 50 Gy/25 fraksjoner etter vid margin ved dyptliggende svulster og ved marginal margin. Andre organisasjoner anbefaler høyere dose. Ved intralesjonell margin er det aktuelt med 10-20 Gy som tilleggsdose til et definert høyrisikovolum (120-122). Ved definitiv strålebehandling kan enda høyere dosenivå være ønskelig dersom det er mulig med høy dose til et begrenset volum og dersom dosene til kritiske organer ansees forsvarlige. Det er holdepunkter for at 68 Gy eller høyere øker sannsynligheten for lokal kontroll (122;123), evidensgrad B.

Det skandinaviske behandlingsprogrammet SSG XX for flermodal behandling av voksne personer med lokalisert høyrisiko bløtvevssarkom innebærer bruk av akselerert hyperfraksjonert strålebehandling i kombinasjon med kirurgisk behandling og adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi.

Ved Senter for ben- og bløtvevssvulster i Bergen er det etablert en protokoll med neoadjuvant trimodal behandling med termokjemoterapi og termo-radioterapi med lignende inklusjonskriterier som SSG XX gruppe B for lokalavanserte svulster. Også denne protokollen er åpen for skandinaviske pasienter.

6.2.4 Strålebehandling av barn med sarkom

De spesifikke internasjonale protokollene for barn og unge med sarkom inneholder egne kapitler om strålebehandling, gjelder f.eks EpSSG-protokollene for lokalisert rhabdomyosarkom og non-rhabdomyosarkom, samt protokoller for osteosarkom og Ewing's sarkom Dette er internasjonal standard som det er rimelig å følge også i Norge.

6.2.5 Strålebehandling ved intraabdominalt sarkom

Det ble i 2008 aktivert en oppdatering av det skandinaviske handlingsprogrammet for intraabdominale, retroperitonele og pelvine sarkom, SSG XVII. Dette programmet åpner for strålebehandling ved intralesjonell margin dersom peritoneum ikke ble kontaminert ved reseksjonen. Det er rimelig at en i Norge følger dette programmet. Strålebehandling kan også være indisert som definitiv behandling ved inresektable svulster.

Radiumhospitalet er godkjent som deltagende senter i en europeisk multisenterstudie i regi av EORTC (STRASS-studien) hvor det randomiseres mellom preoperativ strålebehandling før en-bloc kirurgi, eller kirurgi alene ved retroperitoneale sarkom (RPS).

Pasienter med resektabel, unifokal, ikke-metastatisk sykdom beliggende retroperitonealt eller infraperitonealt i bekkenet med histologisk bekreftet RPS kan henvises til Radiumhospitalet for vurdering med hensyn på inklusjon. Protokollen forutsetter at både kirurgi og eventuell strålebehandling gjennomføres ved Radiumhospitalet .

6.2.6 Palliativ strålebehandling

Dette kan brukes som tumorrettet symptomlindrende behandling etter vanlige prinsipper for palliativ behandling, og har erfaringsmessig en betydelig plass. Standard fraksjonering er 3 Gy x 10 (-12) (124). Det er mindre data om nytten av engangsfraksjoner ved skjelettmetastaser ved sarkom enn ved metastatisk karsinom. Men engangs-fraksjoner, feks 8 Gy x 1 kan forsøkes. Evidens C/D

6.2.7 Regional varmebehandling

Ved Senter for ben- og bløtvevssvulster, Haukeland universitetssjukehus i Bergen, er det siden 1994 erfaring med regional varmebehandling ved lokalavansert ikke-metastatisk bløtvevsarkom. Etter fase 2-erfaring med neoadjuvant termokjemoterapi rekrutterte en pasienter med høyrisiko bløtvevsarkom til en internasjonal fase 3-studie der en randomiserte mellom neoadjuvant kjemoterapi med etoposid, ifosfamid og doxorubicin versus samme kjemoterapi forsterket av regional varmebehandling. Pasienter fra 4 av de 5 daværende helseregionene deltok. Denne studien rekrutterte 341 pasienter og viste signifikant bedret både sykdomsfri overlevelse og lokal sykdomsfri overlevelse når neoadjuvant kjemoterapi ble forsterket av regional varmebehandling. For pasienter som fullførte induksjonsbehandling med hypertermi var totaloverlevelsen bedre sammenlignet med gruppen som fikk kjemoterapi alene (125).

Etter at denne protokollen ble lukket, har det siden desember 2006 vært aktivert en modifisert protokoll der ikke bare termokjemoterapi med doxorubicin og ifosfamid gies neoadjuvant, men også termokjemoradioterapi med strålebehandling, konkomitant ifosfamid og regional varmebehandling – ”trimodal neoadjuvant behandling”.

Inklusjonskriteriene er:

Høygradig malignt bløtvevsarkom, primært eller tilbakefall. Lokalisasjon i ekstremiteter, bekken, trunkus eller retroperitoneum. Lokalavanserte, ekstrakompartmentelle svulster med høy risiko for intralesjonell margin eller mutilasjon ved primær kirurgisk behandling. Protokollen er åpen for skandinaviske pasienter, inkludert norske pasienter fra alle helseregioner.

Anbefalinger:

- **Der det finnes gjeldende protokoller, eventuelt handlingsprogram fra for eksempel Skandinavisk sarkomgruppe (www.ssg-org.net) følges disse.**
- **Postoperativ strålebehandling anbefales uavhengig av margin ved alle høygradige maligne dype svulster; etter marginal og intralesjonell margin ved alle høygradig maligne svulster uavhengig av dyp.**
- **Postoperativ strålebehandling anbefales etter intralesjonell margin uavhengig av malignitetsgrad.**

- Postoperativ strålebehandling anbefales i øvrige kliniske situasjoner der eventuelt residiv medfører høy sannsynlighet for mutilerende kirurgisk behandling.
- Ved negativ margin anbefales 50 Gy i form av 1.8 til 2.0 Gy fraksjoner.
- Ved positiv margin, anbefales 60-66 Gy.
- Ved definitiv strålebehandling om mulig total dose til 70-74 Gy.
- Standard palliativ fraksjonering er 3 Gy x 10(-12), men 8 Gy x 1 kan forsøkes.

Adjuvant radioterapi (RT) ved bløtvevssarkom

Grad	Margin	Dyp	RT	SSG XX
Lav	Vid	Alle	Nei	
Lav	Marginal	Subcutan	Nei	
Lav	Marginal	Dyp	Evt. RT*	
Høy	Vid	Subcutan	Evt. RT*	
Høy	Vid	Dyp	50 Gy	36 Gy (1.8x2 dgl)
Høy	Marginal	Alle	50 Gy	36 Gy
Alle	Intralesionell	Alle	60 (-66) Gy	45 Gy

* Hvis betydelig morbiditet av kirurgi for et evt. lokalt residiv.

6.2.8 Partikkelterapi ved sarkom – til nasjonale retningslinjer for sarkom

Der foreligger ingen randomiserte studier som sammenligner fotonstrålebehandling med partikkelbestråling hos pasienter med sarkomer. Basert på tilgjengelig evidens konkluderte en ekspertgruppe tilknyttet American Society of Radiation Oncology i 2012 at protonterapi er fordelaktig sammenlignet med fotonstråling ved chondrosakomer i aksiale skjelett/skallebasis og chordom, i tillegg til ved pediatriske svulster i sentralnervesystemet samt store øyemelanomer (126). Spesielt hos barn, der langtidstoksisitet er en betydelig utfordring, kan bruk av protoner teoretisk redusere risiko for seneffekter, inkludert stråleindusert sekundærkreft (127). Det fysiske og strålebiologiske grunnlaget for overlegen dosefordeling (dvs. sparing av normalvev) ved protoner vs. fotoner er et argument for at positive fase III studier ikke kan være en forutsetning for å implementere partikkelterapi (128). Sarkomsvulsters sjeldenhet underbygger dette argumentet. Det foreligger likevel klinisk dokumentasjon på nytte av partikkelterapi ved sarkom.

Protonterapi synes å være gunstig ved chordom, spesielt ved skallebasislokalisasjon, for å tillate eskalering av stråledosen og dermed øke

sannsynlighet for lokal kontroll (129;130). God lokal kontroll med begrenset behandlingsrelatert toksisitet er vist i studier som har inkludert både chordom og chondrosarkom i skallebasis eller cervikalcolumna (131-133). Oppmuntrende resultater er publisert også ved ikke-resektable eller inkomplett resiserte bensvulster som Ewing's sarkom og osteosarkom (134;135). Dose-distribusjonsstudier har vist at protoner gir bedre konformering og sparing av normalvev hos pediatriske pasienter med orbitalt rhabdomyosarkom og pelvine sarkom, samt ved intra-abdominale og paraspinale bløtvevssarkom (136-139). Partikkelterapi som involverer tyngre ioner er mer eksperimentelt, men eksempelvis er carbon-ioner rapportert som en effektiv behandling med moderat toksisitet ved både ben- og bløtvevssarkom i ulike lokalisasjoner (140;141).

Rasjonalet for å velge partikkelstråler (i praksis protoner) hos pasienter med sarkom bygger på et større potensiale for kurasjon etter definitiv strålebehandling til høye doser ved relativt stråleresistente, primære beinsvulster som har en beliggenhet som umuliggjør kirurgisk reseksjon. Subkomitèen for stråleterapi under Skandinavisk Sarkomgruppe har nylig diskutert indikasjonen for protonterapi ved sarkom. I praksis vil beinsarkom i skallebasis være hovedgruppen som kan profittere på protonstrålebehandling. Også primære beinsvulster eller bløtvevssarkom hos barn med nær lokalisasjon til sentralnervessystemet kan tenkes å kunne ha nytte av partikkelstråling dersom total måldose er høy. Behovet er begrenset ved strålefølsomme svulster som Ewings' sarkom hvor kurasjon oppnås med moderate totaldoser (54 Gy).

I de sjeldne tilfellene hvor partikkelstrålebehandling kan være indisert anbefales det at pasientens ansvarlige onkolog kontakter det skandinaviske ekspertmiljøet for å diskutere hvert enkelt kasus. Svensk protonterapisenter (SPTC), Universitetet i Uppsala, ansees som den foretrukne samarbeidspartner innil egne partikkelanlegg er i drift i Norge. Erfaringene i Uppsala fra behandling av svulster i skallebasis er gode. Utstyret består foreløpig av en maskin med «fixed beam» som begrenser muligheten for invers planlegging med multiple feltinnganger (intensitets-modulert proton terapi, IMPT), men anlegget er under betydelig oppgradering.

Konklusjon/Anbefalinger:

Protonterapi synes å være gunstig ved chordom og chondrosarkom med skallebasislokalisasjon, og kan vurderes hos pediatriske pasienter med ikke-operable bensarkom eller bløtvevssarkom i nær relasjon til sentralnervessystemet hvor total måldose må være høy.

6.3 Medikamentell behandling

6.3.1 Medikamentell behandling av bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus

Adjuvant cytostatikabehandling er ikke standard behandling ved bløtvevssarkom, men gis ofte internasjonalt ved høygradig maligne bløtvevssarkom utenfor studieprotokoller. I en metaanalyse av (142) ble det påvist en marginal signifikant gevinst av kjemoterapi på lokal tumorkontroll, metastasefrekvens og total overlevelse (142). I en randomisert

EORTC studie fant man ingen gevinst av adjuvant kjemoterapi (143). SSG har selektert en høyrisikogruppe blant de høygradig maligne bløtvevssarkomene der effekten av adjuvant kjemoterapi undersøkes i en fase II studie (www.ssg-org.net) (144). Pasientene registreres prospektivt, og overlevelsesresultatene for pasienter som blir behandlet med cytostatika etter kirurgi blir sammenlignet med matchede historiske kontroller. I den forrige adjuvante fase II studien til SSG ble det vist en signifikant sammenheng mellom doseintensitet av doxorubicin+ifosfamid og både metastasefri overlevelse og totaloverlevelse (118).

Høyrisikogruppen velges ut etter alder, histologi, malignitetsgrad, tumors størrelse og lokalisasjon, samt tilstedeværelse av nekrose, karinvasjon og diffus infiltrerende vekstmønster. Alle høygradig maligne histologiske typer inngår unntatt ekstraskelletalt osteosarkom og kondrosarkom, Ewings, PNET, rhabdomyosarkom, Kaposis sarkom, malignt mesenkymom, klarcellet sarkom, alveolært bløtvevssarkom, epitelioid sarkom.

Pasienter ≥ 18 år og ≤ 75 år uten metastaser er aktuelle for studien. Kjemoterapien ved alder <70 år, består av 6 kurer med doxorubicin (60 mg/m^2) og ifosfamid (6 g/m^2); ved ≥ 70 år $50 \text{ mg}^2/5 \text{ g}^2$. Strålebehandling $1,8 \text{ Gy}$ gis 2 ganger daglig i 10 dager eller 12,5 dager mellom kur 3 og 4 avhengig av de kirurgiske marginene. Studien har også en behandlingsarm hvor cytostatika- og strålebehandling gis preoperativt. Dette er aktuelt for pasienter hvor de preoperative undersøkelsene tyder på at frie marginer vil bli vanskelig å oppnå.

Anbefaling:

Pasienter aktuell for adjuvant cytostatikabehandling bør inkluderes i prospektiv behandlingsprotokoll (Evidensgrad C).

ILP

ILP (isolated limb perfusion) med tumornekrosefaktor (TNF) medifalan utføres ved OUS-Radiumhospitalet og kan være effektivt for å minske størrelsen av ekstremitetslokaliserte bløtvevssarkom slik at amputasjon kan unngås. Erfaringer viser at opptil 75 % har nytte av behandlingen. Se ellers [Addendum 1](#).

Hypertermi

Om varmebehandling (hypertermi) kan øke effekten av cytostatika ved høyrisiko bløtvevssarkomer er undersøkt i en europeisk multisenterstudie hvor Haukeland sykehus har deltatt som eneste senter i Skandinavia. Totalt 341 pasienter var inkludert i studien og etter median follow-up 34 mnd hadde pasientene som fikk hypertermi i tillegg til cytostatika statistisk signifikant bedret lokal kontroll, lokal progresjonsfri overlevelse og sykdomsfri overlevelse sammenlignet med cytostatika alene (125). En subanalyse av pasienter som fullførte induksjonsbehandling viste bedre totaloverlevelse for gruppen som fikk hypertermi i tillegg til kjemoterapi.

6.3.2 Medikamentell behandling av småcellet rundcellet bløtvevssarkom

Ewings sarkom/PNET, småcellet rundcellet desmoplastisk tumor og mesenkymalt kondrosarkom tilhører denne gruppen. Pre- og postoperativ behandling gis rutinemessig

til disse undergruppene og behandling i henhold til ISG/SSG III (ikke med HMAS) anbefales. Det finnes egne behandlingsprotokoller for lokalisert rhabdomyosarkom og bløtvevssarkom for aldersgruppen opptil 21 år (EpSSG RMS, EpSSG NRSTS). Hos voksne pasienter >21år benyttes EpSSG og behandlingsprotokollen for Ewings sarkom (www.ssg-org.net) (145).

6.3.3 Medikamentell behandling av bensarkom

Osteosarkom

Behandlingen av osteosarkom er multimodal og som første del av behandlingen gis oftest cytostatika. Ved neoadjuvant kjemoterapi dvs. preoperativ cytostatikabehandling oppnås en lokal effekt på tumor som fremmer ekstremitetsbevarende kirurgi, og i tillegg får en mulighet til evaluering av cytostatika-effekten ved histologisk undersøkelse av operasjonspreparatet. Den postoperative kjemoterapien kan derfor justeres/intensiveres for pasienter med dårlig morfologisk respons (lite nekrose) som har dårligere prognose enn pasienter med god respons. Dette behandlingsprinsipp har vært gjeldende i osteosarkombehandling de siste 30 år (146) (Evidensnivå A).

Fire medikamenter, doxorubicin, metotrexat, ifosfamid og cisplatin har dokumentert effekt ved osteosarkom, og forskjellige kombinasjoner har vært brukt av ulike grupper internasjonalt (Evidensgrad A) (147). Nytt av modifisering/intensivering av postoperativ kjemoterapi for pasienter med dårlig histologisk respons har blitt testet ut i den internasjonale Euramos-1 studien (www.ssg-org.net) (148) ved at pasienter med dårlig respons ble randomisert til tillegg av ifosfamid og etoposid til standardregimet med metotrexat, doxorubicin og cisplatin. Pasienter med god histologisk respons ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med interferon-alfa etter avsluttet kjemoterapi. Dette baserer seg på studier utført ved Karolinska sjukhuset i Stockholm hvor effekt av interferon-alfa som adjuvans til kirurgi ble demonstrert (149,150). Euramos 1 ble stengt for inklusjon 31.6.2011. I påvente av resultatene som vil komme 2013-2014 benyttes kort behandlingsarm i Euramos 1.

Immunmodulatoren muramyl tripeptid er godkjent (EMEA) i Europa til bruk adjuvant hos pasienter med osteosarkom, men anbefales ikke som standard av de ledende osteosarkomgruppene. Muramyl tripeptid er vist i en randomisert studie i USA å ha effekt på total overlevelse (Evidensgrad B) (151).

Andre høygradig maligne spolcellede bensvulster/pasienter over 40 år

Malignt fibrøst histocytom/pleomorft og spolcellet sarkom, fibrosarkom, leiomyosarkom og angiosarkom oppstått i ben har mange likhetstrekk med osteosarkom og behandles etter de samme retningslinjer. Pasienter <40år behandles etter standardarmen i Euramos I. Disse undergruppene rammer oftest en noe eldre pasientgruppe enn osteosarkom, og individuelle modifikasjoner av kjemoterapien er derfor oftest nødvendig. Pasienter over 40 år (inkludert osteosarkom) behandles etter en europeisk behandlingsprotokoll (www.ssg-org.net) (152). ([Euroboss I](http://Euroboss.l)).

Chondrosarkom

Chondrosarkom utgår fra bruskdifferensierte celler, og overlevelsen er generelt sett god med kirurgisk behandling alene. Kjemoterapi blir ikke benyttet rutinemessig, verken adjuvant eller ved metastatisk sykdom. Unntaket er ved *dedifferensiert chondrosarkom* (svært sjelden variant), der eventuell kjemoterapi blir bestemt av den histologisk dedifferensierte sub-komponenten (oftest osteosarkom).

Ewing familien av svulster

Ewing familien av svulster, EFS, er sjeldne svulster (5-10/år) og inkluderer Ewing sarkom, perifere neuroektodermale svulster (PNET) og Askin svulster (lokalisert til brystvegg). Pasientene i Ewing familien behandles etter de samme behandlingsprinsippene og inkluderes i felles protokoller. Disse svulstene metastaserer raskt til lunger og skjelett, og moderne multimodal behandling har økt overlevelsen fra under 5 % til over 60 % for pasienter med primært lokalisert sykdom.

EFS er generelt en cytostatika-følsom svulst, og behandlingen innledes med neoadjuvant kjemoterapi som ved osteosarkom med samme begrunnelse. Ved lokalisert sykdom får alle pasientene en kombinasjon av fire-seks av de følgende medikamenter; doxorubicin, ifosamid, vincristin, actinomycin D, etoposid og cyklofosamid. Det gis fire kombinasjonskurer neoadjuvant, og deretter seks til 10 kurer etter lokal behandling. Kombinasjon med minst en alkylende substans (ifosamid eller cyclofosamid) i tillegg til doxorubicin er dokumentert til å være mest effektiv (Evidensgrad, A) (153). Den totale behandlingstid er 30 eller 40 uker avhengig av postoperativ behandlingsarm. Ved dårlig histologisk eller radiologisk respons intensiveres den postoperative behandlingen med HMAS (melfalan/myleran) som Skandinavisk sarkomgruppe har besluttet skal være standardbehandling for denne gruppen. Dette baserer seg på resultatene av en fase 2 studie ([ISG/SSG III](#)) (145) utført av den skandinaviske og italienske sarkomgruppen (154) (Evidensgrad B). Der ble det vist at pasienter med dårlig histologisk respons som fikk HMAS har like god prognose som pasienter med god respons (5 års metastasefri overlevelse: 70. %). Pasienter med primært metastatisk sykdom får maksimal doseintensitet av konvensjonell behandling og i tillegg HMAS som Skandinavisk sarkomgruppe har besluttet skal være standardbehandling. Ved lunge metastaser konsolideres eventuell metastasekirurgi med total lungebestråling helt avslutningsvis i behandlingssopplegget. Behandlingen baserer seg på resultatene av en fase 2 studie (ISG/SSG IV), utført av den skandinaviske og italienske sarkomgruppen. Der ble det vist at 50% av pasientene var i live etter 5 år (155) (Evidensgrad B).

Toksisitet

Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://clep.cancer.gov>).

Behandlingsprotokollene for bensarkom er svært intensive og komplekse, har høy toksisitet og risiko for utvikling av senskader i flere organer og krever nøye monitorering. Behandlingen skal derfor kun gis ved de regionale sarkom-sentra.

Leukopeni og trombocytopeni opptrer regelmessig mellom kurene, og måling av hemoglobin, hvite blodlegemer og trombocytter utføres rutinemessig to ganger ukentlig. Ved febril neutropeni bør en unngå bruk av nyretoksiske antibiotika (f. eks. aminoglykosider) p.g.a. faren for additiv nyretoksisitet i kombinasjon med cisplatin og høydose ifosamid, dette gjelder i opptil ett år etter avsluttet behandling. Transfusjon av trombocytter kan bli nødvendig, spesielt avslutningsvis i behandlingen.

Nyretoksisitet kan opptre både i form av tubulær og glomerulær skade. Tubulær skade synes i stor grad reversibel, mens varigheten av en eventuell reduksjon av glomerulær

funksjon er mer usikker. Administrasjon av *høydose-metotrexat (MTX)* krever spesiell overvåkning og kompetanse. Virkningen av MTX blokkeres etter 24 timer ved bruk av folinat kombinert med forsert alkalisk diurese, og utskillelsen av MTX via nyrene monitoreres nøye. Ekstra prosedyrer ved forsinket utskillelse og nyresvikt er nøye beskrevet i behandlingsprotokollen.

CNS-toksisitet kan opptre som følge av høydose-ifosfamid, og kan gi somnolens, forvirring, mareritt, forstyrrelser av synsinntrykk og i sin mest uttalte form kramper. Tilstanden er reversibel etter avbrudd av ifosfamid-infusjonen, og et spesifikt antidot (metylen-blått) benyttes både som behandling og profylakse

Anbefaling:

- **Gradering av evidensnivå B, for cytostaticabehandling ved bensarkom. På grunn av høy toksisitet skal behandlingen gis bare ved de regionale sarkomsentra.**

6.3.4 Medikamentell behandling av abdominale sarkom

Skandinavisk sarkomgruppe reviderte i 2008 anbefalingene om diagnostikk og behandling av intraabdominale sarkom og det henvises til disse på www.ssg-org.net (98) og ESMO guidelines 2012 er også nyttig (156). Kjemoterapi gis i begrenset grad ved abdominale sarkom, og nytten er så langt ikke klart dokumentert (Evidensgrad C). Unntaket er småcellet rundcellet sarkom (Ewings sarkom/PNET, rhabdomyosarkom, småcellet rundcellet desmoplastisk tumor, mesenkymalt kondrosarkom hvor pre- og postoperativ kjemoterapi gis rutinemessig. Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://ctep.cancer.gov>).

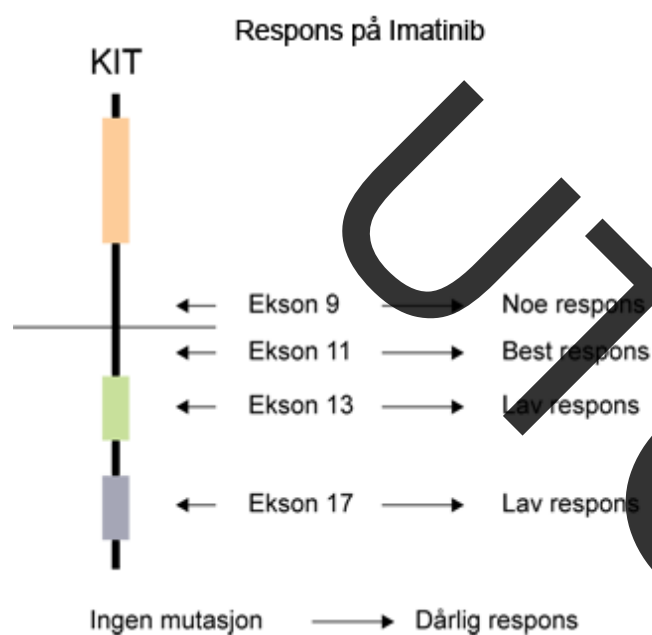
Gastrointestinal stromal tumor

Pasienter med mistanke om GIST skal henvises til sarkomsenter. Korrekt utredning og behandling krever multidisiplinært samarbeid mellom kirurg, onkolog, radiolog og patolog. Det skal avgis en risikovurdering av tumor (se kapittel 4.4.7). All medikamentell behandling av GIST (gastrointestinal stromal tumor) skal foregå i nært samarbeid med regionalt sarkomsenter. Sarkomsenteret skal i hovedsak legge behandlingsplanen. Det anbefales at de internasjonale retningslinjene utarbeidet av "ESMO/European Sarcoma Network Working Group" følges når man behandler denne pasientgruppen (156).

Mutasjonsanalyse ansees som standard når behandling med tyrosinkinasehemmer skal startes da det har betydning for valg av terapi. Choi-kriterier benyttes i evalueringen av behandlingsresponsen og er en kombinasjon av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) og tetthetsmålinger (Hounsfield units).

Tyrosinkinasehemmeren imatinib (Glivec ®) har vist dramatisk effekt ved inoperabel og/eller metastaserende GIST (gastrointestinal stromal tumor). Objektiv respons ses hos cirka 60 % og stabil sykdom hos cirka 20 %. Cirka 50 % av pasientene med avansert GIST lever etter 5 års bruk av imatinib (157). Glivec bedrer almentilstanden i vesentlig grad.

Bivirkningene av imatinib er som regel moderate og forbigående: ødemer, kvalme, diaré, dermatitt, fatigue. Tumorblødning ses hos cirka 5 % og kan være fatal. Pneumonitt er også rapportert. Interaksjoner med medikamenter som metaboliseres i lever via CYP3A4 er kjent, og samtidig bruk med paracetamol og warfarin brukes med forsiktighet. Ca. 4 % av pasientene tolererer ikke medikamentet p.g.a bivirkninger. Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://clep.cancer.gov>).



Størsteparten av GIST (> 80 %) har aktiverende mutasjoner som koder for en reseptor tyrosinkinase. Cirka 7% har mutasjoner i PDGFRA genen og resten er vill-type (ingen mutasjoner). Mutasjonsstatus for *KIT* er viktig for å kunne forutsi respons på behandling med tyrosinkinasehemmeren imatinib. Primære mutasjoner i *KIT* forekommer i ekson 9, 11, 13 eller 17. De aller fleste mutasjonene (cirka 70 %) oppstår i ekson 11, mens 10–20 % i ekson 9. Ekson 9 mutasjoner ses hyppigst ved GIST i tynntarm og sjelden i ventrikkel.

Anbefalt startdose av Glivec er 400 mg daglig (Evidensgrad B). Klinisk respons av imatinib er relatert til mutasjonsstatus. Økt respons av 400 mg sees ved *KIT* ekson 11 mutasjon sammenlignet med mutasjon i ekson 9 og vill-type. Respons for disse tre subgruppene var 69%, 34% og 25% i EORTC studien (158) og 67%, 40% og 39% i den Nord Amerikanske studien (157).

Ved sykdomsprogresjon med 400 mg initialt er det vist i to fase-tre studier (cross-over) at ved å øke dosen til 800 mg vil 33-38 % av pasientene oppnå partiell respons/stabil sykdom. Anemi og fatigue ble mer uttalt etter doseøkningen ($p=0.015$ $p=0.00001$). Annen økt toksisitet ble ikke registrert (157;158) (Evidensgrad C).

Effekten av doseøkning til 800mg er assosiert til mutasjonsstatus. Kun 7 % med exon 11 hadde effekt av doseøkningen fra 400 til 800mg daglig, mens 83% uten mutasjon (vill-type) og 57% med exon 9 mutasjon (159).

Ved exon 9 mutasjon har Glivec 800mg daglig sammenlignet med standard dose vist bedret progresjonsfri overlevelse (median PFS 18 vs 6 months, $p=0,017$), men ingen forskjell i total overlevelse etter 45 måneder. (Evidensgrad C) (160). Ved metastatisk sykdom hvor for eksempel en pasient med exon 9 mutasjon har symptomer på tarmobstruksjon bør man starte med Glivec 800mg.

I 2009 ble imatinib godkjent til adjuvant behandling for voksne pasienter som har signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon av CD117 positiv GIST. Nytteten av imatinib etter fjernelse av primærtumor (adjuvant) ved GIST er blant annet undersøkt i en studie i regi av SSG og den tyske sarkomgruppen hvor effekten av 1 år og 3 års behandling med imatinib 400 mg ble sammenlignet. Denne studien viste at ved høyrisiko GIST var både tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse bedre med 3 år adjuvant behandling sammenlignet med 1 år (161). På bakgrunn av denne studien er 3 år adjuvant behandling etablert som standard ved høyrisiko GIST (se kap 5.4.6). Pasienter med lav eller veldig lav risiko for tilbakefall skal ikke ha adjuvant behandling. For vurdering av risiko henvises det til NIH klassifikasjonen (78;162) hvor både tumorstørrelse, mitoser og tumors lokalisasjon tas hensyn til (se kap 5.4.6). Mutasjonsstatus skal også tas hensyn til. Adjuvant Glivec anbefales ikke til pasienter med PDGFRA Asp842Val substitusjon grunnet resistens. Data tyder på at vill type GIST ikke har nytte av adjuvant Glivec og videre at at exon 9 pasientene bør ha Glivec 800mg daglig (163). Regionalt sarkomsenter skal avgjøre om pasienten skal ha adjuvant Glivec behandling eller ikke.

Preoperativ imatinib behandling er aktuelt dersom kirurgi primært vil være mutilerende eller ved fare for tumor ruptur (164). Mutasjonsanalyse av tumorvev skal utføres på forhånd. Disse pasientene skal behandles ved regionalt sarkomsenter.

Ca. 10-15% av GIST er primært resistente for Glivec, ca. 50% blir resistente for Glivec innen 2 år. De pasientene som ikke har effekt av imatinib (primær eller sekundær resistens) eller får uakseptable bivirkninger bør tilbys sunitinib, en annen generasjons tyrosinkinasehemmer hvor effekten er en kombinasjon av tyrosinkinase- og angiogenesehemning. Medikamentet ble registrert i Norge i 2007.

Hos 98 GIST-pasienter med progresjon på imatinib er det rapportert objektiv respons/stabil sykdom i mer enn 6 måneder hos 54 % (165).

Det foreligger en randomisert studie: 312 pasienter med avansert imatinib-resistent GIST ble randomisert 2:1 ratio mellom sunitinib(207) og placebo($n=105$) (165). Median tid til progresjon var 27,3 uker i sunitinib gruppen mot 6,4 uker i placebo gruppen. Median total overlevelse var 73 uker for Sutentgruppen og 35 uker for placebo gruppen; modellen identifiserer den forskjellen i overlevelse man hadde sett dersom cross-over ikke hadde skjedd. Ved tradisjonell Kaplan-Meyer statistikk fant man ingen forskjell. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) har funnet Sunitinib kostnadseffektivt, og den andre studien de har lagt til grunn er en "expanded-access study" med 1126 pasienter hvor 50% levde etter median observasjonstid 51 uker.

Effekten av Sutent er assosiert med type mutasjon. I en fase I/II studie med 78 pasienter så man klinisk effekt ($PR+SD \geq 6$ mnd) hos 34 % ved exon 11, 58% ved exon 9 og 56% ved vill-type (166).

Medikamentet finner i kapselform. Dosen er 50 mg/daglig i 28 dager og så to ukers pause eller 37,5 mg daglig uten pause. Sutent benyttes ikke adjuvant.

Hos mange oppnås tumorkontroll og dermed symptomlindring. Man må være oppmerksom på bivirkningene med hypothyreose, palmart-plantart erytem, hypertensjon og hjertetoksitet som de mest alvorlige (167). Andre mindre alvorlige bivirkninger er fatigue, mage-tarmsymptomer og hud- og slimhinnesymptomer. Andre tyrosinkinasehemmere er under utprøving ved GIST, men er ikke registrert i Norge enda. Sutent bør gis ved uakseptable bivirkninger av Glivec. Type mutasjon skal tas med i vurderingen når Sutent skal benyttes som 2.linje behandling. (Evidensgrad C)

For tiden pågår en studie i regi av Skandinavisk sarkomgruppe hvor pazopanib utprøves som tredje linje behandling ved metastatisk GIST. De fire regionale norske sarkomsentra deltar. (www.ssq-org.net)

Anbefaling:

- **Imatinib (Glivec) behandling 400 mg/daglig anbefales som førstelinje behandling av voksne pasienter med KIT (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST) (Evidensgrad B).**
- **Sutent bør gis ved uakseptable bivirkninger av Glivec. Type mutasjon skal tas med i vurderingen når Sutent skal benyttes som 2.linje behandling.**
- **3 års adjuvant behandling med imatinib anbefales ved signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon. Mutasjonsstatus skal tas hensyn til (Evidensgrad B)**

6.4 Sarkom hos barn

Sarkom er maligne svulster som utgår fra mesenkymalt vev. Selv om sarkom opptrer sjeldnere hos barn enn hos voksne, er de likevel den nest vanligste formen for solid, malign svulst utenfor sentralnervesystemet i barnealder.

Sarkom inndeles i bensarkom og bløtvevssarkom. Osteogent sarkom og Ewing sarkom er de vanligste formene for bensarkom. Ewing sarkom kan dessuten opptre i bløtvev. Bløtvevssarkom inndeles i rhabdomyosarkom som viser muskeldifferensiering, og non-rhabdomyosarkom. Non-rhabdomyosarkom er en heterogen gruppe tumores som består av mer enn 30 ulike undergrupper.

6.4.1 Epidemiologi

I Norden er insidensen av barnekreft 15,83 tilfeller pr 100 000 barn under 15 år, det vil si at i Norge er det ca 140 barn som får diagnosen kreft hvert år. Insidensen av sarkom hos barn er 1,49 pr 100 000 barn under 15 år, det vil si at 9,5 % av barna som får en kreftdiagnose har sarkom. Bløtvevssarkom er hyppigst og forekommer hos 6 % av de kreftsyke barna. Bensarkom er sjeldnere og utgjør 3,5 % av krefttilfellene hos barn under 15 år (168).

6.4.2 Symptomer

Osteosarkom debuterer oftest som smerter. I begynnelsen er smertene gjerne intermitterende, men etter hvert blir de konstante og mer intense. Tumorrelatert hevelse og nedsatt funksjon i naboledene oppstår som regel mye senere. I ca 10% av tilfellene debuterer osteosarkom som en patologisk fraktur (169).

Ewings sarkom debuterer oftest som smerter. Smertene er vedvarende og kan oppstå uavhengig av aktivitet, for eksempel i hvile eller om natten. Eventuelle tilleggssymptomer avhenger av tumors lokalisasjon og størrelse. Feber er rapportert hos ca 1/3 av pasientene, først og fremst hos de med metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet (170). Hvordan et bløtvevssarkom debuterer, avhenger helt og holdent av tumors lokalisasjon og størrelse. Hvis ikke andre strukturer komprimeres, gir de sjelden uttalte symptomer og oppdages ofte tilfeldig grunnet tumors størrelse. Bløtvevssarkom kan gi smerter hvis de trykker på andre strukturer eller obstruerer avløp som for eksempel i blæregionen. Vedvarende nesetetthet og sekresjon fra nesen er vanlige symptomer ved sarkom i nasofarynx. Vaginale polypper og utflod er vanlig ved sarkom i uterus og vagina. Allmenn sykdomsfølelse og vekttap forekommer svært sjelden i startfasen ved sarkom, men forekommer hyppigere ved avansert sykdom (171).

6.4.3 Utredning

Utredning av sarkom bør fortrinnsvis skje ved Barne-/ungdomsavdelinger og i nært samarbeid med sentre med spesialkompetanse i håndtering av sarkom. Det er svært viktig at utredningen skjer i henhold til gjeldende protokoller. Man bør mistenke sarkom ved tumor i benvev eller tumor beliggende dypt i bløtvev. Utredning med tanke på diagnostikk og stadielinndeling gjøres i henhold til aktuelle behandlingsprotokoller og må inneholde adekvat billeddiagnostikk av primærtumor og nøyaktig evaluering av potensielle metastaser. Det anbefales å starte med detaljert sykehistorie, god klinisk undersøkelse, blodprøver og adekvate radiologiske undersøkelser for å kartlegge sykdomsutbredelse. Ved utredning av små barn er det hensiktsmessig at MR og eventuelt CT utføres i narkose. Biopsitaking bør skje med adekvat smertelindring hos barn og ungdom. Hvis pasienten legges i narkose, bør flest mulig undersøkelser utføres i samme seanse.

6.4.4 Radiologiske undersøkelser

Ved mistanke om osteosarkom er det viktig med røntgen av det aktuelle området, gjerne supplert med CT for å se på skjelettstruktur og MR for å evaluere benmargs- og bløtdelsaffeksjon og tumors relasjon til årer og nerver. Søk etter metastaser må konsentrere seg om de to organsystemene skjelett og lunger, for der opptrer >95% av metastasene ved osteosarkom. Røntgen og CT av lungene benyttes for å kartlegge eventuelle lungemetastaser. Skjelettscintigrafi benyttes for å kartlegge eventuelle skjelettmetastaser. MR av affisert knokkel evt hele skjelettet kan benyttes som et supplement for å lete etter skjelettmetastaser, fordi den har høyere sensitivitet enn skjelettscintigrafi. PET/CT har foreløpig ingen etablert plass i utredning av osteosarkom (148).

Ved utredning av Ewing sarkom benyttes røntgen, MR og CT for å kartlegge

sykdomsutbredelse på primærstedet. CT egner seg best til å vise endringer i korteks- og skjelettstruktur, mens MR egner seg best for kartlegging av tumorutbredelse i benmarg og bløtvev og for å evaluere tumors relasjon til andre nærliggende strukturer som årer og nerver. Det er viktig å definere og dokumentere tumors størrelse inkludert en eventuell bløtdelskomponent på diagnosetidspunktet, slik at dette utgangspunktet kan benyttes for evaluering av kjemoterapirespons. CT thorax anbefales for kartlegging av eventuelle lungemetastaser. Skjelettscintigrafi anbefales for kartlegging av eventuelle skjelettmetastaser. PET/CT har vist seg å være en nyttig tilleggsundersøkelse i kartleggingen av metastaser ved Ewing sarkom. Utredningen av Ewing sarkom skal gjøres i henhold til protokoller utgitt av den skandinaviske sarkomgruppen (Scandinavian Sarcoma Group) i samarbeid med den italienske sarkomgruppen (Italian Sarcoma Group) ISG/SSG III (145) og ISG/SSG IV (172).

Ved mistanke om bløtvevssarkom bør man benytte MR og ultralyd, eventuelt CT av primærstedet. Det er svært viktig å angi tumors størrelse i 3 dimensjoner, slik at man har mulighet for å kunne evaluere tumors behandlingsrespons ved senere tidspunkt. Både tumors størrelse på diagnosetidspunktet og behandlingsresponsen er av betydning for prognosen. MR er å foretrekke for de fleste lokalisasjoner og er obligatorisk ved primærtumor i genitourinatraktus og ved paraspinal tumor. CT kan være et supplement ved spørsmål om subtile bendestruksjoner. Røntgen thorax og CT thorax benyttes for å oppdage lungemetastaser. Skjelettscintigrafi benyttes for å oppdage skjelettmetastaser. Ultralyd abdomen benyttes for å kartlegge lymfeglandelmetastaser og levermetastaser. PET/CT er ofte et nyttig supplement for å lete etter metastaser. Utredningen bør skje i henhold til anbefalingene fra den europeiske pediatrike bløtvevsarkomgruppen EpSSG (European paediatric Soft tissue Sarcoma Group). De har laget protokoller for rhabdomyosarkom (173) og non-rhabdomyosarkom (174). Disse protokollene er dessverre ikke offentlig tilgjengelige, men kan fås ved henvendelse til de behandlende avdelingene ved regionsykehusene.

6.4.5 Biopsi

Etter at adekvat radiologisk diagnostikk av primærtumor er utført, må tumor biopses for å kunne stille en sikker diagnose. Biopsitilgang må være avtalt med den kirurg som senere skal stå for den kirurgiske behandlingen av pasienten. Biopsitaking skjer oftest ultralydveiledet, men kan også skje CT-veiledet. Det er hensiktsmessig å starte med finnålsaspirasjon og fortsette med grovålsbiopsi hvis forholdene ligger til rette for det. Hvis man ikke klarer å sikre nok materiale til å kunne stille en sikker diagnose på denne måten, kan det være aktuelt å supplere med åpen biopsi. Ved all biopsitaking er det svært viktig å ha fullstendig oversikt over biopsikanalen slik at denne kan fjernes i sin helhet og med gode, frie marginer, ved eventuell kirurgisk behandling senere.

Benmargsaspirasjon og eventuelt benmargsbiopsi hører med i utredningen av enkelte typer bløtvevssarkom.

Spinalpunksjon for å sjekke om det foreligger CNS-affeksjon, er kun aktuelt ved CNS-nær tumor.

6.4.6 Patologi

Henvises til kap. 5.4. patologi hos voksne pasienter.

6.4.7 Stadielinndeling

Sarkom hos barn stadielinndeles etter minst 3 forskjellige systemer, og det brukes gjerne flere systemer samtidig. De vanligste er IRS, TNM og MSTs.

Gruppe	Sykdomsbeskrivelse
IRS I	Lokalisert sykdom, fjernet i sin helhet a) begrenset til organ eller muskel som den utgår fra b) infiltrasjon utenfor organ eller muskel som den utgår fra Ingen infiltrasjon av regionale lymfeknuter
IRS II	Begrenset eller regional reseksjon av tre typer: a) tumor er fjernet men det foreligger makroskopiske rester, ingen infiltrasjon av regionale lymfeknuter b) regional sykdom som er fullstendig fjernet uten mikroskopiske rester, der lymfeknuter kan være involvert og/eller der tumor infiltrerer naboorgan c) regional sykdom med infiltrasjon av lymfeknuter, fjernet, men med mikroskopiske rester
IRS III	Ufullstendig reseksjon eller biopsi med makroskopiske rester
IRS IV	Fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet

6.4.8 Genetikk

Sarkom hos barn rammer ofte helt tilfeldig, men det er en overhyppighet ved Li-Fraumeini syndrom (p53-mutasjoner) og mutasjoner i retinoblastom-genet. Viser for øvrig til eget kapittel 2.

6.4.9 Kirurgi

Siden det er stor fare for lokalt residiv av sarkom er det svært viktig at den kirurgiske behandlingen er optimal, det vil si at tumor fjernes i sin helhet og med en kappe av friskt vev rundt. Vid reseksjon må tilstrebes i behandlingen av sarkom. Se kap. 6.1. (marginbestemmelse hos voksne). Det er spesielt vanskelig å oppnå frie marginer i hode/halsregionen. Barn er dessuten individer i vekst, og det må man ta hensyn til ved kirurgisk behandling.

Lungemetastaser kan fjernes kirurgisk hvis de ikke er for mange og fremdeles er til stede etter innledende kjemoterapi og kirurgisk behandling av primærtumor, eventuelt etter avsluttet primærbehandling for sarkom hos barn.

For ytterligere detaljer om kirurgisk behandling av sarkom vises til kapittel [6.1](#).

6.4.10 Strålebehandling

Dersom man ikke oppnår adekvat margin med kirurgi kan det være aktuelt med

supplerende strålebehandling. Strålebehandling påvirker vekst og utvikling og skal benyttes med varsomhet hos barn i vekst. Strålebehandling skal gis i henhold til gjeldende protokoll.

6.4.10.1 Bløtvevssarkom

Rhabdomyosarkom er en strålesensitiv tumor og strålebehandling inngår som ledd i behandlingen i de fleste tilfeller. Unntak ved lite aggressiv tumor, gunstig lokalisasjon og adekvat kirurgi. Strålebehandling av rhabdomyosarkom gjennomføres fortrinnsvis parallelt med deler av den postoperative kjemoterapien og innebærer stråledoser på 41,4 – 50,4 Gy mot primærtumor og 41,4 Gy mot lokale lymfeglandelmetastaser (173).

I gruppen non-rhabdomyosarkom er strålefølsomheten variabel og det er kun enkelte entiteter som synovialt sarkom, voksen form for bløtvevssarkom og rhabdoid tumor utenfor sentralnervesystemet, som behandles med strålebehandling. Både primærtumor og lymfeglandelmetastaser behandles med 36 – 59,4 Gy avhengig av kirurgisk radikalitet og tumors behandlingsrespons. Strålebehandlingen gis fortrinnsvis samtidig med deler av den postoperative kjemoterapien (174).

6.4.10.2 Bensarkom

Osteosarkom er svært lite strålesensitiv og strålebehandling inngår derfor ikke i rutinebehandlingen, men benyttes kun ved inoperabilitet og i palliativt øyemed.

Ewing sarkom er en svært strålesensitiv tumor. Strålebehandling inngår rutinemessig i behandlingen av Ewing sarkom hvis man ikke oppnår fullstendig lokal kontroll med kjemoterapi og kirurgi, det vil si ved marginal og intralesjonell reseksjon, samt ved inoperabilitet. Strålebehandling benyttes dessuten i behandlingen av lunge- og skjelettmetastaser ved Ewing sarkom. Strålebehandlingen gis ofte hyperfraksjonert med 2 doser om dagen. Stråledosen varierer fra 42 - 54 Gy mot primærtumor, avhengig av kirurgiens radikalitet og histologisk respons. Skjelettmetastaser bestråles som primærtumor. Lungemetastaser bestråles med 15 Gy mot totalt lungevolum ved komplett remisjon, eventuelt kan man gi inntil 25,2 Gy mot viable lungemetastaser hvis totalvolumet utgjør mindre enn 25% av totalt lungevolum (172).

6.4.11 Medikamentell behandling

Sarkom hos barn er som regel kjemosensitiv og de fleste typer trenger behandling i form av kjemoterapi. Kjemoterapi skal gis i henhold til gjeldende protokoller.

6.4.11.1 Bløtvevssarkom

Rhabdomyosarkom er som regel en kjemosensitiv tumorform og kjemoterapi benyttes derfor i behandlingen hvis man ikke kommer til målet med kirurgi alene. Kjemoterapi benyttes for å redusere tumorstørrelsen slik at radikal kirurgi kan bli mulig. Kjemoterapien består av ifosamid, vinkristin, actinomycin D og eventuelt doksorubicin. Etter avsluttet primærbehandling, kan det være aktuelt med vedlikeholdsbehandling i form av cyklofosamid og vinorelbin i lave doser (174).

Non-rhabdomyosarkom er en svært heterogen gruppe sarkom som består av mer enn 30 ulike undergrupper. De fleste av undergruppene er ikke like kjemosensitive som rhabdomyosarkom. Behandlingen av non-rhabdomyosarkom i barnealder baserer seg på erfaringer fra behandling av rhabdomyosarkom hos barn og behandling av non-rhabdomyosarkom hos voksne. Den europeiske studien EpSSG NRSTS 2005 inndeler non-rhabdomyosarkomene i 3 hovedgrupper; synovialt sarkom, voksen form for bløtvevssarkom og andre typer bløtvevssarkom. Synovialt sarkom er desidert den vanligste formen for non-rhabdomyosarkom i barnealder. Denne sarkomtypen er relativt kjemosensitiv og hvis det ikke ligger til rette for radikal kirurgi i utgangspunktet anbefales det kjemoterapi med ifosfamid/doksorubicin for å redusere tumorstørrelsen før eventuell kirurgi. Ved voksen form for bløtvevssarkom er effekten av kjemoterapi mer usikker, men EpSSG NRSTS anbefaler kjemoterapi i form av ifosfamid/doksorubicin dersom man ikke kan foreta radikal kirurgi i utgangspunktet. Rhabdoid tumor utenfor sentralnervesystemet er en undergruppe av non-rhabdomyosarkom. Den er sjelden, men svært aggressiv og ofte dødelig i barnealder. EpSSG NRSTS anbefaler kjemoterapi i form av cyklofosfamid, etoposid, vinkristin, carboplatin og doksorubicin (174).

6.4.11.2 Bensarkom

Behandlingen for bensarkom i aldersgruppen under 40 år er den samme for barn og voksne og de samme behandlingsprotokollene følges (se kapittel 6.3.3).

Ewing sarkom er generelt en kjemosensitiv tumorform og behandles per i dag med preoperativ kjemoterapi i form av doksorubicin, ifosfamid, vinkristin, actinomycin D, etoposid og cyklofosfamid. Ved dårlig histologisk respons intensiveres den postoperative kjemoterapien med høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). SSG har besluttet at HMAS er standardbehandling ved dårlig histologisk respons (se side 42) etter at det ble vist at pasienter med dårlig histologisk respons som fikk HMAS hadde like god prognose som pasienter med god histologisk respons (145;175).

6.4.12 Supplerende behandling

Ved kreftsykdom hos barn tilstrebes en god ernæringstilstand. Klinisk ernæringsfysiolog bringes inn tidlig slik at familien kan få informasjon om riktig ernæring. Dersom barnet ikke klarer å spise tilfredsstillende forsøker man med kosttilskudd i form ernæringsdrikker. Alternativt kan det være aktuelt med sondemat gjerne via nasogastrisk sonde eller PEG.

Pasientene oppfordres til å være i aktivitet og får tilbud om fysioterapi hvis aktivitetsnivået eller bevegeligheten ikke er tilfredsstillende.

Alle familier med kreftsyke barn henvises til sosionom for å orienteres om rettigheter i forbindelse med det å ha et alvorlig sykt barn. I tillegg får både foreldre og barn tilbud om psykologhjelp. Helsepersonell bistår gjerne foreldrene med å gi informasjon til barnehage og skole.

6.4.13 Organisering av behandling

Sarkombehandling er multimodal og omfattende og skal gis ved sykehus med spesialkompetanse i slik behandling, i praksis vil dette si Universitetssykehuset Nord-Norge, St. Olavs hospital, Haukeland universitetssykehus og Oslo universitetssykehus. Barn med sarkom vil være innlagt på regionsykehus i forbindelse med de fleste cellegiftkurene, kirurgi og strålebehandling. Kun svært enkle cellegiftkurer som vinkristin og vedlikeholdsbehandling gis ved lokalsykehuset. Mellom hovedkurene kan barnet gjerne være hjemme, men må da ha tett kontakt med og ta blodprøver ved lokalsykehuset. Det er aktuelt med transfusjoner med SAG og trombocytter ved lave verdier og hvis barnet får feber, nøyropeni og/eller nedsatt allmentilstand, er det aktuelt med antibiotikabehandling på lokalsykehuset. Ved forsinkelser i behandlingsprogresjonen grunnet lave blodverdier er det aktuelt med benmargsstøttende behandling i form av G-CSF.

6.4.14 Kontroll og oppfølging

Etter avsluttet behandling er det viktig å utføre sluttevaluering før man starter med regelmessige kontroller. Dette for å evaluere effekten av behandlingen og for å ha et utgangspunkt for senere kontroller. Hensikten med kontrollene er både å oppdage et eventuelt residiv så tidlig som mulig og å kartlegge eventuelle bivirkninger av behandlingen, både på kort og lang sikt. Alle pasienter som har fått intensiv kjemoterapi og/eller strålebehandling bør følges med kontroller hvert 2.-3. år livet ut. Disse kontrollene skal fokusere på seneffektene etter behandlingen.

6.4.14.1 Bløtvevssarkom

Etter avsluttet behandling for rhabdomyosarkom skal det utføres sluttevaluering med klinisk undersøkelse, blodprøver, urinprøve, rtg thorax og MR/CT/ultralyd av lokalisasjon for primærtumor og ultralyd abdomen samt ekkokardiologisk undersøkelse hvis pasienten har fått antracykliner. Ved lungemetastaser på diagnosetidspunktet bør CT thorax inngå i sluttevalueringen. Det første året etter avsluttet behandling kontrolleres pasientene hver 3. måned med klinisk undersøkelse, rtg thorax og MR/CT/ultralyd av lokalisasjon for primærtumor. De samme undersøkelsene bør utføres hver 4. måned i 2. - 3. år etter avsluttet behandling og årlig i 4. - 5. år etter avsluttet behandling. Ved mistanke om residiv suppleres disse undersøkelsene med PET/CT evt biopsi. Det kan være aktuelt å supplere med andre tester for å kontrollere organfunksjon. Som ledd i overvåking av eventuelle seneffekter bør kontrollene inneholde måling av høyde og vekt 1-2 ganger i året, årlig blodtrykkmåling, årlig Tanner-nivå, årlig måling av testikkelvolum hos gutter, registrering av tidspunkt for menarche hos jenter og innhenting av informasjon om skoleprestasjoner og atferdsproblemer (173).

Etter behandling for non-rhabdomyosarkom skal det utføres sluttevaluering med klinisk og nevrologisk undersøkelse, blodprøver, urinprøve, GFR, MR og/eller CT av primærtumors lokalisasjon, røntgen thorax og ultralyd abdomen samt ekkokardiografisk undersøkelse hvis pasienten er behandlet med antracykliner. Etterkontrollene skal oppdage et eventuelt residiv av primærtumor og eventuelle bivirkninger av behandlingen og bør inneholde klinisk undersøkelse, ultralyd og eventuelt CT eller MR av primærtumors lokalisasjon og røntgen thorax. Kontrollene skal utføres hver 3. måned 1. år etter avsluttet behandling,

hver 4. måned i 2.- 3. år etter avsluttet behandling, hver 6. måned i 4.- 5. år etter avsluttet behandling og hver 12. måned i 6. - 10. år etter avsluttet behandling. I tillegg bør man følge høyde og vekt, blodtrykk, Tanner staging, testikkelvolum, tidspunkt for menarche, skoleprestasjoner, oppførsel og hjertefunksjon (174).

6.4.14.2 Bensarkom

Sluttevaluering ved osteosarkom utføres 6 uker etter avsluttet behandling og skal inneholde blodprøver, klinisk undersøkelse av tumorområdet, MR av tumorområdet, røntgen undersøkelse av thorax, ekkodopplerundersøkelse av hjertet og GFR. Senere kontroller bør inneholde blodprøver, klinisk undersøkelse av primærtumorområdet eventuelt supplert med røntgen og MR ved mistanke om lokalt residiv, røntgen thorax eventuelt supplert med CT thorax ved suspekke funn på røntgen, skjelettscintigrafi ved mistanke om skjelettmetastaser. Ved lungemetastaser på diagnosetidspunktet bør hver 2. kontroll suppleres med CT thorax. Etterkontrollene skal utføres hver 3. måned i 1. -3. år etter avsluttet behandling, hver 4. måned i 4.-5. år etter avsluttet behandling og hver 6. måned i 6. – 10. år etter avsluttet behandling. GFR og ekkodopplerundersøkelse av hjertet skal utføres 1, 5 og 10 år etter avsluttet behandling (148).

Sluttevaluering etter Ewing sarkom bør inneholde klinisk undersøkelse, blodprøver, GFR, røntgen thorax, røntgen av den affiserte skjelettdelen, CT og MR av den affiserte skjelettdelen, ekkodopplerundersøkelse av hjertet og hepatittserologi. Senere skal pasientene følges med etterkontroller hver 3. måned i 3 år, hver 4. måned i 4. - 5. år etter avsluttet behandling og hver 6. måned i 6. - 10. år etter avsluttet behandling. Disse kontrollene skal inneholde klinisk undersøkelse, røntgen thorax eventuelt CT thorax, blodprøver, skjelettscintigrafi og røntgen ved klinisk mistanke om skjelettmetastaser, eventuelt supplert med CT og/eller MR. GFR og ekkodopplerundersøkelse av hjertet skal også gjøres jevnlig, hyppigst i starten og sjeldnere etter hvert (145;172).

6.4.14.3 Seneffekter

Barn som kureres for sarkom har mange år igjen å leve. Det er derfor svært viktig at de følges opp med tanke på seneffekter av behandlingen, slik at seneffektene kan forebygges og eventuelt behandles.

Livslang oppfølging med kontroller hvert 2. år når det er mer enn 10 år siden behandlingen ble avsluttet for pasienter som har fått cytostatika. Henviser til kap. 6.

6.4.14.4 Kirurgi

Seneffekter etter kirurgisk behandling avhenger av inngrepets lokalisasjon og omfang.

6.4.14.5 Medikamentell behandling

Kjemoterapien som benyttes i sarkombehandling er intensiv og kan gi skader på ulike organsystemer.

Nyretoksisitet kan opptre både i form av tubulær og glomerulær skade og opptrer først og fremst etter behandling med ifosfamid, men også etter behandling med metotreksat i høye

doser. Det er derfor viktig å unngå samtidig bruk av nyretoksiske antibiotika. Nyreskadene kan gi vedvarende tap av kalium, fosfat, bikarbonat og magnesium, slik at pasientene kan ha behov for langvarig eventuelt livslang peroral tilførsel.

Ototoksisitet med irreversibelt hørselstap i høye frekvensområder og øresus kan oppstå som komplikasjon etter cisplatinbehandling.

Kardiotoksisitet med påfølgende hjertesvikt kan oppstå etter behandling med antracykliner. Pasienter behandlet med antracykliner og som har fått strålebehandling mot thorax er spesielt utsatt.

Infertilitet kan forekomme etter behandling med ifosfamid, cisplatin og doksorubicin i høye doser, og som følge av omfattende kirurgisk behandling og strålebehandling.

6.4.14.6 Strålebehandling

Seneffekter etter strålebehandling avhenger av stråledose og lokalisasjon. Når det gjelder seneffekter av strålebehandling skal man være spesielt oppmerksom på vekst og utvikling, samt hormonstatus. Ulike organer ulik toleransegrense for stråledose og disse grensene bør ikke overskrides. Enkelte cytostatika som actinomycin D og antracykliner forsterker effekten av strålebehandling og skal derfor ikke gis samtidig med denne. Effekten av strålebehandling vedvarer, slik at man også i tiden like etter avsluttet strålebehandling, må være forsiktig i doseringen av disse medikamentene.

6.4.14.7 Palliativ behandling

Ved behov for palliativ behandling hos barn har man ikke lenger et kurativt siktemål og hensikten med behandlingen vil være å lindre plagene så mye som mulig.

6.4.14.8 Kirurgi

Det kan være aktuelt med tumorreduserende kirurgi for å lindre plager, men nytten av denne behandlingen må veies opp mot ulempene ved å gjennomgå en operasjon.

6.4.14.9 Medikamentell behandling

Lavdosert kjemoterapi benyttes for å forsinke tumorvekst og lindre smerter. Smertelindrende medikamenter benyttes hvis smertene ikke lar seg lindre på annen måte. Se for øvrig eget handlingsprogram for palliativ behandling angående smertebehandling.

6.4.14.10 Strålebehandling

Palliativ strålebehandling kan være aktuelt for å forsinke tumorvekst og lindre smerter. Når man går over i en palliativ fase, trenger man ikke være like engstelig for langtidsbivirkninger og pasienten kan derfor få høyere enkeltdoser og større totaldoser enn når siktemålet er kurativt.

6.4.14.11 Supplerende behandling

Det lokale hjelpeapparatet vil aktiviseres i forbindelse med palliativ pleie slik at forholdene legges til rette for at pasienten kan være mest mulig hjemme. Dette kan innebære hjemmesykepleie eller hjemmebesøk av andre fagpersoner.

Ved nedsatt evne eller lyst til næringsinntak kan pasienten få sondemat via nasogastrisk sonde eller PEG. Alternativt kan det være aktuelt å gi TPN om natten enten på lokalsykehus eller hjemme.

Fysisk aktivitet tilstrebes og kontakt med fysioterapeut er hensiktsmessig.

Både barna selv og familier med barn dødssyke av kreft er i krise og vil få tilbud om psykologkontakt. De får også tilbud om hjelp til å informere nærmiljøet.

6.4.14.12 Organisering av palliativ behandling

Palliativ behandling ønsker man å tilby på lokalsykehuset, eventuelt hjemme, slik at pasienten kan være mest mulig i sitt eget nærmiljø. Hjemmebehandling og et ordinært liv tilstrebes så lenge som mulig.

6.5 Gynekologisk sarkom

6.5.1 Epidemiologi

Insidens: 1.7 nye tilfeller per 100 000 kvinner per år i Norge (176;177).

Uterine sarkomer utgjør bare 3-4% av nye tilfelle av kreft i livmoren i Norge (176;177) tilsvarende ca 25 nye tilfeller årlig.

Etiologien er ukjent. Tidligere strålebehandling utgjør en risikofaktor.

6.5.2 Symptomer og funn

Blødningsforstyrrelser forekommer hos en del pasienter (177;178).

- Menoragi (10%)
- Meno/metroragi (20%)
- Postmenopausal blødning (40%)
- Abdominalsmerter
- Utspilt abdomen
- Urinveissymptomer

Symptomene er uspesifikke og vanskelige å skille fra symptomene ved benigne tilstander.

Ved leiomyosarkom stilles diagnosen vanligvis ved postoperativ histologisk undersøkelse.

Ved endometriestroma sarkom og adenosarkom kan diagnosen stilles preoperativt, ved abrasio, men i praksis blir diagnosen først stilt postoperativt hos en del pasienter. (177;178).

Sarkomutvikling i myomatøs uterus skal mistenkes ved:

- Vekst av "myomer" hos postmenopausale kvinner
- Hurtig vekst, selv om "hurtigvoksende myom" ikke er typisk for sarkom og bare ble funnet hos 1 av 371 pasienter (0,27%) med slik tilstand (179).
- Tumor i uterusveggen med uskarp avgrensning og/eller innvekst i parametrium bedømt ved ultralyd/CT/MR

6.5.3 Bildediagnostikk

Ved mistenkt eller påvist gynekologisk sarkom foretas:

- MR-bekken
- CT thorax og abdomen

6.5.4 Biopsi

Fraksjonert abrasio og palpasjon i narkose.

Ultralydveiledet biopty-cut biopsi fra tumor transvaginalt om teknisk mulig. Stikkanalen skal legges slik at denne kan eksideres ved etterfølgende operasjon.

Man bør unngå å gå gjennom fri bukhule da dette gir risiko for kontaminasjon av bukhulen med tumorceller.

6.5.5 Patologi

De hyppigste histologiske typer er:

Type	Frekvens
Leiomyosarcomer LMS	63%
Endometrie stroma sarcomer ESS	21%
Adenosarcomer AS	6%
Udifferensierte endometrie/uterine sarcomer UUS	5%
Andre typer	5%

Den vanlige *leiomyosarkom* (LMS) er en neoplasme med atypiske kjerner, høyt mitose tall, nekrose og karinvasjon i opp til 25% av tilfellene. De viktigste faktorer er mitose tallet, koagulative nekroser og graden av atypi. Minst 2 av disse faktorene bør være tilstede for at klassifisere en leiomyomatøs tumor som malign. Det fins ingen akseptert enighet omkring gradering av LMS.

Endometrie stromal sarkom (ESS) er sammensatt av stromale celler som likner på cellene i det prolifererende endometrium. Tallrike små og tynnveggede kar av arteriole type er karakteristisk til stede. Tumorcellene infiltrerer diffust i myometriet og inn i parametriet. Det er derfor viktig å ta snitt fra parametriere for å avdekke ekstrauterin vekst.

Endometrie stroma sarkom ble tidligere inndelt i lavgradig og høygradig maligne svulster. I dag er ESS definert som et lavgradig sarkom og de tidligere høy gradige ESS klassifiseres nå som *udifferensierte uterine sarcomer* (UUS) som er en svært aggressiv tumor form.

Adenosarkomer (AS) er en bifasisk neoplasme som inneholder en benign epitelial komponent og en sarcomatøs mesenchymal komponent. Denne tumortypen kan inneholde heterologe elementer så som tverrstripet muskulatur, brusk, fett og andre komponenter.

Adenosarkom vokser typisk eksofytiske i uterin kaviteten ofte i form av en polyp. De fleste av disse tumorer invaderer ikke myometriet.

Karsinosarkom (CS) var tidligere klassifisert som sarkom, men er nå klassifisert som høygradig maligne endometriekarsinomer og omtales derfor ikke her.

6.5.6 Kirurgisk behandling

Korrekt utført kirurgi er viktigste behandling og innebærer ofte samarbeid mellom gynekolog og kirurg med kompetanse i abdominal sarkomkirurgi. Total hysterektomi er viktig ved mistanke om sarkom.

Ved endometrie stroma sarkom foretrekkes radikal hysterektomi der noe av parametriet tas med. Dette fordi disse tumorer har betydelig tendens til innvekst i parametriet, evt bare som intravaskulær invasjon, hvilket er vanskelig å vurdere preoperativt.

Frie reseksjonsrender er av avgjørende største betydning.

Det må ikke skjæres i tumor, og det er svært viktig å unngå intraabdominal tumorlekkasje.

Ved sarkom som involverer endometriet/uterinkaviteten foretas radikal hysterektomi med frilegging av øverste del av vagina. Det påsettes TEA for avsetting av en stapler rekke som lukker vagina i nivået under cervix. Deretter skylles vagina med sterilt vann. Det settes en ny staplerrad med påfølgende deling av vagina mellom de 2 radene. Dette for å forhindre intraabdominal spredning av tumorceller i vagina/uterus.

Ved gjennomvekst av uterus må all tumor fjernes "en bloc" uten å forårsake ekstra søl. Ved enhver mistanke om sarkom må laparoskopisk fjernelse absolutt unngås da dette vil medføre utsæd av tumorceller i bekken/bukhule og risiko for implantasjonsmetastaser.

Behandlingen av pasienter med gynekologiske sarkomer diskuteres i tverrfaglig gruppe (sarkomgruppe) før behandling iverksettes.

Det foretas ikke diagnostisk glandelstaging ved operasjon for sarkom. Sarkomer metastaserer uhyre sjeldent til lymfeknuter i tidlig stadium. Ved operasjon for sarkom i avansert stadium fjernes bare lymfeknuter med sykdom.

Det foreligger ingen dokumentasjon på noen negativ effekt på overlevelsen av å bevare ovariene hos premenopausale kvinner med LMS. ESS og AS er hormonsensitive tumorer og ved ESS er det observasjoner som tyder på en negativ effekt på overlevelsen hos kvinner med bevarte ovarier. Vi anbefaler derfor fjernelse av begge adneks hos disse kvinner.

Ved residiv må mulighet for radikal kirurgisk behandling vurderes.

Preoperativ kjemoterapi kan være aktuelt for å redusere tumorvolum.

Palliativ kirurgi kan være indisert dersom tumor medfører passasjehinder fra tarm eller urinveier, smerter m.m.

6.5.7 Kjemoterapi

Det foreligger ingen studier som til nå har vist bedring av overlevelsen med adjuvant kjemoterapi ved gynekologiske sarkomer.

Ved avanserte og residiverende gynekologiske sarkomer kan kjemoterapi anvendes med palliativ hensikt. Behandling som ved bløtvevssarkomer med annen lokalisasjon. Doksorubicin og ifosamid er tradisjonelle stoffer med aktivitet. De anvendes ofte i kombinasjon, men kombinasjonsbehandling gir kun marginal økning i tumorrespons sammenlignet med monoterapi og ikke signifikant økt overlevelse. Bivirkningene er også større. Et annet behandlingsalternativ er kombinasjon av gemcitabin og docetaxel især ved LMS.

6.5.8 Strålebehandling

Det foreligger ingen studier som har vist bedring av overlevelsen ved adjuvant stråleterapi ved gynekologiske sarkomer.

Stråleterapi kan overveies ved lokalisert tumor som ikke egner seg for kirurgisk fjernelse og har en lokalisasjon som er egnet for strålebehandling.

6.5.9 Hormonbehandling

ESS er et hormon sensitiv tumor. Det foreligger flere observasjonsstudier som viser effekt av antiøstrogen behandling og av gestagen behandling. Ved Radiumhospitalet anvender vi antiøstrogen behandling i form av aromatase inhibitorer ved residiv av ESS.

6.5.10 Kontroll og oppfølging etter behandling

Halvårlig kontroll i 5 år, deretter årlig kontroll de neste 5 årene. Man må være oppmerksom på at residiver av ESS kan komme sent.

Forut for hver kontroll tas CT abdomen/bekken og rgt thorax.

Kontrollen omfatter klinisk undersøkelse med GU og vaginal ultralydundersøkelse.

Ved mistanke om residiv i bekkenet tas MR bekken.

6.5.11 Senfølger etter behandling

Ettersom behandlingen vesentligst består i kirurgi med fjernelse av uterus og evt ovarier hos kvinner som oftest har passert menopausen er senfølger beskjedne.

Premenopausale kvinner vil kunne gå i tidlig menopause.

Operasjon av svulster i ytre genitalia kan medføre endret anatomi, hvilket kan oppleves traumatiserende og ha negativ effekt på den seksuelle utfoldelse.

6.6 Sarkom i mamma

Phyllodestumor:

Phyllodestumor er en sarkomatoid lesjon bestående av epiteliale og bindevev elementer som ved fibroadenomer, men med større celletetthet i den stromale komponenten.

Phyllodestumor utgjør et bredt spekter av lesjoner som klassifiseres som benign, borderline eller malign. En benign phyllodes tumor kan være vanskelig å skille fra et fibroadenom. Phyllodestumor har en utpreget residivtendens og behandlingen for alle typer er komplett kirurgisk reseksjon med mikroskopiske frie marginer. Behandlingen for maligne phyllodes er samme som ved sarkomer i mamma hvor det er viktig å oppnå vide marginer ved reseksjon.

Sarkomer i mamma er sjelden og disse behandles etter de samme retningslinjer som bløtvevssarkomer i andre lokalisasjoner. Total mastectomi er oftest nødvendig for å oppnå vide marginer. Axilleglandeltoilette utføres ikke.

Se også: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (180).

6.7 Supplerende behandling

6.7.1 Ernæring og sarkombehandling

Underernæring og kakeksi forekommer ofte hos kreftpasienter. Regelmessig vurdering av ernæringsstatus er derfor en viktig del av kreftbehandlingen. Hensikten er å identifisere underernæring så tidlig som mulig for raskest mulig å iverksette tiltak.

Tiltak omfatter tilbud om tilrettelagt kost i forhold til symptomer og ernæringsstilstand.

Pasienten bør i første omgang tilbys næringstett mat og drikke og mellommåltider. Hvis en ikke kommer i mål med dette må man supplere matinntaket med næringsdrikker, enteral- og/eller parenteral ernæring. Næringsdrikker og enteral ernæring er å foretrekke dersom mage-tarmkanalen fungerer (181).

Næringsdrikker og enteral ernæring bør startes hvis underernæring allerede er tilstede eller hvis matinntaket er, eller forventes å være sterkt redusert i mer enn 7-10 dager.

Vekttap er et av de viktigste tegnene på endret ernæringsstatus.

Et vekttap er signifikant og alvorlig når

- vekttapet er på mer enn 10 % siste 6 måneder eller
- vekttapet er på mer enn 5 % vekttap siste 3 måneder

Pasienten vil være underernært eller være i ernæringsmessig risiko når vekttap opptrer i kombinasjon med lav BMI (body mass index) ($< 20 \text{ kg/m}^2$ for voksne) og/eller et matinntak på mindre enn 60 % av beregnet behov siste 10 dager.

For kreftpasienter i vekst (under 18 år) kan underernæring forekomme på tross av stabil vekt eller ved små vekttap. Pasientens høyde bør måles hver 3. måned. Vekt og høydeutvikling føres inn i vekstkurver. Underernæring (og overernæring) identifiseres ved forandringer i vekstkurver tilsvarende 1-2 percentiler.

Kreftpasienter generelt anbefales å følge de offentlige anbefalinger for normalkost, eventuelt standard enteral ernæring. Det finnes ingen data fra kontrollerte kreftspesifikke studier at kreftpasienter trenger en spesiell diett eller spesielle tilskudd.

Likevel må kreftpasienter ofte ha et tilpasset kosthold. Ved redusert appetitt er det generelt viktigere at man spiser (nok mat) enn hva en spiser (riktig mat). Det er ingen pålitelige data som viser at enteral ernæring påvirker tumorvekst (182;183).

Svekket ernæringsstatus er assosiert med økt forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger, redusert sårtilheling etter kirurgi, redusert effekt av behandlingen, redusert overlevelse, redusert subjektiv opplevelse av livskvalitet og lavere aktivitetsnivå.

Tommelfingerregel for beregning av energibehov hos kreftpasienter (182):

- vedlikehold av vekt for oppegående pasienter, 30-35 kcal/kg kroppsvekt/dag
- vedlikehold av vekt for sengeliggende pasienter, 20-25 kcal/kg kroppsvekt/dag
- vektøkning, 40 kcal/kg kroppsvekt/dag
- proteinbehov, 1,2-2,0 g/kg kroppsvekt/dag

I forkant av store operasjoner har alvorlig underernærte pasienter fordel av 10-14 dager med ernæringsstøtte, selv om operasjonen må utsettes (184;185).

Ernæringsstøtte bør gis per oralt eller enteralt. Hvis ikke dette blir tilstrekkelig må man benytte parenteral ernæringsstøtte (7-10 dager).

En pasient er alvorlig underernært hvis minst et av kriteriene under oppfylles (184):

- vekttap $> 10-15 \%$ siste 6 måneder
- BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Subjective Global Assessment Grade C
- serum albumin $< 30 \text{ g/l}$ (uten bevis på redusert funksjon av lever- eller nyre)

Ernæringsstatus hos voksne pasienter klassifiseres ved hjelp av Nutrition Risk Score (NRS 2002) eventuelt Subjective Global Assessment (SGA).

6.7.2 Sykepleie til pasienter med sarkom

Utredningsfasen

De første symptomene hos pasienter med sarkom er ofte smerte og hevelse. Varme og ømhet kan også forekomme, men ellers er pasientens allmentilstand ofte upåvirket. Er pasienten ung kan symptomene ofte forveksles med andre godartede tilstand og familien

kan ofte ha brukt lang tid på å få riktig diagnose og komme til et spesialistsykehus. Det lokale helsevesen har sjelden kontakt med denne type svulster og pasient og pårørende kan sitte med en følelse av at de ikke blir tatt på alvor. Dette kan føre til skyldfølelse hos både pasient og pårørende som føler at de burde ha stått på mer for å få en riktig diagnose på et tidligere tidspunkt. Ved hjelp av god informasjon kan sykepleieren hjelpe pasienten og/eller pårørende til å unngå skyldfølelse og dermed lettere støtte dem i å fokusere på utredning og behandling.

Når pasienten kommer til spesialistsykehus er det mange forberedende undersøkelser. Mange barn og ungdommer opplever smerten som oppstår i forbindelse med prosedyrer og prøvetakinger som den verste smerten. Ved å være godt informert på forhånd kan pasienten oppleve å ha kontroll over situasjonen under undersøkelsene. Sykepleieren har en viktig funksjon i å informere om hva som skal skje og planlegging i forhold til bruk av pasientens tid. Pasienten må få muntlig og skriftlig informasjon om alle undersøkelser på forhånd slik at han opplever å ha kontroll over egen situasjon. Informasjonen må gis i rolige omgivelser hvor pasienten føler at han har mulighet til å stille spørsmål.

Sykepleieren må forsikre seg om at pasienten er smertelindret før de forskjellige undersøkelsene skal gjennomføres. Å være godt informert på forhånd kan gjøre at pasienten bedre takler smerte.

Hele familien er i denne perioden utsatt for en stor mental belastning og det stilles store krav til den informasjon familien har behov for i utredningsfasen.

Behandlingsfasen

Når det står klart at diagnosen er sarkom starter behandlingen så raskt som mulig. Behandlingen kan bestå av bare operasjon eller operasjon i kombinasjon med kjemoterapi og/eller strålebehandling.

Cellegiftbehandlingen vil for sarkompasienten være langvarig. Hvor mye man skal informere om blir en avgjørelse sykepleier tar sammen med pasienten. Hva hver enkelt ønsker å vite varierer og sykepleier må kartlegge dette. Sykepleieren informerer om de akutte bivirkningene som for eksempel hårfall, kvalme, såre slimhinner, infeksjoner og alle tiltak pasienten selv kan gjøre for å lindre plagene. Mange av cellegiftene sarkompasienten får gir benmargstoksitet, dette medfører ofte infeksjoner mellom kurene. Sykepleieren informerer pasienten både skriftlig og muntlig om hvordan han skal forholde seg i den neutropene fasen og hva han skal gjøre hvis feber oppstår.

Mange pasienter, og spesielt ungdommer er opptatt hvordan de vil se ut under og etter behandlingstiden. Mange vil oppleve å gå ned i vekt, få arr på kroppen og pasienter med sarkom skal oftest gjennomgå kirurgi for å få fjernet svulsten. Hvor omfattende operasjonen blir, er avhengig av tumors størrelse og lokalisasjon. Dette vil ofte medføre en varig funksjonsendring/handikap. Å få forandret kroppsbilde kan føre til utrygghet, man bestemmer ikke selv hvordan man skal se ut, man blir annerledes og føler seg derfor utrygg. Sykepleier har sammen med fysioterapeut i denne fasen ansvar for at pasienten så tidlig som mulig etter operasjonen begynner med trening for å gjenvinne styrke og funksjon eller finne nye måter å klare seg selv på. Dette vil være med på å gjøre pasienten kjent med og trygg på sitt nye kroppsbilde.

En ekstra utfordring for pasienter med sarkom er at mange skal ha mange cellegiftkurer også etter operasjonen og det vil gjøre gjenopptreningen vanskeligere pga de bivirkninger cellegiften gir.

At pasienten uttrykker frustrasjon over å ikke mestre ting som tidligere er ikke uvanlig. Ved å våge å være tilstede også når pasienten viser følelser og vise aksept overfor individuelle måter å uttrykke seg på vil sykepleier kunne bidra til aksept av mennesket som er rammet og aktivt være til støtte og hjelp på veiene videre. Ved fravær eller mangelfull bearbeidelse/hjelp vil det være fare for at pasienten ikke kommer videre og føler seg trygg på sitt nye kroppsbilde. Siden sarkom kan gi varige fysiske handikap er det avgjørende at sykepleier tar del i pasientens hverdag på sykehuset. Gjennom tillit, kontinuitet og samtale bidrar sykepleier til å øke pasientens opplevelse av mestring av egen livssituasjon. Dette er igjen avgjørende for rehabiliteringen og mulighetene for at pasienten skal kjenne seg fornøyd med kroppen etter operasjonen.

For pasienter som gjennomgår spesielle operasjoner som amputasjoner eller rotasjonsplastikk kan det være betydningsfullt å få møte pasienter som tidligere gjennomgått samme operasjon. Dette for å lettere se mulighetene med de begrensningene man har fått på grunn av operasjonen. Her er sykepleieren et viktig bindeledd, da noen av disse operasjonene utføres sjeldent.

Ungdommer har ofte fokus på aktiviteter, venner, utseende, seksualitet, skolegang og fremtiden. Det samme fokus gjelder selv om ungdommen fått et sarkom men ungdommen må nå forholde seg til at kroppen forandres som følge av behandlingen. For at ungdommen skal kunne fortsette å ha det samme fokus er det viktig at sykepleieren legger til rette for at ungdommen kan fortsette å ha kontakt med venner og skole. Dette kan gjøres ved å legge til rette for besøk og overnatting for venner på avdelingen. Ofte kan det å ha en venn på besøk i stedet for mor eller far være en god opplevelse for ungdommen. Ved å få bekreftelse fra venner på at ungdommen fortsatt er en del av gjengen, til tross for forandringer i utseendet kan gjøre det lettere for ungdommen å godta sitt nye kroppsbilde. Skolebesøk hvor en sykepleier er til stede, kan være med på å avmystifisere mye rundt diagnose og behandling og gjøre det mindre skummelt for ungdommer å komme på besøk til sykehuset.

Oppfølgingsfasen

Etter å ha gjennomgått et langt behandlingsopplegg for sitt sarkom skal den enkelte pasient inn i et langt og for noen livslangt kontrollopplegg. Kontrollene vil i stor grad foregå ved poliklinikker på spesialsykehus her i Norge. For pasienten innebærer det lengre reiser samtidig som de opplever stor trygghet ved at de møter de samme menneskene ved kontrollene hver gang. Sykepleierens oppgave vil her være å bidra til fortsatt kontinuitet og bindeledd i kontrollopplegget. Mange sykehus praktiserer pasientansvarlig sykepleie slik at pasienten til enhver tid vet hvem de skal henvende seg til dersom endringer/uklarheter oppstår. En del pasienter opplever det mindre skummelt å dele problemer med sykepleieren enn med legen. Å komme til kontroll betyr at det blir en kort visitt på sykehuset og det er viktig at sykepleieren kommuniserer til pasienten at hun har tid til samtale hvis pasienten har behov for det. Dette må gjøres både verbalt og nonverbalt. Noen pasienter kan ha behov for ekstra støtte etter at behandlingen er avsluttet. Behovet kan være å få snakke igjennom sykdomstiden og hva den har medført, for å kunne gå videre i livet. Hvis pasienten ikke gis mulighet til å bearbeide dette kan det gi pasienten problemer seinere i livet

Rehabilitering av sarkompasienten starter ved diagnosetidspunktet og er i fokus gjennom

hele behandlingsforløpet og videre gjennom kontrolloppfølging. Ofte jobber alle profesjoner i team med sarkompasienten og sykepleier er her en viktig koordinator.

Almenlege/pasientens fastlege har en viktig rolle i dette teamet når det gjelder oppfølging etter behandling, både på kort og lengre sikt. Ved avslutning av behandlingen skal sykehuset informere almenlege/fastlege om mulige senskader man bør være årvåken for.

6.7.3 Fysioterapi til pasienter med sarkom

Et viktig mål for fysioterapi innen onkologi er å optimalisere funksjon samt forebygge og lindre ulike følgetilstander av sykdom og behandling. Sarkompasienter har høy risiko for å utvikle fysisk funksjonssvikt av en eller annen art og bør henvises til fysioterapeut.

Diagnose og oppstart av behandling

Sarkombehandling er langvarig og sammensatt og kan føre til store endringer i pasientens liv. En omfattende behandling fører ofte til generelle og spesifikke fysiske funksjonsvansker.

Kreftrehabilitering defineres ofte som en prosess som starter ved diagnosetidspunktet. Ved oppstart av behandlingen er det derfor viktig med en kartlegging av risikopasienters (defineres nærmere av lege) fysiske funksjonsnivå. Generelle og spesifikke muskelstyrketester, bevegighetstester, balansetester, sensibilitetsundersøkelser, lungefunksjonsprøver (spirometri), smerteproblemer og testing av utholdenhet bør inngå i kartleggingen.

(Evidensgrad D)

Rehabiliteringsrettede tiltak bør iverksettes så snart behovet er avdekket. Det tverrfaglige team bør vurdere å utarbeide en individuell rehabiliteringsplan (IP). Fysioterapeuten gir råd og veiledning i forhold til fysisk aktivitet/trening under selve behandlingsperioden og utarbeider et tilpasset treningsprogram. Sammen med andre medlemmer i det tverrfaglige team kan fysioterapeuten bidra til at pasienten opplever å mestre livssituasjonen.

(Evidensgrad D)

Kirurgiske inngrep med risiko for funksjonssvikt

Preoperativ fase

Fysioterapeuten samarbeider med lege og sykepleier om informasjon vedrørende operasjon og etterbehandling. Pasienter som får informasjon om hva postoperativ fysioterapi vil innbefatte og trener om mulig på forflytningsmetoder og de spesifikke øvelsene som kan bli aktuelle etter operasjonen får mindre angst før operasjon og kommer seg raskere etter operasjon (186).

(Evidensgrad A)

Postoperativ fase.

Behov for fysioterapi vil variere med omfang av operasjonen. Noen sarkompasienter skal ha daglig fysioterapi og ofte flere ganger pr dag. Det skal foreligge skriftlig henvisning fra ortoped som gir klare retningslinjer og kontraindikasjoner i forhold til mobilisering,

belastning og øvelser. Fysioterapien krever spesiell tilnærming og individuelle tiltak som stadig må justeres. Et nært samarbeid med pasient, lege, sykepleier og annet personale er nødvendig.

Pasienter som gjennomgår omfattende operasjoner står i fare for å utvikle respiratoriske komplikasjoner som atelektase og pneumoni (187). Etter større kirurgi er det ofte behov for lungefysioterapi inntil lungestatus er tilfredsstillende (188).
(Evidensgrad A)

Det er høy risiko for trombose hos kreftpasienter generelt og spesielt for dem som gjennomgår stor kirurgi (189). Dyp venetrombose kan forebygges medikamentelt og/eller ved bruk av antitrombosestrømpe (190). I samarbeid med lege og sykepleier tilpasser fysioterapeuten antitrombosestrømper, instruerer i forebyggende øvelser og mobiliserer pasienten etter gitte retningslinjer.
(Evidensgrad A)

Ved subcutane sarkom fjernes tumor, hud, subcutis og fasie. Dette gir vanligvis liten funksjonell påvirkning. Aktuell fysioterapi kan være å kontrollere bevegeligheten spesielt ved leddnære operasjoner samt tøyingsøvelser og generell kondisjonstrening.

Ved intra- og ekstramuskulære sarkom blir inngrepet mer omfattende. Tumor og en eller flere muskler fjernes og rekonstruktiv kirurgi kan være nødvendig. En studie viser at fjerning av en enkel hoftemuskel eller lårmuskel ikke fører til noe nevneverdig tap av funksjon (191). Studien viser også at funksjonell svekkelse etter å ha fjernet flere muskler for en stor grad vil bli kompensert for av hypertrofi av gjenværende muskler med samme funksjon. Aktuell fysioterapi kan være generell og spesifikk funksjonstrening samt tilpassing av hjelpemidler og orthoser.

Ved Ewings sarkom og osteosarkom kan operasjonen være svært omfattende med for eksempel innsetting av spesialprotese og rekonstruktiv kirurgi. Det er svært viktig med klare retningslinjer og kontraindikasjoner fra ortopedien i forhold til mobilisering, belastning og øvelser. Noen ganger, men sjeldnere, er amputasjon nødvendig. Aktuelle fysioterapitiltak er generell opptrening, trening med protese, samt tilrettelegging av hjelpemidler.

Sarkompasienter skal ofte ha postoperative cellegiftkurer og dette vil forsinke og komplisere gjenopptreningen.

En studie av helse blant langtidsoverlevende med bensarkom tyder på at pasientene får akseptabel til god fysisk funksjon og god livskvalitet (192).

Ved henvendelse til Radiumhospitalet Seksjon for kreftrehabilitering, fysioterapi, er det mulig å få utskrift av E-håndboksdocumenter som er utarbeidet i forhold til de ulike ortopediske operasjonene.

Spesielle utfordringer ved multimodal behandling av sarkom

Fatigue

Fatigue er et hyppig forekommende symptom hos sarkompasienter. Følelsen av

utmattelse og kraftløshet er plagsom og invalidiserende. Tilpasset fysisk trening er gunstig og gir bedret livskvalitet (193) (Evidensgrad A)

Smerter

Både cellegiften, den ortopediske operasjonen og evt strålebehandling kan forårsake perifer polynevropati og andre nevrogene smertetilstander. Fysioterapitiltak som innebærer sansemotorisk stimulering og øvelser kan lindre plagene. Ulike former for avspenningsteknikker kan være positivt.

Sentrale neurologiske utfall

Sentrale neurologiske utfall kan oppstå som en komplikasjon til cellegiften. Fysioterapeuten må straks melde fra til vakthavende onkolog hvis pasienten har slike symptomer.

Svekket hjertemuskulatur

Cellegiften Doxorubicin hører til gruppen antracykliner og virker toksisk på hjertemuskulaturen. Det kan være restriksjoner på intensiteten i utholdenhetstrening. Dette må avklares i hvert enkelt tilfelle i samarbeid med onkolog.

Lave blodverdier

Leukopeni og trombocytopeni opptrer regelmessig mellom kurene og kan blant annet føre til at pasienten må isoleres. Fysisk trening kan være kontraindisert ved høy grad av generell sykdomsfølelse, høy feber og/eller svært lave trombocytter. Grad av fysisk aktivitetsnivå avtales i samarbeid med onkolog.

Osteoporose og fare for mikrofracturer

Både cellegiften, andre medisiner, inaktivitet/langvarig avlastning og ikke minst strålebehandling disponerer for osteoporose. Det er viktig at fysioterapeuten er klar over dette i forbindelse med treningen og når pasienten skal øke belastningen.

Ødemer

Ulike former for ødem kan ramme sarkompasienter og aktuelle fysioterapitiltak som f.eks komplett manuell lymfedrenasje settes i verk.

Se også www.lymfoedem.no

Se også Nasjonalt Handlingsprogram for lymfomer (194).

Overføring til primærhelsetjenesten eller rehabiliteringsinstitusjon

Ved overføring til primærhelsetjenesten eller rehabiliteringsinstitusjon skriver fysioterapeuten epikrise og legger ved kopi av operasjonsbeskrivelsen. Evt retningslinjer/kvalitetsdokument legges også ved. Telefonisk kontakt kan i tillegg være nødvendig.

(Evidensgrad D)

Poliklinisk kontroll

Ved utskrivning får pasienten time til kontroll hos ortoped og onkolog. Fysioterapeut kan delta ved kontrollene og gi pasienten en nærmere oppfølging samme dag.

Fysioterapi ved palliativ behandling

Kreftpasienter med langtkommen sykdom vil gradvis få redusert fysisk funksjon (193). Trening for palliative pasienter viser positiv effekt både på objektive funksjonsmål og symptomer som fatigue, kvalme og angst samt livskvalitet (195).

Se også Nasjonalt Handlingsprogram for palliasjon (196).

6.7.4 Psykososiale forhold: kartlegging/støtte/behandling

Sosionomtjenestens målsetting er å motvirke, eller minske psykososiale konsekvenser av kreftsykdom og behandling for pasienter og pårørende.

Sarkom er en kreftsykdom som rammer personer i alle aldre. Flere er skoleelever/studenter i starten av sitt yrkesliv og voksenliv. Mange er i yrkesaktiv alder hvor noen også er foreldre til barn under 18 år.

Sykdom og behandling kan få konsekvenser for både pasient og pårørende. Den kan føre til følelsesmessige reaksjoner som sorg, krise, angst og depresjon. Den kan innvirke på relasjonelle forhold til ektefelle, barn og sosialt nettverk. Den kan få konsekvenser for utdanning/arbeidsliv, økonomi og levekår, samt innvirke på åndelige og eksistensielle forhold.

De senere årene har også de pårørendes situasjon, fått økende oppmerksomhet både i forskning og i klinikken. Barn som pårørende har fått lovfestede rettigheter

Hvilke psykososiale bekymringer/problemer som kan oppstå vil være avhengig av:

- sykdommens alvorlighetsgrad
- behandlingens varighet
- om behandlingen har kurativt eller palliativt siktemål
- pasienten/familiens nettverk og ressurser

Det bør allerede på diagnosetidspunktet gjøres en psykososial kartlegging av pasienten og familiens situasjon. Målsettingen er å:

- forebygge at problemer oppstår ved å gi informasjon, råd og veiledning om mestringsstrategier, om aktuelle rettigheter og offentlige hjelpe- og støtteordninger
- fange opp risikopasienter/familier
- avdekke behov for hjelp både i forhold til det følelsesmessige, praktiske, økonomiske, fysiske og sosiale.
- tilby og tilrettelegge for individuell plan
- formidle kontakt med hjelpeinstanser i pasientens hjemkommune

Sosionomer i sykehus vil være aktuelle fagpersoner til å foreta en slik kartlegging. De har spisskompetanse og bred kunnskap om rettigheter, hjelpe- og støtteordninger og kan gi adekvat informasjon, råd og veiledning. Sosionomer har også kompetanse i nettverks- og familiearbeid, de har kunnskap om lovverk og erfaring i å bruke de ulike hjelpeinstanser i og utenfor sykehus. Det kommunale hjelpeapparatet er til dels svært oppdelt med forskjellig organisering. Det er derfor nødvendig å undersøke, og skreddersy,

hjelpetilbudet for den enkelte pasient og familie.

Det er viktig å ha både et kortsiktig og et langsiktig perspektiv for det psykososiale arbeidet. Allerede på diagnosetidspunktet bør en ha tanker/planer for pasientens rehabilitering og tiltak som skal til for at pasienten og familien skal komme best mulig tilbake til dagliglivet.

Det psykososiale arbeidet forutsetter tverrfaglig samarbeid. Aktuelle yrkesgrupper i tillegg til behandlingspersonalet som leger, sykepleiere kan være sosionom, fysioterapeut, ergoterapeut, ernæringsfysiolog, psykiater, psykolog, psykiatrisk sykepleier og prest.

Det er en forutsetning at det psykososiale arbeidet er et tilbud, og at det utføres ut fra pasienten og familiens ønsker og behov (brukerperspektivet).

Utsatte pasientgrupper som bør få tilbud om psykososial kartlegging:

- unge pasienter under 18 år
- ungdom/studenter over 18 år
- pasienter med omsorg for barn/ungdom under 18 år
- pasienter som er selvstendig næringsdrivende, spesielt enmannsforetak
- pasienter med svakt sosialt nettverk
- pasienter som tidligere har hatt store psykososiale belastninger
- pasienter med tilbakefall av sykdommen
- pasienter med sammensatte behov som trenger et tverrfaglig behandlings- og rehabiliteringsopplegg (Individuell plan)

Viktige rettigheter/hjelpeordninger

Grunn- og hjelpestønad

Det er en utbredt oppfatning at grunn- og hjelpestønad er en rettighet ved kreftsykdom. Disse rettighetene er imidlertid svært begrenset til spesielle utgifter og situasjoner. De har et varighetskrav til sykdommen på 2-3 år. Stønadene er skattefrie og utbetales månedlig.

Grunnstønad

Grunnstønad skal helt eller delvis dekke visse typer ekstrautgifter som har oppstått pga. sykdom, og som friske personer ikke har. Ekstrautgiftene må være løpende, dvs. stadig tilbakevendende. De mest aktuelle ekstrautgifter for kreftpasienter er utgifter til transport, støttebandasjer/strømper, ekstra slitasje på klær/sengetøy. Ekstrautgiftene og behovet må dokumenteres.

Hjelpestønad

Hjelpestønad kan ytes dersom pasienten på grunn av sykdom har et særskilt behov for tilsyn, pleie og omsorgsbehov. Det er et vilkår at det foreligger et privat pleieforhold. Ved vurdering av hjelpebehovet kan det også legges vekt på stimulering, opplæring og trening som utføres i hjemmet.

Forhøyet hjelpestønad

Funksjonshemmede eller alvorlig syke barn under 18 år som har et betydelig behov for ekstra tilsyn og pleie kan få forhøyet hjelpestønad. Ved vurdering av forhøyet hjelpestønad, og hvilken sats som skal anvendes legges det vekt på hvor mye

barnet/ungdommens fysiske og psykiske funksjonsevne er nedsatt, omfanget av tilsyn og pleie, behovet for stimulering, opplæring og trening samt hvor mye pleieoppgaven binder den som gjør arbeidet.

Barn/ungdom med kreftsykdom kan ha krav på grunnstønad og forhøyet hjelpestønad etter ovennevnte retningslinjer selv om behandlings- og rehabiliteringstiden er av kortere varighet.

Søknadsskjema og mer utførlig omtale av grunn- og hjelpestønad finnes i **Folketrygdlovens kap. 6, www.nav.no**

Pleiepenger ved alvorlig sykdom hos barn/ungdom under 18 år

Den som har omsorg for et alvorlig sykt barn eller barn som er innlagt i helseinstitusjon, har rett til pleiepenger. Pleiepenger utbetales etter de samme reglene som sykepenger ved egen sykdom. Det er en forutsetning at foreldrene av hensyn til barnet må oppholde seg i helseinstitusjonen eller være hjemme fordi barnet trenger kontinuerlig tilsyn og pleie. Lov om folketrygd § 9-11. Søknadsskjema og mer utførlig informasjon www.nav.no

Arbeidsavklaringspenger:

Arbeidsavklaringspenger kan være en aktuell ytelse når retten til sykepenger opphører etter 52 uker eller når pasienten ikke har rett til sykepenger. Stønaden skal sikre inntekt i en overgangsperiode hvor pasienten har behov for medisinsk behandling eller annen oppfølging fra NAV for å komme i arbeid.

Pasienter som ikke har hatt lønnsinntekt eller andre ytelser før arbeidsevnen ble nedsatt, vil kunne motta arbeidsavklaringspenger tilsvarende en årlig minstepensjon fra første sykedag.

Pasienter som fyller vilkårene for både sykepenger og arbeidsavklaringspenger, har rett til å velge ytelsen som gir høyest utbetaling.

Studenter som har behov for aktiv behandling for å gjenoppta studier og som ikke har rett til stipend under sykdom fra Lånekassen, vil kunne søke arbeidsavklaringspenger fra første sykedag. Søknadsskjema og mer utførlig informasjon www.nav.no

Statens lånekasse kan gjøre om lån til stipend i inntil 4 ½ måneder ved sykdom.

Informasjon og søknadsskjema finnes på: www.lanekassen.no

For ytterligere informasjon om trygderettigheter, økonomi og kommunale hjelpe- og støtteordninger henvises det til Kreftforeningens informasjonshefte om "Rettigheter for pasienter og pårørende" www.kreftforeningen.no

7 Oppfølging og etterkontroller

7.1 Oppfølging, bivirkninger og etterkontroll

7.1.1 Etterkontroll av sarkom

Kontrollene etter behandling for sarkom utføres ved sarkomsenter på grunn av kravet om spesiell ortopedisk og onkologisk kompetanse og fortløpende nøyaktig oppdatering av den nasjonale sarkomdatabasen. I enkelte tilfeller (alder, geografisk avstand, mobilitet) vil kontrollene helt eller delvis kunne overføres til pasientens lokalsykehus. Dette gjelder spesielt oppfølging etter behandling for bløtvevssarkom.

7.1.2 Bløtvevssarkom

Lavgradig maligne bløtvevssarkom

Ved lavgradig maligne er primærfokus ved kontrollene å utelukke lokalt residiv og metastaser (forekommer sjelden).

Antall kontroller per år:

- Hver 6. måned 1.–5. år
- Årlig 6.–10. år (valgfritt)

Undersøkelser:

- Klinisk undersøkelse, spesielt av primærtumorområdet
- Røntgen thorax, eventuelt MR av primærtumorområdet
- CT thorax ved usikre eller metastasesuspekter funn ved rtg. thorax

Høygradig maligne bløtvevssarkom

Ved høygradig maligne er primærfokus ved kontrollene å utelukke lokalt residiv, lungemetastaser og til andre organer. Pasienter som har fått cytostatika- og/eller strålebehandling kontrolleres også med henblikk på toksiske effekter av behandlingen.

Antall kontroller per år:

- Hver 3. måned 1.–3. år
- Hver 6. måned 4.–5. år
- Årlig 6.–10. år
- Livslang oppfølging med kontroller.

Undersøkelser:

- klinisk undersøkelse, spesielt av primærtumorområdet
- røntgen thorax, eventuelt MR av primærtumorområdet

- CT thorax ved usikre eller metastasesuspekter funn på røntgen thorax
- skjelettscintigrafi ved mistanke om skjelettmetastaser
- CT thorax ved hver annen kontroll av pasienter i remisjon etter lungemetastatisk sykdom

Pasienter som har fått kjemoterapi

- blodprøver inkludert elektrolytter, lever og nyrefunksjon ved hver kontroll.
- GFR (nyrefunksjonsundersøkelse) og MUGA (hjerterfunksjonsundersøkelse), 1,5 og 10 år etter behandling.

7.1.3 Bensarkom

Lavgradig maligne bensarkom

Ved lavgradig maligne bensarkom er primærfokus ved kontrollene å utelukke lokalt residiv og metastaser (forekommer sjelden).

Antall kontroller per år:

- Hver 6. måned 1.–5. år
- Årlig 6.–10. år (valgfritt)

Undersøkelser:

- Klinisk undersøkelse, spesielt av primærtumorområdet
- Røntgen thorax, røntgen av primærtumorområdet med evt. MR
- CT thorax ved usikre eller metastasesuspekter funn ved rgt. thorax

Høygradig maligne bensarkom

Ved høygradig maligne bensarkom er primærfokus ved kontrollene å utelukke residiv, lungemetastaser og metastaser til andre lokalisasjoner. Kontroller etter 10 år fokuserer på langtidseffektene etter behandlingen.

Antall kontroller per år:

- Hver 3. måned 1.–3. år
- Hver 4. måned 4.–5. år
- Hver 6. måned 6.–10. år
- Livslang oppfølging med kontroller hvert andre år etter 10 år for pasienter som har fått cytostatika.

Undersøkelser:

- rutineprøver inkludert klinisk undersøkelse, spesielt av primærtumorområdet
- røntgen thorax, eventuelt røntgen av primærtumorområdet
- CT thorax ved usikre eller metastasesuspekter funn på røntgen thorax
- skjelettscintigrafi ved mistanke om skjelettmetastaser (liberal indikasjon)
- CT thorax ved hver annen kontroll av pasienter i remisjon etter lungemetastatisk sykdom

Pasienter som har fått kjemoterapi

- blodprøver inkludert elektrolytter, lever og nyrefunksjon
- GFR (nyrefunksjonsundersøkelse) og MUGA (hjerterfunksjonsundersøkelse) etter 1, 5 og 10 år.

7.1.4 Abdominale sarkom inkl. gynekologiske sarkom

Pasientene følges opp med kontroll hver 6. måned de første 5 årene og årlig de neste 5 år.

Undersøkelser som tas er:

- klinisk undersøkelse inkl. gynekologisk undersøkelse
- CT abdomen og bekken
- Røntgen thorax.
- MR bekken

Kirurgi, stråle- og kjemoterapi kan gi senfølger av ulik karakter. Hvor store senfølger pasienten får, avhenger av type behandling og individuell toleranse.

GIST (163;197)

Undersøkelser som tas er:

- klinisk undersøkelse
- CT eller MR abdomen og bekken
- Røntgen thorax kun av og til.

Høy-risiko

0-3 år: Under Glivec behandling: hvert halvår

3-5 år : etter avsluttet adjuvant Glivec hver tredje til fjerde måned

5-8 år: hvert halvår

8-10 år: årlig

Lav –risiko

0-5 år: 6-12 mnd for 5 år

7.1.5 Seneffekter

Senskader:

Hypomagnesemi er et resultat av cisplatin-indusert skade av reabsorpsjonen i nyretubuli, og kan forverres av ifosamid. Serumverdier under 0,5mmol/l kan være asymptomatiske, men alvorlige symptomer (rykninger, kramper, arytmier, sirkulasjonssvikt) kan utløses av medikamenter som bidrar til ytterligere magnesiumtap f.eks. aminoglykosider. Hypomagnesemien kan vare i en årrekke, og i slike tilfeller kan det være behov for langvarig peroral magnesiumtilskudd.

Ototoksisitet med irreversibelt hørselstap i høye frekvensområder og øresus har tidligere opptrådt hos 30–40 % av pasientene som komplikasjon til cisplatin-behandling. De nåværende protokoller gir cisplatin som langtidsinfusjon, noe som er rapportert å redusere

ototoksisiteten i betydelig grad.

Kardiotoksisitet av klinisk betydning opptrer sjelden (1–2 %) ved den aktuelle dosering (kumulativ dose $\leq 450 \text{ mg/m}^2$) og administrasjonsmåte (langtidsinfusjon ≥ 4 timer) av doxorubicin.

Infertilitet hos menn er en vanlig komplikasjon, spesielt på bakgrunn av de akkumulerte doser av ifosfamid, cisplatin og doxorubicin. For pasienter i aktuell alder bør nedfrysning av sæd før start av behandling tilbys. Assistert befruktning kan være aktuelt for de som har nedfrosset sæd. Foreløpig er nedfrysning av egg hos kvinner kun på utprøvningsstadiet i Norge, og tilbys ikke rutinemessig. Pasienter som er aktuelle for prosedyren er unge kvinner (<35 år) som skal gjennomgå behandling med stor fare for varig infertilitet som autolog stamcelletransplantasjon og strålebehandling mot bekkenregionen.

Fatigue: Pasientgruppen kan være plaget av fatigue lenge etter avsluttet behandling, både måneder og i noen tilfeller år. Det kan være vanskelig å komme tilbake til arbeidslivet. Pasienter som er under utdanning når de får diagnosen kan ha problemer med å gjenoppta studier senere på grunn av konsentrasjonsvansker og hukommelsesproblemer.

7.1.6 Senskader etter strålebehandling

Senskader etter strålebehandling kan oppstå måneder til år etter avsluttet strålebehandling og sees som fibrose av bløtvev, leddkontrakturer, osteoporose, frakturer og sekundærcancer. (Se kap. 2.3.4 om stråleindusert sarkom).

8 Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling

8.1 Kirurgi

8.1.1 Behandling av lokalresidiv ved bløtvevssarkom

Grundig utredning er viktig, og den kirurgiske behandlingen vil styres av lokalresidivets anatomiske utbredelse, malignitetsgraden, og eventuelle metastaser. Hvis man har virksom kjemoterapi eller at pasienten ikke har fått strålebehandling kan disse modaliteter være aktuelle. Lokal eksisjon av residivet, eller amputasjon kan være aktuell behandling.

8.1.2 Behandling av lokalresidiv ved bensvulster

Behandlingen må styres av residivets anatomiske utbredelse, tumors malignitetsgrad og eventuelle metastaser. Dersom det er mulig å fjerne residivet lokalt, forsøker man det, ellers er amputasjon en mulighet.

8.1.3 Behandling av lungemetastaser

Dersom man oppdager lungemetastaser på kontrollene må pasientene utredes for kirurgi. Ved et begrenset antall metastaser kan metastasektomi eventuelt kombinert med kjemoterapi og strålebehandling, gi pasienten en sjanse for varig tumorkontroll.

8.2 Strålebehandling

Se kap. [6.2](#).

8.3 Medikamentell behandling

Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

8.3.1 Bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus

Ved begrenset metastatisk sykdom kan man legge kurativ målsetting på behandlingen, spesielt ved lungemetastaser. "Komplett metastasektomi" i en slik situasjon kan etterfølges av langtidsoverlevelse hos 30–40 %. Om kjemoterapi har tilleggseffekt hos metastasektomerte pasienter er ikke avklart. Ved kjemoterapifølsomme svulster (f. eks. synovialt sarkom) og kurativ intensjon er det i de fleste internasjonale miljøer vanlig å

kombinere metastasektomi med kjemoterapi (198).

Ved metastatisk sykdom er standard kjemoterapi regimer basert på antracykliner første linjes behandling (*evidensgrad A*). Det er ikke vist at kombinasjonsregimer er overlegent doxorubicin monoterapi hva gjelder levetid, men ved enkelte histologiske undergrupper og ved symptomatiske, lokalavanserte eller inoperable bløtvevssarkomer som er potensielt resektable hvis respons, vil kombinasjonen doxorubin og ifosfamid være aktuelt (www.ssg-org.net) (199). Kombinasjon doxorubicin/ifosfamid og/eller dacarbacin er vist å gi høyere responsrate enn doxorubicin monoterapi. Kombinasjonsregime med alle tre er ikke sammenlignet med doxorubicin alene, men kombinasjonsregime med alle tre gav bedre tumorkontroll enn kombinasjon doxorubicin/dacarbacin (200). Toxiciteten ved kombinasjonskurene er dog høyere enn ved doxorubicin monoterapi, spesielt kvalme/oppkast og myelosuppresjon.

Man tar i dag mer hensyn til de histologiske undergruppene ved valg av cytostatika i en palliativ situasjon. For liposarkom og leiomyosarkom er doxorubicin som monoterapi førstelinjebehandling ved metastatisk sykdom; ved synovialt sarkom og udifferensiert pleomorft sarkom (tidligere MFH) doxorubicin og ifosfamid (201). Ved angiosarkom er taxaner mulig alternativ, også som andre linjes kjemoterapi (*evidensgrad B*) (202). Trabectedin (Yondelis^R) gis som intravenøs behandling og er registrert i Europa/Norge til bruk som andrelinje behandling ved metastatisk eller avansert bløtvevssarkom. EORTC STBSG (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group) viste i en fase II studie med 104 pasienter med avansert bløtvevssarkom at trabectedin som andre- eller tredje linje kjemoterapi ga tumorkontroll i >6 mnd (objektiv respons + stabil sykdom) hos ca. 50 % (203). Publiserte data og erfaringer i Skandinavia har vist at medikamentet har høyest responsrate ved liposarkomer, spesielt de myxoide, og leiomyosarkomer. Hos 32 pasienter med metastatisk myxoid liposarkom som fikk trabectedin som 2. linje cytostatika og med median oppfølging 24 mnd, var median progresjonsfri overlevelse 17 mnd. 90 % av pasienten hadde ikke progrediert ved 6 mnd (204). Medikamentet er lite benmargstoksisk, ikke nyre- eller hjertetoksisk og gir sjelden hårtap. Hyppigste bivirkninger er forbigående levertransaminasestigning og moderat myelosuppresjon.

Trabectedin (Yondelis^R) kan anvendes som annen linjes kjemoterapi til myxoid liposarkom. I tillegg kan det gis i spesielle tilfeller, som for eksempel til unge pasienter med liposarkom og synovialt sarkom (*evidensgrad B*). Som annen linjes kjemoterapi har gemcitabine og docetaxel vist effekt ved flere histologiske undergrupper, spesielt ved leiomyosarkom og bedre enn gemcitabin alene. (*Evidensgrad D*) (205). ved høy benmargstoksitet kan man vurdere å Yondelis gis istedfor.

Pazopanib (Votrient^R) er en multitarget tyrosinkinasehemmer som nylig har blitt registrert i Europa/Norge til behandling av voksne pasienter med spesifikke undergrupper av avansert bløtvevssarkom. Grunnlaget er data fra en fase II studie med 142 pasienter (206) og dernest en nylig publisert randomisert fase III-studie med 372 pasienter med metastatisk, ikke-lipogent bløtvevssarkom hvor det ble påvist en signifikant bedret median progresjonsfri overlevelse 4,6 mnd mot 1,6 mnd i placebo-armen. Totaloverlevelse var imidlertid ikke signifikant bedre i pazopanib-armen (207) (*Evidensgrad A*). Medikamentet finnes kun i tablettform og anbefalt daglig dose er 800mg og er aktuelt som 2.-3. linje etter tidligere kjemoterapi. Bivirkningene er vanligvis moderate, men man må være

oppmerksom på forekomst av bl.a. høyt blodtrykk og forhøyede leverfunksjonsprøver. Søknad til HELFO om refusjon på blå resept.

Bruk av de nye medikamentene (Votrient^R eller Yondelis^R) ved bløtvevssarkomer skal foregå i nært samarbeid med regionalt sarkomsenter.

Vi har erfaring for at Trofosamid (Ixoten) (ifosfamid som dominerende metabolitt og virkestoff) kan gi respons/stabilisering av metastatisk sykdom hos mange pasienter -opp til 70% påvist av Kollmannsberger (208). Medikamentet tolereres vanligvis godt.

Nytteeffekten man kan forvente å oppnå ved 2. og 3. linjes kjemoterapi er ofte marginal, men kan hos enkelte pasienter gi god symptomlindring. Man skal evaluere effekten av palliativ kjemoterapi etter 2-3 mnd og deretter hver 3 mnd og pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen. All evaluering skal dokumenteres i journalen. Man må nøye vurdere effekten opp mot bivirkningene av behandlingen. Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://clep.cancer.gov>).

Individuelle hensyn som pasientens almenntilstand, alder, type histologi, patologisk undergruppe, tidligere organotoksisitet, utbredelsen av metastaser er faktorer som skal legges til grunn. Smertelindrende medikamentell behandling, strålebehandling og annen palliativ behandling vil ofte være viktigere å tilby pasientene i denne fasen av sykdommen.

Anbefaling

- Ved begrenset metastatisk sykdom legges kurativ målsetting på behandlingen, spesielt ved lungemetastaser. Verdien av cytostatikabehandling i *palliativ hensikt* er usikker, selv om kombinasjonsbehandling etter ulike regimer regelmessig gir objektiv respons hos 30–45 % av pasientene. Gode partielle og komplette remisjoner over lang tid er imidlertid sjeldne, og median overlevelse for pasienter med avansert bløtvevssarkom rapporteres sjelden til >12 mnd. Hos pasienter ved metastatisk bløtvevssarkom er standard behandling antracyklinbasert kjemoterapi (Evidensgrad A). Kombinasjonskurer gir kun marginal økning i tumorrespons sammenlignet med doxorubin monoterapi, med større risiko for bivirkninger og ingen effekt på levetid.
- Trabectedin (Yondelis^R) kan anvendes som annen linjes kjemoterapi til myxoid liposarkom. I tillegg kan det gis i spesielle tilfeller, som for eksempel til unge pasienter med liposarkom og synovialt sarkom (evidensgrad B). Som annen linjes kjemoterapi ved ikke-lipogene bløtvevssarkomer kan pazopanib vurderes (Evidensgrad A) ved leiomyosarkom gemcitabin og docetaxel. (Evidensgrad D). I spesielle tilfeller som ved for eksempel, høy benmargstoksisitet av gemcitabine og docetaxel kan *Votrient^R* eller *Yondelis^R* gis istedefor.
- Individuelle hensyn bør legges til grunn ved behandling av metastatisk sykdom.
- Annen palliativ behandling (smertelindrende medikamenter, strålebehandling) er viktig å tilby pasientene i denne sykdomsfasen.

8.3.2 Osteosarkom

Ved primær metastatisk sykdom eller ved tilbakefall kan det legges kurativ målsetting

på behandlingen ved resektabel sykdom (209) (Evidensgrad B). I praksis betyr dette pasienter med begrenset spredning til lungene. Langtidsoverlevelse oppnås hos opp til 40 % av pasientene ved kjemoterapi kombinert med radikal kirurgi (vanligvis lungereseksjoner). Kjemoterapi med perifer stamcellestøtte (HMAS) har vært utprøvd for pasienter med metastaser på diagnosetidspunktet (protokoll ISG/SSG II) (210), men resultatene var ikke bedre enn konvensjonell behandling (211). Betydningen av kjemoterapi ved tilbakefall er ikke avklart, men flere rapporter tyder på en viss effekt og om kurativ siktemål kan legges til grunn anbefales tillegg av høydose ifosfamid for pasienter som tidligere ikke har fått slik behandling (209) (Evidensgrad B).

Ewing sarkom

Pasienter med primært metastatisk sykdom får maksimal doseintensitet av behandling etter ISG/SSGIII protokollen (uten HMAS) eller etter ISG/SSG IV (med HMAS) avhengig av metastaseutbredelse. Ved lungemetastaser konsolideres eventuell metastasekirurgi med total lungebestråling helt avslutningsvis i behandlingsopplegget. Ved tilbakefall legges kurativ målsetting på behandlingen ved resektabel sykdom. Cyclofosfamid og topotecan benyttes ved tilbakefall (153;209).

9 Metode og prosess for utarbeidelse for retningslinjene

9.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

Nasjonal helseplan (2007-2010) (212) klargjør at Helsedirektoratet innenfor rettslige rammer, har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet er derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Nasjonal helseplan gir Helsedirektoratet en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende for mottakerne, men skal som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer skal en dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

9.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere/handlingsprogram.

I dette Nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom har faggruppene og Kunnskapssenteret

samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

- I en tidlig fase av arbeidet har arbeidsgruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom.
- Arbeidsgruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapscenteret vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapscenteret.
- Kunnskapscenteret har identifisert og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til Norsk lymfomgruppe, ved søk på følgende nettsteder:
- Søk etter retningslinjer:
 - Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>
 - NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>
 - SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>
 - AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>
 - Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>
- Søk etter systematiske oversikter:
 - CRD-databasene: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Cochrane Library: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html
 - Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/cweb/conditions/index.jsp>

9.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I disse retningslinjene har man benyttet følgende graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier	Nivå 3	C

og case studier		
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, etikk, osv). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

9.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Utvikling av nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling er et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009)*. Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med - og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet ønsket i arbeidet med nasjonale handlingsprogrammer som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet å ta utgangspunkt i, og bygge på dette arbeidet. Helsedirektoratet rettet derfor i våren 2008 en henvendelse til Norsk kompetansesenter for sarkom og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av fagekspertise, Nasjonalt kunnskapssenter for helsejenesten og Helsedirektoratet. Det ble bedt om at alle nødvendige faggrupper skulle være representert og at gruppen skulle bestå av fagfolk fra alle helseregioner.

RHF'ene har medvirket i arbeidet gjennom representasjon i prosjektets styrings- og referansegruppe, samt ved mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppens sammensetning. RHF'ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, jf. Bestillerdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Disse nasjonale retningslinjene er skrevet av en arbeidsgruppe med representanter fra Norsk sarkomgruppe samt andre relevant fagpersoner. Arbeidsgruppen har bestått av følgende personer:

- Sigmund Skjeldal (ortoped), Kirurgisk klinikk, Radiumhospitalet
- Kirsten Sundby Hall (onkolog), Onkologisk avd., Radiumhospitalet
- Ingeborg Taksdal (radiolog), Avd for radiologi og nukleærmedisin, Klinikk for diagnostikk og intervensjon, Oslo Universitetsklinikk, Radiumhospitalet.
- Ayca M. Løndalen, Nukleærmedisinsk avd, Radiumhospitalet
- Bodil Bjerkehagen (patolog), Patologiklinikken, Radiumhospitalet
- Stephan Stoldt, Kirurgisk avdeling, Radiumhospitalet
- Olga Zaikova (ortoped) Kirurgisk klinikk, Radiumhospitalet
- Ole-Jacob Norum (ortoped), Kirurgisk klinikk, Radiumhospitalet.
- Gunnar B. Kristensen (gynekolog), Avd for gynekologisk kreft, Radiumhospitalet
- Heidi Glosli (barneonkolog), Barneklubben, Rikshospitalet
- Annja Viset (radiolog), Klinikk for Bildediagnostikk, Seksjon for Muskel-/skjelett

- radiologi, St. Olavs hospital
- Clement Trovik (ortoped), Kreftavdelingen/Ortopedisk avd, Haukeland universitetssykehus
 - Svein Halvorsen (radiolog), Radiologisk avd., Haukeland universitetssykehus
 - Eivind Smeland (onkolog), Kreftavd., Universitetssykehuset Nord-Norge
 - Trond Viset (patolog), Avd. for Patologi og Medisinsk Genetikk, St. Olavs hospital
 - Odd Monge (onkolog), Senter for ben- og bløtvevssvulster, Haukeland universitetssykehus
 - Nina Jepsen (onkolog), Kreftklinikken, Haukeland Universitetssykehus
 - Hans Kristian Haugland (patolog), Avd. for Patologi, Haukeland universitetssykehus
 - Heidi Knobel (onkolog), Kreftavdelingen, St. Olavs hospital
 - Vidar Isaksen (patolog), Patologisk anatomisk avd., Universitetssykehuset Nord-Norge
 - Charlott Maria Våde (sykepleier), Radiumhospitalet
 - Synnøve Granlien (sykepleier), Radiumhospitalet
 - Anicken Smith Huun (fysioterapeut), Fysioterapiavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
 - Merethe Lia Johansen, (fysioterapeut), Klinikk for klinisk service, Radiumhospitalet
 - Marit Gudim (sosionom), Radiumhospitalet
 - Hege Thorsrud, klinisk ernæringsfysiolog, Radiumhospitalet
 - Trine Thoresen, (sekr.), Kompetansesenter for sarkom, Radiumhospitalet
 - Lene Juvet, forsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har bistått arbeidsgruppen med gradering av kunnskapsgrunnlaget

Retningslinjene har vært til behandling i Norsk Sarkomgruppe.
Brukerorganisasjoner under Kreftforeningen har vært høringsinstans.
Retningslinjene har vært forelagt de regionale helseforetakene.

9.5 Habilitet

Alle gruppens medlemmer ble i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Ingen interessekonflikter ble oppgitt. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til utarbeiding av utkast til nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom.

9.6 Ressursmessige konsekvenser

De forslag som fremlegges ved disse retningslinjene vil ikke føre til økte kostnader for spesialisthelsetjenesten.

9.7 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet er rask. Det kan være behov for å endre retningslinjene fordi det er behandling som er "utdatert" eller at det er behov å starte en prosess med vurdering av aktuell ny og kostbar kreftbehandling.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres etter følgende prosess:

- Norsk kompetansesenter for sarkom melder fra til Helsedirektoratet om behov for å endre retningslinjene
- Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.
- De oppdaterte retningslinjene vil foreligge på www.helsebiblioteket.no

U
T
G
A
T
T

10 Addendum

10.1 Detaljer om ILP - ingen forandringer

Gjennomføring

Vaskulær tilgang

ILP kan utføres via følgende blodkar:

- Overekstremitet:
 - axillaris
 - brachialis
- Underekstremitet:
 - iliaca eksterna
 - femoralis
 - poplitea

Iliacal tilgang brukes oftest ved underekstremitetsperfusjon.

- Et skråstilt snitt legges over fossa iliaca
- Man går gjennom fascier og muskler.
- Det gjøres en retroperitoneal disseksjon ned til iliaca externa kar.
- Vaskulær kontroll sikres proksimalt og distalt med karstrikk
- Sidegrener ligeres
- Det gis antikoagulasjon med heparin
- Venøs og arteriell kanyle legges inn.
- Tourniquet plasseres proksimalt på låret
- Temperaturprober legges inn i ekstremiteten både i subkutant vev og i muskelen distalt og proksimalt.

Perfusjon

- Kanyler kobles til hjerte-lungemaskin.
- Perfusjon kjøres opptil 400–500 ml/min for underekstremitet og 150–300 ml/min for overekstremitet

- TNF tilsettes perfusjonskretsen og kjøres i 30 minutter
- Perfusjonen varmes opp til 38,5–39,5°C
- Melfalan tilsettes
- Varigheten av perfusjon med begge medikamenter er 60 minutter. Total varighet av hele perfusjonen er 90 minutter.

Monitorering av lekkasje

- Potensiell lekkasje måles med radioaktivt merket albumin som injiseres i perfusjonskretsen.
- En gammadetektor plasseres over hjertet.
- Radioaktivitet i perifer plasma overvåkes kontinuerlig med spesialisert programvare
- Ved lekkasje > 10 % må det avgjøres om perfusjonen avslutte på grunn av økt risiko for systemisk toksisitet.

Avslutning av ILP

- Perfusjon avbrytes og ekstremiteten skylles med 3–5l Macrodex.
- Pumpen slås av, tourniqueten og kanylene fjernes.
- Blodkarene sutureres og blodtilførselen reetableres i ekstremiteten.
- Såret lukkes

Oppfølging – ingen forandringer

Pasienten mobiliseres fra første postoperative dag. Vanlig postoperativt opphold er 3–7 dager avhengig av bivirkninger og/eller komplikasjoner.

Lokale bivirkninger

Bivirkninger graderes etter Wieberdinks klassifikasjon:

Wieberdinks klassifikasjon	
Grad	Beskrivelse
I	Ingen reaksjon
II	Lett ødematøs og/eller erytem
III	Betydelig ødem og/eller erytem med blemmer og noe begrenset bevegelse
IV	Omfattende epidermilyse og/eller synlig skade på dyptliggende vev, som fører til funksjonsbegrensning, truende eller åpenbart kompartmentielt syndrom

- Milde bivirkninger utvikler seg vanligvis i løpet av 2–3 dager etter ILP hos > 90 % av pasientene. Moderate til alvorlige bivirkninger rammer 25–40 % av pasientene.
- Ekstremitetstruende komplikasjoner med alvorlig vevsskade og alvorlig ødem forekommer hos under 10 % av pasientene. I sjeldne tilfeller er det nødvendig med amputasjon.

De fleste bivirkninger etter ILP-behandling går som oftest spontant tilbake etter 2–3 uker. Vaskulære komplikasjoner som trombose etter arteriotomi forekommer hos cirka 2,5 %. Forekomsten av DVT er cirka 10 % til tross for heparinisering under behandlingen. Nervetoksistet manifesterer seg som smerte eller parestesi 2–3 uker etter behandling hos 25–40 % av pasientene. Disse går vanligvis tilbake innen få måneder. Langvarig nevropati forekommer sjeldnere.

Systemiske bivirkninger

De fleste systemiske bivirkninger er forårsaket av lekkasje fra perfusjonsvæsken til sirkulasjonssystemet under behandling. Selv med komplett isolasjon og grundig gjennomskylling i etterkant kan det være medikamentrester igjen i vevet eller i intravaskulære komponenter som kan spres til hele kroppen når sirkulasjonen er reetablert.

Systemisk toksisitet fra melfalan perfusjon er begrenset dersom den systemiske lekkasjen ikke overstiger 10 %.

Systemisk lekkasje av TNF kan forårsake alvorlige kardiovaskulære metabolske og hematologiske komplikasjoner.

Kontroller

Pasienten kontrolleres klinisk annenhver uke, og med MR av involverte ekstremitet 4 og 8 uker etter ILP. Ved stabil tumorstørrelse, partiell eller komplett respons planlegges det lokal ekstirpasjon av tumor 10–12 uker etter ILP.

I enkelte palliative tilfeller er ikke ILP etterfulgt av operasjon.

10.2 Cytogenetiske og molekylærgenetiske forandringer i ben- og bløtvevssvulster - revidert

(modifisert etter SSGs hjemmeside: <http://www.ssg-org.net/treatment-protocols-and-recommendations/ongoing>)

Tumortype	Kromosomforandring	Karakteristiske genfunn
-----------	--------------------	-------------------------

Bentumores

Aneurysmal bencyste	t(16;17)(q22;p13) og andre rearrangement av 17p13	<i>CDH11/USP6</i> fusjonsgen og andre fusjonsgener som involverer <i>USP6</i>
Kondrom/kondroblastom/kondromyksoid fibrom	Rearrangement av kromosom 6	-
Kondrosarkom, konvensjonell type	Kompleks	-
Kondrosarkom, mesenkymal	-	<i>HEY1/NCOA2</i> fusjonsgen
Kordom	Kompleks	-
Desmoplastisk fibroblastom	Rearrangement av 11q12-13	Aktivering av <i>FOSL1</i>
Ewing sarkom	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) og andre rearrangement affiserende 22q12 eller 16p11	<i>EWSR1/FLI1</i> fusjonsgen (~ 90%) <i>EWSR1/ERG</i> fusjonsgen (~5%) og andre fusjonsgener som involverer <i>EWSR1</i> eller <i>FUS</i>
Kjempecelletumor i ben	Telomeriske assosiasjoner	-
Osteokondrom	del(8)(q24)	Tap av <i>EXT1</i> eller tap av <i>EXT2</i>
Osteosarkom, høygradig malignt	Kompleks	kompleks
Osteosarkom, parostealt	Ringkromosom(er)	Amplifikasjon av 12q sekvenser, inkluderende <i>MDM2</i>
Udifferensiert sarkom, pleomorf type	Kompleks	-

Bløtvevssarkomer

Alveolært bløtvevssarkom	t(X;17)(p11;q25)	<i>ASPSCR1/TFE3</i> fusjonsgen
Angiosarkom	Kompleks	Amplifikasjon av MYC i noen undergrupper
Kondrosarkom, ekstraskelletalt myxoid	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) og andre rearrangement som involverer 9q22	<i>EWSR1/NR4A3</i> fusjonsgen <i>TAF15/NR4A3</i> fusjonsgen og andre fusjonsgener som involverer NR4A3
Klarcellet sarkom i bløtvev	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1/ATF1</i> fusjonsgen <i>EWSR1/CREB1</i> fusjonsgen
Dermatofibrosarkoma protuberans	r(17;22) t(17;22)(q22;q13)	<i>COL1A1/PDGFB</i> fusjonsgen
Desmoid tumor/fibromatose	+8,+20, del(5q)	Tap av <i>APC</i>
Desmoplastisk småcellet rundcellet tumor	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1/WT1</i> fusjonsgen <i>EWSR1/ERG</i> fusjonsgen
Epitelioid hemangioendotelioma	t(1;3)(p36;q25)	<i>WWTR1/CAMTA1</i> fusjonsgen
Epitelioid sarkom	Kompleks	Tap av <i>SMARCB1</i>
Fibrosarkom, infantilt	+11,+20,+17,+8,t(12;15)(p13;q25-26)	<i>ETV6/NTRK3</i> fusjonsgen
Hemosiderotisk fibrolipomatøss tumor	t(1;10)(p22;q24) der(3p)	Rearrangement av <i>TGFBR3</i> Amplifikasjon av <i>VGLL3</i>
Hibernom	der(11)(q13-21)	Tap av <i>MEN1</i> og <i>AIP</i>
Inflammatorisk myofibroblastisk tumor	t(2;17)(p23;q23) og andre rearrangement av 2p23	<i>CTLC/ALK</i> fusjonsgen og andre fusjonsgener som involverer <i>ALK</i>
Leiomyosarkom	Kompleks	-
Lipoblastom	der(8)(q11-13)	<i>PLAG1</i> rearrangement

Atypisk lipom (høyt differensiert liposarkom)	Ringkromosom(er) Giant marker(s)	Amplifikasjon av gener i 12q, inkluderende <i>MDM2</i> , <i>CDK4</i> og <i>HMGA2</i>
Lipom, kondroid type	t(11;16)(q13;p13)	<i>C11 or f95/MKL2</i> fusjonsgen
Lipom, ordinær type	t(3;12)(q27-28;q14-15) og andre rearrangement affiserende 12q13-15	<i>LPP/HMGA2</i> fusjonsgen og andre rearrangement av <i>HMGA2</i>
Lipom, spollcellet	del(13q), del(16q)	-
Liposarkom, myksoid/rundcellet	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS/DDIT3</i> fusjonsgen <i>EWSR1/DDIT3</i> fusjonsgen
Liposarkom, pleomorft	Kompleks	-
Liposarkom, differensiert og dedifferentiated	Ringkromosom(er) Giant marker(s)	Amplification av gener i 12q, inkluderende <i>MDM2</i> , <i>CDK4</i> og <i>HMGA2</i>
Lavgradig fibromyksoid sarkom	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS/CREB3L2</i> fusjonsgen <i>FUS/CREB3L1</i> fusjonsgen
Malign perifer nerve skjede tumor (MPNST)	Kompleks	Tap av <i>NF1</i> og <i>CDKN2A</i>
Myoepitelial tumor	t(2;22)(q33;q12) og andre rearrangement av 22q12	<i>EWSR1/CREB1</i> fusjonsgen og andre fusjonsgener som involverer <i>EWSR1</i>
Myksofibrosarkom	Kompleks	-
Myksoinflammatorisk fibroblastisk sarkom	t(1;10)(p22;q24) der(3p)	Rearrangement av <i>TGFBR3</i> Amplifikasjon av <i>VGLL3</i>
Nodular fasciit	t(17;22)(p13;q13)	<i>MYH9/USP6</i> fusjonsgen
Rhabdoid tumor, ekstrarenal	der(22q)	Tap av <i>SMARCB1</i>
Rhabdomyosarkom, alveolær type	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX3/FOXO1</i> fusjonsgen <i>PAX7/FOXO1</i> fusjonsgen og andre fusjonsgener som involverer <i>PAX3</i>
Rhabdomyosarkom, embryonal type	Numeriske forandringer, Spesielt i +2,+8,+20	-

Rhabdomyosarkom, pleomorf type	Kompleks	-
Benignt schwannom	-22, del(22q)	Tap av <i>NF2</i>
Bløtvevs angiofibrom	t(5;8)(p15;q13)	<i>AHRR/NCOA2</i> fusjonsgen
Synovialt sarkom	t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18/SSX1, SS18/SSX2</i> eller <i>SS18/SSX4 fusjonsgener</i>
Tenosynovial kjempecelletumor	t(1;2)(p13;q37) og andre rearrangement av 1p13,+5,+7	<i>COL6A3/CSF1</i> fusjonsgen og andre rearrangement av <i>CSF1</i>
Udifferensiert sarkom, pleomorf type	Kompleks	-
Udifferensiert sarkom, rundcellet type	t(4;19)(q35;q13)	<i>CIC/DUX4</i> fusjonsgen og ulike <i>EWSR1</i> rearrangement

Kilde:

Tabellene er modifisert fra Mandal og Mertens (213;214)

U
T
G
A
T
T

11 Referanser

1. Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 2003;97(10):2588-96.
2. Elliott P, Kleinschmidt I. Angiosarcoma of the liver in Great Britain in proximity to vinyl chloride sites. *Occup Environ Med* 1997;54(1):14-8.
3. Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(14):1121-8.
4. Kinge B, Tranheim RS, Eide NA. Retinoblastom--arvelig øyekreft hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004;124(2):183-5.
5. Smith LM, Donaldson SS. Incidence and management of secondary malignancies in patients with retinoblastoma and Ewing's sarcoma. *Oncology (WillistonPark)* 1991;5(5):135-41.
6. Moppett J, Oakhill A, Duncan AW. Second malignancies in children: the usual suspects? *Eur J Radiol* 2001;38(3):235-48.
7. Andreassen A, Oyjord T, Hovig E, Holm R, Florenes VA, Nesland JM, et al. p53 abnormalities in different subtypes of human sarcomas. *Cancer Res* 1993;53(3):468-71.
8. Hung J, Anderson R. p53: functions, mutations and sarcomas. *Acta Orthop Scand suppl* 1997;273:68-73.
9. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747-52.
10. Malkin D, Jolly KW, Barbier N, Look AT, Friend SH, Gebhardt MC, et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992;326(20):1309-15.
11. Thoresen SO. Li-Fraumeni-syndromet og p53-genet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992;112(7):887-9.
12. Toguchida J, Yamaguchi T, Dayton SH, Beauchamp RL, Herrera GE, Ishizaki K, et al. Prevalence and spectrum of germline mutations of the p53 gene among patients with sarcoma. *N Engl J Med* 1992;326(20):1301-8.
13. Toguchida J, Yamaguchi T, Ritchie B, Beauchamp RL, Dayton SH, Herrera GE, et al. Mutation spectrum of the p53 gene in bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1992;52(22):6194-9.
14. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. *Cancer*

survivorship--genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(1):15-25.

15. Tsuchiya T, Sekine K, Hinohara S, Namiki T, Nobori T, Kaneko Y. Analysis of the p16INK4, p14ARF, p15, TP53, and MDM2 genes and their prognostic implications in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;120(2):91-8.

16. Weiss SW, Enzinger FM, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 4 utg. St. Louis: Mosby; 2001.

17. Zhou H, Coffin CM, Perkins SL, Tripp SR, Liew M, Viskochil DH. Malignant peripheral nerve sheath tumor: a comparison of grade, immunophenotype, and cell cycle/growth activation marker expression in sporadic and neurofibromatosis 1-related lesions. *Am J Surg Pathol* 2003;27(10):1337-45.

18. Haibach H, Farrell C, Dittich FJ. Neoplasms arising in Paget's disease of bone: a study of 82 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83(5):594-600.

19. Huvos AG, Butler A, Bretsky SS. Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone. A clinicopathologic study of 65 patients. *Cancer* 1983;52(8):1489-95.

20. Liu J, Hudkins PG, Swee RG, Unni KK. Bone sarcomas associated with Ollier's disease. *Cancer* 1987;59(7):1376-85.

21. Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, Wroble RF, Millar EA, Bonfiglio M. The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(2):269-74.

22. Wick MR, Siegal GP, Unni KK, McLeod RA, Greditzer HG, III. Sarcomas of bone complicating osteitis deformans (Paget's disease): fifty years' experience. *Am J Surg Pathol* 1981;5(1):47-59.

23. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88(2):398-406.

24. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, Aref A, Lucas D, Severson RK, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1231-7.

25. Murray EM, Werner D, Greeff EA, Taylor DA. Postradiation sarcomas: 20 cases and a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4):951-61.

26. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* 1971;28(5):1087-99.

27. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer* 1998;82(1):8-34.

28. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(5):270-8.

29. Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon

- MG, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 2004;110(1):87-93.
30. Bjerkehagen B, Smeland S, Walberg L, Skjeldal S, Hall KS, Nesland JM, et al. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol* 2008;47(8):1475-82.
31. Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, Farley DR, Donohue JH. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg* 2002;184(4):356-8.
32. Cha C, Antonescu CR, Quan ML, Maru S, Brennan MF. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2004;239(6):903-9.
33. Huvos AG, Sundaresan N, Bletsky SS, Butler A. Osteogenic sarcoma of the skull. A clinicopathologic study of 19 patients. *Cancer* 1985;56(5):1214-21.
34. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, Marchal C, Resbeut M, Richaud P, et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Radiology* 2000;216(1):197-205.
35. Souba WW, McKenna RJ, Jr., Meis J, Benjamin R, Raymond AK, Mountain CF. Radiation-induced sarcomas of the chest wall. *Cancer* 1986;57(3):610-5.
36. Referral guidelines for suspected cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005. Clinical Guideline 27. Tilgjengelig fra: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg027niceguideline.pdf>
37. Bauer HC, Trovik CS, Alvegard TA, Berlin O, Erlanson M, Gustafson P, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma: study based on 1,851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand* 2001;72(2):150-9.
38. Bhanu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should soft tissue sarcomas be treated at a specialist centre? *Sarcoma* 2004;8(1):1-6.
39. Gustafson P, Dreinhofer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65(1):47-50.
40. Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ* 1998;317(7151):93-4.
41. Kransdorf MJ, Murphey MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):575-87.
42. Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of soft tissue tumors. 2 utg. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
43. Berquist TH, Ehman RL, King BF, Hodgman CG, Ilstrup DM. Value of MR imaging in differentiating benign from malignant soft-tissue masses: study of 95 lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155(6):1251-5.

44. Moulton JS, Blebea JS, Dunco DM, Braley SE, Bisset GS, III, Emery KH. MR imaging of soft-tissue masses: diagnostic efficacy and value of distinguishing between benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(5):1191-9.
45. Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Early symptoms and diagnosis of bone tumors. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(7):1107-8.
46. Grimer RJ, Sneath RS. Diagnosing malignant bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72(5):754-6.
47. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(5):667-74.
48. Miller TT. Bone tumors and tumorlike conditions: analysis with conventional radiography. *Radiology* 2008;246(3):662-74.
49. Moser RP, Jr., Madewell JE. An approach to primary bone tumors. *Radiol Clin North Am* 1987;25(6):1049-93.
50. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(8):1121-7.
51. Gielen JL, De Schepper AM, Vanhoenacker F, Parizel PM, Wang XL, Sciote R, et al. Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. *Eur Radiol* 2004;14(12):2320-30.
52. Ma LD, McCarthy EF, Bluemke DA, Frassica FJ. Differentiation of benign from malignant musculoskeletal lesions using MR imaging: pitfalls in MR evaluation of lesions with a cystic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(5):1251-8.
53. Weatherall PT. Benign and malignant masses. MR imaging differentiation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3(4):669-94.
54. Petasnick JP, Turner DA, Charters JR, Gitelis S, Zacharias CE. Soft-tissue masses of the locomotor system: comparison of MR imaging with CT. *Radiology* 1986;160(1):125-33.
55. Beggs I. Ultrasound of soft tissue masses. *Imaging* 2002;14(3):202-8.
56. Coates M. Ultrasound and soft-tissue mass lesions--a note of caution. *N Z Med J* 2003;116(1187):U706.
57. Alyas F, James SL, Davies AM, Saifuddin A. The role of MR imaging in the diagnostic characterisation of appendicular bone tumours and tumour-like conditions. *Eur Radiol* 2007;17(10):2675-86.
58. Kransdorf MJ, Murphey MD, red. Bone Tumors and Tumor-Like Lesions. 41st International Diagnostic Course Davos Excellence in Teaching Musculoskeletal Diseases Course on Diagnostic Imaging and Interventional Techniques 29. Mars – 3. April 2009 Davos, Switzerland: IDKD.
59. Aisen AM, Martel W, Braunstein EM, McMillin KI, Phillips WA, Kling TF. MRI and CT

evaluation of primary bone and soft-tissue tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146(4):749-56.

60. Tehranzadeh J, Mnamneh W, Ghavam C, Morillo G, Murphy BJ. Comparison of CT and MR imaging in musculoskeletal neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13(3):466-72.

61. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Kim EE. Bone and soft-tissue sarcoma: preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. *Radiology* 2007;245(3):839-47.

62. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickey M. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:960194.

63. Fuglo HM, Jorgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM. The diagnostic and prognostic value of (1)(8)F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(9):1416-24.

64. Eary JF, Conrad EU. Imaging in sarcoma. *J Nucl Med* 2011;52(12):1903-13.

65. Al-Ibraheem A, Buck AK, Benz MR, Rudert M, Beer AJ, Mansour A, et al. (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119(6):1227-34.

66. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KL, Eary JF, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(2):163-70.

67. Garner HW, Kransdorf MJ, Peterson JJ. Posttherapy imaging of musculoskeletal neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1307-23, vii.

68. Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. *Radiol Clin North Am* 2011;49(4):749-65, vi-vii.

69. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii100-9.

70. Fletcher CDM, Krishnan Unni K, Mertens F, red. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization classification of tumours. 4 utg. Lyon: IARC Press; 2002.

71. Weiss SW, Enzinger FM, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5 utg. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.

72. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le D, V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14(3):869-77.

73. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative

study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(1):350-62.

74. Miettinen M. Soft tissue tumors - from grading to specific mutations. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(Special section - pathology of soft tissue tumors):1446-7.

75. Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the lip: a study of five hundred and thirty-seven cases. *J Am Med Assoc* 1920;74(10):656-64.

76. Broders AC, Hargrave R, Meyerding HW. Pathological features of soft tissue fibrosarcoma with special reference to the grading of its malignancy. *Surg Gynecol Obstet* 1939;69:267-80.

77. Angervall L, Kindblom LG. Principles for pathologic-anatomic diagnosis and classification of soft-tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(289):9-18.

78. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(10):1466-78.

79. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.

80. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012;13(3):265-74.

81. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):106-20.

82. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75(1):48-53.

83. Gerrand CH, Bell RS, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, et al. The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 2003;97(2):485-92.

84. O'Sullivan B, Wylie J, Catton C, Gutierrez E, Swallow CJ, Wunder J, et al. The local management of soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999;9(4):328-48.

85. College of American Pathologists [nettside]. CAP [oppdatert 2012; lest 2012]. Tilgjengelig fra: www.cap.org/

86. Pisters PWT. Retroperitoneal sarcomas. I: Pollock RE, red. *Soft tissue sarcomas*. Hamilton: Decker; 2002. s. 180-8.

87. Weiss SW, Goldblum JR. Sarcomas in the retroperitoneum. I: Weiss SW, red. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. St. Louis: Mosby; 2001. s. 37-44.

88. Stoldt HS, Geraghty JG. Surgical principles in the management of soft tissue

sarcomas. I: Taylor I, Johnson CD, red. Recent advances in surgery. London: Royal Society of Medicine Press; 1999. s. 47-61.

89. Sæter G, Helgerud P, Talle K, red. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. The Norwegian Radium hospital (NRH) experience [abstract]. SSG 20th anniversary meeting; Oslo 1999.

90. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff JM, Casper ES, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2832-9.

91. 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(3):355-65.

92. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001;92(2):359-68.

93. Karakousis CP, Velez AF, Gerstenbluth R, Driscoll DL. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1996;3(2):150-8.

94. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, Mariani L, Lo VS, Bertulli R, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 2004;100(11):2448-55.

95. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, Brennan MF. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 1990;212(1):51-9.

96. Canter RJ, Qin LX, Ferrone CR, Maki RG, Singer S, Brennan MF. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3550-60.

97. Shibata D, Lewis JJ, Leung DH, Brennan MF. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? *J Am Coll Surg* 2001;193(4):373-9.

98. Recommendations for the diagnosis and treatment of intraabdominal, retroperitoneal and uterine sarcoma (SSG XVII Version 2). Lund: Scandinavian Sarcoma Group and Oncologic Center; 2008. Tilgjengelig fra: http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSGXVII-Version2_2008.doc.pdf

99. Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):290-9.

100. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231(1):51-8.

101. Chaudhry UI, DeMatteo RP. Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(1):79-96, viii.

102. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33(5):466-77.

103. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1367-74.
104. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235-41.
105. Pisters PW, O'Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007;25(8):1003-8.
106. Trovik CS, Bauer HC, Berlin O, Tukiainen E, Erlanson M, Gustafson P, et al. Local recurrence of deep-seated, high-grade, soft tissue sarcoma: 459 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand* 2001;72(2):160-6.
107. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16(1):197-203.
108. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e525-8.
109. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reyckers H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;233(1):93-100.
110. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):572-80.
111. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
112. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
113. Milano MT, Constone LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 2007;17(2):131-40.
114. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3440-4.
115. Levernes S, Johannessen DC. Volum og doser ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. Østerås: Statens Strålevern; 2003. StrålevernRapport 2003:12. Tilgjengelig fra: <http://www.nrpa.no/dav/a1de986ad7.pdf>

116. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, Kirsch D, Martinez S, Brigman BE. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10(1-2):94-106.
117. Jian BJ, Bloch OG, Yang I, Han SJ, Aranda D, Tihan T, et al. Adjuvant radiation therapy and chondroid chordoma subtype are associated with a lower tumor recurrence rate of cranial chordoma. *J Neurooncol* 2010;98(1):101-8.
118. Jebsen NL, Bruland OS, Eriksson M, Engellau J, Turesson I, Folin A, et al. Five-year results from a Scandinavian sarcoma group study (SSG XIII) of adjuvant chemotherapy combined with accelerated radiotherapy in high-risk soft tissue sarcoma of extremities and trunk wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1359-66.
119. Jebsen NL, Trovik CS, Bauer HC, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1196-203.
120. Alektiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(4):1051-8.
121. Wolfson AH, Benedetto PW, Mnaymneh W, Moffat FL, Robinson DS, Boyer C, et al. Does a radiation dose-response relation exist concerning survival of patients who have soft-tissue sarcomas of the extremities? Radiation dose-response relation for soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21(3):270-4.
122. Zagars GK, Ballo MT. Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):473-81.
123. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, Hanlon AL, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):969-76.
124. Koontz BF, Clough RW, Halperin EC. Palliative radiation therapy for metastatic Ewing sarcoma. *Cancer* 2006;106(8):1790-3.
125. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):561-70.
126. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012;103(1):8-11.
127. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):824-9.
128. Suit H, Kooy H, Trofimov A, Farr J, Munzenrider J, DeLaney T, et al. Should positive

phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No. *Radiother Oncol* 2008;86(2):148-53.

129. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M, et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1120-6.

130. Noel G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammar H, Haie-Meder C, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol* 2005;44(7):700-8.

131. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, Feuvret L, Petras S, Datchary J, et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):672-5.

132. Noel G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammar H, et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003;179(4):241-8.

133. Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, Renard LG, Fitzek MM, Munzenrider JE, et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23(11):1370-8.

134. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011;117(19):4522-30.

135. Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, Huang MS, Ebb DH, Liebsch NJ, et al. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1142-8.

136. Hug EB, Adams J, Fitzek M, De Vries A, Munzenrider JE. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):979-84.

137. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):362-72.

138. Swanson EL, Indelicato DJ, Louis D, Flampouri S, Li Z, Morris CG, et al. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1549-57.

139. Weber DC, Trofimov AV, Delaney TF, Bortfeld T. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1596-606.

140. Jingu K, Tsujii H, Mizoe JE, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, et al. Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue

sarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):2125-31.

141. Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, Yanagi T, Mizoe JE, Miyamoto T, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4466-71.

142. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3):573-81.

143. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1045-54.

144. A scandinavian sarcoma group treatment protocol for adult patients with non-metastatic high-risk soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall (SSG XX). Lund: Scandinavian Sarcoma Group, Oncologic Center; 2007. Tilgjengelig fra: <http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSG%20XX%20June%202007.pdf>

145. An italian - scandinavian treatment protocol for nonmetastatic Ewing's family tumors (ISG/SSG III). Bologna; Lund: Italian sarcoma group (ISG), Scandinavian sarcoma group and oncologic center (SSG); 1999. Tilgjengelig fra: <http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/ISGSSG3-1999.pdf>

146. Smeland S, Muller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Bjork O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003;39(4):488-94.

147. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8845-52.

148. Euramos 1. Randomised trial of the European and American osteosarcoma study group to optimise treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy. European and American Osteosarcoma Study Group; 2012. Tilgjengelig fra: http://www.ctu.mrc.ac.uk/euramos/euramos_i_trial.asp

149. Strander H, Bauer HC, Brosjo O, Fernberg JO, Kreicbergs A, Nilsson U, et al. Long-term adjuvant interferon treatment of human osteosarcoma. A pilot study. *Acta Oncol* 1995;34(6):877-80.

150. Strander H, Einhorn S. Effect of human leukocyte interferon on the growth of human osteosarcoma cells in tissue culture. *Int J Cancer* 1977;19(4):468-73.

151. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(4):633-8.

152. Group SS, Lund OC. Euroboss I. A European treatment protocol for bone sarcoma in patients older than 40 years. Lund: Scandinavian Sarcoma Group; 2003. Tilgjengelig fra: <http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/Euroboss1.pdf>
153. Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Group EGW. Ewing's sarcoma of bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 2):ii79-ii80.
154. Ferrari S, Alvegard T, Luksch R, Tienghi A, Hall KS, Bernini G, et al. Non-metastatic Ewing's family tumors: High-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Preliminary results of the Italian/Scandinavian ISG/SSG III protocol. *J Clin Oncol* (2007 ASCO Annual Meeting Proceedings) 2007;25(18S):abs no 10014.
155. Luksch R, Tienghi A, Hall KS, Fagioli F, Picci P, Barbieri E, et al. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol* 2012;23(11):2970-6.
156. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii92-9.
157. Blanke CD, Demetri GD, von MM, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26(4):620-5.
158. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127-34.
159. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le CA, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1751-7.
160. Sciot R, Debiec-Rychter M. GIST under imatinib therapy. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):84-90.
161. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *Jama* 2012;307(12):1265-72.
162. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411-9.
163. Joensuu H. Adjuvant treatment of GIST: patient selection and treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(6):351-8.
164. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Tamborini E, Stacchiotti S, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009;35(7):739-45.
165. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et

- al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38.
166. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5352-9.
167. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370(9604):2011-9.
168. Childhood cancer in the nordic countries. Report from NOPHO annual meeting in Lindköping. Lindköping: Nordic society of pediatric haematology and oncology (NOPHO); 2008.
169. Kager L, Zoubek A, Potechner U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;21(10):2011-8.
170. Paulussen M, Kovar H, Jürgens H. Ewing sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumour. I: Voûte PA, Barrett A, Stevens MCG, red. *Cancer in children Clinical management*. Oxford: Oxford university press; 2005. s. 301-20.
171. Bisogno G, Bergeron C. Soft tissue sarcoma. I: Voûte PA, Barrett A-, Stevens MCG, red. *Cancer in children Clinical management*. Oxford: Oxford university press; 2005. s. 255-79.
172. An italian - scandinavian treatment protocol for high-risk Ewing´s family tumors (ISG/SSG IV). Bologna; Lund: Italian sarcoma group (ISG), Scandinavian sarcoma group and oncologic center (SSG); 1999. Tilgjengelig fra: <http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/ISGSSGIV-1999.pdf>
173. EpSSG RMS 2005: a protocol for non metastatic rhabdomyosarcoma [nettdokument]. European paediatric soft tissue sarcoma study group [oppdatert 2005; lest Mai 2012]. Tilgjengelig fra: http://epssg.cineca.org/clinical_trials.htm
174. EpSSG NRSTS 2005: a protocol for localised non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas [nettdokument]. European paediatric soft tissue sarcoma study group [oppdatert 2005; lest Mai 2012]. Tilgjengelig fra: http://epssg.cineca.org/clinical_trials.htm
175. Ferrari S, Sundby HK, Luksch R, Tienghi A, Wiebe T, Fagioli F, et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol* 2011;22(5):1221-7.
176. Abeler VM, Royne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009;54(3):355-64.

177. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 2002;55(5):321-5.
178. Nordal RR. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: an epidemiological and clinicopathological study. Oslo: Universitetet i Oslo; 1998.
179. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83(3):414-8.
180. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 4 utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2007. IS-2201. Tilgjengelig fra:
<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/Documents/Nasjonalt%20handlingsprogram%20brystkreft%2020.06.14.pdf>
181. Nasjonale faglige retningslinjer for forebygging og behandling av underernæring. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. IS-1580. Tilgjengelig fra:
<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-og-behandling-av-underernering/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-og-behandling-av-underernering.PDF>
182. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25(2):245-59.
183. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009;28(4):445-54.
184. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2):224-44.
185. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28(4):378-86.
186. Giraudet-Le Quintrec JS, Coste J, Vastel L, Pacault V, Jeanne L, Lamas JP, et al. Positive effect of patient education for hip surgery: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(414):112-20.
187. Prasad SA, Pryor JA, red. *Physiotherapy for respiratory and cardiac problems: adults and paediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
188. Hough A. *Physiotherapy in respiratory care: an evidence-based approach to respiratory and cardiac management*. Cheltenham: Trans-Atlantic Publications; 2001.
189. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2123-9.
190. Elvsaa I-KØ, Graff BA, Harboe I, Norderhaug IN. *Kompresjonsstrømper i forebygging av dyp venetrombose*. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2008. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 28. Tilgjengelig fra:
<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/attachment/5119?ts=11ea6325287&do>

[wnload=true](#)

191. Markhede G, Stener B. Function after removal of various hip and thigh muscles for extirpation of tumors. *Acta Orthop Scand* 1981;52(4):373-95.
192. Aksnes LH. Health in long-term survivors of bone sarcoma [Avhandling (ph.d.)]. Oslo: Faculty of Medicine, University of Oslo Unipub; 2008.
193. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006145.
194. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2012. IS-1594. Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-lymfomer/Sider/default.aspx>
195. Jordhoy MS, Fayers P, Loge JH, Ahlner-Elmqvist M, Kaasa S. Quality of life in palliative cancer care: results from a cluster randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3884-94.
196. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2013. IS-2101. Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-Sider/default.aspx>
197. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii49-55.
198. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:132-6.
199. Scandinavian Sarcoma Group, Oncologic Center Lund. Recommendations for treatment of metastatic soft-tissue sarcomas in adult patients (SSG XIX). Lund: Scandinavian Sarcoma Group; 2004. Tilgjengelig fra: <http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSG%20XIX.pdf>
200. Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van HR, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2081-6.
201. Eriksson M. Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii270-6.
202. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5269-74.
203. Le CA, Blay JY, Judson I, Van OA, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-

743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23(3):576-84.

204. Grosso F, Sanfilippo R, Viridis E, Piovesan C, Collini P, Dileo P, et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol* 2009;20(8):1439-44.

205. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2824-31.

206. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schoffski P, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27(19):3126-32.

207. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879-86.

208. Kollmannsberger C, Brugger W, Hartmann JT, Maurer F, Bohm P, Kanz L, et al. Phase II study of oral trofosfamide as palliative therapy in pretreated patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Anticancer Drugs* 1999;10(5):453-6.

209. Bielack SS, Carrle D. State-of-the-art approach in selective curable tumors: bone sarcoma. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 7:vii155-vii60.

210. An italian - scandinavian treatment protocol for metastatic and pelvic osteosarcoma (ISG/SSG II). Bologna; Lund: Italian sarcoma group (ISG), Scandinavian sarcoma group and oncologic center (SSG); 2002.

211. Boye K, Del Prever AB, Eriksson M, Saeter G, Tienghi A, Lindholm P, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue in the primary treatment of metastatic and pelvic osteosarcoma: final results of the ISG/SSG II study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(5):840-5.

212. Nasjonal helseplan (2007-2010). Særtrykk av St.prp. nr.1 (2006-2007) kapittel 6. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2009. Tilgjengelig fra: www.regjeringen.no

213. Mandahl N, Mertens F. Tumors of bone. I: Heim S, Mitelman F, red. *Cancer cytogenetics*. Hoboken, N.J.: Wiley-Blackwell; 2009. s. 655–74.

214. Mandahl N, Mertens F. Soft Tissue Tumors. I: Heim S, Mitelman F, red. *Cancer cytogenetics*. Hoboken, N.J.: Wiley-Blackwell; 2009. s. 675-711.

U
T
G
A
T
T