

UTGÅTT

## Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom

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

Utgitt: 4/2018

Bestillingsnummer: IS-2697  
ISBN: 978-82-8081-518-7

Utgitt av: Helsedirektoratet  
Kontakt: Avdeling spesialisthelsetjenester

Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo

Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050 Faks: 24 16 30 01  
[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)

Nettadresse: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/>  
IS-1980 (6/2012) IS-2218 (3/2015)

UTGITT

UTGATF

UTGATF

## 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. 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, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppens anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi. De vil også være av interesse for allmennleger, pasienter og pårørende. Handlingsprogrammet vil etter hvert suppleres med veiledning for allmennpraktikere, sykepleiere og andre faggruppers arbeid med kreftpasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet.


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 de nasjonale retningslinjene for sarkom vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom ble publisert første gang 14. juni 2012.

Denne utgaven av Nasjonalt handlingsprogram for sarkom er publisert 10. april 2018.



Bjørn Guldvog

# INNHOOLD

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom	3
<b>FORORD</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHOOLD</b> .....	<b>4</b>
<b>1 SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE</b> .....	<b>8</b>
<b>2 INNLEDNING</b> .....	<b>14</b>
2.1 Organisering av sarkomomsorgen .....	14
2.1.1 Multidisiplinært team (MDT) .....	15
2.1.2 Norsk sarkomgruppe .....	15
2.1.3 Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom .....	15
2.1.4 Nasjonal kompetansetjeneste for sarkomer .....	16
2.2 Pasientforening for sarkomer .....	16
<b>3 EPIDEMIOLOGI</b> .....	<b>17</b>
3.1 Bløtvevssarkom .....	17
3.1.1 Bløtvevssarkom i ekstremitet og truncus .....	18
3.1.2 Bløtvevssarkom i abdomen og bekken .....	18
3.1.3 Gynekologiske sarkom .....	19
3.2 Bensarkom .....	19
3.3 Sykdommer som gir økt risiko for sarkom .....	20
3.4 Stråleindusert sarkom .....	20
<b>4 HENVISNINGSRUTINER</b> .....	<b>22</b>
4.1 Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i trunkus og ekstremiteter .....	22
4.2 Henvisningsrutiner for bensvulster .....	23
4.3 Henvisningsrutiner for sarkom i abdomen .....	24
4.4 Henvisningsrutiner for sarkom hos barn .....	24
4.5 Henvisningsrutiner for gynekologisk sarkom .....	24
<b>5 FORLØPSTIDER</b> .....	<b>25</b>
5.1 Om Pakkeforløp for kreft .....	25
5.2 Forløpstider for sarkom .....	26
<b>6 DIAGNOSTISERING</b> .....	<b>27</b>
6.1 Symptomer og funn .....	27
6.1.1 Bløtvevssvulster i ekstremitet og trunkus .....	27
6.1.2 Bensvulster .....	28
6.1.3 Sarkom i abdomen og bekken .....	28
6.1.4 Sarkom hos barn .....	28
6.1.5 Gynekologisk sarkom .....	28

6.2	Bilediagnostisk utredning .....	29
6.2.1	Radiologisk utredning av bløtvevssvulster i ekstremitet og trunkus .....	29
6.2.2	Radiologisk utredning av bensvulster .....	30
6.2.3	Radiologisk utredning av abdominale sarkom .....	32
6.2.4	Radiologisk utredning av sarkom hos barn .....	32
6.2.5	Radiologisk utredning av gynekologisk sarkom .....	32
6.2.6	Nukleærmedisinsk utredning av sarkomer (bløtvev og ben) .....	32
6.3	Biopsi	36
6.4	Patologi	36
6.4.1	Remisseopplysninger .....	37
6.4.2	Makroskopisk bedømmning og snittuttak .....	37
6.4.3	Mikroskopisk undersøkelse og spesialundersøkelser .....	39
6.4.4	Histopatologisk diagnose .....	41
6.4.5	Histologisk gradering av sarkom .....	42
6.4.6	Gastrointestinal stromal tumor (GIST) .....	43
6.4.7	Rhabdomyosarkom og molekylær patologi .....	44
6.4.8	Kvalitetssikring innen diagnostikk .....	45
<b>7</b>	<b>BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM .....</b>	<b>46</b>
7.1	Kirurgi	46
7.1.1	Kirurgiske marginer .....	46
7.1.2	Kirurgisk behandling av bløtvevssarkom i ekstremiteter og trunkus .....	47
7.1.3	Kirurgisk behandling av bensvulster .....	48
7.1.4	Biopsi .....	48
7.1.5	Kirurgi som en del av multimodal behandling .....	48
7.1.6	Tverrfaglig samarbeid innen kirurgiske fag .....	49
7.1.7	Ekstremitetsbevarende kirurgi .....	49
7.1.8	Rekonstruksjoner ved ekstremitetsbevarende kirurgi .....	49
7.1.9	Primære svulster i ryggstølen .....	51
7.1.10	Rehabilitering etter kirurgi .....	51
7.2	Retningslinjer for behandling av abdominale sarkom .....	51
7.2.1	Retroperitoneale sarkom .....	52
7.2.2	Intraabdominale sarkom .....	54
	Gynekologiske sarkom .....	55
	Kirurgisk behandling av sarkom i andre lokalisasjoner .....	55
7.5	Strålebehandling .....	55
7.5.1	Strålebehandling ved ben- og bløtvevssarkom .....	55
7.5.2	Strålebehandling ved bensarkom .....	57
7.5.3	Strålebehandling ved bløtvevssarkom .....	57
7.5.4	Strålebehandling av barn med sarkom .....	58
7.5.5	Strålebehandling ved intraabdominalt sarkom .....	59
7.5.6	Palliativ strålebehandling .....	59
7.6	Partikkelterapi ved sarkom .....	60
7.7	Regional varmebehandling .....	61
7.8	ILP	61
7.9	Medikamentell behandling .....	62
7.9.1	Medikamentell behandling av bløtvevssarkom i ekstremitet og	

	trunkus .....	62
7.9.2	Medikamentell behandling av småcellet rundcellet bløtvevssarkom .....	62
7.9.3	Medikamentell behandling av bensarkom .....	63
7.9.4	Medikamentell behandling av abdominale sarkom .....	65
7.10	Sarkom hos barn .....	68
7.10.1	Epidemiologi .....	69
7.10.2	Symptomer .....	69
7.10.3	Utredning .....	69
7.10.4	Radiologiske undersøkelser .....	70
7.10.5	Biopsi .....	70
7.10.6	Patologi .....	71
7.10.7	Stadieinndeling .....	71
7.10.8	Genetikk .....	71
7.10.9	Kirurgi.....	71
7.10.10	Strålebehandling .....	72
7.10.11	Medikamentell behandling .....	72
7.10.12	Supplerende behandling .....	73
7.10.13	Organisering av behandling .....	74
7.10.14	Kontroll og oppfølging .....	74
7.10.15	Palliativ behandling .....	76
7.11	Gynekologisk sarkom .....	77
7.11.1	Epidemiologi .....	77
7.11.2	Symptomer og funn .....	77
7.11.3	Bilddiagnostikk .....	78
7.11.4	Biopsi .....	78
7.11.5	Patologi .....	78
7.11.6	Kirurgisk behandling .....	79
7.11.7	Kjemoterapi .....	80
7.11.8	Strålebehandling .....	80
7.11.9	Hormonbehandling .....	80
7.11.10	Kontroll og oppfølging etter behandling .....	80
7.11.11	Senfølger etter behandling .....	81
7.12	Sarkom i mamma .....	81
7.13	Supplerende behandling .....	82
7.13.1	Ernæring og sarkombehandling .....	82
7.13.2	Sykepleie til pasienter med sarkom .....	83
7.13.3	Fysioterapi til pasienter med sarkom .....	85
7.13.4	Psykososiale forhold: kartlegging/støtte/behandling .....	88
<b>8</b>	<b>OPPFØLGING OG ETTERKONTROLLER .....</b>	<b>92</b>
8.1	Oppfølging, bivirkninger og etterkontroll .....	92
8.1.1	Etterkontroll av sarkom .....	92
8.1.2	Bløtvevssarkom i ekstremiteter og trunkus .....	92
	Bensarkom .....	93
8.1.4	Abdominale sarkom inkl. gynekologiske sarkom .....	94
8.2	Seneffekter .....	94
8.2.1	Senskader .....	94



8.2.2	Generelt om seneffekter .....	95
<b>9</b>	<b>BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM / LIVSFORLENGENDE OG PALLIATIV BEHANDLING .....</b>	<b>96</b>
9.1	Kirurgi 96	
9.1.1	Behandling av lokalresidiv ved bløtvevssarkom .....	96
9.1.2	Behandling av lokalresidiv ved bensvulster .....	96
9.1.3	Behandling av lungemetastaser .....	96
9.2	Strålebehandling .....	96
9.3	Medikamentell behandling .....	96
9.3.1	Bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus .....	96
9.3.2	Osteosarkom .....	99
9.3.3	Ewing sarkom .....	99
<b>10</b>	<b>METODE OG PROSESS FOR UTARBEIDELSE AV RETNINGSLINJENE .....</b>	<b>101</b>
10.1	Hva er nasjonale retningslinjer? .....	101
10.2	Kunnskapsbasert prosess .....	102
10.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget .....	102
10.4	Bakgrunn og arbeidsprosess .....	103
10.5	Habilitet 105	
10.6	Ressursmessige konsekvenser .....	105
10.7	Oppdatering av retningslinjene .....	105
<b>11</b>	<b>ADDENDUM .....</b>	<b>107</b>
<b>12</b>	<b>REFERANSER .....</b>	<b>110</b>

# 1 SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE

Evidensgrad

		Evidensgrad
<b>3.4 Stråleindusert sarkom</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Stråleindusert sarkom behandles etter de samme retningslinjer som sporadiske sarkom.</li></ul>		
<b>4.1 Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i trunkus og ekstremiteter</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ved store overfladiske, alle dype og ellers cancersuspekterte bløtvevssvulster i ekstremiteter og trunkus, skal pasienten i følge kliniske retningslinjer henvises til vurdering ved sarkomsenter</li></ul>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• 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</li></ul>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi</li></ul>		
<b>4.2 Henvisningsrutiner for bensvulster</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ved klinisk mistanke om mulig bensvulst skal pasienter utredes med røntgen, og det skal være en lav terskel for å sende bilder til vurdering i sarkomsenter</li></ul>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi</li></ul>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kirurgi ved bensarkom er sentralisert til flerregional behandlingstjeneste ved Oslo Universitetssykehus og Haukeland Universitetssykehus. Ved mistanke om bensarkom skal pasienter henvises til flerregional behandlingstjeneste, og utredning gjøres i samarbeid med en av disse institusjonene</li></ul>		
<b>6.1 Symptomer og funn</b>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ved mistanke om bløtvevssvulst bør man gjøre MR-undersøkelse, og ved mistanke om malignitet bør man henvide videre til sarkomsenter.</li></ul>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hvis symptomene ikke går over på forventet tid, bør røntgenundersøkelse og en MR utføres, og eventuelt gjentas.</li></ul>		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Patologiske brudd må utredes med tanke på bakenforliggende sykdom før operativ behandling.</li></ul>		

## 6.2 Bildediagnostisk utredning

<ul style="list-style-type: none"><li>• 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</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• CT, røntgen, ultralyd og angiografi kan være aktuelle som supplement til MR etter individuell vurdering</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ultralyd kan påvise tumor og være veileder for biopsi, men er utilstrekkelig som eneste preoperative bildefremstilling av bløtvevssarkom</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Generell metastaseutredning ved bløtvevssarkom består av CT thorax. Andre undersøkelser er aktuelle i tillegg, avhengig av tumors histologi og spredningsmønster</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Røntgen er den primære undersøkelsen til påvisning og utredning av bensvulster i ekstremitet. Bensvulster i trunkus krever oftest CT i stedet for røntgen</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• 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</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Generell metastaseutredning ved bensarkom består av CT thorax og skjelettscintigrafi</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• For både bensarkom og bløtvevssarkom som behandles i henhold til internasjonale protokoller er krav til bildeutredning og kontroll spesifisert i protokollteksten</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• FDG PET/CT anbefales som tilleggsundersøkelse i initial utredning av middels til høy gradig ben- og bløtvevssarkomer for å avdekke først og fremst fjernmetastaser (M staging) (C)</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dersom FDG PET/CT skal brukes under oppfølging er det nødvendig med baseline PET/CT til sammenlikning</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• FDG PET/CT kan være nyttig ved responsevaluering etter behandling (cytostatika, strålebehandling). Dersom FDGPET/CT skal brukes til dette formålet er det nødvendig med baseline undersøkelse til sammenlikning (C)</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• FDG-PET/CT anbefales som tilleggsundersøkelse under oppfølging hvis nye symptomer opptrer eller suspekter funn på lokal residiv og fjernmetastaser oppdages med annen modalitet. Det er fordel med baseline PET/CT til sammenlikning i slike tilfeller</li></ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skjelettscintigrafi holder fortsatt sin historiske plass 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</li> </ul>	
--	--

<b>6.3 Biopsi</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsi av svulsten tas når diagnose ikke kan stilles radiologisk</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• All biopsi bør utføres ved sarkomsenter. Biopsikanalen må anses som forurenset av kreftceller</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsi kan tas veiledet av palpasjon, ultralyd, røntgengjennomlysning eller CT</li> </ul>	
<b>6.4 Patologi</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevant klinisk informasjon må være angitt på remissen</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalisasjon og orientering av preparatet skal framgå i remisseopplysningene</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved FNA og grov nålbiopsier skal materiale til morfologisk undersøkelse prioriteres</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dersom det er tilstrekkelig materiale anbefales det at det tas materiale til nedfrysing (biobank). Cytogenetisk analyse kan vurderes</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operasjonspreparater bør vurderes av patolog og kirurg sammen</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ben og bløtvevssvulster skal klassifiseres etter siste versjon av WHOklassifikasjonen. Immunhistokjemiske og molekylærpatologiske undersøkelser er viktig og nødvendig ved utredning av sarkomer</li> </ul>	
<p>Det er et krav at molekylærpatologiske analyser skal gjøres ved utredning av småcellet rundcellet sarkom.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Det anbefales derfor at annengenerasjons sekvenseringsteknologi er tilgjengelig ved patologiavdelinger som utfører sarkomdiagnostikk.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antistoffpaneler er nyttig ved utredning av sarkomer</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flowcytometri er nyttig for raskt å kunne skille enkelte sarkomer fra lymfomer</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevant informasjon til klinikere skal komme fram i besvarelsen</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Det anbefales å bruke diagnostiske maler.</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved histologisk gradering av bløtvevssarkomer anbefales det å bruke det franske graderingssystemet (FNCLCC) Ved histologisk gradering av bensarkomer anbefales en firegradig skala (Skandinaviske graderingssystemet (SSG))</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved risikovurdering av GIST anbefales det å bruke Joensuu risikovurderingssystem</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle GIST med intermediær risiko og høyere skal analyseres for mutasjoner i <i>KIT</i> og <i>PDGFRA</i></li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• For alveolært rhabdomyosarkom anbefales at molekylærpatologisk analyse eller FISH utføres for å identifisere om PAX3-FOXO1 eller PAX7-FOXO1 translokasjon kan påvises</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstern kvalitetssikring bør brukes innen sarkompatologi</li> </ul>	

## 7.1 Kirurgi

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kirurgi er standart behandling for mesterparten av bløtdels- og bensarkomer</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstremitetsbevarende kirurgi anbefales hvis det er mulig. I dag opereres ca 80 % av pasienter med ekstremitetslokaliserte bensarkomer med ekstremitetsbevarende kirurgi</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preoperativ planlegging og utredning av pasienter med sarkom skal foretas innen multidisiplinært team på et sarkomsenter. Biopsi skal kun foretas på sarkomsenter og under ledelse av den kirurg som skal operere pasienten. Sarkomkirurgi skal kun foregå på sarkomsenter</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preoperativ strålebehandling eller kjemoterapi av bløtvevssarkomer, vurderes individuelt på bakgrunn av tumorlokalisasjon, operabilitet og histologisk diagnose.</li> </ul>	

## 7.5 Strålebehandling

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der det finnes gjeldende protokoller, eventuelt handlingsprogram fra for eksempel Skandinavisk sarkomgruppe (<a href="http://www.ssg-org.net">www.ssg-org.net</a>), følges disse</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperativ strålebehandling anbefales uavhengig av margin ved alle høygradige maligne dype bløtvevssarkom i ekstremiteter eller kropsvegg; etter marginal og intralesjonell margin ved alle høygradig maligne svulster uavhengig av dyp</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperativ strålebehandling anbefales etter intralesjonell margin uavhengig av malignitetsgrad</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperativ strålebehandling anbefales i øvrige kliniske situasjoner der eventuelt residiv medfører høy sannsynlighet for mutilerende kirurgisk behandling</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved negativ margin: anbefales 50 Gy i form av 1,8 til 2,0 Gy fraksjoner</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved positiv margin: anbefales 60–66 Gy</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved definitiv strålebehandling: om mulig total dose til 70–74 Gy</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard palliativ fraksjonering er 3 Gy x 10(-12), men 8 Gy x 1 kan forsøkes</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalavanserte, ekstrakompartmentelle høygradig maligne svulster med høy risiko for intralesjonell margin eller mutilasjon ved primær kirurgisk behandling, bør vurderes for termoradiokjemoterapi</li> </ul>	

## 7.6 Partikkelterapi ved sarkom

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle barn med sarkom som skal ha strålebehandling bør vurderes med tanke på protonbestråling</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voksne med kordom og kondrosarkom i skallebasis eller cervikalcolumna vurderes også for protonbestråling, eventuelt også tyngre ioner. Likeså andre områder av axiale/sentrale skjelett og andre pasienter med svulster nært risikoorganer hvor sedvanlig fotonbestråling blir utfordrende.</li> </ul>	

## 7.9 Medikamentell behandling

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasienter aktuell for adjuvant cytostatikabehandling bør inkluderes i prospektiv behandlingsprotokoll, eller behandles etter behandlingsprotokoll der inklusjon i studien er lukket. (<b>Evidensgrad B</b>).</li> </ul>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• På grunn av høy toksisitet skal cytostatikabehandling ved bensarkom gis bare ved de regionale sarkomsentrene</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imatinib 400 mg/daglig anbefales som førstelinje behandling av voksne pasienter med inoperable og/eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST) (<b>Evidensgrad A</b>). Sunitinib anbefales som andrelinjes behandling ved metastatisk/inoperabel sykdom (<b>Evidensgrad A</b>). Regorafenib anbefales som tredjelinjes behandling (<b>Evidensgrad A</b>)</li> </ul>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 års adjuvant behandling med imatinib anbefales ved signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon (<b>Evidensgrad A</b>). Mutasjonsstatus skal tas hensyn til</li> </ul>	<b>A</b>

## 9.3 Medikamentell behandling. Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved begrenset metastatisk sykdom legges kurativ målsetting på behandlingen, spesielt ved lungemetastaser. Verdien av cytostatikabehandling i palliativ hensikt er usikker. Hos pasienter ved metastatisk bløtvevssarkom er standard behandling antracyclin-basert kjemoterapi (<b>Evidensgrad A</b>). Gemcitabin og docetaxel er et alternativt regime i første linje (<b>Evidensgrad A</b>). Kombinasjonskurer gir kun marginal økning i tumorrespons sammenlignet med doxorubin monoterapi, med større risiko for bivirkninger og ingen effekt på levetid.</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>A</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternative regimer i andre- og tredjelinje er gemcitabin/docetaxel (dersom det ikke er gitt i første linje), trabectedin og pazopanib (<b>Evidensgrad A, B</b>). (Pazopanib er ikke behandlet i NyeMetoder). Antracyclinbasert behandling er aktuelt i andre linje dersom det ikke er gitt i første linje (<b>Evidensgrad B</b>). Histologisk subtype bør tillegges vekt i valg av regime fordi det er ulike responsrater ved enkelte undergrupper. Individuelle hensyn bør legges til grunn ved behandling av metastatisk sykdom</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>A, B</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annen palliativ behandling (smertelindrende medikamenter, strålebehandling) er viktig å tilby pasientene i denne sykdomsfasen</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Det er ingen enighet internasjonalt om hvilke regimer som er mest effektive ved ikke-resektabel sykdom etter gjennomført primærbehandling, og det finnes ingen randomiserte studier. Aktuelle regimer er gemcitabin/docetaxel (<b>Evidensgrad C</b>; (270)), ifosfamidbasert behandling dersom dette ikke er gitt (<b>Evidensgrad B</b>; (271)), karboplatin/etoposid (<b>Evidensgrad B</b>; (272)) og pazopanib (<b>Evidensgrad C</b>; (273)). (Pazopanib er ikke behandlet i NyeMetoder)</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>B, C</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved residiv etter gjennomført primærbehandling og ikke-resektabel sykdom er det ingen etablert standard. Vi anbefaler at pasienten vurderes for inklusjon i den pågående rEECur-studien som randomiserer mellom ifosfamid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin/docetaxel og irinotekan/temozolomid (193;267).</li> </ul>	

## 2 INNLEDNING

Første versjon av *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom* ble publisert juni 2012. Den versjonen ble fullstendig gjennomgått og revidert i 2014, og publisert i 2015.

Ny revisjon av Nasjonalt handlingsprogram (2018) reflekterer endringer i behandlingstilbud og behandlingsanbefalinger.

Sarkom er maligne svulster som oppstår i bindevev og utgjør ca 1 % av alle nye krefttilfeller. Svulstene oppstår oftest i ekstremiteter, trunkus og buk. Det diagnostiseres ca 40 – 50 nye bensarkom og ca. 300 bløtvevssarkomer hvert år i Norge. Pasienter i alle aldersgrupper kan bli rammet av sarkom, men hos barn og tenåringer er sarkom den nest hyppigste kreftformen.

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 behandlingsanbefalinger og kliniske studier. De norske behandlingssentrene deltar blant annet i Skandinavisk sarkomgruppe SSG ([www.ssg-org.net](http://www.ssg-org.net)) og European Musculo-Skeletal Oncology Society EMSOS.

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.

Lindrende behandlingen er ikke vesensforskjellig fra den man gir andre krefttyper. Gruppen har derfor ikke gitt detaljerte retningslinjer for palliativ behandling. (Det vises for øvrig til [Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen](#).)

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

### 2.1 Organisering av sarkomomsorgen

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

#### 2.1.1 Multidisciplinært team (MDT)

Alle sarkomsentrene har etablert et eget multidisciplinært team (MDT) for sarkom.



Pasienter med diagnosen sarkom behandles under ledelse av sarkom MDT. 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.

Et sarkom MDT bør være multidisiplinært og ha et kjerneteam bestående av:

Kirurger/ortopeder og onkologer som har sin hovedkliniske virksomhet innen sarkombehandling

- Radiologer og patologer med spisskompetanse i sarkomutredning
- Pediatrisk onkolog med erfaring innen behandling av muskel/skjelett svulster

Hvert MDT skal etablere fast samarbeid med andre kliniske spesialiteter (thorakale kirurger, nevrokirurger, ØNH kirurger, kontaktpersoner for partikkel bestråling) som tilkalles til MDTmøter ved behov.

Det bør være minst 2–3 leger med spesialkompetanse innen hvert fagområde.

Et sarkom MDT bør ha en formell organisering, og den daglige virksomheten og ekstern/intern service bør ivaretas av en fast koordinator.

Sarkom MDT bør ha regelmessige møter til faste tider, minst ukentlig. Alle pasienter med sarkom eller mesenkymale svulster med usikker malignitetspotensiale, skal diskuteres på sarkom MDT minst én gang. Beslutning om tiltak skal baseres på anbefalinger fra MDT, og i samråd med pasienten. MDT -anbefalingene og endelig beslutning skal dokumenteres i journal, og det skal fremgå tydelig fra journalnotat at behandlingsplan er basert på MDT-anbefalingene.

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

### **2.1.2 Norsk sarkomgruppe**

Norsk sarkomgruppe er et tverrfaglig forum for fagpersoner som jobber med sarkompasienter, og består av ortopeder, gastrokirurger, gynekologer, onkologer, radiologer, patologer, fysioterapeuter, sykepleiere og assosierte medlemmer med forskjellige spesialiteter i alle helseregioner som deltar i utredning, behandling og rehabilitering av sarkompasienter. Sarkomgruppen har årlig fagmøte på Onkologisk Forum. Norsk sarkomgruppe har ansvar for blant annet å implementere nasjonale retningslinjer for sarkom, delta i nasjonale og internasjonale studier, sørge for at alle sarkompasienter blir registrert i kvalitetsregister og sikre tilbakemelding og utdanning for henvisende institusjoner og samarbeidende nettverk.

### **2.1.3 Flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom**

Regionsykehusene behandler de fleste sarkompasientene. Kirurgi ved bensarkomer er ytterligere sentralisert til Haukeland Universitetssykehus og Oslo Universitetssykehus (flerregional nasjonal behandlingstjeneste). Deleverer årlige rapporteringer via RHFene til Helse- og omsorgsdepartementet.

## 2.1.4 Nasjonal kompetansetjeneste for sarkomer

Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet, har ansvar for kompetansetjenesten som gir landsdekkende veiledning, informasjon og forskningsstøtte. Kompetansetjenesten leverer årsrapporter via Helse Sør-Øst RHF til Helse- og omsorgsdepartementet.

## 2.2 Pasientforening for sarkomer

---

Pasient- og støtteforeningen *Sarkomer* ble stiftet 1. oktober 2011, fordi det var et behov for å ha en forening som kunne tale sarkomrammedes sak. Foreningen har 462 betalende medlemmer. Foreningen er også en støtteforening fordi den skal hevde pårørende og etterlatte sine interesser. Hensikten med foreningen er derfor å bedre sarkomrammedes velferd og øke oppmerksomheten om sarkom.

Foreningen driver med alt fra informasjonsvirksomhet om sarkom, deltakelse i høringer, brukermedvirkning og likepersonsarbeid. Likepersoner i *Sarkomer* er tidligere pasienter, pårørende og etterlatte som gir tips og råd til sarkomrammede. Foreningens styre teller 10 medlemmer; der tidligere pasienter og pårørende/etterlatte er i flertall.

*Sarkomer* har også to fagpersoner 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. *Sarkomer* ved daglig leder og styre, er brukermedvirkere i en variert portefølje av forskning på sarkom, både medisinsk forskning og sosialmedisinsk forskning.

*Sarkomer* gir ut «Sarkomen» som er et populærvitenskaplig forum og medlemsnytt for medlemmene og andre interesserte. «Sarkomen» utkommer med 4 utgaver per år.

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* støtter kurs for sarkomopplæring av helsepersonell.

Foreningen har egen nettside: [www.sarkomer.no](http://www.sarkomer.no), egen facebookside og Instagram-konto. *Sarkomer* ble assosiert medlem av Kreftforeningen 25. april 2013.

Sarkom er en sjelden krefttype og utgjør cirka 1 % av alle maligne svulster. Ca 0,8 % av alle kreftdødsfall i Norge er relatert til sarkom-diagnosen.

Alle tall oppgitt under er basert på Kreftregisteret sitt datamateriale. (Data er hentet ut september 2017). Et eget register for sarkomer i Skandinavia viser noe høyere antall for de fleste sarkomer. Det skyldes at sarkom i dette særregisteret registreres mer nøyaktig opp mot organlokalisasjon i primærsituasjon, eller spesifikke grupperinger. Det er av den grunn vanskelig å få korrekte prevalens- og insidenstall for sarkom. Det kan forekomme til dels store naturlige variasjoner i antall nye tilfeller fra år til år.

## 3 EPIDEMIOLOGI

Sarkom; antall nye tilfeller per år i Norge 2006–2015 (Kreftregisteret)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Bensarkomer</b>	44	41	44	62	51	51	45	38	55	50
<b>Bløtvevssarkomer</b>	317	311	304	391	315	309	343	335	316	314
<b>Bløtvevssarkomer</b>										
Abdominale	52	59	63	65	53	71	72	80	60	60
Gynekologiske	33	30	31	50	33	28	25	33	35	40
Andre	232	222	210	276	229	210	246	222	221	214
<b>Andre sarkomer</b>										
GIST	42	33	42	55	37	36	39	32	34	41
Pleomorft sarkom	32	19	35	48	39	33	43	41	44	41
Leiomyosarkom	48	59	55	65	48	49	57	63	54	57
Fibrosarkom	55	50	42	59	47	57	55	40	43	39
Rhabdomyosarkom	5	11	8	7	8	14	9	8	15	9
Angio/hemangiosarkom	24	21	19	23	24	21	10	19	20	13

### 3.1 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 de vanligste lokalisasjonene er fordøyelseskanalen (GIST) og underekstremitetene.

#### 3.1.1 Bløtvevssarkom i ekstremitet og truncus

Bløtvevssarkom i ekstremitet og truncus består av mange undertyper med en del fellestrekk, men forskjellig biologisk oppførsel. De typene som forekommer hyppigst (1) er:

- pleomorft og spolcellet sarkom/udifferensiert pleomorft sarkom UPS – lite differensiert sarkom (33 %)
- liposarkom – malign tumor med fettdifferensiering (22 %)
- leiomyosarkom – malign tumor med glattmuskelcelledifferensiering (12 %)
- synovialt sarkom – malign tumor med spolformede og epiteloide celler (7 %)

Andre typer som forekommer sjeldnere er angiosarkom, småcellet rundcellet sarkom (Ewings sarkom, rhabdomyosarkom, småcellet rundcellet desmoplastisk tumor, mesenkymalt kondrosarkom), malign perifer nerveskjede tumor (MPNST), fibrosarkom og solitær fibrøs tumor.

Overlevelsen av pasienter med bløtvevssarkomer er relatert til histologisk diagnose, malignitetsgrad, metastatisk status ved diagnosen, tumor størrelse og lokalisasjon. 5-års metastase-fri overlevelse av pasienter med lokalisert sykdom er ca 73 % (1). Pasienter som har påvist spredning ved diagnosetidspunkt har dårligere prognose.

### 3.1.2 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, uddifferensiert pleomorft sarkom (UPS), 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-tarmkanalen. De utgjør ca 10–20 % av alle bløtvevssarkom. De vanligste histologiske undertypene er gastrointestinal stromal tumor (GIST), (11–15 nye tilfeller per 100 000) (2), som skulle utgjøre ca. 75 nye tilfeller/år i Norge, og leiomyosarkom som er mer sjeldent.

GIST oppstår hvor som helst i mage-tarmkanalen, fra spiserør til anus, 55 % av GIST oppstår i magesekken. I sjeldne tilfeller oppstår de utenfor mage-tarmkanalen, f.eks. i omentet og retroperitonealt. GIST oppstår som regel sporadisk, men kan i sjeldne tilfeller være knyttet opp til syndromer:

- (a) Carney triade: GIST i magesekk, paragangliom og pulmonar kondrom. Rammer i alle aldre (b)
- Type-1 neurofibromatose: hovedsakelig vill-type GIST, som regel i duodenum.
- (c) Carney Stratakis: GIST og paragangliom, med mutasjoner av suksinate dehydrogenase

### 3.1.3 Gynekologiske sarkom

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

#### **Fremre bukvegg**

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

Fibromatose eller desmoid tumor, er en godartet, men lokalt aggressiv tumor, som kan oppstå i alle lokalisasjoner. Vurdering og eventuell behandling bør gjøres av sarkomkyndige.

## 3.2 Bensarkom

---

Samlet forekomst av bensarkom er cirka 50 nye tilfeller i Norge per år. Sarkom i ben består av mange ulike varianter. Hyppigst forekommer:

- osteosarkom – malign tumor med bendifferensiering
- Ewings sarkom: småcellet, rundcellet malign tumor som differensierer i retning av nevroektodermalt vev
- kondrosarkom – malign tumor med bruskdifferensiering

Andre sjeldne bensarkom er kordom, udifferensiert pleomorft sarkom, 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) (3).

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 kjønnene.

Overlevelsen av pasienter med bensarkom er relatert til histologisk diagnose, metastatisk status ved diagnostisering, tumor størrelse og lokalisasjon. 5-års overlevelse av pasienter med ikkemetastatisk osteogent sarkom og Ewing sarkom er ca 70 % (4). Prognosen for pasienter som har metastaser på diagnosetidspunkt er dårligere.

## 3.3 Sykdommer som gir økt risiko for sarkom

---

De fleste sarkomer 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 (5).

Eksponering for vinylklorid er assosiert med angiosarkom i lever (6).

**Arvelige kimcellemutasjoner:** Arvelige kimcellemutasjoner i kjente tumorsuppressor gener gir økt risiko for sarkom. En pasientrelatert predisponerende faktor er tidligere retinoblastom. Pasienter med arvelig retinoblastom har en økt risiko for å utvikle sarkom senere i livet, spesielt osteosarkom (7–9). Familiært retinoblastom er typisk bilateralt og er forårsaket av en mutasjon i kjønncellene 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 (10). 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 pasientene har økt insidens av ulike typer svulster som brystkreft, osteosarkom, bløtvevssarkom, hjernesvulster, binyrebarkcarcinom og leukemi (11–18). 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 (16).

**Nevrofibromatose:** Opp til halvparten av maligne perifere nerveskjedesvulster (malignt schwannom) sees hos pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) (19;20). NF1 er en autosomal dominant sykdom med stor grad av penetrans. Halvparten av sykdomstilfellene vil allikevel oppstå etter spontane mutasjoner. Dette skjer i *NF1* genen 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 (21–25).

### 3.4 Stråleindusert sarkom

Sekundær malignitet kan ha flere årsaker, men stråleindusert sarkom (SIS) er en sjelden, men alvorlig komplikasjon etter strålebehandling (26–28). De kriterier som oftest benyttes for definisjon av stråleindusert sarkom er (28–30):

- Strålebehandling skal være gitt og sarkomet skal ha oppstått i strålefeltet
- Det skal ikke foreligge holdepunkter for at sarkomet var til stede 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 (9;28).

SIS utgjør ca 2,5–5,5 % av sarkomsvulstene (26;28;31;32). Latenstiden etter strålebehandling er median ca. 14 år (fra 2–60 år) (33). De vanligste primærsvulster pasienten fikk strålebehandling for er mammakarsinom, gynekologiske karsinom, testiscancer, retinoblastom og malignt lymfom. De hyppigste histologiske diagnoser av SIS er udifferensiert pleomorft sarkom (UPS), 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 (GIST). Prognosen er dårlig, med median overlevelsestid varierende fra 12 til 48 måneder etter at SIS er diagnostisert (28;34–38), 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 (33).

## Anbefaling

- Stråleindusert sarkom behandles etter de samme retningslinjer som sporadiske sarkom.

UTGÅTT

## 4 HENVISNINGSRUTINER

### 4.1 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 (39–43):

- 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 malignitetssuspekter 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 (44;45). Ved dype svulster, ved store subkutane eller klinisk malignitetssuspekter 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. MRundersøkelsen 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, undersøkelsesprotokoll 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. (44–47). 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 cancersuspekterte 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

## 4.2 Henvisningsrutiner for bensvulster

Smerter er det vanligste symptom ved bensarkom, men symptomene kan i begynnelsen være vage, og ofte mangler spesifikke funn ved første kliniske undersøkelse. Siden bensarkom er sjeldne, vil symptomer og funn fra muskel-skjelettsystemet i de aller fleste tilfeller ha annen årsak. Diagnosen kan derfor ikke stilles på bakgrunn av klinikk alene, men avhenger av at det rekvireres relevant bildediagnostikk. Ved smerter fra skjelettet (trunkus, ekstremiteter), palpabel kul og/eller annen suspekt klinikk, skal det være lav terskel for henvisning til røntgenundersøkelse. Ved negativt røntgenfunn og persisterende symptomer må det gjøres ny klinisk vurdering. Røntgen bør gjentas, eventuelt suppleres med MR.

Bensarkom skal mistenkes og pasienter skal henvises til sarkomsenter ved (48–51): •

Suspekt radiologiske funn, som bentap, destruksjon av cortex, periostreaksjon, bennydannelse

- Mistanke om patologisk fraktur(uten at det foreligger kjent kreftdiagnose med spredning til skjelett)
- Uklar diagnose og mistanke om bensvulst

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 (52;53).

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 sykehuset 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 (54). Pasienten skal derfor henvises uten forutgående biopsi.

#### Anbefalinger

- Ved klinisk mistanke om mulig bensvulst skal pasienter utredes med røntgen, og det skal være en lav terskel for å sende bilder til vurdering i sarkomsenter
- Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi
- Kirurgi ved bensarkom er sentralisert til flerregional behandlingstjeneste ved Oslo Universitetssykehus og Haukeland Universitetssykehus. Ved mistanke om bensarkom skal pasienter henvises til flerregional behandlingstjeneste, og utredning gjøres i samarbeid med en av disse institusjonene

### 4.3 Henvisningsrutiner for sarkom i abdomen

---

Se punkt 7.2.1 og 7.2.2

### 4.4 Henvisningsrutiner for sarkom hos barn

---

Se punkt 7.10.2 og 7.10.3

### 4.5 Henvisningsrutiner for gynekologisk sarkom

---

Se punkt 7.11.2 og 7.11.3

## 5 FORLØPSTIDER

Fra 1. september 2015 ble Pakkeforløp for sarkom innført. Da ble tidligere forløpstider erstattet av de nye tidene i Pakkeforløp for sarkom.

### 5.1 Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende, samt ansvars plassering og konkrete forløpstider.

Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp.

Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester. Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

### 5.2 Forløpstider for sarkom

I Pakkeforløp for sarkom er det utarbeidet følgende forløpstider:

Forløpsbeskrivelse	Forløpstid
Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling	8 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)	21 kalenderdager

## 6 DIAGNOSTISERING

Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	14 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	43 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	43 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	43 kalenderdager

Pakkeforløp for sarkom finnes omtalt på Helsedirektoratets nettsider. Se [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no).

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp. Diagnoseveileder finnes på [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no).

### 6.1 Symptomer og funn

Bløtvevssarkomer i ekstremitet og trunkus debuterer ofte som en synlig eller palpabel – og oftest voksende – hevelse uten smerter. Bensarkomer debuterer derimot oftest med smerter, mens palpasjonsfunnene kan være sparsomme. Sarkom gir sjelden forandringer i vanlige laboratorieprøver. Siden sarkom er sjeldent, vil symptomer fra muskel-skjelettsystemet i de aller fleste tilfeller ha en annen årsak. På den annen side, en studie fra Århus i Danmark har vist at 1/3 del av pasienter som har sarkom ikke hadde de typiske alarm-symptomene før diagnosen (55).

Sarkom i retroperitoneum og indre organer gir ofte langvarige og diffuse plager, og er oftest store før de blir oppdaget. Symptomer er ofte ukarakteristiske og vanskelig å skille fra andre abdominale tilstander som smerter, anemi og abdominal oppfylling.

De ovennevnte faktorer gjør at diagnostisering av sarkom er komplisert og ressurskrevende. Det er nødvendig å øke bevissthet og kunnskap om sarkom i primærhelsetjeneste og i spesialisthelsetjeneste.

#### 6.1.1 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 setereion 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.

### Anbefaling

- Ved mistanke om bløtvevssvulst bør man gjøre MR-undersøkelse, og ved mistanke om malignitet bør man henvise videre til sarkomsenter.

### 6.1.2 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 ryggstøyle). Hos noen pasienter er CRP forhøyet. Dette kan mislede kliniker til å tro at pasienten har osteomyelitt. I slike tilfeller er videre utredning med billediagnostikk nødvendig.

Kondrosarkom oppstår hovedsakelig hos voksne og forekommer svært sjelden før skjellettmoden alder. Kondrosarkom er ofte lokalisert i bekkenet eller lårben nær hofteløddet, 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 ed minimale traumer (patologisk fractur). Bensarkomer kan noen ganger debutere med en slik patologisk fraktur. Det er angitt at dette skjer hos cirka 15–20 % av pasientene med maligne benlesjoner (56). Patologiske brudd må utredes med tanke på bakenforliggende sykdom før operativ behandling av bruddet. Se eget avsnitt om biopsi teknikk.

### Anbefalinger

- Hvis symptomene ikke går over på forventet tid, bør røntgenundersøkelse og en MR utføres, og eventuelt gjentas.
- Patologiske brudd må utredes med tanke på bakenforliggende sykdom før operativ behandling.

### 6.1.3 Sarkom i abdomen og bekken

Se punkt 7.2.1 og 7.2.2

## 6.1.4 Sarkom hos barn

Se punkt 7.10.

## 6.1.5 Gynekologisk sarkom

Se punkt 7.11.

## 6.2 Bildediagnostisk utredning

---

### 6.2.1 Radiologisk utredning av bløtvevssvulster i ekstremitet og trunkus

Det mangler eksakte radiologiske kriterier for å skille mellom maligne og benigne bløtvevssvulster, (45;47;57–59) 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 (44;45;60). 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 (61;62). 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 (44).

**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 (44;45).

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 og ledd. God bløtdelsfremstilling kan i de fleste tilfeller differensiere mellom viabelt 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 tumordiagnostikk er at den er teknisk adekvat og inneholder relevante sekvenser. Det finnes et meget stort spekter av mulige pulsekvenser. Hjørnesteinen er fortsatt de basale konvensjonelle spin ekko 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. Spin ekkobasert T1- og T2 uten fettsuppresjon i aksialplan med mindre FOV, men dekkende aktuelle lesjon og de samme snitt T1-vektet med fettsuppresjon og i.v.kontrast (44;45). 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.

## **6.2.2 Radiologisk utredning av bensvulster**

«State-of-the-art» i utredningen av bensvulster i ekstremiteter er røntgen og MR, som kompletterer hverandre (52;63;64). 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 nedenfor.

**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 (48;49). 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 (65;66). 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 (63;65). 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.

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 (44): 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

### 6.2.3 Radiologisk utredning av abdominale sarkom

Se punkt 7.2.1 og 7.2.2

### 6.2.4 Radiologisk utredning av sarkom hos barn

Se punkt 7.10.4

### 6.2.5 Radiologisk utredning av gynekologisk sarkom

Se punkt 7.11.3

### 6.2.6 Nukleærmedisinsk utredning av sarkomer (bløtvev og ben)

#### Positron emisjonstomografi (PET)

PET i utredning og oppfølging av sarkomer i bløtvev<sup>1</sup> og ben vil her bli diskutert samlet. Modaliteten baseres på molekylær og funksjonell avbildning. Den integrerte CT benyttes til attenueringskorreksjon<sup>2</sup>, anatomisk koregistrering og diagnostisk informasjon. CT kan utføres

<sup>1</sup> Inkl: ekstremitet og trunkus, GIST, viscerale, gynekologiske og retroperitoneale sarkomer, GCT og malign GCT. <sup>2</sup> korrigerer for forskjeller i attenuering av fotonene.

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 (tracer) er fluor-18 merket deoksyglukose (2-deoksy-2-[18F]fluoro-D-glukose; FDG). FDG er en glukoseanalog som 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.

### **Fordeler med PET/CT**

- 1 Evaluering av hele kroppen med tilleggsinformasjon om evt. fjernmetastaser oppnås enkelt og raskt med mindre strålebelastning (enn diagnostisk fulldose CT). PET/CT utføres som en helkroppundersøkelse (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.
- 2 Opptak av FDG og avbildingen blir ikke forstyrret av metallimplantater, som ikke sjelden foreligger hos den aktuelle pasientgruppen.
- 3 Måling av opptaksintensitet (SUV<sup>2</sup> målinger) kan gi verdifull informasjon om tumor malignitetsgrad, prognose og behandlingsrespons (67–71).

### **Begrensninger ved PET/CT**

- 1 Enkelte sarkomer viser ikke høyt tracer opptak (72). En studie med 109 høygradige bløtvevssarkomer (FNLCC grad 2–3) i ekstremitet og trunkus viste at 98 % av primære tumores viste høyt FDG opptak (73).

Infeksjoner, inflammatoriske prosesser og særlig granulomatøse sykdommer, kan også vise til dels høyt opptak av både FDG og andre tracere, og kan gi tolkningsproblem.

### **Primær utredning av ben- og bløtvevssarkom med PET/CT**

Tradisjonelt har FDG PET/CT hatt liten plass i karakterisering av allerede diagnostisert primærtumor. FDG PET/CT ble brukt som tilleggsundersøkelse når andre modaliteter (CT, MR) ikke ga tilfredsstillende informasjon.

Imidlertid viser flere nye studier at FDG PET/CT under primær utredning kan ha prediktiv verdi når det gjelder overlevelse, og kan gi viktig informasjon til å identifisere høyrisikopasienter (67–71). Baseline PET danner også grunnlag for responseevaluering (67–71;74;75). FDG PET/CT har høy sensitivitet og spesifitet for påvisning av metastaser fra ben- og bløtvevssarkomer, og anbefales under generell metastaseutredning (75–79). PET/CT kan hjelpe avgjørelsen om kirurgisk behandling hvor påvisning av metastaser kan hindre unødvendig aggressiv kirurgi (80). Der det er tilgjengelig bør NaF PET/CT også brukes som tilleggsundersøkelse fremfor skjelettscintigrafi under initial utredning av bensarkomer (81–83).

Flere studier viser at FDG PET/CT er nyttig ved responseevaluering under pågående behandling (interim) og/eller etter avsluttet behandling. Dersom FDG PET skal brukes til responseevaluering etter cytostatika eller strålebehandling, er baseline FDG PET/CT nødvendig for å bekrefte at

---

<sup>2</sup> SUV: standardized uptake value. Mål av opptaksintensitet vev. Decaykorrigert.

tumor er FDG avid, og er tilgjengelig for sammenligning under eller etter avsluttet behandling (71;74;84;85).

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

### **Responsevaluering med PET/CT**

Skillet 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 responsevaluering av terapi som viser endring i tumormetabolismen tidlig under og etter avsluttet terapi (80).

Flere studier viser nytten av FDG PET/CT under pågående (interim) og/eller avsluttet medikamentell behandling både for bløtvevs- og bensarkomer (71;74;80;85–87). Forutsetningen er høyt opptak i primærtumor eller eventuelle metastaser ved baseline PET/CT (86).

### **Utredning av ben- og bløtvevsarkomer 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 (77;80;86).

Det foreligger begrenset evidens til å bruke FDG PET/CT som rutineundersøkelse for oppfølging av ben- og bløtvevsarkomer. FDG PET/CT kommer som tilleggsundersøkelse dersom annen modalitet gir usikre funn (75;86).

Timing: Etter inngrep anbefales å vente en stund, gjerne 3 måneder (80), 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 uker (ved bløtvevsarkom) eller måneder (ved bensarkom) etter et inngrep og kan gi tolkningsproblem. Postirradiære forandringer er også et problem med reaktiv betinget opptak i vev. Det anbefales å vente noe lenger før evt. FDG 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 bløtvevsarkomer med henblikk på metastaser under oppfølging**

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 (75;80;87;88).

### **NaF PET/CT (skjelett PET)**

Denne PET-undersøkelsen viser osteoblast-aktivitet som skjelettscintigrafi, men er langt mer sensitiv på grunn av høyere bildeoppløselighet, og anbefales når det foreligger mistanke om skjelettmetastaser (82;83;89;90).

## Skjelettscintigrafi med SPECT/CT

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

Undersøkelsens sensitiviteten for påvisning av osteoblastdominerte metastaser er høy (lesjoner over 2 cm), mens påvisning av osteoklastdominerte metastaser er lav. Opptaket er ikke avhengig av tumorgrad når det gjelder bensarkomer. Opptak ved skjelettscintigrafi er først og fremst bestemt av grad av osteoblastaktivitet og bennydannelse.

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 middels- til høygradig maligne bløtvevssarkomer (78;86;91).

Skjelettscintigrafi bør i dag utføres som SPECT/CT. NaF PET/CT som også viser osteoblastaktivitet med langt bedre bildeoppløselighet, 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 kapasitet og tilgjengelighet.

### Anbefalinger

- FDG PET/CT anbefales som tilleggsundersøkelse i initial utredning av middels til høy gradig ben- og bløtvevssarkomer for å avdekke først og fremst fjernmetastaser (M staging) (Evidensgrad C)
- 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 FDGPET/CT skal brukes til dette formålet er det nødvendig med baseline undersøkelse til sammenlikning (Evidenggrad C)
- FDG-PET/CT anbefales som tilleggsundersøkelse under oppfølging hvis nye symptomer opptrer eller suspekke funn på lokal residiv og fjernmetastaser oppdages med annen modalitet. Det er fordel med baseline PET/CT til sammenlikning i slike tilfeller
- Skjelettscintigrafi holder fortsatt sin historiske plass 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

## 6.3 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 sarkom MDT-gruppen. 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.

**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.

**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.

**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 anses som forurenset av kreftceller
- Biopsi kan tas veiledet av palpasjon, ultralyd, røntgengjennomlysning eller CT

## 6.4 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 der man stiller en integrert diagnose med morfologi, immunhistokjemi og molekylær patologi i kombinasjon med klinisk-radiologisk informasjon. Om prøven ikke er diagnostisert ved et sarkomsenter skal det vurderes å innkalle materialet for regravning. Det anbefales at patologen i sin besvarelse av sarkom, eller der sarkom kan mistenkes, gir råd om henvisning til et sarkomsenter.

Patologen skal være medlem og delta i det tverrfaglige sarkomteamet ved sykehuset (se 2.1.1). 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 anbefales frosset til biobank for å kunne utføre eventuelle molekylærpatologiske undersøkelser.

### 6.4.1 Remisseopplysninger

Ved utredning av ben- og bløtvevssvulster er den kliniske informasjon viktig for den morfologiske vurderingen. Opplysninger om kjønn, alder, relevant sykehistorie – inkludert tidligere påvist kreft, og om kjemoterapi eller strålebehandling er gitt – radiologiske funn, lokalisasjon, dybde og stadium må fremgå. I tillegg må ønsker om tilleggsanalyser påføres.

#### Anbefaling

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

### 6.4.2 Makroskopisk bedømmning og snittuttak

#### 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.

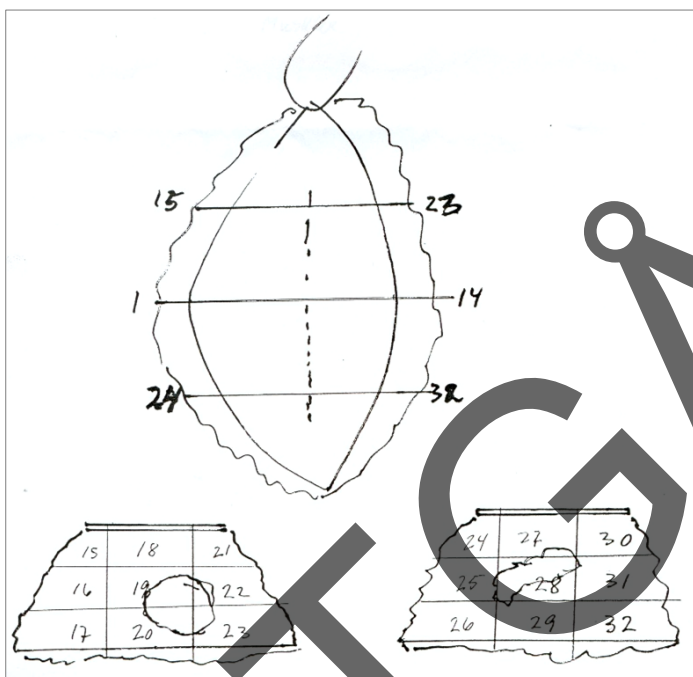
#### Makroskopisk undersøkelse av operasjonspreparater

- Ufikserte operasjonspreparater skal umiddelbart leveres til patologilaboratoriet sammen med utfylt remisse. Hvis de ikke kan leveres ufiksert, fikseres de i formalin. Første prioritet er vev til morfologisk diagnostikk, men når det er mulig skal ufiksert tumorvev tas av for nedfrysing. Dette er til molekylær patologi. Ca. 1 cm<sup>3</sup> tumorvev deles i mindre biter, ca. 0,2 cm store, og fryses i minst -70 °C
- 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

- 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 fra lesjonen, 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 grov nålbiopsier skal materiale til morfologisk undersøkelse prioriteres
- Dersom det er tilstrekkelig materiale anbefales det at det tas materiale til nedfrysing (biobank). Cytogenetisk analyse kan vurderes
- Operasjonspreparater bør vurderes av patolog og kirurg sammen

## 6.4.3 Mikroskopisk undersøkelse og spesialundersøkelser

### 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 (92). Enzinger & Weiss Soft tissue tumors anbefales også (93).

Diagnosen baserer seg på morfologi, immunfenotyping og molekylær patologi. Ved bensvulster er det viktig å sette seg inn i den radiologiske undersøkelsen for å få eksakt kjennskap til lokalisasjon og vekstmønster.

### Immunhistokjemiske undersøkelser

I ca. 1/4 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 for GIST (gastrointestinal stromal tumor), småcellete tumores og spolcellete tumores der relevante antistoffer, som modifiseres av kliniske opplysninger og morfologi, er inkludert. Dette kan gjøres i en seanse eller trinnvis.

#### Forslag til paneler for immunhistokjemi

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)	Småcellet rundcellet tumor	Spolcellet tumor
CD117	CD45	CD34
DOG1	S-100	SMA
CD34	AE1/AE3	Desmin
S-100	CD99	S-100
SMA	Vimentin	SOX-10
Desmin	Desmin	CD68
	Myf-4	CD99
	TdT	TLE-1



Pax5	AE1/AE3
CD3	
MPO	
NSE	
Chromogranin	
Synaptofysin	
CD56	

### 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.

### Molekylærpatologiske undersøkelser

I sarkomdiagnostikk er det nødvendig med molekylærgenetiske undersøkelser ved mange utredninger, spesielt mutasjonsanalyser og påvisning av translokasjoner. Eksempler på diagnoser der mutasjonsanalyser har betydning som diagnostisk eller prediktiv markør er mutasjoner i *KIT* eller *PDGFRA* ved GIST, analyse av *PAX3-FOXO1* eller *PAX7-FOXO1* ved alveolært rhabdomyosarkom og mutasjon i *CTNNB1* ved fibromatose. Mange histologiske subtyper og benigne differensialdiagnoser (> 20 pr november 2016) har patognomoniske translokasjoner, og påvisning av disse vil kunne ha diagnostisk og/eller prognostisk betydning

Det er i økende grad behov for nye diagnostiske molekylærgenetiske analyser og konvensjonelle metoder (f.eks. Sanger sekvensering, RT-PCR og FISH) er arbeidskrevende å etablere for hver enkelt mutasjon eller translokasjon. Det anbefales derfor at annengenerasjons sekvenseringsteknologi er tilgjengelig ved patologiavdelinger som utfører sarkomdiagnostikk.

For informasjon om aktuelle genetiske funn se WHO's klassifikasjon av ben og bløtvevssvulster og oppdatert litteratur på området. For informasjon om analyser og forsendelse kontakt de aktuelle laboratorier.

### Cytogenetiske undersøkelser

Ufiksert ferskt vev kan dyrkes for å påvise kromosomforandringer. Dette utføres ved Seksjon for kreftcytogenetikk, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus. Materiale sendes på McCoy medium med utfylt remisse der det angis at det dreier seg om ben- eller bløtvevssvulst med mistanke om sarkom.

Materiale fra finnåspirasjon er som oftest ikke rikelig nok for cytogenetisk undersøkelse. Veiledning og transportmedium kan man få tilsendt ved henvendelse til Seksjon for kreftcytogenetikk, Radiumhospitalet, OCCI-bygget, Oslo Universitetssykehus, telefon, 22 78 23 83.

### Anbefalinger

- Ben og bløtvevssvulster skal klassifiseres etter siste versjon av WHOklassifikasjonen. Immunhistokjemiske og molekylærpatologiske undersøkelser er viktig og nødvendig ved utredning av sarkomer

- Det er et krav at molekylærpatologiske analyser skal gjøres ved utredning av småcellet rundcellet sarkom. Det anbefales derfor at annengenerasjons sekvenseringsteknologi er tilgjengelig ved patologiavdelinger som utfører sarkomdiagnostikk.
- Antistoffpaneler er nyttig ved utredning av sarkomer
- Flowcytometri er nyttig for raskt å kunne skille enkelte sarkomer fra lymfomer

#### 6.4.4 Histopatologisk diagnose

En diagnose avgitt på et operasjonspreparat skal om mulig innholde:

Histologisk diagnose	Basert på WHO-klassifisering
Tumors størrelse	Tre dimensjoner, cm
Malignitetsgrad	Tregradig, FNCLCC Firegradig, SSG på bensarkom For GIST: Risikovurdering, angi hvilket risikovurderingssystem som brukes
Mitoser	Mitoser pr 10/HPF (standardiser etter FNCLCC-systemet) Ved GIST pr 5 mm <sup>2</sup>
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 affisert	
Reseksjonsrender	Vurdert som intralesjonelle eller frie. Angi avstand i mm fra tumor til reseksjonsflaten og typen vev.
Resultat av tilleggsanalyser	Immunhistokjemi Molekylær patologi
	Cytogenetisk analyse

Vurdering av histologisk behandlingsrespons ved preoperativ kjemoterapi og/eller strålebehandling	Gjelder først og fremst bensarkom og Ewings sarkom. Følg retningslinjene i de aktuelle behandlingsprotokollene.
---	---

### Anbefaling

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

## 6.4.5 Histologisk gradering av sarkom

For malignitetsgradering av bløtvevssarkom anbefales det franske graderingssystemet (FNCLCC). På bensarkomer brukes en firegradig skala som opprinnelig er fra Broders og har vært brukt i SSG (94;95).

### Gradering av bensarkom

Flere bensarkom gis ingen spesifikk malignitetsgradering da graden er gitt fra diagnosen. Dette gjelder for eksempel Ewing sarkom (grad 4), chordom (lavgradig malign) og dedifferensiert og mesenchymalt kondrosarkom (grad 4). For andre bensarkomer som osteosarkom(1–4) og klassiske kondrosarkom (grad 1–3) skal en grad angis. Grad 1 og 2 betegner en lavgradig malign tumor og 3 og 4 en høygradig. Dette er et subjektivt system der differensiering, celle- og kjernepleomorfi, mitosetall, cellerikdom, nekroser og blødning og vekstmønster vurderes (96). Ingen poengsetting gjøres.

### Det franske graderingssystem for bløtvevssarkomer (FNCLCC)

Det franske graderingssystemet **FNCLCC** (Fédération Nationale des Centres de Lutte le Cancer) er basert på tumors differensiering, mitosetall og nekrose og brukes på bløtvevssarkomer. Den totale poengsummen gir graden:

Tumors differensiering	1 poeng	Sarkom som ligner normalt og modent vev.
	2 poeng	Sarkom der histologisk type er sikker
	3 poeng	Embryonale og udifferensierte sarkomer.
Mitosetall	1 poeng	0–9 mitoser pr 10/HPF
	2 poeng	10–19 mitoser pr 10/HPF ≥
	3 poeng	20 mitoser pr 10/HPF Et «high power field» (HPF) måler 0,1734 mm <sup>2</sup> . Dette medfører at mitosetallet må justeres i det enkelte mikroskop.
Tumornekrose	0 poeng	Ingen nekrose
	1 poeng	< 50 % nekrose (også vurdert makroskopisk)
	2 poeng	≥ 50 % nekrose (også vurdert makroskopisk)

Histologisk grad	Grad 1	Totalt 2 eller 3 poeng
	Grad 2	Totalt 4 eller 5 poeng
	Grad 3	Totalt 6, 7 eller 8 poeng

### Anbefaling

- Ved histologisk gradering av bløtvevssarkomer anbefales det å bruke det franske graderingssystemet (FNCLCC) Ved histologisk gradering av bensarkomer anbefales en firegradig skala (Skandinaviske graderingssystemet (SSG))

### 6.4.6 Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

GIST er den hyppigst forekommende mesenchymale tumor i gastrointestinaltraktus. Mer enn 95 % er positive for antistoffet CD117 (c-kit) (97). Se tabell under 0 (foran) for anbefalt immunhistokjemisk panel.

De fleste GISTer har aktiverende mutasjoner i *KIT* eller *PDGFRA*, og typen mutasjon har betydning for prognose og valg av terapi, i tillegg til at den kan ha diagnostisk verdi. Mutasjonsanalyse skal utføres på alle GIST med intermediaer risiko eller høyere. For den mindre gruppen av GIST som ikke har mutasjoner i *KIT* eller *PDGFRA*, kan det være mutasjon i *SDH* (fire varianter: A, B, C og D), *BRAF* og *NF-1*.

Det skal avgis en risikovurdering av GIST, men tumor skal ikke malignitetsgraderes. Klassifikasjonssystemer for risikovurdering tar hensyn til tumormål, antall mitoser, og lokalisasjon. Tumorruptur gir dårligere prognose, derfor er den inkludert i Joensuu risikovurdering fra 2008 (97–99)

**Risikovurdering av GIST** (Modifisert etter Joensuu et al, Lancet, vol 382, 2013)

Risikokategori	Tumormål (cm)	Mitose tall (per 5 mm <sup>2</sup> )	Primært utgangspunkt
Meget lav	≤2,0	≤5	Alle
Lav	2,1–5,0	≤5	Alle
Intermediær	≤5,0	6-10	Ventrikkel
Intermediær	5,1–10,0	≤5	Ventrikkel
Høy risiko	Alle	Alle	Tumorruptur
Høy risiko	>10	Alle	Alle
Høy risiko	Alle	>10	Alle
Høy risiko	>5,0	>5	Alle
Høy risiko	≤5,0	>5	Alle unntatt ventrikkel
Høy risiko	5,1-10,0	≤5	Alle unntatt ventrikkel

#### Anbefaling

- Ved risikovurdering av GIST anbefales det å bruke Joensuu risikovurderingssystem
- Alle GIST med intermediær risiko og høyere skal analyseres for mutasjoner i *KIT* og *PDGFRA*

#### 6.4.7 Rhabdomyosarkom og molekylær patologi

Fler enn 85 % av alveolære rhabdomyosarkomer har en translokasjon av typen *PAX3-FOXO1* (70 %) eller *PAX7-FOXO1* (30 %), men mer sjeldne genvarianter, som blant annet ligner på det som påvises i embryonalt rhabdomyosarkom, forekommer også. Dette har prognostisk betydning. Fusjonsstatus vil nå bli brukt i valg av behandling av disse pasienter. *PAX7-FOXO1* har en klart bedre prognose enn pasienter med påvist *PAX3-FOXO1*.

#### Anbefaling

- For alveolært rhabdomyosarkom anbefales at molekylærpatologisk analyse eller FISH utføres for å identifisere om *PAX3-FOXO1* eller *PAX7-FOXO1* translokasjon kan påvises

#### 6.4.8 Kvalitetssikring innen diagnostikk

Det er viktig at de ulike leddene og den samlede diagnose kvalitetssikres i sarkomutredning.

For patologen gjelder det å ha gode interne rutiner dokumentert i det interne kvalitetssikringssystemet samt at avdelingen er tilknyttet ekstern kvalitetssikring.

## Immunhistokjemi

For immunhistokjemiske analyser bør avdelingen delta i et eksternt kvalitetssikringsprogram. Dette kan skje ved for eksempel å delta i United Kingdom National External Quality Assessment Service (UK NEQAS) eller Nordic Immunohistochemical Quality Control (NordiQC) program.

UK NEQAS er stasjonert i Sheffield i England. <http://www.ukneqas.org.uk>

NordiQC Nordic immunohistochemical Quality Control er stasjonert i Aalborg, Danmark; <http://www.nordiqc.org/modules.php>

NordiQC analyser 3 runder/år med 5–6 immunmarkører per runde.

## Flowcytometri

UK NEQAS tilbyr kvalitetssikring av immunofenotyping.

EuroFlow's tilbyr også kvalitetsprogram. <http://www.euroflow.org>

## Molekylær patologi

UK NEQAS, MODHEM, EuroClonality, Euro MRD og Equalis tilbyr kvalitetssikringsprogram av molekylærpatologiske analyser.

## Integrert diagnose

Ringtest er en metode for å sikre den avgitte diagnosen. En ringtest mellom de avdelinger som driver sarkomdiagnostikk der man systematisk går gjennom avgitte diagnoser er en metode som kan brukes. Da sarkom er en sjelden kreftform kan den gjerne etableres nasjonalt, men ideelt sett internasjonalt, for eksempel på nordisk basis.

### Anbefaling

- Ekstern kvalitetssikring bør brukes innen sarkompatologi

## 7.1 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 punkt 7.10 om sarkom hos barn.

### 7.1.1 Kirurgiske marginer

Kirurgisk margin er et uttrykk for hvor fullstendig man får fjernet svulsten.

Kirurgiske margin vurderes på MDT-møte når histopatologisk analyse av operasjonspreparat foreligger.

Marginer registreres etter R-systemet (100).

R0 Makroskopisk og mikroskopisk negativ margin

R1 Makroskopisk negativ, men mikroskopisk positiv margin

## 7 BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM

### R2 Makroskopisk gjenværende tumor Rx Kirurgisk margin kan ikke angis

Lokal R-status registreres uavhengig av om det foreligger fjernmetastaser.

Ved reeksisjoner angis kirurgisk margin til viabel tumor i preparatet. Hvis det ikke påvises viabel resttumor i preparatet, oppgis marginene som R0.

For abdominale og gynekologiske sarkom angis reseksjonsmargin i utgangsorganet, ikke forholdet til den peritoneale bekledding av tumor. For retroperitoneale sarkom angis forholdet til kirurgiske reseksjonsflater. I tillegg bør det opplyses om det har vært peroperativ tumorsøl (gjelder spesielt ved abdominale sarkomaer), og om svulsten var fjernet stykkevis.

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). Minste margin i millimeter er minste avstand målt på fiksert preparat fra tumor til tusjet overflate med kvalitativt dårligst margin. Patologen angir type vev i dette området (for eksempel fett eller bindevev/fascie) og tykkelsen på vevet som dekker tumor.

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

Ved negative makroskopisk og mikroskopisk margin (R0), kan kirurgisk margin spesifiseres som vid eller marginal. Operasjonsmarginer fastsettes på multidisiplinært sarkommøte i diskusjon mellom kirurg og patolog. Grensen mellom vid og marginal margin er ikke formelt definert.

#### **Marginal margin**

Den minste marginen er utenfor, men nær tumor i ett eller flere områder, eller nær hele veien rundt. 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**

Bestemmelsen av vid margin baserer seg 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. Myektomi der ubrudt facie omgir tumor diagnostisert ved finnålsbiopsi, trenger ingen mål og klassifiseres alltid som 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 (101).

Risikoen for lokalt tilbakefall er minst ved vid margin, litt høyere for marginal margin, og størst ved intralesjonal margin.

### 7.1.2 Kirurgisk behandling av bløtvevssarkom i ekstremiteter og trunkus

Det blir best resultat om svulsten fjernes kirurgisk uten at den åpnes og omgivelsene kontamineres (102). Planleggingen skal baseres på klinisk og radiologisk utredning. 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 (103–105).

Preoperativ strålebehandling eller kjemoterapi, kan vurderes avhengig av tumorens størrelse, lokalisasjon og antatt følsomhet for kjemoterapi og stråleterapi, basert på histologisk vurdering (106).

Dersom et ekstremitetslokalisert bløtvevssarkom vurderes som inoperabel, og det er indikasjon for amputasjon, bør en vurdere preoperativ ILP. I noen tilfelle kan tumor da skrumpe og tillate ekstremitetsbevarende kirurgi (107;108).

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.

### 7.1.3 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 langt kommet og metastatisk 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 ikke synes 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).

De fleste bensvulster må fjernes med fri margin. Unntaket er kondrosarkom med malignitetsgrad 1 som kan fjernes med intralesjonal utskrapning av tumormasser og ev. forsterkning av knokkelen med sement eller bengraft, eventuelt kombinert med osteosyntese.

Ved svulster i bekken er det utfordrende å oppnå fri margin pga. komplisert anatomi. Bruk av preoperativ computernavigasjon er vist til å forbedre kirurgiske marginer (109)



### 7.1.4 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. Biopsi skal derfor kun foretas på tumorsenter og under ledelse av den kirurg som skal operere pasienten.

### 7.1.5 Kirurgi som en del av multimodal behandling

Alle pasienter med bensarkomer skal vurderes og utredes i regi av et multidisiplinært 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 9.3, 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 multidisiplinært team. Endelig operasjonsplanlegging gjøres i forbindelse med denne evalueringen. Man må i den grad det er mulig legge opp plan for kirurgi slik at verken selve operasjonen eller evt. postoperative komplikasjoner forsinkes den planlagte postoperative behandlingen.

### 7.1.6 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, thoraxkirurger og ØNH-kirurger) som kan være involvert i behandling av pasienter med bensarkom.

### 7.1.7 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 80 % av pasientene med bensarkomer med ekstremitetsbevarende kirurgi (4).

### 7.1.8 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, clavicula, 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 bevegelse og forkortning av ekstremitet. Ofte må man kombinere arthrodese med andre rekonstruksjoner (allograft eller fibulagraft) for å bevare ekstremitetslengde. Kjemoterapi forsinker 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 av strukturelle autograft: vaskularisert og ikke-vaskularisert. Metoden har begrenset bruksområdet og er ressurskrevende. Donorstedmorbiditet er beskrevet.
- **Ekstrakorporalt behandlet autograft.** Fjernet knokkel med tumor kan gjennomgå ekstrakorporal behandling for å drepe alle celler, og kan etter det reimplanteres i pasienten. Man kan bruke ioniserende stråling eller dypfrysing for ekstrakorporal behandling av autograft. De onkologiske resultatene med denne type rekonstruksjon er like gode som ved andre rekonstruksjoner, Metoden egner seg best for rekonstruksjon ved diafysær tumorlokalisasjon (110;111).
- **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. Tumorpatienter er ofte unge mennesker som vil leve aktivt og bruke sine proteser i mange tiår. Økt bruk av tumorproteser vil gi økt 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 om 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 (112–114).
- **Skjelettrekonstruksjoner hos barn.** Voksende skjelett gir utfordringer for rekonstruksjonsmetoder. Så langt som mulig forsøker en å bevare vekstsonene (epifyseskivene), 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 veksteskivene) 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.

### 7.1.9 Primære svulster i ryggstølen

Bensarkomer i virvel er sjeldne. Tumor kan vokse inn i spinalkanalen og forårsake neurologisk utfall. Ofte er dette årsaken til at pasienten tar kontakt med helsevesenet. På grunn av 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.

### 7.1.10 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

- Kirurgi er standart behandling for mesterparten av bløtdels- og bensarkomer
- Ekstremitetsbevarende kirurgi anbefales hvis det er mulig. I dag opereres ca 80 % av pasienter med ekstremitetslokaliserte bensarkomer med ekstremitetsbevarende kirurgi

- Preoperativ planlegging og utredning av pasienter med sarkom skal foretas innen multidisiplinært team på et sarkomsenter. Biopsi skal kun foretas på sarkomsenter og under ledelse av den kirurg som skal operere pasienten. Sarkomkirurgi skal kun foregå på sarkomsenter
- Preoperativ strålebehandling eller kjemoterapi av bløtvevssarkomer, vurderes individuelt på bakgrunn av tumorlokalisasjon, operabilitet og histologisk diagnose.

## 7.2 Retningslinjer for behandling av abdominale sarkom

Sarkom i abdominalregionen deles inn etter lokalisasjon:

- Retroperitoneal
- Intraabdominal
- Gynekologisk

### 7.2.1 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 (115).

#### 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 udifferensiert pleomorft sarkom/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 (116).

#### 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 (115;117).

#### 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. CT thorax er nødvendig for å utelukke eller diagnostisere lungemetastaser. 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.

## Henvisning

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 (118).

## 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 grov nålsbiopsi. 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. Adjuvant, og spesielt neoadjuvant radioterapi anvendes i økende grad, men radioterapiens rolle i primærbehandlingen av retroperitoneale sarkomer er ikke avklart (119). Forutsetning for kurasjon er komplett kirurgisk reseksjon med mikroskopisk tumorfrie marginer i første inngrep (120–122). 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 den vanligste prosedyren 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 (117;123).

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 (121;124). 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 (125). 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. (126;127).

### **Annen behandling**

Strålebehandling – se kap. 9.2

Medikamentell behandling – se kap. 9.3

Skandinavisk sarkomgruppe reviderte i 2008 anbefalingene om diagnostikk og behandling av intraabdominale sarkom, jf. [www.ssg-org.net](http://www.ssg-org.net) (128). Mye er fortsatt gjeldende, men i tillegg henvises til ESMO Clinical Practice Guidelines for 2014.

## **7.2.2 Intraabdominale sarkom**

Intraabdominale bløtvevssarkomer, også kalt viscerale sarkomer, utgjør cirka 10–20 % av alle bløtvevssarkomer.

### **Histologi**

De vanligste sarkomtypene her er gastrointestinal stromal tumor (GIST) og leiomyosarkom. GIST er en mesenkymal tumor som oppstår i gastrointestinal tractus fra øsofagus til anus. De vanligste lokalisasjonene er ventrikkel (55–65 %), tynntarm (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 %) (129;130).

### **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 endoscopy 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 (131;132).

### Medikamentell behandling

Ved inoperabel GIST eller metastaser er systemisk behandling med tyrosinkinasehemmeren imatinib førstelinjebehandling. Imatinib anvendes i økende grad som neoadjuvant behandling ved marginalt resektabel primærtumor, i tilfeller der forventet tumorreduksjon kan redusere omfanget av det kirurgiske inngrepet eller forhindre intraoperativ tumorruptur (133–135). Behandlingen gis i 6–9 måneder og forutsetter mutasjonsanalyse (biopsi).

Det henvises til punkt 7.9.4, 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](http://www.ssg-org.net) (128).

## 7.3 Gynekologiske sarkom

---

Se punkt 7.11.

## 7.4 Kirurgisk behandling av sarkom i andre lokalisasjoner

---

Sarkom kan oppstå i ØNH-området, i kraniet, urinveiene og intrathoracalt.

Behandlingen av slike sarkomer skal også drøftes i sarkom MDT, og med relevant organspesialist til stede.

## 7.5 Strålebehandling

---

### 7.5.1 Strålebehandling ved ben- og bløtvevssarkom

Det vises til Skandinavisk Sarkomgruppes retningslinjer for strålebehandling ved bein- og bløtvevssarkom (SSG XXIV – desember 2015), publisert på [www.ssg-org.no](http://www.ssg-org.no), utarbeidet av en tverrfaglig skandinavisk arbeidsgruppe. Norske sarkommiljøer er en del av SSG og har bidratt aktivt til protokollen, slik at det er naturlig å følge disse anbefalingene.

**Indikasjoner:** Strålebehandling kan være indisert som pre- eller postoperativ adjuvant behandling (136–141), (Evidensgrad A), som definitiv behandling med kurativ intensjon (141), 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. Hos barn, og i spesielle tilfeller der tumor har nær relasjon til kritiske sentralnervøse strukturer, kan protonstråling gi mer presis dosefordeling samt bedre skjerming av normalvev. Det foreligger få kliniske studier som sammenligner ulike

behandlingsteknikker ved strålebehandling av sarkom, og valg av teknikk må baseres på optimalisering av balansen mellom effekt og bivirkninger. (Evidensgrad D.)

### **Fiksering og behandlingsposisjon**

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

### **Bruk av kontrastmidler og bolusmateriale**

Intravenøs kontrast kan brukes når framstilling av karstrukturer anses viktig for definisjon av målvolum og kritiske organer. 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 fiksasjonsutstyr. 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 spesifikk protokoll følges tilhørende anbefalinger om strålebehandlingsteknikk.

Klinisk målvolum (Clinical Target Volume, CTV) og doseplanleggingsvolum (Planning Target Volume, PTV) defineres for hver pasient. Ved preoperativ strålebehandling og definitiv strålebehandling tas 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 eventuelt PET/CT (142). Ved inkomplett anatomisk sammenfall mellom bildemodalitetene, kan det være hensiktsmessig med summasjon av GTV definert ved forskjellige bildemodaliteter med Boolean teknikk (143).

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, samt ved koregistering av postoperative MRsekvenser som viser økt vannholdighet/ødem, f.eks. STIR-sekvenser. Ved postoperativ strålebehandling er det nødvendig med nært samarbeid med opererende kirurg for definisjon av målvolum.

Fra GTV til CTV er det i en publisert review-artikkel anbefalt en margin på 4 cm i longitudinell retning, og 1,5 cm radially (144). 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, drengkanal, 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 0,5–1,0 cm i alle retninger fra CTV er veiledende, med eventuelle justeringer relatert til immobilisering,



reproduserbarhet og tilgjengelig billeddiagnostikk for feltkontroller (144). 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 organtoksisitet basert på publiserte empiriske data (145–147). (Evidensgrad B).

### **Valg av strålebehandlingsplan**

Ved valg av behandlingsplan tas det hensyn til grad av konformalitet av dosefordeling i PTV samt dose til kritiske organer. En kan bruke den strålebehandlingsplanen som gir mest optimal dosefordeling, enten konformal teknikk, intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT/V-MAT) (148) 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](http://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 (149).

## **7.5.2 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 definerer beste internasjonale behandlingsstandard.

Ved kondrosarkom er det sjelden indikasjon for strålebehandling, men det kan overveies ved marginal og intralesjonell margin ved høygradig kondrosarkom, ved inoperabilitet, eller ved residiv. Kondrosarkom anses som en relativt lite strålingsfølsom histotype, men det er heterogenitet også her (150).

Ved chordom i sakrum, coccyx, columna eller skallebasis/os sphenoidalis, kan strålebehandling være indisert ved intralesjonell margin eller som definitiv behandling (151). Da bør protonbestråling/tyngre ioner også overveies (152;153). (Evidensgrad B/C).

## **7.5.3 Strålebehandling ved bløtvevssarkom**

Det er naturlig at vi i Norge følger retningslinjene for strålebehandling innen Skandinavisk sarkomgruppe (SSG XXIV – desember 2015; [www.ssg-org.no](http://www.ssg-org.no)) (154). Skandinaviske data har bidratt til økt evidens for nytten av strålebehandling for lokal kontroll ved bløtvevssarkom (155).

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 (se tabell nedenfor).

Effekten av bestråling av lavgradige sarkom har vært diskutabel. Jepsen et al. (155) viste imidlertid lokal kontroll etter strålebehandling på 93 % i gruppen subkutane lavgradige bløtvevssarkom 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 begrenset 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 (156–158). 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 (158,159). (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.

#### 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	Intralesjonell	Alle	60 (-66) Gy	45 Gy

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

#### 7.5.4 Strålebehandling av barn med sarkom

De spesifikke internasjonale protokollene for barn og unge med sarkom inneholder egne kapitler om strålebehandling; det gjelder f.eks. EpSSG-protokollene for lokalisert rhabdomyosarkom og non-rhabdomyosarkom, samt protokoller for osteosarkom (EURAMOS 1) og Ewing's sarkom

(ISG/SSG III og IV) Protokollene rekrutterer ikke lengre aktivt, men benyttes som standard handlingsprogram.

### 7.5.5 Strålebehandling ved intraabdominalt sarkom

Det ble i 2008 aktivert en oppdatering av det skandinaviske handlingsprogrammet for intraabdominale, retroperitoneale og pelvine sarkom, SSG XVII ([www.ssg-org.net](http://www.ssg-org.net)). Dette programmet åpner for strålebehandling ved intralesjonell margin etter reseksjon av høygradige svulster der man finner lokal tilleggsbehandling hensiktsmessig. Retrospektive skandinaviske data indikerer at adjuvant strålebehandling kan ha en plass ved retroperitoneale sarkom (160). Strålebehandling kan også være indisert som definitiv behandling ved ikke-resektable svulster, men grunnet dosebegrensning som skyldes omliggende kritiske strukturer må slik behandling ansees som palliativ.

Radiumhospitalet har deltatt i en europeisk multisenterstudie i regi av EORTC (STRASS-studien) hvor det ble randomisert 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 ble inkludert. I påvente av resultater fra denne studien mangler konsensus vedrørende betydningen av preoperativ strålebehandling ved retroperitoneale sarkom. I spesielle tilfeller av vanskelig resektable, høymaligne svulster hvor man forventer ufrie marginer, vil likevel mange sarkomsentre vurdere preoperativ strålebehandling med intensjonen å lette resektabilitet og redusere risiko for lokalt tilbakefall.

For øvrig gjelder generelle prinsipper for lindrende strålebehandling også for svulster i abdominalregionen, og må vurderes opp mot lokale symptomer og alternative behandlingsmodaliteter.

### 7.5.6 Palliativ strålebehandling

Palliativ strålebehandling 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) (161). Det er mindre data vedrørende nytten av engangsfraksjoner ved skjelettmetastaser ved sarkom enn ved metastatisk karsinom, men engangs-fraksjoner i form av 8 Gy x 1 kan benyttes. (Evidensgrad C/D).

#### Anbefalinger

- Der det finnes gjeldende protokoller, eventuelt handlingsprogram fra for eksempel Skandinavisk sarkomgruppe ([www.ssg-org.net](http://www.ssg-org.net)), følges disse
- Postoperativ strålebehandling anbefales uavhengig av margin ved alle høygradige maligne dype bløtvevssarkom i ekstremiteter eller kroppsvegg; etter marginal og intralesjonell margin ved alle høygradig maligne svulster uavhengig av dybde
- 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
- Lokalavanserte, ekstrakompartmentelle høygradig maligne svulster med høy risiko for intralesjonell margin eller mutillasjon ved primær kirurgisk behandling, bør vurderes for termoradiokjemoterapi

## 7.6 Partikkelterapi ved 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 Oncologi 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 (162;163). Spesielt hos barn, der langtidstoksitet er en betydelig utfordring, kan bruk av protoner teoretisk redusere risiko for seneffekter, inkludert stråleindusert sekundærkreft (164). 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 (165). 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 (166;167). God lokal kontroll med begrenset behandlingsrelatert toksisitet er vist i studier som har inkludert både chordom og chondrosarkom i skallebasis eller cervikalcolumna (163;168;169). Oppmuntrende resultater er publisert også ved ikke-resektable eller inkomplett resiserte bensvulster som Ewing's sarkom og osteosarkom (170;171). 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 (172–175). 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 (176;177).

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. Grunnet reduserte langtidseffekter er det internasjonal enighet om at sarkom hos barn generelt bør vurderes for partikkelstråling. Alle helseregionene i Norge har egne protongrupper med utstrakt nasjonalt samarbeid, og kontaktes om aktuelle pasienter.

## Anbefalinger

- Alle barn med sarkom som skal ha strålebehandling bør vurderes med tanke på protonbestråling
- Voksne med kordom og kondrosarkom i skallebasis eller cervikalcolumna vurderes også for protonbestråling, eventuelt også tyngre ioner. Likeså andre områder av axiale/sentrale skjelett og andre pasienter med svulster nært risikoorganer hvor sedvanlig fotonbestråling blir utfordrende.

## 7.7 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. Strålebehandling ble gitt postoperativ etter gjeldende retningslinjer. Studien rekrutterte 341 pasienter, hvorav 20 fra Norge, og viste signifikant bedret både sykdomsfri overlevelse og lokal kontroll i hypertermiarmen (178). Nylig presenterte data fra langtidsoppfølging viser en totaloverlevelsesgevinst på 11 % etter 9 år (54 % vs. 43 %) sammenlignet med kjemoterapi alene (179).

Etter at denne protokollen ble lukket, har det siden desember 2006 vært aktivert en modifisert protokoll der ikke bare termokjemoterapi med doxorubicin og ifosfamid gis 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, ekstrakompartimentelle 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.

Regional varmebehandling (hypertermi) er for tiden til vurdering i NyeMetoder.

## 7.8 ILP

ILP (isolated limb perfusion) med tumornekrosefaktor (TNF) melfalan utføres ved OUSRadiumhospitalet og kan være effektivt for å minske størrelsen av ekstremitetslokalisererte bløtvevsarkom slik at amputasjon kan unngås. Erfaringer viser at opptil 75 % har nytte av behandlingen. Se ellers Addendum (kap 11).

## 7.9 Medikamentell behandling

### 7.9.1 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 Pervaiz et al. (180) ble det påvist en marginal signifikant gevinst av kjemoterapi på lokal tumorkontroll, metastasefrekvens og total overlevelse (180). I en randomisert EORTC studie fant man ingen gevinst av adjuvant kjemoterapi (181). SSG har selektert en høyrisikogruppe blant de høygradig maligne bløtvevssarkomene der effekten av adjuvant kjemoterapi ble undersøkt i en fase II studie (SSG XX) ([www.ssg-org.net](http://www.ssg-org.net)) (182). Studien er nå lukket for inklusjon, men resultatene foreligger ikke ennå (jan. 2018). SSG har bestemt at pasienter som tilfredsstillt kravene til inklusjon (se under) fortsatt skal behandles etter denne protokollen, selv om de formelt ikke er inkludert. I den forrige adjuvante fase II studien til SSG ble det vist en signifikant sammenheng mellom doseintensitet av doxorubicin+ifosfamid på både metastasefri overlevelse og totaloverlevelse (154).

Høyrisikogruppen i SSGXX-studien ble valgt ut etter alder, histologi, malignitetsgrad, tumors størrelse og lokalisasjon, samt tilstedeværelse av nekrose, karinvasjon og diffus infiltrerende vekstmønster. Alle høygradig maligne histologiske typer inngikk, unntatt ekstraskelletalt osteosarkom og kondrosarkom, Ewings, PNET, rhabdomyosarkom, Kaposi sarkom, malignt mesenkymom, klarcellet sarkom, alveolært bløtvevssarkom og epitelioid sarkom.

Pasienter  $\geq 18$  år og  $\leq 75$  år uten metastaser var aktuelle for studien. Kjemoterapien ved alder  $< 70$  år, består av 6 kurer med doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) og ifosfamid ( $6 \text{ g/m}^2$ ); ved  $\geq 70$  år  $50 \text{ mg}^2/5 \text{ g}^2$ . Strålebehandling  $1,8 \text{ Gy}$  ble gitt 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 ble gitt preoperativt for pasienter hvor de preoperative undersøkelsene tydet på at frie marginer ville bli vanskelig å oppnå.

#### Anbefaling

- Pasienter aktuell for adjuvant cytostatikabehandling bør inkluderes i prospektiv behandlingsprotokoll, eller behandles etter behandlingsprotokoll der inklusjon i studien er lukket. (**Evidensgrad B**).

### 7.9.2 Medikamentell behandling av småcellet rundcellet bløtvevssarkom

Ewings sarkom/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  $> 21$  år benyttes EpSSG og behandlingsprotokollen for Ewings sarkom ([www.ssg-org.net](http://www.ssg-org.net)) (183).

## 7.9.3 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 (184) (Evidensgrad 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) (185). Nytteten 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](http://www.ssg-org.net)) (186), ved at pasienter med dårlig respons ble randomisert til tillegg av ifosfamid og etoposid til standardregimet med metotrexat, doxorubicin og cisplatin. Tillegg av ifosfamid og etoposid gav ingen overlevelsesgevinst (187). 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 (188;189). I Euramos 1-studien ble det ikke påvist bedre resultater i interferon armen (190). Basert på resultatene fra Euramos 1-studien benyttes nå samme type kjemoterapiopplegg ved både god og dårlig histologisk respons, nemlig den «korte» behandlingsarmen i Euramos 1.

Immunmodulatoren muramyl tripeptid er godkjent (EMA) 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). (187;191).

### Andre høygradig maligne spocellede bensvulster/pasienter over 40 år

Udifferensiert pleomorft sarkom, fibrosarkom, leiomyosarkom og angiosarkom oppstår i ben har mange likhetstrekk med osteosarkom og behandles etter de samme retningslinjer. Pasienter < 40 år behandles etter standardarmen i Euramos 1. 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 standardarmen i Euroboss I protokollen (europeisk studie, [www.ssg-org.net](http://www.ssg-org.net)) mens vi venter på publiseringen av resultatene fra studien. Protokollen er stengt for inklusjon av nye pasienter (192).

### 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 sarkom

Ewing sarkom er sjeldne svulster, (5–10/år). I 2013-versjonen av WHO-klassifiseringen er perifere nevroektodermale svulster (PNET) og Askin-svulster (lokalisert til brystvegg) tatt ut 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. Behandlingen er sentralisert til regionsykehusnivå i Norge.

Ewing sarkom er generelt cytostatika-følsomme, og behandlingen innledes med neoadjuvant kjemoterapi med samme begrunnelse som ved osteosarkom Ved lokalisert sykdom får alle pasientene en kombinasjon av fire-seks av de følgende medikamenter; doxorubicin, ifosfamid, vincristin, actinomycin D, etoposid og cyklofosfamid. Det gis fire kombinasjonskurer neoadjuvant, og deretter seks til 10 kurer etter lokal behandling. Kombinasjon med minst en alkylende substans (ifosfamid eller cyclofosfamid) i tillegg til doxorubicin er dokumentert til å være mest effektiv (Evidensgrad A) (193). 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) (183) utført av den skandinaviske og italienske sarkomgruppen (194) (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. %). Nytteten av HMAS ved dårlig histologisk respons er nylig vist i den randomiserte studien EuroEwing 99-R2loc (Evidensgrad A) (195).

Pasienter med primært metastatisk sykdom får maksimal doseintensitet av konvensjonell behandling, og i tillegg HMAS som Skandinavisk sarkomgruppe har besluttet skal være standardbehandling. Ved lungemetastaser konsolideres eventuell metastasekirurgi med total lungebestråling helt avslutningsvis i behandlingsopplegget. 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 (196) (Evidensgrad B).

## Toksisitet

Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://ctep.cancer.gov>).

Behandlingsprotokollene for Ewing sarkom 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 sarkomsentrene.

*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 ifosfamid, og 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

- På grunn av høy toksisitet skal cytostaticabehandling ved bensarkom gis bare ved de regionale sarkomsentrene

## 7.9.4 Medikamentell behandling av abdominale sarkom

Skandinavisk sarkomgruppe reviderte i 2008 anbefalingene om diagnostikk og behandling av intraabdominale sarkom, og mye gjelder fortsatt, [www.ssg-org.net](http://www.ssg-org.net) (128). Siden den tid har ESMO-guidelines 2014 gitt ytterligere oppdatert informasjon (197). 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/, 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 (GIST)

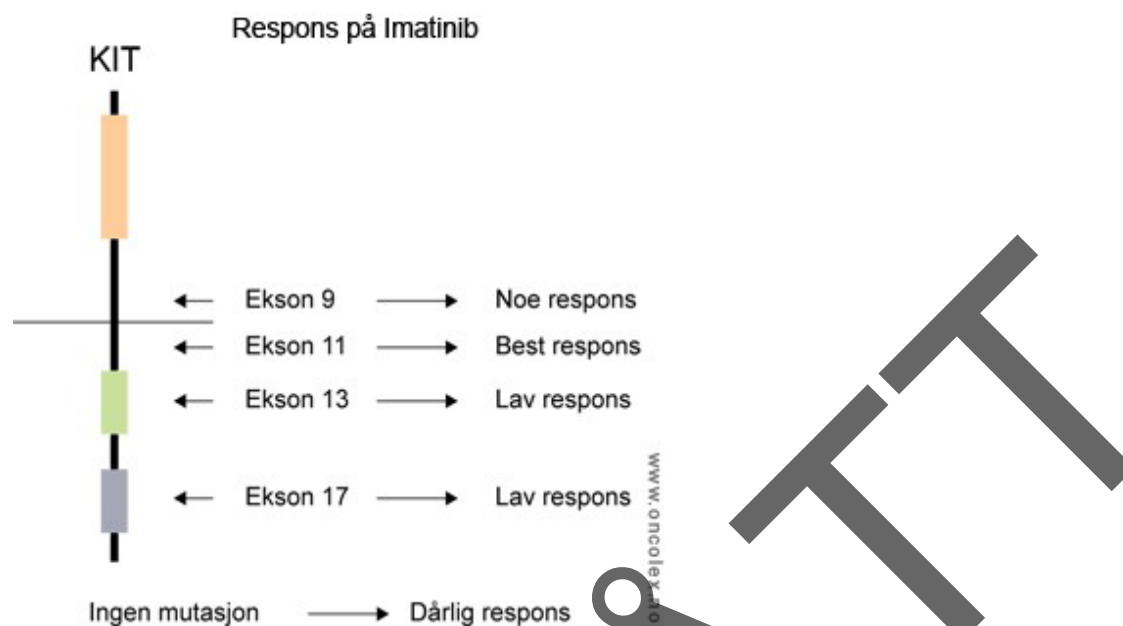
Pasienter med mistanke om GIST skal henvises til sarkomsenter. Korrekt utredning og behandling krever multidisiplinært samarbeid mellom kirurg, onkolog, radiolog og patolog. Det skal avgis en risikovurdering av tumor (se punkt 6.4.6). Kirurgi og medikamentell behandling av GIST (gastrointestinal stromal 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 (198).

Mutasjonsanalyse (KIT/PDGRFA) 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 år ved bruk av imatinib (199;200). Glivec® bedrer ofte almenntilstanden i vesentlig grad.

Bivirkningene av imatinib er som regel moderate og forbigående: ødemer, kvalme, diaré, dermatitt og fatigue er de vanligste. Tumorblødning ved oppstart av imatinib ses sjelden, men kan være fatal. Pneumonitt er også rapportert. Interaksjoner med medikamenter som

metaboliserer 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 4.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://ctep.cancer.gov>).



Størsteparten av GIST (ca. 80 %) har aktiverende mutasjoner i genet som koder for KIT-reseptor tyrosinkinase. 10–15 % har mutasjoner i PDGFRA-genet, og i de restende finner man ingen mutasjoner i KIT eller PDGFRA)). Mutasjonsstatus 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 KIT-mutasjonene (> 90 %) oppstår i ekson 11, mens ca 5 % oppstår 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 exon 11 mutasjon sammenlignet med mutasjon i exon 9 og vill-type. Respons for disse tre subgruppene var 69 %, 34 % og 25 % i EORTC-studien (201), og 67 %, 40 % og 39 % i den Nord Amerikanske studien (199).

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. Annen økt toksisitet ble ikke registrert (199;201) (Evidensgrad C).

Effekten av doseøkning til 800 mg er assosiert til mutasjonsstatus. Kun 7 % med exon 11 hadde effekt av doseøkningen fra 400 til 800 mg daglig, mens 83 % uten mutasjon (vill-type) og 57 % med exon 9 mutasjon (202) hadde effekt.

Ved exon 9 mutasjon har Glivec 800 mg 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) (201). Vår anbefaling er at man forsøker å trappe opp mot 800 mg daglig eller til høyeste tolerable dose.

Imatinib er godkjent for adjuvant behandling hos voksne pasienter som har signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon av CD117 positiv GIST. Nyten av imatinib etter fjernelse av primærtumor (adjuvant) ved GIST ble undersøkt i en studie i regi av SSG og den tyske sarkomgruppen. Pasienter med høyrisiko GIST ble randomisert mellom 1 år og 3 års behandling med imatinib 400 mg. Denne studien viste at tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse var bedre ved 3 års adjuvant behandling (203;204). På bakgrunn av denne studien er 3 års adjuvant behandling etablert som standard ved høyrisiko GIST (se punkt 6.4.6). SSG har nå startet en studie hvor det sees på om det er ytterligere gevinst ved å øke behandlingstiden til 5 år. (SSG XXII). Studien inkluderer pasienter som har fått 3 år med adjuvant imatinib, og disse blir randomisert til enten å stoppe behandlingen eller å fortsett to år til med behandling.

Pasienter med lav eller veldig lav risiko for tilbakefall skal ikke ha adjuvant behandling. For vurdering av risiko henvises det til revidert NIH-klassifikasjonen (97;205), hvor både tumorstørrelse, mitoser, tumors lokalisasjon og eventuell ruptur tas hensyn til (se punkt 6.4.6). Hvis det har tilkommet tumorrupstur under operasjonen, bør man vurdere om pasienten skal behandles som i metastatisk setting, altså med livslang imatinib-behandling. Mutasjonsstatus er obligatorisk før oppstart av Glivec. Pasienter med PDGFRA Asp842Val har ingen effekt av imatinib, og de skal ikke ha adjuvant behandling. Data tyder på at vill type GIST ikke har nytte av adjuvant Glivec, og videre at exon 9 pasientene bør ha imatinib 800 mg daglig (206).

Regionalt sarkomsenter skal avgjøre om pasienten skal ha adjuvant imatinib

Neoadjuvant (preoperativ) imatinib behandling er aktuelt dersom kirurgi primært vil være mutilerende eller ved fare for tumor ruptur (207). Mutasjonsanalyse av tumorvev skal utføres på forhånd. Disse pasientene skal behandles ved regionalt sarkomsenter.

Ca. 10–15 % av GIST er primært resistente for imatinib, og ca. 50 % blir resistente for imatinib innen 2 år. De pasientene som ikke har effekt av imatinib (primær eller sekundær resistens), eller får uakseptable bivirkninger, bør tilbys sunitinib (Sutent®). Sunitinib er etablert som standard 2. linjes behandling ved GIST.

I en studie hvor 98 GIST-pasienter med progresjon på imatinib ble behandlet med sunitinib, hadde 54 % av pasientene objektiv respons / stabil sykdom i mer enn 6 måneder (208).

Det foreligger også en randomisert studie: hvor 312 pasienter med avansert imatinib-resistent GIST ble randomisert 2:1 ratio mellom sunitinib (n=207) og placebo(n=105) (208). Median tid til progresjon var 27,3 uker i sunitinib gruppen, mot 6,4 uker i placebogruppen. Det var ingen forskjell i overlevelse, men studien hadde cross-over. Median total overlevelse var 73 uker for Sutentgruppen og 35 uker for placebo gruppen i en modell som idetifiserte pasienter hvor crossover ikke ble gjort;. 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 retrospektiv studie så man at pasienter med KIT exon 9 hadde bedre progresjonsfri overlevelse enn pasienter med KIT exon 11, henholdsvis 12,3 mot 7,0 måneder (209).

Sunitinib finnes i kapselform og gis i dosering 50 mg/daglig i 28 dager, og deretter to ukers pause eller kontinuerlig 37,5 mg daglig.

De alvorligste bivirkningene er hypothyreose, palmart-plantart erytem, hypertensjon og hjertetoksisitet (210). Andre mindre alvorlige bivirkninger er fatigue, mage-tarmsymptomer og hud- og slimhinnesymptomer (211).

Ved progresjon på sunitinib er regorafenib (Stivarga®) etablert som tredjelinjes behandling ved metastatisk GIST. I en studie hvor 199 pasienter ble randomisert til enten regorafenib eller placebo (2:1), var PFS hos de som fikk regorafenib 4,8 måneder, mot 0,9 måneder i placebo gruppen. Det var cross-over i studien slik at OS ikke var forskjellig (208). De vanligste bivirkningene på regorafenib er hypertensjon, hånd-fot syndrom og diaré.

Andre tyrosin kinase-hemmere har vist å ha effekt ved GIST. Disse inkluderer blant annet pazopanib (Votrient®), nilotinib (Tasigna®) og sorafenib (Nexavar®). Disse er ikke godkjente til bruk for GIST. (212–215).

Palliativ strålebehandling skal selvfølgelig også benyttes etter vanlige retningslinjer. Stereotaktisk strålebehandling av sollitære små metastaser, f.eks. i lever kan også være et alternativ (216).

### Anbefaling

- Imatinib 400 mg/daglig anbefales som førstelinje behandling av voksne pasienter med inoperable og/eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST) (**Evidensgrad A**). Sunitinib anbefales som andrelinjes behandling ved metastatisk/inoperabel sykdom (**Evidensgrad A**). Regorafenib anbefales som tredjelinjes behandling (**Evidensgrad A**)
- 3 års adjuvant behandling med imatinib anbefales ved signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon (**Evidensgrad A**). Mutasjonsstatus skal tas hensyn til

## 7.10 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.

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 entiteter.

### 7.10.1 Epidemiologi

I Norden er insidensen av barnekraft 15,83 tilfeller pr 100 000 barn under 15 år, det vil si at det i Norge er 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 (217).

### 7.10.2 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 naboleddene oppstår som regel mye senere. I ca 10 % av tilfellene debuterer osteosarkom som en patologisk fraktur (218).

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 (219).

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 blæreregionen. 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 (220).

### 7.10.3 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.

### 7.10.4 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. NAF/PET-CT benyttes for å kartlegge eventuelle skjelettmetastaser (Se punkt 6.2.6). MR av affisert knokkel, eventuelt 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 (186).

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. NAF/PET-CT 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 (183) og ISG/SSG IV (221).

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 genitourinaltraktus og ved paraspinal tumor. CT kan være et supplement ved spørsmål om subtile bendestruksjoner. Røntgen thorax og CT thorax benyttes for å oppdage lungemetastaser. NAF/PET-CT anbefales benyttet 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 bløtvevssarkomgruppen EpSSG (European paediatric Soft tissue Sarcoma Group). De har laget protokoller for rhabdomyosarkom (222) og non-rhabdomyosarkom (223). Disse protokollene er dessverre ikke offentlig tilgjengelige, men kan fås ved henvendelse til de behandlende avdelingene ved regionsykehusene.

### 7.10.5 Biopsi

Etter at adekvat radiologisk diagnostikk av primærtumor er utført, må tumor biopses for å kunne stille en sikker diagnose. Biopsitilgang må i hvert enkelt tilfelle avtales med kirurgen som på et senere tidspunkt skal operere pasienten. Biopsitaking skjer oftest ultralydveiledet, men kan også skje CT-veiledet. Det er hensiktsmessig å starte med finnålsaspirasjon og fortsette med grov nålsbiopsi 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.

Benmargaspirasjon, 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.

### 7.10.6 Patologi

Henvises til punkt 6.4 patologi hos voksne pasienter.

### 7.10.7 Stadieinndeling

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

### 7.10.8 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 punkt 3.3.

### 7.10.9 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 tilstrebnes i behandlingen av sarkom. (Se punkt 7.1, 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 punkt 7.1.

### 7.10.10 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.

## 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 (222).

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 (223).

## 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 (221).

### 7.10.11 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.

## 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 (223).

Non-rhabdomyosarkom er en svært heterogen gruppe sarkom som består av mer enn 30 ulike entiteter. 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 relativtkjemosensitiv, 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 (223).

### **Bensarkom**

Behandlingen for bensarkom i aldersgruppen under 40 år er den samme for barn og voksne, og de samme behandlingsprotokollene følges (se punkt 7.1.3).

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 punkt 7.9.2 Ewing sarkom) etter at det ble vist at pasienter med dårlig histologisk respons som fikk HMAS hadde like god prognose som pasienter med god histologisk respons (183;224). Ved tilbakefall av Ewing sarkom er det aktuelt med behandling i henhold til rEECur-protokollen (<http://www.euroewing.eu/clinicaltrials/reecur>).

### **7.10.12 Supplerende behandling**

Ved kreftsykdom hos barn tilstrebes en god ernæringsstilstand. 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.

### **7.10.13 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, nøyttropeni og/eller nedsatt allmenntilstand, 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.

#### **7.10.14 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.

#### **Bløtvevssarkom**

Etter avsluttet behandling for rhabdomyosarkom skal det utføres sluttevaluering med klinisk undersøkelse, blodprøver, urinprøve, røntgen thorax og MR/CT/ultral lyd 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, røntgen-thorax og MR/CT/ultral lyd 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 og eventuelt 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 blodtryksmåling, årlig Tanner-nivå, årlig måling av testikkelvolum hos gutter, registrering av tidspunkt for menarche hos jenter og innhenting av informasjon om skoleprestasjoner og atferdsproblemer (222).

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 (223).

#### **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

suspekte funn på røntgen, og skjelettsintigrafi 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 (186).

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, skjelettsintigrafi 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 (183;221).

### **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.

Det anbefales livslang oppfølging med kontroller hvert 2. år når det er mer enn 10 år siden behandlingen ble avsluttet for pasienter som har fått cytostatika.

### **Kirurgi**

Seneffekter etter kirurgisk behandling avhenger av inngrepets lokalisasjon og omfang.

### **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.

### **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.

### 7.10.15 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.

#### 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.

#### 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. ([Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#), og [Nasjonalt faglig retningslinje for palliasjon til barn og unge uavhengig av diagnose](#).)

#### 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.

#### 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 dødssyke barn, er i krise og vil få tilbud om psykologkontakt. De får også tilbud om hjelp til å informere nærmiljøet.

#### 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.

## 7.11 Gynekologisk sarkom

---

### 7.11.1 Epidemiologi

*Insidens:* 1.7 nye tilfeller per 100 000 kvinner per år i Norge (225;226).

Uterine sarkomer utgjør bare 3–4 % av nye tilfeller av kreft i livmoren i Norge (225;226), tilsvarende ca. 25 nye tilfeller årlig.

Etiologien er ukjent. Tidligere strålebehandling utgjør en risikofaktor.

### 7.11.2 Symptomer og funn

Blødningsforstyrrelser forekommer hos en del pasienter (225;227)

- 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 (226;227).

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 (228).
- Tumor i uterusveggen med uskarp avgrensning og/eller innvekst i parametrium bedømt ved ultralyd/CT/MR

### 7.11.3 Bildediagnostikk

Ved mistenkt eller påvist gynekologisk sarkom foretas:

- MR-bekken
- CT thorax og abdomen

### 7.11.4 Biopsi

Fraksjonert abrasio og palpasjon i narkose.

Ultralydveiledet bioply-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.

### 7.11.5 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 to av disse faktorene bør være til stede 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 tynnveggete 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 inndeles i lavgradig og høygradig maligne svulster.

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

Adenosarkom vokser typisk eksofytiske i uterin kaviteten ofte i form av en polypp. 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.

### 7.11.6 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, eventuelt bare som intravaskulær invasjon, hvilket er vanskelig å vurdere preroperativt.

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 (sarkom MDT) 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. Residiver forekommer sjeldent, og kan behandles med en aromatase-hemmer hos de som har en østrogen påvirkelig tumor.

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. Det anbefales derfor fjernelse av begge adneks hos disse kvinnene. Vi akseptereer dog bevarelse av ovariene hos premenopausale kvinner der residiver er sjeldne og kan behandles med en aromatase hemmer hos de som har en østrogen påvirkelig tumor.

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.

### 7.11.7 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. Videre kan bruk av Trabectedin (Yondelis®) eller pazopanib (Votrient®) vurderes. Forventet responsrate er imidlertid lav. (229–231). (Pazopanib er ikke behandlet i NyeMetoder).

### 7.11.8 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.

### 7.11.9 Hormonbehandling

ESS er en hormon sensitiv tumor. Det foreligger flere observasjonsstudier som viser effekt av antiøstrogen behandling og av gestagen behandling (232;233). Ved Radiumhospitalet anvendes antiøstrogen behandling i form av aromatase inhibitorer ved residiv av ESS.

### 7.11.10 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 røntgen thorax. Kontrollen omfatter klinisk undersøkelse med GU og vaginal ultralydundersøkelse. Ved mistanke om residiv i bekkenet tas MR bekken.

### 7.11.11 Senfølger etter behandling

Ettersom behandlingen vesentlig består i kirurgi med fjernelse av uterus og ev. 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.

## 7.12 Sarkom i mamma

Sarkom i mamma forekommer ytterst sjelden og utgjør mindre enn 1 % av all mammacancer og under 5 % av alle bløtvevssarkomer. Malign phyllodestumor og angiosarkom er de største undergruppene. Behandlingen er kirurgisk eksisjon med mikroskopisk fri margin (R0). Prognosen er ikke bedre etter mastektomi enn lokal eksisjon, så sant fri margin oppnås, men tumors størrelse tilsier ofte mastektomi. Sykdommen sprer seg ikke lymfatisk, og aksillær lymfeknudedisseksjon utføres ikke. Det er ingen dokumentert effekt av adjuvant radio- eller kjemoterapi. Postoperativ radioterapi kan vurderes ved R1-reseksjon hvis reeksisjon ikke er aktuelt. Metastaser forekommer hyppigst i lunger, og prognosen er da dårlig.



## Phyllodestumor

Phyllodestumor er en sarkomatoid lesjon bestående av epiteliale- og bindevevselementer 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 phyllodestumor kan morfologisk være vanskelig å skille fra et fibroadenom.

Phyllodestumor har en utpreget lokal residivtendens, og behandlingen for alle typer er komplett kirurgisk eksisjon med mikroskopisk frie marginer. Malign phyllodes utredes, behandles og følges opp som andre sarkomer i mamma.

## Angiosarkom

Angiosarkomer i mamma kan være primære eller sekundære (radioterapi, lymfødem). Risikoen for stråleassosiert angiosarkom etter behandling for brystkreft er under 1 %, og høyeste insidens sees etter 5–10 år. Primært angiosarkom utgår fra endoteliale strukturer i kjertelvevet, mens sekundært angiosarkom oppstår i cutis der tumor infiltrerer diffust, og kan være multifokal. Klinisk kan tilstanden forveksles med eksem og postirradiære forandringer. Sekundært angiosarkom er oftere høygradig enn primært angiosarkom. På grunn av den diffuse utbredelsen av sekundært angiosarkom, kan frie marginer være vanskelig å oppnå, og tidligere radioterapi gjør marginene vanskelige å vurdere mikroskopisk. Omfattende reseksjoner er ofte nødvendig, og rekonstruksjon for huddekning kan komme på tale. Enkelte data tyder på at prognosen ved sekundært angiosarkom forverres ved postoperativ radioterapi.

Se også: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (234).

## 7.13 Supplerende behandling

---

### 7.13.1 Ernæring og sarkombehandling

Kreftsykdom og kreftbehandling gir ofte redusert matlyst og vekttap. En kreftpasient som spiser mindre enn behovet sitt, og som taper vekt, vil tape en større andel muskelmasse enn fettvev i forhold til en frisk person som slanker seg. Dette er uheldig fordi pasienten kan få mindre kapasitet til å metabolisere kjemoterapi og økt toksisitet av behandlingen. Underernæring og muskeltap vil også føre til:

- redusert immunforsvar
- redusert effekt av behandlingen
- redusert sårtilheling etter kirurgi
- redusert subjektiv opplevelse av livskvalitet
- lavere aktivitetsnivå
- redusert overlevelse

De fleste kreftpasienter vil ha behov for ernæringsintervensjon i løpet av behandlingsforløpet og ved progresjon av sykdommen. Det er anslått at 40 % av alle kreftpasienter er i ernæringsmessig risiko (235). For å oppnå best mulig resultat av kreftbehandling og best mulig livskvalitet hos pasienten, er det viktig å gi ernæringsbehandling parallelt med kreftbehandling. Dette er en

del av pasientens rehabilitering og gjennomføres ved et samarbeid mellom lege, klinisk ernæringsfysiolog, sykepleier, hjelpepleier og postvert.

Det finnes ingen universell definisjon på eller diagnostiske kriterier for underernæring. I litteraturen defineres ofte underernæring som en ernærings situasjon hvor utilstrekkelig inntak eller opptak av energi, protein og andre næringsstoffer gir målbare negative effekter på kroppssammensetning, -funksjon og klinisk utfall. Helsedirektoratets «Nasjonale faglige retningslinjer for forebygging og behandling av underernæring» har foreslått at pasienter er underernært hvis de oppfyller minst ett av kriteriene under (236):

- Ufrivillig vekt tap > 10 % siste 3–6 md. eller > 5 % siste 2 md.

- $KMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$  (> 70 år:  $KMI < 20 \text{ kg/m}^2$ )
- $KMI < 20 \text{ kg/m}^2$  (> 70 år:  $KMI < 22 \text{ kg/m}^2$ ) og samtidig ufrivillig vekt tap > 5 % siste 6 md.
- Matinntak < 50 % av beregnet behov siste uke

Regelmessig vurdering av ernæringsstatus er en viktig del av kreftbehandlingen. Hensikten er å identifisere ernæringsmessig risiko og underernæring tidlig, for raskest mulig å iverksette tiltak. Ernæringsstatus hos voksne pasienter kan klassifiseres ved hjelp av Nutrition Risk Score (NRS 2002) eller for en nøyere kartlegging Subjective Global Assessment (SGA). Vurderingen bør også inkludere ernæringsmessig risiko i forhold til behandlingen som skal gis, for eksempel om det er forventet kvalme eller munnsårhet i forbindelse med behandlingen.

Før tiltak settes i gang bør underliggende faktorer til redusert matlyst (kvalme, obstipasjon, dysfagi, smerte, psykososiale faktorer o.s.v) utredes og behandles. Pasienten bør så tilbys næringstett mat, drikke og mellommåltider. Hvis en ikke kommer i mål med dette må man supplere matinntaket med næringsdrikker og eventuelt enteral- og/eller parenteral ernæring. Næringsdrikker og enteral ernæring er å foretrekke dersom mage-tarmkanalen fungerer.

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.

Tommelfingerregel for beregning av energibehov hos kreftpasienter (236;237):

- 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, 1,0–1,5 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. Ernæringsstøtte bør gis per oralt eller enteralt. Hvis ikke dette blir tilstrekkelig må man benytte parenteral ernæringsstøtte (7–10 dager). Ernæring inngår som en del av den perioperative behandlingsplanen, for eksempel når Enhanced Recovery After Surgery, ERAS, følges (238).

Pasienter som har stabil vekt under sykdom og behandling bør ha et variert matinntak med mye frukt, bær, grønnsaker, fisk og grove kornprodukter, i tråd med de offentlige anbefalingene for den generelle befolkningen.

## 7.13.2 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. Den lokale helsetjenesten 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 helsepersonell 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 på forhånd få muntlig og skriftlig informasjon om alle undersøkelser 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.

Helsepersonell 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 informasjonen 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. Hva hver enkelt pasient ønsker å vite vil variere, og dette bør kartlegges. Det må informeres om de akutte bivirkningene, som for eksempel håravfall, kvalme, såre slimhinner og infeksjoner, og også hvilke tiltak pasienten selv kan gjøre for å lindre plagene. Mange av cellegiftene sarkompasienten får gir benmargstoksisitet, og dette medfører ofte infeksjoner mellom kurene. Pasienten bør informeres 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 som 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. I denne fasen har sykepleier, sammen med fysioterapeut, 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 på grunn av de bivirkninger cellegiften gir.

At pasienten uttrykker frustrasjon over ikke å mestre ting som tidligere, er ikke uvanlig. Ved å våge å være til stede også når pasienten viser følelser, og vise aksept overfor individuelle måter å uttrykke seg på, vil helsepersonellet kunne bidra til aksept av mennesket som er rammet, og aktivt være til støtte og hjelp på veien videre. 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 har gjennomgått samme operasjon, for lettere å se mulighetene med de begrensningene man har fått på grunn av operasjonen. Her kan sykepleierne være et viktig bindeledd.

Ungdommer har ofte fokus på aktiviteter, venner, utseende, seksualitet, skolegang og fremtiden. Det samme fokus gjelder selv om ungdommen har 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 det legges 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 dette gjøre det lettere for ungdommen å godta sitt nye kroppsbilde. Et 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 senere i livet.

Rehabilitering av sarkompasienten starter ved diagnosetidspunktet, og er i fokus gjennom hele behandlingsforløpet og videre gjennom kontrollopplegget. Ofte jobber alle profesjoner i team med sarkompasienten, og sykepleier er her en viktig koordinator.

Allmennlege/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 allmennlege/fastlege om mulige senskader man bør være årvåken for.

### **7.13.3 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.

Ved oppstart av behandlingen er det viktig med en kartlegging av risikopasienters (defineres nærmere av lege) fysiske funksjonsnivå. Generelle og spesifikke muskelstyrketester, bevegelighetstester, 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 teamet 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 teamet 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 (239). (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 (240). Etter større kirurgi er det ofte behov for lungefysioterapi inntil lungestatus er tilfredsstillende (241). (Evidensgrad A)

Det er høy risiko for trombose hos kreftpasienter generelt og spesielt for dem som gjennomgår stor kirurgi (242). Dyp venetrombose kan forebygges medikamentelt og/eller ved bruk av antitrombosestrømpe (243). 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 (244). 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 (245).

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 (246) (Evidensgrad A)

### ***Smertes***

Både cellegiften, den ortopediske operasjonen og ev. 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 hjertemuskelatur**

Cellegiften Doxorubicin hører til gruppen antracykliner og virker toksisk på hjertemuskelaturen. 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 sv ert 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 n r pasienten skal øke belastningen.

### ** demer**

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

Se også [www.lymfoedem.no](http://www.lymfoedem.no).

Se også Nasjonalt Handlingsprogram for lymfomer (247).

### **Overføring til primærhelsetjenesten eller rehabiliteringsinstitusjon**

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

(Evidensgrad D)

### **Poliklinisk kontroll (244)**

Ved utskriving f r 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 (246). Trening for palliative pasienter viser positiv effekt både på objektive funksjonsm l og symptomer som fatigue, kvalme og angst samt livskvalitet (248).

Se også Nasjonalt Handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen (249).

## **7.13.4 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. (Se *Veileder om pårørende i helse- og omsorgstjenesten*.)

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 tilrettelegging 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 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 og 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 folketrygdloven kap. 6, [www.nav.no](http://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](http://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 minsteytelse 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](http://www.nav.no).

Statens lånekasse kan gjøre om lån til stipend i inntil 4½ måneder ved sykdom. Informasjon og søknadsskjema finnes på: [www.lanekassen.no](http://www.lanekassen.no).

## 8 OPPFØLGING OG ETTERKONTROLLER

### 8.1 Oppfølging, bivirkninger og etterkontroll

#### 8.1.1 Etterkontroll av sarkom

Oppfølging av pasienter som har vært behandlet for et sarkom har som formål:

- 1 Oppdage tilbakefall av sykdommen (metastaser eller lokalt residiv)
- 2 Kartlegge eventuelle seneffekter etter behandlingen og iverksette nødvendige tiltak

Anbefalt hyppighet og varighet av kontrollene er veiledende. Pasienter kan følges opp med både tettere og sjeldnere kontroller basert på individuell vurdering.

Kontrollene etter behandling for sarkom utføres primært ved et sarkomsenter på grunn av krav til spesiell radiologisk, ortopedisk og onkologisk kompetanse, samt fortløpende nøyaktig oppdatering av kvalitetsregisteret. I enkelte tilfeller (for eksempel på grunn av alder, geografisk avstand eller pasientens mobilitet), vil kontrollene helt eller delvis kunne overføres til pasientens lokalsykehus eller fastlege. Dette forutsetter at oppfølgingsnotater sendes det aktuelle sarkomsenter. Det ansees også formålstjenlig å samarbeide med lokale onkologiske og kirurgiske avdelinger slik at kompetansen heves og samarbeidet vektlegges.

Pasienter som har fått kompliserte ortopediske rekonstruksjoner (for eksempel endoprotoser), trenger langvarig –, i noen tilfeller livslang – oppfølging.

#### 8.1.2 Bløtvevssarkom i ekstremiteter og trunkus

##### Lavgradig maligne bløtvevssarkom

Antall kontroller per år:

- Hver 6. måned 1–5 år.
- Årlig i 6–10 år (individuell vurdering)

Undersøkelser:

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

##### Høygradig maligne bløtvevssarkom

Ved høygradig maligne bløtvevssarkomer 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 år
- Hver 4. måned i 2–3 år
- Hver 6. måned 4–5 år
- Årlig i 6–10 år

Undersøkelser:

- Klinisk undersøkelse, spesielt av primærtumorområdet
- Røntgen thorax, eventuelt MR av primærtumorområdet
- CT thorax ved usikre eller metastasesuspekterte funn på røntgen thorax
- 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 (hjerterefunksjonsundersøkelse), etter 1 og 10 år etter behandling.

### **8.1.3 Bensarkom**

#### **Lavgradig maligne bensarkom**

Antall kontroller per år:

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

Undersøkelser:

- Klinisk undersøkelse, spesielt av primærtumorområdet
- Røntgen thorax, røntgen av primærtumorområdet med ev. MR
- CT thorax ved usikre eller metastasesuspekterte funn ved røntgen thorax

#### **Høygradig maligne bensarkom**

Antall kontroller per år:

- Hver 3. måned i 1 år
- Hver 4. måned 2–3 år
- Hver 6. måned 4–5 år
- Årlig i 6–10 år

Undersøkelser:

- Blodprøver inkludert elektrolytter, lever og nyrefunksjon ved hver kontroll
- Klinisk undersøkelse, spesielt av primærtumorområdet
- Røntgen thorax, eventuelt røntgen av primærtumorområdet
- CT thorax ved usikre eller metastasesuspekterte funn på røntgen thorax
- MR eller PET 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 (hjertefunksjonsundersøkelse) etter 1, 5 og 10 år.

#### **8.1.4 Abdominale sarkom inkl. gynekologiske sarkom**

Opererte pasienter kontrolleres med klinisk undersøkelse, Røntgen. evt. CT-thorax og CTabdomen/bekken.

*Høygradig sarkom:* Hver 6. måned i 5 år, deretter årlig i ytterligere 5 år.

*Lavgradig sarkom:* Første kontroll etter 6 måneder, deretter årlig i 5–10 år. Intervallene kan vurderes økt til 2 år (250).

*GIST (251;252):*

GIST med meget lav risiko: Ingen kontroll

GIST med lav risiko i ventrikkel: Ingen kontroll

GIST med lav (unntatt ventrikkel), intermedier og høy risiko: Hver 6. måned i 5 år.

**NB!** Etter adjuvant imatinib følges pasientene hver 4–6 mnd. i 5 år etter avsluttet behandling.

## **8.2 Seneffekter**

### **8.2.1 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  $\geq 4$  timer) av doxorubicin.

**Infertilitet** hos menn er en vanlig komplikasjon, spesielt på bakgrunn av de akkumulerte doser av ifosamid, 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. Alle kvinner som risikerer tap av fertilitet tilbys utredning for fertilitetsbevarende tiltak (som for eksempel nedfrysning av egg eller eggstokkvev). Hvis behandling er aktuelt, må metode velges i samarbeid med reproduksjonsmedisiner, fordi det er en rekke vurderingsmomenter som må tas

hensyn til, slik som alder, ovarialreserver, samlivsform, tidligere graviditeter, risiko for fertilitetstap, mulighet for svangerskap etter behandling, mv.

**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.

### ***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. 3.4, Stråleindusert sarkom.)

## **8.2.2 Generelt om seneffekter**

I 2017 ga Helsedirektoratet ut rapporten [Seneffekter etter kreftbehandling. Faglige råd](#). Målgruppen for rapporten er klinikere og annet helsepersonell som er i kontakt med kreftpasienter, og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Rapporten har kapitler om sekundær kreft, kardiovaskulære seneffekter, pulmonale seneffekter, hormonforstyrrelser etter kreftbehandling, seksualitet etter kreftbehandling, kognitive problemer, fatigue, langtidsbivirkninger etter behandling av hjernesvulst, psykososiale forhold, tann- og munnhuleproblemer, og spesielle forhold etter kreftbehandling hos barn.

Det planlegges også en oppdatert og utvidet rapport med flere nye temaer utgitt i 2018.

Det er særlig viktig at fastleger, som skal følge opp pasienter som er skrevet ut fra spesialisthelsetjenesten, er oppmerksomme på risikoen for seneffekter etter kreftbehandling, og at disse kan debutere lenge etter avsluttet behandling.

## 9 BEHANDLING AV METASTASERENDE SYKDOM / LIVSFORLENGENDE OG PALLIATIV BEHANDLING

### 9.1 Kirurgi

---

#### 9.1.1 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.

#### 9.1.2 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.

#### 9.1.3 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.

### 9.2 Strålebehandling

---

Se punkt 7.5.

### 9.3 Medikamentell behandling

---

#### 9.3.1 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 (253).

Ved metastatisk sykdom er 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](http://www.ssg-org.net)) (254). Kombinasjon doxorubicin/ifosfamid og/eller dakarbazin 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/dacarbazin (255). Toksisiteten 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 uddifferensiert pleomorft sarkom (tidligere MFH), vil man oftere velge kombinasjonsbehandling med doxorubicin og ifosfamid (256). Ved angiosarkom er taxaner mulig alternativ, også som andre linjes kjemoterapi (Evidensgrad B) (257).

Trabectedin (Yondelis®) 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 > 6mnd (objektiv respons + stabil sykdom) hos ca. 50 % (258). Publiserte data og erfaringer i Skandinavia har vist at medikamentet har høyest responsrate ved liposarkomer, spesielt de myxoide, og leiomyosarkomer (259).

Medikamentet er lite benmargstoksisk, ikke nyre- eller hjertetoksisk, og gir sjelden hårtap. Hyppigste bivirkninger er forbigående levertransaminasestigning og moderat myelosuppresjon.

Trabectedin (Yondelis®) kan anvendes som andrelinjes 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).

Gemcitabine og docetaxel er vist å ha effekt ved flere histologiske undergrupper, spesielt ved leiomyosarkom, og kombinasjonsbehandling er mer effektivt enn gemcitabin alene (Evidensgrad B) (260). Gemcitabin og docetaxel er nylig sammenlignet med monoterapi doxorubicin i første linje i en randomisert studie som inkluderte de vanligste histologiske subtypene (261). Det var ingen forskjell i progresjonsfri overlevelse eller totaloverlevelse, og heller ingen signifikant forskjell i toksisitet eller rapportert livskvalitet. Basert på tidligere ikke-randomiserte data har man antatt at pasienter med leiomyosarkomer har større nytte av gemcitabinbasert behandling, men det var i denne studien ingen signifikant forskjell mellom de histologiske undergruppene i subgruppeanalyser. Gemcitabin/docetaxel ansees som et alternativt førstelinjes regime (Evidensgrad A), men fordi doxorubicin er enklere å administrere (færre oppmøter og kortere tid), og billigere, vil det naturlige førstevalget fortsatt vanligvis være doxorubicin.

Pazopanib (Votrient®) er en multitarget tyrokinkinasehemmer som er 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 (262), 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 (231). (Evidensgrad A). Medikamentet finnes kun i tablettform, og anbefalt daglig dose er 800 mg, 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.

Bruk av nyere medikamenter – som pazopanib eller trabectedin ved bløtvevssarkomer – skal foregå i nært samarbeid med regionalt sarkomsenter. (Pazopanib er ikke behandlet i NyeMetoder).

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 Kollmansberger (263). Medikamentet tolereres vanligvis godt.

En randomisert fase II studie har vist at tillegg av PDGFRA-antistoffet olaratumab i kombinasjon med doxorubicin ved metastatisk eller avansert, inoperabelt bløtvevssarkom resulterte i nesten 12 måneder forlenget median totaloverlevelse (264). Olaratumab (Lartruvo) har vært til behandling i NyeMetoder. Beslutningsforum konkluderte 26.02.18 med følgende: *"Olaratumab (Lartruvo) i kombinasjon med doxorubicin innføres ikke til behandling av avansert bløtvevssarkom"*.

En nylig publisert randomisert fase III studie har sammenlignet effekten av tubulinhemmeren eribulin med dakarbazin hos pasienter med leiomyosarkom og liposarkom som tidligere har fått antracyklinbasert kjemoterapi (265;266). Eribulin var assosiert med lenger progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse hos pasienter med liposarkom, men ikke leiomyosarkom. Medikamentet er basert på denne studien godkjent i Norge for pasienter med inoperabelt liposarkom som tidligere har fått antrasyklinholdig behandling. Eribulin er til vurdering i NyeMetoder.

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 4.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://ctep.cancer.gov/>).

Individuelle hensyn som pasientens almenntilstand, alder, histologisk undergruppe, tidligere organotoksisitet og 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. Hos pasienter ved metastatisk bløtvevssarkom er standard behandling antracyklin-basert kjemoterapi (Evidensgrad A). Gemcitabin og docetaxel er et

alternativt regime i første linje (**Evidensgrad A**). Kombinasjonskurer gir kun marginal økning i tumorrespons sammenlignet med doxorubin monoterapi, med større risiko for bivirkninger og ingen effekt på levetid.

- Alternative regimer i andre- og tredjelinje er gemcitabin/docetaxel (dersom det ikke er gitt i første linje), trabectedin og pazopanib (**Evidensgrad A, B**). (Pazopanib er ikke behandlet i NyeMetoder). Antrycyklinbasert behandling er aktuelt i andre linje dersom det ikke er gitt i første linje (**Evidensgrad B**). Histologisk subtype bør tillegges vekt i valg av regime fordi det er ulike responsrater ved enkelte undergrupper. 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

### 9.3.2 Osteosarkom

Ved primær metastatisk sykdom, eller ved tilbakefall, kan det legges kurativ målsetting på behandlingen ved resektabel sykdom (267) (**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 lungereeksjoner). Kjemoterapi med perifer stamcellestøtte (HMAS) har vært utprøvd for pasienter med metastaser på diagnosetidspunktet (protokoll ISG/SSG II) (268), men resultatene var ikke bedre enn konvensjonell behandling (269). 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 (267) (**Evidensgrad B**).

#### Anbefaling

- Det er ingen enighet internasjonalt om hvilke regimer som er mest effektive ved ikke-resektabel sykdom etter gjennomført primærbehandling, og det finnes ingen randomiserte studier. Aktuelle regimer er gemcitabin/docetaxel (**Evidensgrad C**; (270)), ifosfamidbasert behandling dersom dette ikke er gitt (**Evidensgrad B**; (271)), karboplatin/etoposid (**Evidensgrad B**; (272)) og pazopanib (**Evidensgrad C**; (273)). (Pazopanib er ikke behandlet i NyeMetoder).

### 9.3.3 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.

#### Anbefaling

- Ved residiv etter gjennomført primærbehandling og ikke-resektabel sykdom er det ingen etablert standard. Vi anbefaler at pasienten vurderes for inklusjon i den

pågående rEECur-studien som randomiserer mellom ifosfamid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin/docetaxel og irinotekan/temozolomid (193;267).

# UTGÅTT

# 10 METODE OG PROSESS FOR UTARBEIDELSE AV RETNINGSLINJENE

## 10.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

---

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (118) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester § 12-5 (119) fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som akseptert grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

## 10.2 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 tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens, som er det nivået 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 arbeidet faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere.

I førsteutgaven av dette retningslinjearbeidet samarbeidet arbeidsgruppen og Kunnskapscenteret på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

- I en tidlig fase av arbeidet avklarte arbeidsgruppen hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom.
- Kunnskapscenteret samarbeidet med arbeidsgruppen ved å gjennomgå daværende faglige anbefalinger med hensyn til metode, og hvilket kunnskapsgrunnlag disse var basert på. • Arbeidsgruppen vurderte, i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapscenteret, hvilke områder det var behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapscenteret.
- Kunnskapscenteret identifiserte og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til faggruppen, ved søk på følgende nettsteder:

Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>

NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/>

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://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick>

Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/>

Det ble også gjort litteratursøk etter primærstudier i PubMed og Medline.

## 10.3 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 og case studier	Nivå 3	C
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, kjønn, etikk, osv). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

For å indikere kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene, er det brukt gradering A–D. En anbefaling som er anført med D behøver derfor ikke å være en svakere anbefaling enn en som er anført A, B eller C. Det hen speiler kun til kunnskapsgrunnlaget anbefalingen er basert på. I enkelte sammenhenger vil klinisk erfaring og gjeldende praksis være et godt grunnlag for anbefalingen. I andre sammenhenger er det uttrykk for at det ikke finnes tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for anbefalingen, selv om det hadde vært ønskelig.

## 10.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009* (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft – Nasjonal kreftstrategi 2013–2017*. 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 har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet rettet en henvendelse til Norsk Sarkomgruppe og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt 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, i henhold til tidligere Oppdragsdokument fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Helsedirektoratet og daværende Kunnskapscenteret (nå en del av Folkehelseinstituttet), ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen et høringsutkast som ble sendt på høring til RHFene, Den norske legeforening, Kreftforeningen og Norsk sarkomgruppe. Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helsedirektoratet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet.

Endelig førsteutgave ble ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet i juni 2012.

Den første utgaven av nasjonale retningslinjene for sarkom ble skrevet av en arbeidsgruppe med representanter fra Norsk sarkomgruppe, samt andre relevant fagpersoner. Arbeidsgruppen besto 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 bløtvevsvulster, Haukeland universitetssykehus
- Nina Jebsen (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 (sekretær), Kompetansesenter for sarkom, Radiumhospitalet
- Lene Juvet (forsker), Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

## 10.5 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.

## 10.6 Ressursmessige konsekvenser

---

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

## 10.7 Oppdatering av retningslinjene

---

Retningslinjen fra 2012 ble gjennomgått og oppdatert av samme arbeidsgruppe, og ny oppdatert utgave forelå i mars 2015.

Utgaven fra 2015 er gjennomgått og oppdatert (2017/2018) av følgende fagpersoner:

- Olga Zaikova (leder) – ortoped
- Kjetil Boye – onkolog
- Kirsten Sundby Hall – onkolog
- Ingeborg Taksdal – radiolog
- Bodil Bjerkhagen – patolog
- Nina Jebesen – onkolog
- Toto Hølmebakk – gastrokirurg
- Ayca M. Løndalen – nukleærmedisiner
- Heidi Glosli – barneonkolog
- Tone Skeie-Jensen – gynekologisk sarkom



I tillegg har det vært fagpersoner som har gitt faglige bidrag til oppdateringen:

#### ***Fra OUS***

- Stephan Stoldt – gastrokirurg
- Jan Peter Poulsen – onkolog
- Øyvind Bruland – onkolog
- Charlott Maria Våde – sykepleier
- Merethe Lia Johansen – fysioterapeut
- Marit Gudim – sosionom
- Hege Thorsrud – Klinisk ernæringsfysiolog
- Trine Thoresen – sekretær

#### ***Fra Haukeland universitetssykehus***

- Hans Kristian Haugland – patolog
- Clement Trovik – ortoped
- Svein Halvorsen – radiolog

#### ***Fra St Olavs hospital***

- Heidi Knobel – onkolog
- Trond Viset – patolog
- Annja Viset – radiolog

#### ***Fra Universitetssykehuset i Nord-Norge***

- Vidar Isaksen – patolog
- Eivind Smeland – onkolog

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Oppdateringen skal utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHFene og Helsedirektoratet. Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeidet med oppdatering av handlingsprogrammet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på [helsedirektoratet.no](https://helsedirektoratet.no) og [helsebiblioteket.no](https://helsebiblioteket.no) (webversjon).

# 11 ADDENDUM

## Detaljer om Isolated limb perfusjon (ILP)

### 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 liggeres
- 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 avsluttes på grunn av økt risiko for systemisk toksisitet

### Avslutning av ILP

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

### Oppfølging

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 bevegelighet
IV	Omfattende epidermilyse og/eller synlig skade på dyptliggende vev, som fører til funksjonsbegrensning, truende eller åpenbart kompartementielt syndrom
V	Reaksjon som nødvendiggjør amputasjon

- 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.

Nervetoksisk 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 retablert.

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.

## 12 REFERANSER

- 1 Trovik C, Bauer HCF, Styring E, Sundby Hall K, Vult Von Steyern F, Eriksson S, et al. The Scandinavian Sarcoma Group Central Register: 6,000 patients after 25 years of monitoring of referral and treatment of extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma. *Acta Orthop* 2017;88(3):341–7.
- 2 Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103(4):821–9.
- 3 Berner K, Johannesen TB, Berner A, Haugland HK, Bjerkehagen B, Bøhler PJ, et al. Time-trends on incidence and survival in a nationwide and unselected cohort of patients with skeletal osteosarcoma. *Acta Oncol* 2015;54(1):25–33.
- 4 Zaikova O, Sundby Hall K, Styring E, Eriksson M, Trovik CS, Bergh P, et al. Referral patterns, treatment and outcome of high-grade malignant bone sarcoma in Scandinavia—SSG Central Register 25 years' experience. *J Surg Oncol* 2015;112(8):853–60.
- 5 Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 2003;97(10):2588–96.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Kinge B, Tranheim RS, Eide NA. Retinoblastom—arvelig øyekreft hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004;124(2):183–5.
- 9 Smith LM, Donaldson SS. Incidence and management of secondary malignancies in patients with retinoblastoma and Ewing's sarcoma. *Oncology (Williston Park)* 1991;5(5):135–41; discussion 42.
- 10 Moppett J, Oakhill A, Duncan AW. Second malignancies in children: the usual suspects? *Eur J Radiol* 2001;38(3):235–48.
- 11 Andreassen A, Øyjord T, Hovig E, Holm R, Flørenes VA, Nesland JM, et al. p53 abnormalities in different subtypes of human sarcomas. *Cancer Res* 1993;53(3):468–71.
- 12 Hung J, Anderson R. p53: functions, mutations and sarcomas. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997;273:68–73.
- 13 Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747–52.
- 14 Thoresen SO. Li-Fraumeni-syndromet og p53-genet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992;112(7):887–9.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.

- 18 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.
- 19 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.
- 20 Weiss SW, Enzinger FM, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 4. utg. St. Louis: Mosby; 2001.
- 21 Haibach H, Farrell C, Dittrich FJ. Neoplasms arising in Paget's disease of bone: a study of 82 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83(5):594–600.
- 22 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.
- 23 Liu J, Hudkins PG, Swee RG, Unni KK. Bone sarcomas associated with Ollier's disease. *Cancer* 1987;59(7):1376–85.
- 24 Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, Wroble RR, Millar EA, Bonfiglio M. The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(2):269–74.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* 1971;28(5):1087–99.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, Farley DR, Donohue JH. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg* 2002;184(4):356–8.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.

- 38 Huvos AG, Sundaresan N, Bretsky SS, Butler A. Osteogenic sarcoma of the skull. A clinicopathologic study of 19 patients. *Cancer* 1985;56(5):1214–21.
- 39 Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2016;6:20.
- 40 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.
- 41 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.
- 42 Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ* 1998;317(7151):93–4.
- 43 Bhangu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should soft tissue sarcomas be treated at a specialist centre? *Sarcoma* 2004;8(1):1–6.
- 44 Kransdorf MJ, Murphey MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):575–87.
- 45 Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of soft tissue tumors. 2. utg. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 Grimer RJ, Sneath RS. Diagnosing malignant bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72(5):754–6.
- 50 Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(5):667–74.
- 51 Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, Grimer R, Judson I, Morland B, et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2016;6:7.
- 52 Miller TT. Bone tumors and tumorlike conditions: analysis with conventional radiography. *Radiology* 2008;246(3):662–74.
- 53 Moser RP, Jr., Madewell JE. An approach to primary bone tumors. *Radiol Clin North Am* 1987;25(6):1049–93.
- 54 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.
- 55 Dyrop HB, Vedsted P, Safwat A, Maretty-Nielsen K, Hansen BH, Jørgensen PH, et al. Alarm symptoms of soft-tissue and bone sarcoma in patients referred to a specialist center. *Acta Orthop* 2014;85(6):657–62.
- 56 Salunke AA, Chen Y, Tan JH, Chen X, Khin LW, Puhaindran ME. Does a pathological fracture affect the prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities? : a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J* 2014;96-B(10):1396–403.
- 57 Gielen JL, De Schepper AM, Vanhoenacker F, Parizel PM, Wang XL, Sciort 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.
- 58 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.

- 59 Weatherall PT. Benign and malignant masses. MR imaging differentiation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3(4):669–94.
- 60 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.
- 61 Coates M. Ultrasound and soft-tissue mass lesions--a note of caution. *N Z Med J* 2003;116(1187):U706.
- 62 Beggs I. Ultrasound of soft tissue masses. *Imaging* 2002;14(3):202–8.
- 63 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.
- 64 Kransdorf MJ. Society of skeletal radiology 2008 annual meeting. *Skeletal Radiol* 2009;38(1):97–100.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 Becher S, Oskouei S. PET Imaging in Sarcoma. *Orthop Clin North Am* 2015;46(3):409–15, xi.
- 68 Kubo T, Furuta T, Johan MP, Ochi M. Prognostic significance of (18)F-FDG PET at diagnosis in patients with soft tissue sarcoma and bone sarcoma; systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;58:104–11.
- 69 Li YJ, Dai YL, Cheng YS, Zhang WB, Tu CQ. Positron emission tomography (18)F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with bone and soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(8):1103–14.
- 70 Chen L, Wu X, Ma X, Guo L, Zhu C, Li Q. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT-based functional parameters in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine* 2017;96(6):e5913.
- 71 Palmerini E, Colangeli M, Nanni C, Fanti S, Marchesi E, Paioli A, et al. The role of FDG PET/CT in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for localized bone sarcomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(2):215–23.
- 72 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.
- 73 Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickerson M. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2012;2012: 960194.
- 74 Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS, Bruckner JD, Conrad EU, 3rd, et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103(2):339–48.
- 75 Quak E, van de Luijtgarden AC, de Geus-Oei LF, van der Graaf WT, Oyen WJ. Clinical applications of positron emission tomography in sarcoma management. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(2):195–204.
- 76 Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5435–41.
- 77 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.
- 78 Eary JF, Conrad EU. Imaging in sarcoma. *J Nucl Med* 2011;52(12):1903–13.
- 79 Quartuccio N, Fox J, Kuk D, Wexler LH, Baldari S, Cistaro A, et al. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(1):153–60.



- 80 Garner HW, Kransdorf MJ, Peterson JJ. Posttherapy imaging of musculoskeletal neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1307–23, vii.
- 81 Iagaru A, Mittra E, Dick DW, Gambhir SS. Prospective evaluation of (99m)Tc MDP scintigraphy, (18)F NaF PET/CT, and (18)F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. *Mol Imaging Biol* 2012;14(2):252–9.
- 82 Iagaru A, Mittra E, Mosci C, Dick DW, Sathekge M, Prakash V, et al. Combined 18F-fluoride and 18FFDG PET/CT scanning for evaluation of malignancy: results of an international multicenter trial. *J Nucl Med* 2013;54(2):176–83.
- 83 Mosci C, Iagaru A. (18)F NaF PET/CT in the Assessment of Malignant Bone Disease. *PET Clin* 2012;7(3):263–74.
- 84 Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2856–63.
- 85 Benz MR, Czernin J, Tap WD, Eckardt JJ, Seeger LL, Allen-Auerbach MS, et al. FDG-PET/CT Imaging Predicts Histopathologic Treatment Responses after Neoadjuvant Therapy in Adult Primary Bone Sarcomas. *Sarcoma* 2010;2010: 143540.
- 86 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.
- 87 Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. *Radiol Clin North Am* 2011;49(4):749–65, vi-vii.
- 88 Fuglø HM, Jørgensen 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.
- 89 Iagaru A, Mosci C, Dick DW, Sathekge M, Lapa P, de Lima JM, et al. Combined 18F-fluoride and 18FFDG PET/CT: a response based on actual data from prospective studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(12):1922–4.
- 90 Jackson T, Mosci C, von Eyben R, Mittra E, Ganjoo K, Biswal S, et al. Combined 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Sarcoma Patients. *Clin Nucl Med* 2015;40(9):720–4.
- 91 Esmo European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii100–9.
- 92 Fletcher CDM, Krishnan Unni K, Mertens F, red. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. 4. utg. Lyon: IARC Press; 2002. World Health Organization classification of tumours.
- 93 Weiss SW, Enzinger FM, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5. utg. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.
- 94 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.
- 95 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.
- 96 Angervall L, Kindblom LG. Principles for pathologic-anatomic diagnosis and classification of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(289):9–18.
- 97 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.
- 98 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002;10(2):81–9.
- 99 Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki 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.

- 100 Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002;94(9):2511–6.
- 101 College of American Pathologists [nettside]. Northfield, IL: CAP [oppdatert 2012; lest 2012]. Tilgjengelig fra: [www.cap.org](http://www.cap.org)
- 102 Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):106–20.
- 103 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.
- 104 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.
- 105 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.
- 106 le Grange F, Cassoni AM, Seddon BM. Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4):394–401.
- 107 Eggermont AM, de Wilt JH, ten Hagen TL. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003;4(7):429–37.
- 108 Smith HG, Cartwright J, Wilkinson MJ, Strauss DC, Thomas JM, Hayes AJ. Isolated Limb Perfusion with Melphalan and Tumour Necrosis Factor alpha for In-Transit Melanoma and Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22 Suppl 3:S356–61.
- 109 Gerbers JG, Stevens M, Ploegmakers JJ, Bulstra SK, Jutte PC. Computer-assisted surgery in orthopedic oncology. *Acta Orthop* 2014;85(6):663–9.
- 110 Igarashi K, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Kimura H, et al. The long-term outcome following the use of frozen autograft treated with liquid nitrogen in the management of bone and soft-tissue sarcomas. *Bone Joint J* 2014;96-B(4):555–61.
- 111 Higuchi T, Yamamoto N, Nishida H, Hayashi K, Takeuchi A, Kimura H, et al. Knee joint preservation surgery in osteosarcoma using tumour-bearing bone treated with liquid nitrogen. *Int Orthop* 2017;Jun 1 [Epub ahead of print].
- 112 Wafa H, Grimer RJ, Reddy K, Jeys L, Abudu A, Carter SR, et al. Retrospective evaluation of the incidence of early periprosthetic infection with silver-treated endoprostheses in high-risk patients: case-control study. *Bone Joint J* 2015;97-B(2):252–7.
- 113 Schmidt-Braekling T, Streitbuenger A, Gosheger G, Boettner F, Nottrott M, Ahrens H, et al. Silvercoated megaprotheses: review of the literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27(4):483–9.
- 114 Harges J, von Eiff C, Streitbuenger A, Balke M, Budny T, Henrichs MP, et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol* 2010;101(5):389–95.
- 115 Pisters PWT. Retroperitoneal sarcomas. I: Pollock RE, red. *Soft tissue sarcomas*. Hamilton: Decker; 2002. s. 180–8.
- 116 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.
- 117 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.
- 118 Sæter G, Helgerud P, Talle K. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. The Norwegian Radium hospital (NRH) experience. Presentasjon på SSG 20th anniversary meeting; Oslo 1999.

- 119 Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, Cardona DM, Kirsch DG, Peterson BL, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016;17(7):966–75.
- 120 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.
- 121 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.
- 122 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.
- 123 Karakousis CP, Velez AF, Gerstenbluth R, Driscoll DL. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1996;3(2):150–8.
- 124 Gronchi A, Casali PG, Fiore M, Mariani L, Lo Vullo S, 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.
- 125 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.
- 126 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.
- 127 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.
- 128 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/SSGXVIIVersion2\\_2008.doc.pdf](http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSGXVIIVersion2_2008.doc.pdf)
- 129 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.
- 130 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.
- 131 Chaudhry UI, DeMatteo RP. Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(1):79–96.
- 132 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.
- 133 Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjunctive imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009;99(1):42–7.
- 134 Bednarski BK, Araujo DM, Yi M, Torres KE, Lazar A, Trent JC, et al. Analysis of prognostic factors impacting oncologic outcomes after neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2499–505.
- 135 Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, Gelderblom H, Sleijfer S, Hartgrink HH, et al. Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(2):150–5.

- 136 Al-Absi E, Farrokhhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, et al. A systematic review and metaanalysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1367–74.
- 137 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.
- 138 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.
- 139 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.
- 140 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.
- 141 Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):852–9.
- 142 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.
- 143 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.
- 144 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.
- 145 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.
- 146 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.
- 147 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.
- 148 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.
- 149 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>
- 150 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.
- 151 Jian BJ, Bloch OG, Yang I, Han SJ, Aranda D, Tihan T, et al. Adjuvant radiation therapy and chordoma subtype are associated with a lower tumor recurrence rate of cranial chordoma. *J Neurooncol* 2010;98(1):101–8.
- 152 Demizu Y, Jin D, Sulaiman NS, Nagano F, Terashima K, Tokumaru S, et al. Particle Therapy Using Protons or Carbon Ions for Unresectable or Incompletely Resected Bone and Soft Tissue Sarcomas of the Pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):367–74.
- 153 Uhl M, Edler L, Jensen AD, Habl G, Oelmann J, Röder F, et al. Randomized phase II trial of hypofractionated proton versus carbon ion radiation therapy in patients with sacrococcygeal chordoma—the ISAC trial protocol. *Radiat Oncol* 2014;9:100.

- 154 Jebsen NL, Bruland ØS, 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.
- 155 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.
- 156 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.
- 157 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.
- 158 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.
- 159 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.
- 160 Trovik LH, Ovrebo K, Almquist M, Haugland HK, Rissler P, Eide J, et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients. *Acta Oncol* 2014;53(9):1165–72.
- 161 Koontz BF, Clough RW, Halperin EC. Palliative radiation therapy for metastatic Ewing sarcoma. *Cancer* 2006;106(8):1790–3.
- 162 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.
- 163 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.
- 164 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.
- 165 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.
- 166 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.
- 167 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.
- 168 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.
- 169 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.

- 170 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.
- 171 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.
- 172 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.
- 173 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.
- 174 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.
- 175 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.
- 176 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.
- 177 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.
- 178 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.
- 179 Issels R, Lindner LH. Regional hyperthermia for high-risk soft tissue sarcoma treatment: present status and next questions. *Curr Opin Oncol* 2016;28(5):447–52.
- 180 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.
- 181 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.
- 182 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/VPverksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSG%20XX%20June%202007.pdf>
- 183 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/ISGSSG31999.pdf>
- 184 Smeland S, Müller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Björk 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.
- 185 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.

- 186 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](http://www.ctu.mrc.ac.uk/euramos/euramos_i_trial.asp)
- 187 Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1396–408.
- 188 Strander H, Bauer HC, Brosjö 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.
- 189 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.
- 190 Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2279–87.
- 191 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.
- 192 Scandinavian Sarcoma Group, Oncologic Center Lund. 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>
- 193 Paulussen M, Bielack S, Jurgens H, Casali PG, ESMO Guidelines Working Group. Ewing’s sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:140–2.
- 194 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.
- 195 Whelan J, Le Deley M-C, Dirksen U, Judson IR, Hawkins DS, Van Den Berg H, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-EWING 99-R2 randomized trial (EE99R2Loc). *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):11000.
- 196 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.
- 197 The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii102-iii112.
- 198 The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii21-iii6.
- 199 Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, 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.

- 200 Hompland I, Bruland OS, Holmebakk T, Poulsen JP, Stoldt S, Hall KS, et al. Prediction of long-term survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor: analysis of a large, single-institution cohort. *Acta Oncol* 2017;May 30 [Epub ahead of print].
- 201 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.
- 202 Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, 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.
- 203 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.
- 204 Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hartmann JT, Pink D, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(3):244–50.
- 205 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411–9.
- 206 Joensuu H. Adjuvant treatment of GIST: patient selection and treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(6):351–8.
- 207 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.
- 208 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.
- 209 Reichardt P, Demetri GD, Gelderblom H, Rutkowski P, Im SA, Gupta S, et al. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. *BMC Cancer* 2016;16:22.
- 210 Chu TF, Rupnick A, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370(9604):2011–9.
- 211 Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7(1):11–9.
- 212 Mir O, Cropet C, Toulmonde M, Cesne AL, Molimard M, Bompas E, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):632–41.
- 213 Ferraro D, Zalcberg J. Regorafenib in gastrointestinal stromal tumors: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(5):222–8.
- 214 Joensuu H, Eriksson M, Collan J, Balk MH, Leyvraz S, Montemurro M. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: A prospective study. *Radiother Oncol* 2015;116(2):233–8.
- 215 Garcia del Muro X. Nilotinib, imatinib, and GIST therapy. *Lancet Oncol* 2015;16(5):483–4.
- 216 Goodman KA, Kavanagh BD. Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastases. *Semin Radiat Oncol* 2017;27(3):240–6.
- 217 Childhood cancer in the nordic countries. Report from NOPHO annual meeting in Lindköping. Lindköping: Nordic society of pediatric haematology and oncology (NOPHO); 2008.



- 218 Kager L, Zoubek A, Potschger 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.
- 219 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.
- 220 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.
- 221 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/ISGSSGIV1999.pdf>
- 222 EpSSG RMS 2005: a protocol for non metastatic rhabdomyosarcoma [nettdokument]. Padua, Italy: European paediatric soft tissue sarcoma study group [oppdatert 2005; lest mai 2012]. Tilgjengelig fra: [http://epssg.cineca.org/clinical\\_trials.htm](http://epssg.cineca.org/clinical_trials.htm)
- 223 EpSSG NRSTS 2005: a protocol for localised non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas [nettdokument]. Padua, Italy: European paediatric soft tissue sarcoma study group [oppdatert 2005; lest mai 2012]. Tilgjengelig fra: [http://epssg.cineca.org/clinical\\_trials.htm](http://epssg.cineca.org/clinical_trials.htm)
- 224 Ferrari S, Sundby Hall K, 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.
- 225 Abeler VM, Røyne 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.
- 226 McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 2002;55(5):321–5.
- 227 Nordal RR. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: an epidemiological and clinicopathological study [doktorgrad]. Oslo: Faculty of Medicine, University of Oslo; 1998.
- 228 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.
- 229 Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(8):786–93.
- 230 Monk BJ, Blessing JA, Street DG, Muller CY, Burke JJ, Hensley ML. A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):48–52.
- 231 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.
- 232 Dahhan T, Fons G, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144(1):80–4.
- 233 Nakayama K, Ishikawa M, Nagai Y, Yaegashi N, Aoki Y, Miyazaki K. Prolonged long-term survival of low-grade endometrial stromal sarcoma patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate. *Int J Clin Oncol* 2010;15(2):179–83.
- 234 Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 4. utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2007. IS-2201. Tilgjengelig fra:

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-fordiagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft>

- 235 Tangvik RJ, Tell GS, Guttormsen AB, Eisman JA, Henriksen A, Nilsen RM, et al. Nutritional risk profile in a university hospital population. *Clin Nutr* 2015;34(4):705–11.
- 236 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-ogbehandling-av-underernering/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-ogbehandling-av-underernering.PDF>
- 237 Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11–48.
- 238 Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS()) Society recommendations. *World J Surg* 2013;37(2):259–84.
- 239 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.
- 240 Prasad SA, Pryor JA, red. *Physiotherapy for respiratory and cardiac problems: adults and paediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
- 241 Hough A. *Physiotherapy in respiratory care: an evidence-based approach to respiratory and cardiac management*. Cheltenham: Trans-Atlantic Publications; 2001.
- 242 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.
- 243 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: <https://www.fhi.no/publ/eldre/kompresjonsstromper-iforebygging-av-dyp-venetrombose/>
- 244 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.
- 245 Aksnes LH. *Health in long-term survivors of bone sarcoma [Doktorgrad]*. Oslo: Faculty of Medicine, University of Oslo Unipub; 2008.
- 246 Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006145.
- 247 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-fordiagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-lymfomer/Sider/default.aspx>
- 248 Jordhøy 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.
- 249 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-forpalliasjon-i-kreftomsorgen-/Sider/default.aspx>
- 250 Esmo European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii92–9.
- 251 E. SMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21–6.

- 252 Esmo European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii49–55.
- 253 Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY, Group EGW. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:132–6.
- 254 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>
- 255 Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van Hoessel R, 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.
- 256 Eriksson M. Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii270–6.
- 257 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.
- 258 Le Cesne A, 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.
- 259 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.
- 260 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.
- 261 Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;Sep 4 [Epub ahead of print].
- 262 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.
- 263 Kollmannsberger C, Brugger W, Hartmann JT, Maurer F, Bohm P, Kanz L, et al. Phase II study of oral trofosamide as palliative therapy in pretreated patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Anticancer Drugs* 1999;10(5):453–6.
- 264 Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488–97.
- 265 Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, openlabel, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10028):1629–37.
- 266 Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, Blay JY, Maki RG, Van Tine BA, et al. Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. *J Clin Oncol* 2017;Aug 30 [Epub ahead of print].
- 267 Bielack SS, Carrle D. State-of-the-art approach in selective curable tumors: bone sarcoma. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 7:vii155-vii60.

- 268 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.
- 269 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.
- 270 Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, Paioli A, Cesari M, Longhi A, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer* 2016;16:280.
- 271 Kung FH, Pratt CB, Vega RA, Jaffe N, Strother D, Schwenn M, et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A Pediatric Oncology Group Phase II study. *Cancer* 1993;71(5):1898–903.
- 272 Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, Cheung YK, Anderson B, Davenport V, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children’s Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(4):338–47.
- 273 Safwat A, Boysen A, Lücke A, Rossen P. Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients. *Acta Oncol* 2014;53(10):1451–4.
- 274 Nasjonal helseplan (2007–2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006–2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: [http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal\\_helseplan\\_Sartrykk.pdf](http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf)

UTGÅTT



Helsedirektoratet

Postadresse: Pb. 7000,  
St. Olavs plass, 0130 Oslo  
Telefon: +47 810 20 050  
Faks: +47 24 16 30 01  
E-post: [postmottak@helsedir.no](mailto:postmottak@helsedir.no)

[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)