

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

UTGÅTT

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

Utgitt: 06/2012

IS-nummer: IS-1980

ISBN 978-82-8081-253-7

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

Nettadresse: Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no
<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/>

UTGITT

Forfattere:

Gunnar Follerås (ortoped), Kirurgisk klinikk, Radiumhospitalet

Kirsten Sundby Hall (onkolog), Onkologisk avd.,
Radiumhospitalet

Ingeborg Taksdal (radiolog), Radiologisk avd, Bilde- og
Intervensjonsklinikken, Radiumhospitalet

Bodil Bjerkehagen (patolog), Patologiklinikken, Radiumhospitalet

Stephan Stoldt, Kirurgisk avdeling, Radiumhospitalet

Heidi Glosli (barneonkolog), Barneklubben, Rikshospitalet

Annja Viset (radiolog), Klinikk for Bildediagnostikk, Seksjon for
Muskel-/skjelett radiologi, St. Olavs hospital

Clement Trovik (ortoped), Kreftavdelingen/Ortopedisk avd,
Haukeland universitetssykehus

Svein Halvorsen (radiolog), Radiologisk avd., Haukeland
universitetssykehus

Eivind Smeland (onkolog), Kreftavd., Universitetssykehuset
Nord-Norge

Trond Viset (patolog), Avd. for Patologi og Medisinsk Genetikk,
St. Olavs hospital

Odd Monge (onkolog), Senter for ben- og bløtvevssvulster,
Haukeland universitetssykehus

Johan Lide (patolog), Avd. for Patologi, Haukeland
universitetssykehus

Heidi Knopp (onkolog), Kreftavdelingen, St. Olavs hospital

Vidar Isaksen (patolog), Patologisk anatomisk avd.,
Universitetssykehuset Nord-Norge

Anders Walløe (ortoped), Ullevål universitetssykehus

Andreas Knopp (ortoped), St. Olavs hospital

Charlott Maria Våde og Synnøve Granlien (sykepleiere),
Radiumhospitalet

Anicken Smith Huun (fysioterapeut), Fysioterapiavdelingen,
Haukeland Universitetssykehus

Gro Haugen (fysioterapeut), Klinikk for klinisk service,
Radiumhospitalet

Marit Waaler Kristoffersen (sosionom), Radiumhospitalet †

Hege Thorsrud (klinisk ernæringsfysiolog), Radiumhospitalet

Trine Thoresen, (sekretær), Kompetansesenter for sarkom,
Radiumhospitalet (sekr.)

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. Faggruppene anbefalinger har til nå manglet offisiell status, men har likevel dannet grunnstammen for tilbudet ved sykehusene. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppene anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene og Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og relevante myndigheter. På denne måten vil de nye handlingsprogrammene fra Helsedirektoratet representere en videreføring og en formalisering av faggruppene anbefalinger.

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

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

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

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

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

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

Disse nasjonale retningslinjene er publisert 14. juni 2012.



Bjørn-Inge Larsen

Helsedirektør

UTGÅTT

Innhold

Forord	1
Sammendrag av anbefalingene	7
1 Innledning	11
2 Epidemiologi	14
2.1 Bløtvevssarkom	14
2.2 Bensarkom	15
2.3 Prognose	15
2.3.1 Overlevelse bløtvevssarkom	16
2.3.2 Overlevelse bensarkom	16
3 Henvisningsrutiner	18
3.1 Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i trunkus og ekstremiteter	18
3.2 Henvisningsrutiner for bensvulster	19
3.2.1 Henvisningsrutiner for sarkom i abdomen	20
3.2.2 Henvisningsrutiner for sarkom hos barn	20
3.2.3 Henvisningsrutiner for gynekologisk sarkom se 7.5.3	20
3.3 Organisering av sarkomsektorer	20
3.3.1 Vitenskapelige holdepunkt for nytten av sarkomgruppe og pasientvolum	21
3.3.2 Organisering av radiologisk sarkomdiagnostikk	23
4 Forløpstider	25
4.1 Vurdering av henvisning: 5 virkedager	25
4.2 Oppstart utredning: 10 virkedager	25
4.3 Oppstart behandling: 20 virkedager	25
5 Diagnostisering	26
5.1 Symptomer og funn	26
5.1.1 Bløtvevssvulster i ekstremitet og trunkus	26
5.1.2 Bensvulster	26
5.1.3 Sarkom i abdomen og bekken	27
5.1.4 Sarkom hos barn	27
5.1.5 Gynekologisk sarkom	27
5.2 Bildediagnostisk utredning	27
5.2.1 Radiologisk utredning av bløtvevssvulster på ekstremitet og trunkus	27
5.2.2 Radiologisk utredning av bensvulster	28
5.2.3 Radiologisk utredning av abdominale sarkom	30
5.2.4 Radiologisk utredning av sarkom hos barn	30
5.2.5 Radiologisk utredning av gynekologisk sarkom	30
5.3 Biopsi	30
5.4 Patologi	31
5.4.1 Remisseopplysninger	31
5.4.2 Makroskopisk bedømmning og snittuttak	32

5.4.3	Mikroskopisk undersøkelse og spesialundersøkelser	34
5.4.4	Histopatologisk diagnose	36
5.4.5	Histologisk gradering av sarkom	36
5.4.6	Retningslinjer for gradering av sarkom	37
5.4.7	GIST	38
6	Sykdommer som gir øket risiko for sarkom	41
7	Behandling av lokalisert sykdom	42
7.1	Kirurgi	42
7.1.1	Kirurgisk behandling av bløtvevssarkom	42
7.1.2	Kirurgisk behandling av bensvulster	45
7.1.3	Retningslinjer for behandling av abdominale sarkom	47
7.1.4	Retroperitoneale sarkom	47
7.1.5	Intraabdominale sarkom	49
7.1.6	Gynekologiske sarkom	50
7.1.7	Kirurgisk behandling av sarkom i andre lokalisasjoner	50
7.2	Strålebehandling	50
7.2.1	Strålebehandling ved bein- og bløtvevssarkom	50
7.2.2	Strålebehandling ved beinsarkom	52
7.2.3	Strålebehandling ved bløtvevssarkom	52
7.2.4	Strålebehandling av barn med sarkom	53
7.2.5	Strålebehandling ved intraabdominalt sarkom	53
7.2.6	Palliativ strålebehandling	53
7.2.7	Regional varmelbehandling	53
7.2.8	Stråleindusert sarkom	54
7.3	Medikamentell behandling	55
7.3.1	Medikamentell behandling av bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus	55
7.3.2	Medikamentelle behandling av smittet rundcellet bløtvevssarkom	56
7.3.3	Medikamentell behandling av bensarkom	56
7.3.4	Medikamentell behandling av abdominale sarkom	58
7.4	Sarkom hos barn	61
7.4.1	Epidemiologi	61
7.4.2	Symptomer	62
7.4.3	Utredning	62
7.4.4	Radiologiske undersøkelser	62
7.4.5	Biopsi	63
7.4.6	Patologi	64
7.4.7	Stadieinndeling	64
7.4.8	Genetikk	64
7.4.9	Kirurgi	64
7.4.10	Strålebehandling	65
7.4.10.1	Bløtvevssarkom	65
7.4.10.2	Bensarkom	65
7.4.11	Medikamentell behandling	65
7.4.11.1	Bløtvevssarkom	65
7.4.11.2	Bensarkom	66
7.4.12	Supplerende behandling	66
7.4.13	Organisering av behandling	67

7.4.14	Kontroll og oppfølging	67
7.4.14.1	Bløtvevssarkom	67
7.4.14.2	Bensarkom	68
7.4.14.3	Seneffekter	68
7.4.14.4	Kirurgi	68
7.4.14.5	Medikamentell behandling	68
7.4.14.6	Strålebehandling	69
7.4.14.7	Palliativ behandling	69
7.4.14.8	Kirurgi	69
7.4.14.9	Medikamentell behandling	69
7.4.14.10	Strålebehandling	69
7.4.14.11	Supplerende behandling	70
7.4.14.12	Organisering av palliativ behandling	70
7.5	Gynekologisk sarkom	70
7.5.1	Epidemiologi	70
7.5.2	Symptomer og funn	70
7.5.3	Bilddiagnostikk	71
7.5.4	Biopsi	71
7.5.5	Patologi	71
7.5.6	Kirurgisk behandling	72
7.5.7	Kjemoterapi	73
7.5.8	Strålebehandling	73
7.5.9	Hormonbehandling	73
7.5.10	Kontroll og oppfølging etter behandling	73
7.5.11	Senfølger etter behandling	74
7.6	Sarkom i mamma	74
7.7	Supplerende behandling	74
7.7.1	Ernæring og sarkombehandling	74
7.7.2	Sykepleie til pasienter med sarkom	75
7.7.3	Fysioterapi til pasienter med sarkom	78
7.7.4	Psykososiale forhold: kartlegging/støtte/behandling	81
8	Oppfølging og etterkontroller	84
8.1	Oppfølging, bivirkninger og etterkontroll	84
8.1.1	Etterkontroll av sarkom	84
8.1.2	Bløtvevssarkom	84
8.1.3	Bensarkom	85
8.1.4	Abdominale sarkom inkl. gynekologiske sarkom	86
8.1.5	Seneffekter	86
8.1.6	Senskader etter strålebehandling	87
9	Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling	88
9.1	Kirurgi	88
9.1.1	Behandling av lokalresidiv ved bløtvevssarkom	88
9.1.2	Behandling av lokalresidiv ved bensvulster	88
9.1.3	Behandling av lungemetastaser	88
9.2	Strålebehandling	88
9.3	Medikamentell behandling	88
9.3.1	Bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus	88
9.3.2	Osteosarkom	90

10	Metode og prosess for utarbeidelse for retningslinjene	92
	10.1 Hva er nasjonale retningslinjer?	92
	10.2 Kunnskapsbasert prosess	92
	10.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget	93
	10.4 Bakgrunn og arbeidsprosess	94
	10.5 Habilitet	95
	10.6 Ressursmessige konsekvenser	95
	10.7 Oppdatering av retningslinjene	95
11	Addendum	97
	11.1 Detaljer om ILP	97
	11.2 Oppfølging	98
	11.3 Karakteristiske kromosomforandringer og genfusjoner i bensvulster	99
12	Referanser	103

UTGÅTT

Sammendrag av anbefalingene

Anbefalinger

Evidensnivå

Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i trunkus og ekstremiteter

- Ved store overfladiske, alle dype eller på annen måte sarkomsuspekterte bløtdelssvulster på ekstremiteter og trunkus skal pasienten i følge kliniske retningslinjer henvises til vurdering ved sarkomsenter.
- Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi.
- MR bør gjøres før henvisning og bildene vurderes i sarkomgruppen. Slik kan man identifisere de store subkutane lipomene som kan tas hånd om ved lokalsykehus, og skreddersy videre utredning av de svulstene som skal håndteres ved sarkomsenter.

Henvisningsrutiner for bensvulster

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

Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i abdomen

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

Diagnostisering

- MR er den foretrukne metoden til påvisning og utredning av bløtdelssvulster, 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 preoperativ bildefremstilling av bløtvevssarkom.
- Generell metastaseutredning ved bløtvevssarkom består av CT thorax. Andre undersøkelser er aktuelle i tillegg, avhengig av tumors histologi og spredningsmønster.
- Røntgen er den primære undersøkelsen for påvisning og utredning av bensvulster.
- MR er aktuelt som supplement i mange tilfeller, og er nødvendig i preoperativ utredning av bensarkomer. Hele margrommet skal dekkes ved mistenkt osteosarkom og Ewing sarkom for påvisning av skip-metastaser.
- Ved kontraindikasjon mot MR gjøres CT.
- Generell metastaseutredning ved bensarkom består av CT thorax og skjelettscintigrafi.
- For både bensarkom og bløtdelssarkom som behandles i henhold til internasjonale protokoller er krav til bildeutredning og kontroll spesifisert i protokollteksten.
- Biopsi av svulsten tas når diagnosen ikke kan stilles radiologisk.
- All biopsi bør utføres ved sarkomseier.
- Biopsi kan tas veiledet av palpasjon, ultralyd, røntgen, gjennomlysning eller CT.
- Patologi: Relevant klinisk informasjon må være angitt på remissen.
- Lokalisasjon og orientering av preparatet skal framgå av remisseopplysningene.
- Ved FNA og grovnålbiopsier skal materiale til cytologisk og histologisk undersøkelse prioriteres.
- Dersom det er tilstrekkelig materiale skal det tas materiale til nedfrysing (biobank), cytogenetiske undersøkelser og annet.
- Operasjonspreparater bør vurderes av patolog og kirurg sammen.
- Det skal tas rikelig materiale til histologisk undersøkelse – en blokk/1 cm tumordiameter anbefales opp til 10 snitt av tumorvevet.
- Ben og bløtvevssvulster skal klassifiseres etter siste versjon av WHO-klassifikasjonen og Enzinger & Weiss 'Soft Tissue Tumors'.
- Immunhistokjemiske undersøkelser og genetiske undersøkelser er viktig og nødvendig differensialdiagnostisk.
- Flowcytometri er nyttig for raskt å kunne skille enkelte sarkomer fra maligne lymfomer.
- Ved gradering av sarkomer anbefales det å bruke både den firegradige skandinaviske skala og FNCLCC graderingssystemet.

Behandling av lokalisert sykdom

Kirurgisk behandling

- Kirurgisk fjerning av maligne ben- og bløtvevssvulster med adekvate marginer er veletablert behandling. Planleggingen skal baseres på klinisk og radiologisk utredning.
- Høygradige bensvulstene bør ha multimodal behandling med kjemoterapi og strålebehandling.
- På en amputasjonstruet ekstremitet kan neoadjuvant kjemoterapi, strålebehandling eller ILP i noen tilfelle føre til at amputasjon kan unngås..
- Ekstremitetsbevarende kirurgi og rekonstruksjoner gjør at i dag behandles 90-95 % av bensarkomene uten amputasjon.
- Kirurgisk fjerning av bløtvevssvulster i retroperitum, interaabdominalt og i bekken med adekvate marginer er veletablert behandling. Oftest er kirurgi den eneste behandling pasienten får og denne er helt avgjørende i pasientens prognose.

Strålebehandling

- Der det finnes gjeldende protokoller, event, handlingsprogram fra for eksempel Skandinavisk sarkom-gruppe følges disse.
- Postoperativ strålebehandling anbefales ved marginal og intralesjonell margin, ved høygradig maligne dype svulster, samt i kliniske situasjoner der eventuelt residiv medfører høy sannsynlighet for mutilerende kirurgisk behandling. Ved fri margin anbefales 50-60 Gy. Ved ufri rand, og event. definitiv strålebehandling anbefales 64-68 Gy om mulig (Evidensgrad B).
- Standard palliativ fraksjonering er 3 Gy x 10, men 8 Gy x 1 kan forsøkes.

B

Medikamentell behandling

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

C

B

C

B

Behandling av metastaserende sykdom

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

1 Innledning

Sarkom er sjeldne, maligne svulster i ben eller bløtvev. Selve ordet kommer fra gresk; "sark"; kjøtt og "oma"; svulst. De utgår fra mesenchymale celler, og navngis etter vevstypen de ligner på.

Spekteret er meget stort fra svulster som er vanskelig å skille fra normalt vev, til særs aggressive svulster med dårlig prognose. Vi har i dette arbeidet holdt oss primært til de største og vanligste undergruppene. Omfanget av disse retningslinjene tillater ikke omfattende gjennomgang av de mer sjeldne sykdommene. Det finnes også benigne svulster som har et aggressivt klinisk forløp (Fibromatose, kjempecelletumor i ben). Disse har så stor likhet med sarkom at de naturlig behandles av samme tverrfaglige gruppe som behandler sarkomene.

Bensvulstene rammer hovedsakelig barn og unge voksne, mens bløtvevssvulstene forekommer i alle aldre, men med en overvekt hos de noe eldre. Dagens billeddiagnostikk sikrer oss mer presise opplysninger om sykdomsutbredelse enn tidligere. Likeså gjør morfologiske, immunhistokjemiske, molekylærbiologiske og karyotypiske funn den histopatologiske diagnosen sikrere.

Optimal behandling krever nært samarbeid mellom kirurger, radiologer, patologer og onkologer. 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 internasjonalt samarbeid om studier og forslag til retningslinjer. De norske behandlingssentrene deltar bla. i Skandinavisk sarkomgruppe (SSG).

Flere pasienter med sarkom får diagnosen i ung alder og sykdommen påvirker de nærmeste pårørende i stor grad. Sykdom og behandling kan for mange av de som rammes gi betydelige fysiske og psykiske plager over tid. Flere må gjennom omfattende rekonstruksjoner, og et fåtall også amputasjon eller andre mutilerende inngrep. Det er viktig med et tverrfaglig samarbeid basert på kunnskap og omsorg også i tiden etter selve behandlingen. Her kommer også allmennhelsetjenesten inn med viktige bidrag.

Hensikten med dette arbeidet er å bedre prognosen for pasienter med sarkom. Behandlingen bør organiseres slik at alle pasienter uansett bosted kan få behandling basert på kvalitetssikret medisinsk kunnskap. Behandlingsresultatet er avhengig av mange faktorer, som dels har sin basis i pasientrelaterte faktorer og dels har sammenheng med organiseringen og kvaliteten av behandlingen. Det er viktig at en har en sammenhengende og samarbeidende kjede fra pasientene får symptomer, utredning hos primærlegen og lokalsykehuset, spesialistutredning på sarkomsenteret, behandling på sarkomsenteret og etterkontroll. Videre bør alle pasienter registreres i den nyetablerte

nasjonale sarkomdatabasen slik at årlig kan analysere behandlingsresultatene, og gripe inn med kurskorrigering om nødvendig.

Gode henvisningsrutiner er viktig. Sarkomsenteret må utrede mange benigne lesjoner for å finne de relativt fåtallige sarkomene. Det er viktig at sarkompasientene sendes ubiopsert og uoperert til sarkomsenter.

Handlingsprogrammet inneholder spesifikasjoner for et sarkomsenter. Sykehus som behandler sarkompasienter må sette av ressurser, både økonomiske og personellmessige. Av sikkerhetsgrunner må funksjonene ikke være avhengig av enkeltpersoner. Personellet må utdannes og utdanningen må vedlikeholdes. Alle sarkompasienter bør behandles i sarkomsenter. Behandlingen av sarkom bør sentraliseres slik at helsepersonellet får tilstrekkelig erfaring i behandlingen av disse krevende pasientene.

Symptomene pasientene får kan være vage og generelle. Bensarkom debuterer oftest med smerter, bløtvevssarkom oftest med smertefrie hevelser/kuler. Selv om pasienter med andre diagnoser i noen grad siles bort hos primærlege/lokalsykehus, må sarkomsenteret selv vurdere mange pasienter før man finner sarkompasientene. Dette er en ressurskrevende del av arbeidet. Diagnostikken er krevende og bør utføres av spesialister med spesiell erfaring innen sarkomutredning (radiologer, patologer onkologer og kirurger). Man må kartlegge både primærtumor og eventuell spredning på diagnosetidspunkt. Vurderingene kan være kompliserte og pasientenes behandlingsopplegg skal diskuteres på tverrfaglig møte i sarkomsenteret.

Behandlingen av en stor del av sarkompasientene går etter internasjonale protokoller. I disse protokollene er det retningslinjer for diagnostikk, onkologisk behandling (kjemoterapi og strålebehandling), kirurgisk behandling og kontroll og oppfølging. Pasientens data under behandlingsforløpet blir registrert og i etterkant kan man analysere resultatene. For noen grupper av pasientene finnes det ikke protokollert behandling. I disse retningslinjene er behandlingen av disse gruppene skissert. Det er viktig at man melder flest mulig sarkompasienter til protokoller, og behandler dem etter protokoll. På den måten kan man analysere resultatene vitenskapelig. Dette kan føre til bedret behandling.

Behandlingen av barnesarkom, abdominale sarkom og gynekologiske sarkom har fått egne underkapitler. Det gjør det lettere å finne informasjon om disse spesielle gruppene.

Sett under ett vil man med dagens behandling kunne helbrede ca 50% av alle sarkompasienter. Dessverre vil en del pasienter få lokalt recidiv, noen får metastaser, og noen får samtidig lokalrecidiv og metastaser. Hos en mindre del av disse pasientene kan man fortsatt ha et kurativt siktemål. Andre går inn i en palliativ fase, hvor lindrende behandling overtar. Den lindrende behandlingen er ikke vesensforskjellig fra den lindrende behandling man gir andre krefttyper. Gruppen har derfor ikke gitt detaljerte retningslinjer for palliativ behandling.

Oppfølgingen av behandlede sarkompasienter er stratifisert ut fra hvilke problemer man kan forvente fra de forskjellige undergrupper av sarkom. Under oppfølging må man ha for øye å registrere tilbakefall av sarkomsykdommen, og ikke minst langtidsbivirkninger av selve behandlingen. Både kirurgisk reseksjon og rekonstruksjon, kjemoterapi og strålebehandling kan gi langtidseffekter. Det er redegjort for oppfølgingen i de forskjellige kapitler.

Målsettingen med disse retningslinjene er å gi en god orientering om behandlingsprinsippene som gjelder i dag for denne pasientgruppen. Resultater fra pågående kliniske studier vil kunne føre til at retningslinjene må justeres. Innholdet i Nasjonale retningslinjer for utredning og behandling av sarkom vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

UTGÅTT

2 Epidemiologi

Sarkom er en sjelden krefttype og utgjør cirka 1 % av alle maligne svulster. I 2007 ble det i Norge diagnostisert 276 bløtvevssarkom og 36 bensarkom. Insidensen er svakt økende for bløtvevssarkom hos kvinner, ellers er insidensen stabil. 0,8 % av alle kreftdødsfall i Norge er relatert til sarkom-diagnosen.

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

År	2003	2004	2005	2006	2007
Bløtvevssarkom	289	265	291	310	276
Bensarkom	36	47	38	34	36
Totalt	325	312	329	344	312

2.1 Bløtvevssarkom

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

Bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus består av mange undertyper med en del fellestrekk, men de typene som forekommer hyppigst er:

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

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

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

Bløtvevssarkom i abdomen og bekken utgjør cirka 25–30 % av alle bløtvevssarkom. Retroperitoneale sarkom utgjør cirka 15 % av det totale antall bløtvevssarkom, og viscerale sarkom utgjør 10–15 %. De forekommer i alle aldersgrupper og rammer menn og kvinner likt. Gynekologiske sarkom forekommer hos kvinner i alle aldre. Sykdommen utgjør 5 % av alle uterine kreftsykdommer.

2.2 Bensarkom

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

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

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

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

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

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

2.3 Prognose

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

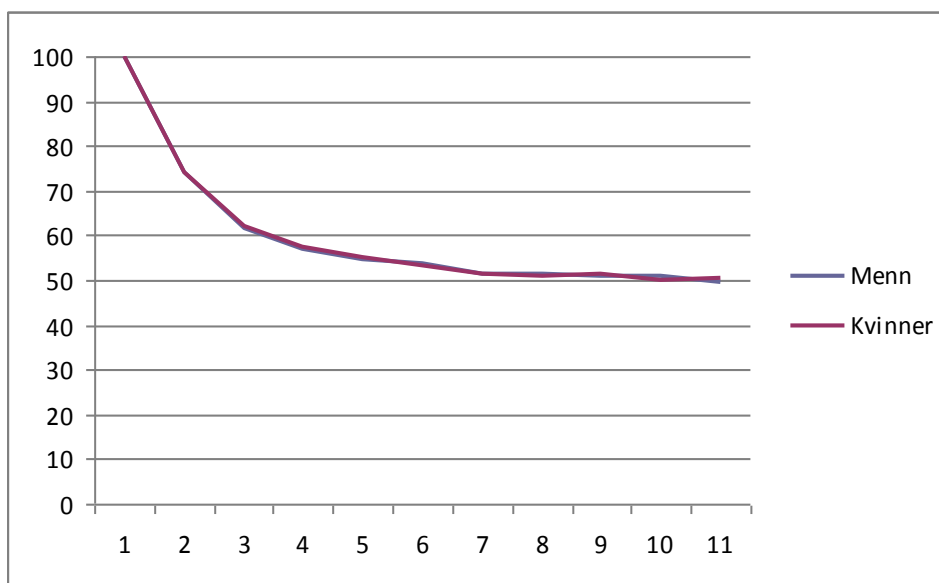


Fig.1 Overlevelse i prosent per antall år for alle sarkom, begge kjønn (Kreftregisteret 2007)

2.3.1 Overlevelse bløtvevsarkom

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

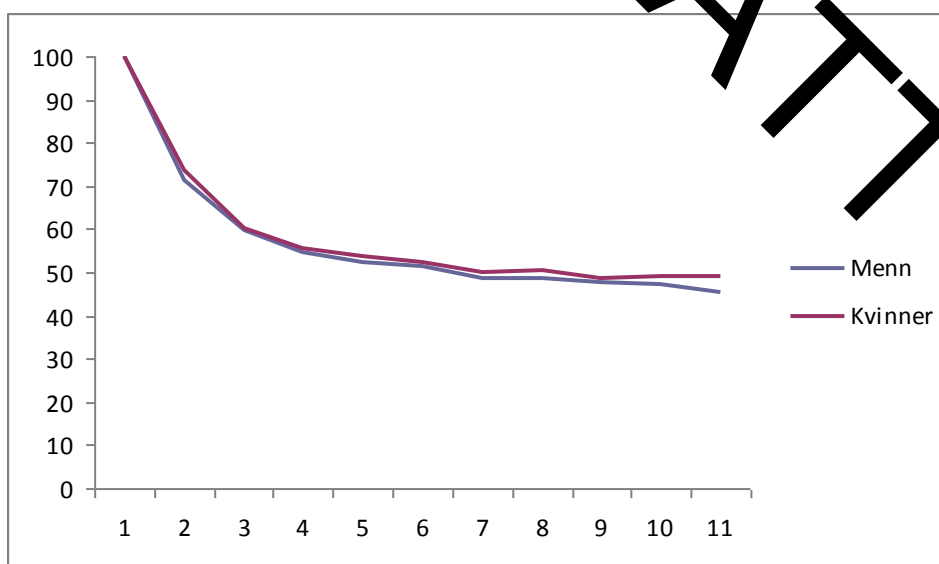


Fig. 2. Overlevelse i prosent per antall år for bløtvevsarkom, begge kjønn (Kreftregisteret 2007)

2.3.2 Overlevelse bensarkom

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

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

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

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

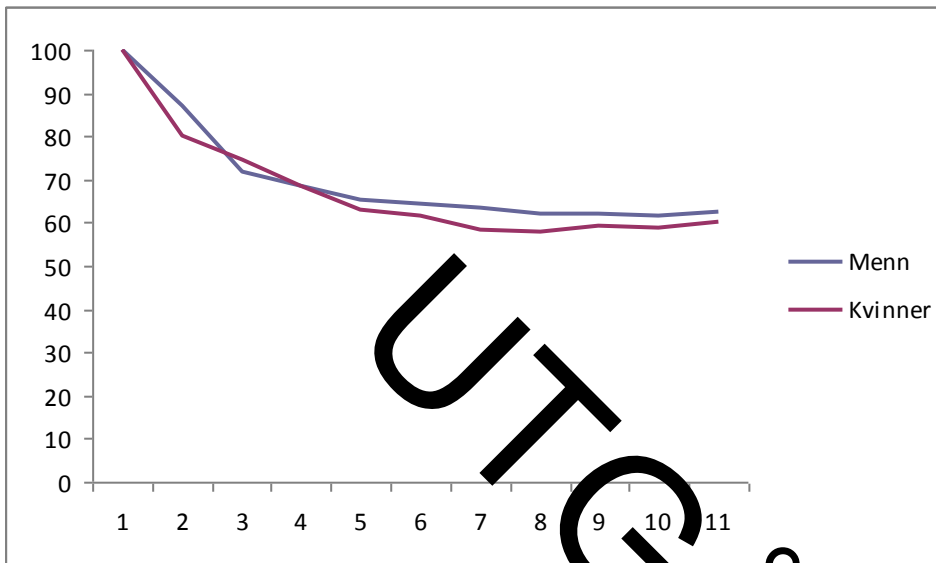


Fig. 3 Overlevelse i prosent per antall år for bensarkom, etter kjønn (Kreftregisteret 2007)

3 Henvisningsrutiner

3.1 Henvisningsrutiner for bløtvevssvulster i trunkus og ekstremiteter

Bløtvevssarkom på trunkus og ekstremiteter debuterer oftest som en smertefri kul eller hevelse. Det kan dermed lett 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 relevant 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 fjernelse, og biopsi med kniv eller nål, kan spre tumorceller. Dette vil kompensere senere kirurgi, og redusere muligheten for optimal behandling.

Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) har vedtatt kliniske retningslinjer for hvilke pasienter med ekstremitets- og trunkuslokalisert svulster som skal henvises til sarkomgruppe uten forutgående operasjon eller invasiv diagnostikk. Disse retningslinjene er i tråd med internasjonal konsensus (1-5):

- Alle dype svulster uansett størrelse (ikke mobile mot kontrahert muskulatur)
- Alle subkutane svulster > 5 cm
- Svulster med annen grunn til malignitetsmistanke (rask vekst, smerter)

Bakgrunnen for retningslinjene er at det ved alle palpable kuler og knupper 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 til utredning av bløtvevssvulster (6;7) . Ofte vil pasienter som fyller kriteriene for henvisning (store overfladiske, og dype svulster) ha utført MR som ledd i utredning hos sin primærlege. Det gjelder også mange pasienter med subkutane svulster som er mindre enn 5 cm. MR er velegnet til å identifisere de subkutane svulstene over 5 cm i diameter som representerer lipomer. Disse kan avklares med MR og behandles ved lokalsykehus etter avtale med sarkomgruppen. MR kan identifisere de subkutane svulstene under 5 cm som ikke representerer lipomer. Ved suspekt utseende skal disse henvises videre selv om de er små. Videre kan MR karakterisere de dyptliggende svulstene. Pasienter med dyptliggende svulster skal henvises videre til tumorsenter 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) (6-9) Terskelen må

derfor være lav for henvisning videre til tverrfaglig vurdering. Utenfor sarkomsenter er det viktigste å oppdage tumor og utrede den tilstrekkelig for henvisning videre. På sarkomsenter vil behovet for ytterligere bildediagnostikk vurderes og undersøkelsene skreddersys i hvert enkelt tilfelle, ut fra tumors lokalisasjon og hvilken type behandling som er aktuell.

Anbefalinger:

- **Ved store overfladiske, dype og ellers cancersuspekterte bløtdelssvulster på ekstremiteter og truncus skal pasienten i følge kliniske retningslinjer henvises til vurdering ved sarkomsenter.**
- **Pasienten skal henvises uten forutgående biopsi.**
- **MR bør gjøres før henvisning og bildene vurderes i sarkomgruppen. Slik kan man identifisere de store subkutane lipomene som kan tas hånd om lokalt, og skreddersys videre utredning av de svulstene som skal håndteres ved sarkomsenter.**

3.2 Henvisningsrutiner for bensvulster

Siden bensarkom er så sjeldne, vil symptomer og funn fra muskel-skjelettsystemet i de aller fleste tilfeller ha annen årsak enn dette. Symptomene er vage, og ofte mangler spesifikke funn ved klinisk undersøkelse. Diagnosen kan derfor sjelden stilles på bakgrunn av klinikk alene, men avhenger av å det rekrutteres relevant bildediagnostikk.

Det finnes ikke spesifikke kriterier for hvilke tilstander som skal henvises til vurdering ved sarkomsenter på samme måte som for bløtvevssvulster. Generelt kan følgende anbefalinger angis (5;10-12) :

- Ved smerter fra skjelettet (truncus, ekstremiteter), palpabel knut og/ eller annen suspekt klinikk skal det være lav terskel for henvisning til røntgenundersøkelse.
- Ved mistanke om patologisk fraktur skal pasienten umiddelbart henvises til røntgen.
- Ved suspekt røntgenfunn skal pasienten henvises til sarkomgruppe.
- Ved negativt røntgenfunn og persisterende symptomer må det gjøres ny klinisk vurdering. Røntgen bør gjentas, eventuelt suppleres med MR.
- Ved minste mistanke om bensvulst skal bildene granskes av radiologer med spesialkompetanse.

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, og benigne tilstander kan tas hånd om av primærhelsetjenesten eller lokalsykehus.

Med økende tilgjengelighet av MR henvises mange pasienter til slik undersøkelse, ofte med lang ventetid, uten samtidig eller forutgående røntgenundersøkelse. 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 (13;14). De fleste bensarkom er synlig på røntgen når

tumor gir symptomer, men kan overses eller forveksles med benigne tilstander. Det er dermed mange kilder til forsinket diagnostikk, både klinisk og radiologisk. MR er vesentlig som preoperativ utredning av bensarkom, men de standardiserte MR protokoller som benyttes ved generell utredning av ben- og leddsmerter er mer spesifikt innrettet på leddundersøkelse og sjelden tilstrekkelige til tumordiagnostikk.

Ved mistanke om bensarkom er det mest hensiktsmessig at den endelige utredningen gjøres ved, eller etter konferanse med, den institusjon som skal behandle pasienten. Biopsi skal planlegges i samarbeid med den ortoped som skal utføre det 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 (15). Pasienten skal derfor henvises uten forutgående biopsi.

Anbefalinger:

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

3.2.1 Henvisningsrutiner for sarkom i albarmen

Se kap. [7.1.3 - 7.1.5.](#)

3.2.2 Henvisningsrutiner for sarkom hos barn

Se kap. [7.4.3.](#)

3.2.3 Henvisningsrutiner for gynekologisk sarkom se kap. 7.5.3

Se kap. [7.5.3.](#)

3.3 Organisering av sarkomsenter

Sarkomgruppe

Pasienter med diagnosen sarkom bør behandles under ledelse av sarkomgruppe. En sarkomgruppe må være lokalisert på én institusjon eller på flere i nær geografisk relasjon til hverandre og som sammen utgjør et behandlingssenter for sarkom. Det skal utnevnes en klinisk leder som har det faglige behandlingsansvaret og dette ansvaret skal nedfelles i klinikerens arbeidsinstruks. Lederen skal være et aktivt medlem av kjerneteamet.

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

- Kirurger/ortopeder og onkologer som har sin kliniske hovedinteresse innen sarkombehandling.

- Radiologer og patologer som har problemstillinger innen muskel/skjelett diagnostikk som en viktig del av sitt arbeidsfelt.
- Pediatrisk onkolog med erfaring innen behandling av muskel/skjelett svulster.

Det bør være minst 2 leger innen hvert spesialområde med sarkomkompetanse.

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

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

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

Sarkomgruppens administrative oppgaver

Utarbeide dokumenterte ordninger for samarbeid om enkelt pasienter med andre sarkomgrupper på nasjonalt og skandinavisk nivå. Dette kan være særlig aktuelt ved sarkom i uvanlige anatomiske lokalisasjoner. (f. eks hode/hals, uterus, retroperitoneale sarkom og GIST)

Har ansvar for å implementere nasjonale retningslinjer for sarkombehandling

Delta i framtidig arbeid for å utvikle nasjonale retningslinjer for behandling

Delta i nasjonale og internasjonale studier.

Sørge for at alle sarkompasienter blir registrert i nasjonalt kvalitetsregister for sarkomer.

Sikre tilbakemelding og utdanning for henvisende institusjoner og samarbeidende nettverk.

Ansvar for at fastlegene får rask og fullstendig informasjon om diagnose og behandlingsopplegg.

Støtte utdanning av medisinske studenter, underopplett leger og fastleger i diagnose og behandling av sarkom.

Forskning

Sarkomgruppen må ved siden av det kliniske arbeid initiere og utføre forskning for å øke kunnskapen om disse sjeldne lidelsene.

3.3.1 Vitenskapelige holdepunkt for nytten av sarkomgruppe og pasientvolum (16)

Det er vanskelig å skille mellom effekten av å bli behandlet av en formelt arbeidende sarkomgruppe, et vanlig specialistsenter og antallet pasienter behandlet på ett senter. Multidisiplinære sarkom team tenderer til å være lokalisert til specialistsentra som i sin tur vanligvis behandler de største antall pasienter. Sarkom er en ytterst uvanlig kreftform (< 1 % av all kreft) og studier med utgangspunkt i primære og sekundære behandlingsnivåer eksisterer ikke. Det som finnes av vitenskapelig dokumentasjon er således begrenset til case serier fra tertiære og kvartiere behandlingssentra samt studier som bruker kreftregistre. Pre-senterbehandling kan være svært heterogen, men svært få studier justerer for slik case-mix.

Beinsarkom

Evidens som begrunner behovet for å behandle beinsarkompasienter i regi av en

sarkomgruppe er begrenset til en enkelt UK cohort studie (17) om behandlings nivåer og overlevelse for pasienter < 40 år. Den var delvis justert for case-mix. Pasienter behandlet av en SG på supraregionalt nivå eller i regi av United Kingdom Children`s Cancer Study Group (UKCCSG) paediatric oncology sentra i England og Wales hadde bedre overall survival enn dem behandlet andre steder. Studien var imidlertid ikke designet for å studere effekten av sarkomgruppe-organisering og det er ukjent hvordan arbeidet var organisert "andre steder".

Bløtvevssarkom

Det er sammenfallende evidens fra observasjonsstudier som indikerer en positiv effekt av å behandle bløtvevssarkom i regi av sarkomgruppe. Studiene benyttet kreftregistre og sykehusjournaler for å sammenligne behandlingsresultatene. Fire studier, to fra Skandinavia (SSG-registeret) (3;18), en fra Canada (19) og en fra UK (4) inkluderte bare pasienter med ekstremitets eller kroppsvegg sarkom. En fransk høring/administrativ gjennomgang (20) inkluderte i hovedsak slike pasienter, men inneholdt også noen fra andre anatomiske lokalisasjoner. Bare UK studien justerte for case-mix.

Det var evidens for bedre over-all survival for pasienter behandlet i regi av en sarkomgruppe i de tre studiene som rapporterte dette. Alle de fire studiene som rapporterte disease-free survival fant at sarkomgruppe behandling var en fordel.

Ingen av de tre sammenligningene av kirurgiske reseksjonsmarginer var justert for case-mix (3;4;20). To studier rapporterte at vide eller bedre marginer forekom oftere hos pasienter behandlet i regi av en sarkomgruppe. UK studien fant ingen forskjell i marginkvalitet hos pasienter behandlet i regi av en sarkomgruppe og dem behandlet på lokalsykehus i samme region. Men 45 % pasientene behandlet i regi av sarkomgruppe hadde store, høy-maligne og dypt beliggende vulster mot 21 % av dem behandlet på lokal sykehus.

Ulikheter i hvordan marginer fastsettes kan gjøre resultatene vanskelig å tolke. En amerikansk observasjonsstudie av pasienter rapportert operert med "wide" margin på "non-spesialist" senter, fant review-patolog likevel residualt tumorvev hos 59 % av pasientene.

Andre konsistente forskjeller mellom sarkomgruppe-behandlingsopplegg og behandling andre steder var mer utstrakt bruk av preoperativ radiologi og morfologiske studier ved sarkomgruppen. Pasientene ble også oftere behandlet i samsvar med vedtatte retningslinjer.

Pasientvolum

Det eksisterer ikke tilstrekkelig vitenskapelig evidens for sikre konklusjoner om betydningen av et sykehus' pasientvolum for behandlingsresultatet når det gjelder sarkomombehandling.

Det er i andre sammenhenger sammenfallende evidens for at ved kompleks og høy-risiko kirurgi er pasientvolum positivt korrelert med forbedring i resultat. Det er innen kreftkirurgi best dokumentert at man oppnår rutinemessig fjerning av et større antall lymfeknuter ved colorectalkirurgi når operasjonsantallet pr. kirurg er stort (21).

En studie sammenlignet kvaliteten på vaskulær kirurgi ved et rent karkirurgisenter-senter med et senter med tett samarbeid med mindre sykehus der deler av kirurgien var

desentralisert, og med et rent lokalt tilbud. Sentermodellen og kombinasjonsmodellen var likeverdige, og bedre enn lokalmodellen (22).

Evidens for sammenheng mellom pasientvolum og resultat ved sarkombehandling er begrenset til to observasjonsstudier (19;23) og en kohort studie (17).

Ettersom sarkom er en så uvanlig lidelse, tenderer definisjonen av "høyt pasientantall" til å være meget generøs og varierer i disse studiene mellom 1 og 10 pasienter behandlet pr. år.

UK beintumor kohort studien (17) undersøkte sammenhengen mellom hospital pasientvolum og overlevelse for pasienter med osteosarkom og Ewing sarkom. Sykehusene ble kategorisert som 0-1,2-4,5-9 og mer enn 9 pasienter pr. år. Delvis korreksjon for case-mix ble utført. Det var en fordel med høyere pasientvolum for Ewing-pasienter, men man kunne ikke påvise en slik sammenheng for pasienter med osteosarkom.

En nederlandsk observasjonsstudie (23) sammenlignet resultatene ved sykehus som behandlet færre en én pasient med retroperitonealt sarkom /år med sykehus som behandlet flere. Korreksjon for case-mix. Selv om høyere grad av komplett reseksjon var mer sannsynlig på "høy-volum" sykehusene var det ingen forskjell i survival. En annen nederlandsk studie (24) pekte på at det var større mulighet for behandling i tråd med vedtatte protokoller på sykehus som behandlet mer enn to pasienter i året.

En kanadisk observasjonsstudie (19) av pasienter med ekstremitets lokaliserte bløtdelssarkom sammenlignet resultatene på sykehus som behandlet < 2, 2-5 og mer enn 5 pasienter pr. år i gjennomsnitt. Pasientvolum på hospital var verken statistisk assosiert med risk for amputasjon eller survival. Ingen justering for case-mix.

3.3.2 Organisering av radiologisk sarkomdiagnostikk

Hensikten med bildediagnostikken ved ben- og bløtvevssarkom lokalisert til trunkus eller ekstremiteter er å påvise at det foreligger en tumor, karakterisere tumorvevet med henblikk på differensialdiagnoser, gi nøyaktig fremstilling av tumors lokalisasjon og utbredelse, veilede biopsi, og kartlegge eventuell fjernspredning. Første del av denne kjeden, før diagnosen er avklart, gjøres oftest utenfor sarkomsenter. Radiologisk konsultasjonsvirksomhet ved sarkomsenter sikrer at pasienten kommer videre i systemet. Når det er reist mistanke om sarkom, er det vesentlig at bildene granskes av spesialkompetente radiologer, med tilgang til kliniske opplysninger i tillegg til de relevante radiologiske undersøkelsene. Mange benigne tilstander kan avklares, og eventuell kontroll eller behandling kan skje ved pasientens hjemmesykehus. Det blir dermed et fåtall av de vurderte pasientene som må utredes eller behandles videre ved sarkomsenter.

Denne vurderingen er arbeids- og ressurskrevende, men en nødvendig del av virksomheten ved et sarkomsenter, og skal være et lavterskeltilbud. Vurdering av et bredt spekter av tilstander er også viktig for å opprettholde radiologens kompetanse i differensialdiagnostikk. Ved en formell søknad eller henvisning, uansett hvilken spesialitet innen sarkomgruppen den er stilet til, skal bildene vurderes tverrfaglig (sammen med onkolog og kirurg), og sarkomgruppen skal stå samlet bak svaret og de råd som gis.

Hvis det etter tverrfaglig vurdering av bilder og kliniske opplysninger er behov for å bekrefte en antatt benign diagnose, samt ved usikre eller suspekke lesjoner, er det nødvendig med biopsi. Tilgjengelige bilder skal være vurdert av sarkomradiolog, og behov for ytterligere bildediagnostikk skal være avklart, før biopsien utføres.

Anbefalinger:

- **Når bildediagnostikk gjort utenfor sarkomsenter har reist mistanke om mulig tumor i ben eller bløtvev, bør bildene bli vurdert ved sarkomsenter av spesialkompetente radiologer og diskuteres med sarkomgruppens øvrige medlemmer ved behov. Kliniske opplysninger må følge med henvisningen.**

UTGÅTT

4 Forløpstider

Forløpstid beskriver når de forskjellige elementer i et behandlingsforløp (vurdering, utredning og behandling) senest bør starte etter at spesialisthelsetjenesten har mottatt en henvisning.

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

Målsetningen med innføringen av forløpstidene er at 80 prosent av pasientene kommer innenfor de foreslåtte forløpstidene.

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

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

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

4.1 Vurdering av henvisning: 5 virkedager

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

4.2 Oppstart utredning: 10 virkedager

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

4.3 Oppstart behandling: 20 virkedager

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

5 Diagnostisering

5.1 Symptomer og funn

Laboratorieprøver: Sarkom gir sjelden utfall i vanlige laboratorieprøver. Alkalisk fosfatase kan være forhøyet ved osteosarkom.

5.1.1 Bløtvevssvulster i ekstremitet og trunkus

Pasienten merker en kul, men har oftest ingen smerter. Smerter oppstår først hvis tumor blir så stor at den påvirker funksjonen i omkringende vev, for eksempel nerver eller blodårer. Svulster dypt i låret eller seteregionen blir ofte store før de oppdages.

En dyp svulst vil bli hardere å palpere når omkringende muskel kontraheres. En overfladisk svulst vil ofte kunne beveges i forhold til omkringliggende fascie. Størrelsen måles klinisk og resultatet vil være usikkert. En malign svulst vil ofte være hardere enn en benign, men dette er ikke noen absolutt sannhet. Maligne svulster vokse, men det kan også benigne gjøre. *Man kan altså ikke klinisk skille ut maligne svulster fra benigne.*

5.1.2 Bensvulster

Osteogene sarkom oppstår hovedsakelig hos barn og unge voksne. Tumor er lokalisert til metafysen og ofte i kneregionen eller proksimale humerus. Det er ikke så sjelden at disse pasientene har gått med knesmerter i lang tid før diagnosen er blitt stillet. Knesmerter hos barn og unge er som kjent svært vanlig.

Ewing sarkom oppstår hos ungdom og unge voksne. Tumor er oftest lokalisert i diafysen og kan ha et svært aggressivt radiologisk trekk. Ikke helt sjelden kan tumor være lokalisert til det aksiale skjelettet.

Kondrosarkom kan oppstå i alle aldre, men oftest i øvre middelalder. Tumor kan være lokalisert nær ledd, men relativt ofte (50 %) i bekken og rygg.

Pasienter med beinsarkom har som regel smerter. Smertene vil øke etter hvert og nattsmerter må anses som et alvorlig tegn. Beinstrukturen vil bli endret ved sarkom og det kan oppstå fraktur i det patologiske beinet. Sykdommen kan noen ganger debutere ved en spontan fraktur. Det er angitt at dette skjer hos cirka 20 % av pasientene med malign beinlesjon.

5.1.3 Sarkom i abdomen og bekken

Se kap. [7.1.3 – 7.1.5](#).

5.1.4 Sarkom hos barn

Se kap. [7.4](#).

5.1.5 Gynekologisk sarkom

Se kap. [7.5](#).

5.2 Bildediagnostisk utredning

5.2.1 Radiologisk utredning av bløtvevssvulster på ekstremitet og trunkus

Det mangler eksakte radiologiske kriterier for å skille mellom maligne og benigne bløtvevssvulster (6;8;25-27). Ideelt sett skal alle bløtdelssvulster som ikke er sikre lipomer verifiseres ved punksjon til cytologi, eventuelt histologi, før kirurgi. Benigne subkutane lipomer 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. Uavhengig av tentativ diagnose skal dype og store svulster alltid henvises videre i henhold til kriteriene beskrevet under punkt 3.1.

MR er den overlegne metoden i utredning av bløtvevssvulster (6;7;28). 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 bløtdelssvulster, mest fordi den ikke er pålitelig til å skille mellom forskjellige vevstyper (29;30). Ultralyd kan avsløre om det foreligger en reell lesjon ved palpasjonsfunn, og den kan vise svulstens relasjon til muskelfascie. Metoden er viktig som veileder for nålebiopsi. Generelle retningslinjer for biopsi må følges.

Røntgen: Gir lite informasjon om bløtvev, men kan være aktuell 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 (6;7).

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 bløtvevssarkom er god MR-undersøkelse en nødvendig forutsetning for planlegging av videre behandling (6;7).

Fremstilling av tumors nøyaktige anatomiske lokalisasjon er nøkkelen til tumorfri margin ved kirurgi. MR kan vise utbredelse i forhold til kar/nerver, omgivende bløtdeler, ben, ledd. God bløtdelsfremstilling kan i de fleste tilfeller differensiere mellom 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, utført i høyfeltsmagnet, og inneholder relevante serier. Det finnes et meget stort spekter av mulige pulssekvenser. 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. 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-serie i longitudinalplan; vanligvis coronal, eventuelt sagittal, hvis det vurderes som bedre egnet ut fra tumors beliggenhet; spin ekko basert T1- og T2-vektede serier uten fettsuppresjon i axialplan, og de samme snitt T1-vektet med fettsuppresjon etter kontrast (6;7). Disse fem seriene er vanligvis tilstrekkelig for preoperativ diagnostikk. Dynamiske kontrastserier, MR angiografi, diffusjon og annen funksjonell diagnostikk har ingen etablert plass i rutinediagnostikken, men kan gjøres som supplement. Hvis det er behov for flere snittplan for optimal anatomisk oversikt, gir T2-serie uten fettsuppresjon vanligvis mer informasjon enn fettsupprimert, T1-vektet kontrastserie i flere plan.

Som konklusjon er god anatomisk fremstilling og vevsdifferensiering det viktigste ved MR av bløtdelssvulster. 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 røntgen og CT thorax. Liberal indikasjon for CT abdomen og bekken, spesielt ved tumor på underekstremiteter. For øyeblikk avhengig av klinikk.

5.2.2 Radiologisk utredning av bensvulster

"State-of-the-art" i utredningen av bensvulster i ekstremiteter er røntgen og MR, som kompletterer hverandre (13;31;32). Ved mange benigne lesjoner er røntgen tilstrekkelig utredning, mens MR alltid skal ledsages av konvensjonelt røntgenbilde.

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 (11;12). Bildene må spesifikt granskes med henblikk på uregelmessig knokkelstruktur, 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, sacrum, sternum, virvler). Viser kortikalt gjennombrudd og detaljer i knokkelstruktur, samt utseende og eksakt lokalisasjon av forkalkninger og forbeninger. Dette er spesifikk tilleggsinformasjon til MR (33;34). 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 intraossøst 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.

MR: MR fremstiller skjelettets bløtdelskomponent og er ved adekvat sekvensvalg alle andre metoder overlegen i bedømmelse av benmarg (31;33;34). 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 axialplan er best for å skille anatomisk mellom tumor, ben, bløtvev (muskulatur, subcutis, hud) og kar/nerver. Potensielt utmerket bløtvevskontrast, se under 5.2.4.

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 optimal detaljfremstilling av tumorområdet.

Samme basisprotokoll anbefales som for utredning av bløtdelssvulster (32): Coronal (evt sagittal) T1 og STIR. Axial T2 (uten fettsuppresjon, gir erfaringsmessig best bløtvevskontrast og størst diagnostisk utbytte). Axial T1 (uten fettsuppresjon, viktig for å identifisere fettsjikt). Axial T1 med fettsuppresjon etter kontrast.

Det kan være nyttig med supplerende serier ved spesielle funn eller problemstillinger. Ofte er det viktigere å prioritere tiden til bedre kvalitet på de seriene man tar.

Gradientekkoserier har minimal plass i tumorutredning. Anatomien blir også vanskeligere å kartlegge hvis man avviker fra rette snittplan.

Angiografi: Sjelden aktuelt som ledd i diagnostikk.

Ultralyd: Viktigste 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. Metastaseutredning består av røntgen og CT thorax samt skjelettscintigrafi. Ved Ewing sarkom MR av sentral benmarg (columna og bekken). For øvrig avhengig av kliniske funn / symptomer.

Anbefalinger:

- MR er den foretrukne metoden til påvisning og utredning av bløtdelssvulster, 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 preoperativ bildefremstilling av bløtvevssarkom.
- Generell metastaseutredning ved bløtvevssarkom består av CT thorax. Andre undersøkelser er aktuelle i tillegg, avhengig av tumors histologi og spredningsmønster.
- Røntgen er den primære undersøkelsen til påvisning og utredning av bensvulster.
- MR er aktuelt som supplement i mange tilfeller, og er nødvendig i preoperativ utredning av bensarkomer. Hele margrommet skal dekkes ved mistenkt osteosarkom og Ewing sarkom for påvisning av skip-metastaser.
- Ved kontraindikasjon mot MR gjøres CT.
- Generell metastaseutredning ved bensarkom består av CT thorax og skjelettscintigrafi.
- For både bensarkom og bløtdelssarkom som behandles i henhold til internasjonale protokoller er krav til bildeutredning og kontroll spesifisert i protokollteksten.

5.2.3 Radiologisk utredning av abdominal sarkom

Se kap. [7.1.3](#).

5.2.4 Radiologisk utredning av sarkom hos barn

Se kap. [7.4.3 – 7.4.4](#).

5.2.5 Radiologisk utredning av gynekologisk sarkom

Se kap. [7.5.3](#).

5.3 Biopsi

Dersom det ved radiologisk eller klinisk undersøkelse er påvist en svulst der ikke diagnosen kan stilles radiologisk hører det med til den videre utredning å ta en biopsi av svulsten. Biopsitilgang skal være avklart med kirurg. For å unngå unødig kontaminasjon ved malignitet skal biopsikanalen plasseres slik at den krysser så få kompartimenter som mulig og slik at den enkelt kan fjernes ved en eventuell senere kirurgisk reseksjon. Biopsi kan tas veiledet av palpasjon, ultralyd, rtg.gjennomlysning eller CT.

Finnålspunksjon (FNAC) gjøres ved hjelp av en tynn nål og kan derfor utføres poliklinisk uten anestesi. Den er best egnet for bløtdelstumores eller beintumores 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 bløtdelstumores. Ved grovnålsbiopsi får man ut en vevsylinder som ved undersøkelser ved avdeling for patologi viser vevsarkitektur og som av og til kan være nødvendig for sikker diagnose.

Åpen biopsi gjøres hovedsakelig ved beintumores eller i tilfeller hvor finnåls- eller grovnålsbiopsi ikke gir representativt materiale. Åpen biopsi skal kun utføres ved et sarkomsenter og av de kirurger som skal utføre en eventuell etterfølgende tumorreseksjon. En feilplassert incisjon eller dårlig teknikk ved åpen biopsi øker sjansen for lokal tumorspredning og lokalresidiv som i verste fall kan gjøre en ekstremitetsamputasjon nødvendig

Anbefaling:

- **Biopsi av svulsten tas når diagnosen ikke kan stilles radiologisk.**
- **All biopsi bør utføres ved sarkomsenter.**
- **Biopsi kan tas veiledet av palpasjon, ultralyd, rtg.gjennomlysning eller CT.**

5.4 Patologi

Innledning

Sarkom 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 utføres av patologer med erfaring og interesse for sarkom. Ideelt sett skal biopsier tas på et sarkomsenter, ellers bør biopsimateriale fra sarkom revideres eller sendes til et patologilaboratorium som har erfaring med sarkomdiagnostikk og kan gjøre de nødvendige tilleggsundersøkelsene (immunhistokjemi og molekylærpatologiske undersøkelser). Patologen skal delta i det tverrfaglige sarkomteamet ved sykehuset (se 3.3). Her kan vanskelige kasus diskuteres og kompletterende informasjon om radiologiske og kliniske funn fås. 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. Det anbefales at patologen i sin besvarelse av sarkom eller der sarkom kan mistenkes anbefaler henvisning til et sarkomsenter.

Biopsier og operasjonspreparater bør så langt som mulig leveres ufiksert til patologilaboratoriet slik at vev kan fryses for eventuelle genetiske analyser og sendes ufiksert til cytogenetisk analyse. Det er viktig å fryse ned tumorvev i forskningsbiobanker. Dette medfører at patologilaboratoriet må avsette resurser for et slikt mottak. En del genetiske undersøkelser kan også gjøres på parafininnstøpt materiale. Dette gjelder for eksempel translokasjonsundersøkelsene ved Ewings sarkom, rhabdomyosarkom og synovialt sarkom.

5.4.1 Remisseopplysninger

Ved utredning av ben- og bløtvevssvulster er ofte klinisk informasjon ved den morfologiske vurderingen. Opplysninger om kjønn, alder, relevant sykehistorie, radiologiske funn, lokalisasjon, dybde og stadium må fremgå og eventuell smittefare

(hepatitt, HIV, tuberkulose). Preparatet må være entydig orientert av kirurgen. I tillegg bør det anføres om spesialundersøkelser ønskes utført.

Anbefaling:

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

5.4.2 Makroskopisk bedømmning og snittuttak

Biopsi (FNA og grovnålsbiopsi)

FNA kan i mange situasjoner være nok til en preoperativ diagnose, men bildet er ikke sjelden noe uspesifikt, særlig ved noen benigne lesjoner eller høyt differensierte lavgradige fibrøse lesjoner. Finnålsaspirasjon kan gi for sparsomt materiale til tilleggsanalyser. Det vanlige er at den preoperative diagnostikken baseres på FNA og/eller grovnålsbiopsi og sjelden på kirurgiske biopsier.

Hvis det tas grovnålsbiopsier første prioritet å ta av vev til morfologisk evaluering. Hvis det foreligger flere biopsier anbefales det at man fryser ned vev for eventuelle molekylærgenetiske analyser. Cytogenetisk analyse kan være vanskelig på nålebiopsier, men har man nok materiale kan man sende ufiksert vev for dette. For å sikre representativitet av materiale fra grovnålsbiopsier til spesialanalyser, kan man gjøre imprint eller frysesnitt.

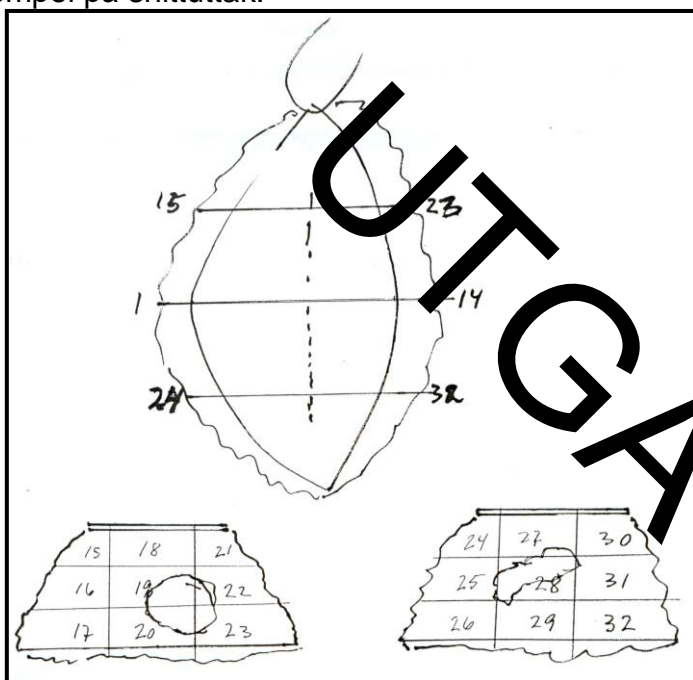
Makroskopisk undersøkelse av operasjonspreparater

1. Operasjonspreparat skal mottas ufiksert, så langt som mulig, slik at man kan ta av vev til genetiske analyser og biobank. Ufikserte operasjonspreparater skal umiddelbart leveres til patologilaboratoriet. Hvis de ikke kan leveres ufiksert, fikseres de i formalin.
2. Tumorvev skal raskest mulig tas ut for nedfrysing (minst -70°), og man skal vurdere å sende ufiksert vev for cytogenetisk analyse. Behovet for spesialfiksert vev (McDowells væske) til elektronmikroskopi må vurderes.
3. Det anbefales at kirurg og patolog samarbeider om bedømmelsen av reseksjonsflater ved å inspisere det makroskopiske preparat sammen bedømmer preparatene sammen.
4. Det er viktig at preparatet er entydig orientert fra kirurgen fortrinnsvis med merketråder.
5. Kirurgen skal orientere preparatet med suturer og angi de mest kritiske reseksjonsmarginer. Tegninger fra kirurgen og radiologiske funn er også til hjelp. Fotografisk dokumentasjon anbefales.
6. Preparatet i sin helhet og tumor måles i tre dimensjoner på det fikserte preparat.
7. Beskriv typen vev rundt tumor.
8. Reseksjonskanten bedømmes på operasjonspreparatet etter fiksering i formalin. Tusjing av reseksjonskanter anbefales.
9. Preparater skjæres i skiver på ca 1 cm tykkelse og snitt tas fra områder der marginen er minst. Den minste marginen skal måles og typen vev skal beskrives. Man skal også prøve å angi mål på marginen proximalt, kaudalt, anteriort, posteriort og til sidene.
10. Tumors snittflate skal beskrives (konsistens, farge og blødninger)
11. Andel nekrose skal angis i % av tumorvolum av det makroskopiske preparatet.

Snittuttak:

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

Eksempel på snittuttak:



Tumors dybde

Tumordybden skal angis både makroskopisk og mikroskopisk.

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

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

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

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

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

Ben- eller periost infiltrasjon: Skal angis.

Anbefaling:

- Ved FNA og grovnålbiopsier skal materiale til cytologisk og histologisk undersøkelse prioriteres.
- Dersom det er tilstrekkelig materiale skal det tas materiale til nedfrysing (biobank), cytogenetiske undersøkelser og annet.
- Operasjonspreparater bør vurderes av patolog og kirurg sammen.
- Det skal tas rikelig materiale til histologisk undersøkelse – en blokk/1 cm tumordiameter anbefales opp til 10 snitt av tumorvevet.

5.4.3 Mikroskopisk undersøkelse og spesialundersøkelser

Den mikroskopiske undersøkelsen er basis for den patologiske diagnosen, og det er den som avgjør hva slags spesialundersøkelser som er nødvendige.

Ben og bløtvevssvulster skal klassifiseres etter siste versjon av WHO-klassifikasjonen (35). Enzinger & Weiss Soft tissue tumors anbefales også (36).

Diagnosen baserer seg på morfologi, immunfenotyping, genetiske analyser og cytogenetisk undersøkelse. 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 minst 20-30 % av kasus i sarkomdiagnostikk er det nødvendig å gjøre immunhistokjemisk undersøkelse, ofte med et bredt panel av antistoffer.

Flowcytometriske undersøkelser

Flowcytometri er noen ganger av betydning som komplementerende undersøkelse ved utredning av småcellet rundcellet tumor. Differensialdiagnosen malignt lymfom kan ofte raskt utelukkes med denne metode. Et unntak er Hodgkins lymfom.

Genetiske undersøkelser

Ervervede forandringer i arvestoffet i kroppsceller kan, i henhold til den somatiske mutasjonsteorien for kreft, lede til at cellene transformeres til neoplasier. De fleste neoplastiske svulster, både benigne og maligne, har vist seg å ha klonale kromosomavvik som mer eller mindre presist svarer til karakteristiske genavvik begrenset til svulstcellene. Ved å undersøke hvilke genavvik og/eller kromosomavvik som finnes i en gitt svulst, får man derfor ikke bare informasjon om hvordan selve den neoplastiske prosessen oppstod, men man får også diagnostisk (ulike svulsttyper har med større eller mindre spesifisitet ulike avviksmønstre) og i noen tilfeller også prognostisk informasjon.

Da nesten 1/3 av sarkomene har kjente kromosomavvik, er genetiske og cytogenetiske analyser av stor verdi ved utredning av sarkom. Den andre gruppen av sarkom har mer komplekse kromosomavvik som per i dag ikke er til diagnostisk nytte (37). Dette gjelder for eksempel for pleomorft og spindelcellet sarkom av typen malignt fibrøst histiocytom og leiomyosarkom. Spesielt karakteristiske balanserte kromosomrearrangeringer, oftest translokasjoner og ofte slik at man vet hvilke fusjonsgener som kromosomforandringene gir opphav til, kjenner man i dag i flere bensvulster (Tabell 1). Tilsvarende kjenner man særlig karakteristiske kromosomforandringer, som regel med ditto kunnskap om tilhørende genetiske fusjonsprodukter, i en del bløtvevssvulster (Tabell 2). Når disse differensialdiagnosene er mulige ut fra morfologien, vil cytogenetisk og/eller

molekylærgenetisk undersøkelse av tumorvev kunne bidra til en mer presis vurdering og i noen tilfeller være helt avgjørende for at korrekt diagnose stilles. Kunnskapstilfanget øker stadig innen dette fagfeltet, og listen endres tilsvarende hurtig. Grunnprinsippet bør derfor være at alle svulster med mistanke om sarkom, skal undersøkes genetisk i tillegg morfologisk.

Ved utredning av ben- og bløtvevssvulster hos barn og unge voksne samt ved diagnosene synovialt sarkom, småcellet rundcellet sarkom (for eksempel rhabdomyosarkom og Ewing/PNET) og lipomatøse svulster er genetisk analyse spesielt nyttig.

Ideelt bør man ha mulighet for å gjennomføre genetisk tumordiagnostikk både på cytogenetisk og molekylærgenetisk nivå å gjennomføre genetisk tumordiagnostikk. De to tilnærmingene kompletterer hverandre og har begge sine både prinsipielle og praktiske fordeler og ulemper. Oftest vil man bruke celledyrkning med kromosomanalyse (karyotypering) som grunnmetode i den genetiske diagnostikken, mens man legger til fluorescerende in situ hybridisering (FISH)-baserte undersøkelser med gen-spesifikke prober og/eller rent molekylærgenetiske (ofte PCR-baserte) undersøkelser etter behov.

Cytogenetiske undersøkelser

Dette utføres ved Seksjon for kreftcytogenetikk, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus. Cytogenetisk analyse baserer seg på ufiksert materiale (levende celler er nødvendige for cytogenetisk diagnostikk) som sendes på egnet medium (Mc Coy) med utfylt remisse der det går frem at man utreder ben eller bløtvevstumor med mistanke om sarkom. Uansett er det betydningsfullt at remissen inneholder relevante opplysninger om diagnosemistanker, da konklusjonen på grunnlag av de genetiske funnene i noen tilfeller varierer avhengig av det morfologiske bildet.

Veiledning om forsendelse kan fås ved kontakt med laboratoriene. Materiale fra finnålsaspirasjon er som oftest ikke rikelig nok for cytogenetisk undersøkelse.

Transportmedium kan man få tilsendt ved henvendelse til Seksjon for kreftcytogenetikk, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus.

Molekylærgenetiske undersøkelser

Ved diagnostikk av sarkom er det nødvendig å ha tilgang til genetiske analyser for å kunne påvise ulike translokasjoner og å gjøre mutasjonsanalyser ved GIST. PCR, FISH og HPLC med sekvensering er de mest brukte. Her kan man i de fleste tilfellene bruke både ufiksert og fiksert vev. For informasjon om analyser og forsendelse kontakt de relevante laboratorier. Analyser gjøres ved Oslo Universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus HF, Bergen, St. Olavs Hospital, Trondheim og Universitetssjukhuset i Nord-Norge, Tromsø.

Tabell 1: Karakteristiske kromosomforandringer og genfusjoner i bensvulster,
Se addendum, kap. [11.3](#)

Anbefalinger:

- **Ben og bløtvevssvulster skal klassifiseres etter siste versjon av WHO-klassifikasjonen og Enzinger & Weiss 'Soft Tissue Tumors'.**
- **Immunhistokjemiske undersøkelser og genetiske undersøkelser er viktig og nødvendig differensialdiagnostisk.**
- **Flowcytometri er nyttig for raskt å kunne skille enkelte sarkomer fra maligne**

lymfomer.

5.4.4 Histopatologisk diagnose

En diagnose avgitt på et operasjonspreparat skal om mulig inneholde:

Histologisk diagnose	Etter WHO-klassifikasjon
Tumors størrelse	Tre dimensjoner, cm
Malignitetsgrad	Firegradig, SSG og Tregradig, FNCLCC
Mitoser	Mitoser pr 10/HPF Ved GIST pr 50/HPF
Nekrose	Ja eller nei Angi andel: 50 % eller $\geq 50\%$ Eventuelt i henhold til aktuell protokoll.
Karinvasjon	Ja eller nei
Vekstmåte	Diffust infiltrerende eller bred front ("pushing")
Type resektat med angivelse av hvilket vev som er infiltrert	
Reseksjonsrender LINK	Vurdert som intralesjonelle eller frie. Angi avstand i mm fra tumor til reseksjonsflaten og typen vev.
Resultat av tilleggsanalyser	Immunhistokjemi Cyto-genetisk analyse Genetiske undersøkelser (PCR, FISH eller mutasjonsanalyser) Elektronmikroskopi
Vurdering av histologisk behandlingsrespons ved preoperativ kjemoterapi og/eller strålebehandling	Gjelder også og fremst bensarkom som osteosarkom og Ewings sarkom. Følg retningslinjene i aktuelle behandlingsprotokollene.
Ved gastrointestinal stromal tumor (GIST) i tillegg	mitoser pr 50/HPF risikovurdering

Anbefaling:

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

5.4.5 Histologisk gradering av sarkom

Det er flere graderingssystemer for sarkom, men intet system er ennå fullt ut internasjonalt akseptert (38). Det franske graderingssystemet (FNCLCC) brukes imidlertid stadig mer (39-41).

Skandinavisk Sarkomgruppe (SSG) bruker en firegradig skala. Grad 1 og 2 betegner en lavgradig malign tumor og 3 og 4 en høygradig. Nesten alle bensarkomene og minst $\frac{3}{4}$ av bløtdelssarkomene er høygradige. Det er prognostiske forskjeller mellom sarkomer med

malignitetsgrad 3 og 4, noe som berettiger skillet. Denne graderingen har basis i Broders gradering av maligne svulster fra 1920 (42;43). Dette er et subjektivt system som krever erfarne patologer. Parametere som vurderes er differensiering, celle- og kjernepleomorfi, mitosetall, cellerikdom, nekroser og blødning og vekstmønster (44). Ingen poengsetting gjøres. Det er enkelte diagnoser som per definisjon er høygradig respektive lavgradig maligne; for eksempel er Ewings sarkom og rhabdomyosarkom høygradig maligne (grad 4), mens høyt differensiert liposarkom er lavgradig malign (grad 1).

5.4.6 Retningslinjer for gradering av sarkom

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

Sarkomer som per definisjon er høygradig maligne

Ewings sarkom
Primitiv neuroektodermal tumor(PNET)
Rhabdomyosarkom
Desmoplastisk rundcellet småcellet tumor
Pleomorft liposarkom
Osteosarkom i bløtvev
Mesenchymalt kondrosarkom
Ekstrarenal rhabdoid tumor

Sarkomer som per definisjon er lavgradig maligne

Høyt differensiert liposarkom
Dermatofibrosarkoma protuberans (unntatt fibrosarkomatøs variant)
Infantilt fibrosarkom
Angiomatoid malignt fibrøst histiocytom

Sarkomer der gradering ikke er meningsfull, men som ofte metastaserer i løpet av 10 – 20 års oppfølging

Alveolært bløtvevssarkom
Klarcellet sarkom
Epiteloid sarkom
Lavgradig fibromyxoid sarkom

Sarkomer der gradering er prognostisk meningsfull

Leiomyosarkom
Fibrosarkom
GIST
Myxofibrosarkom (myxoid variant av malignt fibrøst histiocytom)
Pleomorfe varianter av "malignt fibrøst histiocytom"
Myxoid/Rundcellet liposarkom

Sarkomer med varierende prognose der gradering ennå ikke er etablert

Hemangiopericytom/Solitær fibrøs tumor
Extraskeletalt myxoid kondrosarkom
Malign kjempecelletumor
Malign granulærcelletumor

Sarkomer som ofte er høygradig maligne der gradering er under diskusjon

Angiosarkom
Synovialt sarkom
Malign perifer nerveskjede tumor

Det franske graderingssystem **FNCLCC** er basert på tumors differensiering, mitosetall og

nekrose. Den totale poengsummen gir graden:

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

Anbefaling:

- Ved gradering av sarkomer anbefales det å bruke både den firegradige skandinaviske skala og FNCLCC graderingssystemet.

5.4.7 GIST

Gastrointestinal stromal tumor er en mesenchymal tumor som oppstår i gastrointestinaltraktus. Mer enn 95 % er positive for antistoffet CD117 (c-kit) (45). Følgende immunhistokjemiske panel anbefales ved utredning av sporete svulster i GI-traktus: CD117, CD34, smooth muscle actin (SMA), desmin, protein S-100 og AE1/AE3. Det skal avgis en risikovurdering av GIST, men tumor skal ikke malignitetsgraderes. De fleste GISTer har aktiverende mutasjoner i *KIT* eller *PDGARA* og typen mutasjon kan ha betydning for valg av terapi.

Primære mutasjoner i *KIT* forekommer i ekson 9, 11, 13 eller 17. De aller fleste mutasjonene (cirka 70 %) oppstår i ekson 11, mens 10–20 % av mutasjonene oppdages i ekson 9. Ekson 9 mutasjoner ses hyppigst i tynntarm og sjelden i ventrikkel. Det skal gjøres en risikovurdering av GIST. Det finnes flere systemer der alle baserer seg på tumors størrelse og antall mitoser, det mest brukte har vært Fletchers fra 2002, men Miettinen system som tar med lokalisasjon har også blitt brukt (45;46). Da GIST i tynntarm har en dårligere prognose enn GIST i ventrikkel har Miettinen tatt med lokalisasjon i sin risikovurdering. Det er lite data på GIST i mer sjeldne lokalisasjoner som øsofagus, colon og rectum. Tumorruptur kan også bety dårligere prognose, derfor er det inkludert i et forslag til risikovurdering av Joensuu fra 2008 (47).

Risikovurdering av GIST (modifisert fra Fletcher et al., Hum Pathol 2002):

Risiko	Størrelse (cm)	Mitose tall (per 50 HPF)
--------	----------------	--------------------------

Very low-risk	< 2	< 5
Low-risk	2-5	< 5
Intermediate-risk	< 5	6-10
	5-10	< 5
High-risk	> 5	> 5
	> 10	Any mitotic rate
	Any tumour	> 10
Overtly malignant	Metastases	Any mitotic rate

Risikovurdering av GIST (modifisert fra Miettinen and Lasota, Arch Pathol Lab Med 2006):

Tumor karakteristika			Risikovurdering		
Gruppe	Størrelse	Mitose tall	Ventrikkel	Tynntarm	
1	≤2 cm	≤5/50 HPF	Meget lav, ingen (0 %)		
2	>2 ≤ 5 cm		Lav (2 %)	Lav (4 %)	
3a	>5 ≤ 10 cm		Lav (4 %)	Intermediær (24 %)	
3b	> 10 cm		Intermediær (12 %)	Høy (52 %)	
4	≤2 cm		>5/50 HPF	Lav (0 %)	Høy?†
5	>2 ≤ 5 cm			Intermediær (6 %)	Høy (73 %)
6a	>5 ≤ 10 cm	Høy (55 %)		Høy (85 %)	
6b	> 10 cm	Høy (65 %)		Høy (90 %)	

†Angir en gruppe med meget få kasus. HPF: High power field

Risikovurdering av GIST etter forslag fra Joensuu, Hum Pathol 2008.

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

Høy risiko	alle >10 alle >5,0 2,1-5,0 5,1-10,0	alle alle >10 >5 >5 ≤5	tumorrøptur alle alle alle alle unntatt ventrikkel alle unntatt ventrikkel
------------	--	---------------------------------------	---

Anbefaling:

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

UTGÅTT

6 Sykdommer som gir øket risiko for sarkom

De fleste sarkom er spontane uten kjent årsak, men enkelte eksogene faktorer og predisponerende syndromer er assosiert med økt risiko for sarkomutvikling.

Eksogene faktorer som ioniserende stråling kan gi sarkom (48).

Eksposering for vinylklorid er assosiert med angiosarkom i lever (49).

Arvelige kimcellemutasjoner: Arvelige kimcellemutasjoner i kjente tumorsuppressor gener gir økt risiko for sarkom. En pasientrelatert predisponerende faktor er tidligere retinoblastom. Pasienter med hereditært retinoblastom har en økt risiko for å utvikle sarkom senere i livet, spesielt osteosarkom (50-52). 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 inaktive for tumorutvikling (53). Ved arvelig retinoblastom er det tilstrekkelig med bare en enkelt 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 *p53* i 70-75 % av familiene. Disse pasienter har økt insidens av ulike typer svulster som brystkreft, osteosarkom, bløtvevssarkom, hjernesvulster, binyrebarkcarcinom og leukemi (55-64). Krefte 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 (62)..

Nevrofibromatose: Opp til halvparten av maligne perifere nerveskjedesvulster (malignt schwannom) sees hos pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) (63;64). NF1 er en autosomal dominant sykdom med stor grad av penetrans. Halvparten av sykdomstilfellene vil allikevel oppstå etter spontane mutasjoner. Dette skjer i *NF1* genet som er et tumorsuppressorgen lokalisert på kromosom 17.

Benigne benlidelser: Enkelte benlidelser som encondromatose (Olliers sykdom og Mafuccis syndrom), multiple osteokondromer og Pagets sykdom gir økt risiko for bensarkom (65-69).

Referanser:

7 Behandling av lokalisert sykdom

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 kapittel [7.4](#) om barn.

7.1.1 Kirurgisk behandling av bløtvevssarkom

Det blir best resultat om svulsten fjernes kirurgisk uten at den åpnes og omgivelsene kontamineres (70). Planleggingen skal baseres på klinisk og radiologisk utredning. Dersom svulsten ikke kan fjernes med minimum marginal eller intralesjonell margin, bør pasienten tilbys amputasjon om ikke svulsten kan bli operabel med ekstremitetsbevarende kirurgi etter forbehandling. Ingen absolutte retningslinjer for eksempel for type kirurgi dens omfang eller for type rekonstruksjon kan gis. Men det anbefales liberal bruk av rotasjonslapper eller andre typer vaskulære lapper. Dette er spesielt viktig etter preoperativ strålebehandling (71-73).

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

Etter inngrepet bestemmes den kirurgiske margin av kirurgen, men veiledet av patologens makro og mikroskopiske undersøkelse.

Marginen klassifiseres i henhold til den minste margin som er oppnådd, dvs. det området på preparatet som har den dårligste dekning over tumor (kvantitativt og kvalitativt) Patologen angir type vev i dette området (for eksempel fett eller bindevev/fascie) og tykkelsen på vevet som dekker tumor.

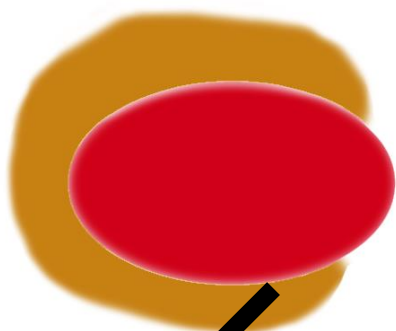
Det defineres to typer positive marginer:

Gjenværende makroskopisk tumor

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

Intralesjonal margin

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



To typer negativ margin defineres:

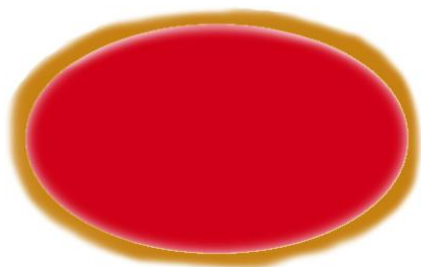
Patologen avgjør om marginen er negativ (tumor-fri) og rapporterer minste avstand i fett, muskel eller løst bindevev som ikke er dekket av fascie.

Kirurgen avgjør deretter om marginen skal klassifiseres som marginal eller vid og baserer dette både på inntrykket fra operasjonen og en histopatologiske rapport.

Inntakt fascie uten tumorinnvekst er tilstrekkelig for klassifisering som vid margin uavhengig av avstanden mellom tumor og fascie. Mye omi der usrudt facie omgir tumor diagnostisert ved finnålsbiopsi, trenger ingen mål og klassifiseres alltid som vid margin.

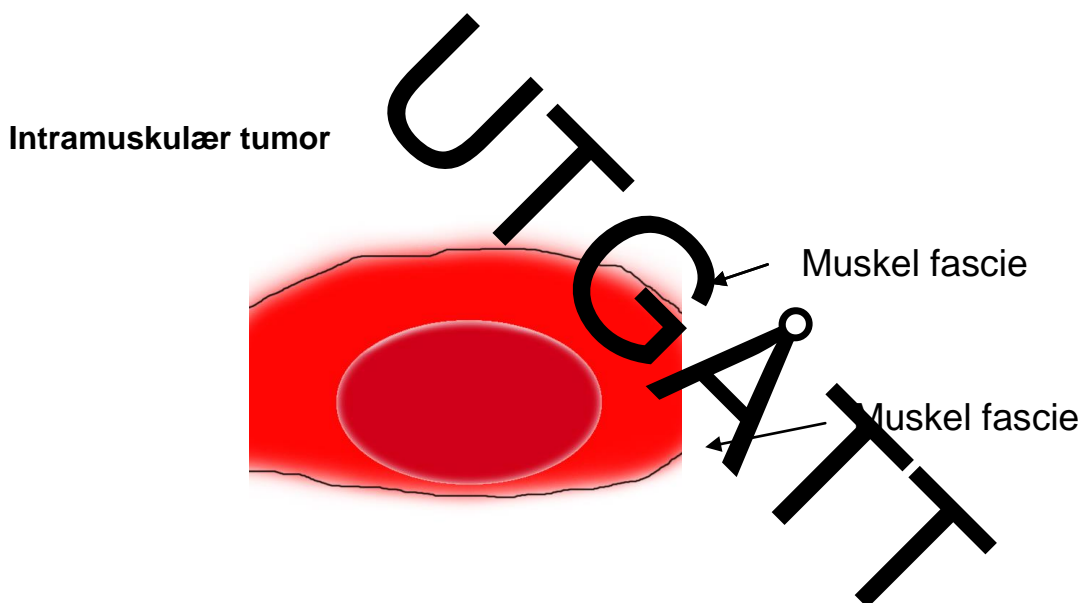
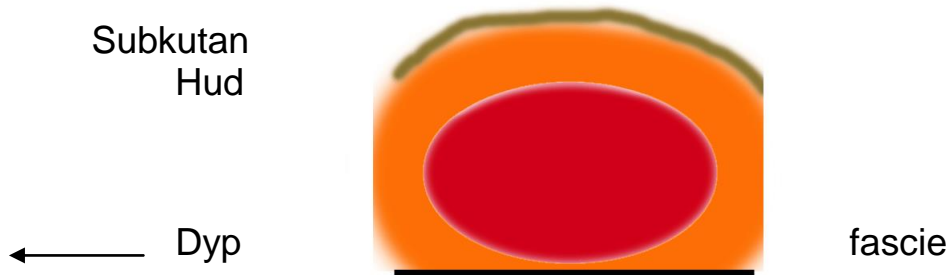
Marginal margin

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

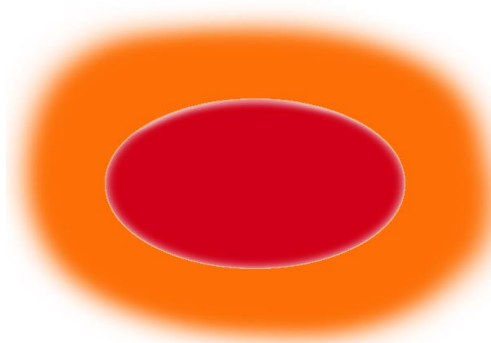


Vid margin

Det er en makroskopisk kappe av vev rundt tumor. En kappe av fett eller muskel eller løst bindevev (ikke fascie) må være minimum 10mm tykk, målt på formalinfiksert preparat for å kunne registrere en vid margin der fascie ikke finnes i kappen (74).



Dyp ekstramuskulær



Minst 10mm brem av friskt vev eller fascie uten tumorinnvekst

7.1.2 Kirurgisk behandling av bensvulster

De høygradige bensvulstene skal oftest ha multimodal behandling, det henvises til kapitlet for onkologisk behandling.

Lavgradige svulster og kondrosarkom (med unntak av dedifferensierte typer) og chordomer synes ikke å ha tilstrekkelig nytte av kjemoterapi og strålebehandling til at slik behandling er indisert.

Den kirurgiske behandlingen bygger på en nøyaktig patologisk-anatomisk diagnose og malignitetsgrad. Den bygger også på nøyaktig utførte radiologiske undersøkelser (MR, CT, Scintigrafi) for å kartlegge svulstens utbredelse i skjelettet, eventuelle metastaser og utbredelse av en eventuell ekstraskjeletal bløtdelskomponent, og tumors relasjon til viktige nerver og blodårer.

Biopsi Se kap. [5.3](#)

Biopsi skal kun foretas på tumorsenter og under ledelse av den kirurg som skal operere pasienten

Bensarkom

må fjernes med en kappe av normalt vev. Skjærer man for nær svulsten, er risikoen for lokalt tilbakefall stor. Kirurgisk margin er et uttrykk for hvor godt man får fjernet svulsten, og deles i vid, marginal og intralesjonal margin. Risikoen for lokalt tilbakefall er minst ved vid margin, litt høyere for marginal margin, og størst ved intralesjonal margin.

Ekstremitetsbevarende kirurgi.

Dersom et bensarkom lar seg fjerne med vid margin, og funksjonen i arm eller ben kan rekonstrueres slik at funksjonen blir meningsfylt, kan en unngå amputasjon. I noen tilfelle kan en fjerne skjelettdeler uten at der et behov for avansert rekonstruksjon. I andre tilfelle må en anvende en rekonstruksjon. I dag kan 90-95% av bensarkomene behandles primært uten amputasjon

Rekonstruksjoner

Skjelett kan erstattes med eget ben (autograft) tatt fra et annet sted på kroppen med eller uten blodsirkulasjon. Man kan også bruke skjelettdeler fra benbank (allograft) (75). Hovedmetoden er imidlertid metallproteser (76). Titan er mest brukt. Proteseene kan være oppbygd av moduler, slik at en kan bygge opp en protese tilpasset den defekten som er oppstått. Protesen kan festes til gjenværende skjelett via biologisk tilheling eller med bensement. Det er en utfordring å få kroppens sener og muskelvev til å feste seg på proteseene. Hos barn i vekst kan en benytte en voksemodul i protesen, noe som gjør at protesen kan "vokse" parallelt med barnets vekst (77). I noen spesielle tilfelle vil en benytte spesiallagede proteseer (custom made).

Rotasjonsplastikk

Dersom en må fjerne hele eller deler av lårbenet hos barn i vekst kan det være aktuelt å bruke denne metoden. Man monterer ankelen på kneets plass rotert 180 grader, slik at fotbladet kan styre en leggprotese, og ankelen vil fungere som et kneledd (78).

Amputasjon

Hvis svulsten har vokst inn i viktige nerver eller blodårer kan det bli nødvendig med primær amputasjon. Amputasjon kan skje på mange forskjellige nivåer, for eksempel som en tåamputasjon, eller i verste fall må hele benet og halve bekkenet fjernes. Også på

armen kan amputasjon i forskjellig nivå være nødvendig for å få kontroll med svulsten. Dersom svulsten sitter i korsbenet (kondrosarkom, chordom), er behandlingen primær sakrumamputasjon, eventuelt total sacrectomi

Primære svulster i ryggspylen

De er sjeldne. De trenger nesten alltid multimodal behandling. Det er teknisk mulig å fjerne 1-3 ryggvirvler og erstatte virvlene med en type innvendige proteser (bur). I tillegg må ryggspylen avstives.

Skjelettsvulster hos barn i vekst.

Bensvulster hos ikke utvokste individer gjør den kirurgiske behandlingen ekstra krevende. Så langt som mulig forsøker en å bevare vekstsonene (epifyseskivene), og anvende biologisk skjelettrekonstruksjon, som mikrovaskulær fibula eller clavícula pro humero. Dersom behandlingen vil medføre anisomeli kan en anvende ekspanderbare proteser (link til vokseproteser) (77). Rotasjonsplastikk er også en anvendelig metode.

Inoperable svulster.

Svulsten kan i enkelte tilfelle sitte så vanskelig til at det ikke går an å fjerne den med tilfredsstillende margin. I så fall kan neoadjuvant kjemoterapi, strålebehandling eller ILP være aktuelt å gi og i heldigste tilfelle kan denne behandlingen få svulsten til å skrumpe slik at den kan opereres senere.

Metastatisk sykdom på diagnose tidspunktet se kap. 9.3

Sarkom sprer seg vanligvis først til lungene. Dersom det ikke er for mange lungemetastaser kan en fjerne disse kirurgisk med kurativ intensjon. Lungemetastaser kan fjernes i samme seanse som primærtumor eller på senere tidspunkt. Dersom man bruker laserteknikk kan en fjerne metastasene med minimalt tap av lungevev. Pre- og postoperativ kjemoterapi gis til alle pasienter. Denne behandlingsformen gir en rimelig sjanse for å bli helbredet av sykdommen.

Anbefalinger:

- **Kirurgisk fjerning av maligne ben- og bløtvevssvulster med adekvate marginer er veletablert behandling. Planleggingen skal baseres på klinisk og radiologisk utredning.**
- **Høygradige bensvulstene bør ha multimodal behandling med kjemoterapi og strålebehandling.**
- **På en amputasjonstruet ekstremitet kan neoadjuvant kjemoterapi, strålebehandling eller ILP i noen tilfelle føre til at amputasjon kan unngås..**
- **Ekstremitetsbevarende kirurgi og rekonstruksjoner gjør at i dag behandles 90-95 % av bensarkomene uten amputasjon.**

7.1.3 Retningslinjer for behandling av abdominale sarkom

Sarkom i abdominalregionen deles inn etter lokalisasjon:

- Retroperitoneal
- Intraabdominal
- Gynekologisk

7.1.4 Retroperitoneale sarkom

En retroperitoneal tumor er lokalisert på bakre bukvegg og ligger bak den posteriore del av peritoneum fra diafragma og ned til bekkenbunnen. Retroperitoneale sarkomer utgjør cirka 15 % av det totale antall bløtvevssarkomer (79).

Histologi

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

Retroperitoneale sarkomer metastaserer hematogent primært til lever eller lunger. I sjeldne tilfeller metastaserer de til skjelett og andre organer, og da i sent stadium. Retroperitoneale sarkomer metastaserer også intraperitonealt. Intraperitoneal spredning gir risiko for residiv eller metastaser i hele bukregionen. Metastaser til lymfeknuter forekommer svært sjelden og avhenger av histologisk subtype (80).

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 oppfylling av pasienten selv eller som tilfeldig funn ved legebesøk. Symptomer er oftest uspesifikke og inkluderer ubehag i abdomen, vekttap, asteni, anorexi (79;81).

Utredning

CT abdomen og bekken er standard utredningsmetode ved tumor i abdomen, og kan gjøres ved lokalsykehus. Undersøkelsen må gjøres med tilstrekkelig tynne snitt, helst med rekonstruksjoner i flere plan og på en slik måte at tumor kan skilles fra innvoller. Røntgen thorax er nødvendig for å utelukke eller diagnostisere lungemetastaser og skal suppleres

med CT thorax ved indikasjon. MR komplementerer CT ved tumor i bekkenet. Røntgenologisk differensialdiagnose av retroperitoneale sarkomer inkluderer nyrekarsinom, binyretumor, nerveskjede tumor, metastaser fra germinalcelletumor, malignt lymfom, fibromatose og reaktive tilstander og betennelser.

Henvising

Kliniske og radiologiske funn (CT) er bakgrunn for videre henvising 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 (82).

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 stadier som skal ha neoadjuvant kjemoterapi. Det gjøres som regel ultralydveiledet eller CT-veiledet finnåls- og/eller grovålsbiopsi. I enkelte tilfeller kan finnåls cytologi gi tilstrekkelig informasjon for diagnostikk og bestemmelse av tumors malignitetsgrad. Riktig biopsitilgang, og eventuelt behov for ytterligere bildediagnostikk, vurderes på forhånd i hvert enkelt tilfelle i samråd med kirurgen.

Kirurgi

Kirurgi er primærbehandling for pasienter med retroperitoneale sarkomer. Forutsetning for kurasjon er komplett kirurgisk reseksjon med mikroskopisk tumorfrie marginer i første inngrep (83-85). Kirurgiske marginer er ofte marginalt men komplett reseksjon bør la seg utføre i 55-80 % av reseksjoner. Det vanligste kriteriet for inoperabilitet er innvekst i vitale karstrukturer spesielt vena cava og aorta, vena og arteria mesenterica. Tumors størrelse, vekstmønster og den nære beliggenheten til vitale organer og strukturer på diagnosetidspunktet gjør kirurgisk reseksjon til en komplisert prosedyre. Preoperativ planlegging er essensielt. Alle radiologiske bilder må vurderes nøye for å kunne planlegge omfanget av inngrepet. En komplett reseksjon er målet og adekvate marginer rundt tumor må defineres. Når det er nødvendig må eventuell omkringliggende organer vurderes for en bloc reseksjon. Multiorgan reseksjon som ofte inkluderer nyre, binyre og colon ved høyresidige, og nyre, binyre, colon, milt og pancreashale ved venstresidige retroperitoneale sarkomer er det vanligste prosedyre og er nødvendig i 50-80 % av operasjoner. Kompresjon av vev rundt lesjonen resulterer i formasjon av en pseudokapsel. Denne kan inneholde sarkomceller og må ikke brytes for å unngå tumor søl, noe som leder til svært dårlig prognose. Da radiologisk vurdering ikke alltid klarer å definere alle tumordetaljer og relasjon til omkringende strukturer, må en del avgjørelser ofte tas under selve inngrepet (81;86).

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 (83;87). 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 (88). 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 (89;90).

Annen behandling

Strålebehandling – se kap. 7.2

Medikamentell behandling – se kap. 7.3

Skandinavisk sarkomgruppe reviderte i 2008 anbefalingene om diagnostikk og behandling av intraabdominale sarkomer og det henvises til disse på www.ssg-org.net (91).

7.1.5 Intraabdominale sarkom

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

Histologi

De vanligste sarkomtypene her er gastrointestinal stromal tumor (GIST) og leiomyosarkom. GIST er en mesenchymal tumor som oppstår i gastrointestinal tractus fra øsofagus til anus. De vanligste lokalisasjonene er ventrikkel (5–65 %), 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 %) (92;93).

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 endoscopisk 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 (94;95).

Medikamentell behandling

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

Det henvises til kapittel: 7.3.4. Medikamentell behandling av intraabdominale bløtvevssarkom.

Skandinavisk sarkomgruppe reviderte i 2008 anbefalingene om diagnostikk og behandling av intraabdominale sarkom og det henvises til disse på www.ssg-org.net (91).

7.1.6 Gynekologisk sarkom

Se kap. [7.5](#)

7.1.7 Kirurgisk behandling av sarkom i andre lokalisasjoner

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

7.2 Strålebehandling

7.2.1 Strålebehandling ved bein- og bløtvevssarkom

Indikasjoner: Strålebehandling kan være indisert som pre- eller postoperativ adjuvant behandling (96-100), (Evidensgrad A). Som definitiv behandling med kurativ intensjon (101), eller som palliativ behandling, både ved bein- og bløtvevssarkom.

Teknikker: Det gis oftest fraksjonert behandling med foton- eller elektronstråling, eventuelt kombinasjoner av disse. Det er sjelden aktuelt med partikkelstråling, intraoperativ strålebehandling eller interstitiell brachyterapi. Med bakgrunn i stor biodiversitet mhp histotype, organlokalisasjon og pasientens situasjon, er det oftest nødvendig med individualiserte behandlingsplaner basert på 3-dimensjonal bildebasert teknikk for å oppnå optimal balanse mellom effekt og bivirkninger. Det er lite kliniske studier som sammenligner ulike behandlingsteknikker. Her nevnes noen prinsipper som anses som god behandlingspraksis. (Evidensgrad D).

Fiksering og behandlingsposisjon

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

CT-matrise og bruk av kontrastmidler og bolusmateriale

Det er ønskelig med finmasket CT-matrise som dekker planlagt behandlingstvolum med tilstrekkelig margin i kraniell og kaudal retning. Intravenøs kontrast kan brukes når framstilling av karstrukturer anses viktig for definisjon av anatomi av betydning for definisjon av målvolum og kritiske organer. CT-matrisen må dekke hele sirkumferensen av involverte organområde, f.eks om nødvendig begge ekstremiteter, selv om disse forsøkes separert mest mulig for å skjerme den friske siden. Ved CT-opptaket kan det lages egen reformatert matrise med mindre "field of view" over et mindre område for å øke kvaliteten i CT-matrisen der en gjør volumdefinisjonene. Når en antar bruk av utvendig bolusmateriale er nødvendig for å oppnå optimal dosefordeling, kan det være hensiktsmessig å legge på individualisert bolus allerede ved CT-opptaket.

Volumdefinisjoner og marginer

Dersom pasienten er inkludert i aktuell protokoll med spesifisert tilråding om strålebehandlingsteknikk er det generelt rimelig å følge slike anbefalinger. Det er ønskelig å definere klinisk målvolum (Clinical Target Volume, CTV) og doseplanleggingsvolum (Planning Target Volume, PTV) for hver pasient. Ved preoperativ strålebehandling og definitiv strålebehandling 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 event. PET/CT etter behov i CT-matrisen for å sikre å avgrense makroskopisk tumor. Ved inkomplett anatomisk sammenfall mellom bildemodalitetene kan det være hensiktsmessig med summasjon av GTV definert ved forskjellige bildemodaliteter med Boolean teknikk (102). For definisjon av CTV fra GTV må det brukes hensiktsmessige numeriske marginer. Man kan forme CTV med knappere marginer mot anatomiske barrierer som f.eks periost og muskelfascier som ikke radiologisk er engasjert av tumor eller mot kritiske organer. Marginene fra CTV til PTV må individualiseres avhengig av anatomisk lokalisasjon og institusjonens egen erfaring ved aktuelle organlokalisasjon. 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.

Ved postoperativ strålebehandling kan det være vanskelig å definere operasjonsvolumet ("sårsengen") som utgangspunkt for å bestemme marginer til CTV. Dette kan lettes ved bruk av fusjonering av preoperativ radiologisk diagnostikk i CT-matrisen for strålebehandling, samt ved koregistering av postoperative MR-sekvenser som viser økt vannholdighet/ødem, f.eks STIR-sekvenser. Ved postoperativ strålebehandling er det nødvendig med nært samarbeid med opererende kirurg for definisjon av målvolum.

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 organotoksisitet basert på publiserte empiriske data (103;104). Evidensgrad B.

Valg av strålebehandlingsplan

Ved valg av behandlingsplan taes det hensyn til grad av konformalitet av dosefordeling i PTV og dose til kritiske organer. En kan bruke den strålebehandlingsplanen som gir mest optimal dosefordeling, enten konformal teknikk, intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) (105) eller partikkelstråling.

Forskriving, lagring av data og rapportering av strålebehandling

Dette følger retningslinjene fra International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU 50 og 62 etc) (106).

Dette er støttet av den norske tilsynsmyndigheten for strålevern – www.nrpa.no - (107).

7.2.2 Strålebehandling ved beinsarkom

De aller fleste pasientene med Ewing's sarkom eller osteosarkom behandles etter internasjonale behandlingsprogrammer. Disse protokollene har nødvendigvis detaljerte retningslinjer for strålebehandling, som det er rimelig å følge. Disse protokollene definerer oftest beste internasjonale behandlingsstandard. Ved kondrosarkom er det for tiden ingen aktuelle protokoller. Det er sjelden indikasjon for strålebehandling. Strålebehandling kan overveies ved marginal og intralesjonell margin ved høygradig kondrosarkom, eller ved inoperabilitet, eller ved residiv. Kondrosarkom ansees som en relativt lite strålingsfølsom histotype, men det er heterogenitet også her (108). Ved chordom i sakrum, coccyx, columna eller skallebasis/os sphenoidalis kan strålebehandling være indisert ved intralesjonell margin eller som definitiv behandling (109). Evidens B/C.

7.2.3 Strålebehandling ved bløtvevssarkom

Det er enighet om at vi i Norge følger retningslinjene for strålebehandling innen Skandinavisk sarkomgruppe (www.ssg-org.net). Det er nylig kommet økt evidens for nytten av strålebehandling for lokal kontroll ved bløtvevssarkom basert på skandinaviske data (110). 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. Strålebehandling kan også være indisert ved inoperabilitet, eller der pasienten ikke ønsker kirurgisk behandling. Det er internasjonalt lite enighet om optimalt dosenivå ved strålebehandling ved primært bløtvevssarkom. I Skandinavia anbefales 50 Gy/25 fraksjoner ved marginal margin, andre organisasjoner anbefaler høyere dose. Ved intralesjonell margin er det aktuelt med 10-20 Gy som tilleggsdose til et definert høyrisikovolum (111-113). 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 (112;114). 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 bein- og bløtvevssvulster i Bergen er det aktivert en protokoll med trimodal neoadjuvant behandling med termokjemoterapi og termo- radioterapi med lignende inklusjonskriterier som SSG XX. Også denne protokollen er åpen for skandinaviske pasienter.

7.2.4 Strålebehandling av barn med sarkom

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

7.2.5 Strålebehandling ved intraabdominalt sarkom

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

7.2.6 Palliativ strålebehandling

Dette kan brukes som tumorrettet symptomlindrende behandling etter vanlige prinsipper for palliativ behandling, og har erfaringsmessig en betydelig plass. Standard fraksjonering er 3 Gy x 10 (115). Det er mindre data om nytten av engangsfraksjoner ved skjelettmetastaser ved sarkom enn ved metastatisk karsinom. Men engangs-fraksjoner, f.eks 8 Gy x 1 kan forsøkes. Evidens C/D

7.2.7 Regional varmebehandling

Ved Senter for bein- og bløtvevssvulster, Haukeland universitetssjukehus i Bergen er det siden 1994 erfaring med regional varmebehandling ved lokalavanserte ikke-metastatiske bløtvevsarkom. Etter fase 2-erfaring med neoadjuvant termokjemoterapi rekrutterte en pasienter med høyrisiko bløtvevssarkom til en internasjonal fase 3-studie der en randomiserte mellom neoadjuvant kjemoterapi med etoposid, ifosfamid og doxorubicin versus samme kjemoterapi forsterket av regional varmebehandling. Pasienter fra 4 av de 5 daværende helseregionene deltok. Denne studien rekrutterte 340 pasienter og ble publisert som abstract ved ASCO-møtet 2007, manuskript under utarbeidelse. Dette var en positiv studie med signifikant bedret både sykdomsfri overlevelse og lokal sykdomsfri overlevelse når neoadjuvant kjemoterapi ble forsterket av regional varmebehandling (116).

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

neoadjuvant, men også termokjemoradioterapi med strålebehandling, konkomitant ifosamid og regional varmebehandling – ”trimodal neoadjuvant behandling”.

Inklusjonskriteriene er:

Høygradig malignt bløtvevssarkom, 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.

Anbefalinger:

- **Der det finnes gjeldende protokoller, event, handlingsprogram fra for eksempel Skandinavisk sarkom-gruppe følges disse.**
- **Postoperativ strålebehandling anbefales ved marginal og intralesjonell margin, ved høygradig maligne dype svulster, samt i kliniske situasjoner der eventuelt residiv medfører høy sannsynlighet for mutilerende kirurgisk behandling. Ved fri margin anbefales 50-60 Gy. Ved ufri rand, og event. definitiv strålebehandling anbefales 64-68 Gy om mulig (Evidensgrad B).**
- **Standard palliativ fraksjonering er 3 Gy x 10, men 8 Gy x 1 kan forsøkes.**

7.2.8 Stråleindusert sarkom

Sekundær malignitet kan ha flere årsaker, men stråleindusert sarkom (SIS) er en sjelden, men alvorlig komplikasjon etter strålebehandling (117-119). De kriterier som oftest benyttes for definisjon av stråleindusert sarkom er (119;121):

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

Visse svulster, slik som retinoblastom, er assosiert med en relativt høy frekvens av sekundærsvulster, uavhengig om det er gitt strålebehandling eller ikke, men de stråleinduserte oppstår gjerne etter en kortere latenstid m(50;119).

SIS utgjør ca 2.5 – 5.5 % av sarkomsvulstene (118;119;122;123). Latenstiden etter strålebehandling er median ca 14 år (fra 2-60 år) (124). De vanligste primærsvulster pasienten fikk strålebehandling for er mammacarcinom, gynekologiske karsinom, testiscancer, retinoblastom og malignt lymfom. De hyppigste histologiske diagnoser av SIS er malignt fibrøst histiocym (MFH), osteosarkom, angiosarkom og malign perifer nerveskjedetumor. Det er uvanlig å se liposarkom og sarkomer med patogenomiske kromosomtranslokasjoner for eksempel småcellet rundcellet sarkom synovialt sarkom eller gastrointestinal stromal tumor. Prognosen er dårlig med median

overlevelsestid varierende fra 12 til 48 måneder etter at SIS er diagnostisert (119;125-129), 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 (124).

Anbefaling:

Stråleindusert sarkom behandles etter de samme retningslinjer som sporadiske sarkom.

7.3 Medikamentell behandling

7.3.1 Medikamentell behandling av bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus

Adjuvant cytostatikabehandling er ikke standard behandling ved bløtvevssarkom, men gis ofte internasjonalt ved høygradig maligne bløtvevssarkom utenfor studieprotokoller. I en nylig publisert metaanalyse ble det påvist en marginal signifikant gevinst av kjemoterapi på lokal tumorkontroll, metastasefrekvens og total overlevelse (130). Flere studier har vist motstridende resultater (131-137). SSG har selektert en høyrisikogruppe blant de høygradig maligne bløtvevssarkomene der effekten av adjuvant kjemoterapi undersøkes i en fase II studie (www.ssg-org.net) (138). Pasientene registreres prospektivt, og overlevelsesresultatene for pasienter som blir behandlet med cytostatika etter kirurgi blir sammenlignet med matchede historiske kontrollen.

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

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

Anbefaling:

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

7.3.2 Medikamentelle behandling av småcellet rundcellet bløtvevssarkom

Ewings sarkom/PNET, småcellet rundcellet desmoplastisk tumor og mesenkymalt kondrosarkom tilhører denne gruppen. Pre- og postoperativ behandling gis rutinemessig til disse undergruppene og behandling i henhold til ISG/SSG III (ikke med HMAS) anbefales. Det finnes egne behandlingsprotokoller for lokalisert rhabdomyosarkom og bløtvevssarkom for aldersgruppen opptil 21 år (EpSSG RMS, EpSSG NRSTS). Hos voksne pasienter >21 år benyttes EpSSG og behandlingsprotokollen for Ewings sarkom (www.ssg-org.net) (139).

ILP

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

Hypertermi

7.3.3 Medikamentell behandling av bensarkom

Osteosarkom

Behandlingen av osteosarkom er multimedial og som første del av behandlingen gis oftest cytostatika. Ved neoadjuvant kjemoterapi dvs. preoperativ cytostatikabehandling oppnås en lokal effekt på tumor som fremmer ekstremtetsbevarende 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 20 år (140) (Evidensgrad A).

Fire medikamenter, doxorubicin, metotrexat, ifosamid og cisplatin har dokumentert effekt ved osteosarkom, og forskjellige kombinasjoner har vært brukt av ulike grupper internasjonalt (Evidensgrad A) (141). Nyten 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) (142) ved at pasienter med dårlig respons randomiseres til tillegg av ifosamid og etoposid til standardregimet med metotrexat, doxorubicin og cisplatin. Pasienter med god histologisk respons randomiseres 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 (143;144). Studien ble stengt for inklusjon 31.6.2011 og i påvente av ny studie skal kort behandlingsarm i Euramos 1 følges.

Immunmodulatoren muramyl tripeptid er godkjent (EMEA) i Europa til bruk adjuvant hos pasienter med osteosarkom, men vil trolig ikke bli implementert i den neste prospektive kliniske osteosarkomstudien i Europa og anbefales ikke som standard. Muramyl tripeptid er vist i en randomisert studie i USA å ha effekt på total overlevelse (Evidensgrad B) (145).

Andre høygradig maligne spolcellede bensvulster/pasienter over 40 år

Malignt fibrøst histocytom/pleomorft og spolcellet sarkom, fibrosarkom, leiomyosarkom og

angiosarkom oppstått i ben har mange likhetstrekk med osteosarkom og behandles etter de samme retningslinjer. Pasienter <40år behandles etter standardarmen i Euramos I uten formell inklusjon i protokollen. Disse undergruppene rammer oftest en noe eldre pasientgruppe enn osteosarkom, og individuelle modifikasjoner av kjemoterapien er derfor oftest nødvendig. Pasienter over 40 år (inkludert osteosarkom) behandles etter en europeisk behandlingsprotokoll (www.ssg-org.net) (146). ([Euroboss I](#)).

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). Det startes en internasjonal studie med IPI-926 (hedgehog pathway inhibitor) for metastatisk eller lokalavansert chondrosarkom oktober 2011 hvor Radiumhospitalet deltar som eneste norske senter.

Ewing familien av svulster

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

EFS er generelt en cytostatika-følsom svulst, og behandlingen innledes med neoadjuvant kjemoterapi som ved osteosarkom med samme begrunnelse. Ved lokalisert sykdom får alle pasientene en kombinasjon av fire-seks av de følgende medikamenter; doxorubicin, ifosamid, vincristin, actinomycin D, etoposid og cyclofosamid. Det gis fire kombinasjonskurer neoadjuvant, og deretter seks til 10 kurer etter lokal behandling. Kombinasjon med minst en alkylerende substans (ifosamid eller cyclofosamid) i tillegg til doxorubicin er dokumentert til å være mest effektiv (Evidensgrad A) (147). 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](#)) (139) utført av den skandinaviske og italienske sarkomgruppen (148) (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 %). I den pågående Euro-Ewing 99 studien testes HMAS ut ved randomisering.

Toksisitet

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

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

Leukopeni og trombocytopeni opptrer regelmessig mellom kurene, og måling av

hemoglobin, hvite blodlegemer og trombocytter utføres rutinemessig to ganger ukentlig. Ved febril neutropeni bør en unngå bruk av nyretoksiske antibiotika (f. eks. aminoglykosider) p.g.a. faren for additiv nyretoksisitet i kombinasjon med cisplatin og høydose ifosfamid, 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 en spesifikk antidot (metylen-blått) benyttes både som behandling og profylakse

Anbefaling:

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

7.3.4 Medikamentell behandling av abdominale sarkom

Skandinavisk sarkomgruppe reviderte i 2008 anbefalingene om diagnostikk og behandling av intraabdominale sarkom og det henvises til disse på www.ssg-org.net (91). Kjemoterapi gis i begrenset grad ved abdominale sarkom, og nytten er så langt ikke klart dokumentert (Evidensgrad C). Unntaket er småcellet rundcellet sarkom (Ewings sarkom/PNET, rhabdomyosarkom, småcellet rundcellet desmoplastisk tumor, mesenkymalt kondrosarkom hvor pre- og postoperativ kjemoterapi gis rutinemessig. Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://clep.cancer.gov>).

Gastrointestinal stromal tumor

Det vises til kapittel om diagnostikk og behandling av GIST ved Skandinavisk Sarkomgruppe 2008, www.ssg-org.net (91). [SSG XVII Version 2](#). Det anbefales at SSG's retningslinjer for behandling av GIST blir fulgt når man behandler denne pasientgruppen (www.ssg-org.net). De er i overensstemmelse med "ESMO guidelines" (149).

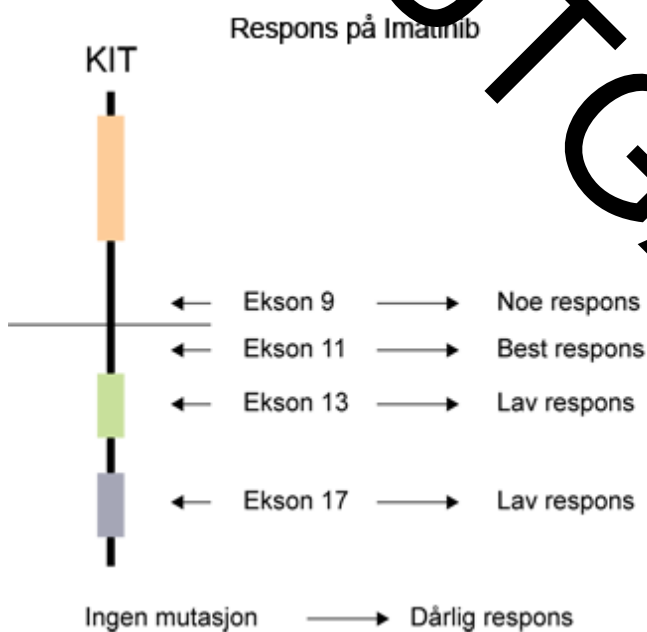
Pasienter med mistanke om GIST skal henvises til sarkomsenter. Korrekt utredning og behandling krever multidisiplinært samarbeid mellom kirurg, onkolog, radiolog og patolog. Det skal avgis en risikovurdering av tumor (se kapittel 4.4.7). Når medikamentell behandling med tyrosinkinasehemmer startes bør mutasjonsanalyse utføres da det kan ha 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).

All medikamentell behandling av GIST skal foregå i nært samarbeid med regionalt sarkomsenter. Sarkomsenteret skal i hovedsak legge behandlingsplanen.

Tyrosinkinasehemmeren imatinib (Glivec®) har vist dramatisk effekt ved inoperabel og/eller metastaserende GIST (gastrointestinal stromal tumor). Objektiv respons ses hos cirka 60 % og stabil sykdom hos cirka 20 %. Cirka 50 % av pasientene med avansert GIST lever etter 5 års bruk av imatinib (150). Glivec bedrer almentilstanden i vesentlig grad.

Bivirkningene av imatinib er som regel moderate og forbigående: ødemer, kvalme, diaré, dermatitt, fatigue. Tumorblødning ses hos cirka 5 % og kan være fatal. Pneumonitt er også rapportert. Interaksjoner med medikamenter som 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 3.0 (CTCAE) bør brukes for å klassifisere grad av bivirkninger (<http://clep.cancer.no>).



Størsteparten av GIST (> 80 %) har aktiverende mutasjoner som koder for en reseptor tyrosinkinase. Cirka 7% har mutasjoner i PDGFRA genet og resten er vill-type (ingen mutasjoner). Mutasjonsstatus for *KIT* er viktig for å kunne forutsi respons på behandling med tyrosinkinasehemmeren imatinib. Primære mutasjoner i *KIT* forekommer i ekson 9, 11, 13 eller 17. De aller fleste mutasjonene (cirka 70 %) oppstår i ekson 11, mens 10–20 % i ekson 9. Ekson 9 mutasjoner ses hyppigst ved GIST i tyntarm 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 (151) og 67%, 40% og 39% i den Nord Amerikanske studien (150).

Ved sykdomsprogresjon med 400 mg initialt er det vist i to fase-tre studier (cross-over) at ved å øke dosen til 800 mg vil 33-38 % av pasientene oppnå partiell respons/stabil sykdom. Anemi og fatigue ble mer uttalt etter doseøkningen ($p=0.015$ $p=0.00001$). Annen økt toksisitet ble ikke registrert (150;151) (Evidensgrad C).

Effekten av doseøkning til 800mg er assosiert til mutasjonsstatus. Kun 7 % med exon 11 hadde effekt av doseøkningen fra 400 til 800mg daglig, mens 83% uten mutasjon (vill-type) og 57% med exon 9 mutasjon (152).

Ved exon 9 mutasjon har Glivec 800mg daglig sammenlignet med standard dose vist bedret progresjonsfri overlevelse (median PFS 18 vs 6 months, $p=0,017$), men ingen forskjell i total overlevelse etter 45 måneder. (Evidensgrad C) (153). Ved metastatisk sykdom hvor for eksempel en pasient med exon 9 mutasjon har symptomer på tarmobstruksjon bør man starte med Glivec 800mg.

I juni 2009 ble imatinib godkjent til adjuvant behandling for voksne pasienter som har signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon av CD117 positiv GIST. Pasienter med lav eller veldig lav risiko for tilbakefall bør ikke få adjuvant behandling. For vurdering av risiko henvises det til NIH klassifikasjoner (45;47). Skandinavisk sarkomgruppe anbefalte inntil nylig 1 års behandling i påvente av nye data (evidensnivå 1b) (154). Norge har siden 2006 deltatt i en studie i regi av Skandinavisk sarkomgruppe og den tyske sarkomgruppen hvor effekten av 1 års og 3 års behandling med imatinib 400mg ble sammenlignet (400 pasienter totalt) (www.ssg-org.net) (155).. Resultatene ble presentert på ASCO (American Society Cancer Oncology) 2011 (LBA#10) og viser signifikant bedring med 3 års behandling. 66% har ikke fått tilbakefall og 92% er i live etter 3 år mot 48% og 82% med ett års behandling. Manuskript er akseptert for publikasjon 2012. Skandinavisk sarkomgruppe anbefaler derfor 3 års behandling til høyrisiko gruppen.

Preoperativ imatinib behandling er aktuelt dersom kirurgi primært vil være mutilerende eller ved fare for tumor ruptur (156). Mutasjonsanalyse av tumorvev bør utføres på forhånd. Disse pasientene skal behandles ved regionalt sarkomsenter.

Ca. 10-15% av GIST er primært resistente for Glivec, ca. 50% blir resistente for Glivec innen 2 år.

De pasientene som ikke har effekt av imatinib (primær eller sekundær resistens) eller får uakseptable bivirkninger bør tilbys sunitinib, en annen generasjons tyrosinkinasehemmer hvor effekten er en kombinasjon av tyrosinkinase- og angiogenesehemning.

Medikamentet ble registrert i Norge i 2007.

Hos 98 GIST-pasienter med progresjon på imatinib er det rapportert objektiv respons/stabil sykdom i mer enn 6 måneder hos 54 % (157).

Det foreligger en randomisert studie: 312 pasienter med avansert imatinib-resistent GIST ble randomisert 2:1 ratio mellom sunitinib(207) og placebo(n=105) (157). Median tid til progresjon var 27,3 uker i sunitinib gruppen mot 6,4 uker i placebogrupperen. Median total overlevelse var 73 uker for Sutentgruppen og 35 uker for placebo gruppen; modellen identifiserer den forskjellen i overlevelse man hadde sett dersom cross-over ikke hadde

skjedd. Ved tradisjonell Kaplan-Meyer statistikk fant man ingen forskjell. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) har funnet Sunitinib kostnadseffektivt, og den andre studien de har lagt til grunn er en "expanded-access study" med 1126 pasienter hvor 50% levde etter median observasjonstid 51 uker.

Effekten av Sutent er assosiert med type mutasjon. I en fase I/II studie med 78 pasienter så man klinisk effekt (PR+SD \geq 6mnd) hos 34 % ved exon 11, 58% ved exon 9 og 56% ved vill-type (158).

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

Hos mange oppnås tumorkontroll og dermed symptomlindring. Man må være oppmerksom på bivirkningene med hypothyreose, palmart-plantart erytem, hypertensjon og hjertetoksitet som de mest alvorlige (Chu et al. 2007) Andre mindre alvorlige bivirkninger er fatigue, mage-tarmsymptomer og hud- og slimhinnesymptomer. Andre tyrosinkinasehemmere er under utprøving ved GIST, men er ikke registrert i Norge enda.

Sutent bør gis ved uakseptable bivirkninger av Glivec. Type mutasjon skal tas med i vurderingen når Sutent skal benyttes som 2.linje behandling. (Evidensgrad C)

Anbefaling:

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

7.4 Sarkom hos barn

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

Sarkom inndeles i bensarkom og bløtvevssarkom. Osteogent sarkom og Ewing sarkom er de vanligste formene for bensarkom. Ewing sarkom kan dessuten opptre i bløtvev.

Bløtvevssarkom inndeles i rhabdomyosarkom som viser muskeldifferensiering, og non-rhabdomyosarkom. Non-rhabdomyosarkom er en heterogen gruppe tumores som består av mer enn 30 ulike undergrupper.

7.4.1 Epidemiologi

I Norden er insidensen av barnekreft 15,83 tilfeller pr 100 000 barn under 15 år, det vil si at i Norge er det ca 140 barn som får diagnosen kreft hvert år. Insidensen av sarkom hos barn er 1,49 pr 100 000 barn under 15 år, det vil si at 9,5 % av barna som får en

kreftdiagnose har sarkom. Bløtvevssarkom er hyppigst og forekommer hos 6 % av de kreftsyke barna. Bensarkom er sjeldnere og utgjør 3,5 % av krefttilfellene hos barn under 15 år (159).

7.4.2 Symptomer

Osteosarkom debuterer oftest som smerter. I begynnelsen er smertene gjerne intermitterende, men etter hvert blir de konstante og mer intense. Tumorrelatert hevelse og nedsatt funksjon i naboleddene oppstår som regel mye senere. I ca 10% av tilfellene debuterer osteosarkom som en patologisk fraktur (160).

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 (161). 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 utflåd 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 (162).

7.4.3 Utredning

Utredning av sarkom bør fortrinnsvis skje ved Barne- og 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.

7.4.4 Radiologiske undersøkelser

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

(142).

Ved utredning av Ewing sarkom benyttes røntgen, MR og CT for å kartlegge sykdomsutbredelse på primærstedet. CT egner seg best til å vise endringer i korteks- og skjelettstruktur, mens MR egner seg best for kartlegging av tumorutbredelse i benmarg og bløtvev og for å evaluere tumors relasjon til andre nærliggende strukturer som årer og nerver. Det er viktig å definere og dokumentere tumors størrelse inkludert en eventuell bløtdelskomponent på diagnosetidspunktet, slik at dette utgangspunktet kan benyttes for evaluering av kjemoterapirespons. CT thorax anbefales for kartlegging av eventuelle lungemetastaser. Skjelettscintigrafi anbefales for kartlegging av eventuelle skjelettmetastaser. PET/CT har vist seg å være en nyttig tilleggsundersøkelse i kartleggingen av metastaser ved Ewing sarkom. Utredningen av Ewing sarkom skal gjøres i henhold til protokoller utgitt av den skandinaviske sarkomgruppen (Scandinavian Sarcoma Group) i samarbeid med den italienske sarkomgruppen (Italian Sarcoma Group) ISG/SSG III (139) og ISG/SSG IV (163).

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 bendeformasjoner. Røntgen thorax og CT thorax benyttes for å oppdage lungemetastaser. Skjelettscintigrafi benyttes for å oppdage skjelettmetastaser. Ultralyd abdomen benyttes for å kartlegge lymfeknodelmetastaser og levermetastaser. PET/CT er ofte et nyttig supplement for å etterprøve metastaser. Utredningen bør skje i henhold til anbefalingene fra den europeiske pediatriske bløtvevsarkomgruppen EpSSG (European paediatric Soft tissue Sarcoma Group). De har laget protokoller for rhabdomyosarkom (164) og non-rhabdomyosarkom (165). Disse protokollene er dessverre ikke offentlig tilgjengelige, men kan fås ved henvendelse til de behandlende avdelingene ved regionsykehusene.

7.4.5 Biopsi

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

7.4.6 Patologi

Henvises til kap. [5.4.4](#), patologi hos voksne pasienter.

7.4.7 Stadielinndeling

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

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

7.4.8 Genetikk

Sarkom hos barn rammer ofte helt tilfeldig, men det er en overhyppighet ved Li-Fraumeini syndrom (p53-mutasjoner) og mutasjoner i retinoblastom-genet. Vær for øvrig til eget [kapittel 6](#).

7.4.9 Kirurgi

Siden det er stor fare for lokalt residiv av sarkom er det svært viktig at den kirurgiske behandlingen er optimal, det vil si at tumor fjernes i sin helhet og med en kappe av friskt vev rundt. Vid reseksjon må tilstrebnes i behandlingen av sarkom. Se kap. [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 kapittel [7.1](#).

7.4.10 Strålebehandling

Dersom man ikke oppnår adekvat margin med kirurgi kan det være aktuelt med supplerende strålebehandling. Strålebehandling påvirker vekst og utvikling og skal benyttes med varsomhet hos barn i vekst. Strålebehandling skal gis i henhold til gjeldende protokoll.

7.4.10.1 *Bløtvevssarkom*

Rhabdomyosarkom er en strålesensitiv tumor og strålebehandling inngår som ledd i behandlingen i de fleste tilfeller. Unntak ved lite aggressiv tumor, gunstig lokalisasjon og adekvat kirurgi. Strålebehandling av rhabdomyosarkom gjennomføres fortrinnsvis parallelt med deler av den postoperative kjemoterapien og innebærer stråledoser på 41,4 – 50,4 Gy mot primærtumor og 41,4 Gy mot lokale lymfeglandelmetastaser (164).

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. Strålebehandling gis fortrinnsvis samtidig med deler av den postoperative kjemoterapien (165).

7.4.10.2 *Bensarkom*

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

Ewing sarkom er en svært strålesensitiv tumor. Strålebehandling inngår rutinemessig i behandlingen av Ewing sarkom hvis man ikke oppnår fullstendig lokal kontroll med kjemoterapi og kirurgi, det vil si ved marginal og intralesjonell reseksjon, samt ved inoperabilitet. Strålebehandling benyttes dessuten i behandling av lunge- og skjelettmetastaser ved Ewing sarkom. Strålebehandling 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 og 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 (163).

7.4.11 Medikamentell behandling

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

7.4.11.1 *Bløtvevssarkom*

Rhabdomyosarkom er som regel en kjemosensitiv tumorform og kjemoterapi benyttes derfor i behandlingen hvis man ikke kommer til målet med kirurgi alene. Kjemoterapi benyttes for å redusere tumorstørrelsen slik at radikal kirurgi kan bli mulig. Kjemoterapien består av ifosamid, vinkristin, actinomycin D og eventuelt doksorubicin. Etter avsluttet

primærbehandling, kan det være aktuelt med vedlikeholdsbehandling i form av cyklofosamid og vinorelbin i lave doser (164).

Non-rhabdomyosarkom er en svært heterogen gruppe sarkom som består av mer enn 30 ulike undergrupper. De fleste av undergruppene er ikke like kjemosensitive som rhabdomyosarkom. Behandlingen av non-rhabdomyosarkom i barnealder baserer seg på erfaringer fra behandling av rhabdomyosarkom hos barn og behandling av non-rhabdomyosarkom hos voksne. Den europeiske studien EpSSG NRSTS 2005 inndeler non-rhabdomyosarkomene i 3 hovedgrupper; synovialt sarkom, voksen form for bløtvevssarkom og andre typer bløtvevssarkom. Synovialt sarkom er desidert den vanligste formen for non-rhabdomyosarkom i barnealder. Denne sarkomtypen er relativt kjemosensitiv og hvis det ikke ligger til rette for radikal kirurgi i utgangspunktet anbefales det kjemoterapi med ifosfamid/doksorubicin for å redusere tumorstørrelsen før eventuell kirurgi. Ved voksen form for bløtvevssarkom er effekten av kjemoterapi mer usikker, men EpSSG NRSTS anbefaler kjemoterapi i form av ifosfamid/doksorubicin dersom man ikke kan foreta radikal kirurgi i utgangspunktet. Rhabdoid tumor utenfor sentralnervesystemet er en undergruppe av non-rhabdomyosarkom. Den er sjelden, men svært aggressiv og ofte dødelig i barnealder. EpSSG NRSTS anbefaler kjemoterapi i form av cyklofosamid, etoposid, vinkristin, carboplatin og doksorubicin (165).

7.4.11.2 *Bensarkom*

Behandlingen for bensarkom i aldersgruppen under 40 år er den samme for barn og voksne og de samme behandlingsprotokollene følges (se kapittel 7.3.3).

Ewing sarkom er generelt en kjemosensitiv tumorform og behandles per i dag med preoperativ kjemoterapi i form av doksorubicin, ifosfamid, vinkristin, actinomycin D, etoposid og cyklofosamid. Ved dårlig histologisk respons intensiveres den postoperative kjemoterapien med høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). SSG har besluttet at HMAS er standardbehandling ved dårlig histologisk respons (se side 42) etter at det ble vist at pasienter med dårlig histologisk respons som fikk HMAS hadde like god prognose som pasienter med god histologisk respons (139;166).

7.4.12 **Supplerende behandling**

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

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

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

7.4.13 Organisering av behandling

Sarkombehandling er multimodal og omfattende og skal gis ved sykehus med spesialkompetanse i slik behandling, i praksis vil dette si Universitetssykehuset Nord-Norge, St. Olavs hospital, Haukeland universitetssykehus og Oslo universitetssykehus. Barn med sarkom vil være innlagt på regionsykehus i forbindelse med de fleste cellegiftkurene, kirurgi og strålebehandling. Kun svært enkle cellegiftkurer som vinkristin og vedlikeholdsbehandling kan 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, nøytropeni og/eller nedsatt allmenntilstand, er det aktuelt med antibiotikabehandling på lokalsykehuset.

7.4.14 Kontroll og oppfølging

Etter avsluttet behandling er det viktig å utføre en 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.

7.4.14.1 Bløtvevssarkom

Etter avsluttet behandling for rhabdomyosarkom skal det utføres sluttevaluering med klinisk undersøkelse, blodprøver, urinprøve, rtg thorax og MR/CT/ultralud av lokalisasjon for primærtumor, ultralud abdomen og ekkokardiologisk undersøkelse hvis pasienten har fått antracykliner. Ved lungemetastaser på diagnosetidspunktet bør CT thorax inngå i sluttevalueringen. Det første året etter avsluttet behandling kontrolleres pasientene hver 3. måned med klinisk undersøkelse, rtg thorax og MR/CT/ultralud av lokalisasjon for primærtumor. De samme undersøkelsene bør utføres hver 4. måned i 2. - 3. år etter avsluttet behandling og årlig i 4. - 5. år etter avsluttet behandling. Ved mistanke om residiv suppleres disse undersøkelsene med PET/CT evt biopsi. Det kan være aktuelt å supplere med andre tester for å kontrollere organfunksjon. Som ledd i overvåking av eventuelle seneffekter bør kontrollene inneholde måling av høyde og vekt 1-2 ganger i året, årlig blodtrykkmåling, årlig Tanner-nivå, årlig måling av testikkelvolum hos gutter, registrering av tidspunkt for menarche hos jenter og innhenting av informasjon om skoleprestasjoner og atferdsproblemer (164).

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 ultralud abdomen og 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, ultralud 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 (165).

7.4.14.2 *Bensarkom*

Sluttevalueringen 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 suspekterte funn på røntgen, skjelettscintigrafi ved mistanke om skjelettmetastaser. Ved lungemetastaser på diagnosetidspunktet bør hver 2. kontroll suppleres med CT thorax. Etterkontrollene skal utføres hver 3. måned i 1. -3. år etter avsluttet behandling, hver 4. måned i 4.-5. år etter avsluttet behandling og hver 6. måned i 6. – 10. år etter avsluttet behandling. GFR og ekkodopplerundersøkelse av hjertet skal utføres 1, 5 og 10 år etter avsluttet behandling (142).

Sluttevalueringen etter Ewing sarkom bør inneholde klinisk undersøkelse, blodprøver, GFR, røntgen thorax, røntgen av den affiserte skjelettdelen, CT og MR av den affiserte skjelettdelen, ekkodopplerundersøkelse av hjertet og hepatittserologi. Senere skal pasientene følges med etterkontroller hver 3. måned i 3 år, hver 4. måned i 4. - 5. år etter avsluttet behandling og hver 6. måned i 6. - 10. år etter avsluttet behandling. Disse kontrollene skal inneholde klinisk undersøkelse, røntgen thorax eventuelt CT thorax, blodprøver, skjelettscintigrafi og røntgen ved klinisk mistanke om skjelettmetastaser, eventuelt supplert med CT og/eller MR. GFR og ekkodopplerundersøkelse av hjertet skal også gjøres jevnlig, hyppigst i starten og sjeldnere etter hvert (139;163).

7.4.14.3 *Seneffekter*

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

Livslang oppfølging med kontroller hvert andre år etter 10 år for pasienter som har fått cytostatika. Henviser til kap. 7.

7.4.14.4 *Kirurgi*

Seneffekter etter kirurgisk behandling avhenger av inngrepets lokalisasjon og omfang.

7.4.14.5 *Medikamentell behandling*

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

Nyretoksisitet kan opptre både i form av tubulær og glomerulær skade og opptrer først og fremst etter behandling med ifosfamid, men også etter behandling med metotreksat i høye doser. Det er derfor viktig å unngå samtidig bruk av nyretoksiske antibiotika. Nyreskadene kan gi vedvarende tap av kalium, fosfat, bikarbonat og magnesium, slik at pasientene kan

ha behov for langvarig eventuelt livslang peroral tilførsel.

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

Kardiotoksisitet med påfølgende hjertesvikt kan oppstå etter behandling med antracykliner. Pasienter behandlet med antracykliner og 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.

7.4.14.6 *Strålebehandling*

Seneffekter etter strålebehandling avhenger av stråledose og lokalisasjon. Når det gjelder seneffekter av strålebehandling skal man være spesielt oppmerksom på vekst og utvikling. Dessuten har 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.

7.4.14.7 *Palliativ behandling*

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

7.4.14.8 *Kirurgi*

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

7.4.14.9 *Medikamentell behandling*

Lavdosert kjemoterapi benyttes for å forsinke tumorvekst og lindre smerter.

Smertelindrende medikamenter benyttes hvis smertene ikke lar seg lindre på annen måte. Se for øvrig eget handlingsprogram for palliativ behandling angående smertebehandling.

7.4.14.10 *Strålebehandling*

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

7.4.14.11 *Supplerende behandling*

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

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

Fysisk aktivitet tilstrebes og kontakt med en fysioterapeut er hensiktsmessig.

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

7.4.14.12 *Organisering av palliativ behandling*

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

7.5 Gynekologisk sarkom

7.5.1 Epidemiologi

Insidens: 1.7 nye tilfeller per 100 000 kvinner per år i Norge (167;168).

Uterine sarkomer utgjør bare 3-4% av nye tilfelle av kreft i livmoren i Norge (167;168) tilsvarende ca 25 nye tilfeller årlig.

Etiologien er ukjent. Tidligere strålebehandling utgjør en risikofaktor.

7.5.2 Symptomer og funn

Blødningsforstyrrelser forekommer hos en del pasienter (167;169).

- 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 abrasio vil man kunne stille diagnosen endometriestromasarkom hos 70% av pasienter med denne sykdom, mens leiomyosarkom vanligvis ikke vil kunne identifiseres ved abrasio.

Diagnosen stilles først postoperativt ved histologisk undersøkelse i ca 70% av leiomyosarkom og 30% av endometriestroma-sarkome (167;169).

Sarkomutvikling i myomatøs uterus skal mistenkes ved:

- 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 (170).
- Tumor i uterusveggen med uskarp avgrensning og/eller innvekst i parametrium bedømt ved ultralyd/CT/MR

7.5.3 Bildediagnostikk

Ved mistenkt eller påvist gynekologisk sarkom foretas:

- MR-bekken
- CT thorax og abdomen

7.5.4 Biopsi

Fraksjonert abrasio og palpasjon i narkose.

Ultralydveiledet biopsy-cut biopsi fra tumor transvaginalt om teknisk mulig. Stikkanalen skal legges så stikkanalen kan eksideres ved etterfølgende operasjon.

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

7.5.5 Patologi

De hyppigste histologiske typer er:

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

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

system for LMS.

Endometrie stromal sarkom (ESS) er sammensatt av stromale celler som likner på cellene i det prolifererende endometrium. Talrike 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 extrauterin vekst.

Endometrie stroma sarkom ble tidligere delt i lavgradige og høygradige. I dag er ESS definert som et lavgradig sarkom og de tidligere høy gradige ESS klassifiseres nå som *udifferensierte endometrie/uterine sarcomer (UUS)* som er en svært aggressiv tumor form.

Adenosarkomer (AS) er en bifasisk neoplasme som inneholder en benign epitelial komponent og en sarcomatøs mesenchymal komponent. Denne tumor kan inneholde heterologe elementer så som tverrstripet muskulatur, brusk, fett og andre komponenter. Adenosarkom gror typisk som exophytiske masser i uterin kaviteten. De fleste av disse tumorer invaderer ikke myometriet.

Karcinosarkom (CS) er nå klassifisert som høygradig maligne endometriekarcinomer og omtales ikke her.

7.5.6 Kirurgisk behandling

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

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

Frie reseksjonsrender er av største betydning.

Det må ikke skjæres i tumor. Det er svært viktig å unngå intraabdominal søl.

Ved sarkom som involverer endometriet/uterinkaviteten foretas radikal hysterektomi med frilegging av øverste del av vagina. Det påsettes så TEA instrument og settes en stapler rekke til lukning av vagina umiddelbart under cervix. Deretter skylles vagina distalt fra med sterilt vann. Så settes det ennå en TEA distalt for den første med etterfølgende deling av vagina mellom de 2 stapler rekker. Dette for å forhindre intraabdominal søl fra tumorceller i vagina/uterus.

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

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

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

avansert stadium fjernes bare eventuelt involverte lymfeknuter.

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

Ved residiv må mulighet for radikal kirurgisk behandling vurderes.

Preoperativ kjemoterapi kan være aktuelt for å redusere tumorvolum.

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

7.5.7 Kjemoterapi

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

Ved avanserte og residiverende gynekologiske sarkomer kan kjemoterapi anvendes med palliativ hensikt. Det foreligger ikke noen standard behandling. Doksorubicin og ifosamid er tradisjonelle stoffer med aktivitet. De anvendes ofte i kombinasjon. En annen kombinasjon er gemcitabin og docetaxel som nylig har vunnet fram, især ved LMS.

7.5.8 Strålebehandling

Det foreligger ingen studier som har vist bedring av overlevelsen med 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.

7.5.9 Hormonbehandling

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

7.5.10 Kontroll og oppfølging etter behandling

Halvårlig kontroll i 5 år, deretter årlig kontroll de neste 5 årene. Man må være oppmerksom på at residiver av ESS kan komme ganske sent. Forut for hver kontroll tas CT abdomen/bekken og rtg thorax. Kontrollen omfatter klinisk undersøkelse med GU og vaginal ultralydundersøkelse. Ved mistanke om residiv i bekkenet tas MR bekken.

7.5.11 Senfølger etter behandling

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

Premenopausale kvinner vil kunne gå i en tidlig menopause.

Ved operasjon av svulster i ytre genitalia kan anatomien bli skadelidende, hvilket kan oppleves traumatiserende og ha negativ effekt på den seksuelle utfoldelse.

7.6 Sarkom i mamma

Phyllodestumor:

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

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

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

Se også: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (171).

7.7 Supplerende behandling

7.7.1 Ernæring og sarkombehandling

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

Tiltak omfatter tilbud om tilrettelagt kost i forhold til symptomer og ernæringstilstand. Pasienten bør i første omgang tilbys næringstett mat og drikke og mellommåltider. Hvis en ikke kommer i mål med dette må man supplere matinntaket med næringsdrikker, enteral- eller parenteral ernæring. Næringsdrikker og enteral ernæring er å foretrekke dersom mage-tarmkanalen fungerer.

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

Vekttap er et av de viktigste tegnene på endret ernæringsstatus.

Et vekttap er signifikant og alvorlig når

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

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

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

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

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

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

Tommelfingerregel for beregning av energibehov hos kreftpasienter (172):

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

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

En pasient er alvorlig underernært hvis minst et av kriteriene under oppfylles (173):

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

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

7.7.2 Sykepleie til pasienter med sarkom

Utredningsfasen

De første symptomene hos pasienter med sarkom er ofte smerte og hevelse. Varme og ømhet kan også forekomme, men ellers er pasientens allmenntilstand ofte upåvirket. Er

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

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

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

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

Behandlingsfasen

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

Cellegiftbehandlingen vil for sarkompasienten være langvarig. Hvor mye man skal informere om blir en avgjørelse sykepleier tar sammen med pasienten. Hva hver enkelt ønsker å vite varierer og sykepleier må kartlegge dette. Sykepleieren informerer om de akutte bivirkningene som for eksempel hårfall, kvalme, såre slimhinner og infeksjoner og alle tiltak pasienten selv kan gjøre for å lindre plagene. Mange av cellegiftene sarkompasienten får gir benmargstoksitet, dette medfører ofte infeksjoner mellom kurene. Sykepleieren informerer pasienten både skriftlig og muntlig om hvordan pasienten skal forholde seg i den neutropene fasen og hva han skal gjøre hvis feber oppstår. Mange pasienter, og spesielt ungdommer er opptatt hvordan de vil se ut under og etter behandlingstiden. Mange vil oppleve å gå ned i vekt, få arr på kroppen og pasienter med sarkom skal oftest gjennomgå kirurgi for å få fjernet svulsten. Hvor omfattende operasjonen blir, er avhengig av tumors størrelse og lokalisasjon. Dette vil ofte medføre en varig funksjonsendring/handikap. Å få forandret kroppsbilde kan føre til utrygghet, man bestemmer ikke selv hvordan man skal se ut, man blir annerledes og føler seg derfor utrygg. Sykepleier har sammen med fysioterapeut i denne fasen ansvar for at pasienten så tidlig som mulig etter operasjonen begynner med trening for å gjenvinne styrke og funksjon eller finne nye måter å klare seg selv på. Dette vil være med på å gjøre pasienten kjent med og trygg på sitt nye kroppsbilde.

En ekstra utfordring for pasienter med sarkom er at mange skal ha mange cellegiftkurer

også etter operasjonen og det vil gjøre gjenopptreningen vanskeligere pga de bivirkninger cellegiften gir.

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

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

Ungdommer har ofte fokus på aktivitet, venner, utseende, seksualitet, skolegang og fremtiden. Det samme fokus gjelder selv om ungdommen fått et sarkom men ungdommen må nå forholde seg til at kroppen forandres som følge av behandlingen. For at ungdommen skal kunne fortsette å ha det samme fokus er det viktig at sykepleieren legger til rette for at ungdommen kan fortsette å ha kontakt med venner og skole. Dette kan gjøres ved å legge til rette for besøk og overnatting for venner på avdelingen. Ofte kan det å ha en venn på besøk i stedet for mor eller far være en god opplevelse for ungdommen. Ved å få bekreftelse fra venner på at ungdommen fortsatt er en del av gjengen, til tross for forandringer i utseendet kan gjøre det lettere for ungdommen å godta sitt nye kroppsbilde. Skolebesøk hvor en sykepleier er tilstede, 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 etter endt behandling. 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 det er de samme de møter 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 mange ganger være å få snakke igjennom sykdomstiden og hva den har medført, for å kunne gå videre i livet. Hvis pasienten ikke gis mulighet til å bearbeide dette kan det gi pasienten problemer seinere i livet

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

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

7.7.3 Fysioterapi til pasienter med sarkom

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

Diagnose og oppstart av behandling

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

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

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

Kirurgiske inngrep med risiko for funksjonssvikt

Preoperativ fase

Fysioterapeuten samarbeider med lege og sykepleier om informasjon vedrørende operasjon og etterbehandling. Pasienten 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 (174).
(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 (175). Etter større kirurgi er det ofte behov for lungefysioterapi inntil lungestatus er tilfredsstillende (176).
(Evidensgrad A)

Det er høy risiko for trombose hos kreftpasienter generelt og spesielt for dem som gjennomgår stor kirurgi (177). Dyp venetrombose kan forebygges medikamentelt og/eller ved bruk av antitrombosestrømpe (178). 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 er 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 (179). Studien viser også at funksjonell vekking 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 Ewingsarcom og osteosarcom 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 opptrening etter amputasjon, protesetilpassing 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 (180).

Ved henvendelse til Radiumhospitalet Seksjon for kreftrehabilitering, fysioterapi er det mulig å få utskrift av Kvalitetsdokumenter (EK) 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 (181) (Evidensgrad A)

Smerter

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

Sentrale neurologiske utfall

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

Svekket hjertemuskulatur

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

Lave blodverdier

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

Osteoporose og fare for mikrofracturer

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

Ødemer

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

Se også www.lymfoedem.no

Se også Nasjonalt Handlingsprogram for lymfomer (182).

Overføring til primærhelsetjenesten eller rehabiliteringsinstitusjon

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

(Evidensgrad D)

Poliklinisk kontroll

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

Fysioterapi ved palliativ behandling

Kreftpasienter med langtkommen sykdom vil gradvis få redusert fysisk funksjon (181). Trening for palliative pasienter viser positiv effekt både på objektive funksjonsmål og symptomer som fatigue, kvalme og angst samt livskvalitet (183).

Se også Nasjonalt Handlingsprogram for palliasjon (184).

7.7.4 Psykososiale forhold: kartlegging/støtte/behandling

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

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

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

De senere årene har også de pårørendes situasjon spesielt barn som pårørende, fått økende oppmerksomhet både i forskning og i praksis.

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 følelsesmessig, praktisk, økonomisk, fysisk, samt gi tilbud til pårørende
- tilby, å tilrettelegge for, Individuell Plan
- formidle kontakt med hjelpeinstanser i pasientens hjemkommune

Sosionomer i sykehus vil være aktuelle fagpersoner til å foreta en slik kartlegging. De har spisskompetanse og bred kunnskap om rettigheter, hjelpe- og støtteordninger og kan gi adekvat informasjon, råd og veiledning. Sosionomer har også kompetanse i nettverks- og familiearbeid, de har kunnskap om lovverk og erfaring i å bruke de ulike velferdsinstanser i kommunene. 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 diagnositidspunktet 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 er viktig å oppfordre pasienten til å holde kontinuerlig kontakt med arbeidsplassen i behandlingstiden. Forskning og erfaring viser at langvarig fravær fra jobben gjør det svært vanskelig å komme i gang igjen.

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

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

Utsatte pasientgrupper som bør få tilbud om psykososial kartlegging:

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

Viktige rettigheter/hjelpeordninger

Grunn- og hjelpestønad

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

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, telefon, støttebandasjer/strømper, ekstra slitasje på klær/sengetøy. Utgiftene og behovet må dokumenteres.

Hjelpestønad

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

Forhøyet hjelpestønad

Funksjonshemmede eller alvorlig syke barn under 18 år som har et betydelig behov for ekstra tilsyn og pleie kan få forhøyet hjelpestønad. Ved vurdering av forhøyet hjelpestønad, og hvilken sats som skal anvendes legges det vekt på hvor mye barnet/ungdommens fysiske og psykiske funksjonsevne er nedsatt, omfanget av tilsyn og pleie, behovet for stimulering, opplæring og trening samt hvor mye pleieoppgaven binder den som gjør arbeidet.

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

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

Pleiepenger ved alvorlig sykdom hos barn/ungdom under 18 år

Den som har omsorg for et alvorlig sykt barn eller barn som er innlagt i helseinstitusjon, har rett til pleiepenger. Pleiepenger utbetales etter de samme reglene som 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

Rehabiliteringspenger

Studenter mellom 18 og 26 år har rett til rehabiliteringspenger etter 20 ukers sammenhengende sykdom, forutsatt at en må avlytte studiene og at en ikke har krav på sykepenger. Lov om Folketrygd § 10-8. Søknadsskjema på www.NAV.no

Statens lånekasse kan gjøre om lån til stipend i inn til 4 ½ måneder ved sykdom. Informasjon og søknadsskjema finnes på: www.lanekassen.no

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

8 Oppfølging og etterkontroller

8.1 Oppfølging, bivirkninger og etterkontroll

8.1.1 Etterkontroll av sarkom

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

8.1.2 Bløtvevssarkom

Lavgradig maligne bløtvevssarkom

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

Antall kontroller per år:

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

Undersøkelser:

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

Høygradig maligne bløtvevssarkom

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

Antall kontroller per år:

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

Undersøkelser:

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

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

Pasienter som har fått kjemoterapi

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

8.1.3 Bensarkom

Lavgradig maligne bensarkom

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

Antall kontroller per år:

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

Undersøkelser:

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

Høygradig maligne bensarkom

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

Antall kontroller per år:

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

Undersøkelser:

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

Pasienter som har fått kjemoterapi

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

8.1.4 Abdominale sarkom inkl. gynekologiske sarkom

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

Undersøkelser som tas er:

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

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

8.1.5 Seneffekter

Senskader:

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

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

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

Infertilitet hos menn er en vanlig komplikasjon, spesielt på bakgrunn av de akkumulerte doser av ifosfamid, cisplatin og doxorubicin. For pasienter i aktuell alder bør nedfrysing av sæd før start av behandling tilbys. Assistert befruktning kan være aktuelt for de som har nedfrosset sæd. Foreløpig er nedfrysing av egg hos kvinner kun på utprøvningsstadiet i Norge, og tilbys ikke rutinemessig.

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.

8.1.6 Senskader etter strålebehandling

Senskader etter strålebehandling kan oppstå måneder til år etter avsluttet strålebehandling og sees som fibrose av bløtvev, leddkontrakturer, osteoporose, frakturer og sekundærcancer. (Se kap. [7.2.8](#) om stråleindusert sarkom).

UTGÅTT

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 kap. [7.2](#).

9.3 Medikamentell behandling

Kjemoterapi ved metastatisk sykdom

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 (185).

Ved metastatisk sykdom er standard kjemoterapi regimer basert på antracykliner første linjes behandling (*evidensgrad A*). Det er ikke vist at kombinasjonsregimer er overlegent doxorubicin monoterapi hva gjelder levetid, men ved enkelte histologiske undergrupper og ved symptomatiske, lokalavanserte eller inoperable bløtdelssarkom hvor en forventer tumor respons og derav symptomlindring eventuelt resektabilitet, vil kombinasjon doxorubin og ifosfamid være aktuelt (www.ssg-org.net) (186). Kombinasjon med dacarbacin kan også være aktuelt. Kombinasjon doxorubicin/ifosfamid og/eller dacarbacin er vist å gi høyere responsrate enn doxorubicin monoterapi. Kombinasjonsregime med alle tre er ikke sammenlignet med doxorubicin alene, men kombinasjonsregime med alle tre gav bedre tumorkontroll enn kombinasjon doxorubicin/dacarbacin (187). Toxiciteten ved kombinasjonskurene er dog høyere enn ved doxorubicin monoterapi, spesielt kvalme/oppkast og myelosuppresjon, slik av kostnadene ved behandling av disse komplikasjonene (spesielt ved tillegg av vekstfaktorstøtte) må veies opp mot forventet effekt i en palliativ situasjon.

Man tar i dag mer hensyn til de histologiske undergruppene ved valg av cytostatika. Ved angiosarkom er taxaner mulig alternativ, også som andre linjes kjemoterapi (*evidensgrad B*) (188). Trabectedin (Yondelis[®]) er nylig 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 induserte tumor kontroll i >6mnd (objektiv respons + stabil sykdom) hos ca. 50 % (189). Samme erfaring har Universitetssykehuset i Lund (sarkomcenter) hvor ca 20 pasienter har fått Yondelis og ca. 10 har respondert (personlig meddelelse). Publiserte data og erfaringer i Skandinavia har vist at medikamentet har høyest responsrate ved liposarkomer, spesielt de myxoide, og leiomyosarkomer. Hos 32 pasienter med metastatisk myxoid liposarkom som fikk trabectedin som 2.linje cytostatika og med median oppfølging 24 mnd, var median progresjonsfri overlevelse 17 mnd. 90 % av pasienten hadde ikke progrediert ved 6 mnd (190).

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 annen linjes kjemoterapi til myxoid liposarkom. I tillegg kan det gis i spesielle tilfeller, som for eksempel til unge pasienter med liposarkom og synovialt sarkom (*evidensgrad B*). Som annen linjes kjemoterapi ved leiomyosarkom skal gemcitabin og docetaxel anvendes (*Evidensgrad D*). I spesielle tilfeller som ved for eksempel, høy benmargstoksitet kan Yondelis gis istedfor.

Som annen linjes behandling har gemcitabin og docetaxel vist effekt ved flere histologiske undergrupper, spesielt ved leiomyosarkom og bedre enn gemcitabin alene (*evidensgrad D*) (191). Ved høy benmargstoksitet kan man vurdere å gi Yondelis.

Vi har erfaring for at Trofosfamid (Ixoten) (ifosfamid som dominerende metabolitt og virkestoff) kan gi respons/stabilisering av metastatisk sykdom hos mange pasienter -opp til 70% påvist av Kollmannsberger (192). Medikamentet tolereres vanligvis godt.

Nytteeffekten man kan forvente å oppnå ved 2. og 3. linjes kjemoterapi er ofte marginal,

men kan hos enkelte pasienter gi god symptomlindring. Man må nøye vurdere effekten opp mot bivirkningene av behandlingen. Individuelle hensyn som pasientens almenntilstand, alder, type histologi, patologisk undergruppe, 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.

Antistoff studier

Norge (Haukeland Universitetssykehus, Radiumhospitalet) har deltatt med europeiske og amerikanske studier i 2 studier med rekombinant humant monoklonalt antistoff til den insulinlignende vekstfaktor-1 reseptor (Insulin-like Growth Factor 1 receptor) for pasienter med Ewing sarkom, osteosarkom, synovialt sarkom, rhabdomyosarkom og andre sarkom som har residivert eller progrediert på standard behandling. Nyten av disse stoffene i sarkombehandlingen er ikke avklart.

Anbefaling

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

9.3.2 Osteosarkom

Ved primær metastatisk sykdom eller ved tilbakefall kan det legges kurativ målsetting på behandlingen ved resektabel sykdom (193) (Evidensgrad B). I praksis betyr dette pasienter med begrenset spredning til lungene. Langtidsoverlevelse oppnås hos opp til 40 % av pasientene ved kjemoterapi kombinert med radikal kirurgi (vanligvis lungereseksjoner). Kjemoterapi med perifer stamcellestøtte (HMAS) har vært utprøvd for pasienter med metastaser på diagnosetidspunktet (protokoll ISG/SSG II) (194), men resultatene var ikke bedre enn konvensjonell behandling (ikke publisert). 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 ifosamid for pasienter som tidligere ikke har fått slik behandling (193) (Evidensgrad B).

Ewing sarkom

Pasienter med primært metastatisk sykdom får maksimal doseintensitet av behandling etter ISG/SSGIII protokollen (uten HMAS). Ved lungemetastaser konsolideres eventuell metastasekirurgi med total lungebestråling helt avslutningsvis i behandlingsopplegget. Ved tilbakefall legges kurativ målsetting på behandlingen ved resektabel sykdom. Cyclofosamid og topotecan benyttes ved tilbakefall (147;193).

UTGÅTT

10 Metode og prosess for utarbeidelse for retningslinjene

10.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

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

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

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

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 tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

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

I dette Nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk,

* Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006-2007) kapittel 6

behandling og oppfølging av sarkom har faggruppene og Kunnskapssenteret samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

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

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	Nivå 3	C

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

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

10.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

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

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

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

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

- Gunnar Follerås (ortoped), Kirurgisk klinikk, Radiumhospitalet
- Kirsten Sundby Hall (onkolog), Onkologisk avd., Radiumhospitalet
- Ingeborg Taksdal (radiolog), Radiologisk avd, Bilde- og Intervensjonsklinikken, Radiumhospitalet
- Bodil Bjerkehagen (patolog), Patologiklinikken, Radiumhospitalet
- Stephan Stoldt, Kirurgisk avdeling, Radiumhospitalet
- Heidi Glosli (barneonkolog), Barneklubben, Rikshospitalet
- Annja Viset (radiolog), Klinikk for Bildediagnostikk, Seksjon for Muskel-/skjelett radiologi, St. Olavs hospital
- Clement Trovik (ortoped), Kreftavdelingen/Ortopedisk avd, Haukeland universitetssykehus

- Svein Halvorsen (radiolog), Radiologisk avd., Haukeland universitetssykehus
- Eivind Smeland (onkolog), Kreftavd., Universitetssykehuset Nord-Norge
- Trond Viset (patolog), Avd. for Patologi og Medisinsk Genetikk, St. Olavs hospital
- Odd Monge (onkolog), Senter for ben- og bløtvevssvulster, Haukeland universitetssykehus
- Johan Eide (patolog), Avd. for Patologi, Haukeland universitetssykehus
- Heidi Knobel (onkolog), Kreftavdelingen, St. Olavs hospital
- Vidar Isaksen (patolog), Patologisk anatomisk avd., Universitetssykehuset Nord-Norge
- Anders Walløe (ortoped), Ullevål Universitetssykehus
- Andreas Knopp (ortoped), St. Olavs hospital
- Charlott Maria Våde og Synnøve Granlien (sykepleiere), Radiumhospitalet
- Anicken Smith Huun (fysioterapeut), Fysioterapiavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
- Gro Haugen (fysioterapeut), Klinikk for klinisk service, Radiumhospitalet
- Marit Waaler Kristoffersen (sosionom), Radiumhospitalet †
- Hege Thorsrud, klinisk ernæringsfysiolog, Radiumhospitalet
- Trine Thoresen, (sek.), Kompetansesenter for sarkom, Radiumhospitalet
- Lene Juvet, forsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har bistått arbeidsgruppen med gradering av kunnskapsgrunnlaget

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

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

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

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

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

UTGÅTT

11 Addendum

11.1 Detaljer om ILP

Gjennomføring

Vaskulær tilgang

ILP kan utføres via følgende blodkar:

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

Iliacal tilgang brukes oftest ved underekstremitet perfusjon.

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

Perfusjon

- Kanyler kobles til hjerte-lungemaskin.
- Perfusjon kjøres opptil 400–500 ml/min for underekstremitet og 150–300 ml/min for overekstremitet
- TNF tilsettes perfusjonskretsen og kjøres i 30 minutter
- Perfusjonen varmes opp til 38,5–39,5°C
- Melfalan tilsettes
- Varigheten av perfusjon med begge medikamenter er 60 minutter. Total varighet av hele perfusjonen er 90 minutter.

Monitorering av lekkasje

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

Avslutning av ILP

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

11.2 Oppfølging

Pasienten mobiliseres fra første postoperative dag.
Vanlig postoperativt opphold 5–7 dager, avhengig av bivirkninger og/eller komplikasjoner.

Lokale bivirkninger

Bivirkninger graderes etter Wieberdinks klassifisering:

Wieberdinks klassifisering	
Grad	Beskrivelse
I	Ingen reaksjon
II	Lett ødematøs og/eller erytem
III	Betydelig ødem og/eller erytem med blommer og noe begrenset bevegelighet
IV	Omfattende epidermilyse og/eller synlig skade på dyptliggende vev, som fører til funksjonsbegrensning, truende eller åpenbart kompartmentielt 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. Nervetoksistet manifesterer seg som smerte eller parestesi 2–3 uker etter behandling hos 25–40 % av pasientene. Disse går vanligvis tilbake innen få måneder. Langvarig nevropati forekommer sjeldnere.

Systemiske bivirkninger

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

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

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

Kontroller

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

I enkelte palliative tilfeller er ikke ILP etterfulgt av operasjon.

11.3 Karakteristiske kromosomforandringer og genfusjoner i bensvulster

Tabell 1: Karakteristiske kromosomforandringer og genfusjoner i bensvulster

Kromosomrearrangement	Genfusjon	Tumortype
t(X;2)(q26;q33)	?	Ossifiserende fibrom
t(X;6)(q24-26;q15-25)	?	Subungual exostose
t(1;17)(p34;p13)	<i>THRAP3/USP6</i>	Aneurysmal bencyste
t(1;17)(q32-42;q21-23)	?	Bisarr parosteal osteochondromatøs proliferasjon
t(2;22)(q35;q12)	<i>EWSR1/FEV</i>	Ewing sarkom
t(3;17)(q21;p13)	<i>CNBP/USP6</i>	Aneurysmal bencyste
inv(6)(p25q13)	?	Chondromyxoid fibrom
t(7;22)(p21;q12)	<i>EWSR1/ETV1</i>	Ewing sarkom
t(9;17)(q22;p13)	<i>OMD/USP6</i>	Aneurysmal bencyste
t(11;22)(q24;q12)	<i>EWSR1/FLI1</i>	Ewing sarkom

t(16;17)(q22;p13)	<i>CDH11/USP6</i>	Aneurysmal bencyste
t(16;21)(p11;q22)	<i>FUS/ERG</i>	Ewing sarkom
t(17;17)(q12;p13)	<i>COL1A1/USP6</i>	Aneurysmal bencyste
t(17;22)(q21;q12)	<i>EWSR1/ETV4</i>	Ewing sarkom
inv(22)(q12q12)	<i>EWSR1/PATZ1</i>	Ewing sarkom

Tabell 2: Karakteristiske kromosomforandringer og genfusjoner i bløtvevssvulster

Kromosomrearrangement	Genfusjon	Tumortype
t(1;2)(p13;q37)	<i>COL6A3-CSF1</i>	Diffus-type kjempecellesvulst
t(1;2)(q21;p23)	<i>TPM3-ALK</i>	Inflammatorisk myofibroblastisk tumor
t(1;3)(p36;q25)	?	Epithelioid hemangioendotheliom
t(1;10)(p22;q24)	<i>TGFB3?</i>	Myxoinflammatorisk fibroblastisk sarkom
t(1;11)(p13;q11-12)	?	Diffuse-type kjempecellesvulst
t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX7-FOXO1A</i>	Alveolært rhabdomyosarkom
inv(2)(p23q35)	<i>AT1C-ALK</i>	Inflammatorisk myofibroblastisk tumor
t(2;2)(p23;q13)	<i>RANBP2-ALK</i>	Inflammatorisk myofibroblastisk tumor
t(2;2)(p23;q36)	<i>PAX3-NCOA1</i>	Alveolært rhabdomyosarkom
t(2;4)(p23;q21)	<i>SEC31A-ALK</i>	Inflammatorisk myofibroblastisk tumor
t(2;11)(p23;p15)	<i>CARS-ALK</i>	Inflammatorisk myofibroblastisk tumor
t(2;11)(q31;q12)	?	Desmoplastisk fibroblastom Seneskjedefibrom
t(2;12)(q37;q14)	<i>HMGA2-CXCR7</i>	Lipom
t(2;13)(q36;q14)	<i>PAX3-FOXO1A</i>	Alveolært rhabdomyosarkom
t(2;17)(p23;q23)	<i>CLTC-ALK</i>	Inflammatorisk myofibroblastisk tumor
t(2;19)(p23;p13)	<i>TPM4-ALK</i>	Inflammatorisk myofibroblastisk tumor
t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-CREB1</i>	Angiomatoid fibrøst histiocytom Klarcellet bløtvevssarkom

t(3;12)(q28;q14)	<i>HMGA2-LPP</i>	Lipom
t(5;12)(q33;q14)	<i>HMGA2-EBF1</i>	Lipom
t(7;8)(q21;q12)	<i>COL1A2-PLAG1</i>	Lipoblastom
t(7;16)(q33-34;p11)	<i>FUS-CREB3L2</i>	Lavgradig fibromyxoid sarkom
del(8)(q12q24)	<i>HAS2-PLAG1</i>	Lipoblastom
t(9;12)(p23;q14)	<i>HMGA2-NFIB</i>	Lipom
t(9;15)(q22;q21)	<i>TCF12-NR4A3</i>	Extraskelletalt myxoid chondrosarkom
t(9;17)(q22;q11)	<i>TAF15-NR4A3</i>	Extraskelletalt myxoid chondrosarkom
t(9;22)(q22;q12)	<i>EWSR1-NR4A3</i>	Extraskelletalt myxoid chondrosarkom
t(10;22)(q26;q1?)	?	Epithelioidsarkom
t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS-CREB3L1</i>	Lavgradig fibromyxoid sarkom
t(11;16)(q13;p13)	?	Chondroid lipom
t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1</i>	Desmoplastisk småcellet rundcellet tumor
t(12;13)(q14;q13)	<i>HMGA2-LHFP</i>	Lipom
t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>	Infantilt fibrosarkom
t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS-ATF1</i>	Angiomatoid fibrøst histiocytom
t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS-DDIT3</i>	Myxoid liposarkom
t(12;19)(q13;q13)	?	Hemangiopericytom
t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i>	Angiomatoid fibrøst histiocytom Klarcellet bløtvevssarkom
t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1-DDIT3</i>	Myxoid liposarkom
t(17;22)(q21;q13) der(22)t(17;22) r(17;22)	<i>COL1A1-PDGFB</i>	Dermatofibrosarcoma protuberans Kjempecellefibroblastom Bednar tumor
t(X;2)(q13;q36)	<i>PAX3-FOXO4</i>	Alveolært rhabdomyosarkom

t(X;17)(p11;q25)	<i>ASPSCR1- TFE3</i>	Alveolært bløtvevssarkom
t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18- SSX1 SS18- SSX2 SS18- SSX4</i>	Synovialt sarkom
t(X;20)(p11;q13)	<i>SS18L1- SSX1</i>	Synovialt sarkom

Kilde:

Tabellene er modifisert fra Mandal og Mertens: Tumors of bone resp Mertens og Mandahl: Tumors of soft tissue i Heim og Mitelman, Cancer Cytogenetics, third edition, Wiley-Blackwell, New Jersey, in press.

UTGÅTT

12 Referanser

1. 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.
2. Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ* 1998;317(7151):93-4.
3. 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.
4. Bhangu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should soft tissue sarcomas be treated at a specialist centre? *Sarcoma* 2004;1(1):1-6.
5. Referral guidelines for suspected cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005. Clinical guideline 27. Tilgjengelig fra: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/c027niceguideline.pdf
6. Kransdorf MJ, Murphey MD. *Imaging of soft tissue tumors*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
7. Kransdorf MJ, Murphey MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: a current perspective. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):775-87.
8. Moulton JS, Blebea JS, Dunco DM, Braley SE, Bisset CS, 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.
9. 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.
10. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(5):667-74.
11. Grimer RJ, Sneath RS. Diagnosing malignant bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72(5):754-6.
12. 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.
13. Miller TT. Bone tumors and tumorlike conditions: analysis with conventional radiography. *Radiology* 2008;246(3):662-74.

14. Moser RP, Jr., Madewell JE. An approach to primary bone tumors. *Radiol Clin North Am* 1987;25(6):1049-93.
15. 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.
16. National Collaborating Centre for Cancer. Improving outcomes for people with sarcoma: the manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. Tilgjengelig fra: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/SarcomaFullGuidance.pdf
17. Stiller CA, Passmore SJ, Brownbill PA, Kroll ME, Wallis JC, Craft AW. Patterns of care and survival for patients with bone sarcoma. Project NCP/E16. London: NHS National Cancer Research and Development Programme; 2000.
18. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, Tukiainen E, Virolainen M, Virkkunen P, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):269-73.
19. Paszat L, O'Sullivan F, Bell R, Bramwell V, Groome P, Mackillop W, et al. Processes and outcomes of care for soft tissue sarcoma of the extremities. *Sarcoma* 2002;6(1):15-20.
20. Ray-Coquard I, Thiesse P, Blancher B, D'Ince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004;15(2):307-15.
21. Improving Outcomes in Colorectal Cancer. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004. Tilgjengelig fra: www.nice.org.uk/nicemedia/live/10895/28837/28832.pdf
22. Michaels J, Brazier J, Palfreyman S, Shackley R, Slack R. Cost and outcome implications of the organisation of vascular services. *Health Technol Assess* 2000;4(11):i-191.
23. van Dalen T, Hoekstra HJ, van Geel AN, van CF, Albus-Lutter C, Slootweg PJ, et al. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of cure for selected patients. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(6):564-8.
24. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma--compliance with guidelines. *Cancer* 2001;91(11):2186-95.
25. Weatherall PT. Benign and malignant masses. MR imaging differentiation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3(4):669-94.
26. 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.
27. Gielen JL, De Schepper AM, Vanhoenacker F, Parizel PM, Wang XL, Sciote R, et al. Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. *Eur Radiol* 2004;14(12):2320-30.

28. 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.
29. Beggs I. Ultrasound of soft tissue masses. *Imaging* 2002;14(3):202-8.
30. Coates M. Ultrasound and soft-tissue mass lesions: a note of caution. *N Z Med J* 2003;116(1187):U706.
31. 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.
32. Kransdorf MJ, Murphey MD. Bone tumors and tumor-like lesions. Davos: IDKD; 2009.
33. 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.
34. Tehranzadeh J, Mna'imneh W, Chavam C, Morillo G, Murphy BJ. Comparison of CT and MR imaging in musculoskeletal neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13(3):466-72.
35. Fletcher CDM, Krishnan Unni K, Mertens F, editors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization classification of tumours. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2002.
36. Weiss SW, Enzinger FM, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.
37. Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 2003;3(9):685-94.
38. Deyrup AT, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006;48(1):42-50.
39. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(1):350-62.
40. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le D, V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14(3):869-77.
41. Miettinen M. Soft tissue tumors - from grading to specific mutations. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(Special section - pathology of soft tissue tumors):1446-7.
42. 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.

43. 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.
44. Angervall L, Kindblom LG. Principles for pathologic-anatomic diagnosis and classification of soft-tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(289):9-18.
45. 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.
46. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
47. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411-9.
48. Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 2003;97(10):2588-96.
49. 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.
50. 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.
51. Kinge B, Tranheim RS, Eide NA. Retinoblastoma: hereditary eye cancer in children. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;124(2):183-5.
52. 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.
53. Moppett J, Oakhill A, Duncan AW. Second malignancies in children: the usual suspects? *Eur J Radiol* 2001;38(3):235-48.
54. Andreassen A, Oyjord T, Hovig E, Holm R, Florenes VA, Nesland JM, et al. p53 abnormalities in different subtypes of human sarcomas. *Cancer Res* 1993;53(3):468-71.
55. Hung J, Anderson R. p53: functions, mutations and sarcomas. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997;273:68-73.
56. 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.
57. Thoresen SO. Li-Fraumeni syndrome and the p53 gene. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992;112(7):887-9.

58. 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.
59. Toguchida J, Yamaguchi T, Ritchie B, Beauchamp RL, Dayton SH, Herrera GE, et al. Mutation spectrum of the p53 gene in bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1992;52(22):6194-9.
60. 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.
61. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747-52.
62. 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.
63. Weiss SW, Enzinger JM, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2001.
64. 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.
65. Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, Swroble RR, Millar EA, Bonfiglio M. The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(2):269-74.
66. Liu J, Hudkins PG, Swee RG, Unni KK. Bone sarcomas associated with Ollier's disease. *Cancer* 1987;59(7):1376-85.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):106-20.
71. 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.

72. 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.
73. 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.
74. College of American Pathologists [nettside]. CAP [oppdatert 2012]. Tilgjengelig fra: www.cap.org/
75. Gebhardt MC, Flugstad DI, Springfield DS, Mankin HJ. The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(270):181-96.
76. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, Streitbueger A, Winkelmann W, Harnes J. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006;450:164-71.
77. Schindler OS, Cannon SR, Briggs TW, Blunn GW, Grimer RJ, Walker PS. Use of extendable total femoral replacements in children with malignant bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(357):157-70.
78. Harnes J, Gebert C, Hillmann A, Winkelmann W, Gosheger G. Rotationplasty in the surgical treatment plan of primary malignant bone tumors. Possibilities and limits. *Orthopade* 2003;32(11):965-70.
79. Pisters PWT. Retroperitoneal sarcomas. I: Pollock RE, ed. *Soft tissue sarcomas*. Hamilton: Decker; 2002. s. 180-8.
80. Weiss SW, Goldblum JR. Sarcomas in the retroperitoneum. I: Weiss SW, ed. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. St. Louis: Mosby; 2001. s. 37-44.
81. 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.
82. Sæter G, Helgerud P, Talle K. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. The Norwegian Radium hospital (NRH) experience [abstract]. Oslo: 1999.
83. 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.
84. 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.
85. 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.

86. Karakousis CP, Velez AF, Gerstenbluth R, Driscoll DL. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1996;3(2):150-8.
87. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, Mariani L, Lo VS, Bertulli R, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 2004;100(11):2448-55.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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: www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSGXVII-Version2_2008.doc.pdf
92. 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.
93. 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.
94. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri DS. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after. *STI-571. Hum Pathol* 2002;33(5):466-77.
95. Chaudhry UI, DeMatteo RP. Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(1):79-96, viii.
96. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1367-74.
97. 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.
98. 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.
99. 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.

100. 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.
101. 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.
102. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reyckler 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.
103. 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.
104. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 2007;17(2):131-40.
105. 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.
106. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy: supplement to ICRU Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999. ICRU Report 62.
107. Lavernes S, Johannessen DC. Volum og dose i ved strålebehandling: definisjoner, retningslinjer for bruk, dokumentasjon og rapportering. Østerås: Statens Strålevern; 2003. StrålevernRapport 2003:12. Tilgjengelig fra www.nrpa.no/dav/a1de986ad7.pdf
108. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, Kirsch D, Martinez S, Briggman BE. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10(1-2):94-106.
109. Jian BJ, Bloch OG, Yang I, Han SJ, Aranda D, Tihan T, et al. Adjuvant radiation therapy and chondroid chordoma subtype are associated with a lower tumor recurrence rate of cranial chordoma. *J Neurooncol* 2010;98(1):101-8.
110. 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.
111. 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.
112. 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.

113. 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.
114. 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.
115. Koontz BF, Clough RW, Halperin EC. Palliative radiation therapy for metastatic Ewing sarcoma. *Cancer* 2006;106(8):1790-3.
116. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, et al. Neoadjuvant 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.
117. 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.
118. 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.
119. Murray EM, Werner D, Greeff EA, Taylor DA. Post-radiation sarcomas: 20 cases and a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4):951-61.
120. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart W, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer* 1998;82(1):8-34.
121. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* 1971;28(5):1087-99.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, Farley DR, Donohue JH. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg* 2002;184(4):356-8.
126. 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.

127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, Solheim O, Unsgaard B, Ringborg U, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1504-13.
132. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 1997;350(9092):1647-54.
133. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van CF, van Geel AN, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37(9):1096-103.
134. Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P, Li CA, Grunchi A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): interim analysis of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2007;25(18S). Abstract no. 10008.
135. Frustaci S, Gherlinzoni F, De PA, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1238-47.
136. Brodowicz T, Schwameis E, Widder J, Amann G, Wiltschke C, Dominkus M, et al. Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma: a prospective randomized feasibility trial. *Sarcoma* 2000;4(4):151-60.
137. Petrioli R, Coratti A, Correale P, D'Aniello C, Grimaldi L, Tanzini G, et al. Adjuvant epirubicin with or without ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25(5):468-73.
138. 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 and Oncologic Center; 2007. Tilgjengelig fra: www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSG%20XX%20June%202007.pdf

139. 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: www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/ISGSSG3-1999.pdf
140. Smeland S, Muller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Bjork O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003;39(4):488-94.
141. 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.
142. 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: www.ctu.mrc.ac.uk/euramos/euramos_i_trial.asp
143. 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.
144. Strander H, Bauer HC, Brosjo O, Fernberg JO, Kreicbergs A, Nilsson U, et al. Long-term adjuvant interferon treatment of human osteosarcoma. A pilot study. *Acta Oncol* 1995;34(6):877-80.
145. 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.
146. Euroboss I. A European treatment protocol for bone sarcoma in patients older than 40 years. Lund: Scandinavian Sarcoma Group and Oncologic Center; 2003. Tilgjengelig fra: www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/Euroboss1.pdf
147. Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 2):ii79-ii80.
148. 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. *Journal of Clinical Oncology (2007 ASCO Annual Meeting Proceedings)* 2007;25(18S):abstract no 10014.
149. Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v98-102.

150. Blanke CD, Demetri GD, von MM, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26(4):620-5.
151. 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.
152. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le CA, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1751-7.
153. Sciot R, Debiec-Rychter M. GIST under imatinib therapy. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):84-90.
154. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104.
155. Short (12 months) versus long (36 months) duration of adjuvant treatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate of operable GIST with a high risk for recurrence: a randomized phase III study (SSG XVIII). Lund: Scandinavian Sarcoma Group and Sarcoma Group of the AIO (Germany); 2008. Tilgjengelig fra: [www.ssg-org.net/Documents/SSG XVIII February2008.pdf](http://www.ssg-org.net/Documents/SSG%20XVIII_February2008.pdf)
156. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Lombardi 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.
157. 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.
158. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5352-9.
159. Childhood cancer in the nordic countries. Report from NOPHO annual meeting in Lindköping. Lindköping: Nordic society of pediatric haematology and oncology (NOPHO); 2008.
160. Kager L, Zoubek A, Potechger 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.

161. 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.
162. Bisogno G, Bergeron C. Soft tissue sarcoma. I: Voûte PA, Barrett A, Stevens MCG, editors. Cancer in children. Clinical management. Oxford: Oxford university press; 2005. s. 255-79.
163. 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: www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/ISGSSGIV-1999.pdf
164. EpSSG RMS 2005: a protocol for non metastatic rhabdomyosarcoma [nettdokument]. European paediatric soft tissue sarcoma study group [oppdatert 2005; lest feb 2012]. Tilgjengelig fra: http://epssg.cineca.org/clinical_trials.htm
165. EpSSG NRSTS 2005: a protocol for localised non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas [nettdokument]. European paediatric soft tissue sarcoma study group [oppdatert 2005; lest mai 2012]. Tilgjengelig fra: http://epssg.cineca.org/clinical_trials.htm
166. Ferrari S, Sundby HK, Luksch A, 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.
167. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 2002;55(5):324-5.
168. Abeler VM, Royne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009;54(3):355-64.
169. Nordal RR. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: an epidemiological and clinicopathological study. Oslo: Universitetet i Oslo; 1998.
170. 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.
171. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Oslo: Helsedirektoratet; 2007. Tilgjengelig fra: www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft/Publikasjoner/Brystkreft.pdf
172. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006;25(2):245-59.

173. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2):224-44.
174. 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.
175. Prasad SA, Pryor JA, red. *Physiotherapy for respiratory and cardiac problems: adults and paediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
176. Hough A. *Physiotherapy in respiratory care: an evidence-based approach to respiratory and cardiac management*. Cheltenham: Trans-Atlantic Publications; 2001.
177. 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.
178. Elvsaa I-KØ, Graff A, Haugebøl N, Norderhaug IN. *Kompresjonsstrømper i forebygging av dyp venetrombose*. Oslo: Nasjonalt kunnskapsenter for helsetjenesten; 2008. Rapport fra Kunnskapsenteret nr. 28.
179. 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.
180. Aksnes LH. *Health in long-term survivors of bone sarcoma*. Oslo: Faculty of Medicine, University of Oslo Unipub; 2008.
181. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006145.
182. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. Tilgjengelig fra: www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-lymfomer/Sider/default.aspx
183. Jordhoy MS, Fayers P, Loge JH, Ahlner-Elmqvist M, Kaasa S. Quality of life in palliative cancer care: results from a cluster randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3884-94.
184. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. Tilgjengelig fra: www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Sider/default.aspx
185. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:132-6.

186. Recommendations for treatment of metastatic soft-tissue sarcomas in adult patients (SSG XIX). Lund: Scandinavian Sarcoma Group and Oncologic Center; 2004. Tilgjengelig fra: www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSG%20XIX.pdf
187. Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van HR, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2081-6.
188. 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.
189. Le CA, Blay JY, Judson I, Van OA, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23(3):576-84.
190. Grosso F, Sanfilippo R, Viriis 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.
191. 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):2899-31.
192. Kollmannsberger C, Brugger W, Hartmann J, Maurer F, Bohm P, Kanz L, et al. Phase II study of oral trofosfamide as palliative therapy in pretreated patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Anticancer Drugs* 1999;10(5):453-6.
193. Bielack SS, Carrle D. State-of-the-art approach in selective curable tumors: bone sarcoma. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 7):vii155-vii160.
194. 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.

Faglige retningslinjer utarbeides innenfor områder der Helsedirektoratet mener at en retningslinje er egnet til å forbedre kvaliteten på tjenesten. Det kan være behov for en faglig retningslinje når det er påvist for dårlig standard, stor variasjon i praksis og urimelig ressursfordeling. Faglige retningslinjer utarbeides etter en fast metode der det legges vekt på oppdatert faglig kunnskap, åpenhet, tverrfaglighet og brukermedvirkning. Begrepet retningslinjer brukes også om retningslinjer utgitt med hjemmel i forskrift, disse retningslinjene kategoriseres ikke som nasjonale faglige retningslinjer.

UTGÅTT

Helsedirektoratet

Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo

Tlf.: 810 20 050

Faks: 24 16 30 01

www.helsedirektoratet.no