



REGIONALT
CANCERCENTRUM
UPPSALA ÖREBRO

Sarkom

Regionala tillämpningar av nationellt vårdprogram



Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2017-09-06	Uppdatering av regionalt vårdprogram från 2016.

Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro (RCC)
Publiceras endast på RCC:s hemsida www.rcc uppsala orebro.se
Regionalt vårdprogram för sarkom
Uppsala September 2017

Innehållsförteckning

Förord	5
1. Bakgrund	6
2. Diagnostik.....	7
3. Mjukdelssarkom (förutom GIST)	10
3.1 Cytostatikabehandling	10
3.1.1 Adjuvant cytostatikabehandling	10
3.1.2 Generaliserad sjukdom	10
3.1.3 Olaratumab	11
3.1.4 Recidivbehandling och ≥ 2 :a linjens behandling.....	11
3.2 Strålbehandling	12
3.2.1 Preoperativ strålbehandling.....	12
3.2.2 Postoperativ strålbehandling	12
3.2.3 Palliativ strålbehandling	13
4. Histologibaserade behandlingsrekommendationer	14
4.1 Leiomyosarkom	14
4.2 Liposarkom	14
4.3 Kutana Angiosarkom	14
4.4 Synovialt sarkom	15
4.5 Rhabdomyosarkom	15
4.6 Kaposi sarkom.....	15
4.7 Aggressiv fibromatos (Desmoida tumörer)	15
4.8 Dermatofibrosarkoma protuberans.....	16
4.9 Kutana leiomyosarkom och andra ytliga hudsarkom.	16
4.10 Solitary fibrous tumour.....	16
5. GIST	17
5.1 Primärbehandling vid GIST.....	17
6. Skelettsarkom	19
6.1 Osteosarkom.....	19
6.2 Ewingsarkom/PNET	19
6.3 Chondrosarkom	19
7. Uppföljning	20
7.1 Mjukdelssarkom (förutom GIST)	20
7.2 GIST	20
7.3 Skelettsarkom	20
8. Referenser	21

FÖRORD

Avsikten med riktlinjerna är att i Uppsala/Örebroregionen likforma och samordna behandlingen för denna komplicerade tumörgrupp och att riktlinjerna ska fungera som ett praktiskt verktyg och inte som lärobok. Riktlinjerna är utformade så att de ska följa aktuella internationella ”guidelines”. Med i arbetsgruppen har varit representanter från Radiumhemmet sarkomcentrum Stockholm.

Rekommendationer om utredning och uppföljning har inkluderats. Cytostatikaschema (inte de som ingår i studier) hittas under fliken ”Cytostatikamanual” på www.rccuppsalaorebro.se.

Mycket ovanliga histologiska undergrupper har medvetet utelämnats.

Arbetsgruppens sammansättning

Daniel Molin, Uppsala, Hans Hagberg, Uppsala (sammanställande), Karin Hallén, Karlstad, Olga Del Val Munoz, Gävle, Zuzana Lovasova, Västerås, Ann Charlotte Dreifaldt, Örebro, Andreas Nearchou, Eskilstuna, Elisabeth Lidbrink, Stockholm, Antroula Papakonstantinou, Stockholm.

1. BAKGRUND

Sarkom utgör en heterogen grupp. Incidensen i Sverige är 400-500 fall/år och i Uppsala/Örebroregionen 80-100 fall/år. Sarkom kan uppkomma i alla åldrar. Etiologin till sarkom är till stor del okänd. Det finns ett 50-tal olika sorters sarkom. Man kan grovt indela sarkomen i mjukdelssarkom och skelettsarkom. Mjukdelssarkom är betydligt vanligare än skelettsarkom. Ett speciellt vanligt mjukdelssarkom är gastrointestinalt stromacellstumörer (GIST) som beskrivs separat. I regionen har mjukdelstumörer (ICD7 197), enligt Cancerregistret, 2000 till 2009, följande fördelning för vuxna patienter. GIST har som regel registrerats med en annan ICD7 kod.

Vanligaste undergrupper till mjukdelssarkom är liposarkom, leiomyosarkom, pleomorft odiff sarkom, synoviala sarkom och maligna perifera nervskide sarkom. Högmaligna tumörer är vanligare än lågmaligna.

Skelettsarkom

Frekvensen skelettsarkom är 1-2 fall/år per centra. Vanligaste undergruppen skelettsarkom är osteosarkom. Med tanke på ovanligheten och behandlingsregimen är skelettsarkom extra viktiga att centralisera.

2. DIAGNOSTIK

Utredning av misstänkta sarkom i extremiteter sker i samarbete med Sarkomcentrum, Karolinska sjukhuset, Solna, eller Sahlgrenska sjukhuset Göteborg. Optimalt är att diagnostisk punktion (finnål- eller mellannålsbiopsi) sker på den klinik som ska operera patienten. Vid misstänkt sarkom i thorax och buk är omhänder-tagandet mer komplext både vad gäller diagnostik och var patienten ska omhändertas men utredning/behandling bör ske hos enhet med stor sarkomvana. Retroperitoneala sarkom där kirurgi är ett alternativ remitteras till Sarkomcentrum Karolinska sjukhuset, Solna.

Om otillfredsställande primär kirurgi utanför sarkom-centra utförts bör patienten remitteras till sådan klinik för ställningstagande till re-operation.

PAD bör vara bedömt av patolog specialiserad på sarkom.

Radiologisk utredning

Radiologisk utredning hos patienter där kurativ behandling planeras bör innefatta MRT av tumörområdet och CT av thorax.

Lokala körtelstationen bör undersökas extra noggrant vid epitheloid sarkom och klarcellssarkom.

CT av buken bör utföras vid myxoit liposarkom på ben.

GIST avviker då lungmetastaser är extremt sällsynta och CT av buken är tillräckligt.

PET / CT kan övervägas

Laboratorieprover

Inget utöver rutin.

Patologi / malignitetsgradering

Malignitetsgrad anges i 3 grader enligt Tabell.

Tabell 1. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer histological grading criteria.

Tumör differentiering	Nekros (makro och mikro)	Mitos räkning (n/10 high-power fields)
1: Bra	0: Saknas	1: $n < 10$
2: Moderat	1: $< 50\%$	2: 10-19
3: Dåligt	2: $\geq 50\%$	3: $n \geq 20$

Summan av kriterierna fastställer graden av malignitet.

Grad 1: 2 och 3 poäng,

Grad 2: 4 och 5 poäng,

Grad 3: 6, 7 och 8 poäng.

Kirurgiska marginaler, ”intralesionell”, ”marginell”, ”vid”, ”radikal”

Bedömningen görs på gemensam information från kirurg och patolog och är utarbetade för sarkom i extremiteter och bröstkörg.

”Intralesionell”

Mikroskopisk tumörvävnad ses i resektionsranden (rapporteras av patologen) eller tumörspill under kirurgi (rapporteras av kirurgen).

”Marginell”

Ingen mikroskopisk tumörvävnad ses i resektionsranden. Patologen ska rapportera kortaste avståndet mellan tumör och resektionsrand i fett, muskel eller lucker bindväv. ”Marginell” marginal föreligger om avståndet < 10 mm. Om det föreligger en icke infiltrerad fascia gäller inte denna avståndsbedömning (se ”Vid”).

”Vid”

Det finns ”manschett” av frisk vävnad runt hela tumören. Fascia som inte innehåller tumörvävnad definieras som en ”manschett” oavsett avstånd till tumör. ”En manschett” av fett, muskel eller lucker bindväv ska vara minst 10 mm.

”Radikal”

Amputation eller bevarad fascia.

Högriskkriterier enligt SSG´s rekommendation för sarkom i extremiteter

Vaskulär invasion	
eller	
2 av övriga 3 riskfaktorer	
1	> 8 cm
2	infiltrativ växt
3	nekros

Information om riskfaktorena

Vaskulär invasion

Vaskulär invasion kan finnas i tumören eller i omgivande vävnad. Definieras som närvaro av tumörceller i ett område omgivet av endotel. Observera att vaskulär invasion alltid innebär högrisk.

Tumörstorlek >8 cm

Maximala diametern mäts på det formalinfixerade kirurgiska preparatet.

Infiltrativ växt

Bedömningen hur tumören växer i periferin görs mikroskopiskt. En tumör som skjuter frisk vävnad framför sig, ”pushingborder”, definieras inte som infiltrativ växt. Minsta infiltration i omgivande vävnad betecknas ”infiltrativ”. Graden av infiltration anges inte.

Nekros

Definieras som "amorphous cellular debris" ofta tillsammans med neutrofila granulocyter. Döda celler finns ofta i förband. Enstaka döda celler, apoptoskroppar, områden med hyalinos, ödem, fibros som inte innehåller tumörceller accepteras inte som "nekros".

3. MJUKDELSSARKOM (FÖRUTOM GIST)

Det är lätt att förlora helheten i detaljer när riktlinjer för mjukdelssarkom ska beskrivas på grund av de många undergrupperna.

Viktigaste övergripande rekommendationer är
Postoperativ strålbehandling rekommenderas för majoriteten av patienter med högmaligna sarkom (förutom vid radikal kirurgi).
Postoperativ strålbehandling rekommenderas till utvalda patienter med lågmaligna sarkom där lokal recidivrisk bedöms vara stor.
Preoperativ strålbehandling har vissa fördelar (ofta mindre stråldos och mindre target) men också nackdelar (ökad risk för postoperativa sårkomplikationer) och är ett alternativ till utvalda patienter.
Adjuvant cytostatika används inte rutinmässigt.
Cytostatika vid generaliserad sjukdom är palliativ behandling och det är viktigt att inte biverkningar överskuggar antitumoral effekt.
Kirurgi av lungmetastaser är viktigt vid begränsat antal metastaser (utan andra organ engagerade).

3.1 Cytostatikabehandling

3.1.1 Adjuvant /Neoadjuvant cytostatikabehandling

Frågan är en kontroversiell (leCesne 2014, Cochrananalys 2011) och ingen enskild studie har visat en fördel. Adjuvant cytostatikabehandling (doxorubicin/ifosfamid alternativt doxorubicin ensamt) rekommenderas endast till enstaka patienter med cytostatikakänsliga tumörer som definieras som högrisk (vaskulär invasion eller 2 av 3 riskfaktorer: > 8 cm, infiltrativ växt, nekros). Vid neoadjuvant behandling rekommenderas 3 kurer eftersom en randomiserad studie visat att 3 kurer före kirurgi är jämförbart med 3 kurer före + 2 kurer efter kirurgi (Gronchi 206).

3.1.2 Generaliserad sjukdom

Om sarkom är generaliserat (inte är operabelt) rekommenderas palliativ cytostatikabehandling (grad B). Övergående remissioner har i olika studier rapporterats hos 10-50 % och stationär sjukdom hos ytterligare en andel. Några undergrupper har speciella rekommendationer enligt beskrivning kapitel 4. Utvärdering av behandlingsresultat (som regel radiologisk) rekommenderas efter 3 kurer och då ställningstagande till om ytterligare 3 kurer ska ges.

Grundrekommendation vid cytostatikabehandling av generaliserat mjukdelssarkom ²	
Yngre patienter (riktlinje < 70 år) utan allvarlig komorbiditet	Äldre patienter (riktlinje > 70 år) eller yngre med komorbiditet
doxorubicin ensamt 75 mg/m ² x 6 (om ej progress efter 3 kurer. alt. ifosfamid 6 g/m ² /doxorubicin 60 mg/m ² x 6 (om ej progress efter 3 kurer)	doxorubicin 60mg/m ² x 6 om ej progress efter 3 kurer
² Undergrupperna angiosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, rabdomyosarkom, PNET, extraskelletal Ewing, Kaposi sarkom, dermatofibrosarkoma protuberans, chondrosarkom och aggressiv fibromatos finns mer information om i avsnittet ”Histologibaserad behandlingsrekommendation”.	

3.1.3 Olaratumab

Olaratumab är en monoklonal antikropp mot PDG-alpha som tillsammans med doxorubicin visat förlängd överlevnad jämfört med doxorubicin ensamt (26,5 mån jämfört med 14,7 mån). Studien var en randomiserad fas II studie (133 pat) och följs nu upp med en fas III studie som kommer vara klar 2018/2019. Olaratumab är godkänt av myndigheter i USA och Europa och TLV behandlar för närvarande frågan om olaratumab kan vara en möjlighet att ge i Sverige.

3.1.4 Recidivbehandling och ≥ 2:a linjens behandling

Vid svikt/recidiv på primär cytostatikabehandling eller recidiv efter adjuvant cytostatika är chansen att påverka sjukdomen liten med andra linjens cytostatikabehandling. Den perorala tyrosinkinashämmaren pazopanib (Votrient) har godkänts för behandling av mjukdelssarkom som erhållit kemoterapi med ökad progressionsfri överlevnad (ca 3 mån) jämfört med placebo (grad A) och kan vara ett alternativ efter cytostatikarecidiv. Vid tidigare svar på en cytostatika-behandling kan tidigare behandling återupptas (grad C). Tänk på ackumulerad dos doxorubicin och överväg utbyte till liposomal beredning (se histologibaserade behandlings-rekommendationer).

Vid svikt på ifosfamid/doxorubicin kan gemcitabin/docetaxel alternativt gemcitabin/dacarbazine prövas (grad C). Eribulin (Halaven) har i en randomiserad studie varit överlägsen dacarbazine (Schöffski et al) och är ett alternativ för lipo- och leiomyosarcom. Trabectedin (Yondelis) har också visat effekt fr.a på myxoida liposarkom.

Tredje linjens cytostatika lönar sig bara i undantagsfall. Peroral behandling med kontinuerlig dos till exempel metronomisk cyklofosfamid/metotrexat (metotrexat

2,5 mg 2 x 1 2 dagar i veckan och cyklofosamid 50 mg dagligen) alternativt trofosamid (Ixoten) som ibland kombineras med etoposid används på flera håll i Sverige som palliativ behandling i 3:e - 4:e linje till patienter som tidigare uppvisat cytostatikakänslighet (grad D).

Kirurgisk behandling av metastaser

Enstaka metastaser kan kirurgiskt åtgärdas (t ex lunga och bukvägg) speciellt för de som får metastaser > 1 år efter diagnos. Vid kirurgi av enstaka lungmetastaser finns chans till långtidsöverlevnad på 20-25% (grad B). Noggrann metastasutredning eventuellt även inkluderande PET/CT bör göras före ingreppet.

Rekommendation om cytostatika eller strålbehandling i denna situation är svårt att ge eftersom kliniska situationen kan vara så olika.

Stereotaktisk strålbehandling kan vara ett alternativ för patienter som pga komorbiditet inte kan opereras för lungmetastaser (grad C).

3.2 Strålbehandling

Undvik att behandla hela cirkumferensen av extremiteten eftersom detta ökar risken för lymfödem. Undvik att ta med en hel led med omkringliggande ben (weight bearing) för att undvika risken för strålinducerade frakturer. Tidigare rekommendation att hela ärret skulle vara med gäller inte längre annat än vid "Intralesionell marginal" hos högmaligna sarkom. Retroperitoneala sarkom skall som regel ej få postoperativ strålbehandling pga svårigheter att gå upp i dos och definiera target. Nya riktlinjer för SSG har införts. För mer detaljer hänvisas till SSG´s hemsida.

Protonterapi via Skandionkliniken kan vara ett möjligt alternativ.

3.2.1 Preoperativ strålbehandling

Target preoperativ strålbehandling

Strålbehandling kan också ges före operation när man redan vid diagnos kan se att "vid resektion" inte är möjlig. Dos: 50 Gy (1,8-2,0 Gy/fraktion)

Preoperativ strålbehandling vid retroperitoneala sarkom studeras i en EORTC-studie.

Targetdos 2Gy/fraktion till 50 Gy
CTV sarkomets ursprungliga utbredning (GTV) + 2 cm, respektera anatomiska marginaler
PTV CTV + 1 cm, med fördel individuell klinikmarginal

3.2.2 Postoperativ strålbehandling

Indikation och rekommenderade doser framgår av Tabell 1 för patienter som inte samtidigt får cytostatika. Om strålbehandling ges tillsammans med cytostatika gäller doser enligt Tabell 2.

Tabell 1

Rekommendationer för postoperativ behandling där inte cytostatika ges samtidigt

Grade FNCLCC G1-3	Margin	Depth	Radiotherapy
G1	Wide	sc/deep	No
G1	Marginal	sc	No
G1	Marginal	deep	Consider RT
G2-3	Wide	sc	Consider RT
G2-3	Wide	deep	RT 50 Gy/25 fractions
G2-3	Marginal	sc/deep	RT 50 Gy/25 fractions
G1-3	Intralesional: micro/macro positive	sc/deep	RT 60 -70 Gy (2 Gy fractions)
G1-G3	Inoperable	sc/deep	68-74 Gy (2 Gy fractions)

Tabell 2

Rekommendationer för postoperativ behandling där cytostatika ges samtidigt

Margin	Radioterapi
”Wide”/”marginal”	1,8 Gy 2 ggr dagligen till 36 Gy mellan kur 3-4
”Intralesional”	1,8 Gy 2 ggr dagligen till 45 Gy mellan kur 3-4

Fraktionering är 1.8 Gy x 2/dag, med minimum 6 timmars intervall och om möjligt 5 behandlingsdagar/vecka. Beroende på den radiosensibiliserande effekten av doxorubicin bör strålbehandlingen inte starta förrän 7 dagar efter cytostatikabehandlingen.

3.2.3 Palliativ strålbehandling

Target och doser är svårt att rekommendera eftersom situationen kan vara så olika. Således individuell behandling.

4. HISTOLOGIBASERADE

BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER

Vissa histologiska undergrupper har speciella särdrag som bör beaktas.

4.1 Leiomyosarkom

Doxorubicin ensamt rekommenderas för leiomyosarkom som inte utgår från uterus. I fas II studier har kombinationen gemcitabin/docetaxel visat hög remissions-frekvens (grad C) på leiomyosarkom som utgår från uterus och kan användas som primärbehandling. Högt vaksamhet för lungtoxicitet, som förefaller relativt vanligt vid gemcitabin/docetaxel, rekommenderas. Ifosfamid har inte varit så framgångsrik behandling för leiomyosarkom.

Primärbehandling	Doxorubicin ensamt alternativt gemcitabin/docetaxel är ett alternativ för leiomyosarkom från uterus.
Sviktbehandling	Doxorubicin ensamt, eribulin, trabectedin, pazopanib, gemcitabin/dacarbazine, gemcitabin ensamt.

4.2 Liposarkom

Högt differentierade liposarkom har mycket låg cytostatikakänslighet. Doxorubicin har visat hygglig remissionsfrekvens hos patienter med lågt differentierat liposarkom (grad B). I fas II studier har trabectedin visat hög remissionsfrekvens hos patienter med liposomalt sarkom speciellt myxoid liposarkom (grad B). Pazopanib har mindre effekt hos patienter med liposarkom än andra undergrupper.

Primärbehandling	Doxorubicin/ifosfamid (yngre), doxorubicin ensamt (äldre) Trabectedin kan övervägas för myxoid liposarkom
Sviktbehandling	Trabectedin, eribulin

4.3 Kutana Angiosarkom

I fas II studier har veckovis paclitaxel visat hög remissionsfrekvens men även liposomalt doxorubicin (Caelyx) liksom kombinationen av dessa cytostatika.

Primärbehandling	Paclitaxel dag 1, 8, 15, ny kur dag 28. Alternativt kombination Paclitaxel/Caelyx.
Sviktbehandling	Gemcitabin, doxorubicin.

Övriga angiosarkom behandlas som mjukdelssarkom generellt se 3.1.2

4.4 Synovialt sarkom

Synovialt sarkom förefaller vara ett mer cytostatikakänsligt sarkom än många av de andra undergrupperna av mjukdelssarkom och flera linjers behandling kan vara motiverat bl a trabectedin.

Primärbehandling	Ifosfamid/doxorubicin
Sviktbehandling	Docetaxel/gemcitabin, trabectedin, pazopanib, eribulin

4.5 Rhabdomyosarkom

Behandlas enligt protokoll barn/unga vuxna förslagsvis CWS 2006 som finns på cytostatikamanualen www.ocsyd.se

Ett annat alternativ är behandling som vid Ewing sarkom dvs tex VIDE.

Sviktbehandling är individuell. Topotecan-innehållande regimer används av barnläkare.

4.6 Kaposi sarkom

Kaposi sarkom skiljer sig avsevärt från övriga mjukdelssarkom. Vanligast hos HIV-smittade eller äldre patienter som kortisonbehandlas för autoimmun sjukdom. Kopplat till humant herpes 8 virus. Om immunsystemets funktion förbättras (HIV-bromsmedicinering, minska kortisonbehandling) kan ofta annan behandling undvikas. Vid Kaposi sarkom efter organtransplantation (oftast njure) har byte av immunsuppression till sirolimus alt everolimus rapporterats vara framgångsrikt (grad C).

Mindre sjukdomsutbredning behandlas med strålning, nivå 3 Gy/fraktion till 18 Gy.

Primärbehandling	Vid utbredd sjukdom rekommenderas liposomalt doxorubicin, Caelyx 30-40 mg/m ² var 4:e vecka.
Sviktbehandling	Paclitaxel 80 mg/m ² /v, metotrexat/vinblastin

4.7 Aggressiv fibromatos (Desmoida tumörer)

Aggressiv fibromatos är en speciell undergrupp som skiljer sig från övriga mjukdelssarkom. Om aggressiv fibromatos finns i buken är prognosen sämre. För symptomfri patient rekommenderas expektans. Kirurgi har begränsat värde även om ”radikal” kirurgi uppnås pga den stora återfallsrisken. Behandlingsalternativen vid symptom är inte självklara. En grundregel är att pröva behandlingar med låg toxicitet först om inte symptomen är alarmerande.

Behandlingsalternativ (ej rangordnade) vid recidiv efter kirurgi alt icke-operabel tumör (se ref Kasper et al).

P-piller/hormoner	Utsätts
Antiöstrogen	Remissioner finns beskrivna på T. Tamoxifen 20 mg x 1.
Alfa-interferon	3 MU/dag alternativt veckovis pegylerat a-interferon i motsvarande dos.
Cytostatika	Metotrexat 50 mg/vinblastin 10 mg veckovis eller varannan vecka alternativt Caelyx 40/mg/m ² var 4:e vecka. Caelyx har under senare år blivit den mest använda cytostatika hos vuxna.
Imatinib/sunitinib/sorafenib	Imatinib 400 mg x 1 har använts mest..
NSAID	Valfritt preparat. Kan kombineras med tamoxifen. Sulindac har bäst dokumentation.
Strålbehandling	2 Gy/fraktion till 50-56 Gy

4.8 Dermatofibrosarkoma protuberans

Dermatofibrosarkoma protuberans är en speciell undergrupp som skiljer sig från övriga mjukdelssarkom och som regel utgår från subkutis. Recidiv är ovanligt efter kirurgi. Vid lokalt recidiv eller inadekvat kirurgi (< 2 cm marginal) ge strålbehandling (ca 60 Gy) mot tumörområdet efter ny kirurgi. Imatinib har visat behandlingsresultat i de sällsynta fall som får generaliserad sjukdom.

Primärbehandling vid recidiv som inte kan lokalbehandlas	Imatinib 400 mg x 1
--	---------------------

4.9 Kutana leiomyosarkom och andra ytliga hudsarkom.

Enbart kirurgi med 1 cm marginal.

4.10 Solitary fibrous tumour

Vid metaserad sjukdom finns behandlingsframgångar beskrivna på temozolamid/bevacizumab (Park 2011)

5. GIST

GIST skiljer sig markant från övriga sarkom både vad gäller utredning och medicinsk behandling. Vikten av optimal kirurgi är densamma som för övriga sarkom. GIST är inte känslig för cytostatika eller strålbehandling men däremot känslig för tyrosinkinashämmare. Förekomst av exon 9 och 11 mutation i c-kit bör undersökas på alla patienter. Om dessa saknas rekommenderas undersökning av ev PDGF D842V mutation. Vid radiologisk utredning och bedömning av behandlingssvar är datortomografi en utmärkt metod och rekommenderas i första hand. Om tolkningssvårigheter föreligger rekommenderas PET/CT. Vid neoadjuvant behandling rekommenderas PET/CT före start av behandling och 2-3 v senare.

Antalet mitoser ger viktig prognostisk information har tidigare beskrivits som 50/HPF men skall enligt nya direktiv mätas som 50 /mm².

5.1 Primärbehandling vid GIST

Exon 9	Övriga
imatinib (Glivec) 800 mg/dag	imatinib (Glivec) 400 mg/dag

Sviktbehandling

I första hand rekommenderas dosökning av imatinib från som regel 400 mg x 1 till 800 mg x 1. Vid svikt på imatinib rekommenderas sunitinib antingen i dosen 50 mg x 1 i 4 veckors intervall följt av 2 veckors vila alternativt 37,5 mg/dag i kontinuerlig dos. Vid svikt på sunitinib har regorafenib (Stivarga) blivit godkänt av LMV/TLV som tredje linjes behandling.

Återinsättning med imatinib kan vara ett alternativ efter svikt på sunitinib. Metastaskirurgi alt radiofrekvensabladering kan diskuteras hos patienter som svarar på tyrosinkinashämmare men har enstaka kvarvarande tumörförändringar. Risken för resistensutveckling minskar troligen med reducerad tumörbörda.

Strålbehandling (storleksordning 2 Gy/fraktion till 40 Gy) under pågående behandling med tyrosinkinashämmare har rapporterats vara av värde framförallt för mjukdelmetastaser.

Preoperativ behandling

Vid stor tumörbörda vid diagnos då kirurgi är svår genomförbart kan preoperativ behandling med imatinib ges i minst 6 mån (Grad C). Avsluta imatinib behandling 1-3 dagar före kirurgi.

PET/CT rekommenderas tidigt under behandlingen med imatinib (efter 2-3 veckor) för att undvika ytterligare behandling för de 10-15 % som inte svarar på behandlingen.

Adjuvant behandling med imatinib efter kirurgi

Vid hög risk för recidiv har adjuvant imatinib 400 mg x 1 visat sig fördröja recidiv och vid 3 års behandling finns även överlevnadsvinst vilket visats i randomiserad studie (1 års behandling jämfört med 3 år) (Grad A). Yngre patienter (riktlinje < 75 år) med högrisk (enligt nedan) rekommenderas därför imatinib 400 mg x 1 i totalt 3 år. Tumörspill vid kirurgi räknas alltid som hög risk för recidiv. Patienter med mutation i PDGF D 842V har ingen nytta av adjuvant behandling. Huruvida patienter med mutation i exon 9 skall ha högre dos (800 mg x 1) är inte klarlagt men skall övervägas eftersom den högre dosen har bättre effekt vid manifest sjukdom.

Risk	Storlek	Mitoser/50/5mm ²
Hög	oberoende	> 10
Hög	>10 cm	oberoende
Hög	>5 cm	> 5
Intermediär	5-10 cm	< 5
Intermediär	<5 cm	6-10
Låg	2-5 cm	< 5
Mycket låg	<2 cm	< 5

Ovanstående riskbedömning är den som använts i studier som visat effekt av adjuvant imatinib-behandling. Som ytterligare riskfaktorer kan tumörens lokalisering användas. GIST som inte utgår från ventrikeln är en riskfaktor som man kan ta med i riskbedömningen och för dessa patienter överväga adjuvant imatinib-behandling även om de inte uppfyller högrisk-kriterier enligt ovan. Tumörspill vid kirurgi innebär alltid "högrisk".

6. SKELETTSARKOM

6.1 Osteosarkom

SSG har i december 2010, för yngre patienter (≤ 40 år), rekommenderat preoperativ + postoperativ behandling med MAP x 3 (metotrexat, doxorubicin, cisplatin) enligt Euramos-studien som nyligen avslutats. Äldre patienter rekommenderas behandling med doxorubicin/cisplatin. Euroboss-protokollet är också ett alternativ men opraktiskt och har ingen bevisad fördel.

Behandling av yngre patienter rekommenderas på centra som har stor vana vid högdos metotrexat.

Översikt

Primärbehandling: 2 MAP – kirurgi – 4 MAP

A = doxorubicin 75 mg/m² dag 1, P = cisplatin 120 mg/m² dag1,
M = metotrexat 12 g/m² dag 21 och 28.

Sviktbehandling

Individuell. Etoposid- och ifosfamid-innehållande kurer används på många håll.

6.2 Ewingsarkom/PNET

Behandling rekommenderas enligt SSG protokoll.

Lokaliserad sjukdom	”EuroEwing” = VIDE + lokal terapi (kirurgi eller strålbehandling) + högdosbehandling vid dålig respons.
Metastatisk sjukdom	”EuroEwing” (6 kurer VIDE följt av 7 kurer VAI + ev RT)

6.3 Chondrosarkom

Ingen postoperativ cytostatikabehandling. Strålbehandling 2,0 Gy till så hög dos som möjligt till ”intralesionell marginal” kan övervägas. Vid lågt differentierade chondrosarkom (mycket ovanligt) kan doxorubicin/ifosfamid alt MAP övervägas.

7. UPPFÖLJNING

7.1 Mjukdelssarkom (förutom GIST)

Grundregeln är att inga blodprover är meningsfulla att följa såtillvida det inte var patologiska prover i samband med diagnos eller om patienten har nytillkomna symtom.

Radiologisk kontroll av tumörområdet är inte rutin men kan vara motiverat i enskilda fall. Utförs vid misstanke på recidiv.

Högmaligna

Kliniska kontroller var 3-4:e månad de första 2 åren och därefter var 6:e månad upp till 5 år, och därefter årligen upp till 10 år.

Omväxlande lungröntgen och CT thorax första 2 åren och därefter enbart lungröntgen. Vid stor risk för lungmetastasering görs CT thorax vid varje radiologisk utvärdering.

Lågmaligna

Kliniska kontroller var 4-6:e månad de första 2 åren och därefter årligen upp till 5-10 år. Lungröntgen vid varje besök.

7.2 GIST

Grundregeln är att inga blodprover är meningsfulla att följa för att monitorera tumörsjukdomen. Vid behandling med tyrosinkinashämmare bör blodstatus, kreatinin, leverstatus och TSH följas regelbundet. Skopier tex gastroskopi behövs inte hos symptomfri patient som genomgått radikal kirurgi.

I uppföljningen är CT rutin och CT/PET används endast i situationer som är svårbedömda.

Förslag till antal CT efter radikal kirurgi är

Hög risk	CT buk var 3:e månad i 2 år (4 ggr) och därefter var 6:e månad till år 5, och därefter årligen till år 10. Om adjuvant behandling med imatinib ges (vanligaste händelsen) kan antalet CT reduceras till var 6:e månad och sen enligt första mening när imatinib avslutas.
Mellanrisk	CT buk var 6:e månad i 2 år och sen årligen till år 5. Därefter görs CT endast vid symtom.
Lågrisk	CT buk årligen i 3-5 år
Mkt låg	Ingen uppföljning

Vid recidiverande sjukdom blir intervallet att göra CT individuellt.

7.3 Skelettsarkom

Se SSG-protokoll.

8. REFERENSER

Adjuvant chemotherapy for localised respectable soft tissue sarcoma in adults (Review).Cochrane database of systemic reviews 2011, Issue 4.

Casali PG Ten-year PFS and OS in patients with unresectable or metastatic GIST- long term analysis. J Clin Oncol 2017 35:1713-20.

ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii113-23.

ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii21-6.

ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii102-12.

Gronchi A et al Short full dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcoma: a randomized study.... Ann Oncol 2016 12:2283-88.

Gronchi A et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas: an international, open label, multicentre randomised phase II trial. Lancet Oncology 2017;6:812-22.

Joensuu H et al. Follow-up strategies for pat with GIST treated with or without adjuvant imatinib after surgery. Eur J Cancer 2015;51:1611

Joensuu H et al. Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: Analysis of a randomized trial. J Clin Oncol 2016;34(3):244

Joensuu H et al. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: A prospective study. Radiother Oncol 2015;116:203

Judson et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for firstline treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase-3 trial. Lancet 2014;15:415-23

Kasper et al. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis. A European consensus..... European J of Cancer 2015; 51:127-36.

Le Cesne et al. Ann Oncol,25:2425-32, 2014. [Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials.](#)

[Park et al. Activity of temozolamid and bevacizumab in the treatment of advanced metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. Cancer 2011 117:4939-47.](#)

Schöffski et al. Eribulin vs dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma: a randomized, open-label, multicenter, phase 3 trial. Lancet 2016 ;16:1629-37

Tap WD et al. Doxorubicin plus evofosfamide vs doxorubicin alone in locally advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma. Lancet Oncology 2017; 8 1089-1103.

Tap WD et al. Olaratumab and doxorubicin vs doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open label phase 1b and randomized phase 2 trial. Lancet 2016; 388:488-97.

van der Graaf WT. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALLETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012;379:1879-86.

Woll P et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncology 2012;13:1045-54.

www.ssg-org.net