

Sarkoomapotilaiden seuranta; Löytyykö sairauden uusiutuminen seurantojen yhteydessä?

Tutkimusprojektin suorittaja: Annariitta Aronen

Osoite: Mannerheimintie 83 b 29 00270 Helsinki

Puhelin: 044-9772944

Sähköposti: annaria@student.uef.fi

Ohjaajat: dosentti, kliininen opettaja Paula Mustonen, kliininen opettaja Henrik

Nuutinen

Tutkimusprojektin työnimi: Sarkoomapotilaiden seuranta; Löytyykö sairauden
uusiutuminen seurantojen yhteydessä?

Suorituspaikka: Itä- Suomen yliopisto, kliininen lääketiede kirurgian yksikkö

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Aronen, Annariitta: Sarkoomapotilaiden seuranta; Löytyykö sairauden uusiutuminen seurantojen yhteydessä?

Opinnäytetutkielma, 44 sivua

Tutkielman ohjaajat: dosentti kliininen opettaja Paula Mustonen, LL kliininen opettaja Henrik Nuutinen

Toukokuu 2019

Pehmytkudossarkoomien seuranta on tärkeää ja tulisi tapahtua tietyin määrä väliajoin vielä parannettavissa olevien metastaasien sekä paikallisten uusiutumien havaitsemiseksi. Kirjallisuudessa on rajoitetusti tietoa siitä, mikä on tehokkain seurantaprotokolla ja seurannassa käytettävä kuvantamismenetelmä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää 2000-2009 vuosina KYS:ssä leikattujen pehmytkudossarkoomapotilaiden kliinisten kontrollien sekä kuvantamisten tarpeellisuutta arvioimalla onko potilaiden uusiutumakasvaimet havaittu kontrollikäynnillä ja kuvantamismenetelmillä vai onko potilas havainnut uudiskasvaimen itse kontrollien välillä ja hakeutunut tämän vuoksi vastaanotolle. Aineistosta tarkasteltiin eri pehmytkudossarkoomatyypeissä esiintyvien paikallisten uusiutumien, etäpesäkkeiden toteamisen ja kuoleman frekvenssejä seurantajakson aikana 2000-2017. Potilaiden määrä oli 99. Seurantajaksoilla todettiin uusiutuma 26 %:lla potilaista ja etäpesäkkeitä 38 %:lla. Kuolleisuus oli 53,5 %. Suurin osa paikallisista sarkooman uusiutumista löytyi kliinisen kontrollin yhteydessä seurantajakson aikana. Suurin osa etäpesäkkeistä taas löytyi potilaan itsensä toimesta. Johtopäätöksenä voidaan sanoa, että systemaattisesti tietyin väliajoin tehtävät kontrollit ovat välttämättömiä pehmytkudossarkooma potilaiden hoidon seurannassa. Seurannassa tärkeitä menetelmiä ovat potilaan oma oireiden seuranta ja havainnointi, kliininen kontrolli sekä keuhkojen natiivikuvantaminen täydennettynä erilaisilla muilla kuvantamismenetelmillä. Suuri osa uusiutumista tuli ilmi potilaan itsensä löytämänä. Kliinisten kontrollien yhteydessä onkin tärkeää kerrata potilaalle hoitoon hakeutumisen indikaatioita kontrollien välissä. Yhdenmukaisen seurantaprotokollasuosituksen laatimiseksi tarvitaan laajempaa tutkimusta.

University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

Annariitta Aronen : Sarcoma patients follow-up; Are metastases and local recurrences detected during follow up?

Thesis, 44 pages

Tutors: docent Paula Mustonen M.D. Ph.D, Henrik Nuutinen M.D

Toukokuu 2019

Follow-up of soft-tissue sarcomas is important and should happen regularly in scheduled follow-ups to detect still curable metastases and local rerurrences. However the knowledge of what is the most effective follow-up protocol and imaging method is limited. The aim of this study was to discover the need of clinical controls and imaging of soft-tissue sarcoma patients operated during 2000-2009 at Kuopio University Hospital. The need was evaluated by investigating whether the metastases and local recurrences were detected during clinical controls, by imaging or whether the patient has discovered recurrence by him or herself. The frequencies of recurrences, metastases and deaths between 2000-2017 were evaluated in the 99 operated sarcoma patients. During the follow-up recurrence was detected in 26% of the patients and metastases in 35% of the patients. Morbidity was 53,5 %. Majority of the local recurrences were discovered at clinical controls and majority of metastases were discovered by patients themselves. As a conclusion it is evident that soft-tissue sarcoma patients should be followed-up regularly and systematically. The most important follow-up methods are patients selfevaluation of the symptoms, chest x-rays complemented by other imaging methods. At clinical controls it is necessary to emphasize the importance of selfevaluation and discuss the possible symptoms of recurrence. More research is needed to be able to make a recommendation of standard follow-up protocol of soft-tissue sarcoma patients.

Sisällysluettelo

1. Johdanto	3
2. Yleiskatsaus pehmytkudossarkoomista	4
2.1. Etiologia	4
2.2. Kliiniset löydökset ja oireisto	5
2.3. Diagnostiikka	6
2.3.1. Kuvantaminen	6
2.3.2. Biopsia	9
2.3.3. Histologinen tutkimus	10
2.3.4. Molekyyligeneettinen tutkimus	10
2.4. Luokittelu	12
2.5. Hoito	16
2.5.1. Kirurginen hoito	16
2.5.2. Onkologinen hoito	19
3. Sairauden uusiutuminen	22
3.1 Paikallinen uusiutuminen	22
3.2 Etäpesäkkeet	23
3.3 Ennuste	24
4. Seuranta	25
4.1 Suosituksia pehmytkudossarkoomien seurantaprotokollasta	27
5. Syventävien työn tutkimus	29
5.1 Aiempi tutkimus ja aineisto	29
5.2 Tavoitteet	30
5.3 Aineisto ja menetelmät	30
5.4 Tulokset	31
6. Johtopäätökset	36
7. Lähdeluettelo	39

1. Johdanto

Pehmytkudossarkoomat ovat ryhmä heterogeenisiä mesenkymaalista kantasolusta lähtöisin olevia syöpäkasvaimia, jotka voivat esiintyä side-, lihas-, verisuoni-, luu- tai rustokudoksessa. Pehmytkudossarkooma on harvinainen syöpä sillä se edustaa vain alle 1% kaikista pahanlaatuisista kasvaimista. Suomessa uusia pehmytkudossarkooma tapauksia on vuosittain noin 200 ja niiden ilmaantuvuus on 3/100000. (1-9)

Pehmytkudossarkoomaa voi esiintyä kaikenikäisillä, mutta potilaiden keski-ikä diagnoosihetkellä on 60 vuotta. Nuorilla aikuisilla tavataan usein taudinkulultaan aggressiivisia pehmytkudossarkoomia. Lapsilla pehmytkudossarkooman esiintyvyys on vähäistä. (1-9)

Suurin osa pehmytkudossarkoomista sijaitsee raajoissa (59.5-75%) loput sijaitsevat retroperitoneaalitilassa (10-17.9%) sekä muualla vartalon pehmytkudoksissa (noin 10%). (1-9) Pehmytkudossarkoomat oireilevat usein vähän eivätkä aiheuta yleisoireita ja ovat sen vuoksi kookkaita diagnoosihetkellä. Ainoana oireena on tällöin palpoitavissa oleva tuumori. Potilaista pienellä osalla (10 -15%) tauti on levinnyt, kun se todetaan. Jos pehmytkudossarkooma metastoituu se muodostaa usein veriteitse etäpesäkkeitä keuhkoihin ja toisinaan muihin sisäelimiin, imusolmukemetastaasit ovat sen sijaan harvinaisia. (1-6,8,9)

Pehmytkudossarkoomien harvinaisuuden sekä vaativien leikkaus- ja onkologisten hoitojen vuoksi hoito on suositeltu keskitettäväksi yliopistollisten sairaaloiden sarkoomatiimeille, joissa on osaamista kirurgian, radiologian, patologian, geneetikon sekä onkologian erikoisaloista. (1-10)

Hoitojen jälkeen pehmytkudossarkooma uusiutuu 30-50 %:lla potilaista. (11,12) Sarkoomapotilaiden seuranta on tärkeää, koska monet sekä paikalliset, että yksittäiset systeemiset uusiutumiset voidaan parantaa. (13) Erilaisia seurantaprotokollia on kehitetty, joilla uusiutumattomien havaitseminen voitaisiin mahdollisimman nopeasti. On kuitenkin epäselvää, millainen seurantaprotokolla on tehokkain uusiutumisen havaitsemisessa. (4,13,14) Pehmytkudossarkooman erilaiset pahalaatuisuusasteet ja esiintyminen eri kudoksissa ja paikoissa lisää haastetta optimaalisen seurannan kehittämiseksi. Tässä

syventävien työssä pyritään selvittämään millä tavoin pehmytkudossarkooman paikalliset uusiutumukset ja mahdolliset etäpesäkkeet löytyvät. Sekä tarvitaanko Suomessa seurantaprotokollaan muutoksia kuvantamismenetelmien, vastaanottokäyntien tai potilaan omaseurannan suhteen.

2. Yleiskatsaus pehmytkudossarkoomista

2.1 Etiologia

Pehmytkudossarkoomista suurin osa saa alkunsa ilman tunnettua altistavaa tekijää. Kuitenkin tietyt perinnölliset oireyhtymät altistavat sairauden synnylle. Neurofibromatoosia sairastavilla potilailla, joilla on todettu NF1- geenin mutaatio on 10% elinikäinen riski saada maligni perifeerinen neurotuppituumori. Potilailla, joilla on ollut familiaalinen retinoblastooma RB- geenin mutaation aiheuttamana tai TP53- geenin mutaation yhdistetty Li-Fraumenin syndrooma on myöskin kohonnut elinikäinen riski sairastua pehmytkudossarkoomaan. Gardnerin syndroomaan voi paksusuolen familiaalisen polypoosin lisäksi liittyä mesenkymaalisia vaurioita ja fibrosarkoomaa. (5,6,9,15)

Virusinfektiot ovat yhdistetty kohonneeseen riskiin sairastua pehmytkudossarkoomaan erityisesti potilailla, jotka ovat immunosuppressoituja. Merkittävin näistä on AIDS-potilaiden Epstein-Bar virus. Näillä potilailla on kohonnut riski sairastua leiomyosarkoomaan. On myös vahvaa näyttöä siitä, että HHV (*Human herpes virus*) 8 linkittyy AIDS-potilaisiin yhdistettyyn Kaposin sarkoomaan. (5,6)

Altistuminen tietyille kemikaaleille on raportoitu lisäävän sairastavuutta tiettyihin pehmytkudossarkoomatyyppeihin. Vinyylidikloridi, jota käytetään muoviteollisuudessa, on yhdistetty lisääntyneisiin hepaattisen angiosarkoomien tapauksiin. Työntekijöillä, jotka työskentelevät rikkaruohojen torjunta-aineena käytettyjen fenoksisietikkahapon johdoksien parissa on havaittu kohonnut riski pehmytkudossarkoomiin. (5)

Myöskin sädehoito altistaa sarkoomien synnylle. Suomen Syöpärekisterin tutkimuksen mukaan eturauhas-, rinta-, keuhko- tai kohdunkaulan syöpään tai

lymfoomaan annettu sädehoito, suurensi riskiä sairastua pehmytkudossarkoomaan 10 vuoden kuluessa hoidosta noin kolminkertaiseksi. Latenssi-aika sarkooman diagnosointiin sädehoidosta on keskimäärin 10-13 vuotta, mutta pehmytkudostuumori voi ilmaantua vuosikymmenienkin jälkeen sädehoidosta. Sädehoidon aiheuttama absoluuttinen riski jää kuitenkin pieneksi pehmytkudossarkoomien suhteellisen harvinaisuuden vuoksi. Yleisimmät sädehoidon jälkeen muodostuvat pehmytkudostuumorityypit ovat maligni fibroottinen histiosytooma (MFH) sekä osteosarkooma. Usein nämä tuumorit ovat suuren pahanlaatuisuusasteen omaavia. (2,5,6,9,14)

2.2 Kliiniset löydökset ja oirekuva

Pehmytkudossarkoomat ovat useimmiten vähäoireisia ja yleisoireita kuten kuumetta, väsymystä tai laihtumista esiintyy harvoin. Tuumorin koko diagnosointi hetkellä vaihtelee sen sijaintikohdasta riippuen. Pään ja kaulan aleen tuumorit ovat yleensä pienempiä, sillä ne huomataan todennäköisesti aikaisemmin. Reiden alueen ja retroperineumin tuumorit sen sijaan voivat kasvaa hyvinkin kookkaiksi ennen niiden havaitsemista. (2,6,14)

Pehmytkudossarkooman heterogeeninen lähtösolukko tekee oirekuvasta monimuotoisen. Pahanlaatuisuuteen viittaavia kliinisiä piirteitä ovat tuumorin suuri koko ja kasvunopeus, syvä sijainti sekä erilaiset kipu ja paineoireet. Tuumori voi painaa läheisiä rakenteita aiheuttaa sijainnista riippuen erilaisia paineoireita kuten tunnottomuutta, distaalista turvotusta tai rakko-oireita. (2,6,16)

Kipua voi esiintyä, mutta useimmiten ainoana löydöksenä on kuitenkin kivuton, kasvava ja palpoituva tuumori. Palpaatiolöydös voi kertoa, tuumorin sijainnista. Mikäli tuumori sijaitsee ihonalaiskudoksessa, se on helposti liikuteltavissa, kun taas tuumori, joka sijaitsee lihaskalvoon kiinnittyneenä tai sen alla tuntuu kiinnittyneeltä ympäristöönsä. (8,14,15) Pehmytkudoskasvaimen ollessa kasvava, yli viiden cm:n kokoinen tai kasvaimen sijaitessa pehmytkudosten syvissä osissa riippumatta siitä onko se kivulias vai ei on pidettävä pehmytkudossarkoomana, kunnes toisin todistetaan. (2,6,8,9,14,15)

2.3 Diagnostiikka

Pehmytkudossarkooman diagnostiikassa tarvitaan anamneesin ja kliinisen tutkimuksen lisäksi kuvantamista, kudoksenäytteen tutkimista sekä useissa tapauksissa myös molekyyliogeneettisiä analyysejä. (4)

2.3.1 Kuvantaminen

Pehmytkudossarkoomia voidaan kuvantaa kaikukuvauksella, magneettikuvauksella, tietokonetomografialla, röntgenkuvauksella tai positroniemissiotomografialla. Kuvantamisella pyritään selvittämään kasvaimen luonne; onko kyseessä kasvain vai joku muu hyvänlaatuinen muutos (verenpurkauma tai tulehdus). Pahanlaatuisuuteen viittaavia löydöksiä ovat: tuumorin suuri koko, nekroosi, sijainti syvällä pehmytkudoksessa, sekä luu-, verisuoni- tai hermovaurio. Lisäksi kuvantamisella selvitetään, mikä olisi paras näytteenottopaikka. Suunniteltaessa leikkausta kuvantamisella selvitetään tuumorin tarkka sijainti sekä sijoittuminen ympäröiviin rakenteisiin kuten lihaskalvoihin, luihin, verisuoniin ja hermorunkoihin. Kuvantamisella seurataan myös ennen tai jälkeen leikkauksen annettavan hoidon tehoa sekä mahdollisia etäpesäkkeitä tai paikallista uusiutumista. (4,6,8)

Kaikukuvantaminen

Kaikukuvauksella voidaan paikantaa pinnallisia tuumoreita, selvittää kasvaimen kokoa, verekkyyttä, muotoa sekä tuumorin ympäristöönsä rajautumista. Kaikukuvaus on myös helposti saatavilla ja se on edullinen tutkimus. (4,8) Se sopii käytettäväksi matalariskisten tuumorien kuvantamiseen hyvänlaatuisuuden varmistamiseksi. (9) Mikäli kaikukuvau löydös on epäilyttävä tai potilaalla on kliinisesti pahanlaatuiseen pehmytkudostuumoriin viittaavia löydöksiä, tulee aina tehdä myös magneetti- tai tietokonetomografiatutkimus. (9,10)

Magneettikuvantaminen

Magneettikuvaus (MRI) on usein pääasiallinen kuvantamismenetelmä vartalon, raajojen sekä lantion alueella. (10) Sen etuja ovat suuri pehmytkudosten erottelukyky, vähän reaktioita aiheuttavat tehosteaineet, leikesuuntien vapaa valinta sekä säderasituksen välttäminen. Käyttämällä tehosteainetta voidaan poissulkea tiettyjä

pahanlaatuisuuteen viittaavia muutoksia kuten kystaiset tai nekroottiset tehostumattomat muutokset sekä verenpurkaumat. Magneettikuvaus tunnistaa kuitenkin heikosti pehmytkudoskaasua tai hentoa kalkkia. Se näyttää tarkasti luuytimen muutokset, mutta on tietokonetomografiaa sekä röntgenkuvausta huonompi luun kuorikerroksen pienien vaurioiden havaitsemisessa. Magneettikuvaus voi auttaa näytteenottokohdan valinnassa erottamalla kasvaimen kystaiset sekä nekroottiset alueet. Esimerkiksi liposarkoomissa syöpäalue voi olla pieni kasvaimen muutoin sisältäen hyvänlaatuista rasvakudosta ja toisaalta pehmytkudossarkoomissa usein olevista nekroottisista alueista otetut näytteet eivät ole diagnostisia. (4)

Tietokonetomografia

Tietokonetomografiatutkimus (TT) on usein käytännöllisin ja yhtä hyödyllinen vaihtoehto retroperitoneaalisten tuumoreiden kuvantamisessa kuin magneettikuvaus. Sitä käytetään myös kalsifikoituneiden tuumorialueiden kuvantamisessa lihasten luutumismuutosten poissulkua varten. (9,10) TT:n etuja ovat lyhyen kuvantamisajan mahdollistama liikkeen aiheuttamien artefaktien vähyyys sekä luuvaurioiden, hennon kalkin, kaasun sekä pienien etäpesäkkeiden hyvä erotuskyky. Nykytekniikalla tietokonetomografian avulla voidaan myös tehdä reformaatteja sekä kolmiulotteisia malleja. (4)

Röntgenkuvantaminen

Röntgenkuvassa näkyvät parhaiten luun kuorikerroksen pienet muutokset ja vauriot sekä kasvaimen yhteydessä olevat kalkit. (4) Röntgenkuvauksesta voi olla apua murtumariskin arvioissa sekä luukasvainten ja kalsifikaatiota muodostavien pehmytkudossarkoomien kuten osteosarkooman tai synoviaalisarkooman tunnistamisessa. (6,9,10)

Positroniemissiotomografia

Positroniemissiotomografiatutkimuksesta (PET) voi olla hyötyä levinneisyyden, ennusteen, luokittelun sekä sädehoidon histopatologisen vasteen määrittämisessä. (13) Mikäli suunnitellaan ennen leikkausta annettavaa onkologista hoitoa positroniemissiotomografia patologisen tutkimuksen ohella voi antaa hyödyllistä lisäinformaatiota, joka auttaa kasvaimen pahanlaatuisuusasteen määrittämisessä. (10) Positroniemissiotomografiaa yhdistettynä tietokonetomografiatutkimukseen (PET-TT)

käytetään nykyään yhä useammin tuumoreiden sekä etäpesäkkeiden kuvantamisessa. (4) Vaikka PET-TT:tä ei vielä käytetä rutiinikuvantamismenetelmänä primaarisen pehmytkudostuumorin diagnostiikassa, sitä voidaan käyttää ennen radikaalileikkausta kuten amputaatio primaarisen tai uusiutuneen kasvaimen kuvantamiseen. PET-TT voi olla käyttökelpoinen NF1-geenin mutaatioon yhdistetyn malignin perifeerisen hermotuppituumorin diagnostiikassa. (9) Merkkiaineena käytetään useimmiten fluorodeoksiglukoosia, joka hakeutuu glukoosia ravintoaineena käyttäviin tuumorisoluihin. Tuumorin maksimaalinen standardoitu fluorodeoksiglukoosin ottokyvyn (Maximum standardized uptake value, SUVmax) on osoitettu korreloivan tuumorin pahanlaatuisuusasteen sekä ennusteen kanssa. (4,13) Suuren retrospektiivisen tutkimuksen mukaan tuumorin SUVmax PET:llä määritettynä oli itsenäinen ennustetekijä selviytymisen sekä taudin kulun suhteen. (17)

Levinneisyystutkimusten kuvantamismenetelmät

Asianmukaiset levinneisyystutkimukset ovat avainasemassa potilaan hoidossa sillä etäpesäkkeiden löytyminen voi vaikuttaa primaarituumorin käsittelyyn ja pitkänajan hoitosuunnitelmaan. (13) Potilaille, joilla on biopsia varmennettu pehmytkudossarkooma tulisi tehdä levinneisyystutkimuksena rintakehän alueen TT-tutkimus keuhkoetäpesäkkeiden poissulkua varten. Joillakin ryhmillä (iäkkäät hauraat potilaat tai matalan pahanlaatuisuusasteen omaavat tuumorit, alaraajojen atyyppinen lipomaattinen tuumori) keuhkojen natiivi röntgenkuva voi olla riittävä levinneisyystutkimus. Suurimassa osassa tapauksia vatsan tai lantion alueen tietokonetomografiatutkimus ei ole rutiini levinneisyystutkimus, mutta sitä käytetään erityisesti alaraajojen pehmytkudossarkoomien lisätutkimuksena. (4,6,9,15,14)

Riippuen tuumorin histologisesta luokituksesta sekä kliinisistä piirteistä tehdään lisää levinneisyystutkimuksia. Synoviaalisarkooma, kirkassolusarkooma ja epitelioidisarkooma edellyttävät vartijaimusolmuketutkimuksia TT tai MRI avusteisesti, niiden imusolmukemetastasoitumisen vuoksi.

Myksoidilla/pyörösolu liposarkoomilla, angiosarkoomilla, leiomyosarkoomilla, epitelioidisarkoomilla pehmytkudosmetastaasit sekä rangan metastaasit ovat yleisempiä, joten vatsan ja lantion alueen TT-kuvaus sekä koko rangan MRI ovat levinneisyystutkimuksina aiheellisia. Vaihtoehtoisena kuvantamismenetelmänä voidaan käyttää kokovartalon MRI:tä, joskaan sitä ei vielä rutiininomaisesti käytetä.

Kirkassolusarkoomilla sekä alveolaarisilla pehmytosa sarkoomilla on muihin pehmytkudossarkoomiin verrattuna suurempi riski metastasoitua aivoihin, joten levinneisyystutkimuksena käytetään aivojen TT tai MRI-kuvausta. (4,9,10,14,15)

2.3.2 Biopsia

Lopullinen diagnoosi perustuu histologiseen näytteeseen, joka otetaan paksuneulabiopsialla tai avoimessa biopsiassa. Ohutneulanäytettä ei suositella tehtäväksi primaarituumorin diagnostiikassa, siitä voi kuitenkin olla apua uusiutuman tai imusolmukemetastaasin diagnoosin varmentamisessa. Mikäli toistetuillakaan neulanäytteillä diagnostiikka ei onnistu, siirrytään avobiopsiaan. Alle 2-3 cm kokoisissa tuumoreissa, koko tuumorin poisto näytteeksi voi tulla kyseeseen. (9,10,15)

Pehmytkudossarkooman suhteen epäilyttävän tuumorin koepala suositellaan tehtäväksi yksikössä, jossa kirurginen hoito suunnitellaan toteutettavaksi. Radiologin tai sarkoomakirurgin tulisi suorittaa koepalan otto, patologin ja moniammatillisen tiimin arvion jälkeen. Biopsia tulee suunnitella niin, että näytteenottoreitti pystytään poistamaan leikkausviillosta. Näin minimoidaan kasvainsolukon leviämisen mahdollisuus biopsiakanavaan. Kasvainsolukontaminoituminen voi vaikeuttaa kuratiivista hoitoa tai laajentaa leikkausaluetta aiheettomasti. (4,5,8-10 14)

Neulanäytteet ovat mini-invasiivisia toimenpiteitä ja ne ovat suurimmaksi osaksi korvanneet avobiopsiat. Paksuneulabiopsian sensitiivisyydeksi pehmytkudossarkooman suhteen on raportoitu 82-100 % ja spesifisyydeksi 91-100%, 0-1-1% komplikaatoriskillä. (5) Neulanäytteet voidaan ottaa kaikukuvaus, TT- ja joskus MK-ohjatusti. TT:tä käytetään silloin, kun kaikukuvauksen kantavuus ei riitä tai sillä ei nähdä näytteenotto kohtaa. (4,14) Tuumorinäyte tulisi säilyttää formaliiniin fiksoituna ja parafiinilla peitettynä (FFPE-näyte), mikä mahdollistaa näytteiden myöhemmän molekyylogeneettisen tutkimisen. (4,6,10).

2.3.3 Histologinen tutkimus

Kasvaimesta tehdään histologinen perusvärjäys sekä käytetään immunohistokemiallisia solutyypin määrityksiä. Pehmytkudostuumorista voidaan

tutkia useita solun erilaistumiseen vaikuttavia antigeenejä. On tunnistettu yli 70 immunohistokemiallista markkeria, jotka auttavat pehmytkudossarkoomien luokittelussa. Näitä ovat esimerkiksi solun pintamerkkiaine CD34, tukirangan komponentit alfa-SMA ja desmiini sekä tuman transkriptiotekijä Myf-4. Histologisen diagnoosin tulisi perustua WHO:n vuoden 2013 luokitukseen. Tämä luokitus perustuu kasvainsolujen oletettuun tai todettuun erilaistumiseen sekä kasvaimen molekyylogeneettisiin muutoksiin. Pehmytkudostuumorin pahanlaatuisuusasteen määrittäminen on tärkeää, sillä se vaikuttaa potilaan ennusteeseen ja taudinkulkuun. Pahanlaatuisuusasteen määrittämisessä otetaan huomioon eri luokittelusysteemistä riippuen kasvainsolujen erilaistumisaste, mitoosien määrä, nekroosi sekä atypia. (5,9,10, 14,15) Nekroosin määrä vaikuttaa pahanlaatuisuusasteen määrittämisessä, joten määrittäminen tulee aina tehdä tuumoreista, joita ei ole vielä hoidettu. (4) Pehmytkudostuumorien heterogeenisyyden vuoksi paksuneulabiopsiasta tehty histologinen tutkimus ei välttämättä anna oikeaa kuvaa tuumorin pahanlaatuisuusasteesta. Myksoidit/pyörösoluliposarkoomat ovat esimerkkejä kasvaintyypeistä, jotka voidaan helposti määrittellä histologisen tutkimuksen perusteella virheellisesti välimuotoisen pahanlaatuisuusasteen omaavaksi, vaikka oikea luokka olisi korkea pahanlaatuisuusaste. (9)

2.3.4 Molekyylogeneettiset tutkimukset

Patologinen diagnoosi perustuu kasvaimen morfologiaan sekä immunohistokemiaan. Yhä etenevässä määrin histologista tutkimusta täydennetään molekyylogeneettisillä tutkimuksilla. Pehmytkudostuumoreiden on tunnistettu linkittyvän tiettyjen geenien poikkeavaan toimintaan. Muutokset geenissä voivat olla translokaatioita, mutaatioita tai geenin poikkeavaa aktiivisuutta. Vuoteen 2015 mennessä oli tunnistettu lähes 100 erilaista translokaatiota ja geeniyhdistelmää noin 30 eri tuumorityypissä. (14) Translokaatioiden seurauksena muodostuu fuusiogeneenejä, joiden ajatellaan toimivan syöpägeenien tavoin, joko solukasvua aktivoimalla tai rajoittamalla apoptoosia. Kromosomitranslokaatioiden merkitys diagnostiikan osalta on tärkeä ja geneettiset muutokset voivat olla osin hoitoon vaikuttavia. (4,9,14)

Molekyyligeneettisiä tutkimusmahdollisuuksia spesifisen fuusiogeenin osoittaminen kromosomitutkimuksella, fluoresenssi in situ -hybridisaatio (Fluorescent in situ hybridisation, FISH) sekä käänteinen transkriptio polymeraasiketjureaktio (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR). Kromosomitutkimusta varten tarvitaan suuri solumäärä, joka on saatavissa vain tuorekudospreparaatissa. Paksuneulanäytteestä saatua FFPE-näytettä voidaan käyttää FISH:ssä, mikä tekee tutkimuksesta erityisen käyttökelpoisen. (8,9,4)

Jotkin sarkoomakeskukset ovat siirtymässä uuden polven sekvensointiin sarkoomien geenitestauksessa. Tämän mahdollistaa koko genomien sekvenssin selviäminen. Uuden polven sekvenssoinnilla voidaan yhdellä analyysillä selvittää kaikki kliinisesti merkittävät fuusiogeenit ja muut mutaatiot pienestä lähtösolukosta. Analyysiin riittää 10 ng DNA:ta ohutneulanäytteestä tai FFPE:stä. (4)

Molekyyligeneettiset tutkimukset ovat hyödyllisiä etenkin, kun tuumorin kliininen patologinen kuva on epätyypillinen tai histologinen tutkimus jää epävarmaksi. Rutiininomaisesti molekyyligeneettisiä tutkimuksia käytetään Ewingin sarkooman, synoviaalisarkooman, rhabdomyosarkooman diagnostiikassa sekä liposarkoomien erilaistumisasteen määrittämisessä. (9,10,14)

2.4 Luokittelu

Pehmytkudossarkoomia voidaan luokitella eritavoin. WHO:n vuoden 2013 luokitus perustuu kasvainsolujen oletettuun tai todettuun erilaistumiseen sekä kasvaimen molekyyligeneettisiin muutoksiin. WHO:n luokituksen mukaan pehmytkudossarkoomat jaetaan yli 60 alatyyppeihin, jotka sisältävät 119 erilaista kasvainta. Pääryhmät tässä luokittelussa ovat: adiposyyttiset tuumorit, fibroblastiset/myofibroblastiset tuumorit, sileälihastuumorit, perisyttiset (perivaskulaariset) tuumorit, luustoliastuumorit, vaskulaariset tuumorit, kondro-osseaalituumorit sekä tuumorit, joiden erilaistumisesta ei ole varmuutta. (5,6,8,9,14,15) Vaikka pehmytkudossarkoomat ovat heterogeeninen ryhmä tuumoreita, niitä pidetään kuitenkin yhtenä hoidollisena ryhmänä niiden kirurgisen hoidon samankaltaisuuden vuoksi. Poikkeuksia ovat lasten pehmytkudossarkoomat sekä aikuisten tuumorit, jotka

sijaitsevat intra- tai retroperitoneaalisesti, joiden hoitoprotokollat ovat usein erilaisia. Yleisimmät histologiset pehmytkudossarkoomatyypit aikuisilla ovat: korkean pahanlaatuisuusasteen omaava pleomorfinen sarkooma, liposarkooma, synoviaalisarkooma ja leiomyosarkooma. (5,8)

Pehmytkudossarkoomien pahanlaatuisuusasteen määrittämisessä on käytössä erilaisia vakiintuneita järjestelmiä. Luokitellussa otetaan huomioon kasvainsolujen erilaistumisaste, mitoosien määrä sekä mahdollinen nekroosi. Näitä kriteerejä käytetään ranskalaisessa kolmiportaisessa luokituksessa (gradus 1-3) FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), jossa annetaan pisteitä näiden kolmen kriteerin mukaan ja yhteispisteet määräävät kasvaimen erilaistumisasteen (Taulukko 1.) Skandinaavisessa sarkoomaryhmän (SSG) neliportaisessa asteikossa (gradus I-IV), joka voidaan edelleen jakaa kahteen osaan; hyvin (gradus I-II) ja huonosti (gradus III-IV) erilaistuneisiin kasvaimiin, otetaan näiden parametrien lisäksi huomioon myös tuumorin atypia. Tuumorin pahanlaatuisuusasteen määrittely on vaikeaa, mikäli sitä on aikaisemmin onkologisesti hoidettu tai kyseessä on tuumorin paikallinen uusiutuma. (4,6,9,10,14)

Pehmytkudoskasvaimet voidaan jakaa edelleen myös niiden hoidollisesti odotetun käyttäytymisen mukaan hyvänlaatuisiin, väliryhmän kasvaimiin sekä syöpäkasvaimiin. Hyvänlaatuisille kasvaimille tyypillistä on normaalikudosta muistuttava erilaistuminen, mitoosin ja atypian vähäinen esiintyminen sekä nekroosin esiintymättömyys. Esimerkkinä hyvänlaatuisesta kasvaimesta voidaan pitää lipooma. Väliryhmän kasvaimet käyttäytyvät paikallisesti aggressiivisesti ja uusiutuvat herkästi, jos poistoa ei ole tehty riittävällä tervekkudosemarginaalilla. Tällaisena kasvaimena voidaan pitää esimerkiksi fibroottista tuumoria tai desmoidituumoria. Pehmytkudossyöpäkasvaimia edustavat rasva- ja sidekudoksesta peräisin olevat liposarkooma sekä fibrosarkooma. Nämä kasvaimet saattavat uusiutua paikallisesti sekä ne voivat lähettää etäpesäkkeitä. (4,14)

Levinneisyysasteen luokituksella voidaan arvioida taudin kulkua ja ennustetta. (Matthew. A. Clark) *The American joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union against Cancer (UICC)* levinneisyyden luokitteluasteikon seitsemännessä versiossa (2010) käytetään TNM luokitusta, jossa T viittaa tuumorin kokoon, N

ilmaisee syövän levinneisyyden paikallisiin imusolmukkeisiin ja M viittaa etäpesäkkeiden (metastaasien) olemassaoloon. T-luokituksessa käytetään vain kahta pääkategoriaa riippuen kasvaimen koosta. Useimpien muiden kiinteiden syöpäkasvainten levinneisyyden arviossa käytetään neljää T-kategoriaa. Mikäli kasvaimen koko on alle viisi senttimetriä, kuuluu se luokkaan T1 ja mikäli yli viisi senttimetriä luokkaan T2. Tässä luokituksessa otetaan huomioon kasvaimen sijainti suhteessa faskiaan ”a” merkitsee pinnallista ja ”b” syvemmällä sijaitsevaa tuumoria, imusolmukemetastaasit sekä kaukoetäpesäkkeet. Lisäksi painotetaan tuumorin pahanlaatuisuusastetta FNCLCC luokituksen mukaisesti. (Taulukko 2.) (6,8,10) 2014 *European Sarcoma Network Group* (the ESMO):n arvion mukaan olemassa olevien levinneisyyden luokittelusysteemien painoarvo pehmytkudossarkoomien hoidon ja ennusteen suhteen on kuitenkin rajallinen ja niitä tulisi edelleen parantaa.

Taulukko 1. FNCLCC:n sarkoomien histologinen luokitus. (Söderström M, Dalin-Hirvonen N, Mattila K, Knuutila S, Kallajoki M. Pehmytkudoskasvainten diagnostiikka – moniammatillista yhteistyötä. Duodecim 2015;131:776)

Muuttuja	Luokitus	Pisteet
Kasvaimen erilaistumisaste	Hyvin erilaistunut, muistuttaa alkuperäistä mesenkymaalista kudosta (esim. leiomyosarkooma)	1
	Kohtalaisesti erilaistunut, erilaistuminen määritettävissä (esim. myksoidinen liposarkooma)	2
	Huonosti erilaistunut, embryonaaliset ja erilaistumattomat sarkoomat (esim. myksoidinen liposarkooma)	3
Mitoosien määrä/10 HPF(=high power field, suuren suurenoksen näkökenttä)	0-9	1
	10-19	2
	20-	3
Tuumorinekroosi	Ei nekroosia	0
	Alle 50% kasvaimen pinta-alasta	1
	Yli 50% kasvaimen pinta-alasta	2
Histologinen luokka	Gradus I	Kokonaispisteet 2-3
	Gradus II	Kokonaispisteet 4-5
	Gradus III	Kokonaispisteet 6-8

Taulukko 2. The American joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union against Cancer (UICC) levinneisyyden luokitteluasteikko 2010. (ESMO)

Primaarituumori			
TX	Primaarituumorin kokoa ei ole voitu määrittää		
T0	Ei viitteitä primaarituumorista.		
T1	Tuumorin koko 5 cm tai alle, suurimmasta halkaisijasta ¹		
T1a	Pinnallinen tuumori		
T1b	Syvä tuumori		
T2	Tuumorin koko yli 5 cm suurimmasta halkaisijasta ¹		
T2a	Pinnallinen tuumori		
T2b	Syvä tuumori		
Paikalliset imusolmuke metastaasit (N)			
NX	Paikallisia imusolmukemetastaaseja ei ole voitu määrittää		
N0	Ei viitteitä paikallisista imusolmukemetastaaseista.		
N1 ²	Paikallisia imusolmukemetastaaseja		
Kauko etäpesäkkeet			
M0	Ei viitteitä etäpesäkkeistä		
M1	Etäpesäkkeitä		
Levinneisyysaste			
Levinneisyysaste IA			
T1a	N0	M0	G1, GX
T1b	N0	M0	G1, GX
Levinneisyysaste IB			
T2a	N0	M0	G1, GX
T2b	N0	M0	G1, GX
Levinneisyysaste IIA			
T1a	N0	M0	G2, G3
T1b	N0	M0	G2, G3
Levinneisyysaste IIB			
T2a	N0	M0	G2
T2b	N0	M0	G2
Levinneisyysaste III			
T2a, T2b	N0	M0	G3
Kaikki T:t	N1	M0	Kaikki G:t
Levinneisyysaste IV			
Kaikki T:t	Kaikki N:t	M1	Kaikki G:T

¹Pinnallinen tuumori sijoittuu kokonaan faskian yläpuolelle invasoimatta sitä. Syvä tuumori sijoittuu faskian alle, invasio faskiaa, kasvaa faskian läpi tai kasvaa sekä faskian ylä- ja alapuolella.

²Paikallisten imusolmukemetastaasien olemassa olo M0-kasvainten ryhmässä katsotaan levinneisyysasteen III omaavaksi

2.5 Hoito

Pehmytkudossarkoomien tärkein ja ainoa parantava hoitomuoto on kirurginen leikkaus yhtenä kappaleena, niin että kasvain jää kauttaaltaan terve kudospäänteen ympäröimäksi. Sädehoitoa voidaan kuitenkin käyttää yhdistelmänä leikkaushoidon kanssa terve kudospäänteen ollessa pieni, näin voidaan pienentää paikallisuusiutumariskiä. Raajan poisto tehdään vain, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole. Yhdistelmäsolunsaalpaajahoidolla voidaan vähentää taudin uusiutumista niillä potilailla, jotka ovat suurimmassa riskissä sairastua uudelleen. (4,5,8,18)

Pehmytkudossarkoomien optimaalinen hoitosuunnitelma vaatii monien eri erikoisalojen yhteistyötä. Pehmytkudossarkoomien hoito onkin suositeltu keskitettäväksi sarkoomatiimeille, joissa on osaamista radiologian, onkologian, ortopedian, plastiikkakirurgian, patologian, thoraxkirurgian sekä fysioterapian erikoisaloista. Tutkimusten perustella potilaat, joiden hoito keskitetään sarkoomatiimeille, on pienempi todennäköisyys kasvaimen uusiutumaan kuin niillä, joiden hoitoa ei oltu keskitetty sarkoomatiimeille ennen hoitoa tai keskitetään vasta kirurgisen hoidon jälkeen. (4,8,16)

2.5.1 Kirurginen hoito

Potilaan ikä, sairaudet, aikaisemmat toimenpiteet sekä mahdollisesti aikaisemmin annettu hoito yhdessä rekonstruktion tarpeen kanssa vaikuttavat leikkausratkaisuihin. Nykyaikaisten leikkaustekniikoiden ja moniammatillisen hoidon ansiosta voidaan useimmiten välttää raajan amputaatio lisäämättä riskiä paikalliseen uusiutumaan tai vaikuttamatta potilaan kokonaisennusteeseen. (13,19)

Pehmytkudossarkoomien pyritään poistamaan yhtenäisenä blokkina niin, kasvain kokonaisuudessaan, ympäröivä pseudokapseli sekä tämän tuntumassa sijaitsevat yksittäiset kasvainsolut tulevat poistetuksi niin, että riittävä terve kudospäänteen ihossa, ihonalaiskudoksessa ja lihaksessa saavutetaan. Riittävästä terve kudospäänteen ei ole yhtä kansainvälistä konsensusta ja se vaihtelee kirjallisuudessa yhdestä kolmeen senttimetriin. Riittämätön terve kudospäänteen

lisää paikallisuusiutuman riskiä ja mikäli sitä ei saavuteta, suositellaan uusiutuman riskin pienentämiseksi sädehoitoa. (4,5,9,16,19)

Duodecimin artikkelissa 2015 E. Tukiainen & al. leikkauksen radikaaliteetti luokitellaan marginaaliseen (R1-leikkaus) leikkaukseen ja intralesionaaliseen (R2-leikkaus) sekä laajaan poistoon (R0-poistoon). Leikkaus on marginaalinen, mikäli kasvain on kokonaisuudessaan poistettu, mutta riittävän laajaa terve kudospääntä ei saavutettu. Intralesionaalisella poistolla tarkoitetaan sitä, että näkyvää kasvainta jää vielä jäljelle. Laaja poisto tarkoittaa, että kasvaimen ympärillä on vähintään 2-3 cm terve kudospääntä tai kasvainta läpäisemätön kalvorakenne. Kasvaimen ollessa lihaksen sisäinen riittävä hoito on myektomia eli lihaksen poisto. (19)

Leikkauksen yhteydessä on samoin kuin biopsian yhteydessä varottava leikkausontelon kontaminoitumista tuumorisolulla. Biopsiakanava tulisi poistaa resektion mukana. Tulisi varoa kasvaimen paljastumista sekä viiltämistä tuumorikudoksen läpi. Mikäli toimenpiteen yhteydessä kasvain paljastuu tai mikäli viilletään tuumorikudoksen läpi, on toimenpidettä pidettävä intralesionaalisena. Leikkausontelon kontaminoituessa riittävään radikaaliteetin saavuttaminen vaikeutuu, paikallisen uusiutumisen riski kasvaa ja potilaan kokonaisennuste huononee. (4,19)

Riittävän terve kudospääntä saavuttaminen voi vaatia tärkeiden anatomisten rakenteiden kuten verisuonen, hermon, jänne tai luun poistamista. Verisuoni, hermo tai jänne voidaan rekonstruoida ja luupuutos voidaan korjata mikrovaskulaarisella luun siirteellä tai kasvainproteesilla. Riittävä poisto aiheuttaa myös usein merkittävän kudospuutoksen, kudospääntä paljastamisen tai suuren haavaontelon. Tällöin käytetään erilaisia plastiikkakirurgisia menetelmiä kuten ihonsiirteitä, paikallisia ihonalaiskudospääntä, pedikulaarisia lihaskielekkeitä tai mikrokirurgisia kielekkeitä. Pehmytkudospääntä rekonstruktioilla pyritään mahdollisimman hyvän haavan parantumiseen sekä siihen, että onkologinen hoito voidaan toteuttaa suunnitellusti. (4,8,19)

Joissain tapauksissa kirurgisen tuumorin poiston jälkeen, jossa riittäviä terve kudospääntä ei vastoin suunnitelmia saavutettu, voidaan tehdä kirurginen lisäpoisto. Lisäpoisto riittävien terve kudospääntä saavuttamiseksi tulee

kyseeseen marginaalisen (R1-leikkaus) poiston jälkeen, mikäli se on mahdollista ilman kriittisten anatomisten rakenteiden uhraamista ottaen huomioon tuumorin laajuus sekä histologiset tekijät. Intralesionaalisen (R2-leikkaus) leikkauksen jälkeinen lisäpoisto on standarditoimenpide, johon voidaan tarvittaessa liittää ennen leikkausta annettavaa säde- tai sytostaattihoidoa mikäli odotetaan ettei riittäviä tervekudsmarginaaleja saavuteta tai kyseeseen tulisi esimerkiksi koko raajan poisto. (10,16)

Mikäli tuumori infiltroi laajasti tärkeisiin anatomisiin rakenteisiin voi amputaatio tulla kyseeseen riittävän tervekudsmarginaalin saavuttamiseksi. Amputaatiopäätös vaatii aina huolellista harkintaa ja huomioon on otettava siitä aiheutuva invaliditeetti sekä taudin uusiutumisen riski. Pehmytkudossarkoomien amputaatiotekniikka on erilainen verrattuna esimerkiksi iskeemisen raajan amputaatioon. Usein voidaan käyttää epätavallisia viiltoja ja kielekkeitä sekä ortoplastisia menetelmiä. Näillä menetelmillä pyritään peittämään esimerkiksi paljaaksi jäävä luu. Amputaatiossa pyritään toiminnallisesti hyvään ratkaisuun, jolloin proteesin käyttö olisi mahdollisimman helppoa. (8-10,19)

Etäpesäkkeiden kirurginen hoito on mahdollista, mikäli etäpesäkkeitä todetaan yksi tai muutama yhdessä elimessä tai anatomisessa alueessa. Päätös kirurgisesta hoidosta tulisi aina tehdä moniammatillisesti. Mikäli keuhkoetäpesäkkeet ilmenevät vuoden tai yli primaarikasvaimen poistosta, ne ovat kaikki operoitavissa ja etäpesäkkeitä ei ole keuhkojen ulkopuolella on niiden kirurginen hoito standardi toimenpide. Etäpesäkkeiden kirurgista hoitoa ennen tulee aina tehdä vatsan- TT sekä luustokartta tai PET-tutkimus, jotta varmistutaan että etäpesäkkeitä ei ole muualla. (4,10,19)

Koska imusolmukemetastasointi on pehmytkudossarkoomien tapauksissa harvinaista ei säännönmukaista vartijaimusolmukkeiden poistoa suositella, ellei imusolmukemetastasointia ole todennettu. Imusolmukkeisiin metastasoituneiden pehmytkudossarkoomien suhteen on todettu, että imusolmukkeiden poisto lisää kokonaiselinaikaa. (16)

2.5.2 Onkologinen hoito

Sädehoito

Sädehoidon kehittyminen pehmytkudossarkoomien hoidossa on vähentänyt kirurgisen hoidon leikkauksien radikaaliteetin tarvetta. Sädehoidon yhdistämisen leikkaushoitoon on mahdollistanut pehmytkudossarkoomapotilaiden toimintakyvyn säilymisen parempana lisäämättä paikallisuusiutuman riskiä tai pienentämättä kokonaisennustetta. Valtaosa potilaista, joilla on matalan pahanlaatuisuusasteen omaava tuumori eivät tarvitse sädehoitoa. Sädehoitoa tulisi harkita potilaille, joilla on suuri, syvällä sijaitseva tai korkean pahanlaatuisuusasteen omaava tuumori. Lisäksi sädehoitoa harkitaan, mikäli tuumori on inoperaabeli, leikkauksen tervekudosemarginaalit ovat riittämättömät, kirurginen lisäpoisto ei ole mahdollinen tai leikkausalue kontaminoituu kasvaimen hajottua leikkauksessa. Sädehoitoa voidaan käyttää myös oireenmukaisena hoitona kuten kivun ja hengenahdistuksen helpottamiseen sekä paikallisen leviämisen hidastamiseen. (5,9,16,18)

Leikkaukseen liitetty sädehoito annetaan useimmiten fraktioituna ulkoisena sädehoitona. Sädehoitoa voidaan antaa joko ennen leikkausta tai leikkauksen jälkeen eivätkä ne eroa tulosten suhteen toisistaan. Leikkausta edeltävä sädehoito lisää haavakomplikaatioiden esiintyvyyttä kaksinkertaisesti verrattuna leikkauksen jälkeen annettavaan sädehoitoon, kun taas leikkauksen jälkeisessä sädehoidossa myöhäisvaikutuksia kuten raajaturvotusta, fibroosia ja niveljäykkyyttä esiintyy enemmän. (5,9,16,18)

Raajasarkoomien hoito ajoitetaan yleisimmin leikkauksen jälkeen. Sädehoito annetaan 4-5 viiden viikon kuluessa leikkauksesta. Kertafraktio on 1,8-2,0 Gy:tä, joka annetaan päivittäin. Marginaalisen leikkauksen jälkeen pyritään 63 Gy:n minimiannostukseen ja intralesionaalisen leikkauksen jälkeen vähintään 66 Gy:n annokseen. Mikäli tuumori on suuri, oletetut tervekudosemarginaalit ovat riittämättömät, leikkauksessa on laaja rekonstruktion tarve tai siinä on riski nivelkapselin avautumisesta, leikkausta edeltävä sädehoito on suositeltavaa. Tuolloin sädehoidon annoksena on 50 Gy, jota voidaan tapauskohtaisesti täydentää leikkauksen jälkeisellä lisäsädehoidolla miniannoksella 20 Gy. Retroperitoneaalisesti sijaitsevien pehmytkudossarkoomien sädehoito suositellaan myöskin toteutettavaksi ennen leikkausta. Näin saadaan parhaiten rajattua tervekudosta kuten suolistoa pois sädehoitoalueelta. Leikkauksen jälkeinen kokonaishoitoannos jää usein annokseen 45-

50 Gy suoliston matalan sädesietokyvyn vuoksi ja se pyritäänkin keskittämään korkeimman uusiutumariskin alueelle, jolloin voidaan päästä paikallisesti 55-60 Gy:n annoksiin, mikäli alueella ei ole anatomisesti kriittisiä rakenteita. (9,10,18)

Sädehoito voidaan antaa myös limitetysti solunsalpaajahoidon kanssa. Tuolloin vältetään viivettä sekä sädehoidossa että solunsalpaajahoidossa silloin kun pehmytkudossarkooman paikallinen uusiutuman tai metastasoinnin riski on suuri. Riskiä lisäävät yli kahdeksan cm:n kokoinen tuumori, vaskulaarinen invaasio ja nekroosi. Yhdistetty hoito voidaan myös antaa, joko ennen tai jälkeen leikkauksen. Suomen hoitokäytännöt limitetyn hoidon suhteen pohjautuvat *Scandinavian Sarcoma Group:n* vuodelta 2000 saatuun Ewingin sarkooman hoito-ohjelmasta saatuihin hyviin tuloksiin. (18,20) Solunsalpaajina käytetään ifosfamidia sekä doksorubiinia yhteensä kuudesti kolmen viikon välein. Sädehoito annetaan toisen ja kolmannen, kolmannen ja neljännen sekä viidennen ja kuudennen solunsalpaajahoitokertojen välissä. Leikkaus ajoittuu usein neljännen ja viiden solunsalpaajahoidon väliin. (18)

Isoloitu raajaperfuusio (ILP)

Isoloitu raajaperfuusio tarkoittaa leikkauksen yhteydessä tehtävää toimenpidettä, jossa raajan verenkierto eristetään systeemiverenkierrosta, jotta pelkästään raajassa kulkevaa verta ja sytostaatteja voidaan kierrättää ja lämmittää perfuusiokoneen avulla. Näin eristettyyn raajaan voidaan antaa paikallisesti suuriannos lääkehoitoa. Sen avulla voidaan joissain tapauksissa pienentää vaikeasti poistettavan tuumorin kokoa, jotta raajan säästävää toimenpide olisi mahdollinen. ILP:tä käytetään myös paikallisten uusiutumien leikkausten yhteydessä. ILP:ssä käytetään usein biologisen lääkeaineen tuumorinekroosi alfan estäjän sekä solunsalpaajan melfalaanin yhdistelmää. Suomessa ILP-hoidot ovat keskitetty Helsingin yliopistolliseen sairaalaan. (8,9,19)

Liitännäissolunsalpaajahoido

Sytostaattihoitoa käytetään levinneiden pehmytkudossarkoomien hoidossa, jolloin kuratiivinen hoito ei enää välttämättä ole mahdollista, mutta lisäksi hoidolla voidaan pienentää pehmytkudossarkooman uusiutumariskiä. Liitännäissolunsalpaajien hyötyä pehmytkudossarkoomien hoidossa on ollut vaikea tutkia satunnaistetuissa tutkimuksissa, sillä kyseessä on harvinainen sairaus ja potilasmäärät ovat pieniä.

Tutkimukset ovat myös saattaneet sisältää pehmytkudossarkooman histologisia alatyyppejä, jotka eivät ole niin herkkiä sytostaattihoidoille. Systemisen liitännäissolunsalpaajahoidon rooli pehmytkudossarkoomien ennustetta parantavana hoitona onkin tutkimusten valossa ristiriitainen. Meta-analyysissä, joka koostui 18 satunnaistetusta tutkimuksesta ja 1953 pehmytkudossarkoomaa sairastavasta potilaasta, jotka olivat saaneet liitännäissolunsalpaajahoidon, saatiin tulokseksi, että doksorubisiinin ja ifosfamidin yhdistelmähoito parantaa marginaalisesti, mutta tilastollisesti merkittävästi potilaiden kokonaisselviytymistä. (21) Kuitenkin *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC):n* tekemässä yhdistetyssä analyysissä, joka sisälsi suurimman määrän tehtyjä tutkimuksia potilaista, joilla oli histologisen alatyypin perusteella vaihteleva herkkyys solunsalpaajille, ei löytynyt merkittävää eroa kokonaisselviytymisessä. (22) Lisäksi EORTC:n vuonna 2012 tekemässä 351 potilaan satunnaistetussa kontrolloidussa liitännäissolunsalpaajahoidon tutkimuksessa ei löytynyt merkittävää eroa kokonaisennusteeseen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon ja saaneiden ja kontrolliryhmän välillä. (18,23)

Liitännäissolunsalpaajahoidon hyödyn rajallisuuden sekä mahdollisten haittojen vuoksi potilasvalinta on ensisijaisen tärkeää. M. Tarkkanen ym. Duodecimin artikkelissa vuodelta 2015 käy ilmi, että Suomessa liitännäissolunsalpaajahoidon kriteerit perustuvat Lundin yliopistossa luotuun luokitukseen, jossa otetaan huomioon kasvaimen erilaistumisaste, suuri koko (yli 8 cm tai synoviaalisarkoomissa yli 5 cm), nekroosi, vaskulaarinen invaasio sekä mahdolliset vasta-aiheet. (18)

3. Sairauden uusiutuminen

Pehmytkudossarkoomat voivat uusiutua primaarituumorin aikaisempaan sijaintiin paikallisesti, lähettämällä etäpesäkkeitä tai molempia samanaikaisesti. (12) On arvioitu, että potilaista, joilla on primaarihoidettu sarkooma, 30-50 %:lle kehittyy paikallinen uusiutuma tai etäpesäkkeitä tai molempia. (11,12)

3.1 Paikallinen uusiutuminen

Paikallisten uusiutumien esiintyvyys hoitosuosituksen mukaisesti hoidetuilla pehmytkudossarkooma potilailla viiden vuoden seurannassa vaihtelee kirjallisuuden mukaan 5-35 prosentin välillä. (2,5,8,12,14,24-26) Tiettyihin sarkoomatyyppeihin kuten perifeeriseen hermotuppituumoriin sekä fibrosarkoomiin liittyy erityisen suuri paikallisen uusiutuman riski. (5,19)

On tunnistettu useita itsenäisiä tekijöitä, jotka ennustavat korkeaa paikallisen uusiutuman riskiä. Kirjallisuudessa nämä ennusteelliset tekijät eivät kuitenkaan ole täysin yhtenäisiä. Useimmat tutkimukset esittävät tärkeimmiksi tekijöiksi potilaan iän, tuumorin koon, pahanlaatuisuusasteen, histologian, kirurgisen tervekudosmarginaalin, aikaisemman paikallisen uusiutuman sekä oikein ajoitetun paikallisen sädehoidon. Joissain laajoissa tutkimuksissa vaikuttavia tekijöitä paikallisen uusiutuman muodostumisessa ovat olleet myös tuumorin koko, sijainti sekä syvyys. Oikein annetun ja ajoitetun paikallisen sädehoidon myötä tuumorin sijainnin ja syvyyden ei enää kuitenkaan ajatella vaikuttavan yhtä paljon uusiutumisriskiin. (5,24,27) Vuonna 2008 tutkittiin retrospektiivisesti vuosina 1987- 1997 HYKS:ssä leikattujen pehmytkudossarkooma potilaiden riittävää paikallishoitoa sekä paikallisten uusiutumien esiintyvyyttä viiden vuoden ajalta. Protokollan mukaisesti riittävän paikallishoidon saaneiden paikallinen uusiutumattomuus oli 84%, kun taas riittämättömän paikallishoidon saaneilla se oli 46%. (28)

Korkean riskin potilaiden uusiutumukset ilmaantuvat yleensä kahden-kolmen vuoden kuluttua hoidosta, kun taas pienemmän riskin omaavien potilaiden uusiutumukset ovat vähemmän todennäköisiä, mutta voivat ilmaantua myöhemmin hoidon jälkeen. (5,13,28) Synoviaalisarkooman etäpesäkkeitä on raportoitu löytyneen jopa 16.3 vuotta primaarihoidon jälkeen. (26)

Paikallinen uusiutuma on usein oireeton ja varsinkin syvän pehmytkudossarkooman osalta usein havaittavissa kliinisessä tutkimuksessa tunnustellen vasta tuumorin kasvaessa kookkaaksi. (14)

Paikallista uusiutumista epäiltäessä otetaan kuvantamistutkimusten jälkeen neulabiopsiat sekä asianmukaiset levinneisyyselvitykset. Paikalliseen uusiutumaan liittyy usein myös etäpesäkkeitä. Kun kasvain uusii paikallisesti, sitä voidaan usein

vielä hoitaa parantavasti kirurgisesti. Usein kuitenkin raajan toimintakyky kärsii ja joudutaan turvautumaan raajan poistoon useammin kuin primaarihoidossa. Paikallisen uusiutuman havaitseminen ajoissa on tärkeää raajaa säästävän kirurgisen hoidon helpottamiseksi. Hoitoon yhdistetään tilanteen mukaan paikallinen sädehoito sekä solunsalpaajahoito, joka voidaan yhdistää isoituun raajaperfuusioon. On raportoitu, että viiden vuoden seurannassa uusiutuman paikallishoidon jälkeen on elossa noin 50 prosenttia potilaista. (9,19)

3.2 Etäpesäkkeet

Pehmytkudossarkooma leviää useimmiten veriteitse keuhkoihin ja harvemmin imusolmukkeisiin (alle 5%) ja muihin sisäelimiin. Synoviaalisarkooma, kirkassolusarkooma ja epitelioidisarkoomalla on suurempi taipumus imusolmukemetastasoitukseen. Vatsaontelon alueella sijaitsevat pehmytkudossarkoomat leviävät todennäköisimmin maksaan sekä peritoneumiin. Suuren pahanlaatuisuusasteen sarkoomat lähettävät etäpesäkkeitä jopa 60 %:ssa tapauksista, kun taas matalan pahanlaatuisuusasteen sarkoomissa todetaan etäpesäkkeitä vain 5-15%:ssa tapauksia. Kirjallisuudessa raportoidaan raajojen alueen sarkoomien lähettävän etäpesäkkeitä 20-30% tapauksista viiden vuoden seurannassa. (26,29,30,13) Tuumorin suuri koko, sijainti syvissä kudoksissa sekä korkea pahanlaatuisuus lisäävät metastasoinnin riskiä. Potilaiden ennuste huononee merkittävästi, kun tauti on metastasoitunut, 2-vuoden eliniän odote toteutuu vain 33%lla potilaista, joilla on todettu etäpesäkkeitä. (8) Eloönjäämisen mediaani on noin 12-18 kk siitä, kun etäpesäkkeet diagnosoidaan. (9) Etäpesäkkeet on yhdistetty huonoon ennusteeseen ja kuolleisuuteen. (12) Arifi ym. raportoi vuonna 2015 5-8% eloonjäämistä metastasoituneissa tapauksissa viiden vuoden seurannassa. Yksittäisten keuhkoissa sekä muualla elimistössä esiintyvien etäpesäkkeiden kohdalla on raportoitu, että pienellä osalla potilaista metastaasien operatiivinen poisto on johtanut myös pysyvään parantumiseen. (16,18) Metastaasit diagnosoidaan useimmiten natiivikeuhkokuvantamisella tai TT:llä. (8,10,19)

Solunsalpaajahoidot ovat suurimmassa roolissa etäpesäkkeisen taudin hoidossa. Onkologisella lääkehoidolla pyritään hidastamaan taudin etenemistä ja pidentämään kokonaiseloonjäämisaikaa. Leikkauskelpoiset keuhkoetäpesäkkeet poistetaan.

Kirurgisen hoidon on havaittu parantavan kokonaisennustetta. Mediaaniselviytyminen keuhkoetäpesäkkeen kirurgisen hoidon jälkeen on 33-35 kuukautta, kun taas ei kirurgisesti hoidettujen potilaiden mediaani selviytyminen on 11-13 kuukautta. Sädehoitoa voidaan käyttää palliatiivisessa mielessä oireiden kuten hengenahdistuksen, kivun helpottamiseksi sekä hidastaa taudin paikallista etenemistä. (16,18)

3.3 Ennuste

Potilaan ennusteeseen vaikuttavat syövän kudospillinen erilaistumisaste, kasvaimen anatominen sijainti ja syvyys, kasvaimen koko sekä mahdolliset kasvaimessa todetut nekroosi ja suoni-invaasio. Hoidon laatua arvioitaessa on tärkeää myös mitata paikallista uusiutumaa. Pääasiallinen selviytymiseen vaikuttava tekijä on etäpesäkkeiden esiintyminen. (4,14) Erilaisilla ennustearviointityökaluilla voidaan pyrkiä arvioimaan pehmytkudossarkoomapotilaiden ennustetta ja auttavat valitsemaan suurimman uusiutumisen riskin potilaat saamaan liitännäissolunsalpaajahoitoja. Suomessa on ollut kehitteillä verkkopohjainen menetelmä, jossa otetaan huomioon laajaan potilasaineistoon perustuva sekä tarkasti validoidun yhdysvaltalaisen arviointityökalun parametrit (tuumorin koko, sijainti, syvyys, histologia, erilaistumisaste sekä potilaan ikä), jonka lisäksi menetelmää päivitetään uusilla potilailla ja heidän seurantatiedoillaan. Tällä tavoin lisätarkkuutta potilaan ennustearvoon ollaan voitu hieman lisätä. (18)

Tutkimusten mukaan hoitosuosituksen mukaisesti hoidettujen diagnosointi vaiheessa ei levinneiden pehmytkudossarkoomien kohdalla viiden vuoden jälkeen tautivapaita potilaita on yli 70%. (25,26) Viiden vuoden päästä Suomessa vuosina 2013-2015 pehmytkudossarkooman toteamisesta elossa oli miehistä 57 % ja naisista 53 %. (3)

4. Seuranta

Kirjallisuudessa on rajoitetusti tietoa siitä mikä on tehokkain seurantaprotokolla ja seurannassa käytettävä kuvantamismenetelmä myös kustannusmielessä. Yksimielisyys kuitenkin vallitsee siitä, että pehmytkudossarkoomien seuranta on tärkeää ja tulisi tapahtua tietyin määrä väliajoin vielä parannettavissa olevien

metastaasien sekä paikallisten uusiutumien havaitsemiseksi. Seurantaprotokollat vaihtelevat suuresti eri maiden sekä sairaaloiden välillä kuvantamisten, kokonaiskeston sekä seurantavälin suhteen. Nykyiset kansainväliset suositukset seurantaprotokollasta eivät perustu korkeatasoiseen tutkimukseen. Kuvantamismenetelmiä, joita käytetään pehmytkudossarkoomien seurannassa paikallisten uusiutumien sekä etäpesäkkeiden havaitsemiseen ovat magneettikuvaus, tietokonetomografia, kaikukuvaus, positroniemissiotomografia sekä röntgenkuvantaminen. (9,10,13,27)

Vuonna 2014 tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin keuhkojen röntgenkuvantamisen sekä rintakehän tietokonetomografiatutkimuksen välistä eroa seurannassa keuhkometastaasien havaitsemisessa. Tutkimuksessa selvitettiin, havaittiinko etäpesäkkeet tai uusiutumiset myöhemmin seurantaväliä pidentämällä kolmesta kuukaudesta kuuteen kuukauteen. Tutkimuksessa oli 500 potilasta, joilla oli raajoissa sijaitseva sarkooma. Potilaat jaettiin neljään eri seurantaryhmään, joiden seurantaprotokolla vaihteli seurantavälin sekä keuhkojen kuvantamismenetelmän suhteen. Kaikille tehtiin seurantojen yhteydessä myös kliininen tutkimus. Lopputulemana oli, että keuhkojen natiiviröntgen oli yhtä tehokas keuhkometastaasien löytämisessä kuin rintakehän tietokonetomografiatutkimus. Kävi myös ilmi, että kuuden kuukauden seurantaväli verrattuna kolmen kuukauden seurantaväliin ei vaikuttanut metastaasien tai paikallisten uusiutumisten havaitsemisen ajankohtaan. Vaikutusta kokonaisennusteeseen ei kuitenkaan pystytty arvioimaan. Lisäksi havaittiin, että lähes 90% paikallisista uusiutumista potilaat löysivät itse. (11) Toisessa vuonna 2014 tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin kliinisen tutkimuksen sekä MRI:n välistä eroa paikallisten uusiutumisen havaitsemisessa. Tutkimuksessa oli 174 potilasta, joilla oli raajoihin sijoittuva ja kirurgisesti hoidettu pehmytkudossarkooma. 31 potilaista todettiin paikallinen uusiutuma. 97% uusiutumista todettiin kliinisesti. 22 potilasta havaitsi uusiutuman itse ja kahdeksassa tapauksessa uusiutuman löysi lääkäri seurantojen yhteydessä. Vain yksi paikallinen uusiutuma oli oireeton ja löytyi MRI-kuvauksen perusteella. (26) Näiden tutkimusten johtopäätöksenä oli, että säännöllinen keuhkojen natiiviröntgen sekä potilaan ohjaaminen itsensä tutkimiseen mahdollisen paikallisen uusiutuman varalta pitäisi riittää suurimmilta osin uusiutumien havaitsemiseen vaarantamatta potilaan ennustetta. Molemmat tutkimukset tuovat esiin, että aiheesta tarvitaan lisää laadukkaita tutkimuksia. (11,26)

2017 julkaistussa 94 sarkoomapotilaan retrospektiivisessä seurantakuvantamistutkimuksessa 30:lla (32%) löydettiin paikallinen uusiutuma (viisi potilasta) tai metastaasi (26 potilasta) 60 kuukauden seuranta-aikana. Seurannassa tehtyjen kuvantamisten yhteydessä löydettiin kaksi viidestä paikallisesta uusiutumasta ja 22 tapausta 26:sta metastaasitapauksesta. Potilailla oli keski- tai suuren pahanlaatuisuusasteen omaava tuumori ja heidät oli sekä leikkaus- että sädehoidettu. Johtopäätöksenä oli, että keuhkokuvantaminen seurannassa voi olla hyödyllisintä oireettomien metastaasien havaitsemisessa ja paikallisten alueiden kuvantaminen paikallisen uusiutuman havaitsemiseksi vain potilailla, joilla on korkea riski paikalliseen uusiutumaan. (32)

Ultraääntä on käytetty varhaisten paikallisten uusiutumien toteamiseen. Retrospektiivisessä tutkimuksessa, joka arvioi ultraäänen ja MRI:n hyötyä paikallisen uusiutuman toteamisessa 21 potilaan tapauksessa, joilla oli kirurgisesti leikattu raajojen pehmytkudossarkooma, oli ultraääni hieman MRI:tä sensitiivisempi (100%vs. 83%), mutta hävisi MRI:lle spesifisyydessä (79% vs. 93). Tulokset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkittäviä ja tultiin johtopäätökseen, että sekä ultraääni, että MRI ovat yhtä hyviä paikallisen uusiutuman toteamisen kuvantamismenetelmiä. (33)

Positroniemissiotomografiatutkimuksesta on käytetty pehmytkudossarkoomien diagnosoinnissa, hoidon vasteen arvioimisessa, levinneisyystutkimuksissa, ennusteen määrittämisessä sekä seurannoissa kuvantamistutkimuksena. Vuonna 2017 tehdyssä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään positroniemissiotomografian hyödyntämistä seurannoissa paikallisten uusiutumien sekä etäpesäkkeiden havaitsemiseksi. Tutkimuksessa oli 37 hoitosuosituksen mukaisesti hoidettua potilasta, joille 3 kehittyi paikallinen uusiutuma, 14 etäpesäkkeitä sekä 11 potilaalle molempia. Positroniemissiotomografiakuvauksen tulokset osoittautuivat oikeiksi 34/37 potilaan kohdalla. Diagnostinen tarkkuus oli siis 91.8%, sensitiivisyys 90% ja spesifisyys 100%. Johtopäätöksenä oli, että positroniemissiotomografia voi olla seurannoissa käytettynä tehokas etäpesäkkeiden sekä paikallisten uusiutumien havaitsemiseen. Positroniemissiotomografiatutkimuksessa koko keho tulee kuvannetuksi ja voidaan arvioida useita kehon osia mukaan lukien raajat. (31)

4.1 Suosituksia pehmytkudossarkoomien seurantaprotokollasta

European Sarcoma Network Working Group:n 2014 suosituksessa mainitaan, että todennäköisesti MRI havaitsee paikalliset uusiutumet ja tietokonetomografia keuhkometastaasit aikaisemmin, mutta näiden ei ole havaittu olevan hyödyllisempiä tai kustannustehokkaampia verrattuna kliiniseen tutkimukseen sekä keuhkojen natiivikuvaukseen paikallisten uusiutumien tai etäpesäkkeiden toteamisessa. Suosituksen mukaan potilaita, joilla on väli- tai korkean pahanlaatuisuusasteen tuumori tulisi seurata kolmen-neljän kuukauden välein kahteen vuoteen saakka, jonka jälkeen puolivuositain viiteen vuoteen asti. Tämän jälkeen vuosittain 8-10 vuoteen asti. Matalan pahanlaatuisuusasteen tuumorin omaavia potilaita tulisi seurata neljän-kuuden kuukauden välein kolmen-viiden vuoden ajan, jonka jälkeen vuosittain ainakin 10 vuoteen asti. Standardiseurannan protokollan tulisi suosituksen mukaan koostua: 1. Potilaan raportoimien uusien oireiden kartoitus 2. Kliininen tutkimus mahdollisen paikallisen uusiutuman alueelle ja tarvittaessa alueen kuvantaminen, mikäli kliinisessä tutkimuksessa herää epäily paikallisesta uusiutumasta 3. Säännöllinen keuhkojen natiivikuvantaminen 4. Hoitojen myöhäisvaikutusten kartoitus. (10)

Tarkkasen ym. 2013 julkaiseman artikkelin mukaan korkean pahanlaatuisuusasteen kasvaimen hoidon jälkeen potilas käy usein seurannassa viiden vuoden ajan. Keuhkokuva otetaan kahden vuoden ajan kahden kuukauden välein, jonka jälkeen keuhkokuvien aikaväliä pidennetään neljään kuukauteen. Magneettikuvaus tehdään puolenvuoden välein kahteen vuoteen asti, jonka jälkeen siirrytään kerran vuodessa kuvantamiseen. Pienen pahanlaatuisuusasteen pehmytkudossarkoomassa seurannan kokonaiskesto on 10 vuotta. Keuhkokuva otetaan kahden vuoden ajan neljän kuukauden välein, jonka jälkeen kuuden kuukauden välein ja neljän vuoden jälkeen vuosittain. Seurannan loppupuolella voidaan siirtyä pidempään aikaväliin. Magneettikuvaus primaarituumorin leikkausalueelta tehdään alkuun vuosittain ja seurannan loppuvaiheessa puolentoistavuoden välein kahdesti. Seurantasuunnitelma laaditaan potilaalle kuitenkin aina yksilöllisesti kasvaimen patofysiologia huomioon ottaen. (14)

National Comprehensive Cancer Network:n 2018 antama suositus perustuu taudin levinneisyyteen. Potilaita, joilla on levinneisyysasteen I omaava pehmytkudossarkooma tulisi suosituksen mukaisesti seurata kliinisesti kolmen-kuuden kuukauden välein kahteen-kolmeen vuoteen asti, jonka jälkeen vuosittain. Keuhkokuvantaminen tulisi tehdä 6-12 kuukauden välein ensisijaisesti tietokonetomografiatutkimuksella tai natiivikuvantamisella. Levinneisyysasteen II-III postoperatiivinen kuvantamista natiivi MRI:llä tai varjoainetehosteisella MRI:llä tai tietokonetomografiatutkimuksella tulisi käyttää primaarituumorin kohdan arvioimiseen sekä metastaattisen taudin poissulkuun. Kliininen tutkimus tulisi tehdä kahden-kuuden kuukauden välein kahden-kolmen vuoden ajan, jonka jälkeen puolivuositain seuraavat kaksi vuotta ja sitten vuosittain. Primaarituumorin sijaintipaikan kuvantamisen aikataulun tulisi perustua yksilöllisesti arvioituun paikallisen uusiutuman riskiin. Kuvantamiseksi suositellaan joko varjoainetehosteista tai natiivi MRI:tä tai varjoainetehosteita tietokonetomografiatutkimusta. Ultraääntä voidaan käyttää paikallisen uusiutuman havaitsemiseen niillä potilailla, joilla on alun perin ollut pieni tai pinnallinen tuumori. Tilanteissa, joissa primaarituumorin sijaintialue on helposti kliinisesti tutkittavissa kuvantaminen ei ole suosituksen mukaan välttämätöntä. (13)

5. Syventävien työn tutkimus

5.1 Aiempi tutkimus ja aineisto

Tutkimusprojekti ”Sarkoomapotilaiden seuranta; Löytyykö sairauden uusiutuminen seurantojen yhteydessä” on osa laajempaa Pohjois-Savon sairaanhoitopiirien pehmytkudossarkoomapotilaiden seurantaa koskevaa tutkimusta. (1)

Aiemmassa tutkimuksessa (Nummi ym, 2014) Pohjois-Savon sairaanhoitopiirien pehmytkudossarkoomapotilaiden selviytymistä selvitettiin ajanjaksona A (2000-2005, 72 potilasta) ja B (2006-2009, 64 potilasta). Aiemmassa tutkimuksessa käsiteltiin tarkemmin ym. ajanjaksojen välisiä eroja diagnostiikan, kasvainten histologian ja kasvainten sijainnin suhteen. Primaarilopputulos muuttujina olivat taudin uusiutuminen, etäpesäkkeiden esiintyminen ja eloonjääminen. Tutkimuksessa pyrittiin määrittämään, onko vuonna 2005 annetuilla kansallisilla hoito- ja seurantasuosituksilla vaikutusta potilaan ennusteeseen. Aineisto kerättiin Pohjois-

Savon sairaanhoitopiirin seitsemän sairaalan alueelta. Ajanjaksona 2000-2005 hoidetuista potilaista 14%:lla todettiin paikallinen uusiutuma ja etäpesäkkeitä 10%:lla, eloonjäämisprosentti oli 70. Ajanjaksona 2006-2009 hoidetuista potilaista 19%:lla oli paikallinen uusiutuma ja 23%:lla etäpesäkkeitä, eloonjäämisprosentti oli 58. Tutkimuksen tulosten mukaan myöhemmän ajanjakson potilaiden ennuste selviytymisen, uusiutumien ja etäpesäkkeiden suhteen ei eronnut merkittävästi aiempaan ryhmään verraten huolimatta kansallisista hoito- ja seurantasuosituksista, jotka julkaistiin vuonna 2005. Tutkimuksessa ilmeni, että edelleen vastoin hoitosuosituksia sarkoomista saatettiin ottaa neulanäyte ilman asianmukaista kuvantamista tai poistaa kasvain ilman marginaaleja näytteeksi. Johtopäätöksenä oli, että kansallisia ohjeita ei noudatettu tarpeeksi hyvin ja tämän arvioitiin johtuvan taudin harvinaisuudesta. Toisaalta katsottiin, että ohjeistuksen julkaiseminen saattoi vaikuttaa siihen, että sarkooma tunnistettiin paremmin, koska lähetteen määrä oli kasvanut myöhäisempänä ajanjaksona. Aikaisemmasta tutkimuksesta on julkaistu artikkeli Nummi A. ym., 2014.

5.1 Tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää 2000-2009 vuosina leikattujen potilaiden kasvainten paikallinen uusiutuminen, levinneisyys ja eloonjäanti seuranta-aikaa pidentämällä 2017 vuoden loppuun saakka. Lisäksi tutkimuksessa arvioidaan kliinisten kontrollien tarpeellisuutta, arvioimalla onko potilaiden uusiutumakasvaimet havaittu kontrollikäynnillä ja kuvantamismenetelmillä vai onko potilas havainnut uudiskasvaimen itse kontrollien välillä ja hakeutunut tämän vuoksi vastaanotolle.

5.2 Aineisto ja menetelmät

Aikaisemmin kerättyä pehmytkudossarkoomapotilasaineistoa (Nummi ym. 2014) käytettiin tässä tutkimuksessa. Aikaisemmin kerättyjen tietojen lisäksi potilaista kerättiin asiakirjoista seurantatiedot: kontrolliaikataulu, kuvantamiset, uusiutumakasvaimet ja etäpesäkkeet, oirekuva sekä eloonjäanti. Seurantatiedot katsottiin vuosilta 2000-2017. Nummi A. ym., 2014 tutkimuksessa kerättiin tiedot 136 potilaalta. Tässä tutkimuksessa potilastiedot metastaasien sekä residiivien ilmaantuvuuden osalta saatiin kerättyä 99 potilaalta (73% aiemmin seurattua 136

potilaasta) sekä seuranta-ajan suhteen 77 (57% aiemmin seuratussa 136 potilaasta) potilaalta. Potilaiden tiedot kerättiin Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) potilastietojärjestelmästä Mirandasta, KYS:n potilastietoarkistosta mikrofilmeiltä, sekä suojatulla yhteydellä saatiin osa tiedoista myös Pohjois-Savon muista sairaanhoitopiireistä: Mikkelin keskussairaala (2 potilasta) ja Savonlinnan keskussairaala (9 potilasta). Osan potilaista tiedot jäivät kokonaan tai osittain saamatta, koska he olivat vaihtaneet sairaanhoitopiiriä.

Tutkimus on tehty takautuvana asiakirjatutkimuksena ja perustuu sairaskertomuksista kerättyihin tietoihin. Tutkimus ei vaikuttanut potilaan saamaan hoitoon, potilaaseen ei kohdistettu mitään toimenpiteitä eikä tutkimus aiheuttanut potilaalle riskejä. Tutkimus suoritettiin jo toteutuneiden hoitojen sairaskertomuksiin perustuen. Kuopion yliopistolliselta sairaalalta haettiin tutkimuksen tekijälle organisaatiolupa potilastietojen läpikäymiseen, jota varten on suoritettu tietoturvatesti. Siten varmistettiin tietoturvan sekä tietosuojan toteutuminen sairaskertomuksien käsittelyssä. Potilaista laadittiin rekisteri, johon kerättiin Mirandan sairaskertomuksista tutkimuksen kannalta olennaiset tiedot. Potilaan henkilöturvätunnuksen ja potilasnumeron yhdistävä tiedosto säilytettiin erillään sairaalan tietokoneella, salasanaan suojattuna. Rekisterin käyttöoikeus on vain tutkimuksessa mukana olevilla henkilöillä. Tulokset analysoidaan ilman tunnistetietoja, jolloin yksittäinen henkilö ei ole tunnistettavissa.

Tutkimusaineiston kuvailevassa analysoinnissa käytettiin IBM SPSS -ohjelmaa. Aineistosta tarkasteltiin muuttujien frekvenssejä. Muuttujina olivat pehmytkudossarkoomatyypit, paikalliset uusiutumukset, etäpesäkkeiden toteaminen ja kuolema seurantajakson aikana

5.3 Tulokset

Potilaiden määrä oli 99. Ikähaarukka oli 19-89 ja keski-ikä 63,52. Potilaista oli miehiä 55 (56%) ja naisia 44 (44%). Potilaiden sairauksien tarkemmat diagnoosit löytyvät taulukosta 3. Erilaisia pehmytkudossarkoomatyyppejä oli 16. Yleisimmät sarkoomatyypit olivat maligni fibroottinen histiosytooma, jonka nykynimitys on erilaistumaton pleomorfinen sarkooma (n=35, 35,3%), liposarkooma (n= 29, 29,2%)

sekä leiomyosarkooma (N10, 10,1%). Potilaiden (n=79) seuranta-aika vaihteli sairauden vaikeusasteen mukaan kliinisten käytäntöjen mukaisesti 0,13-10,8 vuoteen. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta.

Taulukko 3. Sarkoomatyypin määrä (%)

Potilasaineisto (n=99)

Ikä vuosina	63,52 (19-89)
Sarkoomatyypin	
Maligni fibroottinen histiosytooma*	35 (35,3%)
Liposarkooma	29 (29,2%)
Leiomyosarkooma	10 (10,1%)
Fibrosarkooma	1 (1,0%)
Dermatofibrosarkooma protuberans	3 (3,0%)
Myksofibrosarkooma	2 (2,0%)
Kondrosarkooma	4 (4,0%)
Angiosarkooma	3 (3,0%)
Myofibroplastinen sarkooma	3 (3,0%)
Synoviaalisarkooma	2 (2,0%)
Maligni perifeerinen hermotuppituumori	2 (2,0%)
Kirkassolusarkooma	1 (1,0%)
Sarkomatoidikarsinooma	1 (1,0%)
Maligni- Schwannooma	1 (1,0%)
Pyörösoluinen karsinooma	1 (1,0%)
MIFS**	1 (1,0%)

*Nykyimitys on erilaistumaton pleomorfinen sarkooma

** Myksoidinflammatorinen fibroplastinen sarkooma

Potilaiden kuolleisuus oli yli 50% vuosien 2000-2017 aikana. Kuolinsyynä oli useimmissa tapauksissa sarkooma. Taulukossa 4 on esitetty residiivien, sekä metastaasien esiintyvyys ja kuolleisuus ja sen syyt 2000-2017. Muut syyt kuin sarkooma kuolemien taustalla olivat aivoverenkierronhäiriöt, sydäninfarktin jälkitila, sepelvaltimotautikohtaus, määrittämätön septikemia, pneumonia, parkinsonin tauti, haimatulehdus, sydämen vajaatoiminta sekä muu syöpä.

Taulukko 4. Potilasaineistossa esiin tulleiden metastaasien, residiivien ja kuolemantapausten määrä 2000-17.

Potilasaineisto n=99	
Residiivi	26 (26,2%)
Metastaasi	38 (38,4%)
Kuolleet	53 (53,5%)
Sarkooma	36 (36,3%)
Muut syyt	15 (15,2%)
Ei tiedossa	2 (2,0%)

Etäpesäkkeitä löytyi noin 40%:lla seurannan aikana, näistä suurin osa löytyi potilaan itsensä toimesta. Oireita, joiden perusteella potilas löysi itse paikallisen uusiutuman/etäpesäkkeen sekä hakeutui niiden perusteella hoitoon, olivat palpoituva tuumori, näkyvä patti, kiputuntemukset, hengenahdistus, paikallinen turvotus sekä parapareesioireisto. Yli puolella potilaista ei seurantajakson aikana löytynyt etäpesäkkeitä. Ennen seurantoja menehtyneiksi luokiteltiin potilaat, jotka olivat kuolleet ennen ensimmäistä sovittua seurantakäyntiä. Taulukossa 5a on esitetty tarkemmin muut etäpesäkkeiden löytymistavat.

Taulukko 5a
Metastaasien löytötapa

Kliininen kontrolli	2
Kontrolli, MRI	-
Kontrolli, Thorax kuva	8
Kontrolli, TT	2
Kontrolli, UÄ+PAD	-
Muun hoidon yhteydessä	2
Potilas löysi itse	11
Ei tietoa	9
Potilas kuollut ennen seurantoja	6
Ei metastaasia	59

Potilaista suurimmalta osalta ei löytynyt seurantajakson aikana sarkooman paikallisia uusiutumia. Suurin osa paikallisista sarkooman uusiutumista löytyi kliinisen kontrollin yhteydessä seurantajakson aikana. Taulukossa 5b on esitetty tarkemmin uusiutumien löytymistapa.

Taulukko 5b
Residiivien löytötapa

Kliininen kontrolli	8
Kontrolli, MRI	6
Kontrolli, Thorax kuva	-
Kontrolli, UÄ+ PAD	-
Muun hoidon yhteydessä	1
Potilas löysi itse	5
Ei tietoa	7
Potilas kuollut ennen seurantoja	6
Ei residiiviä	65

Sarkoomatyypeistä eniten etäpesäkkeitä todettiin malignissa fibroottisessa histiosytoomassa(=pleomorfinen huonosti erilaistumaton sarkooma) ja vähiten leiomyosarkoomassa. Samoin paikallisia uusiutumisia oli eniten malignissa fibroottisessa histiosytoomassa ja vähiten leiomyosarkoomassa. Taulukossa 6 on esitetty tarkemmin etäpesäkkeiden ja paikallisten uusiutumisen jakautuminen eri sarkooma tyypeissä (eniten aineistossa esiintyvissä sarkoomissa). Etäpesäkkeiden ja paikallisten uusiutumien havaitseminen hoidon jälkeen tapahtui keskimäärin 1.3-5.1.

vuoden aikana. Taulukossa 7 on esitetty tarkemmin havaitsemisaika eri sarkoomatyypeissä.

Taulukko 6. Metastaasit&residiivit eri sarkoomatyypeissä

	Maligni fibroottinen histiosytooma (N35)	Liposarkooma (N29)	Leiomyosarkooma (N10)	Muut sarkoomatyypit N(25)
Metastaasi	18 (51,4%)	4 (14,3%)	4 (0,4%)	12 (48,0%)
Residiivi	15 (42,9%)	5 (17,9%)	0 (0,0%)	6 (24%)
Metastaasi ja residiivi	11 (31,4%)	2 (6,9%)	0 (0,0)	2 (8,0%)
Kuollut ennen seurantaa	4 (11,4%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Taulukko 7. Aika keskimäärin vuosina metastaasin&residiivin toteamisesta hoidon jälkeen eri sarkoomatyypeissä

	Maligni fibroottinen histiosytooma	Liposarkooma	Leiomyosarkooma	Muut sarkoomatyypit
Metastaasi	1,3 (min 0,2-max 3), N14	2,0 (min 0,4-max 4), N4	1,1 (min 0,2-max 2), N3	2,3 (min 0,7-max 4), N5
Residiivi	1,3 (min 0,2-max 3), N14	1,3 (min 0,6-max 2,0), N4		5,1 (min 0,2-max 13) N6

6. Johtopäätökset

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää vuosina 2000-2009 Pohjois-Savon sairaanhoitopiireissä hoidettujen pehmytkudossarkooma potilaiden mahdollisten etäpesäkkeiden sekä paikallisten uusiutumien määrää ja löytymistapaa seurantajaksolla vuosina 2000-2017. Seurantajaksolla todettiin uusiutuma 26 %:lla potilaista ja etäpesäkkeitä 38%:lla. Kuolleisuus oli 53,5%. Tutkimuksessa kävi ilmi, että uusiutumien sekä etäpesäkkeet löytyivät potilaan itsensä löytämänä, kliinisten kontrollien yhteydessä, sekä kuvantamistutkimuksissa. Tutkimuksen tulokset ovat pääosin yhdenmukaisia aikaisempiin aiheista tehtyihin tutkimuksiin paikallisten uusiutumien ja etäpesäkkeiden esiintyvyyden, kokonaisselviytymisen sekä uusiutumien löytötavan suhteen. (1,5,11,24-26,30)

Verrattuna aiempaan samasta potilasaineistosta tehtyyn seurantaan 2000-2009 (1) vuosina 2000-2017 todettiin enemmän uusiutumia ja etäpesäkkeitä. Suomalaisessa tutkimuksessa 5 vuoden seurannassa raajasarkooma potilailta 21%:lta löytyi uusiutumia ja 30%:lla etäpesäkkeitä. (5) HYKS:n viiden vuoden pehmytkudossarkoomapotilasseurannassa 89,2% potilaista oli ilman paikallista uusiutumaa, kun leikkauksen jälkeen oli annettu sädehoitoa marginaalin ollessa 2.5 cm. (2) *Scandinavian sarcoma group*:n vuonna 2016 tekemässä 25 vuoden seurantatutkimuksissa esitettiin, että pohjoismaisten pehmytkudossarkoomapotilaiden kolmen ja viiden vuoden paikallisten uusiutumien esiintyvyys oli 20% ja 25% vuosina 1987-1996, 12% ja 15% 1996-2006 ja kolmen vuoden esiintyvyys 14% vuosina 2006-2011. Paikallisten uusiutumien esiintyvyyden vähenemisen ajatellaan johtuvan paikallisen sädehoidon aiempaa tehokkaammasta käytöstä. (25)

Pehmytkudossarkoomat ovat heterogeenien kasvainryhmä. Paikallinen uusiutuminen ja etäpesäkkeiden esiintyminen liittyvät voimakkaasti kasvaimen laatuun, paikkaan ja potilaan saamiin hoitoihin sekä seuranta-aikaan, näin ollen on vaikea määrittää uusiutuminen ja etäpesäkkeiden esiintyvyyttä koko sarkoomapotilaiden ryhmälle. Toisaalta yksittäisten sarkoomatyyppien esiintyminen on harvinaista ja seurantatutkimusten tekeminen yksittäisistä sarkoomista on haasteellista potilasmäärän vähyyden takia. Omassa tutkimuksessa selvisi, että seuranta aikaa

pidentämällä löytyi lisää uusiutumia ja etäpesäkkeitä, tämä antaa viitettä siitä, että kaikkien pehmytkudossarkoomapotilaiden seuranta-ajan tulisi olla pitkä.

Tutkimuksessa selvisi, että suurin osa metastaaseista löytyi potilaan hakeuduttua oireiden vuoksi vastaanotolle eli potilaan omasta toimesta tai keuhkojen natiivikuvassa. Myöskin uusiutumien löytyivät useimmiten joko potilaan omasta toimesta tai kliinisen kontrollin yhteydessä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että potilaan omalla seurannalla, kliinisellä kontrollilla ja keuhkojen natiivikuvantamisella on merkittävä osuus uusiutuminen ja etäpesäkkeiden löytämisessä ja niiden osuutta seurantaprotokollissa tulisi painottaa. Monissa seurantaprotokollissa nämä ovatkin jo huomattavassa osassa esimerkiksi eurooppalaisessa ohjeistuksessa. (10)

Johtopäätöksenä voidaan sanoa, että systemaattisesti tietyin väliajoin tehtävät kontrollit ovat välttämättömiä pehmytkudossarkooma potilaiden hoidon seurannassa. Kontrolleja tulisi tehdä pitkään, koska osa uusiutumista ja tai etäpesäkkeistä ilmaantuu pidemmän ajan kuluttua esimerkiksi yli 5 vuoden kuluttua. Seurannassa tärkeitä menetelmiä ovat potilaan oma oireiden seuranta ja havainnointi, kliininen kontrolli sekä keuhkojen natiivikuva täydennettynä erilaisilla muilla kuvantamismenetelmillä. Suuri osa uusiutumista tuli ilmi potilaan itsensä löytämänä. Kliinisten kontrollien yhteydessä onkin tärkeää kerrata potilaalle hoitoon hakeutumisen indikaatioita kontrollien välissä.

Tällä tutkimuksella ei voida antaa suosituksia Suomessa käytettävästä seurantaprotokollasta. Yhdenmukaisen seurantaprotokollasuosituksen laatimiseksi tarvitaan laajempaa tutkimusta. Lisätietoa tarvitaan myös siihen vaikuttaako aikaisemmin havaittujen etäpesäkkeiden sekä paikallisten uusiutumien löytyminen kokonaisnusteeseen, potilaan elämänlaatuun sekä hoitojen kustannustehokkuuteen. Tutkimus pitäisi kohdentaa myös eri sarkoomaryhmiin ns. matalan pahanlaatuisuusasteen sekä korkean pahanlaatuisuusasteen tuumoreihin sillä näiden ryhmien uusiutuminen sekä etäpesäkkeiden lähettäminen eroavat merkittävästi toisistaan. Tarvitaan maanlaajuinen suurempi otantamäärä, joka kuitenkin voi olla haasteellista pehmytkudossarkooman harvinaisuuden vuoksi.

Tutkimuksen heikkouksina voidaan pitää potilasasiakirjamerkintöjen heterogeenisyyttä ja näiden pohjalta kerättyjen vertailtavien muuttujien vertailukelpoisuutta. Potilasasiakirjamerkinnät olivat osin puutteellisia sekä jättivät

tilaa tulkinnalle. Puuttuvia tietoja olivat mm. tarkat diagnoosijankohdat sekä millaisin oirein ja miksi potilas on hakeutunut hoitoon. Otantakokoa kasvattamalla saataisiin myös luotettavampi tulos. A. Nummen tutkimukseen osallistui 136 henkilöä ja 99:n henkilön tiedot etäpesäkkeiden sekä uusiutumien osalta saatiin tähän tutkimukseen. Joten tulokset eivät kuvasta koko alkuperäistä potilasaineistoa, kuitenkin mukaan saatiin 73% alkuperäisaineistosta. Kato johtui pääosin siitä, että potilaat olivat vaihtaneet sairaanhoitopiiriä, eikä potilastietoja päästy katsomaan.

7. Lähdeluettelo

1. Nummi A, Partanen TA, Soini Y, Berg L, Setälä L, Mustonen P. The influence of national guidelines on soft tissue sarcoma patient outcome: a single center experience. *Plast Aesthet Res* 2014; 1:98-102
2. Sampo M, Leinonen M. Pehmytkudossarkooma – vaikea, mutta usein parannettavissa oleva tauti. *Duodecim* 2015;131:765-7
3. Suomen Syöpärekisteri. Cancer in Finland 2008 and 2009: cancer statistics of the National Institute for Health and Welfare (THL). Syöpäjärjestön julkaisuja No. 84. Helsinki 2011.
4. Söderström M, Dalin-Hirvonen N, Mattila K, Knuutila S, Kallajoki M. Pehmytkudoskasvainten diagnostiikka – moniammatillista yhteistyötä. *Duodecim* 2015;131:769-80
5. Popov P. Surgical treatment of soft tissue sarcomas, Väitöskirja 2005, Plastiikkakirurgian yksikkö, Helsingin yliopisto
6. Clark M, Fisher C, Path F, Judson I, ym. Soft-Tissue Sarcomas in Adults. *N Engl J Med* 2005;353:701-11
7. Broto J. Advancing towards Better Cooperation for Better Sarcoma Prognoses. *Oncology* 2018;95 (suppl 1):5-10
8. Smolle M, Andreou D, Tunn p, Szkandera J, Liegl-Atzwanger B, Leithner A. Diagnosis and treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk. *EFORT Open Rev* 2017;2:421-431
9. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* (2016) 6:20
10. Casali P, Blay J, Bertuzzi A, ym. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2014;25 (Supplement 3): iii102-iii112

11. Puri A, Gulia A, Hawaldar R, Ranganathan P, Badwe R. Does Intensity of Surveillance Affect Survival After Surgery for Sarcoma? Results of a Randomized Noninferiority Trial. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472:1568-1575
12. Tseng W. W, Amini B, Madewell J. E. Follow-up of the Soft Tissue Sarcoma Patient. *J. Surg. Oncol*, 2015; 111:641-645
13. Von Mehren M, Lor Randall R, Benjamin R, ym. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(5):536-563
14. Tarkkanen M, Blomqvist C, Böhling T, Tukiainen E. Syöpäaudit, Pehmytkudossarkooma, 2013, Kustannusosakeyhtiö Duodecim
15. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Hindawi Publishing Corporation Sarkoma 2010; Article 506182
16. Arifi S, Belbaraka R, Rahhali R, Ismaili N. Treatment of Adult Soft Tissue Sarcomas: An Overview. *Rare Cancers Ther* 3:69-87
17. Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, ym. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1149-1154
18. Tarkkanen M, Lindholm P, Jääskeläinen A, Sampo N. Pehmytkudossarkooman onkologinen hoito. *Duodecim* 2015;131:789-95
19. Tukiainen E, Kantonen I, Koivisto-Korander R. Pehmytkudossarkoomien kirurginen hoito. *Duodecim* 2015;131:781-7
20. Elomaa I, Blomqvist CP, Saeter G, ym. Five-year results in Ewing's sarcoma. The Scandinavian Group Experience with the SSG IX protocol. *Eur J Cancer* 2000;36:875-80

21. Pervaiz, N, Colterjohn N, Farrokhyar F. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113m 573-581
22. Le Cesne A, Van Glabbeke, M, Woll, P.J. The end of adjuvant chemotherapy era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma: Pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials (abstract). *J. Clin. Oncol* 26 2008 (Suppl.), a10525
23. Woll, P. J, Reichard P, Le Cesne A, ym. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 13, 1045-1054 (2012)
24. George A, Grimer J, James S. Could Routine Magnetic Resonance Imaging Detect Local Recurrence of Musculoskeletal Sarcomas Earlier? A Cost-effectiveness Study. *Indian J Orthop.* 2018 Jan-Feb; 52(1): 81-86
25. Trovik C, Bauer H. C. F, Styring E, ym. The Scandinavian Sarcoma Group Central Register: 6,000 patients after 25 years of monitoring of referral and treatment of extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma. *Acta Orthopaedica* 2017; 88 (3): 341-347
26. Sampo M, Leinonen M. Pehmytkudossarkooma – vaikea, mutta usein parannettavissa oleva tauti. *Duodecim* 2015;131:765-7
27. James S. L. J, Davies A. M, Post-operative imaging of soft tissue sarcomas. *Cancer Imaging* (2008) 8, 8-18
28. Sampo M, Tarkkanen M, Huuhtanen R, Tukiainen EJ, Böhling TO, Blomqvist CP. Impact of the smallest surgical margin on local control in soft tissue sarcoma. *Br J Surg* 2008;95:237-43
29. Thompson M. J, Ross J, Domson G, Foster W. Screening and surveillance CT abdomen/pelvis for metastases in patients with soft-tissue sarcoma of the extremity. *Bone Joint Res* 2015;4:45-9

30. Cool P, Cribb G. The impact and efficacy of surveillance in patients with sarcoma of the extremities. *Bone Joint Res* 2017;6:224-230
31. Kassem T. W, Abdelaziz O, Emad-Eldin S. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the follow-up and restaging of soft tissue sarcomas in adults. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2017) 98, 693-698
32. Patel SA, Royce TJ, Barysaukas CM, ym. Surveillance imaging patterns and outcomes following radiation therapy and radical resection for localized extremity and trunk soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1588-1595
33. Choi H, Varma DG, Fornage B, ym. Soft-tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for detection of local recurrence after surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:353-358

