

Noora Nurminen

**TAMPEREEN YLIOPISTOLLISEN SAIRAALAN  
SARKOOMATYÖRYHMÄN VUOSINA  
2015–2017 KÄSITTELEMÄT  
POTILASTAPAUKSET**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Helmikuu 2020

# TIIVISTELMÄ

Noora Nurminen: Tampereen yliopistollisen sairaalan sarkoomatyöryhmän vuosina 2015–2017 käsittelemät potilastapaukset  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma  
Helmikuu 2020

---

Mesenkymaalista alkuperää oleva tukikudos käsittää luun, ruston, sidekudoksen, rasvakudoksen, veren ja lihakset. Tukikudoksen kasvaimet jaetaan luukudoksen sekä pehmytkudoksen kasvaimiin, joista pahanlaatuisia kasvaimia kutsutaan sarkoomiksi. Sarkoomat ovat harvinaisia, iän mukana yleistyviä, ja niitä todetaan Suomessa keskimäärin 250 vuodessa. Tampereen yliopistollisessa sairaalassa toimii moniammatillinen sarkoomatyöryhmä, joka kokoontuu viikoittain keskustelemaan tukikudoksen kasvaimiin liittyvistä läheteistä sekä todettujen muutosten hoidosta. Diagnosointi pohjautuu kuvantamistutkimuksiin sekä biopsiaan, ja näiden pohjalta potilaan hoito suunnitellaan. Sarkooman parantava hoito on leikkaus, mutta myös sädehoitoa ja kemoterapiaa käytetään joko leikkauksen lisäksi tai tilanteessa, jossa tautia ei enää voida parantaa.

Tässä opinnäytetyössä käsiteltiin vuosien 2015–2017 Tampereen yliopistollisen sairaalan sarkoomatyöryhmän pöytäkirjat sekä viikkotapaamisissa käsiteltyjen sarkoomapotilaiden sairauskertomustekstit. Tuloksista verrattiin tukikudoskasvainten ilmaantuvuutta, sukupuolijakaumaa, tyyppijakaumaa aiheesta aiemmin tehtyjen syventävien opinnäytetöiden tuloksiin. Lisäksi tutkittiin sarkooman hoitopolun sujuvuutta ajallisesti. Potilaita tutkittuna ajanjaksona kertyi 1 821 kappaletta, näistä pahanlaatuisien osuus oli 472 (25,9 %). Sarkoomia oli 312 tapausta (66,1 % pahanlaatuisista tapauksista). Yleisimmät pehmytkudossarkoomat olivat liposarkooma, leiomyosarkooma, myksofibrosarkooma, erilaistumaton/pleomorfinen sarkooma ja dermatofibrosarkooma. Yleisimmät luusarkoomat olivat kondrosarkooma, osteosarkooma ja synoviaalisarkooma.

Tuloksissa nähtiin, että potilasmäärä on kasvanut vuosista 2009–2010 alle 400 potilaasta noin 600 potilaaseen vuodessa, pahanlaatuisien tapauksen määrän pysyessä suhteellisesti samalla tasolla. Luukudoksen muutosten ja pehmytkudoksen muutosten määrä, hyvän- tai pahanlaatuisuus ja sukupuolijakauma ovat kussakin potilasjoukossa pysyneet samoina. Sen sijaan keski-ikä on kaikissa kategorioissa hienoisessa nousussa. Lisäksi nähtiin, että miehillä viive oireiden alusta diagnoosiin oli huomattavasti pidempi naisiin verrattuna, joskin hoitojen aloitus oli miehillä naisia aikaisemmin.

Avainsanat: syöpä, sarkooma, tukikudos, sidekudos, luu, pehmytkudos

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYS

<b>JOHDANTO</b> .....	<b>1</b>
TUKIKUDOKSEN HYVÄN- JA PAHANLAATUISET KASVAIMET.....	1
SARKOOMAT.....	2
OIREET.....	2
SARKOOMATYÖRYHMÄ.....	3
DIAGNOSTIIKKA.....	4
LABORATORIODIAGNOSTIIKKA.....	4
KUVANTAMINEN.....	4
BIOPSIAT JA HISTOLOGINEN TUTKIMINEN.....	6
LEVINNEISYYSSELVITTELYT.....	6
HOITO.....	7
PAIKALLISEN PEHMYTKUDOSSARKOOMAN HOITO.....	7
PAIKALLISEN LUUSARKOOMAN HOITO.....	9
LEVINNEEN TAUDIN HOITO.....	9
SEURANTA JA ENNUSTE.....	10
<b>TUTKIMUS</b> .....	<b>10</b>
TAVOITTEET.....	10
AINEISTO JA MENETELMÄT.....	11
TULOKSET.....	12
YLEISKATSAUS.....	12
SARKOOMAT.....	14
SEURANTA.....	15
<b>POHDINTA</b> .....	<b>16</b>
<b>VIITTEET</b> .....	<b>22</b>

# JOHDANTO

## Tukikudoksen hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet

Alkionkehityksessä osa mesodermistä erilaistuu alkeissidekudokseksi eli mesenkyymiksi, josta tukikudoksen eri komponentit muodostuvat (1). Tukikudos käsittää luun, ruston, sidekudoksen, rasvakudoksen, veren ja lihakset. Tukikudoksen kasvaimet voidaan jakaa pehmytkudoksen ja luukudoksen kasvaimiin. Pehmytkudoksen kasvaimiin luetaan rasvakudoksen, sidekudoksen, perisyöttien, lihaskudoksen, hermoston tukikudoksen ja verisuonten kasvaimet (2). Hyvänlaatuisten kasvainten ilmaantuvuudesta ja lukumäärästä ei ole tarkkaa tietoa, sillä niitä ei rekisteröidä (3). Niiden ilmaantuvuudeksi on arvioitu ainakin 300 uutta tapausta 100 000 henkeä kohti vuodessa (4). Yleisemmät hyvänlaatuiset pehmytkudoskasvaimet ovat rasvakudoksen kasvaimia eli lipoomia (30 %) sekä sidekudoksen kasvaimia eli fibroomia (30 %) (4). Hyvänlaatuisista kasvaimista suuri enemmistö sijaitsee löydettyä lähellä ihoa, lihaskalvon päällä, ja ne ovat halkaisijaltaan alle 5 cm (4). Pahanlaatuisten pehmytkudoskasvainten ilmaantuvuus on alle 5 tapausta 100 000 henkilöä kohti vuodessa (5). Kasvaimen paikka, potilaan ikä sekä sukupuoli vaikuttavat pehmytkudoskasvaimen tyyppiin (4). Pehmytkudoskasvaimet ovat usein oireettomia, hidaskasvuisia ja tarkkarajaisia, ja monesti ne löydetäänkin sattumalta muiden kuvantamistutkimusten yhteydessä (3,4).

Luukudoksen kasvaimiin luetaan rustoa muodostavat kasvaimet, jättisolukasvaimet, luusta ja luuytimestä peräisin olevat kasvaimet, verisuoniperäiset kasvaimet, muut sidekudosperäiset kasvaimet sekä luukasvainten kaltaiset muutokset (2,6). Suomessa luukudoksen hyvänlaatuisten kasvainten ilmaantuvuudeksi on arvioitu noin 4 tapausta 100 000 henkeä kohti (7). Luukasvaimia esiintyy eniten 10–20-vuotiailla, ja tietyillä kasvaintyypeillä esiintyvyys kasvaa iän myötä (4,5,6). Pahanlaatuisista luussa tavattavista muutoksista yleisimpiä ovat etäpesäkkeet eli metastaasit (6). Ne ovat yleisempiä vanhemmilla ihmisillä ja suurin osa on peräisin rintakudoksen, eturauhasen, munuaisten, keuhkojen, kilpirauhasen tai suoliston syövästä (6). Pahanlaatuiset primaarit luukasvaimet eli luukudoksen sarkoomat ovat harvinaisia, ja niiden ilmaantuvuus on noin 0,8 tapausta 100 000 henkeä kohti vuodessa (5). Oireita ovat muun muassa kipu, erityisesti yöllinen särky, turvotus ja patologinen murtuma, mutta kasvain voi olla myös oireeton (4). Nuorilla

kasvainmaiset luumuutokset ovat harvemmin metastaaseja (4).

## **Sarkoomat**

Sarkoomat ovat harvinaisia tukikudoksen pahanlaatuisia kasvaimia, jotka jaetaan lähtökudoksensa perusteella pehmytkudossarkoomiin ja luusarkoomiin. Suomessa uusia tapauksia todetaan keskimäärin noin 250 vuodessa, joista luusarkoomia on alle viidesosa (5). Pehmytkudossarkoomat yleistyvät iän myötä varsinkin 60 ikävuoden jälkeen, mutta erityisesti tietyt alatyypit voivat esiintyä myös lapsilla tai nuorilla, joilla tauti on usein aggressiivisempi (8). Sarkoomat jaetaan yli 60 alatyyppiin, joiden luokittelu perustuu kasvainsolujen erilaistumiseen sekä molekyylogeneettisiin ominaisuuksiin (8). Altistavia tekijöitä tunnetaan huonosti, mutta aikaisemmat sädehoidot, hoidettu retinoblastooma sekä eräät perinnölliset oireyhtymät kuten Li-Fraumenin oireyhtymä ja tyypin 1 neurofibromatoosi voivat altistaa pehmytkudossarkoomien synnylle (4). Lisäksi altistavana tekijänä voidaan joskus todeta olevan haavakudos, infektio tai immuunipuutostila (4). On myös viitteitä, että jotkin maataloudessa käytetyt karsinogeenit altistaisivat pehmytkudossarkoomien synnylle (4). Pehmytkudossarkoomista 60–75 % sijaitsee raajoissa, 10 % retroperitoneaalisesti ja loput muualla vartalon pehmytkudoksissa (3,4).

Luusarkoomien etiologia on tuntematon, mutta osalle kasvaimista voidaan löytää altistava tekijä, kuten Pagetin tauti, säteilyonnettomuus tai aiemmat hyvänlaatuiset luukasvaimet (4,9). Altistavina tekijöinä on myös perimä sekä erilaiset geenivariantit, pistemutaatiot ja translokaatiot, sillä luusarkoomia esiintyy runsaammin perinnöllistä retinoblastoomaa, Li-Fraumenin syndroomaa ja Rothmund-Thomsonin syndroomaa sairastavilla (4,9).

## **Oireet**

Pehmytkudossarkoomat ovat usein vähäoireisia, ja tavallisin löydös on kivuton kyhmy (4). Pahanlaatuisuuteen viittaa vahvasti pehmytkudossarkooman kiinnittyminen ympäristönsä, sijainti syvällä kudoksissa tai muutoksen yli 5 cm halkaisija (3,4). Vähäoireisuutensa vuoksi pehmytkudossarkooma onkin löydettyäessä usein kookas, noin 6–7 cm halkaisijaltaan (8). Sijainti vaikuttaa siihen, kuinka suuri kasvain on löydettyäessä. Vartalolla ja raajoissa pinnallisesti sijaitsevien kasvainten halkaisija löytöhetkellä on keskimäärin 5 cm, kun taas syvempänä sijaitsevat ovat noin 9 cm (4). Retroperitoneaaliset kasvaimet ovat usein vieläkin suurikokoisempia

löytöhetkellä, sillä ne ovat usein oireettomia tai oireet ovat epämääräisiä ja voivat liittyä moniin muihinkin sairauksiin ja tiloihin (4). Retroperitoneaalisen pehmytkudossarkooman oireita ovat painon tunne vatsalla tai erilaiset suolen toiminnan poikkeavuudet (4). Anatomiset rajapinnat, kuten esimerkiksi kapselit, lihasaitiot sekä muut kalvorakenteet, hidastavat paikallisesti pehmytkudossarkoomien leviämistä, mutta kasvain voi levitä laajalle rajoittavien rakenteiden sisällä (8). Pehmytkudossarkooman metastaaseja löytyy diagnoosihetkellä 10–15 %:lla, ja ne sijaitsevat yleensä keuhkoissa (8). Metastaasien esiintyminen muualla liittyy usein taudin loppuvaiheeseen (10). Kirkassolu-, epiteloidisolu- ja synoviaalisarkooma voivat metastasoida myös imusolmukkeisiin, mutta muissa pehmytkudossarkoomissa ne ovat harvinaisia (3).

Luusarkoomatkin voivat olla oireettomia, eikä niissä ole erityisiä, vain sarkoomiin liittyviä oireita (6). Oireet ovat epämääräisiä ja voivat liittyä moneen muuhunkin tilaan. Luusarkooman oireita voivat olla esimerkiksi yöllinen särky, turvotus, patologinen murtuma ja hermostolliset oireet (4,6,9). Tyypillistä on turvotuksen paikallistuminen luumun, muutoksen kiinnittyminen tukirakenteisiin sekä paikallisten imusolmukkeiden suurentuminen (6,9). Luusarkoomissa kuitenkin imusolmukemetastaasit ovat harvinaisia (3). Muutoksen pieni koko ja sijainti luurakenteen keskiosassa viittaavat hyvänlaatuiseen kasvaimeen (4). Periosteaalisen uuden luun muodostumisesta voidaan päätellä kasvaimen kasvunopeutta, kun aggressiivisesti kasvaessa uutta luuta ei ehdi muodostua kasvaimen päälle (9).

## **Sarkoomatyöryhmä**

Kun epäily sarkoomasta herää, potilaan tutkimusten ja hoidon organisointi tulisi ohjata sarkoomatyöryhmälle, joka hoitaa vuosittain määrällisesti paljon sarkoomia sekä niiden epäilyjä (11). Yliopistollisissa sairaaloissa toimii sarkoomatyöryhmiä, jotka on moniammatillisia, muun muassa kirurgeista, patologeista, radiologeista, onkologeista ja geneetikoista koostuvia tiimejä (3,4). Potilaan hoito suunnitellaan yksilöllisesti. Ensisijaisia hoitoja on kasvaimen leikkaus (3). Leikkausta voidaan täydentää leikkausta ennen tai sen jälkeen toteutettavalla sädehoidolla tai kemoterapialla (3,4). Niille, joilla mahdollisuutta parantavaan hoitoon ei ole, tavoitteena on säilyttää toimintakyky ja elämänlaatu mahdollisimman pitkään (10).

## **Diagnostiikka**

Korkealaatuiset kuvantamistutkimukset sekä patologinen analyysi ovat hoitojen suunnittelun kannalta oleellisia (3,4,9,11). Kuvantamalla ja histopatologisella tutkimuksella pyritään määrittämään kasvaimen histopatologinen tyyppi, TNM-luokitus (primaarikasvaimen koko (T), levinneisyys imusolmukkeisiin (N) sekä metastasointi (M)) sekä hoitoon ja ennusteeseen vaikuttavia prognostisia ja prediktiivisiä tekijöitä (11).

## **Laboriodiagnostiikka**

Erityistä diagnostista laboriotutkimusta ei sarkoomille ole käytössä. Viitteitä mahdollisesta sairaudesta voidaan kuitenkin nähdä. Pehmytkudossarkoomissa voi esiintyä esimerkiksi neutrofiliaa, leukosytoosia ja alentunutta hemoglobiini-arvoa (12). Laboriotutkimuksissa alkaliinifosfaatin nousu viittaa osteosarkoomaan, kun taas laktaattidehydrogenaasi, lasko ja C-reaktiivinen proteiini saattavat nousta Ewingin sarkooman yhteydessä. (4,9)

## **Kuvantaminen**

Diagnostisella kuvantamisella pyritään selvittämään muutoksen viitteet pahanlaatuisuudesta sekä kasvaimen mahdollisimman tarkka sijainti ja suhde ympäröiviin rakenteisiin, sillä niiden avulla voidaan muodostaa kuvaa kasvaimen pahanlaatuisuuden todennäköisyydestä sekä sarkooman ennusteesta ja hoitomahdollisuuksista (11). Pahanlaatuisuuteen viittaavia tekijöitä ovat kasvaimen suuri koko, syvyys, nekroosi sekä muutoksen viereisen kudoksen kuten luun, hermojen tai verisuonten vauriot (3).

**Kaikukuvaus** on edullinen ja helposti saatavilla oleva tutkimus, jolla voidaan paikantaa ja tutkia pinnallisia kasvaimia, niiden verenkiertoa sekä arvioida kasvaimen muotoa ja rajautuvuutta ympäristöön (3,13). Kaikukuvaus on usein ensimmäinen tutkimusmenetelmä saatavuutensa ja alhaisten kustannustensa vuoksi, mutta sen jälkeen epätyypillinen kasvain tulisi kuvantaa vielä tarkemmin muilla menetelmillä (4,11).

**Röntgenkuvaus** on halpa, yksinkertainen, nopea ja helposti saatavilla oleva kuvantamismenetelmä, joka kuuluu luukasvainten diagnostiikassa osaksi perustutkimuksia. Röntgenkuvauksella erotetaan

hyvin kasvaimen kalkkeutuminen sekä luun kuorikerroksen ja periosteumin muutokset (3). Röntgenkuvauksen haittapuolena on myös potilaaseen kohdistuva ionisoiva säteily. (6,13)

**Magneettikuvauksella (MK)** havaitaan hyvin pehmytkudokset sekä luuytimen muutokset, sillä se erottelee eri kudokset toisistaan niiden erilaisten magneettisten ominaisuuksien avulla (3). MK on silti ultraäänen ohella tukikudoskasvainten ensisijainen kuvantamismetelmä (9,11). MK:n avulla saadaan kerättyä tietoa kasvaimen verenvuodosta, nekroosista, ödeemasta, kystisistä tai mukoosista keräytymistä sekä fibroosin asteesta (13). Tehosteaineita käytetään erottamaan kasvain ympäröivästä kudoksesta, nekroottiset kohdat sekä verenpurkaumat (13). MK:een ei liity säderasitusta toisin kuin röntgen- ja tietokonetomografiakuvaus (TT), ja käytetyt tehosteaineet ovat yleensä hyvin siedettyjä (3). Luukasvaimissa MK havaitsee hyvin nestepitoisuuden vaihtelut ja fibroottiset luumuutokset (13). Toisin kuin TT, MK on epätarkka hennon kalkin ja luukudoksen vaurioiden erottelussa (13). Lisäksi MK on kallis, eikä aina sovellu käytettäväksi vasta-aiheiden, esimerkiksi epäyhteensopivan sydämentahdistimen vuoksi (13).

**Tietokonetomografiakuvaus (TT)** on nopea ja helposti saatavilla oleva kuvausmenetelmä, joka erottelee hyvin muutokset luussa, kalkit, pienet etäpesäkkeet sekä kaasun (3). Se on tarkka, sillä kuvaustapahtuma on nopea ja potilaan mahdollinen liikkuminen kuvauksen aikana ei vaikuta kuvaustulokseen yhtä paljon kun magneettikuvantamisessa (3). TT-kuvantamisella voidaan erotella natiivikuvia tarkemmin luukasvaimen paikka, koko, kalsifikaatio ja periosteum-reaktio (4,11). Sillä voidaan nähdä myös luun kuorikerroksen eheys ja mahdollinen levinneisyys pehmytkudokseen (13). Retroperitoneaalisissa kasvaimissa sen sijaan TT on yhtä tehokas kuin MK, ja sitä voidaankin käyttää niiden ensisijaisena kuvantamismenetelmänä MK:n sijaan (14). TT-kuvausta tulisi käyttää vain diagnostisissa ongelmissa tai visualisoimaan tarkemmin periosteum-reaktiota tai kalsifikaatiota, sillä se ei erottele pehmytkudosta yhtä hyvin kuin MK ja potilaan saama ionisoivan säteilyn annos on verraten suuri (9,11).

**Positroniemissiotomografia eli PET** yhdistettynä TT-kuvaukseen auttaa paikantamaan metabolisesti aktiiviset eli runsaasti glukoosia aineenvaihduntaansa käyttävät solukot, joihin myös kasvainsolukko lukeutuu. Siinä potilaalle annetaan glukoosia, johon on lisätty radioaktiivista merkkiainetta, ja säteilyn avulla tutkitaan aineen kertymistä eri kehon osiin. Yleisimmin merkkiaineena on fluorideoksiglukoosi eli <sup>18</sup>FDG. Kuten röntgen- ja TT-kuvauksissa, myös PET-tutkimuksessa potilas saa ionisoivaa säteilyä, ja siksi sitä tavallisesti käytetään etäpesäkkeiden



etsimiseen, joskin tutkimuksella on myös diagnostista arvoa tiettyjen tuumorityyppien erotusdiagnostiikassa. (3,13)

### **Biopsiat ja histologinen tutkiminen**

Biopsialla eli koepalalla varmennetaan muutoksen histopatologinen diagnoosi (3,11). Biopsia tulee suorittaa vasta yliopistosairaalassa, ja sen tulisi ottaa radiologi tai kirurgi sarkoomatyöryhmässä suunnitellun mukaisesti (9). Biopsiaa otettaessa tulee pyrkiä huolehtimaan, ettei ympäröivä kudos kontaminoidu kasvainsoluilla, ja poistamaan esimerkiksi tatuoimalla merkitty biopsiakanava kasvaimen poiston yhteydessä (9,11). Ensisijainen vaihtoehto koepalan ottoon on paksuneulabiopsia, ja samalla kertaa voidaan ottaa useampia biopsioita (3,4). Kirurginen biopsia sitä vastoin ei ole ensisijainen, mutta sitä voidaan käyttää, jos kyseessä on pinnallinen, alle 3 cm kokoinen kasvain (11). Ohutneulabiopsia on käytössä tietyissä tapauksissa hoitokeskuksissa, joissa niiden tulkintaan on perehdytty, eikä sitä suositella käytettäväksi muualla (11).

Histologinen diagnoosi tehdään pehmytkudos- ja luusarkoomille Maailman terveysjärjestön (WHO) luokittelun perusteella (9,11). Biopsianäytteestä voidaan määritellä kasvaimen histologinen tyyppi ja alatyypit sekä syöpäkasvaimen erilaistumisaste immunohistokemiallisilla merkkiaineilla (3). Spesifisten mutaatioiden tutkimisella voidaan hoitoa kohdistaa juuri kyseiselle solutyypille sopivaksi (3). Lisäksi on mahdollista tutkia kromosomi- ja geenimutaatiot, jotka voivat osaltaan helpottaa sarkooman diagnosointia ja hoitoa (3). Pahanlaatuisuusaste tulisi luokitella syövän ennusteen vuoksi, tähän on yleisesti pehmytkudossarkoomissa käytetty ”Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer” -luokittelua (FNCLCC) joka käyttää pahanlaatuisuuden määrittelyyn nekroosin astetta, kasvaimen erilaistumisastetta sekä mittojen lukumäärää (3,11). Luusarkoomille ei ole yleisesti hyväksyttyä luokittelujärjestelmää, ja niiden pahanlaatuisuusaste määritellään yleensä histologisen luokittelun mukaan (9).

### **Levinneisysselvittelyt**

Kun pehmytkudossarkooma on todettu, tehdään potilaalle tutkimuksia mahdollisen levinneisyyden selvittämiseksi (4,11). Selvittelyihin kuuluu rintakehän tai tarvittaessa koko vartalon spiraali-TT. Lapsilla selvittelyissä voidaan käyttää koko vartalon magneettikuvausta. Tietyille pehmytkudossarkoomille katsotaan spiraali-TT:llä kyseisen sarkooman metastaaseille tyypilliset

paikat (4,11). Luusarkoomissa etäpesäkkeet näkyvät parhaiten joko PET-kuvauksella tai koko vartalon magneettikuvauksella (9). Keuhkometastaasien arviointiin käytetään myös luusarkoomissa rintakehän TT-kuvausta (9).

## **Hoito**

Korkealaatuiset kuvantamistutkimukset sekä patologinen analyysi ovat hoitojen suunnittelun kannalta oleellisia. Kuvien asiantunteva ja oikea-aikainen tulkinta ja huolellinen hoitojen suunnittelu vähentävät paikallisen uusiutumisen riskiä ja parantavat elinajan ennustetta (10). Tärkein ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä on kasvaimen erilaistumisaste (3,8). Myös suoni-invaasio, kasvaimen koko, syvyys, solujen jakautumisnopeus ja nekroosin aste, ennustavat taudin kulkua (3,8). Leikkausmarginaali vaikuttaa osaltaan myös mahdolliseen uusiutumisriskiin, ja patologin lausunnossa tulisikin olla maininta terve kudospaksuudesta (3).

### **Paikallisen pehmytkudossarkooman hoito**

Paikallisessa pehmytkudossarkoomassa vakiohoitona on leikkaus. Tavoitteena on leikata pehmytkudoskasvain negatiivisin leikkausmarginaalein, eli niin ettei kasvain yllä leikkausresekaatin reunoille asti. Tällöin myös tervettä kudosta tulee poistettua kasvaimen mukana, ja tavoitellun terve kudospaksuuden riippuu kasvaimen histologisesta alatyypistä, ennen operaatiota annetuista hoidoista sekä kasvainta rajoittavista anatomisista rakenteista kuten faskioista. Tämän vuoksi terve kudospaksuudesta voidaan välillä joustaa. (11)

Jos pehmytkudossarkooman riski uusiutumiseen on suuri, kasvain sijaitsee syvällä ja on yli 5 senttimetrin suuruinen, annetaan leikkauksen jälkeen tyypillisesti myös sädehoito. Sädehoidosta voidaan luopua, jos tällainen kasvain on sijainnut täydellisesti leikkausresekaatin sisällä eikä sitä ole leikattu osissa. Myös muissa tapauksissa pehmytkudossarkoomaan voidaan leikkauksen jälkeen antaa sädehoito, jos tämä nähdään moniammatillisessa hoitotyöryhmässä aiheelliseksi taudin aggressiivisuuden, leikkausmarginaalien rajallisuuden tai epäedullisen sijainnin vuoksi. Sädehoito ei vaikuta paikallisen uusiutumisen riskiin tai elinajan odotteeseen, mutta vaikuttaa komplikaatoriskiin. Jos halutaan välttää haavakomplikaatioita, leikkauksen jälkeinen sädehoito on edeltävää sädehoitoa parempi vaihtoehto. Sitä vastoin tilanteissa, joissa haavaongelmat voidaan ajatella olevan hoidettavissa, voidaan neoadjuvanttihoitona antaa sädehoito sellaisenaan tai

yhdistettynä solunsalpaajahoitoon. Leikkausta ennen annettava sädehoito vähentää alueen fibrotisoitumista, luunmurtumia ynnä muita myöhemmin esiintyviä komplikaatioita parantaen siten elämänlaatua pidemmällä aikavälillä. (11)

Uusintaleikkausta on harkittava, jos leikkauksessa ei ole saavutettu riittävää terve kudosparginaalia ja terve kudosparginaaleissa havaitaan mikroskooppista tuumorikasvua. Mikroskooppisesti positiivinen leikkausparginaali pehmytkudossarkoomassa kasvattaa riskiä syövän uusiutumiseen ja leviämiseen. Jos leikkausresekaatin pinnalla havaitaan makroskooppista tuumorikasvua, uusintaleikkaus on aiheellinen. Tähän voidaan yhdistää ennen uusintaleikkausta annettavat liitännäishoidot, erityisesti jos terve kudosparginaaleja ei voida uusintaleikkauksellakaan saavuttaa. Tilanteessa, jossa uusintaleikkaus vaurioittaisi potilaan tärkeitä rakenteita, kuten hermorunkoja tai suuria verisuonia, liitännäishoidot ennen uusintaleikkausta ovat hyvä vaihtoehto, jolla voidaan saavuttaa parempi leikkaustulos vähemmän radikaalilla leikkauksella. Jos pehmytkudossarkoomassa kuitenkin joudutaan poistamaan tärkeä verisuoni, hermo, jänne tai luurakenne, ne pyritään korvaamaan siirteillä raajan säästämiseksi. (11)

Leviäminen paikallisiin imusolmukkeisiin vaikuttaa negatiivisesti paikallisen pehmytkudossarkooman ennusteeseen. Siksi näiden potilaiden kohdalla otetaan usein aggressiivisempi hoitolinja. Ei ole kuitenkaan näyttöä siitä, että tehokkaammalla hoidolla olisi vaikutusta hoidon lopputulokseen. Hoito paikallisesti levinneeseen pehmytkudossarkoomaan on laajamarginaalinen leikkaus, jonka jälkeen hoitoa täydennetään sädehoidolla sekä kemoterapialla, riippuen siitä, mille hoidolle kyseinen sarkooma reagoi. Kemoterapia voidaan aloittaa myös jo leikkausta edeltävästi. Liitännäishoidoissa on kuitenkin muistettava hoitojen toksisuus, ja hoidot sovitettava niin, että paikalliskontrolli taudin leviämisen suhteen saavutetaan kevyimmällä mahdollisella hoidolla. (11)

Leikkauksen jälkeisellä kemoterapialla ei ole yksiselitteistä roolia paikallisen pehmytkudossarkooman hoidossa. On olemassa näyttöä siitä, että kemoterapialla voi olla vaikutusta tautivapaaseen aikaan korkean riskin potilailla. Tutkimukset tästä kuitenkin ovat ristiriitaisia, ja siksi leikkauksen jälkeinen kemoterapia ei ole vakiintunutta hoitoa aikuisten pehmytkudossarkoomissa. Korkean riskin potilailla sitä voidaan kuitenkin harkita yksilöllisesti, ja on näyttöä siitä, että hyvänä vaihtoehtona on näille potilaille vähintään kolme sykliä antrasykliiniä ja ifosfamidia ennen leikkausta. (11)

## **Paikallisen luusarkooman hoito**

Luusarkoomat ovat harvinaisia ja niiden hoitoprotokollat on rakennettu yksilöllisesti kullekin sarkoomalle. Luukasvainleikkauksessa poistetun luurakenteen tilalle voidaan asettaa endoproteeseja, allografteja tai molempia (6). Jos luu on murtunut kasvaimen alueelta, kasvainsoluja on todennäköisesti levinnyt ympäröivään kudokseen ja paikallisen uusiutuman riski kasvaa. Luun sisäistä korjausta ei suositella, sillä sekin levittää kasvainsoluja kauemmas kasvainalueelta. Tavoitteena on raajan säästävä kirurgia aina kun se on mahdollista. Jos luukasvain uusiutuu paikallisesti, voidaan usein tehdä uusintaleikkaus, johon yhdistetään usein säde- tai solunsalpaajahoito. (4)

Luusarkoomissa liitännäishoidot räätälöidään sarkooman tyypin mukaan. Osteosarkooman parantavaan hoitoon kuuluu sekä kemoterapia että leikkaus. Osteosarkoomassa suositellaan kemoterapiaa ennen ja jälkeen leikkauksen, ja kasvaimen reagointi kemoterapiahoitoon ennen leikkausta vaikuttaa ennusteeseen. Pelkällä leikkauksella tautivapaan ajan todennäköisyys on 10–20 %, mutta liitännäishoitojen lisääminen kasvattaa osteosarkoomassa tautivapaan ajan todennäköisyyttä yli 60 % tuntumaan. Potilaille joilla on huono vaste kemoterapiaan, pyritään tekemään mahdollisimman aikaisin leikkaus laajamarginaalisesti. Joissain tapauksissa tämä tarkoittaa raajan amputaatiota. Sädehoidolle ei osteosarkoomassa ole indikaatiota, mutta sitä käytetään hillitsemään kasvaimen leviämistä paikallisesti. Kondrosarkoomassa ajoissa toteutettu kirurginen hoito vaikuttaa oleellisesti potilaan ennusteeseen, sillä kondrosarkooma reagoi huonosti sädehoitoon tai kemoterapiaan. Tosin uusimmissa tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että mesenkymaalisessa kondrosarkoomassa leikkausta edeltävä sekä leikkauksen jälkeinen kemoterapia voivat olla vaikuttavaa hoitoa. (9)

## **Levinneen taudin hoito**

Etäpesäkkeiden kirurgista hoitoa on harkittava yksilöllisesti. Etäpesäkkeiden sijainti ja lukumäärä vaikuttavat myös leikkauspäätökseen ja taudin ennusteeseen, kuten myös sarkooman tyyppi ja erilaistumisaste. Myös palliatiivista kirurgiaa käytetään, kun halutaan helpottaa kasvaimesta aiheutuvia oireita mutta tautia ei ole mahdollista saada enää hallintaan (4,10).

Jos tautivapaa aika pehmytkudossarkoomassa on ollut yli vuoden ja kyseessä on leikattavissa oleva

keuhkometastaasi ilman muuta levinneisyyttä, hoidetaan etäpesäkkeet leikkauksella (11). Leikkaukseen voidaan yhdistää kemoterapia, jossa ennen leikkausta annettavalla hoidolla voidaan varmistaa kasvaimen reagoiminen kyseiseen hoitoon (11,15). Etäpesäkkeisessä pehmytkudossarkoomassa sekä luusarkoomassa sädehoitoa voidaan antaa taudin kulun hidastamiseksi ja pidentämään elinaikaa (9,11,15). Sädehoitoa voidaan antaa myös palliatiivisesti esimerkiksi kivun hoitoon tai hengenahdistukseen (9,11,15).

## **Seuranta ja ennuste**

Korkean riskin potilailla sarkooma uusiutuu yleensä noin 2–3 vuodessa, ja uusiutuminen tapahtuu yleensä keuhkoissa (4). Keuhkokuva ja paikallinen status ovat keskeisiä sarkoomapotilaan seurannan työkaluja (8,9). Keuhkojen kuvantamisella uusiutunut kasvain saadaan kiinni silloin, kun se vielä on hoidettavissa mutta ei vielä aiheuta oireita (11). Suositus on, että korkean riskin pehmytkudossarkoomapotilaille seurantatiheys on 3–4 kuukauden välein ensimmäiset 2–3 vuotta, sen jälkeen 2 kertaa vuodessa 2 vuoden ajan (11). Tämän jälkeen kerran vuodessa suoritettava kuvaus riittää (11). Matalamman riskin potilaille riittää alussa seuranta 4–6 kuukauden välein 3–5 vuoden ajan, jonka jälkeen riittää seuranta kerran vuodessa (11). Luusarkoomissa seurantasuositus on 2–3 kuukauden välein ensimmäiset 2 vuotta, tämän jälkeen 2–4 kuukauden välein 1–2 vuotta ja lopulta 6 kuukauden välein aina 5–10 vuoden päähän hoitojen päättymisen jälkeen (9). Matalan riskin luusarkoomissa seurantatiheys voi olla matalampi (9).

## **TUTKIMUS**

### **Tavoitteet**

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa toimiva moniammatillinen sarkoomatyöryhmä kokoontuu viikoittain keskustelemaan epäillyistä side- ja tukieliinkudoskasvaimiin liittyvistä läheteistä, konsultaatiopyynnöistä ja todettujen muutosten hoidoista. Työryhmään kuuluvat radiologi, patologi, onkologi, ortopedi ja plastiikkakirurgi sekä tarvittaessa muiden erikoisalojen asiantuntijoita. Ryhmä käy vuosittain läpi useita satoja tapauksia, joista osa käsittelee tukikudoskasvainten diagnosointia ja osa sarkoomapotilaiden hoidon aloittamista sekä toteuttamista. Potilaiden tiedot, työryhmän

pohdinnat, suositukset ja diagnoosit kultakin kokouskerralta on koottu yhteen viikoittaiseksi pöytäkirjaksi. Tietoja ei ole muutettu helposti analysoitavaan muotoon. Viikoittaisten pöytäkirjojen perusteella potilasjakauman, diagnoosijakauman, hoitopäätösten ja hoitojen vaikuttavuuden arviointi kokonaisuutena on mahdotonta. (16)

Sarkoomatyöryhmän viikkotapaamisten pöytäkirjojen pohjalta on aikaisemmin tehty kolme opinnäytetyötä, jotka käsittävät kokonaisuudessaan aikavälin 2009–2014 (16,18,19). Aikaväliltä potilastapauksia on kertynyt 2 452, joista pahanlaatuisia kasvaimia on ollut 725 henkilöllä. Useimpia sarkoomatyyppejä tutkituilla ajanjaksoilla on tullut vastaan yhteensä vain muutamia kymmeniä. Tilastointia tulisi vielä jatkaa, jotta myös harvinaisemmat pehmytkudos- ja luumuutokset olisivat kattavammin mukana aineistoissa. Tämä syventävä opinnäytetyö jatkaa sarkoomatyöryhmän läpikäymien potilaiden tilastointia. Tavoitteena on koota kokonaiskuva potilasmateriaalista ja kerätä tietoa Tampereen yliopistollisessa sairaalassa toteutetusta diagnostiikasta, operatiivisista hoidoista ja onkologisista hoidoista (kuten sädehoito ja solunsalpaajahoito), vuosina 2015–2017. Lisäksi syventävien opintojen opinnäytetyössä on tarkoitus arvioida sarkoomatyöryhmän käsittelemien hyvän- ja pahanlaatuisten muutosten määriä vuosina 2015–2017. (16,18,19)

## **Aineisto ja menetelmät**

Tutkimusaineisto on kerätty vuosina 2015–2017 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa järjestettyjen sarkoomatyöryhmän viikkotapaamisten pöytäkirjoista. Viikkotapaamisten pöytäkirjojen läpikäynti tapahtui loppuvuoden 2018 aikana. Pöytäkirjoista osan epäillään kadonneen. Kadonneiden pöytäkirjojen tarkkaa lukumäärää on vaikea jälkikäteen arvioida sillä tietoa pidetyistä viikkotapaamisista ei ole ylhäällä. Pöytäkirjoista kirjattiin Excel-taulukoon potilaiden nimi, henkilötunnus, syntymäaika, pöytäkirjan luontipäivä, radiologinen ja patologinen diagnoosi, muutoksen hyvän- tai pahanlaatuisuus sekä koko, onko kyse luu- vai pehmytkudosmuutoksesta, sijainti ruumiinosan nimellä sekä numerolla sekä pöytäkirjoissa mainittu ICD-koodi. Aineistoa on tarkennettu kevään 2019 aikana sarkoomapotilaiden osalta kirjaamalla ylös potilaiden sairauskertomusmerkinnöistä patologinen diagnoosi, sekä sen asettamispäivä, kasvaimen koko löytöhetkellä, ajankohta ensimmäisen metastaasin löytymiselle, leikkauspäivä, kuratiiviset ja palliatiiviset hoidot sekä näiden aloitus ja lopetusajankohdat ja kuolinpäivä. Potilaiden tiedot haettiin retrospektiivisesti johtajaylilääkärin kirjallisella luvalla.

Syventävien opintojen kirjallisessa raportissa arvioitiin sarkoomatyöryhmän käsittelemien hyvän- ja pahanlaatuisten muutosten määriä vuosina 2015–2017 ja perusdemografisia tietoja (ikä ja sukupuoli). Dikotomisat muuttujat muutettiin binäärisiksi arvoiksi. Ikä oli ainoa syventävien opintojen opinnäytetyössä käytetty jatkuva muuttuja. Se taulukoitiin yhden desimaalin tarkkuudella alaspäin pyöristäen. Koko aineistossa ikä laskettiin syntymästä ensimmäiseen sarkoomatyöryhmän viikkotapaamiseen, joka useimmiten oli myös diagnoosin asettamisajankohta. Sarkoomapotilailla ikä on laskettu syntymästä patologin antamaan diagnoosipäivään. Viidellä sarkoomapotilaalla selvää diagnoosipäivää ei dokumentoitu, näissä tapauksissa ikä on laskettu syntymästä oireiden alkuaan, sillä kyseisillä henkilöillä diagnoosi tuli mukaan hyvin pian oireiden ilmaannuttua.

Anonymisoitu tutkimusaineisto analysoitiin seuraavilla ohjelmistoilla: LibreOffice Calc (LibreOffice, versio 5.0.3.2) sekä Microsoft Excel (Microsoft Excel verkkoversio 16.0.12526.35050 sekä Microsoft Excel 2019 MSO (16.0.10352.20042))

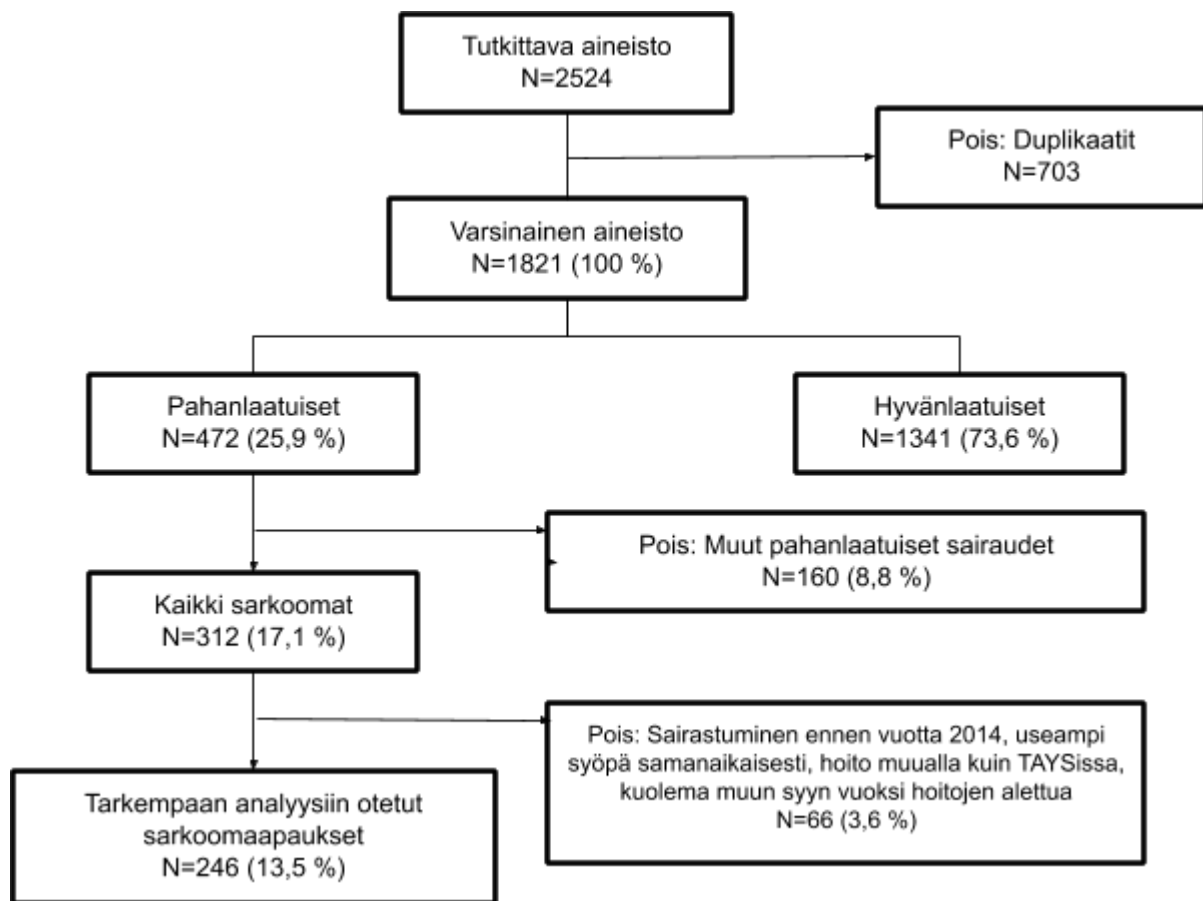
## **Tulokset**

### **Yleiskatsaus**

Vuosien 2015–2017 aikana käsiteltiin Tampereen yliopistollisen sairaalan sarkoomatyöryhmän viikkotapaamisissa 2 524 potilastapausta. Käsiteltyjen potilaiden lukumäärä tutkittuina vuosina oli yhteensä 1 821 (Kuva 1). Miesten osuus potilaista oli 887 (48,7 %) ja naisten 930 (51,1 %). Neljässä tapauksessa sukupuolta ei kerrottu, eikä sitä voinut päätellä annetuista puutteellisista potilastiedoista. Potilaiden keski-ikä oli  $51,4 \pm 21,5$  ja mediaani-ikä 54,7 vuotta. Sarkoomatyöryhmän käsittelyn syynä oli 864 (47,4 %) tapauksessa luukudoksen muutos ja 931 (51,1 %) tapauksessa pehmytkudoksen muutos. 26 (1,4 %) tapauksessa ei kerrottu, oliko tutkittu muutos luu- vai pehmytkudoksessa. Kahdeksassa (0,4 %) tapauksessa potilaan kasvaimen hyvän- tai pahanlaatuisuutta ei oltu dokumentoitu.

Kaikista potilastapauksista hyvänlaatuisia luu- tai pehmytkudoksen muutoksia oli 1 341 (73,6 %) (Taulukko 1). Näiden keski-ikä ja mediaani-ikä olivat  $47,6 \pm 21,2$  vuotta ja 50,3 vuotta. Potilaista, joiden muutos oli hyvänlaatuinen, miehiä oli 628 (46,8 %) ja naisia 710 (52,9 %). Kolmessa tapauksessa potilaan sukupuolta ei kerrottu. Luukudoksen hyvänlaatuisia muutoksia oli yhteensä 717 (53,5 %) ja pehmytkudoksen hyvänlaatuisia muutoksia 612 (45,6 %). 12 tapauksessa ei kerrottu,

oliko hyvänlaatuinen muutos luu- vai pehmytkudoksessa.



Kuva 1. Vuokaavio

Pahanlaatuisia luu- tai pehmytkudoksen muutoksia kaikista potilastapauksista oli 472 (25,9 %). Näiden keski-ikä ja mediaani-ikä olivat  $61,9 \pm 18,8$  vuotta ja 67,1 vuotta. Potilaat, joiden muutos oli pahanlaatuinen, miehiä oli 254 (54,0 %) ja naisia 217 (46,0 %). Yhdessä tapauksessa potilaan sukupuolta ei kerrottu. Luukudoksen pahanlaatuisia muutoksia oli 147 (31,1 %) ja pehmytkudoksen pahanlaatuisia muutoksia 319 (67,6 %). Kuudessa tapauksessa ei kerrottu oliko pahanlaatuinen muutos luukudoksen vai pehmytkudoksen muutos. Pahanlaatuisista sairauksista sarkoomia oli 312 (66,1 %). Näiden keski-ikä ja mediaani-ikä olivat  $58,8 \pm 20,9$  vuotta ja 63,7 vuotta. Sarkoomapotilaista miehiä oli 178 (57,1 %) ja naisia 134 (42,9 %). Pehmytkudossarkoomia tapauksista oli 233 (74,7 %) ja luusarkoomia 79 (25,3 %).



Taulukko 1. Tampereen yliopistollisen sairaalan sarkoomatyöryhmän käsittelemät potilaat vuosina 2015–2017. Taulukossa esitetään kokonaismäärät, miesten ja naisten suhteelliset osuudet ja keski-ikä tautiryhmittäin

	N (% koko aineistosta)		Keski-ikä ± SD	Miehiä (N / %)	Naisia (N / %)
	Pehmytkudos	Luukudos			
Hyvänlaatuiset muutokset	612 (45,6 %)	717 (53,5 %)	47,6 ± 21,2	628 / 46,8 %	710 / 52,9 %
Pahanlaatuiset muutokset	319 (67,6 %)	147 (31,1 %)	61,9 ± 18,8	254 / 54,0 %	217 / 46,0 %

## Sarkoomat

Tarkempaan analyysiin valittavista sarkoomapotilaista karsittiin pois potilaat, joilla oli useampi syöpä yhtäaikaisesti niin, ettei niiden erottamista hoidollisesti kyennyt selkeästi erottamaan (2 tapausta), potilaat joiden hoito tapahtui muualla kuin TAYS:ssa ja/tai joista oli olemassa pelkkä konsultaatiovastaus (8 tapausta), potilaat joiden tiedoissa oli merkittäviä puutteita (2 tapausta) sekä potilas joka kuoli pian hoitojen alettua ulkopuoliseen syyhyn (1 tapaus). Lisäksi tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin potilaat, joiden sarkooma oli todettu ennen vuotta 2014 ja kysymyksessä oli residiiivituumorin (28 tapausta) tai metastasoituneen taudin (25 tapausta) hoito. Tarkasteltavaksi jäi näin ollen 246 potilastapausta. Tarkempaan analyysiin otetuista 246 sarkoomapotilaasta miehiä oli 139 (56,5 %) ja naisia 107 (43,5 %). Näiden sarkoomapotilaiden keski-ikä oli 59,0 ± 21,7 vuotta ja mediaani-ikä 63,9 vuotta. Vastaan tuli 16 eri sarkoomatyyppeä. Näistä kahdeksaa tuli vastaan alle 10 tapausta.

Pehmytkudossarkoomia oli 246 potilastapauksesta 187 kappaletta (76,0 %) (Taulukko 2). Pehmytkudoksen sarkoomia miehillä oli 113 (60,4 %) ja naisilla 74 (39,6 %). Viisi yleisintä pehmytkudossarkoomaa olivat liposarkooma (42 tapausta, 22,5 % pehmytkudossarkoomista), leiomyosarkooma (40 tapausta, 21,4 %), myksofibrosarkooma (30 tapausta, 16,0 %), erilaistumaton/pleomorfinen sarkooma (27 tapausta, 14,4 %) sekä dermatofibrosarkooma (17 tapausta, 9,1 %). Yhteensä yleisimmät 5 pehmytkudossarkoomaa käsittivät 83,4 % (156 tapausta) kaikista sarkoomista. Pehmytkudoksen sarkoomissa keski-ikä oli 61,7 ± 20,7 vuotta ja mediaani-ikä 67,3 vuotta. Yleisimpien viiden pehmytkudossarkooman keski-ikä sekä mediaani-ikä olivat seuraavat (keski-ikä, mediaani-ikä): liposarkooma 63,9 ± 18,4 vuotta, 66,4 vuotta; leiomyosarkooma 67,4 ± 14,2 vuotta, 70,4 vuotta; myksofibrosarkooma 63,0 ± 21,8 vuotta, 66,4

vuotta; erilaistunut/pleomorfinen sarkooma 71,6 ± 16,6 vuotta, 76,7 vuotta; dermatofibrosarkooma 47,9 ± 17,8 vuotta, 45,8 vuotta.

Taulukko 2. Pehmytkudos- ja luusarkoomien yleisimmät diagnoosit ja suhteelliset osuudet, potilaiden sukupuolijakauma ja potilaiden keski-ikä diagnooseittain.

Diagnoosi	N (%)	Miehet N (%) / Naiset N (%)	Keski-ikä ± SD
Pehmytkudoksen sarkoomat	187 (76,0 %)	113 (60,4 %) / 74 (39,6 %)	61,7 ± 20,7
Liposarkooma	43 (22,5 %)		63,9 ± 18,4
Leiomyosarkooma	40 (21,4 %)		67,4 ± 14,2
Myksofibrosarkooma	30 (16,0 %)		63,0 ± 21,8
Erilaistumaton / pleomorfinen sarkooma	27 (14,4 %)		71,6 ± 16,6
Dermatofibrosarkooma	17 (9,1 %)		47,9 ± 17,8
Luukudoksen sarkoomat	59 (24,0 %)	26 (44,1 %) / 33 (55,9 %)	50,5 ± 22,8
Kondrosarkooma	31 (52,5 %)		57,2 ± 17,3
Osteosarkooma	11 (18,6 %)		34,4 ± 29,1
Synoviaalisarkooma	3 (5,1 %)		32,6 ± 22,2

Luukudoksen sarkoomia oli 246 potilastapauksesta 59 kappaletta (24,0 %). Luusarkoomia oli miehillä 26 (44,1 %) ja naisilla 33 (55,9 %). Yleisimmät luukudoksen sarkoomat olivat kondrosarkooma (31 tapausta, 52,5 % luusarkoomista), osteosarkooma (11 tapausta, 18,6 %), sekä synoviaalisarkooma (3 tapausta, 5,1 %) jotka käsittivät 76,3 % kaikista luukudoksen sarkoomista. Muita luukudoksen sarkoomia tuli tutkitulla aikavälillä vastaan kutakin 1–2 tapausta. Luukudoksen sarkoomissa keski-ikä oli 50,5 ± 22,8 vuotta ja mediaani-ikä 54,2 vuotta. Yleisimpien luukudoksen sarkoomien keski-ikä ja mediaani-ikä olivat seuraavat (keski-ikä, mediaani-ikä): kondrosarkooma 57,2 ± 17,3 vuotta, 62,8 vuotta; osteosarkooma 34,4 ± 29,1 vuotta, 20,3 vuotta; synoviaalisarkooma 32,6 ± 22,2 vuotta, 33,9 vuotta.

## Seuranta

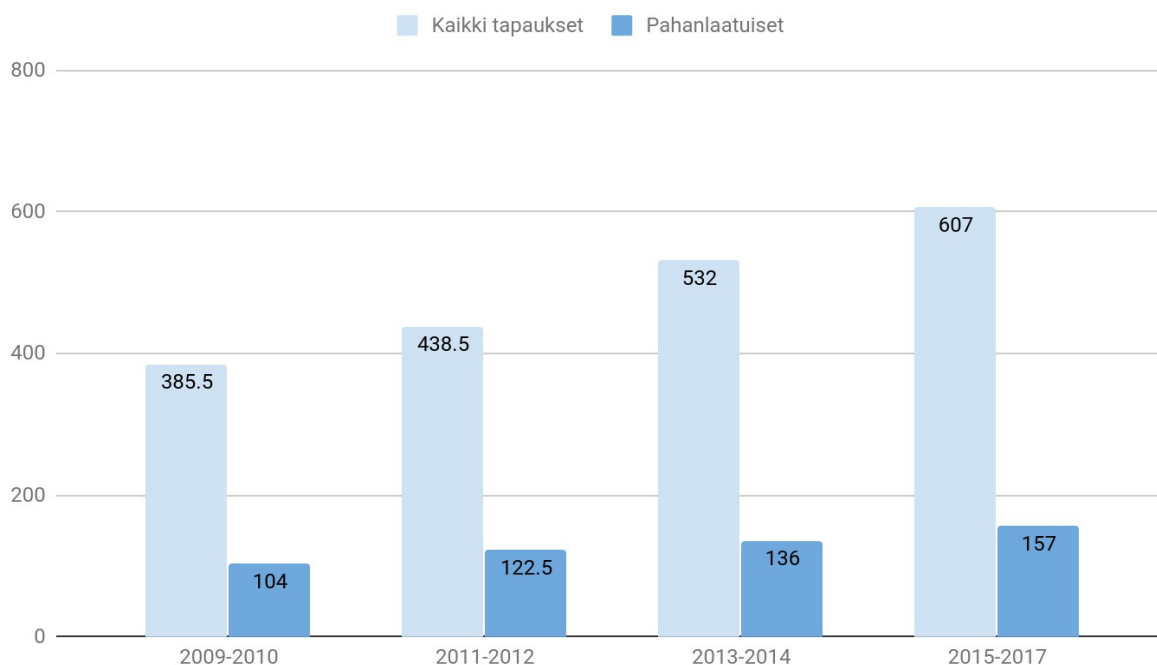
221 tapauksessa tarkemmin analysoiduista 246 potilaasta oireiden alkua ja diagnoosipäivämäärä oli kerrottu. Keskimääräinen aika oireiden alkamisesta diagnoosiin oli 19,15 ± 55,6 kuukautta. Miehillä aika oireista diagnoosiin kesti 22,9 ± 70,3 kuukautta, naisilla 14,0 ± 23,1 kuukautta. Luukudoksen sarkoomissa aika oireista diagnoosiin kesti keskimäärin 10,1 ± 14,6 kuukautta. Pehmytkudoksen

sarkoomissa aika oireista diagnoosiin kesti keskimäärin  $22,2 \pm 63,6$  kuukautta. 222 tapauksessa oli laskettavissa aika diagnoosista ensimmäiseen hoitokertaan. Keskimääräinen aika diagnoosista hoitoon oli  $0,9 \pm 2,2$  kuukautta. Miehillä aika oli  $0,7 \pm 2,4$  kuukautta, naisilla  $1,1 \pm 1,8$  kuukautta. Luukudoksen sarkoomissa aika oli  $1,0 \pm 2,7$  kuukautta, pehmytkudoksen sarkoomissa  $0,9 \pm 2,0$  kuukautta. 32 potilasta kuoli vuoden sisällä diagnoosin asettamisen jälkeen. Näistä miehiä oli 23 ja naisia 9. Luukudoksen sarkoomaan sairastuneista 9 (15,3 % yhteensä 59 luukudossarkoomatapauksesta) kuoli vuoden sisään diagnoosista, pehmytkudossarkoomista 23 (12,3 % yhteensä 187 pehmytkudossarkoomatapauksesta).

## POHDINTA

Aikaisempiin syventäviin opinnäytetöihin verrattavia tuloksia oli kaikkien tapausten, hyvänlaatuisten tapausten ja pahanlaatuisten tapausten sukupuolijakaumat, keski-ikä ja mediaani-ikä. Lisäksi aiemmissa opinnäytetöissä oli eroteltu luu- ja pehmytkudosmuutokset. Aiemmissä töissä ei eroteltu erikseen sarkoomien osuutta pahanlaatuisista tapauksista, vaan mukana olivat myös muut syövät sekä niiden metastaasit. Aikaisemmissa opinnäytetöissä oli jokaisessa aineiston kokoaminen ja analysointi toteutettu hieman eri tavalla. Tässä työssä aineisto pohjautuu sarkoomatyöryhmän viikkotapaamisten pöytäkirjoihin, ja vain sarkoomadiagnoosit on analysoitu tarkemmin potilasasiakirjojen pohjalta. Mahdolliset virheet viikkotapaamisten pöytäkirjoissa sekä puuttuvat pöytäkirjat vääristävät siten erityisesti hyvän- ja pahanlaatuisten tapausten suhdetta. Näiden seikkojen vuoksi tulosten vertailuun eri tutkimusjaksoilta pitää suhtautua varauksella. Vuonna 2013–2014 kaikkia tapauksia oli 1 064, josta 260 hyvänlaatuista tapausta poistettiin ennen analyysia jos diagnoosi ei ollut selkeästi kasvainmainen, tämä osaltaan voinee selittää vuosien 2013–2014 tulosten poikkeavuutta muihin vuosiin verrattuna.

Kaikkien tapausten määrä on kasvanut vuosien 2009–2010 385,5 tapauksesta vuodessa keskimäärin 607 tapaukseen vuodessa ajanjaksoon 2015–2017 mennessä, tosin prosentuaalisesti pahanlaatuisten tapausten määrä on pysynyt suhteessa kokonaismäärään samalla tasolla (Kuva 2). Potilasmäärän kasvuun ei ole yksiselitteistä vastausta. Tähän voivat vaikuttaa muun muassa konsultaatioiden lisääntyminen, kuvantamistutkimuksiin pääsyn helppous, sarkoomatyöryhmän resurssien lisääntyminen sekä väestönkasvu työryhmän toiminta-alueella.



Kuva 2. Potilastapausten sekä pahanlaatuisten tapausten määrä vuodessa vuosina 2009-2017.

Keski-ikä ja sukupuolijakauma aineistoissa on pysynyt hyvin samankaltaisena vuodesta 2009 eteenpäin (Taulukko 3). Tässä työssä vuosina 2015–2017 keski-ikä näyttäisi hieman nousseen standardideviaation pysyessä ajanjaksoilla liki samana. Ikä on laskettu eri tavoin tässä työssä pyöristäen iän alaspäin ensimmäiseen desimaaliin, joka itsessään voi antaa keski-ikäsi matalamman arvon mitä lähimpään ensimmäiseen desimaaliin pyöristys tekisi. Tämä osaltaan vahvistaa ajatusta keski-ian noususta edellisvuosiin verrattuna. Keski-ian nousuun voi vaikuttaa myös koko väestön keski-ian nousu sekä potilaiden suurempi määrä edellisiin vuosiin verrattuna. Vanhusten parempi kunto luo edellytykset herkemmin konsultoida löydöksistä. Voidaan myös todeta, että yleisesti syöpään sairastutaan yhä vanhempina, joten sairastuvien keski-ikä on noussut ja nousee edelleen (5).

Taulukko 3. Tutkittujen tapausten lukumäärä absoluuttisena arvona sekä vuoden keskiarvona, miesten ja naisten suhteelliset osuudet, keski-iat sekä luumuutosten suhteelliset osuudet eri vuosina aikavälillä 2009–2017

	2009–2010	2011–2012	2013–2014	2015–2017
Tapausten lukumäärä (keskiarvo vuodessa)	771 (385,5)	877 (438,5)	1064 (532)	1821 (607)
Miehiä / naisia (%)	47,5 / 52,5	48,7 / 51,3	49,9 / 50,1	48,9 / 51,1
Keski-ikä ± SD	50,0 ± 21,8	49,6 ± 21,8	50,0 ± 22,0	51,4 ± 21,5
Luumuutoksia (%)	50,5	49,5	41,9	47,4

Luumuutoksien määrä heittelee tutkittuina ajanjaksoina, joskin muissa kuin vuosien 2013–2014 aineistoissa se on noin 1:1. Tähän voi vaikuttaa vuosien 2013–2014 erilainen potilasvalinta muihin opinnäytetöihin verrattuna. Voidaan silti nähdä luumuutosten osuudessa laskeva trendi, ja näin ollen pehmytkudosmuutoksissa nouseva trendi. Tämä voi toki olla tilastollista vaihtelua, mutta voi johtua myös aikaisemmin hoitoon pääsystä ja syöpien paremmista hoitotuloksista, jolloin esimerkiksi syöpien etäpesäkkeet luustossa ovat mahdollisesti vähentyneet.

Sukupuolijakauma hyvänlaatuisissa tapauksissa on tutkittuina ajanjaksoina pysynyt samankaltaisena, eikä suurta variaatiota vuosien aikana ole tapahtunut (Taulukko 4). Voidaan siis olettaa että potilasvalinnoissa ei ole tapahtunut sukupuolen suhteen muutosta vuosien varrella. Miesten osuus potilastapauksista on hienoisesti naisia pienempi, kuitenkin miesten osuus syöpään sairastuneista on yleisesti ottaen suurempi (5). Kuitenkin sarkoomapotilaiden potilasasiakirjoja tarkemmin tutkiessa nähtiin miehillä myöhempi hoitoon hakeutuminen oireiden ilmaannuttua ja löytöhetkellä laajempi levinneisyys oli yleisempää. Tämä voi osaltaan selittää hyvänlaatuisten muutosten sukupuolijakaumaa, kun herää vahva oletus naisten aktiivisempaan hoitoon hakeutumiseen epäselvän muutoksen ilmaannuttua. Keski-ikä ja mediaani-ikä ovat molemmat hienoisesti kasvaneet tutkittuina vuosina standardideviaation pysyessä kuitenkin samana, tähän on todennäköisesti samankaltaiset syyt, kuin koko aineiston keski-ään kasvussa. Hyvänlaatuisten luu- ja pehmytkudosmuutosten suhteelliset osuudet ovat pysyneet hyvin samankaltaisena tutkittuina ajanjaksoina, luumuutosten osuuden ollessa pehmytkudosten osuutta suurempi. Yksi syy voi olla matalampi kynnyks selvittää luukudoksen muutoksia suhteessa pehmytkudosmuutoksiin.

Taulukko 4. Hyvänlaatuisista muutoksista miesten ja naisten osuudet, keski-äät sekä luumuutosten ja pehmytkudosten osuudet eri ajanjaksoina vuosilta 2009–2017

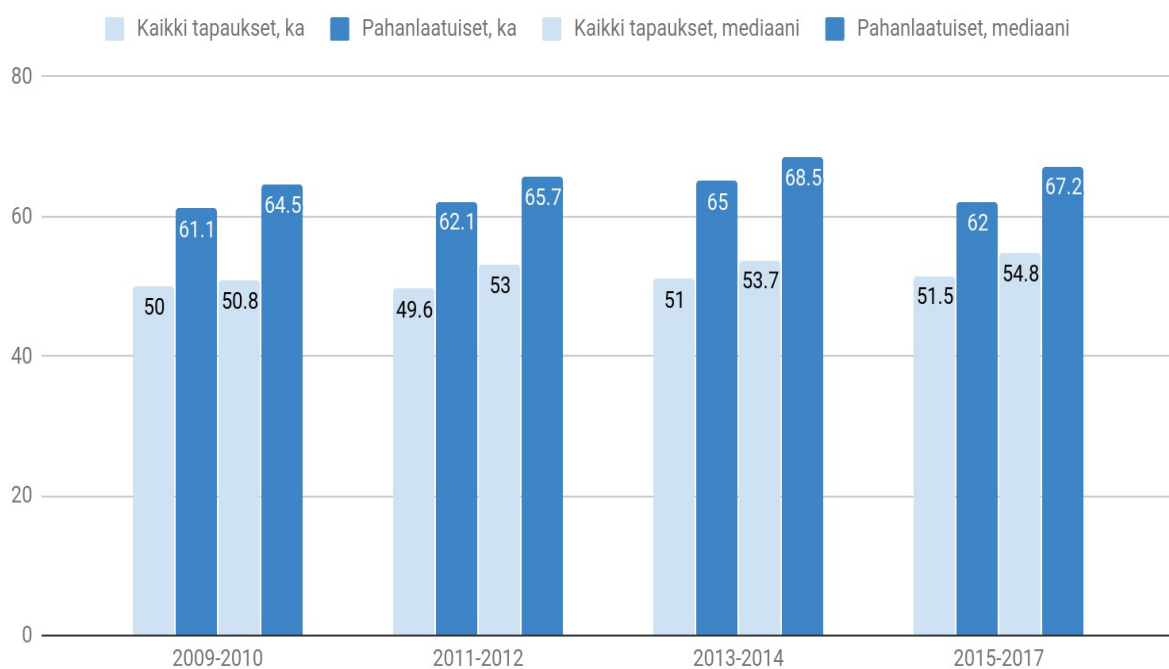
	2009–2010	2011–2012	2013–2014	2015–2017
Miehiä / naisia (%)	44,9 / 55,1	48,4 / 51,6	48,9 / 51,1	46,8 / 52,9
Keski-ikä ± SD	42,9 ± 21,5	44,8 ± 21,4	43,8 ± 22,0	47,6 ± 21,2
Luumuutoksia / pehmytkudosmuutoksia (%)	-	58,2 / 41,2	51,3 / 48,7	53,5 / 45,6

Miesten osuus syöpään sairastuneista on yleisesti ottaen naisia suurempi (5). Myös tässä sarkoomatyöryhmän pöytäkirjoista kerätyssä aineistossa pahanlaatuisissa tapauksissa miehiä on enemmän kuin naisia (Taulukko 5). Myös aiemmissa opinnäytetöissä, lukuun ottamatta vuosia 2011–2012, on miesten osuus pahanlaatuisista tapauksista ollut suurempi. Nähtävissä on, että

pahanlaatuisten tapausten sekä keski-ikä että mediaani-ikä ovat ajanjaksolla 2009–2017 nousseet, standardideviaation pysyessä liki samana (Kuva 3). Iän nousu on kuitenkin vähäistä. Kuitenkin voidaan todeta, että yleisesti syöpään sairastutaan yhä vanhempina, joten sairastuvien keski-ikä on noussut ja nousee edelleen (5). Pahanlaatuisten luukudoksen ja pehmytkudoksen muutosten osuuksia ei vuosilta 2009–2010 ollut saatavilla, muina ajanjaksoina näiden osuudet heittelevivät runsaasti. Tähän voi vaikuttaa erilainen luokittelu. Tässä opinnäytetyössä luokittelu tapahtui sarkoomatyöryhmän pöytäkirjoissa sekä potilasasiakirjoissa mainitulla tavalla. Tällöin osa sarkoomista tuli luokiteltua vastoin sarkooman yleisesti oletettua luokittelua. Tämän tapaisia tapauksia oli muun muassa pehmytkudoksen kondrosarkooma, joka tässä opinnäytetyössä luokiteltiin pehmytkudosmuutokseksi, mutta voidaan luokitella myös luumuutokseksi.

Taulukko 5. Pahanlaatuisista muutoksista miesten ja naisten osuudet, keski-iat sekä luumuutosten ja pehmytkudosten osuudet eri ajanjaksoina vuosilta 2009–2017

	2009–2010	2011–2012	2013–2014	2015–2017
Miehiä / naisia (%)	54,3 / 45,7	49,4 / 50,6	51,8 / 48,2	54,0 / 46,0
Keski-ikä $\pm$ SD	60,1 $\pm$ 18,5	62,1 $\pm$ 17,4	65,0 $\pm$ 17,5	62,0 $\pm$ 18,8
Luumuutoksia / pehmytkudosmuutoksia (%)	-	28,2 / 77,8	23,5 / 76,5	31,1 / 68,9



Kuva 3. Käsiteltyjen potilaiden keski-ikä koko aineistossa ja pahanlaatuisissa tapauksissa, sekä mediaani-ikä koko aineistossa ja pahanlaatuisissa tapauksissa.

Aiemmissä syventävissä opinnäytetöissä ei käsitelty sarkoomien osuutta pahanlaatuisista tapauksista, joten vertailua aiempiin opinnäytetöihin ei voida tehdä. Sarkoomia oli pahanlaatuisista sairauksista 66,1%. Koska kyseessä on sarkoomatyöryhmän viikkotapaamisten pöytäkirjat, voidaan lukua pitää melko pienenä. Sarkooman diagnosointi on kuitenkin haastavaa, ja erottaminen pelkän kuvantamisen perusteella muista syöivistä tai niiden etäpesäkkeistä usein mahdotonta. Miehiä sarkoomapotilaista oli 57,1% ja naisia 42,9%. Yleisesti ottaen sarkoomat ovatkin miehillä yleisempiä mitä naisilla (20). Pehmytkudossarkoomien ja luusarkoomien suhde aineistossa oli noin 3:1 (74,7% vs. 25,3%). Tämä korreloi melko hyvin ilmaantuvuuteen Yhdysvalloissa, jossa pehmytkudossarkooman ilmaantuvuus on noin 6000-7000 tapausta ja luukudossarkooman noin 2500 tapausta vuodessa (21). Ikävakioitu ilmaantuvuus miljoonaa asukasta kohti Isossa-Britanniassa vuosina 1996–2010 sen sijaan oli pehmytkudossarkoomille noin 40-45 ja luusarkoomille noin 8 (20). Aineistossa tosin käsiteltiin vain primaareja sarkoomia.

Aineiston sarkoomapotilaista karsittiin 66 tapausta, ja tarkempaan analyysiin otettiin siis yhteensä 246 potilasta. Miesten osuus muuttui aavistuksen pienemmäksi (57,1% -> 56,5%), samoin luusarkoomien osuus laski (25,3% -> 24,0%). Naisilla luukudoksen sarkoomat olivat yleisempiä kuin miehillä, ja luukudoksen sarkoomista 55,9% oli naisilla. Tämä on ristiriidassa monen julkaisun kanssa, sillä luusarkoomat ovat miehillä tunnetusti yleisempiä (20,22). Tulosta vääristänee osaltaan ainakin potilaiden pieni määrä sekä se, että karsinnassa miehiä poistui naisia enemmän.

Viisi yleisintä pehmytkudossarkoomaa olivat liposarkooma, leiomyosarkooma, myksofibrosarkooma, erilaistumaton/pleomorfinen sarkooma sekä dermatofibrosarkooma. Aiemmissä syventävissä opinnäytetöissä kolmen yleisimmän pehmytkudossarkooman vuotuinen esiintyvyys sarkoomatyöryhmän pöytäkirjoissa oli kerrottu (Taulukko 6). Kun ottaa huomioon kaikkien käsiteltyjen tapausten määrän huomattavan kasvun vuosien saatossa, on näiden kolmen sarkooman esiintyminen pöytäkirjoissa pysynyt kutakuinkin samana, joskin liposarkooman ilmaantuvuus on loivasti laskenut. Aikaisemmissä syventävissä töissä myksofibrosarkoomaa tai dermatofibrosarkoomaa ei mainittu yleisimpien pahanlaatuisten pehmytkudossairauksien joukossa. Tämä voi johtua diagnostiikan kehittymisestä viime vuosina, esiintyvyyden kasvusta tai ristiriitaisesta nimeämisestä. Lisäksi aiemmissä opinnäytetöissä oli viiden yleisimmät pahanlaatuisen pehmytkudoskasvaimen joukossa myös muut pahanlaatuiset pehmytkudoskasvaimet, ja useimmat pehmytkudossarkoomat eivät siten mahtuneet mukaan tilastoihin.

Yleisimmät luukudoksen sarkoomat olivat kondrosarkooma, osteosarkooma sekä synoviaalisarkooma. Kondrosarkooman ja osteosarkooman tapausmäärä on tutkituilla ajanjaksoilla loivasti kasvanut. Synoviaalisarkoomaa esiintyi pöytäkirjoissa vuosina 2015–2017 1 tapaus vuodessa, eikä sen ilmaantuvuudesta aiempina vuosina ollut tietoa. Myös luukudoksen osata oli aiemmissa opinnäytetöissä luokiteltu mukaan myös muut pahanlaatuiset muutokset kuten etäpesäkkeet, joka osaltaan estää harvinaisempien luusarkoomien havaitsemisen näissä aineistoissa.

Taulukko 6. Viiden yleisimmän pehmytkudossarkooman sekä kolmen yleisimmän luusarkooman ilmaantuvuus eri ajanjaksoina vuosina 2009–2017, vuosilta 2013–2014 tietoa pehmytkudossarkoomille ei ollut saatavilla.

	2009–2010	2011–2012	2013–2014	2015–2017
<b>Pehmytkudossarkoomat</b>				
Liposarkooma	18,5	17,5	-	14
Leiomyosarkooma	10,5	10	-	14
Myksofibrosarkooma	-	-	-	10,7
Erilaistumaton/ pleomorfinen sarkooma	8	12	-	9
Dermatofibrosarkooma	-	-	-	5,7
<b>Luusarkoomat</b>				
Kondrosarkooma	3	6,5	7,5	11
Osteosarkooma	2	4	3,5	3,7
Synoviaalisarkooma	-	-	-	1

Sairastumisikä vaihteli eri sarkoomissa merkittävästi, kaikkien tapausten keski-ikä ollessa  $59,0 \pm 21,7$ . Pehmytkudossarkoomissa keski-ikä vaihteli suuresti sarkoomatyyppin mukaan. Keski-ikä oli korkein erilaistuneissa/pleomorfisissa sarkoomissa,  $71,6 \pm 16,6$  vuotta ja matalin dermatofibrosarkoomissa,  $47,9 \pm 17,8$  vuotta. Luusarkoomissa sairastumisikä oli matalampi, osteosarkoomassa  $37,5 \pm 29,8$  vuotta ja synoviaalisarkoomissa  $32,6 \pm 22,2$  vuotta. Tosin kondrosarkoomassa keski-ikä oli huomattavasti korkeampi,  $57,0 \pm 17,7$  vuotta. Käsitellyissä kondrosarkoomatapauksissa on sairastumisiässä nähtävillä kuitenkin kaksiosainen huippu 40 ikävuoden ja 70 ikävuoden kohdilla. Luusarkoomien matalampaa ikäjakaumaa selittää se, että luusarkoomia esiintyy nuoremmilla mitä pehmytkudossarkoomia, ja iäkkäämpien pahanlaatuiset luukasvaimet ovat tyypillisesti muun syövän metastaaseja ennemminkin kuin primaareja luusyöpiä (20).



Aika oireiden alkamisesta diagnoosiin oli huomattavasti pidempi miehillä kuin naisilla, miehillä aika oli keskimäärin  $22,9 \pm 70,3$  kuukautta, kun naisilla  $14,0 \pm 23,1$  kuukautta. Kuitenkin keskihajonta oli erityisesti miehillä hyvin suurta. Kuten monessa muussakin yhteydessä, tässä nähdään miesten hitaampi hakeutuminen tutkimuksiin oireiden ilmaannuttua. Kuitenkin miehillä diagnosista hoitoon pääsyaika oli naisia lyhyempi, miehillä  $0,70 \pm 2,4$  kuukautta ja naisilla  $1,13 \pm 1,82$  kuukautta. Miehiä kuoli vuoden sisällä diagnosista 23 ja naisia 9. Pidempi viive hoitoon hakeutumisessa miehillä voi osaltaan selittää suurempaa kuolleisuutta. Kuolleisuuteen voinee vaikuttaa myös sukupuolten erilainen hormonaalinen ja geneettinen profiili. Myös luusarkoomissa kuolleisuus vuoden aikana sairauden toteamisesta oli hieman suurempi mitä pehmytkudossarkoomissa (15,3 % vs. 12,3 %).

Sarkoomatyöryhmän viikkotapaamisten pöytäkirjat ovat tätä ennen olleet aiheena kolmessa eri syventävien opintojen opinnäytetyössä ajanjaksolla 2019–2014, joista jokainen on toteutettu hieman eri tavoin. Tässä työssä painotus oli sarkoomapotilaiden diagnosoinnin ja hoidon tarkemmassa analysoinnissa, eikä pöytäkirjojen tietojen oikeellisuutta muilta osin ole tarkastettu. Osalla potilaista oli todettu muu pahanlaatuinen tauti, mutta työryhmän kokouspöytäkirjan mukaan muutos oli hyvänlaatuinen. Jatkoanalysoinnin osalta on tärkeää tarkistaa näiden tapausten oikea luokittelu ja muidenkin tapausten oikeellisuus. Tuloksia vertailtiin aiempiin opinnäytetöihin sekä muuhun kirjallisuuteen soveltuvilta osin, ja tulokset olivat suurimmalta osin yhteneviä, eikä suurta muutosta vuosien kuluessa ole sarkoomatyöryhmän viikkotapaamisissa käsitellyssä potilasmateriaalissa tapahtunut. Merkittävimmät muutokset ovat viikkotapaamisissa käsiteltyjen potilaiden määrän tasainen kasvu sekä keski-ikäen nousu kaikissa potilasryhmissä. Poikkeavia tuloksia kirjallisuuteen nähden voidaan osittain selittää aineiston valikoitumisella, jota tämän kaltaisessa tutkimuksessa ei voida välttää.

## **VIITTEET**

1. Sariola H., Frilander M., Heino T., Jernvall J., Partanen J., Sainio K., Salminen M., Thesleff I., Wartiovaara K. Kehitysbiologia. Kustannus Oy Duodecim. 2015
2. Fletcher C., Unni K., Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC. 2002.

3. Söderström M., Dalin-Hirvonen N., Mattila K., Knuutila S., Kallajoki M. Pehmytkudosskasvainten diagnostiikka - moniammatillista yhteistyötä. *Duodecim* 2015;131:769-80
4. Bridge J.A., Hogendoorn P. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, edited by Christopher DM Fletcher, et al. IARC. 2013
5. Syöpätalastot. Suomen Syöpärekisteri. [syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/](http://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/) (luettu 5/2018)
6. Mäkelä A. Luutuumorit. *Duodecim* 2001;117:2205-14
7. Finland. The World Bank. [data.worldbank.org/country/finland](http://data.worldbank.org/country/finland) (luettu 5/2018)
8. Sampo M., Leinonen M. Pehmytkudossarkooma - vaikea mutta usein parannettavissa oleva tauti. *Duodecim* 2015;131:765-7
9. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(3):iii113–iii123. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu256>
10. Tukiainen E., Kantonen I., Koivisto-Korander R. Pehmytkudossarkoomien kirurginen hoito. *Duodecim* 2015;131:781-7
11. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2018. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096>
12. Ruka W., Rutkowski P., Kaminska J., Rysinska A., Steffen J. Alterations of routine blood tests in adult patients with soft tissue sarcomas: relationships to cytokine serum levels and prognostic significance. *Annals of Oncology* 2001;12(10):1423-32. <https://doi.org/10.1023/a:1012527006566>
13. Caracciolo J., Letson G.D. Radiologic approach to bone and soft tissue sarcomas. *Surg Clin N Am* 2016;96:963-76
14. Messiou C., Morosi C. Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*, 2018;117(1):25–32
15. Tarkkanen M., Lindholm P., Jääskeläinen A-S., Sampo M. Pehmytkudossarkooman onkologinen hoito. *Duodecim* 2015;131:789-95
16. Kerimov D. Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueen vuosien 2009–2010 sarkooma-työryhmän potilaiden väestötieteelliset ominaisuudet sekä diagnoosit. 2016.
17. Sampo M., Tarkkanen M., Huuhtanen R., Tukiainen E., Böhling T., Blomqvist. Impact of the smallest surgical margin on local control in soft tissue sarcoma. *British Journal of Surgery* 2008;95:237-43

18. Sihvonen K. Tampereen yliopistollisen sairaalan sarkoomatyöryhmän käsittelemät luukudosmuutokset vuosina 2013–2014. 2017.
19. Yliniemi M. Tampereen yliopistollisen sairaalan sarkoomatyöryhmän käsittelemät sarkoomata-paukset vuosina 2011–12. 2016.
20. Francis M., Dennis N., Charman J., Lawrence G., Grimer R. Bone and Soft Tissue Sarcomas, UK Incidence and Survival: 1996 to 2010. NCIN 2013.
21. Shmookler B., Bickels J., Jelinek J., Sugarbaker P., Malawer M. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. Musculoskeletal Cancer Surgery, Springer 2004. [https://doi.org/10.1007/0-306-48407-2\\_1](https://doi.org/10.1007/0-306-48407-2_1)
22. Whelan J., McTiernan A., Cooper N., Wong Y. K., Francis M., Vernon S., Strauss S. J. Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979–2007. International Journal of Cancer 2011;131(3). <https://doi.org/10.1002/ijc.26426>