

1 Epidemiologie:

Sarkomy měkkých tkání (zde STS vyjma GIST) jsou heterogenní skupinou maligních nádorů vycházejících z mezenchymálních buněk, které se za normálních okolností diferencují ve svalovou nebo tukovou tkáň, vazivo, kost nebo chrupavku. Vyskytují se napříč všemi věkovými skupinami. U dětí do 15 let tvoří 6 - 8 % všech nádorových onemocnění. V dospělém věku patří sarkomy měkkých tkání k velmi vzácným nádorům s incidencí kolem 5-6 nově diagnostikovaných případů/100 000 obyvatel/rok. Spolu se sarkomy kostí tvoří necelé 1 % všech zhoubných onemocnění. Ročně je v ČR nově diagnostováno kolem 600 měkkotkáňových sarkomů.

2 Etiologie:

Etiologie není známa, je známé zvýšené riziko vzniku u jedinců při neurofibromatóze 1. typu, u familiární adenomatózní polypózy, familiárního retinoblastomu a dalších stavů. Prevalence genetických faktorů je častější u dětí. Vzácně vidáme i sekundární sarkomy u pacientů vzniklé ve dříve předozářeném terénu pro jinou malignitu (u méně jak 1 % ozářených, většinou s latencí 10 či více let po předchozí radiaci). Je popsán vliv chemických kancerogenů např. herbicidů na výskyt sarkomů. Je diskutován i vztah k virovým onemocněním a dalším faktorům. Souvislost mezi úrazem a samotným vznikem sarkomu nebyla dosud prokázána.

3 Histologie:

Jedná se o velmi heterogenní skupinu nádorů. Obecně jsou STS děleny na nádory adipocytární, fibro-/myofibroblastické, tzv. fibrohistiocytární, hladkosvalové, vaskulární, z příčně pruhovaného svalstva, nejisté diferenciací a na další kategorie. Jejich správná diagnostika je nutná vzhledem k velmi variabilnímu biologickému chování. Nejrozšířenější klasifikační schéma je klasifikace dle Světové zdravotnické organizace (WHO), poslední vydání je z roku 2020. Nejčastějším (až 60 %) a typickým sarkomem pro dětský věk je rhabdomyosarkom (RMS). U pacientů dospělého věku histologicky dominují tzv. non-rhabdomyosarkomy (NRSTS) - liposarkom, leiomyosarkom, „high-grade“ nediferencovaný sarkom (NOS), synoviosarkom, tumor z periferních nervových pochev, světlóbuněčný (melanoma like) sarkom, alveolární sarkom měkkých tkání, angiosarkom a mnoho dalších (více než 70 subtypů dle WHO klasifikace). Obecně jsou charakteristické místní invazivitou a poměrně častým metastazováním, především do plic.

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko - léčebný plán.

Léčba všech typů měkkotkáňových sarkomů by měla být vedena na specializovaném pracovišti s fungujícím multidisciplinárním týmem (břišní/hrudní chirurg, ortoped, patolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, radiolog, případně plastický chirurg, vaskulární chirurg, intervenční radiolog, psycholog, další specializace), kam by měl být pacient odeslán již při prvním podezření na toto onemocnění.

5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

Zhodnocení anamnézy, klinického stavu.

Ze **zobrazovacích metod** je nejlépe dostupná ultrasonografie, která musí však být vždy doplněna dalším vyšetřením (CT nebo MR dle lokalizace). Zejména běžně dostupná sonografie by měla být součástí prvotního vyšetření každého hmatného patologického zduření v oblasti pohybového aparátu. Limitace je dána především zkušeností vyšetřujícího lékaře.

Významným hodnotícím kritériem malignity je cévní zásobení nádoru. MR je doplňována u sarkomů končetin včetně pletenců či pánve, u sarkomů hrudníku/břicha pak CT vyšetření. Pozitronová emisní tomografie (PET) nepatří mezi standardní diagnostická vyšetření, může být falešně negativní u low grade sarkomů.

V případě nálezu rezistence nad 5 cm nebo útvaru uloženého v hloubce je žádoucí před jakoukoliv intervencí kontaktovat nejprve specializované centrum, zabývající se komplexně léčbou měkkotkáňových nádorů (Praha, Brno a/nebo pracoviště v rámci komplexních onkologických center).

Je třeba varovat před zbrklými extirpacemi bez došetření, po kterých je histologie překvapením. Radikální chirurgický výkon jedinou modalitou s kurativním potenciálem. Jakýkoliv jiný chirurgický zákrok již není výkonem kurativním, ale paliativním, byť je doplněn radioterapií. Žádná systémová léčba nenahradí R0 resekci. Navíc ve většině případů je **klíčový právě předem dobře naplánovaný první chirurgický výkon a jeho kvalita.**

Biopsii a/nebo probatorní diagnostickou excizi musí dělat chirurg nebo zkušený radiodiagnostik obeznámený s problematikou léčby měkkotkáňových nádorů. Chirurgický řez musí být veden tak, aby byl celý následně využit i pro definitivní výkon, a tím byl vyloučen vznik implantačních metastáz. Neboť chybně vedený řez či odběr (např. příčně vedenou

jizvou) pak může vést k devastujícím zákrokům zejména na končetinách, které je nutno řešit rozsáhlými plastickými operacemi. Odběr materiálu k histologickému vyšetření má svá úskalí. Nevhodný odběr z nevhodného místa může vést k falešně negativním výsledkům, např. k diagnostice abscesu při odběru z nekrotického ložiska nádoru. Biopsie pod CT kontrolou může být limitovaná malým množstvím materiálu, tedy oříškem pro patologa. Kvalitní biopsie vyšetření patologem se zkušeností se sarkomovou problematikou stejně jako dostupnost molekulární dg. je samozřejmostí, rovněž tak možnost uložení odebraného materiálu v tkáňové bance pro budoucí analýzy. Vzhledem k raritní diagnóze by mělo být 2. čtení nezávislým patologem vyžadováno především tam, kde jsou primární patologická vyšetření prováděna mimo velká onkologická centra.

Po znalosti histologie je třeba doplnění stagingových vyšetření (vyjma RTG hrudníku vždy CT hrudníku při G II-III, vyšetření skeletu - scintigrafie/MIBI je nyní vyžadováno pouze u některých histotypů, CT břicha u mimobřišního liposarkomu, CT CNS u angiosarkomu, alveolárního sarkomu měkkých tkání, světlobuněčného sarkomu, epiteloidního sarkomu, vyšetření spádových uzlin u synoviálního/světlobuněčného/epiteloidního/angiosarkomu...).

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Vyjma všech obecných prognostických faktorů (věk, lokalizace, velikost, histotyp, mitotická aktivita, přítomnost či absence metastáz, nezávislým prediktorem je histologický „grade“) má u sarkomů měkkých tkání zásadní význam pro úspěšnost léčby **radikalita chirurgického výkonu, který je pro léčbu klíčový a jako jediný má kurativní potenciál**. Velikost nádoru a radikalita chirurgického výkonu je rizikovým faktorem pro vznik lokální recidivy. **Histopatologický grading** koreluje především s možným výskytem vzdálených metastáz. Cílem gradingových systémů je oddělit tumory s relativně dobrou prognózou od sarkomů měkkých tkání s prognózou špatnou. Nejčastěji užívaným a velkými mezinárodními sarkomovými centry doporučovaným histologickým systémem je grading dle Francouzské federace onkologických center sarkomových skupin, tzv. FNCLCC systém. Bere v potaz tři parametry: diferenciaci, mitotickou aktivitu a stupeň nekróz. U některých subtypů však nemá výpovědní hodnotu (Ewingův sarkom, dediferencovaný/kulatobuněčný liposarkom, maligní schwanom, extraskeletální myxoidní chondrosarkom, angiosarkom a některé další). **Stádium onemocnění** se určuje dle platných doporučení Amerického společného výboru pro malignity (American Joint Committee for cancers, AJCC), která jsou založena na TNM klasifikaci pro konkrétní typy zhoubných nádorů, jejich grade a konkrétní orgánové systémy. Od 1. 1. 2018 jsou obecně přijata kritéria zveřejněná v 8. vydání AJCC manuálu. Nádory měkkých tkání mají odlišná kritéria TNM klasifikace dle anatomické lokalizace (členění na sarkomy hlavy a krku, sarkomy trupu a končetin, sarkomy nitrobřišních a nitrohruďných orgánů, sarkomy retroperitonea, gastrointestinální stromální tumory a sarkomy nezvyklých lokalizací). Oproti předchozí edici vymizelo dělení na sarkomy povrchové a hluboké.

7 Léčba:

V dospělosti velmi vzácné rhabdomyosarkomy (RMS alveolární, embryonální) jsou léčeny dle specifických pediatrických léčebných protokolů, které nejsou na tomto místě uvedeny. Léčba pleiomorfního RMS se řídí stejnými principy jako léčba ostatních non-rhabdo STS, které popisuje další text.

Neoadjuvantní chemoterapie není u lokalizovaných měkkotkáňových tumorů pacientů dospělého věku standardním léčebným postupem (vyjma Ewingova sarkomu). Její podání je třeba indikovat multioborovým týmem v centru, a to přísně individuálně. Může být podána s cílem dosažení končetinu šetřícího výkonu či „pohodlné“ R0 resekce, recentní data ukazují i zlepšení celkového přežití u pokročilých HG sarkomů s předpokládanou chemosenzitivitou a předpokládaným 10letým přežitím pod 60 % (výpočet dle Sarculatoru, dostupný on line). **Adjuvantní chemoterapie** nemá zcela jasné postavení, prodlužuje bezpříznakové období, nemá zásadní vliv na celkové přežití u sarkomů s předpokládaným 10letým přežitím nad 60 %. Z léčby však profitují pacienti mladšího věku s lokalizovaným potenc. chemosenzitivním HG sarkomem především končetin s předpokládaným 10letým přežitím pod 60 %.

Schéma doporučení pro léčbu lokalizovaného resekabilního onemocnění viz poslední strava.

U neresekabilního systémového postižení je naopak **paliativní systémová léčba** metodou volby.

Cílem **radioterapie** je zvýšení lokální kontroly nádoru, může být **předoperační, perioperační a pooperační**. Vhodný „timing“ je opět plně v kompetenci multioborového týmu. Předoperační radioterapie je hojně využívána především za oceánem. U nás byla dosud používána spíše pooperačně, i když v posledních letech se začíná trend měnit. Perioperační radioterapie je otázkou technického vybavení příslušného onkologického centra. Radioterapie je také důležitá modalita léčby paliativní. V indikovaných případech je možná izolovaná hypertermická končetinová perfuze kombinací TNF- α + melfalanu (ILP).

Základní a rozhodující léčebnou modalitou tak zůstává **léčba chirurgická, kterou je třeba předem pečlivě naplánovat**. **Radikální chirurgická resekce** s neporušeným okrajem je definitivním výkonem u low grade sarkomů. Za dostatečný okraj

se považuje 1-2 cm makroskopicky neporušené tkáně, čehož lze však někdy jen velmi obtížně dosáhnout vzhledem k lokalizaci tumoru např. v blízkosti nervově cévního svazku na končetinách nebo při uložení v retroperitoneu. Pro širokou resekci musí být mikroskopicky okraje nepostižené tkáně všemi směry nad 2 mm. Jako marginální resekce se hodnotí resekce 0,1-2,0 mm do zdravé tkáně. Resekce s okrajem pod 0,1 mm je vždy považována za intralezionální (intratumorózní). V případě postižení spádových uzlin je nutná lymfadenektomie. Plicní metastazektomie je zvažována pouze tehdy, když je možné chirurgicky radikálně odstranit primární tumor, navíc v případě potenciálně chemosenzitivních tumorů (synoviosarkom, leiomyosarkom, liposarkom) je v tomto případě iniciálně vždy zvažována i indukční CHT. Cílem je vyloučení časné početní progresy.

Kvalita resekčních okrajů je zásadní. Existuje obecná shoda, že pozitivní okraje jsou spojeny s vyšším rizikem lokální recidivy. Souvislost se vznikem vzdálených metastáz a celkovým přežitím zůstává nejasná. V každém případě je i dnes řada měkkotkáňových maligních tumorů na končetinách indikována k **amputačnímu výkonu**. Jde o sarkomy intimně související s hlavním nervově cévním svazkem, ale i tam, kde by mohlo být cévního zásobení končetiny zachováno, ale výkon by znamenal narušení důležitých nervů pro správnou funkci dané končetiny. Například sarkom na zadní straně stehna, do kterého je zavzat n. ischiadicus, může být radikálně chirurgicky resekovatelný, nicméně z afunkční končetiny nebude mít pacient žádný prospěch. Indikací k amputaci je také exulcerovaný tumor končetiny, a to i v případě generalizace onemocnění. **Intralezionální výkony** jsou většinou specificky indikovány za účelem odlehčovacího debulkingu. Příkladem mohou být rozsáhlé retroperitoneální tumory v pánevní oblasti, které jsou nezdolně dlouho klinicky němé, posléze infiltrují a utlačují orgány pánve. Operace je paliativní, nemá vliv na délku přežití, ale zmenšení hmotnosti tumoru může být příznivější pro další léčbu, která může navodit prodloužení bezpříznakového období, zpomalit progresi. **Rozsah i typ operačního zákroku** je u každého sarkomu i u každého pacienta natolik **individuální**, že je vždy nutné přijmout kolektivní rozhodnutí v rámci komise pro měkkotkáňové či muskuloskeletální tumory.

Léčba relapsu je obtížná. I přes optimální multimodální terapii dochází u **10-50 %** pacientů **ke vzniku lokální recidivy** s mediánem vzniku 24-36 měsíců (dle grade), především v případě sarkomů retroperitonea a hlavy/krku (až 60 %) proti méně častým recidivám v oblasti končetin (10 %). Po vyloučení vzdálené diseminace je vždy zvažováno chirurgické řešení. Lokálně pokročilý končetinový sarkom inoperabilní a/nebo operabilní za cenu mutilujícího výkonu stejně jako lokální recidivu po předchozí multimodální léčbě je možné řešit izolovanou hypertermickou končetinovou perfuzí kombinací TNF- α + melphalanu (ILP). Tu lze zvážit v případě, že nebyla indikována nebo možná předoperační chemo- nebo radioterapie a to jen na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu, provedení je možné pouze na akreditovaném pracovišti. Další možností je paliativní ozáření.

U 50% nemocných dochází k **rozvoji metastatického onemocnění**, s mediánem vzniku 2,5 roku. V případě pouze plicního postižení je vždy zvažována radikální plicní resekce za předpokladu lokální kontroly nádoru a při vyloučení mimoplicního postižení. K radikální metastazektomii však reálně dochází jen u malého množství pacientů. Reálná situace je taková, že 10-15 % pacientů je již diagnostikováno s primárně generalizovaným onemocněním (medián přežití 9-18 měsíců), 50 % pacientů na vzdálenou diseminaci umírá do 5 let od stanovení diagnózy.

Výsledky léčby dospělých pacientů jsou výrazně horší než výsledky léčby u dětí a adolescentů. Navíc za posledních dvacet let stagnují. Obecně se pohybuje 5leté přežití u dospělých pacientů kolem 60-65 %.

Lékem volby v první linii pal. CHT je již více než 50 let antracyklin (samotný či v kombinaci). Paliativní systémová léčba 2. či další linie je zvažována přísně individuálně s ohledem na předlčení, histologický subtyp a další faktory. Sarkomy představují heterogenní skupinu nádorů s odlišným biologickým chováním, nejsou jednoznačná data o tom, že léčebná odpověď (RR) či zpomalení nádorového růstu (PFS) vedou ke zlepšení celkového přežití, je otázkou sama indikace, stejně jako „timing“ zahájení paliativní chemoterapie např. u asymptomatického pacienta. Reálným cílem léčby je uspokojivá kvalita života bez výrazného či pouze limitovaného efektu na celkové přežití. U starších polymorbidních pacientů s histologicky chemorezistentním typem nádoru je na místě i volba taktiky „watch and wait“ či léčba symptomatická.

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

Léčba každého pacienta je vedena cestou Komise pro měkkotkáňové sarkomy MOU (sarkomy trupu vč. břicha, pánve/končetin bez vztahu ke kosti) nebo Komise pro muskuloskeletální tumory při I. ortopedické klinice FN u sv. Anny v Brně (měkkotkáňové sarkomy končetin, končetinových pletenců). Za zajištění jednotlivých modalit odpovídají členové týmu nebo jimi pověření kolegové. Ideální situací je možnost léčby pacientů s touto raritní diagnózou v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií.

Sekce: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA: Sarkomy měkkých tkání (vyjma GIST)	Strana procedury: 4/8
-----------------------	---	-----------------------------

9 Systémová léčba:

Antracykliny, dakarbazin, ifosfamid, trabectedin, eribulin a pazopanib jsou látky pro léčbu sarkomů vyjma GIST registrované. Trabectedin a eribulin úhradu v našich podmínkách pro léčbu sarkomů t. č. nemají. Všechna ostatní níže zmiňovaná léčiva jsou nadále indikaci *off label* a k jejich podání je nutné schválení úhrady léčebné péče (nyní vyjma některých léčiv u pojištěnců VZP dle Dohody s ČOS). V popředí zájmu je v posledních letech systémová léčba řízená histologií (ve 2. či další linii), tedy použití léčiv či jejich kombinací, u kterých je známo, že jsou pro určitou histologickou subjednotku nejvíce účinné.

Příkladem je antracyklin v monoterapii (obecně) či v kombinaci s ifosfamidem (synovialosarkom) nebo dakarbazinem (leiomyosarkom).

Ifosfamid v monoterapii s možností eskalace dávky při předchozím efektu (především u synovialosarkomu, léčebná odpověď na ifosfamid ve všech dávkách je u leiomyosarkomu velmi limitovaná).

Cílená léčba pazopanibem je paliativní léčebnou možností u skupiny non-liposarkomů, podobně jako regorafenib. Po podání trabectedinu lze očekávat především u liposarkomu, leiomyosarkomu, synovialosarkomu, ale i u ostatních subtypů. Trabectedin v kombinaci s doxorubicinem je dle výsledků recentní klinické studie f. III kombinací volby u pokročilého/MTS leiomyosarkomu. Gemcitabin stejně jako kombinace gemcitabin/docetaxel vykazují omezený paliativní léčebný efekt především u leiomyosarkomu vč. gynekologického origa a také u špatně diferencovaných sarkomů nejisté genese (tzv. NOS). Paclitaxel je účinný u angiosarkomu, po jehož selhání lze použít gemcitabin samotný či v kombinaci s dakarbazinem, ale i pazopanib. Eribulin vykázal ve studii III. fáze účinnost především u liposarkomu.

Za všeobecně k CHT rezistentní je považován především alveolární sarkom měkkých tkání, světlobuněčný (melanoma-like) sarkom, velmi omezeně na systémovou léčbu chemoterapií odpovídá epiteloidní sarkom, sarkomy z nervových pochev a další. Větší efekt lze také očekávat u „chemonaivních“ pacientů. Ideálním případem je léčba relabujícího/metastatického onemocnění v rámci klinických studií.

Imunoterapie je u sarkomů měkkých tkání předmětem probíhajících klinických studií, v běžné klinické praxi se její podání zatím nedoporučuje (zaznamenán fenomen hyperprogrese u některých subtypů). Nadějně výsledky se jeví především v případě alveolárního sarkomů měkkých tkání.

Výsledky paliativní systémové léčby jsou u měkkotkáňových sarkomů nadále neuspokojivé. Dá se předpokládat, že jejich zlepšení může přinést precizní medicína. Tedy cílená léčba na základě detekovatelné změny genetické, a to u každého sarkomového případu individuálně (např. inhibitory genu ALK, NTRK 1-3, ROS1...). Pro představu lze uvést, že statistická pravděpodobnost, že daný sarkom bude mít např. terapeuticky ovlivnitelnou NTRK translokaci, je pouze kolem 1 %.

Přesná dávkovací schémata jednotlivých režimů jsou uvedena v Modré knize ČOS a jsou volně dostupná na www.linkos.cz.

10 Specifické typy sarkomů (zmíněny pouze odlišnosti, obecné principy se neliší)

Sarkomy dělohy: Standardním chirurgickým výkonem je hysterektomie, prospěch současné adnexektomie nebyl jednoznačně prokázán (vyjma endometriálního stromálního nádoru) stejně jako význam provedení lymfadenektomie. Ani adjuvantní radioterapie, ani adjuvantní systémová léčba dosud neprokázala signifikantní zlepšení celkového přežití. Léčba karcinosarkomu, nádoru se složkou epitelální i mezenchymovou, se řídí epitelální komponentou. Generalizovaný/rekurentní endometriální stromální sarkom je obvykle pomalu rostoucí nádor s výraznou hormonální dependencí, lékem volby jsou progestiny, inhibitory aromatázy či Gn-RH analoga (u premenopauzálních žen, se souhlasem plátce péče).

Retroperitoneální a mediastinální sarkomy: Zásadní je dosažení R0 resekce s dostatečným bezpečnostním lemem zdravé tkáně všemi směry, grade nádoru je na rozdíl od jiných lokalizací STS méně důležitý. Není-li možné dosažení „bezpečné“ R0 resekce, je třeba zvažovat předoperační radioterapii nebo chemoterapii (histotyp, velikost, lokalizace). Předoperační RT u G II-III STS neprokázala zlepšení přežití u primárně operabilních sarkomů, vliv předoperační CHT na celkové přežití u operabilních RTP sarkomů je předmětem probíhající klinické studie. Nebyl dosud prokázán jasný přínos adjuvantní radio- či chemoterapie po dosažení R0 resekce u sarkomů těchto lokalizací.

Sarkomy prsu: Není typické postižení spádových uzlin, metodou volby je prs šetřící chirurgický výkon. V případě angiosarkomu či poradiačního sarkomu je obvykle volena simplexní mastektomie. Až 20 % maligních fyloidních tumorů má riziko hematogenní diseminace (plíce). V případě karcinosarkomu se léčba řídí epitelální složkou.

Desmoid/agresivní fibromatóza (AF)

Jde o monoklonální proliferaci fibroblastů, tedy o dobře diferencovanou fibrózní tkáň s agresivní fibroblastickou proliferací. Charakteristickým rysem je lokálně destruktivní růst, časté lokální recidivy, nulový metastatický potenciál. Biologické chování desmoidů je nevyzpytatelné. Lokalizace, věk, pohlaví, asociace s FAP (familiární adenomatosní polypóza) a další faktory mohou ovlivňovat biologické chování a prognózu AF. Lokalizovány mohou být prakticky kdekoliv.

Aktuálně neexistuje stabilizovaný nebo na důkazech založený diagnosticko-terapeutický postup. V případě suspekce na AF by měl být management léčby včetně biopsie organizován multidisciplinárním týmem (MDT) v KOC. V posledních letech došlo k výraznému posunu od agresivních terapeutických postupů (chirurgická resekce a/nebo radioterapie *up front*) k více konzervativnímu postupu a také pouhé *wait-and-see* strategii u indikovaných pacientů. Tato strategie navíc umožňuje selektovat pacienty, u kterých má onemocnění indolentní průběh, od těch, u kterých se onemocnění chová agresivně.

Průběh onemocnění je obtížně předvídatelný. K jednotlivým případům je nutné přistupovat individuálně s přihlédnutím na lokalizaci tumoru, biologické chování, pohlaví, věk, komorbidity a přání pacienta. Jako výše zmíněno: agresivní první linie terapie v podobě radikálního chirurgického výkonu a/nebo radioterapie je již překonaná, 50 % pacientů profituje z méně radikálních postupů. Výjimku tvoří pacienti s desmoidem v život ohrožující lokalizaci. V případě terapie je preferovaným způsobem léčby eskalace terapie od nejméně po nejvíce toxické/zatěžující modalitě léčby.

Také v případě rekurence je dle posledních ESMO doporučení preferována nejprve léčba systémová – u premenopauzálních žen lze zvažovat tot. hormonální blokaci (hormonální antikoncepce je obecně kontraindikována), u všech ostatních nízkodávkovaná chemoterapie (methotrexát/vinblastin nebo navelbin + tamoxifen) a/nebo léčba inhibitory kináz, COX II inhibitory, v dalších liniích i antracykliny či DTIC. U rozsáhlé rekurentní nemoci je dle aktuálních léčebných doporučení ponecháván další chirurgický výkon či lokální radioterapie až pro případ selhání léčby systémové.

Samostatnou jednotkou je **protuberující dermatofibrosarkom**. Jde o LG sarkom s velí příznivou prognózou. Metodou volby je chirurgická resekce, v některých případech se zvažováním adjuvantního ozáření (velikost, lokalizace – resp. přístupnost sledování, radikalita resekce včetně šíře okrajů). V případě velmi vzácné diseminace nebo lokoregionální progresse se doporučuje podání biologické léčby imatinibem, a to pouze v případě průkazu translokace t17/22.

Léčba vzácného **Kaposiho sarkomu** v souvislosti s HIV infekcí se řídí aktuálním stavem základního onemocnění (Caelyx). Varianty s HIV negativitou mohou mít různou dynamiku, možné je i pouhé sledování, chirurgická léčba u lokalizované formy, aplikace lokálního záření či systémová léčba (antracykliny, cyklofosamid, etoposid, bleomycin, interferon...).

11 Doporučení sledování:

Sledování je nedílnou součástí komplexní péče o pacienta.

Dosud neexistuje jednoznačné doporučení optimálního sledování pacientů se sarkomy, výchozí grading může být vodítkem pro odhad pravděpodobnosti a rychlosti vzniku relapsu, také pro další sledování. To dělíme na sledování celkové a místní. Celkové (onkologické) sledování v sobě zahrnuje pravidelná vyšetření zaměřená na možnost systémové diseminace onemocnění - plíce, skelet. Lokální (oborové) sledování pak vyšetření týkající se možnosti vzniku lokální recidivy. U sarkomů měkkých tkání je vhodná kontrola každé 3 měsíce v prvních dvou letech, poté po půl roce, a to do 5 let od ukončení léčby, pak vždy po jednom roce. U pozdních relapsů nemoci je doporučen rozšířený restaging. Pro sledování lze využít prognostických nomogramů (např. PERSARC, dostupný on line).

12 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

- pacient po chirurgické léčbě - ortoped/chirurg
- pacient po multimodální léčbě - ortoped/chirurg + ošetřující onkolog/radioterapeut

13 Literatura (cílená především na systémovou léčbu):

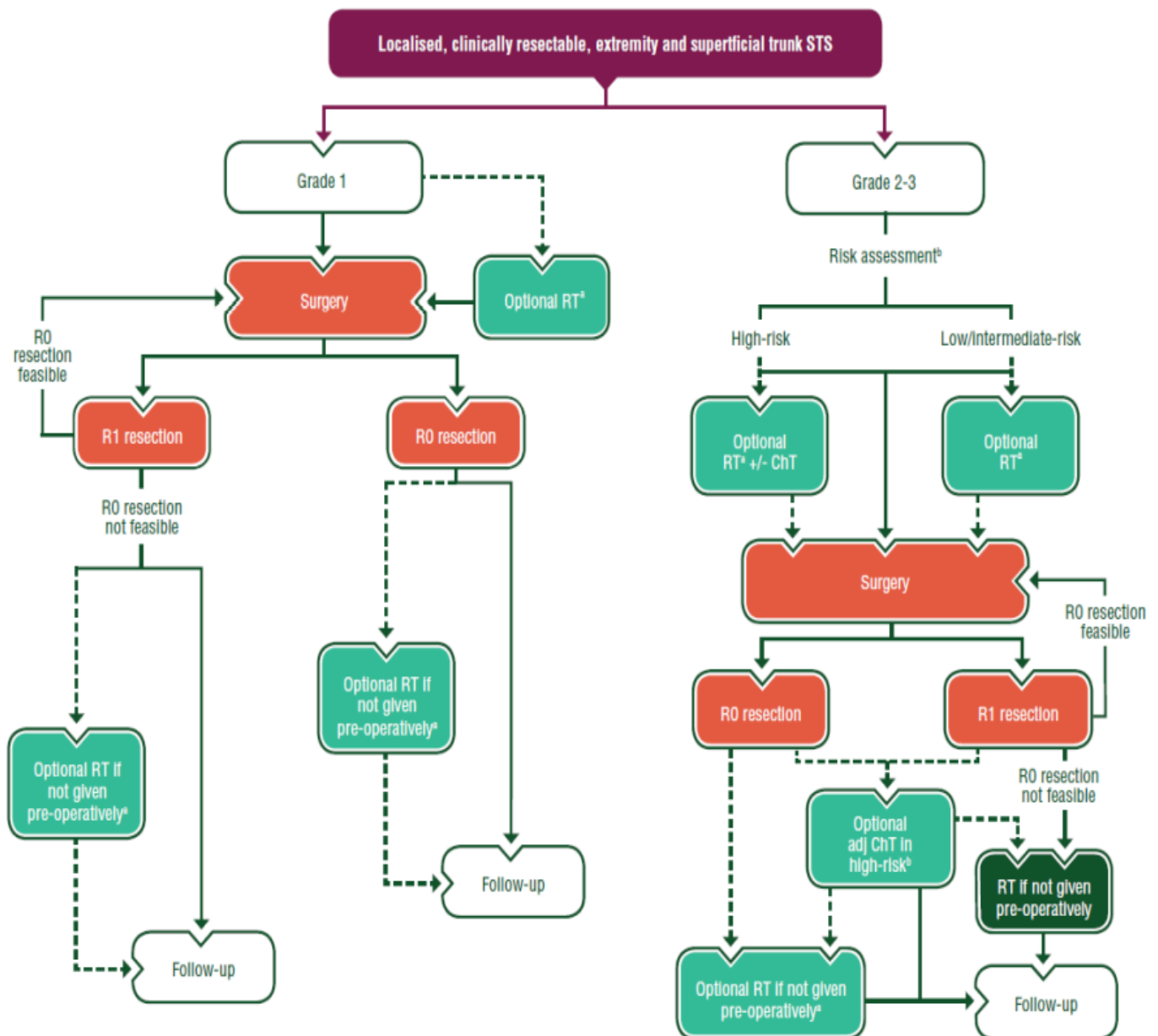
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V. 1/2022, www.nccn.org.
2. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol. 2021 Jul 21;S0923-7534(21)02184-0.
3. Swallow C, Straus DC, Bonvalot S et al.: Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Update Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. Ann Surg Oncol 2021, nov 28 (12): 7873-7888.

4. Dingley B, Fiore M, Gronchi A. Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas: an update. *Exper review of anticancer therapy* 2019, 19, 7, 613-631.
5. Modrá kniha České onkologické společnosti, verze 2022, dostupná na www.linkos.cz.
6. Pasquali S, Colombo Ch, Bottelli S et al. The sarculator stratified prognosis of patients with high-risk soft tissue sarcomas (STS) of extremities and trunk wall treated with perioperative chemotherapy in a randomised controlled trial (RCT). *J Clin Oncol*. 2017 35:15_suppl, 11016-11016.
7. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019, 109, 51-60.
8. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020; 38:2178-2186.
9. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 786–793.
10. D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer* 2020; 126:2637.
11. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S et al: LMS-04 study: A randomised, multicenter, phase III study comparing doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin in non-progressive patients as first-line therapy, in patients with metastatic or unresectable leiomyosarcoma - A French Sarcoma Group study. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346
12. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB et al: Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J cancer* 2014;50:1137-1147.
13. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):406-416.
14. Seddon B, Whelan J, Strauss SJ. Gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraC 2009-014907-29). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl: abstr. 10500).
15. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-2763.
16. Hensley ML. Update of gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2010 Jul;22(4):356-361.
17. Garcia-DEI-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011, 29:2528-2533.
18. Garcia-DEI-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma. A Spanish Group for research on Sarcoma study. *J Clin Oncol* 2011;29:2528-2533.
19. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012, 118:3330-3336.
20. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012; 23: 501–508.
21. van der Graaf W, Blay J, Chawla, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012, 379, 1879-1886.

22. Martin-Broto J, Cruz J, Penel N, Lecesne A, et al. Pazopanib for treatment of typical solitary fibrous tumor: a multicenter single-arm, phase II trial. *Lancet Oncol* 2020, 21:456-466.
23. Kollár A, Jones JR, Stacchiotti S et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1252-1262.
24. Stacchiotti S, Ferrari S, Redondo A. et al. Pazopanib for treatment of advanced extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1252-1262.
25. Frezza AM, Jones RL, Lo Vullo S, et al. Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series. *JAMA Oncol*. 2018; 4(9):e180219.
26. Schoffski P, Chawla S, Maki EG, et al: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016, 387,10028,1629-1637.
27. Mir O, Brodowicz T, Italiano A et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1732–1742.
28. Berry V, Basson L, Bogat E et al. REGOSARC: Regorafenib versus placebo in doxorubicin-refractory soft tissue sarcoma - A quality-adjusted time without symptoms of progression versus toxicity analysis. *Cancer* 2017, 123:2294-2302.
29. Matushansky I, Dela Cruz F, Insel BJ, et al. Chemotherapy Use in Elderly Patients with Soft Tissue Sarcoma: A Population-based Study. *Cancer Invest*. 2013 Feb;31(2):83-91.
30. Kasper B et al: Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020;127:96-107.
31. Palassini E, Frezza AM, Mariani L et al. Long-term efficacy of methotrexate plus vinblastine/vinorelbine in a large series of patients affected by desmoid-type fibromatosis. *Cancer J* 2017; 23: 86–91
32. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer* 2017; 76: 60–67
33. Toulmode M et al: Pazopanib or methotrexat-vinblastin combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPLAZ): a non comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019, 20(9), 1263-1272.
34. Munhoz RR, Lefkowitz RA, Kuk D et al. Efficacy of sorafenib in patients with desmoid-type fibromatosis. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl; abstr 11065).
35. Rutkowski P, Klimczak A, Lugowska I et al. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate - The impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol* 2017.
36. Demetri GD, Antonescu C, Bjerkehagen B, et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020;31:1506- 1517
37. Ayodele O, Razak A. Immunotherapy in soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol*. 2020 Feb, 27 (Suppl 1): 17-23
38. Kirsanov KI et al.: Current Approaches for Personalized Therapy of Soft Tissue Sarcomas. *Sarcoma*. 2020
39. Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33:3628-3634.
40. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1366-1377.
41. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas, *J Clin Oncol* 2011, oct 20,29(30):4036-4044.

Příloha: Léčba lokalizovaného resekovatelného onemocnění

Převzato z: Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol. 2021



Adi. adjuvant: ChT. chemotherapy: RT. radiotherapy: STS. soft tissue sarcoma.