

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 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 640 měkkotkáňových sarkomů včetně GIST (údaje za poslední dostupné období 2017-2021).

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 ozářeném terénu pro jinou malignitu (u méně jak 1 % ze všech radioterapií odléčených pacientů, 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, světlouněčný (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 (nízce maligních) sarkomů.

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

Je třeba varovat před zbrklými extirpacemi bez předchozího došetření, po kterých je histologie „překvapením“. Radikální chirurgický výkon jedinou modalitou s kurativním potenciálem. Jakýkoliv jiný chirurgický zákrok již není výkonem kurativním. 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 vyžaduje větší zákrok s nutností následných plastických výkonů. 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 nekrotické části 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 je nyní vyžadována pouze u některých histotypů, CT břicha vždy u mimobřišního liposarkomu, CT CNS u angiosarkomu, alveolárního sarkomu měkkých tkání, světllobuněčného sarkomu, epiteloidního sarkomu, vyšetření spádových uzlin u synoviálního/světllobuněčného/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 jsou rizikové faktory 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 (kulatobuněčné sarkomy, dediferencovaný/kulatobuněčný liposarkom, maligní schwanom, extraskelální 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 stále není u lokalizovaných měkkotkáňových tumorů pacientů dospělého věku standardním léčebným postupem (vyjma kulatobuněčných nádorů rodiny 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 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 %. Je doporučeno použití kombinačního režimu nejvíce efektivních cytostatik.

Schéma doporučení pro léčbu lokalizovaného resekabilního onemocnění viz poslední strana.

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

Cílem **radioterapie** je zvýšení lokální kontroly nádoru, může být **předoperační nebo pooperační**. Vhodný „timing“ je opět plně v kompetenci multioborového týmu. Předoperační radioterapie je dlouhodobě využívána především za oceánem. U nás byla dosud používána spíše pooperačně, i když poslední evropská doporučení tento trend mění. 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), případně radiace v kombinaci s hypertermií.

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 považována za intralezionální (intratumorózní). V případě ruptury tumoru jde vždy o R2 resekci. V případě postižení spádových uzlin je nutná lymfadenektomie. Plicní metastazektomie je v době dg. zvažována pouze tehdy, když je možné chirurgicky radikálně odstranit primární tumor, navíc v případě tumorů s předpokládanou chemosenzitivitou (synovialsarkom, leiomyosarkom, liposarkom...) je v tomto případě iniciálně vždy zvažována indukční CHT. Cílem je vyloučení časně početní progresse před rozsáhlými výkony.

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. I v současné době je někdy nezbytný **amputační výkon**. Jde o případy sarkomů končetin intimně souvisejících 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. Obecně platí, že následná kvalitní protetika je lepší nežli afunkční končetina. Indikací k amputaci je také exulcerovaný tumor, a to i v případě generalizace onemocnění. **Intralezionální výkony** jsou indikovány přísně individuálně za účelem odlehčovacího debulkingu. Příkladem mohou být rozsáhlé retroperitoneální tumory v pánevní oblasti, které jsou nezdídko dlouho klinicky němé, posléze infiltrují a utlačují orgány pánve. Operace je paliativní, nemá vliv na délku přežití, ale zmenšení masy tumoru může zlepšit kvalitu života. **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. Obecná doporučení platí pro sarkomy jakýchkoliv lokalizací vč. sarkomů gynekologických orgánů, sarkomů prsu či retroperitonea, u kterých je navíc rozsah nutného a plánovaného chirurgického výkonu dán histologií (např. liposarkom s nutností kompartmentové resekce vz. leiomyosarkom...).

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 rámci MDT v případě, že nebyla indikována nebo možná předoperační chemo- nebo radioterapie se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu, provedení ILP je možné pouze na akreditovaném pracovišti (VFN Praha). Další možností je paliativní ozáření. V neposlední řadě lze zvažovat i možnosti intervenční radiologie.

Až 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 pověřenými kolegové. Ideální situací je možnost léčby pacientů s touto raritní diagnózou v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií.

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 indikací *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 (synoviosarkom) nebo dakarbazinem (leiomyosarkom).

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

Cílená léčba pazopanibem je paliativní léčebnou možností u skupiny non-liposarkomů, podobně jako regorafenib. Po podání trabectedinu lze odpověď očekávat především u liposarkomu, leiomyosarkomu, synoviosarkomu, 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 geneze (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. Nadějně výsledky se jeví především v případě alveolárního sarkomů měkkých tkání, případně angiosarkomu.

Výsledky paliativní systémové léčby jsou u měkko tkáňových sarkomů nadále neuspokojivé. Velké naděje se vkládaly do možností precizní medicíny, tedy cílené léčby na základě detekovatelné změny genetické, a to u každého sarkomového případu individuálně (např. inhibitory genu ALK, NTRK 1-3, ROS1...). Vyjma pacientů s infantilním fibrosarkomem je však výtěžnost NGS ve smyslu modifikace systémové léčby mizivá, statistická pravděpodobnost, že daný sarkom bude mít terapeuticky ovlivnitelnou translokaci, se pohybuje kolem 0,5 %.

Přesná dávkovací schémata jednotlivých režimů jsou uvedena v Modré knize ČOS a jsou volně dostupná na www.linkos.cz. Systémová léčba ultrararitních subtypů je nad rámec tohoto textu.

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 epiteliální i mezenchymovou, se řídí epiteliální komponentou. Generalizovaný/rekurentní endometriální stromální sarkom je obvykle pomalu rostoucí nádor s výraznou hormonální závislostí, lékem volby jsou progestiny, inhibitory aromatázy či Gn-RH analogy (u premenopauzálních žen, se souhlasem plátce péče).

Retroperitoneální a mediastinální sarkomy: Zásadní je dosažení R0 resekce s dostatečným bezpečnostním lemlem 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 probíhajících klinických studií. 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, méně často skelet). V případě karcinosarkomu se léčba řídí epiteliální složkou.

Desmoid/agresivní fibromatóza (AF)

Jde o monoklonální proliferaci fibroblastů, tedy o dobře diferencovanou fibrózní tkán 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 adenomatosis 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 centrech. 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, komorbiditu 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. Do popředí se nyní dostávají i efektivní metody mikrovlnné ablace.

Také v případě rekurence je dle posledních evropských doporučení preferována nejprve léčba systémová – možné je podání nízkodávkované chemoterapie (methotrexát/vinblastin nebo navelbin) a/nebo léčba inhibitory kináz, v dalších liniích i antracykliny či DTIC. Nový přípravek nirogacestat zatím nemá schválení EMA (pouze FDA). Hormonoterapie již nebude součástí léčebného arzenálu dle aktualizovaného doporučení Evropské pracovní skupiny pro léčbu desmoidů (v tisku). I u rozsáhlé rekurentní nemoci je doporučeno ponechat další chirurgický výkon či lokální radioterapie až pro případ selhání léčby systémové.

Samostatnou jednotkou je **protuberující dermatofibrosarkom (DFSP)**. Jde o LG sarkom s velmi příznivou prognózou. Výjimkou je DFSP se sarkomatoidní diferenciací, který se biologicky chová jako fibrosarkom s rizikem hematogenní diseminace. Metodou volby je chirurgická resekce, pouze v některých případech se zvažuje 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 (t17/22). U chirurgicky neřešitelné generalizace sarkomatoidní varianty pak systémová CHT.

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 (nad rámec kapitoly).

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, Sarcuator, dostupné on line).

12 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

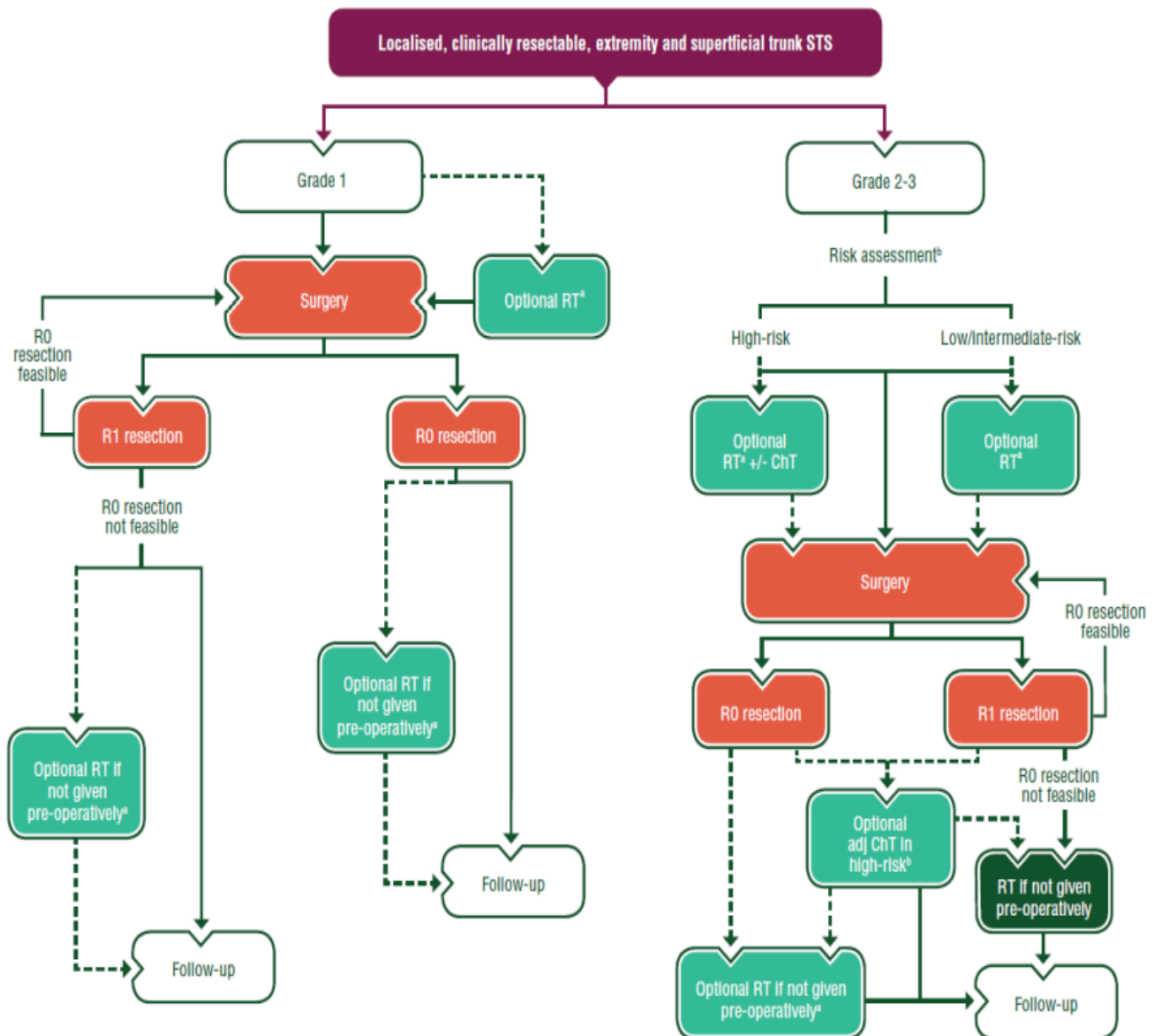
- pacient po pouze chirurgické léčbě - ortoped/chirurg
- pacient po multimodální léčbě - ortoped/chirurg + ošetřující onkolog/radioterapeut

13 Literatura (cílená především na systémovou léčbu):

1. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology, STS, DFSP, Kaposiv. 1/2024, 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S et al: Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial, Lancet 2022, 23,8, 1044-1054.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Kasper B, Ratan R, Alcindor T et al. LBA2 DeFi: A phase 3, randomized controlled trial of nirogacestat versus placebo for progressing desmoid tumors (DT). Sarcoma 2022; 33, 7: 1435-1436.
13. Demetri GD, Antonescu C, Bjerkheggen 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
14. Roohani S, Lisette M. Wiltink et al. Update on Dosing and Fractionation for Neoadjuvant Radiotherapy for Localized Soft Tissue Sarcoma. Current Treatment Options in Oncology 2024, 25:543–555.
15. 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.
16. 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.
17. Bonvalot S, Roland C, Raut C, et al. Histology-tailored multidisciplinary management of primary retroperitoneal sarcomas, Eur J Surg Oncol,2023,6, 1061-1067.
18. Rothermundt C, Andreou D, Blay JY et al. Controversies in the management of patients with soft tissue sarcoma: Recommendations of the Conference on State of Science in Sarcoma 2022. Eur J Cancer. 2023 Feb;180:158-179.
19. Modrá kniha České onkologické společnosti, verze 2024, dostupná na www.linkos.cz.

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.