

Sarkomy měkkých tkání – diagnostika a léčba

Adoptovaný doporučený postup ESMO-EURACAN z roku 2018 pro diagnostiku, léčbu a následnou péči u pacientů s měkkotkáňovými a viscerálními sarkomy

Adoptovaný doporučený postup ESMO-EURACAN z roku 2018 pro diagnostiku, léčbu a následnou péči u pacientů s gastrointestinálními stromálními tumory

Autoři: Prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D. (garant)
MUDr. Tomáš Tomáš, Ph.D.
MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D.
MUDr. D. Adámková Krákorová, Ph.D.
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.
MUDr. Andrej Ozaniak
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Martin Hunčovský, MPH (MSc), BSc, CertHE

Verze: 3.0
Datum: 06. 04. 2021

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-14-ČOS

Název: Sarkomy měkkých tkání – diagnostika a léčba

Kategorie/ typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C48-0	ZN – retroperitoneum
C48-1	ZN – určené části peritonea
C48-2	ZN – peritoneum NS
C48-8	ZN – léze přesahující měkké tkáně retroperitonea a peritonea
C49-0	ZN – pojivová a měkká tkáň hlavy, obličeje a krku
C49-1	ZN – pojivová a měkká tkáň horní končetiny včetně ramene
C49-2	ZN – pojivová a měkká tkáň dolní končetiny včetně boku
C49-3	ZN – pojivová a měkká tkáň hrudníku
C49-4	ZN – pojivová a měkká tkáň břicha
C49-5	ZN – pojivová a měkká tkáň pánve
C49-6	ZN – pojivová a měkká tkáň trupu NS
C49-8	ZN – léze přesahující pojivovou a měkkou tkáň
C49-9	ZN – pojivová a měkká tkáň NS
D48-0	Novotvar NNCH – kost a kloubní chrupavka
D48-1	Novotvar NNCH – pojivová a jiná měkká tkáň
D48-2	Novotvar NNCH – periferní nervy a autonomní nervová soustava
D48-3	Novotvar NNCH – retroperitoneum
D48-4	Novotvar NNCH – peritoneum
D48-5	Novotvar NNCH – kůže
D48-6	Novotvar NNCH – prs
D48-7	Novotvar NNCH – jiné určené lokalizace
D48-9	Nádory nejistého nebo neznámého chování NS

Klíčová slova (MeSH): min 5, max. 10

Sarkom, Desmoid, Agresivní fibromatóza, Retroperitoneum, GIST, Izolovaná končetinová perfuze, Ewingův sarkom, Dermatofibrosarcoma protuberans.

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	Prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D.	
Pracovní tým	MUDr. Tomáš Tomáš, Ph.D. MUDr. Kateřina Kopečková Ph.D. MUDr. D. Adámková Krákorová, Ph.D. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D. MUDr. Andrej Ozaniak Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.	
Metodik	Martin Hunčovský, MPH (MSc), BSc, CertHE	

Členové panelu:

Jméno	Specializace	Podpis
MUDr. Eva Drahokoupilová	Dětská hematologie a onkologie	
Prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, PhD.	Dětská onkologie	
MUDr. Miroslav Špaček, PhD.	Kardiovaskulární chirurgie	

Datum podání návrhu: 1. 1. 2019

Předpokládaný termín dokončení: 21. 01. 2020

Předpokládaný termín schválení MZ: 01. 03. 2020

Doporučený termín aktualizace: Prosinec 2022

Předložil garant (jméno, podpis): prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D.

Obsah

Základní informace o KDP	1
Východiska.....	4
Guideline (klinické) otázky/oblasti	13
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO	14
Vyhledávání existujících relevantních KDP.....	18
Kritické hodnocení existujících KDP	20
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP	21
Doporučení.....	26
Informace pro pacienty	63
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení	69
Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátcí ZP	71
Seznam použité literatury a zdrojů	73
Přílohy.....	85

Východiska

Sarkomy jsou zhoubné nádory pojivových tkání. Jde o heterogenní skupinu nádorů danou širokým spektrem histotypů s odlišným biologickým chováním i různorodou anatomickou lokalizací. Původem maligního klonu je mezenchymální buňka, která se za normálních okolností diferencuje ve svalovou nebo tukovou tkáň, vazivo, cévu, kost, chrupavku a další tkáň. Sarkomy tvoří více než 80 histologických subtypů.¹ Asi 75 % sarkomů představují měkkotkáňové sarkomy jako takové (soft tissue sarcoma, STS), 15 % sarkomů pak gastrointestinální stromální tumory (GIST) a asi 10 % všech sarkomů tvoří sarkomy kostí.

Sarkomy jako takové tvoří necelé 1 % všech zhoubných nádorů u dospělých a asi 15 % malignit v dětském věku. Jen v samotných Spojených státech bylo v roce 2018 diagnostikováno více než 13 tisíc sarkomů měkkých tkání a více než 5 tisíc pacientů své nemoci podlehl.² V zemích Evropské unie je ročně diagnostikováno 4–5 měkkotkáňových sarkomů (vyjma GIST) na 100 tisíc obyvatel.³ Nejčastěji se vyskytují špatně diferencované pleomorfní sarkomy, gastrointestinální stromální tumory, leiomyosarkomy a liposarkomy.

Sarkomy měkkých tkání patří mezi nádory vzácné, stojící dosud na okraji všeobecného zájmu. Jinak je však vnímají pacienti, kteří sarkomem onemocní. Jinak jsou také vnímány tam, kde jsou diagnostikovány a léčeny nejčastěji. Základem úspěšné léčby většiny z nich je kvalitní diagnostika, a především dobře naplánovaná a erudovaným operatérem provedená chirurgická léčba, a to na pracovištích, pro která tato diagnóza není raritní. Kvalita primárních léčebných postupů je pro další osud pacienta zásadní. Multidisciplinární přístup a důsledná mezioborová spolupráce v rámci diagnosticko-terapeutického procesu od samotného počátku je proto nezbytná, umožní individualizovat léčbu každému nemocnému.

Epidemiologie sarkomů měkkých tkání^{4,5}

Zhoubné nádory měkkých tkání představují přibližně **0,63 %** všech novotvarů (C00-C97, D00-D09, D37-D48) sledovaných v Národním onkologickém registru (NOR) a 1,01 % všech zhoubných novotvarů kromě jiných kožních (C00-C97 bez C44). Jejich **průměrná roční incidence** činila v posledním dostupném pětiletém období (2012–2016) **596 nově diagnostikovaných** onemocnění, shodně u mužů (5,63 na 100 000 mužů) i u žen (5,68 na 100 000 žen). Ročně je tato skupina onemocnění identifikována jako hlavní příčina úmrtí u 227 osob (2,16 úmrtí na 100 000 osob). Hodnota prevalence, tedy počet žijících osob s tímto onemocněním, dosáhla ke konci roku 2016 celkového počtu 4 886 (46,2 na 100 000 osob). Prevalence je však vyšší v populaci žen (49,5 na 100 000 žen) než v populaci mužů (42,9 na 100 000 mužů), viz tabulka 1 a obrázek 1. Celoživotní riziko vzniku tohoto onemocnění (hodnoceno do 79 let věku s ohledem na střední délku života v České republice) je 0,45 % (0,48 % u mužů a 0,43 % u žen). STS se vyskytují ve všech věkových skupinách, převažují však starší pacienti – střední věk nemocných je 64 let, 50 % pacientů je ve věku 52 až 74 let (tabulka 1). Přestože celková incidence je v populaci mužů i žen téměř shodná, lze ve věkových skupinách nad 65 let pozorovat vyšší incidenci těchto onemocnění u mužů (obrázek 2).

Tabulka 1. Přehled epidemiologie nádorů měkkých tkání v České republice

	Muži	Ženy	Celkem
Incidence (2012–2016)			
počet ročně	291	304	596
počet na 100 000 osob	5,63	5,68	5,66
Věk			
medián (25–75 % kvantil)	65 (52–73)	64 (52–74)	64 (52–74)
Mortalita (2012–2016)			
počet ročně	103	124	227
na 100 000 osob	1,99	2,32	2,16
Prevalence (k 31. 12. 2016)			
počet žijících osob s nádorem	2 226	2 660	4 886
počet na 100 000 osob	42,9	49,5	46,2
Kumulativní riziko onemocnění			
celoživotně do věku 79 let	0,48 %	0,43 %	0,45 %

I přes limitované možnosti detailního sledování STS v historických datech NOR lze hodnotit alespoň dlouhodobé epidemiologické trendy dané skupiny novotvarů jako celku. **Incidence** v populaci České republiky **od 90. let roste**, za posledních 10 let byl zaznamenán nárůst o 50,4 % na 5,9 nově diagnostikovaných onemocnění na 100 000 osob v roce 2016. Mírně pomalejší růst pozorujeme rovněž u mortality (nárůst o 28,9 % za posledních 10 let). V roce 2016 dosáhla počtu 2,2 zemřelých na zhoubné nádory měkkých tkání na 100 000 osob. Vyšší růst incidence proti mortalitě vede k výraznému nárůstu prevalence tohoto onemocnění, a to o 65,9 % za posledních 10 let (obrázek 1).

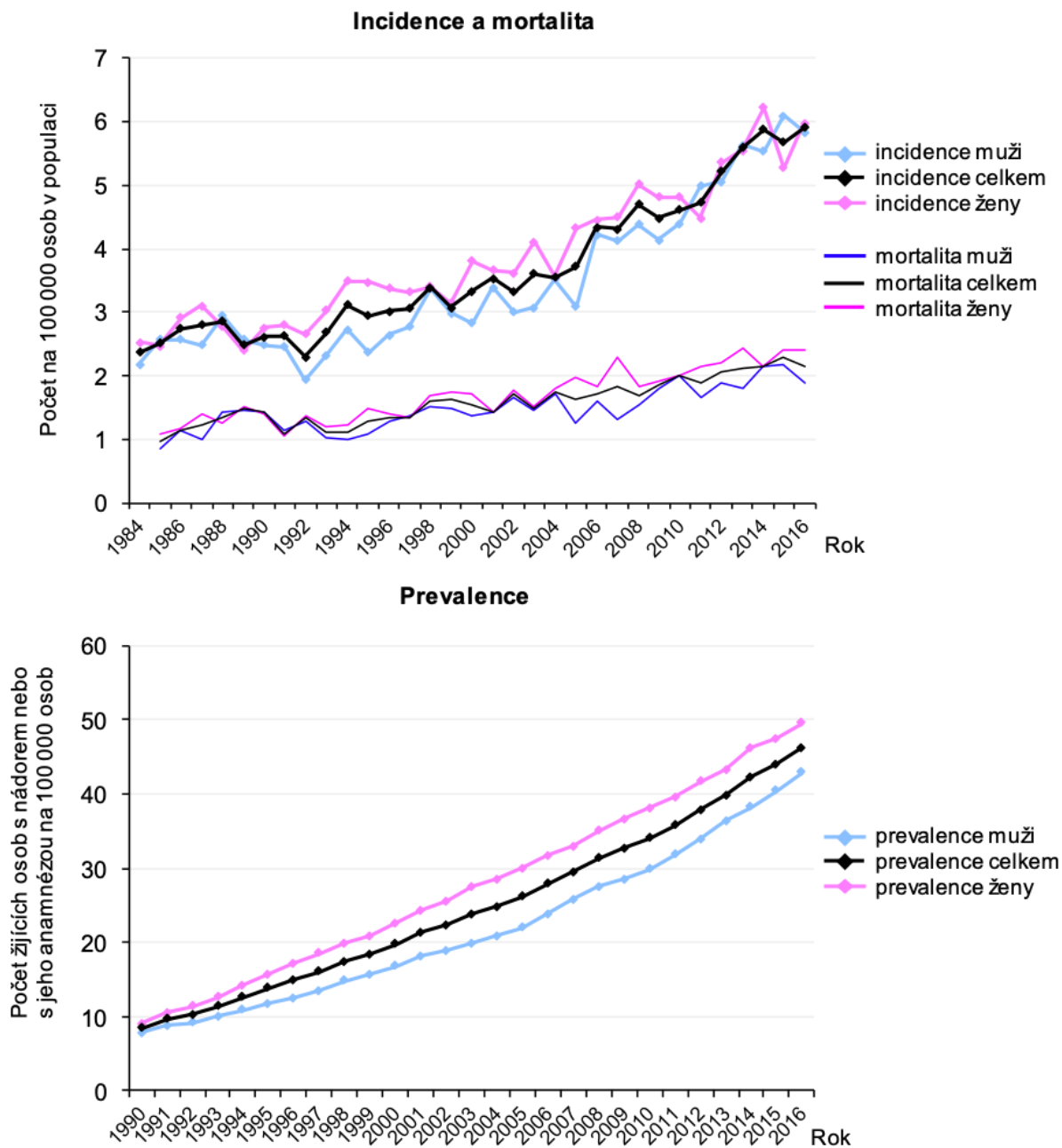
Obdobná incidence STS jako v české populaci byla zjištěna například v populaci Velké Británie⁶ v roce 2010: 5,26 nově diagnostikovaných onemocnění na 100 000 osob (5,42 na 100 000 mužů a 5,10 na 100 000 žen).

Detailní členění zhoubných nádorů měkkých tkání na jednotlivé typy určuje jejich mezinárodní klasifikace podle morfologie. Důležitá je ale také jejich lokalizace. V datech NOR je však určení lokalizace limitováno možnostmi klasifikací MKN a MKN-O (Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů a Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii), podle kterých je možné rozdělení do těchto základních skupin:

- hrudník, břicho, pánev, trup, mediastinum (61 %),
- končetiny, rameno, bok (23 %),

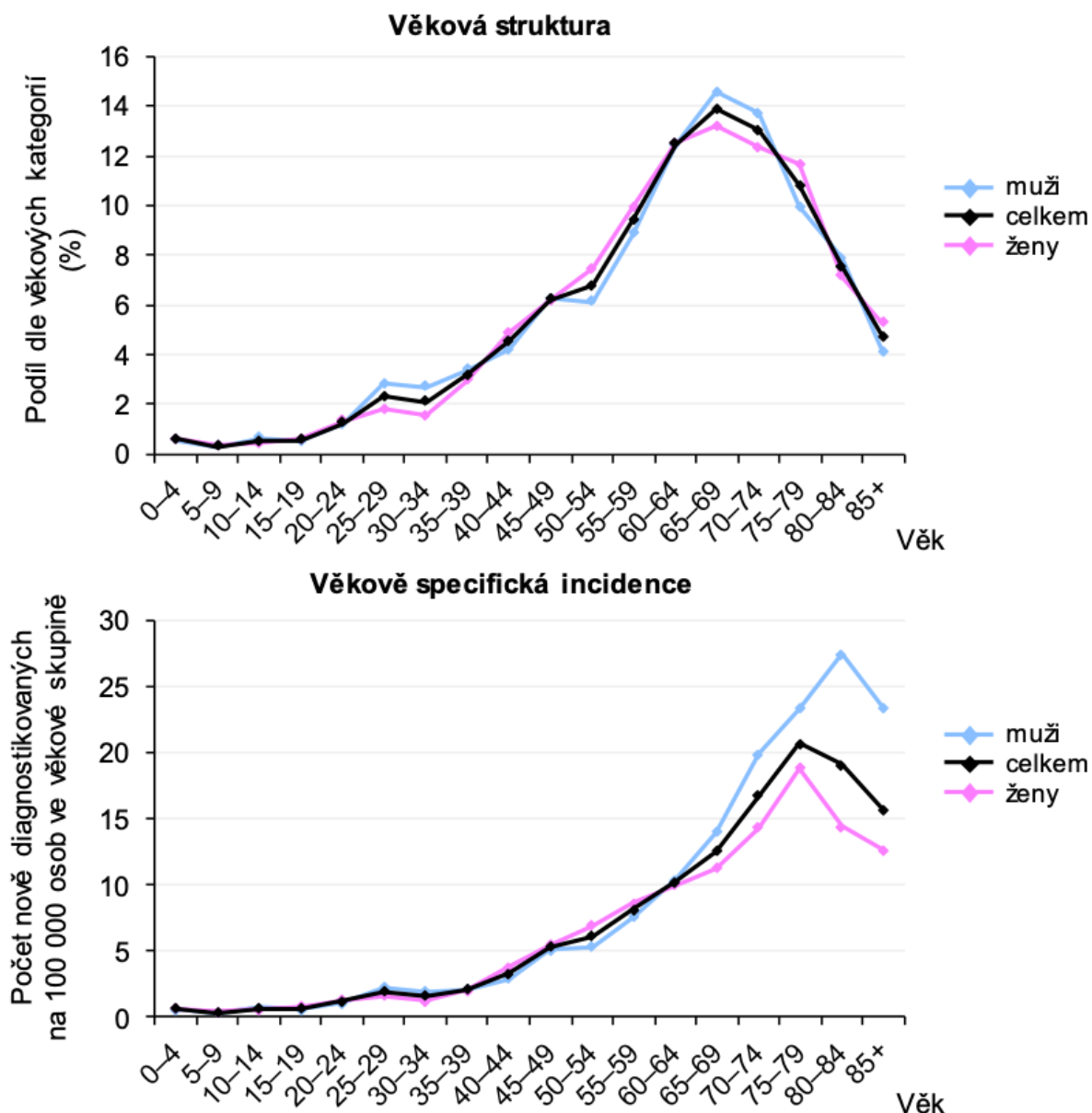
- hlava, obličej, krk (9 %),
- lokalizace přesahující měkké tkáně nebo není specifikováno (6 %).

Obrázek 1. Trendy epidemiologie zhoubných nádorů měkkých tkání v České republice.⁷



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

Obrázek 2. Věk pacientů se zhoubnými nádory měkkých tkání v letech 2012–2016.⁷

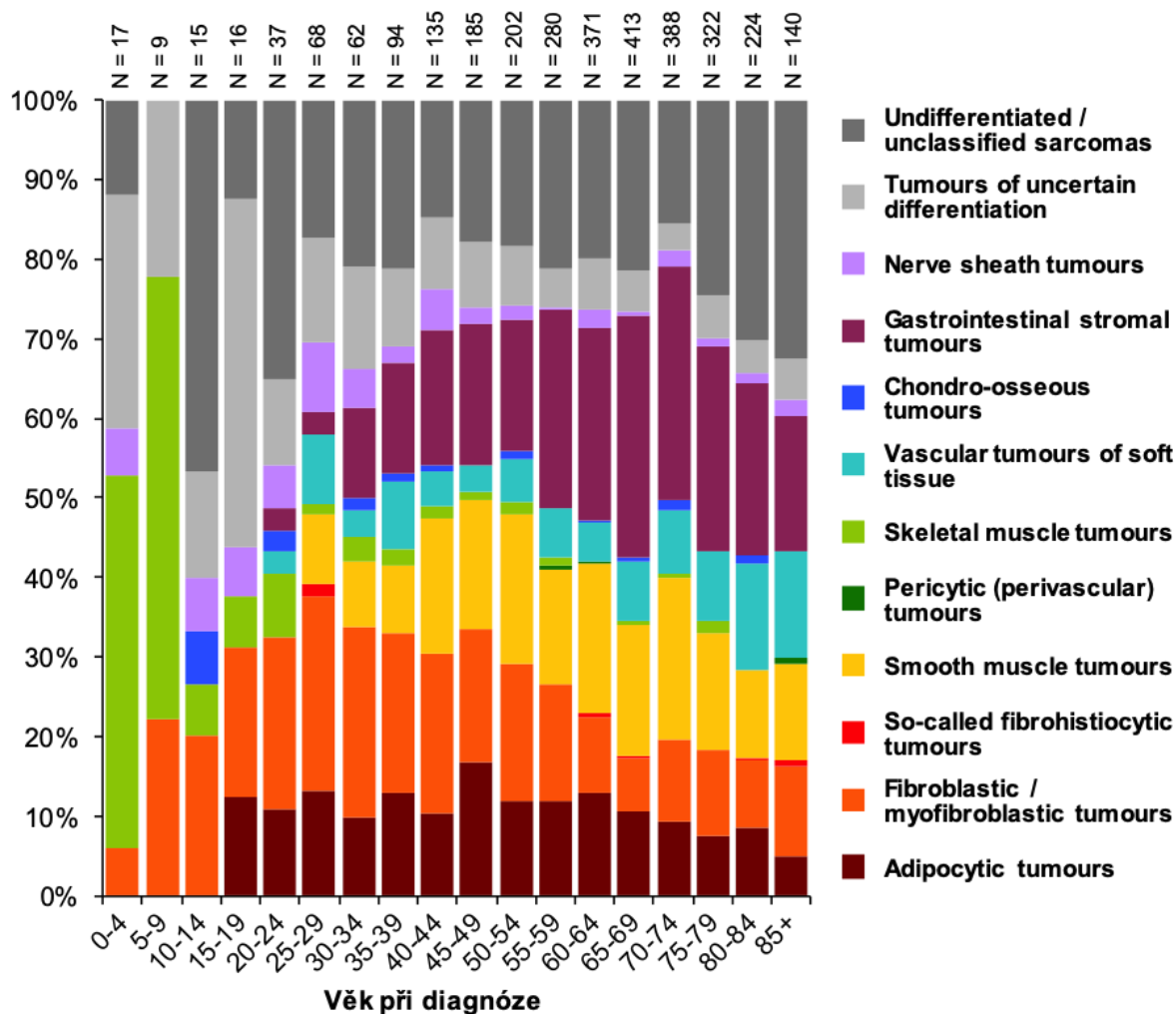


Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

Nejčastějším typem nádoru měkkých tkání jsou špatně diferencované sarkomy neisté geneze (NOS) a gastrointestinální stromální nádory (21, resp. 22 %), dále nádory z buněk hladké svaloviny – leiomyosarkomy (15 %), nádory z fibrózní tkáně (13 %) a sarkomy tukové geneze – liposarkomy (11 %). Zastoupení jednotlivých typů STS je však odlišné v různých věkových skupinách. Typickými nádory dětského věku jsou rhabdomyosarkomy, naopak po 30. roce věku pozorujeme nárůst podílu gastrointestinálních stromálních nádorů a nádorů z buněk hladké svaloviny (obrázek 3).

Obdobné zastoupení typů nádorů měkkých tkání jako v české populaci bylo zaznamenáno například v populaci Velké Británie v letech 2008–2010,⁶ nejčastějšími typy byly leiomyosarkomy (18,5 %), nádory z fibrózní tkáně (14,1 %) a liposarkomy (13,4 %).

Obrázek 3. Zastoupení zhoubných nádorů měkkých tkání podle věku (období 2012–2016).



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

Významným prognostickým faktorem STS je kromě morfologického typu také pokročilost a rozsah onemocnění, jejichž popis určuje u vybraných skupin TNM klasifikace zhoubných nádorů. Podle platných klasifikačních pravidel (vybrané morfologie ve vybraných lokalizacích) je však za období 2012–2016 možné určit stádium pouze u 39 % ze všech zhoubných nádorů měkkých tkání identifikovaných v této analýze. Zastoupení stádií u zhoubných nádorů, pro které podle údajů uvedených v NOR o morfologii a topografii platí TNM klasifikace, je uvedeno v tabulce 2. Z výsledků vyplývá, že v datech NOR se u této skupiny nádorů stále vyskytuje vysoký podíl záznamů bez uvedeného stádia.

Tabulka 2. Zastoupení stádií u zhoubných nádorů měkkých tkání s definovanou TNM klasifikací v období 2012–2016.⁷

	Nádory měkkých tkání N = 710	Gastrointestinální stromální tumor¹ N = 351
Stadium 1	276 (38,9 %)	61 (17,4 %)
Stadium 2	68 (9,6 %)	22 (6,3 %)
Stadium 3	112 (15,8 %)	50 (14,2 %)
Stadium 4	112 (15,8 %)	63 (17,9 %)
Stadium neuvedeno z objektivních důvodů²	28 (3,9 %)	18 (5,1 %)
Stadium neuvedeno – neúplný záznam	114 (16,1 %)	137 (39,0 %)

Přežití pacientů se zhoubnými nádory měkkých tkání

Data NOR umožňují kvantifikaci přežití dosahovaného u onkologických pacientů, a to jednak celkově a dále v členění dle morfologických typů a klinických stádií zhoubných nádorů, nebo ve vazbě na aplikovanou protinádorovou léčbu. Morfologický typ zhoubných nádorů měkkých tkání je známým a významným prognostickým faktorem. S ohledem na nízké počty pacientů s jednotlivými subtypy STS je však provedení detailní analýzy z dat NOR limitováno. Hodnocení přežití je možné provést pouze pro vybrané čtenější typy těchto onemocnění, a to až od roku 2005, s ohledem na možnosti identifikace typů sarkomů v datech NOR (tabulka 3). Pozitivním výsledkem je dokumentovaný **významný nárůst 5letého relativního přežití během posledních 15 let u skupiny gastrointestinálních stromálních**

¹ Do analýzy jsou zahrnuty pouze novotvary určené jako maligní.

² Objektivními důvody jsou zjištění nádoru při pitvě, časné úmrtí pacienta, kontraindikace nezbytných vyšetření a léčby nebo odmítnutí léčby pacientem.

nádorů. Avšak hodnotíme-li **zhoubné nádory měkkých tkání jako celek**, pak mezi srovnávanými obdobími 2000–2009 a 2010–2015 nepozorujeme **žádnou významnou změnu v 5letém relativním přežití** (tabulka 3). Na tomto faktu se vysoce pravděpodobně částečně podílí rostoucí podíl nediferencovaných/neklasifikovaných sarkomů v letech 2010–2015 proti období 2005–2009 (22 % vs. 18 %), neboť tato skupina sarkomů vykazuje druhé nejnížší hodnoty přežití ze všech identifikovaných typů (pozorované přežití po 5 letech je pouze 32 %).

Tabulka 3. Analýza **5letého relativního přežití** pacientů se zhoubnými nádory měkkých tkání ve srovnání období.⁷

Typ podle WHO klasifikace 2013	Všichni pacienti	
	2005–2009 ³	2010–2015 ⁴
Zhoubné nádory měkkých tkání celkem	57,3 (54,6–59,8)	56,1 (53,8–58,3)
Fibroblastic/myofibroblastic tumours	76,6 (70,1–81,9)	79,5 (73,8–84,0)
Gastrointestinal stromal tumours⁵	67,7 (59,5–74,6)	74,8 (68,0–80,3)
Adipocytic tumours	69,2 (61,4–75,7)	73,2 (66,1–79,0)
Smooth muscle tumours	51,7 (46,2–56,9)	51,9 (46,8–56,7)

Přežití pacientů se zhoubnými nádory měkkých tkání zásadně ovlivňuje **včasné** poskytnutí potřebné protinádorové léčby. Dle záznamů NOR je **trend podílu protinádorově léčených** pacientů setrvale **rostoucí**, od roku 2005 vzrostl podíl léčených pacientů z 86,5 % na 89,5 % v roce 2016. **U léčených pacientů** se zhoubnými nádory měkkých tkání je za období 2005–2016 pozorován medián celkového přežití **81,1 měsíců**, u **neléčených** pacientů pouze **1,2 měsíce**. U podskupiny pacientů s liposarkomy je to 108,0 vs. 1,4 měsíců; u fibroblastických/myofibroblastických sarkomů medián přežití léčených pacientů nebyl dosažen, u neléčených činil 0,5 měsíce; u leiomyosarkomu 63,4 vs. 3,1 měsíců a u pacientů s maligním gastrointestinálním stromálním tumorem 115,0 vs. 1,6 měsíců. Jako nejčastější důvod neposkytnutí léčby je v datech NOR uváděno časná úmrtí pacienta a z toho plynoucí nedostatek času pro zahájení léčby či potvrzení diagnózy novotvaru (53 % neléčených pacientů), dále rozsah či

³ Analýza kohorty

⁴ Analýza periody

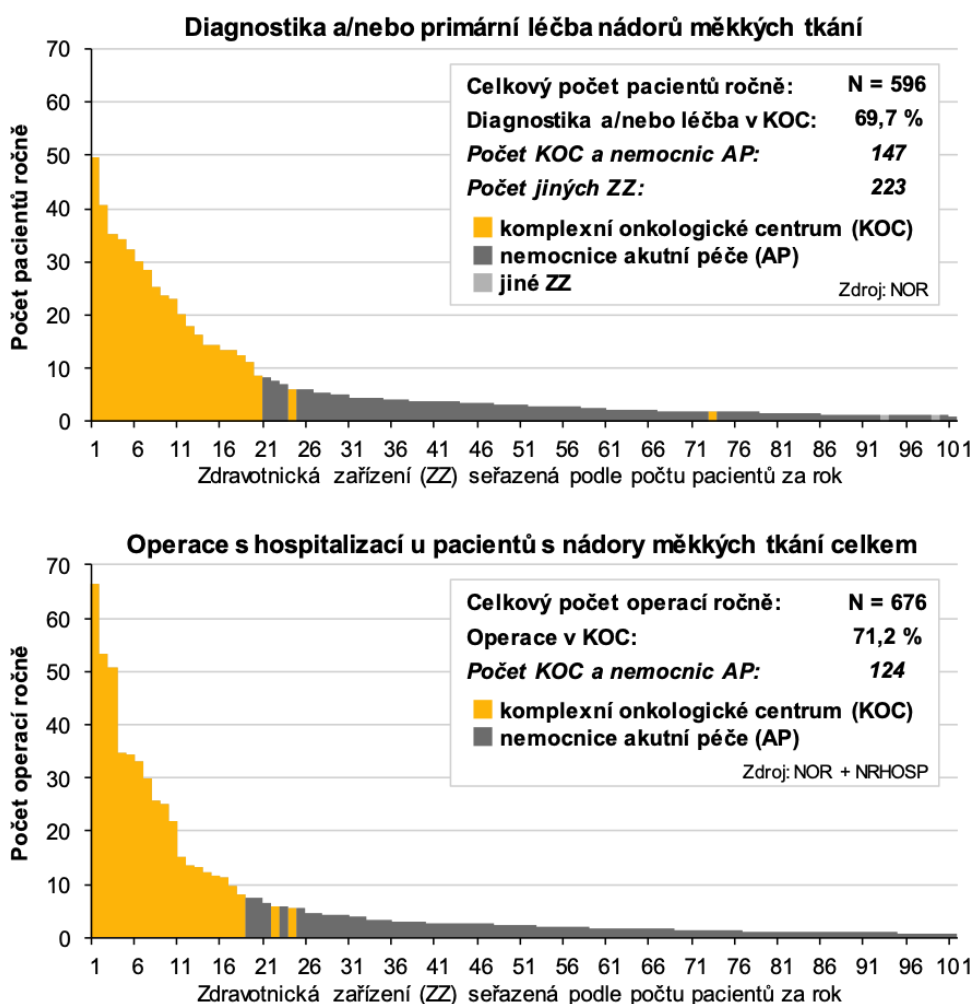
⁵ Do analýzy jsou zahrnuty pouze novotvary určené jako maligní

generalizace onemocnění (20 %), odmítnutí léčby pacientem (5 %). U 18 % záznamů neléčených pacientů není důvod neposkytnutí léčby znám nebo není uveden.

Diagnostika a léčba pacientů s nádory měkkých tkání

Jak ukazují analýzy údajů z dat NOR za období 2012–2016, kdy bylo zjištěno průměrně 596 nových pacientů ročně (obrázek č.4), **na diagnostice a/nebo primární léčbě se podílelo celkem 147 nemocnic akutní péče a dalších 223 jiných zdravotnických zařízení**, přičemž **70 %** pacientů se dostalo do péče v komplexních onkologických centrech (KOC). Analýza dalších zdrojů dat (data Národního registru hospitalizovaných – NRHOSP) ukazuje, že celkový počet operací s hospitalizací u pacientů s nádory měkkých tkání byl v letech 2012–2016 průměrně 676 ročně, z čehož **71 % operací proběhlo v KOC**, a operace jako takové byly provedeny celkem ve **124 nemocnicích** akutní péče.

Obrázek 4. Zdravotnická zařízení (ZZ) diagnostiky a léčby nádorů měkkých tkání v České republice (období 2012–2016).⁷



Závěr

Incidence sarkomů kontinuálně stoupá, výsledky léčby však na rozdíl od jiných nádorů v posledních 15–20 letech stagnují. Třetina pacientů je stále léčena na pracovištích mimo Komplexní onkologická centra. Navíc značná část pacientů se dostává do KOC až po léčbě na jiných pracovištích. Jedinou cestou

ke zlepšení léčebných výsledků je kvalifikovaná péče o nemocné, a to již od prvního podezření na tuto raritní diagnózu. Tam, kde je organizační i personální zázemí napříč odbornostmi, důsledná mezioborová spolupráce, kde jsou možnosti a vůle tuto problematiku komplexně řešit i rozvíjet, a to včetně napojení na zahraniční pracoviště i v návaznosti na hodnocení vlastních výsledků.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

1. Organizace péče o pacienty se sarkomy měkkých tkání
2. Diagnostika
3. Terapie lokalizovaných, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů
4. Terapie lokalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů
5. Terapie pokročilých/generalizovaných, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů
6. Terapie pokročilých/generalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů
7. Terapie recidivujících, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů
8. Terapie retroperitoneálních sarkomů
9. Terapie GISTů
10. Terapie sarkomů „dětského věku“
11. Terapie desmoidů (agresivní fibromatózy)
12. Následná péče/dispensarizace

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

1. Organizace péče o pacienty se sarkomy měkkých tkání

- P: Pacienti s podezřením na onemocnění způsobené sarkomem měkké tkáně
- I: Pracoviště pravidelně se zabývající problematikou měkkotkáňových nádorů pro indikaci léčby, volbu primárního léčebného postupu, rozsah chirurgické resekce, indikaci adjuvantní terapie na základě multidisciplinárního teamu (chirurg, onkolog, radiační onkolog, radiolog, patolog).
- C: Pracoviště bez erudice v oblasti měkkotkáňových tumorů s nemožností multidisciplinárního posouzení problematiky.
- O: Zajištění optimálního terapeutického postupu, prodloužení disease-free intervalu, zvýšení celkové délky přežívání, snížení počtu neradikálních výkonů, snížení morbidit a mortality.

2. Diagnostika

- P: Jedinci s nejasnou povrchovou rezistencí velikosti nad 5 cm a jedinci s rezistencí uloženou v hloubce měkkých tkání bez ohledu na velikost
- I: Diagnostické schéma – dostatečné grafické znázornění (CT, MR), biopsie
- C: CT nebo MR, nedostatečné grafické znázornění, neprovedení biopsie
- O: Histologie a následně naplánování optimálního terapeutického postupu

3. Terapie lokalizovaných, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

- P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným, lokálně operabilním sarkomem, bez jasné generalizace
- I: Primární chirurgická R0 resekce s adekvátním lemem zdravé tkáně, zvážení indikace radioterapie ev. chemoterapie v adjuvantním podání
- C: Nedostatečně radikální výkon
- O: Snížení rizika lokální recidivy, zvýšení celkového přežití, snížení morbidit a mortality

4. Terapie lokalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

- P: Terapie lokalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů
- I: Indikace vhodné neoadjuvantní terapie za účelem zmenšení objemu tumoru nebo plánované R1 resekce, v 2. době pokus o R0/R1 resekci s adekvátně provedeným chirurgickým výkonem, zvážení adjuvantní léčby
- C: Primární neradikální chirurgické resekce
- O: Snížení rizika lokální recidivy, zvýšení celkového přežití, snížení morbidit a mortality

5. Terapie pokročilých/generalizovaných, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

- P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným, lokálně operabilním sarkomem, s generalizací
- I:
- Izolované, operabilní plicní metastázy bez extrapulmonálního metastatického postižení: chirurgická resekce, zvážení adjuvantní chemoterapie
 - Izolované, inoperabilní plicní metastázy nebo extrapulmonální metastatické postižení: paliativní systémová terapie, ve druhé linii řízená histologií, zařazení do klinických studií
- C: Inadekvátní chirurgické výkony, jiné než doporučení onkologické postupy
- O: Proloužení života, uspokojivá kvalita života, snaha o částečnou odpověď nebo stabilizaci nemoci

6. Terapie pokročilých/generalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

- P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným, lokálně inoperabilním sarkomem s generalizací
- I: Paliativní systémová terapie, ve druhé linii řízená histologií, paliativní radioterapie, zařazení do klinických studií
- C: Inadekvátní chirurgické výkony, jiné než doporučené onkologické postupy
- O: Snaha o částečnou odpověď nebo alespoň stabilizaci nemoci při uspokojivé kvalitě života

7. Terapie recidivujících, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

- P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným, recidivujícím, lokálně operabilním sarkomem
- I: Adekvátní chirurgická R0 resekce s lemem zdravé tkáně, role radioterapie
- C: Nedostatečně chirurgicky radikální výkony, neadekvátní terapeutické postupy
- O: Snížení rizika lokální recidivy, zvýšení celkového přežití, snížení morbidity a mortality

8. Terapie retroperitoneálních sarkomů

- P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným sarkomem retroperitonea
- I: Primární chirurgická R0 resekce s adekvátním lemem zdravé tkáně na podkladě histologické skladby tumoru, zvážení radioterapie
- C: Neradikální chirurgický výkon
- O: Snížení rizika lokální recidivy, zvýšení celkového přežití, snížení morbidity a mortality

9. Terapie GISTů

P: Všichni pacienti se suspektním/histologicky verifikovaným GISTem

I:

- a) Lokalizovaný GIST chirurgicky radikálně resekabilní bez nutnosti mutilujícího výkonu: adekvátní chirurgický výkon, adjuvantní léčba imatinibem u Kit pozitivního GIST s vysokým rizikem relapsu
- b) Lokalizovaný GIST chirurgicky radikálně resekabilní za cenu mutilujícího výkonu: u senzitivních mutací neoadjuvantní terapie imatinibem, v 2. době adekvátní chirurgický výkon
- c) Pokročilý/metastatický GIST: vyhledání senzitivních mutací s adekvátní neoadjuvantní terapií, cílem je zmenšení nádorové masy, poté pokus o radikální resekci nebo o paliativní debulking, systémová terapie do progresu onemocnění

C: Jiné než výše popsané postupy

O: Zvýšení celkového přežívání, snížení rizika lokální recidivy, prodloužení bezpříznakového období nebo stabilizace nemoci, snížení morbidit a mortality

10. Terapie sarkomů „dětského věku“

P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným sarkomem měkkých tkání do věku 18 let

I:

- a) Adekvátní neoadjuvantní chemoterapie u rabdomyosarkomu a skupiny non-rabdomyosarkomů
- b) Dostatečně radikální chirurgický výkon
- c) Adekvátní radioterapie vzhledem k věku pacienta
- d) Adekvátní adjuvantní terapie u rabdomyosarkomu a non-rabdomyosarkomů

C: Neprovedení biopsie tumoru, dle histologie: nepodání chemoterapie/radioterapie, neadekvátní chirurgický výkon

O: Zvýšení přežití bez známek onemocnění, zvýšení celkového přežití, snížení rizika recidivy onemocnění, snížení morbidit a mortality, snížení rizika pozdních následků léčby

11. Terapie desmoidů (agresivní fibromatózy)

P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným desmoidem (agresivní fibromatózou)

I: Kontrolní MR za 3 měsíce, následně wait-and-see nebo primární intervence dle dynamiky růstu a lokalizace. Primární terapie dle principu od nejméně invazivní po nejinvazivnější přístup

C: Primární chirurgická resekce, neadekvátní terapie

O: Prevence nepotřebné terapie, prevence chirurgických resekcí zhoršujících kvalitu života

12. Následná péče/dispensarizace

P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným sarkomem

I:

a) Intraabdominální a retroperitoneální sarkomy:

i) Intermediate/high-grade sarkomy:

- < 3 roky – CT břicha a malé pánve a RTG plic á 3–4 měsíce
- 3–5 let – CT břicha a malé pánve a RTG plic á 6 měsíců
- 5 let – CT břicha a malé pánve a RTG plic á 12 měsíců

ii) Low-grade sarkomy:

- < 3–5 roky – CT břicha a malé pánve á 6 měsíců, RTG plic á 12 měsíců
- > 3–5 let – CT břicha a malé pánve a plic á 12 měsíců

b) Sarkomy trupu:

i) Intermediate/high-grade sarkomy:

- < 3 roky – MR trupu a RTG plic á 3–4 měsíce, CT plic ročně
- 3–5 let – MR trupu a RTG plic á 6 měsíců
- 5 let – MR trupu a RTG plic á 12 měsíců

ii) Low-grade sarkomy:

- < 3–5 roky – MR trupu á 6 měsíců, RTG plic á 12 měsíců
- 3–5 let – MR trupu a RTG plic á 12 měsíců

c) Končetinové sarkomy:

i) Intermediate/high-grade sarkomy:

- < 3 roky – MR končetiny a RTG plic á 3–4 měsíce, CT plic ročně
- 3–5 let – MR končetiny a RTG plic á 6 měsíců
- 5 let – MR končetiny a RTG plic á 12 měsíců

ii) Low-grade sarkomy:

- < 3–5 roky – MR končetiny á 6 měsíců, RTG plic á 12 měsíců
- 3–5 let – MR končetiny a RTG plic á 12 měsíců

C: Jiné než výše uvedené schéma dispensarizace

O: Časný záchyt lokální recidivy nebo vzdálené metastázy v kurabilní fázi, rychlejší možnost terapeutické intervence

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer – Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR:Standards, Options et Recommandations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

Výsledek vyhledávání

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)
→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE⁸

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*
→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*
→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*
→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*
→ tvorba nového KDP

** Proveďte se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

Vyhledávací strategií byly nalezeny KDP Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) – Evropské referenční sítě pro vzácné rakoviny se solidními nádory u dospělých (EURACAN).

Obě odborné společnosti jsou světovými lídry v oblasti sarkomů měkkých tkání. ESMO byla založena v roce 1975 a je aktuálně hlavní světovou organizací pro klinickou onkologii, která sdružuje 25,000 členů ze 150 zemí celého světa. EURACAN je součástí Evropské referenční sítě, která poskytuje platformu pro poskytovatele zdravotní péče za účelem sdílení informací a zdrojů pro léčbu vzácných onemocnění. Velkou výhodou pro tato konkrétní doporučení je i to, že 2 členky pracovního týmu se podílely na tvorbě ESMO KDP.

Kritické hodnocení existujících KDP

Hodnocení kvality:

Klinické doporučené postupy „2018 Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“⁹, „2018 Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“¹⁰ byly hodnoceny třemi hodnotiteli, kliniky a metodikem nástrojem AGREE II. Celkově byly hodnocené klinické doporučené postupy doporučeny k používání v praxi a jsou vhodné k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Hodnocení aktuálnosti:

Obě KDP a jejich doporučení jsou aktuální. Jejich aktualizaci lze očekávat v roce 2023.

Hodnocení obsahu:

Obsah všech KDP je relevantní v celém rozsahu.

Hodnocení vědecké validity:

Obě KDP byly obecně hodnoceny jako vědecky validní. Shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními je v kontextu daných KDP vysoká.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:

Doporučené obou KDP byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví (viz Příloha C).

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Oba adoptované klinické doporučené postupy následují adaptovanou metodiku od Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System (IDS), která vychází z metodiky GRADE a má s určitými nuancemi podobné charakteristiky jako metodika GRADE Working Group, ze které vychází Česká národní metodika tvorby KDP. Celá metodika ESMO-EURACAN guidelineů je sdruženě popsána zde <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>

IDS doporučení klasifikují úrovně důkazů na:

Úroveň I – Data pocházejí z nejméně jedné kvalitní randomizované kontrolované studie s dobrou metodologickou kvalitou (nepatrná možnost pro zkreslení) nebo systematických review s meta-analýzami randomizovaných studií bez heterogenity.

Úroveň II – Data pocházejí z jedné randomizované kontrolované studie nebo z větších randomizovaných studií s předpokladem zkreslení (tedy s nižší metodologickou kvalitou), či meta-analýzy těchto studií či studie s prokázanou heterogenitou.

Úroveň III – Prospektivní kohortové studie.

Úroveň IV – Retrospektivní kohortové studie, studie případů a kontrol.

Úroveň V – Studie bez kontrolní skupiny, kazuistiky, shoda názorů odborníků a/nebo malé studie.

GRADE metodika klasifikuje úrovně důkazů, nejenom podle designů studií, ale podle pěti faktorů, které mohou hodnocení kvality důkazů snížit a třech faktorů, které je mohou zvýšit, viz tabulka 4.

Tabulka 4. Hodnocení kvality vědeckého důkazu dle přístupu GRADE¹¹

1. Určení počáteční úroveň spolehlivosti		2. Posouzení snížení či zvýšení stupně spolehlivosti		3. Finální úroveň spolehlivosti
Design studie	Prvotní spolehlivost odhadu účinku	Důvody pro snížení či zvýšení stupně kvality vědeckého důkazu		Spolehlivost odhadu účinku na základě těchto posouzení
Randomizované kontrolované studie	Vysoká spolehlivost	Snižující faktory	Zvyšující faktory	Vysoký ⊕⊕⊕⊕
Observační studie	Nízká spolehlivost	Riziko zkreslení výsledků Nekonzistence Nepřímost Nepřesnost Publikační zkreslení	Velký rozsah účinnosti Gradient dávky a odezvy Věrohodné matoucí faktory: - by snižovaly prokázanou účinnost, - by naznačovaly falešnou účinnost, v případě, že nebyla žádná účinnost zjištěna.	Střední ⊕⊕⊕⊖ Nízký ⊕⊕⊖⊖ Velmi nízký ⊕⊖⊖⊖

Na základě posouzení stupně spolehlivosti stanoví úroveň kvality vědeckých důkazů, viz Tabulka 5.

Tabulka 5. Úroveň kvality vědeckých důkazů dle GRADE

Stupeň/Úroveň	Definice
Vysoká (High)	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
Střední (Moderate)	Další výzkum pravděpodobně může mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
Nízká (Low)	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a pravděpodobně změní odhad.
Velmi nízká (Very low)	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .

Při srovnání a zjednodušení obou metodik, bychom mohli s jistou rezervou a přijatelnou mírou rizika zkreslení říct, že:

IDS úroveň 1–2 do jisté míry odpovídá vysoké ⊕⊕⊕⊕ úrovni dle GRADE.

IDS úroveň 3–4 do jisté míry odpovídá střední ⊕⊕⊕⊖ a nízké úrovni ⊕⊕⊖⊖ dle GRADE.





IDS úroveň 5 do jisté míry odpovídá velmi nízké ⊕⊖⊖⊖ úrovni dle GRADE.

Síla doporučení a formulace doporučení u IDS je znázorněna v tabulce 6.

Tabulka 6a. Síla a formulace doporučení IDS

Třída A	Existují silné důkazy pro efektivnost se značným klinickým přínosem, <u>silné doporučení udělat</u>
Třída B	Existují silné, či středně silné důkazy pro efektivnost; nepatrný klinický přínos; <u>obecně doporučeno udělat</u>
Třída C	Nedostatek důkazů pro efektivnost, přínos intervence nepřevažuje rizika či nevýhody s ní spojené (vedlejší účinky, finanční náklady apod.); <u>může být zváženo</u>
Třída D	Středně silné důkazy proti efektivnosti či naopak pro nepříznivé důsledky pro zdraví, <u>obecně doporučeno nedělat</u>
Třída E	Silné důkazy proti efektivnosti či naopak pro nepříznivé důsledky pro zdraví, <u>doporučeno nikdy nedělat</u>

Síla a formulace doporučení GRADE:

	Silné doporučení PRO	(doporučeno udělat)	⊕⊕⊕⊕
	Slabé doporučení PRO	(navrženo udělat)	⊕⊕⊕⊖
	Slabé doporučení PROTI	(navrženo nedělat)	⊕⊕⊖⊖
	Silné doporučení PROTI	(doporučeno nedělat)	⊕⊖⊖⊖

Při srovnání a zjednodušení obou metodik, bychom mohli s jistou rezervou a přijatelnou mírou rizika zkreslení transformovat IDS a GRADE doporučení následovně:

Tabulka 6b. Transformace síly doporučení ISD – GRADE.

ISD / ESMO-EURACAN		GRADE	
Třída doporučení	Formulace ESMO	Síla doporučení	Symbol
Třída A	Silné doporučení udělat	Silné doporučení PRO	↑↑
Třída B	Obecně doporučeno udělat	Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?
Třída C	Může být zváženo	Bez doporučení	?
Třída D	Obecně doporučeno nedělat	Slabé/podmíněné PROTI	↓?
Třída E	Není doporučeno	Silné doporučení PROTI	↓↓

Tabulka 6c. Transformace úrovně důkazů ISD – GRADE.

ESMO- EURACAN	GRADE		
	Úroveň důkazu	Jistota důkazu	Symbol
Úroveň I	⊕⊕⊕⊕	Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
Úroveň II			
Úroveň III	⊕⊕⊕⊖	Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
Úroveň IV	⊕⊕⊖⊖	Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
Úroveň V	⊕⊖⊖⊖	Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .

Formulace a třídy vědeckých důkazů zůstávají v této verzi podle originálního ESMO-EURACAN doporučení v nezměněné podobě.

Autorský tým se rozhodl o PŘIJETÍ všech doporučení z obou 2 adoptovaných doporučených postupů v nezměněné podobě.

Konsensuální stanoviska

Kapitola číslo 1 (Organizace péče o pacienty se sarkomy měkkých tkání), kapitola číslo 8 (Terapie retroperitoneálních sarkomů), kapitola číslo 10 (Terapie sarkomů dětského věku) a kapitola číslo 11 (Terapie desmoidů) jsou konsensuálními stanovisky pracovního týmu, které jsou, v tomto pořadí, podloženy doporučením ECCO essential requirements for quality cancer care,¹² Trans-Atlantic RPS Working Group,¹³ léčebnými protokoly EpSSG,¹⁴ a studií pro terapii desmoidů.^{15,16}

Část doporučení pro praxi a část doporučení pro zdravotní politiku vycházejí z konsensu pracovního týmu KDP STS, který je založen na závěrech Evropské onkologické organizace¹² a který je také přímo, či nepřímo informován studii v adoptovaných doporučených postupech, jež byly vyhotoveny ve spolupráci mezi Evropskou společností pro klinickou onkologii (ESMO) a Evropskou referenční sítí pro vzácné nádory se solidními nádory u dospělých (EURACAN).

Stanoviska, u nichž bylo posouzení založeno na konsensu skupiny odborníků připravujících tyto doporučené postupy (garant s pracovním týmem), byla označena jako expertní konsensus (EK). Pro EK nebylo provedeno systematické review. Doporučení založená na EK nepoužívají symboly ani písmena, které by představovala sílu doporučení a kvalitu důkazů. Síla doporučení vychází výhradně ze slovní formulace [**je doporučeno / navrženo / mohlo by se**]. Síla konsensu pracovního týmu je uvedena v tabulce 7 a ve všech případech činila 100 % (silný konsensus). Tam, kde však bylo možné uvést původní hodnocení důkazů, ze kterých se vychází, byly tyto informace ponechány.

Tabulka 7. Síla konsensu pracovního týmu

Síla konsensu	Procentuální souhlas
Silný konsensus	> 95 % oprávněných hlasujících
Konsensus	> 75-95 % oprávněných hlasujících
Většinový souhlas	> 50-75 % oprávněných hlasujících
Neshoda	< 50 % oprávněných hlasujících

V průběhu tvorby KDP byla mírně pozměněna metodika a vytváření jednotlivých doporučení na základě konsensuálního stanoviska bylo nahrazeno tvorbou doporučení na základě expertních důkazů. Tento přístup má opodstatnění v případech, kdy nejsou důkazy publikovány, jsou omezené zdroje, či se např. jedná o vzácná onemocnění, která je třeba zasadit do kontextu¹⁷. Pod takovou problematiku spadají právě sarkomy měkkých tkání. Pro zachování kontinuity postupu a transparentnost byly v KDP ponechány již vypracované konsensy. Ty jsou však doplněny o upřesňující expertní důkazy. Při doplňujícím procesu nedošlo ke změnám v doporučení.

Metodika epidemiologické analýzy:

Epidemiologická analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou shromažďována v rámci Národního onkologického registru (NOR)⁷ od roku 1977.

Sledování nově diagnostikovaných novotvarů v NOR je legislativně ukotveno a je nedílnou součástí komplexní onkologické péče. Identifikace novotvarů v datech NOR se řídí mezinárodními doporučeními a klasifikacemi, pro detailní popis novotvaru jsou používány údaje o diagnóze podle Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN) a dále údaje o morfologii a topografii novotvaru podle Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii (MKN-O).

NOR představuje jedinečný dlouhodobý zdroj populačních dat o epidemiologii novotvarů. Jeho využití však v některých případech může být limitováno tím, jaká vydání či revize jednotlivých klasifikačních systémů byla používána v době stanovení diagnózy onemocnění.

Sarkomy měkkých tkání (STS) představují heterogenní skupinu méně četných malignit a jejich aktuální definice a členění je určeno Klasifikací nádorů měkkých tkání a kostí z roku 2013 vydanou Světovou zdravotnickou organizací,¹ ve které jsou používány některé morfologické kódy, které jsou zaznamenávány v datech NOR až od roku 2005 po zavedení 3. vydání MKN-O (např. gastrointestinální stromální tumory).

Pro detailní hodnocení epidemiologie nádorů měkkých tkání podle jejich aktuální klasifikace jsme tedy v České republice limitováni obdobím od roku 2005 do současnosti. Vzhledem k tomu, že nezhoubné novotvary nejsou v NOR sledovány v plném rozsahu, jsou ve výše uvedené kapitole (Východiska) analýzy STS z dat NOR zaměřeny pouze na zhoubné novotvary s výjimkou gastrointestinálních stromálních tumorů, u kterých jsou, s ohledem na jejich maligní potenciál, zahrnuty také novotvary nezhoubné nebo nejistého chování.

Doporučení

1. Organizace péče o pacienty se sarkomy měkkých tkání

Tato část je založena na expertních důkazech členů pracovního týmu, které vycházejí z klinické praxe, spolupráce v mezinárodních skupinách pro léčbu sarkomů měkkých tkání (STS), a dále na důkazech pro kvalitní péči sumarizovaných v přehledu Evropské onkologické organizace (ECCO essential requirements for quality cancer care, Critical Reviews in Oncology/Hematology 110 (2017) 94–105).

Místo léčby	Úroveň	Třída
Je doporučeno, aby jakýkoli pacient s podezřením na onemocnění sarkomem měkké tkáně byl referován do Centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání (CLSMT) za účelem potvrzení diagnózy a léčby.	Expertní důkazy (Konsensus autorů KDP: silný konsenzus)	

1.1 Definice Centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání (CLSMT)

Vzhledem k raritnímu typu onemocnění sarkomů měkkých tkání a z dostupných důkazů pro průběžné zlepšování kvality péče je evropským trendem koncentrace pacientů s tímto typem nádoru na pracoviště pravidelně se zabývající problematikou měkkotkáňových nádorů. Tato referenční pracoviště (rovněž známa jako high-volume centra) působí jako základna pro multidisciplinární tým (chirurg/ortoped, onkolog, radiační onkolog, radiolog, patolog), který indikuje léčbu, volí primární léčebný postup, rozsah chirurgické resekce a indikuje adjuvantní terapie. V návaznosti na evropská doporučení^{12,18–20} a důkazy, které staví pacienta do centra dění a organizují péči z jeho úhlu pohledu (a nikoli dle zvyklostí daného zdravotnického systému), je doporučena koncentrace případů sarkomů měkkých tkání do referenčních pracovišť, a to nově zřízených center pro léčbu sarkomů měkkých tkání CLSMT, která budou vybrána ze stávající sítě Komplexních onkologických center (KOS) a která musí splňovat požadavky v následujících 5 oblastech:

1.1.1 Dostupnost péče a referování pacienta

Obvodní lékaři, chirurgové, ortopedi a onkologové mají mít možnost referovat pacienty s podezřením na sarkom měkké tkáně do vybraných center pro léčbu sarkomů měkkých tkání, která jsou selektována z existující sítě Komplexních onkologických center (KOS) ČR. Referenční centra (CLSMT) jsou tedy sekundární centralizací při definované síti KOS.

Základní požadavky:

- Maximální doba, kdy pacient musí být do Centra přijat, nesmí přesáhnout 14 dní.
- Maximální čas potřebný pro diagnostiku a staging činil 3 týdny a maximální čas do začátku léčby nepřekročil 6 týdnů.
- Centrum pro léčbu sarkomů měkkých tkání musí mít možnost sledovat pacienta s ohledem na možnost vzniku recidivy onemocnění, monitorovat přežívání a poskytovat management vedlejších účinků léčby.
- Po stanovení diagnózy musí být pro pacienta jasné, kdo je zodpovědný za každý krok léčby.

- Vedoucím pracovníkem **centra** je lékař se zvláštní specializovanou způsobilostí v oboru chirurgie, nebo ortopedie a traumatologie nebo onkologie a se zvláštní specializovanou způsobilostí v oboru onkochirurgie.

1.1.2 Multidisciplinární tým (MDT)

Veškeré léčebné strategie pro pacienty se sarkomem měkké tkáně jsou plánovány a řídí se společným rozhodováním členů multidisciplinárního týmu. Tým by se měl obvykle scházet v pravidelných intervalech (jednou týdně, případně častěji dle potřeby) za účelem důkladného rozebrání všech případů pacientů. Schůzky mají rovněž za úkol balancovat doporučení z klinických postupů s komplexitou nemoci každého pacienta.²¹ Je žádoucí, aby debaty a závěry ze schůze MDT byly pacientovi poskytnuty bez odkladu alespoň slovním sdělením a zároveň činily součást zdravotnické dokumentace vedené o pacientovi.

Centrum pro léčbu sarkomů měkkých tkání realizuje multidisciplinární indikační semináře definované a vykazované zdravotním výkonem č. 51881 podle vyhlášky č.134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami ve znění pozdějších předpisů.

Základní požadavky:

- MDT tým je tvořen speciality z těchto oborů:
 - Zobrazovací metody
 - Intervenční radiologie – provádění biopsie tumoru pod kontrolou zobrazovací metody
 - Patologie
 - Chirurgie/Ortopedie
 - Radioterapie
 - Onkologie
- MDT řeší:
 - Všechny případy po stanovení diagnózy a stagingu k rozhodnutí optimální léčby
 - Všechny případy před lokální léčbou
 - Všechny případy po operaci k naplánování další léčby a sledování
 - Všechny případy s recidivou nebo když dojde k potřebě strategii léčby změnit.
- Širší MDT tým je tvořen specialisty těchto oborů, kteří jsou přizváni dle potřeby k posouzení jednotlivých případů:
 - Nukleární medicína
 - Klinická genetika
 - Paliativní péče
 - Rehabilitace
 - Psychologie

1.1.3 Mezinárodní spolupráce

Základní požadavky:

- Členové, kteří tvoří jádro MDT, mají aktivní zapojení do národních i mezinárodních vědecko-výzkumných projektů (např. EORTC, EMSOS, CTOS, EMSO, ECCO, ...)

1.1.4 Objem případů

Je nezbytné, aby sarkomová centra a členové multidisciplinárních týmů (MDT) měli významný počet případů a aby jádro MDT mělo členy, kteří mají sarkomy jako svůj hlavní, či jeden ze svých hlavních, odborných zájmů.^{12,22,23}

Základní požadavky:

- Minimální počet pacientů řešených v Centru v rámci MDT ročně činil 100 případů, chirurgicky řešených ročně 70, z toho minimálně 10 případů v oblasti dutin (hrudních, břišních).
- Počty je nutno uvádět za uplynulé 2 roky.

1.1.5 Akreditace, audit, vzdělávání, výzkum

Základní požadavky:

- Centrum pro léčbu sarkomů měkkých tkání musí mít akreditaci Ministerstva zdravotnictví (MZ) pro specializační vzdělávání lékařů v oboru chirurgie nebo ortopedie a traumatologie nejméně II. typu
- Provádět výzkum a zařazovat pacienty do klinických studií, zavádět výsledky lékařské vědy do praxe, vykazovat publikační činnost, podílet se na tvorbě klinických doporučených postupů
- Sledovat ke dni 31. 12. daného roku indikátory kvality poskytované zdravotní péče a výkonnosti centra stanovené v čl. 8. Sledované indikátory poté na vyžádání předkládat MZ. Mezi tyto indikátory patří:
 - Pětileté přežívání
 - Výskyt lokální recidivy do 5 let
 - Lokální kontrola po dobu 5 let
 - Komplikace
 - % pacientů řešených MDT před léčbou
 - % pacientů řešených po operaci

2. Diagnostika

Tato část je adoptována z Doporučení pro měkkotkáňové a viscerálních sarkomy: Soft tissues and visceral sarcomas, ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 29, Suppl 4, October 2018, iv51–iv67

2.1 Přehled

Diagnostika	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Jedinci s nejasnou povrchovou rezistencí velikosti nad 5 cm a jedinci s jakkoliv velkou rezistencí uloženou v hloubce měkkých tkání (včetně dutin a orgánů) by měli být odesláni do „high-volume“ center, tedy do vybraných Center pro léčbu sarkomů měkkých tkání (CLSMT), a to ještě před jakoukoliv intervencí.	IV	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Mezioborový přístup je nezbytný pro každého jednotlivého pacienta.	IV	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Po dostatečném grafickém znázornění nádoru následuje odběr na histologické vyšetření. Stupeň diferenciacie nádoru má prognostický i prediktivní význam.	IV	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Po doplnění stagingových vyšetření je stanoven léčebných postup cestou mezioborového týmu pro každého pacienta jednotlivě.	V	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pooperační zhodnocení patologem musí obsahovat popis ohraničení nádoru a zhodnocení radikality výkonu včetně upřesnění resekčních okrajů. V případě předchozí předoperační léčby také zhodnocení histopatologické odpovědi nádoru.	IV	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Sarkomy jsou heterogenní skupinou nádorů danou širokým spektrem histotypů s odlišným biologickým chováním i různorodou anatomickou lokalizací. Vyskytují se napříč všemi věkovými skupinami. Základem úspěšné léčby většiny sarkomů měkkých tkání je kvalitní diagnostika, a především dobře naplánovaná a erudovaným operatérem provedená chirurgická léčba, a to na pracovištích, pro která tato diagnóza není raritní.

Kvalita primárních léčebných postupů je pro další osud nemocného zásadní. Proto by diagnostika i léčba sarkomů měla být prováděna v centrech pro léčbu sarkomů měkkých tkání (CLSMT) v režii zkušeného mezioborového týmu, jehož součástí musí být patolog erudovaný v sarkomové problematice, radiolog, chirurg nebo ortoped, klinický i radiační onkolog, dětský onkolog, specialista z oboru nukleární medicíny, klinický psycholog a další specialisté. Tato centra by měla maximálně koncentrovat tyto nemocné, musí být napojena na mezinárodní sarkomové organizace (např. STBSG

EORTC, TARPSWG, EMSOS, CTOS...), musí být zapojena do probíhajících klinických studií a musí mít také možnost získávat zpětné vazby z hodnocení vlastních výsledků.

Mezioborový přístup je nezbytný pro každého jednotlivého pacienta. Do specializovaného centra by měl být pacient odeslán již při prvním podezření, že by mohlo jít o nádor pojivové tkáně. V praxi je třeba odesílat do center všechny pacienty s povrchově uloženým ložiskem nad 5 cm v průměru a každého pacienta s masou nádoru uloženou kdekoli v hloubce, bez ohledu na velikost, a to ještě před jakoukoliv intervencí. Akceptovatelná je v současné době pouze primární radikální excise povrchově uloženého ložiska do průměru 3, max. 5 cm (cca velikost golfového míčku).

V algoritmu zobrazovacích metod při vyšetření STS je metodou první volby rychle a dobře dostupné ultrazvukové vyšetření. Umožní vyhodnotit lokalizaci, velikost, ohraničení, strukturu nádoru a jeho prokrvení. Zásadní limitací je však zkušenost vyšetřujícího lékaře. Toto vyšetření však vždy musí být doplněno dalším. Metodou volby je magnetická rezonance (končetiny, pánev, trup, CNS), ev. CT vyšetření (hrudník, břicho/retroperitoneum).

Po provedení zobrazovacího vyšetření následuje histologická verifikace punkční nebo otevřenou cestou, dle rozhodnutí sarkomového týmu nebo jeho členů (chirurg nebo ortoped/radiodiagnostik/patolog).²⁴ Biopsie samotná musí být dobře naplánována i s ohledem na vstup a průběh bioptického kanálu, které by měly být následně při chirurgickém výkonu odstraněny (vyjma retroperitonea). Samozřejmostí je označení vstupu při biopsii. Preferencí je vícečetná perkutánní „core needle“ biopsie jehlou velikosti nad 14–16 G. Limitací punkční biopsie může být nedostatek materiálu k validnímu histologickému vyšetření (včetně gradingu), které je pro plánování další léčby zásadní. Tenko-jehlová aspirační biopsie je nedostatečná, stejně tak není vhodný odběr histologie „nazmrzlo“. Laparoskopická biopsie intraabdominálních nebo retroperitoneálních lézí je kontraindikovaná vzhledem k možnosti odběru jenom povrchové části tumoru a možné změně anatomických poměrů, což může způsobit nemožnost provedení radikální R0 resekce. Při nejasnostech je třeba provedení rebiopsie.

Patologická diagnostika vychází z klasifikace sarkomů vydané Světovou zdravotnickou organizací (WHO) v roce 2020.¹ Případně provedení 2. čtení v případech, pokud byla diagnóza stanovena mimo pracoviště v rámci Komplexních onkologických center a/nebo pracoviště s těmito centry úzce spolupracujícími, je plně na úvaze a odpovědnosti onkologa, který vyžádá zaslání materiálu na příslušné pracoviště patologie provádějící 2. čtení po prostudování veškeré dostupné dokumentace a po domluvě se specializovaným patologem KOC. Náklady za toto vyšetření budou vykazovány na žadající klinické pracoviště.²⁵ Patologická diagnostika nevychází pouze z morfologického a imunohistochemického vyšetření. Molekulárně genetické a cytogenetické metody umožňují detekovat charakteristické, a pro některé jednotky diagnostické, alterace genomu.^{26–28} Kvalitní cytogenetická a molekulárně genetická analýza je v éře precizní medicíny nezbytná a centrovým pracovištěm dostupná, neboť přibývá nově identifikovaných molekulárně genetických aberací (NTRK, ROS, MET, EWSR1, CIC-DUX4, BCOR...). Dá se předpokládat, že molekulárně řízená léčba v některých případech postupně nahradí systémovou léčbu řízenou histologií. Stanovení stupně malignity nádoru (grade, G) by mělo být provedeno vždy, pokud je to možné, neboť má prognostický i prediktivní význam a u sarkomů je také součástí stagingového systému. Nejčastěji užívaný je grading systém dle Francouzské federace onkologických center sarkomových skupin (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, tzv. FNCLCC systém) hodnotící diferenciaci, mitotickou aktivitou a nekrózy.²⁹

Samozřejmostí sarkomových center je fungující biobanka umožňující pozdější další analýzy uloženého materiálu.

2.2 Stanovení rozsahu onemocnění (staging)

Na většině pracovišť se používá klasifikační systém 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. ledna 2018 jsou obecně přijata kritéria zveřejněná v 8. vydání AJCC manuálu pro staging maligních nádorů.³⁰

Nádory měkkých tkání mají odlišná kritéria TNM klasifikace dle anatomické lokalizace, podle kterých jsou sarkomy měkkých tkání členěny do kategorií: sarkomy hlavy a krku, sarkomy trupu a končetin, sarkomy nitrobřišních a nitrohruďných orgánů, sarkomy retroperitonea, gastrointestinální stromální tumory (GIST) a sarkomy nezvyklých lokalizací. Proti předchozí edici AJCC manuálu vymizelo dělení měkkotkáňových sarkomů na povrchové a hluboké.

Obecně patří mezi nejdůležitější prognostické faktory vyjma gradingu také velikost a hloubka uložení u končetinových sarkomů, stejně jako lokalizace, resekaibilita a přítomnost metastáz v době diagnózy.³¹ Jsou k dispozici nomogramy, které mohou pomoci upřesnit míru rizika a pomoci při rozhodování o postupu léčby především při indikaci adjuvantní/neoadjuvantní léčby.^{32,33}

Součástí stagingu je spirální CT hrudníku. Vyšetření regionálních lymfatických uzlin zobrazovací metodou je na místě u epiteloidních, světlobuněčných sarkomů a synoviálních sarkomů. U končetinových myxoidních liposarkomů je vhodné doplnění CT břicha. U angiosarkomu, světlobuněčného sarkomu a alveolárního sarkomu měkkých tkání je vhodné doplnit CT mozku. Doplnění scintigrafie skeletu (vyjma synoviálního sarkomu), celotělové magnetické rezonance a PET vyšetření je mandatorní. Nákladová efektivita těchto rozšířených stagingových procedur však není dosud jasná. Výjimkou jsou sarkomy plánované k předoperační léčbě, kde PET/CT může pomoci ke korelaci patologické diagnózy a následně k hodnocení odpovědi na léčbu.

2.3 Pooperační diagnostika

Chirurgická zpráva musí kromě peroperačního nálezu obsahovat také podrobný popis provedeného výkonu včetně možné kontaminace (jako např. peroperační otevření nádoru či ruptura) a zhodnocení makroskopické radikality výkonu, ev. informaci o zavedení RTG kontrastních klipů do oblasti rezidua tumoru či do oblasti marginální resekcce (pro případnou následující radioterapii). Musí být označena orientace tumoru v resekcčním loži k umožnění lokalizace případných míst neradikální resekcce.

Patologické hodnocení po chirurgickém výkonu musí jasně formulovat, zda byl tumor na povrchu intaktní. Patolog s ohledem na chirurgem specifikovanou orientaci materiálu musí zhodnotit makroskopické a mikroskopické okraje resekatu (vč. vzdálenosti v mm).

Po předchozí předoperační léčbě a následném chirurgickém výkonu by měla patologická zpráva obsahovat také zhodnocení histopatologické odpovědi nádoru na tuto léčbu.

3. Terapie lokalizovaných, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

Tato část je adoptována z Doporučení pro měkkotkáňové a viscerální sarkomy: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 29, Supplement 4, October 2018, Pages iv51–iv67

3.1 Chirurgická léčba

Chirurgická terapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Chirurgická resekce je standardní léčebnou metodou v léčbě všech pacientů s lokalizovaným sarkomem dospělého věku. Musí být prováděna chirurgem nebo ortopedem se speciálním výcvikem v léčbě sarkomů v high-volume centru (CLSMT).	IV	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑
Standardním typem výkonu je široká excize s negativními okraji (R0 resekce), tj. odstranění nádoru s lemem zdravé tkáně.	II	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Léčebný protokol může být doplněn o CHT a/nebo RT, izolovanou končetinovou perfuzi (ILP) s tumor nekrotizujícím faktorem alpha (TNF-α) + melphalanem.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Léčebný protokol může být doplněn (při dostupnosti) o regionální hypertermii kombinovanou s CHT.	I	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
V případě R1 resekce je doporučeným postupem léčby re-resekce (kromě dobře diferencovaného liposarkomu/atypického lipomatozního tumoru, kde je možná observace).	IV	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑

Chirurgická resekce je standardní léčebnou metodou v léčbě všech pacientů s lokalizovaným sarkomem dospělého věku. Musí být prováděna chirurgem nebo ortopedem se speciálním vzděláním a školením v léčbě sarkomů v *high-volume* centru (CLSMT).^{19,34,35} (IV.A)

Standardním typem výkonu je široká excize s negativními okraji (R0 resekce). Ta zahrnuje odstranění nádoru s lemem zdravé tkáně.³⁶ (II.A)

Minimální resekční okraj může být akceptovatelný, záleží ale na několika faktorech, jako je histologický typ nádoru, předoperační léčebná terapie či přítomnost přirozených anatomických bariér (fascie, periost, epineurium). Proto marginální excize u selektovaných pacientů (zejména u extrakompartmentového atypického lipomatozního tumoru) je přijatelnou alternativou. (IV.B)

Končetinu šetřící chirurgický výkon je v drtivé většině metodou volby v léčbě končetinových sarkomů. Léčebný protokol může být doplněn o CHT a/nebo RT (III.A), izolovanou končetinovou perfuzi s tumor

nekrotizujícím faktorem alpha (TNF- α) + melphalanem (III.A), nebo regionální hypertermii kombinovanou s CHT.³⁷ (I.B) ILP lze provádět dle rozhodnutí MDT a to pouze na akreditovaném pracovišti. Mutilující chirurgický výkon (amputace) může být možností terapie v některých (indikovaných) případech.

V případě R1 resekce je doporučeným postupem léčby reresekce, pokud je ji možné provést bez výraznější morbiditity a s ohledem na biologické chování tumoru (reexcize se nemusí provádět u extrakompartmentového atypického lipomatozního tumoru). (IV.A)

V případě R2 resekce je standardním postupem léčby reresekce po předchozí RT a/nebo CHT, pokud je svízelné dosažení R0 resekce nebo pokud by se jednalo o mutilující výkon.

3.2 Radioterapie

Radioterapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Adjuvantní RT <u>je</u> standardní léčebnou modalitou u high-grade (G2-3) hluboce uložených lézí velikosti nad 5 cm.	II	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Adjuvantní RT <u>je</u> doporučenou léčebnou modalitou u high-grade (G2-3) hluboce uložených lézí velikosti do 5 cm.	IV	B	⊕⊕⊖⊖	↑?
Adjuvantní RT <u>je</u> doporučenou léčebnou modalitou u low-grade hluboce uložených lézí velikosti nad 5 cm.	II	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Adjuvantní RT <u>je</u> v některých případech doporučenou léčebnou modalitou u low-grade a high-grade povrchově uložených lézí velikosti nad 5 cm.	II	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Adjuvantní RT <u>je</u> v některých případech doporučenou léčebnou modalitou u low-grade hluboce uložených lézí velikosti do 5 cm.	II	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Adjuvantní RT <u>není</u> součástí terapie u skutečně kompartmentových resekcí tumoru, který je celý uložený v rámci odstraněného kompartmentu.	IV	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑

V léčbě je možno použít zevní radioterapii, brachyterapii nebo jejich kombinaci. Načasování RT nemá vliv na lokální kontrolu, avšak má vliv na časně a pozdní komplikace. Pokud je předpoklad závažných raných komplikací, je možností provedení chirurgického výkonu s následnou adjuvantní RT. Standardní dávka činí 50 Gy v 1,8–2 Gy frakcích s možností navýšení celkové dávky až na 66 Gy. Pokud je předpoklad nezávažných raných komplikací, je možností podání neoadjuvantní RT nebo CHRT v celkové dávce 50 Gy v 1,8–2,0 Gy frakcích následované chirurgickým výkonem.³⁸ Hlavní výhodou předoperační RT je nižší riziko pozdních komplikací (fibróza, fraktura kosti etc.), což se projevuje zlepšením funkčního výsledku a kvality života. Nevýhodou může být vyšší incidence časných pooperačních komplikací (infekce, sekundární hojení rány).

Adjuvantní RT je standardní léčebnou modalitou u high-grade (G2-3) hluboce uložených lézí velikosti nad 5 cm.³⁹⁻⁴¹ (II.B)

Adjuvantní RT je doporučenou léčebnou modalitou u high-grade (G2-3) hluboce uložených lézí velikosti do 5 cm. (IV.A)

Adjuvantní RT je doporučenou léčebnou modalitou u low-grade hluboce uložených lézí velikosti nad 5 cm. (II.B)

Adjuvantní RT je v některých případech doporučenou léčebnou modalitou u low-grade a high-grade povrchově uložených lézí velikosti nad 5 cm. (II.B)

Adjuvantní RT je v některých případech doporučenou léčebnou modalitou u low-grade hluboce uložených lézí velikosti do 5 cm. (II.B)

Adjuvantní RT je standardní metodou léčby u marginální nebo R1-R2 resekce.

Adjuvantní RT není součástí terapie u skutečně kompartmentových resekcí tumoru, který je celý uložený v rámci odstraněného kompartmentu.⁴² (IV.A)

3.3 Chemoterapie

Chemoterapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Neoadjuvantní CHT (antracykliny + ifosfamid) minimálně ve 3 cyklech může být navržena jako alternativa u vysoce rizikových pacientů.	II	C	⊕⊕⊕⊕	?
Neoadjuvantní CHT může být bezpečně doplněná o RT.	III	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
Adjuvantní CHT v současné době není standardní léčebnou metodou u sarkomů dospělého věku. Může být navržena jako alternativa u vysoce rizikových pacientů.	II	C	⊕⊕⊕⊕	?

Neoadjuvantní CHT (antracykliny + ifosfamid) minimálně ve 3 cyklech může být navržena jako alternativa u vysoce rizikových pacientů (high-grade sarkom, hluboce uložený, velikosti nad 5 cm, předpokládané OS pod 60 %) po vzájemné domluvě s pacientem. (II.C)

Neoadjuvantní CHT může být bezpečně doplněná o RT (neoadjuvantní CHRT).⁴³ (III.B)

V současné době nepanuje jednotný názor na roli adjuvantní CHT. Výsledky jednotlivých studií jsou často protichůdné. Adjuvantní CHT proto v současné době není standardní léčebnou metodou u sarkomů dospělého věku. Může být navržena jako alternativa u vysoce rizikových pacientů (high-grade sarkom, hluboce uložený, velikosti nad 5 cm) po vzájemné domluvě s pacientem.^{44,45} (II.C)

4. Terapie lokalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

Tato část je adaptována z Doporučení pro měkkotkáňové a viscerální sarkomy: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement 4, October 2018, Pages iv51–iv67

Terapie lokálně pokročilých, inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Cílem neoadjuvantních léčebných modalit je zmenšení primárního onemocnění nebo umožnění plánované R1 resekce. Jako první linie terapie je u pacientů indikovaná RT nebo CHRT.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Léčebný protokol může být doplněn o CHT a/nebo RT, izolovanou končetinovou perfuzi s tumor nekrotizujícím faktorem alpha (TNF-α) + melphalanem.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Léčebný protokol může být doplněn (při dostupnosti) o regionální hypertermii kombinovanou s CHT.	I	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

V případě lokálně pokročilých, inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů chirurgický výkon není první modalitou terapie. R2 resekce přinášejí špatné výsledky a vystavují pacienty vysokému riziku perioperačních komplikací.

Cílem neoadjuvantních léčebných modalit je zmenšení primárního nádoru. Jako první linie terapie je u pacientů indikovaná RT nebo CHRT (III.A). U končetinových sarkomů můžeme terapii doplnit o izolovanou končetinovou perfuzi s tumor nekrotizujícím faktorem alpha (TNF-α) + melphalanem (III.A), nebo regionální hypertermii kombinovanou s CHT.³⁸ (I.B)

Izolovaná končetinová perfuze se provádí u pacientů s lokálně pokročilým/inoperabilním STS končetiny, možné je provedení výkonu i u dětských pacientů, u kterých je céva určená ke kanylaci většího průměru než 2.5–3 mm. Lze zvážit paliativní indikaci za účelem zachování končetiny. Indikaci provádí multidisciplinární tým sarkomového centra.

Použití TNF je klíčovou částí výkonu, která zvýší vychytávání Melfalanu v nádorové tkáni 4-5x, a takový postup vedl v řadě multicentrických studií k vysoké četnosti léčebné odpovědi (RR 57-96%) a záchraně končetiny.^{46,47} Izolovaná končetinová perfuze s Melfalanem samostatně je neefektivní při léčbě končetinových STS.

Podmínkou provádění výkonu je dostatečná zkušenost pracoviště (dedikovaný kardiovaskulární chirurg, perfuziolog vyškolený pro vedení mimotělního oběhu), mezinárodní akreditace pro použití TNF alfa, zajištěný peroperační monitoring úniku perfuzátu do systémové cirkulace pomocí scintilační kamery (pod přímým dohledem lékaře s odborností nukleární medicíny a nukl. fyzika) a zajištění intenzivní pooperační péče.

V případě možnosti R0/R1 resekce následuje chirurgický výkon. Pokud není možné provedení R0/R1 resekce, pokračuje léčba pacientů podle doporučení terapie generalizovaného onemocnění.

5. Terapie pokročilých/generalizovaných, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

Tato část je adaptována z Doporučení pro měkkotkáňové a viscerální sarkomy: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement 4, October 2018, Pages iv51–iv67

Terapie generalizovaných, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Léčba pacientů s generalizovaným, lokálně operabilním měkkotkáňovým a viscerálním sarkomem je výsledkem rozhodování multidisciplinárního týmu.	V	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Chirurgická resekce je standardní základní terapií u pacientů s metachronními, resekalními plicními metastázami, při vyloučené generalizaci mimo plíce.	IV	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
V případě synchronních plicních metastáz při absenci mimoplicní generalizace je standardním terapeutickým postupem CHT.	III	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Léčba pacientů s generalizovaným/lokálně pokročilým operabilním měkkotkáňovým a viscerálním sarkomem je výsledkem rozhodování multidisciplinárního týmu.

Chirurgická resekce je standardní základní terapií u pacientů s metachronními (≥ 1 rok bez známek onemocnění), resekalními plicními metastázami při vyloučené generalizaci mimo plíce.⁴⁸ (IV.B) K vyloučení generalizace základního onemocnění je vhodné provedení celotělového FDG-PET/CT.

Chemoterapie může být přidána do terapeutického plánu u selektovaných pacientů (kratší interval, vysoký počet metastáz). Preferenčně se podává před operací k posouzení léčebné odpovědi a úpravě následné léčby.

V případě synchronních plicních metastáz při absenci mimoplicní generalizace je standardním terapeutickým postupem nejprve podání systémové léčby. (III.B) Pacientům může být navrženo operační řešení v případě resekalibility reziduálního plicního onemocnění, a to zejména při odpovědi na léčbu. Zásadní je vyloučení početní progresy v průběhu CHT.

Pacienti s generalizací mimo plíce jsou léčeni podle doporučení terapie generalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů.

U přísně selektovaných pacientů (např. myxoidní liposarkom, solitární fibrózní tumor) je možné odstranění mimoplicních metastáz pomocí chirurgického výkonu, radiofrekvenční ablace nebo využití možností radiochirurgie.

6. Terapie pokročilých/generalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

Tato část je adaptována z Doporučení pro měkkotkáňové a viscerální sarkomy: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement 4, October 2018, Pages iv51–iv67

Terapie generalizovaných, lokálně inoperabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Pacienti s generalizací mimo plíce jsou léčeni CHT. Standardní 1. linií paliativní léčby je CHT na bázi antracyklinů.	I	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů v dobrém celkovém stavu se sarkomem senzitivním na ifosfamid je možností terapie kombinace ifosfamidu s adekvátní dávkou antracyklinu.	I	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Angiosarkom je výrazně senzitivní na taxany, které mohou být terapeutickou možností u tohoto histologického podtypu.	III	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
U pacientů s leiomyosarkomem a solitárním fibrozním tumorem je možná 1. linie CHT kombinací doxorubicin + dakarbazin.	V	B	⊕⊖⊖⊖	↑?
Imatinib je standardní léčebnou metodou u pacientů s dermatofibrosarcoma protuberans s nálezem translokace t(17,22). Podobně v případech, u kterých není možné provedení nemutilujícího chirurgického výkonu.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Pacienti s generalizací mimo plíce jsou léčeni CHT (I.A). Standardní 1. linie CHT je založená na antracyklinech. (I.A)

U pacientů v dobrém celkovém stavu se sarkomem s předpokládanou senzitivitou k ifosfamidu je možností kombinace ifosfamidu s adekvátní dávkou doxorubicínu, (I.B) kombinační režim vykazuje vyšší procento odpovědi. Signifikantní rozdíl v prodloužení celkového přežití však prokázán dosud nebyl.^{49,50}

Angiosarkom je vyjma antracyklinu senzitivní také na taxany, které mohou být terapeutickou možností u tohoto histologického podtypu.⁵¹ (III.B) Alternativou může být gemcitabin v monoterapii nebo kombinace gemcitabin/dakarbazin.⁵² (V.B)

U pacientů s leiomyosarkomem a solitárním fibrozním tumorem je možnou 1. linií CHT kombinace doxorubicin/dakarbazin.^{53,54} (V.B)

Imatinib je léčebnou možností u pacientů s dermatofibrosarcoma protuberans (s nálezem translokace t(17,22), u kterých není možné provedení nemutilujícího výkonu, či v případě metastatické nemoci.⁵⁵ (III.A)

Nejlepší podpůrná terapie je alternativou pro pacienty v celkově špatném stavu s pokročilým STS (zejména pokud byli již léčeni několika liniemi CHT). Všichni pacienti s pokročilým onemocněním jsou v optimálním případě kandidáty léčby dle některé z klinických studií.

V případě selhání CHT založené na antracyklinech, nebo nemožnosti jejího použití, by měla být systémová léčba řízená histologií/nebo cytogeneticky a molekulárně identifikovanou a terapeuticky ovlivnitelnou terčovou strukturou. Mohou být voleny následující možnosti:

1. Pacienti, kteří byli léčeni CHT, mohou být dále léčeni ifosfamidem, pokud nedošlo v průběhu této léčby k progresi. Vysoká dávka ifosfamidu (14 g/m²) může být alternativou u pacientů, kteří obdrželi standardní dávku (9 g/m²) ifosfamidu.^{56,57} (IV.C)
2. Trabectedin je další možností (I.B). Prokázal efektivitu u leiomyosarkomu a liposarkomu,^{58,59} vysoká protinádorová aktivita byli zaznamenána především u myxoidního liposarkomu.⁶⁰ Klinický benefit trabectedinu byl demonstrován také u dalších histologických subtypů.
3. Pazopanib je možností 2. či další linie paliativní terapie u ne-lipomatozních sarkomů podobně jako regorafenib.⁴⁸ (I.B, II.C) Pazopanib je vhodný také u solitárního fibrozního tumoru, angiosarkomu či extraskeletálního chondrosarkomu. (II.B)
4. Eribulin dosahuje lepších výsledků proti dakarbazinu u pacientů s liposarkomy.⁶¹ (II.A)
5. Možný je i dakarbazin či gemcitabin v monoterapii, v kombinaci pak gemcitabin/docetaxel nebo gemcitabin/dakarbazin (leiomyosarkom, angiosarkom). (II.B, II.C)
6. Limitovaná data jsou pro léčbu inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) u maligních perivaskulárních epiteloidních tumorů (tzv. PECOMů, IV.C). Crizotinib je lékem volby u zánětlivých myofibroblastických tumorů (IMT) vykazující translokací genu ALK. (IV.C) Sunitinib a cediranib vykazují efekt u alveolárního sarkomu měkkých tkání (ASPT), který je jinak chemorezistentní. (IV.C) Imunoterapie je v současné době u STS ve fázi klinických studií, nadějně výsledky vykazuje především u ASPT.
7. Identifikace potencionálně léčebně ovlivnitelných cílových struktur pomocí cytogenetické a molekulární analýzy může v době precizní medicíny zásadně změnit osud nemocného (inhibitory NTRK).

7. Terapie recidivujících, lokálně operabilních měkkotkáňových a viscerálních sarkomů

Tato část je adaptována z Doporučení pro měkkotkáňové a viscerální sarkomy: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement 4, October 2018, Pages iv51–iv67

Léčba recidivujících, lokálně operabilních sarkomů se řídí stejnými postupy jako při primárním záchytu; je doplněná častěji o předoperační nebo pooperační RT (pokud tyto již nebyly vyčerpány), případně o léčbu systémovou. Léčba je volena každému jednotlivému pacientovi na míru a je výsledkem rozhodování multidisciplinárního týmu.

8. Terapie retroperitoneálních sarkomů

Tato část doporučeného postupu je založena na EK, který vychází z doporučení Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. Ann Surg Oncol 2015; 22: 256–263.

8.1 Úvod

Sarkomy retroperitonea patří anatomicky k nejsložitějším a prognosticky nejméně příznivým ve srovnání s ostatními anatomickými lokalizacemi. Vyskytuje se zde přibližně 15 % sarkomů. Nejčastěji jde o liposarkom³ (50 %). Incidence v populaci je 0,5–1,0 na 100 000 za rok.⁶²

Místo léčby	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Pro úspěšnou léčbu pacientů je doporučena centralizace pacientů do <i>high-volume</i> sarkomových center (CLSMT). ^{13,19,34,35}	IV	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑

8.2 Diagnostika

Diagnostika	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
V rámci stagingu je vždy nutné doplnit CT plic k vyloučení generalizace.	V	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů, u kterých je podezření na zhoršenou funkci ledvin, je součástí předoperačního vyšetření i funkční vyšetření kontralaterální (nepostížené) ledviny.	V	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Jako standard je doporučeno provedení biopsie pomocí tru-cut jehly (14–16 G) pod CT kontrolou s odebráním vícero vzorků.	IV	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
V případě primárně nevytěžné biopsie je třeba biopsii opakovat ještě minimálně jednou.	V	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Otevřená nebo laparoskopická biopsie není doporučována.	V	E	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Základní diagnostický algoritmus je stejný jako u měkkotkáňových tumorů v jiných lokalizacích. Metodou volby je však CT. Přínosná v některých případech může být i MR.

Riziko kontaminace je minimální. Otevřená nebo laparoskopická biopsie není vhodná, jelikož u ní může dojít ke kontaminaci sarkomem či ke změně anatomických poměrů. Navíc hrozí riziko nevalidního

odběru pouze povrchové tkáně, což může vést ke špatnému histologickému rozboru, nebo u tumorů se silným pouzdrem k falešně negativním výsledkům.

8.3 Terapie

Terapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Základní metodou léčby je provedení makroskopicky radikální chirurgické resekce (R0 en-bloc resekce) s adhezujícími strukturami, i když se makroskopicky nezdají infiltrované.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Operaci musí provádět chirurg s dostatečnou erudicí v oblasti sarkomů.	V	A	⊕⊖⊖⊖	↑↑
Šetření specifických orgánů (ledvina, hlava pankreatu, játra) vyžaduje vysokou expertízu v problematice sarkomů a mělo by být posuzované individuálně u každého pacienta.	V	A	⊕⊖⊖⊖	↑↑
Makroskopicky neradikální operace jsou indikovány pouze jako výkony paliativní, u přísně selektovaných pacientů.	V	B	⊕⊖⊖⊖	↑?

8.3.1 Primární retroperitoneální sarkomy

Základní metodou léčby je provedení makroskopicky radikální chirurgické resekce (R0 en-bloc resekce) = kompartmentová resekce retroperitonea. (III.A)

Její dosažení je v mnoha případech velice svízelné, což je dané množstvím anatomických omezení v oblasti retroperitonea. R0 je nejlépe možné provést v případě resekce tumoru en-bloc společně s adhezujícími strukturami, i když se makroskopicky nezdají infiltrované.^{63,64} (III.A)

Operaci musí provádět chirurg s dostatečnou erudicí v oblasti sarkomů. (V.A)

Rozlišujeme dva kompartmenty – levé a pravé retroperitoneum.

Kontraindikace k primárně chirurgické resekci jsou:

1. Bilaterální postižení ledvin.
2. Infiltrace a. mesenterica superior, truncus coeliacus nebo v. portae.
3. Postižení míchy.
4. Generalizace s inoperabilním plicním postižením.
5. Generalizace mimo plíce.

V případě LEVÉHO retroperitonea kompartmentová resekce může vyžadovat:

- nefrektomii, splenektomii, distální pankreatektomii, L-hemikolektomii (ev. resekci rektosigmoidea u postižení levého dolního kvadrantu), peritonektomii a resekci retroperitoneálních svalů.

V případě PRAVÉHO retroperitonea kompartmentová resekce může vyžadovat:

- nefrektomii, P-hemikolektomii, resekci jater, ev. i duodenopankreatektomii (u postižení pravého horního kvadrantu), peritonektomii a resekci retroperitoneálních svalů,
- u leiomyosarkomů vycházejících z vena cava inferior je nezbytně nutná její resekce a rekonstrukce.

Vyšetření specifických orgánů (ledvina, hlava pankreatu, játra) vyžaduje vysokou expertízu v problematice sarkomů a mělo by být posuzované individuálně u každého pacienta. (V.A)

Makroskopicky neradikální operace přinášejí diskutabilní výsledky a mohou být potenciálně škodlivé pro pacienta. Své místo mají v rámci paliace u přísně selektovaných pacientů. (V.B)

Neoadjuvantní/adjuvantní terapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Neoadjuvantní terapie ve formě chemoterapie, radioterapie nebo kombinované chemoradioterapie může být podána u selektovaných pacientů na základě multidisciplinárního rozhodnutí.	IV	C	⊕⊕⊖⊖	?
Adjuvantní radioterapie po makroskopicky radikální operaci nemá žádnou prokázanou hodnotu.	IV	E	⊕⊕⊖⊖	↓↓
Adjuvantní chemoterapie po makroskopicky radikální operaci nemá žádnou prokázanou hodnotu.	I	E	⊕⊕⊕⊕	↓↓

8.3.2 Neoadjuvantní terapie:

V současné době neoadjuvantní terapie ve formě chemoterapie, radioterapie nebo kombinované chemoradioterapie může být podána u selektovaných pacientů na základě multidisciplinárního rozhodnutí.^{65–74} (IV.C) Platí to zejména u pacientů:

- a) S neresekabilním/hraničně resekabilním retroperitoneálním sarkomem, u kterých by zmenšení nádoru mohlo vést k radikální resekabilitě.
- b) U chemosenzitivních histologických typů jako synoviální sarkom,⁷⁵ nebo leiomyosarkom především v oblasti vena cava inferior. (V.C)

8.3.3 Adjuvantní terapie:

Adjuvantní radioterapie po makroskopicky radikální operaci je asociovaná se signifikantní krátkodobou i dlouhodobou toxicitou a nepřináší žádný prokazatelný benefit.^{70,76} (IV.E)

Adjuvantní chemoterapie po makroskopicky radikální operaci rovněž nepřináší žádný prokazatelný benefit.^{45,77} (I.E)

8.3.4 Rekurentní retroperitoneální sarkomy

Neoadjuvantní/adjuvantní terapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Chirurgická terapie lokální nebo vzdálené rekurence je indikovaná na základě multidisciplinárního týmu u přísně selektovaných pacientů.	IV	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Chirurgická resekce tumoru en-bloc společně s adherujícími strukturami, i když se makroskopicky nezdají infiltrované, je doporučeným postupem i u pacientů s lokální recidivou, u kterých byla primárně provedená jen široká excize tumoru.	IV	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Chirurgická resekce lokální recidivy po adekvátním primárním chirurgickém řešení. Cílem operace by měla být makroskopicky radikální extirpace tumoru s resekcí přilehlých orgánů jenom v případě jejich jasné infiltrace.	IV	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
U pacientů s rapidně progredujícím onemocněním, kde růst tumoru > 1 cm/měsíc, paliativní neradikální resekce nevede k prodloužení života, a naopak zvyšuje riziko peritoneální diseminace/sarkomatózy. Jedinou výjimku z tohoto pravidla tvoří skupina liposarkomů.	V	B	⊕⊕⊕⊖	↑?

Resekce tumoru en-bloc společně s adherujícími strukturami, i když se makroskopicky nezdají infiltrované, snižuje riziko lokální rekurence. Relaps onemocnění (lokální či vzdálené metastázy) se objevuje i při správně dodržovaných postupech přibližně u 40 % pacientů. Lokální recidiva v retroperitoneu je mnohem častější než lokální recidivy u končetinových sarkomů. Inoperabilní lokální recidiva je nejčastější příčinou smrti u pacientů se sarkomem retroperitonea zejména u low-grade sarkomů.^{64,78–90} Pacienti nejčastěji umírají v důsledku multifokální intestinální obstrukce a kachexie. Asi 20 % pacientů je postižených synchronně lokálním i vzdáleným metastatickým postižením. U některých pacientů (zejména při ruptuře nádoru) se pozoruje tzv. sarkomatóza = peritoneální rozsev onemocnění. Peroperační rupturu nádoru nutno považovat z onkologického pohledu za R2 resekci.

Hlavní rizikové faktory rekurence:

1. Histologický podtyp
2. Kompletnost resekce
3. Operace mimo *high-volume* centra (tedy mimo centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání)

Chirurgická terapie lokální nebo vzdálené rekurence je indikovaná na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu u přísně selektovaných pacientů (IV.A) (tj. zejména pacienti s dobře

diferencovaným liposarkomem, dlouhým intervalem bez známek onemocnění či pacienti odpovídající na systémovou terapii).

Chirurgická resekce tumoru en-bloc společně s adherujícími strukturami, i když se makroskopicky nezdají infiltrované, je doporučeným postupem i u pacientů s lokální recidivou, u kterých byla primárně provedená jenom široká excize tumoru. (IV.A)

V případě izolované lokální recidivy po adekvátním primárním chirurgickém ošetření by měla být cílem makroskopicky radikální exstirpace tumoru s resekci přilehlých orgánů jenom v případě jejich jasné infiltrace (IV.A).

Pozdní recidivy mají lepší výsledky celkového přežívání. Je to dané biologickým chováním tumoru.^{91–93} To může být často svízelné v důsledku pooperačních změn, adhezí a změněné anatomie. Každá další rekurence je spojena se snížením pravděpodobnosti úspěšné reresekce a se snížením disease-free intervalu. Navíc každá další laparotomie je spojená se zvyšujícím se rizikem morbidoty.

U pacientů s rapidně progredujícím onemocněním, kde je růst tumoru > 1 cm/měsíc, paliativní neradikální resekce nevede k prodloužení života, a naopak zvyšuje riziko peritoneální diseminace/sarkomatózy. Jedinou výjimku tvoří skupina liposarkomů.⁹⁴ (V.B)

8.3.5 Pacienti s inoperabilním retroperitoneálním sarkomem

Neoadjuvantní/adjuvantní terapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U selektované skupiny pacientů systémová chemoterapie může vést k prodloužení života, nebo alespoň ke zlepšení kvality života.	IV	B	⊕⊕⊖⊖	↑?
Chirurgická terapie je ke zvážení v případě výrazně symptomatických pacientů.	V	A	⊕⊖⊖⊖	↑↑
Radioterapie může mít paliativní benefit zejména při kontrole bolesti, která vzniká na podkladě nádorové komprese/infiltrace nervů.	V	B	⊕⊖⊖⊖	↑?

U selektované skupiny pacientů systémová chemoterapie může vést k prodloužení života, nebo alespoň ke zlepšení kvality života. (IV.B)

Chirurgická terapie je ke zvážení v případě výrazně symptomatických pacientů. (V.A)

Radioterapie má zásadní roli v léčbě paliativní zejména při kontrole bolesti, která vzniká na podkladě nádorové komprese/infiltrace nervů. (V.B)

9. Terapie GISTů

Tato část je adoptována z Doporučení pro gastrointestinální stromální tumory: ESMO – EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29 (S4), iv 68-78.

9.1 Epidemiologie

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) jsou vzácné nádory s odhadovanou incidencí 1/1 000 000 obyvatel ročně. Do tohoto odhadu nejsou zahrnuty klinicky nevýznamné GISTy menší než 1 cm diagnostikovány až při histologickém vyšetření žaludku u osob středního a vyššího věku. Medián věku výskytu je mezi 60–65. Vzácný je výskyt u dětí. Dětské GISTy jsou specifickou entitou s predominancí u ženského pohlaví, absencí mutace KIT/PDGFA, mutacemi či ztrátou exprese genu kódující podjednotku SDH (sukcinátdehydrogenázy), multicentrickým výskytem v žaludku a s uzlinovými metastázami.

Syndromy spojené s výskytem GIST:

- Carneyova triády – výskyt žaludečního GIST, paragangliomu a plicního chondromu
- Syndrom Carney – Stratakis – diáda GISTů a paragangliomů
- Neurofibromatóza typu 1 (NF1) – pravděpodobně způsobující „wild-type“ multicentrický GIST s lokalizací především v tenkém střevě

9.2 Diagnostika a histologie, molekulární biologie

U esofagogastrických nebo duodenálních tumorů, které jsou menší než 2 cm, je možná laparoskopická/laparotomická excize. Při diagnóze GISTů se jedná převážně o nízké rizikové tumory či tumory s nejistým klinickým významem. Proto u takovýchto lézí je standardním postupem provedení sonografického vyšetření a další sledování; excize pouze při progresi či klinické symptomatologii. U histologicky verifikovaných GISTů je standardem excize. (IV.C) Výjimkou jsou GIST lokalizované v rektu spojené s vyšším rizikem progresu ve srovnání s jinou lokalizací. Proto je zde doporučováno provedení MR pánve bez ohledu na grade a mitotickou aktivitu. U nemocných s rizikovými chirurgickými komorbiditami je možné po vzájemném souhlasu s nemocným zvolit pouze sledování.

U nádorů větších než 2 cm je standardem excize. (IV.C) V případě větší nádorové masy a zamýšleného chirurgického výkonu je doporučována biopsie z více míst pod CT či UZ kontrolou. Vzorky tkáně mají být fixovány ve 4% formalinu.

Diagnóza GIST je založena na morfologii, imunohistochemii, případně i molekulárně genetickým vyšetření. Imunohistochemické potvrzení diagnózy GIST se opírá především o průkaz exprese CD117 (KIT) a/nebo DOG1 (ANO1/anoctamin 1), spolu s imunohistochemickým vyloučením lézí napodobujících GIST. Minoritní skupina GIST je však CD117 a/nebo DOG1 negativní. Zejména v těchto případech je vhodné molekulárně genetické potvrzení diagnózy. V žaludeční lokalizaci je na základě charakteristické morfologie dále vhodné imunohistochemicky rozlišit mezi SDHB-pozitivním a SDHB-negativním GIST. Zatímco v majoritní skupině „klasických“ SDHB-pozitivních GIST se stanovuje prognostická skupina dle klasifikace nádorů trávicího traktu WHO 2019 na základě maximálního rozměru nádoru a mitotickém indexu (počet mitóz / 5 mm²), v případě SDHB-negativního GIST nelze

prognózu určit, nádor se chová biologicky odlišně a může být součástí komplexnějších nádorových syndromů. V případě metastatického GIST nebo GIST s vysokým rizikem agresivního chování přichází v úvahu cílená terapie. Prediktivní vyšetření v základní verzi zahrnuje u SDHB-positivních GIST analýzu genů KIT a PDGFRA, případně (zejména v případě KIT/PDGFRA negativního GIST) i dalších terapeuticky ovlivnitelných genetických alterací. Léčba by měla být plánována v multidisciplinárním týmu ve složení: patolog, radiolog, chirurg, klinický onkolog, gastroenterolog a ev. další odbornosti.

9.3 Staging a hodnocení rizikovosti

Základní prognostické faktory jsou uvedeny v tabulce dle UICC TNM 8. Mezi prognostické faktory patří mitotická aktivita, velikost tumoru a lokalizace (žaludeční GISTy mají lepší prognózu než menší GISTy ve střevě či rektu). Ruptura tumoru je dalším nepříznivým faktorem. Lokalizované PDGFR D842VC GISTy mají lepší prognózu a bývají rezistentní k imatinibu. Základním vyšetřením k určení, ve kterém stádiu se sarkom nachází, je celotělové CT, ev. MR a základní laboratoř. FDG-PET/CT má především význam k detekci časně léčebné odpovědi k cílené terapii.

Diagnóza a patologie/molekulární biologie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Endoskopické UZ vyšetření a následné sledování je standardem u nemocných s jícnovými či duodenálními tumory menšími než 2 cm.	IV	C	⊕⊕⊖⊖	?
Biopsie/excize je standardem u tumorů větších než 2 cm.	IV	C	⊕⊕⊖⊖	?
Mutační analýza by měla být součástí standardní diagnózy GIST (vyjma nerektálních tumorů menších než 2 cm).	II	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

9.4 Léčba lokalizované/lokálně pokročilé choroby

Standardem je kompletní R0 resekce bez nutnosti disekce negativních lymfatických uzlin. Laparoskopický přístup není doporučován u velkých tumorů pro riziko jeho ruptury. Pokud předpokládáme nemožnost R0 výkonu i při neúčinnosti adjuvantní léčby, je možný po souhlasu nemocného i R1 výkon. Tento postup je zvláště možný u nízké rizikových GISTů, kde stupeň radikality nemá vliv na celkové přežívání. Při neplánovaném R1 výkonu je vždy nutno zvážit reresekci. Standardem u vysoce rizikových GISTů je 3letá adjuvantní terapie imatinibem. (I.A) U imatinib rezistentních mutací není eskalace dávky imatinibu registrována. U nádorů vyskytujících se u nemocných s neurofibromatózou typu 1, kteří jsou v WT KIT/PDGFRA/BRAF a neexprimují SDH, není adjuvance doporučována. (IV.D) U nemocných, kde došlo k ruptuře tumoru a jsou vysoce rizikováni pro vývoj relapsu, je třeba zvážit adjuvantní terapii imatinibem. (IV.A) Délka adjuvantní terapie v těchto případech je sporná. U nádorů, kde iniciálně není možný R0 výkon, či by výkon vedl k mutilaci, je indikována neoadjuvantní terapie imatinibem (III.A) po dobu 6–12 měsíců. Zahájení neoadjuvantní systémové terapie by měla předcházet biopsie s provedením mutační analýzy. Časně funkční vyšetření je indikováno k hodnocení efektu léčby.

Léčba lokalizovaného či lokálně pokročilého onemocnění	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Standardem je excize tumoru bez disekce klinicky negativních lymfatických uzlin.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Pokud by radikální chirurgický výkon (R0) byl spojen s významnou následnou mutací či je předoperační léčba neúčinná, po rozhovoru s nemocným je možný i R1 výkon.	IV	B	⊕⊕⊖⊖	↑?
Adjuvantní terapie imatinibem u nemocných s vysokým rizikem po dobu 3 let je standardem.	I	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
PDGFRA D842V mutované GISTy by neměly být léčeny v adjuvanci imatinibem.	IV	D	⊕⊕⊖⊖	↓?
Adjuvantní léčba by neměla být podávána nemocným s NF-1 a SDH exprimujícími GISTy.	IV	D	⊕⊕⊖⊖	↓?
Nemocní s vysokým rizikem peritoneální recidivy (v případě ruptury tumoru během operace) by měli být zvažováni k adjuvantní léčbě imatinibem.	IV	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑
Pokud nelze předpokládat R0 výkon bez významných mutilujících následků, je indikována předoperační terapie imatinibem.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑

9.5 Léčba pokročilé, metastatické choroby

Standardem léčby lokálně pokročilých či metastatických GISTů je imatinib. (I.A) Je indikován i pro nemocné léčené imatinibem v adjuvanci, pokud na něm nemoc neprogredovala. Další jeho indikací jsou stavy po exstirpaci vícečetné metastatické choroby, kde není chirurgické řešení primárně zvažováno. Standardní dávka je 400 mg. U nemocných s mutací v exonu 9 je doporučována iniciační dávka 800 mg. (III.B) U nemocných s mutací PDGFR D842V, rezistentních k imatinibu je doporučována léčba jinými TKI či zařazení do klinických studií. U nemocných WT SDH není účinnost TKI jednoznačně prokázána. Existují data o účinnosti sunitinibu v této indikaci. Léčba imatinibem má být kontinuální i v případě odstranění metastatické choroby, jelikož její přerušení vede k rychlé progresi choroby. (I.A) Edukace o léčbě a možných nežádoucích účincích je důležitá k dosažení dobré compliance nemocného k léčbě. Rozhodování o případné exstirpaci reziduální metastatické choroby u odpovídajícího GISTu by mělo být přísně individuální, jelikož neexistují jednoznačná data o jejím významu. (III.C) Přínos chirurgického řešení u progredující choroby nebyl prokázán. Pokud došlo k progresi na 400 mg, je možná eskalace na 800 mg (III.B) s výjimkou nesenzitivních mutací. Eskalace dávky je přínosná především u mutací KIT v exonu 9. V případě prokázané progresi na imatinibu či vzácné intolerance je standardem 2. linie léčby sunitinib v režimu 4 + 2 (4 týdny denně 50 mg sunitinib a 2týdenní přestávka). (IA) Další možností je kontinuální podávání sunitinibu v dávce 35 mg (III.C). Standardem 3. linie léčby po progresi na sunitinibu je regorafenib v dávce 160 mg v režimu 3+1. (I.A)

Existující data o účinnosti imatinibu u již tímto TKI před-léčených nemocných (tzv. *rechallenge*) či pokračování v této léčbě i při progresi. (II.B)

Léčba pokročilého/metastatického onemocnění	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Imatinib je standardem léčby lokálně pokročilého inoperabilního či metastatického onemocnění.	I	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Imatinib je standardem léčby u metastatické choroby, kde byly odstraněny všechny léze, přestože nebylo primárně chirurgické řešení doporučováno – standardní dávka je 400 mg denně.	I	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U nemocných s KIT exon 9 mutací je standardem 800 mg denně.	III	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
U nemocných s metastatickým onemocněním léčba pokračuje bez přerušení až do intolerance či přerušení na přání nemocného.	I	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Rozhodnutí o odstranění residuální metastatické choroby by mělo být individualizováno.	III	C	⊕⊕⊕⊖	?
Odstranění progredující choroby je možné při limitované progresi za současného pokračování imatinibu.	IV	C	⊕⊕⊖⊖	?
Při progresi na imatinibu 400 mg je doporučována eskalace na 800 mg denně.	III	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
V případě progresu či intolerance je indikována II. linie léčby sunitinibem.	I	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Regorafenib je standardem 3. linie léčby v dávce 160 mg denně po dobu 3 týdnů, každé 4 týdny u nemocných progredujících a či neodpovídajících na léčbu imatinibem a sunitinibem.	I	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<i>Rechallenge</i> či pokračování léčby imatinibem po progresi je volbou u nemocných již léčených.	II	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

9.6 Hodnocení léčebné odpovědi.

Léčebná odpověď je nejčastěji hodnocena jako zmenšení velikosti tumoru. Někdy může dojít pouze ke změně denzity na CT. Dokonce i zvětšení tumoru při zmenšení denzity je hodnoceno jako odpověď na léčbu. I detekce „nových“ lézí s nižší denzitou, které dříve nebyly identifikovány, může svědčit pro efekt léčby. Při hodnocení léčebné odpovědi je nutné sledovat jak velikost, tak denzitu tumorózních lézí.

FDG-PET je vhodný k hodnocení velmi časně léčebné odpovědi především tam, kde zvažujeme chirurgický výkon.

9.7 Sledování

U vysoce rizikových nemocných je doporučováno sledování CT či MR každé 3–6 měsíců první 3 roky během adjuvantní léčby. Po ukončení adjuvantní terapie každé 3 měsíce po dobu 2 let, následně každých 6 měsíců do 5. roku od skončení adjuvantní terapie. Pro nízké rizikové GIST je možné sledování CT či MR každých 6–12 měsíců po dobu 5 let. U velmi nízké rizikových nádorů je možné jen sledování, ev. MR břicha pro nižší radiační zátěž.

10. Terapie sarkomů „dětského věku“

Tato část doporučení je založena na EK, kde podkladem byly léčebné protokoly EpSSG (European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Group), a to RMS 2005 (Protocol for non-metastatic rhabdomyosarcoma, <http://public.ukcrn.org.uk/Search/StudyDetail.aspx?StudyID=13804>)

10.1. Základní charakteristika

Sarkomy měkkých tkání u dětí a adolescentů tvoří 8 % z celkového počtu malignit. Ročně jím onemocní 4–7 z 1 milionu dětí. Vyšší výskyt těchto nádorů je zaznamenán v rodinách s geneticky prokázanou Recklinghausenovou chorobou, u dětí s Beckwith-Wiedemannovým a Li-Fraumeni syndromem. Zároveň patří tato skupina onemocnění k frekventním pozdním následkům protinádorové léčby v dětství jako tzv. sekundární nádory v dospělém věku. Ve skupině tzv. non-rabdomyosarkomů (40 % z celkového počtu maligních mezenchymálních nádorů u dětí) převažuje extraskeletální Ewingův sarkom/PNET (11 %), synoviosarkom (8 %), fibrosarkom (5 %) a embryonální sarkom (4 %). Léčba této heterogenní skupiny je identická s doporučenými postupy pro dospělé pacienty.

Nejčastěji zastoupeným sarkomem u dětí je rabdomyosarkom (60 % z celkového počtu), s maximem výskytu do 6 let a dále mezi 15. a 19. rokem věku. 20 % dětí má v době stanovení diagnózy klinicky detekovatelné metastázy. Histologicky nejčastějším subtypem je prognosticky příznivější embryonální rabdomyosarkom (60–70 %). Prognosticky nepříznivou variantou je pak alveolární varianta rabdomyosarkomu (20 %), která je charakterizovaná specifickou translokací t(2,13) či t(1,13) a fúzním genem PAX3/FOXO1 či PAX7/FOXO1, a je diagnostikovaná především u starších dětí v oblasti trupu a končetin.

10.2. Diagnostika

Diagnostika se opírá o bioptické vyšetření tumoru s jeho histologickou verifikací a zobrazovací metody (MRI, popř. CT, kombinace PET-CT, PET-MRI).

Diagnostika	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Jedinci s nejasnou povrchovou rezistencí nebo rezistencí uloženou v hloubce měkkých tkání (včetně dutin a orgánů) by měli být odesláni do „high-volume“ center, a to ještě před jakoukoliv intervencí.	IV	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Mezioborový přístup je nezbytný pro každého jednotlivého pacienta.	IV	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Po dostatečném grafickém znázornění nádoru následuje odběr na histologické vyšetření. Stupeň diferenciací nádoru má prognostický i prediktivní význam.	IV	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Po doplnění stagingových vyšetření je stanoven léčebných postup cestou mezioborového týmu pro každého pacienta jednotlivě.	V	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Pooperační zhodnocení patologem musí obsahovat popis ohrazení nádoru a zhodnocení radikality výkonu včetně upřesnění resekcí okrajů. V případě předchozí předoperační léčby musí být také zhodnocení histopatologické odpovědi nádoru.	IV	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑
--	----	---	------	----

10.3. Terapie

Současné standardy léčby první linie jsou definovány protokoly evropské kooperativní skupiny pro léčbu sarkomů měkkých tkání EpSSG (European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Group), kde je prognóza onemocnění a stratifikace léčby každého pacienta s rhabdomyosarkomem dána šesti prognostickými faktory (histologie, IRS stadium, lokalizace a velikost nádoru, věk pacienta, postižení spádových lymfatických uzlin). Zahrnuje jak lokální léčbu (operační odstranění nádoru, radioterapii), tak systémovou léčbu (chemoterapii).

Vzhledem k přesahu léčby těchto pacientů do dospělosti (riziko recidivy onemocnění nebo sekundárního nádoru) je nutné zachování kontinuity jejich centralizované péče (chemoterapie, radioterapie a chirurgické léčby) i v rámci dospělého pracoviště.

10.3.1. Chirurgická léčba

Chirurgická léčba tvoří klíčovou roli u lokalizovaného onemocnění. Snahou primárního chirurgického výkonu je maximální možná resekcí tumoru s dostatečným bezpečnostním okrajem zdravé tkáně (stadium IRS I). Primární operační výkon by však u dětí neměl být hyperradikální s funkční a kosmetickou mutilací pacienta (amputační výkony či exenterace pánve jsou indikovány až v případě selhání systémové léčby s radioterapií). V případě nedostatečné radikality výkonu (stadium IRS II, III) je vhodné zvážit přínos primární re-excize nebo sekundární resekcí nádoru v návaznosti na podání chemoterapie. Výkony ve smyslu debulkingu nejsou primárně doporučovány. Chirurgické odstranění iniciálně postižených lymfatických uzlin v současné době není indikováno vzhledem k mutilujícím následkům, své uplatnění zde má radioterapie.

10.3.2 Radioterapie

Radioterapie představuje důležitou modalitu v rámci lokální léčby, ale má své limitace u mladších pacientů (dětí pod 3 roky věku). Při jejím plánování je nutné brát zřetel na možný vznik pozdních následků (sekundární nádory v ozařovacím poli, ovlivnění růstu tkání dítěte). Radioterapie na oblast primárního tumoru je indikována u všech pacientů s dg. alveolárního rhabdomyosarkomu a také u pacientů s embryonálním rhabdomyosarkomem, u kterých nebyl proveden dostatečně radikální chirurgický výkon (IRS II, III). Významnou roli hraje radioterapie u generalizovaného onemocnění, je indikováno ozáření iniciálně postižených lymfatických uzlin a vzdálených metastáz. Dávky záření se u dětí pohybují v rozmezí od 41,4 Gy (1,8 Gy/den) do 50,4 Gy s boostem 5,4 Gy na reziduum tumoru.

10.3.3. Systémová léčba (chemoterapie)

Léčba je stratifikována podle rizikových faktorů a pacienti jsou tak zařazeni do 4 léčebných skupin. Ve skupině nízkého rizika jsou léčeni kombinací vinkristin + aktinomycin D, skupina středního a vysokého

je léčena kombinací ifosfamid + vinkristin + aktinomycin D (režim IVA), pacienti ve skupině velmi vysokého rizika jsou léčeni kombinací Ifosfamid + Vinkristin + aktinomycin D + doxorubicin (režim IVADo) a následnou udržovací léčbou. Nová doporučení evropské skupiny EpSSG přidávají této skupině do léčebného schématu irinotecan s mTOR inhibitorem.

I přes výrazné zlepšení prognózy onemocnění u dětí s lokalizovaným onemocněním (OS 60–80 %) zůstává i nadále u primárně metastatických a relabujících rhabdomyosarkomů prognóza onemocnění velmi nepříznivá (třileté přežití nepřesahuje 20 %).

Terapie	Třída	Úroveň
Léčba dětí s non-rhabdomyosarkomem je identická s doporučenými postupy pro dospělé pacienty.		<p>Expertní důkazy (Expertní konsensus autorů KDP: silný konsensus)</p>
Prognóza onemocnění a metoda léčby každého pacienta s rhabdomyosarkomem je dána histologií, IRS stadiem, lokalizací a velikostí nádoru, věkem pacienta a postižením spádových lymfatických uzlin.		
Chirurgická resekce je standardní léčebnou metodou v léčbě všech dětí s lokalizovaným sarkomem. Musí být prováděná chirurgem nebo ortopedem se speciálním výcvikem v léčbě sarkomů v <i>high-volume</i> centru.		
Standardním typem výkonu je široká excize s negativními okraji (R0 resekce), tj. odstranění nádoru s lemlem zdravé tkáně.		
U pacientů s uzlinovým postižením není standardně prováděná lymfadenektomie.		
Radioterapie na oblast primárního tumoru je indikována u všech pacientů s alveolárním rhabdomyosarkomem a u pacientů s embryonálním rhabdomyosarkomem, u kterých nebyl proveden dostatečně radikální chirurgický výkon.		
U pacientů s generalizací je indikováno ozáření iniciálně postižených lymfatických uzlin a vzdálených metastáz.		
Pacienti s nízkým rizikem jsou léčeni kombinací vinkristin, aktinomycin D.		
Pacienti se středním a vysokým rizikem jsou léčeni kombinací ifosfamid, vinkristin, aktinomycin D.		
Pacienti s velmi vysokým rizikem jsou léčeni kombinací ifosfamid, vinkristin, aktinomycin D a doxorubicin + irinotecan s mTOR inhibitorem a následnou udržovací léčbou.		

10.4. Dispenzarizace

Zobrazovací metody (MR, CT, RTG, UZ event. v kombinaci s PET-CT, PET-MR) cílené na primární tumor a event. metastázy první rok po ukončené léčbě každé 3 měsíce, 2. a 3. rok každé 4 měsíce, 4. a 5. rok každých 12 měsíců.

11. Terapie desmoidů (agresivní fibromatózy)

Tato část doporučení je založena na EK, kde je podklad sloužilo Doporučení Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: A European consensus approach based on patients' and professionals' expertise – A Sarcoma Patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. [Eur J Cancer](#). 2015 Jan;51(2):127-36. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.005. a jeho aktualizovaná verze An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: [Ann Oncol](#). 2017 Oct 1;28(10):2399-2408. doi: 10.1093/annonc/mdx323

11.1 Základní charakteristika

Místo léčby	Třída	Úroveň
Pro úspěšnou léčbu pacientů je doporučena centralizace pacientů do <i>high-volume</i> sarkomových center.		Expertní důkazy (Expertní konsensus autorů KDP: silný konsenzus)

Desmoidy (agresivní fibromatóza) je monoklonální proliferativní porucha, která vykazuje infiltrativní růst, ale nemá tendenci metastázovat.¹ Považuje se za benigní onemocnění, u kterého, na rozdíl od sarkomů, ani v případě rekurence nedochází k dediferenciaci do high-grade malignity. „Zhoubnou“ pro pacienta se může stát svojí velikostí nebo lokalizací v anatomicky kritických oblastech. Vyskytovat se může kdekoli na těle.

Incidence onemocnění udávaná ve světové literatuře je nízká: 5–6 nových případů na 1 000 000 obyvatel za rok. Tvoří jenom přibližně 3 % ze všech měkkotkáňových nádorů. Predominantně postihuje ženy 2:1, medián kolem 30 let.^{95,96}

Agresivní fibromatóza se vyskytuje:

1. Sporadicky:
 - a) CTNNB1 mutace u 85–90 % pacientů, což vede k expresi β -catenin.⁹⁷
 - b) Celkově 3 typy mutací – 41A (59 %), 45F (33 %) a 45P (8 %). Mutace 45F je spojená se signifikantně vyšším rizikem rekurence.^{98–102}
 - c) Přibližně 8 % pacientů má v rodinné anamnéze přítomnost kolorektálního karcinomu.
 - d) Zejména postižení končetin.
2. Pacienti s FAP (Familiární adenomatozní polypóza):
 - a) Mutace APC genu.
 - b) Zejména postižení mesenteria.
3. Mladé ženy během, nebo po těhotenství:
 - a) Časté postižení břišní stěny.
 - b) Předpokládán vliv estrogenů.

Dělení dle anatomické lokalizace postižení:

1. Extra-abdominální desmoidy: zahrnují končetinové úpony, hlavu, krk a končetiny.
2. Intra-abdominální desmoidy: často vyrůstají z mesenteria tenkého střeva a jsou častěji asociované s FAP.
3. Desmoidy postihující hrudní nebo břišní stěnu: nejlepší prognóza, nejnižší riziko lokální rekurence.

V současné době neexistuje stabilizovaný nebo na důkazech založený diagnosticko-terapeutický postup léčby desmoidů (agresivní fibromatózy). Proto je potřebný multidisciplinární a zároveň individualizovaný přístup k jednotlivým pacientům. V případě suspekce na desmoid (agresivní fibromatózy) by měl být management léčby včetně biopsie organizován multidisciplinárním týmem v sarkomových centrech.

11.2 Diagnostika

Diagnostika	Třída	Úroveň
Diagnostika je prováděna na základě klinických, radiologických a histopatologických nálezů.		Expertní důkazy (Expertní konsensus autorů KDP: silný konsenzus)

Diagnostika onemocnění je prováděna na základě klinických, radiologických a histopatologických nálezů. Na rozdíl od jiných sarkomů, které okolní tkáň odtlačují, je pro agresivní fibromatózu charakteristická infiltrace okolních tkání. Vzhledem k tomu je pro dosažení R0 resekce nutná radikálnější resekce než u stejně velkých sarkomů. Tyto resekce proto mohou vést k nepřiměřeně rozsáhlým resekčním výkonům, které vedou k výraznému zhoršení kvality života pacienta. Zobrazovací metodou volby je u intraabdominálních lézí CT, v případě postižení končetin, hlavy, krku a břišní nebo hrudní stěny MR.^{103–108} Při histologickém vyšetření detekce mutace β -cateninů může pomoci diagnostice.¹⁰⁹

11.3 Terapie

Terapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
„Wait-and-see“ strategie jako primární terapeutický přístup u všech pacientů s histologicky verifikovaným desmoidem (agresivní fibromatózou).	III	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
Chirurgická terapie je preferovaná u symptomatických pacientů s progresivním onemocněním, kde dosažení R0 resekce je uskutečnitelné bez výrazných následků.	IV	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
Radioterapie je efektivní metodou léčby agresivní fibromatózy s přiměřeným rizikem toxicity, včasných a pozdních komplikací.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Systémová terapie včetně metronomické CHT je efektivní metodou léčby agresivní fibromatózy s přiměřeným rizikem toxicity.	III	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
Hormonální terapie +/- NSA se může uplatňovat v léčbě desmoidů.	III	B	⊕⊕⊕⊖	↑?
Inhibitory tyrozinkináz jsou indikovány u rekurentních onemocnění.	III	A	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Izolovaná končetinová perfuze v kombinaci s TNF- α a melphalanem je indikována u pacientů s lokálně pokročilým končetinovým nálezem.	IV	C	⊕⊕⊖⊖	?
Definitivní terapie je výsledkem rozhodování multidisciplinárního týmu na základě konsenzuálního algoritmu.	Expertní důkazy (Expertní konsensus autorů KDP: silný konsenzus)			

Charakteristickým znakem pro toto onemocnění je jeho nepředvídatelné chování. U některých pacientů může docházet k agresivnímu chování s vysokou tendencí k rekurenci i po adekvátně provedené resekci, u jiných dochází po úvodním růstu ke stabilizaci onemocnění i bez jakékoliv terapie a asi u 25–30 % i k regresii.¹¹⁰

Více než 50 % pacientů s agresivní fibromatózou má relativně indolentní průběh onemocnění. Naopak u ostatních pacientů se onemocnění chová agresivně, dochází k růstu nádoru a pacienti se stávají symptomatictí. V posledních letech došlo k výraznému posunu od agresivních terapeutických postupů (chirurgická resekce nebo radioterapie) k více konzervativnímu postupu a také pouhé *wait-and-see* strategii u indikovaných pacientů. *Wait-and-see* strategie umožňuje selektovat pacienty, u kterých má onemocnění indolentní průběh, od těch, u kterých se onemocnění chová agresivně. Umožňuje tak předcházet zbytečnému „přeléčování“, a tím pádem snižuje morbiditu.^{111–114} (III. B)

Progrese se v 89 % pozoruje do 2 let. Pacienti, kteří mají stabilní onemocnění v prvních 2 letech, mají nízké riziko, že u nich dojde v budoucnosti k progresi.

Chirurgický výkon, trauma nebo i těhotenství mohou vést u pacientů s primárně stabilním onemocněním k progresi a zvětšení tumoru. To je dáno působením růstových faktorů a také působením hormonů v případě těhotenství. Nemělo by to však vést bezprostředně ke změně strategie terapie (*wait-and-see*).

11.3.1 Chirurgická terapie

Na rozdíl od sarkomů, u kterých je jiná než R0 resekce pokaždé spojená s lokální recidivou, je u agresivní fibromatózy vliv chirurgických okrajů po resekci nejasný.^{115,116} Indolentní tumory nikdy nerekidivují bez ohledu na stav chirurgických okrajů vzhledem k jejich přirozené vlastnosti k regresii. Navíc po chirurgické resekci dochází k uvolnění růstových faktorů v iniciační fázi hojení rány, které mohou přispívat k aktivaci β -catenin. Tím způsobem může chirurgická resekce fungovat jako urychlovač růstu tumoru. Pokud se rozhodneme pro chirurgickou resekci, cílem by měla být R0 resekce, ovšem za

předpokladu, že při ní nedojde k výrazné mutilaci pacienta (například ztráta funkce končetin při lokalizaci desmoidu na končetinách). Operační léčba je preferovaná u symptomatických pacientů s progresivním onemocněním, kde dosažení R0 resekce je uskutečnitelné bez výrazných následků. (IV.A)

Není definován ani jednoznačný postup u pacientů po R1 resekci. Klinická praxe ukázala, že lokální rekurence se může objevit u pacientů po adekvátní R0 resekci a naopak – někteří pacienti po R1 resekci bez adjuvantní terapie nemusí mít lokální recidivu. Ke složitosti celého přístupu u pacientů po R1 přispívá i fakt, že v několika studiích došlo u pacientů po R1 resekci nebo po recidivě onemocnění ke stabilizaci onemocnění bez terapeutického zásahu při implementaci *wait-and-see* strategie.

Pro výše uvedené se nejlepším terapeutickým postupem u pacientů po R1 resekci zdá být observace a *wait-and-see*. (V.B)

U intraabdominálních desmoidů je nutné brát do úvahy vztah tumoru k arteria mesenterica superior a množství tenkého střeva, které bude nutné resekovat pro dosažení R0 resekce. V případě rozsáhlých resekcí je přítomnost plastického chirurga samozřejmostí pro nutnost krytí rozsáhlých kožních defektů.

11.3.2 Radioterapie

Radioterapie patří mezi efektivní metody léčby agresivní fibromatózy^{117–120} (III.A) Do úvahy je ale nutné brát tkáňovou toxicitu a potencionální pozdní komplikace. Nejčastějšími komplikacemi po radiaci jsou lokální fibróza, nekróza měkkých tkání, parestézie, patologické fraktury, edém a raritně vaskulární komplikace vyžadující amputaci končetiny nebo rozvoj sekundárních malignit. Doporučená dávka je 50–56 Gy a 2 Gy na frakci. Literární data uvádějí dosažení kompletní remise po RT ve 13,6–17 %, parciální remise a stabilizace v 51–77,3 %, progresse a/nebo rekurence ve 18,5–32 %.^{118,119}

11.3.3 Systémová terapie

11.3.3.1 Chemoterapeutika

- Vinca alkaloidy + methotrexat^{121–124} (III.B)
- Antracykliny v monoterapii nebo v kombinaci s dakarbazinem¹²²

11.3.3.2 Nesteroidní antirevmatika

- Selektivní nebo neselektivní COX-2 inhibitory – sulindac, meloxicam, indomethacin^{122,125}

11.3.4 Hormonální terapie

11.3.4.1 Antiestrogeny

- Tamoxifen je nejčastěji užívaný preparát, často v kombinaci s nesteroidními antirevmatiky.^{122,125} (III.B) Výhodou je jejich limitovaná toxicita, zřídka neželadocí účinky a nízká cena.

11.3.4.2 Inhibitory tyrosinkináz

- Imatinib – indikován u rekurentních onemocnění, stabilizace progredujícího onemocnění se udává v rozmezí 60–80 %^{126–128} (III.A)
- Sorafenib¹²⁹
- Pazopanib¹³⁰ (II. A)

11.3.5 Izolovaná končetinová perfuze

V kombinaci s TNF- α a Melphalanem je indikována u pacientů s lokálně pokročilým nálezem, kde by resekce vyústila do výrazné poruchy funkce končetiny.^{131,132} (IV.C)

11.3.6 Kryoblace

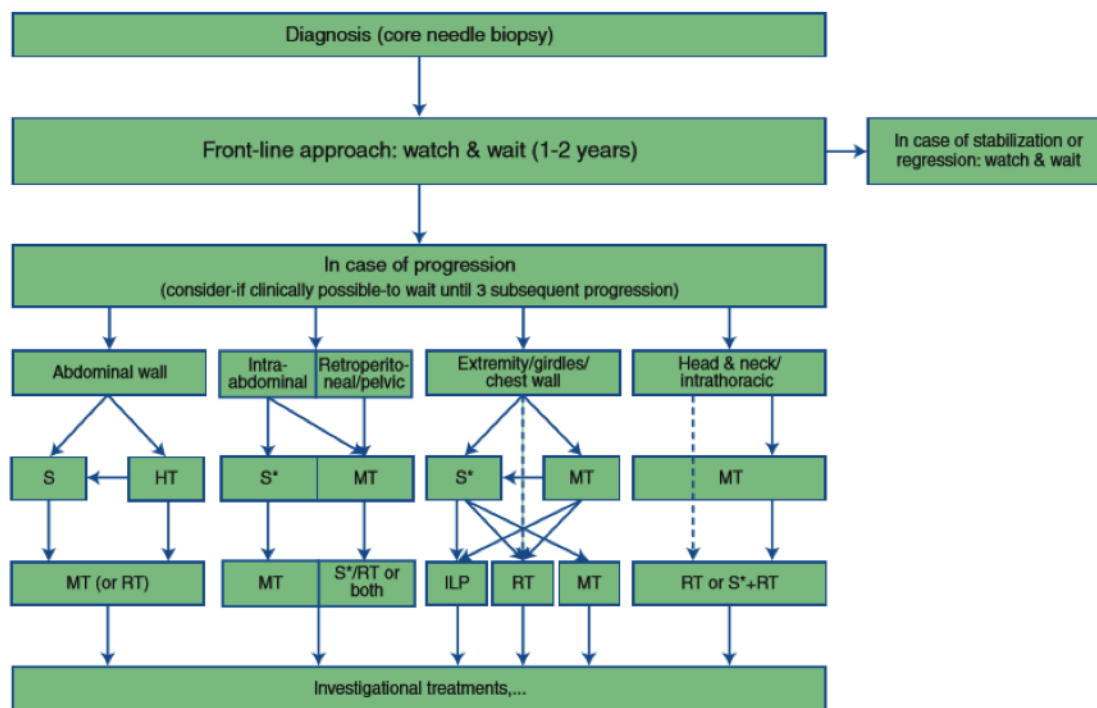
Kryoblace se zdá být efektivní alternativní léčbou pro dosažení lokální kontroly malých až středně velkých extra-abdominálních desmoidů.^{133,134} (IV.C)

11.3.7 Diagnosticko terapeutický algoritmus

Agresivní fibromatóza není uniformní onemocnění, ale zahrnuje v sobě několik rozdílných podtypů s různým biologickým chováním. Na základě průběhu onemocnění můžeme rozlišovat 2 základní skupiny pacientů:

1. S indolentním průběhem – stabilní onemocnění s tendencí i k regresi.
2. S progresivním průběhem – postupný růst tumoru (může být ale i velice pomalý).

Definitivní terapie je výsledkem rozhodování multidisciplinárního týmu na základě konsenzuálního rozhodnutí:



Abbreviations: HT: hormonal therapy; S: surgery; S*: surgery is an option if morbidity is limited; MT: medical therapy; RT: radiotherapy; ILP: isolated limb perfusion

11.4 Dispenzarizace

V rámci dispenzarizace u stabilizovaného onemocnění se první rok, po prvním MRI nebo CT, provádí kontrolní vyšetření adekvátní zobrazovací metodou á 3 měsíce. Do 5 let následně á 6 měsíců. Po 5 letech 1x ročně.

11.5. Závěr

Léčba agresivní fibromatózy je komplexní proces zahrnující multimodální terapii. Měla by probíhat v režii multidisciplinárního týmu v *centrech pro léčbu sarkomů měkkých tkání*. K jednotlivým případům je nutné přistupovat individuálně s přihlédnutím na lokalizaci tumoru, biologické chování, pohlaví, věk, komorbidity a taky přání pacienta. Agresivní první linie terapie v podobě radikálního chirurgického výkonu nebo radioterapie je již překonaná, 50 % pacientů s agresivní fibromatózou profituje z méně radikálních postupů. V případě terapie je preferovaným způsobem léčby eskalace terapie od nejméně po nejvíce toxické modality léčby.

12. Následná péče/dispenzarizace

Tato část je adaptována z Doporučení pro měkkotkáňové a viscerální sarkomy: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement_4, October 2018, iv51–iv67, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096> a z Doporučení pro gastrointestinální stromální tumory: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018, 29, (Suppl 4), iv 68-iv78. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy320>

12.1 Následná péče

Následná péče/dispenzarizace	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Sledování po ukončení léčby je nedílnou součástí komplexní péče o pacienta.	V	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Cílem je časný záchyt lokální recidivy nebo vzdálené metastázy v kurabilní fázi.	V	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Dosud neexistuje jednoznačné doporučení optimálního sledování pacientů po chirurgické léčbě lokalizovaného onemocnění.	IV	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Výchozí grading nádoru může být vodítkem pro odhad pravděpodobnosti a rychlosti vzniku relapsu. Také pro další sledování.	IV	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Jsou k dispozici nomogramy s možností predikce celkového přežití a rizika vzniku vzdálených metastáz, a to na základě věku, velikosti nádoru, jeho grade, lokalizaci, operability a histologického subtypu.	IV	B	⊕⊕⊕⊕	↑?

Sledování po ukončení léčby je nedílnou součástí komplexní péče o pacienta. Sledování rozdělujeme na **sledování celkové** a **místní**. Celkové (onkologické) sledování v sobě zahrnuje pravidelná vyšetření zaměřená na časný záchyt systémové diseminace onemocnění. Samozřejmostí je sledování možných pozdních následků onkologické léčby.^{135,136} Cílem lokálního (oborového) sledování je vyloučení lokální recidivy nemoci.

Dosud **nejsou k dispozici validní data** včetně nákladové efektivity **pro jednoznačné doporučení sledování** po léčbě.¹³⁷ Vzhledem k limitovanému množství prospektivních studií není shoda ani mezi experty pro optimální schéma *follow-up*. Také jednotlivá národní doporučení se liší napříč jednotlivými zeměmi.

Výchozí grading (G) nádoru (v případě GISTu mitotická aktivita) může být vodítkem pro odhad pravděpodobnosti a rychlosti vzniku relapsu.^{32,33} Nádory vysokého G (vysokého rizika relapsu) relabují častěji systémově, většinou během 2–3 let po léčbě. Nejčastějším místem relapsu jsou **plic**e. Relaps

nádorů nízkého G je méně častý, častější je lokální recidiva nežli systémová diseminace. Vznik lokální recidivy původně nízce maligního sarkomu je však spojen s rizikem dediferenciace nádoru do vyššího G, a tím i s rizikem vzniku vzdálených metastáz v čase. U pozdních relapsů nemoci je doporučen vždy rozšířený restaging.

Pro sarkomy měkkých tkání jsou k dispozici nomogramy s možností predikce celkového přežití a rizika vzniku vzdálených metastáz, a to na základě věku, velikosti nádoru, jeho grade, lokalizace, operability a histologického subtypu.^{32,33}

Včasné odhalení lokální recidivy nebo asymptomatických plicních metastáz, které jsou vhodné k chirurgické kurativě, mohou zásadně ovlivnit prognózu nemocných. Tyto lokalizace by měly být předmětem cíleného sledování.

Přínos pravidelného provádění MR primárního tumoru s cílem časně detekce lokální recidivy, podobně jako pravidelné provádění CT hrudníku k odhalení plicních metastáz, ve srovnání s klinickým vyšetřením a pravidelným prováděním RTG hrudníku, nebyl zatím prokázán. A to ani u vysoce rizikových sarkomů.

Při absenci prospektivních studií je sledování doporučeno následovně:

12.2 Nízce maligní sarkomy měkkých tkání

Nemocní s nízce maligními sarkomy (GI) po chirurgické léčbě by měli být sledováni klinicky prvních 3 až 5 let alespoň každé 4, později každých 6 měsíců, poté ročně. Vhodná zobrazovací metoda oblasti primárního nádoru se doporučuje provádět první tři roky 2x ročně a poté 1x ročně. RTG hrudníku je možné provádět v delších intervalech, neexistuje jednotné doporučení. Jiná vyšetření zobrazovacími metodami pouze při klinické indikaci.

12.3 Vysoce maligní sarkomy měkkých tkání

Pacienti s GII-III sarkomy by měli být sledováni po léčbě klinicky každé 3–4 měsíce během prvních 3 let, 4. a 5. rok každých 6 měsíců a poté v ročních intervalech. Lokální sledování oblasti primárního nádoru pomocí vhodné zobrazovací metody se doporučuje provádět ve stejných intervalech jako klinické vyšetření. Systémové sledování probíhá ve stejných intervalech jako klinické vyšetření, a to zhotovením RTG vyšetření hrudníku. CT hrudníku se doplňuje při nejasném RTG vyšetření, u některých histotypů pak první tři roky ročně. U mimo-břišních liposarkomů (především myxoidních) se doporučuje provádět CT břicha ročně první tři roky. Jiná vyšetření zobrazovacími metodami (např. scintigrafie skeletu) pouze při klinické indikaci.

12.4 Gastrointestinální stromální sarkom

Ani pro tuto podskupinu nemocných nejsou k dispozici data umožňující definovat optimální *follow-up* strategii u pacientů po chirurgickém řešení lokalizovaného onemocnění. K relapsům nemoci dochází nejčastěji do jater a/nebo retroperitonea. Podobně jako grade u ostatních sarkomů nabízí odhad rizika relapsu především mitotická aktivita. Také velikost a lokalizace nádoru může napomoci vhodné volbě sledování. Pacienti s vysokým rizikem obvykle relabují mezi 1. –3. rokem po ukončení léčby. Pacienti s nízkým rizikem mívají relaps později a méně často.

Optimální *follow-up* schéma není definováno. Pacienti v průběhu a po ukončení léčby bývají sledováni vhodnou zobrazovací metodou každé 3 měsíce po dva roky, poté každých 6 měsíců do 5 let po ukončení léčby, poté ročně, a to po dobu dalších 5 let. U pacientů s nízkým rizikem relapsu není jasný přínos rutinního sledování, ve vybraných případech se provádí zobrazovací metoda každých 6–12 měsíců po dobu 5 let. Pacienti velmi nízkého rizika rekurence pravděpodobně nevyžadují rutinní sledování zobrazovací metodami, i když ani zde není riziko relapsu nulové.

Informace pro pacienty

Co jsou nádory měkkých tkání: sarkomy

Nádory měkkých tkání představují relativně širokou skupinu nádorových onemocnění, která vznikají z buněk tzv. měkkých tkání, kam patří především svalová, vazivová a tuková tkáň a dále cévní a nervová pojivová tkáň. K vzniku nádorů dochází v důsledku změn v genetické výbavě původně zdravých buněk tkáně.

Nádory měkkých tkání rozdělujeme v obecné rovině na nádory benigní (nezhoubné) a maligní (zhoubné). Benigní nádory mají zachovanou určitou kontrolu buněčného dělení a růstu, postrádají schopnost prorůstat a šířit se do okolních nebo vzdálených orgánů a tkání. Maligní nádory jsou charakterizovány nekontrolovaným růstem, prorůstáním do okolí a vytvářením druhotných nádorových ložisek (metastáz) ve vzdálených tkáních a orgánech.

Zhoubné nádory měkkých tkání souhrnně označujeme jako sarkomy. Sarkomy měkkých tkání (dále jako STS, z anglického Soft Tissue Sarcoma) zahrnují zhruba 70 různých podtypů, z nichž každý může mít více či méně odlišné chování a prognózu a v případě pokročilých nádorů mohou odlišně reagovat na léčbu. STS vznikají nejčastěji na končetinách (zhruba v 50 % případů). Další častou oblastí, ve které STS vznikají, je oblast retroperitonea (prostor mezi zadní stěnou břišní a nástěnnou pobříšnicí), ve kterém se kromě některých orgánů vyskytuje velké množství vazivové a tukové tkáně.

Příznaky spojené se vznikem a růstem sarkomů

Nejčastěji se sarkom projeví jako zduření v měkkých tkáních těla. Zrakem nebo pohmatem je můžeme zjistit v případě, jsou-li uloženy povrchově.

Pokud sarkom vzniká v místech, která nejsou zrakem ani pohmatem dostupná, můžeme zduření zjistit pouze při hloubkovém vyšetření pomocí různých zobrazovacích metod (viz dále). Zduření je zpočátku nebolestivé, při dalším růstu však může rostoucí nádor utlačovat okolní tkáň a orgány a vyvolávat tlakové bolesti. Pokud sarkom prorůstá do okolních tkání a orgánů, může poškozovat jejich funkci a také dráždit zde přítomná nervová zakončení a vyvolávat silnější a ostřejší bolesti, které posléze mohou být i trvalého rázu.

S růstem nádoru se mohou objevit příznaky a obtíže. Jejich charakter bude záviset na tom, kde v těle sarkom roste. K nejčastějším příznakům a obtížím patří: zduření, které je zpočátku nebolestivé, a bolest, která se objevuje s tím, jak se zduření zvětšuje a začíná tlačit na nervy a svaly.

To, že zduření by mohlo být sarkomem, je pravděpodobnější pokud:

- je většího rozsahu (například o průměru 5 cm) nebo se setrvale zvětšuje
- je uloženo v hloubce
- je bolestivé

Podle toho, o jaký sarkom jde a kde se nachází, se mohou vyskytovat i jiné příznaky a obtíže. Například u žen sarkom hladké svaloviny (leiomyosarkom) dělohy může způsobovat krvácení i mimo menstruační období anebo po přechodu.

Výskyt

STS se vyskytují s četností 4–5 nových případů na 100 000 obyvatel ročně. V České republice je každoročně diagnostikováno zhruba 600 nových STS, což odpovídá globálně odhadovanému výskytu. V ČR představují 1 % z celkového počtu nově zjištěných zhoubných nádorů. Sarkomy pro nízký výskyt řadíme mezi vzácné nádory.

Dědičnost

Většina STS vzniká v důsledku genetických změn (mutací), ke kterým dochází až po narození, v průběhu života postiženého jedince. Proto, až na některé nepříliš časté výjimky, STS nemají charakter dědičného onemocnění. Jedinou výjimkou jsou nepříliš časté sarkomy vznikající u jedinců v rodinách s některými dědičnými nádorovými syndromy. Patří k nim neurofibromatóza, Gardnerův syndrom, Wernerův syndrom, Li-Fraumeni syndrom, syndrom bazocelulárních névů či tuberózní skleróza. U jedinců, kteří v dětském věku byli léčeni pro retinoblastom (zhoubný nádor oka), existuje zvýšené riziko vzniku sarkomu po 50. roku věku.

Rizikové faktory, možnosti prevence a vyhledávání

Vzhledem k tomu, že STS nejsou příliš časté, a navíc jde o rozličné typy nádorů, je obtížné jednoznačně určit rizikové faktory pro vznik konkrétního typu sarkomu. Existují určité doklady o možném zvýšení rizika vzniku STS při vystavení se toxickým chemikáliím typu vinylchloridu, dioxinů nebo chlorovaných fenolů. Rovněž se zvažuje možnost zvýšeného rizika vzniku STS v souvislosti s předcházející expozicí ionizačnímu záření, včetně předchozího ozařování, které nemocní podstoupil kvůli jinému nádorovému onemocnění.

Vzhledem k tomu, že rizikové faktory ovlivňující vznik STS nejsou jednoznačně definovány, neexistuje ani žádné doporučení pro prevenci, ani program aktivního vyhledávání před-nádorových změn nebo časných forem těchto nádorů.

Doporučení pro neodkladné vyšetření

Váš praktický lékař může zajistit urychlené vyšetření v případě, že trpíte zhoršující se nevysvětlitelnou a neustupující bolestí, obzvláště pokud trvá i v klidu a/nebo pokud se u Vás objeví nevysvětlitelné zduření.

Praktický lékař by Vás měl neprodleně odeslat na vyšetření u odborného lékaře/specialisty v Centru pro léčbu sarkomů měkkých tkání, pokud zjistí přítomnost zduření v měkkých tkáních, které:

- je větší než 5 cm v průměru
- je bolestivé
- zvětšuje se
- je uloženo v hloubce
- je při vyšetření nepohyblivé a fixované k okolním tkáním

- objevilo se znovu po jeho předcházejícím odstranění

Stanovení diagnózy

Prvotním vyšetřením bývá obvykle ultrazvuk (UZ). Pro určení diagnózy STS je však zásadní vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR) nebo počítačové tomografie (CT). Tato zobrazovací vyšetření umožní zjistit přesnou lokalizaci nádoru, jeho velikost a vztah k okolním tkáním a orgánům. Rovněž umožní zjistit existenci sekundárních nádorových ložisek (metastáz).

Je-li potvrzena přítomnost nádorového ložiska, je zapotřebí určit jeho charakter a potvrdit, že jde skutečně o sarkom. K tomu slouží odběr vzorku tkáně a jeho vyšetření pod mikroskopem (histologické vyšetření), případně genetické vyšetření. Tato vyšetření by již měla probíhat v Centru pro léčbu sarkomů měkkých tkání.

Tkáň z podezřelého ložiska se získá pomocí tzv. jehlové biopsie (cílené napíchnutí ložiska s odebráním vzorků tkáně) nebo u povrchově uložených sarkomů vyříznutím (excizí) části zduřelé tkáně.

Histologické vyšetření potvrdí nádor, určí jeho přesný histologický typ, buněčné charakteristiky a stupeň zhoubnosti (malignity). To vše je důležité pro rozhodování o léčbě onemocnění.

Kromě standardního histologického vyšetření se provádí v některých případech molekulárně genetická vyšetření nádorové tkáně. Ta mají přispět k určení genetických změn v nádorových buňkách, k přesnější identifikaci typu sarkomu, jeho prognózy a v neposlední řadě také k možnosti využití specificky zacílené léčby.

Cíle léčby

Primárním cílem každé protinádorové léčby je dosáhnout nebo významně přispět k úplnému vymýcení nádoru a uzdravení pacienta. To se daří relativně často u STS zachycených v jejich časném stadiu. U pokročilých, metastazujících STS je možnost úplného a trvalého vymýcení nádoru málo pravděpodobná.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba má rozhodující význam pro konečný léčebný výsledek, především u časnějších stádií onemocnění, kdy je možné s vysokou pravděpodobností odstranit celý nádor. V takovém případě může být výsledkem dlouhodobé, nebo trvalé uzdravení. Chirurgická léčba se řídí velikostí primárního nádoru i celkovým rozsahem onemocnění.

V případě jen lokálně rostoucího STS, který nevykazuje známky prorůstání do okolí ani metastatické šíření, je standardním chirurgickým výkonem vyříznutí (excize) celého nádoru i s lemlem okolní zdravé tkáně.

U časných stádií sarkomu měkkých tkání (klinické stadium I s nízkým stupněm zhoubnosti) může být široká excize jedinou a definitivní léčbou. Úplné odstranění nádoru lze snadněji provést u sarkomů na končetinách, zatímco u rozsáhlejších sarkomů například v retroperitoneu, je radikální odstranění nádoru mnohem obtížnější a složitější.

U nádorů větších než 5 centimetrů s vyšším stupněm malignity a u nádorů, u kterých není jisté, zda se podařilo odstranit veškerou nádorovou tkáň, se široká excize obvykle doplňuje pooperačním ozářením celé oblasti, ve které se nacházel původní nádor. V případě nedostatečného, neúplného odnětí nádoru dochází v místě původního nádoru často k opětovnému nárůstu (recidivě). Proto se provádí ozáření takového místa s cílem snížení rizika recidivy, nebo se uvažuje, pokud je to možné, o opětovném odstranění ložiska.

Radikální odstranění primárního sarkomu může vést k funkčnímu nebo estetickému poškození. V těchto případech lze v určitém odstupu provést tzv. rekonstrukční chirurgii, jejímž cílem je funkční nebo estetická úprava.

Mimořádně radikální chirurgické výkony u končetinových STS, ve smyslu amputace končetiny se provádějí jen výjimečně. Riziko lokální recidivy lze v současné době snížit ozářením, jak již bylo uvedeno výše.

Léčba zářením (radioterapie)

Léčba zářením (radioterapie) se u STS využívá především k podpoře léčebného účinku chirurgické léčby. Nejčastěji se radioterapie využívá jako zajišťovací léčba po odstranění větších a histologicky méně příznivých sarkomů.

U nádorů, které jsou primárně obtížně operovatelné, lze léčbu zářením využít jako předoperační léčbu. V těchto případech je cílem částečné zmenšení a ohraničení nádoru a snížení jeho životaschopnosti. Tím dojde ke zjednodušení chirurgického výkonu.

Jak pooperační zajišťovací (adjuvantní), tak předoperační (neoadjuvantní) radioterapie snižují riziko vzniku místní recidivy (návratu) sarkomu.

K léčbě zářením se v současné době používají vysoce specializované přístroje. Jde především o tzv. lineární urychlovače. Moderní přístrojová technika umožňuje naplánovat ozařování tak, aby se maximum záření dostalo do nádorové tkáně a minimum bylo zachyceno ve zdravých tkáních. Riziko trvalého poškození zdravých tkání při protinádorové léčbě zářením je proto minimální.

Izolovaná hypertermická končetinová perfuze

U primárně rozsáhlých, lokálně se šířících končetinových sarkomů nebo jejich recidiv lze využít léčbu pomocí hypertermické končetinové perfuze v kombinaci s cytostatikem nebo TNF alfa (biologická látka vyvolávající odumírání nádorových buněk). Perfuze znamená promývání určité oblasti, v tomto případě končetiny, pomocí přístroje pro mimotělní krevní oběh. Krev pacienta je v přístroji ohřívána na teplotu 40–42 °C a poté proudí v krevním řečišti končetiny. Končetina je promývána po dobu zhruba jedné hodiny. Léčebný účinek spočívá v tom, že zvýšená teplota cirkulující krve poškozuje dělicí se buňky, zpomaluje či zastavuje jejich dělení a následně může vést i k jejich odumírání. Protože nádorové buňky se dělí mnohem více než buňky zdravé tkáně, má zvýšená teplota výraznější protinádorový účinek než poškozující účinek na buňky zdravých tkání. K posílení protinádorového účinku hypertermie se do uzavřeného oběhu promývacího postiženou končetinu přidává cytostatikum, a/nebo biologická látka, TNF (Tumor Necrosis Factor) alfa. Tím, že tyto látky cirkulují pouze v uzavřeném oběhu, mohou být

použity ve vyšších dávkách s výraznějším protinádorovým účinkem, aniž by se zvýšil jejich nežádoucí celotělový toxický účinek.

Technické provedení operace spočívá v preparaci cév dané lokality proximálně od tumoru a následné kanylaci pro zajištění mimotělního oběhu – dle lokalizace tumoru (femorální nebo ilické cévy/ brachiální nebo podklíčkové cévy). Výkon provádíme v celkové anestezii a heparinizaci pacienta. Drobné svaly ruky a chodidla, stejně jako Vater-Pacinnioho tělíska, chráníme od účinku ILP Esmarchovou bandáží, za předpokladu, že tumor tuto oblast nezasahuje.

Součástí přístroje pro mimotělní oběh je oxygenátor zajišťující výměnu plynů v krevním roztoku tak, aby ischemie končetiny po dobu perfuze byla co nejnižší. Izolace kolaterálního oběhu dosahujeme za použití pneumatického turniketu, který nakládáme periferně od místa kanylace cév. Výměník tepla zajišťuje potřebné ohřátí roztoku tak, aby cílová teplota tkání dosahovala 39–40 °C. Monitorace cílové teploty je průběžně zajištěna senzory svalového a podkožního teploměru. Lokální hypertermii napomáhá uložení končetiny do sterilní vodní podložky.

Po dosažení cílové teploty tkání (cca 20–30 min cirkulace) je do perfuzátu přidán TNF (Beromun). Dávkování TNF je standardizováno. Následně po 10–15 minutách je přidán roztok melfalanu v množství, které závisí na objemu končetiny (10mg/litr objemu dolní končetiny, resp. 13 mg/litr objemu horní končetiny). Doba perfuze s cytostatikem je dalších 60 minut. Na závěr výkonu je perfuzát z kompartmentu končetiny vymyt 2–3 litry izotonického roztoku, po dekanylaci jsou cévy zrekonstruovány a obnoven průtok krve.

Po celou dobu operace je nutné monitorovat možný únik perfuzátu z kompartmentu končetiny do systémové cirkulace, a to metodami nukleární medicíny. Princip spočívá v aplikaci radiofarmaka na bázi ^{99m}Tc – značeného albuminu do systémového i kolaterálního oběhu a detekce emitovaného záření gama pomocí kolimované scintilační sondy umístěné nad prekordium.

Ve spolupráci s chirurgem nebo ortopedem je v intervalu 2–3 měsíců po TNF-ILP indikována resekce reziduálního tumoru.

Hypertermická končetinová perfuze má relativně vysokou lokální účinnost. Nicméně vzhledem k tomu, že je promývána pouze postižená končetina, perfuze nemá vliv na metastázy nacházející se mimo promývanou oblast.

Systémová léčba

Pokud před operací nebo před provedením radioterapie došlo k šíření nádorových buněk lymfatickými nebo krevními cestami, mohou vznikat vzdálená dceřiná ložiska (metastázy), jejichž léčba přesahuje možnosti chirurgie i radioterapie. V těchto případech je zapotřebí použít léčbu, která dokáže ovlivnit nádorové buňky v kterékoli části lidského těla. Hovoříme o systémové léčbě. K té patří: léčba cytostatikami (chemoterapie) a cílená léčba.

Léčba cytostatikami

Cytostatika jsou chemické látky, které různým způsobem narušují buněčné pochody, zastavují buněčné dělení, případně podněcují odumírání poškozených buněk. Na cytostatika reagují nejvýrazněji buňky, které se nejvíce a nejrychleji množí. Společnou vlastností cytostatik je to, že jejich účinek není specifický a že působí i na zdravé buňky různých tkání a orgánů. Zatímco poškození a odumírání nádorových

buněk je vítané, v případě působení cytostatik na zdravé buňky dochází ke vzniku různých nežádoucích vedlejších účinků, které někdy mohou být i závažné. Ze zdravých buněk jsou vůči působení cytostatik nejvímavější krevní buňky (především bílé krvinky), buňky střevní sliznice a buňky vlasových váčků. Některá cytostatika pak vykazují selektivní toxicitu vůči jaterním nebo ledvinným buňkám, případně i buňkám srdeční či nervové tkáně. V současné době existují možnosti, jak mnoha nežádoucím účinkům předcházet nebo je tlumit. To přispívá nejen k lepší snášenlivosti cytostatické léčby, ale také ke zvýšení jejího léčebného účinku.

Ze široké škály cytostatik se v léčbě STS u dospělých pacientů využívají nejčastěji antracykliny (doxorubicin), alkylační látky (ifosfamid, dakarbazin) a trabektedin. STS patří spíše k nádorům s menší citlivostí k cytostatikům či po určité době se u nich může vyvinout necitlivost na tyto léky. O tom, které cytostatikum bude v léčbě použito a zda bude použito samotné nebo v kombinaci s jiným cytostatikem, rozhoduje histologický typ nádoru a jeho celkový rozsah na straně jedné, a na straně druhé pak celkový zdravotní stav pacienta a jeho schopnost snášet cytostatickou léčbu.

Cytostatika se používají především k léčbě pokročilých metastazujících nádorů; ve vybraných případech za účelem ulehčení operačního výkonu lze použít i před vlastním chirurgickým výkonem (neadjuvantní léčba) a zcela výjimečně jako prevence návratu choroby po radikálním chirurgickém řešení (adjuvantní léčba) u jedinců s vysoce rizikovými nádory (např. nádory větší než 5 cm, v hloubce uložené nádory nebo agresivní rychle rostoucí nádory – tzv. nádorový grading).

Cílená terapie

Ve srovnání s chemoterapií je účinek cílené léčby zaměřen především proti nádorovým buňkám; buňky zdravých tkání ovlivňuje významně méně nebo minimálně. Přesto i tyto léčebné přípravky mohou vyvolávat specifické nežádoucí účinky.

V léčbě STS se v současné době využívají látky ze skupiny tzv. inhibitorů tyrozinových kináz (TKI).

Jak samotná diagnóza zhoubného nádorového onemocnění, tak absolvování potřebné léčby je pro každého obrovskou psychickou zátěží.

Pacienti potřebují významnou psychickou podporu jak ze strany svých nejbližších, tak ze strany zdravotníků. To předpokládá otevřenou komunikaci mezi pacientem a těmi, kteří o něj pečují.

V kritických obdobích není třeba se obávat ani dočasné podpůrné léčby pomocí přípravků určených k psychickému zklidnění, snížení napětí, strachu anebo deprese. Je důležité, aby pacient vždy vše konzultoval se svým ošetřujícím lékařem, nebál se s ním komunikovat o svých psychických problémech či nežádoucích účincích léčby. Obnovení psychické rovnováhy a posílení schopnosti aktivního přístupu k potřebné protinádorové léčbě zlepšuje výsledky léčby a kvalitu dalšího života.

Každý pacient s povrchově uložením ložiskem velikosti nad 5 cm, nebo s ložiskem uloženým v hloubce měkkých tkání, by měl být referován do Centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání. Prvotní léčebný zásah má rozhodující význam pro další vývoj onemocnění a prognózu každého pacienta.

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

Stanovisko založené na základě expertních důkazů /
konsensu expertů

EK

Silný konsensus pro všechna níže uvedená
doporučení

Referování pacienta do Centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání

Je doporučeno, aby praktický lékař, všeobecný chirurg, ortoped i onkolog měli zajištěnou možnost bez zbytečného prodloužení referovat pacienta do center pro léčbu sarkomů měkkých tkání. Maximální doba, kdy pacient musí být do Centra přijat, nesmí přesáhnout 14 dní.

Je doporučeno, aby maximální čas potřebný pro diagnostiku a staging činil 3 týdny a maximální čas do začátku léčby nepřekročil 6 týdnů.

Je doporučeno, aby po stanovení diagnózy bylo pro pacienta jasné, kdo je zodpovědný za každý krok léčby.

Je doporučeno, aby centrum pro léčbu sarkomů měkkých tkání zajišťovalo sledování pacienta s ohledem na možnost vzniku recidivy onemocnění, monitorovalo přežívání a poskytovalo management vedlejších účinků léčby.

Multidisciplinární tým

Je doporučeno, aby strategie léčby pro všechny pacienty byla výhradně stanovena a plánována jako konsensuální závěr jednání multidisciplinárního týmu (MDT), který je tvořen specialisty těchto oborů:

- Zobrazovací metody
- Intervenční radiologie – provádění biopsie tumoru pod kontrolou zobrazovací metody
- Patologie
- Chirurgie/Ortopedie
- Radioterapie
- Onkologie

MDT řeší:

- Všechny případy po stanovení diagnózy a stagingu k rozhodnutí optimální léčby
- Všechny případy před lokální léčbou
- Všechny případy po operaci k naplánování další léčby a sledování
- Všechny případy s recidivou nebo když dojde k potřebě strategii léčby změnit.

Širší MDT tým je tvořen specialisty těchto oborů, kteří jsou přizváni dle potřeby k posouzení jednotlivých případů:

- Nukleární medicína
- Klinická genetika
- Paliativní péče
- Rehabilitace
- Psychologie

Je doporučeno, aby všechny závěry MDT byly dokumentovány ve srozumitelné formě jako součást pacientovy zdravotní dokumentace.

Centrum pro léčbu sarkomů měkkých tkání realizuje multidisciplinární indikační semináře definované a vykazované zdravotním výkonem č. 51881 podle vyhlášky č.134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami ve znění pozdějších předpisů.

Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP

Stanovisko založené na základě expertních důkazů /
konsensu expertů

EK

Silný konsensus pro všechna níže uvedená
doporučení

Centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání

Je doporučeno, aby mezi základní požadavky na organizaci péče o pacienty se sarkomy měkkých tkání patřily a byly zdravotními pojišťovnami přísně kontrolovány:

- Zajištění péče po celou dobu léčby pacienta se sarkomem měkkých tkání
- Včasné poskytnutí péče
- Multidisciplinární tým centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání (MDT)
- Audit a hodnocení kvality péče
- Vzdělávání, zařazování pacientů do klinických studií a péče o informovanost pacientů

Centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání

Je doporučeno, aby léčba byla koncentrována v referenčních centrech (CLSMT), která splňují stanovené požadavky pro vysoce specializovaná Centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání. Centrum může být ustanoveno pouze v rámci sekundární centralizace při definované síti Komplexních onkologických center.

Je doporučeno, aby diagnóza a většina léčebných kroků byla provedena pouze v Centrech pro léčbu sarkomů měkkých tkání.

Je doporučeno, aby zásadní podmínkou ustanovení a funkce Centra byl minimální počet pacientů řešených MDT a problematika sarkomů měkkých tkání musí být pro členy MDT jejich hlavní nebo jednou z hlavních specializací.

Je doporučeno, aby minimální počet pacientů řešených v Centru v rámci MDT ročně činil 100 případů, chirurgicky řešených ročně 70, z toho minimálně 10 případů v oblasti dutin (hrudních, břišních). Počty je nutno uvádět za uplynulé 2 roky.

Akreditace a výzkum

Je doporučeno, aby Centrum pro léčbu sarkomů měkkých tkání:

- mělo akreditaci MZ pro specializační vzdělávání lékařů v oboru chirurgie nebo ortopedie a traumatologie nejméně II. typu

- provádělo výzkum a mělo aktivní zapojení do národních i mezinárodních vědecko-výzkumných projektů (např. EORTC, EMSOS, CTOS, EMSO, ECCO atd.), zavádělo výsledky lékařské vědy do praxe a vykazovalo publikační činnost.

Poskytovatel, kterému bude udělen statut Centra, pravidelně sleduje ke dni 31. 12. daného roku indikátory kvality poskytované zdravotní péče a výkonnosti centra stanovené v článku 8. Sledované indikátory na vyžádání předloží Ministerstvu zdravotnictví.

Indikátory kvality činnosti Centra pro léčbu sarkomů měkkých tkání

MDT musí nejméně jednou ročně hodnotit aktivity a výsledky roku předešlého, diskutovat změny protokolů a postupů léčby.

Hodnoceno musí být:

- Pětileté přežívání
- Výskyt lokální recidivy do 5 let
- Lokální kontrola po dobu 5 let
- Komplikace
- % pacientů řešených MDT před léčbou
- % pacientů řešených po operaci

Požadavky na personální zabezpečení péče v centru POCH

Vedoucím pracovníkem **Centra** je lékař se zvláštní specializovanou způsobilostí v oboru chirurgie, nebo ortopedie a traumatologie, nebo onkologie a se zvláštní specializovanou způsobilostí v oboru onkochirurgie.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F. *World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press; 2020.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
3. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013;49(3):684-695. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.011
4. Mužík J, Svobodová I, Krejčí D, Dušek L. Epidemiologie zhoubných nádorů měkkých tkání v České republice. In: *Sarkomy*. Mladá fronta; 2019.
5. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Národní registr hrazených zdravotních služeb v letech 2015-2017. Published online 2018.
6. Soft tissue sarcoma statistics. Cancer Research UK. Published May 14, 2015. Accessed February 11, 2020. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/soft-tissue-sarcoma>
7. Národní onkologický registr - ÚZIS ČR. Accessed February 11, 2020. <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>
8. Líčeník R, Kurfürst P, Ivanová K. *AGREE II: Nástroj pro Hodnocení Doporučených Postupů pro Výzkum a Evaluaci*. Univerzita Palackého v Olomouci; 2013.
9. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv51-iv67. doi:10.1093/annonc/mdy096
10. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv68-iv78. doi:10.1093/annonc/mdy095
11. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. *Metodika Tvorby Klinických Doporučených Postupů*.
12. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;110:94-105. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.12.002
13. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):256-263. doi:10.1245/s10434-014-3965-2
14. EpSSG (European Soft Tissue Sarcoma Study Group) Protocol for Non-Metastatic Rhabdomyosarcoma in Children - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed February 11, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00339118>
15. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S, et al. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a sarcoma

- patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015;51(2):127-136. doi:10.1016/j.ejca.2014.11.005
16. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PATients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(10):2399-2408. doi:10.1093/annonc/mdx323
 17. Schünemann HJ, Zhang Y, Oxman AD, Expert Evidence in Guidelines Group. Distinguishing opinion from evidence in guidelines. *BMJ*. 2019;366:l4606. doi:10.1136/bmj.l4606
 18. Albrecht T, Martin-Moreno JM, Jelenc M, Gorgojo L, Harris M. *European Guide for Quality National Cancer Control Programmes*. National Institute of Public Health; 2015. Accessed September 14, 2020. http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/cancer_control_book_web_2.pdf
 19. Gutierrez J, Perez E, Moffat F, Livingstone A, Franceschi D, Koniaris L. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. In: ; 2007:27-27.
 20. Published guidance and advice | Guidance | NICE. Accessed September 14, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=csg, cg, mpg, ph, sg, sc>
 21. Gronchi A, Miceli R, Allard MA, et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1447-1454. doi:10.1245/s10434-014-4130-7
 22. Sandrucci S, Trama A, Quagliuolo V, Gronchi A. Accreditation for centers of sarcoma surgery. *Updat Surg*. 2017;69(1):1-7. doi:10.1007/s13304-016-0382-z
 23. Judson I. Role of expert centres in the management of sarcomas. *EJC Suppl*. 2013;11(2):310-311. doi:10.1016/j.ejcsup.2013.07.061
 24. Pohlig F, Kirchhoff C, Lenze U, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. *Eur J Med Res*. 2012;17(1):29. doi:10.1186/2047-783X-17-29
 25. Ray-Coquard I, Montesco M, Coindre J, et al. Sarcoma: Concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012;23:2442-2449. doi:10.1093/annonc/mdr610
 26. Chibon F, Lesluyes T, Valentin T, Le Guellec S. CINSARC signature as a prognostic marker for clinical outcome in sarcomas and beyond. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58(2):124-129. doi:10.1002/gcc.22703
 27. Hornick J. Novel uses of immunohistochemistry in the diagnosis and classification of soft tissue tumors. - PubMed - NCBI. Accessed February 12, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24384853>

28. Neuville A, Ranchère-Vince D, Dei Tos AP, et al. Impact of molecular analysis on the final sarcoma diagnosis: a study on 763 cases collected during a European epidemiological study. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(8):1259-1268. doi:10.1097/PAS.0b013e31828f51b9
29. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 1984;33(1):37-42. doi:10.1002/ijc.2910330108
30. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
31. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* John Wiley and Sons. Inc.; 2016.
32. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):671-680. doi:10.1016/S1470-2045(16)00010-3
33. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(13):1649-1655. doi:10.1200/JCO.2012.44.3747
34. Heudel PE, Cousin P, Lurkin A, et al. Territorial inequalities in management and conformity to clinical guidelines for sarcoma patients: an exhaustive population-based cohort analysis in the Rhône-Alpes region. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(4):744-752. doi:10.1007/s10147-013-0601-2
35. von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2012;10(8):951-960. doi:10.6004/jnccn.2012.0099
36. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-315. doi:10.1097/0000658-198209000-00009
37. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):561-570. doi:10.1016/S1470-2045(10)70071-1
38. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2002;359(9325):2235-2241. doi:10.1016/S0140-6736(02)09292-9
39. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1996;14(3):859-868. doi:10.1200/JCO.1996.14.3.859
40. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.197

41. Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2484-2489. doi:10.1245/s10434-014-3732-4
42. Cahlon O, Brennan MF, Jia X, Qin L-X, Singer S, Alektiar KM. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg*. 2012;255(2):343-347. doi:10.1097/SLA.0b013e3182367aa7
43. 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 Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(31):3628-3634. doi:10.1200/JCO.2015.62.9394
44. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(5):1238-1247. doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1238
45. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):1045-1054. doi:10.1016/S1470-2045(12)70346-7
46. Jakob J, Hohenberger P. Role of isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor α and melphalan in locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2016;122(17):2624-2632. doi:10.1002/cncr.29991
47. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg*. 1996;224(6):756-764; discussion 764-765. doi:10.1097/00000658-199612000-00011
48. van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9829):1879-1886. doi:10.1016/S0140-6736(12)60651-5
49. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993;11(7):1276-1285. doi:10.1200/JCO.1993.11.7.1276
50. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415-423. doi:10.1016/S1470-2045(14)70063-4
51. Penel N, Bui BN, Bay J-O, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(32):5269-5274. doi:10.1200/JCO.2008.17.3146
52. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(2):501-508. doi:10.1093/annonc/mdr066

53. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(21):3144-3150. doi:10.1200/JCO.2006.09.7717
54. D'Ambrosio L, Touati N, Blay J-Y, 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(11):2637-2647. doi:10.1002/cncr.32795
55. Rutkowski P, Klimczak A, Ługowska 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 J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017;43(6):1134-1141. doi:10.1016/j.ejso.2017.03.011
56. Le Cesne A, Antoine E-C, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: Circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995;13:1600-1608. doi:10.1200/JCO.1995.13.7.1600
57. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A, et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional Ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2013;2013:868973. doi:10.1155/2013/868973
58. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(25):4188-4196. doi:10.1200/JCO.2008.21.0088
59. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(8):786-793. doi:10.1200/JCO.2015.62.4734
60. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):595-602. doi:10.1016/S1470-2045(07)70175-4
61. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10028):1629-1637. doi:10.1016/S0140-6736(15)01283-0
62. Cormier J, Gronchi A, Pollock R. Soft tissue sarcomas. In: *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw-Hill; 2014.
63. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(1):31-37. doi:10.1200/JCO.2008.18.0802

64. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(4):1067-1073. doi:10.1093/annonc/mdr323
65. Pisters PWT, O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. *Curr Opin Oncol*. 2002;14(4):400-405. doi:10.1097/00001622-200207000-00006
66. Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2002;65(3):137-143. doi:10.1016/s0167-8140(02)00283-9
67. Pawlik TM, Pisters PWT, Mikula L, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):508-517. doi:10.1245/ASO.2006.05.035
68. Feng M, Murphy J, Griffith KA, et al. Long-term outcomes after radiotherapy for retroperitoneal and deep truncal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(1):103-110. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.02.041
69. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(1):158-163. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.025
70. Paryani NN, Zlotecki RA, Swanson EL, et al. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1128-1134. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.009
71. Smith MJF, Ridgway PF, Catton CN, et al. Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: long-term results of a prospective trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014;110(1):165-171. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.041
72. Pisters PWT, Ballo MT, Fenstermacher MJ, et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(16):3092-3097. doi:10.1200/JCO.2003.01.143
73. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2014;50(4):784-792. doi:10.1016/j.ejca.2013.11.021
74. Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ, et al. Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study. *Ann Surg*. 2014;260(5):749-754; discussion 754-756. doi:10.1097/SLA.0000000000000978
75. Canter RJ, Qin L-X, Maki RG, Brennan MF, Ladanyi M, Singer S. A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008;14(24):8191-8197. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0843

76. Le Péchoux C, Musat E, Baey C, et al. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24(3):832-837. doi:10.1093/annonc/mds516
77. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113(3):573-581. doi:10.1002/cncr.23592
78. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998;228(3):355-365. doi:10.1097/0000658-199809000-00008
79. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;92(2):359-368. doi:10.1002/1097-0142(20010715)92:2<359::aid-cncr1331>3.0.co;2-y
80. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2004;100(11):2448-2455. doi:10.1002/cncr.20269
81. Hassan I, Park SZ, Donohue JH, et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg*. 2004;239(2):244-250. doi:10.1097/01.sla.0000108670.31446.54
82. van Dalen T, Plooiij JM, van Coevorden F, et al. Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2007;33(2):234-238. doi:10.1016/j.ejso.2006.09.020
83. Lehnert T, Cardona S, Hinz U, et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control and survival. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2009;35(9):986-993. doi:10.1016/j.ejso.2008.11.003
84. Anaya DA, Lahat G, Liu J, et al. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making. *Ann Surg*. 2009;249(1):137-142. doi:10.1097/SLA.0b013e3181928f2f
85. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K, Moskovic EC, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2010;97(5):698-706. doi:10.1002/bjs.6994
86. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(1):24-30. doi:10.1200/JCO.2008.17.8871
87. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1507-1514. doi:10.1245/s10434-010-1057-5
88. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003;238(3):358-370; discussion 370-371. doi:10.1097/01.sla.0000086542.11899.38

89. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg.* 2006;244(3):381-391. doi:10.1097/01.sla.0000234795.98607.00
90. Canter RJ, Qin L-X, Ferrone CR, Maki RG, Singer S, Brennan MF. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(12):3550-3560. doi:10.1245/s10434-008-0163-0
91. MacNeill AJ, Miceli R, Strauss DC, et al. Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: A report from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Cancer.* 2017;123(11):1971-1978. doi:10.1002/cncr.30572
92. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg.* 2016;263(5):1002-1009. doi:10.1097/SLA.0000000000001447
93. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3531-3540. doi:10.1245/s10434-016-5336-7
94. Park JO, Qin L-X, Prete FP, Antonescu C, Brennan MF, Singer S. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: the one centimeter per month rule. *Ann Surg.* 2009;250(6):977-982. doi:10.1097/sla.0b013e3181b2468b
95. Penel N, Coindre J-M, Bonvalot S, et al. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2016;58:90-96. doi:10.1016/j.ejca.2016.02.008
96. Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease. *The Oncologist.* 2011;16(5):682-693. doi:10.1634/theoncologist.2010-0281
97. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochaix P, et al. CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2012;25(12):1551-1558. doi:10.1038/modpathol.2012.115
98. Lazar AJF, Tuvin D, Hajibashi S, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol.* 2008;173(5):1518-1527. doi:10.2353/ajpath.2008.080475
99. Dômont J, Salas S, Lacroix L, et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer.* 2010;102(6):1032-1036. doi:10.1038/sj.bjc.6605557
100. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer.* 2013;119(20):3696-3702. doi:10.1002/cncr.28271
101. van Broekhoven DLM, Verhoef C, Grünhagen DJ, et al. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1464-1470. doi:10.1245/s10434-014-4156-x

102. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Hohenberger P, Haller F. Correlation of CTNNB1 Mutation Status with Progression Arrest Rate in RECIST Progressive Desmoid-Type Fibromatosis Treated with Imatinib: Translational Research Results from a Phase 2 Study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-01). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1924-1927. doi:10.1245/s10434-016-5132-4
103. Otero S, Moskovic EC, Strauss DC, et al. Desmoid-type fibromatosis. *Clin Radiol*. 2015;70(9):1038-1045. doi:10.1016/j.crad.2015.04.015
104. Bashir U, Moskovic E, Strauss D, et al. Soft-tissue masses in the abdominal wall. *Clin Radiol*. 2014;69(10):e422-431. doi:10.1016/j.crad.2014.06.006
105. Lee JC, Thomas JM, Phillips S, Fisher C, Moskovic E. Aggressive fibromatosis: MRI features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(1):247-254. doi:10.2214/AJR.04.1674
106. Hartman TE, Berquist TH, Fetsch JF. MR imaging of extraabdominal desmoids: differentiation from other neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(3):581-585. doi:10.2214/ajr.158.3.1738999
107. Healy JC, Reznick RH, Clark SK, Phillips RK, Armstrong P. MR appearances of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(2):465-472. doi:10.2214/ajr.169.2.9242755
108. Castellazzi G, Vanel D, Le Cesne A, et al. Can the MRI signal of aggressive fibromatosis be used to predict its behavior? *Eur J Radiol*. 2009;69(2):222-229. doi:10.1016/j.ejrad.2008.10.012
109. Colombo C, Bolshakov S, Hajibashi S, et al. "Difficult to diagnose" desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis. *Histopathology*. 2011;59(2):336-340. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03932.x
110. Colombo C, Miceli R, Le Péchoux C, et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;51(2):186-192. doi:10.1016/j.ejca.2014.11.019
111. Lewis JJ, Boland PJ, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF. The enigma of desmoid tumors. *Ann Surg*. 1999;229(6):866-872; discussion 872-873. doi:10.1097/0000658-199906000-00014
112. Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2008;34(4):462-468. doi:10.1016/j.ejso.2007.06.006
113. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9):2587-2593. doi:10.1245/s10434-009-0586-2
114. Briand S, Barbier O, Biau D, et al. Wait-and-see policy as a first-line management for extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(8):631-638. doi:10.2106/JBJS.M.00988
115. Crago AM, Denton B, Salas S, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013;258(2):347-353. doi:10.1097/SLA.0b013e31828c8a30

116. Salas S, Dufresne A, Bui B, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(26):3553-3558. doi:10.1200/JCO.2010.33.5489
117. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii102-112. doi:10.1093/annonc/mdu254
118. Keus RB, Nout RA, Blay J-Y, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24(10):2672-2676. doi:10.1093/annonc/mdt254
119. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):441-447. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.013
120. Kriz J, Eich HT, Haverkamp U, et al. Radiotherapy is effective for desmoid tumors (aggressive fibromatosis) - long-term results of a German multicenter study. *Oncol Res Treat*. 2014;37(5):255-260. doi:10.1159/000362398
121. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(5):501-506. doi:10.1200/JCO.2006.08.2966
122. Garbay D, Le Cesne A, Penel N, et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(1):182-186. doi:10.1093/annonc/mdr051
123. Mir O, Rahal C, Rimareix F, et al. Efficacy of oral vinorelbine in advanced/progressive desmoid tumours: An updated retrospective study in 50 patients. *J Clin Oncol*. 2016;34:11050-11050. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.11050
124. 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 Sudbury Mass*. 2017;23(2):86-91. doi:10.1097/PPO.0000000000000254
125. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;51(18):2800-2807. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.026
126. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(7):1195-1203. doi:10.1200/JCO.2005.04.0717
127. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011;22(2):452-457. doi:10.1093/annonc/mdq341
128. Kasper B, Grünwald V, Reichardt P, et al. 1412O - Phase II Study Evaluating Imatinib to Induce Progression Arrest in Recist Progressive Desmoid Tumors not Amenable to Surgical Resection

with R0 Intent or Accompanied By Unacceptable Function Loss - a Study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (Gisg). *Ann Oncol*. 2014;25:iv494.
doi:10.1093/annonc/mdu354.1

129. Munhoz R, Lefkowitz R, Kuk D, et al. Efficacy of sorafenib in patients with desmoid-type fibromatosis. *J Clin Oncol*. 2016;34:11065-11065. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.11065
130. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1263-1272. doi:10.1016/S1470-2045(19)30276-1
131. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3350-3357. doi:10.1245/s10434-009-0733-9
132. van Broekhoven DLM, Deroose JP, Bonvalot S, et al. Isolated limb perfusion using tumour necrosis factor α and melphalan in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Br J Surg*. 2014;101(13):1674-1680. doi:10.1002/bjs.9659
133. Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. *Skeletal Radiol*. 2010;39(2):175-182. doi:10.1007/s00256-009-0801-z
134. Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD, et al. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(1):190-195. doi:10.2214/AJR.15.14391
135. Brewster DH, Clark D, Hopkins L, et al. Subsequent hospitalisation experience of 5-year survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer in Scotland: a population based, retrospective cohort study. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1342-1350. doi:10.1038/bjc.2013.788
136. Henson KE, Reulen RC, Winter DL, et al. Cardiac Mortality Among 200 000 Five-Year Survivors of Cancer Diagnosed at 15 to 39 Years of Age: The Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study. *Circulation*. 2016;134(20):1519-1531. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022514
137. Rothermundt C, Whelan JS, Dileo P, et al. What is the role of routine follow-up for localised limb soft tissue sarcomas? A retrospective analysis of 174 patients. *Br J Cancer*. 2014;110(10):2420-2426. doi:10.1038/bjc.2014.200
138. Líčeník R, Nešťáková K, Krchňáková T, Strojil J, Kilian J, Mihál V. Febrile Seizures – Guidelines for Examination of a Child with Simple Febrile Seizures, Adapted from the Guidelines of the American Academy of Pediatrics. *Čes Slov Neurol Neurochir*. 2017;80/113(2):228-231. doi:10.14735/amcsnn2017228
139. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Published online 2009. <https://g-i-n.net>

Přílohy

Příloha A: AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze)⁸

Příloha B: Příklad matice doporučení ze dvou zdrojových KDP¹³⁸

Příloha C: Nástroj k hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními)^{8,139}

Příloha D: Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost^{8,139}

Příloha E: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů (Vyplní každý člen panelu KDP)

Příloha F: Formuláře expertních důkazů

Příloha A

AGREE 2. Standardizovaný Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze).⁸

Vyhodnocení původní verze Doporučených postupů: Soft tissues and visceral sarcomas, ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 29, Suppl 4, October 2018, iv51–iv67

Hodnotitel:

1. **MUDr. Kateřina Kopečková Ph.D.**
2. **MUDr. Dagmar Adámková-Krákorová Ph.D.**
3. **Martin Hunčovský, MSc.**

3 hodnotitelé přidělili v **1. doméně (Rámec a účel)** následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Celkem	21	21	21	63

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

3 hodnotitelé přidělili v **2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob)** následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
Hodnotitel 1	7	5	7	19
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Celkem	21	19	21	61

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 96,2 %

3 hodnotitelé přidělili v **3. doméně (Přísnost tvorby)** následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 2	3	7	5	7	3	6	7	7	45
Hodnotitel 3	3	5	7	5	3	7	7	7	44
Celkem	13	19	19	19	13	20	21	21	145

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 168

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 24

Celkové skóre pro doménu je: 84 %

3 hodnotitelé přidělili v **4. doméně (Srozumitelnost)** následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Celkem	21	21	21	63

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

3 hodnotitelé přidělili v **5. doméně (Použitelnost)** následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
Hodnotitel 1	1	7	2	6	16
Hodnotitel 2	4	2	6	1	13
Hodnotitel 3	2	2	1	2	7
Celkem	7	11	9	9	36

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 33 %

3 hodnotitelé přidělili v **6. doméně (Ediční nezávislost)** následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	14
Hodnotitel 2	7	7	14
Hodnotitel 3	7	7	14
Celkem	21	21	42

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 42

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 6

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

3 hodnotitelé přidělili v doméně **Celkové hodnocení** doporučeného postupu následující skóre:

	Celkové hodnocení	Doporučeno k používání v praxi	Celkem
Hodnotitel 1	7	ANO	7
Hodnotitel 2	4	ANO	4
Hodnotitel 3	4	ANO, ale s úpravami	4
Celkem	15	ANO	15

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 1 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 21

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 1 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 3

Celkové skóre pro doménu je: 66,7 %

Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.

Vyhodnocení původní verze Doporučených postupů ESMO – EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2018; 29 (S4), iv 68-78.

Hodnotitel:

1. **MUDr. Kateřina Kopečková Ph.D.**
2. **MUDr. Dagmar Adámková-Krákorová Ph.D.**
3. **Martin Hunčovský, MSc.**

3 hodnotitelé přidělili v **1. doméně (Rámec a účel)** následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	4	7	7	18
Hodnotitel 3	6	7	6	19
Celkem	17	21	20	58

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 90 %

3 hodnotitelé přidělili v **2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob)** následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
Hodnotitel 1	7	5	7	19
Hodnotitel 2	7	7	5	19
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Celkem	21	19	19	59

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 92,6 %

3 hodnotitelé přidělili v **3. doméně (Přísnost tvorby)** následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 2	4	7	5	5	2	6	7	7	43
Hodnotitel 3	3	5	5	6	3	7	7	7	43
Celkem	14	19	17	18	12	20	21	21	142

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 168

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 24

Celkové skóre pro doménu je: 81,2 %

3 hodnotitelé přidělili v **4. doméně (Srozumitelnost)** následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Celkem	21	21	21	63

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

3 hodnotitelé přidělili v **5. doméně (Použitelnost)** následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	2	2	18
Hodnotitel 2	2	3	1	5	11
Hodnotitel 3	2	2	2	4	10
Celkem	11	12	5	11	39

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 37,5 %

3 hodnotitelé přidělili v **6. doméně (Ediční nezávislost)** následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	14
Hodnotitel 2	7	7	14
Hodnotitel 3	7	7	14
Celkem	21	21	42

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 42

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 6

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

3 hodnotitelé přidělili v doméně **Celkové hodnocení** doporučeného postupu následující skóre:

	Položka Celkové hodnocení	Doporučeno k používání v praxi	Celkem
Hodnotitel 1	7	ANO	7
Hodnotitel 2	4	ANO	4
Hodnotitel 3	4	ANO, ale s úpravami	4
Celkem			

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 1 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 21

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 1 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 3

Celkové skóre pro doménu je: 66,7 %

Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.

Příloha B:

Není aplikovatelné

Příloha C:

Nástroj k hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními)^{8,139}

Guideline (klinická) otázka 1-5	Doporučený postup č. 1	Doporučený postup č. 2
1. Soft tissues and visceral sarcomas, ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology, Volume 29, Suppl 4, October 2018, iv51–iv67 2. ESMO – EURACAN Clinical Practice. Annals of Oncology 2018; 29 (S4), iv 68-78.	Ano Nevím Ne	Ano Nevím Ne
Celkově vzato, důkazy byly validní	● ○ ○	● ○ ○
Vzhledem k vyhledávací strategii je riziko, že byly opomenuty relevantní důkazy, nízké	● ○ ○	● ○ ○
Kritéria pro vyhledávání důkazů jsou explicitní	● ○ ○	● ○ ○
Prostředí a protokoly vybraných studií odpovídají zdravotní otázce	● ○ ○	● ○ ○
Výsledky byly klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	● ○ ○	● ○ ○
Kritéria použitá pro hodnocení kvality a validity vybraných studií jsou uvedena odpovídajícím způsobem (typ studií, metody randomizace, udržení pacientů ve skupinách atd.)	● ○ ○	● ○ ○
Riziko uvedení neobjektivních důkazů je nízké	● ○ ○	● ○ ○
Výsledky byly považovány za klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	● ○ ○	● ○ ○

Když byla prováděna metaanalýza, statistické analýzy byly odpovídající. Byla analyzována senzitivita a testována heterogenita.	● ○ ○	● ○ ○
Koherence mezi důkazy a doporučeními	● ○ ○	● ○ ○
Důkazy byly přímé. Pacienti a intervence ve studiích byli srovnatelné s těmi, na které byla zaměřena doporučení	● ○ ○	● ○ ○
Závěry byly podpořeny daty nebo analýzami; výsledky se shodovaly mezi studii. Pokud existoval nesoulad v datech, bylo provedeno a uvedeno posouzení	● ○ ○	● ○ ○
Závěry jsou klinicky relevantní. (Statistická významnost ne vždy znamená klinickou významnost)	● ○ ○	● ○ ○
Závěry vyvozené z dat ukazují na účinnost/neúčinnost intervence a doporučení je odpovídajícím způsobem napsáno	● ○ ○	● ○ ○
Existuje zdůvodnění pro doporučení/nedoporučení intervence i přesto, že důkazy jsou slabé	● ○ ○	● ○ ○
Hierarchie síly důkazů je odpovídajícím způsobem popsána	● ○ ○	● ○ ○
Celkově vzato, vědecká kvalita tohoto doporučení nepředstavuje riziko neobjektivity	● ○ ○	● ○ ○
Síla důkazů přisuzovaných doporučení je odpovídajícím způsobem popsána a zdůvodněna	● ○ ○	● ○ ○
Byla porovnána rizika s výhodami	● ○ ○	● ○ ○

Příloha D:

Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost^{8,139}

Guideline (klinická) otázka 1-5	Doporučený postup č. 1	Doporučený postup č. 2
1. Soft tissues and visceral sarcomas, ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology, Volume 29, Suppl 4, October 2018, iv51–iv67 2. ESMO – EURACAN Clinical Practice. Annals of Oncology 2018; 29 (S4), iv 68-78.	Ano Nevím Ne	Ano Nevím Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	● ○ ○	● ○ ○
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	● ○ ○	● ○ ○
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	● ○ ○	● ○ ○
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	● ○ ○	● ○ ○
Celkově vzato, doporučení je použitelné	● ○ ○	● ○ ○
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	● ○ ○	● ○ ○
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	● ○ ○	● ○ ○
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	● ○ ○	○ ○ ○
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	● ○ ○	● ○ ○

Příloha E.

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů /v registru AZV/

Příloha F.

Formuláře expertních důkazů budou doplněny do verze 3.1