

Sarkomy měkkých tkání – diagnostika a léčba

Informace pro pacienty

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. (pracovní tým) Kateřina Kopečková, Ph.D; MUDr. D. Adámková Krákorová, Ph.D.; MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.; MUDr. Andrej Ozaniak; prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
(metodický tým) Martin Hunčovský, MPH (MSc), BSc, CertHE
Verze: 3.0
Datum: 06. 04. 2021

Informace pro pacienty

Kompletní klinický doporučený postup pro sarkomy měkkých tkání je dostupný [zde](#).

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 břicha a nástěnnou pobřišnicí), ve které 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-Paciniho 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 cytostatická (chemoterapie) a léčba cílená.

Léčba cytostatická

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.