

Sarkomy měkkých tkání – diagnostika a léčba

Klinický souhrn

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

Úvod

UPOZORNĚNÍ:

TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTOVŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Kompletní klinický doporučený postup pro sarkomy měkkých tkání je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/guideline/14-sarkomy-mekkych-tkani-diagnostika-lecba-final.pdf>

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 tkáně. Sarkomy tvoří více než 80 histologických subtypů. 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. V zemích Evropské unie je ročně diagnostikováno 4–5 měkkotkáňových sarkomů (vyjma GIST) na 100 tisíc obyvatel. 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 operátérem 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.

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).

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.

Metodologie tvorby zdrojových KDP

Byly přijaty oba dva klinické doporučené postupy „2018 *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*“ a „2018 *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.“

Oba adoptované klinické doporučené postupy následují adaptovanou metodiku od Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading Systém (IDS). Klasifikaci úrovně důkazu rozděluje do pěti tříd označených čísly I–V a řídí se zejména dizajnem studií, ze kterých byly extrahovány důkazy. Doporučení jsou rozdělena do pěti tříd dle klinického přínosu a důsledků na zdraví a jsou označena písmeny A–E. Celá metodika ESMO–EURACAN guidelineů je sdruženě popsána [zde](#).

Při srovnání a zjednodušení metodik ESMO–EURACAN a GRADE bychom mohli s jistou rezervou a přijatelnou mírou rizika zkreslení transformovat úrovně důkazu dle ESMO–EURACAN na GRADE.

Tabulka 1. Transformace třídy doporučení a formulace dle ESMO–EURACAN na 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 2. Transformace úrovně důkazů dle ESMO–EURACAN na GRADE

ESMO–EURACAN	GRADE		
	Jistota důkazu	Symbol	Vysvětlení
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 .

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, Trans-Atlantic RPS Working Group, léčebnými protokoly EpSSG; a studií pro terapii desmoidů (reference jsou uvedeny v [plném znění KDP](#)). V průběhu tvorby KDP byla pozměněna metodika a vytváření doporučení na základě konsensuálního stanoviska bylo nahrazeno tvorbou doporučení na základě expertních důkazů. Vypracované konsensy jsou tak doplněny o upřesňující expertní důkazy. Při doplňujícím procesu nedošlo ke změnám v doporučení.

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

Doporučení

Klinická otázka č. 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 týmu (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

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)	

Veškeré léčebné strategie pro pacienty se sarkomem měkké tkáně jsou plánovány a řídí se společným rozhodováním členů multidisciplinárního týmu.

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.

Základním požadavkem je, aby minimální počet pacientů řešených v Centru v rámci MDT činil ročně 100 případů, chirurgicky řešených ročně 70, z toho minimálně 10 případů v oblasti dutin

(hrudních, břišních). Mezi další požadavky pro status Centra patří mezinárodní spolupráce, dostupnost širšího multidisciplinárního týmu, příslušná akreditace od MZ, výzkumná a vzdělávací činnost, a průběžné sledování indikátorů kvality poskytované zdravotní péče.

Klinická otázka č. 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

Diagnostika	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Jedinci s nejasnou povrchovou rezistencí velikosti nad 5 cm a jedinci s jakoukoliv 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	⊕⊕⊖⊖	↑↑

Klinická otázka č. 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 morbidity a mortality

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 prováděná 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	⊕⊕⊖⊖	↑↑

Radioterapie	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Adjuvantní RT je standardní léčebnou modalitou u high-grade (G2-3) hluboce uložených lézí velikosti nad 5 cm.	II	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Adjuvantní RT je doporučenou léčebnou modalitou u high-grade (G2-3) hluboce uložených lézí velikosti do 5 cm.	IV	B	⊕⊕⊖⊖	↑?
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 <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	⊕⊕⊖⊖	↑↑

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	⊕⊕⊕⊕	?

Klinická otázka č. 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, zvažení adjuvantní léčby

C: Primární neradikální chirurgické resekce

O: Snížení rizika lokální recidivy, zvýšení celkového přežití, snížení morbidity a mortality

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	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 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: Prodloužení života, uspokojivá kvalita života, snaha o částečnou odpověď nebo stabilizaci nemoci

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, resektabilními 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	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 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

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	⊕⊕⊕⊕	↑?

8

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	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klinická otázka č. 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 lemlem zdravé tkáně, role radioterapie

C: Nedostatečně chirurgicky radikální výkony, neadekvátní terapeutické postupy

O: Snížení rizika lokální recidivy, zvýšení celkového přežití, snížení morbidit a mortality

Léčba recidivujících, lokálně operabilních sarkomů se řídí stejnými postupy jako při primárním záchytu; je doplněna 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.

Klinická otázka č. 8: Terapie retroperitoneálních sarkomů

P: Všichni pacienti s histologicky verifikovaným sarkomem retroperitonea

I: Primární chirurgická R0 resekce s adekvátním lemlem zdravé tkáně na podkladě histologické skladby tumoru, zvážení radioterapie

C: Neradikální chirurgický výkon

O: Snížení rizika lokální recidivy, zvýšení celkového přežití, snížení morbidit a mortality

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 (nepostižené) 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 nevýtěžné biopsie je třeba biopsii opakovat ještě minimálně jednou.	V	B	⊕⊕⊕⊕	↑?
Otevřená nebo laparoskopická biopsie není doporučována.	V	E	⊕⊕⊕⊕	↓↓

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 expertizu 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	⊕⊖⊖⊖	↑?

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	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Neoadjuvantní/adjuvantní terapie (Rekurentní retroperitoneální terapie)	IDS		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Chirurgická terapie lokální nebo vzdálené recidivy je indikována na základě multidisciplinárního týmu u přísně selektovaných pacientů.	IV	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑
Chirurgická resekce tumoru en-bloc společně s adhezujícími strukturami, i když se makroskopicky nezdají infiltrované, je doporučeným postupem i u pacientů s lokální recidivou, u kterých byla primárně provedena jen široká excize tumoru.	IV	A	⊕⊕⊖⊖	↑↑
Chirurgická resekce lokální recidivy po adekvátním primárním chirurgickém řešení. Cílem operace by měla být makroskopicky radikální exstirpace tumoru s resekci 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	V	B	⊕⊖⊖⊖	↑?

diseminace/sarkomatózy. Jedinou výjimku z tohoto pravidla tvoří skupina liposarkomů.				
--	--	--	--	--

Neoadjuvantní/adjuvantní terapie (Pacienti s inoperabilním retroperitoneálním sarkomem)	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	⊕⊖⊖⊖	↑?

Klinická otázka č. 9: Terapie GISTů

P: Všichni pacienti se suspektním/histologicky verifikovaným GISTem

I:

- Lokalizovaný GIST chirurgicky radikálně resekabilní bez nutnosti mutilujícího výkonu: adekvátní chirurgický výkon, adjuvantní léčba imatinibem u Kit pozitivního GIST s vysokým rizikem relapsu
- Lokalizovaný GIST chirurgicky radikálně resekabilní za cenu mutilujícího výkonu: u senzitivních mutací neoadjuvantní terapie imatinibem, v 2. době adekvátní chirurgický výkon
- 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 morbidity a mortality

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 nerekálních tumorů menších než 2 cm).	II	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

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 mutilací 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	⊕⊕⊕⊖	↑↑

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	I	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

sunitinibem.				
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	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka č. 10: Terapie sarkomů „dětského věku“

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

I:

- Adekvátní neoadjuvantní chemoterapie u rabdomyosarkomu a skupiny non-rabdomyosarkomů
- Dostatečně radikální chirurgický výkon
- Adekvátní radioterapie vzhledem k věku pacienta
- 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 morbidita a mortality, snížení rizika pozdních následků léčby

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 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 resekcčních okrajů. V případě předchozí předoperační léčby musí být také zhodnocení histopatologické odpovědi nádoru.	IV	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Terapie	Třída	Úroveň
Léčba dětí s non-rabdomyosarkomem je identická s doporučenými postupy pro dospělé pacienty.		Expertní důkazy (Expertní konsensus autorů KDP: silný konsenzus)
Prognóza onemocnění a metoda léčby každého pacienta s rabdomyosarkomem 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 rabdomyosarkomem a u pacientů s embryonálním rabdomyosarkomem, 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.		

Klinická otázka č. 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

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

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 konsensus)			

Klinická otázka č. 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 dispenzarizace

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

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	⊕⊕⊕⊕	↑?

Kompletní klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu sarkomů měkkých tkání je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/guideline/14-sarkomy-mekkych-tkani-diagnostika-lecba-final.pdf>