

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>		<b>Platnost od:</b>	1.7.2020
		<b>Počet stran:</b>	12
		<b>Přílohy:</b>	nejsou
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>		<b>Verze:</b>	2020.1
<b>Protokol pro léčbu sarkomů měkkých tkání</b>			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant protokolu	MUDr. Zdeněk Zoul, Ph.D.		
<b>Klinika onkologie a radioterapie</b>			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
<b>Ortopedická klinika</b>			
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Pavel Šponer, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Kučera, Ph.D.		

## **I. Úvod**

Protokol obsahuje standardní diagnostické a léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro sarkomy měkkých tkání. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především Ortopedická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Protokol nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

## **II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť**

**Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění:** Ortopedická klinika, případně další pracoviště podle výskytu nádoru – Chirurgická klinika, Urologická klinika, Klinika otorhinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku atd.

**Chirurgická léčba:** Ortopedická klinika, případně další chirurgická pracoviště podle výskytu nádoru – Chirurgická klinika, Urologická klinika, Klinika otorhinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku atd.

**Radiační léčba:** Klinika onkologie a radioterapie

**Systémová léčba:** Klinika onkologie a radioterapie

**Poléčebné sledování:** Ortopedická klinika, Klinika onkologie a radioterapie, event. další pracoviště

### **III. Staging onemocnění**

#### **Klinická stadia onemocnění**

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS).

Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno a případy rozděleny podle histologického typu a gradingu.

#### **HISTOLOGICKÁ KLASIFIKACE (MKN-O-2)**

Alveolární sarkom měkkých tkání (M-9581/3), angiosarkom (M-9120/3), epiteloidní sarkom (M-8804/3), extraskeletálníchondrosarkom (M-9220/3), extraskeletální osteosarkom (M-9180/3), fibrosarkom (8810/3), leiomyosarkom (M-8890/3), liposarkom (M-8850/3), maligní fibrózní histiocyty (M-8830/3), maligní hemangiopericytom (M-9150/3), maligní mezenchymom (M-8990/3), maligní Schwannom (M-9560/3), rhabdomyosarkom (M-8900/3), synoviální sarkom (M-9040/3), sarkom za jasných buněk (M-9044/3), sarkom blíže neurčený (M-8800/3)

Do této klasifikace nejsou zahrnuty: Kaposiho sarkom, dermatofibrosarkom protuberans, fibromatóza (desmoid), angiosarkom, Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom, GIST, sarkomy vycházející z tvrdé pleny mozku, parenchymatozních, nebo dutých orgánů (s vyjimkou sarkomů prsů)

Nejčastějším histologickým typem je maligní fibrózní histiocyty (40%) a liposarkom (25%). Nejčastější lokalizací jsou končetiny (50%), trup a retroperitoneum (40%), hlava a krk (10%).

#### **HISTOPATOLOGICKÝ GRADING**

Převodní tabulka třístupňového systému gradingu na dvoustupňový.

TNM Dvoustupňový systém	Trojstupňový systém
„low grade“	G1
„high grade“	G2, G3

Pozn. Extraoseální Ewingův sarkom a primitivní neuroektodermální nádor se klasifikují vždy jako „high grade“. Pokud nelze grade stanovit, klasifikuje se jako „low grade“.

## TNM KLASIFIKACE (8. vydání 2017, česká verze 2018)

### T – Primární nádor – končetina, povrch trupu, retroperitoneum

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	nádor do 5 cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 5 cm, do 10 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 10 cm, do 15 cm včetně v největším rozměru
T4	Nádor větší než 15 cm v největším rozměru

### T – primární nádor – hlava a krk

T1	nádor do 2 cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 4 cm, v největším rozměru
T4a	nádor postihující orbitu, bazi lební nebo tvrdou plenu mozkovou, centrální kompartment obsahující viscerální struktury, kostru obličeje a/nebo pterygoidní svaly
T4b	nádor postihuje parenchym mozku, obklopuje krkavici (a.carotis), postihuje prevertebrální sval nebo centrální nervový systém perineurálním šířením

### T- primární nádor - hrudní a břišní dutina

T1	nádor omezený na jediný orgán
T2a	Nádor postihuje serózu nebo viscerální peritoneum
T2b	nádor s mikroskopickým šířením za serózu
T3	nádor postihuje orgán nebo s makroskopickým šířením za serózu
T4a	Multifokální nádor postihující maximálně dvě lokalizace v jednom orgánu
T4b	Multifokální nádor postihující více než dvě, ne více než 5 lokalizací
T4c	Multifokální nádor postihující více než pět lokalizací

### N – Regionální mízní uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

### M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	přítomnost vzdálených metastáz

Pozn. Sarkomy končetin, hrudníku, hlavy a krku metastazují převážně do plic; sarkomy břicha a retroperitonea do jater. Synchronní metastázy se vyskytují u 20-25% pacientů.

### pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

## R - Reziduální nádor po operaci

RX přítomnost reziduálního nádoru nelze hodnotit

R0 bez reziduálního nádoru

R1 mikroskopický reziduální nádor

R2 makroskopický reziduální nádor

## ROZDĚLENÍ DO STADIÍ – končetina, povrch trupu a retroperitoneum

Stadium IA	T1	N0	M0	G1,low grade
Stadium IB	T2,T3,T4	N0	M0	G1,low grade
Stadium II	T1	N0	M0	G2,G3, high grade
Stadium III.A	T2	N0	M0	G2,G3, high grade
Stadium IIIB	T3,T4	N0	M0	G2,G3, high grade
Stadium IIIB	Jakékoliv T	N1	M0	Jakékoliv G
Stadium IV	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1	Jakékoliv G

Rozdělení do stadií pro sarkomy měkkých tkání hlavy, krku, hrudních a břišních vnitřních orgánů není zavedeno

### **Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:**

- Anamnéza, fyzikální vyšetření, KO, biochemie
- Adekvátní vyšetření primárního ložiska: MRI (sarkomy končetin, hlavy a krku), kontrastní CT vyšetření (sarkomy trupu, břicha a retroperitonea)
- Pečlivě naplánovaný odběr biopsie (core-cut, incize, peroperačně): histologický typ, grade
- RTG hrudníku, UZ břicha, zvážit CT trupu (zejména u nádorů s vysokým rizikem diseminace)

**Fakultativní vyšetření:** PET-CT (předoperačně, sledování účinnosti terapie)

## **IV. Obecné zásady léčebné strategie**

Při volbě optimálního léčebného postupu je zachována těsná spolupráce ortopeda, onkologa, histopatologa, radiologa a dalších specialistů. Léčebný postup jednotlivých pacientů léčených ve FNHK je probíráán na multidisciplinárních seminářích.

Operabilní nádory jsou doporučeny chirurgicky, při hraniční operabilitě je zvažována neoadjuvantní onkologická léčba. Po radikální operaci primárního nádoru je zvažována adjuvantní onkologická léčba.

Při jednoznačně inoperabilních a metastatických nádorech je volen postup paliativní.

## **V. Postup léčby dle stádií**

### **A) Sarkomy měkkých tkání končetin**

#### **Stadium IA, IB**

- Chirurgická léčba s následným sledováním po R0 resekci, po R1 resekci zvážit reoperaci, pooperační ozařování, případně sledování u stadia IA

#### **Stadium II**

- Chirurgická léčba R0 resekci zvážit pooperační ozařování po R1 resekci zvážit reoperaci nebo pooperační ozařování. Při radikálně inoperabilním onemocnění zvážit předoperační ozařování.

#### **Stadium IIIA, IIIB**

- **operabilní nádor s očekávaným dobrým funkčním výsledkem chirurgické léčby:** chirurgická léčba + adjuvantní radioterapie; zvážení adjuvantní chemoterapie
- **potenciálně operabilní nádor se sporným výsledkem chirurgické léčby:** předoperační radioterapie či chemoradioterapie s následným chirurgickým zákrokem + adjuvantní radioterapie u neadekvátních okrajů (< 1 cm); zvážení adjuvantní chemoterapie
- **inoperabilní nádor:** zvážit předoperační radioterapii (event. chemoterapii, chemoradioterapii, embolizační techniky); pokud je nádor inoperabilní i po předoperační terapii pokračuje paliativní léčba; pokud je nádor po neoadjuvantní terapii operabilní, následuje adjuvantní léčba (radioterapie, chemoterapie)

#### **Stadium IIIB (N1) IV**

- Paliativní chemoterapie, radioterapie, paliativní chirurgická léčba, event. jejich kombinace.
- Zvážit disekci regionálních mízních uzlin u uzlinového postižení, metastazektomií u izolovaných plicních metastáz, ablační techniky (RFA), intervenční embolizační techniky.
- Observe u asymptomatických nemocných.

- **lokální rekurence:** restaging, odpovídající léčba dle rozsahu onemocnění.

### ***B) Retroperitoneální a abdominální sarkomy (vyjma GIST a desmoidu)***

- **operabilní, bioticky verifikovaný nádor:**
  - o při velikosti < 5 cm primárně operační zákrok;
  - o při velikosti > 5 cm zvážení předoperační radioterapie s následným operačním zákrokem

- **operabilní, biopticky neverifikovaný nádor:**
  - o primární operační zákrok, histologická verifikace
    - **R0, okraje:** následná dispenzarizace
    - **R1:** zvážení adjuvantní radioterapie u G2-3 nádorů, u rozsáhlých nádorů, u vysokého rizika recidivy
    - **R2:** reoperace, event. postup jako u inoperabilního nádoru
- **inoperabilní či metastatický, biopticky verifikované nádory:**
  - o Předoperační radioterapie (event. chemoterapie či chemoradioterapie), následně restaging.
  - o Paliativní chemoterapie, radioterapie, paliativní chirurgická léčba, RFA, metastazektomie izolovaných plicních metastáz (význam resekce jaterních metastáz je sporný).
  - o Observace u asymptomatických nemocných.
- **lokální rekurence:** restaging, odpovídající léčba dle rozsahu onemocnění.

Pozn.: Prospektivní randomizované studie s neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií u retroperitoneálních sarkomů měkkých tkání neprokázaly zlepšení přežití.

### **C) Desmoid, dermatofibrosarkoma protuberans**

Desmoid (agresivní fibromatóza) je zvláštní forma mezenchymálního tumoru; histologicky se jedná o fibrosarkom grade 1. Společně s dermatofibrosarkom protuberans se jedná o nádory, které téměř nikdy nemetastazují, jejich lokální agresivní chování však může způsobit značnou destrukci.

- **operabilní nádor, s očekávaným dobrým výsledkem operační léčby:** chirurgický zákrok
  - o **R0:** následné sledování,
  - o **R1:** zvážit reoperaci,
  - o **R2:** reoperace, adjuvantní radioterapie nebo adjuvantní systémová léčba\*
- **inoperabilní nádor, nebo neakceptovatelná morbidita chirurgické léčby:**
  - o předoperační radioterapie nebo systémová léčba\*, radikální chirurgický zákrok, pokud selžou ostatní modality, nebo jen sledování

\* možnosti systémové systémová léčby u desmoidu: NSAID (celecoxib), tamoxifen, metotrexát, vinblastin, nízké dávky INFalfa, chemoterapie založená na doxorubicinu atd.

## **VI. Chirurgická léčba**

Předem zvolit vhodný operační tým (ortoped, cévní chirurg, břišní chirurg, urolog, plastik, atd). Radikální resekce s bezpečným lemem zdravé tkáně (> 2 cm), okraje < 1 cm jsou neadekvátní. Upřednostňují se končetinu šetřící výkony (i za cenu nutnosti použití kombinované léčby). Zvážit amputaci končetiny pokud je přítomno alespoň jedno z následujících kritérií: rozsáhlá měkkotkáňová masa a/nebo postižení kůže, zasažení velké tepny nebo nervu, rozsáhlé postižení kosti vyžadující resekci celé kosti, selhání předoperační chemoterapie nebo radioterapie, rekurence nádoru po předchozí radioterapii. Resekční okraje by měly být označeny chirurgickými klipy k cílení boostu adjuvantní radioterapie. Po neoadjuvantní radioterapii následuje resekční výkon za 3-6 týdnů

## **VII. Radioterapie**

### **Předoperační radioterapie**

50 Gy zevní radioterapie (PTV1), poté resekce s klipy, boost u neadekvátních nebo pozitivních okrajů

boost zevní radioterapie (PTV2): R2 (20–26 Gy), R1 (16-20 Gy), R0 < 1 cm (10-16 Gy)

boost intersticiální brachyterapií: HDR brachyterapie 6 x 3 Gy 2x denně

PTV1 = tumor (GTV) + lem 5 – 10 cm

PTV2 = lůžko tumoru vyznačené klipy (CTV) + lem 2 – 3 cm

Cílem plánování radioterapie je pokrytí  $\geq 95\%$  objemu PTV  $\geq 95\%$  předepsané dávky

### **Pooperační radioterapie**

pozitivní okraje:

50 Gy zevní RT (PTV 1) + boost na lůžko tumoru (PTV 2) 16-20 Gy u R1, 20-26 Gy u R2

6 x 3 Gy intersticiální brachyterapie + 50 Gy zevní radioterapie na PTV 1

negativní okraje:

50 Gy zevní radioterapie (PTV 1) + boost na lůžko tumoru (PTV 2) 10-16 Gy

6 x 3 Gy HDR intersticiální brachyterapie + 50 Gy zevní radioterapie na PTV

18 x 3 Gy HDR intersticiální brachyterapie

PTV1 = tumor (GTV) + lem 5 – 10 cm

PTV2 = lůžko tumoru vyznačené klipy (CTV) + lem 2 – 3 cm

Cílem plánování radioterapie je pokrytí  $\geq 95\%$  objemu PTV  $\geq 95\%$  předepsané dávky

*Pozn. U abdominálních a retroperitoneálních sarkomů je doporučena dávka zevní radioterapie 45 Gy.*

*V případě ozáření končetiny je nutno ponechat alespoň centimetrový pruh (raději více) měkké tkáně z obvodu pro prevenci lymfedému.*

### **Reozáření po extirpaci recidivy a předchozí radioterapii:**

HDR intersticiální brachyterapie 18 x 3 Gy 2x denně

### **Technika teleterapie:**

Užití fixačních pomůcek, plánovací CT, konformní techniky

### **Technika brachyterapie:**

Cílový objem: lůžko tumoru označené klipy + 2 – 5 cm bezpečnostní lem

Technika plastických trubiček, separace 1 – 1,5 cm. Katetry by měly být umístěny 1 – 2 cm za laterální okraj cílového objemu a 2 – 5 cm za okraj ve směru longitudinálním. V případě potřeby je nutná interpozice svalového laloku mezi nervově-cévní svazky v těsné blízkosti a plastické trubičky

CT plánování brachyterapie s odstupem 5 – 7 dnů od operace.

Povinné je určení minimaltarget dose (MTD), objem MTD, meancentral dose (MCD), homogeneity index,  $V_{150}$

## **VIII. Chemoradioterapie (dle RTOG 9514)**

### **Modifikovaný MAID:**

Mesna 800 mg po 6 hod. D 1-4

(první dávka před ifosfamidem, poslední dávka 12 hod. po ukončení ifosfamidu)

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> D 1

Ifosamid 2500 mg/m<sup>2</sup> kontinuálně D 1-3

DTIC 225 mg/m<sup>2</sup> kontinuálně D1-3

D4 podat růstový faktor G-CSF

**Ozařování** je rozděleno na 2 kurzy: 1. kurz mezi první a druhý cyklus chemoterapie; 2. kurz mezi druhý a třetí cyklus modifikované chemoterapie MAID.

Každý kurz LD 22 Gy/11 fr. (celková dávka záření 44 Gy/22 fr.)

Oba kurzy radioterapie začínají 3 dny po ukončení cyklu chemoterapie MAID.

Po operaci lze aplikovat boost nalůžko tumoru u nemocných s pozitivními okraji LD 16 Gy/8 fr. a dále pokračuje adjuvantní chemoterapie MAID 3 cykly pooperačně.

## **IX. Režimy chemoterapie:**

- **adjuvantní (neoadjuvantní) chemoterapie**

**Ifosfamid/doxorubicin (AIM)**

Doxorubicin 50-60 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Ifosfamid 5 g/m<sup>2</sup> i.v. v kontinuální 24 hodinové infuzi D1

Mesna 800 mg i.v. bolus á 6 hodin v průběhu aplikace Ifosfamidu a ještě 12 hodin poté

Další cyklus den 21-28

**Doxorubicin v monoterapii**

Doxorubicin 60-75 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Další cyklus den 21

- **paliativní chemoterapie 1.linie**

**Doxorubicin v monoterapii** (vhodné u starších pacientů)

Doxorubicin 60-75 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Další cyklus den 21

**Ifosfamid v monoterapii**

Ifosfamid 3 g/m<sup>2</sup> i.v. v kontinuální 24 hodinové infuzi D1-3

Mesna 800 mg po 6 hod. D 1-4

(první dávka před ifosfamidem, poslední dávka 12 hod. po ukončení ifosfamidu)

**MAID** (zejména u mladších pacientů)

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Ifosfamid 2 g/m<sup>2</sup> i.v. v kontinuální 24 hodinové infuzi D1-3

Dakarbazin 900 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1

Mesna 800mg i.v. bolus á 6 hodin v průběhu aplikace Ifosfamidu a ještě 12 hodin poté

Další cyklus den 21-28

**Ifosfamid/doxorubicin**

Doxorubicin 50-60 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Ifosfamid 5 g/m<sup>2</sup> i.v. v kontinuální 24 hodinové infuzi D1

Mesna 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus á 6 hodin v průběhu aplikace Ifosfamidu a ještě 12 hodin poté

Další cyklus den 21-28

**AD**

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Dakarbazin 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Další cyklus den 21

- **paliativní chemoterapie 2.linie**

### **Ifosfamid v monoterapii**

Ifosfamid 3 g/m<sup>2</sup> i.v. v kontinuální 24 hodinové infuzi D1-3

Mesna 800 mg po 6 hod. D 1-4

(první dávka před ifosfamidem, poslední dávka 12 hod. po ukončení ifosfamidu)

Další cyklus den 21

### **CYVADIC**

Cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Vinkristin 1,5 mg i.v. bolus D1

Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus D1

Dakarbazin 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. infuze D1-5

Další cyklus den 21

### **IFO/VP-16**

Ifosfamid 6 g/m<sup>2</sup> i.v. v kontinuální infuzi na 24 hodin D1

Mesna 400mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus á 4 hodiny v průběhu aplikace Ifosfamidu a ještě 12 hodin poté

Etoposid 50 mg/m<sup>2</sup> per os D1-7

Další cyklus den 21

- **biologická léčba**

#### **Votrient (pazopanib)**

Je indikovaný k léčbě pacientů starších 18 let s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání (vyjma GIST a adipocytárníchsarkomů), u kterých:

1. Byla zaznamenána progresse dle RECIST popředchozí chemoterapii pro metastazující onemocnění (zahrnující antracykliny a/nebo ifosfamid, nebo jejich kombinaci)
2. V případě, kdy došlo k vyčerpání chemoterapie nebo došlo k progresi onemocnění dle RECIST během 12 měsíců po (neo)adjuvantní léčbě (zahrnující antracykliny a/nebo ifosfamid, nebo jejich kombinaci)

Doporučená dávka přípravkuVotrient je 800 mg p.o. jednou denně. Pacienti musejí být ve výkonostním stavu ECOG 0 -1, bez CNS metastáz,

Kontrola léčby se provádí jakoukoli dostupnou zobrazovací technikou v tříměsíčních intervalech. Léčba do progresse onemocnění dle RECIST.

## **X.Sledování po léčbě**

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

### **Ambulantní návštěvy:**

Anamnéza, fyzikální vyšetření 1x za 3 měsíce první 2 roky,  
1x za 6 měsíců další 3 roky,  
poté 1x za 1 rok

### **Zobrazující a laboratorní vyšetření:**

Indikaci rozhoduje ošetřující ambulantní lékař, který provádí dispenzarizaci.

Pravidelné vyšetření lůžka nádoru po operaci dle rizikovosti rekurence – vhodné je zvolit způsob zobrazení (CT, MRI, UZ) a provést srovnávací vstupní vyšetření po ukončení léčby

Další vyšetření typu RTG plic, UZ břicha, PET/CT trupu, krevní obraz a biochemie dle zvážení lékaře a zdravotního stavu nemocného

### Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf)
- Casali PG, et al.; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29(Supplement\_4):iv268-iv269.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>