

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych

Piotr Rutkowski¹, Hanna Kosela-Paterczyk¹, Katarzyna Kozak¹, Iwona Ługowska¹, Jacek Fijuth², Arkadiusz Jeziorski², Janusz Ryś³, Mateusz Spałek¹, Aneta Borkowska¹, Michał Wągrodzki¹, Tomasz Świtaj¹, Piotr Fonrobert⁴, Urszula Grzesiakowska¹, Zbigniew I. Nowecki¹, Mariusz Bidziński¹, Andrzej Tysarowski¹, Hanna Tchórzewska-Korba¹, Marcin Zdzienicki¹

¹Narodowy Instytut Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (PR, ZN, MZ — specjalista chirurgii onkologicznej, HKP, IŁ, TŚ — specjalista onkolog kliniczny, MS, AB — specjalista radioterapii onkologicznej, MB — specjalista ginekologii onkologicznej, AT — biolog molekularny, diagnosta laboratoryjny, MW — specjalista patomorfolog, UG- specjalista radiolog, HTK — specjalista fizjoterapeuta)

²Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi (AJ — specjalista chirurgii onkologicznej, JF — specjalista radioterapii onkologicznej)

³Narodowy Instytut Onkologii Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie (JR — specjalista patomorfologii)

⁴Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST (PF — przedstawiciel organizacji pacjentów)

Recenzenci: dr Marcin Ziętek (chirurg onkolog), dr hab. Ewa Chmielik (patomorfolog)

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce, i jest to opisane w tekście. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według kryteriów zawartych w tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Jakość naukowych dowodów

I	Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT, <i>randomized controlled trial</i>) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności
II	Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Tabela 2. Siła zaleceń

1	Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2A	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2B	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego
3 ¹	Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego

Zakres i cel wytycznych

Niniejsze wytyczne zawierają zalecenia dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia mięsaków tkanek miękkich (z uwzględnieniem nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego) w grupie chorych dorosłych (powyżej 18 roku życia). Adresowane są do osób odpowiedzialnych za organizację i sprawujących opiekę nad chorymi na mięsaki tkanek miękkich na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej, w tym lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów. Celem wytycznych jest usystematyzowanie oraz ujednolicenie praktyki

klinicznej na podstawie dostępnych dowodów naukowych, a tym samym zapewnienie jak najlepszej opieki chorym.

W dokumencie przedstawiono opcje diagnostyczno-terapeutyczne, które pozwalają klinicytom na wybór najodpowiedniejszej dla każdego pacjenta metody postępowania. Wytyczne przedstawiają interwencje, które mogą być preferowane na podstawie profilu skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi technologiami medycznymi, ze wskazaniem technologii finansowanych ze środków publicznych w polskim systemie opieki zdrowotnej. Ponadto, zawierają analizę skuteczności alternatywnych opcji leczenia (w tym nierefundowanych).

Metodologia

W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej.

Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej obejmowało zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach tkanek miękkich i nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego opublikowane w językach polskim, angielskim i niemieckim w latach 2016–2022. Do przeglądu włączono (połączenie metody *de novo* i adaptacji) zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Surgical Oncology*), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).

Przeprowadzono także niesystematyczne wyszukiwanie baz informacji medycznej (PubMed) w celu uzyskania kluczowej literatury. W przeglądzie uwzględniono wszystkie badania kliniczne II i III fazy opublikowane w latach 1990–2022 zawierające hasło mięsak (*sarcoma*) i nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*). Zalecenia zawarte w wytycznych pochodzą z krytycznej oceny dowodów, połączonej z wiedzą kliniczną i konsensusem multidyscyplinarnego panelu specjalistów. Zalecenia sformułowane zostały zgodnie z zasadami formułowania i przyjmowania zaleceń opisanymi w dokumencie Konsensusu w zakresie metodyki opracowywania wytycznych praktyki klinicznej w onkologii pod auspicjami Narodowego Instytutu Onkologii i Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji [1], ostateczna wersję dokumentu zamknięto 28 sierpnia 2022 roku.

Członkowie panelu reprezentowali swoje specjalizacje we wszystkich przeglądach i obradach panelu. W celu zapewnienia multidyscyplinarnej reprezentacji panel wytycznych w zakresie

mięsaków tkanek miękkich składał się z przedstawicieli wszystkich podstawowych specjalizacji medycznych, tj. onkologia kliniczna, radioterapia, chirurgia onkologiczna, diagnostyka molekularna, radiologia, patomorfologia, fizjoterapia.

Panel specjalistów pracował wspólnie nad końcowym dokumentem w formie konsensusu (nie zgłoszono zdań odrębnych) i przez cały czas dokument był dostępny dla wszystkich członków panelu (również dla przedstawiciela organizacji pacjenckiej, który również był zaangażowany w ten dokument od momentu przedstawienia pierwszej wersji roboczej i zgłaszał uwagi przede wszystkim do części dotyczącej badań kontrolnych po leczeniu oraz diagnostyki mięsaków).

Ostateczną wersję dokumentu poddano pisemnej recenzji zewnętrznej dwóch recenzentów i uwzględniono ich uwagi.

Wszyscy paneliści wypełnili deklaracje ujawnienia konfliktu interesów, przedstawiono potencjalne konflikty interesów, nie stwierdzono istotnych konfliktów interesu wpływających na ewentualną treść wytycznych.

Dokument wytycznych stworzono w ramach umowy z Ministerstwem Zdrowia w kontekście zadania 19.1 Narodowej Strategii Onkologicznej i będzie wdrażany w ramach regulacji prawnych Narodowej Strategii Onkologicznej i Krajowej Sieci Onkologicznej, dokument poza tym nie był w żaden inny sposób finansowany, instytucja finansująca nie miała wpływu na treść wytycznych.

Podsumowanie

Diagnostyka

1. Diagnostyka i leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich (MTM) powinno być prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły w ośrodkach referencyjnych [III, 2A].
2. Rozpoznanie histopatologiczne powinno opierać się na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2020 roku [III, 2A] z wykorzystaniem badań immunohistochemicznych i technik molekularnych; ocena mutacji stanowi standardowy element diagnostyczny GIST z wyjątkiem GIST o niskim ryzyku [II, 1].

Leczenie

- Leczenie chirurgiczne z marginesem R0 stanowi podstawę terapii wszystkich chorych na zlokalizowane MTM u dorosłych [II, 1].

- Radykalna resekcja i radioterapia okołoperacyjna stanowią standardowe postępowanie w leczeniu większości chorych na MTM o wyższym stopniu złośliwości (G2–3) [II, 1].
- W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM opcję stanowi skojarzenie chemioterapii i radioterapii [III, 2A], lub ILP [III, 2A] lub regionalna hipertermia skojarzona z chemioterapią (CTH, *chemotherapy*) [I, 2B].
- Adjuwantowa CTH nie jest standardem w leczeniu chorych na MTM u dorosłych [II, 2A] z wyjątkiem określonych typów i podtypów histologicznych [mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy podtyp zarodkowy i pęcherzykowy (RMS, *embryonal i alveolar*). W przypadku MTM o wysokim ryzyku opcją postępowania jest neoadjuwantowa chemioterapia za pomocą antracyklin w skojarzeniu z ifosfamidem [II, 2A].
- W przypadku podejrzenia GIST biopsja/biopsja wycinająca stanowią standardowe postępowanie we wszystkich guzów o wielkości ≥ 2 cm [IV, 2B]. Standardowe leczenie GIST stanowi radykalna resekcja bez limfadenektomii niezmiennych klinicznie węzłów chłonnych [III, 2A].
- W przypadku miejscowo zaawansowanych GIST o wrażliwym na imatynib profilu mutacji przedoperacyjne leczenie imatynibem jest rekomendowane [III, 2A].
- Po resekcji GIST o dużym ryzyku standardową terapią jest leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata [I, 1] (z wyłączeniem GIST z obecnością mutacji *PDGFRA D842V* lub *wild-type*).
- W przypadku metachronicznych resekcyjnych przerzutów MTM do płuc [czas wolny od choroby (DFI, *disease free interval*) ≥ 1 rok], zaleca się wykonanie metastazektomii [IV, 2A]. U wybranych chorych alternatywą dla metastazektomii może być radykalna radioterapia stereotaktyczna [III, 2B].
- W przypadku chorych na MTM z ograniczoną liczbą przerzutów należy indywidualizować postępowanie z uwzględnieniem dostępnych metod leczenia miejscowego (metastazektomia, radioterapia) [III, 2A].
- W przypadku przerzutów MTM standardem jest CTH oparta na antracyklinach w pierwszej linii [I, 1], w niektórych specyficznych typach MTM należy rozważyć inne leczenie systemowe [I, 2A].
- Imatynib stanowi standard terapii u chorych na zaawansowane włókniakomięsaka skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma protuberans*) [III, 2A].

- Trabectedyna stanowi opcję terapii w kolejnych liniach w przypadku *liposarcoma* i *leiomyosarcoma* [I, 1], z kolei pazopanib u chorych na MTM z wyłączeniem *liposarcoma* [I, 2A], erybulina jest opcją terapeutyczną u chorych na *liposarcoma* [II, 2A].
- Imatynib stanowi standardowe leczenie pierwszej linii u chorych na nieresekcyjne lub przerzutowe GIST [I, 1].
- W przypadku chorych na nieresekcyjne lub przerzutowe GIST z obecnością mutacji *PDGFRA D842V* zaleca się zastosowanie awaprytynibu [II, 2A].
- W przypadku progresji GIST na standardowej dawce 400 mg dziennie imatynibu należy rozważyć zwiększenie dawki do 800 mg dziennie [II, 2A].
- U chorych na zaawansowany GIST po progresji na imatynibie lub jego nietolerancji standardowe leczenie systemowe stanowi sunitynib [I, 1].
- Regorafenib jest zarejestrowany do leczenia chorych na GIST po niepowodzeniu imatynibu lub sunitynibu [I, 1], w Polsce alternatywnym refundowanym lekiem jest sorafenib [II, 2A].

Mięsaki tkanek miękkich

Istotny postęp w leczeniu chorych na MTM, który dokonał się w zakresie postępowania pierwotnego oraz stosowanego w przypadku nawrotu choroby, jest wynikiem prowadzenia w wyspecjalizowanych ośrodkach postępowania skojarzonego. Połączenie leczenia chirurgicznego (metoda podstawowa) z radioterapią (RTH, *radiotherapy*) i niekiedy leczeniem systemowym (CTH) oraz rehabilitacją stanowi standardowe postępowanie, które powinno być planowane i prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły w ośrodkach referencyjnych [III, 2A] [2, 3]. Leczenie wielospecjalistyczne zniżyło szanse na ograniczenie zakresu resekcji oraz uzyskanie długoletniego przeżycia lub wyleczenia. Współczesne leczenie skojarzone, łącznie z postępowaniem rekonstrukcyjnym, pozwala oszczędzić kończynę u większości chorych na MTM o wymienionej lokalizacji (w referencyjnych ośrodkach amputacji dokonuje się obecnie u mniej niż 10% chorych). Następuje stały, choć powolny wzrost odsetka chorych na MTM z wieloletnimi przeżyciami (aktualny wskaźnik 5-letnich przeżyć w przypadku MTM o umiejscowieniu kończynowym wynosi 55–78%). Korzystne wyniki miejscowe dotyczą jedynie chorych na MTM po planowym (wcześniejsza biopsja) całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego w granicach mikroskopowo wolnych od nowotworu (resekcja R0). Rokowanie w stadium uogólnienia jest nadal niekorzystne (mediana przeżycia: ok. 12–15 miesięcy).

Chorzy z rozpoznaniem MTM wymagają doszczętej resekcji [II, 1] i zastosowania RTH okołoperacyjnej [II, 1], wielotygodniowej rehabilitacji oraz kontroli przez przynajmniej 5 lat w ośrodku, który prowadził leczenie. Do poprawy rokowania przyczyniło się również wprowadzenie leków o działaniu ukierunkowanym na molekularne lub genetyczne zaburzenia, które uczestniczą w etiopatogenezie MTM.

Aktualne zalecenia mają zastosowanie w leczeniu MTM o wszystkich lokalizacjach u osób dorosłych.

Odrębnie omówiono GIST.

Epidemiologia i etiologia

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–6 zachorowania na 100 000; około 1000 przypadków rocznie) [4–7]. Większość MTM ma charakter nowotworów sporadycznych. Zwiększone ryzyko zapadalności na MTM wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie (np. nerwiakowłóknikowatość typów NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny — zespół Stewarta-Trevesa), stanami przebiegającymi z immunosupresją i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyny) [4, 5].

Diagnostyka

Badania podmiotowe i przedmiotowe

Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnowa (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%). Kliniczny obraz MTM jest podobny w licznych typach histologicznych, mimo ich znacznego zróżnicowania.

W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo. Stwierdzenie guza położonego podpowięziowo upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM, bez względu na rozmiary zmiany. Rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników badania mikroskopowego. Mięsaki tkanek miękkich położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko stwierdza się naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postacie MTM mogą przekraczać naturalne bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególne zainteresowanie powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres

rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub „przyśpieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu. Rzekoma torebka („pseudotorebka”) guza nowotworowego — odczyn na ucisk — nie stanowi rzeczywistej granicy wzrostu MTM. Cechą MTM jest skłonność do rozsiewu, głównie drogą krwiopochodną (przede wszystkim do płuc), oraz (rzadko) drogą limfatyczną do węzłów chłonnych (w kilku podtypach mięsaków). W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą powodować ból związany z uciskiem okolicznych struktur lub prowadzą do ostrych powikłań w postaci niedrożności, krwawień bądź perforacji przewodu pokarmowego.

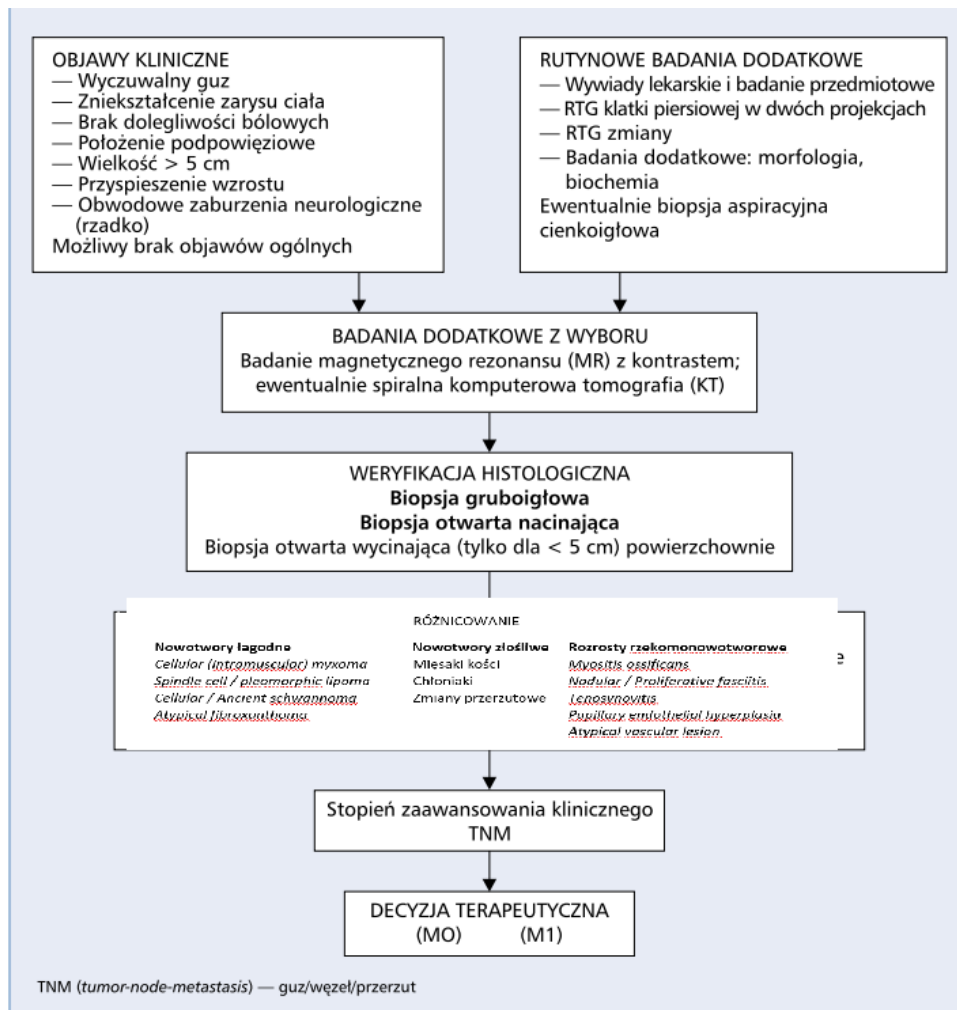
Badania obrazowe

Badania obrazowe są wykonywane (ryc. 1) w celu oceny zaawansowania miejscowego nowotworu i zaplanowania biopsji oraz analizy stopnia zaawansowania choroby, przeprowadzenia różnicowania i ustalenia wskazań do radykalnego leczenia chirurgicznego, a także oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie przedoperacyjne. Badania obrazowe obejmują:

— badanie magnetycznego rezonansu (MR) z dożylnym podaniem środka cieniującego — badanie z wyboru w przypadku oceny MTM o lokalizacji kończynowej, miednicy i powłok tułowia, umożliwiające dokładne rozróżnienie struktur naczyniowo-nerwowych, a w projekcji strzałkowej i czołowej — pozwalające na trójwymiarowe obrazowanie przedziałów mięśniowych [badanie MR jest mało precyzyjne w ocenie ewentualnego nacieku kości przez MTM i ocenie zmian tworzących zwapnienia; alternatywę stanowi komputerowa tomografia (KT) z kontrastem];

— KT z kontrastem podanym dożylnie i do przewodu pokarmowego — podstawowa metoda oceny MTM przestrzeni zaotrzewnowej, klatki piersiowej i śródtrzewnowych [w niektórych typach MTM dodatkowa ocena np. regionalnych węzłów chłonnych w mięsaku nabłonkowatym (*epithelioid sarcoma*), mięsaku maziówkowym (*synovial sarcoma*) lub jasnokomórkowym (*clear cell sarcoma*) oraz jamy brzusznej w tłuszczakomięsaku śluzowatym (*myxoid/round cell liposarcoma*)];

— badanie rentgenograficzne (RTG) kości okolicy zmienionej chorobowo — różnicowanie głęboko położonego MTM od pierwotnego mięsaka kości z wtórnym naciekaniami tkanek miękkich i ocena naciekania kości oraz uwidocznienie zwapnień charakterystycznych dla niektórych typów MTM;



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego w przypadku mięsaków tkanek miękkich [rycina autorska]

— badanie RTG klatki piersiowej (w projekcjach tylnoprzodniej i bocznej) lub KT płuc i klatki piersiowej — wykluczenie przerzutów w ich najczęstszej lokalizacji (MTM o wysokim stopniu złośliwości histologicznej).

Często mięsaki są wykrywane w badaniu ultrasonograficznym (USG). To badanie nie jest wystarczające ani do rozpoznania różnicowego, ani oceny stopnia zaawansowania. Każde podejrzenie guza tkanek miękkich w badaniu USG powinno prowadzić do poszerzenia diagnostyki o badanie MR lub KT. W niektórych typach mięsaków (jak mięsak Ewinga) przydatne dla oceny zaawansowania i odpowiedzi na leczenie systemowe okołooperacyjne jest badanie pozytonowej emisyjnej tomografii (PET-TK).

Ocena patomorfologiczna

Po wykonaniu badań obrazowych należy zaplanować i wykonać biopsję, która powinna być przeprowadzona przez doświadczonego chirurga onkologa we współpracy z radiologiem i patologiem w referencyjnym ośrodku onkologicznym.

Podstawę rozpoznania i oceny rokowania w MTM stanowi rezultat badania histologicznego materiału uzyskanego w wyniku biopsji diagnostycznej. Wykonanie biopsji decyduje o właściwym zaplanowaniu leczenia należy ją przeprowadzić w sposób, który nie wpływa negatywnie na radykalne leczenie miejscowe. Podstawową metodą pobrania materiału jest biopsja gruboigłowa (pobranie kilku fragmentów tkankowych igłą tnącą $\geq 14\text{--}16$ G, może być wykonywane pod kontrolą badań obrazowych) oraz ewentualnie otwarta biopsja nacinająca. Miejsca po wykonaniu biopsji wycina się podczas operacji radykalnej. Jedynie w przypadku powierzchniowych guzów o wielkości do 5 cm można zastosować biopsję wycinającą. Jest ona często równoważna z „wyłuszczeniem” guza i przeciwwskazana w przypadku wszystkich guzów tkanek miękkich o wymiarze powyżej 5 cm i/lub położonych podpowięziowo, gdyż uniemożliwia przeprowadzenie właściwego leczenia wstępnego, powoduje pozostawienie mikroskopowych ognisk nowotworu w tkankach otaczających i zmienia lokalizację przedziałową MTM. Biopsja zamknięta wiąże się z nieco większym odsetkiem błędów diagnostycznych niż biopsja otwarta, natomiast z biopsją otwartą jest związana z większą liczbą powikłań. Zaleca się, aby część materiału tkankowego pobranego w czasie biopsji zabezpieczyć do badań cytogenetycznych/molekularnych.

W optymalnym schemacie postępowania biopsję diagnostyczną, ustalenie prawidłowego rozpoznania mikroskopowego i radykalne leczenie należy przeprowadzić w tym samym ośrodku. Błędy w rozpoznaniu, nieprawidłowe pobranie materiału, nieprawidłowa technika biopsji, niereprezentatywne pobranie wycinka, powikłania biopsji, które wpływają na zmianę zaplanowanego leczenia lub zmianę w przebiegu choroby, zdarzają się częściej, gdy badanie jest wykonywane w ośrodkach kierujących, w porównaniu z ośrodkami referencyjnymi [III, 2A].

Aktualne pozostają następujące postulaty:

- biopsję diagnostyczną (gruboigłową lub nacinającą) powinien wykonywać chirurg doświadczony w leczeniu mięsaków, który następnie będzie operował chorego;
 - jeśli dany ośrodek jest nieprzygotowany do zastosowania leczenia skojarzonego, chory powinien być przekazany do ośrodka referencyjnego jeszcze przed wykonaniem biopsji.
- Rozpoznanie mikroskopowe MTM musi być ustalone przed określeniem strategii leczenia skojarzonego na podstawie biopsji diagnostycznej (niewykonanie biopsji jest błędem) i powinno poprzedzać wykonanie operacji radykalnej MTM.

Diagnostyka i leczenie MTM w ośrodkach referencyjnych powinny dotyczyć chorych z:

- każdym guzem tkanek miękkich położonym podpowięziowo, niezależnie od wielkości;
- każdym guzem podskórnym o największym wymiarze ponad 5 cm;
- każdym guzem tkanek miękkich podejrzanym o złośliwość.

Rozpoznanie histologiczne powinno się opierać na klasyfikacji MTM według WHO — edycja z 2020 roku [8, 9] oraz zawierać ocenę stopnia złośliwości histologicznej według *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) [4, 10] [III, 2A]. Oceny morfologiczna i immunohistochemiczna powinny być uzupełnione o badania z zakresu biologii molekularnej/cytogenetyki wykonane metodami fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) i reakcji odwrotnej transkrypcji — łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) lub w razie wskazań sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) [11] [II, 1].

Wyniki przeprowadzonych badań cytogenetycznych wykazały w części mięsaków (*T-sarcomas, translocation-related sarcomas*) powtarzające się i nieprzypadkowe (specyficzne) aberracje chromosomalne (translokacje), prowadzące do powstania genów fuzyjnych. Białkowe produkty wspomnianych genów fuzyjnych pełnią jednocześnie funkcję onkoprotein stymulujących proliferację komórek i czynników transkrypcyjnych, decydujących o różnicowaniu się komórek mięsaka (specyficzne translokacje występujące w najczęstszych MTM z grupy „mięsaków T” oraz rodzaje genów biorących udział w tworzeniu specyficznych genów fuzyjnych przedstawiono w tab. 3).

Warunkiem powstania wspomnianych genów fuzyjnych jest wcześniejsze pęknięcie w obrębie obu genów uczestniczących w tworzeniu specyficznego genu fuzyjnego. Zjawisko to jest wykorzystywane do diagnostyki wybranych MTM techniką FISH z użyciem sond typu *break apart probes* (tab. 3). Badania metodą FISH z zastosowaniem wymienionych sond mogą być wykonywane na skrawkach z tkanek utrwalonych rutynowo w formalinie i zatopionych w bloczkach parafinowych.

Raport patologiczny z materiału pooperacyjnego w części opisu makroskopowego powinien zawierać: dokładne umiejscowienie guza (skóra, tkanka podskórna, tkanki miękkie pod powięzią powierzchowną), makroskopowy opis guza z podaniem 3 wymiarów, charakterystyczne cechy makroskopowe (obraz makroskopowy — tłuszczowe, śluzowate, włókniste), opis obszarów guza odbiegających od typowego wyglądu, rozległość martwicy, szerokość marginesów chirurgicznych w milimetrach [12].

Podstawowymi informacjami mikroskopowej części raportu patomorfologicznego są: histologiczna klasyfikacja nowotworu wraz ze stopniem złośliwości, liczba mitoz, rozległość martwicy, odległość guza od marginesów chirurgicznych preparatu operacyjnego (w mm); należy zwrócić szczególną uwagę, aby margines tkanek nieobjętych nowotworem, przebiegający w napiętej powięzi, był zadowalający (margines < 2 mm w tkankach miękkich jest niewystarczający, co powinno zostać wyraźnie odnotowane w raporcie histopatologicznym) [13]. Istotną składową raportu patologicznego jest także ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przedoperacyjne.

Tabela 3. Specyficzne translokacje oraz rodzaje powstałych genów fuzyjnych w wybranych mięśniakach tkanek miękkich (zmodyfikowano za: [14])

Postać histologiczna mięsaka	Rodzaj translokacji	Gen fuzyjny	Geny wykorzystywane w badaniach FISH*
<i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(X;2)(q13;q35) t(2;2)(q35;p23)	<i>PAX3-FOXO1A</i> <i>PAX7-FOXO1A</i> <i>PAX3-AFX PAX3-NCOA1</i>	<i>FOXO1A (FKHR), NCOA1</i>
<i>Alveolar soft part sarcoma</i>	t(X;17)(p11.2;q25)	<i>ASPS-TFE3</i>	<i>TFE3</i>
<i>BCOR-rearranged sarcoma</i>	Inv(X)(p11.4;p11.22) t(X;4)(p11;q31) t(X;22)(p11;q13)	<i>BCOR-CCNB1</i> <i>BCOR-MAML3</i> <i>ZC3H7B-BCOR</i>	<i>BCOR</i>
<i>CIC-rearranged sarcoma</i>	t(4;19)(q35;q13) t(4;19)(q35;q13) t(X;19)(q13;q13.3)	<i>CIC-DUX4 CIC-DUX4 CIC-FOXO4</i>	<i>CIC</i>
<i>Clear cell sarcoma</i>	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i>	<i>EWSR1</i>

<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>	t(17;22)(q22;q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>	<i>COL1A1-PDGFB</i>
<i>Desmoplastic small round cell tumor</i>	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1</i>	<i>WT1, EWSR1</i>
<i>Epithelioid haemangioendothelioma</i>	t(1;3)(p36;q23-q25) t(10;14)(p13;q42)	<i>WWTR1-CAMTA1</i> <i>YAP1-TFE3</i>	<i>CAMTA1, TFE3</i>
<i>Ewing sarcoma</i>	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(2;22)(q31;q12) t(16,21)(p11;q22) t(2,16)(q35;p11)	<i>EWSR1-FLI1</i> <i>EWSR1-</i> <i>ERG</i> <i>EWSR1-</i> <i>ETV1</i> <i>EWSR1-ETV4</i> <i>EWSR1-</i> <i>FEV</i> <i>EWSR1-</i> <i>SP3</i> <i>FUS-ERG FUS-</i> <i>FEV</i>	<i>EWSR1</i>
<i>Extraskeletal myxoid chondrosarcoma</i>	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22) t(9;17)(q22;q11)	<i>EWSR1-NR4A3</i> <i>TAF2N-NR4A3</i> <i>TCF12-NR4A3</i> <i>TFG-NR4A3</i> <i>RBP56-NR4A3</i>	<i>NR4A3, EWSR1</i>
<i>Infantile fibrosarcoma</i>	t(12;15)(p13;q35) t(2;15)(p21;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i> <i>EML4-NTRK3</i>	<i>NTRK3</i>
<i>Inflammatory myofibroblastic tumor/sarcoma</i>	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(P23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;11)(p23;p15) t(2;2)(p23;q35)	<i>TPM3-ALK</i> <i>TPM4-ALK</i> <i>ALK-CLTC</i> <i>ALK-CARS ALK-</i> <i>ATIC ALK-</i>	<i>ALK1, ROS1, ETV3, NTRK3</i>

	t(2;4)(p23;q21) t(2;2)(q12;p23) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q35) t(2;12)(p23;p12) t(3;6)(q12;q22) t(6,17)(q22;p13) t(12;15)(p13;q25)	<i>SEC31L1</i> <i>RANBP2-ALK</i> <i>ALK-CLTC</i> <i>ALK-</i> <i>ATIC</i> <i>ALK-</i> <i>PPF1BP1</i> <i>TFG-</i> <i>ROS1</i> <i>YWHAE-</i> <i>ROS1</i> <i>ETV6-</i> <i>NTRK3</i>	
<i>Low-grade fibromyxoid sarcoma</i>	t(7;16)(q34;p11) t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS-CREB3L2</i> <i>FUS-CREB3L1</i>	<i>FUS</i> , <i>CREB3L1</i> , <i>CREB3L2</i>
<i>Myxoid liposarcoma</i>	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS-DDIT3</i> <i>EWSR1-DDIT3</i>	<i>DDIT3 (CHOP)</i> , <i>FUS</i> , <i>EWSR1</i>
<i>Synovial sarcoma</i>	t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;20)(p11;q13)	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i> <i>SS18L-SSX1</i>	<i>SS18 (SYT)</i>

*Geny wykorzystywane w badaniach FISH z użyciem komercyjnie produkowanych sond, najczęściej typu *break apart probes*

W tabeli zestawiono jedynie niektóre z genów, których rearranżacje są wykorzystywane w badaniach diagnostycznych. Obecnie istnieją już komercyjnie dostępne sondy, które pozwalają na identyfikację prawie wszystkich mięsaków z grupy *t-sarcomas*, a także części rozrostów komórek tkanki łącznej, które nie mają złośliwego charakteru, ale w obrazie mikroskopowym mogą imitować mięsaki (np. *nodular fasciitis*, *lipoblastoma*)

Czynniki rokownicze i ocena zaawansowania

Czynniki prognostyczne stanowią podstawę oceny stopnia zaawansowania choroby i zaplanowania właściwego leczenia. Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki to:

- stopień złośliwości histologicznej (G, *grading*),
- największy wymiar guza pierwotnego,
- położenie guza (pod- lub nadpowięziowo),
- stan marginesu chirurgicznego,
- wystąpienie wznowy,
- obecność przerzutów.

Ocena zaawansowania jest niezbędna w określeniu rokowania i wyborze właściwego sposobu leczenia oraz w celu wiarygodnego porównania wyników leczenia między różnymi ośrodkami i ustalenia jednorodnych kryteriów prowadzenia badań klinicznych. Kryteriów niezbędnych do dokonania właściwej oceny stopnia zaawansowania dostarczają badania przedmiotowe, obrazowe i ocena makroskopowa i histologiczna materiału operacyjnego. Obecnie obowiązuje zmodyfikowany system Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*)/Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*) z 2017 roku (wyd. 8) [15] — klasyfikacja opiera się na ocenie stopnia złośliwości histologicznej według 3-stopniowego podziału (G1–G3), średnicy guza (T1: ≤ 5 cm i T2: > 5 cm i ≤ 10 cm, T3 > 10 cm i ≤ 15 cm, T4 > 15 cm) i lokalizacji (a — powierzchniowa lub b — głęboka, czyli podpowięziowa) oraz obecności lub braku przerzutów w węzłach chłonnych i narządach odległych (cechy N i M). Stopnie I–III opisują MTM zlokalizowane miejscowo, a stopień IV odnosi się do sytuacji z przerzutami (także do węzłów chłonnych [16]) (tab. 4). Systemu według AJCC nie stosuje się w ocenie zaawansowania włókniakowatości (*fibromatosis*), w tym typu głębokiego (*desmoid*), GIST oraz MTM wywodzących się z opony twardej, mózgu. W rewizji 8 systemu TNM według AJCC dla MTM, zawarto odrębną klasyfikację dla mięsaków zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej (z uwzględnieniem nomogramu); wewnątrz jamy brzusznej i narządów klatki piersiowej oraz w obrębie głowy i szyi [17]. Personalizacja rokowania może opierać się o wykorzystanie zwalidowanych normogramów [18, 19].

Tabela 4. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków tkanek miękkich według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem/Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów z 2017 roku* [15]

	G	T	N	M	OS
IA, B	G1	T1a, b; T2a, b	N0	M0	Około 90%
IIA, B	G2–3 G2	T1a, b T2a, b	N0	M0	Około 70%
III	G3 Každy G	T2a, b Každy T	N0 N1	M0	Około 50%
IV	Každy G	Každy T	Každy N	M1	< 15%

T — wielkość guza (T1: guz o maksymalnej średnicy ≤ 5 cm; T2: guz o maksymalnej średnicy > 5 cm); a — położenie powierzchowne (ponad powięzią powierzchowną bez jej naciekania); b — położenie głębokie (podpowięziowe, także położenie zaotrzewnowe, śródpiersiowe, w miednicy); N — regionalne węzły chłonne (N0 — nieobecność przerzutów; N1 — obecność przerzutów); M — przerzuty w odległych narządach (M0 — nieobecność przerzutów; M1 — obecność przerzutów); G — stopień złośliwości histologicznej (G1 — niski = MTM dobrze zróżnicowany; G2 — pośredni = MTM średnio zróżnicowany; G3 — wysoki = MTM źle zróżnicowany/niezróżnicowany); OS — szacunkowy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych

Tabela 5. Nowotwory tkanek miękkich — klasyfikacja zaawansowania klinicznego według *American Joint Committee for Cancer Staging System* — TNM — wydanie 2017

Mięsaki tkanek miękkich tułowia i kończyn

T	Definicja	Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień
TX	Nie można ocenić średnicy guza pierwotnego	IA	T1	N0	M0	G1/GX
T0	Nie stwierdzono guza pierwotnego	IB	T2–T4	N0	M0	G1/GX
T1	Średnica guza pierwotnego do 5 cm	II	T1	N0	M0	G2/G3
T2	Średnica guza pierwotnego do 10 cm (większa niż 5 cm)	IIIA	T2	N0	M0	G2/G3
T3	Średnica guza pierwotnego do 15 cm (większa niż 10 cm)	IIIB	T3–T4	N0	M0	G2/G3
T4	Średnica guza pierwotnego większa niż 15 cm	IV	Każde T	N1	M0	Każde G
		IV	Każde T	Każde N	M1	Każde G

N	definicja
N0	Brak przerzutów do węzłów chłonnych lub nieznan status węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M	Definicja
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty

G	Definicja
Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do ustalenia
G1	Wg FNCLCC 2–3 pkt
G2	Wg FNCLCC 4–5 pkt
G3	Wg FNCLCC 6–8 pkt

Mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej

T	Definicja	Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień
TX	Nie można ocenić średnicy guza pierwotnego	IA	T1	N0	M0	G1/GX
T0	Nie stwierdzono guza pierwotnego	IB	T2–T4	N0	M0	G1/GX
T1	Średnica guza pierwotnego do 5 cm	II	T1	N0	M0	G2/G3
T2	Średnica guza pierwotnego do 10 cm (większa niż 5 cm)	IIIA	T2	N0	M0	G2/G3
T3	Średnica guza pierwotnego do 15 cm (większa niż 10 cm)	IIIB	T3–T4	N0	M0	G2/G3
T4	Średnica guza pierwotnego większa niż 15 cm	IIIB	Każde T	N1	M0	Każde G
		IV	Każde T	Każde N	M1	Każde G

N	definicja
N0	Brak przerzutów do węzłów chłonnych lub nieznan status węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M	Definicja
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty

G	Definicja
Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do ustalenia
G1	Wg FNCLCC 2–3 pkt
G2	Wg FNCLCC 4–5 pkt
G3	Wg FNCLCC 6–8 pkt

Mięsaki tkanek miękkich głowy i szyi

T	Definicja
TX	Nie można ocenić średnicy guza pierwotnego
T1	Średnica guza pierwotnego do 2 cm
T2	Średnica guza pierwotnego do 4 cm (większa niż 2 cm)
T3	Średnica guza pierwotnego powyżej 4 cm
T4	Guzy naciekające tkanki otoczenia: T4a — oczodół, podstawa czaszki, opony, kości szkieletu, mięsień skrzydłowy T4b — mózg, t. szyjna, mięśnie przykręgosłupowe

N	definicja
N0	Brak przerzutów do węzłów chłonnych lub nieznan status węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M	Definicja
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty

G	Definicja
Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do ustalenia
G1	Wg FNCLCC 2–3 pkt
G2	Wg FNCLCC 4–5 pkt
G3	Wg FNCLCC 6–8 pkt

Stadia zaawansowania dotychczas nie zostały zdefiniowane



Mięsaki tkanek miękkich narządów trzewnych

T	Definicja
TX	Nie można ocenić średnicy guza pierwotnego
T1	Guz pierwotny ograniczony do narządu
T2	Naciekanie tkanek bezpośredniego otoczenia narządu, tj: T2a — surowicówki lub otrzewnej trzewnej T2b — naciek przekraczający surowicówkę (np. naciek krezki)
T3	Naciekanie innego narządu
T4	Nowotwór w postaci mnogich guzów (ognisk): T4a — dwa ogniska nowotworu T4b — 3–5 ognisk nowotworowych T4c — powyżej 5 ognisk nowotworu

Stadia zaawansowania dotychczas nie zostały zdefiniowane

N	definicja
N0	Brak przerzutów do węzłów chłonnych lub niezany status węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M	Definicja
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty

G	Definicja
Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do ustalenia
G1	Wg FNCLCC 2–3 pkt
G2	Wg FNCLCC 4–5 pkt
G3	Wg FNCLCC 6–8 pkt

Leczenie

W leczeniu chorych na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnej radioterapii i/lub CTH), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (składające się przynajmniej z patomorfologa, radiologa, chirurga onkologa, radioterapeuty, onkologa klinicznego i rehabilitanta) [III, 2A]. Część typów mięsaków występujących w wieku wczesnodorosłym wykazuje cechy mięsaków występujących w wieku dziecięcym (np. *embryonal* lub *alveolar rhabdomyosarcoma*) i powinno być leczone według zasad obowiązujących dla mięsaków pediatrycznych, z kolei pozakostna postać mięsaka Ewinga powinna być leczona według zasad wspólnych z postacią kostną (co jest przedmiotem wytycznych dotyczących mięsaków kości).

Leczenie chirurgiczne

Podstawowym celem w leczeniu chorych na mięsaki jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów — jedynie metodą ich radykalnego chirurgicznego usunięcia. Rodzaj leczenia chirurgicznego jest uwarunkowany wieloma czynnikami (np. lokalizacją i wielkością guza nowotworowego, naciekaniem struktur otaczających oraz koniecznością zastosowania technik rekonstrukcyjnych). Agresywne leczenie skojarzone MTM o położeniu kończynowym oraz zastosowanie technik rekonstrukcyjnych pozwalają obecnie na oszczędzenie kończyny u większości chorych. Możliwość zmniejszenia ryzyka wznowy (miejscowego nawrotu) do poniżej 20% daje

operacja z szerokim marginesem poza obszarem „pseudotorebki” (uciśnięte i zmienione odczynowo tkanki prawidłowe w otoczeniu guza nowotworowego i nowotwór) [II, 1].

Najważniejsze elementy techniki chirurgicznej obejmują:

— usunięcie nowotworu w jednym bloku z pobliskimi zdrowymi tkankami (resekcja *en bloc*) i okolicą biopsji diagnostycznej;

— usuwanie guza pokrytego z każdej strony warstwą zdrowych tkanek, który makroskopowo powinien być niewidoczny dla zespołu operującego;

— wykonanie operacji z długiego cięcia, co umożliwia wgląd w poblize przyczepów ścięgnistych do kości mięśni wchodzących w skład operowanego przedziału kończyny.

Mięsaki tkanek miękkich zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne. Najbardziej pożądana jest resekcja (w jednym bloku z nacieczonymi makro- lub mikroskopowo sąsiadującymi narządami) [20, 21, 22–24], co jest możliwe u 50–85% chorych. Doszczętność wycięcia utrudniają warunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, bezobjawowy wzrost guza do dużych rozmiarów i naciekanie życiowo ważnych narządów.

Podstawą leczenia chirurgicznego MTM jest radykalne wycięcie nowotworu. Zalecenia w zakresie osiągnięcia kilkucentymetrowego marginesu niezmiennych nowotworowo tkanek w praktyce są trudne do realizacji.

Uzyskany margines jest wąski w przypadku sąsiedztwa opornych struktur anatomicznych (np. powięzi mięśniowej, okostnej i nerwia), może zaś być rozległy w przypadku innych tkanek miękkich (np. mięśni, zwłaszcza w osi podłużnej kończyny). Standardowo radykalność wycięcia MTM ocenia się za pomocą klasyfikacji R (R0 — resekcja mikroskopowo radykalna; R1 — resekcja mikroskopowo nieradykalna; R2 — resekcja makroskopowo nieradykalna).

Resekcja R0 oznacza świadome zaplanowanie i wykonanie wycięcia MTM z mikroskopowo niezmiennym marginesem tkanek zdrowych, którego bezwzględnym warunkiem jest uzyskanie przed leczeniem rozpoznania histologicznego za pomocą biopsji. W długiej osi kończyny radykalność zwykle jest zachowana; należy zwracać uwagę na odpowiedni margines tkankowy w poprzecznym wymiarze kończyny. Resekcja R1 oznacza, że w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym znaleziono mikroskopowy naciek nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego. Do kategorii R1 zalicza się również wszystkie wycięcia przypadkowe (tzn. bez wcześniejszej przedoperacyjnej weryfikacji histologicznej, bez względu na okoliczności i treść opisu przebiegu operacji). W sytuacji resekcji R1 można rozważyć ponowną resekcję, jeżeli można uzyskać właściwe marginesy bez znaczących

powikłań. Pozostawienie widocznych makroskopowo nacieków mięsaka podczas operacji oznacza resekcję R2 marginesu chirurgicznego. W przypadku resekcji R2, jeżeli jest to możliwe, należy choremu zaproponować starannie zaplanowaną reoperację, w miarę możliwości skojarzoną z uzupełniającym leczeniem przedoperacyjnym.

Amputacje kończyn u chorych na MTM są obecnie rzadko wykonywane (< 10% chorych), gdyż w większości przypadków właściwie wykonane operacje oszczędzające w skojarzeniu z RTH zapewniają zbliżoną kontrolę miejscową nowotworu i przeżycia całkowite.

Podstawowym warunkiem zachowania kończyny jest możliwość wykonania radykalnej operacji z małym ryzykiem wznowy miejscowej przy utrzymaniu dobrej sprawności i funkcjonalności kończyny.

Należy zdecydowanie podkreślić, że nie ma dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nieradykalnego makroskopowo leczenia chirurgicznego (R2) w ramach postępowania skojarzonego, przy założeniu, że skojarzenie nieradykalnego wycięcia z innymi metodami (RTH i/lub CTH) pozwoli na wyleczenie chorego.

U chorych na MTM bardzo rzadko występują izolowane przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych; dotyczy to głównie mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma*) oraz mięsaków nabłonkowatych (*epithelioid sarcoma*), jasnokomórkowych (*clear cell sarcoma*) i maziówkowych (*synovial sarcoma*), choć nowsze opracowania wykluczają z tej grupy *synovial sarcoma*.

Obecność przerzutów w węzłach chłonnych jest istotnie niekorzystna rokowniczo — wspomniane przypadki należy traktować jako rozsiew choroby, a w planie leczenia uwzględniać okołooperacyjne CTH i RTH [III, 2A].

Leczenie chirurgiczne izolowanych przerzutów w płucach (resekcja oszczędzająca miąższ płucny) stanowi postępowanie z wyboru w przypadku zmian policzalnych i możliwych do wycięcia. Podstawowym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie radykalności podczas zabiegu operacyjnego. Metastazektomia jako metoda samodzielna jest szczególnie zalecana u chorych z nielicznymi, policzalnymi (choroba oligometastatyczna), resekcyjnymi przerzutami do płuc, które wystąpiły metachronicznie po dłuższym okresie od leczenia ogniska pierwotnego — DFI powinien wynosić ponad rok [IV, 2A] [4, 5, 25].

Wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego chorych na MTM przy przestrzeganiu następujących ogólnych zasad postępowania (tab. 6) [4, 5, 26] [II, 2A]:

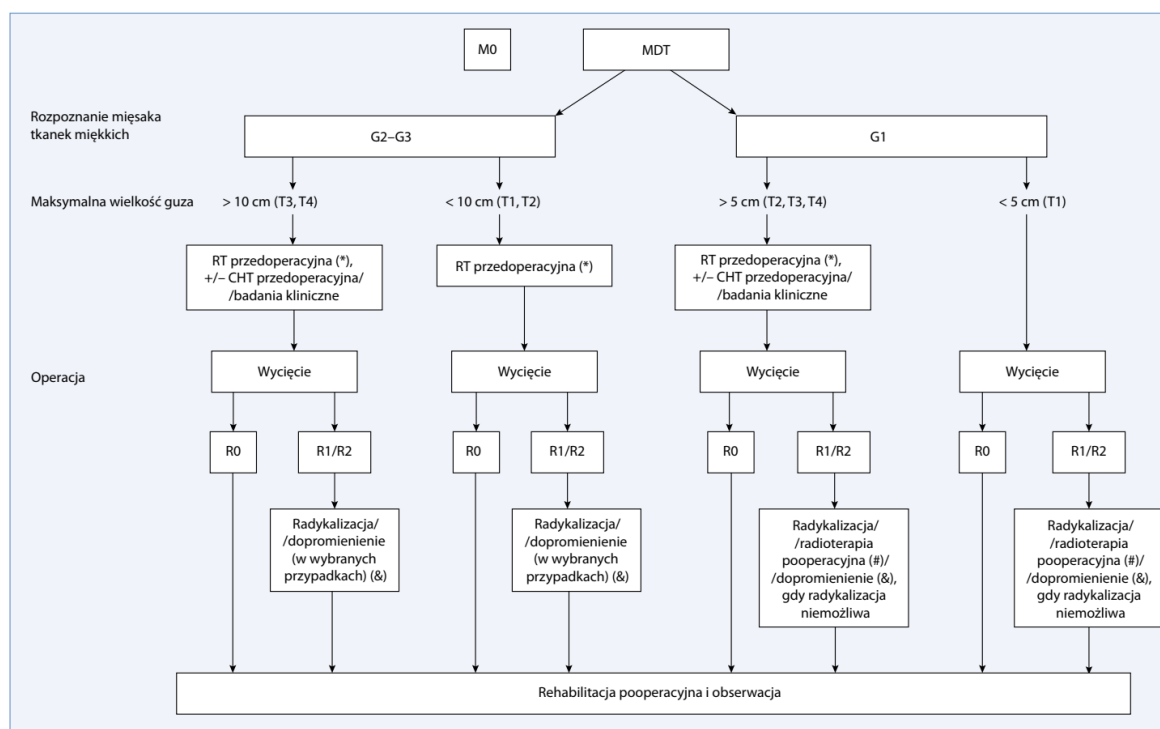
— wyłączone leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym — uzasadnione u chorych na MTM w stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, położenie powierzchowne, wielkość ≤ 5 cm) według TNM;

— radykalne leczenie chirurgiczne i okołoperacyjna RTH (uzasadnia to podejmowanie leczenia MTM wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach z zakładem RTH) — MTM w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB, IIC) [II, 2A] — choć opcją jest jedynie radykalne leczenie chirurgiczne u chorych na większe mięsaki o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1;

Tabela 6. Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakiach tkanek miękkich

Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia	Chemioterapia
I	+	–	–
II	+	+	–
III	+	+	+/?
IV	?/+	?/+	+

? — indywidualizacja postępowania



Rycina 2. Schemat postępowania leczniczego w zlokalizowanych resekcyjnych mięsakiach tkanek miękkich; (*) — radioterapia przedoperacyjna jest preferowana nad pooperacyjną za wyjątkiem chorych ze znacznym ryzykiem zaburzeń gojenia się rany pooperacyjnej, które przewyższa zagrożenie związane z późnymi powikłaniami popromiennymi oraz guzów z cechami aktywnej infekcji lub krwawienia; (#) — gdy chory nie otrzymał radioterapii przedoperacyjnej; (&) — brak jest jednoznacznych dowodów na korzyść z dopromienienia (boostu) po uprzedniej radioterapii w zakresie poprawy skuteczności miejscowej, jednak międzynarodowe wytyczne dopuszczają jego stosowanie w wybranych przypadkach; MDT (multidisciplinary team) — konsylium wielospecjalistyczne; RT — radioterapia; CHT — chemioterapia

Rycina 2. Schemat postępowania leczniczego w zlokalizowanych resekcyjnych mięsakiach tkanek miękkich

- prospektywne badania kliniczne (optymalnie — z zastosowaniem CTH i/lub RTH przedoperacyjnej) lub indywidualizowane leczenie skojarzone — zaawansowane miejscowo MTM z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (wysoki stopień złośliwości histologicznej G3 i wielkość > 10 cm — III stopień wg TNM, M0), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi;
- postępowanie analogiczne do prowadzonego w leczeniu pierwotnym — wszystkie wznowy (miejscowy nawrót) MTM;
- rozpoczynanie leczenia od CTH, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwych do wycięcia) radykalizacja postępowania (radykalne wycięcie zmiany pierwotnej w skojarzeniu z CTH i miejscowe leczenie przerzutów) — MTM w IV stopniu zaawansowania (N1, M1).

Schemat postępowania terapeutycznego przedstawiono na rycinie 2.

Po prawidłowo przeprowadzonej diagnostyce większość chorych wymaga okołoperacyjnej RTH, resekcji z intencją radykalną (osiągnięcie R0), wielotygodniowej rehabilitacji i kontynuowania badań kontrolnych w ośrodku prowadzącym leczenie przez przynajmniej 5 lat.

Okółoperacyjna radioterapia

Wyniki badań klinicznych z losowym doбором chorych potwierdziły, że zastosowanie leczenia skojarzonego w postaci szerokiego wycięcia MTM i uzupełniającej radioterapii pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej nowotworu w 85–90% przypadków, a przeżycia chorych nie różnią się od uzyskanych w przypadku wykonania amputacji [II, 2A] [27]. Sekwencja leczenia powinna być uzależniona od indywidualnej decyzji posiedzenia wielodyscyplinarnego przy szczególnym uwzględnieniu czynników ryzyka zaburzenia gojenia rany pooperacyjnej oraz resekcyjności mięsaka [28, 29]. Wyniki badania klinicznego III fazy prowadzonego przez Kanadyjski Narodowy Instytut Nowotworów (NCI-C, *National Cancer Institute of Canada*) nie wykazały przewagi radioterapii pooperacyjnej nad przedoperacyjną. Korzyści wynikające z radioterapii przedoperacyjnej (np. łatwiejsze wyznaczenie objętości tarczowych, ograniczona objętość, niższa dawka całkowita, mniejsze ryzyko wszczepienia komórek MTM w ranie operacyjnej, łatwiejsze wykonanie operacji oszczędzających, mniejszy odsetek nieodwracalnych późnych powikłań związanych z włóknieniem) ograniczają związane z radioterapią zwykle odwracalne powikłania w gojeniu rany [30]. Najnowsze wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ASTRO, *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*)

planowania okołoperacyjnej RTH w leczeniu MTM zalecają jednak rutynowy wybór RTH przedoperacyjnej [31]. Radioterapia pooperacyjna powinna być zarezerwowana dla sytuacji, w których ryzyko zaburzenia gojenia się ran jest na tyle istotne, iż przesłania ryzyko wystąpienia nieodwracalnych późnych powikłań popromiennych.

Dawki całkowite przy wykorzystaniu schematów konwencjonalnie frakcjonowanych (1,8–2,0 Gy, jedna frakcja dziennie, pięć frakcji w tygodniu) wynoszą 50–50,4 Gy w radioterapii przedoperacyjnej oraz 60–66 Gy w radioterapii pooperacyjnej. W planowaniu leczenia zaleca się wykorzystanie technik wysokokonformalnych z modulacją intensywności dawki, co pozwala na istotną redukcję odsetka powikłań napromieniania w stosunku do radioterapii konformalnej trójwymiarowej [I, A] [32]. W MTM położonych przykręgosłupowo oraz w okolicy podstawy czaszki możliwe jest rozważenie wykorzystania napromieniania wiązką protonową [III, B]. Wyznaczenie objętości tarczowych powinno odbywać się z wykorzystaniem aktualnych zaleceń międzynarodowych towarzystw radioonkologicznych i atlasów konturowania [31, 33].

Uzyskane wyniki jednoramiennych badań klinicznych II fazy wskazują na możliwość stosowania przedoperacyjnych schematów hipofrakcjonowanych w praktyce klinicznej wysokospecjalistycznych ośrodków leczenia MTM [34–38], najlepiej w warunkach prospektywnych rejestrów obserwacyjnych [II, B]. Co więcej, w szczególnie promienioczułym podtypie MTM, tłuszczakomięsaku śluzowatym, możliwa jest redukcja dawki całkowitej napromieniania bez wpływu na skuteczność miejscową leczenia [II, B] [39–42].

Wskazania do okołoperacyjnej radioterapii u chorych na MTM to [II, B]:

— przy leczeniu ogniska pierwotnego:

- wielkość powyżej 5 cm,
- G2, G3;

— wszystkie MTM drobnokomórkowe w skojarzeniu z CTH,

— wszystkie MTM umiejscowione w obrębie tułowia oraz głowy i szyi — po powtórnej operacji (wczesnej — wycięcie blizny i pola operacyjnego po wcześniejszej operacji wykonanej z nieodpowiednim marginesem — lub później — wycięcie wznowy potwierdzonej mikroskopowo).

W przypadku MTM zaawansowanych miejscowo, a w szczególności przypadków granicznie resekcyjnych lub nieresekcyjnych, preferowane są schematy leczenia łączące przedoperacyjną radioterapię z leczeniem systemowym lub promienioczułaczami. Wynik jednego badania

klinicznego III fazy z losowym doborem chorych potwierdził istotny wzrost odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych po wykonaniu iniekcji doguzowej promieniuczulających nanocząsteczek tlenku hafnu przed radioterapią [I, 2B] [43]. W badaniach retrospektywnych i pojedynczych jednoramiennych badaniach prospektywnych wskazuje się na możliwość skojarzenia radioterapii z hipertermią [II, 2B] [44]. Radioterapia przedoperacyjna nie jest zalecana standardowo u chorych na resekcyjne mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej na podstawie wyników jednego badania klinicznego [45] z losowym doborem chorych. Może być jednak rozważona u wybranych chorych na granicznie resekcyjne, nawrotowe lub nieresekcyjne mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej, zarówno w postaci próby leczenia przedoperacyjnego, jak i metody samodzielnej [31, 46, 47].

Uzupełniająca (przedoperacyjna lub pooperacyjna) chemioterapia

Uzupełniająca CTH u dorosłych chorych z rozpoznaniem MTM (z wyjątkiem MTM drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby nie stanowi, u większości chorych, standardowej metody leczenia. Wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych i 1568 chorych na MTM poddawanych pooperacyjnej CTH z użyciem doksorubicyny wykazały poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 10% (różnica znamienne) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) o około 6% (różnica nieznamienne) [48].

Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po zastosowaniu uzupełniającej przed- lub pooperacyjnej CTH [49], ale coraz więcej jest dowodów na poprawę rokowania chorych z rozpoznaniem dużych guzów o wysokim stopniu złośliwości przy zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii. Tak też w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia uzupełniającego [II, 2A] [50] lub skojarzeniu CTH z hipertermią [I, 2B]. Chemioterapia przedoperacyjna nie powinna być stosowana w podtypach opornych na leczenie systemowe, takich jak mięsak jasnokomórkowy (CCS, *clear cell sarcoma*), odosobniony guz włóknisty (SFT, *solitary fibrous tumor*) czy mięsak pęcherzykowy (ASPS, *alveolar soft part sarcoma*).

W ostatnio opublikowanym badaniu III fazy z losowym doborem chorych wykazano, że w leczeniu przedoperacyjnym u chorych na MTM o wysokim ryzyku zlokalizowane w obrębie kończyn lub powłok tułowia, chemioterapia dostosowana do typu histologicznego mięsaka nie powinna być stosowana, ponieważ chorzy w grupie kontrolnej otrzymujący 3 cykle

epirubicyny i ifosfamidowi mieli mniejsze ryzyko nawrotu lub zgonu, a badanie zostało z tego powodu przerwane.

Wobec tego u chorych, u których rozważa się zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej można — po starannej wielospecjalistycznej ocenie potencjalnego zysku z leczenia i ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych — zastosować antracyklinę z ifosfamidem [II, 2A] [51–53].

W jednym badaniu klinicznym z losowym doбором chorych (MTM G2–3, położone podpowięziowo, wielkość > 5 cm) wykazano, że regionalna hipertermia w skojarzeniu z uzupełniającą CTH poprawiają kontrolę miejscową i przeżycia wolne od nawrotu choroby (możliwy sposób postępowania [54]).

W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii [III, 2A] [55].

Leczenie w stadium uogólnienia

W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:

- pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów lub inną formę leczenia miejscowego (np. radioterapię stereotaktyczną) i następową CTH;
- bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe).

Podstawą standardowej CTH pierwszej linii w większości typów histologicznych MTM są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] [56, 57] [I, 1]. W kolejnych liniach leczenia aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabektedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia [58–60]. Dobór leczenia systemowego powinien uwzględniać typ MTM.

Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią, w zakresie poprawy OS. Podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna w kombinacji z ifosfamidem lub dakarbazyną) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów [61, 62].

Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, 2A] (np. taksoidy — *angiosarcoma* [III, 2A]; gemcytabina ± docetaksel - *leiomyosarcoma* [I, 2A]; trabektedyna - *liposarcoma*, zwłaszcza *myxoid liposarcoma*, lub *leiomyosarcoma* [I, 2A][59];

ifosfamid — *synovial sarcoma*; imatynib — *dermatofibrosarcoma protuberans* [63] [III, 2A]; sunitynib, cedyranib — *alveolar soft part sarcoma*; inhibitory mTOR — PEC-oma/*lymphangioliomyomatosis*; kryzotynib i inne inhibitory ALK — *inflammatory myofibroblastic tumor* z obecnością rearanżacji genu *ALK* [III, 2A] [64], inhibitory NTRK — mięsaki z rearanżacją *NTRK* [III, 2A] [65, 66], atezolizumab — *alveolar soft part sarcoma* [67], sirolimus — *epithelioid haemangioendothelioma* [67]).

Skuteczność trabektedyny w leczeniu chorych na L-mięsaki po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego potwierdzono w 3 badaniach III fazy z losowym doбором chorych [I, 2A] [59, 69–71]. Innym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane MTM (inne niż *liposarcoma*) po niepowodzeniu wcześniejszej CTH jest pazopanib — wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały poprawę przeżyć wolnych od progresji (PFS, *progression free survival*) wynoszącą 3 miesiące [60]. Obiecujące wyniki badań rejestracyjnych, odpowiednio, III i II fazy z losowym doбором chorych, wskazują na aktywność erybuliny w zaawansowanych *liposarcoma* [II, 2B] [72]. Dla erybuliny (nierefundowana w Polsce) wykazano poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z dakarbazyną (mediany 13,5 v. 11,5 miesiąca) w grupie chorych na zaawansowane *liposarcoma* i *leiomyosarcoma* po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia systemowego, przy czym korzyść z terapii dotyczyła przede wszystkim chorych na *liposarcoma* [II, 2A]. W Stanach Zjednoczonych zarejestrowano na podstawie wstępnych wyników badania II fazy tazemetostat — inhibitor EZH2 w leczeniu dorosłych chorych na *INI1*-ujemne *epithelioid sarcoma* [II, C] [73, 74], lek niezarejestrowany w Unii Europejskiej. W niewielkim odsetku chorych w MTM stwierdza się zaburzenie genu *NTRK* (wykrywane w badaniu NGS), co może stanowić cel molekularny terapii.

Postęp w leczeniu systemowym chorych na MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu.

Niektóre ze wspomnianych leków zostały zarejestrowane w określonych MTM (tab. 7). Przeżycia całkowite 5-letnie wynoszą 35–75% — najgorsze wyniki uzyskuje się na oddziałach chirurgicznych bez doświadczenia w leczeniu MTM, pośrednie rezultaty (ok. 60%) są publikowane w zbiorczych wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych, a najlepsze osiągają wielospecjalistyczne oddziały (zespoły) narządowe w ośrodkach onkologicznych z wykorzystaniem pełnego zakresu zasobów.

Tabela 7. Leki ukierunkowane molekularnie (A) z zarejestrowanymi wskazaniami w mięsakach tkanek miękkich; (B) powszechnie stosowane w leczeniu chorych na poszczególne typy mięsaków tkanek miękkich z innymi wskazaniami rejestracyjnymi

A		
Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR
GIST	Regorafenib	KIT, PDGFRA, VEGFR
GIST	Awaprytynib	PDGFRA D842V
DFSP	Imatynib	PDGFRB
<i>Liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA
Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR
B		
Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny
<i>PEComa/lymphangioliomyomatosis</i>	Sirolimus/everolimus	Receptor mTOR
IMT	Krizotynib	Kinaza ALK
<i>Epithelioid sarcoma</i>	Tazemetostat	E2H2 (EZH2)
ASPS	Sunitynib	Angiogeneza

ASPS (*alveolar soft part sarcoma*) — mięsak pęcherzykowy; GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) — mięsak podścieliska przewodu pokarmowego; DFSP (*dermatofibrosarcoma protuberans*) — włókniakomięsak guzowaty skóry; IMT (*inflammatory myofibroblastic tumor*) — zapalny guz miofibroblastyczny

Szczególne sytuacje kliniczne

Choroba z ograniczoną liczbą przerzutów i oligoprogresja

U wybranych chorych na MTM w dobrym stanie sprawności ogólnej z policzalnymi przerzutami zasadne wydaje się podjęcie próby radykalnego uzyskania kontroli nad

aktywnymi ogniskami choroby z wykorzystaniem technik leczenia miejscowego (chirurgia +/- RTH, radioterapia stereotaktyczna, ablacja, embolizacja) samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią [75].

Leczenie miejscowo radykalne w postaci radioterapii stereotaktycznej lub, rzadziej, operacji jest także uzasadnione w przypadku rozpoznania oligoprogresji, to jest progresji przerzutów MTM o ograniczonej objętości przy dotychczasowej dobrej kontroli choroby na leczeniu systemowym. Na chwilę obecną trwają badania prospektywne w tym zakresie [76]. Do wyboru grup chorych mogących odnieść korzyść z takiego postępowania można wykorzystać rekomendacje zawarte w konsensusie Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii oraz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów [III, 2A] [76].

Mięsaki indukowane radioterapią i wznowy miejscowe po uprzednim napromienianiu

Ze szczególnie trudną sytuacją kliniczną mamy do czynienia w przypadku stwierdzenia wznowy mięsaka w uprzednio napromienianej objętości lub po rozpoznaniu mięsaka indukowanego radioterapią. Nie istnieją żadne schematy postępowania [78–81]. Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie jest operacja. Postępowanie powinno być indywidualizowane z uwzględnieniem zastosowania leczenia systemowego oraz ponownej radioterapii z wykorzystaniem nowych technik napromieniania minimalizujących potencjalną toksyczność, z uwzględnieniem radioterapii śródoperacyjnej [III, C] [82].

Mięsaki tkanek miękkich piersi

Mięsaki tkanek miękkich stanowią poniżej 1% wszystkich rejestrowanych nowotworów złośliwych piersi, obejmują nowotwory sporadyczne i indukowane wcześniejszym napromienianiem [83]. Najczęstszym mięsakiem piersi jest naczyńniakomięsak (*angiosarcoma*) o różnym stopniu złośliwości histologicznej [84]. Z innych postaci histologicznych należy wymienić również mięśniakomięsaka gładkokomórkowego (*leiomyosarcoma*) i niezróżnicowanego mięsaka pleomorficznego (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*). Niektórzy autorzy do mięsaków piersi zaliczają złośliwego guza liściastego (*malignant phyllodes tumor*), ale zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO należy on do odrębnej grupy tak zwanych nowotworów mezenchymalno-nabłonkowych, które wywodzą się z innej niż mięsaki części podścieliska gruczołu (punktem wyjścia guzów liściastych jest podścielisko śródzrazikowe lub okołoprzewodowe, natomiast mięsaki piersi wywodzą się z podścieliska oddzielającego zraziki). Rozpoznanie pierwotnego mięsaka piersi musi być każdorazowo poprzedzone wykluczeniem mięsaka ściany klatki piersiowej naciekającego

wtórnie na gruczoł piersiowy [najczęściej jest to włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma*)] oraz wykluczeniem dwóch innych złośliwych rozrostów, czyli metaplastycznego raka oraz wspomnianego wyżej guza liściastego z homo- lub heterologiczną składową podścieliskową. Najtrudniejszą z diagnostycznego punktu widzenia jest diagnostyka różnicowa mięsaków i raków metaplastycznych, w szczególności raków z komórek wrzecionowatych [84]. Leczeniem operacyjnym z wyboru powinna być prosta amputacja piersi (zwłaszcza w *angiosarcoma*) lub radykalne wycięcie miejscowe oszczędzające pierś bez limfadenektomii pachowej; neoadjuwantowa radioterapia (lub ewentualnie chemioterapia) jest zalecana zgodnie z zasadami leczenia podobnie jak w MTM o innej lokalizacji [III,2A] [4, 6]. Naczyniakomięsaki (zwykle o wysokim stopniu złośliwości) wykazują dużą tendencję w kierunku wznów miejscowych i charakteryzują się gorszym przebiegiem klinicznym, wymagają więc *a priori* agresywnego leczenia z zastosowaniem radioterapii ± chemioterapii (duża wrażliwość tego typu na paklitaksel) [III, 2A].

Mięsaki macicy

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej wyróżnia następujące typu histologiczne mięsaków macicy: mięsaki gładkokomórkowe (LMS, *leiomyosarcoma*), mięsaki podścieliskowe (ESS, *endometrial stromal sarcomas*; wcześniej: *low-grade endometrial stromal sarcomas*) oraz mięsaki niezróżnicowane (*undifferentiated endometrial sarcomas*)[6]. Klasyfikację zaawansowania klinicznego w wersji TNM I FIGO (*International Federation of Gynecologist and Obstetrician*) przedstawiono w tabeli 8.

Rokowanie dla mięsaków podścieliskowych o niskim stopniu złośliwości (ESS) jest dobre — przeżycie 5-letnie wynosi 80–100%, mimo że u 20–40% chorych stwierdza się nawrót miejscowy choroby po leczeniu [85, 86]. Dla pacjentek z rozpoznaniem LMS macicy i mięsaków podścieliskowych o wysokim stopniu złośliwości rokowanie jest złe [83, 84]. 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wynosi zaledwie około 30% i jest gorsze dla kobiet w wieku pomenopauzalnym. W przypadku odległego nawrotu choroby podstawową opcją pozostaje paliatywna chemioterapia — mediana OS w tej grupie pacjentek wynosi około 13 miesięcy. Jediną opcją dającą szansę na wyleczenie jest, możliwa w przypadku późnych nawrotów choroby, metastazektomia zmian przerzutowych (głównie z płuc) [III,2A]. Standardem leczenia miejscowego wszystkich tych nowotworów jest wycięcie macicy z dostępu brzuszego [II, 2A] [85, 86].

Znaczenie obustronnego usunięcia przydatków nie jest do końca poznane, aczkolwiek w mięsakiach podścieliskowych macicy zasadniczo zalecane ze względu na wrażliwość

hormonalną tych guzów [III, 2B] [85, 86]. Dopuszcza się pozostawienie jajników u kobiet poniżej 35. roku życia w przypadku guzów mniejszych niż 3 cm, co wymaga jednak przedyskutowania z chorą, potencjalnego większego ryzyka nawrotu. W przypadkach LMS i mięsakach niezróżnicowanych zarówno obustronne usunięcie przydatków (szczególnie u kobiet przed menopauzą), jak i limfadenektomia miedniczna, nie wykazały poprawy wyników leczenia w przypadku braku makroskopowego zajęcia tych tkanek. U chorych, u których rozpoznanie LMS ustalono pooperacyjnie (np. po histerektomii z powodu mięśniaków macicy), a zabieg był radykalny mikroskopowo — nie jest zalecana reoperacja — w takim wypadku pamiętać należy o wykonaniu badań obrazowych wykluczających przerzuty odległe, gdyż opisano, że nawet 10% chorych na LMS macicy ma zmiany przerzutowe w płucach w momencie postawienia rozpoznania. Szczególną uwagę należy zwrócić przy resekcji zmian podejrzanych o rozległego mięśniaka macicy metodą laparoskopową — w tej sytuacji należy umieścić mięśniaka w osłonie przy usuwaniu z jamy otrzewnej (*endobag*) i nie wykonywać morcelacji wewnątrz jamy otrzewnej, gdyż w przypadku stwierdzenia pooperacyjnie *leiomyosarcoma* prowadzi to do rozsiewu choroby i pogorszenia rokowania pacjentki [III, 2A] [85, 86]. Chociaż istnieją doniesienia z badań retrospektywnych o możliwym zmniejszeniu odsetka nawrotów miejscowych przy zastosowaniu radioterapii uzupełniającej u chorych na LMS macicy ani wpływ na wznowy miejscowe, ani OS nie zostały potwierdzone w jedynym badaniu klinicznym z randomizacją [87]. Tym samym uzupełniająca radioterapia pooperacyjna w tym rozpoznaniu stanowi jedynie opcję postępowania [II, 2B], a decyzja o zastosowaniu radioterapii pooperacyjnej może dotyczyć tylko niewielkiego odsetka chorych o wysokim ryzyku nawrotu miejscowego i powinna być podjęta po starannym wielodyscyplinarnym przeanalizowaniu przypadku i rozmowie z pacjentką [85, 86]. W przypadku ESS istnieją doniesienia sugerujące poprawę przeżycia wśród chorych, u których zastosowano pooperacyjną hormonoterapię. Może ona być rozważana u chorych w stopniach II–IV [III, 2B] [85, 86].

Tak jak w przypadku wszystkich mięsaków tkanek miękkich u dorosłych rola adjuwantowej CTH w LMS macicy nie jest do końca ustalona [III, 2B].

Podstawą leczenia zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy o niskim stopniu złośliwości jest terapia hormonalna — mogą być stosowane analogi progesteronu, inhibitory aromatazy czy analogi LH-RH (*luteinizing-hormone-releasing hormone*) — dla pacjentek przed menopauzą. Przeciwwskazane są terapie oparte na estrogenach oraz antyestrogeny, na przykład tamoksyfen [IV, 2B]. Terapia zaawansowanych/przerzutowych *leiomyosarcoma* i

mięsaków niezróżnicowanych jest podobna do leczenia systemowego chorych na inne MTM [1, 6, 85, 86].

Tabela 8. Klasyfikacja kliniczna mięsaków macicy według TNM (*tumor, node, metastasis*) i FIGO (*International Federation of Gynecologist and Obstetrician*)

Guz pierwotny (T)		
Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>		
TX		Guz nie może oceniony
T0		Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	I	Guz ograniczony do macicy
T1a	IA	Guz w największym wymiarze ≤ 5 cm
T1b	IB	Guz w największym wymiarze > 5 cm
T2	II	Guz nacieka tkanki zlokalizowane poza macicą, ale w obrębie miednicy małej
T2a	IIA	Guz nacieka przydatki
T2b	IIB	Guz nacieka pozostałe tkanki miednicy małej
T3	III	Guz nacieka tkanki jamy brzusznej
T3a	IIIA	Jedno miejsce
T3b	IIIB	Więcej miejsc
T4	IVA	Guz nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę
<i>Adenosarcoma</i>		
TX		Guz nie może być oceniony
T0		Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	I	Guz ograniczony do macicy
T1a	IA	Guz ograniczony do endometrium/endocervix
T1b	IB	Guz nacieka mniej niż $\frac{1}{2}$ grubości myometrium
T1c	IC	Guz nacieka więcej niż $\frac{1}{2}$ grubości myometrium
T2	II	Guz nacieka tkanki zlokalizowane poza macicą, ale w obrębie miednicy małej
T2a	IIA	Guz nacieka przydatki
T2b	IIB	Guz nacieka pozostałe tkanki miednicy małej
T3	III	Guz nacieka tkanki jamy brzusznej
T3a	IIIA	Jedno miejsce
T3b	IIIB	Więcej miejsc
T4	IVA	Guz nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę

Regionalne węzły chłonne (N)		
Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>		
NX		Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0		Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych
<i>Adenosarcoma</i>		
NX		Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0		Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych
Przerzuty (M)		
Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>		
M0		Bez przerzutów
M1		Przerzuty (z wyłączeniem przydatków, narządów miednicy i jamy brzusznej)
<i>Adenosarcoma</i>		
M0		Bez przerzutów
M1		Przerzuty (z wyłączeniem przydatków, narządów miednicy i jamy brzusznej)

Stopień zaawansowania mięsaków macicy			
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IVA	T4	Każdy N	M0
IVB	Każde T	Każdy N	M1

Włóknakowatość (aggressive fibromatosis, desmoid-type fibromatosis)

Fibromatoza jest jednostką chorobową o przebiegu klinicznym MTM o miejscowej złośliwości, niedającą przerzutów, charakteryzującą się miejscowym naciekaniem i zdolnością do wznów miejscowych.

Obowiązuje zasada oceny wielospecjalistycznej i indywidualizacji postępowania u chorych [88]. W ostatnich latach jako wyjściowe postępowanie najczęściej proponowane są leczenie zachowawcze i czynna obserwacja [III, 2A]. Wyniki czynnej obserwacji (*wait-and-see*) wskazują, że jedynie u około 20% chorych dochodzi do progresji choroby, u części obserwowanych chorych stwierdza się nie tylko stabilizację, ale również spontaniczną regresję po około roku obserwacji [89, 90]. W przypadkach progresujących, objawowych, opcję leczenia stanowi operacja w granicach zdrowych tkanek (niekiedy w połączeniu z pooperacyjną radioterapią) [4, 90], pamiętając jednak o zasadzie, że leczenie nie powinno prowadzić do istotnych następstw czynnościowych operacji. W przypadku bardzo rozległych zmian, lub gdy operacja wiązałaby się z dużym kalectwem, do rozważenia jest zastosowanie samej RTH (szczególnie u osób w wieku podeszłym) lub leczenie systemowe. Zalecana dawka napromieniania to 56 Gy we frakcjach po 2 Gy [III, 2A]. Margines, z jakim zmiana jest napromieniana, wynosi przynajmniej 5 cm. Stosowanie RTH powinno być szczególnie ograniczone w młodym wieku i w lokalizacji brzusznej (zwłaszcza przy współistnieniu z rodzinną polipowatością gruczołakowatą jelita) [90]. W przypadkach nieoperacyjnych, w przypadku bardzo rozległych zmian, gdy operacja lub radioterapia wiązałaby się z dużym kalectwem, zmian progresujących stosowane jest leczenie farmakologiczne — najczęściej jest rozpoczynane od doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [III, 2B]. Innymi niecytotoksycznymi lekami doustnymi są leki hormonalne: antyestrogeny — tamoksyfen lub MPA (octan medroksyprogesteronu), ale nigdy nie przeprowadzono badań klinicznych z tymi terapiami [IV, 2B] [4, 90]. W przypadku braku odpowiedzi na NLPZ stosuje się klasyczną chemioterapię cytotoksyczną, z reguły z zastosowaniem antracyklin (w niskich dawkach) lub winblastyny/winorelbiny z metotreksatem. Istnieją również doniesienia o aktywności inhibitorów wielokinazowych, jak sorafenib [II, 2A] [91, 92], pazopanib lub imatynib [93].

Mięsaki przewodu pokarmowego (inne niż złośliwe nowotwory podścieliskowe)

Fakt, że zdecydowaną większość nienabłonkowych rozrostów przewodu pokarmowego stanowią nowotwory podścieliskowe, nie powinien zwalniać ani klinicysty, ani patologa z

przeprowadzenia skrupulatnej diagnostyki różnicowej, zwłaszcza w przypadku zmian zlokalizowanych w tych odcinkach przewodu pokarmowego, w których nowotwory podścieliskowe występują rzadko (np. przelyk). Błędne rozpoznanie nowotworu podścieliskowego może bowiem skutkować nieskuteczną terapią lekami blokującymi receptor KIT/CD117.

Faktyczna częstość występowania nienabłonkowych rozrostów przewodu pokarmowego o utkaniu odmiennym od nowotworów podścieliskowych jest trudna do ustalenia. Z największych zestawień opartych na retrospektywnych badaniach wszystkich guzów nienabłonkowych diagnozowanych w jednym ośrodku wynika, że dwie kolejne (pod względem częstości) grupy rozrostów nienabłonkowych przewodu pokarmowego to nowotwory o różnicowaniu gładkomięśniowym (*leiomyoma/leiomyosarcoma*) i nerwowym (*schwannoma*), a w dalszej kolejności rozrosty tkanki włóknistej i miofibroblastycznej: włókniakowatość (*desmoid tumor*), zapalny guz miofibroblastyczny (IMT, *inflammatory myofibroblastic tumor*) i SFT.

W trakcie diagnostyki różnicowej nowotworów podścieliskowych należy również pamiętać o innych nowotworach, których komórki mogą wykazywać ekspresję białka CD117. Należą do nich: czerniak, nasieniak, ostra białaczka szpikowa (w tym *granulocytic sarcoma*) oraz wybrane mięsaki, między innymi: naczyńniakomięsak (*angiosarcoma*), mięsak maziówkowy (*synovial sarcoma*), tłuszczakomięsak (*liposarcoma*) i mięsak Ewinga.

Leczenie stanowi zabieg chirurgiczny oraz ewentualnie leczenie systemowe zgodnie z zasadami leczenia MTM w innych lokalizacjach [III,2A].

Rehabilitacja

Rehabilitację należy rozpoczynać przed leczeniem chirurgicznym i wdrażać możliwie wcześnie po operacji oraz prowadzić w czasie leczenia uzupełniającego, w niektórych przypadkach — nawet przez kilka lat (ze względu na późne powikłania po RTH uzupełniającej, np. przykurcze w stawach). W ramach rehabilitacji konieczna jest współpraca specjalistów w zakresie fizykoterapii, protezowania, adaptacji socjalnej i zawodowej oraz psychologów i niekiedy psychiatrów. Fizjoprofilaktyka powinna być prowadzona przed planowanym zabiegiem operacyjnym lub w trakcie chemioterapii/radioterapii i w czasie oczekiwania na operację. Przygotowanie psychofizyczne ma ogromne znaczenie w procesie późniejszego leczenia onkologicznego. Prerehabilitacja powinna przygotować pacjenta pod względem fizycznym (ćwiczenia fizyczne utrzymujące masę mięśniową i możliwy zakres

ruchu) oraz psychicznym (psychoedukacja, wsparcie psychologiczne, relaksacja) do długotrwałego procesu leczenia.

Leczenie chirurgiczne mięsaków powoduje różnego stopnia kalectwo fizyczne: od niewielkich ubytków funkcjonalnych, poprzez ograniczenie sprawności fizycznej aż do amputacji kończyny włącznie. Po leczeniu chirurgicznym uzupełnienie ubytków funkcjonalnych jest podstawowym zadaniem fizjoterapii. Fizjoterapia powinna być połączona z rehabilitacją psychiczną. Program fizjoterapii (metody usprawniania) i rehabilitacja psychologiczna powinny być dostosowane indywidualnie dla każdego chorego. W większości przypadków u pacjentów stosuje się zabiegi z zakresu kinezyterapii.

Istotą fizjoterapii po amputacjach w obrębie kończyn dolnych jest z jednej strony przygotowanie chorego do aktu utraty kończyny dolnej jako mechanizmu podporu i lokomocji, a z drugiej strony szybkie przygotowanie do zaprotezowania [IV, 2A].

Podstawowe zadania kinezyterapii to:

- miejscowe przygotowanie kikuta: bandażowanie, hartowanie, profilaktyka zapobiegająca przykurczom, profilaktyka przeciwbólowa, ćwiczenia miejscowe kikuta;
- zwiększenie siły mięśniowej, poprawa wydolności lokomocyjnej, zwiększenie siły mięśniowej drugiej kończyny i kończyn górnych oraz podniesienie sprawności ogólnokondycyjnej.

Wszystkie zabiegi powinny prowadzić do szybkiego zaopatrzenia pacjenta w odpowiednią protezę kończyny. Wczesne protezowanie ma zasadnicze znaczenie dla sprawności fizycznej, ale również dla integracji społeczno-zawodowej osoby po amputacji. Jednocześnie przeciwdziała bólom fantomowym u takich chorych.

Tabela 9. Schemat badań kontrolnych chorych na mięsaki tkanek miękkich

Stopień zaawansowania nowotworu	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniach IA–IB (o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1)	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku.</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — co 6–12 miesięcy,</p> <p>KT klatki piersiowej jedynie w przypadku podejrzenia zmian w RTG</p> <p>Należy rozważyć wyjściową ocenę miejsca po resekcji po 6 miesiącach po operacji za pomocą badań obrazowych (MR, KT lub USG); regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) za pomocą KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem dotyczą jedynie mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych, w innych przypadkach badania obrazowe jedynie przy klinicznym podejrzeniu wznowy</p> <p>Potrzeba edukacji chorego w zakresie samokontroli</p>	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 12 miesięcy (> 10 lat tylko w przypadkach poddawanych RTH okołoooperacyjnej)
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniach II–III (o wyższym stopniu złośliwości histologicznej G2/G3 lub po wycięciu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych)	<p>Badania przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza okolice blizny po wyciętym mięsaku i regionalnych węzłów chłonnych RTG lub KT klatki piersiowej</p> <p>Należy rozważyć wyjściową ocenę miejsca po resekcji po 3–6 miesiącach po operacji za pomocą badań obrazowych (MR, TK lub USG), do kontroli miejsca operowanego można stosować badanie USG, ewentualnie inne badania nie częściej niż raz w roku; regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) za pomocą KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem dotyczą jedynie mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych ze względu na trudności w ocenie związanej z lokalizacją nowotworu.</p> <p>Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli</p>	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od leczenia radykalnego, następnie raz w roku
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

RTH — radioterapia; KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; USG — ultrasonografia

Obserwacja po leczeniu

Wyniki badań wskazują, że efekty leczenia dorosłych chorych z przerzutami w płucach są lepsze w przypadku mniejszej liczby zmian przerzutowych, co wskazuje bezpośrednio na znaczenie wcześniejszego wykrycia podczas badań kontrolnych. Analizy znaczenia regularnych badań kontrolnych po leczeniu MTM wskazują, że badanie RTG klatki piersiowej pozwala na wykrycie ponad 60% przerzutów w płucach przed wystąpieniem objawów klinicznych — badanie RTG klatki piersiowej jest wystarczające w rutynowych badaniach kontrolnych i nie ma potrzeby wykonywania KT klatki piersiowej [II, 2A]. Wykrycie lub podejrzenie obecności guzka w RTG klatki piersiowej stanowi wskazanie do wykonania badania KT w celu potwierdzenia przerzutu oraz oceny liczby i lokalizacji guzków w płucach, obrazowania opłucnej, śródpiersia oraz węzłów chłonnych wnek i śródpiersia. Okresowe badania KT klatki piersiowej należy wykonywać jedynie u chorych na MTM o bardzo dużym ryzyku rozsiewu choroby oraz po wycięciu przerzutów. Po 5-letnim okresie obserwacji badania RTG klatki piersiowej należy wykonywać w odstępach 12-miesięcznych.[116]

Badania w celu wykrycia nawrotów miejscowych przede wszystkim powinny obejmować staranne badanie przedmiotowe, z ewentualnym uzupełnieniem USG blizny w przypadku zmian łatwo dostępnych na kończynach lub powłokach tułowia. Trzeba również powiadomić chorego o objawach ewentualnej wznowy, gdyż samokontrola blizny po wyciętym ognisku pierwotnym, dokonywana przez pacjentów, często prowadzi do wykrycia nawrotu choroby poza schematem wizyt kontrolnych.

Część ekspertów zaleca, aby w przypadku chorych na MTM o dużym stopniu złośliwości w lokalizacji kończynowej pierwotna lokalizacja nowotworu była poddawana ocenie USG lub badaniu MR (rutynowe stosowanie wymienionych badań nie jest uzasadnione na podstawie analiz skuteczności wobec kosztów). W przypadku MTM pierwotnie zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej, śródotrzewnowo lub w okolicy pachwinowej skutecznymi metodami kontroli są badania obrazowe (spiralna KT z kontrastem lub MR). Nawroty miejscowe MTM w przestrzeni zaotrzewnowej lub śródotrzewnowe są częstsze niż w lokalizacji kończynowej bądź powłok jamy brzusznej i klatki piersiowej (są to umiejscowienia trudno dostępne w badaniu przedmiotowym). Mniej agresywne schematy badań kontrolnych są uzasadnione, zwłaszcza w razie drugiego nawrotu w przestrzeni

zaotrzewnowej (brak dowodów na poprawę przeżycia w przypadku wcześniejszego wykrycia nawrotu) [III, 2].

W doświadczonych ośrodkach onkologicznych badania kontrolne wykonuje się rutynowo co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata po leczeniu, a następnie co 6 miesięcy przez następne 2 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu choroby zależy od stopnia złośliwości histologicznej i wielkości pierwotnego MTM, radykalności leczenia skojarzonego oraz czasu od pierwotnego leczenia. Wiadomo, że w MTM o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu choroby po radykalnym leczeniu jest bardzo niskie. W przypadku łatwej dostępności blizny pooperacyjnej, gdy możliwa jest ocena w badaniu przedmiotowym, nie ma konieczności wykonywania żadnych dodatkowych badań obrazowych, należy jedynie rozważyć wykonywanie badania RTG klatki piersiowej w 2 płaszczyznach co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie kontrolę co rok. Z kolei w przypadkach mięsaków o dużym stopniu złośliwości, których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znaczące, konieczne jest cykliczne wykonywanie RTG klatki piersiowej oraz — oprócz starannego badania przedmiotowego — uzasadnione może być kierowanie chorego na badanie obrazowe okolicy po wyciętym guzie pierwotnym. Żadne stosowane dotąd badania laboratoryjne nie prowadzą do skutecznego wykrycia nawrotu MTM. W przypadku umiejscowień trudno dostępnych w badaniu przedmiotowym (umiejscowienie zaotrzewnowe oraz śródotrzewnowe) należy dokonywać okresowej oceny pod względem nawrotu choroby za pomocą badań obrazowych (z wyboru — badanie KT z kontrastem). Wartość badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w ramach obserwacji po leczeniu MTM nie jest ustalona. Istotne jest również poinformowanie chorego, że nawet po 10 latach od leczenia pierwotnego MTM mogą występować późne nawroty nowotworu lub rozwijać się nowotwory indukowane w wyniku zastosowania radioterapii w czasie leczenia skojarzonego. Schemat badań kontrolnych chorych na mięsaki tkanek miękkich przedstawiono w tabeli 9.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Nowotwory GIST stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozsusznikowych” Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Czynnikiem

inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, których nadekspresja w następstwie mutacji jest wysoce specyficzna dla GIST, a nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT — możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (IHC) ekspresji CD117 w preparatach histologicznych, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych [4, 94, 95].

Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian — od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowotworów prowadzących do masywnych przerzutów. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być leczenie GIST nieoperacyjnych i/lub przerzutów GIST w ramach wielospecjalistycznych zespołów mających doświadczenie w leczeniu MTM. Leczenie powinno być ograniczone do kilku wyspecjalizowanych ośrodków w Polsce, co uzasadnia niewielka liczba chorych kwalifikujących się do terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (ok. 200 rocznie).

Epidemiologia GIST

Epidemiologiczne zestawienia na temat GIST przewodu pokarmowego są publikowane rzadko. Z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postaci o niskim ryzyku i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków//rok/milion — w Polsce odpowiadałoby to ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców) i, przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na zaawansowane GIST rocznie. Analiza Rejestru Klinicznego GIST wskazuje, że są to obecnie najczęściej rozpoznawane złośliwe nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego.

Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55–65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku.

W około 90% pierwotnym umiejscowieniem GIST jest przewód pokarmowy, znacznie rzadziej występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić umiejscowienia ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródtrzewnowy (< 10%). Wyniki badań populacyjnych wskazują, że w obrębie przewodu pokarmowego GIST występują najczęściej w żołądku (40–

70%), następnie w jelicie cienkim (20–50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (ok. 5%) czy przelyku (poniżej 5%). W niewielkim odsetku przypadków GIST są związane z zespołami uwarunkowanymi genetycznie: triadą Carney’ a, zespołem Carneya-Stratakisa czy neurofibromatozą typu 1.

Diagnostyka GIST

Badania: podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej (czasami objawy „ostrego brzucha”). Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Część (ok. 40%) kobiet chorych na GIST jelita cienkiego jest operowana na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodnoego.

Nawroty GIST po doszczętej operacji ogniska pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. W ponad połowie przypadków występują przerzuty w wątrobie (izolowane lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym). Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30–40% chorych. Izolowane nawroty miejscowe są rzadkie.

Badania obrazowe

Badanie KT jamy brzusznej z kontrastem podawanym dożylnie i doustnie jest zalecaną metodą obrazowania w GIST i służy ocenie stopnia zaawansowania oraz zaplanowaniu postępowania chirurgicznego, łącznie z biopsją.

W przypadku GIST zlokalizowanych w odbytnicy w diagnostyce można alternatywnie wykorzystywać badanie MR, a przypadku podejrzenia GIST w badaniu endoskopowym pomocna jest USG endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasound*). W przypadku niewielkich zmian (≤ 2 cm) górnego odcinka przewodu pokarmowego jedynym postępowaniem może być kontrola endoskopowa, a ewentualne usunięcie zmiany można zarezerwować dla przypadków powiększających się w czasie obserwacji [IV, 2A].

Ocena patomorfologiczna

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST, dysponując odpowiednimi warunkami technicznymi, można wykonywać biopsję igłową pod kontrolą USG endoskopowej, biopsję gruboigłową przez powłoki lub biopsję otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą

w zależności od sytuacji klinicznej); należy zachować część materiału w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych.

Nowotwory GIST charakteryzuje utkanie mikroskopowe złożone z komórek epiteloidalnych lub wrzecionowatych oraz mieszane (wyjątkowo: pleomorficzne).

Wszystkie mutacje w genach *KIT* lub *PDGFRA* mają charakter aktywujący receptor i w większości przypadków GIST występuje ekspresja antygenu CD117 (epitop białka produkowanego przez gen *KIT*) i/lub DOG1, którą można wykryć metodami immunohistochemicznymi.

Tabela 10. Dane konieczne do raportu histopatologicznego z badania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [96]

Badanie makroskopowe Lokalizacja guza: żołądek, jelito cienkie, jelito grube, inna Wymiary guza Opis guza Marginesy chirurgiczne
Badanie mikroskopowe Typ histologiczny Podtyp w zależności od typu komórki Indeks mitotyczny na 50 dużych pól widzenia Stopień zaawansowania patomorfologicznego według 8. wydania klasyfikacji TNM AJCC/UICC (pTNM) Ocena w skali Miettinen i Lasoty Marginesy chirurgiczne Zmiany po leczeniu
Badania immunohistochemiczne CD117 DOG1 Badania molekularne Mutacja genu <i>KIT</i> Mutacja genu <i>PDGFRA</i>

AJCC/UICC — *American Joint Committee on Cancer/ Union Internationale Contre le Cancer*; TNM — *tumor, node, metastasis*

W nielicznych przypadkach (mniej niż 5%) nie stwierdza się ekspresji CD117 przy obecności mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA*. W nowotworach CD117-ujemnych niezbędne są badania obecności mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA* [II, 1] oraz ponowna konsultacja preparatów w zakładzie patologii mającym doświadczenie w rozpoznawaniu GIST. Nie stosuje się pojęcia „łagodnego” GIST.

Materiałem do badań molekularnych może być tkanka guza z bloczka parafinowego. Mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA*, kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej, mają charakter wykluczający się (tzn. nie występują w obu genach jednocześnie) i aktywujący (tzn. receptory stają się aktywne metabolicznie bez konieczności połączenia się z ligandem). Mutacje w GIST najczęściej obserwuje się w protoonkogenie *KIT* — większość (ok. 70%) występuje w eksonie 11., rzadziej są obecne w eksonie 9. (6–8%) i sporadycznie dotyczą eksonów 13. i 17. tego genu.

W wielu GIST, w których nie stwierdza się mutacji *KIT*, występują mutacje w genie *PDGFRA* (głównie ekson 18. i rzadziej ekson 11.). Obecność zmutowanych genów *KIT* lub *PDGFRA* w GIST jest istotna w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie imatynibem. W każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia zaleca się zabezpieczenie materiału do oznaczeń molekularnych [IV, 2A]. W przypadku GIST występujących w wieku młodzieńczym często stwierdza się zaburzenia w genie kodującym podjednostki dehydrogenazy bursztynianowej (SDH, *succinate dehydrogenase*).

Dane konieczne do raportu histopatologicznego z badania GIST przedstawiono w tabeli 10 [96].

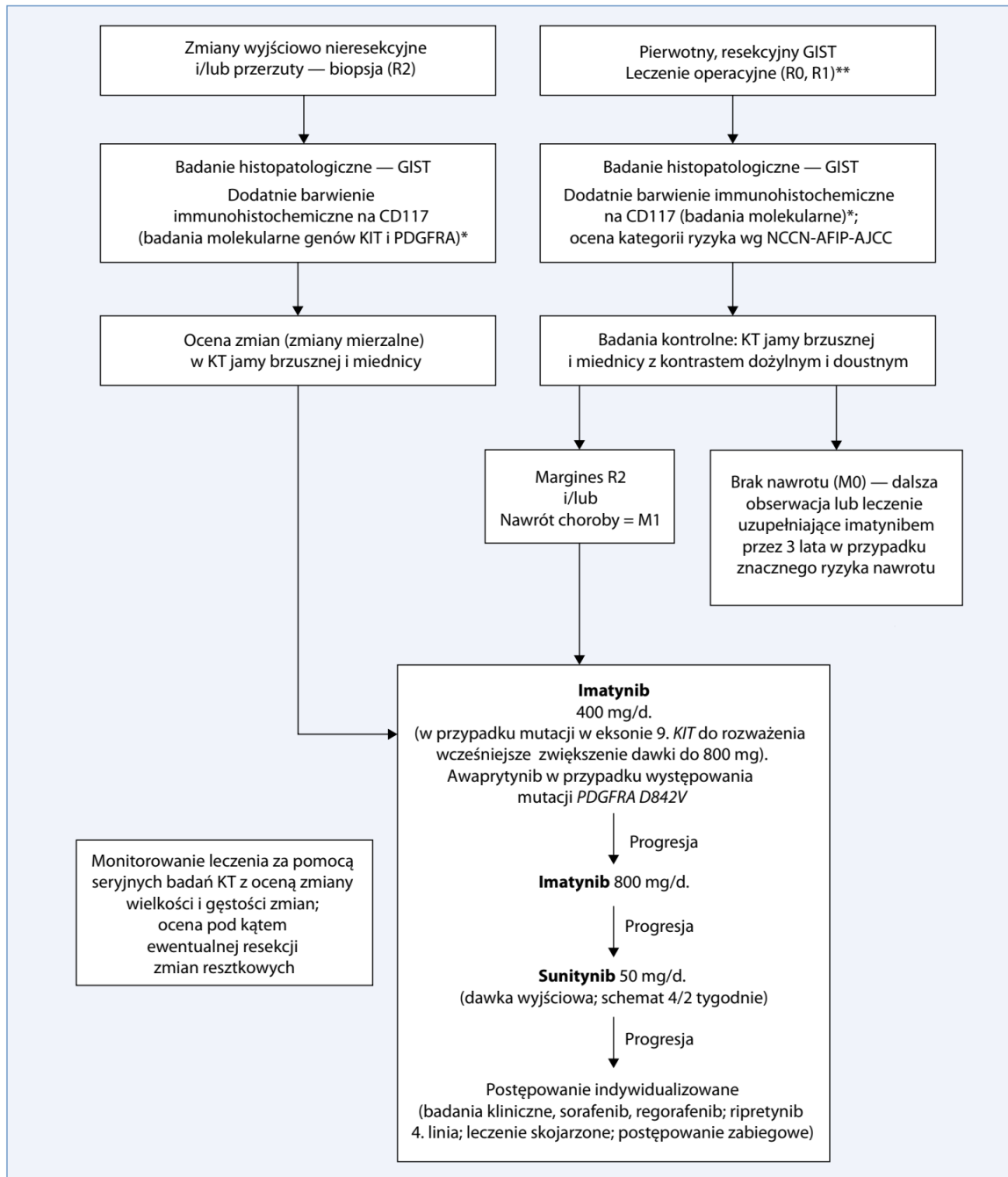
Leczenie chorych na GIST

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach GIST przedstawiono na rycinie 3 — zaleca się leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST oraz włączanie nowych przypadków tego typu do prospektywnych badań klinicznych.

Pierwotne leczenie chirurgiczne

Najskuteczniejsze jest radykalne postępowanie chirurgiczne z zamiarem wyleczenia (35–65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby), która polega na otwartej resekcji żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub guza śródtrzewnowego/zaotrzewnowego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek (tab. 11). W przypadku GIST żołądka najczęściej stosuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej

wykonywana jest resekcja częściowa lub totalna (rozległość resekcji żołądka nie ma znaczenia dla ryzyka nawrotu nowotworu). W innych umiejscowieniach stosuje się resekcję



Rycina 3. Algorytm postępowania u chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) KT – komputerowa tomografia; *Zalecane, obowiązkowe przy kwalifikacji do leczenia adjuwantowego; **W przypadku zmian miejscowo zaawansowanych można rozważyć zastosowanie imatynibu przedoperacyjnie

odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię. W odróżnieniu od raków układu pokarmowego, nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego, gdyż przerzuty w węzłach chłonnych występują u chorych na GIST sporadycznie (stanowią mniej niż 3%) [III, 2A]. W przypadku resekcji R1 (resekcja mikroskopowo nieradykalna) można rozważyć wykonanie ponownego wycięcia, pod warunkiem możliwości ustalenia lokalizacji pierwotnej zmiany i braku poważnych następstw resekcji dla czynności przewodu pokarmowego (w innych przypadkach zalecana jest jedynie obserwacja po leczeniu chirurgicznym). Nie zaleca się wykonywania resekcji metodą laparoskopową w pierwotnych GIST o większych rozmiarach [97]. W usuwaniu małych GIST żołądka prawdopodobnie coraz większą rolę będą odgrywały techniki chirurgiczne o mniejszej inwazyjności (np. resekcja laparoskopowa, chirurgia robotowa i techniki endoskopowe). W czasie operacji szczególne znaczenie ma niedopuszczenie do uszkodzenia lub pęknięcia nowotworu, gdyż jest to uznany niekorzystny czynnik rokowniczy.

Tabela 11. Zasady leczenia chirurgicznego pierwotnych nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego

Resekcja guza w granicach zdrowych tkanek (margines 1–2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe)
Unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza
Z reguły nie jest konieczna limfadenektomia
Rola laparoskopii jest niepewna (metoda przeciwwskazana w przypadku większych guzów)
Dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza eksploracja zachyłków otrzewnej)
Rozważenie wstępnego leczenia imatynibem zamiast okaleczających operacji w miejscowo zaawansowanych przypadkach
Zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych

U chorych na zaawansowany miejscowo GIST (graniczna operacyjność) powinno się unikać wykonywania rozległych resekcji wielonarządowych (np. amputacja brzuszno-kroczoowa lub pankreatoduodenektomia), a szczególnie niewskazane są reoperacje nawrotów (rozpoznanie

GIST jest ustalone już po pierwszej operacji). W wymienionych sytuacjach należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatynibem (dobowa dawka: 400 mg) pod ścisłą kontrolą KT wykonywaną co 2 miesiące, z możliwością postępowania chirurgicznego w przypadkach maksymalnej odpowiedzi na imatynib, zwykle po 6–12 miesiącach terapii neoadjuwantowej [II, 2A] [98].

Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po pierwotnym leczeniu

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NCCN/AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*)/AJCC, która stanowi podstawę dla klasyfikacji stopni zaawansowania według AJCC z 2017 roku (tab. 12) [99]. Najistotniejsze czynniki ryzyka nawrotu po wycięciu nowotworu pierwotnego obejmują wartość wskaźnika mitotycznego, wielkość i lokalizację guza oraz stan marginesów chirurgicznych (zwłaszcza śródoperacyjne pęknięcie guza) [I, 1] [100, 101].

Tabela 12. Klasyfikacja TNM (tumor/node/metastasis) stopni zaawansowania nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

GIST żołądka/sieci					GIST jelita (+ krezki, przetyku, śródtrzewnowy)				
Stopień	T	N	M	IM	Stopień	T	N	M	IM
IA	T1 lub T2	N0	M0	Niski	I	T1 lub T2	N0	M0	Niski
IB	T3	N0	M0	Niski	II	T3	N0	M0	Niski
II	T1	N0	M0	Wysoki	IIIA	T1	N0	M0	Wysoki
	T2	N0	M0	Wysoki		T4	N0	M0	Niski
	T4	N0	M0	Niski	IIIB	T2	N0	M0	Wysoki
IIIA	T3	N0	M0	Wysoki		T3	N0	M0	Wysoki
IIIB	T4	N0	M0	Wysoki		T4			Wysoki
IV	Każde T	N1	M0	Każdy	IV	Każde T	N1	M0	Każdy
	Każde T	Każde N	M1	Każdy		Każde T	Każde N	M1	Każdy

T — wielkość guza (T1 — nowotwór o maksymalnej wielkości ≤ 2 cm; T2 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 2 i ≤ 5 cm; T3 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 5 i ≤ 10 cm; T4 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 10 cm); IM — indeks mitotyczny (liczba figur podziału na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu lub na 5 mm² — HPF: niski ≤ 5 lub wysoki > 5); N — regionalne węzły chłonne (N0 — nieobecność przerzutów; N1 — obecność przerzutów); M — przerzuty odległe (M0 — nieobecność przerzutów; M1 — obecność przerzutów); TNM (*tumor/node/metastasis*) — guz/węzeł/przerzut

W GIST wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w przypadku umiejscowienia w jelicie cienkim lub grubym. Pacjent powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej. Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu agresywności, jeżeli nie są kwalifikowani do leczenia uzupełniającego,

powinni być poddani ścisłej obserwacji za pomocą badania TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji guza pierwotnego, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. Te same odstępy badań kontrolnych dotyczą chorych po zakończeniu leczenia uzupełniającego. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.

Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata w grupie chorych o dużym ryzyku nawrotu wydłuża przeżycia wolne od nawrotu choroby i OS w porównaniu ze schematem rocznego stosowania leku (badanie SSGXVIII) [I, 1] [102]. Wcześniejsze wyniki badania *American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z9001*, w którym stosowano uzupełniająco imatynib przez rok, doprowadziły do jego rejestracji w leczeniu pooperacyjnym u chorych na GIST o znaczącym ryzyku nawrotu. W odniesieniu do obecnej wiedzy chorzy o bardzo niskim lub niskim ryzyku nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia uzupełniającego imatynibem. Leczenie uzupełniające w grupie o dużym ryzyku nawrotu po wycięciu ogniska pierwotnego powinno trwać 3 lata. Jednocześnie przy kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego obowiązkowe jest oznaczenie stanu mutacji — nie jest wskazane stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na ten lek (*PDGFRA D842V* lub stan prawidłowy — *wild-type*) [I, 1].

Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby (> 5 mitoz/50 pól widzenia w dużym powiększeniu i/lub wielkość guza > 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych — R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji) i korzystnym profilem molekularnym (głównie z obecnością mutacji w eksonie 11 *KIT*).

Leczenie w stadium zaawansowanym

Zaawansowane GIST (brak możliwości resekcji lub uogólnienie nowotworu) są oporne na konwencjonalną CTH. Wartość RTH nie jest ostatecznie ustalona, ale wyniki paliatywnego napromieniania zmian niemożliwych do wycięcia (np. umiejscowionych w miednicy mniejszej) lub przerzutów w kościach są zachęcające.

Imatynib

Obecnie standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [I, 1]. Wyniki dotychczasowych prospektywnych badań klinicznych I–III fazy w leczeniu imatynibem nieoperacyjnych lub rozsianych GIST wykazały, że całkowite odpowiedzi są rzadko obserwowane (ok. 5–7%), najczęściej występują częściowe remisje (ok. 50%) oraz stabilizacja choroby (ok. 36%), a sporadycznie odnotowuje się pierwotną i wczesną oporność (ok. 10%) i w uzyskaniu odpowiedzi nie ma znaczenia liczba przerzutów [103, 104].

Odległe wyniki badania II fazy (obserwacja > 4 lat) wykazały, że mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na zaawansowany GIST wynosi około 5 lat, co stanowi około 4-krotne wydłużenie w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia: 12–15 miesięcy). Podobne wyniki opublikowała polska wieloośrodkowa grupa w ramach Rejestru Klinicznego GIST.

Obecnie przyjmuje się powszechnie, że leczenie imatynibem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), gdyż zaprzestanie terapii może powodować szybką progresję choroby. Działania niepożądane występują u większości chorych, ale zwykle mają nasilenie w stopniach I lub II według skali *Common Toxicity Criteria* — do najczęstszych należą: niedokrwistość, obrzęki, zwłaszcza tkanek oczodołów, osłabienie, biegunka, nudności, granulocytopenia, kurcze mięśniowe i wysypka skórna. Część objawów może ustępować samoistnie i bez konieczności przerwania leczenia. Przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badania morfologii i biochemicznych wskaźników krwi, ocenić stan wydolności według WHO, a w czasie stosowania leku konieczne jest monitorowanie chorego pod kątem toksyczności, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia (co 2–4 tygodnie przez pierwszy miesiąc, co 1–2 miesiące przez kolejne 6 miesięcy i następnie, w przypadku uzyskania odpowiedzi oraz dobrej tolerancji, co 3 miesiące). Chory powinien systematycznie stosować imatynib w zalecanej dawce dobowej. Podczas leczenia imatynibem należy uwzględniać interakcje z wieloma innymi lekami (zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby).

Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatynibem obejmują nawroty po leczeniu chirurgicznym w postaci przerzutów w wątrobie i/lub rozsiewu śródtrzewnowego oraz nieresekcyjne ogniska pierwotne i/lub wznovy miejscowe (tab. 13). Postępowanie w przypadku progresji podczas leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego imatynibem opisano w tabeli 14.

Tabela 13. Kryteria kwalifikacji chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) do leczenia imatynibem

Rozpoznanie patomorfologiczne GIST
Dodatni wynik badania immunohistochemicznego CD117
Zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu KT bądź MR
Zmiany mierzalne w badaniu KT (MR)
Stan sprawności 0–3 według WHO
Zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego
Odpowiednia wydolność nerek i wątroby
Uzyskanie pisemnej zgody chorego

KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia

Tabela 14. Postępowanie w przypadku progresji podczas leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego imatynibem

W przypadku oporności wczesnej sprawdzenie rozpoznania (w tym molekularna diagnostyka)
Zwiększenie dobowej dawki imatynibu do 800 mg (przynajmniej stabilizacja choroby u ok. 30% chorych) i sprawdzenie innych leków przyjmowanych przez chorego (np. działających na układ enzymatyczny w wątrobie i stężenie leku w surowicy)
W przypadku ograniczonej progresji rozważenie leczenia chirurgicznego lub ablacyjnego (kontynuowanie leczenia imatynibem w przypadku kontroli większości ognisk nowotworu)
Zastosowanie jabłczanu sunitynibu w ramach II linii leczenia
W przypadku dalszej progresji regorafenib (opcjonalnie sorafenib) w III linii, ripretynib w IV linii i/lub włączenie chorego do prospektywnych badań klinicznych z nowymi lekami
Awaprytynib jest z lekiem z wyboru w przypadku stwierdzenia mutacji <i>PDGFRA D842V</i>

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatynibu stosowanej doustnie jednorazowo w ciągu doby. Obecnie zaleca się zwiększanie dawki do 800 mg (2×400 mg/d.) w przypadku wystąpienia progresji choroby. Dostępne są wyniki badań, które wskazują na konieczność rozpoczynania leczenia od dobowej dawki 800 mg w przypadku występowania określonej mutacji w eksonie 9. genu *KIT* ze względu na lepsze PFS [105].

Skuteczność leczenia imatynibem monitoruje się na podstawie wyników badania KT jamy brzusznej z kontrastem dożylnym i doustnym. Pierwsze badanie KT wykonuje się przed rozpoczęciem leczenia, a następnie należy wykonywać co 2 miesiące przez pierwsze pół roku terapii i później co 3–4 miesiące. U części chorych korzyści kliniczne następują powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: 4 miesiące), a pierwszą pełną ocenę odpowiedzi na terapię należy przeprowadzić po 4 miesiącach i wykonaniu (co najmniej) kolejnych 2 badań kontrolnych KT. Podstawowymi ocenianymi parametrami są wielkość zmian nowotworowych według kryteriów oceny odpowiedzi nowotworów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) — ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych — oraz określenie gęstości zmian (tzw. kryteria Choi). Odpowiedź powinna być oceniana niezwykle uważnie, co ma szczególne znaczenie w różnicowaniu między stabilizacją (zahamowaniem progresji) a rzeczywistą progresją, gdyż pacjenci ze stabilizacją choroby ocenianą według klasycznych kryteriów RECIST odnoszą znaczną korzyść z leczenia (efekt zbliżony do obserwowanego u chorych z częściową odpowiedzią na terapię). Ostrożność wynika z faktu, że w początkowym okresie leczenia zmniejszenie gęstości zmian nowotworowych (np. mnogich przerzutów w wątrobie) może powodować fałszywy obraz „ujawniania się” nowych zmian lub pozornego zwiększenia wielkości już występujących, co nie odpowiada progresji choroby, jest zaś wyrazem odpowiedzi na leczenie. Najszybszą ocenę odpowiedzi na terapię można uzyskać za pomocą badań PET-KT. W trakcie leczenia imatynibem u części pacjentów stwierdza się progresję choroby związaną z opornością na lek (tab. 14). Niewielka część chorych (ok. 10–15%) spośród prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST CD117+) wykazuje pierwotną i wczesną oporność w okresie początkowych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania terapii, może się pojawić wtórna (nabyta) oporność na imatynib. Szacuje się, że w czasie 2–3 lat leczenia imatynibem około 40–50% pacjentów wykazuje cechy progresji choroby. W badaniach obrazowych może występować ograniczona postać progresji (np. progresja 1–2 zmian przy utrzymującej się regresji pozostałych przerzutów lub pojawienie się rosnącego guzka w obrębie martwiczo zmienionego przerzutu — tzw. objaw guzka w obrębie guza). Przeważnie obserwuje się jednak obrazy progresji

wieloogniskowej. Stwierdzono, że oporności pierwotnej i wtórnej, która pojawia się w czasie leczenia imatynibem, towarzyszą prawdopodobnie różne mechanizmy. Najczęściej wtórna oporność jest wynikiem nabycia przez nowotwór dodatkowej bądź dodatkowych mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA*, które doprowadzają do zmiany konformacji receptora i braku możliwości wiązania się z imatynibem.

Uwzględniając pierwotną charakterystykę molekularną GIST, najlepsze odpowiedzi na imatynib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11 *KIT* (kodującym wewnątrzkomórkową okolicę przybłonową przezbłonowego receptora *KIT*), znacznie zaś gorsze wyniki dotyczą mutacji w eksonie 9. lub braku mutacji w genie *KIT* (niekiedy wiąże się to z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*, zwłaszcza D842V) [I, 1] [106].

W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, czyli 800 mg [II, 2A], należy zastosować inhibitory kinaz tyrozynowych II linii. Zastosowanie innych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11 *KIT*, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatynibem.

Sunitynib

Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem II linii, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji, jest sunitynib, który jest tyrozynowym inhibitorem wielokinazowym o działaniu na kinazy tyrozynowe receptora *KIT*, *PDGFR*, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*VEGFR*, *vascular-endothelial growth factor receptor*) i *FLT3*. Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST opornych na imatynib, zwłaszcza w przypadku obecności pierwotnej mutacji w eksonie 9. *KIT* lub nieobecności mutacji w genie *KIT* (np. GIST u dzieci). Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [I, 1] [107, 108]. W przypadku leczenia sunitynibem terapię należy rozpoczynać od dobowej dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie (4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy). W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dobowej dawki sunitynibu do 37,5 lub 25 mg, a także wydłużenie przerwy w schemacie leczenia. Coraz powszechniej akceptowany jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie bez przerw) [109, 110].

Regorafenib

W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doborem chorych i kontrolowanym placebo wykazano wydłużenie PFS przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST opornych

na imatynib i sunitynib i obecnie lek ten stanowi zarejestrowaną, ale nier refundowaną w Polsce opcję w ramach III linii postępowania [I, 1] [111].

Sorafenib

W Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych [II, 2A] [112].

Awaprytynib

Awaprytynib — wysoce specyficzny inhibitor kinaz PDGFRA i KIT jest zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na zaawansowany (nieresekcyjny lub przerzutowy) GIST z obecnością mutacji *PDGFRA D842V* na podstawie wyników badania klinicznego fazy I NAVIGATOR, gdzie w tej grupie pacjentów stwierdzono odsetek odpowiedzi 91%, a mediana PFS wyniosła 34 miesiące, oszacowany odsetek 3-letnich OS wynosił 71% [II, 2A] [113].

Ripretynib

W prospektywnym badaniu klinicznym III fazy INVICTUS pan-inhibitor KIT ripretynib w grupie chorych na zaawansowany GIST po progresji na standardowym leczeniu (imatynib, sunitynib i regorafenib) wykazał istotną korzyść kliniczną z poprawą mediany PFS 6,3 miesiąca i OS 15,1 miesiąca w porównaniu z placebo, odpowiednio, PFS — 1 miesiąc i OS 6,6 miesiąca ($p < 0,0001$) — lek ten jest obecnie zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej w czwartej linii terapii, nier refundowany w Polsce [I, 2A] [114].

Inne terapie

W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (np. crenolanib), które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność również w przypadku występowania mutacji *PDGFRA D842V*.

W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć zastosowanie postępowania zabiegowego (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkiej sytuacji przerzutów w kościach należy rozważyć zastosowanie paliatywnej RTH. W wybranych przypadkach można również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w

dobowej dawce 400 mg, co może znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatynibem).

Niewielki odsetek całkowitych remisji obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie leczenia imatynibem, a jednocześnie rosnący z czasem odsetek chorych z progresją wskutek występowania wtórnych mutacji i klinicznie późnych oporności skłaniają do indywidualizowanego zastosowania metod postępowania chirurgicznego w celu poprawy wyników leczenia imatynibem. Leczenie chirurgiczne w trakcie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych należy planować u chorych z początkowo wyraźną częściową odpowiedzią i następnie stabilizacją zmian w 2 kolejnych badaniach KT (tzn. przez 4–6 miesięcy) oraz pod warunkiem możliwości resekcji zmian [III, 2A] [115]. Jednocześnie konieczna jest kontynuacja leczenia imatynibem i/lub sunitynibem po wycięciu (w tym — doszczętnym) zmian resztkowych. Nie należy stosować leczenia chirurgicznego w przypadkach wielogniskowej progresji GIST podczas stosowania imatynibu lub sunitynibu. W tabeli 15 przedstawiono rekomendowane badania kontrolne u chorych na GIST.

Tabela 15. Rekomendowane badania kontrolne u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)

Rodzaj przebytego leczenia	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Po leczeniu radykalnym GIST o niskim i bardzo niskim ryzyku nawrotu choroby (stopień I)	Nie ma bezwzględnych wskazań do regularnej kontroli, można rozważyć badanie ultrasonografii lub TK jamy brzusznej i miednicy raz w roku. Chory musi być poinformowany o istniejącym niewielkim ryzyku nawrotu choroby po długim czasie od leczenia.	Raz na rok
Po leczeniu radykalnym GIST o pośrednim ryzyku nawrotu (stopień II)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, standardowo TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; inne badania indywidualizowane i zależne np. od lokalizacji pierwotnego guza (np. MR miednicy dla GIST	Co 3-6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, co 6–12 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i raz w roku po upływie 5 lat

	odbytnicy, TK klatki piersiowej w GIST przełyku)	
Po leczeniu radykalnym GIST o wysokim ryzyku nawrotu (stopień III)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, standardowo TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; inne badania indywidualizowane i zależne np. od lokalizacji pierwotnego guza (np. MR miednicy dla GIST odbytnicy, TK klatki piersiowej w GIST przełyku)	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i raz w roku po upływie 5 lat (w przypadku leczenia uzupełniającego imatynibem schemat taki obowiązuje od zakończenia terapii adjuwantowej)
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych Z reguły TK lub MR jamy brzusznej i miednicy	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego, podczas leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych badania kontrolne zalecane są 2-3 miesiące

Potencjalne konflikty interesów

- P. Rutkowski otrzymywał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Advisory Boards od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, Amgen, Philogen, Astra Zeneca, Blueprint Medicines, co nie miało wpływu na treść wytycznych.
- H. Kosela-Paterczyk otrzymywała honoraria za wykłady od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, co nie miało wpływu na treść wytycznych
- Ługowska uczestniczyła w roli badacza i współbadacza w badaniach klinicznych ABM i Moleculin (badanie akademickie) oraz ROCHE i BI – badanie kliniczne komercyjne, co nie miało wpływu na treść wytycznych.
- M. Spałek uczestniczył w badaniach klinicznych jako badacz w NIO-PIB oraz jako współbadacz Nanobiotix

Pozostałe osoby zaangażowane w opracowania nie wskazały potencjalnych konfliktów interesów.

Piśmiennictwo

1. Jan Walewski, Dominik Dziurda, Mariusz Bidziński, Barbara Bobek-Bilewicz, Marek Dedecjus, Iwona Hus, Beata Jagielska, Jacek Jassem, Andrzej Kawecki, Dariusz Kowalski, Magdalena Krasznel, Maciej Krzakowski, Tomasz Kubiawski, Piotr Potemski, Radosław Mądry, Piotr Rutkowski, Anna Rychert, Janusz Ryś, Krzysztof Składowski, Rafał Tarnawski, Hanna Tchórzewska-Korba, Andrzej Tysarowski, Piotr J. Wysocki, Roman Topór-Mądry. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2022; 72(1): 44–50
2. Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017; 28:2852-2859.
3. 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.
4. Rutkowski P. (ed.) *Mięsaki tkanek miękkich.* Via Medica, Gdańsk 2015.
5. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. *Nowotwory złośliwe w Polsce 2018. Cancer in Poland in 2018.* Warszawa 2020
6. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol.* 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.

7. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/r>
8. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC. 2013.
9. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 3, Lyon 2020. ISBN-13 (Print Book)
10. Dei Tos AP, Agaimy A, Bovee J, et al (2021). Soft Tissue Sarcoma Histopathology Reporting Guide Resection Specimens. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. Available at: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/soft-tissue-bone>.
11. Piotr Rutkowski, Monika Prochorec-Sobieszek, Michał Wągrodzki, Katarzyna Seliga, Maciej Krzakowski, Anna M. Czarnecka, Tomasz Świtaj, Andrzej Kawecki, Anna Raciborska, Andrzej Tysarowski Diagnostyka z wykorzystaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w mięsachakach - rekomendacje. Onkol Prakt Klin Edu 2020;6(1):1-8.
12. Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii str. 406-419.
13. NCCN Clinical Practice in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. V.1.2022
14. Lasota J. Molecular genetics in soft tissue tumors. In: Miettinen M. ed. Modern soft tissue pathology. Tumors and non-neoplastic conditions. University Press, Cambridge 2010: 127–180.
15. Soft tissue sarcoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. ed. AJCC Cancer Staging Manual. Springer, New York 2010: 291–296.
16. Folpe AL., Nielsen GP. Bone and soft tissue pathology. II edycja. Elsevier 2022.
17. Amin MB, Edge S, Greene FA. Cancer Staging Manual, 8th edition. Springer International Publishing, Cham 2017.
18. 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; 17:671–680.
19. 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* 2013; 31:1649–1655.

20. 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, indexed in Pubmed: 20393803.

21. 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*. 2012; 23(4): 1067–1073, doi: 10.1093/annonc/mdr323, indexed in Pubmed: 21765179.

22. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, Rutkowski P, Strauss DC, Hayes AJ, Van Coevorden F, Fiore M, Stoeckle E, Hohenberger P, Gronchi A. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2981-91. doi: 10.1245/s10434-012-2342-2. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22476756. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG *Ann Surg Oncol* . 2012 Sep;19(9):2981-91

23. Bonvalot S , Raut C.P, Pollock R.E, et al. 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 Jan;22(1):256-63. doi: 10.1245/s10434-014-3965-2. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25316486.

24. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, Van Coevorden F, Rutkowski P, Callegaro D, Hayes AJ, Honoré C, Fairweather M, Cannell A, Jakob J, Haas RL, Szacht M, Fiore M, Casali PG, Pollock RE, Raut CP. 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 May;263(5):1002-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001447. PMID: 26727100.

25. Ashman JB, Alektiar KM. Soft tissue sarcoma w *Clinical Radiation Oncology*. Red. Small W Jr, Tarbell NJ, Yao M. Willey & Sons 2017. Alektiar K. Soft-Tissue Sarcoma. *Clinical Radiation Oncology*. 2016: 1345–1372.e4, doi: 10.1016/b978-0-323-24098-7.00065-4.

26. Rossi CR, Vecchiato A, Mastrangelo G, et al. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective Tissue CANcer NETwork (CONTICANET). *Ann Oncol*. 2013; 24(6): 1685–1691, doi: 10.1093/annonc/mdt031, indexed in Pubmed: 23446092.

27. 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, indexed in Pubmed: 7114936.
28. 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.* 1998; 16(1): 197–203, doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.197, indexed in Pubmed: 9440743.
29. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996; 14(3): 859–868, doi: 10.1200/JCO.1996.14.3.859, indexed in Pubmed: 8622034.
30. O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet.* 2002; 359(9325): 2235–2241, doi: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9, indexed in Pubmed: 12103287.
31. Kilian E, Salerno, Kaled M, Alektiar, Elizabeth H, Baldini, Manpreet Bedi, Andrew J. Bishop, Lisa Bradfield, Peter Chung, Thomas F. DeLaney, Andrew Folpe, John M. Kane, X. Allen Li, Ivy Petersen, John Powell, Michael Stolten, Steven Thorpe, Jonathan C. Trent, Maria Voermans, B. Ashleigh Guadagnolo, Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*, Volume 11, Issue 5, 2021, Pages 339-351.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879850021001181?via%3Dihub>
32. O’Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, Sharpe MB, Chung PW, Catton CN, Ferguson PC, Wunder JS, Dehesi BM, White LM, Kandel RA, Jaffray DA, Bell RS. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2013 May 15;119(10):1878-84. doi: 10.1002/cncr.27951. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23423841.
33. <https://www.nrgoncology.org/Portals/0/Scientific%20Program/CIRO/Atlases/RTOGsarcoma.pdf>
34. Spalek MJ, Kosela-Paterczyk H, Borkowska A, Wągrodzki M, Szumera-Ciećkiewicz A, Czarnecka AM, Castaneda-Wysocka P, Kalinowska I, Poleszczuk J, Dąbrowska-Szewczyk E, Cieszanowski A, Rutkowski P. Combined Preoperative Hypofractionated Radiotherapy With Doxorubicin-Ifosfamide Chemotherapy in Marginally Resectable Soft Tissue Sarcomas: Results of a Phase 2 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Feb 16:S0360-3016(21)00194-2. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.019. Epub ahead of print. PMID: 33600887.
35. Spalek MJ, Rutkowski P. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak: Hypofractionated Radiotherapy in Soft Tissue Sarcomas as a Valuable Option in the Environment of Limited Medical Resources and Demands for Increased Protection of Patients. *Front Oncol.* 2020 Jun

5;10:993. doi: 10.3389/fonc.2020.00993. PMID: 32582558; PMCID: PMC7292147.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582558/>

36. Anusha Kalbasi, Mitchell Kamrava, Fang-I Chu, Donatello Telesca, Ritchell Van Dams, Yingli Yang, Dan Ruan, Scott D. Nelson, Sarah M. Dry, Jackie Hernandez, Bartosz Chmielowski, Arun S. Singh, Susan V. Bukata, Nicholas M. Bernthal, Michael L. Steinberg, Joanne B. Weidhaas and Fritz C. Eilber. A Phase II Trial of 5-Day Neoadjuvant Radiotherapy for Patients with High-Risk Primary Soft Tissue Sarcoma. *Clin Cancer Res* April 15 2020 (26) (8) 1829-1836; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3524

<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/26/8/1829>

37. Koseła-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, Ługowska I, Dziewirski W, Falkowski S, Zdzenicki M, Pieńkowski A, Szamotulska K, Switaj T, Rutkowski P. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Dec;40(12):1641-7. doi: 10.1016/j.ejso.2014.05.016. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25282099. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282099/>

38. Spałek MJ, Borkowska AM, Telejko M, Wągrodzki M, Niebyłowska D, Uzar A, Białobrzaska M, Rutkowski P. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 16;13(6):1332. doi: 10.3390/cancers13061332. PMID: 33809547; PMCID: PMC8000962.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809547/>

39. Koseła-Paterczyk H, Spałek M, Borkowska A, Teterycz P, Wągrodzki M, Szumera-Ciećkiewicz A, Morysiński T, Castaneda-Wysocka P, Cieszanowski A, Zdzenicki M, Goryń T, Rutkowski P. Hypofractionated Radiotherapy in Locally Advanced Myxoid Liposarcomas of Extremities or Trunk Wall: Results of a Single-Arm Prospective Clinical Trial. *J Clin Med*. 2020 Aug 1;9(8):2471. doi: 10.3390/jcm9082471. PMID: 32752185; PMCID: PMC7464815.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32752185/>

40. Lansu J, Bovée JVMG, Braam P, van Boven H, Flucke U, Bonenkamp JJ, Miah AB, Zaidi SH, Thway K, Bruland ØS, Baldini EH, Jebsen NL, Scholten AN, van den Ende PLA, Krol ADG, Ubbels JF, van der Hage JA, van Werkhoven E, Klomp HM, van der Graaf WTA, van Coevorden F, Schrage Y, van Houdt WJ, Haas RL. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Jan 1;7(1):e205865. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5865. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33180100; PMCID: PMC7662477. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180100/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180100/>

41. Lansu J, Bovée JVMG, Braam P, van Boven H, Flucke U, Bonenkamp JJ, Miah AB, Zaidi SH, Thway K, Bruland ØS, Baldini EH, Jebsen NL, Scholten AN, van den Ende PLA, Krol

ADG, Ubbels JF, van der Hage JA, van Werkhoven E, Klomp HM, van der Graaf WTA, van Coevorden F, Schrage Y, van Houdt WJ, Haas RL. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Jan 1;7(1):e205865. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5865. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33180100; PMCID: PMC7662477.

42. Koseła-Paterczyk H, Spałek M, Borkowska A, Teterycz P, Wągrodzki M, Szumera-Ciećkiewicz A, Morysiński T, Castaneda-Wysocka P, Cieszanowski A, Zdzienicki M, Goryń T, Rutkowski P. Hypofractionated Radiotherapy in Locally Advanced Myxoid Liposarcomas of Extremities or Trunk Wall: Results of a Single-Arm Prospective Clinical Trial. *J Clin Med.* 2020 Aug 1;9(8):2471. doi: 10.3390/jcm9082471. PMID: 32752185; PMCID: PMC7464815

43. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, Carrère S, Ducassou A, Sunyach MP, Agoston P, Hong A, Mervoyer A, Rastrelli M, Moreno V, Li RK, Tiangco B, Herraes AC, Gronchi A, Mangel L, Sy-Ortin T, Hohenberger P, de Baère T, Le Cesne A, Helfre S, Saada-Bouزيد E, Borkowska A, Anghel R, Co A, Gebhart M, Kantor G, Montero A, Loong HH, Vergés R, Lapeire L, Dema S, Kacso G, Austen L, Moureau-Zabotto L, Servois V, Wardelmann E, Terrier P, Lazar AJ, Bovée JVMG, Le Péchoux C, Papai Z. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20(8):1148-1159. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30326-2. Epub 2019 Jul 8. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):e468. PMID: 31296491.

44. Spałek MJ, Borkowska AM, Telejko M, Wągrodzki M, Niebyłowska D, Uzar A, Białobrzaska M, Rutkowski P. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers.* 2021; 13(6):1332.

<https://doi.org/10.3390/cancers13061332> www.mdpi.com/2072-6694/13/6/1332

45. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21:1366-1377.

46. Sobiborowicz A, Spałek MJ, Czarnecka AM, Rutkowski P. Definitive Radiotherapy in the Management of Non-Resectable or Residual Retroperitoneal Sarcomas: Institutional Cohort Analysis and Systematic Review. *Cancer Control.* 2021 Jan-Dec;28:1073274820983028. doi: 10.1177/1073274820983028. PMID: 33567904. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567904/>

47. Kelly KJ, Yoon SS, Kuk D, Qin LX, Dukleska K, Chang KK, Chen YL, Delaney TF, Brennan MF, Singer S. Comparison of Perioperative Radiation Therapy and Surgery Versus Surgery Alone in 204 Patients With Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Retrospective 2-Institution Study. *Ann Surg.* 2015 Jul;262(1):156-62. doi: 10.1097/SLA.0000000000001063. PMID: 26061213; PMCID: PMC4465112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061213/>
48. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. 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, indexed in Pubmed: 18521899.
- 49 Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(8): 850–856, doi: 10.1200/JCO.2011.37.7218, indexed in Pubmed: 22312103.
50. Sandro Pasquali 1, Sara Pizzamiglio 2, Nathan Touati 3, Saskia Litiere 3, Sandrine Marreaud 3, Bernd Kasper 4, Hans Gelderblom 5, Silvia Stacchiotti 6, Ian Judson 7, Angelo P Dei Tos 8, Paolo Verderio 2, Paolo G Casali 9, Penella J Woll 10, Alessandro Gronchi 11, EORTC — Soft Tissue and Bone Sarcoma Group The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial *Eur J Cancer.* 2019 Mar;109:51-60. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.009. Epub 2019 Jan 25
51. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 812–822, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30334-0, indexed in Pubmed: 28499583.
52. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol.* 2020; 38:2178-2186.
53. Pasquali S et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019; 109:51-60
54. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG), European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). 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, indexed in Pubmed: 20434400.

55. Trabulsi NH, Patakfalvi L, Nassif MO, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. *J Surg Oncol.* 2012; 106(8): 921–928, doi: 10.1002/jso.23200, indexed in Pubmed: 22806575.

56. 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.* 1993; 11(7): 1276–1285, doi: 10.1200/JCO.1993.11.7.1276, indexed in Pubmed: 8315425.

57. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. 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, indexed in Pubmed: 24618336.

58. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol.* 2007; 25(19): 2755–2763, doi: 10.1200/JCO.2006.10.4117, indexed in Pubmed: 17602081.

59. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL. 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.* 2016; 34(8): 786–793.

60. van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo--controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379(9829): 1879–1886, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5, indexed in Pubmed: 22595799.

61. D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, Grignani G, Flippot R, Czarnecka AM, Piperno-Neumann S, Martin-Broto J, Sanfilippo R, Katz D, Duffaud F, Vincenzi B, Stark DP, Mazzeo F, Tuchscherer A, Chevreau C, Sherriff J, Estival A, Litière S, Sents W, Ray-Coquard I, Tolomeo F, Le Cesne A, Rutkowski P, Stacchiotti S, Kasper B, Gelderblom H, Gronchi A; European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. 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 Jun 1;126(11):2637-2647. doi: 10.1002/cncr.32795. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129883.

62. Ian Judson 1, Jaap Verweij 2, Hans Gelderblom 3, Jörg T Hartmann 4, Patrick Schöffski 5, Jean-Yves Blay 6, J Martijn Kerst 7, Josef Sufliarsky 8, Jeremy Whelan 9, Peter Hohenberger 10, Anders Krarup-Hansen 11, Thierry Alcindor 12, Sandrine Marreaud 13, Saskia Litière 13, Catherine Hermans 13, Cyril Fisher 14, Pancras C W Hogendoorn 3, A Paolo dei Tos 15, Winette T A van der Graaf 16, 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 Apr;15(4):415-23 doi: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4. Epub 2014 Mar 5.

63. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue/Bone Sarcoma Group, Southwest Oncology Group. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10): 1772–1779, doi: 10.1200//JCO.2009.25.7899, indexed in Pubmed: 20194851.

64. Schöffski P, Sufliarsky J, Gelderblom H, Blay JY, Strauss SJ, Stacchiotti S, Rutkowski P, Lindner LH, Leahy MG, Italiano A, Isambert N, Debiec-Rychter M, Sciot R, Van Cann T, Marréaud S, Nzokirantevye A, Collette S, Wozniak A. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Jun;6(6):431-441. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30116-4. Epub 2018 Apr 15. PMID: 29669701.

65. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018; 378:731-739.

66. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21:271-282.

67. Coyne GO, Sharon E, Moore N, et al. Phase II study of atezolizumab in patients with alveolar soft part sarcoma. Presented at: 2018 CTOS Annual Meeting; November 14-17, 2018; Rome, Italy. Paper 021.

68. Silvia Stacchiotti 1, Salvatore Provenzano 2, Gianpaolo Dagrada 3, Tiziana Negri 3, Silvia Brich 3, Umberto Basso 4, Antonella Brunello 4, Federica Grosso 5, Luca Galli 6, Elena Palassini 2, Michela Libertini 2, Vittoria Colia 2, Alessandro Gronchi 7, Angelo P Dei Tos 8, Flavio Crippa 9, Carlo Morosi 10, Silvana Pilotti 3, Paolo G Casali 2 Sirolimus in Advanced Epithelioid Hemangioendothelioma: A Retrospective Case-Series Analysis from the Italian Rare Cancer Network Database *Ann Surg Oncol* 2016 Sep;23(9):2735-44. doi: 10.1245/s10434-016-5331-z. Epub 2016 Jun 22.
69. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer*. 2014; 50(6): 1137–1147, doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.012, indexed in Pubmed: 24512981.
70. Cesne ALe, Blay JY, Cupissol D, et al. Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *Annals of Oncology*. 2016; 27(suppl_6), doi: 10.1093/annonc/mdw388.02.
71. Le Cesne A, Blay JY, Domont J, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 312–319, doi: 10.1016/S1470-2045(15)70031-8, indexed in Pubmed: 25680558.
72. Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387(10028): 1629–1637, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01283-0, indexed in Pubmed: 26874885.225
73. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 388(10043): 488–497, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6, indexed in Pubmed: 27291997.
74. Gounder MM, Stacchiotti S, Schöffski P, et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with INI1 negative epithelioid sarcoma (NCT02601950). *J Clin Oncol*. *J Clin Oncol*. 2017; Suppl(abstract 11058).
75. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
76. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04498767>
77. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, Meattini I, Méndez Romero A, Ricardi U, Russell NS, Schanne DH, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P.

Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1. PMID: 31908301.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908301/>

78. Spalek, M. J., Czarnecka, A. M., & Rutkowski, P. (2021). The Management of Radiation-Induced Sarcomas: A Cohort Analysis from a Sarcoma Tertiary Center. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 694. <https://doi.org/10.3390/jcm10040694>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916641/>

79. Bjerkehagen B, Smeland S, Walberg L, Skjeldal S, Hall KS, Nesland JM, Småstuen MC, Fosså SD, Saeter G. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol.* 2008;47(8):1475-82. doi: 10.1080/02841860802047387.

PMID: 18607853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18607853/>

80. Callesen LB, Safwat A, Rose HK, Sørensen FB, Baad-Hansen T, Aggerholm-Pedersen N. Radiation-Induced Sarcoma: A Retrospective Population-Based Study Over 34 Years in a Single Institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021 May;33(5):e232-e238. doi: 10.1016/j.clon.2020.12.009. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33386215.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386215/>

81. Bjerkehagen B, Småstuen MC, Hall KS, Skjeldal S, Smeland S, Fosså SD. Why do patients with radiation-induced sarcomas have a poor sarcoma-related survival? *Br J Cancer.* 2012 Jan 17;106(2):297-306. doi: 10.1038/bjc.2011.559. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22173669; PMCID: PMC3261679. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173669/>

82. Falk Roeder, Virginia Morillo, Ladan Saleh-Ebrahimi, Felipe A. Calvo, Philip Poortmans, Carlos Ferrer Albiach. Intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue sarcoma — ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations. *Radiotherapy and Oncology*. Volume 150, 2020, Pages 293-302.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814020304126>

83. Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: current and future perspectives. *Breast.* 2011; 20(3): 199–204, doi: 10.1016/j.breast.2011.02.016, indexed in Pubmed: 21398126.

84. Bousquet G, Confavreux C, Magné N, et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol.* 2007; 85(3): 355–361, doi: 10.1016/j.radonc.2007.10.015, indexed in Pubmed: 18023492.

85. Rutkowski P, Śpiewankiewicz B, Koseła H, et al. Sarcoma of the uterus: diagnostic and therapeutic recommendations. *Current Gynecologic Oncology*. 2013; 11(1): 24–32, doi: 10.15557/cgo.2013.0002.
86. McMeekin DS. Sarcoma of the uterus. In: DiSaia P, Creasman W. ed. *Clinical gynecologic oncology*. Eight edition Elsevier 2013: 175–188.
87. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer*. 2008; 44(6): 808–818, doi: 10.1016/j.ejca.2008.01.019, indexed in Pubmed: 18378136.
88. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020; 127:96-107.
89. Gronchi A, Colombo C, Pechoux CLe, et al. Sporadic desmoid-type fibromatosis: a stepwise approach to a non-metastasising neoplasm—a position paper from the Italian and the French Sarcoma Group. *Annals of Oncology*. 2013; 25(3): 578–583, doi: 10.1093/annonc/mdt485.
90. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S, et al. Desmoid Working Group. 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; 51(2): 127–136, doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.005, indexed in Pubmed: 25434922.
91. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 2018; 379:2417-2428.
92. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, Penel N, Bompas E, Saada E, Bertucci F, Lebbe C, Le Cesne A, Soulie P, Piperno-Neumann S, Sweet S, Cecchi F, Hembrough T, Bellera C, Kind M, Crombe A, Lucchesi C, Le Loarer F, Blay JY, Italiano A. 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 Sep;20(9):1263-1272. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30276-1. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31331699.

93. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer* 2017; 76:60–67.
94. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438(1): 1–12, indexed in Pubmed: 11213830.
95. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Miah AB, Mir O, Montemurro M, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss SJ, Hall KS, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Gronchi A, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560242.
96. Rutkowski P, Anna Szumera-Ciećkiewicz A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) — 2018. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0053
- 7stric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2013; 33: 5031-5041.
98. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(9): 2937–2943, doi: 10.1245/s10434-013-3013-7, indexed in Pubmed: 23760587.
99. Rutkowski P, Wozniak A, Dębiec-Rychter M, et al. Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer staging system for gastrointestinal stromal tumors: current overall survival after primary tumor resection. *Cancer.* 2011; 117(21): 4916–4924, doi: 10.1002/cncr.26079, indexed in Pubmed: 21456019.
100. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg*

- Oncol. 2007; 14(7): 2018–2027, doi:10.1245/s10434-007-9377-9, indexed in Pubmed: 17473953.
101. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265-274.
102. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J ClinOncol*. 2016; 34(3): 244–250, doi: 10.1200/JCO.2015.62.9170, indexed in Pubmed: 26527782.
103. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4): 620–625, doi:10.1200/JCO.2007.13.4403, indexed in Pubmed: 18235121.
104. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl JMed*. 2002; 347(7): 472–480, doi: 10.1056/NEJMoa020461, indexed in Pubmed: 12181401.
105. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis G. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247-1253
106. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4342–4349, doi: 10.1200/JCO.2003.04.190, indexed in Pubmed: 14645423.
107. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9544): 1329–1338, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69446-4, indexed in Pubmed: 17046465.
108. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 2015; 121(9):1405–1413, doi: 10.1002/cncr.29220, indexed in Pubmed: 25641662.
109. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959-1968.
110. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, Schuette J, Rosen LS, Seddon B, Yalcin S, Gelderblom H, Williams CC Jr, Fumagalli E, Biasco G, Hurwitz HI, Kaiser PE, Fly K,

- Matczak E, Chen L, Lechuga MJ, Demetri GD. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 2015 May 1;121(9):1405-13. doi: 10.1002/cncr.29220. Epub 2015 Jan 13. Erratum in: *Cancer*. 2019 Mar 1;125(5):821. PMID: 25641662; PMCID: PMC4442000.
111. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863): 295–302, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1, indexed in Pubmed: 23177515.
112. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2013; 49(5): 1027–1031, doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.009, indexed in Pubmed: 23140824.
113. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, George S, Heinrich MC, Kang YK, Schöffski P, Cassier PA, Mir O, Chawla SP, Eskens FALM, Rutkowski P, Tap WD, Zhou T, Roche M, Bauer S. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer*. 2021 Mar;145:132-142. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.008. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465704.
114. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcborg J, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Meade J, Shi K, Ruiz-Soto R, George S, von Mehren M. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6. Epub 2020 Jun 5. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):e341. PMID: 32511981.
115. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib —analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(4): 412–419, doi: 10.1016/j.ejso.2013.12.020, indexed in Pubmed: 24491288
116. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in soft tissue sarcomas. *Memo*. 2014; 7(2): 92–96, doi: 10.1007/s12254-014-0146-8, indexed in Pubmed: 25089160.