

Sarkomi mehkih tkiv: priporočila

Soft tissue sarcomas: recommendations

Novak Marko¹, Turnšek Nina^{1,2}, Unk Mojca^{1,2}, Žagar Tina¹, Blatnik Olga¹,
Kramer Sonja¹, Skoblar Vidmar Marija^{1,2}, Perhavec Andraž^{1,2}, Vivod
Gregor¹, Blatnik Ana¹, Kogovšek Katja¹, Novosel Tilen¹, Marušič Saša¹,
Zdravec Zaletel Lorna^{1,2}, Klevišar Ivančič Andreja¹, Blazina Jerca¹,
Đokić Snežana¹, Ebert Moltara Maja¹, Maslo Tjaša¹, Česen Mazič Maja³,
Pižem Jože²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza Ljubljana, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. Marko Novak, dr. med., asist. mag. Sonja Kramer, dr. med.

E-mail: mnovak@onko-i.si

Poslano / Received: 17.4.2026

Sprejeto / Accepted: 24.4.2026

doi: 10.25670/oi2026-009on

IZVLEČEK

Priporočila za obravnavo in zdravljenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv poudarjajo pomen individualne obravnave bolnikov v referenčnem centru z multidisciplinarnim timom za sarkome. V Sloveniji je to Onkološki inštitut Ljubljana (OIL). Ključna je slikovna diagnostika z MR in CT preiskavo ter biopsija z debelo iglo. Kirurško zdravljenje je temelj zdravljenja, radioterapija pa zmanjša tveganje za lokalno ponovitev bolezni. Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo ali tarčnimi zdravili prihaja v poštev predvsem pri razširjeni, metastatski bolezni. Priporočila 2026 so na voljo na spletni strani OIL.

Ključne besede: sarkomi, referenčni center, diagnostika, zdravljenje

ABSTRACT

Recommendations for the management and treatment of patients with soft tissue sarcoma emphasize the importance of individualized treatment in a referral center with a multidisciplinary sarcoma team. The only referral sarcoma center in Slovenia is the Institute of Oncology Ljubljana. Key components include imaging diagnostics using MRI and CT scans and a core needle biopsy. Surgical treatment remains the cornerstone of therapy, while radiotherapy reduces the risk of local recurrence. Systemic treatment with chemotherapy or targeted drugs is primarily considered for advanced, metastatic disease. The 2026 recommendations are available at the Institute of Oncology Ljubljana website.

Keywords: sarcoma, referral center, diagnostics, treatment

OBRAVNAVA V REFERENČNEM CENTRU

Sarkomi ali maligni mezenhimski tumorji so redke bolezni, ki pri odraslih predstavljajo manj kot odstotek vseh malignih tumorjev. Delimo jih na sarkome mehkih tkiv (SMT) in sarkome kosti, po mestu nastanka pa na periferne in centralne. Med periferne sodijo sarkomi udov in trupa, med centralne pa retroperitonealni sarkomi, pelvični sarkomi, sarkomi maternice in GIST [1-3]. Vsaka država naj bi imela vsaj en referenčni center za sarkome [4]. Za čim boljši uspeh zdravljenja in možnost ozdravitve je ob sumu na sarkom nujna napotitev bolnika v referenčni center [1-3], ki mora izpolnjevati osnovne pogoje: zagotavljati multidisciplinarni tim (MDT) za obravnavo bolnikov, infrastrukturo za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov s SMT skladno s priporočili, obravnavo novih primerov tedensko na multidisciplinarnem konziliju (MDK), obravnavo/zdravljenje zadostnega števila primerov letno, evidentiranje in občasno publiciranje rezultatov zdravljenja, možnost sodelovanja v kliničnih raziskavah, možnost izobraževanja/izpopolnjevanja članov MDT na področju sarkomov in sodelovanja z drugimi bolnišnicami in v onkoloških združenjih (npr. European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC, European Musculo-Skeletal Oncology Society – EMSOS, Connective Tissue Oncology Society – CTOS, Transatlantic Australasian Retroperitoneal

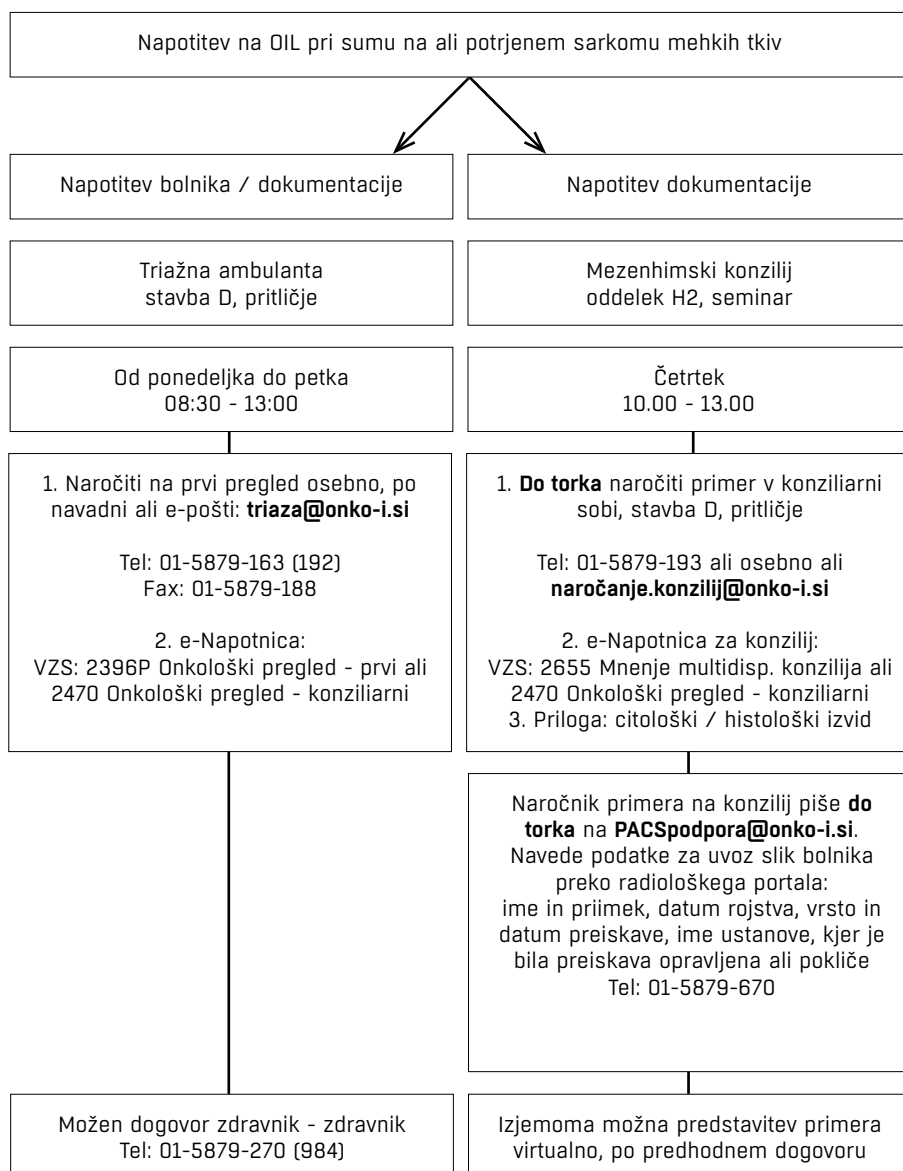
Sarcoma Working Group – TARPSWG) [1,2]. Multidisciplinarni tim za sarkome sestavljajo radiolog, patolog, onkološki kirurg, internist onkolog in radioterapevt, usmerjeni v sarkome [1,2,5]. Pri obravnavi in zdravljenju bolnikov sodelujejo po potrebi tudi specialisti drugih strok (npr. kirurg plastik, urolog, ginekolog), klinični dietetik, fiziater, fizioterapevt in osebje zdravstvene nege.

Ob sumu na SMT je nujna napotitev bolnika na ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA (OIL) (Slika 1), ki v Sloveniji edini izpolnjuje pogoje referenčnega centra za SMT [5]. Pred napotitvijo je lahko opravljena le slikovna diagnostika in/ali citološka punkcija tumorja (biopsija s tanko iglo) [5]. Nepravilna kirurška odstranitev SMT pri prvi operaciji ali nepravilna kirurška biopsija povečata možnost razširitve bolezni, otežita zdravljenje in bistveno zmanjšata bolnikovo možnost ozdravitve, saj je v primeru agresivnega SMT bolezen pri tovrstni obravnavi pogosto usodna.

Ob utemeljenem sumu na sarkom pri otroku je potrebna takojšnja napotitev na Hemato-onkološki oddelek PEDIATRIČNE KLINIKE UKC Ljubljana brez predhodne diagnostike [5]. Otroški sarkomi se nekoliko razlikujejo od odraslih, zato diagnostiko in zdravljenje otrok vodijo pri njih [2].

Dokumentacijo obravnavamo na mezenhimskem konziliju na OIL (Slika 1) [5].

Slika 1: Algoritem napotitve na Onkološki inštitut Ljubljana.



PRIPOROČILO:

- Ob sumu na sarkom mehkih tkiv naj bo bolnik napoten na OIL, v primeru radiološko ugotovljene lezije, sumljive za primarni maligni tumor kosti pa na Ortopedsko kliniko UKC Ljubljana.

TUMORJI MEHKIH TKIV

1. EPIDEMIOLOGIJA

Incidenčna stopnja za SMT v EU znaša približno 4-5/100.000 prebivalcev letno [2]. Po podatkih Registra raka RS je bilo v petletnem obdobju 2015–2019 v Sloveniji ugotovljenih 110 SMT povprečno letno (Tabela 1) [6]. Petletno čisto preživetje bolnikov, zbolelih v letih 2015–2019 za SMT, je bilo 62 % (Tabela 1).

V celotnem obdobju 1983–2020 se groba incidenčna stopnja za

SMT statistično značilno večja za 1.9 % povprečno letno. Groba incidenčna stopnja se za SMT večja 2.5 % letno (trend je statistično značilen) (Slika 2). Večino povečanja incidence (in grobe incidenčne stopnje) lahko pripišemo staranju prebivalstva, saj z daljšo življenjsko dobo lahko tudi več ljudi dočaka te bolezni. Pojavljajo se v vseh starostnih skupinah, pogosteje po 50. letu (75.2 %).

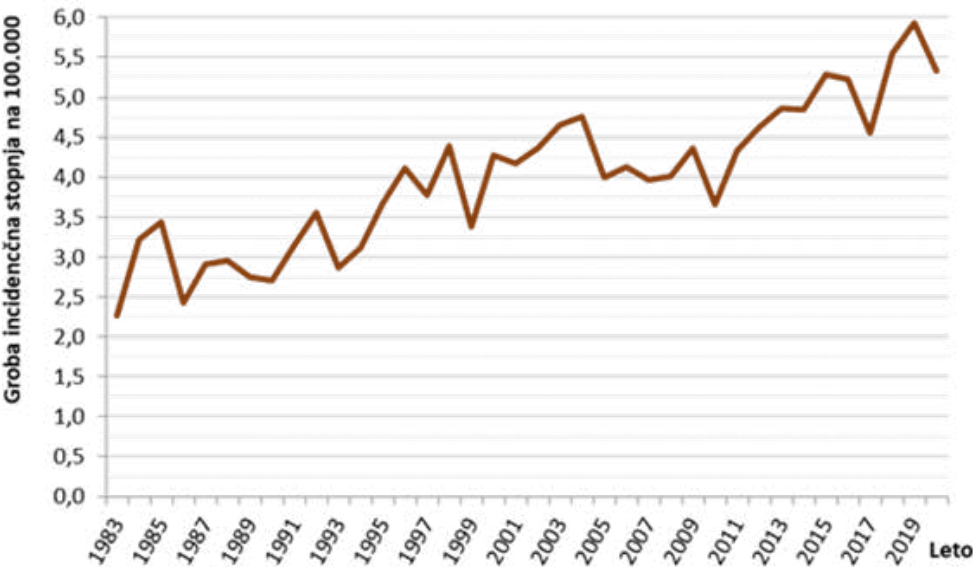
2. DEJAVNIKI TVEGANJA

Vzroka za nastanek sarkomov ne poznamo. Dejavniki tveganja so: starost nad 65 let, predhodna radioterapija (RT), limfedem in genetska predispozicija (npr. maligni tumor ovojnice perifernega živca pri nevrofibromatozi tipa 1, povzročen s patogenimi različicami v genu NF1, različne vrste sarkomov pri družinsko pogojenem retinoblastomu, povzročene z mutacijami v genu RB, ter pri sindromu Li Fraumeni zaradi zarodnih mutacij v tumor-supresorskem genu TP53) [2,3]. V Tabeli 18 navajamo nekaj najpomembnejših sindromov, povezanih z lezijami mehkih tkiv in kosti.

Tabela 1: Incidenca in groba incidenčna stopnja (GS) za sarkome mehkih tkiv v Sloveniji, 1985–2020.

Leto ugotovitve	Povprečna letna incidenca	SMT GS na 100.000 prebivalcev	5-letno čisto preživetje (95% IZ)
1985-1989	57	2.9	47.8 (41.8-54.8)
1990-1994	61	3.1	56.6 (50.6-63.4)
1995-1999	77	3.9	55.1 (49.6-61.1)
2000-2004	89	4.4	59.6 (54.3-65.4)
2005-2009	83	4.1	60.9 (55.7-66.6)
2010-2014	92	4.5	57.9 (52.8-63.5)
2015-2019	110	5.3	62.4 (57.8-67.9)
2020	112	5.3	/

Slika 2: Groba incidenčna stopnja sarkomov mehkih tkiv, Slovenija 1983–2020.



3. BIOLOGIJA TUMORJEV MEHKIH TKIV IN PATOLOGIJA

Tumorji mehkih tkiv so heterogeni. Po zadnji WHO (World Health Organization) klasifikaciji iz leta 2020 poznamo več kot 70 različnih histoloških podtipov sarkomov [7]. Razvrstimo jih lahko na različne načine: na osnovi najverjetnejšega tkivnega izvora, biološkega potenciala ali molekularnih značilnosti.

3.1. PATOHISTOLOŠKA OPREDELITEV IN IZVOR TUMORJEV MEHKIH TKIV

Izvor večine mezenhimskih tumorjev ni znan. Najverjetneje nastanejo iz nediferencirane celice, v kateri se zaradi genetskih dogodkov sprožijo aktivacije najrazličnejših signalnih poti, ki lahko privedejo do podobnih sprememb v celici, kakršne se dogajajo v embrionalnem razvoju tkiv. Tako so lahko nekateri tumorji morfološko zelo podobni nekaterim vrstam normalnega tkiva. Na osnovi stopnje podobnosti tkivu lahko določamo njihovo stopnjo diferenciacije. Za opredelitev diferenciacije tumorja je včasih dovolj že pregled konvencionalnih histoloških preparatov, pobarvanih s hematoksilinom in eozinom, velikokrat pa si moramo pomagati z dodatnimi preiskavami, zlasti z imunohistokemičnimi barvanji.

Nekateri tumorji morfološko ne spominjajo na nobeno vrsto normalnih celic ali tkiv. V grobem jih lahko razdelimo v dve skupini: na tumorje z (bolj ali manj) značilno histološko sliko in na nediferencirane sarkome. Tumorji iz prve skupine imajo pogosto rekurentne genetske spremembe. Običajno gre za maligne tumorje, katerih benignega ekvivalenta sploh ne poznamo. Ta skupina se v zadnjih letih izrazito povečuje zaradi dostopnosti obsežnega, večgenskega testiranja, kar ima za posledico odkrivanje novih genetskih sprememb, ki so lahko pomembne za nastanek tumorja. Nediferencirani sarkomi imajo običajno jasne histološke značilnosti malignosti, npr. celični in jedrni pleomorfizem, nekrozo in visoko mitotsko aktivnost. Njihova histološka slika je izredno pestra.

3.2. BIOLOŠKI POTENCIAL TUMORJEV MEHKIH TKIV

Ena od nalog patologa je kliniku posredovati oceno biološkega potenciala lezije. Večino tumorjev lahko na osnovi histoloških značilnosti uvrstimo med benigne, maligne ali tumorje interme-

diarnega biološkega potenciala, vendar ločnica med njimi ni vedno jasna. Poleg tega je klinični potek nekaterih tumorjev nepredvidljiv; tako lahko npr. histološko benigni tumorji (tumorji brez konvencionalnih znakov malignosti) večkrat lokalno recidivirajo ali celo zasevajo. Intermediarni biološki potencial se lahko kaže kot lokalno agresivna rast tumorja, ki pa zelo redko ali sploh ne zaseva ali obratno, kot tumor, ki se lokalno ne ponavlja, lahko pa zaseva na oddaljene lokacije.

Tudi med malignimi tumorji na osnovi histologije ni vedno možno napovedati kliničnega poteka. Eden od načinov je gradiranje tumorja. Od sistemov gradiranja se je najbolj uveljavil sistem Francoske zveze centrov za boj proti raku (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, FNCLCC), ki v gradiranju upošteva diferenciacijo tumorja, mitotsko aktivnost in prisotnost tumorske nekroze [8]. Vse tri parametre vrednotimo s točkami, na osnovi končnega seštevka pa tumorju določimo gradus (Tabela 2). Ta nam je v pomoč pri oceni verjetnosti agresivnega poteka bolezni, vendar ima svoje omejitve in ne velja za vse vrste tumorjev. Za nekatere tipe tumorjev se je denimo izkazalo, da ne glede na gradus po določenem, ponavadi daljšem obdobju, pogosto zasevajo (Tabela 3). Nekateri SMT so po definiciji visokega gradusa (Tabela 4), nekateri pa nizkega (Tabela 5). Za določene SMT kaže, da bi lahko gradiranje ali za specifičen tumor prirejen sistem ocene tveganja za agresivnejši potek pripomogel k boljši oceni prognoze bolnika (Tabela 6). Za dva specifična histološka tipa SMT še niso jasno definirani kriteriji za zanesljivo prognostično oceno, gradiranje po sistemu FNCLCC pa ne daje realne ocene poteka bolezni (Tabela 7). Zaradi takih primerov je pomembna natančna določitev histološkega tipa tumorja, iz česar lahko najbolje sklepamo o kliničnem poteku bolezni. V zadnjih desetletjih se je, tudi zahvaljujoč molekularno-genetskemu dognanju, poznavanje tumorjev mehkih tkiv močno izboljšalo. V Tabeli 8 navajamo nekatere lokalno agresivne tumorje, v Tabeli 9 pa tumorje mehkih tkiv, ki občasno zasevajo [7,9].

Tabela 2: FNCLCC sistem gradiranja sarkomov [8].

Histološki parameter	Definicija
Tumorska diferenciacija	1 točka: sarkomi, ki so zelo podobni normalnemu odraslemu mezenhinskemu tkivu in jih potencialno težko ločimo od benignih tumorjev enakega tipa (npr. dobro diferenciran liposarkom, dobro diferenciran leiomiosarkom); 2 točki: sarkomi jasnega histološkega tipa (npr. miksoidni liposarkom, miksofibrosarkom); 3 točke: embrionalni in nediferencirani sarkomi, sinovijski sarkom, sarkomi nejasnega izvora.
Število mitoz/10 vidnih polj velike povečave*, pri čemer je premer vidnega polja velike povečave 0,1734 mm ² .**	1 točka: 0–9 2 točki: 10–19 3 točke: ≥ 20
Tumorska nekroza	0 točk: ni nekroze 1 točka: < 50 % 2 točki: ≥ 50 %
Histološki gradus	gradus 1: 2 ali 3 točke gradus 2: 4 ali 5 točk gradus 3: 6, 7 ali 8 točk

* 40-kratna povečava

** mikroskopi se po velikosti vidnega polja med seboj razlikujejo, kar mora patolog pri štetju mitoz upoštevati in število pregledanih vidnih polj ustrezno prilagoditi

Tabela 3: Tumorji, ki jih ne gradiramo, vendar pogosto zasevajo 10-20 let po diagnozi [9].

Alveolarni sarkom mehkih tkiv
Epitelioidni sarkom
Sinovijski sarkom
Fibromiksoidni sarkom nizkega gradusa
Sklerozirajoči epitelioidni fibrosarkom

Tabela 4: Tumorji, ki so po definiciji visokega gradusa [9].

Rabdomiosarkom (vsi histološki tipi)
Angiosarkom
Ewingov sarkom
Ekstrarenalni rabdoidni tumor
Pleomorfni liposarkom
Osteosarkom mehkih tkiv
Mezenhimalni hondrosarkom
Dezmoplastični drobnocelični okroglocelični tumor
Intimalni sarkom

Tabela 5: Tumorji, ki so po definiciji nizkega gradusa [9].

Dobro diferenciran liposarkom / atipični lipomatozni tumor
Protuberantni dermatofibrosarkom
Infantilni fibrosarkom

Tabela 6: Tumorji različnega biološkega potenciala, za katere je gradiranje ali specifičen sistem ocene tveganja lahko prognostično pomemben [9].

Miksoidni liposarkom
Leiomiosarkom
Maligni tumor ovojnic perifernega živca
Solitarni fibrozni tumor
Miksofibrosarkom
Dediferenciran liposarkom

Tabela 7: Tumorja različnega biološkega potenciala, za katera parametri gradiranja še niso opredeljeni [9].

Epitelioidni hemangioendoteliom
Ekstraskeletni miksoidni hondrosarkom

Tabela 8: Lokalno agresivni tumorji mehkih tkiv [9].

Fibromatoza dezmoidnega tipa
Dobro diferenciran liposarkom / atipični lipomatozni tumor
Protuberantni dermatofibrosarkom
Miksoinflamatorni miofibroblastni tumor
Gigantocelularni tumor, difuzni tip
Kapošiformni hemangioendoteliom
Retiformni hemangioendoteliom
Kompozitni hemangioendoteliom

Tabela 9: Tumorji mehkih tkiv, ki občasno zasevajo [9].

Inflamatorni miofibroblastni tumor
Infantilni fibrosarkom
Pleksiformni fibrohistiocitni tumor
Angiomatoidni fibrozni histiocitom
Celularni fibrozni histiocitom
Retiformni hemangioendoteliom
Kompozitni hemangioendoteliom

Opomba: zaradi narave bolezni se nekateri tumorji pojavljajo v večih tabelah.

3.3. DODATNE PREISKAVE

3.3.1. IMUNOHISTOKEMIJA

Z uporabo specifičnih protiteles proti določenim celičnim in zunaj-celičnim antigenom si lahko pomagamo pri opredelitvi diferenciacije ali vrste tumorja. Nekatera protitelesa so usmerjena proti strukturam, katerih prisotnost nam pomaga opredeliti diferenciacijo tumorja. Tako lahko npr. v večini tumorjev gladkomišičnega izvora dokažemo aktine, citoplazemske proteine, značilne za gladkomišične celice. Z nekaterimi protitelesi dokažemo beljakovinske produkte za določen tumor več ali manj specifičnih genetskih sprememb. Tak primer je protitelo proti Stat6 – imunoreaktivnost v jedrih tumorskih celic nam govori za prisotnost fuzije genov NAB2 in STAT6, kar je ob ustreznih morfologiji dodaten dokaz, da gre za solitarni fibrozni tumor (SFT). Rezultate imunohistokemičnih barvanj moramo vedno interpretirati v luči ostalih histoloških in drugih značilnosti tumorja, prav tako moramo poznati običajno distribucijo antigenov v tkivu in se zavedati morebitnih ovir pri vrednotenju preparatov, npr. nespecifičnih reakcij.

3.3.2. GENETSKE PREISKAVE

Razvoj molekularne genetike je bistveno prispeval k razumevanju patogeneze, morfologije in kliničnega poteka sarkomov, pa tudi k njihovi lažji diagnostiki in klasifikaciji.

Glede na genetske spremembe v tumorjih mehkih tkiv te lahko delimo na take z enostavnimi kriotipi in rekurentnimi, značilnimi genetskimi spremembami, največkrat preureditvami, in take s kompleksnimi kriotipi, pri katerih do sedaj še niso odkrili ponavljajočih se, značilnih genetskih sprememb. Prvi imajo običajno dokaj prepoznavno histološko sliko in se večkrat pojavljajo pri mlajših bolnikih. Drugi so tipično visoko maligni, histološko pleomorfni tumorji in so pogostejši pri starejših. Značilen predstavnik prve skupine je Ewingov sarkom, v drugo pa sodita npr. pleomorfni liposarkom (LPS) in pleomorfni rabdomiosarkom.

Za dokaz značilnih genetskih sprememb lahko uporabljamo različne, predvsem citogenetske in molekularne metode: kriotipizacijo, fluorescenčno in situ hibridizacijo (FISH) ali verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (reverse transcripti-on polymerase chain reaction, RT-PCR). Molekularno genetske preiskave, ki temeljijo na uporabi tehnike masivnega paralelnega sekvenciranja (next-generation sequencing, NGS), postajajo rutinske in omogočajo odkrivanje novih, potencialno pomembnih genetskih sprememb v tumorjih. Na Oddelku za patologijo OIL uporabljamo FISH, pri kateri z uporabo specifičnih, s fluorokromom označenih sond lahko ugotavljamo nekatere citogenetske abnormalnosti: prelome v določenih genih, prisotnost določenih preureditev ali pomnožitev določene regije na kromosomu.

Kot že omenjeno, lahko proteinske produkte nekaterih genetskih

sprememb, npr. preureditev posredno določamo imunohistokemično. Ob odsotnosti imunoreaktivnosti pa lahko v nekaterih primerih sklepamo tudi na delecijo ali inaktivacijo gena, npr. inaktivacijo gena INI1 pri epitelioidnem sarkomu.

3.4. MAKROSKOPSKA PRIPRAVA VZORCEV IN VZORČENJE

Vzorce je treba poslati skupaj z napotnico, na kateri morajo biti navedeni podatki o bolniku in vzorcu (mesto in način odvzema) ter podatki o tumorju (lega, velikost, radiološke značilnosti, izvidi predoperativnih preiskav, drugi relevantni klinični podatki), ki so potrebni za pravilno histopatološko vrednotenje.

Igelne in odprte biopsije moramo čim prej fiksirati v formalinu.

Igelne biopsije preštejemo, po možnosti izmerimo. Če vzorci niso fragmentirani, jih vstavimo ločeno v tkivne kasete.

Vzorce, pridobljene z odprto biopsijo, izmerimo in vstavimo v ustrezno število tkivnih kaset.

Resektate sprejmemo praviloma nefiksirane, takoj po odstranitvi, po možnosti orientirane.

Vzorce stehamo, izmerimo, identificiramo reseksijske robove in jih označimo s tušem. Intraabdominalnih in retroperitonealnih resektatov ne označujemo s tušem, razen če bi to pripomoglo k oceni radikalnosti resekcije. Vzorce po presoji fotografiramo. V nekaterih primerih je potrebna intraoperativna makroskopska ocena reseksijskih robov.

Resektate zarežemo na več mestih in v formalinu fiksiramo 24 do 48 ur.

Fiksirane vzorce razrežemo na rezine, debeline do 1 cm. Po presoji jih fotografiramo, izmerimo tumor, ocenimo mesto rasti in izmerimo oddaljenost tumorja od reseksijskih robov, ki jih tudi vzorčimo. Opišemo barvo in konzistenco tumorja, prisotnost cističnih in hemoragičnih področij ter sprememb po predhodnih posegih. Ocenimo delež nekroze tumorskega tkiva.

Priporočljivo je vzorčiti po en blok na 1 cm najdaljšega premera tumorja, vendar lahko v primeru, da je bil tumor pred resekcijo diagnosticiran kot sarkom visokega gradusa, odvezamemo manj reprezentativnih vzorcev. V ostalih primerih jih je treba odvzeti več, saj tako bolj verjetno najdemo predele višjega gradusa, kar vpliva na spremembo stadija in prognoze. Tumorje z makroskopsko heterogenimi področji moramo izdatneje vzorčiti (npr. pri velikih liposarkomih, zlasti retroperitonealnih, vzorčimo vsa čvrstejša in različno obarvana področja, saj so tam lahko predeli dediferenciacije).

Standardiziran histološki izvid za SMT je v Prilogi 1.

3.5. ZARODNO TP53 TESTIRANJE

Zarodno TP53 testiranje je priporočljivo opraviti, po možnosti pred zdravljenjem, pri:

- bolnikih mlajših od 46 let s SMT, ki imajo vsaj enega sorodnika v prvem ali drugem kolenu, ki je pred svojim 56. letom zbolel za tumorjem iz TP53 skupine (karcinom dojke, SMT, sarkom kosti, tumor centralnega živčevja, karcinom nadledvičnice) ali
- bolnikih s SMT (sploh če se razvije po zdravljenju z RT), ki so zboleli za vsaj še enim tumorjem iz TP53 skupine (prva diagnoza postavljena pred 46. letom) ali
- bolnikih s SMT, kjer genetsko testiranje tumorskega tkiva kaže prisotnost patogene različice v genu TP53 in je diagnoza postavljena pred 30. letom ali
- bolnikih z anaplastičnim embrionalnim rabdomiosarkomom [1,10-12].

Če je le možno, se je pri nosilcih patogenih različic v genu TP53 priporočljivo izogniti zdravljenju z RT. V sklopu sledenja jim priporočamo kompleksen program preventivnih pregledov, ki vključuje magnetno resonanco (MR) celotnega telesa enkrat letno [1]. Pri bolnikih, ki s SMT zbolijo kot otroci ali mladostniki, je smiselno razmisliti o možnosti genetskega svetovanja in testiranja. Prav tako je na genetsko svetovanje smiselno napotiti osebe z osebno ali družinsko anamnezo, ki kaže na možnost dedne predispozicije za razvoj tumorjev.

PRIPOROČILA:

- Histološko diagnozo sarkoma naj postavi patolog v referenčnem centru, skladno s trenutno veljavno WHO klasifikacijo tumorjev mehkih tkiv in kosti.
- Patohistološka diagnostika tumorjev mehkih tkiv mora biti v Sloveniji opravljena v specializirani terciarni ustanovi (Oddelek za patologijo OIL in Inštitut za patologijo Medicinske fakultete univerze Ljubljana).
- Tehnični postopki in organizacija glede ravnanja s tkivi (igelnih vzorci, resektati, bio-banka) naj bodo skladni z nacionalnimi priporočili.
- Zarodno TP53 testiranje naj bi bilo opravljeno pri izbranih bolnikih s SMT.

4. KLINIČNA SLIKA

Klinično razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji mehkih tkiv je nezanesljivo. Razmerje v pogostosti med njimi je vsaj 100 : 1 v prid benignih [2]. Povrhnji tumorji so v koži in podkožju oziroma nad fascijo, globoki pa pod njo. Približno 75 % SMT vznikne na udih, najpogosteje na stegnu, po 10 % pa v retroperitoneju in v mehkih tkivih trupa. Tumorji, sumljivi za SMT, so:

- povrhnji tumorji, večji od 5 cm;
- tumorji, ki hitro rastejo in/ali bolijo;
- vsi globoki tumorji, ne glede na velikost.

Pri takšnih tumorjih je potrebna napotitev bolnikov brez predhodnega kirurškega posega (kirurške biopsije ali celo kirurške odstranitve) v referenčni center (Slika 3) [1-3].

5. SLIKOVNE PREISKAVE

Namen ciljne slikovne diagnostike je potrditi klinične najdbe, jih anatomsko določiti in opredeliti velikost, strukturo in osnovno

diferencialno diagnostiko tumorja. Če ni absolutnih kontraindikacij, se preiskave izvajajo z uporabo kontrastnega sredstva. Izjema sta rentgensko slikanje (RTG) in ultrazvočna (UZ) preiskava. Slikovne preiskave sodijo med osnovno dokumentacijo, zato je v primeru napotitve primera iz zunanje ustanove na MDK na OIL, pred obravnavo na konziliju, naročnik dolžan zagotoviti uvoz slikovnega gradiva na OIL preko radiološkega portala.

Ciljana slikanja področja tumorja morajo v opisu podati dimenzije tumorja, meje tumorja, odnos do sosednjih struktur in osnovno oceno konsistence tkiv, prekrvljenost in homogenost tkiv z možnostjo diferencialne diagnostike v mnenju. V primeru predhodnih preiskav je nujno potrebno navesti dinamiko opisanih sprememb.

Namen slikovne diagnostike v okviru zamejitvenih preiskav je določiti razširjenost bolezni. Radiolog mora v mnenju po opravljenih preiskavah potrditi/izključiti prisotnost oddaljenih zasevkov v pljučih in drugih organih, v mehkih tkivih in prikazanem skeletu, opredeliti sočasne/naključne najdbe in podati dodatne slikovne preiskave ali način sledenja v primeru nejasnosti ali nekonkluzivnosti mnenja. V primeru predhodnih preiskav mora nujno navesti dinamiko opisanih sprememb.

5.1. PERIFERNI TUMORJI

Za oceno primarnega tumorja na udih in trupu sta zaželeni preiskavi UZ in MR področja tumorja. Priporočena je kombinacija sekvenc T1, T2, T2 FS in T1 FS po kontrastu, v vsaj dveh ravninah ter difuzijske sekvence z ADC mapami.

Na glavi in vratu sta priporočeni slikovni metodi računalniška tomografija s kontrastom (CTks) in/ali MR, odvisno od lege tumorja.

5.2. CENTRALNI TUMORJI

Ocena primarnega tumorja v trebuhu in prsnem košu: CTks obeh področij.

5.3. VLOGA POZITRONSKE EMISIJSKE TOMOGRAFJE S CT (PET-CT)

V prvo metaanalizo vloge PET-CT je bilo vključenih 15 študij s 441 tumorji mehkih tkiv: 227 malignih in 214 benignih. Diagnoza in gradus sta bila ocenjena s kvalitativno vizualizacijo, standard uptake value (SUV). Fludeoksiglikoza-18 (¹⁸FDG) PET-CT je bil pozitiven v vseh visoko malignih (VM) sarkomih, v 74.4 % nizko malignih (NM) sarkomih in v 39.3 % benignih tumorjih. Zaključek metaanalize je, da je z ¹⁸FDG PET-CT možno zanesljivo ločevati med VM sarkomi (vsi so imeli SUV ≥ 2,0) in benignimi tumorji, ne pa med NM sarkomi (večina SUV < 2,0) in benignimi tumorji [14].

V drugi metaanalizi je bila ocenjena uporabnost ¹⁸FDG-PET za oceno celokupnega preživetja pri SMT in sarkomih kosti. Vključenih je bilo 6 študij in 514 bolnikov. Mejna vrednost (cut-off) za SUVmax ni bila navedena. Zaključek metaanalize je, da je visok SUVmax neodvisen napovedni dejavnik za pomembno slabše celokupno preživetje (OS) [15].

¹⁸FDG PET-CT se lahko (izbirno) uporablja za oceno razsoja pri napredovalni bolezni.

PRIPOROČILA:

- Pri tumorjih na udih in trupu naj bo opravljena UZ in MR preiskava s kontrastom, opcijsko CTks.
- Pri centralnih tumorjih naj bo opravljen CTks, opcijsko MR.
- Če so centralni tumorji na CTks maščobni, naj bo bolnik za nadaljnjo obravnavo napoten na OIL. Če tumorji niso maščobni, upoštevati mnenje radiologa.
- Pri obravnavi v referenčnem centru radiolog, član MDT za sarkome, vodi slikovno diagnostiko in opravi biopsijo tumorja.

6. BIOPSIJA

Za pridobitev diagnoze je odvzem vzorca ključnega pomena. Biopsija naj bo po možnosti opravljena v referenčnem centru [1,2]. Opravljena je lahko s tanko ali debelo iglo ali kirurško. Pogosto se za vrsto biopsije odločimo na MDK.

- Citološko punkcijo (aspiracijsko biopsijo s tanko iglo – ABTI) opravi citopatolog, po možnosti na OIL in po slikovni diagnostiki. Lahko je prosta, UZ ali CT vodena [5].
- Histološko biopsijo (debeloigelno biopsijo – DIB) opravi radiolog na OIL in vedno po slikovnih preiskavah. Zaželen je odvzem z iglo velikosti 14–16 G. Po potrebi pri izvedbi biopsije sodelujeta radiolog in kirurg, oba člana MDT. Lahko je UZ ali CT vodena. Pri biopsiji se je potrebno izogniti prehodu igle skozi kompartmente, ki niso zajeti s tumorjem.
- Mesto punkcije določimo čim bližje planiranemu kirurškemu rezu.
- Neustrezno izvedena DIB lahko oteži/spremeni dokončen kirurški poseg [5].
- Kirurško biopsijo opravimo izjemoma (diagnostični poseg). Opravi naj jo kirurg, ki bo kasneje odstranil tumor. Rez na udih naj bo vzdolžen [5].
- UZ ali CT vodena DIB je potrebna tudi pri retroperitonealnih tumorjih [16].

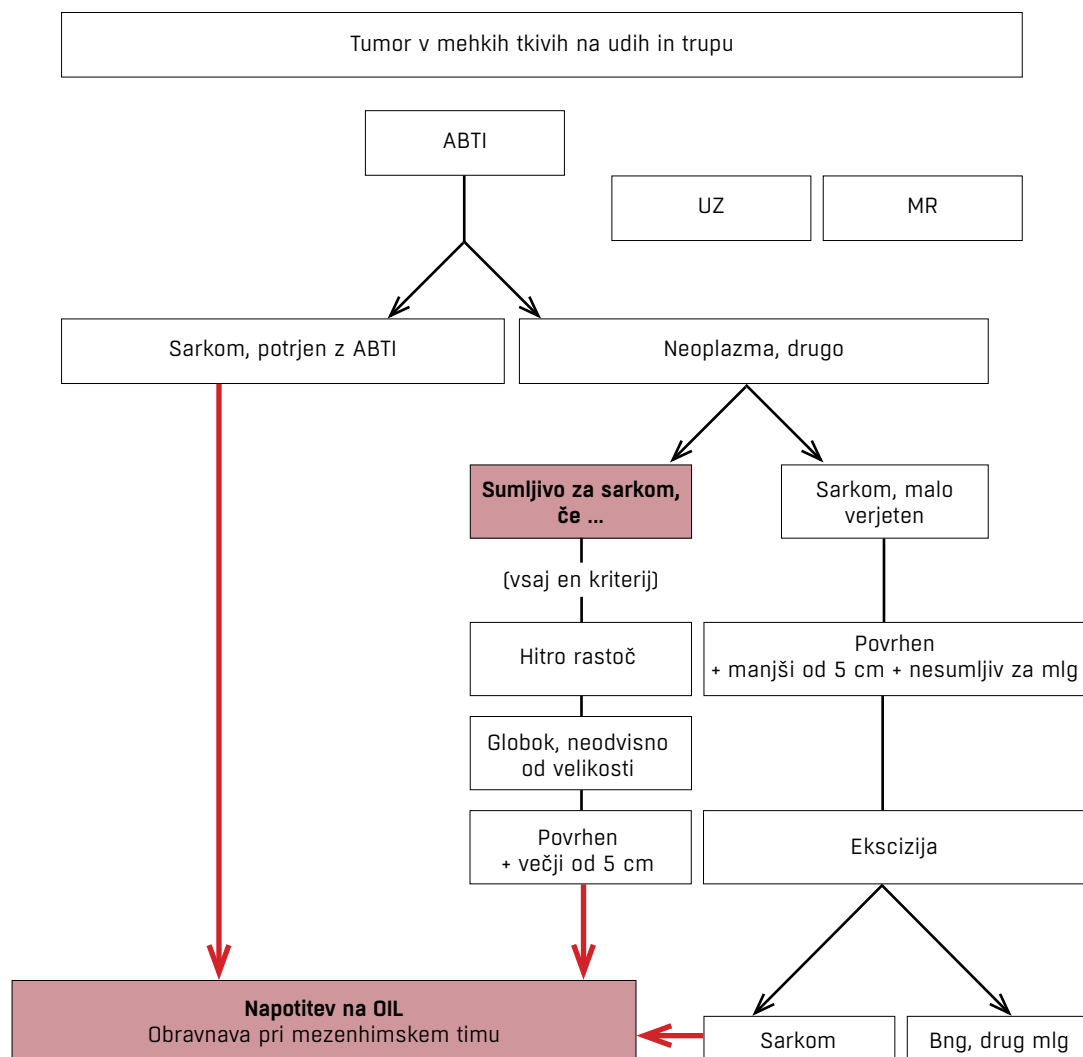
Pravilna histološka opredelitev tumorjev mehkih tkiv je zaradi njihove redkosti in velikega števila različnih entitet pogosto težavna. Mikroskopski pregled bioptičnega materiala naj zato opravi patolog, ki je član MDT in ima na področju sarkomov dovolj izkušenj, možnost uporabe dodatnih metod (imunohistokemije, citogenetike in molekularne patologije) ter možnost posveta s strokovnjaki v tujini. Natančna določitev histološkega tipa in gradusa iz pičlega materiala, dobljenega z DIB, pogosto ni možna, včasih pa je lahko zaradi intratumorske heterogenosti tudi napačna. V takšnih primerih lahko DIB ponovimo ali po potrebi opravimo kirurško biopsijo.

Če je bil bolnik operiran izven referenčnega centra in je bila tam postavljena diagnoza sarkoma ('woops' operacija), je za potrditev diagnoze potrebna revizija preparatov, ki jo mora opraviti patolog, član MDT, v referenčnem centru [2].

PRIPOROČILA:

- Za postavitev diagnoze je zaželenja DIB, ki naj bo po možnosti opravljena v referenčnem centru. Opravi jo radiolog, član MDT.
- Pri retroperitonealnih tumorjih je potrebna DIB.
- Če je bil bolnik operiran izven referenčnega centra in tam postavljena diagnoza sarkoma, je potrebna revizija preparatov, ki naj bo opravljena v referenčnem centru.

Slika 3: Diagnostični algoritem pri tumorjih mehkih tkiv udov in trupa. ABTI, aspiracijska biopsija s tanko iglo; bng, benigno; mlg, maligno; UZ, ultrazvok; MR, magnetna resonanca.



7. ZAMEJITVENE PREISKAVE IN DOLOČITEV STADIJA BOLEZNI

Stadij bolezni določimo na osnovi histološkega gradusa oziroma stopnje malignosti (G), velikosti tumorja (T) ter prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah (N) in v oddaljenih organih (M). V zadnji, 8. izdaji AJCC TNM klasifikacije se je pojavila nova opredelitev tumorja (T) za področja glave - vratu, ekstremitet - trupa, abdominalnih - visceralnih SMT in retroperitonealnih sarkomov (RPS) [17]. Stadija bolezni za področje glave - vratu in abdominalnih - visceralnih SMT ni v klasifikaciji (Tabele 10–14).

Zadnja klasifikacija za zamejitev bolezni (UICC, 8. izdaja) ima omejeno vrednost in poudarja pomen gradiranja [1]. Med prognostičnimi dejavniki bi bilo potrebno upoštevati tudi velikost in lokacijo tumorja, resektabilnost, prisotnost oddaljenih zasevkov, kvaliteto kirurških robov in morebitno (intraoperativno) rupturo tumorja. Za oceno tveganja za relaps bolezni in v pomoč pri odločitvi glede pred-pooperativnega zdravljenja so na voljo validirani nomogrami [1]. Ključne podatke se lahko pridobi iz operativnega zapisnika predhodno opravljene operacije, predvsem o poteku operacije, glede robov in morebitne kontaminacije/fragmentiranja/rupture tumorja.

PRIPOROČILA:

- Za oceno razširjenosti bolezni pridejo od slikovnih preiskav v poštev pri perifernih tumorjih: RTG pljuč pri NM in CTks prsnega koša pred zdravljenjem pri VM sarkomih.
- Pri abdominalnih tumorjih: še ocena jeter s CTks ali MR preiskavo, lahko UZ jeter.
- Epitelioidni sarkom, svetlocelični sarkom, sinovijski sarkom in rabdomiosarkom: CTks prsnega koša in trebuha ter ocena regionalnih bezgavk z UZ ali CTks ali MR.
- Alveolarni sarkom mehkih tkiv, svetlocelični sarkom in angiosarkom: CTks prsnega koša in trebuha ter CT/MR glave.
- Miksoidni liposarkom udov: CTks prsnega koša, opcijsko tudi trebuha.
- Ewingov sarkom: PET-CT preiskava.
- Klasifikacije za zamejitev bolezni (AJCC, UICC) imajo omejeno klinično vrednost. Primernejša je ocena tveganja z nomogrami.

Slika 4: Diagnostični algoritem pri retroperitonealnih tumorjih [13]. ML, mielolipom; AML, angiomiolipom; bng, benigno; SFT, solitarni fibrozni tumor; MPNST, maligni tumor ovojnice perifernega živca; RMS, rabdomiosarkom.

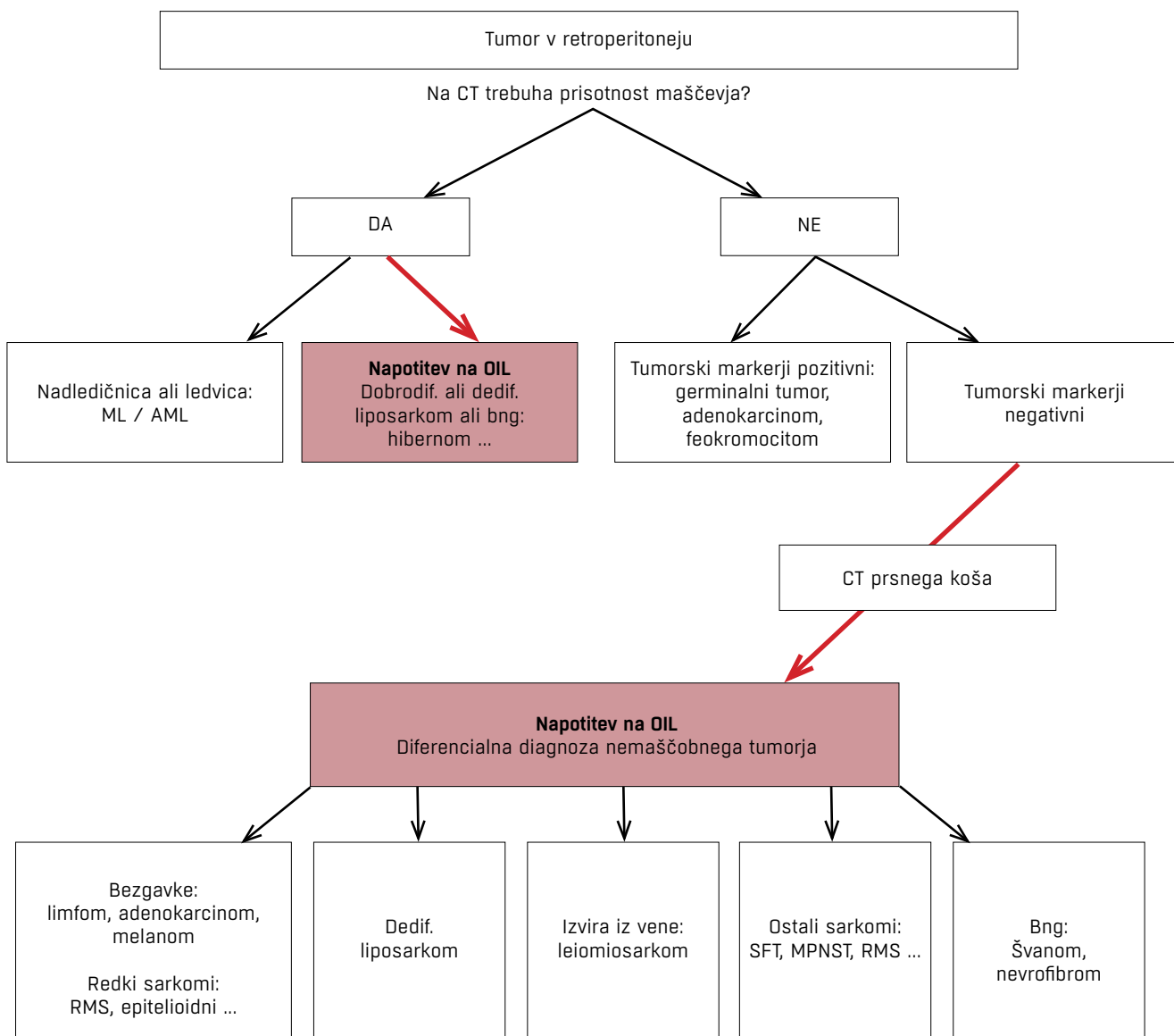


Tabela 10: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi glave – vratu [17].

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm in ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Vraščanje v okoliške organe.
T4a	Vraščanje v orbito, bazo lobanje/duro, obrazni skelet, pterigoidne mišice.
T4b	Vraščanje v parenhim CŽS, v prevertebralno muskulaturo, obraščanje karotide.

Tabela 11: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), sarkomi ekstremitet – trupa, velja tudi za retroperitonealne sarkome [17].

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T0	Ni primarnega tumorja.
T1	Tumor ≤ 5 cm
T2	Tumor > 5 cm in ≤ 10 cm
T3	Tumor > 10 cm in ≤ 15 cm
T4	Tumor > 15 cm

Tabela 12: Definicija primarnega tumorja (T), AJCC (8. izdaja), abdominalni – visceralni sarkomi [17].

T kategorija	T kriteriji
Tx	Primarnega tumorja ni moč oceniti.
T1	Omejen na organ.
T2	Tumor sega izven organa.
T2a	Vrašča v serozo ali visceralni peritonej.
T2b	Preko seroze (mezenterij).
T3	Vrašča v sosednji organ.
T4	Multifokalen
T4a	Multifokalen (2 mesti)
T4b	Multifokalen (3–5 mest)
T4c	Multifokalen (> 5 mest)

Tabela 13: Definicija regionalnih bezgavk (N), AJCC (8. izdaja) [17].

N kategorija	N kriteriji
N0	Ni zasevkov v bezgavkah ali nejasno.
N1	Zasevki v bezgavkah.

Tabela 14: Stadij bolezni glede na AJCC sistem (8. izdaja), sarkomi ekstremitet – trupa (E-T) in retroperitonealni sarkomi (RPS) [17].

T	N	M	GRADUS	STADIJ E-T	STADIJ RPS
T1	N0	M0	G1, GX	IA	IA
T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX	IB	IB
T1	N0	M0	G2, G3	II	II
T2	N0	M0	G2, G3	IIIA	IIIA
T3, T4	N0	M0	G2, G3	IIIB	IIIB
katerikoli T	N1	M0	katerikoli G	IV	IIIB
katerikoli T	katerikoli N	M1	katerikoli G	IV	IV

8. MULTIDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE

Načrt prvega zdravljenja na podlagi histološkega izvida, stadija bolezni in drugih prognostičnih dejavnikov pripravi MDK [1,2]. Multidisciplinarni tim naj bi obravnaval vsaj 100 novih primerov SMT letno oziroma pokrival populacijo 2 do 3 milijonov [2,18].

PRIPOROČILA:

- Načrt prvega zdravljenja pripravi MDK. Primere se obravnava individualno.
- Zagotovljena mora biti celostna obravnava in dostop do naprednega zdravljenja, vključno z RT in sistemskim zdravljenjem.
- Podpisan mora biti informiran pristanek bolnika, ki naj bo seznanjen z diagnozo, načrtom zdravljenja, možnimi zapleti in posledicami zdravljenja.
- Čas od bolnikovega soglasja za zdravljenje do pričetka zdravljenja naj ne bi presegal 21 dni (razen v primeru medicinskih razlogov ali razlogov s strani bolnika za zamik pričetka zdravljenja).
- Zagotovljena mora biti možnost vključitve v klinično raziskavo znotraj referenčnega centra ali v mednarodno raziskavo.

9. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje je zdravljenje izbora pri vseh bolnikih z lokaliziranimi tumorji mehkih tkiv. Operacija naj bo opravljena v referenčnem centru in na priporočilo MDK [1,2]. Izvede naj jo kirurg, ki je član MDT in ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s sarkomi [2]. Sarkomski kirurg naj bi opravil vsaj 3 do 4 sarkomske operacije mesečno oziroma 30 do 40 letno [2]. Kirurško zdravljenje pomeni odstranitev tumorja v bloku z varnostnim plaščem zdravega tkiva, ki pokriva tumor v vseh smereh. Pri perifernih SMT v bloku s tumorjem odstranimo tudi brazgotino in punkcijski kanal po DIB oziroma po kirurški biopsiji. V primeru že opravljene neradikalne prve operacije (izven referenčnega centra) odstranimo ostanek tumorja/brazgotine s pooperativno votlino oziroma vsem kontaminiranim področjem. Drenažne cevke naj se izpelje čim bližje kirurškemu rezu. Potreben je natančen operativni zapisnik. V dokumentacijo je potrebno zabeležiti tudi odstop od operacije in ponoven sprejem po operaciji v 90-ih dneh. Smrtni primeri v 30-ih dneh po operaciji morajo biti evidentirani in analizirani.

Po onkoloških merilih ločimo:

- Marginalno resekcijo – odstranitev tumorja v enem kosu, a brez plašča zdravega tkiva; v ravnini navidezne ovojnice; v kirurški ploskvi je možen mikroskopski ostanek oziroma ostanejo sateliti.

- Široko resekcijo – tumor odstranjen s plaščem zdravega tkiva, v kirurški ploskvi mikroskopsko ni ostanka, odstranjeni so tudi sateliti.
- Radikalno resekcijo – odstranitev tumorja in satelitov s celotnim kompartmentom in vsemi anatomskimi strukturami v njem.
- Intralezijsko ekscizijo – pomeni zmanjševalno operacijo; v operativnem polju je makroskopski ostanek tumorja.

Na udih oziroma pri perifernih tumorjih je zaželjena ud ohranjujoča in funkcijo ohranjujoča kirurgija, po potrebi rekonstrukcija. Zaželjena je široka resekcija, pri zelo velikih tumorjih pa lahko celo radikalna resekcija. V primeru, da tumor leži blizu vitalnih struktur, kot so pomembni živci, velike žile ali kost, je (sploh pri multimodalnem zdravljenju) dopustna marginalna resekcija ali celo mikroskopsko pozitivni robovi [19]. Pri nekaterih histoloških podtipih (npr. atipični lipomatozni tumor, ALT) je priporočena marginalna resekcija. Zaradi morebitne pooperativne RT je s kovinskimi klipi priporočljivo označiti operativno polje, meje ležišča tumorja in morebiten ostanek tumorja.

Pri centralnih/retroperitonealnih tumorjih je zaželjena vsaj marginalna resekcija, po možnosti z negativnimi robovi in brez kontaminacije oziroma razlitja tumorja. Kirurško zdravljenje RPS je opisano v ločenem poglavju.

Predoperativno zdravljenje pride v poštev pri lokalno napredovalnem ali neresektabilnem tumorju; če je možna odstranitev tumorja samo z mutilantno operacijo (ali amputacijo), ali če pričakujemo R1 resekcijo ali če je po odstranitvi tumorja potrebna obsežna rekonstrukcija. V poštev pridejo predoperativna RT ali predoperativna kemoterapija (KT) ali predoperativna izolirana perfuzija uda (ILP) ali morda njihova kombinacija. Predoperativna RT, KT in ILP so možnosti za morebitno doseganje resektabilnosti pri lokalno napredovalih sarkomih in s tem poskus ohranitve uda. Stopnja primarnih amputacij naj bi bila nižja od 5 %. O morebitnem predoperativnem zdravljenju se odločamo na MDK.

S pooperativnim zdravljenjem je treba začeti najkasneje v 6 tednih po operaciji. Dopolnilna KT ne sme reševati neustrezne operacije.

PRIPOROČILA:

- Prvo operacijo pri SMT naj opravi sarkomski kirurg v referenčnem centru.
- Operativni zapisnik naj vključuje predoperativno diagnozo, podatek o morebitni rupturi tumorja/kontaminaciji in operativno oceno kirurških robov.
- Pri perifernih sarkomih je priporočena/zaželena široka resekcija, s čim boljšo ohranitvijo funkcije uda. Za vse regije telesa naj bo zagotovljena takojšnja ali odložena možnost estetskih in funkcionalnih rekonstruktivnih posegov. Pri centralnih/RPS je priporočena/zaželena vsaj marginalna resekcija.

- Pri lokalno napredovalih in neresektabilnih tumorjih pride v poštev predoperativno zdravljenje.

10. RADIOTERAPIJA

Radioterapija predstavlja ključno komponento multimodalnega zdravljenja SMT, saj izboljšuje lokalno kontrolo bolezni in omogoča ohranitev funkcionalnosti prizadetega uda. V skladu z najnovejšimi smernicami NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in ASCO (American Society of Clinical Oncology) se RT praviloma uporablja v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem [19,20].

Napredne tehnike, kot so IMRT (Intensity-Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric-Modulated Arc Therapy) in IGRT (Image-Guided Radiotherapy), omogočajo visoko stopnjo natančnosti in konformnosti obsevanja, hkrati pa zmanjšujejo odmerek na okoliške zdrave organe, kar vodi v manjšo akutno in pozno toksičnost [21,22].

Najpogosteje se uporabljajo konvencionalne frakcijske sheme (1.8–2.0 Gy/fr), medtem ko se hipofrakcionacija (> 2 Gy/fr) trenutno preučuje v okviru kliničnih raziskav [23].

Pri miksoidnem LPS, ki je znan po svoji radiosenzitivnosti, rezultati raziskave DOREMY kažejo možnost varnega znižanja predoperativne doze na 36 Gy brez kompromisa v lokalni kontroli [24].

Definitivna RT se uporablja pri neresektabilnih ali oligometastatskih tumorjih, kjer predstavlja edino lokalno terapevtsko možnost, medtem ko se paliativna RT uporablja za lajšanje simptomov (bolečine, krvavitve, kompresije) ali upočasnitev lokalne rasti tumorja [25].

10.1. INDIKACIJE ZA RADIOTERAPIJO

Odločitev o vključitvi RT mora temeljiti na individualizirani oceni bolnika in značilnostih tumorja, skladno s smernicami ASTRO (American Society for Radiation Oncology) ter posodobljenimi NCCN in ASCO priporočili [19,20,22,26]. Na odločitev vplivajo značilnosti bolnika: starost, splošno stanje, pridružene bolezni, anesteziološka ocena in kadijske navade ter značilnosti tumorja: histološki tip, gradus, kirurški robovi, velikost tumorja, anatomsko lega in molekularni označevalci.

Ključni napovedni dejavnik za lokalni recidiv ostaja status kirurških robov. Mikroskopsko pozitiven rob (R1 resekcija) ali marginalen rob ≤ 1 mm sta jasni indikaciji za dopolnilno RT [19,20]. Višji gradus tumorja povečuje tveganje za lokalni recidiv in oddaljene zasevke, vendar tudi NM tumorji zahtevajo razmislek o RT, če je dosežen kirurški rob nezadosten [27]. Velikost tumorja in anatomsko lega vplivata na možnost doseganja negativnih kirurških robov in v teh primerih RT pomembno izboljša lokalno kontrolo bolezni. Poleg anatomskih značilnosti imajo pomen tudi histopatološki in molekularni označevalci, ki napovedujejo odzivnost na RT in tveganje za ponovitev bolezni.

Po ASCO in ASTRO smernicah RT ni indicirana pri majhnih, površinsko ležečih tumorjih, kjer bi bila v primeru recidiva možna ponovna resekcija, prav tako ne v primerih, kjer je klinično stanje možno obvladovati z drugimi modalitetami [20,26].

10.2. PREDOPERATIVNA ALI POOPERATIVNA RADIOTERAPIJA

Čeprav se je RT sprva uporabljala pretežno pooperativno, sodobne raziskave in priporočila kažejo, da je **predoperativna** RT v številnih primerih primernejša izbira [19,20]. Prednosti predoperativne RT vključujejo:

- boljšo oksigenacijo in posledično večjo radiosenzitivnost tumorja,

- manjša obsevalna polja in nižjo skupno dozo (tipično 50 Gy v 25 frakcijah),
- izboljššan funkcionalni izid,
- lažjo kirurško odstranitev zaradi formacije peritumorske kapsule.

Slabost predoperativne RT je večja pogostnost zapletov pri celjenju ran, kar potrjuje randomizirana kanadska raziskava, kjer so zapleti po predoperativni RT nastopili pri približno 35 % bolnikov, v primerjavi s 17 % po pooperativni RT [25].

Pooperativna RT ima manj zgodnjih zapletov, vendar pa je več pozne toksičnosti (fibroza, togost sklepov, edem), povezane z višjimi odmerki (60–66 Gy) in večjimi obsevalnimi polji [19,20]. Njena prednost je možnost popolne patohistološke ocene v odstranjenem tumorju, vključno z oceno kirurških robov [19,20].

10.3. DEFINITIVNA RADIOTERAPIJA

Definitivna RT je kot samostojna oblika lokalnega zdravljenja indicirana v izbranih primerih, predvsem pri bolnikih, ki niso primerni za kirurški poseg.

Po podatkih Tepperjeve prospektivne raziskave, v katero je bilo vključenih 51 bolnikov s SMT udov, je bila dosežena 43-odstotna 5-letna lokalna kontrola bolezni, kar potrjuje možnost uporabe RT kot samostojnega terapevtskega pristopa pri ustrezno izbranih bolnikih [28].

V primeru oligometastatske bolezni, kjer je število metastaz omejeno in bolezen poteka indolentno, se uporabljajo ablativne stereotaktične tehnike, kot sta SBRT (Stereotactic Body Radiotherapy) in SRS (Stereotactic Radiosurgery). Ti pristopi omogočajo aplikacijo visokih odmerkov sevanja v majhen volumen, z natančno zaščito okoliških tkiv in dokazano podaljšujejo lokalno kontrolo bolezni RPS [22].

10.4. PALIATIVNA RADIOTERAPIJA

Paliativna RT ima pomembno vlogo pri lajšanju simptomov (bolečine, krvavitve, kompresijski učinki) ali pri preprečevanju hitre tumorske rasti.

Uporabljajo se hipofrakcionirane sheme, ki omogočajo krajše trajanje zdravljenja, z zadovoljivo simptomatsko učinkovitostjo, kot na primer: 10×3 Gy, $12\text{--}15 \times 3$ Gy, 5×4 Gy (pri bolnikih v slabšem splošnem stanju ali ob potrebi po hitrem kliničnem učinku), 1×8 Gy (enkratni paliativni odmerek). Takšen pristop omogoča individualno prilagoditev glede na klinično stanje, cilje zdravljenja in pričakovano preživetje [22,26].

10.5. OPREDELITEV CILJNIH VOLUMNOV

- GTV (Gross Tumor Volume): makroskopsko vidna tumorska masa.
- CTV (Clinical Target Volume): območje mikroskopske bolezni, ki v predoperativni RT zajema GTV + 3 cm rob longitudinalno in 1.5 cm radialno.
- PTV (Planning Target Volume): geometrijski razširitveni rob, ki kompenzira premike CTV in napake v namestitvi bolnika.

Pri pooperativni RT se priporoča fuzija slik s predoperativnimi radiološkimi preiskavami (MRI, PET/CT ali CT) in rekonstrukcijo resektiranega področja.

Natančno določitev mej olajša sodelovanje kirurga, ki lahko ob operaciji vstavi klipe na robove resektijskega področja in ležišča tumorja, kar pomaga pri določanju CTV RPS [22].

Prospektivna, multicentrična, randomizirana raziskava VORTEX je ocenjevala vpliv zmanjševanja obsevalnih polj v času poopera-

tivne RT glede na konvencionalne načrte. Po dveh letih spremljanja ni bilo razlik v funkcionalnih izidih, zato se rutinsko zmanjševanje obsevalnih volumnov ne priporoča.

10.6. RIZIČNI ORGANI (OAR, ORGANS AT RISK)

Pri obsevanju sarkomov na udih je potrebno varovanje sklepov, skeleta in zdravega mehkega tkiva, ki omogoča ustrezno limfno drenažo in funkcionalno ohranitev uda.

Skladno s priporočili se uporabljajo omejevalne doze za posamezne OAR, z namenom preprečitve poobsevalne fibroze, edema in kontraktur [22].

10.7. FRAKCIONIRANJE IN TUMORSKA DOZA

Frakcioniranje je večinoma konvencionalno (standardno), od 1.8 Gy do 2 Gy na dan, od ponedeljka do petka. Občasno se uporabljajo hipofrakcionirani režimi, z višjo dozo na frakcijo.

Dokazi, ki podpirajo hipofrakcionirane predoperativne režime RT naraščajo, vendar ni randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi primerjale hipofrakcionirane režime s konvencionalnim frakcioniranjem.

Predoperativna totalna doza na področje tumorja je 50 Gy. Operativni poseg je predviden 4–6 tednov po obsevanju. Po opravljeni operaciji se glede na tip resekcije lahko še dodatno obseva z 10–16 Gy ali celo več, če gre za večji ostanek bolezni. Raziskave niso potrdile dobrobiti dodatnega obsevanja (boosta) in ga odsvetujejo tudi v luči preteklega časa od predoperativnega obsevanja.

Pri **pooperativni** RT je predvidena tumorska doza (TD) 50 Gy na operativno področje in "boost" doza na ležišče tumorja, do skupne TD 56 Gy. Če je kirurški rob pozitiven, se lahko dodatno obseva do 66 ali celo 70 Gy. Pooperativno RT je priporočljivo začeti 4–6 tednov po operaciji pod pogojem, da je rana zaceljena.

V primeru definitivne RT je TD od 64 do 70 Gy.

PRIPOROČILA:

- Predoperativna RT je indicirana pri lokalno napredovalih ali neresektibilnih tumorjih, ali kadar je pričakovana R1 resekcija, ali če bi bila kirurška odstranitev mutilantna (npr. amputacija).
- Pooperativna RT je indicirana pri VM, globoko ležečih tumorjih > 5 cm, večini globokih VM tumorjev < 5 cm, če je varnostni rob < 1 cm, ter pri obsežnih NM sarkomih po marginalni resekciji, če ponovna operacija v primeru lokalnega recidiva ne bi bila izvedljiva.
- Zaporedje kirurškega in obsevalnega zdravljenja določimo na MDK, ki mora pretehtati tveganja kratkoročnih (zapleti pri celjenju ran) in dolgoročnih (funkcionalnih) posledic.
- Pri miksoidnem LPS je možna predoperativna doza 36 Gy.
- Definitivna RT je indicirana pri neresektibilnih ali oligometastatskih tumorjih, paliativna RT pa za lajšanje simptomov ali upočasnitev rasti tumorja.

11. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

11.1. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRI ZAMEJENI BOLEZNI

Vloga predoperativne in pooperativne KT pri SMT je težko dokončno določiti, čeprav se je v zadnjih letih nabralo veliko dokazov, ki podpirajo rabo perioperativne KT. V poštev prihaja pri bolnikih s SMT z večjim tveganjem za razsoj bolezni in bolj občutljivimi histološkimi podtipi za KT, kot so miksoidni LPS, sinovijski sarkom in dezmozoplastični drobnocelični okroglocelični

tumor. Pomanjkanje jasnih dokazov v podporo pooperativni KT je mogoče delno pojasniti s heterogenim odgovorom na KT, ki ga opazamo pri tumorjih, čeprav so si morfološko podobni [29]. Še vedno nimamo zanesljivih prediktivnih bioznačevalcev, ki bi napovedovali odgovor na KT in s tem morebitno korist le-te.

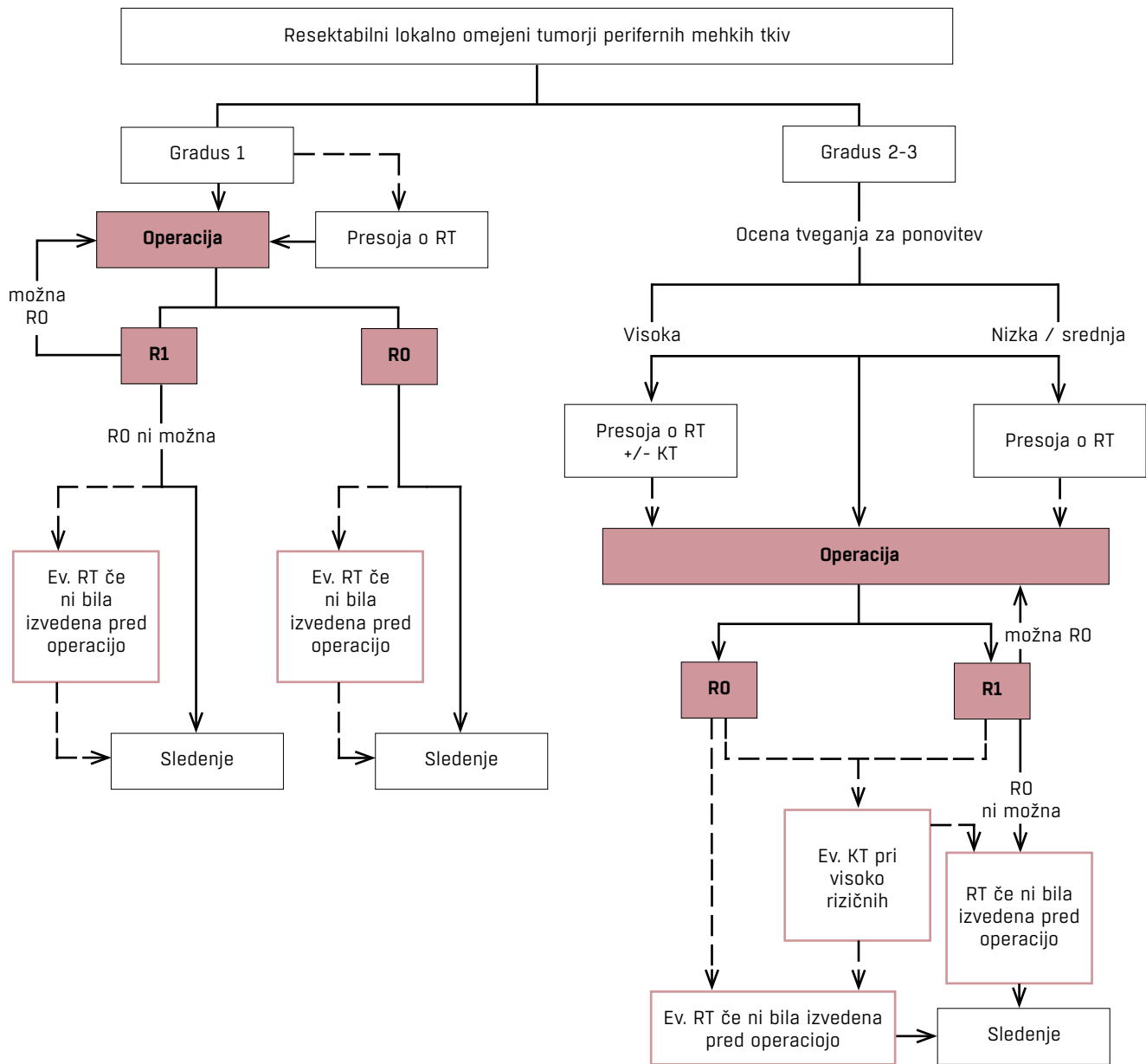
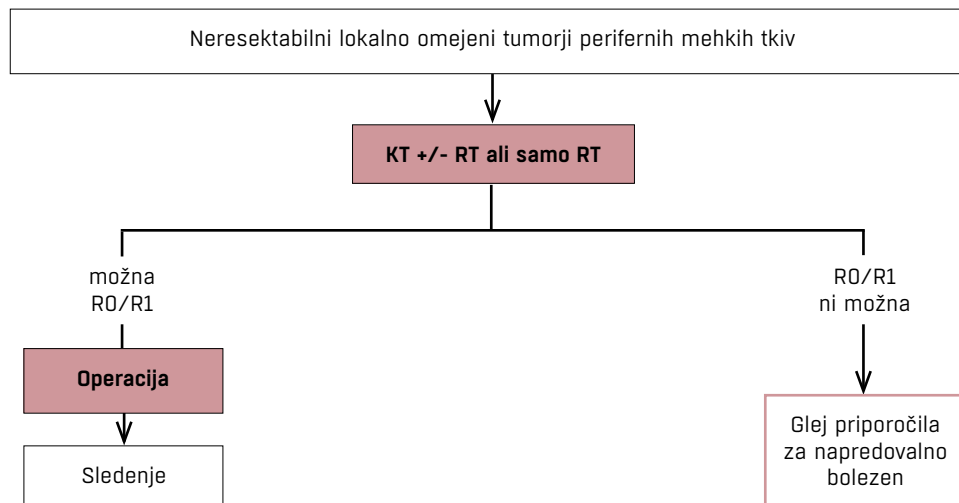
Odločitev za pooperativno KT je smiselna predvsem v primerih, ko lokalne ponovitve bolezni ni mogoče zdraviti ali ko je zaradi občutljivosti sosednjih struktur, na primer srca ali hrbtenjače, radikalna RT vprašljiva. Metaanaliza kliničnih raziskav dopolnilne KT, objavljena leta 1997, je poročala o izboljšanju lokalne kontrole in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS); čeprav je obstajal tudi trend k izboljšanju OS, ta ni bil statistično pomemben [30]. Te podatke sta kasneje potrdili še dve metaanalizi [31,32]. V zadnji metaanalizi sicer niso bili uporabljeni izvirni podatki iz kliničnih raziskav, vključena pa je bila majhna italijanska klinična raziskava, ki je leta 2001 poročala o pomembni dobrobiti dopolnilne KT za OS [33]. Raziskava EORTC 62931, največja raziskava, ki je preučevala učinkovitost pooperativne KT pri SMT, ni pokazala nobene jasne koristi KT pri lokalni kontroli, preživetju brez ponovitve bolezni ali OS [34]. Vendar je bila ta raziskava kritizirana zaradi majhnega odmerka uporabljenega ifosfamida in vključevanja bolnikov z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni. Nedavno so bili podatki ponovno pregledani, pri čemer so bili bolniki ocenjeni z uporabo aplikacije »Sarcuator« na podlagi nomogramov, ki so jih objavili Callegaro in sodelavci [35]. Bolniki s SMT udov ali trupa in predvidenim 10-letnim OS, ki je bil manjši od 51 %, so imeli koristi od pooperativne KT, saj se je tveganje za ponovitev bolezni ali smrt prepolovilo (razmerje tveganja (HR) 0.46) [36]. Na podlagi teh dokazov se pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in smrt podpira raba pooperativne KT.

Sodobnejši pristop je uporaba KT v predoperativnem obdobju. Prospektivna klinična raziskava predoperativne KT, prilagojene histotipu (HT), v primerjavi s kombinacijo antraciklina in ifosfamida (AI), stratificirana glede na vrsto SMT, ni pokazala dobrobiti KT, prilagojene na HT v primerjavi s kombinacijo AI. Nadaljnja analiza je bolnike stratificirala glede na tveganje v skladu s »Sarcuator« nomogramom. Bolniki z visokim tveganjem so bili tisti, pri katerih je bilo predvideno 5-letno OS < 60 %. Pri bolnikih z visokim tveganjem je bila dokazana dobrobit v preživetju s tremi cikli zdravljenja z AI v primerjavi s KT, prilagojeno HT, pri čemer je bilo 5-letno OS 66 % pri AI v primerjavi z 55 % pri HT. Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, zdravljenih z AI, je bilo 5-letno OS višje, kot ga je napovedoval »Sarcuator« nomogram (66 % proti 58 %), kar kaže na učinkovitost predoperativne KT z AI [37]. V nekaterih primerih bolnike zdravimo s kombinacijo predoperativne KT in RT. Zaradi tveganja soopojav ob sočasni RT z antraciklini se včasih uporabi 2 ali 3 cikle KT z AI, ki ji sledi RT. Vendar pa obstajajo dokazi, ki podpirajo varno uporabo AI sočasno z RT pri 44–50 Gy [38].

Ker do danes nobena randomizirana klinična raziskava ni neposredno preverila, ali je predoperativna KT boljša od takojšnje operacije pri resektibilnih tumorjih, ostaja pooperativna KT pomembna terapevtska možnost pri bolnikih z visokim tveganjem, zlasti v situacijah, kjer predoperativna RT ni načrtovana.

PRIPOROČILA:

- Pri bolnikih z mejno resektibilnimi tumorji je potreben razmislek o predoperativnem zdravljenju s KT in/ali RT, odvisno od histologije (občutljivi histološki podtipi).
- Predoperativna ali pooperativna KT se rutinsko ne priporoča, vendar jo lahko priporočimo v primerih, ko so možnosti lokalne kontrole slabe ali je prognoza slaba, zlasti pri podtipih SMT, ki so bolj občutljivi na KT. Priporočeni so trije cikli AI.
- Ocena tveganja se lahko izvede z uporabo nomogramov, kot je npr. »Sarcuator«, pri čemer imajo največjo verjetnost dobrobiti bolniki s 5-letnim predvidenim OS < 60 %.

Slika 5: Algoritem zdravljenja pri **lokaliziranih, resektabilnih**, perifernih tumorjih [1].Slika 6: Algoritem zdravljenja pri **lokaliziranih, neresektabilnih**, perifernih tumorjih [1].

11.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRI RAZŠIRJENI BOLEZNI

Namen zdravljenja razsejane bolezni je v skoraj vseh primerih paliativen. Pri približno polovici bolnikov z omejenim SMT visoke stopnje malignosti pride do razsoja in smrti; srednje preživetje od razsoja je približno 12 mesecev [39-41]. Rezultati novjših raziskav kažejo izboljšanje preživetij s srednjim časom približno 18 mesecev [42,43]. Zdravljenje napreduje boleznijo je kompleksno; pristop k paliativnemu zdravljenju je do neke mere odvisen od tega, ali so prisotni simptomi ali ne, in od morebitnih sopojev zdravljenja. Da bi dosegli nadzor nad simptomi, kot sta bolečina ali dispneja, je potrebno z zdravljenjem doseči zmanjšanje tumorja (odgovor). V odsotnosti pomembnih simptomov pa je enako pomemben cilj stabilizacija bolezni, da se podaljša dobra kakovost življenja. V kliničnih raziskavah o SMT je bilo ugotovljeno, da je preživetje, tako kot pri gastrointestinalnih stromanih tumorjih (GIST), povezano z odsotnostjo napredovanja bolezni in ne s stopnjo odgovora [44,45]. Zdravljenje napreduje boleznijo lahko vključuje različne modalitete zdravljenja, ki se pogosto uporabljajo zaporedno, še posebej pri bolnikih, ki imajo dolga preživetja.

Vrsta zdravljenja je odvisna od histološkega tipa sarkoma, razširjenosti bolezni, mest zasevkov in verjetne občutljivosti na sistemsko zdravljenje. Poleg sistemskega zdravljenja se lahko za zdravljenje simptomatskih zasevkov ali za podaljšanje obdobja remisije uporabi tudi kirurgija in/ali RT (z namenom blaženja simptomov ali v primeru fokalnega napredovanja bolezni). Vlogo pri lokalnem zdravljenju lahko imajo tudi druge tehnike, kot sta mikrovalovna ali radiofrekvenčna ablacija. V pošteve pridejo tudi zdravila za zaplete kostnih zasevkov. Bisfosfonati ali denosumab prihajajo v pošteve le na podlagi posrednih rezultatov pri drugih solidnih rakih (moč dokaza je slaba), kjer podaljšajo čas do skeletnega dogodka. Pri nekaterih bolnikih je potek razsejane bolezni zelo počasen in bolezen lahko daljša obdobja poteka brez aktivnega zdravljenja. Dobro podporno zdravljenje, z ali brez (zgodnje) paliativne obravnave, mora biti usklajeno tudi s primarnim zdravstvenim varstvom.

Za številne bolnike, zlasti tiste v slabem stanju zmogljivosti ali s pomembnimi sočasnimi boleznimi, je pogosto najprimernejša možnost le podporno in simptomatsko zdravljenje, kjer je cilj le obvladovanje simptomov napreduje boleznijo. Pri vseh bolnikih z napreduvalno boleznijo je treba razmisliti o vključitvi v zgodnjo paliativno oskrbo.

Razvoj optimalnih shem zdravljenja ovirata redkost in heterogenost SMT. Incidenca številnih posameznih podtipov SMT je premajhna, da bi bilo mogoče izvesti obsežne prospektivne randomizirane raziskave. Zato se podatki zbirajo iz različnih raziskav, ki vključujejo raziskave faze 2 iz enega ali več centrov (multicentrične), retrospektivne serije primerov, podanalize raziskav, v katere so vključeni različni histološki podtipi ter poročila posameznih primerov za redkejšje podtype. V zadnjem času genomska analiza z NGS ali s sekvenciranjem celotnega genoma omogoča natančnejše prilagajanje zdravljenja, npr. pri tumorjih s preureditvami genov *NTRK*, vendar je to klinično pomembno le za zelo majhnen delež bolnikov. Sistemsko zdravljenje vključuje KT, tirozin kinazne zaviralce (TKI) in zaviralce imunskih kontrolnih točk (ZIKT).

Objavljeni objektivni odgovori na KT pri SMT se zelo razlikujejo, od 10 do 50 %, odvisno od uporabljenih zdravil, izbire bolnikov in histološkega podtipa. Ugotovljeno je bilo, da dobro stanje zmogljivosti, nižja starost in odsotnost jetrnih zasevkov napovedujejo dober odgovor na KT in boljše preživetje [40]. Vedno bolj je jasno, da je stopnja odgovora le eno od meril učinkovitosti zdravljenja, saj mnoga novejša zdravljenja vodijo do klinične dobrobiti ob doseženi stagnaciji bolezni. Odgovor na KT je odvisen od histološkega podtipa, z dodatnim znanjem o bolezni pa je v prihodnosti moč pričakovati, da bomo zdravljenje vedno bolj personalizirali. Na primer: sinovijski sarkom, leiomijsarkom (LMS) in miksoidni LPS veljajo za kemoobčutljive, medtem ko alveolarni sarkom mehkih tkiv, ekstraskeletni miksoidni hondrosarkom in SFT na splošno

veljajo za neobčutljive na KT, pri svetloceličnem sarkomu pa le redko dosežemo kak odgovor. Razvoj danes omogoča poleg KT tudi zdravljenje z zdravili, ki so prilagojena histologiji ali molekularni genetiki posameznega podtipa [46-48].

11.2.1. IZBIRA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA PRI RAZSEJANEM SMT

Zdravljenje razsejane bolezni je multimodalno, zato naj odločitev glede prvega zdravljenja poda MDK. Zaželeno je ambulantno zdravljenje, saj izboljša kvaliteto življenja bolnikov in sprost bolnišnične kapacitete [49].

V večini primerov razsejanega SMT se za KT prvega reda izbira med monoterapijo z **doksorubicinom** ali kombinacijo doksorubicina z ifosfamidom. V evropski klinični raziskavi kombinacija visokodoznega ifosfamida z doksorubicinom v primerjavi s samo doksorubicinom ni izboljšala OS, vendar je bil odgovor na zdravljenje boljši in PFS daljši, vendar na račun večje toksičnosti [41]. Ti rezultati so pomembni, v kolikor je bolnik simptomatski zaradi velikosti tumorja, saj zmanjšanje obsega bolezni olajša druge možnosti zdravljenja. Bolnikovo stanje zmogljivosti in sočasne bolezni imajo pomembno vlogo pri izbiri zdravljenja, zlasti zaradi možne srčne toksičnosti doksorubicina in ledvične toksičnosti ifosfamida. Pri lokalno napreduvalnem ali razsejanem LMS (ne maternice), kjer je zaželen večji delež odgovora na zdravljenje, je možna kombinacija doksorubicina in dakarbazina, ki se je v multicentrični retrospektivni raziskavi pokazala za učinkovitejšo od samega doksorubicina ali kombinacije z ifosfamidom [50]. Objavljeni so bili rezultati klinične raziskave faze 3, ki je primerjala zdravljenje kombinacije doksorubicina s trabektedinom v indukcijski fazi ter nato vzdrževalno zdravljenje s trabektedinom napram samo doksorubicinu v 1. redu zdravljenja lokalno napreduvalih in razsejanih LMS [51-53]. Kombinacija doksorubicina s trabektedinom je prva kombinacija, ki je pokazala dobrobit kombinacije napram monoterapiji z doksorubicinom, ne samo v PFS (HR 0.37; $P = < 0.0001$), ampak tudi v OS (HR 0.65; $P = 0.0253$) mehkotivnih in tudi uterinih LMS [51-53]. Izboljšanje rezultatov preživetij je lahko posledica boljšega učinka začetne sheme zdravljenja in s tem večjega deleža nadaljnjih lokalnih zdravljenj (operacije). Trenutno ta kombinacija še ne predstavlja standardne obravnave bolnikov z razsejanim LMS, je pa možnost za bolnike z obsežnim bremenom bolezni in morda za bolnike, kjer je možnost maksimalnega citoreduktivnega zdravljenja.

Standardno zdravljenje dr drugega reda predstavlja **ifosfamid**, ki se lahko uporablja tudi v prvem redu, kadar so antraciklini kontraindicirani, na primer pri bolnikih z velikim tveganjem za srčne zaplete ali pri bolnikih, ki so že bili predhodno zdravljeni z antraciklini. Rezultati kliničnih raziskav kažejo na povezavo med odmerkom in odgovorom na zdravljenje; priporočen odmerek je nad 9 g/m² na cikel [54]. Odgovor na zdravljenje je, ne glede na podtip SMT, okoli 8 % v drugem redu in 25 % v prvem redu; višje deleže odgovorov dosežemo pri še višjih odmerkih (> 12 g/m²) in s kontinuirano infuzijo ifosfamida [55,56]. Pri nekaterih podtipih, npr. pri sinovijskem sarkomu, so odgovori višji, nasprotno pa so rezultati retrospektivnih kliničnih raziskav pokazali slabšo učinkovitost ifosfamida pri LMS in se ga pri teh bolnikih ne priporoča [57].

Kombinacija **gemcitabina** in **docetaksela** prav tako predstavlja možnost sistemskega zdravljenja v 2. redu. Kombinacija je dokazano aktivna pri LMS mehkih tkiv, nediferenciranem pleomorfem sarkomu in ostalih podtipih SMT [58,59]. Klinična raziskava GeDDiS, v kateri so to kombinacijo primerjali z doksorubicinom v prvem redu za vse podtype SMT, je pokazala, da kombinacija ni inferiorna, ima pa več sopojev [60]. Sistemsko zdravljenje s kombinacijo gemcitabin/dakarbazin je prav tako možnost sistemskega zdravljenja pri bolnikih, kjer se želimo izogniti nevrotoksičnosti docetaksela. Kombinacija je namreč učinkovitejša od gemcitabina v monoterapiji, ob tem pa so sopojevi sprejemljivi [61]. Dakarbazin v monoterapiji je možnost sistemske-

ga zdravljenja napredovalega SFT [62].

Trabektedin predstavlja možnost sistemskega zdravljenja drugega reda za vse SMT. Zdravilo je bilo v Evropi odobreno na podlagi klinične raziskave, ki je primerjala dve različni shemi aplikacije trabektedina predvsem pri LMS in LPS [63]. Klinična raziskava faze 3, ki je primerjala trabektedin z dakarbazinom pri bolnikih z LMS in LPS, je pokazala, da ima trabektedin superioren PFS (HR 0.55; $P < 0.001$), brez razlike v OS (HR 0.87; $P = 0.37$) v primerjavi z dakarbazinom [64]. Na zdravljenje odgovorijo tudi bolniki z drugimi podtipi SMT (npr. sinovijski sarkom, miksoidni LPS), prav tako je odgovor boljši pri podtipih s kromosomskimi translokacijami [65,66]. Posebnost odgovora na zdravljenje je, da se lahko naprej doseže stabilna bolezen in šele kasneje odgovor. Trabektedin ima sicer manj hematotoksičnosti kot doksorubicin ali ifosfamid, obstajata pa redka, vendar potencialno smrtna sopojava, rabdomioliza in jetrna toksičnost.

Poleg zgoraj navedenih zdravil oziroma kombinacij ni drugih standardnih možnosti KT, zato odločitve glede nadaljnjega zdravljenja temeljijo na stanju zmogljivosti bolnika ter na ravnotežju med pričakovanimi dobrobitmi in tveganji za zaplete. Nadaljnje zdravljenje mora upoštevati predhodne klinične koristi in sopojave KT ter podtip SMT.

V nadaljevanju so našteje številne druge možnosti sistemskega zdravljenja v kasnejših redih.

Liposomalni doksorubicin: lahko se uporablja v kateremkoli redu pri vaskularnem intimalnem sarkomu, angiosarkomu [67], sarkomih srca in bolnikih, ki so predhodno prejeli antracikline in/ali imajo oslabiljeno delovanje srca [68]. Kombiniramo ga lahko z ifosfamidom. Je možnost zdravljenja pri agresivni fibromatozi in Kaposijevem sarkomu [69,70].

Paklitaksel: uporablja se v prvem ali drugem redu sistemskega zdravljenja pri angiosarkomu [71].

Peroralni ciklofosfamid in prednizolon: metronomična kombinacija z malo sopojavi, primerna za starejše, polimorbidne bolnike, ki niso kandidati za zdravljenje z agresivno KT [72].

Eribulin: klinična raziskava, ki je primerjala eribulin z dakarbazinom pri predhodno zdravljenih bolnikih z LPS ali LMS, je pokazala statistično, a klinično le mejno boljši OS (HR 0.77; $P = 0.0169$) [73]. Podanaliza v skupini bolnikov z LPS pa je pokazala jasno dobrobit eribulina v OS, s skorajda dvakratnim podaljšanjem srednjega preživetja (HR 0.51; $P < 0.001$) [74]. Podatki pri drugih vrstah sarkomov so skopi [75].

Pazopanib: Klinična raziskava PALETTE, ki je vključevala SMT brez LPS, je pokazala tri-mesečno izboljšanje PFS, ne glede na posamezen podtip [76]. Aktivnost je bila dokazana tudi pri dezmoplastičnem drobnoceličnem okrogloceličnem tumorju, po predhodnem zdravljenju [77]. Prav tako je bila aktivnost pazopaniba (in ostalih anti VEGFR zdravil, vključno sunitiniba) dokazana pri malignem SFT [78], ki je dokaj odporen na KT (čeprav obstajajo dokazi o učinkovitosti dakarbazina), in pri refraktarnih desmoidnih tumorjih/fibromatozi [79].

Imatinib: dokazano je učinkovit pri dermatofibrosarkomu protuberans (DFSP), kadar je bolezen neresektibilna ali razsejana [80]. Mehanizem delovanja imatiniba je pogojen z onkogenezo DFSP, saj preureditev t(17;22) povzroči prekomerno izražanje trombocitnega rastnega dejavnika beta (PDGFB) [81]. Imatinib je tudi učinkovit pri tenosinovijskem gigantocelularnem tumorju [82].

Zaviralci NTRK: so bili odobreni kot tumor-agnostično zdravljenje malignomov, ki jih povzročajo preureditve v NTRK, z visokim deležem odgovorov na zdravljenje in dolgem preživetju brez napredovanja bolezni [83]. Pri sarkomih so preureditve NTRK zelo redke; pojavljajo se v manj kot 1 %, so pa skoraj patognomonične pri nekaterih otroških tumorjih, kot je infantilni fibrosarkom.

Tazemetostat: peroralni zaviralec EZH2 je pokazal klinično

učinkovitost pri epitelioidnem sarkomu v klinični raziskavi faze 2 ("basket trial") z vključenimi 62 bolniki. Objektivni odgovor (ORR) na zdravljenje je bil dosežen pri 15 % bolnikov, PFS je bil 5.5 meseca in OS 19 mesecev [84]. Trenutno poteka klinična raziskava faze 1b/3 tazemetostata v kombinaciji z doksorubicinom v 1. redu (NCT04204941).

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT): Rezultati kliničnih raziskav z ZIKT pri sarkomih so v primerjavi z drugimi vrstami rakov (predvsem karcinomih) porazni. Kljub temu pa imamo podatke o zmerni učinkovitosti ZIKT pri alveolarnem sarkomu mehkih tkiv (ASPS) [85], angiosarkomu [86], nediferenciranem pleomorfem sarkomu [87] in razsejanem pleomorfem dermalnemu sarkomu (PDS) [88]. Atezolizumab je pri bolnikih z ASPS dosegel 37 % objektivni odgovor na zdravljenje (en popolni odgovor), srednje trajanje odgovora 24.7 meseca in PFS 20.8 meseca. Odgovor ni bil odvisen od izražnosti PD-L1 [85]. Pembrolizumab je tumor-agnostično zdravilo za neresektibilne ali razsejane solidne tumorje z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H) in/ali pomanjkanjem popravljalnih mehanizmov DNK (dMMR) pri solidnih rakih z izčrpanim standardnim zdravljenjem. Rezultati treh kliničnih raziskav, ki so vključile preko 500 bolnikov s preko 30 različnimi malignomi, so pokazali 33.3 % objektivni odgovor (10.3 % popolni odgovor), s srednjim trajanjem odgovora 63.2 meseca [89-91].

11.2.2. REDKE ENTITETE IN SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Ekstraskeltni miksoidni hondrosarkom. Pri bolnikih so po zdravljenju s KT na osnovi antraciklinov učinkovita antiangiogena zdravila. Učinkovitost je verjetno odvisna od vrste preureditve. Bolniki s preureditvijo *EWSR1-NR4A3* so v retrospektivni raziskavi imeli dober odgovor na sunitinib, medtem ko pri bolnikih s preureditvijo *TAF15-NR4A3* odgovora ni bilo [92,93]. Pazopanib je v klinični raziskavi faze 2 pokazal klinično pomembno učinkovitost pri bolnikih s preureditvijo *EWSR1-NR4A3* z 19 % ORR pri bolnikih, ki so že prejeli antracikline, več kot polovica bolnikov je imelo regres bolezni [94].

Solitarni fibrozni tumor. Rezultati retrospektivnih raziskav in dveh prospektivnih raziskav faze 2 so pokazali, da so učinkovita antiangiogena zdravila, s katerimi zdravimo zaporedno, od prvega reda naprej. Izjema je dediferencirani SFT, pri katerem je najboljša možnost KT na osnovi antraciklinov [30,31,33,41,95]. Sunitinib je v retrospektivni analizi pokazal 60 % klinično dobrobit [96]. Pazopanib je v prospektivni raziskavi pokazal 82 % klinično dobrobit [78]. Prav tako je v prospektivni klinični raziskavi GEIS-32 dokazal 77 % klinično dobrobit [97]. Aktiven je tudi sorafenib s srednjim PFS 5.9 meseca in srednjim OS 19.7 meseci ter posameznimi dolgotrajnimi odgovori [98]. Kombinacija temozolamida z bevacizumabom je v retrospektivni analizi pokazala preko 90 % klinično dobrobit [99].

Tenosinovijski gigantocelularni tumor (TGCT). Je redka, običajno benigna novotvorba, ki prizadene sinovijo in tetivne ovojnice pri mladih odraslih in je posledica prekomerne ekspresije faktorja CSF1 (colony stimulating factor-1), ki s parakrinim učinkom pritegne vnetnice, ki izražajo receptor CSF1 (CSF1R) [100]. Difuzni tip TGCT se pogosteje ponovi kot lokaliziran in lahko vodi v okvaro sklepov. Imatinib in nilotinib sta pokazala aktivnost pri teh bolnikih [82,101]. Z imatinibom je bil dosežen ORR 19 %, 74 % bolnikov je imelo stabilno bolezen [82]. Z nilotinibom je bilo 92.6 % bolnikov po 3 mesecih brez napredovanja bolezni. Peksidartinib (zaviralec receptorja CSF1) je v klinični raziskavi faze 3 v primerjavi s placebom imel po 25 tednih zdravljenja ORR 39 % v primerjavi z 0 % ($p < 0.0001$), vendar je bilo vključevanje v raziskavo predčasno zaključeno zaradi sopojavov (holestatska hepatopatija) [102]. Zdravilo v Evropski uniji ni odobreno. Vimseltinib je v dvojno slepi, multicentrični randomizirani klinični raziskavi faze 3, ki je vključevala bolnike, pri katerih bi kirurška resekcija TCGT lahko povzročila dodatno

poslabšanje funkcionalne omejitve ali hudo obolevnost, vodil v 40 % ORR, statistično in klinično pomembno je izboljšal gibljivost prizadetega sklepa in kvaliteto življenja [103].

Angiosarkom. Najbolj učinkovito sistemsko zdravljenje predstavljajo taksani-paklitaksel, ki se uporabljajo kot zdravilo izbora tako v predoperativnem obdobju kot v prvem redu razsejane bolezni. V manjših retrospektivnih raziskavah je paklitaksel pokazal obetavno učinkovitost [104,105]. To je bilo nato potrjeno z obsežno retrospektivno analizo angiosarkomov, zdravljenih s paklitakselom, ki potrjuje dobro občutljivost angiosarkoma na taksane [106]. Učinkoviti so tudi liposomalni doksorubicin ali doksorubicin [67], gemcitabin sam ali v kombinaciji z docetakselom [107] in tudi multitarčni tirozin kinazni zaviralci – regorafenib [108], sorafenib [109], sunitinib [110], kaže pa se tudi aktivnost ZIKT [111,112].

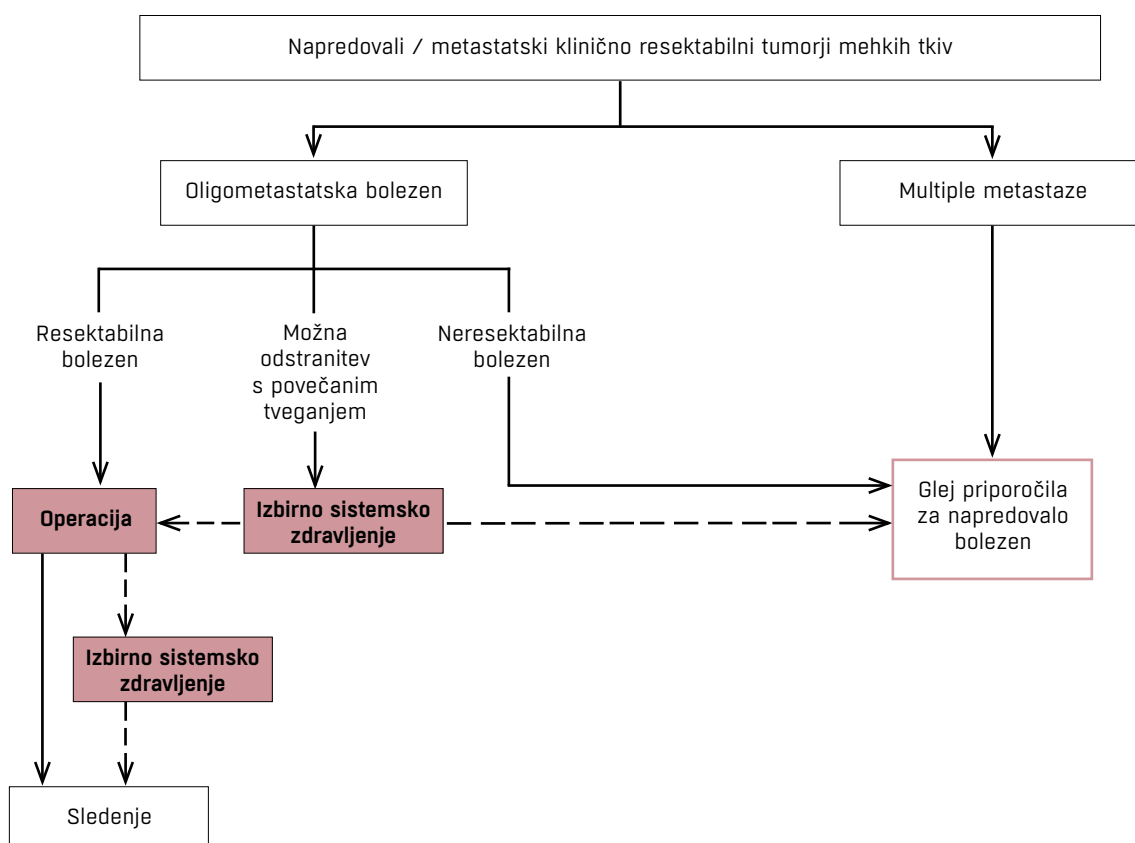
Maligni perivaskularni epitelioidnocelični tumorji (PECom). Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so pokazali obetavne rezultate pri bolnikih z razsejanim PECom-om in pri bolnikih z limfangioleiomiomatozo ali angiomiolipomi [113-118].

PRIPOROČILA:

- Odločitev glede sistema zdravljenja pri razsejanem SMT v katerem koli redu zdravljenja temelji na splošnem stanju zmogljivosti bolnika, spremljajočih boleznih ter ravnesju med pričakovanimi dobrobitmi in tveganji za zaplete.
- Vsak red zdravljenja mora upoštevati predhodne klinične koristi sistema zdravljenja in podtip SMT oziroma občutljivosti na KT.

- Priporočeno je beleženje vrste sistema zdravljenja, doze zdravila in skupen čas trajanja zdravljenja ter prijava neželenih učinkov zdravil za specifično sistemsko onkološko zdravljenje.
- Prvi red sistema zdravljenja predstavljajo antraciklini, lahko v kombinaciji z ifosfamidom ali dakarbazinom.
- Doksorubicin in trabektedin kot induksijsko zdravljenje, nato vzdrževalno zdravljenje s trabektedinom predstavlja možnost sistema zdravljenja prvega reda pri bolnikih z neresektibilnim/razsejanim LMS z velikim bremenom bolezni ali bolnikih, kjer je cilj zdravljenja maksimalna citoredukcija.
- Imatinib predstavlja standardno sistemsko zdravljenje bolnikov z DFSP.
- Trabektedin je možnost sistema zdravljenja pri napredovalem SMT v drugem in nadaljnjih redih zdravljenja.
- Pazopanib je možnost sistema zdravljenja pri neadipocitnem SMT v drugem in nadaljnjih redih zdravljenja.
- Eribulin je možnost sistema zdravljenja v kasnejših redih pri bolnikih z razsejanimi liposarkomi.
- Gemcitabin, kombinacija dakarbazina in gemcitabina ali gemcitabina in docetaksa so možnosti sistema zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli antracikline.
- Standardno zdravljenje metahronih (prost interval bolezni vsaj 1 leto) resektabilnih pljučnih zasevkov brez ekstrapulmonalne bolezni je kirurško, če je možna odstranitev vseh zasevkov.

Slika 7: Algoritem zdravljenja pri metastatski bolezni, resektabilnih tumorjih [1].



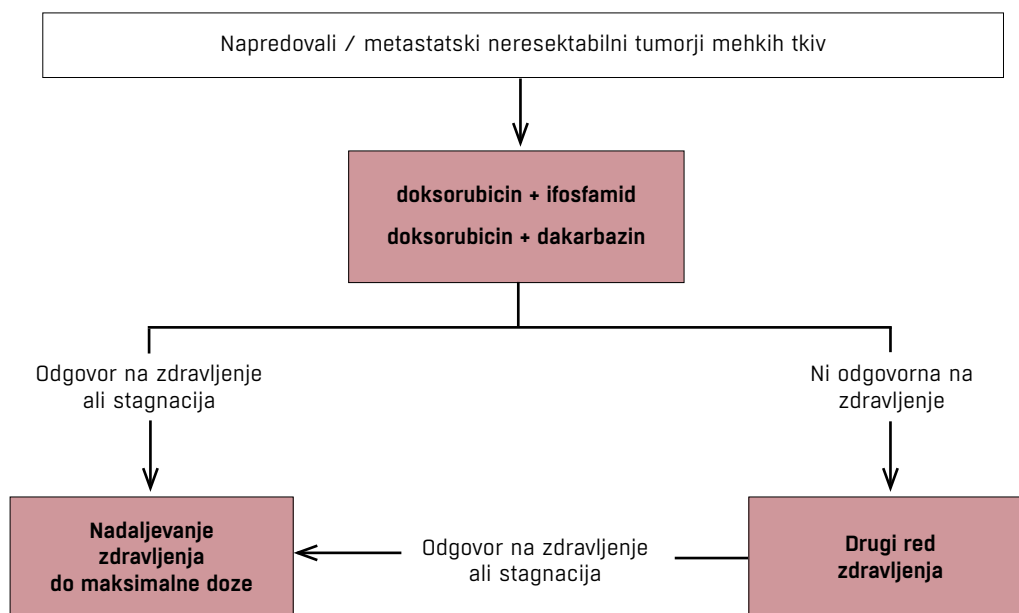
12. RETROPERITONEALNI SARKOMI

Veljajo podobna načela kot za periferne SMT, a z določenimi razlikami [1,119].

- Bolnika naj obravnava kirurg z izkušnjami v retroperitonealni kirurgiji, ki je tudi član MDT.
- Pred posegom je treba oceniti funkcijo ledvic s scintigrafijo in narediti CTks prsnega koša, trebuha in medenice, po potrebi tudi MR.
- Po slikovnih preiskavah je priporočljiva UZ ali CT vodena DIB [16,119]. Verifikacija ni nujno potrebna pri radiološko očitnem LPS [119]. DIB naj bo opravljena v smeri, kjer ni prehajanja kompartmentov (dorzalno, lateralno, včasih celo antero - lateralno). Izogibati se moramo prehodu punkcijske igle skozi peritonealno votlino zaradi možnosti kontaminacije. Iz istega razloga je odsvetovana/prepovedana biopsija retroperitonealnega tumorja pri laparotomiji ali laparoskopiji.
- Pred določitvijo obsega operacije je treba oceniti lokalizacijo in možno širjenje tumorja izven retroperitonealnega prostora ter upoštevati histološki tip tumorja.
- Pred operacijo je priporočljiva prehabilitacija in ocena bolnika s strani tima za klinično prehrano.
- Standardno/edino zdravljenje z možnostjo ozdravitve je kirurško. Operacijo naj opravi kirurg z izkušnjami na tem področju, ki je član MDT.
- Operacija naj obsega pri LPS makroskopsko kompletno odstranitev tumorja v enem kosu (R0/R1), pri ostalih tipih sarkoma pa je zaželjena R0 resekcija. Pogosto je potrebno v bloku odstraniti sosednje organe, čeprav ti niso očitno tumorsko infiltrirani (največkrat kolon in ledvico) [119].
- Manjšo morbiditeto dosežemo z načrtovano marginalno resekcijo in ohranitvijo kritičnih organov, če ti niso tumorsko infiltrirani, katerih odstranitev bi bistveno povešala možnost težjih zapletov (npr. resekcija pankreasa ali velikih žil).
- Makroskopsko nekompletna odstranitev tumorja (R2) ni kurabilna, povzroča pa lahko nepotrebno morbiditeto.

- Pooperativna RT se pri RPS rutinsko ne priporoča, saj so klinični dokazi pomanjkljivi. Rezultati retrospektivnih raziskav so si nasprotujoči [22]. Retrospektivni podatki iz dveh skandinavskih centrov so dokazali izboljšanje 5-letnega preživetja brez bolezni in OS ob kombiniranju kirurške resekcije in pooperativne RT, v primerjavi le s kirurško resekcijo [120]. Radioterapija po odstranitvi RPS je pogosto težko izvedljiva, zaradi preseženega tolerančnega odmerka na rizične organe.
- Predoperativna RT je tehnično lažje izvedljiva, ker je tarča dobro definirana, tumor odmika črevo in druge rizične strukture iz obsevalnega polja, tudi odmerki so nižji. Edina prospektivna, randomizirana klinična raziskava STRASS 1 je bila izvedena na 266 bolnikih in je primerjala predoperativno RT (28 frakcij po 1.8 Gy) v kombinaciji z operacijo, proti operaciji, kot edini obliki zdravljenja bolnikov z resektabilnim RPS [121]. Srednji čas sledenja je bil 43.1 meseca. Raziskava ni pokazala statistično značilne dobiti predoperativne RT, dodatna podanaliza pa je pokazala potencialno korist pri LPS nižjega gradusa (G1-2). Korist predoperativne RT v kombinaciji z operacijo v tej skupini je pokazala tudi metaanaliza 13-ih raziskav, v katero je bilo vključenih 3892 bolnikov (HR 0.60; $P = 0.014$), pri retroperitonealnem LPS nizkega gradusa (G1) pa retrospektivna analiza Transatlantik Australazijske delovne skupine, v katero je bilo vključenih 582 bolnikov (OR 0.85; $P < 0.001$) [122,123].
- Vloga sistemske KT pri RPS še ni bila ovrednotena. Od leta 2023 poteka multicentrična raziskava faze 3, STRASS 2, v katero se vključuje bolnike z retroperitonealnim dediferenciranim LPS, gradus 3 in LMS. V raziskavi bodo primerjali predoperativno KT v kombinaciji z operacijo, proti operaciji, z namenom, da bi ocenili, če multimodalno zdravljenje v kombinaciji KT z operacijo izboljša preživetje [124].
- Abdominalne recidive RPS se obravnava individualno. Kirurško zdravljenje potencialno prihaja v poštev, še posebej pri dobro diferenciranem LPS, ali v primerih, ko je do ponovitve minilo več kot eno leto od prvega zdravljenja.

Slika 8: Algoritem zdravljenja pri **metastatski** bolezni, **neresektabilnih** tumorjih [1].



PRIPOROČILA:

- Bolniki z retroperitonealnim tumorjem sumljivim za RPS naj bodo napoteni na OIL.
- Pri retroperitonealnih tumorjih je potrebna DIB. Način slikovne kontrole in vodenja DIB je prepuščen radiologu. Način in trajanje opazovanja po punkciji po presoji radiologa.
- Standardno zdravljenje pri RPS je kirurška resekcija z ali brez odstranitve sosednjih organov.
- Predoperativna RT morda prihaja v poštev pri LPS nizkega gradusa.
- Vloga predoperativne KT pri RPS je v fazi raziskav

13. SARKOMI TELESA MATERNICE

Sarkomi telesa maternice vključujejo LMS, endometrijski stromalni sarkom (ESS) nizkega ali visokega gradusa, nediferenciran endometrijski sarkom (UES) in adenosarkom. Karcinosarkom sodi med mešane epitelijske in mehkotkivne tumorje in ga obravnavamo kot tumor epitelijskega izvora, zato ne sodi na konzilij za mezenhimske tumorje.

Jasnih kliničnih in radioloških kriterijev za ločevanje leiomiomov od sarkomov telesa maternice ni, zato so posegi, pri katerih potencialno lahko pride do kontaminacije s tumorskimi celicami (npr. morselacija izven endoskopske vrečke) kontraindicirani, saj povečujejo tveganje za ponovitev bolezni in slabšo prognozo, če je po posegu histološko potrjena diagnoza sarkoma.

13.1. LEIOMIOSARKOMI

Najpogostejši sarkomi telesa maternice. Glede na morfologijo ločimo tri podtipе (vretenastocelični, epitelioidni in miksoidni). Pomen gradiranja ni jasen, zaenkrat ni splošno sprejetega sistema za gradiranje LMS telesa maternice. Najpomembnejša prognoistična dejavnika sta stadij bolezni in velikost tumorja. Določanje stopnje malignosti gladkomišičnih tumorjev maternice je prikazano v Tabeli 15 in 16, povzeto po Miettineniu [125].

13.2. ENDOMETRIJSKI STROMALNI TUMORJI

Endometrijski stromalni nodus

Endometrijski stromalni sarkom nizkega gradusa

Endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa

Nediferenciran sarkom telesa maternice

Uterini tumor, podoben ovarijskemu tumorju strome spolnega grebena/uterini tumor, podoben ovarijskemu “sex cord” tumorju (UTROSCT: uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor) [126].

13.3. OSTALI MEHKOTKIVNI TUMORJI TELESA MATERNICE

So zelo redki, mednje sodita npr. rabdomiosarkomi in PECom.

Standardno zdravljenje bolezni omejene na maternico je en bloc totalna histerektomija, ki se lahko izvede odprto z laparotomijo, laparoskopsko ali robotsko asistirano. V primeru laparoskop-ske ali robotsko asistirane kirurgije mora biti histerektomija izvedena po istih kriterijih kot pri odprti kirurgiji. Morselacija je kontraindicirana [1]. Pri sarkomih telesa maternice sistemska limfadenektomija ni dokazano koristna. Odstranitev jajčnikov in jajcevodov nima dokazanega vpliva na potek bolezni pri LMS, pri premenopavznih bolnicah se jajčnike lahko ohrani. Raziskave glede ohranitve jajčnikov pri premenopavznih bolnicah z ESS nizkega gradusa so si nasprotujoče. Nekatere raziskave nakazujejo, da se lahko jajčnike ohrani pri ESS nizkega gradusa pri FIGO stadiju I [127]. Druge raziskave so pokazale, da so imele bolnice z neodstranjenimi jajčniki pri ESS nizkega gradusa večjo možnost ponovitve bolezni. Raziskave pri ESS visokega gradusa kažejo na pogosto odsotnost ekspresije hormonskih receptorjev, pri premenopavznih bolnicah prihaja v poštev ohranitev jajčnikov pri nižjih stadijih [128]. Pri ESS FIGO stadij II do IV se priporoča odstranitev jajčnikov. Odločitev mora biti sprejeta po izčrpnem pogovoru s skrbno izbranimi premenopavznimi bolnicami [129]. Pri diagnozi sarkoma telesa maternice pri mlajših bolnicah sta pogovor in obravnavo glede ohranitve rodnosti individualna in nista del standardnega zdravljenja [1].

Tabela 15: Gladkomišični tumorji z blago izraženimi jedrnimi atipijami [125].

	Število mitoz/10 HPF*	Diagnoza
Brez koagulacijskih nekroz	0 - 9	Leiomiom
	10 - 19	Leiomiom s povečano mitotsko aktivnostjo/STUMP.
	≥ 20	STUMP
Koagulacijska nekroza	< 10	Gladkomišični tumor nizkega malignega potenciala (>>experience limited<<).
	≥ 10	Leiomiosarkom

Tabela 16: Gladkomišični tumorji z zmernimi ali hudimi jedrnimi atipijami [125].

	Število mitoz/10 HPF	Diagnoza
Brez koagulacijskih nekroz	0 - 10	Atipični leiomiom z nizkim tveganjem za ponovitev/STUMP.
	≥ 10	Leiomiosarkom
Koagulacijska nekroza	Katerokoli	Leiomiosarkom

*HPF, high power field, vidno polje velike povečave; STUMP, smooth muscle tumors of uncertain malignant potential.

Retrospektivne študije pri LMS uterusa navajajo možnost zmanjšanja lokalnih relapsov po pooperativni RT, v prospektivnih randomiziranih raziskavah pa RT ni izboljšala preživetja in preživetja brez ponovitve, zato ni priporočena. Pooperativna RT pride v poštev pri izbranih primerih v primeru kontaminacije, upoštevajoč dejavnike tveganja: lokalni relaps, prizadetost cerviksa, parametrijev, seroze in podtip tumorja [130].

Sistemske zdravljenje sarkomov telesa maternice

Izražanje estrogenskih receptorjev (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) je prisotno pri približno polovici bolnic z LMS telesa maternice. Predvsem LMS nizkega in intermediarnega gradusa so lahko občutljivi na hormonsko terapijo, vendar so podatki slabi [131,132]. ESS nizkega gradusa ima pogosto izražene hormonske receptorje in lahko odgovori na hormonsko terapijo (podatkov za dopolnilno hormonsko terapijo ni).

Adjuvantna KT se ne priporoča, saj ni dokazov o učinkovitosti [133-137].

Razsejana bolezen se zdravi po priporočilih za SMT (glej poglavje 11.2.). Pri bolnicah s hormonsko pozitivnim razsejanim adenosarkomom, je hormonska terapija možnost zdravljenja. Pri razsejanem adenosarkomu s prevladujočo sarkomsko komponento (več kot 25 % tumorskega volumna) sistemsko zdravljenje sledi priporočilom sistemskega zdravljenja LMS. Bolnice z razsejano boleznijo lahko odgovorijo na antiestrogene (aromatizni zaviralci) ali progesterone. Tamoksifen ni priporočen zaradi proestrogenega delovanja. Kemoterapija po priporočilih za SMT se priporoča po izčrpanju hormonske terapije.

Pri ESS visokega gradusa in UES sistemsko zdravljenje razsejane bolezni sledi principom sistemskega zdravljenja razsejanih SMT.

PRIPOROČILA:

- Bolnice s sumom na sarkom telesa maternice naj bodo napotene v referenčni center za sarkome.
- Standardno lokalno zdravljenje pri LMS, ESS in UES omejenih na maternico je histerektomija en blok s tumorjem.
- Dopolnilna RT rutinsko ni priporočena.

14. FIBROMATOZA DEZMOIDNEGA TIPA

Fibromatoza dezmoidnega tipa (dezmoidni tumorji, agresivna fibromatoza) je lokalno agresivna (mio)fibroblastna naoplazma [138]. Običajno vznikne v globokih mehkih tkivih. Značilna je infiltrativna rast, ki je lahko lokalno agresivna, azenava pa izjemno redko. V 7.5–16 % vznikne v sklopu familiarne dezmatozne polipoze in govorimo o Gardnerjevem sindromu, ki je posledica inaktivirajoče mutacije gena APC. Večina sporadičnih primerov ima mutacijo gena CTNBN1, ki kodira β -katenin, kar je v pomoč pri postavitvi diagnoze.

Načela diagnostike pri dezmoidih so enaka kot pri SMT [1]. Slikovna preiskava izbora za opredelitev razsežnosti bolezni je MR.

Zdravljenje

Pri asimptomatskih bolnikih s fibromatozo dezmoidnega tipa na ugodnih lokacijah, brez grozečih funkcionalnih izpadov ob morebitnem progresu, najprej predlagamo spremljanje [1,139], saj je naraven potek bolezni nepredvidljiv, z možnostjo dolgotrajne stagnacije, včasih celo spontane regresije in brez potenciala za zasevanje.

Zdravljenje je potrebno ob progresu in pri simptomatskih bolnikih. Pri počasnem progresu na ugodnih lokacijah ali blagih simptomih lahko predlagamo nadaljnje skrbno spremljanje. Zdravljenje

je individualno in vezano na odločitev MDK. Izbor zdravljenja je odvisen od lokacije tumorja in potencialne morbiditete po zaključenem zdravljenju. Poslužimo se lahko sistemske terapije ali lokalnih terapij kot so ILP (ekstremitete), perkutana krioblacija (ekstraabdominalni tumorji), operacija (predvsem tumorji abdominalne stene ali na ugodnih anatomskih lokalizacijah) in RT (po večkratnih neuspešnih poizkusih zdravljenja ali v primeru kritičnih lokalizacij, kjer bi operacija povzročila veliko mutilacijo, posebno pri starejših). Priporočen odmerik za definitivno RT je 50–58 Gy [1]. Začnemo z najmanj toksičnim učinkovitim zdravljenjem in ga po potrebi stopnjujemo.

Od sistemskega zdravljenja prihaja v poštev zdravljenje z antiangiogenimi zdravili, imatinibom ali nizkodozno KT z metotreksatom (MTX) in vinka alkaloidi, poročajo pa tudi o učinkovitosti nirogacesta (gamma sekretazni zaviralec). Sorafenib, antiangiogeni TKI, je v randomizirani, dvojni slepi klinični raziskavi v primerjavi s placebom pokazal prepričljivo dobrobit v PFS, saj je bilo tveganje za napredovanje bolezni ali smrt ob zdravljenju s sorafenibom pomembno manjše kot pri placebu (HR 0.13), ORR je imelo 33 % bolnikov [140]. Pazopanib je bil v klinični raziskavi DESMOPAZ (pazopanib 800 mg/d) primerjan s kombinacijo metotreksata in vinblastina. V skupini s pazopanibom je bila 1-letni in 2-letni delež PFS 85.6 % oziroma 67.2 %, v skupini s KT je bil tako 1-letni kot 2-letni delež PFS 79 %. Pazopanib je dosegel 37 % ORR (in klinično dobrobit pri skoraj 96 % bolnikov) [141]. Sunitinib je v južnokorejski klinični raziskavi faze 2 v kontinuiranem odmerku 37.5 mg/d dosegel 26.3 % delni odgovor in 42.1 % stabilne bolezni, skupna stopnja nadzora bolezni (DCR) pa je bila 68.4 %. Dvoletna stopnja uspešnosti zdravljenja je bila 74.7 % [142]. Objavljeni so bili tudi vmesni rezultati klinične raziskave faze 2 sunitiniba v odmerku 50 mg/d v primerjavi s tamoksifonom in meloksikamom, kjer je imel sunitinib 75 % ORR in dvo-letni delež PFS 81 % [143]. Retrospektivna analiza kombinacije temozolamida in bevacicizuma je pokazala 79 % delni odgovor, s srednjim časom do odgovora 2.5 meseca, ocenjeno srednje PFS je bilo 9.7 meseca [99]. Imatinib je v večih kliničnih raziskavah faze 2 pokazal ORR med 6 in 20 % [144-147]. Nizkodozna KT s kombinacijo vinblastina in MTX vodi v 60 % ORR, z 80 % olajšanjem simptomov bolezni [148]. Niragacestat je v randomizirani klinični raziskavi faze 3 v primerjavi s placebom pomembno izboljšal PFS (HR 0.29), ORR (41 % proti 8 %; $P < 0.001$), prav tako je izboljšal bolečino in kakovost življenja, sopojava pa so bili večinoma nizke stopnje [84].

PRIPOROČILA:

- Pri asimptomatskih bolnikih s fibromatozo dezmoidnega tipa na ugodnih lokalizacijah je predlagano spremljanje.
- Odločitev glede morebitnega zdravljenja ob progresu in pri simptomatskih bolnikih je individualna in vezana na odločitev MDK. V poštev prihaja nadaljnje skrbno spremljanje, sistemsko zdravljenje ali lokalna terapija kot je ILP (ekstremitete), perkutana krioblacija (predvsem ekstraabdominalni tumorji), operacija in RT.

15. SPREMLJANJE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Smisel spremljanja je v zgodnjem odkrivanju lokalnega recidiva in/ali oddaljenih zasevkov. Optimalen program spremljanja še ni določen. Gradus, histološki tip, velikost in lokacija tumorja vplivajo na verjetnost in časovni interval, v katerem lahko pride do ponovitve bolezni. Pri bolnikih z visokim tveganjem se ponovitev običajno pojavi v 2–3 letih po zaključenem zdravljenju, medtem ko se pri bolnikih z nizkim tveganjem ponovitev navadno pojavi kasneje. Oddaljeni zasevki se najpogosteje pojavijo v pljuči.

Za odkrivanje morebitne lokalne ponovitve bolezni je na udih preiskava izbora MR s kontrastom po protokolu za mehkotkivne tumorje. Pri povrhnjih sarkomih v sklopu spremljanja lahko

opravimo tudi UZ preiskavo ali samo klinični pregled. Za odkrivanje morebitnih oddaljenih zasevkov je preiskava izbora CTks prsnega koša. Pri bolnikih z nizkim tveganjem za oddaljene zasevke lahko CT preiskavo nadomestimo z RTG sliko pljuč.

Pri bolnikih s tumorji z visokim tveganjem za ponovitev bolezni priporočamo spremljanje na 3-4 mesece prvi dve leti, nato na 6 mesecev do pet let po začetku zdravljenja, po petih letih pa enkrat letno.

Pri bolnikih s tumorji z nizkim tveganjem priporočamo spremljanje na 6 mesecev prvih pet let, nato enkrat letno [1].

Običajno ostanejo bolniki na spremljanju na OIL 10 let po zaključenem zdravljenju oziroma po klinični presoji.

PRIPOROČILA:

- Po zaključenem onkološkem zdravljenju je priporočeno spremljanje pri VM sarkomih prvi dve leti na 3-4 mesece, do petega leta na 6 mesecev, nato letno, običajno za dobo 10 let.
- Pri NM sarkomih je priporočeno spremljanje prvih pet let na 6 mesecev, nato letno, običajno za dobo 10 let.

16. KLINIČNA PREHRANA

Klinična prehrana je medicinska stroka, ki se ukvarja s preventivo, diagnostiko in obravnavo prehranskih in presnovnih stanj, ki so povezana z akutnimi in kroničnimi bolezenskimi in presnovnimi stanji, ter jih povzroča pomanjkanje ali presežek energije in/ali posameznih hranil.

16.1. DIAGNOZA PODHRANJENOSTI

Pogosto simptomi podhranjenosti vključujejo nenamerno izgubo telesne teže, utrujenost, šibkost, suho kožo in izpadanje las, težave

s koncentracijo, otekanje nog in trebuha ter pogoste okužbe. Podhranjenost predstavlja veliko breme tako za bolnike kot za zdravstveni tim, ki jih obravnava, zato je smiselno, da jo aktivno iščemo, ustrezno obravnavamo in preprečujemo. Ob diagnozi podhranjenosti je potrebna ustrezna obravnava z oblikovanjem strukturirane individualizirane prehranske strategije [149]. Le-to izvaja in spremlja multidisciplinarni tim, ki ga v ožjem pomenu sestavljajo zdravnik z znanji klinične prehrane, klinični dietetik in medicinska sestra, v širšem pa osnovni lečeči tim, fiziater, fizioterapevt, kineziolog in farmacevt.

Podhranjenost bolnikov je neodvisni napovedni dejavnik večje obolevnosti, podaljšane hospitalizacije, večjega števila ponovnih sprejemov, daljšega okrevanja, višjih stroškov zdravljenja in slabše kakovosti življenja.

16.2. ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE PODHRANJENOSTI

Ob diagnozi podhranjenosti, je potrebno terapevtsko ukrepanje. Prehranska obravnava je strukturirana klinična obravnava s poudarkom na vsebinah klinične prehrane (anamneza, status, fizične meritve in meritve telesne sestave, laboratorijski izvidi, slikovne preiskave), ki nato vodi v oblikovanje individualizirane prehranske strategije (Tabela 17). Namen prehranske obravnave ni oblikovanje jedilnika iz posameznih živil, pač pa edukacija in opolnomočenje obravnavanega s potrebnimi vsebinami, ki bodo vodile v trajno popravo prehranskega stanja in njegovo stabilizacijo.

Prehranska obravnava je dolgotrajen proces in je del treh vzporednih terapevtskih poti: specifične zdravstvene obravnave, prehranske obravnave in usmerjene telesne aktivnosti.

Spremljanje bolnikov nam omogoča preverjanje učinkovitosti ob prvi obravnavi uvedenih ukrepov, adherence k prehranski strategiji, morebitne razloge za zmanjšanje le-te in naslavljanje z rešitvami. Ob izboljševanju zdravstvenega stanja in morebitni povečani telesni aktivnosti je potrebna ponovna ocena hanilno-energetskih potreb, enako je potrebno tudi pri morebitnem poslabševanju kroničnega obolenja. V obeh primerih ustrezno prilagodimo prehranske ukrepe.

Tabela 17: Proces prehranske obravnave [149].

Presejanje prehranske ogroženosti • podhranjenost • prekaheksija • sarkopenija
Prehranski pregled • anamneza • klinični pregled • ocena vnosa energije in posameznih hranil, ravnesja tekočin in energijskih potreb • antropometrija • laboratorijske preiskave krvi • funkcionalna ocena (moč stiska roke, test vstajanja s stola, kratek test telesne zmogljivosti) • slikovne metode (DXA, CT, MR) • mikrobiološke preiskave
Načrt prehranskih ukrepov • določitev energijskih, prehranskih in tekočinskih ciljev • navodila in učenje bolnikov • določitev pristopa (peroralni, enteralni, parenteralni) za prehransko podporo/terapijo • načrt trajne prehranske podpore/terapije • načrt nadzora in spremljanja prehranske podpore/terapije • načrt odpusta v domačo oskrbo • učenje in usposabljanje za prehrano na domu
Prehranska oskrba • izvedba prehranske podpore in terapije
Spremljanje in ocena učinka prehranske podpore in terapije
Dokumentacija prehranske obravnave

DXA, dvoenergijska rentgenska absorbcimetrija

PRIPOROČILA:

- Optimizacija prehranskega stanja po načelih z dokazi podprte medicinske stroke klinične prehrane je podporna terapija bolnikov in bolnic s pridruženimi kroničnimi boleznimi in telesnimi stanji.
- Prehranska obravnava in terapija sta del multimodalne obravnave bolnikov s SMT. Na OIL obravnavo izvaja in vodi terapijo multidisciplinarni tim za klinično prehrano.

17. PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba je obravnava bolnikov z neozdravljivo boleznijo, ki vključuje podporo njihovim bližnjim, tako v času bolezni kot v procesu žalovanja po smrti bolnika. Začne se ob diagnozi neozdravljive bolezni. Njen glavni namen je izboljšati kakovost življenja bolnika in podpora njegovim svojcem ter drugim, ki so vključeni v zagotavljanje bolnikove oskrbe. To dosežemo z zgodnjim odkrivanjem in ustrezno obravnavo simptomov, tako telesnih, psiholoških, socialnih kot duhovnih. Poteka kjerkoli se nahaja bolnik, lahko v domačem okolju, v bolnici, domovih za starejše ali preko telefona, odvisno od regijske ureditve paliativne oskrbe po Sloveniji. Izvajajo jo zdravniki in medicinske sestre v sodelovanju s socialnimi delavci, psihologi, fizioterapevti, dietetiki, duhovnimi spremljevalci, prostovoljci in drugimi strokovnjaki, ki se vključujejo glede na individualne potrebe bolnika. Paliativna oskrba spoštuje življenje, ga ne skrajšuje in umetno ne podaljšuje. Tudi v paliativni oskrbi je potrebno napraviti načrt zdravljenja. Za paliativnega bolnika prihajajo v poštev vse možnosti zdravljenja, izbira pa se predvsem tiste, s katerimi lahko izboljšamo kakovost življenja. Številne raziskave so pokazale, da pravočasna vključitev paliativne oskrbe lahko tudi podaljša življenje [150].

Osnovno paliativno oskrbo potrebuje okoli 80 % vseh bolnikov z neozdravljivo boleznijo, ki jo za bolnike na domu izvajajo družinski zdravniki s patronažno sestro, v bolnišnici pa zdravnik specialist (onkolog ali drugi) skupaj z medicinsko sestro. Po potrebi se vključujejo tudi drugi strokovnjaki. V 20 % gre za bolnike s kompleksnimi potrebami, ki zahtevajo obravnavo s strani tima za specializirano paliativno oskrbo. Tim sestavljajo specialisti z dodatnimi znanji iz paliativne oskrbe, ključno vlogo pa ima koordinator za paliativno oskrbo, ki glede na bolnikove potrebe usklajuje aktivacijo posameznih členov paliativne mreže. Za oslabele bolnike je, odvisno od regijske ureditve, možen tudi obisk mobilnega paliativnega tima na domu.

Pogostost in intenzivnost simptomov se z napredovanjem bolezni spreminjata, zato je pomemben natančen in strukturiran pristop pri prepoznavanju, ocenjevanju in obvladovanju simptomov. Za vsak moteč simptom je treba opredeliti cilj obravnave in ob tem ločiti simptome z reverzibilnimi in ireverzibilnimi vzroki. Ob reverzibilnih simptomih vzročno ukrepamo, ob ireverzibilnih vzrokih pa simptome lajšamo z medikamentoznimi in ne-medikamentoznimi ukrepi. V proces odločanja o načinih zdravljenja je treba vključiti bolnika in njegove bližnje, obravnavo pa prilagajamo bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Pogovor mora biti jasen in odkrit, zlasti kadar gre za potencialno reverzibilne vzroke, ob morebitno uspešnih, a invazivnih ukrepih, ki lahko tako ali drugače vplivajo na kakovost življenja. Komunikacija je osredotočena na bolnika, njegove vrednote in želje in je ključna pri zagotavljanju dostojanstva posameznika [151].

Bolniki imajo v napredovali fazi bolezni številne simptome. Njihova izraženost in intenzivnost je odvisna od vrste raka, razširjenosti bolezni, vrste zdravljenja in tudi značilnosti bolnika (starost, spol, pridružene bolezni). Najpogostejši simptomi so: utrujenost (74 %), bolečina (71 %), pomanjkanje energije (69 %), šibkost (60 %), izguba apetita (53 %), napetost (48 %), izguba telesne teže (46 %), suha usta (40 %), nespečnost (36 %), težko dihanje (35 %) in drugi. Pravočasno prepoznavanje simptoma in pravilno ukrepanje sta bistvenega pomena, zato je pomemben del

paliativne oskrbe namenjen ozaveščanju bolnikov in bližnjih na pozornost pojava različnih simptomov ter ravnanja ob njihovem pojavu.

Z napredovanjem bolezni in slabšanjem bolnikovega stanja, paliativna oskrba postopoma preide v obdobje oskrbe umirajočega. Prepoznavanje tega obdobja je izredno pomembno, ker se nekateri ukrepi in postopki spremenijo. V tem obdobju je v ospredju zagotavljanje udobja bolnika, ki ga zato po nepotrebnem ne prevažamo oziroma premeščamo iz enega okolja v drugega in ne opravljamo invazivnih diagnostičnih in/ali terapevtskih postopkov, saj bi s tem le negativno vplivali na kakovost življenja. Cilj obravnave je zmanjševanje trpljenja, zagotavljanje bolnikovega dostojanstva ter sočasna podpora bližnjim. To obdobje traja od nekaj dni do dveh tednov, ko pride do ireverzibilne okvare organov, kar vodi v smrt.

Zadnje obdobje je žalovanje, ki ga večinoma razumemo kot obdobje po smrti, a proces žalovanja se lahko prične že prej. Zato je pomembno prepoznati tudi različne potrebe žalujočih v različnih obdobjih in jih po potrebi, v primerih kompleksnega žalovanja, pravočasno usmeriti k ustreznim strokovnjakom za dodatno podporo.

PRIPOROČILA:

- Bolnika z neozdravljivo boleznijo je potrebno vključiti v zgodnjo paliativno oskrbo.
- Paliativno oskrbo na domu izvaja družinski zdravnik s patronažno sestro, v bolnišnici pa zdravnik specialist in medicinska sestra. Po potrebi se vključi tim za specializirano paliativno oskrbo.

PRILOGE

PRILOGA 1: Standardiziran histološki izvid za sarkome mehkih tkiv [9]

Lokacija tumorja

- Navedi lokacijo (v primeru, da je znana)
- Neznana lokacija

Način odvzema vzorca

- Intralezijska resekcija
- Marginalna resekcija
- Široka resekcija
- Radikalna resekcija
- Amputacija
- Drugo

Predoperativna terapija

- Ni podatka o predoperativni terapiji
- Brez predoperativne terapije
- Stanje po predoperativni kemoterapiji (KT)
- Stanje po predoperativni radioterapiji (RT)
- Stanje po izolirani perfuziji ekstremitete (ILP)
- Drugo

Histološki tip tumorja (WHO klasifikacija tumorjev mehkih tkiv)

Histološki gradus (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer – FNCLCC; ne določamo ga pri tumorjih po predoperativni terapiji)

- Gradus 1
- Gradus 2
- Gradus 3
- tumorska diferenciacija ...
- število mitoz ...
- tumorska nekroza ...

Histološki tip sarkoma, pri katerem gradiranje nima prognostičnega pomena

Gradusa ni možno določiti

Odgovor na predoperativno terapijo (samo za tumorje po predoperativni terapiji)

- Ni odgovora na predoperativno terapijo
- Ni rezidualnega vitalnega tumorja
- Delež vitalnega tumorja ... %
- Delež tumorske nekroze ... %
- Delež reaktivnih sprememb (fibroze, hialinoze) ... %
- Delež diferenciranih tumorskih celic ... %
- Ocena odgovora na predoperativno terapijo ni možna

Velikost tumorja

- Tumor meri ... cm (največji premer)
- Velikosti tumorja ni možno določiti

Mesto rasti tumorja

- Tumor raste v povrhnjih mehkih tkivih
 - V dermisu
- V podkožnem maščevju, brez vraščanja v mišično fascijo
- Tumor raste v globokih mehkih tkivih
 - V področju fascije
 - Pod fascijo
 - V skeletni mišici
 - V mediastinumu
 - V retroperitoneju
 - V trebušni votlini
 - V področju glave in vratu
 - Drugo
- Mesta rasti tumorja ni možno določiti

Vaskularna invazija

- Ni vaskularne invazije
- Prisotna je vaskularna invazija
- Prisotna je sarkomska limfangioza
- Prisotna je suspektna vaskularna invazija
- Tumor direktno vrašča v steno večje žile

Kirurški robovi

- Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani (navedi najbližji rob in oddaljenost od njega ter vse ostale, ki so < 2 cm)
- Prisotno je mikroskopsko vraščanje v ... kirurški rob (R1)
- Prisotno je makroskopsko vraščanje v ... kirurški rob (R2)
- Ocena kirurških robov ni možna

Status bezgavk

- V vzorcu ni tkiva bezgavk
- Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)

Dodatne patološke spremembe v tkivu

- Neoplastične
- Ne-neoplastične
- Drugo

Dodatne preiskave (po presoji)

- Imunohistokemične
- Citogenetske
- Molekularne

Patološka klasifikacija (pTNM)

PRILOGA 2: Genetski sindromi, povezani z lezijami mehkih tkiv in kosti [7]

Nekatere tumorske in netumorske lezije mehkih tkiv in kosti so lahko povezane z različnimi genetskimi sindromi. Na to moramo pomisliti pri otrocih, mlajših bolnikih, bolnikih z več (sinhronimi ali metahronimi) malignimi tumorji, bolnikih, v katerih družinah so maligne bolezni pogostejše, pri nekaterih vrstah sarkomov in pri določenih histoloških značilnostih nekaterih sarkomov. Genetski sindromi so lahko posledica podedovanih sprememb v dednem zapisu, "de novo" sprememb ali postzigotnega somatskega mozaicizma. V sklopu nekaterih sindromov bolnika bolj ogrožajo drugi tumorji ali morebitne malformacije kot tumorji mehkih tkiv ali kosti, njihova povezava s temi tumorji pa je včasih pomembna za prepoznavanje sindroma. Potrditev genetske etiologije je pomembna tako za načrtovanje zdravljenja in nadaljnje obravnave bolnika (npr. izogibanje RT v nekaterih primerih), kot za genetsko svetovanje. Raziskave dednih sindromov so zelo veliko pripomogle tudi k razumevanju nastanka sporadičnih tumorjev. V tabeli 18 navajamo nekaj najpomembnejših sindromov/predispozicij.

Tabela 18: Sindromi, povezani z lezijami mehkih tkiv in kosti [12].

Gen	Lokus	Sindrom	Način dedovanja*	Lezije mehkih tkiv in kosti, povezane s sindromom
AKT1	14q32	Sindrom Proteus	Sporadičen sindrom	Lipomi
APC	5q21	Družinska adenomatozna polipoza tip 1 (vključuje sy Gardner)	AD	Kraniofacialni osteomi, fibromatoza dezmoidnega tipa, Gardnerjev fibrom
Kompleks genov	11p15	Sindrom Beckwith - Wiedemann	Sporadičen sindrom/AD	Embrionalni rabdmiosarkom, miksom, fibromi, hamartomi
DICER1	14q32	Sindrom DICER1	AD	Embrionalni rabdmiosarkom, anaplastični sarkom ledvic?
FH	1q42	S FH povezana predispozicija za razvoj tumorjev	AD	Leiomiomi kože in uterusa, GISTi
EXT1		Hereditarni multipli osteohondromi tipa 1	AD	Osteohondromi, hondrosarkomi
EXT2		Hereditarni multipli osteohondromi tipa 2	AD	Osteohondromi, hondrosarkomi
GNAS	20q13	Pseudohipoparatiroidizem tipa 1A	AD	Kutani osteomi
		Sindrom McCune - Albright (vključuje sindrom Mazabraud)	Sporadičen sindrom	Polioestotska fibrozna displazija, osteosarkomi, intramuskularni miksom
		Progresivna kostna heteroplazija	AD	Kutani osteomi
		Pseudohipoparatiroidizem	AD	Kutani osteomi
HRAS	11p15	Sindrom Costello	AD	Rabdmiosarkomi
IDH1	2q34	Enhondromatoza (Ollierjeva bolezen, sindrom Maffucci)	Sporadičen sindrom	Enhondromi, hondrosarkomi (Sy Maffucci: hemangiomi, angiosarkomi)
IDH2	15q26	Enhondromatoza (Ollierjeva bolezen, sindrom Maffucci)	Sporadičen sindrom	Enhondromi, hondrosarkomi (Sy Maffucci: hemangiomi, angiosarkomi)
KIT	4q12	GIST, družinsko pogojeni	AD	GISTi
NBN	8q21	Nijmegen breakage syndrome	AR	Rabdmiosarkomi
NF1	17q11	Nevrofibromatoza tipa 1	AD	Nevrofibromi, maligni tumorji ovojnice perifernega živca, GISTi, gigantocelularni tumorji majhnih kosti (centralni), rabdmiosarkomi, glomusni tumorji
NF2	22q12	Nevrofibromatoza tipa 2	AD	Švanomi
PDGFRA	4q12	GIST, družinsko pogojeni	AD	GISTi
PMS2 (tudi MSH6 , MLH1 , MSH2)	7p22.1 2p16.3 3p22.2 2p21-p16.3	Konstitutivna okvara sistema za popravljanje neujemanja baznih parov (CMMRD)	AR	Rabdmiosarkomi
POT1	7q31.33	S POT1 povezana predispozicija za razvoj tumorjev	AD	Angiosarkomi
PRKAR1A	17q24	Carneyjev kompleks, tip 1	AD	Osteohondromiksom, miksom srca in drugih organov, melanocitni švanomi
PTEN	10q23	Sindrom s PTEN povezanih hamartomov (PHTS)	AD	Lipomi, hemangiomi
RB1	13q14	Retinoblastom	AD	Osteosarkomi, mehkotkivni sarkomi
SDHB	1p36	Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)	AD	Paragangliomi, GISTi
SDHC	1q21	Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)	AD	Paragangliomi, GISTi
SDHD	11q23	Paragangliom, GIST (sindrom Carney - Stratakis)	AD	Paragangliomi, GISTi
SMARCA4	19p13	Predispozicijski sindrom za rabdoidni tumor, tip 2	AD	Rabdoidni tumorji
SMARCB1	22q11	Predispozicijski sindrom za rabdoidni tumor, tip 1	AD	Rabdoidni tumorji
		Švanomatoza		Švanomi
SQSTM1 (tudi TNFRSF11A , TNFRSF11B , ZNF687)	5q35 18q21 8q24 1q21	Pagetova bolezen kosti	AD AD AR AD	Osteosarkomi
TP53	17p13	Sindrom Li - Fraumeni 1	AD	Osteosarkomi, rabdmiosarkomi in drugi sarkomi mehkih tkiv
TSC1	9q34	Tuberozna skleroza 1	AD	Fibromi, rabdmiomi srca, angiomiolipomi, hordomi
TSC2	16p13	Tuberozna skleroza 2	AR	Fibromi, rabdmiomi srca, angiomiolipomi, hordomi, PEComi
VHL	3p25-26	Sindrom von Hippel - Lindau	AD	Hemangioblastomi
WRN	8p12	Sindrom Werner	AD	Sarkomi kosti in mehkih tkiv

*AD, avtosomno dominantno dedovanje; AR, avtosomno recesivno dedovanje.

LITERATURA

- Gronchi, A.; Miah, A.B.; Dei Tos, A.P.; Abecassis, N.; Bajpai, J.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Blay, J.Y.; Bolle, S.; et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021, 32, 1348–1365, doi:10.1016/j.annonc.2021.07.006.
- Andritsch, E.; Beishon, M.; Bielack, S.; Bonvalot, S.; Casali, P.; Crul, M.; Delgado Bolton, R.; Donati, D.M.; Douis, H.; Haas, R.; et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017, 110, 94–105, doi:10.1016/j.critrevonc.2016.12.002.
- Hayes, A.J.; Nixon, I.F.; Strauss, D.C.; Seddon, B.M.; Desai, A.; Benson, C.; Judson, I.R.; Dangoor, A. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *British Journal of Cancer* 2025, 132, 11–31, doi:10.1038/s41416-024-02674-y.
- Kasper, B.; Casali, P.G.; Drove, N.; Dumont, S.; Eriksson, M.; Gronchi, A.; Lecoite, E.; Valverde Morales, C.; Wilson, R.; Boldon, S.; et al. The sarcoma policy checklist: Focusing policy efforts on sarcoma. *Annals of Oncology* 2017, 28, v527–v528, doi:10.1093/annonc/mdx387.020.
- Bračko, M. Sarkomi. 2011.
- Zadnik, V.; Primic Zakelj, M.; Lokar, K.; Jarm, K.; Ivanus, U.; Zagar, T. Cancer burden in slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017, 51, 47–55, doi:10.1515/raon-2017-0008.
- Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition; Board, W.C.o.T.E., Ed.; IARC Publications: 2020; Volume 3.
- Coindre, J.M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006, 130, 1448–1453, doi:10.5858/2006-130-1448-gostsr.
- ICCR. International Collaboration on Cancer Reporting. Available online: (accessed on 21.4.2025).
- Frebourg, T.; Bajalica Lagercrantz, S.; Oliveira, C.; Magenheimer, R.; Evans, D.G.; Hoogerbrugge, N.; Ligtenberg, M.; Kets, M.; Oostenbrink, R.; Sijmons, R.; et al. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *European Journal of Human Genetics* 2020, 28, 1379–1386, doi:10.1038/s41431-020-0638-4.
- Kuzbari, Z.; Bandlamudi, C.; Loveday, C.; Garrett, A.; Mehine, M.; George, A.; Hanson, H.; Snape, K.; Kulkarni, A.; Allen, S.; et al. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Ann Oncol* 2023, 34, 215–227, doi:10.1016/j.annonc.2022.12.003.
- Connolly, E.A.; Boye, K.; Bonvalot, S.; Kratz, C.P.; Leithner, A.; Malkin, D.; Messiou, C.; Miah, A.B.; Pantziarka, P.; Timmermann, B.; et al. Genetic predisposition in sarcomas: clinical implications and management. *eClinicalMedicine* 2025, 83, doi:10.1016/j.eclinm.2025.103203.
- Messiou, C.; Moskovic, E.; Vanel, D.; Morosi, C.; Benchimol, R.; Strauss, D.; Miah, A.; Douis, H.; van Houdt, W.; Bonvalot, S. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *Eur J Surg Oncol* 2017, 43, 1191–1198, doi:10.1016/j.ejso.2016.10.032.
- Ioannidis, J.P.; Lau, J. 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2003, 44, 717–724.
- Kubo, T.; Furuta, T.; Johan, M.P.; Ochi, M. Prognostic significance of (18)F-FDG PET at diagnosis in patients with soft tissue sarcoma and bone sarcoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016, 58, 104–111, doi:10.1016/j.ejca.2016.02.007.
- Wilkinson, M.J.; Martin, J.L.; Khan, A.A.; Hayes, A.J.; Thomas, J.M.; Strauss, D.C. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol* 2015, 22, 853–858, doi:10.1245/s10434-014-4059-x.
- Amin, M.B.; Edge, S.B.; Green, F.L.; Byrd, D.R.; Brookland, R.K.; Washington, M.K.; Gershenwald, J.E.; Compton, C.C.; Hess, K.R.; Sullivan, D.C.; et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017, doi:10.1007/978-3-319-40618-3.
- Improving outcomes for people with sarcoma. Guidance development group.; National Institute for Health and Clinical Excellence: 2006; p. 142.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2025. Available online: (accessed on 16.10.2025).
- ASCO Guidelines Committee. Management of Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol* 2022, 40, 432–449.
- Salerno, K.E. Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Indications, Timing, Benefits, and Consequences. *Surg Clin North Am* 2022, 102, 567–582, doi:10.1016/j.suc.2022.04.001.
- Salerno, K.E.; Alektiar, K.M.; Baldini, E.H.; Bedi, M.; Bishop, A.J.; Bradfield, L.; Chung, P.; DeLaney, T.F.; Folpe, A.; Kane, J.M.; et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2021, 11, 339–351, doi:10.1016/j.prr.2021.04.005.
- Joyce, R.; Herlihy, E.; Lavan, N.; Gillham, C. Hypofractionated Preoperative Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2025, 121, 13–27, doi:10.1016/j.ijrobp.2024.07.2151.
- Lansu, J.; Bovée, J.; Braam, P.; van Boven, H.; Flucke, U.; Bonenkamp, J.J.; Miah, A.B.; Zaidi, S.H.; Thway, K.; Bruland, Ø, S.; et al. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2021, 7, e205865, doi:10.1001/jamaoncol.2020.5865.
- O’Sullivan, B.; Davis, A.M.; Turcotte, R.; Bell, R.; Catton, C.; Chabot, P.; Wunder, J.; Kandel, R.; Goddard, K.; Sadura, A.; et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002, 359, 2235–2241, doi:10.1016/s0140-6736(02)09292-9.
- ASTRO Guidelines Panel. Indications for radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma. *Pract Radiat Oncol* 2020.
- Biau, D.J.; Ferguson, P.C.; Chung, P.; Griffin, A.M.; Catton, C.N.; O’Sullivan, B.; Wunder, J. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma. *Cancer* 2012, 118, 5867–5877, doi:10.1002/cncr.27639.
- Tepper, J.E.; Suit, H.D. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1985, 56, 475–479, doi:https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850801)56:3<475::AID-CNCR2820560311>3.0.CO;2-S.

29. Salgado, R.; Van Marck, E. Soft Tissue Tumours: the Surgical Pathologist's Perspective. In *Imaging of Soft Tissue Tumors*, De Schepper, A.M., Vanhoenacker, F., Gielen, J., Parizel, P.M., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2006; pp. 107-116.
30. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *The Lancet* 1997, 350, 1647-1654, doi:10.1016/S0140-6736(97)08165-8.
31. Pervaiz, N.; Colterjohn, N.; Farrokhyar, F.; Tozer, R.; Figueredo, A.; Ghert, M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008, 113, 573-581, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.23592.
32. Sarcoma Meta-analysis Collaboration - see acknowledgement section for list of, a. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, doi:10.1002/14651858.CD001419.
33. Frustaci, S.; Gherlinzoni, F.; De Paoli, A.; Bonetti, M.; Azzarelli, A.; Comandone, A.; Olmi, P.; Buonadonna, A.; Pignatti, G.; Barbieri, E.; et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *Journal of Clinical Oncology* 19, 1238-1247, doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1238.
34. Woll, P.J.; Reichardt, P.; Le Cesne, A.; Bonvalot, S.; Azzarelli, A.; Hoekstra, H.J.; Leahy, M.; Van Coevorden, F.; Verweij, J.; Hogendoorn, P.C.W.; et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012, 13, 1045-1054, doi:10.1016/S1470-2045(12)70346-7.
35. Callegaro, D.; Miceli, R.; Bonvalot, S.; Ferguson, P.; Strauss, D.C.; Levy, A.; Griffin, A.; Hayes, A.J.; Stacchiotti, S.; Pechoux, C.L.; 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. *The Lancet Oncology* 2016, 17, 671-680, doi:10.1016/S1470-2045(16)00010-3.
36. Pasquali, S.; Pizzamiglio, S.; Touati, N.; Litiere, S.; Marreaud, S.; Kasper, B.; Gelderblom, H.; Stacchiotti, S.; Judson, I.; Dei Tos, A.P.; 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. *European Journal of Cancer* 2019, 109, 51-60, doi:10.1016/j.ejca.2018.12.009.
37. Pasquali, S.; Palmerini, E.; Quagliuolo, V.; Martin-Broto, J.; Lopez-Pousa, A.; Grignani, G.; Brunello, A.; Blay, J.-Y.; Tendero, O.; Diaz-Beveridge, R.; et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-STSS 1001 randomized trial. *Cancer* 2022, 128, 85-93, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.33895.
38. Palassini, E.; Ferrari, S.; Verderio, P.; De Paoli, A.; Martin Broto, J.; Quagliuolo, V.; Comandone, A.; Sangalli, C.; Palmerini, E.; Lopez-Pousa, A.; et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *Journal of Clinical Oncology* 2015, 33, 3628-3634, doi:10.1200/JCO.2015.62.9394.
39. Blay, J.Y.; van Glabbeke, M.; Verweij, J.; van Oosterom, A.T.; Le Cesne, A.; Oosterhuis, J.W.; Judson, I.; Nielsen, O.S. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003, 39, 64-69, doi:10.1016/s0959-8049(02)00480-x.
40. Van Glabbeke, M.; van Oosterom, A.T.; Oosterhuis, J.W.; Mouridsen, H.; Crowther, D.; Somers, R.; Verweij, J.; Santoro, A.; Buesa, J.; Tursz, T. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999, 17, 150-157, doi:10.1200/jco.1999.17.1.150.
41. Judson, I.; Verweij, J.; Gelderblom, H.; Hartmann, J.T.; Schöffski, P.; Blay, J.Y.; Kerst, J.M.; Sufliarsky, J.; Whelan, J.; Hohenberger, P.; et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014, 15, 415-423, doi:10.1016/s1470-2045(14)70063-4.
42. Harris, S.J.; Maruzzo, M.; Thway, K.; Al-Muderis, O.; Jones, R.L.; Miah, A.; Benson, C.; Judson, I.R. Metastatic soft tissue sarcoma, an analysis of systemic therapy and impact on survival. *Journal of Clinical Oncology* 33, 10545-10545, doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.10545.
43. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Soft Tissue including Heart Cancer*. Available online: (accessed on 2025).
44. Grünwald, V.; Litière, S.; Young, R.; Messiou, C.; Lia, M.; Wardelmann, E.; van der Graaf, W.; Gronchi, A.; Judson, I. Absence of progression, not extent of tumour shrinkage, defines prognosis in soft-tissue sarcoma - An analysis of the EORTC 62012 study of the EORTC STBSG. *Eur J Cancer* 2016, 64, 44-51, doi:10.1016/j.ejca.2016.05.023.
45. Le Cesne, A.; Van Glabbeke, M.; Verweij, J.; Casali, P.G.; Findlay, M.; Reichardt, P.; Issels, R.; Judson, I.; Schoffski, P.; Leyvraz, S.; et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol* 2009, 27, 3969-3974, doi:10.1200/jco.2008.21.3330.
46. Radaelli, S.; Stacchiotti, S.; Casali, P.G.; Gronchi, A. Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014, 14, 689-704, doi:10.1586/14737140.2014.885840.
47. Noujaim, J.; Thway, K.; Sheri, A.; Keller, C.; Jones, R.L. Histology-Driven Therapy: The Importance of Diagnostic Accuracy in Guiding Systemic Therapy of Soft Tissue Tumors. *Int J Surg Pathol* 2016, 24, 5-15, doi:10.1177/1066896915606971.

48. Linch, M.; Miah, A.B.; Thway, K.; Judson, I.R.; Benson, C. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma-gold standard and novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2014, 11, 187-202, doi:10.1038/nrclinonc.2014.26.
49. Newton, C.; Ingram, B. Ambulatory chemotherapy for teenagers and young adults. *British Journal of Nursing* 2014, 23, S36-S42, doi:10.12968/bjon.2014.23.Sup2.S36.
50. D'Ambrosio, L.; Touati, N.; Blay, J.Y.; Grignani, G.; Flippot, R.; Czarnecka, A.M.; Piperno-Neumann, S.; Martin-Broto, J.; Sanfilippo, R.; Katz, D.; et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer* 2020, 126, 2637-2647, doi:10.1002/cncr.32795.
51. Pautier, P.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Chevreau, C.M.; Penel, N.; Firmin, N.; Rouquette, P.B.; Bertucci, F.; Le Brun-Ly, V.; Ray-Coquard, I.L.; et al. 19130 A randomised, multicenter phase-III study comparing doxorubicin (dox) alone versus dox with trabectedin (trab) followed by trab in non-progressive patients (pts) as first-line therapy, in pts with metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS): Final results of the LMS-04 study. *Annals of Oncology* 2023, 34, S1030, doi:10.1016/j.annonc.2023.09.1142.
52. Pautier, P.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Chevreau, C.; Penel, N.; Firmin, N.; Boudou-Rouquette, P.; Bertucci, F.; Lebrun-Ly, V.; Ray-Coquard, I.; et al. Doxorubicin-Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. *New England Journal of Medicine* 2024, 391, 789-799, doi:10.1056/NEJMoa2403394.
53. Pautier, P.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Chevreau, C.; Penel, N.; Firmin, N.; Boudou-Rouquette, P.; Bertucci, F.; Balleyguier, C.; Lebrun-Ly, V.; et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022, 23, 1044-1054, doi:10.1016/s1470-2045(22)00380-1.
54. van Oosterom, A.T.; Mouridsen, H.T.; Nielsen, O.S.; Dombernowsky, P.; Krzemieniecki, K.; Judson, I.; Svancarova, L.; Spooner, D.; Hermans, C.; Van Glabbeke, M.; et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 2002, 38, 2397-2406, doi:10.1016/s0959-8049(02)00491-4.
55. Palumbo, R.; Palmeri, S.; Antimi, M.; Gatti, C.; Raffo, P.; Villani, G.; Toma, S. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1997, 8, 1159-1162, doi:10.1023/a:1008279426654.
56. Buesa, J.M.; López-Pousa, A.; Martín, J.; Antón, A.; García del Muro, J.; Bellmunt, J.; Arranz, F.; Valentí, V.; Escudero, P.; Menéndez, D.; et al. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* 1998, 9, 871-876, doi:10.1023/a:1008474802882.
57. Sleijfer, S.; Ouali, M.; van Glabbeke, M.; Krarup-Hansen, A.; Rodenhuis, S.; Le Cesne, A.; Hogendoorn, P.C.; Verweij, J.; Blay, J.Y. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010, 46, 72-83, doi:10.1016/j.ejca.2009.09.022.
58. Leu, K.M.; Ostruszka, L.J.; Shewach, D.; Zalupski, M.; Sondak, V.; Biermann, J.S.; Lee, J.S.; Couwlier, C.; Palazzolo, K.; Baker, L.H. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004, 22, 1706-1712, doi:10.1200/jco.2004.08.043.
59. Maki, R.G.; Wathen, J.K.; Patel, S.R.; Priebe, D.A.; Okuno, S.H.; Samuels, B.; Fanucchi, M.; Harmon, D.C.; Schuetze, S.M.; Reinke, D.; 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, 2755-2763, doi:10.1200/jco.2006.10.4117.
60. Seddon, B.; Strauss, S.J.; Whelan, J.; Leahy, M.; Woll, P.J.; Cowie, F.; Rothermundt, C.; Wood, Z.; Benson, C.; Ali, N.; et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017, 18, 1397-1410, doi:10.1016/S1470-2045(17)30622-8.
61. García-Del-Muro, X.; López-Pousa, A.; Maurel, J.; Martín, J.; Martínez-Trufero, J.; Casado, A.; Gómez-España, A.; Fra, J.; Cruz, J.; Poveda, A.; et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011, 29, 2528-2533, doi:10.1200/jco.2010.33.6107.
62. Stacchiotti, S.; Tortoreto, M.; Bozzi, F.; Tamborini, E.; Morosi, C.; Messina, A.; Libertini, M.; Palassini, E.; Cominetti, D.; Negri, T.; et al. Dacarbazine in solitary fibrous tumor: a case series analysis and preclinical evidence vis-a-vis temozolomide and antiangiogenics. *Clin Cancer Res* 2013, 19, 5192-5201, doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-0776.
63. Demetri, G.D.; Chawla, S.P.; von Mehren, M.; Ritch, P.; Baker, L.H.; Blay, J.Y.; Hande, K.R.; Keohan, M.L.; Samuels, B.L.; Schuetze, S.; et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009, 27, 4188-4196, doi:10.1200/jco.2008.21.0088.
64. Demetri, G.D.; von Mehren, M.; Jones, R.L.; Hensley, M.L.; Schuetze, S.M.; Staddon, A.; Milhem, M.; Elias, A.; Ganjoo, K.; Tawbi, H.; et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016, 34, 786-793, doi:10.1200/jco.2015.62.4734.

65. De Sanctis, R.; Marrari, A.; Marchetti, S.; Mussi, C.; Balzarini, L.; Lutman, F.R.; Daolio, P.; Bastoni, S.; Bertuzzi, A.F.; Quagliuolo, V.; et al. Efficacy of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: beyond lipo- and leiomyosarcoma. *Drug Des Devel Ther* 2015, 9, 5785-5791, doi:10.2147/dddt.s92395.
66. Kawai, A.; Araki, N.; Sugiura, H.; Ueda, T.; Yonemoto, T.; Takahashi, M.; Morioka, H.; Hiraga, H.; Hiruma, T.; Kunisada, T.; et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015, 16, 406-416, doi:10.1016/s1470-2045(15)70098-7.
67. Skubitz, K.M.; Haddad, P.A. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer* 2005, 104, 361-366, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.21140.
68. Barrett-Lee, P.J.; Dixon, J.M.; Farrell, C.; Jones, A.; Leonard, R.; Murray, N.; Palmieri, C.; Plummer, C.J.; Stanley, A.; Verrill, M.W. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol* 2009, 20, 816-827, doi:10.1093/annonc/mdn728.
69. Constantinidou, A.; Jones, R.L.; Scurr, M.; Al-Muderis, O.; Judson, I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer* 2009, 45, 2930-2934, doi:10.1016/j.ejca.2009.08.016.
70. Fortino, S.; Santoro, M.; Iuliano, E.; Luci, M.; Perricelli, A.; Pomillo, A. Treatment of Kaposi's Sarcoma (KS) with nab-paclitaxel. *Annals of Oncology* 2016, 27, iv124, doi:10.1093/annonc/mdw345.63.
71. Schlemmer, M.; Reichardt, P.; Verweij, J.; Hartmann, J.T.; Judson, I.; Thyss, A.; Hogendoorn, P.C.; Marreaud, S.; Van Glabbeke, M.; Blay, J.Y. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008, 44, 2433-2436, doi:10.1016/j.ejca.2008.07.037.
72. Mir, O.; Domont, J.; Cioffi, A.; Bonvalot, S.; Boulet, B.; Le Pechoux, C.; Terrier, P.; Spielmann, M.; Le Cesne, A. Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2011, 47, 515-519, doi:10.1016/j.ejca.2010.11.025.
73. Schöffski, P.; Chawla, S.; Maki, R.G.; Italiano, A.; Gelderblom, H.; Choy, E.; Grignani, G.; Camargo, V.; Bauer, S.; Rha, S.Y.; et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 2016, 387, 1629-1637, doi:10.1016/S0140-6736(15)01283-0.
74. Demetri, G.D.; Schöffski, P.; Grignani, G.; Blay, J.-Y.; Maki, R.G.; Van Tine, B.A.; Alcindor, T.; Jones, R.L.; D'Adamo, D.R.; Guo, M.; et al. Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35, 3433-3439, doi:10.1200/JCO.2016.71.6605.
75. Phillips, E.; Jones, R.L.; Huang, P.; Digkila, A. Efficacy of Eribulin in Soft Tissue Sarcomas. *Front Pharmacol* 2022, 13, 869754, doi:10.3389/fphar.2022.869754.
76. van der Graaf, W.T.; Blay, J.Y.; Chawla, S.P.; Kim, D.W.; Bui-Nguyen, B.; Casali, P.G.; Schöffski, P.; Aglietta, M.; Staddon, A.P.; Beppu, Y.; et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012, 379, 1879-1886, doi:10.1016/s0140-6736(12)60651-5.
77. Frezza, A.M.; Benson, C.; Judson, I.R.; Litiere, S.; Marreaud, S.; Sleijfer, S.; Blay, J.-Y.; Dewji, R.; Fisher, C.; van der Graaf, W.; et al. Pazopanib in advanced desmoplastic small round cell tumours: a multi-institutional experience. *Clinical Sarcoma Research* 2014, 4, 7, doi:10.1186/2045-3329-4-7.
78. Maruzzo, M.; Martin-Liberal, J.; Messiou, C.; Miah, A.; Thway, K.; Alvarado, R.; Judson, I.; Benson, C. Pazopanib as first line treatment for solitary fibrous tumours: the Royal Marsden Hospital experience. *Clinical Sarcoma Research* 2015, 5, 5, doi:10.1186/s13569-015-0022-2.
79. Martin-Liberal, J.; Benson, C.; McCarty, H.; Thway, K.; Messiou, C.; Judson, I. Pazopanib is an active treatment in desmoid tumour/aggressive fibromatosis. *Clinical Sarcoma Research* 2013, 3, 13, doi:10.1186/2045-3329-3-13.
80. Rutkowski, P.; Klimczak, A.; Ługowska, I.; Jagielska, B.; Wągródzki, M.; Dębiec-Rychter, M.; Pieńkowska-Grela, B.; Switaj, T. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate - The impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol* 2017, 43, 1134-1141, doi:10.1016/j.ejso.2017.03.011.
81. Rutkowski, P.; Dębiec-Rychter, M.; Nowecki, Z.; Michej, W.; Symonides, M.; Ptaszynski, K.; Ruka, W. Treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate with or without surgical resection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 264-270, doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03774.x.
82. Cassier, P.A.; Gelderblom, H.; Stacchiotti, S.; Thomas, D.; Maki, R.G.; Kroep, J.R.; van der Graaf, W.T.; Italiano, A.; Seddon, B.; Dômont, J.; et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer* 2012, 118, 1649-1655, doi:10.1002/cncr.26409.
83. Demetri, G.D.; Antonescu, C.R.; Bjerkehagen, B.; Bovée, J.; Boye, K.; Chacón, M.; Dei Tos, A.P.; Desai, J.; Fletcher, J.A.; Gelderblom, H.; et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020, 31, 1506-1517, doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2232.
84. Gounder, M.; Schöffski, P.; Jones, R.L.; Agulnik, M.; Cote, G.M.; Villalobos, V.M.; Attia, S.; Chugh, R.; Chen, T.W.-W.; Jahan, T.; et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *The Lancet Oncology* 2020, 21, 1423-1432, doi:10.1016/S1470-2045(20)30451-4.
85. Chen, A.P.; Sharon, E.; O'Sullivan-Coyne, G.; Moore, N.; Foster, J.C.; Hu, J.S.; Van Tine, B.A.; Conley, A.P.; Read, W.L.; Riedel, R.F.; et al. Atezolizumab for Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. *N Engl J Med* 2023, 389, 911-921, doi:10.1056/NEJMoa2303383.

86. Painter, C.A.; Jain, E.; Tomson, B.N.; Dunphy, M.; Stoddard, R.E.; Thomas, B.S.; Damon, A.L.; Shah, S.; Kim, D.; Gómez Tejeda Zañudo, J.; et al. The Angiosarcoma Project: enabling genomic and clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research. *Nat Med* 2020, 26, 181-187, doi:10.1038/s41591-019-0749-z.
87. Martín-Broto, J.; Moura, D.S.; Van Tine, B.A. Facts and Hopes in Immunotherapy of Soft-Tissue Sarcomas. *Clin Cancer Res* 2020, 26, 5801-5808, doi:10.1158/1078-0432.ccr-19-3335.
88. Helbig, D.; Klein, S. Immune checkpoint inhibitors for unresectable or metastatic pleomorphic dermal sarcomas. *Front Oncol* 2022, 12, 975342, doi:10.3389/fonc.2022.975342.
89. Maio, M.; Ascierto, P.A.; Manzyuk, L.; Motola-Kuba, D.; Penel, N.; Cassier, P.A.; Bariani, G.M.; De Jesus Acosta, A.; Doi, T.; Longo, F.; et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Annals of Oncology* 2022, 33, 929-938, doi:10.1016/j.annonc.2022.05.519.
90. Le, D.T.; Kim, T.W.; Van Cutsem, E.; Geva, R.; Jäger, D.; Hara, H.; Burge, M.; O'Neil, B.; Kavan, P.; Yoshino, T.; et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of Clinical Oncology* 2019, 38, 11-19, doi:10.1200/JCO.19.02107.
91. Geoerger, B.; Kang, H.J.; Yalon-Oren, M.; Marshall, L.V.; Vezina, C.; Pappo, A.; Laetsch, T.W.; Petrilli, A.S.; Ebinger, M.; Toporski, J.; et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology* 2020, 21, 121-133, doi:10.1016/S1470-2045(19)30671-0.
92. Stacchiotti, S.; Dagrada, G.P.; Morosi, C.; Negri, T.; Romanini, A.; Pilotti, S.; Gronchi, A.; Casali, P.G. Extraskelatal myxoid chondrosarcoma: tumor response to sunitinib. *Clin Sarcoma Res* 2012, 2, 22, doi:10.1186/2045-3329-2-22.
93. Stacchiotti, S.; Pantaleo, M.A.; Astolfi, A.; Dagrada, G.P.; Negri, T.; Dei Tos, A.P.; Indio, V.; Morosi, C.; Gronchi, A.; Colombo, C.; et al. Activity of sunitinib in extraskelatal myxoid chondrosarcoma. *Eur J Cancer* 2014, 50, 1657-1664, doi:10.1016/j.ejca.2014.03.013.
94. Stacchiotti, S.; Ferrari, S.; Redondo, A.; Hindi, N.; Palmerini, E.; Vaz Salgado, M.A.; Frezza, A.M.; Casali, P.G.; Gutierrez, A.; Lopez-Pousa, A.; et al. Pazopanib for treatment of advanced extraskelatal myxoid chondrosarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2019, 20, 1252-1262, doi:10.1016/S1470-2045(19)30319-5.
95. Edmonson, J.H.; Ryan, L.M.; Blum, R.H.; Brooks, J.S.; Shiraki, M.; Frytak, S.; Parkinson, D.R. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993, 11, 1269-1275, doi:10.1200/jco.1993.11.7.1269.
96. Stacchiotti, S.; Negri, T.; Libertini, M.; Palassini, E.; Marrari, A.; De Troia, B.; Gronchi, A.; Dei Tos, A.P.; Morosi, C.; Messina, A.; et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012, 23, 3171-3179, doi:10.1093/annonc/mds143.
97. Martin-Broto, J.; Stacchiotti, S.; Lopez-Pousa, A.; Redondo, A.; Bernabeu, D.; de Alava, E.; Casali, P.G.; Italiano, A.; Gutierrez, A.; Moura, D.S.; et al. Pazopanib for treatment of advanced malignant and dedifferentiated solitary fibrous tumour: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2019, 20, 134-144, doi:10.1016/S1470-2045(18)30676-4.
98. Valentin, T.; Fournier, C.; Penel, N.; Bompas, E.; Chaigneau, L.; Isambert, N.; Chevreau, C. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Investigational New Drugs* 2013, 31, 1626-1627, doi:10.1007/s10637-013-0023-z.
99. Park, M.S.; Patel, S.R.; Ludwig, J.A.; Trent, J.C.; Conrad, C.A.; Lazar, A.J.; Wang, W.L.; Boonsirikamchai, P.; Choi, H.; Wang, X.; et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer* 2011, 117, 4939-4947, doi:10.1002/cncr.26098.
100. Abdul-Karim, F.W.; el-Naggar, A.K.; Joyce, M.J.; Makley, J.T.; Carter, J.R. Diffuse and localized tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a clinicopathologic and flow cytometric DNA analysis. *Hum Pathol* 1992, 23, 729-735, doi:10.1016/0046-8177(92)90340-9.
101. Gelderblom, H.; Cropet, C.; Chevreau, C.; Boyle, R.; Tattersall, M.; Stacchiotti, S.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Le Cesne, A.; Ferraresi, V.; et al. Nilotinib in locally advanced pigmented villonodular synovitis: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018, 19, 639-648, doi:10.1016/S1470-2045(18)30143-8.
102. Tap, W.D.; Gelderblom, H.; Palmerini, E.; Desai, J.; Bauer, S.; Blay, J.-Y.; Alcindor, T.; Ganjoo, K.; Martín-Broto, J.; Ryan, C.W.; et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2019, 394, 478-487, doi:10.1016/S0140-6736(19)30764-0.
103. Gelderblom, H.; Bhadri, V.; Stacchiotti, S.; Bauer, S.; Wagner, A.J.; van de Sande, M.; Bernthal, N.M.; López Pousa, A.; Razak, A.A.; Italiano, A.; et al. Vimseltinib versus placebo for tenosynovial giant cell tumour (MOTION): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2024, 403, 2709-2719, doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00885-7.
104. Casper, E.S.; Waltzman, R.J.; Schwartz, G.K.; Sugarman, A.; Pfister, D.; Ilson, D.; Woodruff, J.; Leung, D.; Bertino, J.R. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer Invest* 1998, 16, 442-446, doi:10.3109/07357909809011697.
105. Fata, F.; O'Reilly, E.; Ilson, D.; Pfister, D.; Leffel, D.; Kelsen, D.P.; Schwartz, G.K.; Casper, E.S. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999, 86, 2034-2037.
106. Penel, N.; Bui, B.N.; Bay, J.O.; Cupissol, D.; Ray-Coquard, I.; Piperno-Neumann, S.; Kerbrat, P.; Fournier, C.; Taieb, S.; Jimenez, M.; et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008, 26, 5269-5274, doi:10.1200/jco.2008.17.3146.
107. Stacchiotti, S.; Palassini, E.; Sanfilippo, R.; Vincenzi, B.; Arena, M.G.; Bochicchio, A.M.; De Rosa, P.; Nuzzo, A.; Turano, S.; Morosi, C.; et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012, 23, 501-508, doi:10.1093/annonc/mdr066.

108. Agulnik, M.; Schulte, B.; Robinson, S.; Hirbe, A.C.; Kozak, K.; Chawla, S.P.; Attia, S.; Rademaker, A.; Zhang, H.; Abbinanti, S.; et al. An open-label single-arm phase II study of regorafenib for the treatment of angiosarcoma. *Eur J Cancer* 2021, 154, 201-208, doi:10.1016/j.ejca.2021.06.027.
109. Maki, R.G.; D'Adamo, D.R.; Keohan, M.L.; Saulle, M.; Schuetze, S.M.; Undevia, S.D.; Livingston, M.B.; Cooney, M.M.; Hensley, M.L.; Mita, M.M.; et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009, 27, 3133-3140, doi:10.1200/jco.2008.20.4495.
110. George, S.; Merriam, P.; Maki, R.G.; Van den Abbeele, A.D.; Yap, J.T.; Akhurst, T.; Harmon, D.C.; Bhuchar, G.; O'Mara, M.M.; D'Adamo, D.R.; et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009, 27, 3154-3160, doi:10.1200/jco.2008.20.9890.
111. Florou, V.; Rosenberg, A.E.; Wieder, E.; Komanduri, K.V.; Kolonias, D.; Uduman, M.; Castle, J.C.; Buell, J.S.; Trent, J.C.; Wilky, B.A. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. *J Immunother Cancer* 2019, 7, 213, doi:10.1186/s40425-019-0689-7.
112. Wagner, M.J.; Othus, M.; Patel, S.P.; Ryan, C.; Sangal, A.; Powers, B.; Budd, G.T.; Victor, A.I.; Hsueh, C.T.; Chugh, R.; et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *J Immunother Cancer* 2021, 9, doi:10.1136/jitc-2021-002990.
113. Bissler, J.J.; McCormack, F.X.; Young, L.R.; Elwing, J.M.; Chuck, G.; Leonard, J.M.; Schmithorst, V.J.; Laor, T.; Brody, A.S.; Bean, J.; et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008, 358, 140-151, doi:10.1056/NEJMoa063564.
114. Wagner, A.J.; Malinowska-Kolodziej, I.; Morgan, J.A.; Qin, W.; Fletcher, C.D.; Vena, N.; Ligon, A.H.; Antonescu, C.R.; Ramaiya, N.H.; Demetri, G.D.; et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010, 28, 835-840, doi:10.1200/jco.2009.25.2981.
115. Davies, D.M.; de Vries, P.J.; Johnson, S.R.; McCartney, D.L.; Cox, J.A.; Serra, A.L.; Watson, P.C.; Howe, C.J.; Doyle, T.; Pointon, K.; et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011, 17, 4071-4081, doi:10.1158/1078-0432.ccr-11-0445.
116. Gennatas, C.; Michalaki, V.; Kairi, P.V.; Kondi-Paphiti, A.; Voros, D. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor. *World J Surg Oncol* 2012, 10, 181, doi:10.1186/1477-7819-10-181.
117. McCormack, F.X.; Inoue, Y.; Moss, J.; Singer, L.G.; Strange, C.; Nakata, K.; Barker, A.F.; Chapman, J.T.; Brantly, M.L.; Stocks, J.M.; et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011, 364, 1595-1606, doi:10.1056/NEJMoal100391.
118. Benson, C.; Vitfell-Rasmussen, J.; Maruzzo, M.; Fisher, C.; Tunariu, N.; Mitchell, S.; Al-Muderis, O.; Thway, K.; Larkin, J.; Judson, I. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res* 2014, 34, 3663-3668.
119. Swallow, C.J.; Strauss, D.C.; Bonvalot, S.; Rutkowski, P.; Desai, A.; Gladdy, R.A.; Gonzalez, R.; Gyorki, D.E.; Fairweather, M.; van Houdt, W.J.; et al. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Annals of Surgical Oncology* 2021, 28, 7873-7888, doi:10.1245/s10434-021-09654-z.
120. Trovik, L.H.; Ovrebø, K.; Almquist, M.; Haugland, H.K.; Rissler, P.; Eide, J.; Engellau, J.; Monge, O.R.; Nyhus, A.B.; Elde, I.K.; et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients. *Acta Oncol* 2014, 53, 1165-1172, doi:10.3109/0284186x.2014.921723.
121. Bonvalot, S.; Gronchi, A.; Le Péchoux, C.; Swallow, C.J.; Strauss, D.; Meeus, P.; van Coevorden, F.; Stoldt, S.; Stoeckle, E.; Rutkowski, P.; 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, doi:10.1016/s1470-2045(20)30446-0.
122. Kim, Y.R.; Lee, C.-H.; Park, H.; Kim, J.-H.; Kim, C.H. Preoperative radiotherapy combined with surgery versus surgery alone for primary retroperitoneal sarcoma: a meta-analysis. *Scientific Reports* 2025, 15, 1345, doi:10.1038/s41598-024-84636-1.
123. Fairweather, M.; Sulciner, M.; Jolissaint, J.S.; Fiore, M.; Garcia Ortega, D.Y.; Iwata, S.; Ford, S.J.; Swallow, C.; Nizri, E.; Quagliuolo, V.; et al. Neoadjuvant radiotherapy for primary retroperitoneal well-differentiated liposarcoma: a Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG) propensity score matched analysis. *eClinicalMedicine* 2026, 93, 103805, doi:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2026.103805.
124. Lambdin, J.; Ryan, C.; Gregory, S.; Cardona, K.; Hernandez, J.M.; van Houdt, W.J.; Gronchi, A. A Randomized Phase III Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Patients with High-Risk Retroperitoneal Sarcoma (STRASS2). In *Ann Surg Oncol; United States, 2023; Volume 30*, pp. 4573-4575.
125. Miettinen, M. *Modern soft tissue pathology*; Cambridge University Press: 2010.
126. Kurman, R.; Carcangiu, M.; Herrington, C.; Zoung, R. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4th ed.; IARC: Lyon: 2014; Volume 6.
127. Nasioudis, D.; Mastroyannis, S.A.; Latif, N.A.; Ko, E.M.; Haggerty, A.F.; Kim, S.H.; Morgan, M.A.; Giuntoli, R.L., 2nd. Effect of bilateral salpingo-oophorectomy on the overall survival of premenopausal patients with stage I low-grade endometrial stromal sarcoma: a National Cancer Database analysis. *Gynecol Oncol* 2020, 157, 634-638, doi:10.1016/j.jygyno.2020.04.001.
128. Ricotta, G.; Russo, S.A.; Fagotti, A.; Martinez, A.; Gauroy, E.; Del, M.; Thibaud, V.; Guillaume, B.; Ferron, G. Endometrial Stromal Sarcoma: An Update. *Cancers* 2025, 17, doi:10.3390/cancers17111893.

129. Abu-Rustum, N.R.; Campos, S.M.; Amarnath, S.; Arend, R.; Barber, E.; Bradley, K.; Brooks, R.; Chino, J.; Chon, H.S.; Crispens, M.A.; et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2025. *J Natl Compr Canc Netw* 2025, 23, 284-291, doi:10.6004/jnccn.2025.0038.
130. Reed, N.S.; Mangioni, C.; Malmström, H.; Scarfone, G.; Poveda, A.; Pecorelli, S.; Tateo, S.; Franchi, M.; Jobsen, J.J.; Coens, C.; et al. 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). *European Journal of Cancer* 2008, 44, 808-818, doi:https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.019.
131. George, S.; Feng, Y.; Manola, J.; Nucci, M.R.; Butrynski, J.E.; Morgan, J.A.; Ramaiya, N.; Quek, R.; Penson, R.T.; Wagner, A.J.; et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014, 120, 738-743, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.28476.
132. Amant, F.; Floquet, A.; Friedlander, M.; Kristensen, G.; Mahner, S.; Nam, E.J.; Powell, M.A.; Ray-Coquard, I.; Siddiqui Frcog, N.; Sykes, P.; et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014, 24, S67-S72, doi:https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000205.
133. Patel, D.; Handorf, E.; von Mehren, M.; Martin, L.; Movva, S. Adjuvant Chemotherapy in Uterine Leiomyosarcoma: Trends and Factors Impacting Usage. *Sarcoma* 2019, 2019, 3561501, doi:https://doi.org/10.1155/2019/3561501.
134. Chae, S.H.; Shim, S.-H.; Chang, M.; Choi, A.Y.; Kang, G.G.; Lee, S.J.; Kim, S.-N. Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2019, 154, 638-650, doi:https://doi.org/10.1016/j.jygyno.2019.07.001.
135. Vaz, J.; Tian, C.; Richardson, M.T.; Chan, J.K.; Mysona, D.; Rao, U.N.; Powell, M.A.; Shriver, C.D.; Hamilton, C.A.; Casablanca, Y.; et al. Impact of adjuvant treatment and prognostic factors in stage I uterine leiomyosarcoma patients treated in Commission on Cancer®-accredited facilities. *Gynecologic Oncology* 2020, 157, 121-130, doi:https://doi.org/10.1016/j.jygyno.2019.12.008.
136. Hensley, M.L.; Ishill, N.; Soslow, R.; Larkin, J.; Abu-Rustum, N.; Sabbatini, P.; Konner, J.; Tew, W.; Spriggs, D.; Aghajanian, C.A. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecologic Oncology* 2009, 112, 563-567, doi:https://doi.org/10.1016/j.jygyno.2008.11.027.
137. Hensley, M.L.; Wathen, J.K.; Maki, R.G.; Araujo, D.M.; Sutton, G.; Priebat, D.A.; George, S.; Soslow, R.A.; Baker, L.H. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma. *Cancer* 2013, 119, 1555-1561, doi:https://doi.org/10.1002/cncr.27942.
138. Fletcher, C.D.M.; Bridge, J.A.; Hogendoorn, P.C.W.; Mertens, F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th ed.; Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.
139. Kasper, B.; Baumgarten, C.; Garcia, J.; Bonvalot, S.; Haas, R.; Haller, F.; Hohenberger, P.; Penel, N.; Messiou, C.; van der Graaf, W.T.; et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017, 28, 2399-2408, doi:10.1093/annonc/mdx323.
140. Gounder Mrinal, M.; Mahoney Michelle, R.; Van Tine Brian, A.; Ravi, V.; Attia, S.; Deshpande Hari, A.; Gupta Abha, A.; Milhem Mohammed, M.; Conry Robert, M.; Movva, S.; et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *New England Journal of Medicine* 2018, 379, 2417-2428, doi:10.1056/NEJMoal805052.
141. Toulmonde, M.; Pulido, M.; Ray-Coquard, I.; Andre, T.; Isambert, N.; Chevreau, C.; Penel, N.; Bompas, E.; Saada, E.; Bertucci, F.; et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2019, 20, 1263-1272, doi:10.1016/S1470-2045(19)30276-1.
142. Jo, J.-C.; Hong, Y.S.; Kim, K.-P.; Lee, J.-L.; Lee, J.; Park, Y.S.; Kim, S.Y.; Ryu, J.-S.; Lee, J.-S.; Kim, T.W. A prospective multicenter phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Investigational New Drugs* 2014, 32, 369-376, doi:10.1007/s10637-013-0059-0.
143. Miano, S.t.; Francini, G.; Civitelli, S.; Petrioli, R.; Francini, E. Clinical outcomes of sunitinib (Su) for patients (pts) with desmoid tumors (DT). *Journal of Clinical Oncology* 37, 11052-11052, doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11052.
144. Kasper, B.; Gruenwald, V.; Reichardt, P.; Bauer, S.; Rauch, G.; Limprecht, R.; Sommer, M.; Dimitrakopoulou-Strauss, A.; Pilz, L.; Haller, F.; 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). *European Journal of Cancer* 2017, 76, 60-67, doi:10.1016/j.ejca.2017.02.001.
145. Heinrich, M.C.; McArthur, G.A.; Demetri, G.D.; Joensuu, H.; Bono, P.; Herrmann, R.; Hirte, H.; Cresta, S.; Koslin, D.B.; Corless, C.L.; et al. Clinical and Molecular Studies of the Effect of Imatinib on Advanced Aggressive Fibromatosis (desmoid tumor). *Journal of Clinical Oncology* 24, 1195-1203, doi:10.1200/JCO.2005.04.0717.
146. Penel, N.; Le Cesne, A.; Bui, B.N.; Perol, D.; Brain, E.G.; Ray-Coquard, I.; Guillemet, C.; Chevreau, C.; Cupissol, D.; Chabaud, S.; et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Annals of Oncology* 2011, 22, 452-457, doi:10.1093/annonc/mdq341.
147. Chugh, R.; Wathen, J.K.; Patel, S.R.; Maki, R.G.; Meyers, P.A.; Schuetze, S.M.; Priebat, D.A.; Thomas, D.G.; Jacobson, J.A.; Samuels, B.L.; et al. Efficacy of Imatinib in Aggressive Fibromatosis: Results of a Phase II Multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) Trial. *Clinical Cancer Research* 2010, 16, 4884-4891, doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1177.
148. Weiss, A.J.; Horowitz, S.; Lackman, R.D. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999, 22, 193-195, doi:10.1097/00000421-199904000-00020.

149. Rotovnik Kozjek, N.; Tonin, G.; Puzigača, L.; Veninšek, G.; Pirkmajer, S.; Košir Božič, T. Terminologija klinične prehrane: Načrt prehranskih ukrepov in organizacija prehranske oskrbe v zdravstvenih in negovalnih ustanovah. Zdrav Vestn 2024, 93, 20-35, doi:<https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3443>.
150. Smith, C.B.; Phillips, T.; Smith, T.J. Using the New ASCO Clinical Practice Guideline for Palliative Care Concurrent With Oncology Care Using the TEAM Approach. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2017, 37, 714-723, doi:10.1200/edbk_175474.
151. Ebert Moltara, M.; Bernot, M. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji. Temeljni pojmi in priporočila. 2023, 246.

Pojasnilo: Tretja dopolnjena izdaja je bila potrjena na seji Strokovnega sveta Onkološkega inštituta Ljubljana 31.3.2026 in seji Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo 1.6.2026

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>