

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Kristýna Forétová

**Možnosti radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

V Olomouci dne 29. dubna 2022

.....

podpis

Mé poděkování patří MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení, cenné rady a věcné připomínky při zpracování této bakalářské práce.

# ANOTACE

**Typ závěrečné práce:** Bakalářská práce

**Téma práce:** Možnosti radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání

**Název práce:** Možnosti radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání

**Název práce v AJ:** Radiotherapy options in the treatment of soft tissue sarcomas

**Datum zadání:** 2021-11-30

**Datum odevzdání:** 2022-04-29

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Foréťová Kristýna

**Vedoucí práce:** MUDr. Yvona Klementová

**Oponent práce:** MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

**Abstrakt v ČJ:** Cílem přehledové bakalářské práce bylo sumarizovat dohledané validní poznatky týkající se možností radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání, charakteristiky sarkomů měkkých tkání a jejich léčby. Práce je rozdělena do čtyř kapitol. V první kapitole jsou shrnuty dohledané informace ohledně charakteristiky a diagnostiky sarkomů měkkých tkání. Druhá kapitola je zaměřena na jejich léčebné metody. Třetí kapitola se věnuje roli radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání. V závěrečné kapitole jsou rozebrány vybrané typy a skupiny sarkomů měkkých tkání. Potřebné informace byly čerpány z odborné literatury, publikovaných odborných studií a článků.

**Abstrakt v AJ:** The aim of bachelor thesis was to summarize the valid findings regarding the possibilities of radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas, characteristics of soft tissue sarcomas and their treatment. The work is divided into four chapters. The first chapter summarizes the information obtained on the characteristics and diagnosis of soft tissue sarcomas. The second chapter focuses on their treatment methods. The third chapter deals with the role of radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. The last chapter discusses

selected groups and types of sarcomas. The necessary information has been drawn from professional literature, published professional studies and articles.

**Klíčová slova v ČJ:** radioterapie, sarkomy měkkých tkání, léčba, léčba zářením, radiační onkologie, moderní trendy v radioterapii

**Klíčová slova v AJ:** radiotherapy, soft tissue sarcomas, treatment, radiation therapy, radiation oncology, modern trends in radiotherapy

**Rozsah:** 42 stran / 0 příloh

# OBSAH

ÚVOD.....	7
1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI .....	9
2 SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ (STS).....	10
2.1 Histologické podtypy .....	11
2.2 Prognostické faktory .....	13
2.3 Rizikové faktory.....	13
2.4 Diagnostika .....	14
2.5 Význam zobrazovacích metod u sarkomů měkkých tkání .....	15
3 LÉČBA SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ.....	18
3.1 Chirurgická léčba.....	19
3.2 Izolovaná perfuze končetin (ILP) .....	20
3.3 Chemoterapie .....	20
4 RADIOTERAPIE A JEJÍ ROLE V LÉČBĚ SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ .....	21
4.1 Obecná charakteristika radioterapie.....	22
4.2 Definitivní radioterapie.....	25
4.3 Adjuvantní radioterapie .....	25
4.4 Neoadjuvantní radioterapie.....	26
4.5 Brachyradioterapie (BRT) .....	26
4.6 Boost .....	27
4.7 Moderní radioterapeutické metody .....	27
5 VYBRANÉ SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ.....	31
5.1 Končetinové měkkotkáňové sarkomy.....	31
5.2 Retroperitoneální sarkomy měkkých tkání .....	32
5.3 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) .....	34
ZÁVĚR.....	36
REFERENČNÍ SEZNAM.....	38
SEZNAM ZKRATEK.....	41

## ÚVOD

Sarkomy měkkých tkání jsou poměrně vzácnou a heterogenní skupinou maligních tumorů vycházejících z mezenchymální tkáně. Ročně je v ČR diagnostikováno cca 250-350 nových případů STS. V dospělé populaci jde o zhruba 1 % všech diagnostikovaných nádorů. Především kvůli vzácnosti tohoto nádorového onemocnění jsou pacienti s diagnostikovaným STS odesíláni do specializovaných center. STS mohou postihnout kteroukoli část lidského těla, avšak nejčastějším místem lokalizace jsou končetiny. Vyskytnout se mohou u všech věkových kategorií, největší výskyt byl ovšem zaznamenán v dětském věku a u lidí starších 50 let. V současné době je známo přes 70 histologických podtypů STS (*Lischke, 2020, s. 10,11*). V léčbě sarkomů měkkých tkání je chirurgické odstranění primární léčebnou modalitou. V minulosti byla, zejména u končetinových STS, standardním chirurgickým výkonem amputace části nebo celé končetiny. V dnešní době jsou již používány končetinu zachovávající metody, a to zejména díky kombinaci chirurgické excize s radioterapií. Primárním cílem radioterapie je zajištění lokální kontroly nádoru. Kombinací radioterapie s chirurgickým výkonem lze u končetinových STS dosáhnout až 90% lokální kontroly. Dále bylo prokázáno snížení počtu lokálních recidiv STS trupu, končetin, hlavy a krku po aplikaci RT a u retroperitoneálních sarkomů bylo navíc potvrzeno i prodloužení doby celkového přežití. Pokrokům v léčbě STS dopomohl mimo jiné technický vývoj v oblasti zobrazovacích metod. Díky tomu bylo možné lépe zobrazit velikost a rozsah tumoru a přesněji zacílit následnou terapii. Pokroky byly zaznamenány také ve vývoji nových radioterapeutických technik, čímž došlo ke zlepšení léčebných výsledků a snížila se pozdní toxicita tkání spojená s iradiací. K moderním radioterapeutickým technikám patří např. IMRT, IGRT, IOERT nebo protonová terapie (*Wang, 2014*). Podání radioterapie je možné jak v kombinaci s jinou formou léčby, tak i samostatně. Samostatná neboli definitivní radioterapie bývá indikována u inoperabilních tumorů nebo za účelem paliace (*Dangoor, 2016*).

Cílem přehledové bakalářské práce bylo dohledat a sumarizovat aktuální informace týkající se možností radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání. Hlavní cíl byl dále rozčleněn do dílčích cílů práce:

- 1) předložit dohledané poznatky o sarkomech měkkých tkání
- 2) sumarizovat dohledané aktuální poznatky o léčbě sarkomů měkkých tkání
- 3) sumarizovat dohledané aktuální poznatky o roli radioterapie a jejich možnostech v léčbě sarkomů měkkých tkání
- 4) předložit dohledané poznatky týkající se vybraných sarkomů měkkých tkání.

Před tvorbou bakalářské práce byla prostudována následující vstupní literatura:

ZHAO, R. P., X. L. YU, Z. ZHANG, et al. The efficacy of postoperative radiotherapy in localized primary soft tissue sarcoma treated with conservative surgery. *Radiation oncology (London, England)* [online]. 2016, 11, 25 [cit. 2021-11-10]. ISSN 1748717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-016-0605-y

CASALI, P G, N ABECASSIS, H T ARO, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018, 29(Suppl 4). ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdy096

OTT, P. A., A. V. PRIVALOV, A. V. VAZHENIN, N. A. CHEKHA, E. G. ZABOLOTSKAIA a A. V. KOMISSAROV. [Results of combined treatment with intraoperative radial therapy of soft tissue sarcoma]. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova* [online]. 2013, 172(1), 99-101 [cit. 2021-11-10]. ISSN 00424625.

SÜTTERLIN, A. L., M. DEMMERT, G. KOVÁCS, A. CLAVIEZ, C. SCHULZ a M. LAUTEN. Interventional radiotherapy (brachytherapy) achieves very good long-term quality of life in children and adolescents with soft-tissue sarcoma. *Pediatric blood* [online]. 2020, 67(10), e28464 [cit. 2021-11-10]. ISSN 15455017. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.28464

SARRIA, G. R., V. PETROVA, F. WENZ, Y. ABO-MADYAN, E. SPERK a F. A. GIORDANO. Intraoperative radiotherapy with low energy x-rays for primary and recurrent soft-tissue sarcomas. *Radiation oncology (London, England)* [online]. 2020, 15(1), 110 [cit. 2021-11-10]. ISSN 1748717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-020-01559-7



# 1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

V následujícím textu je podrobně popsána rešeršní činnost, podle které došlo k dohledání validních zdrojů pro tvorbu této bakalářské práce.

## **VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:**

- klíčová slova v ČJ: radioterapie, sarkomy měkkých tkání, léčba, léčba zářením, radiační onkologie, moderní trendy v radioterapii
- klíčová slova v AJ: radiotherapy, soft tissue sarcomas, treatment, radiation therapy, radiation oncology, modern trends in radiotherapy
- jazyk: český, anglický
- další kritéria: recenzovaná periodika, plné texty

## **DATABÁZE:**

EBSCO, GOOGLE SCHOLAR, PUB MED, MEDVIK

Nalezeno 258 článků.

## **VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA:**

- duplicitní články
- články neodpovídající cílům práce
- články neodpovídající tématu

## **SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ**

EBSCO - 6 dokumentů

GOOGLE SCHOLAR - 6 dokumentů

PUBMED - 3 dokumenty

MEDVIK – 1 dokument

Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito  
16 článků a 6 knižních zdrojů.

## 2 SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ (STS)

Sarkomy znázorňují heterogenní skupinu solidních nádorů vycházejících z mezenchymu. Mezenchymální tkáň se dále člení na tkáně pojivové (kosti, chrupavky, vazivo), krevetvorné, cévní systém a svalovinu. Primárně dělíme sarkomy do dvou skupin, kostní tumory a tumory měkkých tkání. STS jsou svým nízkým výskytem poměrně vzácné. U dospělých tvoří pouhé 1 % z celkového počtu malignit. Přestože mohou postihovat všechny věkové skupiny, nejčastěji se vyskytují u dětí a u lidí starších padesáti let. Každoročně je v ČR diagnostikováno okolo 300 nových případů. Mezi nejčastější lokalizace vzniku patří dolní končetiny (46 %), horní končetiny (13 %), trup (19 %), hlava a krk (9 %) a retroperitoneum (12 %). Pro sarkomy měkkých tkání je charakteristické šíření krevní (hematogenní) cestou a lokální recidiva. Jejich šíření cestou lymfatickou není příliš časté. Mezi orgány, v nichž zakládají své vzdálené metastázy patří plíce, játra a v pozdějších fázích mohou vznikat i kostní metastázy (*Lischke, 2020, s.11, 12*). Příznaky STS nebývají zcela specifické, jelikož zůstávají dlouhodobě asymptomatické. Přítomnost nádoru tohoto typu bývá často zjištěna při nahmatání bulky nebo až v souvislosti s jinými obtížemi. Mezi první indikátory v oblasti trupu a retroperitonea patří tlak nádoru na okolní zdravou tkáň. Postupným zvětšováním nádorové masy tak dochází k problémům, jako je obstrukce střev či močového měchýře. Tlakově mohou působit nádory i v oblasti hrudníku (obstrukce bronchů). Jestliže se ložisko nachází na některé z končetin, může dojít k postupnému omezení pohyblivosti (*Novotný, 2012, s.230*).

Etiologie není u většiny sarkomů měkkých tkání známá. Byly však prokázány jisté souvislosti mezi vznikem měkkotkáňových tumorů a genetickými mutacemi. Například u osob s familiární fibromatózou, zapříčiněnou mutacemi genu NF1gen, bylo prokázáno až 10% celoživotní riziko vzniku maligního tumoru z pochvy periferního nervu (MPNST). Li-Fraumeni syndrom s dědičnou mutací TP53 supresorového genu představuje zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění, zejména v oblasti měkkých tkání. Stejně tak dědičné mutace vRB genu mají spojitost se vznikem familiárního retinoblastomu. Riziko vzniku nádorového onemocnění je zvýšeno v oblastech, ve kterých byla v minulosti aplikována léčba zářením, např. angiosarkom po radioterapii karcinomu prsu (*Dangoor, 2016*).

## 2.1 Histologické podtypy

Světová zdravotnická organizace (WHO) popsala více než sedmdesát histologických podtypů STS. Mezenchymální nádory patří z hlediska diagnostické patologie k nejnáročnějším oborům. Právě z toho důvodu představuje zdokonalení klasifikačních schémat důležitou roli při zlepšování kvality patologické diagnózy. S tím samozřejmě velice úzce souvisí i pokrok v oblasti léčebných možností, který je pro správnou diagnostiku a následnou terapii neméně významný. Hlavní pokroky v oblasti klasifikace histologických podtypů STS byly zapříčiněny zvýšením podpory racionálního terapeutického přístupu. Došlo ke spojení morfologie s imunohistochemií a molekulární genetikou, díky tomu se začaly klinické kategorie přesněji definovat. Mimo to začala fungovat široká spolupráce mezi patologi se znalostmi o daném sarkomu, čímž se vyloučila možnost předpojatosti. V neposlední řadě byli do oblasti klasifikace nádorů zapojeni i lékaři z klinických oborů onkologie (chirurgická, radiační) (*Sbaraglia, 2021*).

### Rozdělení sarkomů měkkých tkání z hlediska histologie

Názvy jednotlivých podtypů sarkomů se odvíjí od toho, z jaké tkáně nádor vychází. Pokud tedy nádor vznikl z tkáně tukové jedná se o liposarkom, v případě že vychází z tkáně hladké svaloviny nazývá se leiomiosarkom. Mezi nejčastěji se vyskytující podtypy v dospělé populaci patří právě již zmíněný liposarkom a leiomiosarkom, dále lze uvést synoviální sarkom nebo nediferencovaný pleomorfni sarkom. V dětské populaci má největší zastoupení nádor kosterního svalu, tedy rhabdomyosarkom (*Lischke, 2020, s. 11*). Existují však případy, kdy tumor začne růst v orgánu, jehož buňky se histologicky neshodují s buňkami tumoru. Jako příklad lze použít rhabdomyosarkom močového měchýře, tedy sarkom vycházející z příčně pruhované svaloviny, jež vznikl v orgánu tvořeném hladkou svalovinou.

Nádory z fibroblastů neboli fibrosarkomy jsou nádory vazivové tkáně. Fibrosarkom je nádor poměrně vzácný a jeho výskyt je častější u pacientů staršího věku. Jedna z jeho variací se ovšem může vyskytovat i v raně dětském věku, v takovém případě jde o infantilní fibrosarkom. Mimo to mají vazivové tumory několik dalších zástupců, např. adultní fibrosarkom, myxofibrosarkom, sklerotizující epiteloidní fibrosarkom nebo dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).

Adipocytární nádory představují skupinu sarkomů vycházejících z tukové tkáně. Jedná se o heterogenní skupinu, do níž patří atypický pleomorfni lipomatózní tumor, myxoidní liposarkom, pleomorfni liposarkom či kulatobuněčný liposarkom. U těchto nádorových onemocnění je prognóza závislá na správném určení histologického podtypu.

Nádory mohou vznikat také z krevních či lymfatických cév. Jedním z nich je i epiteloidní hemangioendoteliom, sarkom s nízkou malignitou. Častým problémem zmíněného tumoru je jeho mnohočetný výskyt, kromě měkkých tkání jsou to nejčastěji plíce, kosti nebo játra. Mezi další zástupce vaskulárních tumorů patří benigní epiteloidní hemangiom, Kaposiho sarkom, angiosarkom či lymfangiom.

Nádory svalové tkáně rozlišujeme podle toho, z jakého typu svalstva vychází. Tumor mající svůj původ v buňkách kosterní příčně pruhované svaloviny se nazývá rabdomyosarkom. Tento nádor má čtyři základní varianty, a to embryonální, pleomorfní, alveolární a sklerotizující (uváděno též vřetenobuněčný). U menších dětí se nejčastěji vyskytuje rabdomyosarkom embryonální. Dětem ve starším věku bývá diagnostikován spíše alveolární typ rabdomyosarkomu charakteristický časným zakládáním metastatických ložisek. Též hladká svalovina může být podkladem pro vznik nádorového onemocnění. Maligní tumor buněk hladkého svalstva nese název leiomyosarkom. Jeho výskyt je v mnoha případech spojen s pacienty, kterým byl diagnostikován virus HIV.

Samostatnou skupinou sarkomů měkkých tkání jsou nádory specificky nezařazené. Patří sem např. synoviální sarkom, který se nejčastěji (80 % případů) vyskytuje kolem kotníku či kolena, dále ve stěně trupu a v ojedinělých případech i v tělních dutinách. Diagnostikován bývá zejména v adolescentním věku. Synoviální sarkom může být dvojího typu – monofazický nebo bifazický. Z hlediska povahy nádoru jde o velmi agresivní tumor s vysokou rezistencí vůči chemoterapii. Specificky nezařazen je i extraskeletální myxoidní chondrosarkom s nejistou diferenciací. Vyskytuje se zejména u starších osob, jeho stupeň malignity je nízký, růst pomalý, avšak recidivy časté.

Sarkomy, které nepostihují pouze měkké tkáně, ale i kosti či orgány, jsou nádory ze skupiny Ewingův sarkom. Tumory tohoto zařazení představují 4,4 % všech nádorů diagnostikovaných u dětských pacientů. Ewingův sarkom bývá lokalizován zejména na dlouhých plochých kostech, ale jak již bylo zmíněno může postihnout i měkké tkáně či orgány. Hematogenní šíření tumoru je velmi rychlé a zhruba 25 % pacientů má v době zjištění nemoci již založené vzdálené metastázy (*Krsková, 2014*) (*Sbaraglia, 2021*).

## 2.2 Prognostické faktory

Přibližně polovina všech sarkomů měkkých tkání vzniká specifickými genetickými alteracemi. Mezi tyto poruchy patří chromozomální translokace, bodové mutace, delecce či amplifikace. U druhé poloviny sarkomů nejsou genetické alterace blíže specifikovány. Podle klinicko-patologického hodnocení patří mezi prognostické faktory měkkotkáňových nádorů především věk pacienta, lokalizace nádoru, jeho velikost a rozsah, histotyp, mitotická aktivita, histopatologický grade a úspěšnost primární resekce. Riziko lokálních recidiv je ovlivněno zejména velikostí nádoru. Oproti tomu histologický grade úzce souvisí s celkovým přežitím onkologických pacientů a lze díky němu určit, za jak dlouho dojde ke vzniku vzdálených metastáz. Největší význam má z hlediska prognózy kvalita primární resekce. Potenciální význam má v oblasti prognostických faktorů též molekulární profil tumoru. Bohužel kvůli jeho náročnosti a omezené dostupnosti analýz zůstává zatím klinicky málo využívaný (*Büchler, 2017, s.229, 230*) (*Krsková, 2014*).

## 2.3 Rizikové faktory

Sarkomy měkkých tkání vznikají ve většině případů bez vlivu jakýchkoli příčin. V oblasti etiopatogeneze však mohou hrát rizikové faktory svoji roli. Často se jedná o vlivy genetické. U jedinců s určitou genetickou mutací je riziko vzniku nádorového onemocnění podstatně vyšší. Uplatnění genetických rizikových faktorů je u dětí a dospívajících větší než u dospělých osob. Jako příklad lze uvést mutaci tumor supresorového genu P53 v souvislosti s Li-Fraumeniho syndromem. Zvýšené riziko vzniku představují i onemocnění jako je familiární adenomatózní polypóza, familiární retinoblastom, neurofibromatóza 1. typu nebo Gorlinův syndrom.

Vliv zevního prostředí je z hlediska rizikových faktorů jen minimální a nepřímý. Riziko vzniku rhabdomyosarkomu bylo uvedeno 3 - 5krát vyšší, jestliže matka v průběhu těhotenství požívala návykové látky jako kokain či marihuanu. Z řad chemických kancerogenů se jedná o dlouhodobé vystavení organismu fenolacetátovým herbicidům, chlorfenolům a dioxinům, např. při výkonů povolání. Jisté riziko představuje i vystavení těla ozáření. Ke vzniku STS v souvislosti s radiací však dochází až po osmi a více letech po ozáření. Ze zkoumaných souborů ale vyplývá, že riziko vzniku STS není v této souvislosti větší než 1 % (*Novotný, 2012, s.229*).

## 2.4 Diagnostika

Pro stanovení správné diagnózy je třeba vědět o původu nádoru co nejvíce čili znát jeho histologickou klasifikaci, stupeň malignity, rozsah postižení a klinické stádium. Ke snadnějšímu zhodnocení nádoru pomáhá TNM klasifikace. Tento klasifikační systém slouží k posouzení rozsahu a klinického stádia nádoru. Hodnotí se velikost nádoru (T = tumor), zda došlo k expanzi nádoru do regionálních mízních uzlin (N = nodus) a přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz (M = metastázy). Jednotlivé složky jsou dle své závažnosti očíslovány a společně určují rozsah onemocnění. Mimo rozsah a klinické stádium nemoci bývá hodnocen i stupeň malignity, tzv. grading. Jakmile je známá správná diagnóza, přichází na řadu plánování léčby, tedy stanovení správného léčebného plánu. Je bezpodmínečně nutné, aby přínos léčby vždy převažoval nad jejími nežádoucími účinky (*Adam, 2011, s. 86-88*).

Diagnostický postup je u většiny měkkotkáňových nádorů stejný nebo alespoň velice podobný. Kroky, podle kterých se postupuje, vychází z ustáleného schématu. Obvykle nejprve dochází k nálezu podezřelé nádorové masy o velikosti větší než 5 cm. Pacienti s takovýmto nálezem bývají dále vyšetřováni a léčeni ve specializovaných centrech. V rámci diagnostiky je jako první provedeno vyšetření pomocí některé ze zobrazovacích metod (CT/MR...). Jako další krok následuje odebrání bioptického vzorku a jeho histopatologický rozbor. Na závěr dojde ke zhodnocení všech provedených vyšetření a rozhodne se o následném léčebném postupu (*Lischke, 2020, s.13*).

Míra nepřesnosti v oblasti diagnostiky dosahuje dle dostupných údajů 20–30 %. Tato nepřesnost však není způsobena nedbalou prací patologů, nýbrž jistými objektivními faktory, jenž nepříznivě ovlivňují jak přesnost diagnózy, tak i její reprodukovatelnost. Jedním z těchto faktorů je například vzácnost nádoru. Raritní výskyt je pro mezenchymální nádory zcela typický. Jejich incidence se pohybuje okolo 5 případů / 100 000 obyvatel, u některých extrémně vzácných sarkomů to může být i 0,1 případu / 100 000 obyvatel. Problém stanovení správné diagnózy, spojený se vzácností sarkomů měkkých tkání tedy spočívá v tom, že lékař (patolog), který diagnózu určuje, a přitom nepracuje ve vysoce specializovaném centru, nemá moc příležitostí nabrat potřebné zkušenosti. Spektrum těchto nádorů a jejich podtypů je totiž velmi široké (*Sbaraglia, 2021*).

## 2.5 Význam zobrazovacích metod u sarkomů měkkých tkání

Role zobrazovacích metod je, co se týče měkkotkáňových nádorů, poměrně významná. Uplatnění nachází nejen v oblasti diagnostiky tumorů, ale i během jejich léčby ba dokonce i po jejím ukončení. Primárně se zobrazovací metody využívají za účelem potvrzení či vyvrácení přítomnosti nádorové masy. V případě, že je přítomnost potvrzena, lze dále hodnotit velikost i rozsah nádoru. To je přínosné jak z hlediska plánování protinádorové léčby, tak i při následné kontrole její účinnosti. Pomocí zobrazovacích metod lze mimo jiné určit, zda se jedná o benigní, neurčitý či maligní tumor. Tato funkce patří k těm vůbec nejdůležitějším.

Ovšem i s použitím nejmodernějšího vybavení není rozlišení nádorové a nenádorové masy vždy zcela jednoduché. Jelikož jsou STS velmi heterogenní skupinou, např. svým výskytem na různých částech těla, není možné vyšetřovat všechny tyto nádory stejnými metodami. Nelze tedy určit jednotný vyšetřovací protokol. Pro správné vyhodnocení nálezu je důležité, aby byl lékař seznámen s předchozí anamnézou pacienta – délka trvání příznaků, trauma v nedávné době, léčba jiného onkologické onemocnění v minulosti, antikoagulační terapie. Pro stanovení správné diagnózy nestačí ve většině případů pouze samotné zobrazování. Z toho důvodu dochází k ověření pomocí biopsie, nejčastěji je volena uzavřená metoda tzv. core cut biopsie. Jde o odběr vzorku podezřelé tkáně pomocí bioptické jehly. Proces zavedení jehly do správného místa spolu se samotným odběrem vzorku je po celou dobu kontrolován pomocí ultrazvuku nebo CT přístroje. Zásah do těla pacienta je minimální a je prováděn v lokální anestezii.

### Ultrazvuk (UZ)

Vyšetření pomocí ultrazvuku je považováno za primární modalitu zejména v případech, kdy je na pacientově těle objevena hmatná rezistence (bulka). To samé platí i při nespecifických příznacích v oblasti břicha. Ultrazvuk neboli sonografie je levná, rychlá a široce dostupná metoda, která dokáže potvrdit či vyvrátit přítomnost nádorové léze (*Lischke, 2020, s.18, 19*). V případě, že je léze ultrazvukovým vyšetřením shledána za nespecifickou či agresivní je pacient předán do péče specializovaných center. Přesnost diagnostiky benigních lézí se pohybuje okolo 80–90 %. V případě určení agresivní léze lze mluvit o přesnosti cca 84 %. Volba ultrazvuku jako primární vyšetřovací metody může díky třídění benigních a agresivních lézí zabránit dalším zbytečným vyšetřením či v opačném případě poukázat na potřebu podrobnějšího vyšetření (*Vibhakar, 2021*).

To, co je nám ultrazvuk schopen zobrazit je umístění a velikost nádoru, jeho tvar, ohraničení, vnitřní strukturu, echogenitu a vztah k okolním strukturám. Dále lze určit, zda se jedná o tumor solidní či cystický a zhodnotit jeho prokrvení. Ultrazvukové vyšetření dokáže lépe zobrazit menší léze nacházející se blíže povrchu těla. Větší, avšak hlouběji uložené tumory mohou být snáze přehlédnutelné, a to především u pacientů trpících obezitou. Využití sonografie nemá uplatnění při vyšetření skeletu, plic či intraartikulárních prostor (*Lischke, 2020, s.18,19*). Naopak velmi užitečným a finančně nenáročným se ultrazvuk stal při odhalování časně lokální recidivy sarkomů měkkých tkání. Pozornost si zaslouží také ultrazvukem vedená biopsie, jejíž výhodou představuje přímá vizualizace léze, díky čemuž se lze snadněji vyhnout okolním kritickým strukturám, jako jsou nervy a cévy.

### **Výpočetní tomografie (CT)**

Výpočetní tomografie má při zobrazování sarkomů měkkých tkání pouze omezenou roli. V případě, že jsou stanoveny kontraindikace k provedení magnetické rezonance, zůstává CT jediným řešením pro další podrobnější vyšetření podezřelé léze. CT vyšetření má zásadní význam pro kontrolu a sledování šíření určitých typů STS. Jeho využití se však uplatňuje při posuzování vzdálených metastáz, kupříkladu CT hrudníku slouží k posouzení plicních metastáz. V případě, že je léze uložena příliš hluboko nebo není možná dobrá vizualizace důležitých struktur pomocí ultrazvuku, je možno pro vedení biopsie zvolit CT. Jako příklad lze uvést biopsii lézí v zadním interkondylárním zářezu kolena (*Vibhakar, 2021*).

CT je považováno za relativně dostupnou metodu, díky níž se dá v krátkém časovém intervalu vyšetřit poměrně velký objem tkáně. Zobrazené struktury lze rekonstruovat ve více rovinách a přiblížit tak vzájemné vztahy k okolím strukturám. Je třeba brát v potaz i nevýhody tohoto vyšetření, mezi něž patří vysoká radiační zátěž pacienta a možné alergické reakce po podání kontrastní látky. CT má oproti magnetické rezonanci nižší rozlišovací schopnost, avšak dokáže v měkkých tkáních lépe rozlišit kalcifikace a plyn, případné eroze kostí a periostální reakce (*Lischke, 2020, s.21,22*).



## **Magnetická rezonance (MR)**

Magnetická rezonance nevyzařuje, na rozdíl od CT, žádné ionizující záření. Přes to však poskytuje, co se týče hodnocení nádorové masy, zobrazení měkkých tkání s nejlepším vnitřním kontrastem. MR zobrazuje jednotlivé struktury v několika sekvencích a její využití má uplatnění jak při předoperačním, tak při pooperačním hodnocení měkkotkáňových lézí. Standartně se provádí nekontrastní MR, která je schopna poskytnout o tumoru dostatečné informace. Pro přesnější rozlišení mezi solidní, cystickou a nekrotickou částí může být použita kontrastní MR s kontrastní látkou na bázi gadolinia podávanou intravenózně (*Vibhakar, 2021*). Díky vysokému kontrastu dokáže MR blíže specifikovat umístění a velikost tumoru a jeho postavení vůči okolním strukturám (kosti, cévy, nervy, svaly). Taktéž dokáže relativně spolehlivě určit hladce ohraničené benigní léze, jako např. lipom, hematom, neurofibrom, ganglion, Bakerovu pseudocystu či svalové poranění. Nejasně vymezené jsou zpravidla okraje maligních lézí, které prorůstají do okolních struktur a jejich velikost přesahuje 5 cm. Jelikož je zobrazení celého těla pomocí MR složitější, pro celkové určení rozsahu nádoru (staging) je vhodnější modalitou CT (*Lischke, 2020, s.23, 24*).

## **Pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií (PET/CT)**

Základem pro pozitronovou emisní tomografii je metabolismus glukózy. Nejpoužívanějším radioizotopem při diagnostice pomocí PET/CT je fluor-18-deoxyglukóza (FDG), ta je nádorovou tkání vychytávána více než ostatními buňkami. Není však pravidlem, že nadměrné vychytávání FDG automaticky znamená přítomnost nádoru, může se jednat také o nemaligní zánětlivé procesy. V jistých případech může dojít k vysokému vychytávání FDG benigní lézí nebo naopak některé maligní léze mohou vychytávat FDG jen velmi málo. Z tohoto důvodu se nedá malignita buněk určit pouze pomocí stupně vychytávání FDG. Využití PET/CT představuje v posledních deseti letech stále důležitější roli v rámci stagingu a hodnocení nádorové odpovědi. PET/CT také často slouží k doplnění neurčitých nálezů na CT, MR nebo UZ (*Lischke, 2020, s.28,29*).

### 3 LÉČBA SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

Onkologická léčba je vždy léčbou multioborovou. Pacienti s indikovanými sarkomy měkkých tkání jsou odkazováni do specializovaných center, ve kterých je jim poskytována potřebná odborná péče. Jednotlivé typy sarkomů měkkých tkání jsou v mnoha ohledech odlišné, z toho důvodu je třeba přistupovat k jejich léčbě individuálně. Hlavní rozdíly lze pozorovat v rychlosti růstu tumorů a v jejich reakcích na chemoterapii či radioterapii. Všechny tyto faktory se odráží mimo jiné i na prognóze onemocnění. Pro určení účinnosti léčby jsou stanoveny základní parametry, patří mezi ně celková doba přežití, riziko vzniku metastáz a doba, za kterou dojde k recidivě onemocnění. U onemocnění bez přítomnosti metastáz je ustálený léčebný postup následující, nejprve se volí možnost resekce (chirurgické odstranění nádorového ložiska) s následnou pooperační radioterapií nebo pooperační chemoterapií. Úpravy léčebného plánu jsou závislé na typu sarkomu a je možné měnit pořadí jednotlivých kroků léčby. V jistých případech může být použita neoadjuvantní radioterapie (chemoterapie), tedy ozáření před samotným chirurgickým odstraněním ložiska (*Novotný, 2012, s.231*). Jestliže je stupeň malignity nádoru dostatečně nízký nebo byl celý nádor beze zbytků odstraněn je možné radioterapii úplně vynechat. To stejné platí i u vysoce maligních povrchově uložených nádorů, jenž byly odstraněny s dostatečně velkými okraji (*Dangoor, 2016*).

Každému pacientovi je dle stanovené diagnózy sestaven specifický léčebný plán. Z hlediska vývoje léčebného plánu je důležité zohlednit tři základní faktory – lokální rozšíření nádoru, histologickou diagnózu a stádium vzdálených metastáz (*Ramu, 2017*). Správná léčba by měla vést ke splnění stanovených terapeutických cílů. Mezi ty hlavní patří dlouhodobé přežití pacienta, snížení rizika lokální recidivy onemocnění, co největší zachování funkce orgánu či tkáně a co nejmenší počet úmrtí v souvislosti s daným typem onemocnění (*Dangoor, 2016*).

Po ukončení léčby je důležité pacienty i nadále sledovat, jelikož včasné odhalení lokální recidivy je z hlediska prognózy a následné léčby zcela zásadní. Pacientům jsou prováděny kontrolní RTG snímky plic spolu s klinickým vyšetřením v pravidelných intervalech. Ke vzniku relapsu dochází u vysoce rizikových pacientů nejčastěji v průběhu 2–3 let. U pacientů s nižším rizikem se tato doba prodlužuje a riziko vzniku relapsu se snižuje. Místo nejčastějšího výskytu recidivy onemocnění jsou bezpochyby plíce. První 2-3 roky je observace pacientů s vysokým nádorovým gradem doporučena každé 3-4 měsíce. Dále až do pátého roku od ukončení léčby pokračuje sledování v intervalu 4-6 měsíců (*Lischke, 2020, s. 55*).

### 3.1 Chirurgická léčba

Chirurgické odstranění nádorové léze je standardní léčebnou modalitou u lokalizovaných sarkomů měkkých tkání, tedy u tumorů bez přítomnosti metastáz. V ideálním případě dochází k úplné resekci nádoru s dostatečným lemem okolní zdravé tkáně (cca 1 cm) (*Dangoor, 2016*). Resekční okraje mohou být trojího typu – pozitivní, těsné a negativní. Pozitivní resekční okraj znamená, že se v okraji resekatu nachází nádorové buňky. Pokud není přítomnost nádorových buněk v resekčním okraji potvrzena a lem okolní zdravé tkáně je větší než 1 mm, jedná se o negativní resekční okraje. Posledním typem jsou těsné resekční okraje, které jsou taktéž bez přítomnosti maligních buněk, avšak lem zdravé tkáně je menší než 1 mm (*Zedníková, 2015*).

Po resekci je odstraněná tkáň poslána na histologické vyšetření, které potvrdí, jestli bylo odstraněno vše, co odstraněno být mělo. Pokud se však u pacienta potvrdí neplánovaná pozitivní rezerva, je nutno provést opakovanou excizi. Pokud by k opakované excizi nedošlo a v těle pacienta by zůstala, byť jen mikroskopická zbytková část tumoru, prognóza onemocnění by byla velice špatná a lokální kontrola tumoru by nebyla možná. U atypických lipomatózních nádorů se uvádí jako nejvhodnější chirurgická metoda z hlediska získání následné lokální kontroly, plánovaná okrajová excize. Amputace představuje u sarkomů tohoto typu chirurgickou metodu s nejvyšší šancí na vyléčení (*Dangoor, 2016*). Její volba však nastává pouze v případě, že není možno provést resekci se současným zachováním plně funkční končetiny. U vysoce maligních sarkomů měkkých tkání se lze takto radikálnímu výkonu vyhnout díky zařazení neoadjuvantní chemoterapie před chirurgický výkon, to stejné platí i u STS u dětí a dospívajících (*Novotný, 2012, s. 232*). To, v jaké míře lze tumor odstranit hodnotí chirurg se zaměřením na STS spolu s onkologem se stejným zaměřením. Faktory ovlivňující možnost resekce jsou především anatomická lokalizace nádoru, stádium nádoru a další přidružená onemocnění (*Dangoor, 2016*). Vhodnost resekce se odvíjí od anatomických a funkčních podmínek tkáně. Pokud se nádorová tkáň nachází v těsné blízkosti cév či nervů, není resekce celého anatomického oddílu podmínkou radikality výkonu. V takovýchto případech se volí pouze odstranění zevních vrstev cév a nervů, tedy adventicie nebo perineuria. Radikality výkonu není třeba dosáhnout ani u končetinových sarkomů měkkých tkání, u kterých se upřednostňují chirurgické metody zachovávající celou končetinu. Riziková místa jsou označována pomocí klipů zaváděných do operovaných oblastí. (*Novotný, 2012, s. 231, 232*)

### 3.2 Izolovaná perfuze končetin (ILP)

Izolovaná perfuze končetin má za cíl zmenšit velikost potenciálně resekabilních končetinových nádorů, u kterých by hrozila amputace. ILP je důležitým doplňkem chirurgické léčby v místech, kde není možné aplikovat další radioterapii a je třeba minimalizovat riziko lokální recidivy. Pacientům je prostřednictvím arteriální žilní kanyly podávána hypertermická vysokodávková chemoterapie (melfalan v kombinaci s toxickým cytokinem TNF- $\alpha$ ) (*Dangoor, 2016*). Tkáň je zahřívána na cílovou teplotu 39-40°C. Tato metoda je primárně využívána v léčbě maligních melanomů. Výběr pacientů je však velice striktní. Výhodou je nejen vysoká klinická odpověď, ale také možnost opakovaného použití a souběžná aplikace systémové chemoterapie. U jedinců s neresekabilním sarkomem či resekabilním, avšak za cenu amputace, byla studii potvrzena klinická odpověď v 63-91 %. Potenciál je u této léčebné modalitě veliký, avšak její využití v ČR nemá zatím moc velké zastoupení (*Lischke, 2020, s. 95*).

### 3.3 Chemoterapie

Chemoterapie se často kombinuje s jinými léčebnými modalitami, a to zejména s radioterapií a chirurgickým výkonem. Chemoterapie může být v léčebném plánu zařazena neoadjuvantně i adjuvantně. Účinnost neoadjuvantní chemoterapie v léčbě lokalizovaných sarkomů měkkých tkání byla prokázána v rámci snížení rizika relapsu onemocnění. Jestliže není u nádoru možná resekce, přichází na řadu volba paliativní chemoterapie, jejímž cílem je zamezit progresi onemocnění a prodloužit dobu přežití (*Novotný, 2012, s. 232*). Při zvažování chemoterapie je třeba přihlížet na věk pacienta, případná přidružená onemocnění a v neposlední řadě histologický podtyp tumoru, k němuž se váže rozdílná chemosenzitivita. Adjuvantní chemoterapie bývá nejčastěji volena v případech se špatnou místní kontrolou nádoru nebo při zvýšeném riziku rozvoje metastatického onemocnění (*Dangoor, 2016*). Chemoterapie nepatří v rámci sarkomů měkkých tkání mezi standardní léčebnou modalitu. Indikována bývá zejména zdatným pacientům, kterým byl diagnostikován tumor s vysokým rizikem úmrtí. Nádorem, který je vhodný pro indikaci chemoterapie je např. angiosarkom. U sarkomů tohoto typu vzniká velké riziko lokální a metastatické recidivy a jeho chemosenzitivita je vysoká. Chemoterapie je doplňková léčba, nikdy by neměla plně nahrazovat chirurgický výkon (*Gronchi, 2021*).

## 4 RADIOTERAPIE A JEJÍ ROLE V LÉČBĚ SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

V léčbě sarkomů měkkých tkání je radioterapie jednou ze základních léčebných modalit. Metodou první volby je léčba chirurgická, která je radioterapií často doplňována. Díky kombinaci radioterapie s končetinu zachovávajícími chirurgickými výkony byla úspěšnost zajištění lokální kontroly 90 %. Ovšem u sarkomů retroperitonea je kombinace těchto dvou modalit úspěšná pouze u 60 % případů. U inoperabilních nádorů má radioterapie význam paliativní. Aplikována může být samostatně nebo v kombinaci se systémovou terapií. (*Lischke, 2020, s. 46*). Primárním cílem radioterapie je zlepšení lokální kontroly nádoru. Zpravidla se radioterapie používá pro hluboce uložené tumory o velikosti větší než 5 cm s vyšším stupněm malignity (G2 – G3). K jejímu použití ale dochází i u hluboce uložených nádorů menších než 5 cm s nízkým stupněm malignity. Dále pro tumory rostoucí na povrchu těla, které jsou větší než 5 cm a jejich stupeň malignity může být nízký i vysoký. Multidisciplinární zvážení indikace radioterapie je vhodné zvolit u hluboce uložených nádorů, které jsou větší než 5 cm a mají nízký stupeň malignity (*Šlampa, 2014, s. 283*).

Sběrem dat z vícero studií bylo prokázáno, že radioterapie snižuje počet lokálních recidiv STS trupu, končetin, hlavy a krku. U sarkomů retroperitonea bylo kromě redukce lokálních recidiv prokázáno i prodloužení doby celkového přežití. Studie navíc potvrdily, že po absolvování předoperační radioterapie je riziko vzniku pozdní toxicity (otoky, tuhnutí kloubů, fibróza, fraktury kostí) a lokální recidivy menší. Pro pacienty s vysoce maligními STS končetin a stěny trupu je z hlediska zajištění lokální kontroly a prodloužení doby přežití nejlepší léčebný postup následující:

1. indikace chemoradioterapie
2. excize nádorového ložiska
3. pooperační chemoterapie (*Lischke, 2020, s. 46*).

## 4.1 Obecná charakteristika radioterapie

Radioterapie neboli léčba ionizujícím zářením je jednou ze základních možností protinádorové léčby. Podstupuje ji 50-70 % onkologicky nemocných pacientů. Účinky radioterapie lze využít nejen v léčbě zhoubných nádorů, ale také v léčbě některých nenádorových stavů – typickým příkladem jsou patní ostruhy (*Adam, 2011, s.113, 117*).

Rozvoj radioterapie byl zaznamenán zejména v posledních dvaceti letech. Dopomohlo tomu především zavádění moderních plánovacích systémů a technologické pokroky – vývoj nových diagnostických zobrazovacích metod, jako je výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MR) nebo pozitronová emisní tomografie (PET) (*Červená, 2017*). Důležitost radioterapie v mezioborové léčbě stále roste, především díky již zmíněným technologickým pokrokům. K nejvýznamnějším pokrokům, které vedly k výraznému zlepšení kvality léčby pacientů, patří za posledních dvacet let radioterapie řízená obrazem (IGRT), radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) a stereotaktické ozáření (*Cammelli, 2021*). Neopomenutelným faktorem, ovlivňujícím pokrok radioterapie, jsou také nové poznatky v oblasti radiobiologie. Snížení radiační zátěže na okolní zdravé tkáně patří spolu se zachováním terapeutického účinku k trvalým cílům moderní radioterapie (*Šlampa, 2020*).

### Primární rozdělení radioterapie

Teleradioterapie a brachyterapii představují obecné dělení radioterapie, jedná se o rozdělení podle polohy zdroje záření. Pro toto dělení je primárně důležité, v jaké vzdálenosti od pacienta (od osy rotace ozařovacího přístroje) se zdroj záření nachází. Při teleradioterapii, jinými slovy řečeno zevní radioterapii, se zdroj záření nachází ve vzdálenosti 80-100 cm od těla pacienta. Nejběžnějším zdrojem fotonového a elektronového záření, používaným pro zevní RT, je v dnešní době lineární urychlovač. Mezi další patří například radioizotopové ozařovače fungující na principu rozpadu jádra radioizotopu nebo terapeutické rentgenové přístroje používané obzvláště v léčbě nenádorových onemocnění (*Novotný, 2012, s.27*).

Brachyradioterapie (brachyterapie) představuje, na rozdíl od výše zmiňované teleradioterapie, ozařování na krátkou vzdálenost. Jde tedy o vpravení uzavřeného zdroje záření do nádorové tkáně či do její těsné blízkosti, a to pomocí předem zavedených aplikátorů (metoda afterloadingu). Při brachyterapii je možné dodat do cílového objemu větší dávku záření v kratším čase než při zevní radioterapii a zároveň tak zajistit menší ozáření okolní zdravé tkáně. Vlastnosti brachyterapie jsou však vhodné spíše pro ozařování malých, ohraničených a snadno přístupných nádorů. Dělení brachyterapie se odvíjí od místa a způsobu aplikace zdroje

záření. Lze ji tudíž rozdělit na intrakavitární, intraluminární, intersticiální a povrchovou. Zdroje záření se ve většině případů zavádí pouze dočasně, je však možné využít i možnosti permanentní aplikace (*Adam, 2011, s.113, 115*).

### **Klinická aplikace radioterapie**

Protinádorová léčba je ve většině případů multidisciplinárním procesem a radioterapie je jeho nedílnou součástí. Podle kýženého efektu lze radioterapii rozdělit na radikální (kurativní) a paliativní. Záměrem radikální radioterapie je zajištění co možná nejvyššího stupně lokální kontroly nádoru a s tím spojené vyléčení pacienta. Oproti tomu v paliativní radioterapii není hlavním cílem pacienta vyléčit, ale zmírnit či úplně odstranit příznaky jeho onemocnění. Tím lze nemocnému zajistit vyšší kvalitu života (*Šlampa, 2014, s. 23, 308*).

Radioterapie bývá často kombinována s dalšími léčebnými modalitami, jako jsou chemoterapie či chirurgický výkon. Jednotlivé léčebné modalitty mohou být použity v různém pořadí nebo i současně. Neoadjuvantní radioterapie má za cíl zmenšit tumor před primárním léčebným výkonem, kterým bývá nejčastěji chirurgické odstranění nádoru. Zmenšením velikosti tumoru lze zajistit lepší operabilitu a případně i zmenšit rozsah operačního výkonu. Současná aplikace neoadjuvantní radioterapie spolu s chemoterapií se nazývá konkomitantní chemoradioterapie. Jejím cílem je snížit riziko vzniku vzdálených metastáz.

Aplikace adjuvantní radioterapie je do léčebného plánu zařazena až po chirurgickém odstranění nádorového ložiska nebo po případné systémové léčbě. Hlavním cílem je vymýtit případné mikroskopické zbytky tumoru. Díky tomu lze snížit riziko relapsu onemocnění a případně prodloužit celkovou dobu přežití nemocného. Mezi chirurgické výkony, po nichž bývá adjuvantní radioterapie zařazena patří například resekce STS (*Adam, 2011, s.116*).

### **Ozařované objemy a frakcionace**

Radioterapie je ve většině případů metodou regionální léčby. Jelikož dochází k ozáření jen určité části pacientova těla, je důležité zajistit, aby byla ve tkáni možná co nejlepší orientace. K tomu slouží stanovení objemů ozařované tkáně. Přesné určení cílových objemů slouží mimo jiné k tomu, aby byla dávka na okolní zdravé tkáně minimální a radioterapie zůstala i přes to co nejefektivnější. Určují se tři typy objemů, a to GTV (gross tumor volume), CTV (clinical target volume) a PTV (planning target volume). Pro výsledky ozařování je nejdůležitější CTV neboli klinický cílový objem, který znázorňuje vše, co má být ozářeno, tedy jak tkáň nádorovou, tak tkáň, u níž je potenciální riziko postižení. Při samotném ozařování se však spíše setkáváme s pojmem PTV, tedy plánovací cílový objem. Ten zahrnuje celou oblast CTV, a navíc

zohledňuje pohyblivost tumoru či nepřesnosti v nastavení polohy pacienta (*Novotný, 2012, s.26*).

K tomu, aby bylo možné dosáhnout dostatečně velkého biologického účinku na nádorovou tkáň a současně co nejvíce šetřit tkáň zdravé slouží frakcionace. Frakcionace tedy znamená rozdělení celkové dávky záření na dávky dílčí, tzv. frakce. K dispozici jsou různá frakcionační schémata, nejpoužívanějším z nich je normofrakcionace. Dochází k rozdělení celkové dávky 60–70 Gy na jednotlivé frakce o velikosti 1,8-2,0 Gy. Aplikováno je většinou pět po sobě jdoucích frakcí v jednom týdnu s několikátýdenním opakováním (*Adam, 2011, s.113*).

### **Nežádoucí účinky radioterapie**

Přestože v rámci radioterapie dochází k neustálé optimalizaci a modernizaci přístrojové techniky, nelze zcela zabránit negativnímu působení záření na zdravé tkáň. Každé ozáření tak představuje riziko vzniku nežádoucích účinků. Jejich vznik souvisí s celkovou dávkou záření, frakcionací a dobou, po kterou byl pacient záření vystavován. Dělí se podle rozsahu a doby nástupu. Z hlediska rozsahu se rozlišují nežádoucí účinky systémové a lokální. Mezi systémové patří únava, nevolnost, zvracení, nechutenství či psychické změny. Obvykle se vyskytují u ozařování větších objemů. Výskyt lokálních nežádoucích účinků je omezen pouze na danou ozařovanou oblast. Podle doby nástupu jsou nežádoucí účinky rozděleny na akutní, pozdní a velmi pozdní.

Akutní nežádoucí účinky se mohou projevit již v průběhu léčby zářením nebo do tří měsíců od jejího ukončení. V největší míře dochází k jejich projevu na sliznicích a kůži. Mezi nejčastější akutní projevy patří radiodermatitida, alopecie, kolitida, cystitida, pneumonitida, mukozitida a mnoho dalších. Tyto změny jsou na rozdíl od těch pozdních léčitelné, reverzibilní. K nástupu pozdních nežádoucích účinků dochází s odstupem několika týdnů, měsíců nebo dokonce i let od ukončení léčby zářením, maximálně však do 3 let. Jejich vznik může nastat náhle nebo může být postupný. Jedná se především o změny v pojivové či nervové tkáni, v cévách, plicích, ledvinách, srdci, svalech nebo játrech. Konkrétně jsou to např. fibrotické změny kůže, podkoží, močového měchýře, dále lymfedémy, atrofie pokožky, katarakta, myelopatie, nefropatie, osteoporóza, chronický vřed atd. Poslední skupinou jsou velmi pozdní nežádoucí účinky, které se mohou začít projevovat až po několika letech od ukončení ozáření (5-15 let). Do této skupiny se řadí především vznik sekundárních malignit – např. sekundární nádor prsu u dětských pacientů s Hodgkinovou chorobou (*Adam, 2011, s. 122, 123*). 30-50 % jedinců, kteří podstoupili radioterapii v dětském či adolescentním věku, se i třicet let po jejím



ukončení potýká se závažnými velmi pozdními nežádoucími účinky (*Kubeš, 2019*). Existuje několik faktorů, které mohou vznik nežádoucích účinků ovlivnit. Primárně je potřeba zaměřit se na výběr správného frakcionačního schématu. Dále neozářovat zbytečně velké množství okolní zdravé tkáně a také je třeba brát ohled i na případné komorbidity, věk pacienta a jeho individuální citlivost (*Adam, 2011, s. 123*).

## **4.2 Definitivní radioterapie**

Samostatné použití radioterapie není u sarkomů měkkých tkání obvyklé. Definitivní RT se indikuje u STS, které jsou považovány za inoperabilní, především kvůli své lokalizaci či lokální invazi. Dalším důvodem její indikace může být riziko špatného funkčního výsledku chirurgického výklonu nebo pokud zdravotní stav pacienta nedovoluje provést operaci. V takových případech může definitivní radioterapie poskytnout udržitelnou remisi, míra lokální recidivy je však vysoká. Výsledky mají zjevnou spojitost s velikostí nádoru, stupněm malignity a dávkou záření. U této formy radioterapie mohou být použity velmi vysoké dávky záření v rozmezí 60-80 Gy. Pacientům, kteří trpí významnými život limitujícími komorbiditami lze aplikovat samostatnou RT v nižších (paliativních) dávkách záření (*Dangoor, 2016*).

## **4.3 Adjuvantní radioterapie**

Jak již bylo uvedeno výše, radioterapie je často kombinována s jinými léčebnými modalitami, nejčastěji se jedná o chirurgický výkon a následně chemoterapii. K indikaci adjuvantní radioterapie dochází především po širokých resekcích, kdy nebylo možné odstranit celý nádor spolu s jeho makroskopickými zbytky a okolní tkáně, ve které byl nádor uložen. Sarkomy jsou obecně považovány za radiorezistentní tumory, z toho důvodu jsou do cílového objemu aplikovány vysoké dávky záření. Celková dávka se pohybuje mezi 60-66 Gy. Na primární tumor se aplikuje dávka 50 Gy a po cíleném zmenšení tumoru se podle resekcí okrajů určí doplňující dávka záření. Při negativních okrajích je to dávka o velikosti 10-16 Gy. V případě mikroskopicky pozitivních okrajů přichází na řadu boost 16-20 Gy. Pokud jsou resekcí okraje makroskopicky pozitivní je doplňující dávka 20-26 Gy. Obvykle se volí ozáření normofrakcionací, tedy 1,8-2,0 Gy pětikrát týdně (*Šlampa, 2014, s. 283*). Pooperační radioterapie zvyšuje lokální kontrolu nádoru u pacientů s pozitivními resekcími okrají. Její nevýhodou je ovšem ozáření většího objemu vyššími dávkami a s tím spojený nárůst výskytu pozdních komplikací (*Lischke, 2020, s. 46*).

#### 4.4 Neoadjuvantní radioterapie

Předoperační ozáření je doporučováno u tumorů s větším objemem. Mezi výhody neoadjuvantní radioterapie patří kratší doba léčby, nižší celková dávka, snížení rizika diseminace v průběhu operace, nižší pozdní toxicita a zlepšení funkce končetiny. S předoperačním ozářením je však spojeno riziko obtížnějšího hojení rány (zejména u předoperačního ozáření STS na dolních končetinách) a nedostatečnost celkové dávky (*Lischke, 2020, s. 46*). V rámci neoadjuvantního ozáření je celková dávka, ve srovnání s adjuvantním ozářením menší. Aplikuje se celková dávka 40-55 Gy, která má za cíl zmenšení tumoru. V závislosti na resekčních okrajích může být tato dávka následně doplněna intraoperačním nebo pooperačním boostem. Velikost doplňkové dávky se pohybuje v rozmezí 16-20 Gy.

#### 4.5 Brachyradioterapie (BRT)

Brachyradioterapie je nejčastěji indikována u končetinových sarkomů jako pooperační adjuvantní léčba. Do léčebného plánu ji lze zařadit samostatně jako adjuvantní léčbu nebo v kombinaci se zevním ozářením. S brachyterapeutickým ozařováním lze začít až po uplynutí 5 dní od operace, jinak by mohlo hrozit špatné hojení operační rány (*Novotný, 2012, s. 236*). V adjuvantní léčbě často dochází ke kombinaci BRT se zevní RT. V takovém případě se brachyterapie aplikuje před teleradioterapií v dávce 8x3,0 Gy dvakrát denně. Zevní ozáření je následně aplikováno v celkové dávce 40-50 Gy. Pokud je BRT indikována jako samostatná adjuvantní léčba, aplikuje se zpravidla celková dávka 45 Gy v jednotlivých HDR frakcích 3,0-4,0 Gy. Samostatně je možné brachyterapii indikovat u středně a vysoce maligních končetinových STS, u recidiv v již ozářeném terénu nebo u recidiv po již provedené resekci. V těchto případech se frakcionace a dávka určují individuálně (*Šlampa, 2014, s. 284*). Výhodou brachyterapie je bezesporu aplikace vysoké dávky s maximální přesností při současném ozáření malého objemu tkáně. S tím souvisí celkově nižší ozáření okolních zdravých tkání, kratší čas aplikace záření a snížení rizika repopulace nádorových buněk. Kontraindikací pro provedení brachyterapeutického ozáření je umístění nádoru v blízkosti nervového cévního svazku, nedostatečné pokrytí cílového objemu, neradikální chirurgické výkony a tumor prorůstající do kůže. Zlepšení lokální kontroly nádoru bylo díky randomizované studii potvrzeno u 82 % pacientů s diagnostikovaným STS trupu či končetin, kteří podstoupili pooperační BRT (*Lischke, 2020, s. 48*).

## 4.6 Boost

Do jednoho léčebného plánu nelze současně zařadit předoperační i pooperační RT v plných celkových dávkách. Lze ovšem nejprve ozářit nádorové ložisko předoperačně a po excizi a následném zhojení rány ložisko dozářit pomocí tzv. boostu. Boost se využívá v kombinaci s neoadjuvantním ozářením. Záměrem je snížení rizika recidivy, jestliže nedošlo k radikální resekci primárního tumoru. Toto dodatkové ozáření by mělo být aplikováno do 8. týdne od provedení excize. V případě, že by byl tento interval delší, mohlo by v místě excize dojít k pozdní fibróze a proliferaci nádorových buněk. Ovšem u dobře diferencovaného liposarkomu s nízkým stupněm malignity nebyl pozitivní vliv boostu nijak prokázán. Boost nemá žádný vliv na zakládání vzdálených metastáz ani na mortalitu, navíc je spojen s vyšším rizikem vzniku pozdních nežádoucích účinků. Jeho indikace by měla být vždy důkladně zvážena, jelikož jeho léčebný efekt je stále nejistý (*Lischke, 2020, s. 46, 51*).

## 4.7 Moderní radioterapeutické metody

V posledních desetiletích byly zavedeny nové moderní radioterapeutické techniky, které pomohly vylepšit léčebné výsledky a významně snížit toxicitu spojenou s iradiací. Mezi moderní techniky se řadí radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT), obrazem řízená radioterapie (IGRT), intraoperační radioterapie (IORT) a protonová terapie (PT) (*Wang, 2014*).

### Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)

3D-CRT je v dnešní době již běžně používanou ozařovací technikou. Snahou této metody je uzpůsobit ozařovaný objem trojrozměrnému a nepravidelnému tvaru cílového objemu. Tím, že dochází k ozařování cílového objemu s minimálním lemem, je pozvednuta úroveň šetření okolních zdravých tkání, a navíc je možno aplikovat do cílového objemu větší dávku záření. K tomu, aby mohla být 3D-CRT provedena, je nutno naplánovat ozáření pomocí CT, MR, PET – tedy trojrozměrných zobrazovacích metod. Konformní radioterapie je základem pro spoustu dalších moderních ozařovacích technik, jako je IGRT, IMRT nebo také stereotaktická radioterapie (*Adam, 2011, s.113*).

## **Radioterapie řízená obrazem (IGRT)**

IGRT slouží k přesnému zaměření svazků na ozařovači. V průběhu ozařování dochází k pravidelným kontrolám polohy pacienta, čímž lze zabránit vzniku nežádoucích odchylek v nastavení pacienta. Poloha pacienta je pro správnost ozáření velice důležitá. Je proto nutné, aby byl pacient pokaždé uveden do stejné polohy, ve které byl při plánování ozáření. K odchýlení z nastavené polohy může dojít při špatném nastavení, pohybu pacienta nebo v souvislosti s dýcháním či plněním orgánů (*Šlampa, 2020*). Jestliže dojde ke změně velikosti primárního tumoru, IGRT dokáže upravit ozařovací plán a přizpůsobit ho aktuálním změnám – adaptivní radioterapie. Aplikace dávky záření je pomocí IGRT techniky přesnější, celkové výsledky radioterapie jsou lepší, současně riziko vzniku pozdní toxicity je nižší (*Lischke, 2020, s. 48*).

## **Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT)**

IMRT dokáže přesně kopírovat tvar ozařovaného objemu a měnit tak intenzitu svazku v průběhu aplikace záření. Díky modulaci intenzity svazku dochází k lepšímu rozložení dávky v cílovém objemu a šetření okolní zdravé tkáně. Uplatňuje se zejména v blízkosti rizikových orgánů – RT hlavy a krku, RT prostaty, RT rekta (*Šlampa, 2020*). U IMRT je ve srovnání s 3D konformní radioterapií nižší riziko vzniku pozdních nežádoucích účinků - např. ztuhnutí kloubů nebo otok končetiny. Na základě výsledků od 41 pacientů, kteří podstoupili pooperační léčbu zářením pomocí IMRT techniky, byla provedena retrospektivní analýza. Po 5 letech od ukončení léčby zářením a bez přihlédnutí na radikalitu výkonu prokázaly výsledky míru lokální kontroly 94 %. Výhodou předoperační IMRT je snížení rizika vzniku komplikací při hojení operační rány. (*Lischke, 2020, s. 47*).

## **Stereotaktická radioterapie**

Stereotaktická radioterapie se nejčastěji používá při ozařování intrakraniálních a extrakraniálních nádorových ložisek. Jejím principem je stereotaxe neboli přesné zaměření cílového objemu pomocí trojrozměrných výpočtů a zobrazení pomocí MR nebo CT (*Adam, 2011, s.114*). Jestliže je poloha a velikost nádoru vyhovující, lze provést léčbu vysokými dávkami a výrazně tak snížit počet opakování ozáření. Dříve se rozlišovala stereotaktická radioterapie a radiochirurgie, v dnešní době se však tyto dvě metody prakticky nerozlišují. Stereotaktická radiochirurgie představuje ozáření nádorového ložiska velmi vysokou dávkou záření, a to pouze v jedné frakci. Je však nesmírně důležité dodržet přesnost ozáření. Vysoká dávka záření musí být dopravena přesně tam, kam dopravena být má. K tomu slouží mimo jiné

fixační pomůcky. Při léčbě intrakraniálních nádorů dochází k fixaci pomocí masky vyrobené každému pacientovi na míru. Tyto fixační masky nahradily dříve používaný fixační rám, který byl invazivně připevněn šrouby do hlavy pacienta. Extrakraniální stereotaktická radioterapie (radiochirurgie) lze použít při léčbě nádorů v plicích, pánevi, skeletu, játrech či v dutině břišní. Jedná se jak o léčbu kurativní, především plicní nádory, tak i léčbu paliativní – metastatická ložiska (*Šlampa, 2020*). Využití stereotaktické radioterapie našlo v posledních desetiletích své uplatnění v léčbě plicních metastáz STS. Plíce jsou u této skupiny tumorů nejčastějším místem vzniku vzdálených metastáz. Použití stereotaktické radioterapie prokázalo skvělou lokální kontrolu s nadějným celkovým přežitím, to vše za současné minimální toxicity organismu (*Dhakai, 2012*).

#### **4D-konformní radioterapie**

4D-konformní radioterapie umožňuje přizpůsobit ozáření fyziologickým pohybům. Data potřebná k naplánování a provedení tohoto typu ozáření se získávají ze 4D CT vyšetření. Dobrým příkladem využití 4D-konformní radioterapie je léčba plicních nádorů. V souvislosti s touto technikou je možné provádět ozáření cílového objemu s maximálním možným šetřením okolních zdravých tkání pomocí metody řízeného dýchání (respiratory gating). Ta zajišťuje aplikaci záření pouze v daných fázích dýchacího cyklu a snižuje tak pohyblivost nádoru během ozáření (*Adam, 2011, s.114*).

#### **Protonová terapie (PT)**

Protonová terapie značí vysoce specializovanou metodu léčby ionizujícím zářením, která je charakteristická odlišnou tkáňovou absorpcí záření. Jejím cílem je dodání vysoké dávky záření do cílového objemu za současné minimalizace dávky na okolní zdravé tkáně (*Dangoor, 2016*). PT využívá urychlené protony, jejichž zásadní fyzikální vlastností je předání většinové části energie do tkání až ke konci své dráhy. Oproti fotonové terapii předá protonový svazek na povrchu těla pouze malou dávku záření a postupným prostupováním do hloubky tato dávka roste až do úplného maxima, které se nachází v cílovém objemu (oblast Braggova píku). Jakmile protonový svazek projde cílovým objemem, už žádnou energii nepředává. To vede ve srovnání s moderní fotonovou radioterapií k menšímu zatížení okolních zdravých tkání, při současném zachování účinku v oblasti cílového objemu (*Kubeš, 2019*). Na poli medicíny se PT poprvé objevila v 50. letech minulého století a do budoucna by mohla hrát velkou roli ve zlepšení léčby ionizujícím zářením. Avšak její rizika a finanční nákladnost jsou stále dosti vysoká. Do budoucna by mohla převládat v léčbě nádorů mozku, páteře či nádorů dětského

věku. Prozatím však zůstává v pozadí terapie fotonové a předpokládá se, že její převažující pozici prozatím nepřevzme (*Šlampa, 2020*). Pro protonovou radioterapii se jeví jako vhodné např. retroperitoneální STS. Dávka fotonové radioterapie je u těchto nádorů limitována rizikem vzniku toxicity, proto se PT jeví jako vhodnější především z hlediska dozimetrie. Zkušenosti s PT jsou v této oblasti zatím velmi malé, vzhledem k malému počtu pacientů s touto diagnózou (*Kubeš, 2019*). Mezi další indikace patří sarkomy dětského věku, kostní sarkomy, sarkomy uložené v oblasti baze lebni, retroperitoneální sarkomy a paraspinálně uložené sarkomy (*Lischke, 2020, s. 49*).

### **Intraoperační elektronová radioterapie (IOERT)**

IOERT umožňuje dodat do cílového objemu potřebnou dávku záření během operačního výkonu. Nejčastěji se používá pro léčbu retroperitoneálních sarkomů a při léčbě končetinových lézí, u kterých vykazuje skvělou lokální kontrolu. Nerandomizovaná studie na malé skupině pacientů, kteří nejprve podstoupili předoperační zevní ozáření střední dávkou 45 Gy a následně totální resekci nádorové léze s využitím IOERT dávkou 10-20 Gy prokázala míru lokální kontroly 83 %. V případech, kdy nebyla IOERT použita, dosáhla míra lokální kontroly 61 %. Její účinnost v léčbě sarkomů měkkých tkání však nelze přesně definovat, jelikož je ve většině případů používána v kombinaci s předoperační zevní radioterapií. K posouzení jednotlivých modalit by byly třeba výsledky z randomizovaných studií (*Tiong, 2016*).

## 5 VYBRANÉ SARKOMY MĚKKÝCH TKÁNÍ

### 5.1 Končetinové měkkotkáňové sarkomy

Končetiny jsou nejčastějším místem výskytu sarkomů měkkých tkání, a to v 50-70 % všech sarkomů. Z celkového počtu lokalizovaných končetinových STS se přibližně 75 % vyskytuje na dolních končetinách a zbylých 25 % na horních končetinách. Projevují se jako nebolestivé rezistence rostoucí centrifugálně různou rychlostí. Vyrůstají mohou z anatomického místa bez přirozených anatomických bariér (podkoží nebo mezisvalová vrstva) nebo mezi kompartmenty. Primárně se dělí do dvou skupin:

1. povrchově uložené sarkomy
2. hluboce uložené neboli intermuskulární sarkomy

#### Diagnostika

Diagnostika vychází z klinických, histopatologických a radiologických vyšetření. Hlavní průkaz onemocnění stanovuje biopsie podezřelého ložiska většího než 5 cm. Doporučuje se odběr alespoň třech reprezentativních vzorků, každý z jiné oblasti tumoru, ale všechny ze stejného místa vpichu. U povrchově uložených tumorů menších než 5 cm lze zvolit odstranění nádoru exstirpací s dostatečným lemlem okolní zdravé tkáně. V takovém případě musí být místo exstirpace označeno stehem, kvůli případné další resekci. K odlišení maligních a benigních lézí slouží kromě histologického vyšetření primárně zobrazovací metody. Měkkotkáňové tumory dokáže nejlépe zobrazit magnetická rezonance, která bývá doplněna stagingovým CT vyšetřením hrudníku. CT vyšetření dokáže mimo jiné odhalit kostní postižení. Pokud by bylo podezření na postižení cév, přichází na řadu doplnění CT angiografií (*Lischke, 2020, s. 84-85*).

#### Léčba

V dřívějších letech byla nejčastější léčebnou metodou STS amputace části nebo celé končetiny. Neexistovala totiž jiná metoda, která by byla schopná zajistit potřebnou míru lokální kontroly. Zavedením technických pokroků a multimodální léčby došlo k nárůstu potenciálu léčby zářením. V několika studiích byl totiž prokázán přínos kombinace chirurgického zákroku v kombinaci s radioterapií. Tato kombinace umožňuje zachovat funkční končetinu s dostatečnou mírou lokální kontroly. Počet amputací u primárních tumorů tak klesnul pod 5 %, u recidivujících onemocnění je to 9-14 %. Díky moderním radioterapeutickým metodám (IMRT, IGRT) lze přesněji zacílit na cílový objem a minimalizovat dávku na okolní zdravé

tkáně. Tím došlo ke zlepšení lokální kontroly tumoru a prodloužení doby přežití bez onemocnění. Snížení počtu nežádoucích účinků (edémy, fraktury kostí, ztuhlost kloubů) zároveň zlepšilo kvalitu života pacientů. Je třeba aby byla provedena široká excize s negativními okraji, tedy R0 resekce bez mikroskopických reziduí. V případě, že se nepodaří provést radikální resekci a zůstanou pozitivní resekční okraje, je třeba indikovat pooperační RT. Volba předoperační RT by měla zajistit zmenšení tumoru pro lepší operabilitu a snížení rizika rozsevu onemocnění v průběhu chirurgického výkonu. U končetinových STS lze radioterapii výjimečně podat i jako primární lokální terapii u pacientů, kterým jejich zdravotní stav nedovoluje podstoupit operační výkon nebo u vysoce rozšířených inoperabilních tumorů. Přínos chemoterapie v léčbě končetinových sarkomů měkkých tkání není zatím zcela jasný (*Hoefkens, 2016*).

Končetinové STS mohou být kromě výše uvedených metod léčeny také izolovanou končetinovou perfuzí (ILP). K této léčbě jsou indikovány převážně pokročilé, distálně uložené sarkomy, u nichž hrozí amputace. Naopak kontraindikací ILP je postižení proximálních částí končetin, prorůstání do axily, exulcerované a infikované sarkomy a postižení periferního nervového systému (*Lischke, 2020, s. 95, 96*).

## **5.2 Retroperitoneální sarkomy měkkých tkání**

Retroperitoneální sarkomy představují přibližně 15 % všech sarkomů. Nejčastěji jsou to nádory vycházející z tukových buněk – liposarkomy, přesněji dobře diferencovaný liposarkom (WDLPS), dediferencovaný liposarkom (DDLPS) a leiomyosarkom (LMS), který začal převládat především u mladších jedinců. Mezi další histologické podtypy, které mohou být lokalizovány v retroperitoneu patří solitární fibrózní tumor (SFT), nediferencovaný pleomorfní sarkom (UPS), synoviální sarkom, maligní tumor pochvy periferního nervu a extraoseální Ewingův sarkom. Prognosticky jsou retroperitoneální sarkomy, ve srovnání se sarkomy jiných anatomických lokalizací, jedny z nejhorších. Svůj podíl na tom má nejen anatomicky složité umístění nádorů, ale také jejich asymptomatické chování. I nádory o velikostech větších než 15 cm mohou být asymptomatické. Vzhledem k velkým rozměrům tumorů, je jejich R0 resekce často velice obtížná. Bezpříznakové chování tumoru představuje problém i z toho důvodu, že v době stanovení diagnózy je tumor již ve fázi generalizace onemocnění. Pacienti jsou směřováni do center specializovaných přímo na problematiku retroperitoneálních STS. To tvoří základní předpoklad úspěšné léčby a celkové přežití pacientů se díky tomu zvyšuje až o 20 % (*Lischke, 2020, s. 77*) (*Messiou, 2017*).



## Diagnostika

Diagnostický postup je stejný jako u sarkomů měkkých tkání v jiných lokalizacích. STS tvoří pouze jednu třetinu všech retroperitoneálních tumorů, proto je nutné provést všechny potřebná vyšetření a zvážit i další případné diagnózy. Nejvíce užitečnou a dostupnou primární zobrazovací metodou je kontrastní CT vyšetření. CT vyšetření je nahrazeno MR v případě, že byla u pacientů potvrzena alergie na jodovou kontrastní látku nebo pokud je třeba řešit problémy, jako postižení svalů, kostí či foraminálních otvorů. MR vyšetření je užitečné z hlediska posouzení lokálního rozsahu tumoru a okolního edému pro případnou radioterapii. Detekce plicních abnormalit na CT odkazuje k PET/CT vyšetření, pro které je detekce metastatického onemocnění typická. Standartně potvrzuje diagnózu perkutánní jádrová biopsie. V případě, že není možné provést odběr bioptického vzorku, stává se diagnostické zobrazení klíčovým (*Messiou, 2017*).

## Léčba

Metodou první volby a jedinou nadějí na vyléčení je chirurgická resekce. Umístění nádoru v retroperitoneu a složité anatomické vztahy s okolními strukturami představují velký problém pro dosažení optimálních resekcí okrajů. K dosažení úplné resekce je ovšem mnohdy nevyhnutelná resekce jednoho či více okolních orgánů. Celková doba přežití se odvíjí od radikality resekce, důležitou roli však hraje i věk pacienta, velikost nádoru, histologický podtyp a samozřejmě tým specializovaných odborníků ve specializovaném sarkomovém centru. Radioterapii a systémovou terapii lze zvážit, jestliže je chirurgické dosažení optimálních resekcí okrajů příliš obtížné. Role radioterapie v léčbě retroperitoneálních sarkomů se stále vyvíjí. Prokazatelný přínos adjuvantní či neoadjuvantní RT však stále nebyl potvrzen. Probíhají ovšem studie, které se snaží objasnit vliv předoperační RT na snížení rizika lokální recidivy (*Messiou, 2017*). V současné době je pro retroperitoneální sarkomy stanovena celková dávka 50-70 Gy, rozložená do 25-35 frakcí. Dávku limituje tolerance okolních rizikových orgánů. U retroperitoneálních STS je to především mícha, játra, ledviny, tenké střevo a rektum (*Novotný, 2012, s. 234*). Vývoj moderních radioterapeutických technik, jako je IGRT a IMRT, přinesl pokrok v přesnějším definování cílových objemů při současném šetření okolních zdravých tkání a minimalizaci nežádoucích účinků, čímž došlo také ke snížení toxicity okolních struktur, např. ledviny, střeva (*Messiou, 2017*).

### 5.3 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Dermatofibrosarcoma protuberans je vzácný a méně známý tumor vycházející z hlubokých vrstev kůže. Jedná o sarkomy nízkého stupně malignity s nízkým rizikem vzniku vzdálených metastáz. Avšak riziko lokální recidivy je velmi vysoké, a to i po chirurgické resekci. Nejběžnějším místem výskytu je trup (42 %), následně horní a dolní končetiny (23 % a 18 %), hlava a krk (13 %) a výjimečně může být lokalizován i na genitáliích (1 %). DFSP je vyznačován infiltrativním růstem do okolních struktur. Incidence je velmi malá, zhruba 1-4 nové případy na 1 000 000 obyvatel. Výskyt u mužů a žen není nijak výrazně odlišný, u obou pohlaví se vyskytuje nejvíce v období od 30 do 50 let. Z hlediska etiologie nejsou známy žádné predisponující faktory (*Lischke, 2020, s. 128*).

Z počátku se tumor nejčastěji projevuje jako pomalu rostoucí, nebolestivý a pevný kožní plak barvy kůže, jako atrofická neprotuberantní léze nebo jako subkutánní ztlustění. Jestliže není léčba tumoru zahájena v časném stádiu, může dojít k lokálnímu prorůstání do fascie, svalů, periostu nebo kostí. Z neprotuberantních lézí se tak postupným zvětšováním stávají indurované, červenomodré až fialové protuberantní noduly. V pozdějších stádiích může v ojedinělých případech dojít k zakládání vzdálených metastáz. DFSP nejčastěji metastazuje do plic, kostí, mozku, lymfatických uzlin a viscerálních orgánů.

#### Diagnostika

Nejprve je provedena důkladná anamnéza, fyzikální vyšetření, vyšetření lymfatických uzlin. Definitivní diagnózu však většinou potvrdí až odběr bioptického vzorku, nejčastěji vedený pod ultrazvukovou kontrolou. Patologický rozbor by měl v odebraném vzorku odhalit fibrosarkomatózní změny. Zobrazovací metody se využívají především k určení velikosti a rozsahu nádoru, k jeho vymezení vůči okolním strukturám a k potvrzení či vyloučení přítomnosti vzdálených metastáz. Měkké tkáně dokáže nejlépe zobrazit magnetická rezonance. Pomocí MR tedy dochází nejen k předoperačnímu vyšetření, ale také k chirurgickému plánování a důležitá je i pro následné sledování případné recidivy tumoru.

## Léčba

Chirurgické odstranění je primární léčbou operabilních DFSP. Chirurgická excize musí být dostatečně široká s negativními resekcními okraji, minimálně 2-4 cm. Lze provést standární excizi nebo specializovanou resekcni techniku zvanou Mohsova mikrografická chirurgie. Díky ní by měl být chirurg schop docílit co nejtěsnějších okrajů a riziko lokální recidivy by se mělo snížit na minimum. Odstranění nádorového ložiska musí být provedeno do patřičné hloubky, to se odvíjí od hloubky infiltrace nádoru. Chirurgické odstranění může být na některých částech těla problematické (prsty na ruce a na nohou), jelikož je třeba provést dostatečně širokou a hlubokou excizi. DFSP lokalizované na prstech je vhodné odstranit pomocí Mohsovy metody umožňující zachování okolní tkáně na prstech. Při infiltraci tumoru až do periostu je však nevyhnutelnou metodou částečná nebo úplná amputace prstu (*Hao X, 2020*). DFSP se řadí mezi radiosenzitivní tumory. Radioterapie tedy přispívá ke zvýšení lokální kontroly a ke snížení rizika vzniku lokální recidivy. Zářením se léčí zejména tumory, které nebylo možné resekovat s negativními okraji. Doporučená radioterapeutická dávka se pohybuje v rozmezí 50-65 Gy. Dále jsou definitivní radioterapií léčeny neresekabilní DFSP (*Lischke, 2020, s. 129*).

## ZÁVĚR

Sarkomy měkkých tkání jsou velice vzácné nádory vycházející z mezenchymu. Vzhledem k jejich heterogenitě je třeba k léčbě jednotlivých histologických podtypů přistupovat individuálně. Radioterapie patří, po chirurgické excizi, mezi nejčastěji používanou léčebnou metodu v rámci terapie sarkomů měkkých tkání. Jejím primárním cílem je zajištění lokální kontroly nádoru. Hlavním cílem bakalářské práce bylo dohledat a sumarizovat aktuální informace týkající se možnosti radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání. Hlavní cíl byl dále specifikován ve čtyřech dílčích cílech.

Prvním dílčím cílem bylo předložit dohledané poznatky o sarkomech měkkých tkání. Sarkomy měkkých tkání jsou velice heterogenní skupinou maligních nádorů, které se vyznačují svým raritním výskytem. Tato skupina je velmi rozmanitá a obsahuje až 70 histologických podtypů. STS se mohou objevit u všech věkových skupin na jakékoli části těla. Z počátku nemají STS žádné specifické příznaky, jelikož zůstávají dlouhou dobu asymptomatické. Jejich přítomnost je často zjištěna nahmatáním rezistence či v souvislosti s jinými obtížemi. STS se člení na základě tkání, ze kterých jednotlivé histologické podtypy vychází. V dospělé populaci je nejčastější liposarkom či leiomyosarkom, u dětí má největší zastoupení rhabdomyosarkom.

Druhým dílčím cílem bylo sumarizovat dohledané aktuální poznatky o léčbě sarkomů měkkých tkání. Onkologická léčba je vždy léčbou multioborovou a jinak tomu není ani v léčbě měkkotkáňových sarkomů. Pacienti s indikovanými STS jsou odkazováni do specializovaných center, kde je jim poskytnuta komplexní péče. Vzhledem k odlišnosti jednotlivých histologických podtypů je třeba přistupovat k jejich léčbě individuálně. Chirurgické odstranění nádorového ložiska je ve valné většině případů primárním řešením. Často dochází ke kombinaci chirurgické excize s jinými léčebnými modalitami jako je radioterapie nebo chemoterapie. Po ukončení léčby je důležité pacienty i nadále sledovat z důvodu odhalení případné lokální recidivy.

Třetím dílčím cílem bylo sumarizovat dohledané aktuální poznatky o roli radioterapie a jejich možnostech v léčbě sarkomů měkkých tkání. Radioterapie neboli léčba zářením patří u STS mezi základní léčebné metody. Často dochází k její kombinaci s chirurgickým výkonem, ale může být použita i samostatně, především u inoperabilních tumorů nebo s paliativním záměrem. Adjuvantní radioterapie nejčastěji doplňuje chirurgickou excizi v případě, že nedošlo k odstranění celého tumoru i s jeho makroskopickými zbytky. Neoadjuvantní radioterapie má za úkol zmenšit nádorové ložisko a zajistit tak lepší operabilitu. Technologické pokroky umožnily zavedení nových moderních radioterapeutických metod (IMRT, IGRT, IOERT, PT),

díky nimž došlo ke zlepšení léčebných výsledků a k současnému snížení nežádoucích účinků spojených s léčbou zářením.

Posledním čtvrtým dílčím cílem bylo předložit dohledané poznatky týkající se vybraných sarkomů měkkých tkání. V této kapitole byly blíže specifikovány vybrané STS – končetinové měkkotkáňové sarkomy, retroperitoneální STS a dermatofibrosarcoma protuberans. U všech byla, mimo obecnou charakteristiku, blíže přiblížena diagnostika a léčba. Končetinové sarkomy patří z hlediska výskytu mezi nejčastější STS, a to v 50-70 %. Oproti tomu retroperitoneální STS zaujímají pouhých 15 % ze všech diagnostikovaných měkkotkáňových sarkomů. Dermatofibrosarcoma protuberans byla uvedena jako jedna ze vzácných a méně známých forem STS vznikající v hlubokých vrstvách kůže.

V této bakalářské práci byly splněny všechny předem stanovené dílčí cíle. Práce zahrnuje spoustu teoretických i praktických faktů, které mohou pomoci zdravotnickým i nezdravotnickým pracovníkům lépe porozumět dané problematice.

## REFERENČNÍ SEZNAM

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK, c2011. *Obecná onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-715-8.
2. BÜCHLER, Tomáš, 2017. *Speciální onkologie*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.
3. CAMMELLI, S., A. CORTESI, M. BUWENGE, A. ZAMAGNI, M. FERIOLI, G. GHIGI, A. ROMEO a A. G. MORGANTI, 2021. The role of radiotherapy in adult soft tissues sarcoma of the extremities. *European journal of orthopaedic surgery* [online]. 31(8), 1583-1596 [cit. 2022-01-11]. ISSN 16338065. Dostupné z: doi:10.1007/s00590-021-02990-6
4. ČERVENÁ, KOMÍNEK a ŠLAMPÁ, 2017. VII. Radioterapeutické metody: VII/ 168. NOVÉ TECHNIKY RADIOTERAPIE. *Klinická Onkologie* [online]. 30(7), S46 [cit. 2022-03-16]. ISSN 0862495X. Dostupné z: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=baea1c26-388c-4d01-82dd-0fce0a383041%40redis>
5. DANGOOR, Adam, Beatrice SEDDON, Craig GERRAND, Robert GRIMER, Jeremy WHELAN a Ian JUDSON, 2016. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clinical Sarcoma Research* [online]. 6(1) [cit. 2022-02-11]. ISSN 2045-3329. Dostupné z: doi:10.1186/s13569-016-0060-4
6. DHAKAL, Sugosh, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2012, 82.2: 940-945.
7. GRONCHI, A., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 2021, 32.11: 1348-1365.
8. Hao X, Billings SD, Wu F, Stultz TW, Procop GW, Mirkin G, Vidimos AT. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Update on the Diagnosis and Treatment. *J Clin Med*. 2020 Jun 5;9(6):1752. doi: 10.3390/jcm9061752. PMID: 32516921; PMCID: PMC7355835.
9. HOEFKENS, Fien, Charlotte DEHANDSCHUTTER, Johan SOMVILLE, Paul MEIJNDERS a Dirk VAN GESTEL, 2016. Soft tissue sarcoma of the extremities: pending questions on surgery and radiotherapy. *Radiation Oncology* [online]. 11(1) [cit. 2022-03-10]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-016-0668-9

10. KRŠKOVÁ, Lenka, Marcela MRHALOVÁ, Markéta KALINOVÁ, et al., 2014. Nádory měkkých tkání očima molekulárního patologa. *Czecho-Slovak Pathology* [online]. 50(3), 132-140 [cit. 2022-01-28]. ISSN 12107875.
11. KUBEŠ, J., V. VONDRÁČEK a J. ABRAHÁMOVÁ, 2019. Protonová radioterapie v léčbě solidních nádorů. *General Practitioner / Praktický Lekar* [online]. 99(1), 3-10 [cit. 2022-01-11]. ISSN 00326739.
12. LISCHKE, Robert a Andrej OZANIAK, [2020]. Sarkomy měkkých tkání. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-614-6.
13. MESSIOU, C., E. MOSKOVIC, D. VANEL, et al., 2017. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* [online]. 43(7), 1191-1198 [cit. 2022-03-10]. ISSN 07487983. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejso.2016.10.032
14. NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK, 2012. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2663-5.
15. RAMU, Eyal M., Matthew T. HOUDEK, Christian E. ISAAC, Colleen I. DICKIE, Peter C. FERGUSON a Jay S. WUNDER, 2017. Management of soft-tissue sarcomas; treatment strategies, staging, and outcomes. *SICOT-J* [online]. 3 [cit. 2022-02-02]. ISSN 2426-8887. Dostupné z: doi:10.1051/sicotj/2017010
16. SBARAGLIA, Marta, Elena BELLAN a Angelo P. DEI TOS, 2021. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* [online]. 113(2), 70-84 [cit. 2022-01-21]. ISSN 1591-951X. Dostupné z: doi:10.32074/1591-951X-213
17. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 4. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014, ISBN 978-80-86793-34-4.
18. ŠLAMPA, P., 2020. Modern trends in radiotherapy. *Casopis lekaru ceskych* [online]. 159(7-8), 261-267 [cit. 2022-01-11]. ISSN 00087335.
19. TIONG, Siaw Sze, et al. The role of radiotherapy in the management of localized soft tissue sarcomas. *Cancer biology & medicine*, 2016, 13.3: 373.
20. VIBHAKAR, Aanand M., James A. CASSELS, Rajesh BOTCHU, Winston J. RENNIE a Amit SHAH, 2021. Imaging update on soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* [online]. 22 [cit. 2022-02-07]. ISSN 09765662. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcot.2021.101568

21. WANG, Dian; ABRAMS, Ross A. Radiotherapy for soft tissue sarcoma: 50 years of change and improvement. American Society of Clinical Oncology educational book, 2014, 34.1: 244-251.
22. ZEDNÍKOVÁ, Ilona, Monika ČERNÁ, Andrea ŇARŠANSKÁ, Tomáš SVOBODA a Ondřej HES, 2015. Nový pohled na opakované chirurgické výkony u karcinomu prsu se zaměřením na pozitivitu resekcčních okrajů. Onkologie [online]. 9(2), 67-69 [cit. 2022-03-15]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/02/05.pdf>



## SEZNAM ZKRATEK

<b>atd.</b>	a tak dále
<b>BRT</b>	brachyradioterapie
<b>cca</b>	cirka, přibližně
<b>cm</b>	centimetr
<b>CT</b>	výpočetní tomografie
<b>CTV</b>	klinický cílový objem
<b>ČR</b>	Česká republika
<b>DFSP</b>	dermatofibrosarcoma protuberans
<b>FDG</b>	fluor-18-deoxyglukóza
<b>GTV</b>	nádorový objem
<b>Gy</b>	Gray
<b>HIV</b>	human immunodeficiency virus
<b>HDR</b>	brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem
<b>IGRT</b>	radioterapie řízená obrazem
<b>ILP</b>	izolovaná perfuze končetin
<b>IMRT</b>	radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
<b>IOERT</b>	intraoperační elektronová radioterapie
<b>mm</b>	milimetr
<b>MR</b>	magnetická rezonance
<b>např.</b>	například
<b>PET/CT</b>	pozitronová emisní tomografie v kombinaci s výpočetní tomografií
<b>PT</b>	protonová terapie
<b>PTV</b>	plánovací cílový objem

<b>RT</b>	radioterapie
<b>RTG</b>	rentgen
<b>s.</b>	strana
<b>STS</b>	sarkomy měkkých tkání
<b>tzv.</b>	takzvaný
<b>UZ</b>	ultrazvuk
<b>WHO</b>	Světová zdravotnická organizace