

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН КІНЦІВОК ТА ТУЛУБА

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2023



УВ
ДП "Державний експертний центр МОЗ України"
№1517/21-23 від 20.07.2023
КЕП: БАБЕНКО М. М. 20.07.2023 09:59
385E9607000000000000000000000001
Сертифікат дійсний з 25.05.2022 12:51 до 23.05.2024 23:59

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3-5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	6

Як читати рекомендації*	8
1. Введення	11
1.1 Дослідницькі критерії та посилання, що використовуються для розширення цієї Настанови	11
2. Саркоми м'яких тканин	12
2.1 Вступ	12
2.2. Ризики, сімейні та спадкові фактори	14
2.3 Гістологічна класифікація	15
2.3.1 Молекулярна біологія	19
2.4 Діагностика	20
2.5 Стадіювання	23
3. Саркоми кінцівок та поверхні тулуба Локальна форма захворювання	28
3.1 Хірургія	28
3.2 Променева терапія	30
3.3 Ад'ювантна хіміотерапія	33
4. Саркоми кінцівок і тулуба. Локально поширена хвороба	36
4.1 Циторедуктивна хіміотерапія	37
4.2 Променева терапія	38
4.3 Локорегіональна хіміогіпертемія для ізольованої перфузії кінцівок	38
5. Саркоми кінцівок і поверхневого тулуба Захворювання в метастатичній фазі	39
5.1 Операбельна хвороба легенів	39
5.2 Неоперабельна або позалегенева метастатична хвороба легень	41
6. Обробки другої лінії та наступні лінії	42
Список використаної літератури	44

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

- Дубров Сергій перший заступник Міністра охорони здоров'я України, Александрович голова робочої групи;
- Дєдков Анатолій завідувач науково-дослідного відділення онкологічної Григорович ортопедії держаного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку», д.м.н., заступник голови робочої групи з клінічних питань;
- Кошик Олена керівник патологоанатомічного відділення медичної Александрівна лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «CSD Лаб» (за згодою);
- Остафійчук лікар-онколог відділення онкоортопедії, пухлин шкіри Василь та м'яких тканин держаного неприбуткового Васильович підприємства «Національний інститут раку»;
- Сікачєв Сергій лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, Сергійович підшлункової залози та онковаскулярної хірургії держаного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку»;
- Шакірова представник громадської організації «Афіна. Жінки Станіслава проти раку» (за згодою); Василівна

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

- Гуленко Оксана начальник відділу стандартизації медичної допомоги Іванівна Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Сивак Любов Андріївна	завідувач науково-дослідним відділенням хіміотерапії державного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, д.мед.н., професор
Гордійчук Прокоп Іванович	завідувач кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупіка, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

БРВ	безрецидивна виживаність
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГКСФ	гранулоцитарний колоніє стимулюючий фактор
ЗВ	загальна виживаність
ІОПТ	інтраопераційна променева терапія
ІМПТ	інтенсивно -модульована променева терапія
КН	Клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НППЗ	нестероїдні протизапальні протиревматичні засоби
ПТ	променева терапія
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СМТ	саркома м'яких тканин
УЗД	ультразвукове дослідження
ФНП	фактор некрозу пухлини
ХТ	хіміотерапія
АІОМ	Асоціація італійської онкологічної медицини
DFS	виживаність без ознак хвороби
GRADE	оцінка якості, розробка та оцінка рекомендацій
SIGN	Шотландська мережа міжколегіальних настанов

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

*Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України та на основі Клінічної настанови з діагностики та лікування сарком м'яких тканин (СМТ), різних гістологічних підтипів та стадій, розробленою **ISG (Italian Sarcoma Group)** в рамках стратегічного проекту «Стратегічний альянс проти раку» **SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI 2020**. Рівні доказовості (I - IV) та ступені рекомендації (A-D) прийняті Американським товариством клінічних онкологів. Заяви, які не супроводжуються рівнем доказовості і ступенем рекомендацій є стандартом поведінки, який розділяє група експертів.*

З 2002 року до цього часу Настанови АІОМ зазнали певних доповнень та наразі, ці Клінічні настанови базуються на:

- Настановах щодо сарком м'яких тканин, розроблених Національною науковою радою та опубліковані у 2002 р.;*
- керівних принципах щодо рідкісних видів раку, розроблених Національною науковою радою, опубліковані у 2004 році.;*
- керівних принципах щодо сарком м'яких тканин у дорослих, клінічних організаційних Настановах для регіону П'ємонт, опублікованих у 2004 р. та переглянутих у 2009 р.;*
- версіях Настанов АІОМ 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 р.р.*

Враховуючи складність предмету Настанови, акцентована увага на відмінності поміж саркомами: м'яких тканин, кінцівок, тулуба, десмоїдного фіброматозу.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН– це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватися, як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному

конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.


Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI 2020

Як читати рекомендації *

Основні клінічні рекомендації представлені в таблицях та супроводжуються якістю підтверджуючих доказів та силою рекомендацій.

Якщо якість доказів була оцінена за методологією SIGN (Шотландська мережа міжколегіальних настанов), рядок заголовка таблиці **зелений**, якщо він є **помаранчевий**, у випадку застосування методу GRADE (див. конкретний розділ).

Якість доказів (1)	Клінічна рекомендація (3)	Сила рекомендації (2)
В 	У онкологічного пацієнта на запущеній стадії захворювання з болями різної етіології введення НППЗ та парацетамолу слід проводити протягом обмеженого періоду часу та з урахуванням можливих побічних ефектів.	Слабо позитивна

1) Якість доказу SIGN: ПЕРЕДУЄ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У підході SIGN якість доказів, що підтверджують рекомендацію, оцінювалася з урахуванням як дизайну дослідження, так і способу його проведення. Рівень доказовості повідомлявся в тексті разом із описом лише досліджень, які вважалися відповідними для підтримки або проти конкретного втручання.

Рівні доказовості SIGN

1	Систематичні огляди та мета-аналіз РКД або окремих РКД
1 ++	Дуже низький ризик упередженості.
1 +	Низький ризик упередженості.
1 -	Високий ризик упередження -> результати дослідження ненадійні.
2	Систематичні огляди та метааналізи випадків/контролю або когортних епідеміологічних досліджень або окремих досліджень випадок / контроль або когорта
2 ++	Дуже низький ризик упередженості, дуже низька ймовірність змішуючих факторів, висока ймовірність причинно-наслідкового зв'язку між втручанням і ефектом.
2 +	Низький ризик упередженості, низька ймовірність плутанини, помірна ймовірність причинно-наслідкового зв'язку між втручанням і ефектом

2 -	<i>Високий ризик упередженості -> результати дослідження ненадійні, існує високий ризик того, що зв'язок втручання/ефект не є причинно-наслідковим</i>
3	<i>Неаналітичні розробки досліджень, такі як звіти про випадки та серії випадків</i>
4	<i>Експертна думка</i>

Глобальна якість доказів *SIGN* потім було повідомлено листами (A, B, C,D), у яких узагальнено дизайн окремих досліджень разом із зазначенням прямого застосування доказів та можливої екстраполяції їх із загальної історії хвороби.

Кожна буква вказувала на "впевненість " повний комплекс доказів, оцінених на підтримку рекомендації. Потім було повідомлено про глобальну якість доказів *SIGN* літерами (A, B, C D), які підсумовували дизайн окремих досліджень разом із зазначенням прямої застосовності доказів і можливої екстраполяції тих самих із загального випадку історії.

Кожна літера вказувала на «**довіру**» до всієї сукупності доказів, оцінених на підтримку рекомендації; Вони **НЕ** відображали клінічної важливості того самого і **НЕ** були синонімами сили клінічної рекомендації.

Глобальна якість доказів SIGN

A	Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або РКД з оцінкою 1++ і безпосередньо застосовні до цільової групи <i>або</i>
	Сукупність наявних доказів в основному складається з досліджень, оцінених 1+, як безпосередньо застосовних до цільової групи населення та з результатами, узгодженими за напрямом і розміром ефекту
B	Сукупність доказів включає дослідження, оцінені 2++ з результатами, які безпосередньо застосовуються до цільової групи населення, і з результатами, узгодженими за напрямом і розміром ефекту.
	Докази, отримані з досліджень, оцінених 1++ або 1+
C	Сукупність доказів включає дослідження, оцінені 2+ з результатами, які безпосередньо застосовуються до цільової групи населення, і з результатами, узгодженими за напрямом і розміром ефекту.
	Докази з оцінених досліджень 2++
D	Докази 3 або 4 рівня
	Докази з оцінених досліджень 2+

З 2016 року керівництво АІОМ відмовилося від методу оцінки доказів відповідно до *SIGN*, оскільки останній вирішив інтегрувати *GRADE*, який поділяє оцінку якості доказів на чотири рівні: **ДУЖЕ НИЗЬКИЙ**, **НИЗЬКИЙ**, **ПОМІРНИЙ**, **ВИСОКИЙ**.

Фактично, щодо рекомендацій, розроблених з 2016 року, таблиця рекомендацій дещо змінилася, а також змінилися підходи до оцінки, які є результатом усього формального процесу оцінки *GRADE*.

Глобальна якість доказів	Рекомендації	Сила рекомендацій
Високий	Пацієнти з пухлиною pN+ або резективній хірургії без адекватної лімфаденектомії (<D2) або повинні пройти ад'ювантну радіохіміотерапію (68,73)	Сильно позитивна

(2) СИЛА КЛІНІЧНОЇ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Сила клінічної рекомендації оцінюється відповідно до клінічної важливості на 4 рівнях:

Сила клінічних рекомендацій	Термінологія	Значення
Сильно позитивний	«У пацієнтів із (критеріями відбору) процедуру xxx слід розглядати як основний варіант лікування»	Розглянуте втручання слід розглядати, як перший терапевтичний варіант (доказ того, що користь переважає над шкодою)
Слабо позитивна	«У пацієнтів із (критеріями відбору) втручання xxx може розглядатися, як перший терапевтичний варіант, як альтернатива ууу»	Розглянуте втручання можна розглядати, як варіант першого наміру, усвідомлюючи існування однаково можливих альтернатив (невизначеність щодо переважання користі над шкодою)
Слабонегативна	«У пацієнтів із (критеріями відбору) втручання xxx не слід розглядати, як перший терапевтичний варіант, як альтернативу ууу»	Розглянуте втручання не слід розглядати, як перший варіант наміру; однак він може бути придатним для використання в ретельно відібраних випадках та після повного обміну з пацієнтом (невизначеність щодо переваги шкоди над користю)
Сильно негативна	«У пацієнтів із (критеріями відбору) втручання xxx не слід розглядати, як перший терапевтичний варіант»	Розглянуте втручання ні в якому разі не повинно бути прийнято до уваги (докази того, що шкода переважає над користю)

(3) КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Вони мають виражати клінічну важливість втручання/процедури та повинні бути сформульовані на основі клінічних питань P.I.C.O.* (популяція, втручання, порівняння, результат). У деяких випадках вони можуть містити специфікації для підгруп, позначених символом √.

** Повний опис методології, застосованої до настанов AIOM, та методу формулювання клінічного питання доступні на веб-сайті www.aiom.it SIGN = Шотландська мережа настанов між коледжами
GRADE = Оцінка якості, розробка та оцінка рекомендацій Певна інформація, що стосується процесу GRADE та додатки з потоком відбору відповідних робіт повідомляються в кінці документа.*

1. Введення.

Одне з найпоширеніших визначень настанови, прийняте в Національній програмі настанов, стверджує, що «Настанови є рекомендаціями з клінічної практики, створеними для систематизації процесу, щоб допомогти лікарям та пацієнтам вирішити, які з втручань є найбільш прийнятними способами догляду в конкретних клінічних ситуаціях».

Рекомендації, які відповідають цьому визначенню, вважаються дійсними та ефективними інструментами для підвищення рівня допомоги. Таким чином, Настанови не є директивами, які кожен зобов'язаний застосовувати до кожного пацієнта, а радше є рекомендаціями, розробленими експертами з різних дисциплін на основі найкращих існуючих наукових даних, здатних пояснити переваги та ризики втручань та можливі альтернативи, залишаючи вибір за фахівцями та вподобаннями пацієнтів, забезпечуючи вчасну поінформованість та відповідальність за прийняті рішення.

Відповідальний лікар також не повинен приймати позицію систематичного відхилення від рекомендацій Настанови, або некритичного ставлення щодо застосування рекомендацій до кожного пацієнта. Єдиним запобіжним заходом, якого повинні дотримуватися лікарі, особливо коли приймають рішення, які значно відрізняються від рекомендацій Настанови, є письмове пояснення клінічних причин або причин, пов'язаних з уподобаннями пацієнта, які мотивують вибір.

1.1 Критерії пошуку та посилання, що використовуються для поширення цієї Настанови

Автори цієї Настанови використовували подібні документи, створені на національному та міжнародному рівнях, як базу вже встановлених наукових знань, на основі яких був розроблений увесь шлях надання допомоги, оновлюючи дані досліджень та адаптуючи інформацію, надану італійською реальністю.

Для пошуку інформації використовувалися такі бази даних:

- Medline - PUBMED версія
- CANCERLIT)
- CANCECNET PDQ
- NCCN
- База даних систематичних оглядів Кокранівської бібліотеки
- Крім того, було проведено дослідження оригінальних статей
- NHS
- PDQNCI
- ESMO/EURACAN Guidelines 2018

Нарешті, ця Настанова заснована на:

- Рекомендаціях щодо сарком м'яких тканин, розроблених Національною дослідницькою радою та опублікованих у 2002 році.
- Рекомендаціях щодо рідкісних видів раку, розроблених Національною дослідницькою радою, опублікованих у 2004 році.
- Рекомендаціях щодо сарком м'яких тканин у дорослих, клінічних організаційних рекомендаціях для регіону П'ємонт, опублікованих у 2004 та переглянутих у 2009 році.
- Рекомендаціях AIOM версіях 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019р.р.. Враховуючи складність теми, саркоми м'яких тканин кінцівок будуть відрізнятися з самого початку від сарком плечового поясу, поверхневих сарком тулуба, сарком заочеревинного простору, саркоми матки, саркоми молочної залози, десмоїдного фіброматозу та ГІСТ.

2. Саркоми м'яких тканин

2.1 Вступ

Саркоми м'яких тканин (СМТ) - це злоякісні пухлини, які виникають у м'язах, сухожиллях, жировій та сполучній тканині загалом. СМТ дорослих - рідкісний вид раку. Їх глобальна захворюваність становить близько 3-5 випадків / 100 000 жителів / рік.

Тому вони становлять 1,1% дорослих онкологічних захворювань. У США нараховується приблизно 8700 випадків на рік, тоді як в Італії оцінюється абсолютна кількість 2100 випадків на рік. Вони стають ще більш рідкісними, якщо їх поділити на різні гістотипи. Тенденція захворюваності стабільна з плином часу, хоча зі скромною тенденцією до зростання у жінок. Тенденція захворюваності у відношенні до віку показує спочатку пік у дитячому віці, потім плато, а згодом тенденцію до збільшення частоти захворюваності з віком, починаючи з 20 років, з максимальним піком після 60 років. Більше 50 різних гістологічних типів зі специфічними біологічними характеристиками та різною поведінкою згруповані під терміном СМТ.

Коментар робочої групи: Епідеміологічну інформацію щодо поширеності захворювання в Україні можна отримати з Національного канцер-реєстру України.

Різні гістологічні утворення мають різну частоту виникнення, також залежно від віку:

- У дітей переважають дитячі форми, зокрема дитяча фібросаркома, рабдоміосаркома та саркома Юінга, які не розглядаються у цій Настанові;
- У дорослих переважають недрібноклітинні форми, які включають значно більшу різноманітність гістотипів і які разом називаються СМТ дорослого типу.

Смертність від цих форм є відносно високою: загальна виживаність (ЗВ) через 5 років становить близько 65%. Поліпшення виживаності лише в підгрупі СМТ кінцівок відбулося з 1980 року, завдяки впровадженню хірургічних методів, які засновані поділом анатомічних ділянок на відділи. Менш визначена роль хіміо- та променевої терапії у зміні прогнозу, як у ад'ювантних, так і в метастатичних формах СМТ.

Локалізація остаточно визначає подальшу стратифікацію в групах з різним клінічним перебігом. Насправді як і діагноз, так і лікування, які застосовує фахівець для СМТ, локалізованої у кінцівках, значно відрізняється від, наприклад, лікування саркоми заочеревної порожнини.

2.2 Ризики, сімейні та спадкові фактори

Більшість СМТ є спорадичними. Деякі з них мають встановлену причину.

Існує зв'язок з інфекціями, викликаними вірусом Епштейн-Барр у пацієнтів зі СНІДом та лейоміосаркомою. Вторинні променеві саркоми виявляються після лікування лімфоми, дольової карциноми або раку молочної залози. Хронічна лімфедема може бути пов'язана з ангіосаркомою (синдром Стюарта-Тривса).

Деякі генетичні захворювання асоціюються із СМТ: пацієнти з нейрофіброматозом I типу мають 10-ти % ризик розвитку злоякісної пухлини периферичних нервових оболонок протягом життя.

Синдром Лі-Фраумена, викликаний мутацією гена супресора p53, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку саркоми кісток та м'яких тканин.

Деякі хімічні речовини підвищують ризик розвитку СМТ: вінілхлорид (ангіосаркоми печінки), пестициди (саркоми м'язів).

Епідеміологічна рідкість СМТ, доброякісне/злосякісне співвідношення 300 : 1, відсутність простого у застосуванні діагностичного тесту роблять скринінгові програми непридатними для застосування.

На жаль, затримка у встановленні діагнозу часто трапляється та частково пов'язана з рідкістю захворювання, що призводить до зниження маси м'яких тканин та до неправильно встановленого діагнозу.

Беручи до уваги те, що чим швидше здійснена операція, тим вона оптимальніша та тим менший об'єм саркоми. Вважається за доцільне інформувати лікарів загальної практики та спеціалістів амбулаторно - поліклінічної допомоги щодо симптомів СМТ для уникнення затримок діагностики та збільшення кількості своєчасних діагнозів.

Серед авторів цієї Настанови існує консенсус щодо рекомендацій подальших діагностичних досліджень у випадку поверхневої маси м'яких тканин діаметром більше 5 см або глибоких мас будь - якого розміру.

Такий підхід зменшить частку неадекватних втручань, які можуть:

- 1) Погіршити якість наступних втручань;
- 2) Зробити необхідними додаткові заходи щодо радикалізації, навіть великих дефектів;
- 3) Компрометувати доцільність консервативних втручань;
- 4) Підвищити ризик місцевого рецидиву.

Немає доказів ефективності скринінгової програми щодо СМТ через їх різноманітність, постійну дифузію до різних анатомічних ділянок та відсутність ефективного масового діагностичного тесту. Однак, існує єдиний погляд, що своєчасна діагностика покращує місцево-регіональні терапевтичні можливості.

Коментар робочої групи: Інтенсивні дослідження, що проводилися в останні роки, дозволили краще зрозуміти генетичні механізми розвитку СМТ. Зокрема було встановлено, що ключова роль у патогенезі захворювання належить поєднанню куріння, генетичної схильності, впливу токсинів та хронічного запалення, що пов'язане із значно підвищеним загальним ризиком розвитку СМТ .(Weskamp P. et al. Risk factors for occurrence and relapse of soft tissue sarcoma //Cancers. – 2022. – Т. 14. – №. 5. – С. 1273.)

2.3 Гістологічна класифікація

Насамперед існує консенсус у тому, щоб рекомендувати централізовану молекулярну діагностику нових випадків СМТ у службах патологічної анатомії з відповідним досвідом або, принаймні, на запит другого висновку більш досвідчених патологоанатомів.

Рекомендація ґрунтується на складності визначення гістотипу саркоми, що досягає 40% розбіжності між патологами, та, меншою мірою, при класифікації останніх двох елементів, які є центральними у подальшій терапевтичній стратегії.

Є консенсус щодо рекомендації, що патоморфологічний діагноз СМТ повинен містити таку інформацію:

- Макроскопічний опис;
- Стан країв резекції, щоб дозволити віднести хірургічне втручання до категорій: «радикальних», з «широкими» краями, «пограничними», «внутрішньовогнищевими»;
- Гістотип згідно з класифікацією ВООЗ 2020
- Ступінь злякисності, якщо це можливо, відповідно до системи FNCLCC (1.12) (Рівень доказовості 4)

Якість доказів	Клінічна рекомендація	Сила рекомендацій
В	<p>У випадку гістологічного дослідження підозри на СМТ слід проводити або, принаймні, перевіряти його у відділеннях патологічної анатомії, які мають достатній досвід у діагностиці СМТ, або, принаймні, запрошувати інший висновок у сертифікованих центрах.</p> <p><i>Рівень рекомендацій є достатнім для пізнішої публікації рандомізованих досліджень, які підтримують цю рекомендацію. Ця практика набуває все більшого значення через складність гістологічної діагностики та досліджень молекулярної біології, які необхідні для правильної терапевтичної поведінки.</i></p>	Сильно позитивний

*висловлена думка колегії LG AIOM та LG ESMO (13)

Ступінь злякисності відноситься до класифікації Федерації онкологічних центрів Франції (1 ступінь: низька оцінка; 2 ступінь: середня оцінка; 3 ступінь: висока оцінка). У 2002 році ВООЗ рекомендувала систему FNCLCC. Ця система зберігалася у версіях 2013 та 2020 р.р. Патогістолог повинен зазначити, яку класифікацію він використав. Систему оцінки слід застосовувати до раніше не лікованих хірургічних фрагментів первинних уражень. Застосування системи FNCLCC для біопсії не перевірено. Це не звільняє від можливості запропонувати оцінку (низьку або високу) навіть на зразках біопсії. У цьому випадку корисна кореляція з рентгенологічним зображенням.

Коментар робочої групи: *Стан країв резекції визначається після маркування пухлини спеціальними нерозчинними барвниками при макроскопічному дослідженні, відстань від пухлини до країв резекції вимірюється при мікроскопічному дослідженні.*

Класифікація злоякісних та проміжних мезенхімальних новоутворень походить від двох класифікацій, що використовуються для новоутворень м'яких тканин (ВООЗ, 2020) та шкіри (ВООЗ, 2006). Ці класифікації об'єднують морфологічні, імунофенотипічні та генетичні дані. Класифікація ВООЗ 2020 року для мезенхімальних пухлин розрізняє доброякісні, проміжні та злоякісні новоутворення.

Проміжні ураження визначаються як:

- Локально агресивні, але не метастатичні пухлини (наприклад, агресивний фіброматоз);
- Пухлини з частотою метастазів менше 2% (наприклад, плексіформна фіброгістіоцитарна пухлина).

У цій настанові розглядаються лише злоякісні та утворення проміжної біологічної поведінки.

Пухлини жирової тканини

- Атипова ліпоматозна пухлина / високодиференційована ліпосаркома (ліпомоподібний, склерозуючий, запальний та веретенноклітинні варіанти)
- Дедиференційована ліпосаркома
- Міксоїдна ліпосаркома
- Плеоморфна ліпосаркома

Фібробластичні / міофібробластичні пухлини

- Агресивний фіброматоз
- Гігантоклітинна фібробластома
- Дерматофібросаркома вибухаюча
- Атипова фіброксантома
- Солітарна фіброзна пухлина
- Запальна міофібробластична пухлина
- Міофібробластична саркома низької градації
- Інфантильна фібросаркома
- Міксофібросаркома
- Міксозапальна фібробластична саркома
- Фіброміксоїдна саркома низької градації
- Склерозуюча епітеліоїдна саркома

Фіброгістіоцитарні пухлини

- Плексиформна фіброгістіоцитарна пухлина
- Гігантоклітинна пухлина м'яких тканин

Гладком'язеві пухлини

- Лейоміосаркома

Пухлини поперечно-посмугованих м'язів

- Ембріональна рабдоміосаркома
- Альвеолярна рабдоміосаркома
- Плеоморфна рабдоміосаркома
- Веретенноклітинна/склерозована рабдоміосаркома

Судинні пухлини

- Капошіформна гемангіоендотеліома
- Ретиформна гемангіоендотеліома
- Внутрішньолімфатична папілярна ангіоендотеліома
- Комбінована гемангіоендотеліома
- Саркома Капоші
- Епітеліоїдна гемангіоендотеліома
- Псевдоміогенна гемангіоендотеліома
- Шкірна ангіосаркома
- Ангіосаркома м'яких тканин

Периваскулярні пухлини

- Злоякісна гломусна пухлина

Хондро-кісткові пухлини

- Позаскелетна остеосаркома

Нейроектодермальні пухлини

- Злоякісна пухлина з оболонки периферичних нервів та її варіанти:
 - злоякісна пухлина з оболонки периферичних нервів з гетерологічним диференціюванням
 - злоякісна епітеліоїдна пухлина з оболонки периферичних нервів

- меланотична злоякісна пухлина з оболонок периферичних нервів
- або псаммоматозна меланотична злоякісна пухлина з оболонок периферичних нервів
 - Злоякісна зернистоклітинна пухлина
 - Саркома Юінга / PNET

Пухлини з невизначеним диференціюванням

- Плеоморфна гіалінізуюча ангіоектатична пухлина м'яких частин
- Ангіоматоїдна фіброзна гістіоцитома
- Осифікуюча фіброміксоїдна пухлина
- Міоепітеліальна карцинома
- Фосфатурична мезенхімальна пухлина
- Синовіальна саркома
- Епітеліоїдна саркома
- Альвеолярна саркома м'яких частин
- Світлоклітинна саркома
- Позаскелетна міксоїдна хондросаркома
- Мезенхімальна хондросаркома
- Ектомезенхімома
- Десмопластична дрібнокруглоклітинна пухлина
- Екстраренальна рабдоїдна пухлина
- Пекома
- Інтимальна саркома
- Недиференційовані саркоми (плеоморфні, круглоклітинні, епітеліоїдні, веретеноклітинні).

Коментар робочої групи: у зв'язку з більш широкою класифікацією злоякісних пухлин м'яких тканин та пухлин проміжної біологічної поведінки рекомендовано додати до класифікації пухлин наступні нозологічні одиниці:

Фібробластичні / міофібробластичні пухлини:

- Поверхнева CD34-позитивна пухлина
- Фібросаркома дорослих

Гладеньком'язеві пухлини:

- Епіштейн-Барр вірус – асоційована гладеньком'язева пухлина
- Запальна лейоміосаркома

Гастроінтестинальна стромальна пухлина:

- *Гастроінтестинальна стромальна пухлина*

Пухлини з невизначеним диференціюванням:

- *Гемосидеротична фіброліпоматозна пухлина*
- *Веретенноклітинні пухлини з NTRK-реранжуванням*

Недиференційовані дрібнокруглоклітинні саркоми

Саркома Юінга

Дрібнокруглоклітинні саркоми з EWSR1-попETS злиттям

Саркома з реаранжуванням CIC

Саркома з генетичною альтерацією BCOR

За останні роки діагностичний підхід докорінно змінився, поєднавши морфологічний діагноз з імуногістохімічною діагностикою, а в окремих випадках - цитогенетичними та / або молекулярно-біологічними методами, корисними для виявлення генетичних змін. Отже, цитогенетичний та молекулярний аналізи, такі, як визначення каріотипу, та FISH, полімеразна ланцюгова реакція та методи секвенування поступово були включені до діагностики сарком. Злиття, таке як EWSR1, не є специфічним для виключної форми пухлини. Кореляція з клінічними, рентгенологічними, морфологічними та імуногістохімічними даними особливо важлива для сарком з такими перебудовами для встановлення правильного діагнозу.

2.3.1 Молекулярна біологія

Саркоми являють собою гетерогенну групу пухлин, класифікація якої є складною та заснована на інтеграції морфологічних, імуногістохімічних та молекулярних даних. З діагностичної точки зору, за останні десять років були описані різні генетичні зміни, що демонструються різними методами (RT-PCR, FISH або target-NGS) (16).

Наявність цих змін дозволяє підтвердити морфологічний діагноз у особливо складних випадках, а в деяких випадках дозволяє ідентифікувати прогностичні та/предиктивні біомаркери. Кращим прикладом є гастроінтестинальна стромальна пухлина, в якій мутація генів KIT і PDGFR α набуває прогностичного значення.

Чотири типи генетичн змін при саркомах:

1) саркоми з простим геномним профілем, в якому визначаються конкретні транслокації, які можна використовувати як діагностичний маркер. У деяких підтипах сарком специфічні транслокації мають прогностичну значущість відповіді на таргетні препарати і можуть представляти потенційну терапевтичну мішень, таку як ALK, ROS1 та NTRK;

2) саркоми з простим геномним профілем з ампліфікацією деяких генів. Високодиференційовані ліпосаркоми, дедиференційовані ліпосаркоми та інтимальні саркоми характеризуються відносно простим геномним профілем, що характеризується ампліфікацією генів MDM2 та CDK4, пов'язаних з ампліфікацією інших генів у дедиференційованих ліпосаркомах;

3) саркоми, що характеризуються інактивуючими мутаціями: злоякісні рабдоїдні пухлини демонструють біалельну інактивацію гена INI1 із втратою експресії білка INI1, що можна продемонструвати за допомогою імуногістохімії; з іншого боку, злоякісні пухлини з оболонки периферичних нервів демонструють мутацію гена PRC2 з подальшою втратою H3K27me3;

4) багато сарком характеризуються складним геномним профілем з частою втратою RB1 та зміною p53. Лейоміосаркоми, плеоморфні рабдоміосаркоми, плеоморфні ліпосаркоми, міксофібросаркоми, недиференційовані саркоми належать до цієї категорії і не виявляють специфічних молекулярних відхилень.

На даний момент розширений геномний аналіз мезенхімальних пухлин, здається, не має значення в клінічній практиці, як це було продемонстровано в рандомізованому дослідженні епітеліальних пухлин (17).

Коментар робочої групи: Основним критерієм встановлення діагнозу пацієнту є гістологічне дослідження інформативного біопсійного та операційного матеріалу у патологоанатомічних відділеннях. Оскільки гістологічна діагностика пухлин м'яких тканин є надзвичайно складним та комплексним процесом, що потребує не тільки сучасних знань патологічної анатомії, імуногістохімії, а й молекулярної патології, існує консенсус у тому, щоб рекомендувати централізовану діагностику випадків СМТ у відділеннях патологічної анатомії, що мають спеціальне обладнання (лабораторію імуногістохімії, молекулярно-генетичну лабораторію) та спеціалізуються на діагностиці пухлин м'яких тканин. У всіх випадках, підозрілих на наявність саркоми, рекомендоване отримання «другої думки» фахівця/ців, що спеціалізуються на діагностиці пухлин м'яких тканин. Також може знадобитися додаткове молекулярно-генетичне дослідження гістологічного матеріалу в лабораторіях, які мають необхідне

устаткування та досвід у проведенні флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), ПЦР та секвенуванні наступного покоління (NGS). В Україні існує лише декілька лабораторій, які відповідають даним вимогам. За даними деяких досліджень розбіжність у встановленні підтипу СМТ між лабораторіями досягає 40%, в 1,4% випадків діагноз змінений зі злоякісного на доброякісний і у 7,6% з доброякісного на злоякісний (Rupani A. et al. *Diagnostic differences in expert second-opinion consultation cases at a tertiary sarcoma center //Sarcoma. – 2020. – Т. 2020.*). Необхідно зазначити, що проведення молекулярного тестування є дорогим дослідженням, тому в кожному випадку потрібно чітко визначати чи буде воно обґрунтованим з погляду подальшого лікування.

2.4 Діагностика

Діагностичне дослідження рекомендується у разі наявності поверхневої пухлини м'яких тканин діаметром більше 5 см або глибокої маси будь-якого розміру. У цьому випадку слід серйозно запідозрити СМТ та вжити усіх заходів для встановлення адекватного діагнозу, або направити пацієнта безпосередньо до вузькоспеціалізованого центру. Рекомендується, щоб для діагностики СМТ завжди застосовувалися рентгенологічні та патогістологічні методи, останній незалежно від клінічної рентгенологічної підозри (20).

Рентгенографічне дослідження необхідне, як на ранніх стадіях діагностики, так і при встановленні стадії захворювання. Ультразвукове дослідження (УЗД) дозволяє виміряти розмір новоутворення, визначити зв'язки з фасцією, виявити морфологію, та стан країв (правильні, неправильні, з або без псевдокапсули), ехоструктуру (тверда, рідка, змішана) виявляє залучення навколишніх структур, а за допомогою УЗД – васкуляризацію пухлини. УЗД можна завершити дослідженням з контрастною речовиною, щоб відрізнити ділянки неоваскуляризації від некротичних, мукоїдних або фіброзно-кортикальних та виділити ділянки тканин, з яких проводитимуть відбір біопсії (20).

Комп'ютерна томографія (КТ) без використання контрастної речовини та з нею є швидким методом та добре переноситься пацієнтом. Цей метод дуже точний у визначенні анатомічного відділу, у місцево-регіональному балансі захворювання. Дослідження осьової площини, інтегрованої за допомогою багатоплощинних реконструкцій, дозволяє точно встановити розміри, локалізацію щодо хірургічних орієнтирів та взаємозв'язок із судинно-нервовим пучком. КТ також може продемонструвати присутність таких тканинних компонентів, як жир та кальцифікати, ступінь васкуляризації, та відмінно оцінює взаємозв'язок із сусідньою кісткою, при дослідженні глибоких мас (20).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) при СМТ має важливе значення для визначення анатомічної ділянки, компартменту, зв'язків із сусідніми структурами, такими як судини, нерви, кістки. Важливо також охарактеризувати тканину, з якої складається саркома (жирова тканина, міксоїдна тканина, некроз). Дослідження не може залишити без уваги морфологічне дослідження зі стандартними зваженими послідовностями T1 і T2. Настійно рекомендується використання послідовності дифузії та введення парамагнітного контрастного середовища для кращого визначення зв'язку із сусідніми структурами, ступеня проникнення та інших характеристик, а також різниці накопичення та відмінності між доброякісним та злоякісним новоутвором. Дослідження МРТ також незамінний у випадку оцінки відповіді на лікування (21). Стадіювання, яке слідує за остаточним діагнозом СМТ, не можна відокремити від оцінки паренхіми легень за допомогою КТ, з контрастною речовиною або без неї, які є найчастішим місцем метастазування (44-92%).

Гістологічну демонстрацію первинного злоякісного мезенхімального новоутворення можна отримати:

1. Цитологічним дослідження за допомогою аспіраційної голки, що використовується зараз лише у разі підозри на рецидив в анатомічній зоні, яка вже була прооперована;
2. Біопсія з ріжучою голкою;
3. Відкрита біопсія;
4. Ексцизійна біопсія, яка буде використовуватися у дуже обраних і раніше адекватно лікованих випадках;

Усі ці процедури слід виконувати лише у правильній діагностичній послідовності.

Цитологічне дослідження методом тонкої голкової аспірації, незважаючи на його поширення у скандинавських країнах, має обмежене застосування у більшості європейських та американських центрів високої спеціалізації та використовується найчастіше за підозри на можливі рецидиви, коли визначення злоякісної пухлини, а не гістотипу достатньо, щоб розпочати подальше лікування. Використання тонкої голкової аспірації при першому діагнозі для визначення природи (доброякісної проти злоякісної) та гістотипу не вважається достатньо надійним.

Більше інформації можна отримати при біопсії ріжучою голкою. Цей метод зберігає переваги обмеженої інвазивності та можливості проведення вибірки амбулаторно, як і для тонкоголкової біопсії. Видалені частини тканини, за цією методикою мають значно вищу діагностичну надійність. Теоретичні межі методу представлені ризиком забруднення навколишніх анатомічних площин, особливо якщо біопсія проводиться недосвідченими руками, зниженням ступеня агресивності захворювання та можливістю того, що відбір проб включає некротичні частини пухлини, не є репрезентативним для встановлення діагнозу. Інтеграція радіологічних знімків з результатами гістологічного дослідження може

додати корисної інформації. (Рівень доказовості 3, 4; Доказовий рівень 4,) (20).

У випадках великих пухлинних мас, в яких можна припустити наявність різних гістологічних підтипів, може бути рекомендована множинна біопсія.

Відкрита біопсія може бути використана щоразу, коли з біопсії голкою не отримано достатньої інформації, проте відкрита біопсія дозволена лише для СМТ кінцівок та тулуба. Відкриту біопсію слід заборонити для ретроперитонеальних та внутрішньопорожнинних форм загалом, враховуючи ризик невиліковного зараження. Важливо, щоб ця процедура проводилась в тому ж центрі, де потім буде виконана остаточна хірургічна резекція. Важливо також дотримуватись принципів онкологічної хірургії для уникнення ризику зараження навколишніх тканин та впливу на місцевий контроль захворювання.

Метод ексцизійної біопсії іноді застосовується до операції з видалення уражень м'яких частин за відсутності попереднього патологічного діагнозу; це не є рекомендований метод, хоча він може бути прийнятий для малих поверхневих форм, яким завжди передують адекватна підготовка.

Вибір між різними методами залежить від кількох факторів: локалізації та типу ураження, досвіду хірурга, рентгенолога та патологоанатома.

Біопсія повинна відповідати правилам онкологічної хірургії, щоб звести до мінімуму можливе зараження і дозволити, де це можливо, під час остаточного втручання видалення єдиним блоком, як біопсійного доступу так і місця виходу дренажу.

Якість доказів	Клінічна рекомендація	Сила рекомендацій
*	Глибокі утворення будь-якого розміру, поверхневі утворення > 5 см або утворення, що швидко ростуть, слід вважати підозрілими на саркому та лікувати як такі, або направляти до високоспеціалізованих центрів.	Сильно позитивний
*	Клінічно підозрюване пошкодження м'яких тканин необхідно дослідити за допомогою УЗД або відповідної методики візуалізації.	Сильно позитивний
*	Пацієнти з потенційно злоякісними ураженнями повинні пройти МРТ або КТ анатомічної області, ураженої новоутворенням.	Сильно позитивний
*	Пацієнтам з підозрою на пошкодження м'яких тканин слід пройти діагностичну біопсію голкою, за необхідності під УЗД або КТ контролем або за допомогою відкритої хірургічної біопсії.	Сильно позитивний

*	Методика біопсії (з використанням голки під УЗД або КТ контролем або розрізом) повинна враховувати принципи онкологічної хірургії та бажано проводитись у центрі, де буде проводитися остаточна операція.	Сильно позитивний
---	---	--------------------------

*Думка, висловлена колегією LG AIOM та LG ESMO (20)

Коментар робочої групи: Вважаємо за доцільне підтримати твердження того, що у разі підозри на СМТ потрібно вжити усіх заходів для направлення пацієнта безпосередньо до вузькоспеціалізованого центру, так як проведення правильної діагностики та подальшого лікування даного типу пухлин у таких центрах призводить до достовірно кращого результату, що проявляється, як у зниженні кількості повторних втручань так і статистично достовірних перевагах у безрецидивному протіканні хвороби, що і було доведено великим ретроспективним дослідженням (Blay J. Y. et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients //Annals of Oncology. – 2017. – Т. 28. – №. 11. – С. 2852-2859.)

2.5 Стадіювання

Класифікація за стадіями дозволяє оцінити прогноз захворювання. Система класифікації розподілена між класифікацією Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC) та Міжнародного союзу боротьби з раком (UICC). У літературі зазначено, що при локальованій СМТ найважливішими прогностичними факторами є стадія та глибина проникнення пухлини та її обсяг.

Наявність метастазів є ще одним з очевидних прогностичних факторів. Пятирічна виживаність при I стадії становить приблизно 90%, при II стадії — 70%, при III стадії — 50% і 10% при IV стадії. Класифікація та характеристика СМТ базується на інтеграції морфології, імуногістохімії та генетики. Генетична інформація може покращити діагностику шляхом підтвердження зв'язків між морфологічними підтипами, біологічною поведінкою та клінічними результатами.

AJCC та UICC: Опис стадій, ступенів і TNM для СМТ (3)

T	
T_x	Не підлягає оцінці
T₀	Немає ознак первинної пухлини
Кінцівки та поверхня тулуба	
T₁	≤ 5 см. у найбільшому вимірі
T₂	>5 см. та < 10 см.
T₃	>10 см. та < 15 см.

	T4	>15 см.
Заочеревинний простір		
	T1	≤ 5 см. у найбільшому вимірі
	T2	>5 см. та < 10 см.
	T3	>10 см. та < 15 см.
	T4	>15 см.
Голова та шия		
	T1	≤ 2 см.
	T2	>2 см. та < 4 см.
	T3	>4 см.
	T4a	проникає в орбіту, основу черепа або тверду мозкову оболонку, внутрішні органи черевної порожнини, лицевий скелет або крилоподібні м'язи
	T4b	Проникає в церебральну паренхіму, охоплює сонну артерію, захоплює паравертебральні судини або залучає ЦНС з периневральним розширенням
Органи грудної та черевної порожнини		
	T1	Обмежений одним органом
	T2a	Проникає в парієтальну або вісцеральну очеревину
	T2b	Інвазія за межі серозної оболонки
	T3	Проникає у інший орган або є інвазія за межі серозної оболонки
	T4a	Мультифокальна пухлина, що захоплює не більше двох ділянок в одному органі
	T4b	Мультифокальна пухлина, яка охоплює більше двох ділянок, але менше п'яти
	T4c	Мультифокальна пухлина, яка охоплює більше п'яти локалізацій
	Nx	Не підлягає оцінці
	N0	Немає метастазів у регіонарних лімфовузлах
	N1	Метастази у регіональних лімфовузлах

Стадія IA			
T1	N0	M0	G1, Gx низький рівень
Стадія IB			
T2, T3, T4	N0	M0	G1, Gx низький рівень
Стадія II			

T1	N0	M0	G2, G3 високий рівень
Стадія IIIA			
T2	N0	M0	G2, G3 високий рівень
Стадія IIIB			
T3, T4	N0	M0	G2, G3 високий рівень
Будь-який T	N1	M0	Будь-який G
Стадія IV			
Будь-який T	Будь-який N	M1	Будь-який G

Цікава пропозиція була опублікована Каллегаро та співавт. (4) з розробкою двох номограм для прогнозування загальної виживаності та ризику розвитку метастазів у пацієнтів з СМТ кінцівок та тулуба.

Ця модель, заснована на тематичних дослідженнях чотирьох великих інститутів, що спеціалізуються на лікуванні сарком, призвела до створення двох таблиць, які дозволяють прогнозувати життя пацієнтів та ризик розвитку метастазів впродовж 5 та 10 років. Порівняно з класифікацією AJCC, параметри об'єму, класифікації та анатомічні ділянки саркоми перетворюються в числові значення для вираження прогнозу пацієнта та ризику прояву віддалених метастазів. Модель також доступна, (як Додаток для електронних пристроїв (4,5)), однак, має бути затверджена у повсякденній клінічній практиці та є перспективною і дійсною пропозицією для кращого розуміння природної історії та планування терапії.

Коментар робочої групи: на час розробки даної клінічної настанови Додаток Моделі для електронних пристроїв щодо визначення прогнозу пацієнта з СМТ та виявлення ризику виникнення віддалених метастазів не є доступним в Україні.

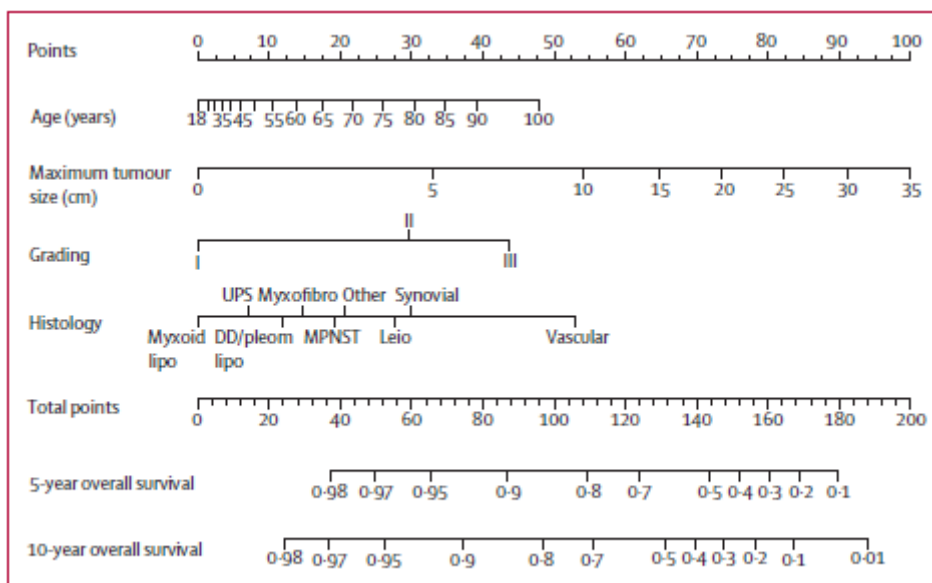


Figure 1: Overall survival nomogram

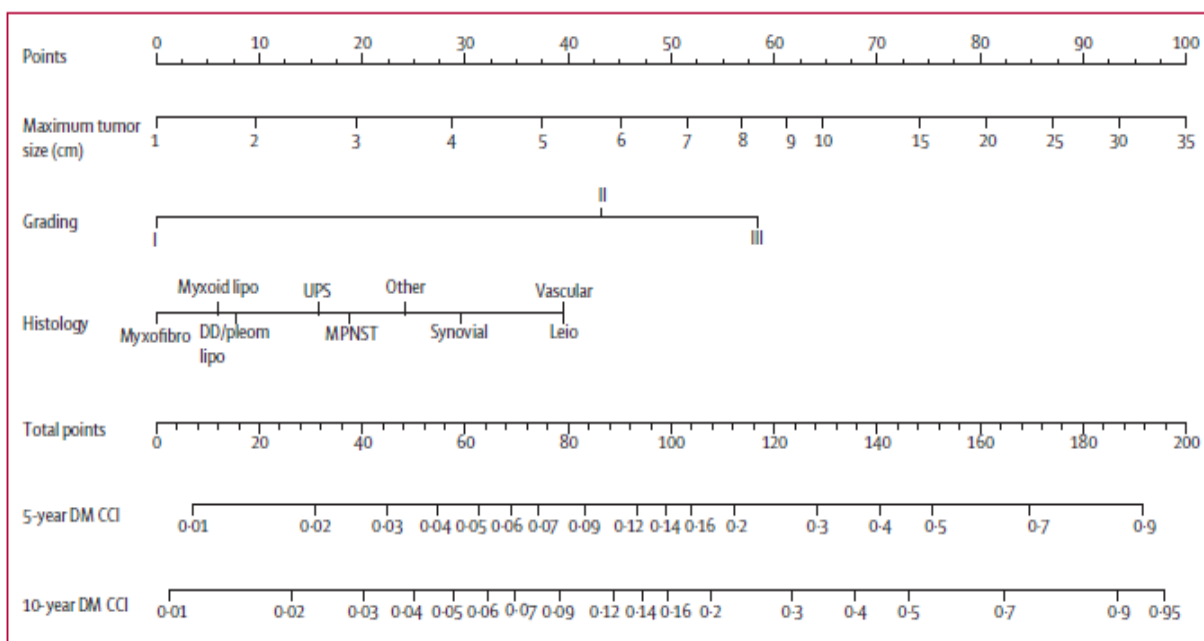


Figure 3: Distant metastases nomogram

Коментар робочої групи: В Україні в онкологічній практиці використовують попередню міжнародну класифікацію TNM 6th edition (6 перегляду) (Джерело: Kotilingam D. et al. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change //CA: a cancer journal for clinicians. – 2006. – Т. 56. – №. 5. – С. 282-291.). Також потрібно зазначити, що для переходу на TNM-класифікацію СМТ кінцівок та тулуба розроблена AJCC 8-а редакція, 2016) також необхідна гістоверифікація за 3-ма градаційними системами FNCLCC, системі встановлення ступеня злості, а не 4-х градаційною системою. У Національному інституті раку використовується оцінювання за 2-ма системами, тоді як більшість гістолабораторій використовують лише 4-х градаційну.

3. Саркоми кінцівок та поверхні тулуба Локальна форма захворювання

3.1 Хірургія

Якщо захворювання локальне, лікування на першому етапі - хірургічне. Його можна поєднати з променевою та хіміотерапією.

Хірургія (\pm променева терапія) має за мету місцевий контроль захворювання, який сьогодні досягається у 90% випадків через 5 років. Хірургічне втручання повинно мати достатній об'єм видалення, одночасно намагаючись зменшити функціональні та естетичні пошкодження. Якість проведеної операції має визначатися на основі найгіршого запасу тканин та завжди повинна оцінюватися патологоанатомом гістологічно, шляхом

фарбування чорнилом на ділянці резекції тих ділянок, які підозрюються на наявність маргінальності.

Хірургічні поля визначаються як адекватні, якщо вони радикальні або широкі; не є адекватними, якщо вони є маргінальними або нечисті.

З межею **радикальна** ми маємо на увазі резекцію всього анатомічного відділу, де розташована пухлина; іноді для отримання цього запасу необхідно ампутувати кінцівку. З цієї причини радикальне втручання часто викликає відключення функціональних наслідків і, як правило, замінюється широким втручанням, яке поєднується з передопераційною або післяопераційною променевою терапією (ПТ).

Однак, у багатьох випадках саркома не виникає у визначених анатомічних ділянках, тому радикальна або компартментна резекція неможлива. У цих випадках необхідно отримати **достатній** хірургічний запас (зазвичай, де можливо > 1 см). Втручання визначається як велике, коли краї складаються зі здорової тканини в усіх напрямках або, поблизу критичних структур, зі здорової тканини, такої як окістя, перинервій, адвентиція судин, м'язові волокна, будь - якої товщини, якщо вони мікроскопічно негативні.

Якщо саркома має високий ступінь злоякісності та / або глибоко розташована та/або має розмір > 5 см, після оперативного лікування слід провести місцеву ПТ. Широке висічення в поєднанні з ПТ дає місцевий контроль, подібний до радикальної резекції.

ПТ не є засобом від неналежного хірургічного втручання, але її необхідно використовувати для завершення онкологічно правильно виконаної операції. Неадекватний край - це **маргінальний** (блокове видалення пухлини, що проходить через її периферичну реактивну псевдокапсулу), що може залишити неопластичні та супутні клітини *in situ* та **внутрішньовогнищевий** край (висічення проводиться через пухлинну масу), яка залишає макроскопічні частини пухлини *in situ*.

Маргінальний край слід вважати прийнятним лише в тому випадку, якщо він не може бути покращений, та не є ціною серйозних функціональних чи естетичних пошкоджень. З цієї причини фокальну хірургічну маргінальність можна прийняти лише у випадку суміжності з критичними структурами (великими судинами або нервами). Якщо передбачається гранична резекція, передопераційну ПТ слід розглядати, щоб сприяти меншому ризику маргіналізації та рецидиву.

Крайова операція завжди повинна супроводжуватися ПТ при формі середнього та високого ступеня злоякісності, якщо це можливо вважати достатнім у деяких формах низького ступеня злоякісності, коли передбачається можливе консервативне хірургічне відновлення (+/- ПТ) у разі рецидиву (тобто добре диференційована ліпосаркома кінцівок, дерматофібросаркома виступаюча, особливо якщо вона знаходиться на голові та шії).

Внутрішньовогнищеве втручання або незаплановане маргінальне втручання неможливо вилікувати ПТ, і воно повинно бути радикалізовано хірургічним шляхом.

Окрім наведених вище визначень хірургічного краю, також можна використовувати класифікацію **R0** (поля вільні як мікроскопічно, так і макроскопічно), тому їх слід вважати адекватними; **R1** (мікроскопічно позитивні поля) та **R2** (макроскопічно позитивні поля). Поля R1 і R2 слід вважати неадекватними, як крайові так і внутрішньовогнищеві вимагають хірургічної радикалізації.

Існують також помилки при проведенні операції:

- Косі або поперечні шляхи доступу, які не відповідають хірургічній анатомії кінцівок;
- Використання місцевої анестезії, яка може викликати рух голки у навколишні здорові тканини;
- Поганий гемостаз або неправильне розташування дренажу, який необхідно розмістити на одній лінії з основною віссю рани, щоб його можна було легко включити до наступного хірургічного розрізу у разі місцевого рецидиву.

В усіх цих ситуаціях необхідна радикалізація, і слід розглянути подальшу променеви терапію (Доказовий рівень 1+, 11)

Якість доказів	Клінічна рекомендація	Сила рекомендацій
А	Щоб вважатися адекватною, резекція СТМ кінцівки повинна виконуватися з широкими краями (R0). Вогнищева крайова резекція також може вважатися прийнятною за умови, що їй передують або слідує ПТ, якщо єдиною альтернативою є операція знищення або серйозного функціонального пошкодження (11,12).	Сильнопозитивна

Коментар робочої групи: У зв'язку з відсутністю єдиного підходу відносно визначення радикальності хірургічного видалення, необхідності гістологічної оцінки країв резекції та незначної кількості центрів, які, загалом, виконують дану процедуру більшість виконаних оперативних втручань, які проведені без оцінки країв резекції неможливо вважати адекватними!

3.2 Променева терапія

ПТ, метою якої є боротьба з локальними формами захворювання, можна проводити на передопераційному або післяопераційному етапі (1,2,5). Застосування ПТ ніколи не може вилікувати після неадекватно проведеної операції.

Оптимальний спосіб зв'язку між оперативним втручанням та ПТ ще не визначений. Фактично, рандомізованими дослідженнями не було продемонстровано, який із двох підходів є найкращим (4). Вибір слід зробити після мультидисциплінарного обговорення проблеми.

Передопераційна ПТ дозволяє опромінювати менші обсяги, ніж післяопераційна, коли усі тканини, які обробляє хірург, повинні бути опромінені, включаючи операційне ложе з межами онкологічної безпеки. Це корисно в очікуванні конструкцій, вразливих для післяопераційної ПТ з мікрохірургічними клаптями з судинним або нервовим анастомозом. Це може призвести до потовщення та кращого визначення реактивної псевдокапсули навколо новоутворення, що може полегшити її подальшу адекватну резекцію та досягнення зменшення життєздатних клітин у межах новоутворення.

Також при неoad'ювантній ПТ використовуються нижчі загальні дози, ніж при післяопераційній ПТ (50 Гр у 25 фракціях замість 60-66 Гр у 30-33 фракціях, якщо вони використовуються після операції).

Передопераційна ПТ особливо показана у випадках, коли консервативна операція не може бути проведена при встановленні діагнозу, особливо у випадку великих пошкоджень, або у разі уражень, що знаходяться поблизу критичних структур, таких як судини або нерви.

Передопераційне променеве лікування призводить до більшої післяопераційної захворюваності: 35% ускладнень, таких як розшарування ран, затримка загоєння, інфекції, порівняно з 17%, зареєстрованими після післяопераційної ПТ. Проте, захворюваність після передопераційної ПТ значно скоротилася завдяки останньому досвіду із застосуванням найсучасніших методів лікування (5,17,18).

І навпаки, опромінення меншого об'єму та менші дози опромінення, ніж післяопераційна ПТ, зменшують ризик пізніх наслідків, таких як фіброз, набряк, скутість суглобів та переломи кістки існує більший ризик пізньої токсичності з точки зору підшкірного фіброзу, скутості суглобів, функціональних наслідків та переломів кісток після післяопераційної променевої терапії (6).

Враховуючи більш сприятливі довгострокові результати та можливість зниження післяопераційної захворюваності за допомогою сучасних методів опромінення, наразі все частіше застосовується передопераційна ПТ.

Післяопераційна ПТ все ще знаходить простір для застосування. Її можна допустити після міждисциплінарної консультації у випадках:

- Невеликі пухлини ≤ 5 см, низькодиференційовані, поверхневі
- Глибокі пухлини низькодиференційовані навіть більше 5 см, які були прооперовані за допомогою великої операції (на відстані краю 1-2 см або міститься всередині м'язової фасції);
- Деякі пухлини низько диференційовані, які навіть проходять маргінальну операцію, коли можна очікувати консервативну операцію (наприклад, при добре диференційованій ліпосаркомі (ліпомоподібна ліпосаркома).

Післяопераційна ПТ завершує велику хірургічну операцію або крайову операцію, яку неможливо поліпшити при саркомах середнього або високого ступеня агресивності, особливо якщо вони мають діаметр більше 5 см або розташовані у глибоких ділянках. Вона також може бути запропонована при низькодиференційованих саркомах, великого об'єму, особливо якщо вони виникають у критичних або глибоких місцях, або з полями без радикалізації.

До- або післяопераційна ПТ також показана до або після радикалізації непридатних втручань, за винятком деяких конкретних гістотипів з дуже обмеженою агресивністю, таких, як добре диференційована ліпосаркома та дерматофібросаркома виступаюча.

Брахітерапія (інтраопераційне позиціонування напрямлених катетерів з періопераційним лікуванням), а також інтраопераційна променева терапія (ІОПТ) являють собою процедури, за допомогою яких можна отримати збільшення дози, що пов'язане із ПТ зовнішнім променем для покращення місцевого контролю захворювання. Це методи, які сьогодні не дуже поширені через свою складність.

Статична, дугоподібна та спіральна ІМПТ (інтенсивно -модульована променева терапія) являє собою комплексний метод ПТ, що дозволяє скоригувати дозу навколо цільового об'єму та досягти збільшення дози, щадячи здорові тканини, що оточують пухлину (15). Застосована на передопераційному етапі зменшує частоту уже перерахованих ускладнень. Складність ІМПТ, однак, обмежує її застосування виключно у спеціалізованих центрах і тому не може бути визначена для звичайне використання. Випадки пацієнтів із саркомою слід зосереджувати у центрах з високим досвідом роботи (16,17).

І передопераційну, і післяопераційну ПТ можна проводити одночасно або послідовно з хіміотерапією. Також у цьому випадку вибір хіміотерапевтичних препаратів та поєднання ПТ повинні бути предметом мультидисциплінарного вибору референтного центру (18,19).

Цілі супутнього або послідовного передопераційного лікування включають: (1) зменшення ризику місцевого рецидиву при незначно резекційних пухлинах або у випадку високого ризику рецидиву, (2) зменшення ризику віддаленого рецидиву, (3) зменшення загальної дози опромінення, щоб мінімізувати ускладнення, (4) надавати прогностичну інформацію на основі

реакції на лікування та керувати будь-яким післяопераційним терапевтичним вибором.

В умовах неoad'ювантною терапії комплексна хіміопроменева терапія може бути розглянута особливо у пацієнтів з високодиференційованими, локально просунутими та локалізованими саркомами кінцівок. Оцінювались як послідовний підхід (КТ з подальшим ПТ), так і супутній підхід (ПТ/КТ). Хоча в обох випадках є перспективні результати щодо збереження функції та зменшення місцевого рецидиву, без негативних наслідків для виживання, наявні на даний момент дані не дозволяють розглядати цей підхід, як стандарт медичної допомоги.

Якщо застосовується послідовне лікування, найбільш часто використовується схема: три цикли індукційної хіміотерапії (представлені комбінацією антрациклінів та іфосфаміду) з наступною ПТ із звичайною дозою 50 Гр у добових фракціях 2 Гр з можливим подальшим хірургічним втручанням (18). Якщо обирається супутнє лікування, найбільш часто застосовується схема в передопераційному періоді де передбачається використання ПТ, починаючи з першого або другого циклу хіміотерапії, у дозах від 44 до 50 Гр у 25 добових фракціях по 2 Гр. Інтеграцію хіміотерапії з ПТ в післяопераційному періоді можна розглядати в окремих випадках: це розумно здійснювати, особливо у пацієнтів з саркомами з високим ризиком місцевого або віддаленого рецидиву (> 5 см, з високим ступенем агресивності та глибоким проникненням), особливо якщо вони локалізовані на кінцівках та поверхні тулуба. Однак, інтеграція хіміопроменевої терапії не може бути виправданою для лікування замість операції

Якість доказів	Клінічна рекомендація	Сила рекомендацій
С	Операція завжди повинна проводитися адекватно, оскільки ПТ не може замінити неадекватну операцію.	Сильнопозитивна
А	ПТ, до або після операції, повинна бути показана пацієнтам з саркомою кінцівок та поверхні тулуба середнього або високого ступеня агресивності, діаметром більше 5 см, якщо була проведена операція з великими краями, або в усіх випадках пацієнтів, які перенесли маргінальну операцію. Не радикалізується, незалежно від розміру.	Сильнопозитивна
В	При саркомах з низькою диференціацією на кінцівках та поверхні тулуба використання ПТ не є терапевтичним стандартом, тому її застосування повинно обговорюватися серед експертів,	Сильнопозитивна

	воно повинно бути індивідуалізованим, прийнятим на основі гістотипу, уявлення меж, що передбачаються або отриманих після операції після колегіального обговорення. Причини вибору повинні бути ясними.	
--	--	--

Коментар робочої групи: Схема лікування із використанням після операційної ПТ пацієнтів з СМТ визначається не тільки ступенем злоякісності пухлини (G), розміром пухлини та глибиною проникнення, але й наявністю чи відсутністю позитивних країв резекції. Виконання хірургічного лікування із брахітерапією (інтраопераційне позиціонування напрямлених катетерів з періопераційним лікуванням), а також ІОПТ являють собою процедури, які, через свою складність, на сьогодні можливо використовувати в спеціалізованих закладах охорони здоров'я України, що мають досвід лікування СМТ.

3.3 Ад'ювантна хіміотерапія

КЛІНІЧНЕ ПИТАННЯ

Чи рекомендується ад'ювантна хіміотерапія пацієнтам, оперованим з приводу СМТ (тулуба та кінцівок)?

Хіміотерапія при СМТ може використовувати кілька помірно активних препаратів; В останні роки, розрізняючи СМТ за гістотипом, були виявлені деякі лікарські засоби з обраною активністю, але лише для конкретного гістологічного типу.

Зазвичай, ліками, що вважаються активними при СМТ, є антрацикліни (адріаміцин та епірубіцин), іфосфамід та дакарбазин.

Коментар робочої групи: адріаміцин – торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою доксорубіцин.

Ад'ювантна хіміотерапія при СМТ після радикальної операції є предметом суперечок. Проведено метааналіз першого покоління досліджень 1970-х і 1980-х років. Докази надходять з 14 РКД, які порівнювали ад'ювантну хіміотерапію з контрольною лише після операції та можливої ПТ. Чотирнадцять досліджень, підданих метааналізу, продемонстрували 10% перевагу у виживанні без хвороб та статистично незначущу (4%) перевагу в загальній виживаності (3).

Подальше італійське дослідження з використанням епірубіцин + іфосфамід + гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ) протягом 5 циклів, не включених до метааналізу, вказує на початкову перевагу, як у виживанні без ознак хвороби (середня DFS 48 місяців проти

16 місяців), так і в загальній виживаності (медіана ЗВ 75 проти 46 місяців) у пацієнтів, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, порівняно з пацієнтами, які проходили тільки операцію. На жаль, ці переваги під час подальшого спостереження зменшилися до такої міри, що вони втратили значення (4).

Коментар робочої групи: – міжнародна непатентована назва лікарського засобу гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ) - філграстим

У другому метааналізі Pervaiz, який оновив дані попереднього, додавши 4 додаткових РКД, була підтверджена користь, як з точки зору DFS, так і ЗВ. Ця перевага була більшою у пацієнтів, які отримували хіміотерапію, включаючи комбінацію антрациклінів + іфосфамід (5).

У 2012 році було опубліковано рандомізоване дослідження EORTC 62931, яке порівнювало ад'ювантну хіміотерапію з комбінацією доксорубіцину та іфосфаміду проти контролю: це дослідження було проти хіміотерапії. Однак, існують деякі упередження щодо тривалого періоду зарахування великої кількості пацієнтів, які не визнані прийнятними на початку хіміотерапії, у 40% пацієнтів з раком 2 ступеня, дозування іфосфаміду в даний час вважається недостатнім. Проте, включення цього дослідження до мета-аналізу не змінило статистично значущої переваги ЗВ, продемонстрованої Pervaiz (7). Хоча цей аналіз не можна вважати переконливим, він дає деякі додаткові вказівки щодо відбору пацієнтів, які, швидше за все, отримають користь від ад'ювантного лікування антрациклінами та іфосфамідом. На підставі цих результатів пацієнту з СТМ високого ризику може бути запропонована ад'ювантна хіміотерапія та повідомлення його щодо невизначеності результату на основі наявних на сьогодні досліджень. СМТ високого ризику визначається, як високодиференційована, більша 10-ти см, якщо поверхнева, або 5 см, при глибокому заляганні пухлина. Ризик розвитку віддалених метастазів у пацієнтів з великим об'ємом пухлини від 5 до 10 см становить 34%, збільшується до 43% при ураженнях 10-15 см і до 58% при ураженнях > 15 см. Більш того, зараз показано, що лікування може обмежуватися лише 3 циклами, якщо воно проводиться у повному дозуванні. Таким чином, токсичність може бути зосереджена у більш короткий період, а баланс між побічними ефектами та користю від лікування максимізований (9).

Неправильно проведена операція не може бути виправлена ад'ювантною хіміотерапією.

Загалом, хіміотерапію можна застосовувати у передопераційній фазі з неoad'ювантними цілями для покращення, як місцевого, так і загального лікування.

Не існує єдиної думки, що первинне застосування хіміотерапії, в хірургічно лікованих випадках, може запропонувати як локальну перевагу,

так і віддалену ремісію. Застосування ХТ не повинно вважатися стандартом лікування і повинно бути зарезервоване для окремих клінічних ситуацій. Застосування передопераційного лікування в таких умовах має перевагу для оцінки реальної активності препаратів *in vivo*.

Глобальна якість доказів	Рекомендації	Сила рекомендацій
ВИСОКА	<p>У пацієнтів з високозлоякісними саркомами кінцівок та тулуба, які мають глибину проникнення більше 5 см, ад'ювантна хіміотерапія може бути використана</p> <p>* Загальна оцінка якості наявних на сьогодні доказів щодо «ефективності ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів, прооперованих з приводу СМТ (тулуба та кінцівок)», оцінка співвідношення між користю та пов'язаними ризиками та силою рекомендації, пов'язані з поставленим питанням, були проаналізовані відповідно до методології GRADE (див. розділ 12).</p>	Слабо позитивна

Коментар робочої групи: На сьогодні роль хіміотерапії при локалізованій формі СМТ кінцівок та тулуба залишається дискусійною. Поточний огляд літератури свідчить про те, що хіміотерапія у цій групі повинна базуватися на конкретному випадку з перевагою хіміотерапії в групі високого ризику. Якщо у пацієнта є високий ризик рецидиву, то післяопераційна хіміотерапія рекомендована, оскільки було показано, що вона має значну користь для результатів лікування [Movva S, et al. Patterns of chemotherapy administration in high-risk soft tissue sarcoma and impact on overall survival. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(11):1366–1374. doi: 10.6004/jnccn.2015.0165.]. Хоча існує багато публікацій, які пропонують оцінку стратифікації ризику, стандартні рекомендації ще не встановлено [Maretty-Kongstad K, et al. A validated prognostic biomarker score for adult patients with nonmetastatic soft tissue sarcomas of the trunk and extremities. *Translational Oncology.* 2017;10(6):942–948. doi: 10.1016/j.tranon.2017.09.002.]. Виходячи з цього поточного дослідження, пацієнти з найвищим ризиком віддаленого рецидиву (тобто високого ступеня та > 5 см) [Greto D, et al. Safety of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy for locally advanced soft tissue sarcoma. *Tumori.* 2018. p. 300891618765565] повинні бути наполегливо розглянуті для періопераційної

хіміотерапії. Зокрема, режим хіміотерапії MAI/MAID слід використовувати для відповідних кандидатів. Хоча це дослідження було обмеженим за розміром, застосування хіміотерапії показало значне зниження частоти віддалених рецидивів високого ступеня STS кінцівок/тулуба > 5 см, що може призвести до покращення ЗВ. Це має бути підтверджено майбутніми проспективними дослідженнями, включаючи більш тривале спостереження за більшою кількістю пацієнтів.

4. Саркоми кінцівок і поверхні тулуба. Локально розповсюджена хвороба

Місцево розповсюджене захворювання визначається, як неоперабельна пухлина, яка не піддається лікуванню навіть за допомогою радикальної операції або операбельна пухлина лише ціною радикального втручання за відсутності віддалених метастазів.

У першому випадку немає альтернативи циторедуктивному втручання (хіміотерапія та / або променева терапія), намагаючись повернути хворобу до операбельної навіть до руйнівної резекції.

У другому випадку можна запропонувати дві стратегії:

- а) Проведення хірургічного втручання, здатне вирішити локальну проблему у дуже великому відсотку випадків;
- б) Циторедуктивна терапія (променева та / або хіміотерапія) з подальшим можливим хірургічним втручанням.

Немає достовірних даних ні з точки зору результату виживання, ні функціональності, ні якості життя, який варіант краще.

З клінічної точки зору очевидно, що операція з видалення має дуже різні наслідки залежно від рівня ампутації. Операція ампутації є можливим терапевтичним варіантом при СТМ, коли це єдиний хірургічний підхід, здатний забезпечити адекватні онкологічні межі. Необхідна персоналізація терапевтичного вибору та інформована згода пацієнта, який повинен ставитися перед вибором між операцією ампутації та невизначеністю результату циторедуктивної терапії, яка може мати відмінний ефект, але також може бути і невдача та прогресування захворювання.

Можливими терапевтичними варіантами для досягнення циторедукції можуть бути неоад'ювантна хіміотерапія, передопераційна ПТ, їх поєднання та ізольована гіпертермічна хіміоперфузія.

4.1 Циторедуктивна хіміотерапія

КЛІНІЧНЕ ПИТАННЯ

Яку роль відіграє передопераційна хіміотерапія антрациклінами (адриаміцином або епірубіцином) + іфосфамід у кількості 9 г/м² у пацієнта, ураженого найпоширенішими гістотипами високодиференційованих СМТ поверхні тулуба та кінцівок?

Мета передопераційної хіміотерапії двояка: зменшити пухлинну масу, щоб полегшити консервативне втручання з відповідною циторедукційною

метою та стерилізувати метастатичні вогнища, які викликають віддалене повторне виникнення хвороби з належною неоад'ювантною метою. У цьому останньому сенсі вона може замінити ад'ювантну терапію. Дослідження, опубліковане Gronchi et al у 2012 р. (1) з експериментальним, порівняльним дизайном та з неповноцінністю у вибірці з 328 пацієнтів, мало за мету продемонструвати неповноцінність 3 циклів епірубіцину 120 мг/м² + іфосфамід 9 г/м² проти 5 циклів однієї і тієї ж хіміотерапії. До дослідження були включені дорослі пацієнти з СМТ кінцівок або локалізованою СМТ поверхні тулуба, з усіма гістотипами, крім дитячих сарком та хіміорезистентних, глибоко розташованих гістотипів діаметром більше 5 см. Оціненим результатом була ЗВ із середнім періодом спостереження 63 місяці. Шкідливими наслідками була токсична смерть та токсичність кісткового мозку. Загальна 5-річна виживаність становила 68% (3 цикли) проти 71% (5 циклів) HR1, ДІ 0,72-1,39. Токсичних смертей не було. Дані щодо деструктивних втручань, проведених внаслідок прогресування під час лікування, відсутні. Токсичність кісткового мозку порівняння у двох групах; обмеженням дослідження є низька потужність.

Той же автор (2) повідомив ASCO у 2019 році щодо остаточних результатів дослідження з порівняльною схемою переваги на вибірці з 287 пацієнтів з метою порівняння гістотерапевтично-орієнтованої хіміотерапії порівняно зі стандартним лікуванням (антрациклін + іфосфамід). Дослідження показало, що у 5 підтипах (міксоїдна ліпосаркома високого ступеня токсичності лейоміосаркома, синовіальна саркома, MPNST, недиференційована плеоморфна саркома), які у всьому світі складають 80% форм СМТ кінцівок та поверхні тулуба, поєднання антрациклінів та іфосфаміду у неоад'юванті залишається стандартним лікуванням. Це тим більше стосується форм з ризиком смертності, що очікується більше 40%.

Глобальна якість доказів	Рекомендації	Сила рекомендацій
ВИСОКА	<p>У пацієнтів із СМТ кінцівок, пояса та тулуба можуть бути запропоновані три курси неоад'ювантної хіміотерапії з антрациклінами + іфосфамід та підтримка із застосуванням ГКСФ одночасно або послідовно.</p> <p>* Щодо загальної оцінки якості наявні на сьогодні дані щодо «ефективності ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів, оперованих з приводу СМТ (тулуба та кінцівок)», оцінка взаємозв'язку між користю та пов'язаними ризиками та</p>	Слабо позитивна

	формулювання рекомендації щодо поставленого питання аналізується за методологією GRADE (див. розділ 12).	
--	--	--

4.2 Променева терапія

Обґрунтування передопераційної ПТ було описано в попередньому розділі про місцевопоширені захворювання. Додавання супутньої хіміотерапії може покращити ефективність лікування, але водночас збільшити ризик локальних та системних токсичних ефектів. Застосування комбінованого лікування повинно обговорюватися у міждисциплінарній групі, обґрунтовуватися та розподілятися у разі вибору для одного пацієнта або бажано оцінюватися в контексті клінічних досліджень.

Періопераційна брахітерапія та ІОПТ є одним із варіантів збільшення дози, який слід поєднувати з передопераційною ПТ для покращення місцевого контролю захворювання. Ефективність цих процедур, не дуже поширених також через їх складність, підтверджується лише ретроспективними дослідженнями, відсутні контрольовані клінічні дослідження.

4.3 Локорегіональна хіміогіпертерія для ізольованої перфузії кінцівок

Гіпертермічна-антибластна перфузія з фактором некрозу пухлини (ФНП) або з традиційними антибластичними препаратами має виключною метою циторедукцію первинної пухлинної маси, але не контроль будь-яких метастатичних вогнищ. Мета - зменшити обсяг новоутворення і дозволити консервативне втручання. Докази ефективності антибластної гіпертермічної перфузійної терапії надходять як з дослідження фази II, так і з одного дослідження EORTC фази III (2,6). У РКД було показано, що хіміотерапія, пов'язана з гіпертерією, здатна знизити відносний ризик місцевого рецидиву на 42%, рецидиву захворювання на 30% та смерті на 34% (останній аналіз стосується лише пацієнтів, які ефективно лікуються згідно протоколу). Це дослідження має деякі обмеження, пов'язані з тривалістю дослідження (більше 10 років) та використовуваною стратегією лікування, що ускладнює екстраполяцію результатів. Однак це вказує на те, як у контексті багатoproфільного вибору, зробленого в центрах лікування, також можна розглядати окремі стратегії, які потребують специфічного технологічного обладнання та досвіду операторів (рівень доказовості 1+) (2, б).

Існує консенсус щодо рекомендації, щоб цей метод був зарезервований для установ з конкретним досвідом роботи та в контексті спеціальних досліджень.

Якість доказів	Клінічна рекомендація	Сила рекомендацій
D	Передопераційне циторедуктивне лікування слід розглянути у пацієнтів із місцево-поширеним захворюванням. Наступні терапевтичні варіанти також можна розглядати як комбіновані: циторедукція із системною хіміотерапією ± ПТ, лише ПТ, локальна регіонарна перфузія з ФНП, хіміогіпертермія..	Слабо позитивна

Коментар робочої групи: Ізольована гіпертермічна хіміоперфузія Мелфаланом та фактором некрозу пухлини неможливе на даний час у зв'язку із тим, що станом на 01.06.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою інгібітор фактора некрозу пухлини - альфа (ФНП-α) в Україні не зареєстрований.

5. Саркоми кінцівок і поверхневого тулуба. Метастатична хвороба

5.1 Операбельна хвороба легень

Рекомендується, що хірургічне лікування вважається першим вибором при захворюваннях легень з обмеженою кількістю метастазів, зазвичай, не більше 5 без інших позалегенових локалізацій та при яких втручання може бути мікроскопічно повним і функціонально прийнятним.

(Рівень доказовості 3, 1)

І навпаки, часткова метастазектомія або наявність супутньої позалегенової локалізації не приносить користі пацієнту. У клінічному рішенні, окрім кількості метастазів, приймається до уваги розташування вторинних уражень у легенях, загальний стан пацієнта, час до прогресування після операції на первинній СТМ або після попередньої метастазектомії та чи є, нарешті, метастази синхронні або метахронні до первинної саркоми. Немає контрольованих досліджень, які б підтверджували ці твердження, хоча є згода щодо викорінення потенціалу метастазектомії у легенях **(Рівень доказовості 4 *)**

Часто призначається доопераційна або післяопераційна ад'ювантна хіміотерапія, хоча опублікованих досліджень ефективності цих двох підходів немає. Як доопераційне, так і післяопераційне, поєднання антрациклінів та іфосфаміду, здається, є найбільш прийнятним вибором. Немає доказів того, що ад'ювантна хіміотерапія після метастазектомії при метахронних метастазах у легенях призводить до поліпшення виживаності **(Рівень доказовості 4 *)**

У разі нового легеневого рецидиву метастазектомію можна повторити, але стає ще важливішим зважити хірургічне показання з урахуванням кількості та розташування метастазів та інтервалу вільного від хвороби.

Якість доказів	Клінічна рекомендація	Сила рекомендацій
*	Легеневу метастазектомію при локалізаціях, обмежених легенями, слід вважати стандартним лікуванням за умови, що втручання є здійсненим у повному обсязі та функціонально прийнятним способом.	Сильно позитивна
*	Хіміотерапію на додаток до оперативного втручання можна запропонувати на основі факторів ризику (кількість прооперованих уражень та вільний інтервал від попереднього лікування). Якщо вважається показаною, її можна виконати, принаймні, частково перед операцією, з потенційною перевагою оцінки чутливості пухлини за допомогою відповіді пухлини та, отже, моделювання подальшого лікування.	Слабо позитивна
*	При резекції метакронних метастазів у легенях переваги ад'ювантної хіміотерапії не продемонстровані. *висловлена думка колеги	Слабо негативна

5.2 Неоперабельна або позалегенева метастатична хвороба легень

Неоперабельне або позалегеневе метастатичне захворювання призводить до поганого прогнозу через кілька місяців (середня виживаність 10-12 місяців). Немає жодних доказів того, що навіть операбельне позалегеневе метастатичне захворювання має користь від операції. Для цих пацієнтів існує консенсус щодо пропозиції хіміотерапії з паліативною метою. Частота відповіді при монохіміотерапії не перевищує 20%, при поліхіміотерапії може досягати 30-35%, але час до прогресування залишається лише 3-4 місяці. Поліхіміотерапія дає кращі результати з точки зору відповіді, але не впливає на виживання.

Терапію слід обирати, інформуючи пацієнта та враховуючи:

- будь-яке попереднє лікування в неоад'ювантній або ад'ювантній фазі;
- загальний стан пацієнта;
- функція нирок, печінки та мозкової тканини;
- воля пацієнта.

Враховуючи паліативну мету лікування, можна запропонувати монокіміотерапію лише антрациклінами, окремо іфосфамідом або препаратами, спеціально спрямованими на гістотип. Комбінація двох препаратів є кращою, хоча й не статистично значущою, щодо ЗВ, більш ефективною для індукції об'єктивної відповіді, але ціною більшої токсичності. **(Рівень доказовості 1+, (4, 5, 6,7).**

Якість доказів	Клінічна рекомендація	Сила рекомендацій
А	Пацієнтам із метастатичним захворюванням, які не є кандидатами на операцію, рекомендована хіміотерапія. Також на основі будь-якого попереднього ад'ювантного лікування, можна включати антрацикліни та іфосфамід або інші препарати, які показали активність щодо конкретного гістотипу (4,5,6,7,8).	Сильна рекомендація

За наявності обмеженої кількості неоперабельних метастазів у легенях терапевтичну можливість представляє стереотаксична променева терапія. Стереотаксична променева терапія – це інноваційна методика, яка завдяки комплаєнсу доз дозволяє доставляти високі дози для абляції цілей, щадячи навколишні здорові тканини. У кількох ретроспективних дослідженнях було показано, що використання різних схем ПТ є ефективним у контролі метастазів саркоми. Дози та фракціонування мають підбирати досвідчені променеві терапевти онкологи (8).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови стереотаксична променева терапія не є рутинною процедурою в Україні, це пов'язано з тим, що на даний час у країні недостатньо центрів, що мають обладнання для застосування цієї технології.

6. Лікування другої лінії та наступних ліній

Хіміотерапію другої лінії, зазвичай, просить пацієнт або члени його сім'ї в надії продовжити життя. Є дані, що хіміотерапія другої лінії подовжує час до прогресування і, в залежності від гістотипу, ЗВ. У даний час лікування, яке найчастіше призначається, якщо воно не використовувалося у першій лінії, це високі дози іфосфаміду (дози більше 10 г/м²) 2 за цикл), щодо яких повідомляється про помірну активність навіть у пацієнтів, які попередньо отримували звичайні дози того ж лікарського засобу. Інфузію препарату можна вводити через 3-4 дні або у вигляді тривалої інфузії протягом 14 днів, менш токсичну і більш придатну. При специфічних гістотипах СМТ деякі препарати виявляють особливу протиракову активність. Наприклад, паклітаксел та гемцитабін активні при ангіосаркомі

(Рівень доказовості 3 (13,14); Трабектедин особливо активний при міксоїдній/круглоклітинній ліпосаркомі (**Рівень доказовості 3 (15)**) та активний при інших ліпосаркомах та лейоміосаркомі (**Доказовий рівень 1+ (16)**); режим застосування гемцитабіну +/- доцетаксел активний при лейоміосаркомі, особливо матки (**Рівень доказовості 3 (17, 18)**). Дакарбазин особливо активний при лейоміосаркомі також у поєднанні з гемцитабіном (19); Пазопаніб при лейоміосаркомі та синовіальній саркомі (**Рівень доказовості 3 (20)**). Ебулін при ліпосаркомах (21)

Коментар робочої групи: станом на 01.06.2023 р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами трабектедин та ебулін в Україні незареєстровані.

Загальною межею усіх цих досліджень є те, що вони вважали обмеженими, а іноді і гетерогенними рядами за гістотипом. Надані докази є обмеженими, але, враховуючи рідкість сарком і тим більше гістологічних підтипів, можливе вибіркоче застосування цих препаратів у відповідних гістотипах, переважно в межах клінічних досліджень та/або перспективних серій зареєстрованих випадків.

Існують також попередні докази специфічної активності інгібіторів mTOR у PEComas (22); Сунітиніб та інші антиангіогенні засоби при альвеолярній СМТ (23) та одиночній фіброзній пухлині (24); Кризотиніб при запальній міофібробластичній пухлині (25); сорафеніб при ангіосаркомі (26). Застосування цих лікарських засобів не дозволено регулюючим органом (ЕМА або АІФА). Їх можна практикувати лише під час контрольованих клінічних випробувань у референтних центрах.

Лінії лікування після другої не показали ефективності у продовженні виживаності. Їх можна запропонувати для зменшення симптомів, пов'язаних з новоутворенням. Їх призначення повинно бути роз'яснено пацієнту, та їх можна враховувати при лікуванні гістотипів з особливою чутливістю до медикаментозної терапії, наприклад у випадку лейоміосаркоми.

Терапія з високими дозами ліків та підтримки стовбурових клітин при метастатичній СМТ на сьогоднішній день не дала значних результатів.

При виступаючій дерматофібросаркомі, саркомі низького ступеня токсичності фібробластичного походження з локалізацією на шкірі, що виражає PDGFRB, первинним лікуванням є хірургічне втручання. але в умовах неоперабельних або опромінюваних рецидивів або невиліковних метастатичних захворювань можна використовувати іматиніб, який показав специфічну активність у цьому гістотипі на основі чіткого доклінічного обґрунтування, заснованого на активації рецептора шляхом надмірної експресії ліганду (**Рівень доказовості 3 (27)**).

Останнім часом розуміння біології специфічних підтипів саркоми дозволило відкрити молекулярні зміни, що відповідають за ініціацію пухлинного процесу та його прогресування. Подібним чином, початкове розуміння імунного мікросередовища сарком призвело до гіпотези про сприйнятливості до імунної терапії. Терапія, яка включає блокування імунних контрольних точок, таких як PD1 та PDL1, модуляція реакції макрофагів, використання вакцин та лікування онколітичними вірусами, відкрила нові робочі гіпотези та терапевтичні надії. Наразі результати імунологічної терапії носять епізодичний характер, і біомаркерів не було виявлено, що дозволило б вибрати форми саркоми, сприйнятливі до такої терапії (28,29).

Якість доказів	Клінічна рекомендація	Сила рекомендацій
*	Пацієнти з рецидивуючим метастатичним захворюванням повинні пройти лікування другої лінії, наприклад, високі дози іфосфаміду у вигляді інфузії. Застосування інших препаратів можливе для специфічних гістотипів щодо їх різної активності.	Слабопозитивна
*	Лінії терапії, що виходять за межі другої, слід запропонувати з метою зменшення симптомів, пов'язаних з новоутворенням.	Слабопозитивна

*думка групи

Список використаної літератури:

1. Сила клінічної рекомендації

1. AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002
2. Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004
3. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. NEJM 353: 701-711; 2005
4. Judson I, State-of-the-art approach in selective curable tumours: soft tissue sarcoma. Ann. Onc. 19: vii166-vii169; September 2008
5. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
6. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-soft-tissue-sarcoma/HealthProfessional>
7. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 0 (Supplement 0): iv1–iv17, 2018

2. Саркоми м'яких тканин

1. AIOM/AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2019. http://www.registritumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/2019_numeri_del_cancro_0.pdf
2. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines multidisciplinary management and outcomes of treatment for soft tissue sarcomas. Ann Oncol 2003; 15: 307-315
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54:8-29.
4. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. EURO CARE Working Group. Lancet Oncol 2006;7:132-140.
5. Rossi CR, Vecchiato A, Mastrangelo G et al. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective Tissue Cancer NETwork CONTICANET. Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1685-91.

2.2 Ризики, сімейні, спадкові фактори

1. Strong LC, Williams WR, Tainsky MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. Am J Epidemiol 1992; 135: 190-199.
2. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. N Engl J Med 1995;32:12-18.
3. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma Seminars Oncol 1997; 24: 504-514.
4. Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma: diagnosis and treatment should be given in specialist centres. Br.Med. J 1998; 317:93-94.
5. Zevi F, La Vecchia C, Randimbison L et al. Descriptive epidemiology of soft tissue sarcomas in Vaud, Switzerland. Eur. J Cancer 199; 35:1711-1716.
6. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-6. dependent influence of prognostic variables. J Clin Oncol 2002; 20: 4344-4352.
7. Wietz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. J Clin Oncol 2003; 21: 2719-25.

2.3 Гістологічна класифікація

1. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int J

- Cancer 1984; 33: 37-42. Coindre JM, Troiani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. Cancer 1986; 58: 306-309.
3. Alvegard TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience. J Clin Oncol 1989; 7: 1845-1851.
 4. Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. Br J Surg 1990; 77:756-758.
 5. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas on the extremities. J Clin Oncol 1996; 14: 1679-1689.
 6. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 1997 ; 4: 425-31.
 7. Guillon L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1997; 15: 350-362.
 8. Trovik CS, Bauser HC, Brosjo O, et al. Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma. Cytopathology 1998; 9: 320-328.
 9. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. Ann Surg Oncol 1999; 6: 57-69.
 10. Hoeber I Spillane AJ, Fisher C, et al. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. Ann Surg Oncol 2001; 8: 80-87.
 11. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Eds. AJCC cancer staging manual, 6 th ed. New York: Sperling-Vergal, 2002 1.
 12. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F: WHO Classification of tumours. Pathology & Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon, edn IARC Press, Lyon. 2002.
 13. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds). WHO Classification of tumours of Soft Tissue and Bone. IARC: Lyon 2013.
 14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 3, 2020
 15. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 28. doi: 10.1093/annonc/mdy096
 16. Schaefer I.M, Cote G.M., Hornick J. Contemporary sarcoma diagnosis, genetics and genomics. J Clin Oncol 2017; 36:101-110.
 17. Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. Molecular targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of concept, randomized, controlled phase 2 trial. Lancet Oncology 2015; 16: 1324-34

2.4 Діагностика

1. Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. Surgery 1958; 44: 963-976.
2. Denas BE, Heelan RT, Jane J, et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. AIR Am J Roentgenol 1988; 150: 615-620.
3. Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. Br J Surg 1990; 77:756-758.
4. Skrizynski MC, Biermann JS, Montag A, et al. Diagnostic accuracy and charge-saving of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumours. J Bone Joint Surg Am 1996; 78: 644-9.
5. MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 1997; 4: 425-31.
6. Sanders TG, Parsons TW III. Radiographic imaging of musculoskeletal neoplasia. Cancer Control 2001; 8: 221-231.

7. Fleming JB, Cantor SB, Varma DG, et al. Utility of chest computer tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001; 92: 863-8.
8. Siegel MJ. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal soft tissue masses. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:701-20.
9. AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002
10. Somer EJ, Marsden PK, Benatar NA, et al. PET-MR image fusion in soft tissue sarcoma: accuracy, reliability and practicality of interactive point-based and automated mutual information techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 54-62.
11. Clark MA, Thomas JM. Portsite recurrence after laparoscopy for staging of retroperitoneal sarcoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 290-291.
12. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict patten of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003; 238: 358-371.
13. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response of therapy of soft tissue and bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 83-101.
14. Van Rijswijk CSP, Geirnaerd MJA, Hogendoorn PCW et al. Soft-tissue tumors: value of static and dynamic gadopentetate dimeglumine – enhanced MR imaging in prediction of malignancy. *Radiology* 2004; 233: 493-502
15. Van Dalen T, Hennipman A, Van Coevorden F, et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:483-490.
16. Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzative per la Regione Piemonte Dicembre 2004
17. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 2005; 353: 701-711.
18. Subhawong TK, Fishman EK, Swart JE et al. Soft-tissue masses and masslike condition: what does CT add to diagnosis and management? *AJR* 2010; 194: 1559-1567
19. De Marchi A, Brach del Prever EM, Linari A et al. Accuracy of core-needle biopsy after contrast enhanced ultrasound in soft-tissue tumours. *Eur Radiol* 2010;20:2740-2748
20. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 0 (Supplement 0): iv1–iv17.
21. Hong JH, Jee WH, Jung CK, Jung JY1, et al. Soft tissue sarcoma: adding diffusion-weighted imaging improves MR imaging evaluation of tumor margin infiltration. *Eur Radiol*. 2019 May;29(5):2589-2597. doi: 10.1007/s00330-018-5817-0. Epub 2018 Nov 9.

2.5 Стадіювання

1. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 57-69.
2. Wunder JS, Healey JH, Davis AM, et al. A comparison of staging systems for localization extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000; 88: 2721-30.
3. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8 th edn Oxford:John Wiley & Sons, Inc, 2016.
4. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localized soft tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncology* 2016; 17: 671-678 5.
5. <https://www.sarcuator.com>

3. Саркоми кінцівок та поверхні тулуба Локальна форма захворювання

3.1 Хірургія

1. Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 1958; 44: 963-976.
2. Pitcher ME, Thomas JM. Functional compartmental resection for soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:441-445.
3. Langstein NH, Robb GL. Reconstructive approaches in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17:52-65.
4. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma in the limb predicts the risks of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 1149-1155.
5. Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 2003; 4:335-342.
6. Cahlon O, Spierer M, Brennan MF et al Long term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. *Cancer* 2008; 112: 2774-2779.
7. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B: Guidelines for management of Soft Tissue Sarcomas. *Sarcoma* 2010; 317462.
8. Novais EN, Demiralp B, Alderete J, Larson MC, Rose PS, Sim FH: Do surgical margins and local recurrence influence survival in Soft Tissue Sarcomas? *Clin. Orthop. Rel. Res.* 2010; 486, 3003-3011.
9. O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2014; 15;120(18):2866-75.
10. Gronchi A, Verderio P, De Paoli A et al. Quality of surgery and neoadjuvant combined therapy in the ISG-GEIS trial on soft tissue sarcomas of limbs and trunk wall. *Ann Oncol* 2013; 24;817-823.
11. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospectiverandomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982; 196(3):305-15.
12. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissuesarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-2241.
13. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES et al. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult softtissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg* 1992; 215-68.
14. Hoefkens F, Dehandschutter C, Somville J e Van Gestel D. Soft tissue sarcoma of the extremities: pendingquestions on surgery and radiotherapy. *Radiation Oncology* 2016: 11: 136-148.
15. Chao AH, Mayerson JL, Chandawarkar R e Scharschmidt TJ. Surgical management of soft tissue sarcomas. *Extremity sarcomas. J. Surg. Oncol.* 2014: 111: 540-545.
16. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S et al. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissuesarcoma. *Clin. Orthpo. Rel. Res.* 2004: 419: 165-172.
17. Kandel R, Coakley N, Weier J et al. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: aclinical practice guideline. *Curr. Oncol.* 2013: 20. 247-254.
18. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN ClinicalPractice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 0 (Supplement 0): iv1–iv17.
19. Potter BK, Hwang PF, Forsberg JA et al: Impact of margin status and local recurrence on soft-tissue sarcomaoutcomes. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013: 95: e151.
20. Sugiura H, Nishida Y, Nakashima H et al. Surgical procedures and prognostic factors for local recurrence of softtissue sarcoma. *J. Orthop. Sci.* 2014: 141-149.

21. Biau DJ, Ferguson PC, Chung P et al. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors. *Cancer* 2012; 118: 5867-5877.
22. Sabloch A, Feng M, Griffith K et al. Risk factors for local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas of the extremity. *Am. J. Clin. Oncol.* 2012; 35: 151-157

3.2 Променева терапія

1. Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 1958; 44: 963-976.
2. Pitcher ME, Thomas JM. Functional compartmental resection for soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:441-445.
3. Langstein NH, Robb GL. Reconstructive approaches in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17:52-65.
4. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma in the limb predicts the risks of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 1149-1155.
5. Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 2003; 4:335-342.
6. Cahlon O, Spierer M, Brennan MF et al Long term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. *Cancer* 2008; 112: 2774-2779.
7. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B: Guidelines for management of Soft Tissue Sarcomas. *Sarcoma* 2010; 317462.
8. Novais EN, Demiralp B, Alderete J, Larson MC, Rose PS, Sim FH: Do surgical margins and local recurrence influence survival in Soft Tissue Sarcomas? *Clin. Orthop. Rel. Res.* 2010; 486, 3003-3011.
9. O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2014; 15;120(18):2866-75.
10. Gronchi A, Verderio P, De Paoli A et al. Quality of surgery and neoadjuvant combined therapy in the ISG-GEIS trial on soft tissue sarcomas of limbs and trunk wall. *Ann Oncol* 2013; 24;817-823.
11. Yang JC, Chang AE, Baker AR et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197–203.
12. Cahlon O, Brennan MF, Jia X et al. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissuesarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg* 2012; 255: 343–347.
13. Beane JD, Yang JC, White D et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomaof the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2484–2489.
14. Lohr F, Simeonova A. Superiority of IMRT over conventional 3D-EBRT even with local control of theextremity. *Strahlenther Onkol* 2015: 191(4):382-3.
15. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN ClinicalPractice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 0 (Supplement 0): iv1–iv17.
16. Wang D, Bosh W, Roberge D et al. RTOG Sarcoma Radiation Oncologists reach consensus on Gross TumorVolume and Clinical Target Volume on computed tomographyic images for preoperative radiotherapy of primarysoft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2011; 81 (4) 525-528.
17. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulatedradiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma.*Cancer* 2013; 119:1878-1884.
18. Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without RadiationTherapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk

in the Italian Sarcoma Group/GrupoEspañol de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three versus Five Cycles of Full-DoseEpirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3628-34.

19. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparingpreoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4472–4477

20. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy andradiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer*. 2010; 116(19):4613-21

3.3 Ад'ювантна хіміотерапія

1. Elias AD, Antman KH. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: a critical appraisal. *Semin Surg Oncol*1988; 4:59-65.

2. Pisters PW, Patel SR, Varma DG et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma:long-term results from a single institution. *J Clin Oncol* 1997; 15 (12):3481-7.

3. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma inadult: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350:1647-1654.

4. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of theextremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 29: 1238-1247.

5. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al A systematic meta-analysis of randomized controlled trials ofadjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113:573-581.

6. Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Bonvalot S, Terrier P, Trassard M, Michels JJ, Blay JY,Coindre JM, Bui B. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissuesarcomas: amultivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol*. 2010 Dec;21(12):243

7. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstimfor resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *The LancetOncology* 2012; 13: 1045-1054.

8. Gronchi A., Frustaci S., Mercuri M. et Al Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissuesarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group *J. ClinOncol* 2012; 30: 850-856.

9. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremityand trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur JCancer* 2019; 109:51-60

10. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 2425-2432

4.1 Циторедуктивна хіміотерапія

1. Gronchi A., Frustaci S., Mercuri M. et al Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group *J. Clin Oncol* 2012; 30: 850-856.

2. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6):812-822.

3. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Final results of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group, the Spanish Sarcoma Group (GEIS), the French Sarcoma Group (FSG), and the Polish Sarcoma Group (PSG). *J Clin Oncol*; 2019, 37 (suppl; abstr 11000)

4.3 Локорегіональна хіміогіпертемія для ізольованої перфузії кінцівок

1. Suit HD, Mankim HJ, Wood WC, et al. Preoperative, intraoperative and postoperative radiation in treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 55:2659-2667.
2. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van Coevorden F, van Geel AN, Ezzat A, Santoro A, Oosterhuis JW, van Glabbeke M, Kirkpatrick A, Verweij J; E.O.R.T.C. Soft Tissue Bone Sarcoma Group and the National Cancer Institute of Canada/Canadian Sarcoma Group. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2001 37(9):1096-103.
3. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-2241.
4. Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 429-437.
5. Eggermont AMM. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12:469-483.
6. Issels RD, Lindner LH et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6):561-70.
7. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 0 (Supplement0): iv1–iv17.
8. Palassini E, Ferrari S, Verderio P 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 Espaniol de Investigation en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3628-34.
- 10 Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4472–4477.
11. Look Hong NJ, Hornicek FJ, Harmon DC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: a 10-year single institution retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 875–883.
12. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Longterm results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010; 116: 4613–4621.
13. Crompton JC, Ogura K, Bernthal NM et al Local control of soft tissue sarcomas *J Clin Oncol* 2017; 36.111-117.
14. Haas RL, Gronchi A, van de Sande MAJ et al. Peripoerative management of extremity soft tissue sarcomas *J Clin Oncol* 2017; 36:118-124.

6. Лікування другої лінії та наступні лінії

1. Blackmon SH, Shan N, Roth JA et al. Resection of pulmonary sarcomatous metastases is associated with longterm survival. *Ann. Thorac Surg* 2009; 88: 877-884.
2. Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, et al. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastasis from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55: 1361-1366.

3. Temple LKF, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Semin thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14: 35-44.
4. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1276-85.
5. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1537-45.
6. Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELIX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001; 37: 870-877.
7. Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a randomised controlled phase three trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:415-23.
8. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015; 51(5):668-674.
9. van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, 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.
10. Lorigan P., Verweij J., Zsuzsa P. et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcomas: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group 2011. *J. Clin. Oncol* 2007; 25: 3144-3150.
11. Sanfilippo R, Bertulli R, Marrari A et al. High-dose continuous-infusion ifosfamide in advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2014; 22;4(1):16.
12. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusion of ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2013; 868973.
13. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:5269-5274.
14. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012; 23:501-508.
15. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin 743) in advanced pretreated mixed liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncology* 2007; 8: 595-602.
16. Demetri GD., Chawla SP., von Mehren M., 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.
17. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824-2831.
18. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J. Clin. Oncol* 2007; 25: 2755-2763.
19. Garcia Del Muro X., Lopez Pousa A., Maurel J. et al. Randomized Phase II study comparing Gemcitabine plus Dacarbazine versus Dacarbazine alone in Patients with previously treated soft tissue sarcomas: a Spanish Group for Research on Sarcoma study. *J. Clin. Oncol* 2011; 29: 2528-2533.

20. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *J Clin Oncol* 2009; 27: 3126–3132.
21. Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;16;387(10028):1629-37
22. Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M 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.
23. Stacchiotti S., Negri T., Zaffaroni N., et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol* 2011; 22(7):1682-90.
24. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M et al. Response to sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012; 23:3171-3179.
25. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363:1727-1733.
26. Ray-Coquard I, Italiano A., Bompas E., et al. Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: a phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist*. 2012;17(2):260-6
27. Rutkowski P, Van Glabbeke M. Rankin CJ. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials *J Clin Oncol*. 2010 28(10):1772-9.
28. D'Angelo SP. A multicenter phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcomas (alliance A091401) *J Clin Oncol* 2017; 35: Abst 11007.
29. Tawbi HA, Burges Mi, Balejac V et al. Pembrolizumab in advanced soft tissue and bone sarcomas (SARC 028): a multicenter, two cohort, single arm, open label phase 2 trial *Lancet Oncol* 2017; 18; 1493-1501.