



SPOLEČNOST
ČESKÝCH PATOLOGŮ

Nádory měkkých tkání

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Marián Švajdler, Iva Zambo, Michael Michal, Zdeněk Kinkor, Michal Michal
Oponenti: Ctibor Povýšil a Karel Veselý



Nádory měkkých tkání

DOPORUČENÝ POSTUP PRO BIOPTICKÉ VYŠETŘENÍ

Marián Švajdler, Iva Zambo, Michael Michal, Zdeněk Kinkor, Michal Michal

Oponenti: Ctibor Povýšil a Karel Veselý

OBSAH

A. Úvod	2. Peroperační vyšetření	4. Staging sarkomů retroperitonea
B. Zpracování tkáně a makroskopické vyšetření	D. Grading sarkomů	5. Staging sarkomů neobvyklých typů a lokalizací
C. Diagnóza	E. Staging sarkomů	6. Staging sarkomů orbity
1. Histopatologická diagnostika a pomocné imunohistochemické a genetické vyšetření	1. Staging sarkomů oblasti hlavy a krku	F. Histopatologické reportování
	2. Staging sarkomů trupu a končetin	G. Literatura
	3. Staging sarkomů břišních a hrudních orgánů	

A. ÚVOD

Nádory měkkých tkání představují poměrně rozsáhlou a heterogenní skupinu nádorů, které lze bazálně rozdělit celkem do čtyř kategorií: nádory benigní, lokálně agresivní sarkomy s intermediárním stupněm malignity, vzácně metastazující sarkomy s intermediárním stupněm malignity a plně maligní sarkomy (metastazující).

Toto doporučení se týká diagnostiky sarkomů u dospělých pacientů. Diagnostice nejčastějších sarkomů vůbec – gastrointestinalního stromálního tumoru (GIST), sarkomů dělohy, Ewingova sarkomu a Ewing-like sarkomů dětského věku, se věnují příslušná samostatná doporučení.

Vzhledem k tomu, že se celkově jedná o velmi rozsáhlou problematiku, předmětem tohoto doporučení nejsou diagnostické postupy pro konkrétní typy nádorů, shrnuta jsou zde pouze všeobecná základní pravidla pro zpracování tkáně, diagnostiku a reportování sarkomů. Pro potřeby dalšího studia odkazujeme na seznam doporučené literatury.

B. ZPRACOVÁNÍ TKÁNĚ A MAKROSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ

V případech, kdy to podmínky dovolují, je vhodné zasílat nádory měkkých tkání k vyšetření v nativním stavu (bez fixace), neboť z nefixované tkáně může být uskutečněn odběr na speciální vyšetření (cytogenetické vyšetření, zmrazení tkáně na molekulárně-genetické vyšetření, příp. odběr na vyšetření elektronovou mikroskopií). Většinu genetických vyšetření je však dnes již možné provést i z parafínového materiálu, proto dostupnost čerstvé nefixované tkáně není absolutní podmínkou.

Podle typu provedeného výkonu lze vzorky nádorů měkkých tkání rozdělit následovně: jehlová biopsie, incizionální biopsie, excizionální biopsie, intralezionální resekce (resekční linie vedená nádorovou tkání), marginální resekce (tumor s pseu-

dokapsulou a minimálním množstvím normální tkáně), široká resekce (tumor s pseudokapsulou a lemem normální tkáně), radikální resekce (odstranění celého kompartmentu).

Resekát by měl být označen a orientován tak, aby bylo možné identifikovat a vyšetřit resekční okraje, t.j. vyšetřit makroskopickou (následně i mikroskopickou) vzdálenost tumoru od resekčních okrajů, což umožní specifikovat radikalitu výkonu (viz. Kapitola F: histopatologický report). Je vhodné specifikovat, jaký typ tkáně tvoří resekční okraj (stěna orgánu, kostní lamela/periostr atp.), pro určení rozsahu invaze, který je nutný pro staging tumoru. Při udávání rozměrů resekátu je optimální uvést největší rozměr a poté dva další. Hodnocení resekčních okrajů je makroskopické, verifikované mikroskopicky řezy kolmými na resekční okraj.

Doporučováno je nabarvení resekčních okrajů tuší. Barvení okrajů u velkých retroperitoneálně lokalizovaných nádorů je však kontroverzní, neboť podstatnou část těchto nádorů tvoří dobře diferencovaný/dediferencovaný liposarkom a stanovení přítomnosti nádorových struktur v resekčním okraji je ve většině případů prakticky nemožné.

Sarkomy jsou histologicky často velmi heterogenní a polymorfní, proto je při zpracování kladen velký důraz na dostatečný „sampling“ nádorové tkáně, v rozsahu minimálně jedna excize na jeden centimetr v největším rozměru tumoru. V případě velmi velkých nádorů je možný i menší počet excizií, zejména pak, je-li nádor makroskopicky homogenní, či pokud již byla v předchozí biopsii stanovena diagnóza high-grade sarkomu. Vždy by však měli být důkladně vyšetřeny makroskopicky odlišné části tumoru.

Při makroskopickém vyšetření je pak dále důležité odhadnout a zaznamenat rozsah nekrotických změn přítomných v tumoru (žádná nekróza, <50%, ≥50%). Histologicky stačí nekrózu potvrdit v jedné excizi, v níž by měl být zachycen přechod vitální a nekrotické tkáně. V případě neshody mezi makroskopickou diagnózou nekrózy a následným histologickým obrazem (edematózní nebo myxoidní nádory mohou budit dojem nekrózy) je nutné vždy doplnit „sampling“ tkáně o tyto části. Podobným způsobem lze hodnotit efekt chemoterapie nebo

radioterapie, tj. makroskopickým odhadem procenta nekróz na řezu (v dlouhé ose resekatu), s následným histologickým ověřením v minimálně jednom histologickém řezu. Rozdíl je však v tom, že v případě, že je makroskopický odhad rozsahu nekróz ve vzorku větší než histologický (edematózní nebo myxoidní části tumoru), je v konečném reportu uvedeno větší procento odhadované nekrózy.

C. DIAGNÓZA

1. Histopatologická diagnostika a pomocná imunohistochemická a genetická vyšetření

Diagnostika a následný manažment sarkomů by měly, podle možností, probíhat v rámci specializovaného multidisciplinárního týmu, který je v minimálním zastoupení tvořen radiologem, chirurgem, patologem a onkologem.

Histopatologická diagnostika nádorů měkkých tkání je komplexní a poměrně náročná disciplína. Jedná se o velké spektrum vzácných nádorů s velmi variabilním biologickým chováním, které často mají překrývající se histopatologické znaky. Diagnostika proto patří do rukou specialisty na nádory měkkých tkání, resp. na pracoviště, kde je takový patolog k dispozici jako konzultant. Toto pracoviště patologie by zároveň mělo disponovat dalšími potřebnými diagnostickými modalitami, jako je imunohistochemie, molekulární genetika nebo alespoň úzce spolupracovat s pracovištěm molekulární genetiky. Mnohé nádory měkkých tkání lze spolehlivě diagnostikovat i bez pomoci genetického vyšetření, u některých nádorových jednotek je však molekulárně-genetické vyšetření absolutně nevyhnutelné pro správné stanovení diagnózy (např. Ewingův sarkom, skupina Ewing-like sarkomů zahrnující translokace genů *BCOR* nebo *CIC*, synoviální sarkom, alveolární sarkom měkkých tkání, světlobuněčný sarkom, desmoplastický malobuněčný tumor, inflamatorní myofibroblastický tumor, bifenotypický sinonazální sarkom a další). Genetické vyšetření pak může být nenahraditelné v případě malých diagnostických biopsií.

Pro histologickou klasifikaci nádorů měkkých tkání je aktuálně používána WHO klasifikace z roku 2013. Je nutné zdůraznit, že diagnóza z malé biopsie může být problematická, někdy až zcela nemožná a u některých případů je pak možná jen rámcová diagnóza low-grade či high-grade sarkomu (po vyloučení karcinomu, melanomu anebo lymfomu). V těchto případech je nutné požádat o odběr další tkáně.

Nádory měkkých tkání jsou všeobecně charakterizovány častou přítomností translokace genů, v mnohých případech vedoucí k overexpresi konkrétních proteinů (často jde o transkripční faktory s jadernou pozitivitou), které mohou být detekovány imunohistochemicky. Výběr některých protilátek užitečných v diagnostice nádorů měkkých tkání je v Tabulce 1 a na příkladech ilustrovaný na Obr.1-3. Je nutné zdůraznit, že až na ojedinělé výjimky, není imunohistochemické vyšetření specifické a ani absolutně senzitivní. Aberantní exprese různých markerů je spíše pravidlem než výjimkou a proto je vždy třeba imunohistochemické vyšetření hodnotit v kontextu morfologie. V konkrétních případech však může imunohistochemie výrazně podpořit (anebo i vyloučit) histomorfologicky zvažovanou diagnózu.

V současné době není definované žádné prediktivní či prognostické genetické vyšetření, které by bylo nutné

pro manažment sarkomů (s výjimkou GISTů). V mnohých případech však genetické vyšetření poskytuje relevantní prognostickou informaci (např. typ translokace v alveolárním rhabdomyosarkomu nebo vřetenobuněčném rhabdomyosarkomu).

Charakteristické, a pro diagnostiku užitečné, molekulárně-genetické aberace nádorů měkkých tkání jsou shrnuté v Tabulce 2. Podobně jako imunohistochemie, ani genetické vyšetření nemusí být specifické a vždy je nutná korelace s histomorfologií. Četné benigní i maligní nádory mají translokaci stejného genu (typickým příkladem je *EWSR1*), popřípadě i identickou fúzi genů (např. *EWSR1-ATF1*, *EWSR1-CREB1*). Genetické vyšetření, především pokud není kompletní (bez detekce fúzního partnera), či pokud není interpretováno v kontextu histomorfologie, může vést k nesprávné diagnóze se závažnými klinickými následky.

2. Peroperační vyšetření

I když je v některých případech možná přesná peroperační diagnostika, většina nádorů měkkých tkání vyžaduje pro přesnou klasifikaci vyšetření definitivně zpracované tkáně, někdy i s využitím imunohistochemie a/nebo molekulární genetiky. Peroperační vyšetření lézí měkkých tkání se proto omezuje pouze na potvrzení přítomnosti/nepřítomnosti nádoru a zhodnocení reprezentativnosti vzorku za účelem dalšího vyšetření (odběr na genetické vyšetření, „tissue banking“). V případě limitovaného objemu tkáně (např. tenkojehlová biopsie, „core-cut“ biopsie) má přednost histologické vyšetření, případný odběr materiálu na genetické vyšetření je vždy v kompetenci patologa.

D. GRADING SARKOMŮ

Grade sarkomu je důležitou a neopomenutelnou složkou finálního klinického stagingu onemocnění (důležité pro zařazení do „AJCC prognostic stage groups“). Grade sarkomu je stanovený zhodnocením histologického typu/podtypu, stupně diferenciaci nádoru, počtu mitóz a přítomnosti nekróz. Z dvou nejběžněji užívaných systémů na grading sarkomů (National Institutes of Health system a French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group system - FNCLCC) je aktuálně preferovaný FNCLCC systém. Každý histopatologický parametr je hodnocený příslušným skórem a výsledný součet dává grade 1 až 3 (Tabulka 3 a Tabulka 4).

Nejsubjektivnější složkou gradingu je stupeň diferenciaci. Originální FNCLCC systém neudává skóre diferenciaci pro všechny typy sarkomů (zejména pak pro recentněji popsané typy sarkomů). Systém je však teoreticky použitelný i v těchto případech (použitím všeobecné definice z Tabulky 3): např. dermatofibrosarcoma protuberans, infantilní fibrosarkom a nebo angiomatoidní fibrózní histiocytom mají diferenciacní skóre 1; low-grade fibromyxoidní sarkom/sklerozující epiteloidní sarkom skóre 2; Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom (kromě vřetenobuněčného a botryoidního podtypu), desmoplastický malobuněčný tumor (desmoplastic small round cell tumor) či maligní rhabdoidní tumor skóre 3. Alveolární sarkom měkkých tkání, epiteloidní sarkom, a světlobuněčný sarkom nemají grade, ale jsou klinicky považované za high grade malignity.

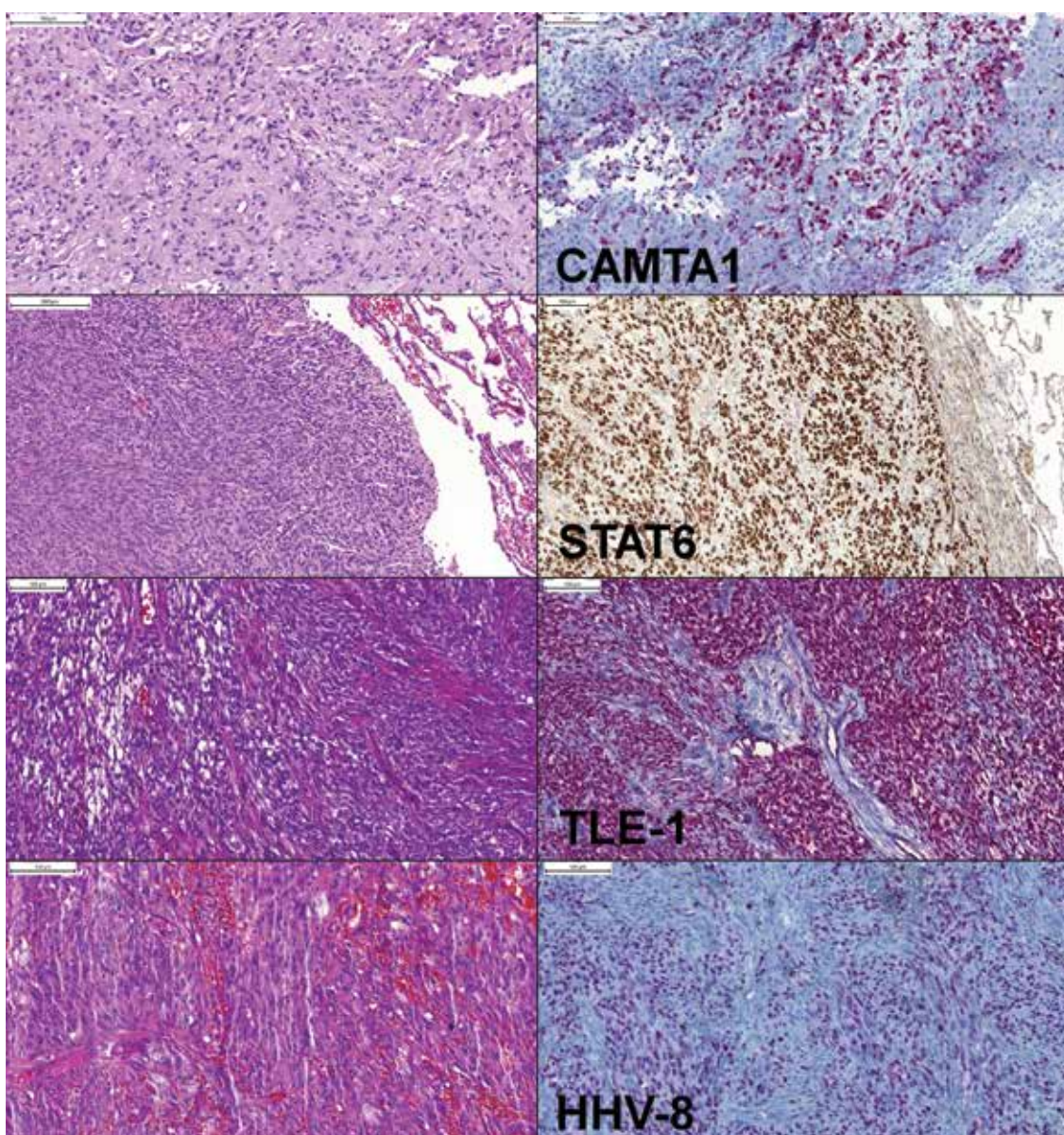
Žádný z dostupných gradingových systémů (včetně FNCLCC, který cílí na předpověď rizika vzdáleného metastázování)

není dokonalý v předpovědi agresivity všech typů sarkomů, neboť se jedná o značně heterogenní skupinu nádorů. Grading má limitovanou výpovědní hodnotu u některých high-grade sarkomů (např. dediferencovaný a kulatobuněčný liposarkom, světlobuněčný sarkom, epiteloidní sarkom, rabdomyosarkom), nebo v sarkomech s intermediárním biologickým potenciálem (např. dermatofibrosarcoma protuberans). Poslední TNM klasifikace (8. vydání AJCC, 2017) proto nedoporučuje používat výše popsaný gradingový systém pro maligní tumor z pochev periferních nervů (MPNST), embryonální a alveolární rabdomyosarkom, extraskeletální myxoidní chondrosarkom, alveolární sarkom měkkých tkání, světlobuněčný sarkom, epiteloidní sarkom a angiosarkom.

U špatně diferencovaných sarkomů je důležité odlišit nízce diferencovaný leiomyosarkom od nediferencovaného sarkomu (sarkomy s hladkosvalovou diferenciací mají horší prognózu).

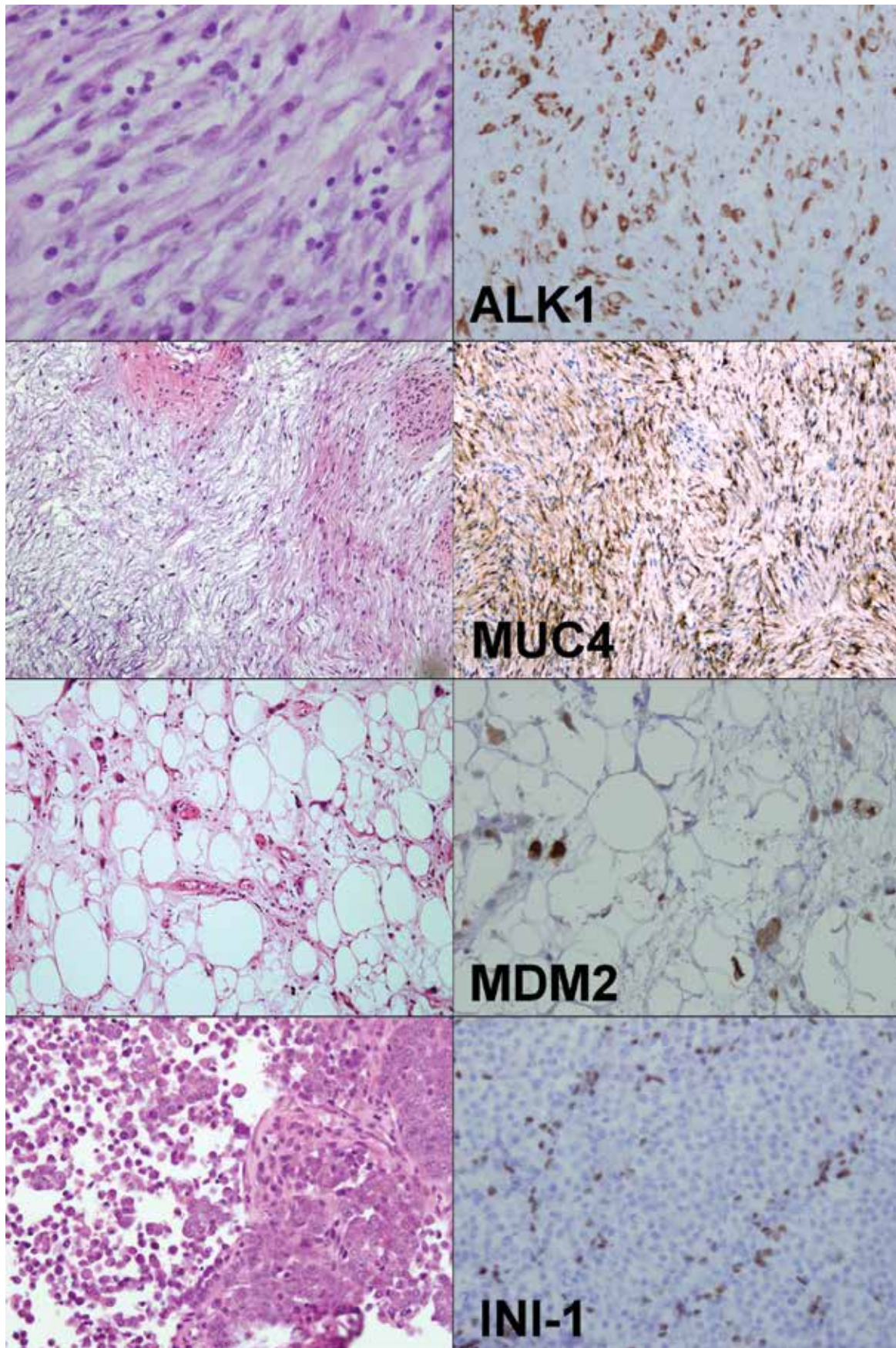
Je možné, že histopatologický grading sarkomů bude v budoucnosti nahrazen gradingem molekulárním. Například, kvantitativní hodnocení chromozomální komplexity sarkomů (CINSARC – Complexity Index in SARcomas) je silným nezávislým prediktorem metastazování v mnohých typech sarkomů.

Pro přesný grading je nutné mít k dispozici adekvátní množství dobře zpracované tkáně. FNCLCC grading byl původně navržen pro resekáty (a pro sarkomy končetin). Problematický a někdy až nemožný je grading v malé biopsii (tenkojehlová biopsie, „core-cut“ biopsie) a v nádorech léčených neoadjuvantní terapií. O stanovení histologického typu a co nejpřesnější grading by se však měl patolog pokusit vždy (a to i v malé biopsii). Pokud je ve více core-cut biopsiích zachycena high-grade morfologie, nádor může být pro potřeby klinického manažmentu považován za high-grade (pravděpodobnost „downgradingu“ v resekátu je malá). V případě, že je v limitované biopsii za-



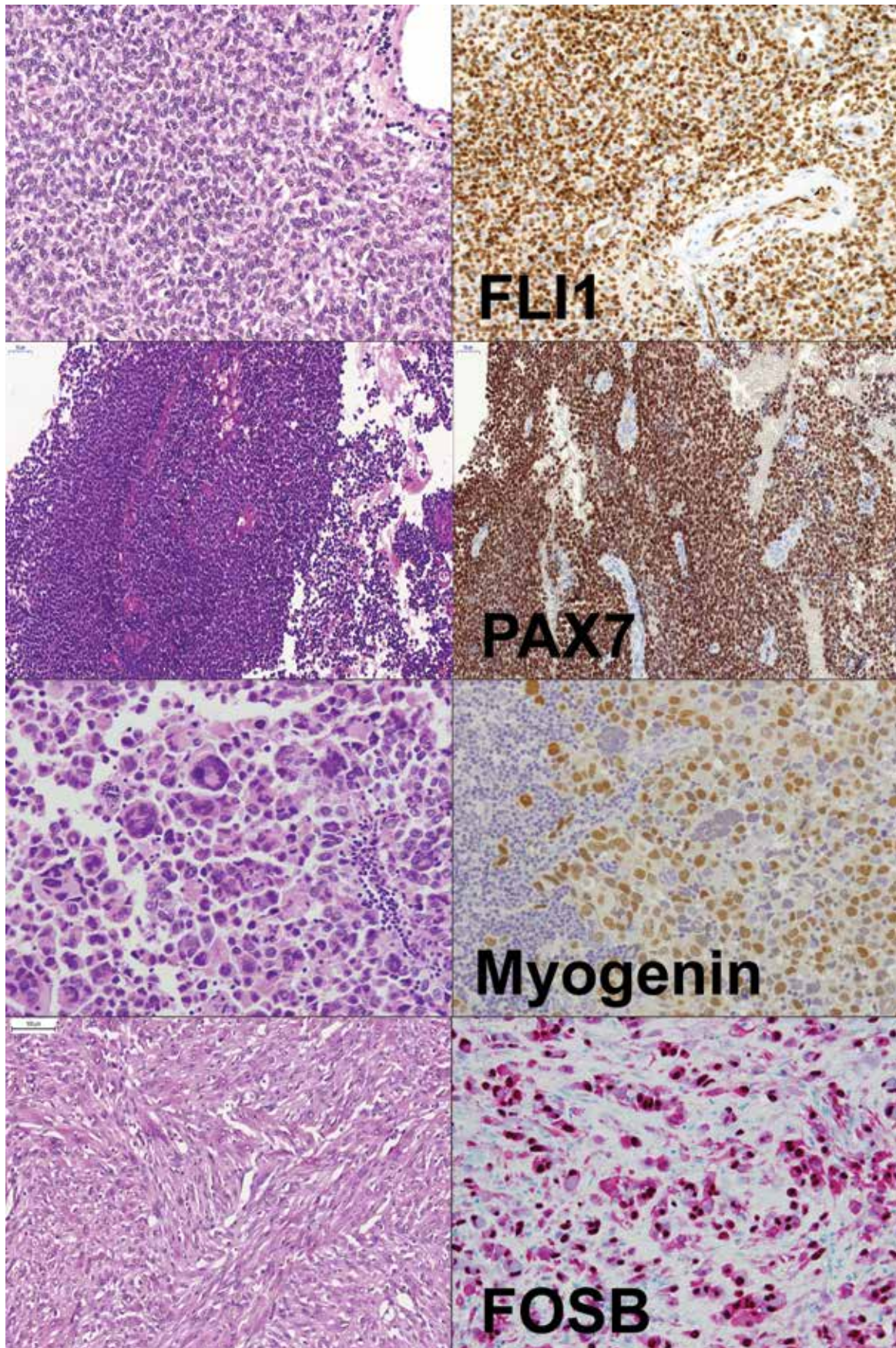
Obr. 1 Výběr protilátek užitečných v diagnostice nádorů měkkých tkání

Epiteloidní hemangioendotelium s jadernou expresí CAMTA1, Solitární fibrózní tumor s expresí STAT6, synoviální sarkom s expresí TLE-1, Kaposiho sarkom s průkazem HHV-8.



Obr. 2 Výběr protilátek užitečných v diagnostice nádorů měkkých tkání

Inflamatorní myofibroblastický tumor pozitivní v průkazu ALK1, low-grade fibromyxoidní sarkom (Evansův tumor) s pozitivitou MUC4, dobře diferencovaný liposarkom s expresí MDM2 v atypických buňkách, maligní rabdoidní tumor se ztrátou exprese INI1.



Obr. 3 Výběr protilátek užitečných v diagnostice nádorů měkkých tkání

Ewingův sarkom exprimující FLI1, Ewingův sarkom s pozitivitou PAX7, pleomorfní rhabdomyosarkom pozitivní v průkazu myogeninu, pseudomyogenní hemangioendoteliom s expresí FOSB.

chycena low-grade morfologie, stále existuje možnost, že se jedná o high grade sarkom (zejména při objemných tumorech) a je tak nutné tuto skutečnost v bioptickém závěru vždy uvést. Někteří autoři na grading v malých biopsiích s úspěchem použili i imunohistochemické vyšetření (Ki-67), standardem je však počítání mitóz v kvalitních HE preparátech.

Po neoadjuvantní léčbě se grade sarkomu v porovnání s předchozí diagnostickou biopsií může lišit. High-grade léze mohou po terapii vypadat blandněji a naopak, low-grade léze mohou nabýt high-grade morfologii - buď jde o chybu „samplingu“ a/nebo v histomorfologicky heterogenním tumoru došlo k eliminaci low-grade složky.

E. STAGING SARKOMŮ

V poslední TNM klasifikaci (8. vydání AJCC, 2017) je kladen velký důraz na primární lokalizaci sarkomu, která reflektuje potenciál rekurentního a metastatického onemocnění v konkrétní lokalizaci. Proto existuje samostatný stagingový systém pro sarkomy hlavy a krku, sarkomy trupu a končetin, sarkomy břišních a hrudních orgánů, sarkomy retroperitonea a sarkomy neobvyklých typů a lokalizací. Samostatný stagingový systém je používán i pro gastrointestinální stromální tumor a sarkomy orbity. Staging se neprovádí u Kaposiho sarkomu a infantilního fibrosarkomu.

Bez ohledu na lokalizaci, staging není možné použít ani pro lokálně agresivní nádory bez metastatického potenciálu (nebo jen s minimálním rizikem metastazování), jako jsou například fibromatóza (povrchová a hluboká fibromatóza/desmoid tumor), lipofibromatóza, obrovskobuněčný fibroblastom, plexiformní fibrohistiocytický tumor, obrovskobuněčný tumor měkkých tkání, kaposiformní hemangioendoteliom, hemosiderotický fibrolipomatózní tumor, atypický fibroxantom, angiomatoidní fibrózní histiocytom či pleomorfní hyalinizující angiektatický tumor (PHAT).

Důležitou změnou oproti předešlé TNM klasifikaci je eliminace rozlišování mezi povrchovými a hlubokými sarkomy (za hluboké sarkomy byly považovány nádory zasahující pod svalovou fascii a nádory retroperitonea, mediastina a pánve). Pro staging tak aktuálně slouží velikost nádoru, případně invaze do přesně definovaných struktur. Pokud velikost tumoru nemůže přesně určit patolog, je pro stanovení pT kategorie možné použít i radiologický údaj.

Sarkomy jen vzácně metastazují do lymfatických uzlin (nejčastěji rhabdomyosarkom, epiteloidní sarkom, synoviální sarkom, světlóbuněčný sarkom a angiosarkom). Sarkomy lokalizované na končetinách a v oblasti hlavy a krku nejčastěji metastazují do plic, retroperitoneální sarkomy a GIST-y metastazují častěji do jater. Některé typy sarkomů (např. myxoidní/kulatobuněčný liposarkom) často metastazují mimo plíce, do měkkých tkání a/nebo do kostní dřene. Mozkové metastázy jsou vzácné, nejčastěji u leiomyosarkomu, alveolárního sarkomu měkkých tkání a angiosarkomu.

1. Staging sarkomů oblasti hlavy a krku

Staging se týká všech sarkomů hlavy a krku, kromě následujících nádorů: angiosarkomu, dermatofibrosarcoma protuberans, alveolárního rhabdomyosarkomu, embryonálního rhabdomyosarkomu, intrakraniálních sarkomů a sarkomů orbity.

Sarkomy oblasti hlavy a krku bývají díky časně diagnostice v době diagnózy menší než v jiných lokalizacích. Riziko recurence a nekontrolovatelného lokálního onemocnění s následkem smrti je však disproporcionálně větší, v porovnání s o mnoho většími tumory v jiných lokalitách, kde je možná záchranná „salvage“ terapie. Velikosti používané v T kategorii jsou proto u sarkomů hlavy a krku menší než u sarkomů v jiných lokalizacích.

Kategorie	Kritéria
TX	Nádor není možné hodnotit
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Tumor invaduje do okolních struktur
T4a	Tumor s invazí do orbity, baze lebeční/dury, orgánů centrálního kompartmentu, tvářových kostí, nebo m. pterygoideus
T4b	Tumor s invazí do parenchymu mozku, zavětí a. carotis do nádorové masy, invaze do prevertebrálního svalstva, nebo poškození centrálního nervového systému cestou perineurální propagace
N0	Bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, nebo s neznámým stavem uzlin
N1	Metastáza v regionální lymfatické uzlině
M0*	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálená metastáza

* kategorie pMX a pM0 patolog nepoužívá

Pro sarkomy oblasti hlavy a krku aktuálně nejsou definované prognostické skupiny (AJCC Prognostic Stage Groups).

2. Staging sarkomů trupu a končetin

Staging se týká všech typů sarkomů trupu (včetně mléčné žlázy) a končetin, kromě Kaposiho sarkomu.

Kategorie	Kritéria
TX	Nádor není možné hodnotit
T0	Bez přítomnosti tumoru
T1	Tumor ≤ 5 cm
T2	Tumor > 5 ≤ 10 cm
T3	Tumor > 10 ≤ 15 cm
T4	Tumor > 15
N0	Bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, či s neznámým stavem uzlin
N1	Metastáza v regionální lymfatické uzlině
M0*	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálená metastáza

* kategorie pMX a pM0 patolog nepoužívá

Dalšími reportovanými parametry jsou přítomnost neurovaskulární infiltrace a infiltrace kostí, tyto však aktuálně nejsou součástí stagingu.

AJCC Prognostic Stage Groups				
T	N	M	Grade	Stage group
T1	N0	M0	G1, GX	Stage IA
T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX	Stage IB
T1	N0	M0	G2, G3	Stage II
T2	N0	M0	G2, G3	Stage IIIA
T3, T4	N0	M0	G2, G3	Stage IIIB
jakékoliv T	N1	M0	jakékoliv G	Stage IV
jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakékoliv G	Stage IV

3. Staging sarkomů břišních a hrudních orgánů

Staging se týká všech sarkomů parenchymových a dutých orgánů břicha a hrudníku, s výjimkou následujících histologických typů a lokalizací: desmoplastického malobuněčného tumoru (viz. staging sarkomů neobvyklých typů a lokalizací), epiteloidního hemangioendoteliomu (viz. staging sarkomů neobvyklých typů a lokalizací), inflamatorního myofibroblastického tumoru (nemá AJCC staging), PECComu (nemá AJCC staging), solitárního fibrózního tumoru (řídí se stagingem sarkomů retroperitonea nebo příslušných jiných oblastí), GISTu (samostatný staging) a sarkomů dělohy (samostatný staging).

Na staging sarkomů peritoneální dutiny, pleurální dutiny a mediastina, které nepostihují žádný orgán, může být použitý stagingový systém pro sarkomy retroperitonea.

Kategorie	Kritéria
TX	Nádor není možné hodnotit
T1	Nádor ohraničený na orgán
T2	Tumor s invazí do tkání mimo orgán
T2a	Tumor s invazí serózy či viscerálního peritonea
T2b	Tumor s extenzí za serózu (mezenterium)
T3	Invaze do jiného orgánu
T4	Multifokální postižení
T4a	2 místa
T4b	3-5 míst

T4c	> 5 míst
N0	Bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, nebo s neznámým stavem uzlin
N1	Metastáza v regionální lymfatické uzlině
M0*	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálená metastáza

* kategorie pMX a pM0 patolog nepoužívá

Pro sarkomy břišních a hrudních orgánů aktuálně nejsou definované prognostické skupiny (AJCC Prognostic Stage Groups).

4. Staging sarkomů retroperitonea

I když se v retroperitoneu může vyskytovat prakticky jakýkoliv typ sarkomu, nejčastějším typem je liposarkom (dobře diferencovaný a dediferencovaný liposarkom) a leiomyosarkom.

Kategorie	Kritéria
TX	Nádor není možné hodnotit
T0	Bez přítomnosti tumoru
T1	Tumor ≤ 5 cm
T2	Tumor > 5 ≤ 10 cm
T3	Tumor > 10 ≤ 15 cm
T4	Tumor > 15
N0	Bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, či neznámý status uzlin
N1	Metastáza v regionální lymfatické uzlině
M0*	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálená metastáza

* kategorie pMX a pM0 patolog nepoužívá

AJCC Prognostic Stage Groups				
T	N	M	Grade	Stage group
T1	N0	M0	G1, GX	Stage IA
T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX	Stage IB
T1	N0	M0	G2, G3	Stage II
T2	N0	M0	G2, G3	Stage IIIA
T3, T4	N0	M0	G2, G3	Stage IIIB
jakékoliv T	N1	M0	jakékoliv G	Stage IIIB
jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakékoliv G	Stage IV

Pro přesnější stanovení prognózy u retroperitoneálních sarkomů byl vytvořen a validován nomogram (volně dostupný na: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530096), jehož použití vyžaduje zaznamenání následujících údajů: věk, maximální rozměr nádoru, typ, grade, multifokalita nádoru a rozsah resekce (R0/R1 versus R2). Nomogram odhaduje pravděpodobnost celkového 7letého přežívání a přežívání bez známek onemocnění u konkrétního pacienta.

5. Staging sarkomů neobvyklých typů a lokalizací

Aktuální stagingový manuál AJCC (8. vydání, 2017) obsahuje kapitolu, která komentuje některé typy sarkomů, jejichž staging je pro biologickou povahu těchto lézí komplikovaný, či se jedná o neoplázie s mimořádně vzácným výskytem (např. extraskeletální osteosarkom). Četné sarkomy mají relativně dobrou prognózu i přes to, že metastazují nebo jsou multifokální (např. inflamatorní myofibroblastický tumor, epiteloidní hemangioendoteliom, extraskeletální myxoidní chondrosarkom, solitární fibrózní tumor). U jiných je obtížné rozhodnout, zda se jedná o metastázy, či multifokální onemocnění (např. desmoplastický malobuněčný tumor, epiteloidní sarkom). Ve všeobecnosti se staging těchto nádorů řídí výše popsanými pravidly. V některých případech multifokálních nádorů (angiosarkom, desmoplastický malobuněčný tumor, epiteloidní hemangioendoteliom, epiteloidní sarkom, Kaposiho sarkom) je staging komplikovaný, a pokud je to možné, je třeba alespoň zaznamenat největší rozměr léze.

6. Staging sarkomů orbity

Týká se všech primárních orbitálních sarkomů, ne nádorů, které orbitu postihují sekundárně. Pro sarkomy slzné žlázy se používá staging sarkomů hlavy a krku.

Kategorie	Kritéria
TX	Nádor není možné hodnotit
T0	Bez přítomnosti tumoru
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm, bez invaze do kostí nebo bulbu
T3	Tumor s invazí do kostí
T4	Tumor s invazí do bulbu nebo periorbitálních struktur, včetně očního víčka, spojivky, fossa temporalis, nosní dutiny, paranazálních dutin, a/nebo centrálního nervového systému
N0	Bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, nebo s neznámým stavem uzlin
N1	Metastáza v regionální lymfatické uzlině
M0*	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálená metastáza

* kategorie pMX a pM0 patolog nepoužívá

Pro sarkomy orbity aktuálně nejsou definované prognostické skupiny (AJCC Prognostic Stage Groups).

F. HISTOPATOLOGICKÝ REPORT

Histopatologický závěr by vždy měl obsahovat následující informace:

- (i) Typ výkonu (jehlová biopsie, incizionální biopsie, excizionální biopsie, intralezionální resekce – resekční linie je vedena nádorovou tkání, marginální resekce – tumor s pseudokapsulou a minimálním množstvím normální tkáně, široká resekce – tumor s pseudokapsulou a lemem normální tkáně, radikální resekce – odstranění celého kompartmentu)
- (ii) Lokalizace (hlava a krk, trup a končetiny, břišní orgány, hrudní orgány, retroperitoneum, orbita, případně jiná lokalizace)
- (iii) Velikost tumoru (maximální rozměr a dva dodatečné rozměry) a komentář o intaktnosti, příp. fragmentaci tumoru
- (iv) Histologický typ, příp. podtyp
- (v) Počet mitóz v definované ploše mitoticky nejaktivnějšího místa („hot spot“), viz Tabulka 3
- (vi) Rozsah nekrózy v procentech (žádná nekróza, <50%, ≥50%)
- (vii) Histologický grade, preferován podle FNCLCC, alternativně dle NCI (je však nutno uvést, dle kterého systému byl grade stanoven).
- (viii) Stav resekcí okrajů (R0 – negativní okraje, R1 – mikroskopicky pozitivní okraj, R2 – makroskopicky pozitivní okraj), včetně vzdálenosti a lokalizace nejbližšího okraje a blízkých okrajů (< 2 cm), pokud se dá stanovit
- (ix) Přítomnost lymfovaskulární invaze
- (x) Přítomnost případné infiltrace kostí
- (xi) Postižení lymfatických uzlin, pokud jsou součástí resektátu
- (xii) Patologický TNM stage (od 1.1.2018 platí 8. vydání AJCC stagingu).
- (xiii) Výsledky pomocných vyšetření, pokud byly vykonány, např. imunohistochemické a nebo genetické vyšetření
- (xiv) Pokud byl nádor před resekcí léčený neoadjuvantní terapií, je vhodné pokusit se o zhodnocení terapeutického efektu zhodnocením % vitálních nádorových struktur (případně i s porovnáním s předcházející diagnostickou biopsií).

LITERATURA

1. Fletcher CDM, BridgeJA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone (4th ed). Lyon, IARC; 2013.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. World Health Organization classification of tumours of the central nervous system (revised 4th ed). Lyon, IARC; 2016.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY, Springer; 2017.
4. Laurini JA, Cooper K, Fletcher CDM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with soft tissue tumors. Version 4.0.0.0, June 2017. www.cap.org
5. Lin G, Doyle LA. An update on the application of newly described immunohistochemical markers in soft tissue pathology. Arch Pathol Lab Med 2015; 139(1): 106-121.
6. Magro G, Longo FR, Angelico G, Spadola S, Amore FF, Salvatorelli L. Immunohistochemistry as potential diagnostic pitfall in the most common solid tumors of children and adolescents. Acta Histochem 2015; 117(4-5): 397-414.
7. Lindberg MR, Lucas D, Cassarino DC, Gardner JM, Stallings-Archer K. Diagnostic pathology: Soft tissue tumors (2nd ed). Philadelphia, PA, Elsevier; 2016.
8. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors (6th ed). Elsevier; 2014.
9. Antonescu CR, Dal Cin P. Promiscuous genes involved in recurrent chromosomal translocations in soft tissue tumours. Pathology. 2014; 46(2): 105-112.
10. Neville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological

- to molecular assessment. *Pathology*. 2014; 46(2): 113-120.
11. Lin X, Davion S, Bertsch EC, Omar I, Nayar R, Laskin WB. Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer grading of soft tissue sarcomas on needle core biopsies using surrogate markers. *Hum Pathol*. 2016 Oct;56:147-54.
12. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013; 31(13): 1649-1655.

Tabulka 1

Vybrané imunohistochemické markery užitečné při diagnostice sarkomů

Marker	Diagnostické využití	Komentář
ALK-1	Inflamatorní myofibroblatický tumor, epitelooidní fibrózní histiocyty	Vzácně pozitivita v jiných sarkomech, včetně rabdomyosarkomu.
BAP1	mezoteliom	Ztráta jadrové exprese v přibližně 50% případů.
β-catenin	jaderná exprese ve fibromatóze	Vzácně pozitivita v celém spektru dalších tumorů, limitované diagnostické využití.
BCOR	BCOR translokované sarkomy	Pozitivita v části synoviálních sarkomů a vzácně v dalších nádorech.
brachyury	Chordom (jaderná exprese)	Pozitivita v germ-cell tumorech (embryonální karcinom, seminom), malobuněčném karcinonu a vzácně v dalších epitelových nádorech.
BRG1 (SMARCA4)	Maligní rhabdoidní tumor (ztráta jaderné exprese)	Ztráta exprese v celém spektru nádorů, včetně epitelových malignit různých lokalizací.
caldesmon	Hladkosvalové nádory, glomus tumor, PECOM	Nejspecifičtější marker hladkosvalové diferenciaci, pozitivita v části GISTů.
calponin	Hladkosvalové nádory, myoepiteliom, myofibroblastické léze	Nízká specificita pro hladkosvalové nádory.
calretinin	Mezoteliom, synoviální sarkom, schwannom	
CAMTA1	Epitelooidní hemangioendoteliom (EHE)	Jaderná pozitivita v drtivé většině EHE a části angiosarkomů
CCNB3	BCOR-CCNB3 sarkom	
CD10	Low-grade endometriální stromální sarkom	Pozitivita v části nediferencovaných endometriálních stromálních sarkomů.
CD163	Histiocytární léze	Specifický histiocytární marker.
CD21	sarkom z folikulárních dendritických buněk	
CD31	Vaskulární endotelové léze	Pozitivita v histiocytech.
CD34	Vaskulární endotelové léze, dermatofibrosarcoma protuberans, solitární fibrózní tumor, celulární angiofibrom, mamární myofibroblastom, vřetenobuněčný lipom, superficiální (akrální) fibromyxom, GIST	Nízká specificita. Pozitivita ve velkém počtu měkkotkáňových lézí. Ztráta exprese (někdy jen částečná) v oblasti sarkomatózní transformace DFSP. Negativita prakticky ve všech synoviálních sarkomech.
CD45	Všeobecný hematolymfoidní marker	Může být negativní v lymfoblastovém lymfomu a u části DLBCL.
CD68	Histiocytární léze, fibrózní histiocyty, granular cell tumor	Nespecifický marker, limitované diagnostické využití.
CD99	Ewingův sarkom (difúzní silná membránová pozitivita)	Fokální pozitivita v celém spektru nádorů z malých modrých buněk, včetně „Ewing-like“ sarkomů. Častá pozitivita v lymfoblastovém lymfomu a synoviálním sarkomu.
CD117	Gastrointestinální stromální tumor	Pozitivita v mastocytárních lézích, seminomu, možná pozitivita v melanomu, světlobuněčném sarkomu, Kaposiho sarkomu, PEComu, high-grade endometriálním stromálním sarkomu, angiosarkomu, Ewingově sarkomu, synoviálním sarkomu, leiomyosarkomu, MPNST, rabdomyosarkomu a mnohých typech epitelových nádorů. V některých laboratořích vychází pozitivně i ve fibromatóze.
CDK4	Atypický lipomatózní tumor/dobře diferencovaný liposarkom, dediferencovaný liposarkom	Pozitivita v low-grade centrálním a parosteálním osteosarkomu a dediferencovaném osteosarkomu. Často problematické hodnocení exprese.
Claudin-1	Perineuriom	Fokální exprese v low-grade fibromyxoidním sarkomu.
Claudin 5	Vaskulární léze	
Clusterin	sarkom z folikulárních dendritických buněk, tenosynoviální obrovskobuněčný tumor	Pozitivita v některých neuroendokrinních tumorech. Velmi nízká specificita.
CNA.42	sarkom z folikulárních dendritických buněk	
CXCL13	sarkom z folikulárních dendritických buněk	

Cyclin D1	Jaderná a cytoplazmatická pozitivita v myxoinflamatorním sarkomu	Pozitivita v high-grade endometriálním stromálním sarkomu a nediferencovaném endometriálním stromálním sarkomu a dalších nádorech. Nízká specificita.
D2-40	Lymfatické endotelové léze, mezoteliom	Nízká specificita pro lymfatickou diferenciaci.
Desmin	Hladkosvalové nádory (jediný marker pro inflamatorní leiomyosarkom), angiomatoidní fibrózní histiocyty, desmoplastický round cell tumor, angiomyofibroblastom, mononukleární buňky v tenosynoviálním obrovskobuněčném nádoru	Možná pozitivita v myofibroblastických lézích a vřetenobuněčném rhabdomyosarkomu. Caldesmon je lepší marker hladkosvalové diferenciaci.
DOG1	Gastrointestinální stromální tumor	Užitečný marker CD117-negativních GISTů. Variabilně pozitivní v jiných nádorech, včetně hladkosvalových tumorů, synoviálním sarkomu, nádorech slinných žláz a dalších měkkotkáňových a epitelových tumorech.
EMA	Perineuriom, synoviální sarkom, epiteloidní sarkom, myoepiteliom, meningiom (ektopický)	Možná pozitivita v low-grade fibromyxoidním sarkomu.
ERG	Vaskulární endotelové léze	Nejllepší endoteliální marker. Pozitivita v některých myeloidních proliferacích, Ewingově sarkomu, epiteloidních sarkomech, fosfaturických mezenchymálních tumorech a <i>EWSR1-SMAD3</i> akralních fibroblastických vřetenobuněčných tumorech.
Estrogenový a progesteronový receptor	Angiomyofibroblastom, celulární angiofibrom, angiomyxom, hluboké hladkosvalové nádory	Velmi nízká specificita.
Faktor XIII	Fibrózní histiocyty	
FGF-23	Fosfaturický mezenchymální tumor	Negativita v případech bez osteomalacie indukované tímto nádorem.
FLI-1	Vaskulární endotelové léze, Ewingův sarkom	Pozitivita v lymfocytech, lymfomech a vzácně v různých jiných nádorech, včetně synoviálního sarkomu, melanomu, rhabdomyosarkomu a různých karcinomech.
FOSB	Pseudomyogenní hemangioendoteliom	Pozitivita v části epiteloidních hemangiomů, vzácně v jiných nádorech.
GFAP	Myoepiteliom, schwannom, ependymom (ektopický)	
GLUT1	Perineuriom, infantilní hemangiom	Negativní v kongenitálním hemangiomu a vaskulárních malformacích. Velmi nízká specificita.
H3K27me3	MPNST	Ztráta exprese podporuje diagnózu MPNST. Problematická interpretace lézí s parciální expresí.
HHV8	Kaposiho sarkom	
Hladkosvalový aktin (HHF-35)	Hladkosvalové nádory, PECOM	Pozitivita v myofibroblastických lézích, caldesmon je lepší marker hladkosvalové diferenciaci. Možná pozitivita ve vřetenobuněčném rhabdomyosarkomu.
HBME-1	mezoteliom	
HMB-45	Melanom, PECOM, světlobuněčný sarkom, melanocytický schwannom	
INI-1 (SMARCB1)	Maligní rhabdoidní tumor, epiteloidní sarkom (ztráta jaderné exprese)	Ztráta exprese v celém spektru nádorů, včetně epiteloidního MPNST, maligního myoepiteliomu, extraskeletálního myxoidního chondrosarkomu a epitelových malignit různých lokalizací.
INSM1	Extraskeletální myxoidní chondrosarkom	Jaderná pozitivita v cca 90% případů. INSM1 je nadějný pan-endokrinní marker, exprimovaný v celém spektru neuroendokrinních nádorů, ale např. i v části nádorů CNS.
keratiny	Epiteloidní sarkom, synoviální sarkom, desmoplastický small round cell tumor, myoepiteliom, epiteloidní angiosarkom a další	
LYVE1	Lymfatické endotelové léze	

MDM2	Atypický lipomatózní tumor / dobře diferencovaný liposarkom, dediferencovaný liposarkom	Pozitivita v low-grade centrálním a paraoseálním osteosarkomu a dediferencovaném osteosarkomu. Pozitivní v histiocytech (v tukové nekróze) nebo některých PEComech. Často problematické hodnocení exprese, zejména v dobře diferencovaných lipomatózních tumorech. Vhodné zejména na skríníng dediferencovaného liposarkomu (negativita = velmi nízká pravděpodobnost diagnózy dobře diferencovaného liposarkomu), zlatým standardem je však FISH vyšetření amplifikace <i>MDM2</i> (nutné i na potvrzení jednoznačné positivity <i>MDM2</i>).
Melan-A	Melanom, PECom, světlóbnuněčný sarkom, melanocytický schwannom	Možná fokální exprese v epiteloidním GISTu.
MITF	Melanom, PECom, světlóbnuněčný sarkom, neurothekeom (celulární podtyp), nádor z granulárních buněk	
MUC4	Low grade fibromyxoidní sarkom / sklerozující epiteloidní sarkom	Možná pozitivita v osifikujícím fibromyxoidním tumoru, ložisková pozitivita v synoviálním sarkomu a epiteloidním GISTu.
MYC	Sekundární (postradiační) mamární angiosarkom	Atypické vaskulární léze a primární angiosarkom prsu jsou MYC-negativní. Pozitivita v části extramamárních angiosarkomů.
MYO1	Rabdomyom, rabdomyosarkom	Expresie i v nádorech bez morfologicky zjevné myodiferenciace, a bez exprese desminu či svalově specifického aktinu.
Myogenin (Myf4)	Rabdomyom, rabdomyosarkom (alveolární > embryonální > vřetenobuněčný)	Vzácně fokální pozitivita ve fibroepiteliálních polypech ženského genitálního traktu. Pozitivita v rabdomyosarkomatózní diferenciaci u GISTů léčených inhibitory tyrozinových kináz. Pozitivita v regenerujících svalových vláknech.
NB84	neuroblastom	Nespecifický marker, fokální pozitivita v dalších small round cell tumorech.
NKX2-2	Ewingův sarkom (ES)	Senzitivní marker ES, ale může být pozitivní v celém spektru nádorů (mezenchymální chondrosarkom, olfaktorální neuroblastom, <i>CIC-DUX</i> sarkom, synoviální sarkom a další).
PAX7	Rabdomyosarkom (embryonální > vřetenobuněčný > pleomorfní > alveolární), Ewingův sarkom	Některé alveolární rabdomyosarkomy jsou PAX5 pozitivní (pravděpodobně zkřížená reakce s PAX7 nebo PAX3).
PHOX2B	Neuroblastom	Expresie v cca 90% neuroblastomů a v části pineoblastomů, negativita v jiných „small round cell“ tumorech dětského věku
PROX1	Lymfatické endoteliální léze	
Retinoblastoma protein	celulární angiofibrom, mamární myofibroblastom, vřetenobuněčný/pleomorfní lipom, superficiální (akrální) fibromyxom, dysplastický lipom	Ztráta jaderné exprese.
ROS1	Inflamatorní myofibroblastický tumor (IMT)	Část ALK-negativních IMT má translokaci <i>ROS1</i> nebo <i>NTRK3</i> (též může být identifikována imunohistochemicky).
SATB2	Benigní a maligní nádory s osteoblastickou diferenciací, fosfatrický mezenchymální tumor	Pozitivita v části chondrosarkomů. Marker intestinální diferenciacie. Pozitivita ve většině <i>BCOR</i> translokovaných sarkomech, v některých synoviálních sarkomech a dalších tumorech.
SDHB, SDHA	SDH-deficientní gastrointestinální stromální tumor	Ztráta exprese v některých feochromocytomech / paragangliomech a renálních karcinomech.
S100 protein	Schwannom, neurofibrom, hybridní nádory periferních nervů, MPNST (jen fokální exprese), melanom, myoepiteliom, osifikující fibromyxoidní tumor z granulárních buněk, Rosaiová-Dorfmanova choroba, bifenotypický sinonazální sarkom, další	Ztráta exprese (někdy je částečná) při maligní transformaci neurofibromu do MPNST
SOX10	Melanom, nádory periferních nervů, MPNST, myoepiteliom	Expresie v nádorech podobná S100 proteinu, ale specifitější marker.
STAT6	Solitární fibrózní tumor (SFT)	Vysoká senzitivita a specifita pro SFT. Pozitivita v malé části dediferencovaných liposarkomů.
TdT	Lymfoblastový lymfom	Dobrý marker v případě negativity CD45. Vzácně pozitivita v rabdomyosarkomu, Ewingově sarkomu.

TFE3	alveolární sarkom měkkých tkání, tumor z granulárních buněk	Pozitivita v části PEComů a malé části epitelioidních hemangioendoteliomů. Pozitivita v Xp11 translokačních renálních karcinomech. Nízká specificita.
TLE1	Synoviální sarkom (difúzní silná jaderná pozitivita)	Dobrý skrínigový marker synoviálního sarkomu, slabá/fokální exprese je nespecifická (např. v solitárním fibrózním tumoru, synoviálním sarkomu a mnohých dalších tumorech). Pozitivita v části <i>CIC-DUX</i> a <i>BCOR-CCNB3</i> sarkomů.
WT1	Mezoteliom, adenomatoidní tumor, <i>CIC-DUX4</i> sarkom, low-grade endometriální stromální sarkom, Wilmsův tumor	Desmoplastic small round cell tumor – jaderná exprese jen s protilátkou rozpoznávající carboxy-konec proteinu. Cytoplazmatická exprese je běžná v mnohých nádorech.

Tabulka 2

Charakteristické a diagnosticky užitečné molekulárně-genetické aberace v benigních a maligních nádorech měkkých tkání

Histologický typ	Cytogenetické změny	Fúzní gen, případně jiná změna
Agresivní angiomyxom	Přestavba 12q14.3 (<i>HMG2</i>)	
Alveolární sarkom měkkých tkání	t(X;17)(p11;q25)	<i>TFE3-ASPL</i>
Aneuryzmatická kostní cysta (ABC)	t(16;17)q22;p13)	<i>CDH11-USP6</i>
Angiomatoidní fibrózní histiocytom	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>FUS-ATF1</i> <i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i>
Angiosarkom – mamární postterapeutický	Amplifikace 8q24 (<i>MYC</i>)	
Bifentotypický sinonazální sarkom (low grade sinonazální sarkom s neurálními a myogenními rysy)	t(2;4)(q35;q31)	<i>PAX3-MAML2</i> , vzácně <i>PAX3-FOXO1</i> , <i>PAX3-NCOA1</i>
Celulární angiofibrom, mamární myofibroblastom, větvenobuněčný/pleomorfní lipom, superficiální (akrální) fibromyxom	Delece 13q14 (<i>RB1</i>)	
Světlobuněčný sarkom (+ světlobuněčný sarkom gastrointestinálního traktu/ maligní gastrointestinální neuroektodermální tumor)	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i>
Desmoplastic small round cell tumor	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1</i>
Dermatofibrosarcoma protuberans (+obrovskobuněčný fibroblastom)	ring chromozomy 17 a 22 t(17;22)(q21;q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>
Desmoid tumor (hluboká/desmoidní fibromatóza)	Mutace <i>CTNNB1</i> (β -catenin)	Mutace <i>APC</i> v asociaci s Gardnerovým syndromem
Epiteloidní fibrózní histiocytom	Přestavba 2p23 (<i>ALK</i>)	
Epiteloidní hemangioendoteliom	t(1;3)(p36.3;q25) t(11;X)(q22;p11)	<i>WWTR1-CAMTA1</i> <i>YAP1-TFE3</i> (někdy obě fúze současně)
Epiteloidní sarkom (proximální typ)	Delece 22q, mutace <i>SMARCB1</i>	Inaktivace <i>INI1</i> (<i>SMARCB1</i>)
Extraskelální myxoidní chondrosarkom	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22)	<i>EWSR1-NR4A3</i> <i>TAF2N-NR4A3</i> <i>TCF12-NR4A3</i> <i>TFG-NR4A3</i>
Ewingův sarkom	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) inv(22)(q12;q12) t(16;21)(p11;q22) t(19;der)ins.inv(21;22) t(17;22)(q12;q12) t(6;22)(p21;q12) t(1;22)(q36.1;q12) t(2;22)(q31;q12) t(20;22)(q13;q12) t(2;16)(q35;p11)	<i>EWSR1-FLI1</i> <i>EWSR1-ERG</i> <i>EWSR1-FEV</i> <i>EWSR1-ETV1</i> <i>EWSR1-E1AF</i> <i>EWSR1-ZSG</i> <i>FUS-ERG</i> <i>EWSR1-ERG</i> <i>EWSR1-ETV4</i> <i>EWSR1-POU5F1</i> <i>EWSR1-PATZ1</i> <i>EWSR1-SP3</i> <i>EWSR1-NFATC2</i> <i>FUS-FEV</i>
„Ewing-like“ sarkomy	t(4;19)(q35;q13) t(10;19) t(X;19) Xp11	<i>CIC-DUX4</i> <i>CIC-DUX4L</i> <i>CIC-FOXO1</i> <i>BCOR-CCNB3</i> <i>BCOR-MAML3</i> <i>BCOR-ZC3H7B</i>
Extraskelální mezenchymální chondrosarkom	t(8;8)(q21;q13)	<i>HEY1-NCOA2</i>

Fibrooseální pseudotumor prstů (fibro-osseous pseudotumor of digits)	rearanže USP6	
Gastrointestinální stromální tumor (GIST)	Mutace c-KIT (CD117), PDGFRA, SDH(A, B, C, D), NF1, BRAF	
Hemosiderotický fibrolipomatózní tumor (+ myxo-inflamatorní fibroblastický sarkom a pleomorfní hyalinizující angiektatický tumor)	t(1;10)(p22;q24)	TGFBR3-MGEA5 (u PHAT a zejména v MIFS ve velmi malém procentu případů (<10%))
Infantilní fibrosarkom (+ kongenitální mezoblastický nefrom, celulární typ)	t(12;15)(p13;q26)	ETV6-NTRK3
Inflamatorní myofibroblastický tumor	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q13) t(2;2)(p23;q35) t(2;11)p23;p15 t(2;4)(p23;q21) t(2;12)(p23;p12)	TPM3-ALK TPM4-ALK CLTC-ALK RANB2-ALK ATIC-ALK CARS-ALK SEC31L1-ALK PPFIBP1-ALK ETV6-NTRK3
Intramuskulární myxom	Mutace GNAS	
Leiomyosarkom	Komplexní změny s častou delecí 1p. Inflamatorní leiomyosarkom s téměř kompletně haploidním karyotypem (specifický náález v rámci nádorů měkkých tkání)	
Lipoblastom	Přestavba 8q11-13 (PLAG1)	
Liposarkom - dobře diferencovaný (atypický lipomatózní tumor), dediferencovaný liposarkom	Ring chromozom 12	Amplifikace MDM2, CDK4 a jiných genů (např. MDM4), mutace TP53 – Li-Fraumeni syndrom (zejména mladí pacienti s liposarkomem)
Liposarkom - myxoidní/ kulatobuněčný	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-DDIT3 EWSR1-DDIT3
Liposarkom - pleomorfní	Komplexní změny – bez diagnostického významu	
Low-grade fibromyxoidní sarkom	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1
MPNST	Komplexní změny – bez diagnostického významu	
Myoepiteliální (myoepiteliom) tumor měkkých tkání	t(19;22)(q13;q12) t(1;22)(q23;q12) t(6;22)(p21;q12)	EWSR1-ZNF444 EWSR1-PBX1 EWSR1-POU5F1
Myxofibrosarkom	Ring chromozom 12 Komplexní změny – bez diagnostického významu	
Nodulární fasciitida	t(17;22)(p13;q13)	MYH9-USP6
Myositis ossificans	rearanže USP6	
Osifikující fibromyxoidní tumor	Přestavba 6p21 (PHF1)	
PECom	Delece 16p13 (TSC2), přestavba Xp11 (TFE3)	
Pseudomyogenní (epithelioid sarcoma-like) heman-gioendotelíom	t(7;19)(q22;q13)	SERPINE1-FOSB
Rhabdoidní tumor (maligní rhabdoidní tumor, extrarenální rhabdoidní tumor)	Delece 22q, mutace SMARCB1, mutace SMARCA4	Inaktivace INI1 (SMARCB1) a inaktivace BRG1 (SMARCA4)
Rabdomyosarkom – alveolární	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14), double minutes t(2;2)(q35;p23) t(X;2)(q35;q13)	PAX3-FOXO1A PAX7-FOXO1A PAX3-NCOA1 PAX3-AFX

Rabdomyosarkom – embryonální	trizomie 2q, 8 a 20	LOH (loss of heterozygosity) 11p15
Rabdomyosarkom vřetenobuněčný/sklerozující	U dospělých mutace v genu <i>MYO1</i> (často s koexistující mutací <i>PIK3CA</i>). U dětí translokace <i>VGLL2</i> a nebo <i>NCOA2</i> .	
Solitární fibrózní tumor (+ obrovskobuněčný angiofibrom)	inverze chromozomu 12	<i>NAB2-STAT6</i>
Synoviální sarkom	t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1, SS18-SSX2 nebo SS18-SSX4 fúze
Tenosynoviální obrovskobuněčný tumor	t(1;2)(2p;13q)	<i>CSF1-COL6A3</i>

Tabulka 3

Grading sarkomů podle French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group system (FNCLCC)

Histologický parametr	Skóre	Definice
Diferenciace nádoru (skóre za diferenciaci konkrétních typů sarkomů je uvedeno v Tabulce 4)	1	Sarkomy připomínající normální mezenchymální tkáň dospělého člověka a potenciálně obtížně odlišitelné od benigních nádorů (např. dobře diferencovaný liposarkom, dobře diferencovaný leiomyosarkom)
	2	Sarkomy s přesně definovaným histologickým typem (např. myxoidní liposarkom, myxofibrosarkom)
	3	Embryonální a nediferencované sarkomy, synoviální sarkom, sarkomy s nejasnou histogenezí
Počet mitóz na 10 HPF (x40) # (pole velikosti 0,1734 mm ²) *	1	0-9 mitóz / 10 HPF
	2	10-19 mitóz / 10 HPF
	3	> 19 mitóz / 10 HPF
Nekróza nádoru	0	bez nekrózy
	1	nádorová nekróza <50%
	2	nádorová nekróza ≥50%
Celkové skóre 2 a 3 = FNCLCC Grade 1 Celkové skóre 4 a 5 = FNCLCC Grade 2 Celkové skóre 6 - 8 = FNCLCC Grade 3		

V low-grade hladkosvalových tumorech se, podobně jako v GIST-ech, doporučuje počítat mitózy až v 50 HPF (a následně stanovit počet pro 10 HPF).

* Aby bylo počítání mitóz správné, je nutné vědět velikost plochy při 400- násobném zvětšení v užívaném mikroskopu. Pokud tato hodnota není 0,1734 mm², je nutné použít konverzní faktor, který získáme následovně: 0,1734/plocha při 40násobném zvětšení konkrétního mikroskopu. Počet mitóz v 10 HPF je potom vynásoben konverzním faktorem a zaokrouhlený k nejbližšímu celému číslu. Pokud je získaný počet blízko hranice mezi skóre 1-2, resp. 2-3, počítání mitóz by mělo být opakováno.

Tabulka 4

Skóre za diferenciaci konkrétních typů sarkomů

Histologický typ	Skóre
Dobře diferencovaný liposarkom/atypický lipomatózní tumor	1
Dobře diferencovaný leiomyosarkom	1
Maligní neurofibrom *	1
Dobře diferencovaný fibrosarkom	1
Myxoidní liposarkom	2
Konvenční leiomyosarkom	2
Konvenční MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor) * #	2
Konvenční fibrosarkom	2
Myxofibrosarkom	2
Extraskelální myxoidní chondrosarkom *	2
Konvenční angiosarkom *	2
High grade myxoidní (round cell) liposarkom	3
Pleomorfní liposarkom	3
Dediferencovaný liposarkom	3
Rhabdomyosarkom *	3
Nízce diferencovaný/pleomorfní leiomyosarkom	3
Nízce diferencovaný angiosarkom/epiteloidní angiosarkom *	3
Nízce diferencovaný MPNST *	3
Maligní Triton tumor	3

Synoviální sarkom	3
Mezenchymální chondrosarkom	3
Extrasketální osteosarkom	3
Extrasketální Ewingův sarkom	3
Maligní rhabdoidní tumor	3
Clear cell sarkom *	3
Epiteloidní sarkom *	3
Alveolární sarkom měkkých tkání *	3
Nediferencovaný (vřetenobuněčný/pleomorfni) sarkom	3

* Grading MPNST, rhabdomyosarkomu (alveolárního a embryonálního), angiosarkomu, extrasketálního myxoidního chondrosarkomu, alveolárního sarkomu měkkých tkání a epiteloidního sarkomu nemá prognostický význam a v současnosti není doporučován.

Podle poslední klasifikace nádorů centrálního nervového systému (2016) jsou však konvenční monomorfní vřetenobuněčný MPNST, pleomorfni MPNST a MPNST s divergentní diferenciací (glandulární, rhabdomyoblastickou (maligní Triton tumor), osteosarkomovou, chondrosarkomovou a nebo angiosarkomovou diferenciací) považované za high-grade tumory. Samostatně jsou klasifikovány epiteloidní MPNST a MPNST s perineurální diferenciací, které jsou v porovnání s výše jmenovanými variantami méně agresivní.

Za podporu vydání guideline děkujeme společnostem:



MSD



MERCK