

Monika Dudzisz-Śledź, Paweł Rogala

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Postępy w leczeniu systemowym zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich

Advances in systemic treatment of advanced soft tissue sarcomas

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dudzisz-Śledź M, Rogala P. Advances in systemic treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0051.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Dudzisz-Śledź
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: Monika.Dudzisz-Sledz@coi.pl

STRESZCZENIE

Leczenie systemowe mięsaków tkanek miękkich (MTM) jest istotnym elementem terapii w chorobie kwalifikującej się do skojarzonego leczenia o założeniu radykalnym oraz stanowi podstawę leczenia choroby nieresekcyjnej lub z przerzutami. Możliwości leczenia MTM są ograniczone i przez wiele lat postęp w tej dziedzinie był niewielki, a podstawowymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu były i nadal pozostają antracykliny i środki alkilujące. Badania kliniczne z nowymi lekami są w przypadku MTM trudne z powodu heterogenności tych nowotworów oraz w związku z ich rzadkim występowaniem. W ciągu ostatniego dwudziestolecia badanych jest i było wiele substancji w tym wskazaniu, w tym leków ukierunkowanych molekularnie. Wielkim sukcesem okazał się imatynib w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Kolejno zostały zbadane i dopuszczone do stosowania inne leki w MTM, na przykład sunitynib i regorafenib w leczeniu GIST, pazopanib w leczeniu innych niż GIST MTM, trabectedyna i olaratumab w leczeniu MTM. Dostępne są już także pierwsze doniesienia o skuteczności immunoterapii w leczeniu niektórych podtypów MTM.

Słowa kluczowe: mięsak tkanek miękkich, mięsak zaawansowany, mięsak z przerzutami, chemioterapia, inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory VEGF, inhibitor PDGFR- α

ABSTRACT

Systemic treatment in soft tissue sarcoma (STS) is an important element of therapy in a disease eligible for combined treatment with a radical intention and is the basis for the treatment of an unresectable or metastatic disease. The possibilities of treating STS are limited and for many years progress in this area was minor and the main drugs used in this indication were and still remain anthracyclines and alkylating agents. Clinical trials with new drugs are difficult for STS due to the heterogeneity of these tumors and due to their rare occurrence. Over the past two decades, there have been tested many substances in this indication, including molecularly targeted drugs. Great success was imatinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST). Other drugs in STS have been tested and approved for use, eg. sunitinib and regorafenib in the treatment of GIST, pazopanib in the treatment of non-GIST STS, trabectedin and olaratumab in the treatment of STS. First reports on the effectiveness of immunotherapy in the treatment of rare subtypes of STS are also available.

Key words: soft tissue sarcoma, advanced sarcoma, metastatic sarcoma, chemotherapy, tyrosine kinase inhibitors, VEGF inhibitors, immunotherapy, PDGFR- α inhibitor

Wstęp

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) to heterogenna grupa bardzo rzadko występujących nowotworów wywodzących się z tkanki łącznej. Stanowią one poniżej 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Istnieje wiele (ponad 50) podtypów MTM powstających z chrząstki, mięśni, naczyń krwionośnych, nerwów i tkanki tłuszczowej. Rozpoznanie tych nowotworów często w związku z ich heterogennością oraz rzadkim występowaniem jest opóźnione. Podstawą leczenia MTM jest leczenie chirurgiczne, przy czym w wielu podtypach mięsaków konieczne jest leczenie skojarzone obejmujące leczenie systemowe, radioterapię i chirurgię [1]. Dzięki postępowi, który dokonał się w zakresie radioterapii, leczenia chirurgicznego oraz leczenia systemowego, śmiertelność z powodu tych nowotworów uległa istotnemu zmniejszeniu, a cel jakim jest leczenie oszczędzające kończynę u chorych na mięsaki zlokalizowane w obrębie kończyn jest coraz częściej osiągalny. W stadium zaawansowanym podstawą leczenia MTM jest leczenie systemowe. Możliwości leczenia systemowego MTM są nadal ograniczone i pomimo wielu badań nad nowymi cząsteczkami podstawowymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu były i nadal pozostają antracykliny i środki alkilujące. Badania kliniczne z nowymi lekami są w przypadku MTM trudne z powodu heterogenności tych nowotworów oraz w związku z ich rzadkim występowaniem. Obecna wiedza na temat mechanizmów molekularnych i zaburzeń genetycznych prowadzących do powstawania poszczególnych podtypów MTM stanowi podstawę do prowadzenia badań zmierzających do wprowadzenia nowych leków do stosowania w tych rzadkich chorobach. W ciągu ostatniego dwudziestolecia przeprowadzono wiele badań klinicznych poświęconych ocenie skuteczności różnych leków cytotoksycznych i ukierunkowanych molekularnie, w poszczególnych podtypach MTM. Kolejno zostały zbadane i dopuszczone do stosowania nowe leki w leczeniu MTM, na przykład trabectedyna i olaratumab, sunitynib w mięsaku pęcherzykowym tkanek miękkich (ASPS, *alveolar soft part sarcoma*) czy pazopanib w innych niż nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) MTM. Nowe badane substancje ukierunkowane są na receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α), receptor czynnika 1 stymulującego wzrost kolonii (CSF-1R), białka uczestniczące w transporcie jądrowym, kinazę 4/6 zależną od cyklin, mdm2 oraz regulatory epigenetyczne. Badane są również inhibitory punktów kontrolnych, także w skojarzeniu z innymi cząsteczkami, które potencjalnie modulują środowisko guza. Należą do nich leki ukierunkowane na receptor programowanej śmierci komórek (PD1) i jego ligand (PDL1), białko 4 związane z limfocytami cytotoksycznymi T (CTLA-4), również w skojarzeniu

z cząsteczkami antyangiogennymi, a także na antygen związany z nowotworem NY-ESO-1, którego obecność stwierdzana jest w mięsaku maziówkowym (*synovial sarcoma*) i okrągłokomórkowym myksoidnym tłuszczakomięsaku (*myxoid round cell liposarcoma*) oraz szczepionki wirusowe i adoptywne limfocyty T. Dostępne są już pierwsze doniesienia o skuteczności immunoterapii w leczeniu tych rzadkich chorób. Niniejsza praca ma na celu podsumowanie najnowszych doniesień na temat leczenia systemowego w MTM (z wykluczeniem GIST, które zostały opisane w innym rozdziale), z uwzględnieniem leków dopuszczonych do stosowania w ostatnich latach oraz leków pozostających nadal w fazie badań klinicznych.

Leki dopuszczone do obrotu w leczeniu MTM w krajach Unii Europejskiej

Leki ukierunkowane molekularnie

Olaratumab

Olaratumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, wiążące receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu alfa (PDGFR- α , *platelet-derived growth factor receptor alpha*). Wiązanie to zapobiega połączeniu tego receptora ze swoim ligandem (PDGF), co z kolei nie pozwala na przekazanie sygnału aktywującego do kolejnych białek szlaku [2]. Lek ten został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z doksorubicyną u chorych na MTM w stadium zaawansowanym, nie kwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego ani radykalnej radioterapii, nieleczonych wcześniej doksorubicyną, na podstawie wyników badania, które składało się z dwóch części — fazy 1b. oraz fazy 2. Faza 1b. została zaplanowana celem oceny bezpieczeństwa kombinacji olaratumabu i doksorubicyny. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania 2. fazy była mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*), drugorzędowymi celami były czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), odsetek obiektywnych odpowiedzi, bezpieczeństwo i farmakokinetyka. Dla obu faz kryteriami włączenia były między innymi rozpoznanie mięsaka tkanek miękkich w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, nieleczonego wcześniej antracyklinami lub lekami skierowanymi przeciwko PDGF lub PDGFR, stan sprawności 0–2 według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). W fazie 2. pacjenci byli w sposób losowy w stosunku 1:1 przydzielani do grupy badanej (n = 66) lub kontrolnej (n = 67) (tab. 1).

Mediana PFS w grupie chorych leczonych olaratumabem i doksorubicyną wyniosła 6,6 miesiąca (95% CI 4,1–8,3) natomiast w grupie chorych leczonych samą doksorubicyną — 4,1 miesiąca (95% CI 2,8–5,4). Róż-

Tabela 1. Podtypy histologiczne MTM u chorych włączonych do fazy 2. badania porównującego skuteczność olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną wobec samej doksorubicyny

Podtyp histologiczny	Olaratumab + doksorubicyna	Doksorubicyna
LMS	24 (36%)	27 (40%)
Mięsak pleomorficzny	10 (15%)	14 (21%)
LPS	8 (12%)	15 (22%)
Mięsak naczyniopochodny	4 (6%)	3 (5%)
Inne	20 (32%)	8 (12%)

LMS (*leiomyosarcoma*) — mięsak gładkokomórkowy; LPS (*liposarcoma*) — tłuszczakomięsak

Tabela 2. Kolejne linie leczenia (liczba), które otrzymali chorzy uczestniczący w badaniu po zakończeniu leczenia w ramach tego badania

	Olaratumab + doksorubicyna (n = 66)	Doksorubicyna* (n = 67)
Jakakolwiek kolejna linia leczenia	44 (67%)	33 (49%)
1	18 (27%)	16 (24%)
2	12 (18%)	10 (15%)
3	9 (14%)	2 (3%)
4	1 (2%)	1 (2%)
> 4	4 (6%)	4 (6%)

*Monoterapia olaratumabem po progresji choroby w trakcie leczenia doksorubicyną nie była traktowana jako kolejna linia leczenia

nica na korzyść kombinacji osiągnęła zakładany poziom istotności statystycznej (HR 0,672; 95% CI 0,442–1,021; $p = 0,0615$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 18,2% (95% CI 9,8–29,6%) dla olaratumabu i doksorubicyny oraz 11,9% (95% CI 5,3–22,2) dla doksorubicyny ($p = 0,3421$).

Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 26,5 miesiąca (95% CI 20,9–31,7) w grupie badanej oraz 14,7 miesiąca (95% CI 9,2–17,1) w grupie kontrolnej. Różnica na korzyść olaratumabu i doksorubicyny wyniosła 11,8 miesiąca (HR 0,46; 95% CI 0,3–0,71, $p = 0,0003$).

Więcej niż 65% chorych w każdej z dwóch grup otrzymało kolejną linię leczenia po progresji choroby (tab. 2). Częstość stosowania schematów w dalszych liniach leczenia nie różniła się znacząco; późniejsze leczenie nie miało wpływu na uzyskiwaną korzyść z leczenia olaratumabem.

Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia doksorubicyną było zmniejszenie frakcji wyrzutowej u 3 (5%) z 64 pacjentów leczonych kombinacją oraz u 4 (6%) z 64 chorych leczonych monoterapią. Dla olaratumabu takim działaniem niepożądanym były reakcje związane z wlewem — z tego powodu zakończono podawanie tego leku u 2 (3%) z 64 pacjentów. Działania niepożądane związane z leczeniem doksorubicyną (neutropenia, zapalenie błon śluzowych, nudności, wymioty) były częstsze w grupie pacjentów przyjmujących olaratumab i doksorubicynę. Nie miało to jednak przełożenia na zwiększoną częstość gorączek

neutropenicznych, hospitalizacji, decyzji o zaprzestaniu leczenia czy zgonów. 8 (13%) z 64 pacjentów z grupy kombinacji zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych; w grupie doksorubicyny było to 12 (18%) na 65 chorych. Ekspresja PDGFR α nie miała znaczenia w dla wyników OS ($p = 0,3209$) i PFS ($p = 0,5924$) [3].

Pazopanib

Pazopanib jest doustnym inhibitorem VEGFR, PDGFR, FGFR, c-kit i wielu innych kinaz tyrozynowych (dostępny w Polsce w ramach programu lekowego), pierwszym lekiem ukierunkowanym molekularnie, który znalazł zastosowanie w leczeniu MTM innych niż GIST. Na podstawie badania I fazy, w którym uczestniczyło 63 chorych na nowotwory łite, w tym 6 chorych na MTM, oceniono tolerancję i ustalono dawkę leku do dalszych badań [4]. Skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu oceniano następnie w wieloośrodkowym, otwartym, nierandomizowanym badaniu 2. fazy [5] u chorych na nawrotowe lub odporne na leczenie MTM o wysokim lub pośrednim stopniu złośliwości histologicznej, którzy otrzymali nie więcej niż dwie wcześniejsze linie leczenia systemowego. Do badania 2. fazy włączono 4 kohorty chorych na MTM: *leiomyosarcoma* (LMS), *liposarcoma* (LPS), *synovial sarcoma* (SS) oraz MTM o innych typach histologicznych. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek bez progresji choroby (PFR, *progression free rate*) po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: PFS, OS,

Tabela 3. Wyniki badania klinicznego 2. fazy poświęconego ocenie skuteczności pazopanibu w leczeniu zaawansowanych MTM

	LMS	LPS	SS	Inne MTM
Liczba chorych	41	19	37	41
PR	1	0	5	3
12-tygodniowy PFR (%)	43,9%	26,3%	48,6%	39%
Mediana PFS (95% przedział ufności)	91 dni (84–168)	80 dni (62–113)	161 (80–193)	91 dni (84–172)
Mediana OS (95% przedział ufności)	354 dni (318–544)	197 dni (128–610)	310 dni (230–405)	299 dni (245–671)

LMS (*leiomyosarcoma*) — mięsak gładkokomórkowy; LPS (*liposarcoma*) — tłuszczakomięsak; SS (*synovial sarcoma*) — mięsak maziówkowy; PFR (*progression free rate*) — odsetek bez progresji choroby; PFS (*progression free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa

RR (wskaźnik odpowiedzi; *response rate*), czas trwania odpowiedzi i bezpieczeństwo. Łącznie do badania włączono 142 chorych na MTM. Mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres: 18–79 lat), stosunek mężczyzn do kobiet był zrównoważony, 50,7% chorych było w stanie sprawności 0 według ECOG, a 49,3% w stanie sprawności 1, 98,6% chorych było wcześniej leczonych chemioterapią (24,6% adiuwantowo, 58,4% z powodu zaawansowanej choroby i 15,5% adiuwantowo + w przypadkach zaawansowanych). Wyniki skuteczności uzyskane w tym badaniu w poszczególnych podtypach MTM przedstawiono w tabeli 3.

W związku z zachęcającymi wynikami badania fazy 2 przeprowadzono badanie fazy 3. w wybranych podtypach MTM. Było to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z losowym doбором chorych o akronimie PALETTE, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w porównaniu z placebo u chorych na MTM z wyłączeniem tłuszczakomięsaków, u których wystąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszej chemioterapii [6]. Pacjentów przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy badanej otrzymującej pazopanib (podawany doustnie w dawce 800 mg raz dziennie) lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Leczenie kontynuowano do momentu potwierdzenia progresji choroby (w ocenie centralnej), niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, wycofania zgody lub zgonu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS, drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: OS, ORR, jakość życia i bezpieczeństwo. Podgrupy MTM obejmowały: LMS, SS i inne odpowiednie podtypy MTM (tj. m.in. mięsaki fibroblastyczne i fibrohistiocytyczne). W badaniu tym wykluczono niektóre typy nowotworów, takie jak LPS, mięsak Ewinga, kostniakomięsak i GIST. Łącznie do badania włączono 369 chorych (246 w grupie pazopanibu i 123 w grupie placebo). Mediana wieku chorych uczestniczących w tym badaniu wyniosła 56 lat, u ≥ 65% chorych były to MTM o wysokim stopniu złośliwości w chwili rozpoznania. Większość pacjentów otrzymała ≥

dwa wcześniejsze schematy chemioterapii, oprócz antracyklin były to najczęściej ifosfamid, gemcytabina i docetaksel. Mediana czasu obserwacji wyniosła 15 miesięcy. Uzyskano trzykrotne zwiększenie mediany PFS u pacjentów otrzymujących pazopanib w porównaniu z grupą placebo (20 wobec 7 tygodni, HR = 0,31, 95% CI 0,24–0,40; p < 0,0001), co przełożyło się na a 69% zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu z placebo. OS oceniony w analizie okresowej wyniósł 11,9 miesiąca dla pazopanibu wobec 10,4 miesiąca dla placebo (mediany; HR = 0,83; 95% CI 0,62–1,09), przy czym różnica ta nie była znamieną statystycznie. Kliniczną korzyść ze stosowania pazopanibu obserwowano u 73% chorych (6% częściowa odpowiedź, 67% stabilizacja choroby). W tym badaniu 3. fazy potwierdzono aktywność obserwowaną w badaniu fazy 2. Wykazano, że pazopanib jest aktywnym lekiem u pacjentów z rozpoznaniem MTM po niepowodzeniu leczenia antracyklinami. Na podstawie wyników badania PALETTE pazopanib został dopuszczony do stosowania w leczeniu MTM w Europie oraz w Stanach Zjednoczonych.

W 2017 roku przedstawiono wyniki leczenia pazopanibem wśród chorych z rozpoznaniem naczyniopochodnych MTM (AS, *angiosarcoma*; IS, *intimal sarcoma*; HE, *epithelioid haemangi endothelioma*) [7]. Zidentyfikowano 51 chorych, 40 chorych na AS (76,9%), 10 na IS (19,2%) i 2 na HE (3,8%). Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 8 (20%), 2 (20%) i 2 (100%) odpowiednio w podtypach AS, HE i IS. Nie obserwowano istotnych różnic w szybkości odpowiedzi pomiędzy skórnymi i poza skórnymi AS oraz podobnie między przypadkami indukowanymi radioterapią i przypadkami nie związanymi z wcześniej przebytą radioterapią. Mediany PFS i OS, mierzonych od momentu rozpoczęcia leczenia pazopanibem wyniosły odpowiednio 3 miesiące (95% CI 2,1–4,4) i 9,9 miesiąca (95% CI 6,5–11,3) w AS.

Sunitynib

Sunitynib jest inhibitorem wielokinazowym, który znalazł zastosowanie w leczeniu ASPS (dostępny w Polsce w ramach programu lekowego u chorych na

ASPS w stadium zaawansowania miejscowego w przypadku braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego lub w stadium uogólnionym). W 2011 roku opublikowano wyniki leczenia sunitynibem (w dawce 37,5 mg na dobę) 9 chorych na ASPS z przerzutami. Byli to chorzy, u których wystąpiła progresja choroby (mediana wieku wszystkich chorych 24 lata, lokalizacja ogniska pierwotnego: u 8 chorych na kończynach, u 1 chorego w okolicy zaotrzewnowej; lokalizacja przerzutów: u 9 chorych w płucach, u 2 w kośćcu, u 4 w wątrobie, u 2 w mózgowiu, u 3 w innych lokalizacjach). Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono po pierwszych 2 miesiącach, a następnie co 3 miesiące, zgodnie z kryteriami RECIST. Mediana czasu leczenia wyniosła 10 miesięcy (zakres 3–33). Po 3 miesiącach leczenia u 5 (55%) chorych stwierdzono odpowiedź częściową według kryteriów RECIST, przy czym u trzech chorych z objawami klinicznymi obserwowano subiektywną poprawę, u 3 chorych stwierdzono stabilizację choroby, a u jednego progresję. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się w ocenie przeprowadzonej po 6 miesiącach. Mediana OS wyniosła 19 miesięcy, zaś mediana PFS 17 miesięcy (zakres 2–33), u 88% chorych nie stwierdzono progresji choroby po 6. miesiącu leczenia. W przypadku konieczności przerwania leczenia z powodu toksyczności po uzyskaniu poprawy powracano do tej samej dawki leku. Głównymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie leczenia były zmęczenie G2 (u 1 chorego), niedoczynność tarczycy G2 (2), nadciśnienie G2 (2), toksyczność wątrobową G2 (1), nudności i wymioty G2 (1), neutropenia < G3 (4), niedokrwistość < G3 (1) i małopłytkowość < G3 (2). U 2 chorych po przerwaniu leczenia doszło do progresji choroby, a po ponownym włączeniu sunitynibu stwierdzono odpowiedź na leczenie [8]. Wyniki te potwierdzono w polskiej jednośrodkowej grupie chorych z Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie [9].

Obecnie prowadzone jest badanie 2. fazy porównujące cedyraniib i sunitynib u chorych na ASPS (NCT01391962) [10].

Chemioterapeutyki

W chorobie zaawansowanej lub z przerzutami chemioterapia nadal stanowi podstawę leczenia systemowego MTM. Antracykliny w monoterapii stanowią podstawową opcję leczenia 1. linii, pozwalając na uzyskanie mediany OS około 12–14 miesięcy. Skojarzenie antracykliny z ifosfamidem pozwala uzyskać lepsze wyniki w zakresie PFS i ORR, jednak bez istotnego wydłużenia OS [1]. Nowymi chemioterapeutykami zarejestrowanymi w zaawansowanych MTM są: trabectedyna (w podtypach LMS i LPS) oraz erybulina (w podtypie LPS).

Trabectedyna

Jednym z cytostatyków nowej generacji o udowodnionej skuteczności w leczeniu mięsaków jest trabectedyna. Oprócz aktywności cytotoksycznych, trabectedyna moduluje mikrośrodowisko guza i wydaje się, że jest to najważniejsza część jej działania terapeutycznego. Przy ograniczonych możliwościach terapii systemowej dostępnych w leczeniu MTM, trabectedyna stanowi istotną linię leczenia w tym rzadkim rozpoznaniu. Trabectedyna jest syntetycznym środkiem alkilującym pierwotnie wyizolowanym z osłonicy pochodzących z morza karaibskiego [11]. Trabectedyna w kolejnych badaniach wykazała stałą aktywność u pacjentów po niepowodzeniu leczenia doksorubicyną. W 2004 roku ukazały się wyniki dwóch badań klinicznych 2. fazy, które wykazały skuteczność tego leku w leczeniu chorych na MTM po wcześniejszym leczeniu systemowym, podawanej w dawce 1,5 mg/m², we wlewie 24 godziny co trzy tygodnie. W pierwszym z tych badań (n = 54) stwierdzono niski wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynoszący 4% oraz wysoki wskaźnik kontroli choroby po sześciu miesiącach terapii — 24% [12]. W drugim z badań również odnotowano niski wskaźnik odpowiedzi na leczenie na poziomie 8% i roczne OS wynoszące 53% [13]. Wyniki tych badań skłoniły EORTC (*European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) do rozpoczęcia badania 2. fazy nad skutecznością trabectedyny u 104 chorych na MTM w drugiej i trzeciej linii leczenia. Ponownie odnotowano niski wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wynoszący 8%. Sześciomiesięczny PFS wyniósł 29%, a mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 9,2 miesiąca [14]. Następnie przeprowadzono kolejne badanie 2. fazy u 36 pacjentów w celu oceny aktywności trabectedyny w pierwszej linii leczenia. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 17%, a roczne wskaźniki PFS i OS wyniosły odpowiednio 21% i 72% [15].

Kolejnym badaniem poświęconym ocenie skuteczności tego leku u chorych na MTM było badanie 2. fazy z losowym doбором chorych, do którego włączono 270 pacjentów chorych na LMS i LPS. Chorych w sposób losowy przydzielano do jednej z dwu grup — w pierwszej lek podawano w dawce 1,5 mg/m² przez 24 godziny co trzy tygodnie, w drugiej w dawce 0,58 mg/m² przez 3 godziny w dniu 1., 8. i 15. cyklu 28-dniowego. Do badania włączano chorych z udokumentowaną progresją choroby podczas przyjmowania doksorubicyny i ifosfamidu. W badaniu tym wykazano, iż podawanie leku w 24-godzinny wlew pozwala uzyskać znacznie dłuższy średni czas do wystąpienia progresji (TTP, *time to progression*) (3,7 wobec 2,3 miesiąca) i czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) 3,3 miesiąca wobec 2,3 miesiąca u chorych otrzymujących lek w schemacie cotygodniowym. Różnice w medianie czasu przeżycia całkowitego nie były znamienne, jednak obserwowano tendencję do wydłużenia tego czasu u chorych otrzy-

mujących wlewy 24-godzinne (13,9 miesiąca wobec 11,8 miesiąca) [16].

Kolejnym badaniem 2. fazy było badanie, którego celem było ustalenie czy leczenie należy kontynuować, dopóki jest skuteczne i dobrze tolerowane lub czy możliwe jest jego przerwanie po uzyskaniu kontroli nad chorobą. W badaniu tym uczestniczyło 53 chorych, u których uzyskano przynajmniej stabilizację choroby po 6 cyklach leczenia trabektedyną. Chorych w sposób losowy przydzielano do grupy badanej otrzymującej lek do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do grupy kontrolnej, nie otrzymującej aktywnego leczenia po stwierdzeniu co najmniej stabilizacji po pierwszych 6 cyklach chemioterapii. Odsetek PFS po 6 miesiącach od randomizacji wyniósł 51,9% w grupie badanej wobec 23,1% w grupie kontrolnej. Nie obserwowano istotnego nasilenia toksyczności wraz z kontynuacją terapii. Badanie to potwierdziło, że nie należy odstawiać leczenia trabektedyną po uzyskaniu kontroli choroby i kontynuować terapię po uzyskaniu co najmniej stabilizacji choroby [17]. W badaniu 3. fazy, porównano skuteczność trabektedyny ze skutecznością dakarbazyny wśród chorych na LMS i LPS w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Chorych ($n = 518$) przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy badanej otrzymującej trabektedynę ($n = 345$) lub grupy kontrolnej leczonej dakarbazyną ($n = 173$). W ostatecznej analizie PFS, zastosowanie trabektedyny związane było ze zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z dakarbazyną o 45% (mediana PFS w grupie badanej wyniosła 4,2 wobec 1,5 miesiąca w grupie kontrolnej, HR = 0,55; $p < 0,001$). Korzyści obserwowano we wszystkich zdefiniowanych wcześniej podgrupach. Okresowa analiza OS (64% ocenzone) wykazała 13% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (mediana OS dla trabektedyny wyniosła 12,4 wobec 12,9 miesiąca dla dakarbazyny, HR = 0,87, $p = 0,37$). W związku z uzyskaniem istotnego wydłużenia mediany PFS w grupie leczonej trabektedyną lek ten uzyskał dopuszczenie do obrotu w Stanach Zjednoczonych w październiku 2015 roku do leczenia chorych na LPS i LMS w chorobie zaawansowanej [18].

Kolejne badanie 3. fazy, którego wyniki opublikowano w 2018 roku, poświęcone było ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabektedyny w porównaniu do najlepszego leczenia objawowego (BSC, *best supportive care*) u chorych na MTM po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego (nie więcej niż wcześniejsze 3 linie chemioterapii). W przypadku potwierdzenia dalszej progresji choroby, chorzy z grupy kontrolnej (BSC) mogli rozpocząć leczenie aktywne trabektedyną (*cross-over*). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS. Do badania włączono zarówno pacjentów z tak zwanymi L-mięsakami (LPS i LMS), jak i pozostałe podtypy MTM.

W grupie otrzymującej trabektedynę wskaźnik ORR wyniósł 11,8%, wszystkie odpowiedzi obserwowane były w grupie L-mięsaków (ORR w tej grupie 18,8%). 23% chorych z grupy badanej otrzymało więcej niż 9 kursów chemioterapii. Mediana PFS wyniosła 1,5 miesiąca w grupie kontrolnej i 3,1 miesiąca w grupie badanej (HR = 0,39, $p < 0,0001$). W kohorcie L-mięsaków mediana PFS wyniosła 1,4 miesiąca w grupie kontrolnej i 5,1 miesiąca w grupie badanej (HR = 0,29, $p < 0,0001$), u chorych na pozostałe typy MTM odpowiednio 1,5 miesiąca i 1,8 miesiąca ($p = 0,16$). Aktywne leczenie po progresji (*cross-over*) wdrożono u 92% chorych z grupy kontrolnej. Po medianie czasu obserwacji wynoszącym 25,7 miesięcy, różnice w zakresie OS pomiędzy obiema grupami nie były istotne statystycznie, wartości median OS wyniosły odpowiednio 13,6 miesiąca i 10,8 miesiąca ($p = 0,86$) [19].

W 2015 roku opublikowane zostały wyniki leczenia trabektedyną 50 chorych na LPS i LMS w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie. Mediana liczby podanych cykli leczenia wynosiła 5 (zakres 2–40); 18 chorych (36%) otrzymało ≥ 10 cykli. U 4 pacjentów (8%) stwierdzono częściową odpowiedź, u 23 (46%) stabilizację choroby (przez minimum 3 miesiące), u 23 (46%) — progresję choroby. Po pół roku leczenia 47% pacjentów było wolnych od progresji choroby, więcej w grupie chorych z rozpoznaniem LPS — 66% w porównaniu z 27% w grupie LMS ($p = 0,023$). PFS był istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących trabektedynę w 2. lub 3. linii leczenia (mediana 7 miesięcy) niż > 3 . linii leczenia (mediana 2 miesiące), $p = 0,038$. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 13 miesięcy [20].

W Polsce trabektedyna jest dostępna w ramach programu lekowego wyłącznie dla chorych na zaawansowane LPS i LMS.

Erybulina

Mezylan erybuliny to inhibitor dynamicznej niestabilności mikrotubul, jest strukturalnie uproszczonym syntetycznym analogiem halichondryny B, naturalnej substancji wyizolowanej z gąbek morskich *Halichondria okadaei*. Erybulina hamuje fazę wzrostu mikrotubul bez wpływu na fazę skracania oraz rozdziela tubulinę w nieproduktywne agregaty. Lek działa poprzez mechanizm antymitotyczny bazujący na tubulinie, prowadzący do blokady cyklu komórkowego w fazie G2/M, rozerwania wrzeciona mitotycznego i w końcu apoptotycznej śmierci komórki w wyniku przedłużającej się i nieodwracalnej blokady mitozy. Ponadto lek ten wywiera wpływ na mechanizmy angiogenezy [21].

W przypadku tłuszczakomięsaków skuteczność erybuliny potwierdzono w badaniu klinicznym 3. fazy. Do badania włączano pacjentów ($n = 452$) z rozpoznaniem nieoperacyjnego lub przerzutowego mięsaka tkanek miękkich, należącego do jednego z dwóch pod-

typów — LMS lub LPS. Pacjenci otrzymywali wcześniej przynajmniej dwa schematy chemioterapii, z których przynajmniej w jednym stosowano antracyklinę (chyba że była przeciwwskazana). U pacjentów musiała nastąpić progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatnio zastosowanej chemioterapii. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej erybulinę w dawce 1,23 mg/m² w dniach 1. i 8. cyklu leczenia trwającego 21 dni lub dakarbazynę w dawce 850 mg/m², 1000 mg/m² lub 1200 mg/m² (dawka określona przez badacza przed randomizacją), co 21 dni. W badaniu tym obserwowano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS u chorych leczonych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (13,5 miesiąca u pacjentów leczonych erybuliną wobec 11,5 miesiąca u pacjentów leczonych dakarbazyną; HR = 0,768; 95% CI 0,6–1,0; p = 0,017). W całej grupie nie stwierdzono znaczącej różnicy w PFS (mediana PFS w obu grupach wyniosła 2,6 mies.) lub całkowitej odpowiedzi na leczenie między obiema grupami. Chorzy na LPS odnieśli większą korzyść z leczenia erybuliną w porównaniu z chorymi na LMS (HR = 0,511; 95% CI 0,3–0,8 wobec HR = 0,927; 95% CI 0,7–1,2). Mediana OS w grupie leczonej erybuliną wyniosła u chorych na LPS 15,6 miesiąca w porównaniu z 8,4 miesiąca w grupie leczonej dakarbazyną. Nie stwierdzono różnicy w skuteczności pomiędzy erybuliną i dakarbazyną u chorych na LMS w stadium zaawansowanym lub z przerzutami. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które częściej raportowano w grupie badanej obejmowały neutropenię (43% w grupie badanej wobec 24% w grupie kontrolnej), gorączkę (28% wobec 14%), obwodową neuropatię czuciową (21% wobec 4%) oraz alopecję (35% wobec 3%) [22]. Na podstawie wyników tego badania w 2016 roku erybulina została dopuszczona do stosowania u chorych na zaawansowane LPS po niepowodzeniu leczenia antracykliną.

Lek został zarejestrowany do stosowania w Polsce, ale nie jest refundowany w leczeniu LPS.

Pozostałe leki badane w leczeniu chorych na MTM

Leki ukierunkowane molekularnie

W leczeniu MTM badanych było i jest wiele inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. Należą do nich między innymi cedyranib, tazemetostat, anlotynib, palbocycyklb, entrektynib, larotrektynib, solineksor, peksidartynib, kryzotynib oraz sunitynib.

Cedyranib

Cedyranib jest doustnym drobnocząsteczkowym inhibitorem trzech receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-1, -2, i -3). W badaniu 2. fazy

stosowano cedyranib u chorych na zaawansowane mięsaki o podtypie ASPS. Do badania włączono 46 chorych, co w tym rozpoznaniu stanowi pokaźną grupę. Mogli oni być wcześniej leczeni, w tym inhibitorami VEGFR. U 43 pacjentów przeprowadzono analizę skuteczności leczenia — u 15 chorych (35%) stwierdzono częściową odpowiedź; 26 chorych (60%) najlepszą uzyskaną odpowiedzią była stabilizacja choroby [23].

Tazemetostat

Kolejnym lekiem ukierunkowanym molekularnie badanym w MTM jest doustny drobnocząsteczkowy inhibitor metylotransferazy histonów EZH2, tazemetostat. Inhibicja EZH2 powstrzymuje metylację lizyny 27 histonu H3 (H3K27). Zmniejszenie metylacji histonów zmienia układ ekspresji genów związanych z nowotworzeniem i powoduje zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych. Lek ten oceniano w badaniu 2. fazy u chorych na różne nowotwory, w tym u chorych na mięsaka epithelioidnego, którego charakterystyczną cechą molekularną jest utrata INI1. INI1 jest genem supresorowym, biorącym udział w modelowaniu chromatyny. Do kohorty chorych na mięsaka epithelioidnego włączono 62 osoby z utratą genu INI1. U chorych tych stwierdzono 8 potwierdzonych PR z ORR 13% i DCR 26%. U 35 chorych najlepszą stwierdzoną odpowiedzią była SD. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu toksyczności, 2 chorych wymagało redukcji dawki tazemetostatu z powodu działań niepożądanych. Do działań niepożądanych (w różnych stopniach nasilenia) raportowanych u chorych leczonych tazemetostatem należały zmęczenie (39%), nudności (32%) i ból nowotworowy (31%) [24]. W innej kohorcie tego badania tazemetostat otrzymują chorzy z rozpoznaniem nawrotowego mięsaka maziówkowego (NCT02601950) [25]. Lek ten został zarejestrowany do leczenia chorych na mięsaka epithelioidnego w Stanach Zjednoczonych.

Anlotynib

Anlotynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR-1, VEGFR-2/KDR, VEGFR-3, KIT, PDGFR- α oraz FGFR-1, FGFR-2 i FGFR-3. Wykazuje działanie antyangiogenne oraz hamuje proliferację komórek nowotworowych. W badaniu klinicznym 2. fazy badano aktywność anlotynibu u chorych na MTM po niepowodzeniu wcześniej stosowanych standardowych metod leczenia. Do badania włączono 166 chorych na zaawansowane mięsaki pleomorficzne, LPS, LMS i SS oraz inne MTM z wyłączeniem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, chrzęstniakomięsaka i GIST. Wskaźnik braku progresji po 12 tygodniach wyniósł 57,23%, mediana PFS 5,63 miesiąca, a ORR 11,45%. Szczególną aktywność lek wykazał u chorych na ASPS, wskaźnik braku progresji po 12 tygodniach

wyniósł w tej grupie 76,92%, podobnie jak w przypadku sunitynibu [26].

W kolejnym badaniu fazy 2b., do którego włączono 233 chorych na MTM (SS, ASPS, LMS i inne), u których stwierdzono nietolerancję lub nieskuteczność chemioterapii opartej na antracyklinie, skuteczność anlotynibu oceniano w porównaniu z placebo (randomizacja 2:1). Wskaźniki ORR i DCR były znamienne większe w grupie badanej w porównaniu z kontrolną i wyniosły odpowiednio ORR 10,13% wobec 1,33%, $p = 0,0145$; DCR 55,7% wobec 22,67%, $p < 0,0001$. Mediana PFS w grupie badanej była znamienne dłuższa i wyniosła 6,27 miesiąca (95% CI 4,30–8,40) wobec 1,47 miesiąca w grupie kontrolnej (95% CI 1,43–1,57) (HR = 0,33, $p < 0,0001$). Największą korzyść w zakresie PFS odnieśli chorzy na ASPS, u których mediana PFS wyniosła 18,23 miesiąca w grupie badanej wobec 3,0 miesięcy w grupie kontrolnej (HR = 0,14, $p < 0,0001$) [27].

Palbocyklib

Palbocyklib jest doustnym inhibitorem kinaz CDK4/6. CDK4 ulega amplifikacji w ponad 90% dobrze zróżnicowanych i odróżnicowanych LPS [28]. W otwartym badaniu 2. fazy wykazano umiarkowaną skuteczność tego leku w leczeniu dobrze zróżnicowanych i odróżnicowanych LPS. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS po 12 tygodniach leczenia. Spośród 48 chorych poddanych procedurom oceny pod kątem włączenia do tego badania (u 44 z 48 stwierdzono amplifikację CDK4; u 41 z 44 stwierdzono ekspresję RB) ostatecznie włączono 30 chorych na dobrze zróżnicowane i odróżnicowane LPS, z obecną amplifikacją CDK4 i/lub obecną ekspresją białka RB, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego. Do zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. należały niedokrwistość (17%), małopłytkowość (30%), neutropenia (30%) i gorączka neutropeniczna (3%). Wskaźnik PFS po 12 tygodniach wyniósł 66% (90% CI 51–100%), mediana PFS wyniosła 18 tygodni. U jednego chorego stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie [28].

Selineksor

Selineksor, to pierwszy w swojej klasie doustny inhibitor selektywnej eksportyny 1 (XPO1), który wykazał działanie przeciwnowotworowe w badaniach przedklinicznych, zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, w różnych liniach komórkowych mięsaków, w tym GIST, LPS, LMS, ASPS i mięsakiach niezróżnicowanych [29]. Eksportyna 1 jest ważnym mediatorem transportu jądrowego odpowiedzialnym za przenoszenie ponad 200 znanych białek transportowych z jądra do cytoplazmy, w tym wielu białek supresorowych. Selineksor może hamować XPO1 przez kowalencyjne i odwracalnie wiązanie cysteiny-528. Hamowanie XPO1 powoduje nagromadzenie w jądrze białek supresorowych, takich jak p53, pRb, p21, p27,

przywraca punkty kontrolne cyklu komórkowego oraz indukuje zatrzymanie wzrostu i apoptozę w komórkach nowotworowych. Nadekspresję XPO1 odnotowano w kilku rodzajach nowotworów i jest ona związana ze złym rokowaniem. Na podstawie wyników badań przedklinicznych rozpoczęto prowadzenie badania klinicznego fazy 1b. Niestety u żadnego spośród poddanych ocenie skuteczności 52 chorych w tym badaniu nie stwierdzono obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jedynie u 17 chorych (33%) stwierdzono stabilizację choroby trwającą co najmniej 4 miesiące. U 6 spośród 17 chorych (40%) na odróżnicowanego LPS stwierdzono zmniejszenie wymiarów zmian chorobowych w porównaniu do wymiarów sprzed rozpoczęcia leczenia, a u 7 (47%) stabilizacja choroby utrzymywała się przez co najmniej 4 miesiące [30].

Aktualnie prowadzone jest badanie kliniczne fazy 2./3. z zastosowaniem tej cząsteczki u chorych na zaawansowane nieresekcyjne odróżnicowane LPS (NCT02606461) [31].

Entrekty nib i larotrekty nib

Entrekty nib jest doustnym inhibitorem kinaz tyrozynowych TRK (TRKA/B/C), ROS1 oraz ALK. Larotrekty nib natomiast ma punkt uchwytu tylko w białkach TRK. Glikoproteiny TRK (*tropomyosin-related kinase*), kodowane przez geny *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3*, odgrywają istotną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu komórek nerwowych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Onkogenne fuzje genów *NTRK* występują w 1% nowotworów [32, 33].

Oba leki były badane w populacji pacjentów chorych na zaawansowane nowotwory posiadające rearanżacje w genach *NTRK*. Podczas kongresu ESMO w 2018 roku w Monachium przedstawiono dane dotyczące aktywności i bezpieczeństwa entrekty nibu w tej grupie chorych. Analizowano informacje z 3 badań 1. i 2. fazy: ALKA (EudraCT 2012-000148-88), STARTRK-1 (NCT02097810) i STARTRK-2 (NCT02568267).

U 54 chorych z minimum 6 miesięcznym okresem obserwacji oceniono odpowiedź na leczenie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 57,4% (95% CI 43,2–70,8%), z 4 (7,4%) całkowitymi odpowiedziami. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10,4 miesiąca (95% CI 7,1–nie osiągnięto) mediana PFS wyniosła 11,2 miesiąca (95% CI 8,0–14,9), mediana OS wyniosła 20,9 miesiąca (95% CI 14,9–nie osiągnięto).

Do badania włączono również 12 chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. W tej podgrupie ORR wyniósł 50%, włączając 3 całkowite odpowiedzi wewnętrzzaszkowe.

Do badań włączani byli chorzy na różne nowotwory lite. Najliczniejszą podgrupę (13 pacjentów) stanowili chorzy na mięsaki tkanek miękkich — u 6 z nich stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie 355 chorych leczonych w ramach badań klinicznych (u pacjentów z rearanżacjami genów ALK i ROS1). Entrektytib był dobrze tolerowany, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (46%), zaburzenia smaku (42%), parestezje (29%), nudności (28%) oraz bóle mięśni (23%), przy czym zmęczenie było najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w stopniu 3. lub wyższym (4%) [34].

Bezpieczeństwo i aktywność larotrektyntibu u chorych na nowotwory z rearanżacjami genów *NTRK* oceniono w łącznej analizie wyników 3 badań 1. i 2. fazy. W tych badaniach leczono 55 chorych z onkogenymi fuzjami *NTRK*. Badania prowadzono w populacji pediatrycznej oraz pacjentów dorosłych w łącznie 17 różnych typach nowotworów.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 75%. U 71% chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, utrzymywała się ona po 1 roku leczenia. Wystąpienie odpowiedzi nie było zależne od wieku, rodzaju nowotworu, ani od typu fuzji genowej *NTRK*.

Larotrektytib był dobrze tolerowany, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w 3. lub wyższym stopniu były niedokrwistość (u 11% pacjentów), wzrost aktywności ALT lub AST (7%), wzrost masy ciała (7%), zmniejszenie liczby neutrocytów (7%) [35].

Kryzotylib

Kryzotylib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem białek ALK, ROS1 i c-MET. Onkogenne fuzje genu *ALK* występują u ponad 70% chorych na miofibroblastyczne guzy zapalne (IMT, *inflammatory myofibroblastic tumor*). Skuteczność kryzotyntibu oceniono w populacji pediatrycznej w badaniu 1. fazy, w którym leczono 14 chorych na zaawansowane IMT ze stwierdzoną rearanżacją ALK. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 86%. U 5 pacjentów (36%) stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania terapii wyniosła 1,63 roku. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym raportowanym u chorych leczonych kryzotyntibem była neutropenia, obserwowano ją u 43% pacjentów [36]. W badaniu wielokohortowym EORTC CREATE potwierdzono skuteczność kryzotyntibu między innymi w ALK-dodatnich IMT [37].

Sunitytib w złośliwym guzie włóknistym (SFT, *solitary fibrous tumor*)

Włoscy badacze opisali retrospektywną analizę 35 przypadków pacjentów leczonych sunityntibem z powodu zaawansowanych SFT. Pacjenci otrzymywali sunityntib w dawce 37,5 mg dziennie w ciągłym dawkowaniu. U 31 chorych oceniono odpowiedź według kryteriów RECIST. U 2 chorych stwierdzono częściową odpowiedź, u 16 stabilizację choroby, u 13 progresję choroby. U 14

na 29 chorych ocenianych wg kryteriów Choi stwierdzono częściową odpowiedź. Mediana PFS oceniana według RECIST wyniosła 6 miesięcy (zakres 1–22 miesiące) [38].

Peksidartynib

Peksidartynib jest drobnocząsteczkowym doustnym inhibitorem receptora czynnika stymulującego kolonie (CSF1R, *colony stimulating factor-1 receptor*). Guz olbrzymiokomórkowy pochewek ścięgniastych (TGCT, *tenosynovial giant cell tumor*) jest rzadkim, miejscowo złośliwym nowotworem stawów lub ścięgien, charakteryzującym się proliferacją komórek błony maziowej stawów z naciekami komórek zapalnych, takich jak histiocyty i makrofagi [39]. Leczeniem choroby jest radykalna resekcja guza. Jednak w niektórych przypadkach leczenie operacyjne może być okaleczające — nowotwór ten może występować w postaci rozproszonej. Częstość wznow miejscowych sięga 55% [40].

U większości z tych nowotworów można stwierdzić translokację powodującą fuzję genów *CSF1* i *COL6A3* [41]. Aktywacja szlaku CSF1/CSF1R jest mechanizmem wzrostu nowotworu. Mechanizm ten jest blokowany przez peksidartynib.

Podczas kongresu ASCO w 2018 roku w Chicago przedstawiono wyniki badania ENLIVEN. Było to badanie 3. fazy porównujące peksidartynib z placebo u chorych na zaawansowane miejscowo guzy olbrzymiokomórkowe pochewek ścięgniastych. Do badania włączono 120 chorych, u których uznano, że leczenie chirurgiczne będzie okaleczające lub powodujące znaczącą utratę funkcji kończyny. W pierwszej części badania pacjentów randomizowano 1:1 do grupy otrzymującej peksidartynib lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 w 25. tygodniu terapii stwierdzana za pomocą badania rezonansu magnetycznego. Drugorzędowymi punktami końcowymi były ocena zakresu ruchów, ocena zmniejszenia objętości guza, zmniejszenie dolegliwości bólowych i sztywności. Po zakończeniu pierwszej części badania pacjenci otrzymujący placebo mogli rozpocząć terapię peksidartynibem. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 39% w grupie peksidartynibu i 0% w grupie placebo. Mediana czasu obserwacji wyniosła 6 miesięcy — w tym czasie u żadnego z pacjentów, który uzyskał odpowiedź na leczenie, nie stwierdzono progresji choroby.

Peksidartynib był związany z toksycznością wątrobową — 33% pacjentów leczonych tym lekiem doznało wzrostu AST lub ALT ponad $3 \times$ górna granica normy (GGN); u 5% stwierdzono wzrost stężenia bilirubiny ponad $2 \times$ GGN. U 8 chorych zakończono leczenie peksidartynibem ze względu na toksyczność wątrobową. U 4 chorych stwierdzono ciężkie działanie niepożądane polegające na wzroście stężenia bilirubiny; w tym jedno

działanie niepożądane trwało około 7 miesięcy. W innych badaniach peksidartynibu odnotowano 2 ciężkie działania niepożądane dotyczące wątroby — jedno wymagające przeszczepienia wątroby, drugie zakończone śmiercią pacjenta.

Innymi działaniami niepożądanymi stwierdzonymi w badaniu ENLIVEN były: zmiany koloru włosów, świąd skóry, wysypka, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, zmęczenie, zaburzenia smaku, obrzęk twarzy, zmniejszony apetyt, nadciśnienie. Ocena efektywności leczenia oceniana za pomocą zmniejszenia objętości guza wykazała obiektywne odpowiedzi u 56% pacjentów leczonych peksidartynibem w porównaniu z 0% u chorych przyjmujących placebo [42].

Sirolimus

Sirolimus należący do grupy inhibitorów mTOR (cel rapamycyny u ssaków, *mammalian target of rapamycin*) wykazał aktywność w leczeniu PEComa [43]. PEComa to rzadka grupa nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, zbudowanych z komórek nabłonkowatych, do których należy między innymi naczyniakomięśniakotłuszczak (AML, *angiomyolipoma*) oraz naczyniakowatość limfatyczna (LAM, *lymphangiomyomatosis*) [44].

Aktywność sirolimusu w tej grupie nowotworów stwierdzono w badaniu klinicznym w grupie 25 chorych z LAM i AML. Po roku leczenia sirolimusem obserwowano zmniejszenie rozmiarów guza u większości chorych z *angiomyolipoma* (średnio o 53% pierwotnej objętości) oraz poprawę wydolności oddechowej w przypadkach *lymphangiomyomatosis*. Po przerwie w terapii dochodziło do ponownego wzrostu AML (do 85,9% objętości pierwotnej), co wskazuje na potrzebę ciągłego leczenia inhibitorami mTOR celem podtrzymania efektów terapii. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych terapii sirolimusem należały: leukopenia, trombocytopenia, hiperlipidemia, afty jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunki, infekcje górnych dróg oddechowych, obrzęki obwodowe [45].

Sorafenib, pazopanib, imatynib w guzach desmoidalnych

Guzy desmoidalne (inaczej fibromatoza głęboka) są miejscowo złośliwymi nowotworami tkanki łącznej występującymi w ścianie jamy brzusznej, wewnątrz jamy brzusznej lub w innych lokalizacjach. Inwazja w struktury życiowo ważne i narządy wewnętrzne może stanowić przyczynę poważnej chorobowości i być przyczyną śmierci, szczególnie w przypadku guzów zlokalizowanych w jamie brzusznej u chorych na rodzinną polipowatość gruczołakowatą (FAP, *familial adenomatous polyposis*) [1].

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, którego aktywność w leczeniu guzów desmoidalnych wykazano na podstawie opublikowanej w 2011 roku analizy danych

26 chorych, spośród których 11 otrzymywało sorafenib w ramach 1. linii leczenia, a pozostałych 15 w ramach kolejnych linii leczenia. U 23 chorych stwierdzono radiologicznie potwierdzoną progresję choroby przed rozpoczęciem leczenia sorafenibem. U 6 chorych (25%) na skutek leczenia sorafenibem uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, u 17 chorych natomiast stabilizację choroby [46]. Skuteczność sorafenibu w porównaniu z placebo w leczeniu nieresekcyjnych progresujących lub objawowych guzów desmoidalnych oceniono następnie w badaniu 3. fazy. Podczas kongresu ASCO 2018 przedstawiono wstępne dane uzyskane z analizy wyników leczenia 75 chorych poddanych ocenie skuteczności w tym badaniu, po okresie obserwacji wynoszącym 26 miesięcy (mediana). Stwierdzono długotrwałe odpowiedzi u 14 spośród 43 chorych leczonych sorafenibem (33%), w porównaniu z 7 chorymi spośród 32 otrzymujących placebo (21%). Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby po roku był znamienne wyższy w grupie leczonej sorafenibem (87% wobec 43%). Lek był dość dobrze tolerowany, u 16 spośród 49 chorych obserwowano zdarzenia niepożądane w stopniu co najmniej 3. Były to przede wszystkim osutka, nadciśnienie, zmęczenie i ból [47].

W 2017 roku opublikowano retrospektywną analizę wyników leczenia pazopanibem 8 chorych na guzy desmoidalne. Mediana czasu leczenia tych chorych wyniosła 12 miesięcy. Trzech chorych zakończyło leczenie wcześniej, u żadnego z leczonych chorych nie stwierdzono progresji radiologicznej podczas leczenia pazopanibem, u 3 chorych stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie, u 5 stabilizację choroby. Mediana PFS wyniosła 13,5 miesiąca [48].

W badaniu 2. fazy porównywano pazopanib z metotreksatem i winblastyną u 72 chorych na progresujące guzy desmoidalne. Wstępne wyniki opublikowane w 2018 roku na kongresie ASCO wskazują na większą korzyść z zastosowania pazopanibu wobec chemioterapii ocenianą za pomocą punktu końcowego zdefiniowanego jako brak progresji po 6 miesiącach (86% wobec 50%) oraz lepszą kontrolę choroby (odpowiedź częściową stwierdzono u 37% chorych leczonych pazopanibem w porównaniu z 25% u chorych leczonych chemioterapią a stabilizację choroby odpowiednio u 46% i 30% chorych) [49].

Imatynib wydaje się być kolejną opcją leczenia, zwłaszcza u chorych po niepowodzeniu innych dostępnych metod terapii. Skuteczność imatynibu w leczeniu guzów desmoidalnych oceniono w trzech badaniach. Do badania 2. fazy włączono 51 chorych. U 43 spośród 45 poddanych ocenie skuteczności chorych (84%) osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy definiujący korzyść kliniczną (odpowiedź częściowa lub całkowita w ciągu 16 tygodni lub stabilizacja choroby utrzymująca się przez co najmniej 16 tygodni). U 3

chorych stwierdzono obiektywną odpowiedź częściową. Wskaźnik przeżyć wolnych od progresji po trzech latach wyniósł 58% [50].

Korzyść z leczenia imatynibem wykazano w badaniu grupy francuskiej (*French Sarcoma Group*), w którym 40 chorych po niepowodzeniu leczenia miejscowego i z udokumentowaną progresją choroby otrzymywało imatynib w dawce 400 mg na dobę. Dawkę zwiększano do 800 mg na dobę w przypadku progresji. Wśród 35 chorych poddanych ocenie po 3 miesiącach, stwierdzono 1 całkowitą odpowiedź i 3 częściowe odpowiedzi (ORR 11%), u 28 chorych (80%) stwierdzono stabilizację choroby, u 3 chorych progresję choroby. U chorych, u których stwierdzono progresję podczas stosowania dawki 400 mg na dobę, eskalacja dawki do 800 mg na dobę pozwoliła na uzyskanie stabilizacji choroby przez okres 12 miesięcy (mediana) [51].

W 2017 roku opublikowano wyniki podobnego badania 2. fazy przeprowadzonego przez grupę niemiecką (GISG, *German Interdisciplinary Sarcoma Group*). Do badania włączono 38 chorych na neresekcyjne guzy desmoidalne. Chorzy otrzymywali imatynib w dawce 800 mg na dobę. Wskaźniki braku progresji po 6, 9, 12, 18 i 24 miesiącach wyniosły odpowiednio 65, 65, 59, 53 i 45%. Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 19% [52].

Chemioterapeutyki

Ewofosfamid

Ewofosfamid (znany również jako TH-302) jest prolekiem, aktywowanym przez hipoksję. Jest zbudowany z iperytu bromo-izofosforaminowego (bromo-isophosphoramid mustard) oraz z 2-nitroimidazolu. W środowisku normoksemicznym ewofosfamid jest nieaktywny; w środowisku hipoksemicznym, którego przykładem jest guz nowotworowy, od imidazolu odłącza się iperyt bromo-izofosforaminowy, będący aktywnym alkilatem [53].

Skuteczność tego leku stosowanego w skojarzeniu z doksorubicyną w porównaniu z samą doksorubicyną oceniano u chorych na MTM w badaniu klinicznym 3. fazy. W badaniu tym chorzy byli przydzielani losowo w stosunku 1:1, aby otrzymać doksorubicynę 75 mg/m² (podania do 21 dni, maksymalnie 6 cykli) lub doksorubicynę i ewofosfamid 300 mg/m² (podania w dniu 1. i 8. 21-dniowego cyklu). Pacjenci mogli kontynuować terapię ewofosfamidem w monoterapii do progresji choroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania był czas przeżycia całkowitego. Pomiędzy wrześniem 2011 a styczniem 2014 do badania włączono 640 chorych — 317 pacjentów przydzielono do grupy badanej, a 623 do grupy kontrolnej. W grupie badanej nieznacznie częściej występowała toksyczność hematologiczna. Podgrupą uzyskującą korzyść z leczenia ewofosfamidem byli pacjenci z rozpoznaniem mięs-

ka maziówkowego — wyraźną korzyść stwierdzono w grupie 31 chorych na SS ($p = 0,0043$) na korzyść leczenia dwulekowego. Mediana czasu wolnego od progresji nie różniła się w obu podgrupach i wyniosła 6,3 miesiąca dla kombinacji i 6,0 miesiąca dla doksorubicyny. Dołączenie ewofosfamidu do doksorubicyny skutkowało większą szansą na uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi, ORR w grupie badanej wyniósł 28%, natomiast w grupie kontrolnej 18% ($p = 0,0026$). Ostatecznie dodanie ewofosfamidu nie spowodowało wydłużenia OS, mediana OS w grupie badanej wyniosła 19 miesięcy, a w grupie kontrolnej 18,4 miesiąca (HR 1,06; 95% CI 0,88–1,29; $p = 0,527$). Z tego powodu nie rekomenduje się dołączenia ewofosfamidu do leczenia doksorubicyną [54].

Aldoksorubicyna

Aldoksorubicyna, będąca prolekiem, jest zbudowana z doksorubicyny połączonej z hydrazynowym łącznikiem i grupą maleimidową. Aldoksorubicyna po podaniu dożylnym łączy się z albuminą; dzieje się to za pomocą wysoce selektywnego połączenia między grupą tiolową cysteiny w położeniu 34 (Cys34) a grupą maleimidową. Koniugat aldoksorubicyna-albumina przemieszcza się do guza nowotworowego, gdzie pod wpływem kwaśnego środowiska guza następuje rozpad łącznika hydrazynowego, a co za tym idzie dostarczenie doksorubicyny do komórek nowotworu [55].

Na podstawie badań farmakokinetyki aldoksorubicyny [56] stwierdzono, że po podaniu dożylnym tylko bardzo mała część doksorubicyny nie pozostaje związana przez albuminy. Ponadto w badanych próbkach moczu znajdują się bardzo małe ilości doksorubicynolu — metabolitu doksorubicyny związanego z kardiomiopatią. Ten mechanizm ma odpowiadać za niskie ryzyko uszkodzenia mięśnia serca związanego z aldoksorubicyną.

Badanie 2. fazy porównujące doksorubicynę z aldoksorubicyną w ramach leczenia pierwszej linii u chorych na zaawansowane MTM wykazało istotne statystycznie wydłużenie PFS: dla aldoksorubicyny PFS wyniósł 5,6 miesiąca (95% CI 3,0–8,1), wobec 2,7 miesiąca (95% CI 1,6–4,3) dla doksorubicyny, $p = 0,02$. Jakkolwiek odsetek obiektywnych odpowiedzi w grupie aldoksorubicyny wyniósł 25% w porównaniu z 0% w grupie doksorubicyny, stosowanie leku badanego nie przełożyło się na korzyść w zakresie OS, mediana OS dla aldoksorubicyny wyniosła 15,8 miesiąca wobec 14,3 miesiąca dla doksorubicyny [57].

W badaniu 3. fazy u chorych na zaawansowane MTM porównano aldoksorubicynę z terapią wybraną przez badacza (dakarbazylna, doksorubicyna, pazopanib, ifosfamid i gemcytabina z docetakselem) [58]. Do badania włączono 433 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia z powodu zaawansowanej choroby. W gru-

Tabela 4. Wybrane leki ukierunkowane molekularnie badane i/lub stosowane w leczeniu MTM innych niż GIST

Lek	Cel molekularny	Typ histologiczny	Faza badania	Wyniki badania
Anlotynib	KIT, FGFR1-4, PDGFR- α/β , RET, VEGFR-2/3	MTM nie-GIST	2.	ORR 11,45%, PFS 5,63 mies.
Cedyranib	VEGFR-1-3	ASPS	2.	ORR 35%, wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach — 84%
Kryzotynib	ALK	IMT	2.	ORR 86% (36% remisje całkowite), mediana czasu trwania leczenia 1,63 roku
Larotrektylib	Fuzje TRK	MTM z fuzją TRK	1.	ORR 75%
Olaratumab	PDGFR- α	MTM, głównie LMS	1., 2.	ORR 18,2%, PFS 6,6 mies., OS 26,5 mies.
Palbocycylib	CDK4/6	LPS	2.	PFS 17,9 tyg.
Pazopanib	c-kit, FGFR, PDGFR, VEGFR	MTM inne niż LPS, nie GIST LPS	Lek zarejestrowany 2.	ORR 9%, PFS 4,6 mies., OS 12,5 mies. PFS 4,4 mies., OS 12,6 mies.
Selineksor	XPO1	MTM inne niż GIST, w szczególności LPS	1.	ORR 0%, SD \geq 4 mies. 33%
Sunitynib	c-kit, FGFR, PDGFR, VEGFR	MTM inne niż GIST	2.	LPS: PFS 3,9 mies., OS 18,6 mies. LMS: PFS 4,2 mies., OS 10,1 mies.
Tazemetostat	EZH2	Mięsak epithelioidny Mięsak maziówkowy	2. 2.	ORR 13%, DCR 26% Brak wyników

IMT (*inflammatory myofibroblastic tumor*) — zapalny guz miofibroblastyczny; ASPS (*alveolar soft part sarcoma*) — mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich; LMS (*leiomyosarcoma*) — mięsak gładkokomórkowy; LPS (*liposarcoma*) — tłuszczakomięsak; SS (*synovial sarcoma*) — mięsak maziówkowy; ORR (*objective response rate*) — wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; PFS (*progression free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

pie leku badanego, jaki i w grupie kontrolnej około 2/3 chorych otrzymało wcześniej doksorubicynę. Czas wolny od progresji choroby wyniósł 4,11 miesiąca (95% CI 2,92–6,21) w grupie otrzymującej aldoksorubicynę i 2,96 miesiąca (95% CI 2,56–4,16) w grupie otrzymującej terapię wybraną przez badacza — różnica ta nie była jednak istotna statystycznie (HR 0,81; 95% CI 0,64–1,03, $p = 0,087$.) Co ciekawe, różnica w PFS okazała się istotna statystycznie dla pacjentów leczonych w ośrodkach w Ameryce Północnej i Australii (72% pacjentów) — 4,21 wobec 2,96 miesiąca (HR 0,71; 95% CI 0,53–0,96; $p = 0,0225$). Lepsze wyniki leczenia aldoksorubicyną uzyskali chorzy z podtypami histopatologicznymi LPS (15% pacjentów) i LMS (42,5% pacjentów). Mediana PFS wyniosła w tej grupie 5,32 miesiąca (95% CI 3,45–7,16) dla aldoksorubicyny w porównaniu z 2,96 miesiąca (95% CI 2,10–4,37) w grupie kontrolnej; HR 0,62 (95% CI 0,44–0,88), $p = 0,007$. Odsetek obiektywnych odpowiedzi był większy w grupie badanej (8,3%) w porównaniu z chemioterapią wybraną przez badacza (4,2%), różnica ta nie była znamienista statystycznie — $p = 0,1106$. Nie zaobserwowano różnic w zakresie OS — 12,88 miesiąca dla aldoksorubicyny i 12,16 miesiąca dla chemioterapii [58].

Obecnie toczy się badanie 1./2. fazy u chorych na MTM z zastosowaniem aldoksorubicyny w skojarzeniu z ifosfamidem (NCT02235701) [59].

Amrubicyna

Amrubicyna jest antracykliną 3. generacji. Uznano, iż lek ten może charakteryzować się mniejszą od doksorubicyny toksycznością. W badaniach *ex vivo* wykazano, że substancja ta ulega znacznie mniejszej akumulacji w mięśni sercowym człowieka, a jej podawanie związane jest z mniejszą tendencją do wywoływania oksydacyjnego uszkodzenia komórek [60–62]. Przeprowadzono badanie kliniczne 2. fazy z zastosowaniem amrubicyny w monoterapii u 24 chorych na MTM, wcześniej nie poddawanych chemioterapii z powodu MTM. Wskaźnik ORR wyniósł 13%, a PFS 5,8 miesiąca. W szczególności długotrwałe odpowiedzi obserwowano u chorych na myksoidnego tłuszczakomięsaka z translokacją TLS-CHOP [61]. Nie przeprowadzono jednak dotychczas randomizowanego badania klinicznego ukierunkowanego na porównanie skuteczności i tolerancji tego leku wobec leczenia standardowego.

Brostalicyna

W leczeniu MTM badano również skuteczność brostalicyny będącej analogiem distamycyny z fragmentem α -bromoakrylamidowym. Związek ten wiąże się z DNA tylko w obecności glutationu (GSH) i transferazy S-glutationowej (GSH), które są produkowane w większym stopniu w komórkach nowotworowych niż normalnych [63]. Skuteczność tego leku porównywano ze skutecz-

nością doksorubicyny w leczeniu pierwszej linii chorych na MTM w badaniu klinicznym 2. fazy. Pomimo dobrej tolerancji, skuteczność tego leku była mniejsza w porównaniu z doksorubicyną. Wskaźnik PFS po 1 roku wyniósł odpowiednio 6,5% dla brostalicyny wobec 15,6% dla doksorubicyny, wskaźniki OS po 1 roku wyniosły odpowiednio 50,5% wobec 57,9%, a ORR 3,9% wobec 22,2% [64].

Palifosfamid

Palifosfamid jest lekiem alkilującym DNA, będącym aktywnym metabolitem ifosfamidu. Nie jest on metabolizowany do akroleiny ani do aldehydu chlorooctowego, czyli do metabolitów związanych z zapaleniem pęcherza moczowego i toksycznością dla ośrodkowego układu nerwowego. Ponieważ nie wymaga aktywacji przez dehydrogenazę aldehydową palifosfamid ma potencjał omijać mechanizmy oporności nowotworu stwierdzone dla ifosfamidu [53].

W badaniu 3. fazy PICASSO III porównano stosowanie doksorubicyny z palifosfamidem wobec doksorubicyny w monoterapii u chorych na zaawansowane MTM. Do badania włączono 447 chorych, których w sposób losowy przydzielano w stosunku 1:1 do grupy badanej lub kontrolnej. Mediana czasu wolnego od progresji choroby nie różniła się w obu grupach — dla kombinacji wyniosła 6,0 miesiąca, a dla monoterapii 5,2 miesiąca (HR 0,86; 95% CI 0,68–1,08, $p = 0,19$). Mediana czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych doksorubicyną w skojarzeniu z palifosfamidem wyniosła 15,9 miesiąca wobec 16,9 miesiąca w grupie leczonej samą doksorubicyną (HR 1,05; 95% CI 0,79–1,39; $p = 0,74$) [65].

Gemcytabina i docetaksel

Prowadzone były również badania poświęcone ocenie możliwości zastosowania innych aniżeli oparte na doksorubicynie schematów w leczeniu 1. linii zaawansowanych MTM. Przykładem takiego badania jest badanie 3. fazy o akronimie GeDDis, poświęcone porównaniu doksorubicyny z chemioterapią gemcytabiną z docetakselem w pierwszej linii leczenia chorych na MTM w stadium zaawansowanym lub z przerzutami ($n = 257$). Wyniki tego badania wskazują na porównywalną skuteczność obu schematów w zakresie mediany PFS (23 tygodnie w grupie leczonej doksorubicyną w porównaniu z 24 tygodniami w grupie leczonej gemcytabiną z docetakselem; HR = 1,28; 95% CI 1,0–1,7; $p = 0,07$), przy znacznie gorszej tolerancji terapii gemcytabiną z docetakselem [66]. Na podstawie dotychczas opublikowanych wyników badań schematy oparte na antracyklinach pozostają standardem leczenia 1. linii.

Leki immunomodulujące

Układ immunologiczny odgrywa bardzo dużą rolę w kontrolowaniu procesów związanych z nowotworzeniem. Dostępne dane potwierdzają, iż układ immunolo-

giczny jest zaangażowany w proces powstawania mięsaków, co stanowi uzasadnioną przesłankę do prowadzenia badań nad zastosowaniem immunoterapii w leczeniu MTM [67, 68].

Pembrolizumab (anty-PD1) wykazał aktywność u chorych na niektóre podtypy mięsaków w badaniu 2. fazy SARCO28 [69]. Do badania tego włączono 42 dorosłych chorych na zaawansowane MTM oraz 42 chorych na kostniakomięsaki w wieku co najmniej 12 lat. Byli to chorzy, którzy uprzednio otrzymali nie więcej niż 3 linie leczenia systemowego. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był wskaźnik odpowiedzi. Po okresie obserwacji wynoszącym 17,8 miesięcy łącznie stwierdzono odpowiedź u 7 spośród 40 chorych na MTM poddanych ocenie skuteczności, w tym u 4 z 10 (40%) chorych na nieodróżnicowane mięsaki pleomorficzne (UPS, *undifferentiated pleomorphic sarcoma*), 2 spośród 10 chorych na LPS (20%) i 1 z 10 chorych na SS (1%). U żadnego chorego na LMS nie stwierdzono odpowiedzi. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3. w grupie chorych na MTM w tym badaniu należały niedokrwistość (u 7% chorych), zmniejszenie liczby limfocytów (7%) oraz wydłużenie czasu aktywowanej tromboplastyny (aPTT, 7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10% chorych na MTM [69].

U chorych na LMS prowadzono również badanie z zastosowaniem niwolumabu. Było to badanie 2. fazy, w którym u żadnego spośród 12 włączonych chorych na LMS macicy nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, w związku z czym badanie zostało przedwcześnie zakończone [70].

Podobnie jak w innych nowotworach, podjęto również próbę zbadania skuteczności skojarzenia dwóch leków, anty-PD1 i anty-CTLA4 w leczeniu MTM. W badaniu *Sarcoma Alliance Study A091401* porównywano skuteczność niwolumabu wobec skuteczności niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, przy czym chorzy otrzymujący terapię jednolekową w przypadku progresji mogli dalej otrzymywać immunoterapię dwulekową [71]. Do badania włączono 85 pacjentów. ORR w grupie leczonej niwolumabem wyniósł 5%, a w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem 16%. Mediany PFS wyniosły w grupie leczonej niwolumabem 1,7 miesiąca i w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem 4,1 miesiąca, zaś mediany OS odpowiednio 10,7 miesiąca i 14,3 miesiąca. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w stopniu co najmniej 3. były w grupie leczonej niwolumabem niedokrwistość (10%), zmniejszona liczba limfocytów (7%), zwiększona aktywność lipazy (5%), ból, płyn w jamie opłucnej, niewydolność oddechowa, wtórny nowotwór łagodny, zwężenie dróg moczowych oraz w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem niedokrwistość (19%), hipotonia (10%), ból i infekcje dróg moczowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane

stwierdzono u 19% chorych leczonych niwolumabem i u 26% chorych otrzymujących niwolumab i ipilimumab. W związku z uzyskaniem założonej przed rozpoczęciem badania skuteczności terapii kombinowanej, zaplanowano dalsze badania z ipilimumabem i niwolumabem w tej grupie chorych [71]. Pozytywne doniesienia o skuteczności immunoterapii w zaawansowanych MTM dotyczą głównie rzadkich podtypów, jak ASPS [72].

NY-ESO-1 jest antygenem nowotworowym (TAA, *tumor associated antigen*), który w fizjologicznie występuje na komórkach germinalnych w jądrach i jajnikach płodu. Jego ekspresję można stwierdzić w mięsakach maziówkowych i myksoidnych okrągłokomórkowych tłuszczakomięsakach- odpowiednio w 50–80% i 70% [73]. W badaniach nad użyciem NY-ESO-1 jako celu terapeutycznego u chorych na mięsaki NY-ESO-1 pozytywne używa się obecnie dwóch metod: wirusowy wektor z peptydem NY-ESO-1 [74, 75], mający pobudzić układ immunologiczny oraz terapia adopcyjna komórkami T rozpoznającymi NY-ESO-1 [76, 77]. Wstępne wyniki aktywności powyższych metod w badaniach 1. faz okazały się zachęcające. Użycie terapii adopcyjnej jest ograniczone przez koszty oraz konieczność stosowania chemioterapii wysokodawkowej przed podaniem komórek T.

Badania kliniczne w leczeniu zaawansowanych MTM

Na podstawie danych opublikowanych w rejestrze badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) prowadzonych jest ponad 300 badań klinicznych w MTM o różnym stopniu zaawansowania. Znaczna część tych badań (ponad 100) dotyczy chorych na MTM w stadium zaawansowanym i/lub z przerzutami. Poświęcone są one ustaleniu dawki, ocenie bezpieczeństwa oraz skuteczności nowych leków w tym ukierunkowanych na nowe cele molekularne, a także leków uprzednio badanych w badaniach wczesnych faz, z uwzględnieniem skojarzeń leków ukierunkowanych na różne mechanizmy działania i szlaki molekularne, w tym także z radioterapią. Poniżej przedstawiono przykłady niektórych z nich:

- badanie 1. fazy RADIOSARP z zastosowaniem olaparybu w skojarzeniu z radioterapią u chorych na zaawansowane miejscowo/nieresekcyjne MTM (NCT02787642);
- badanie 1. fazy z zastosowaniem modulatora MDR o nazwie CBT-1R w skojarzeniu z doksorubicyną u chorych na MTM miejscowo zaawansowane nieresekcyjne lub z przerzutami po wcześniejszym leczeniu doksorubicyną w dawce do 150 mg/m² (NCT03002805);
- badanie EORTC 2. fazy o akronimie ANITA porównujące zastosowanie nintedanibu wobec ifosfamid u chorych na zaawansowane MTM (NCT02808247);

- badanie 2. fazy z zastosowaniem epakadostatu (inhibitor IDO) w skojarzeniu z pembrolizumabem u chorych na nieresekcyjne MTM zaawansowane miejscowo lub z przerzutami (NCT03414229);
- badanie fazy 1b./2. z zastosowaniem worinostatu w skojarzeniu z gemcytabiną z docetaksem u chorych na nieresekcyjne miejscowo zaawansowane MTM lub MTM z przerzutami (NCT01879085);
- badanie 2. fazy z zastosowaniem palbocyklibu u chorych na zaawansowane MTM z nadekspresją CDK4 (NCT03242382);
- badanie 2. fazy poświęcone ocenie leczenia apatynibem chorych na zaawansowane MTM (NCT03104335);
- badanie fazy 1./2. o akronimie SAINT poświęcone ocenie leczenia 1. linii trabektedyną w skojarzeniu z immunoterapią niwolumabem z ipilimumabem chorych na zaawansowane MTM (NCT03138161);
- badanie fazy 1./2. o akronimie LEADER z zastosowaniem erybuliny z lenwatinibem u chorych na zaawansowane MTM (NCT03526679);
- badanie fazy 2. z zastosowaniem durwalumabu i tremelimumabu u chorych na różne podtypy MTM (NCT 02815995);
- badanie fazy 1./2. (*ImmunoSarc*) z zastosowaniem sunitynibu i niwolumabu u chorych na mięsaki tkanek miękkich i kości (NCT03277924);
- badanie 2. fazy z zastosowaniem rybocyklibu i ewerolimusu u chorych na LMS i odróżnicowane LPS (NCT03114527);
- badanie fazy 1. poświęcone ocenie terapii skojarzonej olaratumabem i pembrolizumabem u chorych na MTM w stadium zaawansowanym lub z przerzutami (NCT03126591);
- badanie 3. fazy poświęcone ocenie skuteczności anlotynibu u chorych na ASPS, LMS i SS w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (APROMISS, NCT03016819).

Podsumowanie

Chorzy na zaawansowane MTM stanowią grupę chorych o złym rokowaniu. Leczenie systemowe MTM jest zasadniczym elementem terapii zwłaszcza w chorobie zaawansowanej. Liczba opcji leczenia systemowego w tym rozpoznaniu nadal pozostaje ograniczona. Przez wiele lat postęp w tej dziedzinie był niewielki, a podstawowymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu były i nadal pozostają antracykliny i środki alkilujące. Prowadzone w ostatnich latach pozwoliły na dopuszczenie do obrotu nowych leków w tym wskazaniu. Jednym z nich jest trabektedyna — lek o udowodnionej skuteczności, szczególnie wśród chorych z rozpoznaniem tak zwanych L-mięsaków. Kolejno zostały zbadane i dopuszczone do stosowania inne leki w MTM, na przykład pazopanib

w leczeniu innych niż GIST MTM, sunitynib w leczeniu ASPS, olaratumab w skojarzeniu z doxorubicyną w leczeniu MTM. Opublikowane zostały również pierwsze doniesienia o skuteczności immunoterapii w leczeniu tych rzadkich chorób. Prowadzonych jest aktualnie wiele badań klinicznych poświęconych ocenie skuteczności leków ukierunkowanych na nowe cele molekularne oraz immunoterapii, w tym w skojarzeniu z radioterapią lub lekami cytotoksycznymi.

Piśmiennictwo

- Rutkowski P. Mięśaki tkanek miękkich. Biblioteka Chirurga Onkologa. 2015; 3.
- Kohler N, Lipton A. Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp Cell Res.* 1974; 87(2): 297–301, indexed in Pubmed: 4370268.
- Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 388(10043): 488–497, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6, indexed in Pubmed: 27291997.
- Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(12): 4220–4227, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2740, indexed in Pubmed: 19509175.
- Slejfer 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(19): 3126–3132, doi: 10.1200/JCO.2008.21.3223, indexed in Pubmed: 19451427.
- van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379(9829): 1879–1886, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5, indexed in Pubmed: 22595799.
- Kollár A, Jones RL, Stacchiotti S, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol.* 2017; 56(1): 88–92, doi: 10.1080/0284186X.2016.1234068, indexed in Pubmed: 27838944.
- 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): 1682–1690, doi: 10.1093/annonc/mdq644, indexed in Pubmed: 21242589.
- Jagodzińska-Mucha P, Świtaj T, Kozak K, et al. Long-term results of therapy with sunitinib in metastatic alveolar soft part sarcoma. *Tumori.* 2017; 103(3): 231–235, doi: 10.5301/tj.5000617, indexed in Pubmed: 28291905.
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01391962?cond=NC-T01391962&rank=1>.
- Larsen AK, Galmarini CM, D'Incalci M, et al. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. *Mol Cancer Ther.* 2010; 9(8): 2157–2163, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0263, indexed in Pubmed: 20647340.
- Yovine A, Riofrio M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2004; 22(5): 890–899, doi: 10.1200/JCO.2004.05.210, indexed in Pubmed: 14990645.
- Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(8): 1480–1490, doi: 10.1200/JCO.2004.02.098, indexed in Pubmed: 15084621.
- Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(3): 576–584, doi: 10.1200/JCO.2005.01.180, indexed in Pubmed: 15659504.
- Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24): 5484–5492, doi: 10.1200/JCO.2005.05.028, indexed in Pubmed: 16110008.
- 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(25): 4188–4196, doi: 10.1200/JCO.2008.21.0088, indexed in Pubmed: 19652065.
- Le Cesne A, Blay JY, Domont J, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): 312–319, doi: 10.1016/S1470-2045(15)70031-8, indexed in Pubmed: 25680558.
- Barone A, Chi DC, Theoret MR, et al. FDA Approval Summary: Trabectedin for Unresectable or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following an Anthracycline-Containing Regimen. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(24): 7448–7453, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0898, indexed in Pubmed: 28774898.
- Cesne A, Blay JY, Cupissol D, et al. Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin (T) vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS): A French Sarcoma Group (FSG) trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(15_suppl): 11508–11508, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11508.
- Kosela-Paterczyk H, Kozak K, Klimczak A, et al. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabektedy w leczeniu pacjentów, u których rozpoznano zaawansowane tłuszczakomięśniaki i mięśniakomięśniaki gładkokomórkowe (L-mięśaki). *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2016; 65(6): 451–457, doi: 10.5603/njo.2015.0090.
- Dybdal-Hargreaves NF, Risinger AL, Mooberry SL. Eribulin mesylate: mechanism of action of a unique microtubule-targeting agent. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(11): 2445–2452, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3252, indexed in Pubmed: 25838395.
- Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10028): 1629–1637, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01283-0, indexed in Pubmed: 26874885.
- Kummar S, Allen D, Monks A, et al. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(18): 2296–2302, doi: 10.1200/JCO.2012.47.4288, indexed in Pubmed: 23630200.
- Gounder M, Schöffski P, Villalobos V, et al. A phase 2, multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults: (epithelioid sarcoma cohort). *Annals of Oncology.* 2018; 29(suppl_8): viii576–viii595. 10.1093/annonc/mdy299.
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601950?cond=NC-T02601950&rank=1>.
- Chi Y, Sun Y, Cai J, et al. Phase II study of anlotinib for treatment of advanced soft tissues sarcomas. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34(15_suppl): 11005–11005, doi: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.11005.
- Chi Y, Yao Y, Wang S, et al. Anlotinib for metastasis soft tissue sarcoma: A randomized, double-blind, placebo-controlled and multi-centered clinical trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(15_suppl): 11503–11503, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11503.
- Crago AM, Dickson MA, Jung J, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(16): 2024–2028, doi: 10.1200/JCO.2012.46.5476, indexed in Pubmed: 23569312.
- Nakayama R, Zhang YX, Czaplinski JT, et al. Preclinical activity of selinexor, an inhibitor of XPO1, in sarcoma. *Oncotarget.* 2016; 7(13): 16581–16592, doi: 10.18632/oncotarget.7667, indexed in Pubmed: 26918731.
- Gounder MM, Zer A, Tap WD, et al. Phase IB Study of Selinexor, a First-in-Class Inhibitor of Nuclear Export, in Patients With Advanced Refractory Bone or Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34(26): 3166–3174, doi: 10.1200/JCO.2016.67.6346, indexed in Pubmed: 27458288.
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02606461?cond=NC-T02606461&rank=1>.
- Liu D, Offin M, Harnicar S, et al. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 1247–1252, doi: 10.2147/TCRM.S147381, indexed in Pubmed: 30050303.
- Kummar S, Lassen U. TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. *Targeted Oncology.* 2018; 13(5): 545–556, doi: 10.1007/s11523-018-0590-1.
- Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. LBA17Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) Tumors:

- Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Annals of Oncology*. 2018; 29(suppl_8), doi: [10.1093/annonc/mdy424.017](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.017).
35. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018; 378(8): 731–739, doi: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448), indexed in Pubmed: [29466156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156/).
 36. Mossé YP, Voss SD, Lim MS, et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(28): 3215–3221, doi: [10.1200/JCO.2017.73.4830](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4830), indexed in Pubmed: [28787259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28787259/).
 37. Schöffski P, Suflarsky J, Gelderblom H, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(6): 431–441, doi: [10.1016/S2213-2600\(18\)30116-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30116-4), indexed in Pubmed: [29669701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669701/).
 38. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol*. 2012; 23(12): 3171–3179, doi: [10.1093/annonc/mds143](https://doi.org/10.1093/annonc/mds143), indexed in Pubmed: [22711763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711763/).
 39. Martin RC, Osborne DL, Edwards MJ, et al. Giant cell tumor of tendon sheath, tenosynovial giant cell tumor, and pigmented villonodular synovitis: defining the presentation, surgical therapy and recurrence. *Oncology Reports*. 2000, doi: [10.3892/or.7.2.413](https://doi.org/10.3892/or.7.2.413).
 40. Ravi V, Wang WL, Lewis VO. Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23(4): 361–366, doi: [10.1097/CCO.0b013e328347e1e3](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328347e1e3), indexed in Pubmed: [21577109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21577109/).
 41. Cupp JS, Miller MA, Montgomery KD, et al. Translocation and expression of CSF1 in pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, rheumatoid arthritis and other reactive synovitides. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(6): 970–976, doi: [10.1097/PAS.0b013e31802b86f8](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31802b86f8), indexed in Pubmed: [17527089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17527089/).
 42. Tap W, Gelderblom H, Stacchiotti S, et al. Final results of ENLIVEN: A global, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study of pexidartinib in advanced tenosynovial giant cell tumor (TGCT). *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(15_suppl): 11502–11502, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11502](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11502).
 43. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej J, Morgan JA, 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(5): 835–840, doi: [10.1200/JCO.2009.25.2981](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2981), indexed in Pubmed: [20048174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048174/).
 44. Klimczak A, Pękuł M, Wiater K, et al. PEComa — grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. *Nowotwory*. 2011; 61(1): 52–56.
 45. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358(2): 140–151, doi: [10.1056/NEJMoa063564](https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564), indexed in Pubmed: [18184959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184959/).
 46. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(12): 4082–4090, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-10-3322](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3322), indexed in Pubmed: [21447727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21447727/).
 47. Gounder M, Mahoney M, Tine BV, et al. Phase III, randomized, double blind, placebo-controlled trial of sorafenib in desmoid tumors (Alliance A091105). *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(15_suppl): 11500, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11500](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11500).
 48. Szucs Z, Messiou C, Wong HH, et al. Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis. *Anticancer Drugs*. 2017; 28(4): 421–426, doi: [10.1097/CAD.0000000000000474](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000474), indexed in Pubmed: [28099210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099210/).
 49. Bulut G, Ozluk A, Erdogan AP, et al. Pazopanib: a novel treatment option for aggressive fibromatosis. *Clin Sarcoma Res*. 2016; 6: 22, doi: [10.1186/s13569-016-0061-3](https://doi.org/10.1186/s13569-016-0061-3), indexed in Pubmed: [27957320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27957320/).
 50. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al. Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC). Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(19): 4884–4891, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-10-1177](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1177), indexed in Pubmed: [20724445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724445/).
 51. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2011; 22(2): 452–457, doi: [10.1093/annonc/mdq341](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq341), indexed in Pubmed: [20622000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20622000/).
 52. Kasper B, Gruenewald V, Reichardt P, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer*. 2017; 76: 60–67, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.001), indexed in Pubmed: [28282612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282612/).
 53. Constantinidou A, van der Graaf WTA. The fate of new fosfamides in phase III studies in advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2017; 84: 257–261, doi: [10.1016/j.ejca.2017.07.043](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.043), indexed in Pubmed: [28841543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28841543/).
 54. Tap WD, Papai Z, Van Tine BA, et al. Doxorubicin plus evofosfamide versus doxorubicin alone in locally advanced, unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma (TH CR-406/SARC021): an international, multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1089–1103, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30381-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30381-9), indexed in Pubmed: [28651927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651927/).
 55. Gong J, Yan J, Forscher C, et al. Aldoxorubicin: a tumor-targeted doxorubicin conjugate for relapsed or refractory soft tissue sarcomas. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 777–786, doi: [10.2147/DDDT.S140638](https://doi.org/10.2147/DDDT.S140638), indexed in Pubmed: [29670334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670334/).
 56. Mita MM, Natale RB, Wolin EM, et al. Pharmacokinetic study of aldoxorubicin in patients with solid tumors. *Invest New Drugs*. 2015; 33(2): 341–348, doi: [10.1007/s10637-014-0183-5](https://doi.org/10.1007/s10637-014-0183-5), indexed in Pubmed: [25388939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25388939/).
 57. Chawla SP, Papai Z, Mukhametshina G, et al. First-Line Aldoxorubicin vs Doxorubicin in Metastatic or Locally Advanced Unresectable Soft-Tissue Sarcoma: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015; 1(9): 1272–1280, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.3101](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3101), indexed in Pubmed: [26378637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378637/).
 58. Chawla S, Ganjoo K, Schuetze S, et al. Phase III study of aldoxorubicin vs investigators' choice as treatment for relapsed/refractory soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15_suppl): 11000, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.11000](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.11000).
 59. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02235701?cond=NC-T02235701&rank=1>.
 60. Salvatorelli E, Menna P, Gonzalez Paz O, et al. Pharmacokinetic characterization of amrubicin cardiac safety in an ex vivo human myocardial strip model. II. Amrubicin shows metabolic advantages over doxorubicin and epirubicin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 341(2): 474–483, doi: [10.1124/jpet.111.190264](https://doi.org/10.1124/jpet.111.190264), indexed in Pubmed: [22338034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22338034/).
 61. Gupta S, Gouw L, Wright J, et al. Phase II study of amrubicin (SM-5887), a synthetic 9-aminoanthracycline, as first line treatment in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma: durable response in myxoid liposarcoma with TLS-CHOP translocation. *Invest New Drugs*. 2016; 34(2): 243–252, doi: [10.1007/s10637-016-0333-z](https://doi.org/10.1007/s10637-016-0333-z), indexed in Pubmed: [26897615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897615/).
 62. Noguchi T, Ichii S, Morisada S, et al. Tumor-selective distribution of an active metabolite of the 9-aminoanthracycline amrubicin. *Jpn J Cancer Res*. 1998; 89: 1061–1066.
 63. Geroni C, Marchini S, Cozzi P, et al. Brostallicin, a novel anticancer agent whose activity is enhanced upon binding to glutathione. *Cancer Res*. 2002; 62(8): 2332–2336, indexed in Pubmed: [11956092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956092/).
 64. Gelderblom H, Blay JY, Seddon BM, et al. Brostallicin versus doxorubicin as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group randomised phase II and pharmacogenetic study. *Eur J Cancer*. 2014; 50(2): 388–396, doi: [10.1016/j.ejca.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.002), indexed in Pubmed: [24215845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24215845/).
 65. Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, et al. PICASSO III: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Doxorubicin With or Without Palifosfamide in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34(32): 3898–3905, doi: [10.1200/JCO.2016.67.6684](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6684), indexed in Pubmed: [27621408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621408/).
 66. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(10): 1397–1410, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30622-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30622-8), indexed in Pubmed: [28882536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882536/).
 67. Kim JR, Moon YJ, Kwon KS, et al. Tumor infiltrating PD1-positive lymphocytes and the expression of PD-L1 predict poor prognosis of soft tissue sarcomas. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82870, doi: [10.1371/journal.pone.0082870](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082870), indexed in Pubmed: [24349382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349382/).
 68. Kim C, Kim EK, Jung H, et al. Prognostic implications of PD-L1 expression in patients with soft tissue sarcoma. *BMC Cancer*. 2016; 16: 434, doi: [10.1186/s12885-016-2451-6](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2451-6), indexed in Pubmed: [27393385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393385/).
 69. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;

- 18(11): 1493–1501, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30624-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30624-1), indexed in Pubmed: [28988646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988646/).
70. Ben-Ami E, Barysaukas CM, Solomon S, et al. Immunotherapy with single agent nivolumab for advanced leiomyosarcoma of the uterus: Results of a phase 2 study. *Cancer*. 2017; 123(17): 3285–3290, doi: [10.1002/cncr.30738](https://doi.org/10.1002/cncr.30738), indexed in Pubmed: [28440953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440953/).
71. D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol*. 2018; 19(3): 416–426, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30006-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30006-8), indexed in Pubmed: [29370992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370992/).
72. Conley AP, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Positive Tumor Response to Combined Checkpoint Inhibitors in a Patient With Refractory Alveolar Soft Part Sarcoma: A Case Report. *J Glob Oncol*. 2018(4): 1–6, doi: [10.1200/JGO.2017.009993](https://doi.org/10.1200/JGO.2017.009993), indexed in Pubmed: [30241159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241159/).
73. Yen CC, Chen TWW. Next frontiers in systemic therapy for soft tissue sarcoma. *Chin Clin Oncol*. 2018; 7(4): 43, doi: [10.21037/cco.2018.08.04](https://doi.org/10.21037/cco.2018.08.04), indexed in Pubmed: [30173533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173533/).
74. Pollack SM, Lu H, Gnjatic S, et al. First-in-Human Treatment With a Dendritic Cell-targeting Lentiviral Vector-expressing NY-ESO-1, LV305, Induces Deep, Durable Response in Refractory Metastatic Synovial Sarcoma Patient. *J Immunother*. 2017; 40(8): 302–306, doi: [10.1097/CJI.0000000000000183](https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000183), indexed in Pubmed: [28891906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891906/).
75. Somaiah N, Chawla S, Block M, et al. Immune response, safety, and survival impact from CMB305 in NY-ESO-1+ recurrent soft tissue sarcomas (STS). *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15_suppl): 11006–11006, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.11006](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.11006).
76. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011; 29(7): 917–924, doi: [10.1200/JCO.2010.32.2537](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2537), indexed in Pubmed: [21282551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282551/).
77. Robbins PF, Kassim SH, Tran TLN, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(5): 1019–1027, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2708](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2708), indexed in Pubmed: [25538264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538264/).