

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRI SARKOMIH MEHKIH TKIV

Mojca Unk

Povzetek

Dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo (pred- ali pooperativno) še vedno nima jasnih dokazov o učinkovitosti. Ponudimo jo bolnikom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, v dobri splošni kondiciji, s kemosenzitivnim podtipom mehko tkivnega sarkoma. Izhod zdravljenja bolnikov z napredovalo boleznijo je še vedno slab. Osnova sistemskega zdravljenja so antraciklini. Glede na to, da so to redke bolezni, naj celotna obravnava poteka v terciarnem centru. Zaželeno je, da bolnike zdravimo v sklopu klinične raziskave.

UVOD

Letos so bile objavljene posodobljene klinične smernice za obravnavo bolnikov z mehko tkivnimi sarkomi ESMO-EURACAN, pri pripravi katerih so sodelovali tudi člani mezenhimskega tima Onkološkega inštituta v Ljubljani. Onkološki inštitut, kot edina terciarna ustanova v Sloveniji za obravnavo bolnikov z mehko tkivnimi sarkomi, smernice v celoti upošteva (1). V prispevku so predstavljene smernice dopolnilnega sistemskega zdravljenja in sistemskega zdravljenja metastatske bolezni.

DOPOLNILNA KEMOTERAPIJA

Prepričljivih dokazov o dobiti dopolnilne kemoterapije ni. Rezultati doslej objavljenih raziskav so si nasprotujoči: rezultati velikih raziskav so negativni, medtem ko rezultati manjših raziskav kažejo, da dopolnilna kemoterapija izboljša ali vsaj podaljša čas do lokalne in oddaljene ponovitve bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (2, 3).

Metaanaliza objavljenih raziskav z dopolnilno kemoterapijo je pokazala statistično pomembno, vendar numerično majhno dobit tako v preživetju brez ponovitve bolezni, kot v celokupnem preživetju (4). V metaanalizi posameznih bolnikov, vključenih v metanalizo, pa dobiti v celokupnem preživetju niso dokazali (5). Ker so si rezultati objavljenih metaanaliz nasprotujoči, dopolnilna kemoterapija ni standardno zdravljenje pri odraslih bolnikih z mehko tkivnim sarkomom. Je možnost za bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (visoko maligni histološki podtip tumorja, globoko ležeč tumor, večji od 5 cm).

Predoperativna kemoterapija je namenjena lokalnemu zmanjšanju bolezni in s tem izboljšanju uspeha operacije, pa tudi izboljšanju sistemskega nadzora bolezni. Klinična raziskava ni pokazala razlike med tremi (predoperativnimi) in petimi (tremi predoperativnimi - in dvema pooperativnima) krogi kemoterapije pri bolnikih z visokim tveganjem (6). Raziskava, ki je primerjala predoperativno kemoterapijo v sestavi ifosfamid epirubicin s kemoterapijo, prilagojeno na histološki podtip, je bila predčasno zaključena, saj so tri vmesne analize pokazale statistično pomemben dobit v preživetju brez ponovitve bolezni in celokupnem preživetju v korist predoperativne kemoterapije epirubicin ifosfamid. Trenutno poteka še ena raziskava, ki primerja kombinacijo epirubicina in ifosfamida v primerjavi s kemoterapijo, prilagojeno histološkemu podtipu. Dokler ne bo rezultatov, pa velja, da so vsaj trije krogi predoperativne kemoterapije z antraciklini in ifosfamidom možnost za bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Nujno je

skrbno spremljanje dinamike tumorja z radiološkimi preiskavami, da se izključi morebitno napredovanje bolezni med predoperativnim zdravljenjem.

Dopolnilna kemoterapija ne sme nadomestiti onkološko neustrezne operacije. Uporaba kemoterapije prav tako ni primerna pri histoloških podtipih, ki so kemorezistentni.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZŠIRJENE BOLEZNI

Sistemsko zdravljenje 1. reda

Standardno sistemske zdravljenje 1. reda vsebuje antracikline. Ni dokazov, da je kemoterapija z več citostatiki (polikemoterapija) glede celokupnega preživetja bolj učinkovita od monokemoterapije z doksorubicinom (antraciklin). Vendar polikemoterapija nudi večji odgovor na zdravljenje v primerjavi zgolj z doksorubicinom, še posebno pri histoloških podtipih, ki so kemosenzitivni (7, 8). Polikemoterapija s polnim odmerkom antraciklinov pride v poštev, ko se oceni, da bo zmanjšanje tumorja prineslo dodatno dobrobit bolniku, ki je v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.

Klinična raziskava druge faze je preučevala kombinacijo doksorubicina z olaratumabom (protitelo, ki je usmerjeno proti receptorju za PDGF alfa). Pokazala je statistično pomembno daljše celokupno preživetje s kombinacijo v primerjavi zgolj z doksorubicinom, brez statistično pomembne dobrobiti v času do napredovanja bolezni ali v odgovoru na zdravljenje (9). Rezultatov klinične raziskave tretje faze še ni. Mehanizem dodane vrednosti olaratumaba ni jasen. Prav tako ni jasno, ali je kombinacija olaratumab doksorubicin boljša kot kombinacija doksorubicina in ifosfamida (v kliničnih raziskavah druge in tretje faze so primerjali doksorubicin v monoterapiji).

Klinična raziskava tretje faze je primerjala doksorubicin s kombinacijo docetaksel gemcitabin v prvem redu zdravljenja vseh podtipov mehkotkivnih sarkomov. Kombinacija ni pokazala nobene prednosti pred doksorubicinom, ne v času do napredovanja bolezni, ne v odgovoru na zdravljenje. Posledično se praviloma ne uporablja v 1. redu zdravljenja (10).

Angiosarkom je zelo občutljiv na taksane, kar nudi možnost zdravljenja pri tem histološkem podtipu (11). V poštev pride tudi gemcitabin, če le, v kombinaciji z docetakselom (12).

Doksorubicin v kombinaciji z dakarbazinom je dobra možnost v 1. redu zdravljenja leiomiosarkoma in solitarnega fibroznega tumorja (13).

Imatinib je standardno zdravljenje bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim dermatofibrosarkomom protuberans (13). Imatinib in nilotinib sta aktivna tudi pri tenosinovialnem gigantocelularnem tumorju (oziroma pigmentiranem vilonodularnem sinovitisu oziroma difuznem tipu gigantocelularnega tumorja) (14, 15).

Sistemske zdravljenje 2. reda

Sistemske zdravljenje 2. reda prihaja v poštev pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala po 1. redu zdravljenja in so v dobri splošni kondiciji. Bolnike v slabem splošnem stanju zmogljivosti zdravimo simptomatsko. Čim več bolnikov je treba zdraviti v sklopu klinične raziskave.

V 2. redu zdravljenja napredovale bolezni veljajo naslednja priporočila:

- možnost je ifosfamid, tudi pri bolnikih, ki so že prejeli ifosfamid v sklopu sistemskega zdravljenja 1. reda in v času zdravljenja ni bilo napredovanja bolezni. Viskodozni ifosfamid (približno 14 g/m²) ponudimo bolnikom, ki so že prejeli standardni ifosfamid (9 g/m²) (16, 17);

- trabektedin je dokazano učinkovit pri leiomiosarkomu, liposarkomu in miksoidnem liposarkomu (18–20). Klinična dobrobit trabektidina je dokazana tudi pri drugih histoloških podtipih;
 - dobrobit treh mesecev časa do napredovanja bolezni je bila dokazana pri zdravljenju s pazopanibom pri napredovalih, že zdravljenih mehko tkivnih sarkomih (razen pri liposarkomu) (21);
 - klinična raziskava tretje faze je pokazala, da je eribulin boljši kot dakarbazin pri bolnikih z liposarkomom in leiomiosarkomom. Razlika v preživetju je bila 2 meseca, v podanalizi za liposarkom pa 7 mesecev (22);
 - kombinacija gemcitabin docetaksel je učinkovitejša v 2. redu zdravljenja, kot samo gemcitabin, še posebno pri leiomiosarkomu in nediferenciranemu pleomorfnem sarkomu, kar pa ni bilo potrjeno v raziskavi, ki je preučevala le leiomiosarkome (23). Gemcitabin v monoterapiji je učinkovit pri leiomiosarkomu in angiosarkomu. Kombinacija gemcitabina in dakarbazina izboljša celokupno preživetje in čas do napredovanja v primerjavi zgolj z dakarbazinom (24). Sam dakarbazin sicer kaže učinkovitost v 2. redu, predvsem pri leiomiosarkomu in solitarnem fibroznem tumorju;
 - regorafenib je izboljšal čas do napredovanja bolezni v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so že prejeli doksorubicin (klinična raziskava druge faze). Dobrobit pri liposarkomu ni bila opažena (25, 26).
- Pri sarkomih mehkih tkiv prihaja v poštev tudi tarčna terapija. Glede na to, da so to redke bolezni, kliničnih raziskav tretje faze ni. Na voljo imamo rezultate predkliničnih raziskav, kliničnih primerov in retrospektivnih raziskav:

- mTOR zaviralci naj bi bili učinkoviti pri malignih perivaskularnih epiteloidnoceličnih tumorjih (maligni PEComi), kjer je mehanizem delovanja verjetno posledica izgube kompleksa tuberozne skleroze 1/2 (TSC1/2) (27, 28);
- sirolimus kaže aktivnost pri epiteloidnem hemangioendoteliomu (29);
- krizotinib je aktiven pri inflamatornem miofibroblastnem tumorju s prisotno ALK translokacijo (30);
- sunitinib in cediranib sta aktivna pri alveolarnem soft part sarkomu, kjer pa molekularna tarča delovanja ni znana (31, 32);
- sunitinib je aktiven pri solitarnem fibroznem tumorju, kjer molekularna tarča ni znana (33).

Literatura:

1. Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018 May 28. doi: 10.1093/annonc/mdy096. [Epub ahead of print]
2. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1238–47.
3. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(10): 1045–54.
4. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozar R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008; 113(3): 573–581.
5. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet.* 1997; 350: 1647–54.
6. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin J, Lopez-Pousna A, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(8): 850–6.
7. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1276–85.

8. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 415–23.
9. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, 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: 488–97.
10. Seddon BM, Whelan J, Strauss SJ, Leahy MG, Woll PJ, Cowie F, et al. GeDDiS: a prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): Abstr 10500.
11. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5269–74.
12. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, Vincenzi B, Arena MG, Bochicchio AM, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol.* 2012; 23: 501–8.
13. Rutkowski P, Klimczak A, Ługowska I, Jagielska B, Wagrodzki M, Debiec-Rychter M, et al. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate - the impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43: 1134–41.
14. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki RG, Kroep JR, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer.* 2012; 118: 1649–55.
15. Gelderblom H, Cropet C, Chevreau C, Boyle R, Tattersall M, Stacchiotti S, et al. Nilotinib in locally advanced pigmented villonodular synovitis: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 639–48.
16. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1600–8.
17. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A, Fisher C, Khabra K, Messiou C, et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional Ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2013; 2013: 868973.
18. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4188–96.
19. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(8): 786–93.
20. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2007; 8(7): 595–602.
21. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379: 1879–86.
22. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, 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: 1629–37.
23. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2755–63.
24. García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2528–33.
25. Berry V, Basson L, Bogart E, Mir O, Blay JY, Italiano A, et al. REGOSARC: regorafenib versus placebo in doxorubicin-refractory soft-tissue sarcoma. A quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity analysis. *Cancer.* 2017; 123: 2294–302.

26. Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay JY, Bertucci F, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1732–42.
27. Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M, Fisher C, Tunariu N, Mitchell S, et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res.* 2014; 34: 3663–68.
28. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, Qin W, Fletcher CD, Vena N, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 835–40.
29. Stacchiotti S, Provenzano S, Dagrada G, Negri T, Brich S, Basso U, et al. Sirolimus in advanced epithelioid hemangioendothelioma: a retrospective case-series analysis from the Italian Rare Cancer Network database. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 2735–44.
30. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR, Jhanwar SC, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1727–33.
31. Kummar S, Allen D, Monks A, Polley EC, Hose CD, Ivy SP, et al. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2296–302.
32. Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A, Brich S, Rota SA, Orsenigo M, et al. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 1096–104.
33. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, Palassini E, Marrari A, de Troia B, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol.* 2012; 23: 3171–79.