

Leczenie systemowe

Chemioterapia uzupełniająca

Maciej Krzakowski

Wstęp

Większość mięsaków tkanek miękkich ma pochodzenie mezenchymalne. Jednocześnie mięsaki tkanek miękkich stanowią bardzo zróżnicowaną grupę nowotworów pod względem liczby typów histologicznych (około 50) i stopni złośliwości, pierwotnego umiejscowienia narządowego, przebiegu klinicznego przy niewielkiej liczbie czynników o potwierdzonym znaczeniu prognostycznym oraz wrażliwości na działanie leków cytotoksycznych (zróżnicowana, aczkolwiek ogólnie niezbyt wysoka). U większości chorych mięsaki tkanek miękkich są rozpoznawane w stadium choroby miejscowej, co uzasadnia zasadniczą rolę leczenia chirurgicznego. Z drugiej strony, u przynajmniej 50% chorych w dalszym przebiegu choroby występują przerzuty do odległych narządów, które stanowią główne zagrożenie życia.

Wszystkie wymienione czynniki wpływają na zainteresowanie próbami określenia miejsca uzupełniającej chemioterapii w ramach skojarzonego leczenia mięsaków tkanek miękkich, ale jednocześnie utrudniają interpretację wyników badań klinicznych. Dodatkowym utrudnieniem w określeniu miejsca uzupełniającej chemioterapii mięsaków tkanek miękkich jest stosunkowo niewielka zachorowalność (poniżej 1% wszystkich nowotworów złośliwych) i ograniczone możliwości realizacji badań z udziałem odpowiedniej liczby chorych.

Wartość uzupełniającej chemioterapii zależy od chemiowrażliwości, którą z kolei wyznacza aktywność poszczególnych leków w monoterapii. Ogólnie, mięsaki tkanek miękkich należą do nowotworów o przeciętnej chemiowrażliwości. Pod względem wskaźników odpowiedzi najbardziej wartościowym lekiem w praktyce klinicznej jest doksorubicyna, co uzasadnia najwyższy wskaźnik (20-35%) obiektywnych odpowiedzi zaobserwowany w badaniach II fazy. Przeciwnowotworowa skuteczność doksorubicyny zależy od dawki, przy czym optymalną dawką jest 75 mg/m². Grupa klinicznie wartościowych leków obejmuje również ifosfamid (15-45% odpowiedzi) i dakarbazynę (15-20% odpowiedzi). Inne leki wykazują niższą aktywność i mają ograniczone zastosowanie. Stosowanie schematów chemioterapii wielolekowej pozwala uzyskać nieco wyższe wskaźniki odpowiedzi w porównaniu do monoterapii, co jednak jedynie w nieznacznym stopniu przekłada się na wydłużenie przeżycia chorych [1].

Dodatkowo, chemiowrażliwość histologicznych typów mięsaków tkanek miękkich wykazuje różnice od stosunkowo wysokiej (mięsak prążkowanokomórkowy i mięsak maziówkowy) do bardzo niskiej (mięsak gładkokomórkowy, mięsak naczyń krwionośnych, włókniakomięsak), która w praktyce jest równoznaczna oporności [1].

Współcześnie zasób dostępnych leków w mięsakiach tkanek miękkich uległ poszerzeniu o m.in. taksany, gemcytabinę czy trabektedynę, a także tzw. leki ukierunkowane molekularnie (imatynib, sunitynib). Część z tych leków wykazuje specyficzne działanie w poszczególnych typach histologicznych mięsaków, jednakże dane odnośnie leczenia uzupełniającego dla tych leków są bardzo ograniczone, a niektóre (np. imatynib czy trabektedyna) są przedmiotem badań klinicznych.

Rozdział przedstawia wyniki dotychczasowych badań nad uzupełniająca chemioterapią, w których stosowano doksorubicynę samodzielnie lub w ramach schematów wielolekowych bez lub z udziałem ifosfamidu.

Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna z zastosowaniem doksorubicyny

Dotychczas przeprowadzono kilkanaście badań, w których chorzy z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich na zasadzie losowego doboru otrzymywali uzupełniająca chemioterapię pooperacyjną z zastosowaniem doksorubicyny lub byli jedynie obserwowani. W 1997 roku opublikowano wyniki metaanalizy (Sarcoma Meta-Analysis Collaboration, SMAC) większości wspomnianych badań [2]. Analizowano informacje uzyskane od poszczególnych chorych po wykluczeniu kilku badań, które budziły zastrzeżenia pod względem metodyki. Na podstawie obserwacji 1568 chorych włączonych do 14 badań oceniono wskaźniki przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od nawrotów (wznowy i przerzuty). Dodatkowym celem analizy była próba ustalenia predykcyjnego znaczenia wybranych czynników związanych z charakterystyką chorego (wiek, płeć), choroby (umiejscowienie, zaawansowanie, typ histologiczny i stopień złośliwości) lub leczenia (zakres resekcji, udział pooperacyjnej radioterapii). Mediana obserwacji chorych we wszystkich badaniach łącznie wyniosła ponad 9 lat. W części badań (6) stosowano doksorubicynę w monoterapii, a w pozostałych (8) chorzy otrzymywali doksorubicynę w skojarzeniu z innymi lekami. Całkowite dawki doksorubicyny były zróżnicowane i mieściły się w granicach od 200 do 550 mg/m². Liczebność ocenianych grup chorych różniła się w poszczególnych badaniach wynosiła od 29 do 468. Ponad połowa chorych (54%) była w średnim wieku (31-60 lat), a chorzy w wieku 15-30 lat oraz powyżej 60 lat stanowili odpowiednio 20 i 23% ocenianej populacji (znikomy odsetek stanowili chorzy poniżej 15 r.ż.). Rozkład płci w ocenianej grupie był jednakowy. W niemal wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z umiejscowieniem kończynowym mięsaków, aczkolwiek większość badań dopuszczała również inne lokalizacje (np. tułów, okolica zaotrzewnowa, region głowy i szyi). Typ histologiczny i stopień złośliwości był znany u większości chorych, choć nie określono typu histologicznego u 18% chorych i u 28% chorych nie ustalono stopnia histologicznej złośliwości mięsaka. U większości chorych (76%) leczenie rozpoczęła doszczętna resekcja nowotworu, natomiast u pozostałych (24%) zakres wycięcia był wątpliwy. Pooperacyjną radioterapię zastosowano u niemal połowy chorych (47%). Najważniejsze cechy badań ocenianych w ramach metaanalizy SMAC przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Charakterystyka badań w metaanalizie SMAC (Sarcoma Meta-Analysis Collaboration) [2].

Autor	Liczba chorych	Umiejscowienie mięsaka	Dawka DOX (mg/m ²)	Leki dodatkowe
Omura	225	Macica	480	/ - /
Antman	46	Kończyny, tułów, głowa i szyja, okolica zaotrzewnowa	450	/ - /
Lerner	47	Kończyny, tułów, głowa i szyja, okolica zaotrzewnowa	490	/ - /
Alvegård	240	Kończyny, tułów, głowa i szyja, pierś, klatka piersiowa, jama brzuszna	540	/ - /
Gherlinzoni	77	Kończyny	450	/ - /
Baker	92	Kończyny, tułów, głowa i szyja, okolica zaotrzewnowa	420	/ - /
Benjamin	59	Kończyny, tułów	420	CTX, DACT, VCR
Edmonson	76	Kończyny, tułów	200	VCR, CTX, DACT, DTIC
Rosenberg	26	Kończyny	500-550	CTX, MTX
Glenn	80	Tułów, głowa i szyja, pierś, okolica zaotrzewnowa	500-550	CTX, MTX
Chang	41	Kończyny	500-550	CTX, MTX
Bramwell	468	Kończyny, tułów, głowa i szyja	400	CTX, VCR, DTIC
Ravaud	65	Kończyny, tułów, głowa i szyja, okolica zaotrzewnowa, miednica	400-500	CTX, VCR, DTIC
Sakk*	29	Kończyny, tułów	550	IFX

* Badanie nieopublikowane w chwili przeprowadzania metaanalizy

DOX – doksorubicyna, CTX – cyklofosamid, DACT – daktynomycyna, VCR – winkrystyna, DTIC – dakarbazyna, MTX – metotreksat, IFX – ifosfamid

Metaanaliza SMAC wykazała znamienne zmniejszenie ryzyka wznów i przerzutów oraz nawrotów ogółem w grupie chorych otrzymujących uzupełniającą chemioterapię pooperacyjną – względne ryzyko i bezwzględna różnica wyniosły odpowiednio dla wznów i przerzutów oraz nawrotów ogółem: 0,73 i 6% ($p=0,016$), 0,70 i 10% ($p=0,0003$), 0,75 i 10% ($p=0,0001$). Przeżycie całkowite chorych poddawanych chemioterapii było dłuższe w porównaniu do wyłącznie obserwowanych, ale bezwzględna różnica (4%) nie osiągnęła poziomu znamienności ($p=0,12$) w obserwacji 10-letniej. W 10-letniej obserwacji stwierdzono bezwzględną różnicę na poziomie 7% w zakresie całkowitego przeżycia chorych z mięsakami o umiejscowieniu kończynowym, którzy zostali poddani chemioterapii lub byli jedynie obserwowani, co osiągnęło poziom znamienności ($p=0,029$). Stosunkowo niewielka liczebność pozostałych podgrup chorych z innymi umiejscowieniami uniemożliwiła jednak wykazanie, że lokalizacja kończynowa jest czynnikiem o pozytywnym znaczeniu predykcijnym. Pozostałe czynniki o potencjalnym znaczeniu predykcijnym dla cał-

kowego przeżycia (wiek, płeć, typ histologiczny, stopień złośliwości, średnica guza, zakres resekcji, radioterapia) nie miały znaczenia znamiennego statystycznie, aczkolwiek zaobserwowano tendencję w kierunku bardziej wyraźnych korzyści z chemioterapii u chorych na mięsaki o średnicy od 5 do 10 cm i większej złośliwości. W części analizowanych badań odnotowano opóźnienie wystąpienia nawrotów, jak również zmniejszenie częstości wznów miejscowych. Analiza przyczyn zgonów nie wykazała znamiennego zagrożenia, które mogłoby wiązać się z toksycznością chemioterapii.

Znamienne wydłużenie przeżycia do wystąpienia nawrotów pod wpływem uzupełniającej chemioterapii bez wpływu na całkowite przeżycie należy rozpatrywać wobec faktu udziału w badaniach chorych na mięsaki o różnym przebiegu naturalnym. Różnice zależne od histologicznego typu i stopnia złośliwości oraz umiejscowienia mogły mieć zarówno pozytywny, jak również negatywny wpływ na uzyskane wyniki. Przykładowo, według klasyfikacji obowiązującej w okresie prowadzenia analizowanych badań nie wyodrębniano podścieliskowych nowotworów układu pokarmowego i wyniki w tej podgrupie mogły być znacznie gorsze w związku z bardzo niską wrażliwością na chemioterapię. Analizowano łącznie wyniki badań wielośrodkowych przy niewątpliwych różnicach w postępowaniu między poszczególnymi ośrodkami. Największe korzyści z chemioterapii dotyczyły badań z niewielką liczbą chorych, którzy byli leczeni w pojedynczych ośrodkach (mniejsze różnice dotyczyły większych badań, co wynika z nieuniknionego zróżnicowania ocenianych chorych).

Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna z zastosowaniem antracyklin i ifosfamidu

Uzupełniająca chemioterapia z zastosowaniem antracyklin (doksorubicyna lub epirubicyna) i ifosfamidu powinna być skuteczniejsza z uwagi na teoretycznie addytywny wpływ leków o najwyższej aktywności w mięsakach tkanek miękkich, ale wspomniana hipoteza nie została dotychczas potwierdzona. Przedstawiono jedynie wyniki randomizowanego badania II fazy grupy włoskiej [3,4], w którym uczestniczyło 104 chorych o stosunkowo jednolitej charakterystyce klinicznej (mięsak wrzecionowato-komórkowy wyłącznie o wysokim ryzyku nawrotu – guz o średnicy powyżej 5 cm lub nawrót po wcześniejszym leczeniu lub/i wysoki lub bardzo wysoki stopień złośliwości histologicznej). Chemioterapia obejmowała epirubicynę w dawce 120 mg/m² i ifosfamid w dawce 9 g/m² (5 cykli w odstępach 21-dniowych), a więc miała charakter postępowania dość intensywnego. Analiza przeprowadzona po około 5-letnim okresie obserwacji (mediana 59 miesięcy) wykazała znamienne różnice w przeżyciach na korzyść chorych poddawanych chemioterapii, co było powodem przedwczesnego przerwania rekrutacji chorych (pierwotnie planowano udział 190 chorych) – mediana przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 48 i 16 miesięcy ($p=0,04$) oraz 75 i 46 miesięcy ($p=0,03$), co odpowiadało 19% różnicy bezwzględnej we wskaźniku całkowitego przeżycia 4-letniego ($p=0,04$) [3].

Stosunkowo niewielka liczebność próby budzi zastrzeżenia, co do pewnego stopnia potwierdziła dłuższa obserwacja chorych (mediana 90 miesięcy) – różnica w zakresie całkowitego przeżycia po dłuższej obserwacji była nieco mniejsza, aczkolwiek wciąż znamienna (wskaźniki całkowitego przeżycia 5-letniego z lub bez chemioterapii wniosły odpowiednio 66 i 46%, $p=0,04$). W cytowanym badaniu odnotowano również statystycznie nieznamienne opóźnienie w występowaniu przerzutów wśród

chorych poddawanych chemioterapii oraz zależność bardziej korzystnych wyników od większej intensywności dawek obu leków.

Uzupełniająca chemioterapia przedoperacyjna z zastosowaniem antracyklin i ifosfamid

W przypadku kilku nowotworów wykazano porównywalną wartość uzupełniającej chemioterapii stosowanej przedoperacyjnie lub pooperacyjnie, co stanowiło podstawę klinicznych prób wykorzystania wstępnego leczenia w mięsakiach tkanek miękkich. Zasadniczą przesłanką była możliwość lepszej realizacji zaplanowanej chemioterapii u chorych dotychczas nie poddawanych leczeniu. Niestety informacje na temat wartości przedoperacyjnej chemioterapii w mięsakiach tkanek miękkich pochodzą jedynie z badań II fazy (w tym jednego z losowym doбором chorych) [5]. Wspomniane badanie zostało przeprowadzone przez Grupę Mięsaków Tkanek Miękkich i Kości Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, EORTC STBSG) – 150 chorych z rozpoznaniem mięsaków o wysokim ryzyku (kryteria kwalifikacji – guz o średnicy powyżej 8 cm niezależnie od stopnia złośliwości, guz o średnicy poniżej 8 cm i histologiczna złośliwość w stopniu wysokim lub bardzo wysokim, nawrót po wcześniejszym leczeniu) otrzymywało przed resekcją 3 cykle chemioterapii złożonej z dokсорubicyny (50 mg/m²) i ifosfamid (5 g/m²) lub zostało poddanych jedynie chirurgicznemu leczeniu. W zależności od stopnia doszczętności resekcji stosowano napromienianie pooperacyjne. Badanie zostało przerwane po przeprowadzeniu analizy etapowej, która nie wykazała znamienych różnic w zakresie wskaźników 5-letniego przeżycia całkowitego i wolnego od nawrotu. Ryzyko nawrotu było identyczne w obu grupach i wynosiło 50%. Uznano, że jedną z przyczyn niezadowolającego wyniku badania była zbyt niska intensywność chemioterapii. W związku z tym podjęto kolejne badanie z zastosowaniem wyższych dawek obu leków, które niedawno zakończyło etap rekrutacji.

Dodatkowym argumentem za prowadzeniem dalszych badań nad przedoperacyjną chemioterapią jest retrospektywna analiza wyników leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich w amerykańskich ośrodkach (Dana Farber Cancer Institute – DFCI i Memorial Sloan Kettering Cancer Center – MSLCC) [6]. W latach 1985-2001 wstępną chemioterapię przedoperacyjną otrzymało 74 chorych, natomiast wyłączone leczenie chirurgiczne zastosowano u 282. W całej populacji stwierdzono znamienne korzystniejsze wskaźniki przeżycia wolnego od choroby u chorych poddawanych wstępnej chemioterapii, natomiast nie odnotowano istotnych różnic w zakresie całkowitego przeżycia. Analiza podgrup ujawniła znaczącą poprawę wyników u chorych na mięsaki o wysokiej złośliwości i średnicy powyżej 10 cm.

Korzystne znaczenie prognostyczne w przypadku stosowania chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na mięsaki o wysokiej złośliwości histologicznej i umiejscowieniu kończynowym ma stopień martwicy stwierdzony w badaniu patomorfologicznym. Uzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (95% lub więcej komórek uszkodzonych) u 496 chorych poddawanych wstępnej chemioterapii w UCLA (University of California Los Angeles) korelowało z korzystniejszymi wskaźnikami przeżycia wolnego od nawrotu. W przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi potwierdzonej w badaniu patomorfologicznym, 5 i 10 lat bez nawrotu choroby przeżyło 17 i 23% chorych wobec 6 i 11% chorych z mniejszą odpowiedzią [7].

Czynniki prognostyczne

Trudności w przeprowadzeniu prospektywnych badań z losowym doбором chorych skłaniają do retrospektywnych analiz, których celem jest określenie czynników prognostycznych w odniesieniu do uzupełniającej chemioterapii oraz identyfikacja podgrup chorych o szczególnie wysokim ryzyku nawrotu i zgonu.

Analiza połączonych informacji o chorych leczonych w MSKCC i UCLA potwierdziła prognostyczne znaczenie wieku chorych, umiejscowienia i średnicy guza oraz głębokości naciekania, typu histologicznego i stopnia złośliwości. Korzyści z uzupełniającej chemioterapii były udziałem jedynie chorych, którzy otrzymywali jednocześnie dokсорubicynę i ifosfamid (rokowanie chorych jedynie obserwowanych i poddawanych monoterapii dokсорubicyną nie różniło się) [8].

Prognostyczną wartość nomogramu, który opracowano w MSKCC, potwierdziła analiza 1013 chorych leczonych w Mediolanie, przy czym najważniejszym czynnikiem był stopień złośliwości histologicznej [9].

Największa analiza retrospektywna 647 chorych na mięsaki kończyn w stopniu III zaawansowania (338 – leczenie chirurgiczne, 336 – leczenie chirurgiczne i uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna lub przedoperacyjna) wykazała opóźnienie w wystąpieniu nawrotu u chorych poddawanych chemioterapii, aczkolwiek bez istotnego wpływu na wskaźniki przeżycia. Wyniki cytowanej analizy nie uzasadniają stosowania w żadnej formie uzupełniającej chemioterapii [10].

Mięsaki maziówki należą do względnie najbardziej chemiowrażliwych mięsaków. Badacze włoscy wykazali, że największe korzyści z uzupełniającej chemioterapii w tej grupie mięsaków odnosią chorzy w wieku powyżej 17 lat z guzem o średnicy powyżej 5 cm (5-letnie przeżycie wolne od przerzutów wyniosło 47% w przypadku stosowania chemioterapii i 27% u chorych jedynie obserwowanych) [11].

Mięsaki o szczególnym umiejscowieniu i utkaniu histologicznym

Uzupełniające leczenie mięsaków macicy zależy od typu histologicznego. W przypadku mięsaków gładkokomórkowych i podścieliska o niskim lub pośrednim stopniu złośliwości zaleca się stosowanie hormonoterapii uzupełniającej leczenie chirurgiczne, co związane jest z ograniczoną chemiowrażliwością. Natomiast mieszane mięsaki mezodermalne i mięsakoraki powinny być poddawane pooperacyjnej chemioterapii z wykorzystaniem schematów zawierających cisplatynę [1].

Chemioterapia ma marginalną wartość w leczeniu mięsaków podścieliska układu pokarmowego. Obecnie prowadzone badania randomizowane oceniają wartość imatynibu w uzupełniającym leczeniu w porównaniu do obserwacji, przy czym ich celem jest również określenie optymalnej długości leczenia (12 lub 24 miesiące) oraz jego skuteczności w zależności od jednej z kategorii prognostycznych ocenionej na podstawie indeksu mitotycznego i wymiarów nowotworu. Potencjalne zastosowanie uzupełniającego leczenia pooperacyjnego imatynibem dotyczy chorych z podścieliskowymi mięsakami o wysokim lub pośrednim ryzyku nawrotu choroby po doszczętniej resekcji (powyżej 5 mitoz w 50 polach widzenia lub/i guz o średnicy powyżej 5 cm). Wczesne wyniki (analiza po stosunkowo krótkiej obserwacji – mediana 1,2 roku) wielośrodkowego badania amerykańskiego ACOSOG Z9001 wykazały możliwość wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby pod wpływem pooperacyjnego zastosowania imatynibu w dobowej dawce 400 mg/m² wobec obserwacji (1 rok bez nawrotu – odpowiednio 97 i 83%) [12]. Niemniej jednak, ze

względu na brak udowodnionego wpływu na czas przeżycia całkowitego zastosowanie imatynibu w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego ma nadal charakter eksperymentalny. Wyjaśnienia wymaga przede wszystkim długość uzupełniającego stosowania imatynibu oraz znaczenie kategorii genetycznych mutacji w kwalifikacji do leczenia.

Podsumowanie

Według obecnego stanu wiedzy, uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna nie może być uznana za postępowanie standardowe w ogólnej populacji chorych na mięsaki tkanek miękkich o umiejscowieniu na kończynach lub powierzchni tułowia. Jedyną podgrupą z wymienionymi rozpoznaniem, u których można rozważać zastosowanie uzupełniającej chemioterapii są chorzy, u których występują czynniki wysokiego ryzyka nawrotu (wysoki i bardzo wysoki stopień złośliwości histologicznej oraz guz o większej niż 5 cm średnicy). Optymalnie rokowanie należy określać na podstawie nomogramu prognostycznego [8]. Korzyści zastosowania uzupełniającej chemioterapii polegać mogą na opóźnieniu i obniżeniu o około 10% występowania nawrotu oraz podobnego procentowo zmniejszeniu ryzyka zgonu. Chorzy powinni być szczególnie informowani o wymienionych potencjalnych korzyściach oraz wczesnych i późnych niepożądanych działaniach leczenia.

Poziom uzasadnienia dla stosowania uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej w mięsakach tkanek miękkich o innym umiejscowieniu (np. okolica zaotrzewnowa lub miednica) jest jeszcze niższy, aczkolwiek teoretycznie można byłoby oczekiwać większej wartości leczenia uzupełniającego w nowotworach o bardziej inwazyjnym przebiegu.

Uzupełniające postępowanie w mięsakach macicy powinno być ściśle uzależnione od typu histologicznego oraz stopnia złośliwości. Pooperacyjne leczenie podścieliskowych mięsaków układu pokarmowego jest przedmiotem perspektywnych badań klinicznych.

W mięsakach tkanek miękkich nie wykazano dotychczas większej wartości uzupełniającego leczenia przedoperacyjnego.

Piśmiennictwo

1. Brennan MF, Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. W: Cancer – principles and practice of oncology (red. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2005: 1581-1631.
2. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350: 1647-1654.
3. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A i wsp. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1238-1247.
4. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E i wsp. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003; 65 (supl 2): 80-84.
5. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J i wsp. A randomized phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for „high-risk” adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1096-1103.
6. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD i wsp. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 1667-1672.
7. Eibler FC, Rosen G, Eckard J i wsp.: Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3203-3209.
8. Eibler FC, Brennan MF, Eibler FR i wsp. Validation of the postoperative mortality for 12-year sarcoma-specific mortality. *Cancer* 2004; 101: 2270-2275.

9. Mariani L, Miceli R, Kattan MW i wsp. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 2005; 103: 402-408.
10. Cormier JN, Huang X, Xing Y i wsp. Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4567-4574.
11. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M i wsp. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004; 101: 627-634.
12. DeMatteo RK, Owzar KR, Maki R i wsp. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol* 2007; 25 (supl 18): 10079.

Paliatywne leczenie chemiczne

Tomasz Świtaj, Sławomir Falkowski

Wstęp

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią tylko 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych. U co najmniej połowy chorych dochodzi do powstania przerzutów lub rozwoju miejscowo zaawansowanych zmian niemożliwych do leczenia operacyjnego. W takich wypadkach jedyną możliwością pozostaje często chemioterapia systemowa. Większość przypadków mięsaków u dorosłych dotyczy osób poniżej 60 r.ż. Są to przeważnie osoby, które w momencie wykrycia choroby charakteryzują się dobrym stanem sprawności, a szczególnie niekorzystnym rokowaniem, gdyż czas przeżycia od momentu wykrycia przerzutów wynosi średnio 8-12 miesięcy. Dwa lata przeżywa zaledwie 25% chorych z rozsiewem choroby nowotworowej. Znajomość przebiegu mięsaka oraz charakterystycznych miejsc tworzenia przerzutów decyduje o podjęciu określonego leczenia, w którym istotne miejsce zajmuje chemioterapia. Około połowa chorych może odnieść korzyść z zastosowanego leczenia chemicznego.

W większości rodzajów MTM o lokalizacji obwodowej obserwuje się w pierwszej kolejności przerzuty do tkanki płucnej. Mogą to być policzalne ogniska zlokalizowane w jednym płucu lub obu płucach lub też liczne drobne rozsiane zmiany w obu płucach. Rzadziej stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych. Ogniska przerzutowe mięsaków wychodzących z przestrzeni zaotrzewnowej stwierdza się najczęściej śródtrzewnowo lub w wątrobie. W naturalnym przebiegu choroby rozwój ognisk przerzutowych w płucach prowadzi zwykle do śmierci chorego. Należy jednak zachować ostrożność szczególnie u pacjentów długo chorujących i odpowiadających na leczenie chemiczne, gdyż w przebiegu choroby zmodyfikowanym przez leczenie przerzuty mięsaka mogą umiejscawiać się również w wielu innych lokalizacjach. Kandydatami do paliatywnego leczenia chemicznego poza chorymi w IV stopniu zaawansowania mogą być też pacjenci w III stopniu, z nieoperacyjnymi wielogniskowymi wznowami ognisk pierwotnych oraz nieoperacyjnymi mięsakami indukowanymi w polu po uprzedniej radioterapii. Leczenie chemiczne MTM rozpatrywane będzie w następujących grupach rozpoznania:

- mięsaki z przewagą tkania wrzecionowatokomórkowego (np. MFH – malignant fibrohistiocytoma, sarcoma synoviale, MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor, fibrosarcoma, mięsaki indukowane w polu po radioterapii)
- liposarcoma i leiomyosarcoma
- mięsaki pochodzenia naczyniowego (angiosarcoma, hemangioendothelioma, hemangiopericytoma)
- mięsak Kaposiego
- inne rzadkie podtypy (clear cell sarcoma, alveolar soft part sarcoma, sarcoma epithelioides)

W poniższym rozdziale nie omawiano zasad leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego – GIST i mięsaków drobnookrągłokomórkowych (ESFT - rodzina mięsaków Ewinga, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, DSRCT – desmoplastic small round cell tumor). Mięsak kościopochodny (osteosarcoma) o lokalizacji pozakostnej leczone jest według schematów dla mięsaków kości.

Zasady leczenia zaawansowanych mięsaków – rola chemioterapii paliatywnej, monitorowanie leczenia i obserwacja po leczeniu

Wśród chorych na zaawansowane MTM można wyróżnić podgrupę pacjentów, u których istnieje możliwość operacyjnego leczenia przerzutów oraz podgrupę, w której ze względu na ilość zmian przerzutowych, ich lokalizację lub stan ogólny pacjenta leczenie operacyjne nie jest możliwe.

W pierwszej podgrupie są m. in. chorzy, u których po ponad roku od zakończenia leczenia ogniska pierwotnego pojawił się pojedynczy lub kilka policzalnych przerzutów w jednym z płuc. Wydaje się, że po wykluczeniu zajęcia innych narządów i wznowy miejscowej, u tych chorych możliwe jest podjęcie próby usunięcia przerzutów, o ile pozwala na to stan ogólny chorego. U pozostałych chorych w tej podgrupie tj. w obecności wielu przerzutów lub zajęcia obu płuc, jak również w przypadku szybkiego uogólnienia choroby po leczeniu miejscowym – mięsaki o wysokim stopniu złośliwości, pomimo potencjalnej możliwości leczenia operacyjnego sugerujemy rozpocząć leczenie od chemioterapii. Dostępne dane z piśmiennictwa nie potwierdzają, aby zastosowanie chemioterapii przed operacją usunięcia przerzutów wpływało na długość przeżycia chorych. Podstawowym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie radykalności podczas zabiegu operacyjnego. W trakcie chemioterapii możliwa jest jednakże ocena dynamiki procesu nowotworowego. Jeżeli w czasie leczenia chemicznego obserwuje się dynamiczny rozwój choroby nowotworowej, to wątpliwe jest, aby zabieg operacyjny podjęty w tych warunkach doprowadził do radykalnego usunięcia przerzutów. Ponadto, odpowiednio dobrana chemioterapia pozwala u wielu chorych uzyskać stabilizację bądź częściowe zmniejszenie ognisk przerzutowych, co z kolei może ułatwić przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie konieczna jest rzetelna ocena stanu choroby w badaniach dodatkowych w odstępach maksymalnie co 2 kursy. Zalecane jest wykonywanie badań kontrolnych tą samą metodą/techniką badań obrazowych, jaką wykonana była ocena przed rozpoczęciem leczenia. W wypadku chorych, u których istnieje potencjalna możliwość leczenia operacyjnego pod warunkiem zmniejszenia ognisk chorobowych, uzasadnione jest podanie intensywnego leczenia chemicznego z zastosowaniem programów wielolekowych. Zwykle

Tabela 2. Programy leczenia chemicznego stosowane w mięsakach tkanek miękkich.			
Schemat	Lek	Dawka	Sposób podania, cykle co 21-28 dni
D	Dokсорubicyна	60-90 mg/m ²	Bolus, wlew 1h lub wlew ciągły 24-48 lub 96 h
IF	Ifosfamid	5 g/m ²	Wlew ciągły 24 h, osłona mesna
IF-HD	Ifosfamid	2-4 g/m ² /dzień	Bolus lub wlew ciągły dnia 1-4
AD	Dokсорubicyна Dakarbazyna	60 mg/m ² 750-1200 mg/m ²	Bolus lub wlew ciągły obu leków przez 96 h
MAID	Dokсорubicyна Ifosfamid + mesna Dakarbazyna	60 mg/m ² 2-2,5 g/m ² 900-1200 mg/m ²	Bolus dnia 1-3 lub wlew ciągły leków przez 72 h
AI	Dokсорubicyна Ifosfamid + mesna	50-90 mg/m ² 5-10 g/m ²	Wlew dnia 1-3 lub wlew ciągły leków przez 72 h
MAP	Mitomycyna C Dokсорubicyна Cisplatyna	8 mg/m ² 40 mg/m ² 60 mg/m ²	Wlew dnia 1
CyVADIC	Cyklofosfamid Winkrystyna Dokсорubicyна Dakarbazyna	500 mg/m ² 1,5 mg/m ² 50 mg/m ² 250 mg/m ²	Wlew dnia 5 Wlew dnia 1 i 5, maks. 2 mg/dawkę Wlew 96 h Wlew dnia 1-5
GD	Gemcytabina Docetaksel Filgrastim	900 mg/m ² 100 mg/m ² 5 ug/kg	Wlew 2 h dnia 1, 8 Wlew 1 h dnia 8 Podskórnice dnia 7-10

dwa-trzy kursy leczenia pozwalają na ocenę dynamiki procesu nowotworowego. Po nich przeprowadza się zabieg operacyjny. Wydaje się, że należy kontynuować leczenie chemiczne do łącznej liczby 6 kursów chemioterapii. Nie dysponujemy jednak badaniami klinicznymi, które rozstrzygałyby tę kwestię. W trakcie leczenia pooperacyjnego, jak również po zakończeniu, zalecana jest regularna kontrola regionu operowanego, gdyż tylko u 30% chorych przerzuty w płucach są synchroniczne. Zwykle ujawniają się asynchronicznie w ciągu 2 lat, dlatego też w 40-80% po torakotomii obserwuje się nawrót przerzutów. W wielu wypadkach ponowna resekcja jest możliwa, dlatego zaniechanie kontroli i dopuszczenie do masywnej progresji choroby może zaprzepaścić szansę na wyleczenie. Występowanie objawów świadczących o obecności przerzutów mięsaka (krwioplucie, bóle ściany klatki piersiowej, objawy ogólne) jest zwykle wykładnikiem zaawansowanej, nieoperacyjnej choroby nowotworowej. Rozpoczynanie leczenia u chorych z dużą masą nowotworu i w gorszym stanie sprawności ma również zdecydowanie mniejsze szanse powodzenia. Dane z piśmiennictwa pokazują, że 20-30% chorych, którzy poddawani są leczeniu operacyjnemu przerzutów w płucach przeżywa co najmniej 5 lat. Dla porównania okres przeżycia całkowitego chorych nieleczonych operacyjnie nie przekracza 3 lat.

U chorych z drugiej grupy (zmiany nowotworowe wyjściowo nieoperacyjne) – decyząc o leczeniu podejmuje się zazwyczaj na podstawie stanu sprawności, wieku pacjenta i oceny dynamiki procesu nowotworowego. W przypadku mięsaków o niskim stopniu złośliwości – G1, przed rozpoczęciem leczenia wskazana jest ocena rozwoju procesu nowotworowego w okresie obserwacji min. ok. 6 tyg. Jeśli wielkość zmian nowotworowych nie ulega wzrostowi powyżej 10-20%, to można rozważyć dalszą obserwację chorego. U pozostałych leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od chemioterapii, o ile pozwala na to stan ogólny pacjenta. W wypadku tych chorych należy wyważyć potencjalne korzyści z leczenia chemicznego oraz ewentualne straty, jak np. pogorszenie jakości życia spowodowane powikłaniami po leczeniu. Podawanie schematów wielolekowych (np. MAID, AI) oraz w wysokich dawkach z zastosowaniem czynników wzrostu (tab. 2) budzi wątpliwości. Nie udowodniono istotnych korzyści w długości przeżycia chorych leczonych programami wielolekowymi w porównaniu z chorymi leczonymi monoterapią doksorubicyną lub ifosfamidem. Leczenie chemiczne kontynuuje się zwykle do 6-8 cykli. W wypadku uzyskania stabilizacji lub częściowej remisji pozostawia się chorego w obserwacji ambulatoryjnej. Jeśli po 2-3 kursach stwierdza się wzrost zmian wg kryteriów RECIST, to należy rozważyć możliwość leczenia II rzutu. Jeżeli ogniska przerzutowe nieoperacyjne nie poddają się leczeniu chemicznemu i powodują objawy pogarszające jakość życia lub zagrażające życiu chorego, warto rozważyć zastosowanie innych metod leczenia, tj. radioterapii paliatywnej, bartyterapii, hipertermii czy termoablacji. Jeżeli w trakcie leczenia chemicznego dojdzie do takiego zmniejszenia ognisk nowotworowych, które umożliwi ich resekcję, to należy ją rozważyć biorąc pod uwagę wiek chorego, inne obciążenia, zmniejszenie sprawności po operacji i możliwe powikłania.

Podstawowe schematy leczenia chemicznego mięsaków tkanek miękkich

Leczenie chemiczne stosowane w zaawansowanych MTM różni się między ośrodkami na świecie. Do najaktywniejszych cytostatyków w leczeniu MTM należą doksorubicyna i ifosfamid. W wypadku obu leków odsetek odpowiedzi na leczenie waha się w granicach 11-30% w zależności od sposobu podania, dawki i podtypu mięsaka. Odpowiedź na leczenie zwiększa się wraz z dawką leku. Zastosowanie łączne obu cytostatyków pozwala uzyskać większy odsetek odpowiedzi na leczenie, tym niemniej zwiększa to istotnie toksyczność terapii, a w leczeniu paliatywnym nie udowodniono, aby połączenie obu leków wydłużało przeżycie chorych. Oba leki stosowane mogą być w monoterapii. Nie obserwowano też krzyżowej oporności na ifosfamid i doksorubicynę. Do leków o mniejszej aktywności (10-14%) należą pozostałe antracykliny (epirubicyna, doksorubicyna liposomalna i pegylowana doksorubicyna liposomalna), dakarbazyna, temozolomid, gemcytabina, ekteinascydina, docetaksel, paklitaksel, cyklofosfamid oraz pochodne platyny. W tabeli 2 zebrano najczęściej stosowane programy chemiczne w leczeniu zaawansowanych MTM.

Ze względu na niezadowolające wyniki leczenia zaawansowanych MTM podejmowano również liczne próby intensyfikacji leczenia chemicznego w połączeniu z czynnikami wzrostu lub przeszczepami komórek macierzystych. Niestety próby te nie poprawiły istotnie przeżycia całkowitego chorych i ten rodzaj leczenia nie jest zalecany w przypadku zaawansowanych MTM.

Tabela 3. Programy leczenia chemicznego stosowane w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii w Warszawie (opracowane i zmodyfikowane – S. Falkowski)

Program	Lek	Dawka	Droga i czas podania	Dni podania	Długość cyklu (dni)	Główny profil toksyczności
IF-HD	Ifosfamid Uromiteksan Uromiteksan	1,7 g/m ² 1,7 g/m ² 600 mg	Wlew 3h Dożylnie 2 h przed i po podaniu ifosfamid	1-7	21	Mielosupresja Nefrotoksyczność Neurotoksyczność
ADIC	Dokсорubicyna Dakarbazyna	15 mg/m ² 150 mg/m ²	Wlew 1 h Wlew 1 h	1-5	21	Mielosupresja
AP	Dokсорubicyna Cisplatyna	60 mg/m ² 30 mg/m ²	Wlew ciągły 48 h Wlew 2 h	 1-3	21	Mielosupresja Neuropatia Nefrotoksyczność
GD	Gemcytabina Docetaksel	675-1000 mg/m ² 60-80 mg/m ²	Wlew 4 h Wlew 2 h	1, 8 8	21	Mielosupresja
GP	Gemcytabina Cisplatyna	790-1000 mg/m ² 30 mg/m ²	Wlew 4 h Wlew 2 h	1, 8 1-3	21	Mielosupresja Nefrotoksyczność Neuropatia
	Ekteinascydyna	1,5 mg/m ²	Wlew 24 h	1	21	Mielosupresja
	Gemcytabina	790-1000 mg/m ²	Wlew 4 h	1, 8, 15	21	Mielosupresja
	Paklitaksel	100-80 mg/m ²	Wlew 1 h	1, 8, 15 lub 1, 14	21	Neuropatia
	Winorelbina	30 mg/m ²	Wlew	1, 8	21	Mielosupresja

Proponowane programy leczenia chemicznego w zależności od podtypu mięsaka

Planując dobór leczenia chemicznego zaawansowanych postaci mięsaka, należy wziąć pod uwagę stan ogólny chorego, jego wiek, wydolność narządową, stopień złośliwości nowotworu, chęć współpracy z lekarzem, co ma szczególne znaczenie w razie występowania powikłań terapii. Istotny jest również podtyp mięsaka i jego naturalny przebieg zależny od punktu wyjścia i stopnia złośliwości, co pozwala częściowo ustalić sekwencję i intensywność leczenia.

Mięsaki z przewagą utkania wrzecionowatokomórkowego (MFH, MPNST, fibrosarcoma, sarcoma synoviale, mięsaki indukowane) wykazują szczególną wrażliwość na ifosfamid. W tej grupie największą wrażliwością na leczenie chemiczne cechuje się sarcoma synoviale. W pierwszym rzucie proponujemy rozpocząć leczenie od ifosfamid w wysokiej dawce. Spośród wielu schematów proponujemy rozłożenie podania leku na 7 dni (tab. 3). Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ocena klirensu

kreatyniny. Należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu ifosfamidu w wysokiej dawce osobom powyżej 60 roku życia ze względu na istotną toksyczność hematologiczną oraz możliwość innych powikłań (neurotoksyczność). W wypadku progresji lub nawrotu choroby po leczeniu ifosfamidem oraz u osób starszych z różnymi obciążeniami najlepszy może być program leczenia oparty na doksorubicynie i dakarbazynie. Polecamy podanie leków rozłożone na 5 dni (tab. 3).

W przypadku tej grupy nowotworów nie zalecamy monoterapii doksorubicyną. W razie progresji choroby w III rzucie leczenia można rozważyć wlew ciągły doksorubicyny w skojarzeniu z cisplatyną lub program oparty na gemcytabinie (połączenie z cisplatyną lub z docetakselem).

U chorych na liposarcoma i leiomyosarcoma większą aktywność wykazuje doksorubicyna, dakarbazyna, gemcytabina oraz ekteinascydyna. W pierwszej kolejności proponujemy leczenie chemiczne oparte na doksorubicynie, np. wg programu ADIC (tab. 3). U starszych chorych lub w złym stanie ogólnym możliwe jest podanie samej doksorubicyny. U chorych, u których przewidujemy możliwość długotrwałego leczenia oraz odpowiadających na leczenie chemiczne odradzamy wlew w postaci bolusu i szybkie wlewy antracyklin ze względu na zwiększone ryzyko kardiotoxycywności. Stosując wlewy wydłużone lub ciągłe dawka maksymalna doksorubicyny może być zwiększona nawet do 550 mg/m². Takie dawkowanie umożliwia zastosowanie tego leku w I i II rzucie chemioterapii. W wypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie leczenia doksorubicyną w monoterapii lub w połączeniu z dakarbazyną możliwe jest podjęcie próby leczenia doksorubicyną we wlewie 2-dobowym w połączeniu z cisplatyną (o ile nie wyczerpano maksymalnej dawki doksorubicyny w pierwszym rzucie leczenia). Inną możliwością jest podanie schematu leczenia opartego na gemcytabinie – gemcytabina w monoterapii lub w połączeniu z cisplatyną lub z docetakselem. Wybór schematu zależy od wieku chorego i jego stanu sprawności. U osób starszych i z ograniczoną wydolnością narządową bezpieczniejszym leczeniem będzie monoterapia gemcytabiną. U chorych na liposarcoma (z wyjątkiem postaci myksoidnej) aktywność wykazuje również ifosfamid, który może być użyty w monoterapii w II rzucie leczenia.

W przypadku liposarcoma myxoides oraz leiomyosarcoma lekiem aktywnym jest ekteinascydyna, która podawana jest w dobowych wlewach ciągłych. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, konieczne może być jednak podawanie wlewów ekteinascydyny do centralnych naczyń żylnych ze względu na wywoływanie silnych odczynów zapalnych naczyń obwodowych w miejscu podania leku.

W mięsakach pochodzenia naczyniowego (hemangioendothelioma i hemangiopericytoma) w pierwszym rzucie leczenia polecamy ifosfamid w wysokiej dawce. W II rzucie leczenia należy rozważyć program zawierający doksorubicynę. Chorzy na angiosarcoma (postać narządowa) większą korzyść mogą odnieść z podania programu zawierającego doksorubicynę w I rzucie leczenia.

W razie progresji choroby w trakcie lub po leczeniu programami zawierającymi doksorubicynę i/lub ifosfamid warto podjąć próbę podania programu opartego na gemcytabinie w monoterapii lub w skojarzeniu. W przypadku postaci powierzchniowej angiosarcoma zlokalizowanej na skórze głowy dobre wyniki osiągnęto również po zastosowaniu paklitakselu lub winorelbiny w monoterapii.

W leczeniu mięsaka Kaposiego na tle zakażenia wirusem HIV znajdują zastosowanie w monoterapii paklitaksel oraz antracykliny (doksorubicyna, pegylowana liposo-

malna doksorubicyna, liposomalna daunorubicyna). Odpowiedzi na leczenie wahają się w granicach 60-80%. Jeżeli chory rozpoczyna leczenie antyretrowirusowe mając liczne ogniska mięsaka Kaposiego na skórze lub narządach wewnętrznych, to leczenie chemiczne należy rozpocząć jak najszybciej, aby uniknąć powikłań związanych z wystąpieniem zespołu rekonstrukcji immunologicznej. Zwykle podaje się 4-6 cykli chemioterapii, po których chory przechodzi do obserwacji ambulatoryjnej. W postaci mięsaka Kaposiego niezwiązanej z zakażeniem wirusem HIV decyzję o podjęciu leczenia podejmuje się w zależności od liczby ognisk i dynamiki choroby. W wypadku pojedynczych ognisk na skórze kończyn dolnych możliwe jest leczenie miejscowe (np. alitretynoina – żel 0,1%). Jeżeli stwierdza się liczne ogniska na skórze poza kończynami dolnymi można rozważyć leczenie systemowe w niskich dawkach z zastosowaniem doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny lub winkrystyny, często dodawany jest również lek alkilujący (cyklofosfamid, alkeran), również w niskich dawkach.

Poza standardowym leczeniem chemicznym u wielu chorych na MTM warto rozważyć możliwość udziału w badaniu klinicznym z nowym lekiem. Stosunkowo niewielka liczba badań dotyczy leków o mechanizmie działania zbliżonym do klasycznych cytostatyków (np. brostalicyna), w większości prób klinicznych badane są leki, których punktem uchwytu jest najczęściej produkt zmutowanego proto-onkogenu lub białko ulegające nadmiernej ekspresji. Pozytywne wyniki osiąga się zazwyczaj tylko w określonym podtypie mięsaka. Stwarza to nadzieje w rzadkich podtypach mięsaków jak clear cell sarcoma, alveolar soft part sarcoma, czy sarcoma epithelioides, które są generalnie odporne na leczenie chemiczne. Wśród badanych leków w tej grupie chorób aktywność wykazywały związki hamujące czynniki transkrypcyjne z rodziny MIT (np. ARQ197) oraz hamujące angiogenezę (np.: cedyranib, sunitynib, bewacyzumab, interferon, talidomid). Jeżeli chory z wyżej wymienionymi rzadkimi podtypami mięsaka nie ma możliwości udziału lub nie kwalifikuje się do badania klinicznego, to warto zaproponować mu próbę leczenia chemicznego. W pojedynczych doniesieniach z literatury opisywano częściowe, a nawet całkowite remisje po leczeniu chemicznym programami zawierającymi doksorubicynę lub ifosfamid.

Podsumowanie

Ocena rzeczywistej roli chemioterapii w zaawansowanych MTM (wpływ na długość przeżycia i na jakość życia) jest trudna ze względu na rzadkie występowanie tych chorób, a tym samym trudność przeprowadzenia rzetelnych badań III fazy obejmujących duże grupy pacjentów. Słabością większości badań oceniających wyniki chemioterapii w MTM jest ponadto włączanie wielu podtypów mięsaków o różnym stopniu złośliwości do leczenia jednym lekiem lub kombinacją leków. Zazwyczaj badania te nie pozwalają ocenić rzeczywistego znaczenia danego cytostatyku w tej różnorodnej grupie chorób. Wydaje się, że umiejętne i optymalnie dostosowane leczenie do stanu chorego i charakteru mięsaka może w istotny sposób przedłużyć życie chorego, a nawet w niektórych przypadkach doprowadzić do całkowitego wyleczenia, przy skojarzeniu z leczeniem operacyjnym. W wielu ośrodkach onkologicznych na całym świecie trwają badania nad nowymi lekami na mięsaki, o czym warto pamiętać mając do czynienia z rzadkim podtypem mięsaka.

Písmiennictwo

I. Metaanalizy

1. Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline. *Sarcoma*. 2000; 4(3):103-12.
2. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S i wsp. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer* 2008; 112(7):1585-91.
3. Verma S, Younus J, Stys-Norman D i wsp. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(4):339-47.
4. Verma S, Younus J, Stys-Norman D i wsp. Ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007; 14(4):144-8.
5. Verma S, Younus J, Stys-Norman D i wsp. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow/stem cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a systematic review. *Cancer* 2008; 112(6): 1197-205.

II. Badania II fazy

6. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J i wsp. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006; 119(3):706-11.
7. Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D i wsp. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer* 2007;109(9):1863-9.
8. Edmonson JH, Ryan LM, Falkson CI i wsp. Phase II Study of Ifosfamide+Doxorubicin in Patients With Advanced Synovial Sarcomas (E1793): A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Sarcoma* 2003; 7(1): 9-11.
9. Garcia del Muro X, Lopez-Pousa A, Martin J I wsp. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer* 2005; 104(8):1706-12.
10. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):329-34.
11. Le Cesne A, Blay JY, Judson I i wsp. 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; 23:576-584.
12. Leahy M, Ray-Coquard I, Verweij J i wsp. Brostallicin, an agent with potential activity in metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2007; 43(2): 308-15.
13. Maki RG, Wathen JK, Patel SR i wsp. Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755-2763.
14. Pinedo HM, Vendrik CP, Staquet M, Sylvester R. Study of cis-diammine-dichloro-platinum in advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1978; 14(10): 1149-52.
15. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J. Phase II and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin 743 in Patients With Progressive Sarcomas of Soft Tissues Refractory to Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1480-1490.
16. Stuart-Harris RC, Harper PG, Parsons CA. High-dose alkylation therapy using ifosfamide infusion with mesna in the treatment of adult advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983; 11(2): 69-72.
17. Von Burton G, Rankin C, Zalupski MM i wsp. Phase II trial of gemcitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2006; 29(1): 59-61.
18. Yap BS, Baker LH, Sinkovics JG i wsp. Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1980; 64(1): 93-8.

III. Badania III fazy

19. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP i wsp. 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; 11:1276-1285.
20. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH i wsp. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide

plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11:1269-1275.

21. Fayette J, Penel N, Chevreau C i wsp. Phase III trial of standard versus dose-intensified doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine (MAID) in the first-line treatment of metastatic and locally advanced soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 2009 Jan 16.

22. Le Cesne A, Judson I, Crowther D I wsp. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2676-84.

23. Lorigan P, Verweij J, Papai Z I wsp. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3144-50.

24. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H i wsp. Doxorubicin versus CYADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13:1537-1545.

25. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S i wsp. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 926-32.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Piotr Rutkowski

Największy obecnie postęp w leczeniu systemowym mięsaków tkanek miękkich (MTM) wiąże się z pracami nad tzw. leczeniem ukierunkowanym molekularnie, czyli opracowaniem nowych leków skierowanych na specyficzne uszkodzone szlaki przemian molekularnych w komórkach mięsaków, które w świetle badań stanowią podstawowe etiopatogenetyczne przyczyny powstawania i progresji danego nowotworu. Ten sposób terapii jest szczególnie istotny w przypadku MTM, gdyż jak obecnie wiadomo poszczególne typy mięsaków są związane z występowaniem specyficznych zaburzeń molekularnych, część z nich dotyczy specyficznych dla danych typów nowotworów translokacji chromosomowych (np. EWSR1-FLI1, t(11;22)(q24;q12) w mięsaku Ewinga czy t(X;18) w sarcoma synoviale) czy mutacji prowadzących do aktywacji specyficznych receptorów czynników wzrostu (np. KIT w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego – GIST) lub też mutacji w obrębie szlaków sygnałowych, np. TP53 lub RB (np. w mięśniakomięsaku gładkomórkowym, co może wiązać się z występowaniem oporności na cytotatyki). Obecna filozofia działań terapeutycznych w MTM koncentruje się więc na ocenie leków w stosunku do danego podtypu mięsaka i obecności specyficznego zaburzenia molekularnego będącego możliwym celem terapii. Najbardziej znanym przykładem jest zastosowanie imatynibu w leczeniu zaawansowanych GIST (patrz poniżej). Rozważania teoretyczne i prace doświadczalne nad inhibitorami kinaz tyrozynowych do-

Tabela 4. Potencjalne cele lecznicze w MTM.

Czynniki wzrostu	Modyfikatory przekazywania sygnału	Cykl komórkowy i apoptoza
IGF1R	Kinaza Src	Inhibitory PARP
KIT	Inhibitory Mek	Inhibitory CDK
PDGFR	Kinaza Raf	Inhibitory kinazy Aurora
VEGFR	Inhibitory mTOR	Agoniści receptora Trail
EGFR 1 i 2	HIF-1 α	

prowadziły w końcu lat 90-tych ubiegłego wieku do identyfikacji drobnocząsteczkowego związku STI-571 (signal transduction inhibitor number 571) będącego pochodną 2-fenyloaminopiryminy i uznanego za specyficzny inhibitor niektórych kinaz tyrozynowych. Wkrótce okazało się, że jest on selektywnym inhibitorem:

- onkogenu *c-ABL* i ekspresji nieprawidłowych białek powstających w wyniku fuzji *BCR-ABL* – np. przewlekła białaczka szpikowa, t(9;22)
- białka *KIT* (receptora dla czynnika komórek pnia, SCF – stem-cell factor) będącego produktem ekspresji protoonkogenu *c-KIT* – np. nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST – gastrointestinal stromal tumor)
- receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) – np. dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP – gdzie aktywacja PDGFR wiąże się z obecnością genu fuzyjnego *COL1/PDGFB* w wyniku translokacji t(17;22)).

Obecnie metanosulfonian imatynibu jest zarejestrowany do leczenia dwóch MTM: nieoperacyjnego i/lub rozsianego GIST oraz nieoperacyjnego/rozsianego DFSP. Liczne badania kliniczne określiły jego dużą i długotrwałą skuteczność terapeutyczną, a co więcej dla tego pierwszego skutecznego w leczeniu nowotworów litych inhibitora kinaz tyrozynowych potwierdzono zależność między obecnością specyficznych zaburzeń molekularnych, a odpowiedzią na leczenie i doбором dawki terapeutycznej. U chorych na GIST z obecnością mutacji w eksonie 11 genu *KIT* (stanowiących około 70% przypadków) odsetek odpowiedzi na leczenie imatynibem wynosi około 85%, zaś w przypadkach nowotworów związanych z obecnością innych zaburzeń molekularnych imatynib jest mniej skuteczny. Sugerowana jest również potencjalna aktywność imatynibu w leczeniu fibromatosis agressive, pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT, gdzie występuje gen fuzyjny *COL6A3-CSF1*), struniaków (chordoma). W przypadku GIST opornych na imatynib wprowadzono już również do leczenia lek drugiego rzutu – sunitynib [Sutent®], który jest inhibitorem wielu kinaz tyrozynowych, działającym m.in. na kinazy tyrozynowe receptora KIT, PDGFR, czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR) i FLT3. Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST opornych na imatynib, zwłaszcza w przypadku mutacji w eksonie 9 lub przy braku mutacji w genie *KIT*. Obecnie w badaniach klinicznych jest kilka leków, które ocenia się w przypadkach GIST opornych na leczenie imatynibem/sunitynibem, m.in.: AMN 107 – nilotynib, AMG706, RAD001, PKC412, PTK787, sorafenib, dasatynib. GIST jako model terapii ukierunkowanej molekularnie w nowotworach litych pozwolił na określenie, że ten rodzaj leczenia cechuje od-

Tabela 5. Zarejestrowane i niektóre badane leki ukierunkowane molekularnie w MTM.		
Typ mięsaka	Lek	Cel molekularny
Wskazania zarejestrowane		
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFR, VEGFR
DFSP	Imatynib	PDGFRB
Wskazania, w których wykazano aktywność w dotychczasowych badaniach		
Angiosarcoma, hemangioendothelioma, alveolar soft-part sarcoma	Sunitynib, sorafenib, bewacyzumab, pazopanib, cediranib	VEGFR
Myxoid/round-cell liposarcoma	Trabectedyna	?
Pigmented villo-nodular synovitis	Imatynib	CSF1
PEC-oma (perivascular epithelioid cell), rhabdomyosarcoma, lymphangioliomyomatosis	Inhibitory mTOR	mTOR
Mięsak Ewinga, rhabdomyosarcoma	Anty-IGFR	IGFR1
GIST	Sorafenib, dasatynib, nilotinib	KIT, PDGFR, VEGFR
GIST	Inhibitory HSP-90	HSP-90
Alveolar soft part sarcoma, clear cell sarcoma	ARQ197	Met

mienna ocena odpowiedzi i przewlekłe stosowanie, a sam efekt terapeutyczny może wynikać nie ze zmniejszenia guza nowotworowego, ale zahamowania jego progresji.

Trwają zaawansowane prace nad wprowadzeniem nowych leków ukierunkowanych molekularnie również w innych typach MTM. Najistotniejsze jest określenie potencjalnego celu molekularnego w danym podtypie mięsaka, który ma znaczenie biologiczne. Najbardziej zaawansowane prace dotyczą substancji o działaniu antyangiogennym (np. bewacyzumabu, sunitynibu, sorafenibu w mięsaku Kaposi'ego, hemoagioendothelioma/angiosarcoma czy alveolar soft-part sarcoma), trabectedyny w myxoid/round-cell liposarcoma, leków skierowanych na szlak PI3K/AKT, MET (np. w alveolar soft part sarcoma czy clear cell sarcoma), Mek, mdm2/CDK, kinazę Raf, inhibitorów mTOR (np. AP23573, sirolimusu, szczególnie w mięśniakomięsaku prążkowanokomórkowym lub PEC-oma), inhibitorów receptora 1 insulinopodnego czynnika wzrostu (IGFR1R, w szczególności w mięsaku Ewinga i mięśniakomięsaku prążkowanokomórkowym), inhibitorów wielokinazowych, inhibitorów metaloproteaz macierzy komórkowej (MMP), leków działających na szlak apoptozy, na białko szoku termicznego 70 lub 90 (hsp70, hsp90) czy inhibitorów deacetylazy histonowej (tab. 4, 5). Interesujące są prace nad kojarzeniem leków ukierunkowanych molekularnie z klasycznymi cytostatykami czy radioterapią, jak np. inhibitora IGFR1R z radioterapią, gdzie w warunkach *in vitro* wykazano synergistyczne działanie na hamowanie wzrostu linii komórkowych fibrosarcoma.

Piśmiennictwo

1. Milano A, Apice G, Ferrari E, Fazioli F, de Rosa V, de Luna AS, Iaffaioli RV, Caponigro F. New emerging drugs in soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2006; 59: 74-84.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-Tissue Sarcomas in Adults. *NEJM* 2005; 353: 701-11.
3. Mocellin S, Rossi CR, Brandes A, Nitri D. Adult soft tissue sarcomas: conventional therapies and molecularly targeted approaches. *Ca Treat Rev* 2006; 32: 9-27.
4. Yang JL, Crowe PJ. Targeted therapies in adult soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 2007; 95: 183-184.