

# Badania kliniczne

Piotr Rutkowski

Z powodu swojej rzadkości oraz zróżnicowania i mnogości podtypów wielośrodkowe badania kliniczne w mięsakach tkanek miękkich (MTM) stanowią podstawowe źródło wiedzy wpływającej na postępowanie kliniczno-terapeutyczne w tych nowotworach. Jednakże z wymienionych wyżej powodów przeprowadzono względnie niewiele istotnych prospektywnych randomizowanych badań klinicznych. Poniżej przedstawiono najistotniejsze z nich, które wpłynęły na sposób leczenia (najczęściej skojarzonego) w poszczególnych stopniach zaawansowania MTM oraz aktualnie prowadzone. Obecne badania kliniczne koncentrują się na poszczególnych typach MTM, gdyż nowotwory te wykazują odmienności patogenetyczno-biologiczne, które mogą wpływać na postępowanie terapeutyczne. Dają one szansę na stopniowe wprowadzanie nowych leków ukierunkowanych molekularnie na przyczynę etiopatogenetyczną nowotworu (jak np. imatinib w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego). Najmniejsza liczba badań dotyczy leczenia chirurgicznego, gdyż przeprowadzono właściwie jedynie jedno prospektywne badanie kliniczne, które ustaliło znaczenie leczenia miejscowego oszczędzającego kończyny w terapii MTM. W odniesieniu do radioterapii najlepiej zbadana jest lokalizacja kończynowa MTM. Przeprowadzono 7 istotnych badań klinicznych, które ustaliły znaczenie uzupełniającego napromienienia dla uzyskania kontroli miejscowej mięsaków w skojarzeniu z radykalnym leczeniem chirurgicznym. Żadne z tych badań nie wykazało bezwzględnej poprawy przeżyć całkowitych ani też nie wskazało, który sposób postępowania (radioterapia z pól zewnętrznych przed- lub pooperacyjna czy brachyterapia) jest korzystniejszy dla chorego. Najwięcej randomizowanych badań klinicznych dotyczyło chemioterapii zarówno uzupełniającej, jak i paliatywnej.

1. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, de Moss EV, Seipp C, Sindelar WF, Sugerbaker P, Wesley R. Ann Surg 1982; 196: 305-315.

Podstawowe prospektywne badanie chirurgiczne potwierdzające, że w MTM o dużej złośliwości i lokalizacji kończynowej amputacja i leczenie oszczędzające skojarzone z uzupełniającym napromienianiem pooperacyjnym (w dawce 50 Gy + 10-20 Gy dodatkowo na miejsce po wyciętym guzie) dają takie same wyniki w odniesieniu do przeżyć całkowitych i wolnych od nawrotu choroby.

2. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SM. Randomized prospective study of the benefits of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197-203.

Badanie to potwierdziło, że radioterapia uzupełniająca z pól zewnętrznych istotnie poprawia przeżycia wolne od wznowy miejscowej zarówno w MTM o wysokiej, jak i niskiej złośliwości i lokalizacji kończynowej.

3. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 2235-41.

Istotne badanie, które wykazało, że radioterapia uzupełniająca przed- i pooperacyjna dają podobną kontrolę miejscową nowotworu i przeżycia chorych, choć napromienianie przedoperacyjne w konwencjonalnych dawkach jest związane z nieco większym odsetkiem powikłań w gojeniu rany.

4. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350: 1647-54.

Krytykowana ze względów metodologicznych metaanaliza danych 14 prospektywnych badań klinicznych oceniających zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej na dokсорubicynie u dorosłych z resekcyjnymi MTM, która wykazała istotną, chociaż niewielką, poprawę czasu do wznowy miejscowej i nawrotów odległych oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby (10%) przy zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii, a także tendencję do wydłużenia przeżyć całkowitych (4%).

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

Duże wieloośrodkowe badanie z trzema ramionami, które nie wykazało różnic w odsetkach odpowiedzi i przeżyciach całkowitych między chorymi leczonymi każdym z proponowanych schematów z powodu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych MTM. Potwierdza ono, że w chwili obecnej podstawowym, klasycznym lekiem pierwszego rzutu w zaawansowanych MTM jest dokсорubicyna w monoterapii.

6. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.

Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34.

Dwa klasyczne badania, które potwierdziły nadzwyczajną skuteczność terapii ukierunkowanej molekularnie za pomocą imatinibu – inhibitora kinaz tyrozynowych, m.in. KIT, receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR), w leczeniu zaawansowanych (nieoperacyjnych i/lub przerzutowych) nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Badanie III fazy (Verweij i wsp.;

EORTC 62005) jest jednocześnie największym prospektywnym badaniem klinicznym kiedykolwiek skutecznie przeprowadzonym u chorych na jeden typ MTM (946 chorych).

Według bazy danych badań klinicznych z połowy 2009 roku (<http://www.clinicaltrials.gov>; <http://www.cancer.gov>) obecnie na świecie prowadzonych jest u dorosłych chorych na MTM około 100 badań klinicznych, z czego coraz więcej dotyczy nowych leków ukierunkowanych molekularnie (np. inhibitorów kinaz tyrozynowych, szlaku mTOR, IGFR1 czy substancji antyangiogennych) i poszczególnych typów mięsaków (w związku z charakterystycznymi zaburzeniami genetycznymi).

## Písmienictwo

1. 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: 1276-85.
2. Bramwell V, Rouesse J, Steward W i wsp. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma – reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1137-1149.
3. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
4. Eilber FR i wsp. A randomized prospective trial using postoperative adjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1988; 11: 39-45.
5. McCarter M, Jaques DP, Brennan MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 11- 22.
6. Milano A, Apice G, Ferrari E i wsp. New emerging drugs in soft tissue sarcoma. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2006; 59: 74-84.
7. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R i wsp. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 2235-41.
8. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E i wsp. Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities” *Cancer* 1983; 52: 424-434.
9. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E i wsp. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196: 305-315.
10. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H I wsp. Doxorubicin versus CYVADIC plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the E European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1537-1545.
11. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34.