

Systémová léčba sarkomů měkkých tkání dospělých vyjma GIST

Dagmar Adámková Krákorová

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Komise pro muskuloskeletální tumory (KMST), UOC Brno

Léčba sarkomů měkkých tkání by měla být vedena na základě rozhodnutí multioborového týmu. Standardní léčbou operabilních sarkomů je chirurgická léčba, v indikovaných případech doplněná radioterapií. Postavení chemoterapie není jednoznačně definováno. Paliativní chemoterapie má své místo v léčbě neresekabilního lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění.

Klíčová slova: sarkomy měkkých tkání, chemoterapie, cílená léčba.

Systemic therapy of adults soft-tissue sarcoma except GIST

Multidisciplinary treatments planning is mandatory in all cases of soft-tissue sarcoma. Surgery is the standard treatment for all patients with adult-type, localised tumor, complemented by radiation therapy in selected cases. The role of chemotherapy is not clearly defined. Palliative chemotherapy may be added as an option in the treatment for unresectable locally advanced or metastatic disease.

Key words: soft-tissue sarcoma, chemotherapy, target therapy.

Onkologie 2010; 4(5): 308–310

Úvod

Sarkomy měkkých tkání (STS) jsou heterogenní skupinou maligních nádorů vycházejících z mezenchymálních buněk, které se za normálních okolností diferencují ve svalovou nebo tukovou tkáň, vazivo, kost nebo chrupavku. Morfologicky jsou tvořeny více než 40 histologickými subtypy.

V dospělém věku patří sarkomy měkkých tkání ke vzácným typům nádorů s incidencí 3 případy na 100 000 obyvatel a tvoří kolem 1 % všech zhoubných onemocnění.

U dětí do 15 let věku tvoří 6–8 % všech nádorových onemocnění. Nejčastějším (až 60 %) a typickým sarkomem pro dětský věk je rhabdomyosarkom (RMS), v dospělém věku dominují tzv. non-rhabdomyosarkomy (NRSTS) – maligní fibrózní histiocytom, liposarkom, leiomyosarkom a další.

Heterogenita těchto nádorů ovlivňuje rozdíly v rychlosti růstu, radiosenzitivitě, chemosenzitivitě a prognóze onemocnění, vyžaduje i rozdíly v léčebné strategii. Strategie léčby by měla být určována iniciálně na základě rozhodnutí multioborového týmu, tedy před započítáním samotné léčby. Základními léčebnými modalitami jsou léčba chirurgická, radioterapie, léčba systémová. Se zlepšujícími se diagnostickými a operačními technikami a možnostmi adjuvantní léčby je možný ústup od původně rozsáhlé, až mutilující primární chirurgické léčby. I přes optimální multimodální terapii dochází u 10–50 % pacientů ke vzniku lokální recidivy s mediánem vzniku 24 měsíců (3), především v případě sarkomů retro-

peritoneálních a hlavy a krku (až 60 %) proti méně častým recidivám v oblasti končetin (10%).

U 50 % nemocných dochází k rozvoji metastatického onemocnění s mediánem vzniku 2,5 roku. V případě pouze plicního postižení je vždy zvažována radikální plicní resekce za předpokladu lokální kontroly primárního nádoru a vyloučení mimoplicního postižení, k radikální metastasektomii reálně dochází jen u malého množství pacientů. V ostatních případech je indikována paliativní systémová chemoterapie.

Sarkomy se všeobecně řadí k chemorezistentním nádorům, s obtížně predikovatelným biologickým chováním, spektrum účinných cytostatik je omezené. Vzhledem k heterogenitě nádorů a nízké incidenci chybějí výsledky randomizovaných studií pro jednotlivé histologické subtypy, což může být i jednou z odpovědí na otázku, proč jsou výsledky léčby chemoterapií u STS neuspokojivé.

Cílená léčba inhibitory tyrozinkinázy v monoterapii, případně v kombinaci s chemoterapií je ve fázi klinického zkoušení fáze II.

Neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie

Zmenšení velikosti nádoru a tím umožnění resekability původně inoperabilních nádorů, možná eliminace mikrometastáz a/nebo skip-metastáz a/nebo snížení rizika intraoperační diseminace s následným vlivem na lokální i systémovou kontrolu onemocnění, „in vivo“ test chemosenzitivity mohou být možné cíle podání předoperační chemoterapie.

Prospektivní randomizovaná studie EORTC fáze II neprokázala u 134 hodnotitelných pacientů ovlivnění celkového přežití podáním neoadjuvantní chemoterapie dvojkombinací doxorubicin/ifosfamid (5). Studie s podáním předoperační chemoterapie režimem MAID a radioterapií znamenaly signifikantní zlepšení 5letého přežití bez známek systémového relapsu ve srovnání s historickou kontrolou, bez zásadního vlivu na celkové přežití. Třetina pacientů měla po léčbě komplikace s hojením rány. Až 80 % pacientů mělo hematologickou toxicitu IV. stupně, 23 % pacientů nehematologickou toxicitu III.–IV. stupně (6). Předoperační podání radioterapie s konkomitantním podáním antracyklinu zvýšila lokální kontrolu nádoru na úkor vysoké kožní toxicity (7).

Neoadjuvantní chemoterapie není v současné době standardním léčebným postupem v léčbě operabilních sarkomů. Aplikaci dvojkombinací cytostatik lze zvážit přísně individuálně dle rozhodnutí multioborového týmu, například s cílem provedení končetinového šetřícího výkonu. V ostatních případech by měla být tato léčba podávána pouze v rámci klinických studií.

Adjuvantní chemoterapie

V současné době neexistuje jednoznačné doporučení pro podání adjuvantní chemoterapie u pacientů dospělého věku.

Monoterapie

Metaanalýza 14 randomizovaných studií (1 568 pacientů) léčených pro lokalizovaný sarkom končetin adjuvantní chemoterapií na bázi antracyklinu

prokázala prodloužení doby do lokální či systémové progresy, bez vlivu na celkové přežití (8). Podobně výsledky 674 pacientů léčených v letech 1984–1999 pro sarkomy končetin III. klinického stadia adjuvantní chemoterapií na bázi doxorubicinu přinesly klinický benefit kratší než jeden rok, bez vlivu na celkové přežití (9). Pouze studie italských autorů s adjuvantním podáním 6 cyklů doxorubicinu v dávce 75 mg/m² prokázala statisticky významně delší přežití, nicméně heterogenita souboru pacientů byla velmi výrazná. Několik studií s doxorubicinem ve vyšších dávkách nedosáhlo statisticky významného rozdílu v přežití u pacientů v rameni s adjuvantní léčbou. Intraarteriální aplikace chemoterapie je spojena s vyšším výskytem komplikací bez vlivu na přežívání nemocných.

Kombinované režimy

Randomizovaná studie italských autorů u skupiny high-risk nebo rekurentních končetinových sarkomů srovnávala podání pooperační chemoterapie v kombinaci epirubicin/ifosfamid s podporou růstovými faktory proti sledování. Plánovaný nábor dvou set pacientů byl zastaven při počtu 104, neboť interim analýza prokázala benefit pro pacienty na léčbě.

Třicet šest měsíců po poslední randomizaci s mediánem sledování 59 měsíců činil medián přežití chemoterapií léčených pacientů 75 měsíců proti 46 měsícům v kontrolní skupině, také pětileté výsledky hovořily ve prospěch léčených pacientů (10).

Randomizovaná studie EORTC fáze III s podáním 5 cyklů doxorubicinu 75 mg/m² v kombinaci s ifosfamidem 5 g/m² ob 3 týdny a podporou růstovými faktory počáteční euforii nepotvrdila (11). Také dvě další randomizované studie italských autorů jednoznačný benefit neprokázaly.

Metaanalýza 18 studií s podáním adjuvantní chemoterapie kombinací cytostatik naznačuje zlepšení přežití především u pacientů s končetinovými sarkomy (synoviosarkom, myxoidní liposarkom), však zatím nesplňuje kritéria statistické významnosti (12).

Postavení adjuvantní, případně neoadjuvantní chemoterapie v léčbě retroperitoneálních sarkomů nebylo dosud definováno, validní data větších souborů pacientů nejsou k dispozici.

Paliativní chemoterapie

Doxorubicin je zatím nejúčinnějším cytostatikem pro léčbu sarkomů měkkých tkání s léčebnou odpovědí mezi 17–30%. Metaanalýza 9 randomizovaných studií srovnávajících monoterapii doxorubicinem proti kombinované chemoterapii s doxorubicinem zahrnovala 2 281 pacien-

tů, kombinované režimy za použití konvenčních dávek vedly pouze k hraničnímu zvýšení léčebné odpovědi, k výrazně vyššímu výskytu komplikací, bez vlivu na celkové přežití (13). Studie fáze II sledovaly účinnost lipozomálního doxorubicinu v monoterapii, která byla srovnatelná s účinností doxorubicinu, s nižší myelotoxicitou.

Druhým nejúčinnějším cytostatikem pro léčbu STS je ifosfamid s léčebnou odpovědí kolem 25%. Odpověď je závislá na dávce. Byla pozorována vyšší léčebná odpověď po eskalaci dávky nad 9, resp. nad 12 gramů/m²/cyklus u pacientů předléčených standardní dávkou 5 gramů/m². Limitující je především neurologická toxicita popisovaná až u 25–30% pacientů (encefalopatie, extrapyramidové příznaky, mozečková symptomatologie). Nicméně studie EORTC fáze II podání vysokodávkovaného ifosfamidu jako standardní léčbu nedoporučila (14). Při srovnání bolusového a kontinuálního podání ifosfamidu EORTC doporučila frakcionované podání, neboť kontinuální 24hodinová aplikace vykazovala nižší léčebnou odpověď.

Kombinovaná chemoterapie doxorubicinu s ifosfamidem s sebou nese především vyšší výskyt nežádoucích účinků. Režim s přidáním dalšího cytostatika dacarbazinu (MAID) byl považován za standard léčby sarkomů v 90. letech. Studie fáze III prokázala léčebnou odpověď u 33% nemocných, se zkrácením doby celkového přežití pravděpodobně v souvislosti s nutností redukce dávek pro výskyt toxicity (15).

Samotný dacarbazin používaný již v 70. letech minulého století vykazuje jen minimální efekt, a to u leiomyosarkomů.

V roce 2007 publikovaná metaanalýza (16) léčby metastatického onemocnění zdůrazňuje, že není benefit přidání ifosfamidu ke standardní dávce doxorubicinu v I. linii léčby proti doxorubicinu v monoterapii, v případě kombinované léčby je doporučena maximální dávka ifosfamidu 7.5 gramu/m²/cyklus podaná bolusově nebo v kontinuální infuzi.

EORTC studie fáze III se 326 pacienty srovnávala podání doxorubicinu v monoterapii (75 mg/m²) se standardní dávkou ifosfamidu v monoterapii (9 g/m² po dobu 3 dnů) podávanou v 72hodinové infuzi nebo ve 3hodinové infuzi po dobu 3 dnů. Studie byla uzavřena po interim analýze, neboť léčebná odpověď, doba do progresy i celkové přežití bylo ve všech třech ramenech srovnatelné (17).

Randomizovaná studie EORTC fáze III srovnávala u 314 pacientů standardní dávku doxorubicinu s ifosfamidem (50 mg/5g) proti eskalované dávce doxorubicinu se standardní dávkou ifosfamidu (75 mg/5 g) za podpory růstovými faktory. Doba

Obrázek 1. Synoviosarkom (19 let)



Obrázek 2. Maligní schwanom (70 let)



do progresy onemocnění byla signifikantně delší v rameni s eskalovanou dávkou doxorubicinu (19 proti 29 týdnů), bez vlivu na celkové přežití. Soubor však obsahoval vyšší zastoupení leiomyosarkomů včetně přítomnosti jaterních metastáz (18).

V podobném duchu studie fáze II se 79 pacienty srovnávala standardní dávka doxorubicinu s ifosfamidem proti ifosfamidu s eskalovanou dávkou ve dvojkombinaci, nebyl prokázán vliv na dobu do progresy ani celkové přežití.

Dle metaanalýzy tří randomizovaných studií fáze III, publikované v roce 2008, přidání ifosfamidu zvyšuje procento léčebných odpovědí, bez vlivu na celkové přežití, s vyšším výskytem toxicity. Kombinační režim není v I. linii léčby metastatického onemocnění preferován před monoterapií doxorubicinem (19).

Ecteinascidin (ET-743, trabectedin) je novým protinádorovým lékem, který prokázal ve 3 stu-

diích fáze II léčebnou odpověď mezi 7–18 % v I. a II. linii léčby, především u rekurentních leiomyosarkomů a liposarkomů refrakterních na léčbu (20). Pro léčbu refrakterních sarkomů byl v Evropě schválen v roce 2007. Výsledky III. fáze testování nejsou k dispozici.

Několik studií fáze II prokázalo efekt kombinace gemcitabinu s docetaxelem především u předlčených leiomyosarkomů (21, 22), podobně jako paclitaxel u angiosarkomů (23, 24).

Předběžné výsledky EORTC studie fáze III u končetinových sarkomů při kombinaci regionální hypertermie se systémovou chemoterapií proti chemoterapii samotné hovoří výrazně pro kombinovanou léčbu. Studie nizozemských autorů s izolovanou perfuzí končetiny pro primárně neresekabilní sarkom kombinací melfalanu a tumor-necrosis faktoru alfa umožnila u 57 % pacientů provedení končetinu šetřícího výkonu.

Cílená léčba inhibitory tyrozinkinázy v monoterapii je v literatuře prezentována četnými kazuistikami, v roce 2009 publikovaná studie fáze II u 145 pacientů s metastatickými nebo rekurentními sarkomy léčenými sorafenibem prokázala v monoterapii jen minimální efekt – vyjma u angiosarkomu. V současné době probíhají studie fáze II kombinující léčbu inhibitory tyrozinkinázy s chemoterapií. V léčbě rekurentní agresivní fibromatózy (desmoidu) se vyjma nízkodávkované chemoterapie pozoruje dobrý efekt imatinib mesylátu, který je indikován také v léčbě relabujícího a/nebo metastatického dermatofibrosarkomu protuberans s přítomností translokace t 17/22.

Závěr

V současné době není neoadjuvantní chemoterapie standardním léčebným postupem v léčbě operabilních sarkomů. Aplikaci lze zvážit přísně individuálně dle rozhodnutí multioborového týmu. V ostatních případech by měla být tato léčba podávána pouze v rámci klinických studií.

Také jednoznačné doporučení po podání adjuvantní chemoterapie neexistuje. Adjuvantní chemoterapie prokázala prodloužení bezpříznakového období, bez jednoznačného prodloužení celkového přežívání. Její podání je nutno zvažovat přísně individuálně, může být přínosem u vysoce rizikových sarkomů, tedy s vysokým gradingem, velikosti nad 5, resp. 7 cm, u nádorů lokalizovaných v hloubce. Nebyl prokázán signifikantní benefit kombinované léčby proti monoterapii doxorubicinem. Ideálním případem je léčba v rámci klinických studií.

10–15 % pacientů je diagnostikováno s primárně generalizovaným onemocněním, více než 50 % pacientů umírá na vzdálenou disemi-

naci do 5 let od stanovení diagnózy. Pacienti s limitovaným plicním postižením a možností radikální metastasektomie, případně i opakované, mohou dosáhnout dlouhodobého přežívání bez známek nemoci. Resekce jaterních metastáz za předpokladu lokální kontroly sarkomu dutiny břišní je indikována spíše výjimečně. Metastazování lymfatickou cestou je méně časté (synoviosarkom, epiteloidní sarkom, sarkom z jasných buněk). V ostatních případech je medián přežití diseminovaného onemocnění 9–12 měsíců. Při samotné indikaci podání paliativní chemoterapie nelze očekávat výrazný efekt na celkové přežívání nemocného, cílem je zlepšení kvality života. Je třeba brát ohled i na histologický typ nádoru, nejméně citlivý k chemoterapii bývá alveolární sarkom, sarkom z jasných buněk, epiteloidní sarkom, sarkomy z nervových pochev, maligní chordom, na rozdíl od synoviosarkomů, myxoidních liposarkomů či leiomyosarkomu dělohy. Větší efekt lze také očekávat u „chemonaivních“ pacientů. V některých případech je na místě i volba taktiky „watch and wait“. Naději pro rozšíření léčebných možností mohou přinést výsledky studií kombinace molekulárně cílené léčby s chemoterapií.

Literatura

1. Brennan MF, Alektiar KM, Maki RG. Soft Tissue Sarcoma. In De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds.). Cancer Principles and Practice Of Oncology, (7th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 1581–1637.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissues Sarcoma, V. 2/2010.
3. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 12th edition, edited by Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2009, chapter 22, 585–614.
4. Kubáčková K. Chemoterapie sarkomů měkkých tkání. Referátový výběr z onkologie, speciál I/07, ročník 24: 14–21.
5. Gortzak E, Azzarelli A, Bueas J, et al. A randomized phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for „high risk“ adult soft tissue sarcoma. Eur J Cancer 2001; 37: 1096–1103.
6. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1117–1127.
7. Pisters PW, Patel SR, Prieto VG, et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 2004; 2: 3375–3380.
8. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Lancet 1997; 350: 1647–1654.
9. Cormier JN, Huang X, Xing Y, et al. Cohort Analysis of Patients With Localized, High-Risk, Extremity Soft Tissue Sarcoma Treated at Two Cancer Centres: Chemotherapy-Associated Outcomes. J Clin Oncol. 2004; 22: 4567–4574.
10. Frustaci S, Gherlinzoni F, de Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcoma of the extremity and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 2001; 19: 1238–1247.
11. Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P, et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): Interim analysis of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2007; 25: 10008.

12. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer 2008; 113: 573–581.
13. Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. Cochrane Database Syst Rev 2003(3): CD003293.
14. Nielsen OS, Judson I, vanHoesel Q, et al. Effect of high dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer, 2000; 36: 61–67.
15. Antman K, Crowley J, Balcerzak S, 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: 1276–1285.
16. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: a practise guideline. Curr Oncol. 2007; 14(4): 144–148.
17. Lorigan P, Verwij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, Radford JA, Van Glabbeke MM, Kirkpatrick A, Hogendoorn PC, Blay JY. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organization of Research and Treatment of Cancer, Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J Clin Oncol 2007; 20, 25(21): 3144–3150.
18. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, Rodenhuis S, Keizer HJ, Van Hoesel Q, Blay JY, Frisch J, Van Glabbeke M, Hermans C, Van Oosterom A, Tursz T, Verweij J. 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(14): 2676–2684.
19. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. Cancer Treat Rev. 2008; 34(4): 339–347.
20. 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, Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. J Clin Oncol. 2005; 23: 576–584.
21. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabin and Docetaxel in patients With Unresectable Leiomyosarcoma. Results of phase II trial. J Clin Oncol 2007; 8: 595–602.
22. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabin combination in 133 advanced soft tissue sarcomas. A retrospective analysis. Internat. Journal of cancer. 2006; 119: 706–711.
23. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol 2008; 26: 5269–5274.
24. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of the soft tissue. A retrospective study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer. 2008; 44(16): 2433–2436.

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
dadamkova@mou.cz