

Lágyrészsarcomák gyógyszeres kezelési lehetőségei a szövettani altípus alapján

Pápai Zsuzsanna

MH-Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály, Budapest

A lágyrészsarcomák gyógyszeres kezelését egyre inkább a szövettani altípus határozza meg, s ez nemcsak a célzott terápiákra, hanem a citosztatikus kezelésekre is vonatkozik. Évek óta a doxorubicin és az ifosfamid a két citosztatikum, mely monoterápiában vagy kombinációban alkalmazva a leghatékonyabbnak bizonyult felnőttkori lágyrészsarcoma kezelésében. E két vegyület mellett újabb gyógyszerek hatékonysága igazolódott, mint a taxánok angiosarcomában, a gemcitabin+taxán kombináció leiomyosarcomában, a trabectedin leiomyosarcomában, valamint liposarcomában, különösen hatásos myxoid liposarcomában. A célzott kezeléseket illetően a pazopanib (VEGFR-, c-KIT-, PDGFR-gátló) hatékonynak bizonyult leiomyosarcomában és synoviosarcomában, de hatástalan liposarcomában, a sunitinib (VEGFR-, KIT-, PDGFR-gátló) és cediranib (VEGFR-gátló) alveolaris sarcomában, a sunitinib és bevacizumab+temozolamid kombináció solitaer fibrosus tumorokban, míg a sorafenib (RAF-, VEGFR-, PDGFR-gátló) angiosarcomában. Az mTOR-inhibitorok hatékonyak PEComában (perivascular epitheloid cell tumors) és a crizotinib (ALK/MET-gátló) inflammatoricus myofibroblastos tumorokban. GIST daganatokban az imatinib (c-KIT-, PDGFR-, ABL-gátló), a sunitinib és a regorafenib (KIT-, VEGFR-, PDGFR-, RAF-gátló) hatékonysága igazolódott, míg dermatofibrosarcoma esetében az imatinibé. Magyar Onkológia 58:53–58, 2014

Kulcsszavak: felnőttkori lágyrészsarcoma, kemoterápia, célzott kezelés

The medical treatment of adult soft tissue sarcomas is more and more dictated by the histological subtype, this applies to both cytotoxics and target therapies. Doxorubicin and ifosfamid are the two drugs used either in monotherapy or combination with the best established response rates in adult soft tissue sarcomas for several years. In addition to these compounds there is evidence of efficacy of new drugs such as taxanes in angiosarcoma, gemcitabine+taxanes combination in leiomyosarcomas, trabectedin in leiomyosarcomas and liposarcomas with an extremely high activity in myxoid liposarcoma. With regard to target therapy pazopanib seems especially active in leiomyosarcomas and synoviosarcomas, but totally inactive in liposarcomas, sunitinib and cediranib in alveolar soft part sarcomas, sunitinib and bevacizumab+temozolamide combination in solitary fibrous tumors, and sorafenib in angiosarcomas. mTOR inhibitors are active in PEComas (perivascular epitheloid cell tumors) and crizotinib in ALK rearranged inflammatory myofibroblastic tumors. The efficacy of imatinib and sunitinib in GIST tumors are established, and that of imatinib in dermatofibrosarcoma as well.

Pápai Z. Medical treatment of soft tissue sarcomas based on the histological subtype. Hungarian Oncology 58:53–58, 2014

Keywords: adult soft tissue sarcomas, chemotherapy, target therapy

Levelezési cím: Dr. Pápai Zsuzsanna, MH-Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály,
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111., e-mail: zspapai@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. január 10. • Elfogadva: 2014. február 1.

BEVEZETÉS

A lágyrészsarcomák a ritka daganatok közé tartoznak, az összes rosszindulatú daganat mintegy 1%-át teszik ki, szövettani megjelenés alapján meglehetősen heterogén betegcsoport. A lágyrészsarcomák elsődleges kezelése a radikális sebészi eltávolítás. A sugárkezelés a helyi kiújulás kockázatát csökkenti. Kemoterápiát alkalmazhatunk preoperatívén a daganat megkisebbitésére, a műtétet követően a magas malignitású daganatok kezelésében, valamint metasztatikus esetekben (1, 2). Az elmúlt évtized diagnosztikai (molekuláris patológiai, molekuláris biológiai, patológiai) ismereteinek bővülése tette lehetővé a lágyrészsarcoma szövettani altípusainak pontosabb biológiai, genetikai megismerését, és e daganatok érzékenységeinek meghatározását a különböző terápiákkal szemben. Így a lágyrészsarcomák gyógyszeres kezelésében jelentős változás történt az elmúlt években. Az évtizedek óta alkalmazott doxorubicin-, valamint ifosfamid-monoterápia vagy a két vegyület kombinációja mellett további citosztatikumok is a kezelés részévé váltak szelektált alcsoportokban, valamint az új célzott vegyületek is a terápiás palettára kerültek. A szövettani altípus meghatározásának egyre nagyobb a jelentősége, nemcsak a célzott kezelés, hanem a kemoterápia megválasztása szempontjából is.

STANDARD KEMOTERÁPIA

Az évek során számos kemoterápiás szer hatékonyságát vizsgálták lágyrészsarcomák kezelésében. A leghatékonyabbnak bizonyuló két vegyület a doxorubicin, melyet monoterápiában alkalmazva a remissziós ráta 25–30%, az ifosfamid esetében 28–30% (3, 4). Az epirubicin egy antraciklinanalóg, mely alacsonyabb kardiotoxicitással rendelkezik, azonban magasabb dózisban kell alkalmazni. A pegilált doxorubicin hatékonysága alulmarad a doxorubicinéval szemben, így nem terjedt el széles körben, azonban kardiotoxicitása csekélyebb, ezért egyes esetekben, pl. kardiális betegségekben, ahol a doxorubicin nem alkalmazható, egy választandó alternatívát jelenthet (5). A másik hatékony vegyület az ifosfamid, mely kardiális toxicitással nem rendelkezik, azonban vese-, illetve központi idegrendszeri mellékhatást okozhat. A magas dóziszú ifosfamid (9–12 g/m²), mint monoterápia másodvonalas kezelésben is hatékony, még akkor is, amennyiben első vonalban doxorubicin+ifosfamid kombinációt alkalmaztunk standard dózisban (5 g/m²), így még további remisszió érhető el (6, 7).

Számos kombinációs kezeléssel is próbálkoztak az elmúlt évtizedekben doxorubicin+ifosfamid, illetve egyéb citosztatikumok kombinációjával. Több fázis III

vizsgálatban a doxorubicint hasonlították össze doxorubicin+dacarbazin, illetve ifosfamid kombinációkkal, azonban nem tapasztaltak teljes túlélésbeli (OS) előnyt a monoterápiával szemben, viszont kombinált kezeléssel magasabb válaszadási arány érhető el (8). Három vizsgálat metaanalízise szerint szignifikánsan növekedett a kezelésre adott válasz ($p=0,0712$), de az egyéves teljes túlélésben nem volt különbség. Így azon esetekben, amikor a preoperatív kemoterápiától az elsődleges elváltozás megkisebbitése és ezáltal jobban operálhatóvá tétele várható, a doxorubicin+ifosfamid kombináció standard kezelésnek számít, míg egyéb esetekben doxorubicin-monoterápia javasolt (9–11).

A terápiás döntést számos egyéb tényező is befolyásolja, mint a beteg általános állapota, életkora, társbetegségei és a kezelések során esetlegesen fellépő várható mellékhatások kialakulása.

Számos randomizált klinikai vizsgálatot végeztek az adjuváns kezelés szükségességéről mono- vagy kombinált kemoterápia formájában.

Az EORTC egyik nagy betegszámú vizsgálata alapján nem volt szignifikáns különbség a teljes túlélésben a kezelt, illetve a nem kezelt csoport között, azonban egy metaanalízisben, ahol 1953 beteg adatait 18 adjuváns vizsgálat eredményei alapján értékelték, szignifikáns különbség mutatkozott a doxorubicintartalmú kezelést követően mind az 5 éves betegségmentes (DFS), mind a teljes túlélésben. A nem kellő radikalitással operált, magas malignitású, T2-nél nagyobb tumorok adjuváns kezelése akár monoterápiában, akár kombinációban javasolt (12, 13).

EGYÉB VEGYÜLETEK ÉS KOMBINÁCIÓK

Taxánok

A taxánok a legtöbb szövettani sarcomaaltípusban hatásosnak bizonyultak, azonban számos klinikai vizsgálat igazolta a hatékonyságukat angiosarcomákban. Magas remissziós rátát észleltek paclitaxel, valamint docetaxel alkalmazásával a fej-nyaki régióban kialakult angiosarcomáknál (14, 15). Sugárkezelés indukálta emlő-angiosarcoma (16), a klasszikus, illetve HIV-asszociált Kaposi-sarcoma esetében első vonalas kezelésben is hasonló eredmények érhetőek el, mind docetaxel, mind paclitaxel alkalmazásával (17).

Gemcitabin

A gemcitabin egy pirimidin-antimetabolit, melyet számos egyéb daganatban alkalmaznak. Több klinikai vizsgálatban mutatott mérsékelt hatékonyságot monoterápiában, főleg leiomyosarcomákban (18), valamint angiosarcomákban is (19).

Gemcitabin+taxán kombináció

A két vegyület szinergista hatását bizonyította számos vizsgálat, így uterus-leiomyosarcomában, valamint pleiomorph sarcomákban, első és másodvonalas kezelésben is a korábban alkalmazott standard citosztatikumok elé került (20, 21).

Dacarbazin és temozolamid

A dacarbazin egy régi alkilálószer, melyet szerte a világon használtak az elmúlt évtizedek során. Monoterápiában 17%-ban mutatkozott hatékonynak, leggyakrabban kombinációkban alkalmazták MAID séma (mesna, doxorubicin, ifosfamid, dacarbazin) vagy Cyvadic séma szerint (cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin, dacarbazin) (22). Manapság a dacarbazin összetételű kombináció háttérbe szorult, azonban monoterápiában vagy vincristinnel kombinálva másod-, harmadvonalas kezelésben javasolható (23).

A temozolamid (imidazotetrazin-származék) egy orális dacarbazinanalóg, melyet főleg agydaganatok kezelésében alkalmaznak, azonban néhány vizsgálat beszámolt sarcomák kezelése során is a betegség stabilizációjáról leiomyosarcomákban (24), többnyire uterus eredetű daganatok esetében (25), illetve bevacicumabbal való kombinációjáról haemangiopericytomában is (26).

Vinca-alkaloidok

Az antimitotikus vegyületek családjába tartozó gyógyszereket kombinációban alkalmazva észleltek mérsékelt aktivitást lágyrészsarcoma kezelésében. Egyéb vinca-alkaloidok, mint a vindesin vagy a vinorelbin gemcitabin összetételű kombinációkban, magas malignitású pleiomorph sarcomákban hatásosak (27).

Etoposid

Az etoposid egy alkilező hatású vegyület, topoizoméráz II-inhibitor, mely carboplatinvaló kombinációban alkalmazva, különösen MPNST (malignant peripheral nerve sheet tumor) esetében hatásos kezelés (28).

Trofosfamid

A trofosfamid egy orálisan alkalmazható oxazaphosphorin, viszonylag csekély mellékhatással. Számos vizsgálat történt, melyben igazolták, hogy előkezelt betegeknél, akiknél remissziót vagy stabil állapotot sikerült elérni az előzetesen alkalmazott kemoterápiával, további fenntartó (ún. maintenance) terápiára alkalmazzák, mely meghosszabbíthatja mind a betegségmentes, mind a teljes túlélést, összehasonlítva azokkal, akik nem részesültek fenntartó kezelésben. Etoposiddal vagy doxorubicinnel való kombinációban való alkalmazásával is folynak vizsgálatok (29).

Trabectedin

A trabectedin új csoportja a kemoterápiás vegyületeknek, egy tengeri növényből származó alkaloida (tetrahidroizokinolin), mely gátolja a károsodott DNS helyreállítását. Az utóbbi évek vizsgálatai alapján igazolódott, hogy a liposarcomák alcsoportjai közül a jól, valamint a dedifferenciált liposarcoma biológiai viselkedésükben különböznek a myxoid/kereksejtes altípustól, s ezen altípusokat kromoszomális transzlokáció alapján lehet elkülöníteni. A trabectedin myxoid liposarcomában a leghatékonyabb, melyet a leiomyosarcoma, majd a synoviosarcoma követ (30–33).

CÉLZOTT KEZELÉS SZÖVETTANI ALTÍPUS SZERINT

Randomizált, magas betegszámú vizsgálatok számoltak be két célzott terápiás lehetőségről sarcomák kezelésében, a pazopanibról és ridaforolimusról.

A pazopanib egy multitarget tirozinkináz-gátló (VEGFR, KIT, PDGFR), melyet előkezelt lágyrészsarcomában szenvedő betegekben alkalmaztak, különböző szövettani altípusokban (34). Hatástalan liposarcomában, azonban meglehetősen hatékony leiomyosarcomában és synoviosarcomában. Ezen entitásokban másod-, illetve többvonalas kezeléseknél egyértelműen javasolt terápia (35).

Egyéb multitarget tirozinkináz-gátló vegyületekkel is folynak klinikai vizsgálatok előrehaladott sarcomák kezelésében, mint a sunitinib (VEGFR-, KIT-, PDGFR-gátló) (36) és sorafenib (RAF-, VEGFR-, PDGFR-gátló) (37). Úgy tűnik, a sorafenib aktív angiosarcomában, míg a sunitinib alveolaris lágyrészsarcomában (38), solitaer fibrosus tumorokban (39), valamint világossejtes sarcomában (40) is, melyekben a standard kemoterápia csak csekély mértékben hatásos. A cediranib (VEGFR-gátló) hatékonyságot mutatott alveolaris lágyrészsarcomában (41), míg a crizotinib (ALK-gátló) ALK-pozitív myofibroblastos inflammatoricus daganatokban (42).

A dermatofibrosarcoma protuberans esetében, amikor a sebészi beavatkozások ellenére recidíva, illetve távoli áttét alakul ki, a multitirozinkináz-gátló imatinib az egyetlen hatékony kezelési lehetőség (43).

A ridaforolimus egy mTOR-inhibitor, melyet fenntartó, ún. maintenance kezelésként alkalmaztak, kemoterápiát követően azon esetekben, ahol remisszió vagy stabil betegség alakult ki (44). E vizsgálatok igazolták az mTOR-inhibitorok hatékonyságát PEComákban (perivascular epitheloid cell tumor) (45).

Szövettani altípus szerint alkalmazott kezelés

Az evidencián alapuló optimális gyógyszeres kezelés lágyrészsarcoma terápiája esetén még várat magára. A számos altípus miatt nagyszámú beteg klinikai vizsgálata nehéz-

kes. A szövettani alcsoportokon kívül egyéb faktorok is befolyásolják a döntést, hogy melyik vegyületet mikor alkalmazhatjuk, pl. a betegek életkora, egyéb társbetegségek jelenléte, a kezelések következtében fellépő mellékhatások kialakulása, így az alábbi kezelési lehetőségek csak javaslatként alkalmazandók, nem kizárva az egyéb terápiás lehetőségeket sem.

Leiomyosarcoma. Elsődleges kezelési lehetőség a doxorubicin vagy ifosfamid, másodvonalon gemcitabin+docetaxel (46), trabectedin (30), valamint pazopanib (35).

Uterus-leiomyosarcoma. A gemcitabin+docetaxel tűnik a leghatékonyabb kezelési formának akár első vonalban is. Progresszió esetén doxorubicin és trabectedin javasolt, valamint későbbi vonalakban a temozolamid (47).

Liposarcoma. A doxorubicin az első vonalas terápia, ifosfamiddal való kombináció azon esetekben, amikor a kezeléssel elérhető válaszára növeli a sebészi radikalitás esélyét (11).

A trabectedin másodvonalas kezelésben javasolt (30), a leghatékonyabb myxoid liposarcoma esetén, ahol hatékonyabb a doxorubicinnél (32, 33).

Synovialis sarcoma. A standard doxorubicin+ifosfamid kombináció (4, 11) ebben a szövettani altípusban a leghatásosabb, ez az a szövettani altípus, melyben a legmagasabb az ifosfamid hatékonysága, még akkor is javasolt alkalmazni nagy dózisú monoterápiában, amikor az előzetes kombinációban nem volt sikeres a kezelés (6). Másodvonalon hatékony a pazopanib (34, 35), és későbbi vonalakban a trabectedin is (30).

Angiosarcoma. A taxánok (docetaxel, paclitaxel) a választandó első vonalas kezelés (14, 15), másodvonalon javasolt a doxorubicin+ifosfamid kombináció, harmadvonalon gemcitabin-monoterápia is mutat mérsékelt hatékonyságot (19). A célzott kezelések közül pedig a sorafenib alkalmazható (37).

Differenciálatlan pleiomorph sarcoma. Doxorubicin+ifosfamid (4, 11) az elsődlegesen alkalmazandó terápia, másodvonalon gemcitabin+docetaxel kombinációval (20) is még további mérsékelt hatékonyság érhető el.

MPNST (malignant peripheral nerve sheet tumor). Ez a szövettani altípus a legkevésbé érzékeny a kemoterápiára, előrehaladott esetben a doxorubicin+ifosfamid a javasolt első vonalas kezelés, másodvonalon etoposid-monoterápia vagy etoposid+carboplatin kombináció javasolható (28).

Haemangiopericytoma/solitaer fibrosus tumor. E szövettani alcsoport szintén nem tartozik a kemoterápiára jól reagáló daganatok közé. A standard kemoterápia hatástalansága esetén a jelenleg folyó vizsgálatok közül a temozolamid+bevacizumab kombináció (26) tűnik ígéretesnek, valamint a célzott terápiák közül a sunitinib (36).

Kaposi-sarcoma. Mind a klasszikus, mind a HIV-aszociált Kaposi-sarcoma esetén a taxánok és a pegilált doxorubicin a javasolt kezelés első és másodvonalon is (17).

Egyéb szövettani altípusok. A fibrosarcoma, a myxofibrosarcoma és a pleiomorph rhabdomyosarcoma kemoterápiára érzékeny daganatok (3). A doxorubicin-monoterápiát követő progresszióban a VIP kombináció alkalmazása célszerű (vepesid, ifosfamid, cisplatin), mivel egyetlen újabb vegyület sem bizonyult hatékonyabbnak ezekben a szövettani altípusokban a monoterápiában alkalmazott doxorubicinnél, vagy a VIP kombinációnál (48). Az extraskeletalis myxoid chondrosarcoma, az alveolaris lágyrész-sarcoma és a clear cell sarcoma kevésbé reagál a standard kemoterápiára, de az újabb célzott vegyületek közül az utóbbi kettő esetében mérsékelt hatékonyság mutatkozott sunitinib- (39, 40) és cediranib- (41) kezeléssel.

GIST (gastrointestinalis stromatumor). A GIST tumrok a gyomor-bél rendszerben leggyakrabban előforduló sarcomák. A lágyrész-sarcomák célzott terápiája a metasztatikus, illetve lokálisan előrehaladott GIST daganatok tirozinkináz-gátló kezelésével indult. Az imatinib (KIT-, PDGFR-, ABL-gátló) forradalmasította e betegség kezelését. Imatinibrezisztenciát, illetve progressziót követően a multitarget tirozinkináz-gátló sunitinib (VEGFR-, KIT-, PDGFR-gátló) is a kezelés részévé vált (49, 50). Az imatinib-, sunitinib-terápiát követő progresszióban regorafenib (VEGFR-, PDGFR-, RAF-, KIT-gátló) kezeléssel további betegségstabilizáció érhető el (51).

ÖSSZEFOGLALÁS

A doxorubicin-monoterápia vagy az ifosfamiddal való kombináció még mindig az elsődlegesen választandó kezelés a legtöbb lágyrész-sarcoma-alcsoport esetén, azonban az elmúlt évek során egyes szövettani altípusokban egyéb kemoterápiás szerek is fontos szerepet töltenek be a kezelésben, mint a taxánok, a gemcitabin, a trabectedin, de nem feledkezhetünk meg az etoposid, dacarbazin és temozolamid helyéről sem. Több új célzott vegyület is a kezelés részévé képezi, mint a pazopanib, imatinib, sunitinib, sorafenib, regorafenib, cediranib, crizotinib, és további új vegyületek vizsgálata is folyik. Számos új gyógyszer alkalmazható ma a lágyrész-sarcomák kezelésében, melyek néhány évvel ezelőtt nem álltak rendelkezésre. A pazopanib és trabectedin egyedi méltányossági engedély alapján Magyarországon is alkalmazható, többedvonalas kezelésként. Újabb vegyületek, újabb kombinációk, valamint a kemoterápia és a célzott kezelés kombinálása még további lehetőségeket kínál. A lágyrész-sarcomák sikeres terápiájának a kulcsa a szövettani altípusok szerinti differenciált kezelés, s az interdiszciplináris együttműködés.

IRODALOM

1. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, et al. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20(Suppl 4):iv132–iv136, 2009
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Soft Tissue Sarcoma version 1.2013, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
3. Blay JY, Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 39:64–69, 2003
4. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. 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* 25:3144–3150, 2007
5. Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomized phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 37:870–877, 2001
6. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 13:1600–1608, 1995
7. Tascilar M, Loos WJ, Seynaeve C, et al. The pharmacological basis of ifosfamide use in adult patients with advanced soft tissue sarcomas. *Oncologist* 12:1351–1360, 2007
8. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, 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* 11:1276–1285, 1993
9. Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, et al. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 8:1159–1162, 1997
10. Patel S, Vadhan-Raj S, Papadopoulos N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: Results of phase II and pilot studies—dose response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 15:2378–2384, 1997
11. Sleijfer S, Ouali M, Van Glabbeke M, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas. An exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 46:72–83, 2010
12. O'Connor JM, Chacon M, Petracci FE, et al. Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma (STS): a meta-analysis of published data. *J Clin Oncol* 26(Suppl):abstr 10526, 2008
13. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 113:573–581, 2008
14. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the aNGIOTaX Study. *J Clin Oncol* 26:5269–5274, 2008
15. Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, et al. Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma. *Cancer* 110:648–651, 2007
16. Mano MS, Fraser G, Kerr J, et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast shows major response to docetaxel after failure of anthracycline-based chemotherapy. *Breast* 15:117–118, 2006
17. Osawa R, Kato N, Yanagi T, et al. Clearance of recurrent classical Kaposi's sarcoma using multiple paclitaxel treatments. *Acta Dermatol Venereol* 87:435–436, 2007
18. Hartmann J, Oechsle K, Huober J, et al. An open label, non-comparative phase II study of gemcitabine as salvage treatment for patients with pretreated adult type soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 24:249–253, 2006
19. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 23:501–508, 2012
20. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, 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. *J Clin Oncol* 25:2755–2763, 2007
21. Duffaud F, Pautier P, Bui Nguyen B, et al. A pooled analysis of the final results of the two randomized Phase II studies comparing gemcitabine (G) vs gemcitabine+docetaxel (G+D) in patients (pts) with metastatic/recapsed leiomyosarcoma (LMS). *Ann Oncol* 21(Suppl 8):viii408, 2010
22. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVaD-IC 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* 13:1537–1545, 1995
23. Zucali PA, Bertuzzi A, Parra HJS, et al. The 'old drug' dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs* 26:175–181, 2008
24. Garcia del Muro X, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. 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* 104:1706–1712, 2005
25. Ferriss JS, Atkins KA, Lachance JA, et al. Temozolomide in advanced and recurrent uterine leiomyosarcoma and correlation with O6-methylguanine DNA methyltransferase expression: a case series. *Int J Gynecol Cancer* 20:120–125, 2010
26. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, et al. Combination therapy with temozolomide and bevacizumab in the treatment of hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *J Clin Oncol* 26(15 Suppl):abstr 10512, 2008
27. Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 109:1863–1869, 2007
28. Steins MB, Serve H, Zühlendorf M, et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasised malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. *Oncol Rep* 9:627–630, 2002
29. Reichardt P, Pink D, Tilgner J, et al. Oral trofosfamide: an active and well-tolerated maintenance therapy for adult patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. Results of a retrospective analysis. *Onkologie* 25:541–546, 2002
30. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 27:4188–4196, 2009
31. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 23:576–584, 2005
32. Forni C, Minuzzo M, Virdis E, et al. Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors. *Mol Cancer Ther* 8:449–457, 2009
33. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 8:595–602, 2007
34. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 27:3126–3132, 2009

35. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PaLETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379:1879–1886, 2012
36. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 27:3154–3160, 2009
37. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 27:3133–3140, 2009
38. Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol* 22:1682–1690, 2011
39. Stacchiotti S, Negri T, Palassini E, et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther* 9:1286–1297, 2010
40. Stacchiotti S, Grosso F, Negri T, et al. Tumor response to sunitinib malate observed in clear-cell sarcoma. *Ann Oncol* 21:1130–1131, 2010
41. Kummar S, Strassberger A, Monks A, et al. An evaluation of cediranib as a new agent for alveolar soft part sarcoma (aSPS). *J Clin Oncol* 29(Suppl):abstr 10001, 2011
42. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 363:1727–1733, 2010
43. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 28:1772–1779, 2010
44. Chawla SP, Blay J-Y, Ray-Coquard IL, et al. Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 29(Suppl):abstr 10005, 2011
45. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 28:835–840, 2010
46. Blay JY, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer* 119:706–711, 2006
47. Hensley ML, Blessing J, Mannel R, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 109:329–334, 2008
48. Pápai Z, Bodoky G, Szántó J, et al. The efficacy of a combination of etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with soft tissue sarcoma. *Cancer* 89:177–180, 2000
49. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. Imatinib mesylate (STI 571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal tumours, but does not yield responses in other soft tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue Sarcoma and Bone Sarcoma Group Phase II study. *Eur J Cancer* 39:2006–2011, 2003
50. Joensuu H. Sunitinib for imatinib-resistant GIST. *Lancet* 368:1303–1304, 2006
51. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:295–302, 2013



FELHÍVÁS

Tájékoztatjuk Önöket, hogy
a **Magyar Onkológusok Társasága**, mely **közhasznú civil szervezet**, jogosult
az **SZJA 1%-ának**

befogadására, amennyiben javára ilyen felajánlás történik.

Kérjük, hogy **adója 1%-ával támogassa** – a több mint 50 éve működő, nemzetközileg is elismert –
társaságunkat,

ezzel is elősegítve az általunk kitűzött célok megvalósítását, melyek:

egészségmegőrzés, betegségmegelőzés, gyógyító, egészségügyi rehabilitációs tevékenység, tudományos tevékenység, kutatás, ismeretterjesztés. Szakmai és tudományos tevékenységünkkel hozzájárulunk a rosszindulatú daganatos betegségek keletkezésével, megelőzésével, kimutatásával és kezelésével kapcsolatos ismeretek gyarapításához és azok elterjesztéséhez.

Segítségüket megköszönjük,

a támogatás felhasználásáról – az előírásoknak megfelelően – nyilvános tájékoztatást, elszámolást adunk.

Adószámunk, melyre a támogatást várjuk:

19000479-2-43

Magyar Onkológusok Társasága

Dr. Géczy Lajos elnök, Dr. Ágoston Péter főtitkár, Dr. Vincze Borbála kincstárnok

Budapest, 2014. március 1.