

Mięsaki (Sarcoma)

1. Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin (T) vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS): A French Sarcoma Group (FSG) trial.

Autorzy: Axel Le Cesne, Jean-Yves Blay, Didier Cupissol i wsp.

Badanie porównywało skuteczność i bezpieczeństwo trabektedyny do najlepszego leczenia objawowego (BSC — *best supportive care*) wśród chorych z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego (nie więcej niż wcześniejsze 3 linie chemioterapii). W przypadku potwierdzenia dalszej progresji choroby, pacjenci z ramienia BSC mogli przejść do ramienia z trabektedyną (opcja *cross-over*). Pierwszorzędownym punktem końcowym badanie było PFS. Do badania włączono zarówno pacjentów z tzw. L-mięsakami (Leiomyosarcoma i Liposarcoma), jak i pozostałe podtypy MTM. W grupie otrzymującej trabektedynę wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR — *objective response rate*) wyniósł 11,8%, wszystkie odpowiedzi obserwowane były w grupie L-mięsaków (ORR w tej grupie 18,8%). 23% pacjentów w ramieniu z trabektedyną otrzymało więcej niż 9 kursów leczenia. Mediana PFS wynosiła 1,5 miesiąca w ramieniu BSC i 3,1 miesiąca w ramieniu z trabektedyną (HR: 0,39, $p < 0,0001$). W kohorcie L-mięsaków mediana PFS wynosiła 1,4 miesiąca w ramieniu BSC i 5,1 miesiąca w ramieniu z lekiem (HR: 0,29, $p < 0,0001$). Podczas gdy w grupie bez L-mięsaków wynosiła odpowiednio 1,5 m i 1,8 m ($p = 0,16$). Cross-over przeprowadzono u 92% pacjentów włączonych do ramienia BSC. Po medianie czasu obserwacji wynoszącym 25,7 miesięcy, różnice między dwoma ramionami w zakresie OS nie były istotne statystycznie i wyniosły 13,6 miesiąca vs 10,8 miesiąca odpowiednio w ramionach z lekiem i BSC ($p = 0,86$) [17]. To są kolejne wyniki potwierdzające większą skuteczność leku u chorych z rozpoznaniem tzw. L-mięsaków w porównaniu z pozostałymi podtypami MTM.

2. Final results of ENLIVEN: A global, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study of pexidartinib in advanced tenosynovial giant cell tumor (TGCT).

Autorzy: William D. Tap, Hans Gelderblom, Silvia Stacchiotti i wsp.

TGCT (tenosynowialny guz olbrzymiokomórkowy) jest rzadkim nowotworem osłonki stawów / ścięgien. Jego rozwój związany jest z nadekspresją 1 czynnika wzrostu kolonii (CSF-1). Brak jest obecnie dostępnej zatwierdzonej terapii systemowej w tym wskazaniu. Peksydartinib (Pex), selektywny inhibitor receptora CSF-1, KIT i FLT3-ITD, wykazywał obiecującą aktywność w badaniu fazy 1 w TGCT. Obserwowano dwa przypadki ciężkiej toksyczności wątrobowej (1 wymagany przeszczep wątroby, 1 skutkujący śmiercią pacjenta) w przypadku zastosowania Pex w badaniach w innych wskazaniach. Pacjenci ≥ 18 roku życia z objawowym TGCT, u których operacja byłaby powiązana z potencjalnie pogorszeniem funkcji kończyny lub wysokim ryzykiem powikłań, zostali zrandomizowani w stosunku 1: 1 do Pex lub placebo (Pbo) 1000 mg / d przez 2 tygodnie, następnie do 800 mg / d po przez 22 tygodnie (część 1). Pacjenci którzy zakończyli leczenie w części pierwszej badania mogli kontynuować leczenie w programie rozszerzonego dostępu do leku (część 2). Pierwszorzędownym punktem końcowym był centralnie oceniany ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) według RECIST w 25

tygodniu leczenia. Do badania włączono 120 pacjentów, 61/59 na Pex / Pbo. Ze względu na 2 przypadki niezakończonych zgonem, ciężkiej toksyczności wątrobowej, zatrzymano rekrutację przedwcześnie przy braku 6 chorych do planowanej w projekcie badania grupy. Nie włączano też pacjentów do części 2. Pod koniec części 1 wartość ORR wg RECIST w populacji ITT wyniosła 39,3% w porównaniu z 0% dla placebo ($P < 0,0001$). Po medianie obserwacji 6-miesięcznej (najdłuższa 17 miesięcy) u żadnego z odpowiadających na leczenie chorych nie stwierdzono progresji choroby. Wtórnymi punktami końcowymi dla Pex i Pbo były ORR według oceny objętości guza (55,7% w porównaniu z 0%, $P < 0,0001$), poprawy zakresu ruchu (+ 15,1% w porównaniu z + 6,2%, $P = 0,0043$), funkcji fizycznej PROMIS (+4,06 vs -0,89), $P = 0,0019$), poprawy w zakresie najgorszej sztywności (-2,45 vs -0,28, $P < 0,0001$) i zmniejszenia bólu (31,1% w porównaniu z 15,3%, jednostronne $P = 0,032$). Hepatotoksyczność leku była częstsza w przypadku Pex (AST $\geq 5X$ GGN 11,5%, ALT $\geq 5X$ GGN 19,7%, bilirubina całkowita $\geq 2X$ GGN 4,9%). 8 pacjentów przerwało Pex z powodu toksyczności wątrobowej; u 4 chorych były to poważne AE, u jednego z pacjentów trwające ~ 7 miesięcy. Inne AE $\geq 15\%$ i częściej występujące w Pex obejmowały zmianę koloru włosów, wymioty, zmęczenie, zaburzenia smaku i obrzęk okołoczołowy.

3. The prognostic value of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) factor in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with sunitinib after imatinib failure.

Autorzy: Piotr Rutkowski, Iwona Lugowska, Anna Klimczak i wsp.

Do analizy włączono 146 z 230 chorych na nieoperacyjny lub przerzutowy GIST leczonych sunitynibem po niepowodzeniu terapii imatynibem w okresie 2001-2016. U wszystkich chorych oceniono wyjściowo NLR stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do limfocytów (NLR) krwi obwodowej, następnie po 3 miesiącach leczenia i przy progresji choroby (lub ostatniej obserwacji). Wartość odcięcia NLR wyniosła 2,4. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) i odsetek 2- i 5-letniego PFS wynosiły, odpowiednio, 12 miesięcy i 27% i 5%, mediana przeżycia całkowitego (OS) i odsetek 2- i 5-letniego OS: 23 miesiące oraz 48% i 14%. Pacjenci z NLR powyżej wartości 2,4 w momencie rozpoczęcia leczenia mieli istotnie krótsze OS i PFS: mediana OS dla $NLR \leq 2,4$ wyniosła 30 miesięcy vs 16,4 miesiąca dla $NLR > 2,4$ ($p=0,002$); mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 18,2 vs 9,6. W analizie wieloczynnikowej PFS uwzględniającej aktywność wskaźnik mitotyczny, lokalizację guza pierwotnego i obecność mutacji w eksonie 11 *KIT*, NLR również był istotny statystycznie (HR 1,96; $p=0,001$). Wartość NLR miała również znaczenie prognostyczne dla OS przy ostatniej obserwacji lub progresji choroby ($p < 0,001$).

4. DESMOPAZ pazopanib (PZ) versus IV methotrexate/vinblastine (MV) in adult patients with progressive desmoid tumors (DT) a randomized phase II study from the French Sarcoma Group.

Autorzy: Maud Toulmonde, Isabelle Laure Ray-Coquard, Marina Pulido i wsp.

Włókniakowatość głęboka (DT desmoid tumours) to grupa miejscowo agresywnych nowotworów pochodzenia fibroblastycznego, których rozwój może prowadzić do znacznych zaburzeń. Wcześniej nie przeprowadzono żadnego randomizowanego badania oceniającego skuteczność leczenia systemowego w tym rzadkim wskazaniu. DESMOPAZ to wielośćrodkowe,

randomizowane badanie II fazy oparte na dwustopniowym, optymalnym projekcie Simona oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność pazopanibu u dorosłych pacjentów z DT. U wszystkich chorych przed włączeniem do badania musiała zostać udokumentowana progresja choroby według RECIST w dwóch kolejnych badaniach wykonanych w odstępie 6 miesięcy. Pacjentów losowo przydzielono do terapii pazopanibem 800 mg / dzień doustnie lub metotrexat (30 mg / m²) + winblastyna (5 mg / m²) dożylnie raz w tygodniu przez 6 miesięcy, a następnie co 15 dni przez 6 miesięcy. Leczenie podawano do czasu PD (dopuszczono wówczas opcje cross-over) lub niedopuszczalnej toksyczności. Terapia trwała maksymalnie rok. Pierwszorzędownym punktem końcowym była 6-miesięczna PFS, zgodnie z RECIST 1.1. Rekrutacja rozpoczęła się we wrześniu 2012 r. w 12 centrach francuskiej grupy mięsakaowej. Według stanu na grudzień 2017 r. włączono 72 pacjentów (26 mężczyzn i 46 kobiet): 48 w ramieniu z pazopanibem i 24 w ramieniu z chemioterapią. Mediana wieku wynosiła 40 lat (18-79). Mediana liczby poprzednich linii leczenia wynosiła 1 (0-3). W ramieniu z pazopanibem u 38 chorych (82,6%) stwierdzono regresję guza, PR u 17 (37%) i SD u 21 (45,7%). W ramieniu MV u 11 chorych (55%) stwierdzono zmniejszenie guza, odsetek PR wyniósł 5 (25%), a SD 6 (30%). Sześciomiesięczna PFS wyniósł 86% (95% CI = 72,1-94,7) w ramieniu PZ (37/43) i 50% (95% CI = 27,2-72,8) w ramieniu M+V (10/20).

5. Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS).

Autorzy: Florence Duffaud, Jean-Yves Blay, Olivier Mir i wsp.

Doustny inhibitor multikinazowy regorafenib wykazał aktywność w GIST i mięsakach tkanek miękkich z wykluczeniem tłuszczakomięsaków. REGOBONE to badanie fazy II, podwójnie zaślepione, kontrolowane przez placebo, w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu u pacjentów z rozpoznaniem przerzutowych mięsaków kości. Badanie składa się z 4 niezależnych kohort: kostniakomięsaków, mięsaka Ewinga, chrząstniakomięsaków i struniaków. Zaprezentowano wyniki w grupie kostniakomięsaków. Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 2: 1, do ramienia z regorafenibem (160 mg / d, cykl 21 / 28 d) lub placebo z opcją cross-over w przypadku potwierdzenia progresji choroby. Kluczowymi kryteriami włączenia były wiek ≥ 10 lat, potwierdzona histologicznie diagnoza osteosarcoma, nieresekcyjna progresja choroby, 1-2 wcześniejsze schematy chemioterapii (CT) i ECOG 0-1. Główne drugorzędne punkty końcowe to PFS (na zmodyfikowany RECIST1.1), OS i bezpieczeństwo. Od czerwca 2014 r. do kwietnia 2017 r. do badania włączono 43 chorych. Pięciu pacjentów nie kwalifikowało się do analizy skuteczności. Z 38 ocenianych pod kątem skuteczności pacjentów (12 w ramieniu placebo i 26 w ramieniu REG); 24 było mężczyznami, średni wiek wynosił 33 (18-74) lat, 28 (74%) miało jeden wcześniejszy rzut chemioterapii. 17 pacjentów (65,4%, CI95% = [47,4% -]) nie wykazywało progresji w 8 tygodniu leczenia w ramieniu z regorafenibem względem 0 w ramieniu placebo. Mediana PFS dla otrzymujących lek wynosiła 13,7 tygodni (CI95% = 8,0-27,3) w porównaniu z 4 tygodniami dla placebo (CI95% = 3,0-5,7). Wskaźnik PFS w 24 tygodniu leczenia wynosił 35% (CI95% = 17-52) w ramieniu regorafenibu w porównaniu z 0 w ramieniu z placebo. Jednoroczne OS wynosił 53% (CI95% = 31-71) i 33% (CI95% = 10-59) odpowiednio dla ramion REG i PL. Dziesięciu pacjentów otrzymało regorafenib po centralnie potwierdzonym PD w trakcie leczenia placebo. Najczęściej występującymi AE związanymi z regorafenibem w okresie podwójnie ślepej próby były nadciśnienie (24%), zespół ręka-stopka (17%), astenia (10%) i biegunka (7%).

Opracowała: dr med. Hanna Koseła-Paterczyk