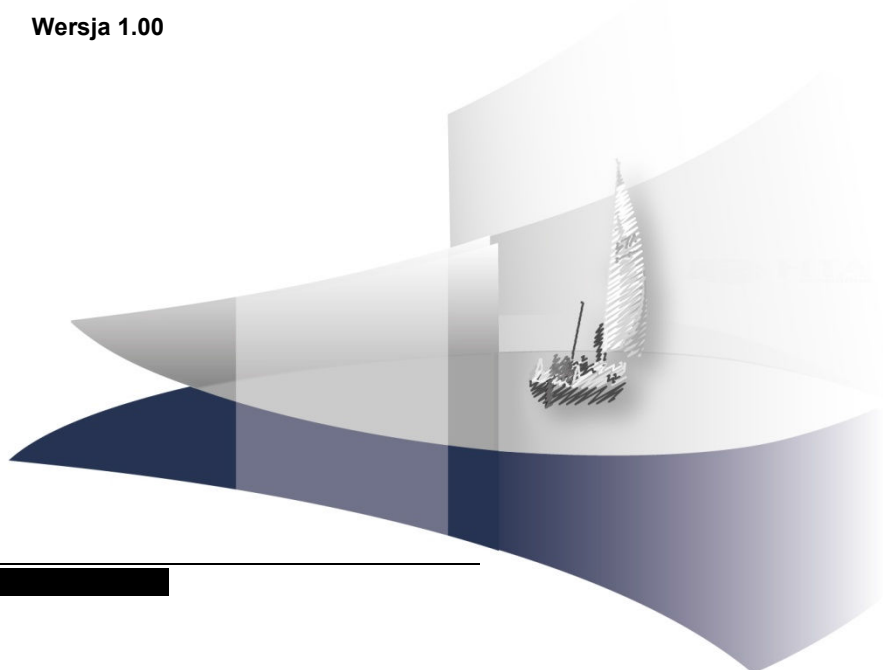
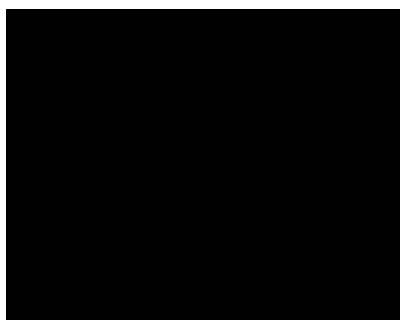


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

**ZASTOSOWANIE PAZOPANIBU W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z OKREŚLONYMI PODTYPAMI
ZAAWANSOWANEGO MIĘSAKA TKANEK MIĘKKICH
(ZGODNIE Z CHARAKTERYSTYKĄ PRODUKTU
LECZNICZEGO), KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMALI
CHEMIOTERAPIĘ W LECZENIU CHOROBY ROZSIANEJ LUB U
KTÓRYCH NASTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY W CIĄGU 12
MIESIĘCY OD LECZENIA NEOADJUWANTOWEGO I (LUB)
ADJUWANTOWEGO**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPISU TREŚCI

1. Wstęp	10
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	10
1.2. Uzasadnienie wnioskowania o refundację	10
2. Problem zdrowotny	12
2.1. Definicja	12
2.2. Etiologia i patomorfologia.....	12
2.3. Epidemiologia.....	14
2.4. Objawy kliniczne	16
2.5. Rozpoznanie	17
2.6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	20
2.7. Rokowanie i czynniki prognostyczne	22
2.8. Leczenie.....	23
2.8.1. Aktualne standardy postępowania terapeutycznego	23
2.8.2. Nowe leki w terapii mięsaków tkanek miękkich.....	26
3. Wytyczne postępowania w praktyce klinicznej	29
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce	29
3.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie	31
3.3. Podsumowanie.....	33
4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	35
4.1. Badanie ankietowe.....	35
4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	39
5. Charakterystyka interwencji i komparatorów	41
5.1. Pazopanib	41
5.2. Ifosfamid.....	43
5.3. Dakarbazyna	45
5.4. Gemcytabina	46
5.5. Trabectedyna	48
5.6. Taksoidy.....	49
5.6.1. Docetaksel	49
5.6.2. Paklitaksel.....	51

5.7.	Winorelbina	53
6.	Metodyka wstępnej analizy klinicznej	56
6.1.	Cel wstępnej analizy klinicznej.....	56
6.2.	Schemat przeprowadzenia	56
6.3.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	56
6.3.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	56
6.3.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	58
6.4.	Strategia wyszukiwania.....	59
6.5.	Przeszukane źródła informacji medycznej.....	60
6.6.	Selekcja odnalezionych dowodów naukowych	60
6.7.	Charakterystyka i ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	61
7.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej	62
7.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	62
7.2.	Analiza odnalezionych dowodów naukowych	63
7.2.1.	Pazopanib	71
7.2.2.	Ifosfamid.....	72
7.2.3.	Gemcytabina ± docetaksel	73
7.2.4.	Dakarbazyna ± gemcytabina.....	75
7.2.5.	Trabectedyna	77
7.2.6.	Taksoidy w monoterapii	78
7.2.7.	Winorelbina	80
7.2.8.	Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej	86
8.	Sposoby finansowania terapii w leczeniu mięsaków tkanek miękkich	90
8.1.	Aktualny status refundacyjny	90
8.2.	Rekomendacje finansowe	90
8.3.	Propozycja finansowania pazopanibu ze środków publicznych	91
9.	Koszty leczenia mięsaków tkanek miękkich	93
9.1.	Dawkowanie.....	93
9.2.	Koszty	94
10.	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	96
11.	Definiowanie problemu decyzyjnego	99
11.1.	Populacja	99
11.2.	Interwencja.....	100
11.3.	Komparatory.....	100

11.4.	Punkty końcowe	100
12.	Zakres analiz oceny technologii medycznej.....	102
12.1.	Analiza kliniczna.....	102
12.2.	Analiza ekonomiczna	103
12.3.	Analiza wpływu na budżet.....	104
13.	Aneks.....	105
13.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach i pozostałych źródłach informacji medycznej.....	105
13.2.	Badania w toku.....	116
13.3.	Kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej.....	122
13.4.	Badania wykluczone z analizy	123
13.5.	Materiały dodatkowe	136
13.5.1.	Szczegółowa analiza wytycznych praktyki klinicznej.....	136
13.5.2.	Skróty schematów stosowanych w badaniu ankietowym	138
13.5.3.	Definicje ocenianych punktów końcowych	139
14.	Bibliografia.....	140
15.	Spis tabel.....	160
16.	Spis rysunków	162

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane <i>ang. Adverse Event</i>
ANT	Antracykliny
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA <i>ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CFL	Cyklofosfamid
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności; przedział <i>ang. Confidence Interval</i>
CR	Odpowiedź całkowita <i>ang. Complete Response</i>
CT	Tomografia komputerowa <i>ang. Computed Tomography</i>
DCL	Docetaksel
DKB	Dakarbazyna
DOX	Doksorubicyna
EMA	Europejska Agencja Leków <i>ang. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>ang. European Society for Medical Oncology</i>
FBS	Mięsak fibroblastyczny
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>ang. Food and Drug Administration</i>
FHS	Mięsak fibrohistocytny
GEM	Gemcytabina

GGN	Górna granica normy
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego <i>ang. Gastrointestinal stromal tumor</i>
HAS	Francuska Agencja HTA <i>fr. Haute Autorité de santé</i>
HR	Hazard względny <i>ang. Hazard Ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>ang. Health Technology Assessment</i>
HYCCN	Towarzystwo Onkologiczne w Wielkiej Brytanii <i>ang. Humber and Yorkshire Coast Cancer Network</i>
i.v.	Dożylne podanie leku <i>ang. Intravenous</i>
IFD	Ifosfamid: w wysokich dawkach (IFD-HD) lub standardowych dawkach (IFD-SD)
LIP	Tłuszczakomięsak <i>ang. Liposarcoma</i>
LMS	Mięsak gładkomórkowy <i>ang. Leiomyosarcoma</i>
LSESN	Londyńskie Towarzystwo Onkologiczne <i>ang. London and South East Sarcoma Network</i>
MTM	Mięsak tkanek miękkich <i>ang. Soft tissue sarcoma</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NCCN	Narodowe Towarzystwo Onkologiczne <i>ang. National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska Agencja HTA <i>ang. National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
nRCT	Badanie nierandomizowane <i>ang. Non-randomized Controlled Trial</i>
OR	Iloraz szans <i>ang. Odds Ratio</i>

OS	Przeżycie całkowite <i>ang. Overall survival</i>
OTH	Inne typy histologiczne mięsaka oceniane w badaniach <i>ang. Other</i>
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) <i>ang. P-value</i>
PBAC	Australijska Agencja HTA <i>ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby <i>ang. Progressive disease</i>
PFR	Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji <i>ang. Progression-free survival rate</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji <i>ang. Progression-free survival</i>
PKL	Paklitaksel
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PR	Odpowiedź częściowa <i>ang. Partial Response</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
PZB	Pazopanib
RCT	Badanie randomizowane <i>ang. Randomized Controlled Trial</i>
RMS	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy <i>ang. Rhabdomyosarcoma</i>
RR	Ryzyko względne <i>ang. Relative Risk</i>
RTG	Technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie <i>ang. Radioisotope Thermoelectric Generator</i>
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>ang. Serious Adverse Event</i>
SD	Choroba stabilna <i>ang. Stable Disease</i>
SSG	Skandynawskie Towarzystwo Badań nad Mięsakami

ang. Scandinavian Sarcoma Group

SVS	Mięsak maziówkowy o nieznannej histogenezie <i>ang. Synovial sarcoma</i>
TRB	Trabektedyna
TTP	Czas do progresji choroby <i>ang. Time To Progression</i>
TXT	Taksoidy
URLWMiPB	Urząd Rejestracji Leków, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
q3wks24h	Schemat dawkowania w infuzji trwającej 24 godz powtarzanej co 3 tyg.
VTS	Mięsak naczyńniowy <i>ang. Vascular tissue sarcoma</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>ang. World Health Organization</i>
WRB	Winorelbina

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie aktualnego sposobu leczenia dorosłych pacjentów w zaawansowanym stadium wybranych typów histologicznych mięsaka tkanek miękkich (MTM), a także określenie roli i miejsca pazopanibu (produkt leczniczy Votrient®) w tym wskazaniu. Zebrane na potrzeby dokumentu dane posłużą zaplanowaniu procesu analizy oceny technologii medycznych dla pazopanibu, które będą stanowić część wniosku o finansowanie tego leku ze środków publicznych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania u chorych z zaawansowanym MTM z uwzględnieniem zaleceń formułowanych przez wytyczne postępowania, a także analizę obowiązującą w Polsce praktyki klinicznej,
3. Wybór potencjalnych alternatyw terapeutycznych dla pazopanibu w leczeniu zaawansowanego MTM oraz przedstawienie charakterystyki dostępnych w Polsce interwencji,
4. Ocenę jakości oraz ilości danych klinicznych dla pazopanibu i opcji terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu poprzedzoną systematycznym przeglądem literatury,
5. Analizę sposobów finansowania poszczególnych opcji terapeutycznych w MTM
6. Koszty leczenia MTM,
7. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać pazopanib w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. Proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie pazopanibu ze środków publicznych

1.2. Uzasadnienie wnioskowania o refundację

Mięsaki tkanek miękkich należą do grupy rzadkich nowotworów złośliwych o podłożu mezenchymalnym. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce na przestrzeni 10 lat (od 1999 do 2009 roku) odnotowano 3205 nowych zachorowań, co oznacza, że współczynnik zachorowalności nie przekracza w tym przypadku progu 2,0/100 000 os. [1] Niewielki stopień rozpowszechnienia choroby przekłada się w praktyce na ograniczoną liczbę ośrodków specjalistycznych posiadających doświadczenie w postępowaniu terapeutycznym w MTM. Trudności związane z leczeniem pacjentów z MTM eskalowane są dodatkowo faktem znacznego zróżnicowania

histopatologicznego guzów tkanek miękkich, co ogranicza możliwość wyciągnięcia jednorodnych wniosków z zakresu zaleceń postępowania terapeutycznego. Wiadomo, że o ile postępowanie we wczesnych stadiach rozwoju choroby, opierające się na radykalnym leczeniu chirurgicznym, niesie ze sobą korzystne rokowania kliniczne, to w zaawansowanym, nieresekcyjnym MTM alternatywne terapeutyczne cechują się już o wiele niższą siłą interwencji i szybko się wyczerpują. Z powodu rozsiewu choroby umiera w Polsce blisko 50% pacjentów, a szacunkowy odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem w zaawansowanym stadium MTM nie przekracza 15% [1, 2].

Wytyczne zgodnie stwierdzają, że pierwszoliniowe postępowanie chemioterapeutyczne w leczeniu zaawansowanego MTM powinno opierać się na antracyklinach. U pacjentów z guzami opornymi na właściwości cytotoksyczne antracyklin wybór opcji terapeutycznej dyktowany jest głównie aktywnością danego leku w terapii wybranych typów histologicznym MTM. Wśród opcji drugiej linii wymienione zostały przede wszystkim: ifosfamid, gemcytabina, dakarbazyna, taksoidy oraz trabektedyna. W warunkach polskich lekarze stosują także winorelbina w monoterapii. Żaden z tych leków za wyjątkiem trabektedyny nie posiada ważnego wskazania rejestracyjnego w leczeniu MTM po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Ich stosowanie „*off label*” opiera się na wieloletniej praktyce klinicznej oraz dowodach pochodzących najczęściej z prób obserwacyjnych. W Polsce leki te znajdują się na wykazie leków refundowanych i dostępne są nieodpłatnie w ramach lecznictwa szpitalnego. Trabektedyna jest natomiast jedynym aktualnie refundowanym w MTM lekiem, którego stosowanie zostało ściśle zdefiniowane w programie lekowym. Znacznym ograniczeniem terapii trabektedyną jest zawężenie jej stosowania do zaledwie dwóch typów histologicznych (tłuszczakomięsaka oraz mięsaka gładkokomórkowego), a także brak badań III fazy potwierdzających jej skuteczność względem BSC. Jest to również terapia kosztowna.

Potrzeba wprowadzenia na rynek alternatywnych opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z MTM, których finansowanie ze środków publicznych zostanie jednoznacznie określone w ramach programów lekowych jest znaczna. Odpowiedzią na taką potrzebę może stać się nowy niedawno zarejestrowany w terapii MTM, doustny lek przeciwnowotworowy - pazopanib. Badanie kliniczne III fazy potwierdziło jego skuteczność w spowolnieniu progresji choroby. Równocześnie wykazano szersze spektrum działania pazopanibu, którego aktywność w leczeniu MTM dotyczy poza mięsakiem gładkokomórkowym również typu: fibroblastycznego, fibrohistocytarnego, złośliwego guza kłębkka, guzów naczyniowych oraz guzów o niepewnej histogenezie. Znacznym atutem leku jest również droga podania niewymagająca stosowania wlewów dożylnych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią rzadką, silnie heterogenną rodzinę **nowotworów złośliwych**, powstających na podłożu **mezenchymalnym**. Zmiany nowotworowe mogą zachodzić w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, najczęściej jednak wywodzą się z mezodermy, nieco rzadziej z ektodermy. Wysoki potencjał wielokierunkowego różnicowania, a także znaczne rozprzestrzenienie anatomiczne tkanek wywodzących się z mezenchymy sprawia, że MTM powstające na dowolnym etapie różnicowania komórek i w dowolnej lokalizacji organizmu, są wysoce odmienne pod względem histogenetycznym. [3, 4]

2.2. Etiologia i patomorfologia

Etiologia mięsaków tkanek miękkich nie jest dokładnie poznana. Wśród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia MTM wymieniane są: przewlekły obrzęk chłonny (zespół Travesa-Stuarta), choroby o podłożu autoimmunologicznym wymagające wyciszenia aktywności układu odpornościowego, promieniowanie jonizujące, działanie czynników chemicznych (związki alkilujące, pestycydy i herbicydy, związki arsenu, polichlorek winylu oraz chlorofenole), przewlekłe stany zapalne. Również pewne choroby o podłożu genetycznym predysponują do wystąpienia choroby (*neurofibromatosis* NF1 oraz NF2, zespół Gardnera, zespół Wernera, zespół Li-Fraumeni, retinoblastoma, stwardnienie guzkowate, zespół Gorlina). [3]

Klasyfikacji MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego (klasyfikacja histopatologiczna), przy czym nie jest ono jednoznaczne z potencjałem metastatycznym guza. Złośliwość guzów oceniana jest na podstawie stopnia zaawansowania histologicznego (Rozdz. 2.6), przy weryfikacji którego pod uwagę brane są: liczba mitoz w polu widzenia HPF (ang. *high-power field*), obecność martwicy, morfologia komórki i jądra komórkowego, liczba komórek. Badanie to jest mało precyzyjne, a jego wyniki uzyskane przez niezależnie pracujących patomorfologów mogą się różnić pomiędzy sobą w znacznym stopniu. W przeciwieństwie do raków (nowotwory pochodzenia nabłonkowego) w przypadku MTM nie są znane zmiany *in situ* oraz stany przednowotworowe. Pod względem morfologicznym mięsaki stanowią guzy lite, które wzrastają w obrębie tzw. strefy aktywnej (z ang. *reactive zone*) lub pseudotorebki (z ang. *pseudocapsule*). Struktury te utworzone są przez zwartą warstwę komórek nowotworowych oraz strefę włóknisto-naczyniową, w której obecne są liczne czynniki prozapalne oddziałujące na sąsiednie tkanki niezmiennione nowotworowo. Grubość granicy wzrastania zależna jest od typu histologicznego guza oraz od stopnia złośliwości histologicznej. Nowotwory o wysokim potencjale metastatycznym cechuje słaba granica strefy aktywnej, łatwo naruszana przez wzrastający guz. Przekroczenie strefy aktywnej określa się mianem „przerzutów

skaczących” (z ang. *skip metastases*), które stanowią mikroprzerzuty, najczęściej w obrębie tego samego kompartmentu anatomicznego. [2–4]

Najbardziej rozbudowany system klasyfikacji zróżnicowania histopatologicznego MTM został opracowany przez WHO w 2002 r i obowiązuje po dzień dzisiejszy. Zgodnie z tym systemem MTM podzielono na 9 dużych grup wyodrębnionych na podstawie pochodzenia histologicznego guzów. Do każdej z grup przyporządkowano poszczególne, diagnozowane typy histologiczne nowotworów tkanek miękkich (Tabela 1).

Tabela 1.
Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich wg WHO 2002

Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich (WHO, 2002*)	
Grupy MTM	Typy histologiczne
Mięsaki adipocytarne/tłuszczowe <i>Adipocytic tumors</i>	Tłuszczakomięsak odróżnicowany (<i>Dedifferentiated liposarcoma</i>) Tłuszczakomięsak śluzowaty (<i>Myxoid liposarcoma</i>) Tłuszczakomięsak okrągło komórkowy (<i>Round cell liposarcoma</i>) Tłuszczakomięsak wielopostaciowy (<i>Pleomorphic liposarcoma</i>) Tłuszczakomięsak bliżej nieokreślony (<i>Liposarcoma, not otherwise specified, NOS</i>)
Mięsaki (mio)fibroblastyczne <i>Fibroblastic/Myofibroblastic tumors</i>	Włókniakomięsak „typu dorosłego” (<i>Adult fibrosarcoma</i>) Włókniakomięsak śluzowaty o niskim stopniu złośliwości (<i>Low-grade fibromyxoid sarcoma</i>) Szklisty mięsak wrzecionowatokomórkowy (<i>Hyalinizing spindle cell tumour</i>) Nabłonkowy włókniakomięsak twardniejący (<i>Sclerosing epithelioid fibrosarcoma</i>)
Rzekome mięsaki fibrohistiocytarne <i>So-called fibrohistiocytic tumours</i>	Wielopostaciowy ‘pierwotny mięsak fibrohistiocytarny’ (<i>Malignant fibrous histiocytoma; MFH</i>) Niezróżnicowany wielopostaciowy mięsak (<i>Undifferentiated pleomorphic sarcoma</i>) Niezróżnicowany wielopostaciowy mięsak olbrzymiokomórkowy (<i>Giant cell MFH/undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells</i>) Zapalny pierwotny mięsak fibrohistiocytarny/niezróżnicowany wielopostaciowy mięsak wariant zapalny (<i>Inflammatory ‘MFH’ /undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation</i>)
Mięsaki tkanki mięśniowej gładkiej <i>Smooth muscle tumours</i>	Mięśniakomięsak gładkomórkowy (<i>Leiomyosarcoma</i>)**
Mięsaki nerwów obwodowych <i>Tumours of peripheral nerves</i>	Złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych (<i>Malignant peripheral nerve sheath tumour</i>)
Mięsaki okołonaczyniowe <i>Pericytic (perivascular) tumours</i>	Złośliwy guz kłębka (<i>Malignant glomus tumour</i>)
Mięsaki mięśni szkieletowych <i>Skeletal muscle tumours</i>	Mięsak prążkowanokomórkowy, w tym komórki wrzeciona, groniasty, anaplastyczny (<i>Embryonal rhabdomyosarcoma including spindle cell, botryoid, anaplastic</i>) Pęcherzykowy mięsak prążkowanokomórkowy, w tym lity, anaplastyczny (<i>Alveolar rhabdomyosarcoma including solid, anaplastic</i>) Wielopostaciowy mięsak prążkowanokomórkowy (<i>Pleomorphic rhabdomyosarcoma</i>)
Mięsaki naczyniowe <i>Vascular tumours</i>	Nowotwór złośliwy wyściółki naczyń krwionośnych, najczęściej wątroby i płuc (<i>Epithelioid haemangioperithelioma, EHE</i>)
Mięsaki chrzęstno-kostne <i>Chondro-osseous tumours</i>	Chrzęstniakomięsak mezenchymalny (<i>Mesenchymal chondrosarcoma</i>) Mięsak kościopochodny pozakostny (<i>Extraskeletal osteosarcoma</i>)

Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich (WHO, 2002*)	
Grupy MTM	Typy histologiczne
Mięsaki o niepewnej histogenezie <i>Tumours of uncertain differentiation</i>	Mięsak maziówkowy (<i>Synovial sarcoma</i>) Mięsak epiteloidalny (<i>Epithelioid sarcoma</i>) Mięsak pęcherzykowy (<i>Alveolar soft part sarcoma</i>) Mięsak jasnokomórkowy (<i>Clear cell sarcoma of soft tissue</i>) Prymitywne guzy neuroektodermalne/ mięsak Ewiga (<i>Primitive neuroectodermal tumours (PNET)/extraskeletal Ewing tumour</i>) Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (<i>Desmoplastic small round cell tumour</i>) Pozanerkowy guz rabdoidalny (<i>Extra-renal rhabdoid tumour</i>) Mięsak mezenchymalny (<i>Malignant mesenchymoma</i>) Grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego (PEComa), Jasnokomórkowy miomelanocytowy guz (<i>Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa), clear cell myomelanocytic tumour</i>) Mięsak błony wewnętrznej (<i>Intimal sarcoma</i>)

* w nawiasach zachowano oryginalny zapis nazwy typów histologicznych w języku angielskim

**wyluczając skórę

Pomimo iż **nowotwory GIST** mają pochodzenie mezenchymalne różnią się w istotny sposób pod względem immunohistochemicznym od pozostałych typów histologicznych MTM, i z tego względu stanowią obszar odrębnych rozważań klinicznych. [5]

2.3. Epidemiologia

Ze względu na rzadki charakter choroby, dokładne dane epidemiologiczne dotyczące rozprzestrzenienia MTM są ograniczone. Próby oszacowania liczebności populacji wskazują, że MTM stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów zarejestrowanych u osób dorosłych oraz ok. 10% nowotworów złośliwych rozpoznawanych u dzieci. Szczyt zapadalności na MTM przypada na 50. r.ż., z porównywalną częstością u obu płci (stosunek mężczyzn do kobiet z MTM wynosi 1,0 do 1,1). Średnia roczna zachorowalność na MTM w Unii Europejskiej wynosi 1,0 – 3,0/100 000 mieszkańców, natomiast roczna śmiertelność z powodu tej choroby mieści się w granicach 0,6–8/100 000 mieszkańców. Na terenie Stanów Zjednoczonych rocznie diagnozuje się ok. 11 tys. nowych zachorowań oraz 4 tys. zgonów z powodu MTM.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce na przestrzeni 10 lat (od 1999 do 2009 roku) odnotowano 3205 nowych zachorowań i 1369 zgonów z powodu MTM wśród mężczyzn i odpowiednio 3108 i 1129 wśród kobiet. Współczynniki zachorowalności w tym okresie wynosiły od 1,4 do 1,8 dla mężczyzn i od 1,1 do 1,7 dla kobiet. [1] Współczynniki zapadalności z podziałem na płeć, nie zmieniały się znacznie na przestrzeni lat 1999 – 2009 i wynosiły średnio ok.0,5 (C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) i 1,3 (C49 Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) dla mężczyzn oraz ok. 0,5 (C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) i 1,0 (C49 Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) dla kobiet. Standaryzowane współczynniki zapadalności z podziałem na płeć i kody: C48, C49 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2). [1, 2].

Tabela 2.
Standaryzowane współczynniki zapadalności dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009

Lata	Mężczyźni		Kobiety	
	C48	C49	C48	C49
1999	0,6	1,4	0,6	1,2
2000	0,5	1,2	0,6	1
2001	0,5	1,2	0,6	1
2002	0,6	1,2	0,6	1
2003	0,6	1,2	0,6	1
2004	0,5	1,2	0,4	0,8
2005	0,5	1,2	0,4	0,8
2006	0,5	1,2	0,5	1,1
2007	0,5	1,2	0,5	1,1
2008	0,4	1,4	0,5	1,1
2009	0,4	1,4	0,5	1,1

Odsetek zgonów jest wysoki w tych grupach nowotworów. Standaryzowane współczynniki dla zgonów z podziałem na płeć, wynosiły na przestrzeni lat 1999 – 2009 średnio ok.0,3 (C48) i 0,5 (C49) dla mężczyzn oraz ok. 0,3 (C48) i 0,4 (C49) dla kobiet. Standaryzowane współczynniki dla zgonów z podziałem na płeć i kody: C48, C49 przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez AOTM ponad 50% chorych na MTM umiera w Polsce z powodu rozsiewu choroby. [1]

Tabela 3.
Standaryzowane współczynniki dla zgonów dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009

Lata	Mężczyźni		Kobiety	
	C48	C49	C48	C49
1999	0,3	0,4	0,3	0,3
2000	0,4	0,5	0,4	0,4
2001	0,4	0,4	0,3	0,3
2002	0,4	0,5	0,3	0,3
2003	0,3	0,4	0,3	0,3
2004	0,3	0,6	0,3	0,4
2005	0,4	0,5	0,3	0,3
2006	0,3	0,5	0,3	0,3
2007	0,3	0,4	0,3	0,4
2008	0,3	0,8	0,3	0,4
2009	0,3	0,6	0,3	0,5

Najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym MTM jest włókniakomięsak złośliwy (*histiocytoma malignum fibrosum*; 40% przypadków), następnie tłuszczakomięsak (*liposarcoma*; 25%) oraz mięsak gładkomórkowy (*leiomyosarcoma*). Częstość ich występowania uzależniona jest również od lokalizacji guza. Mięsaki, które mogą powstawać w każdym miejscu anatomicznym, najczęściej obserwuje się w obrębie kończyn (ok. 50% przypadków), rzadziej w jamie otrzewnej (20%) oraz w przestrzeni zaotrzewnowej (15%). [6] Odsetek pacjentów z najczęstszymi podtypami MTM (mięsaki gładkokomórkowe oraz tłuszczakomięsaki) niekwalifikującymi się do operacji, u których choroba w zaawansowanym stadium uległa progresji po standardowej chemioterapii szacuje się w Polsce na ok 100 przypadków rocznie. [1]

2.4. Objawy kliniczne

Najczęstszym i niejednokrotnie jedynym objawem choroby jest bezbolesny, kilkucentymetrowy guz położony podpowięziowo w okolicach mięśni, który wzrasta systematycznie na przestrzeni kilku tygodni do kilku miesięcy. Guzy powstające w okolicach kończyn powodują najczęściej łatwo zauważalne zgrubienia i zniekształcenia ich zarysu. Ucisk w kończynie daje czasami inne, niespecyficzne objawy, takie jak ograniczenia ruchomości stawu, obrzęk, zaburzenia naczyniowe czy ból. Chorzy z zaotrzewnową lokalizacją mięśniaka często uskarżają się na uporczywy, rozlany ból jamy brzusznej i okolic lędźwiowych. W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą doprowadzić do ostrych powikłań pod postacią niedrożności lub perforacji przewodu

pokarmowego. Obwodowe zaburzenia neurologiczne pojawiają się rzadko i dotyczą najczęściej MTM powstających na podłożu komórek osłonek mielinowych pni nerwowych tzw. komórek Schwanna (*schwannoma malignum*). Na złośliwy charakter guzów wskazuje najczęściej ich bardzo szybki wzrost. [2–4]

Rzadko obserwuje się objawy paranowotworowe takie, jak nieprawidłowe wyniki badań krwi (np. oporna na leczenie niedokrwistość, trombocytoza, leukocytoza), zmienne ciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca, zaburzenia gospodarki wapniowej, czy stany gorączkowe niemające związku z innym stanem chorobowym. [2–4]

2.5. Rozpoznanie

Podstawę rozpoznania MTM stanowi wynik badania histopatologicznego przeprowadzonego na materiale pobranym w wyniku biopsji diagnostycznej. Przeprowadzenie biopsji powinno być poprzedzone wywiadem oraz serią badań przedmiotowych i podmiotowych. [2, 4]

W pierwszym kroku diagnostykę MTM należy rozpocząć od **badań obrazowych**, na podstawie których ustala się stopień miejscowego zaawansowania nowotworu. Badania obrazowe pozwalają także zaplanować biopsję oraz dobrać odpowiednią strategię terapeutyczną. Rutynowo powinno wykonywać się rentgenogram kości okolicy zmienionej chorobowo, co pozwala odróżnić MTM o głębokim położeniu od mięsaka kości z wtórnym naciekaniem tkanek miękkich, a także ocenić obecność zwapnień charakterystycznych dla niektórych typów MTM. Dodatkowo należy wykonać RTG w dwóch projekcjach (opcjonalnie CT) klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów w miejscu, w którym powstają one najczęściej. Uzupełniając do badań obrazowych konieczne jest zebranie pełnego **wywiadu** (ocena czynników ryzyka, czasu trwania choroby), przeprowadzenie **badania fizykalnego** oraz **badań laboratoryjnych** (morfologia krwi, badanie biochemiczne krwi, badanie ogólne moczu). Opcjonalnie pacjentów można skierować na badanie rezonansem magnetycznym oraz/lub spiralną tomografią komputerową z kontrastem podanym dożylnie, szczególnie w sytuacji, w której standardowe techniki obrazowania dają niejednoznaczne wyniki. Spiralna CT jest jednocześnie podstawową metodą oceny guzów zlokalizowanych zaotrzewnowo i śródtrzewnowo. [2, 4]

Wyniki badań obrazowych oraz laboratoryjnych sugerujące obecność zmian o charakterze nowotworowym stanowią podstawę do dalszej diagnostyki z wykorzystaniem **biopsji**. Technika pobrania materiału do oceny histopatologicznej zależy od lokalizacji, wielkości oraz zaawansowania histologicznego guza. Biopsję należy wykonać w taki sposób, żeby nie utrudniła dalszych procedur terapeutycznych związanych z radykalnym postępowaniem chirurgicznym. Podstawowe techniki obejmują biopsję gruboigłową, za pomocą której pobieranych jest kilka fragmentów tkankowych oraz nacinającą biopsję otwartą. Z reguły, w większości sytuacji wybiera się biopsję otwartą, wykonywaną w miejscu planowanego zabiegu. Biopsja grubą igłą jest łatwiejsza do wykonania i tańsza, z drugiej jednak strony dostarcza mniej materiału do badań, niejednokrotnie złej jakości, co w praktyce utrudnia lub uniemożliwia uzyskanie wiarygodnego wyniku. Biopsja wycinająca (biopsja rozszerzona guza) jest

najczęściej równoważna z „wyluszczeniem guza”, nie jest zalecana w przypadku zmian, których wymiary przekraczają 5 cm oraz które położone są podpowięziowo, ponieważ niesie ryzyko naruszenia struktury guza i pozostawienia zmian ogniskowych rozsianych po sąsiednich tkankach. W wyniku biopsji wycinającej może również dojść do zmiany lokalizacji przedziałowej guza i utrudnienia przeprowadzenia właściwej terapii neoadjuwantowej. Najbardziej optymalne rozwiązania zakładają przeprowadzenie wszystkich procedur diagnostycznych w ośrodkach, w których planowane jest leczenie radykalne. Obecnie postuluje się, aby biopsję wykonywał doświadczony chirurg, który przeprowadzi resekcję guza. [2, 4]

Ocena morfologiczna oraz immunohistochemiczna powinna być uzupełniona o badania z zakresu biologii molekularnej. Dwa podstawowe rodzaje **technik molekularnych** wykorzystywane są w diagnostyce MTM: fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) oraz łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkrypcji (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). Pozwalają one na detekcję specyficznych dla MTM genów fuzyjnych, których produkty pełnią rolę onkoprotein odpowiedzialnych za stymulowanie komórek nowotworowych do wzrostu i namnażania. [2, 4]

W **diagnostyce różnicowej** najważniejsze jest rozróżnienie pomiędzy zmianami o charakterze łagodnym i złośliwym. Wśród zmian o charakterze łagodnym lub wątpliwie nowotworowym, które mylnie mogą zostać zaklasyfikowane jako mięsaki wymienić należy:

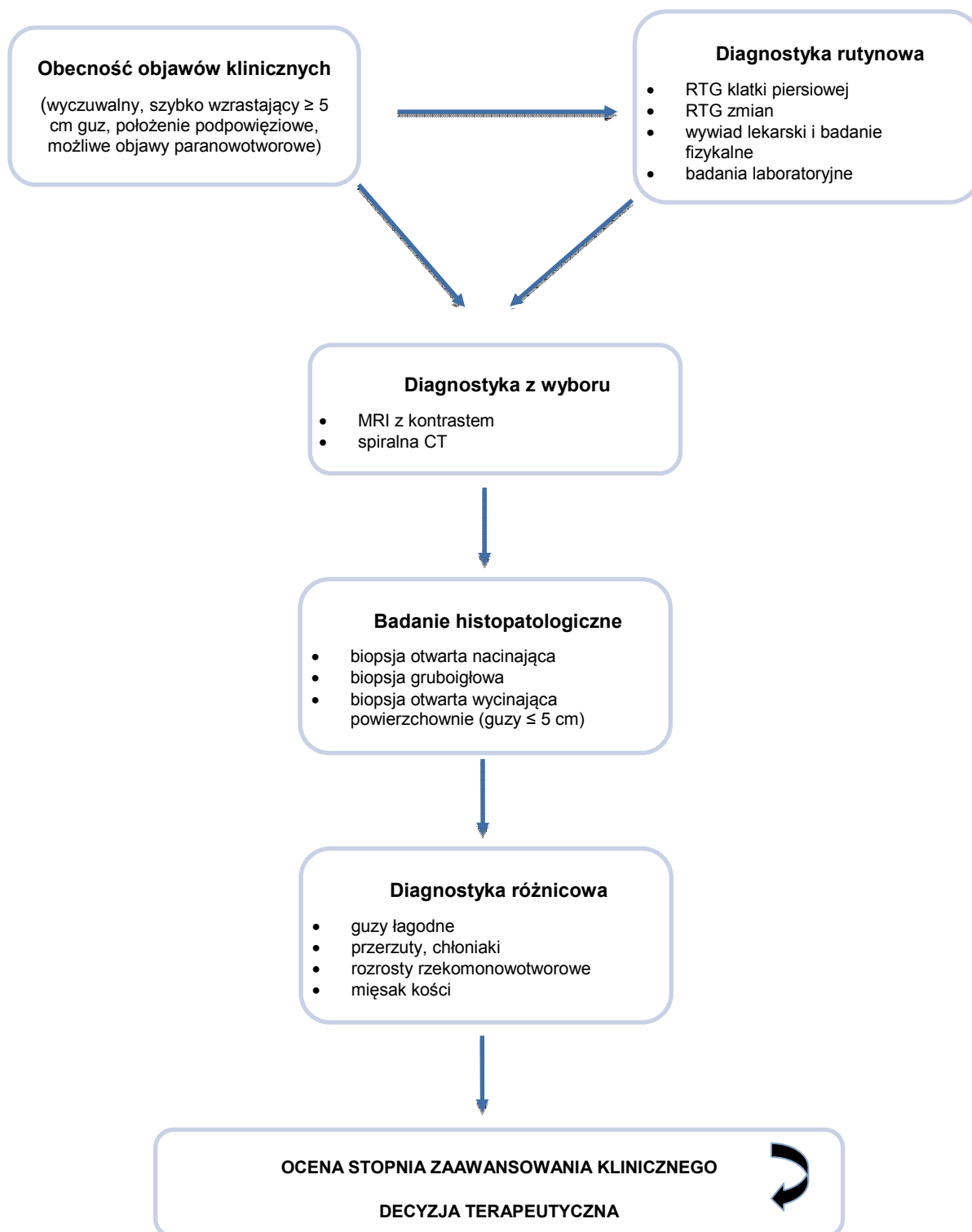
1. Grupę ksantomatyczną (żółtaków):
 - a. włókniakożółtak (*fibroxanthoma, histiocytoma fibrosum*)
 - i. włókniakożółtak nietypowy (*fibroxanthoma atypicum*)
 - b. żółtak (*xanthoma*)
 - c. ziarniniak żółtakowy młodzieńczy (*xanthogranuloma juvenile, aeoxanthoendothelioma*)
 - d. ziarniniak żółtakowy zaotrzewnowy (*xanthogranuloma retroperitoneale*; m. Oberlinga)
 - e. guz olbrzymiokomórkowy pochewek ścięgnistych (*tumor gigantocellularis, tenosynovitis nodularis et synovitis villonodularis pigmentosus*)
2. Torbiel galaretowata (*ganglion*)
3. Obrzęk śluzowaty (*myxoedema localisatum*)
4. Zapalenie kostniejące mięśni (*myositis ossificans*)
5. Zapalenie mięśni postępujące (*myositis proliferans*)

Na etapie różnicowania wykluczyć należy również przerzuty raków anaplastycznych do tkanek miękkich, mięsaki kości z wtórnym narastaniem tkanek miękkich oraz chłoniaki. [2, 4]

Najczęstsze błędy diagnostyczne dotyczą rozpoznawania nieobecnych jednostek chorobowych: naciągnięcie lub pęknięcie brzośca mięśnia, przewlekły krwiak lub obrzęk pourazowy tkanek miękkich lub samoistna przepuklina mięśniowa. [2, 4]

Schemat postępowania diagnostycznego w MTM przedstawia Rysunek 1

Rysunek 1.
Schemat postępowania diagnostycznego w MTM (na podstawie Ruka 2009)



2.6. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania MTM stanowi kluczowy element przy podejmowaniu właściwej decyzji terapeutycznej oraz przy określeniu rokowania. Obecnie obowiązujący system oceny stopnia zaawansowania MTM opracowany został przez AJCC/UICC w 2010 r. W skrócie system ten określany jest jako TNM i uwzględnia 4 kryteria klasyfikacji: rozmiar guza (T), stan węzłów chłonnych (N), stopień zaawansowania histologicznego (G) oraz obecność lub brak przerzutów (M). [7]

W poszczególnych kategoriach wyróżniane są odpowiednie podkategorie, których wzajemna korelacja determinuje zaklasyfikowanie guza do odpowiedniego stopnia zaawansowania klinicznego. [7]

1. Rozmiar guza (**Cecha T**)

- a. T1: guz o maksymalnej średnicy ≤ 5 cm:
 - i. T1a: położenie powierzchowne (ponad powięzią powierzchowną bez jej naciekania)
 - ii. T1b: położenie głębokie (podpowięziowe, także położenie zaotrzewnowe, śródpiersiowe, w miednicy)
- b. T2: guz o maksymalnej średnicy > 5 cm:
 - i. T2a: położenie powierzchowne
 - ii. T2b: położenie głębokie

2. Stan węzłów chłonnych (**Cecha N**):

- a. N0: brak przerzutów
- b. N1: obecność przerzutów

3. Stopień zaawansowania histologicznego (**Cecha G**):

- a. G1: niski; MTM dobrze zróżnicowany
- b. G2: pośredni; MTM średnio zróżnicowany
- c. G3: wysoki; MTM źle zróżnicowany/niezróżnicowany

4. Obecność przerzutów w odległych narządach (**Cecha M**):

- a. M0: brak przerzutów
- b. M1: przerzuty obecne.

Systemu klasyfikacji AJCC/UICC nie stosuje się w odniesieniu do *fibromatosis desmoid*, GIST oraz MTM wywodzących się z opony twardej, mózgu, narządów mięsaszowych lub posiadających światło (przewód pokarmowy, układ oddechowy). [7]

System AJCC/UICC wprowadza 4-stopniowy podział zaawansowania choroby. Stopnie I–III odnoszą się do MTM zlokalizowanych miejscowo z ewentualnymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, w stopniu IV obecne są zarówno przerzuty lokalne do węzłów chłonnych, jak i te odległe. Ten stopień zaawansowania klinicznego cechuje najgorsze rokowanie z szacunkowym odsetkiem 5-letnich przeżyć nieprzekraczającym 15%. Szczegóły z zakresu systemu klasyfikacji AJCC/UICC

przedstawia Tabela 4. [7] W literaturze określenie nowotworu w zaawansowanym stadium oznacza chorobę: zaawansowaną lokalnie z guzem nieresekcyjnym, metastatyczną lub nawracającą.

Tabela 4.
Stopnie zaawansowania klinicznego MTM wg systemu AJCC/UICC z 2010 r.

Stopień zaawansowania klinicznego	G	T	N	M	Odsetek 5-letnich przeżyć
I A, B	G1	T1a-b; T2a-b	N0	M0	~90%
II A, B	G2-3	T1a-b	N0	M0	~ 70%
	G2	T2a-b			
III	G3	T2a-b	N0	M0	~50%
	Każdy G	Każdy T	N1		
IV	Każdy G	Każdy T	Każdy N	M1	<15%

Poza systemem AJCC/UICC, którego składową jest ocena zaawansowania histopatologicznego, jednym z częściej używanych systemów dedykowanych wyłącznie ocenie złośliwości histologicznej MTM jest system FNCLCC (*French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*). Oparty jest on na ocenie trzech parametrów odpowiadających cechom nowotworu: zróżnicowania guza, wskaźnika mitotycznego oraz wielkości nekroz. Każdy z tych trzech parametrów jest oceniany oddzielnie, w skali od 1 do 3 dla zróżnicowania guza i wskaźnika mitotycznego, oraz od 0 do 2 dla wielkości nekroz. System klasyfikacji FNCLCC oparty jest na trzy stopniowej skali uzyskanej poprzez zsumowanie poszczególnych punktów dla każdego z ocenianych parametrów. Gdy suma punktów dla wszystkich trzech parametrów wynosi od 2 do 3 w systemie FNCLCC jest to I (najniższy) stopień złośliwości, dla sumy 4 lub 5 jest to stopień II, a dla sumy od 6 do 8 jest to stopień III (Tabela 5). [8, 9]

Tabela 5
Kryteria klasyfikacji wg. systemu FNCLCC

Definicje parametrów system klasyfikacji FNCLCC	
Zróżnicowanie histologiczne guza	
1 punkt	Mięsaki blisko przypominające normalną tkankę mezenchymalną dorosłego
2 punkty	Mięsaki o pewnym typie histologicznym
3 punkty	Mięsaki zarodkowe i niezróżnicowane, mięsaki o niepewnej histogenezie, mięsaki maziówkowe, mięsaki kościopochodne, PNET
Wskaźnik mitotyczny	
1 punkt	0-9 mitoz na 10 HPF
2 punkty	10-19 mitoz na 10 HPF
3 punkty	≥20 mitoz na 10 HPF
Liczba nekroz	
1 punkt	Brak nekroz
2 punkty	<50% nekroz nowotworu

Definicje parametrów system klasyfikacji FNCLCC	
3 punkty	≥50 % nekroz nowotworu
Stopień histologiczny	
Stopień I	Suma punktów: 2, 3
Stopień II	Suma punktów: 4,5
Stopień III	Suma punktów: 6, 7, 8

2.7. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Cechą charakterystyczną MTM jest fakt, że niekorzystne czynniki prognostyczne lokalnego nawrotu choroby nie pokrywają się z czynnikami pozwalającymi przewidzieć wystąpienie odległych przerzutów i związanej z występowaniem nowotworu śmiertelności. [10] Do niezależnych czynników rokowniczych związanych ze zwiększoną śmiertelnością w MTM należą: obecność przerzutów w odległych narządach i węzłach chłonnych łącznie, wysoki stopień złośliwości histopatologicznej oraz wielkość guza powyżej 5 cm [3], a wg PUO również wystąpienie wznowy [4]. Najważniejszym spośród wymienionych jest stopień złośliwości histopatologicznej nowotworu, uznawany również za najważniejszy element diagnostyki. [3, 4, 10] W przypadku niskiego stopnia złośliwości odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 85–97% przy zastosowaniu wyłącznie leczenia chirurgicznego, natomiast w przypadku stopni pośrednich i wysokich rokowanie jest trudniejsze do przewidzenia, a odsetek przeżyć waha się w granicach 26–60%. [3] Kolejnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz miejscowej kontroli choroby, do którego odwołuje się większość doniesień jest wielkość guza. [3, 4, 10] Przedmiotem dyskusji jest wielkość graniczna, decydująca o dobrym bądź złym rokowaniu. Wg klasyfikacji AJC/UICC wynosi ona 5 cm, jednak podawane są również wielkości 6 i 8 cm. [3] Niekorzystną wartość prognostyczną ma również położenie guza w głębi tkanek miękkich, poniżej powięzi powierzchownej ciała w porównaniu z położeniem nadpowięziowym w przedziale podskórnym. [3, 4, 10] Do czynników rokowniczych w MTM o stopniach zaawansowania IIAB i IIIAB należy również stan skóry pokrywającej guz. Naciek lub owrzodzenie świadczy o znacznym zaawansowaniu choroby i tym samym wyznacza złe rokowanie – odsetek przeżyć 5-letnich wynosi w przypadku wystąpienia nacieku 25%, a w przypadku owrzodzenia nowotworowego 16%. Podobna zależność dotyczy naciekania przez nowotwór kości – odsetek przeżyć 5-letnich wynosi wówczas 14%. [3] Bardzo dużą wartość prognostyczną posiadają również parametry leczenia chirurgicznego – ważne są zarówno rodzaj, jak i jakość zabiegów. Korzystny wpływ na przeżycie ma zachowanie szerokiego (radykalnego) marginesu chirurgicznego oraz resekcja miejscowa z oszczędzeniem kończyny. [3, 4] Niewłaściwie przeprowadzone leczenie operacyjne, obecność gorączki pooperacyjnej, a także konieczność amputacji kończyny są uznawane za niekorzystne czynniki rokownicze. Znaczenie rokownicze może mieć również charakterystyka proliferacji komórek nowotworowych określana na podstawie poziomu antygenu Ki-67 i poziom P-glikoproteiny. Nieprawidłowo zwiększona ekspresja Ki-67 i podniesiony poziom P-glikoproteiny niekorzystnie wpływają na rokowanie, podobnie jak, w opinii części badaczy, aktywność mitotyczna (powyżej 20

mitoz na 10 pól obserwowanych pod dużym powiększeniem), wyższy stopień samoistnej martwicy guza i mikroskopowe nacieki nowotworowe drobnych naczyń krwionośnych w obrębie guza. Określenie tych parametrów jest możliwe jedynie w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach, co znacząco wpływa na możliwości ich praktycznego wykorzystania. [3]

Dotychczas nie udowodniono jednoznacznie niezależnej wartości prognostycznej w przypadku takich czynników, jak typ histologiczny, umiejscowienie i inne cechy kliniczne guza (czas trwania choroby do momentu rozpoczęcia leczenia, rozwój wielogniskowy, naciek pęczków naczyniowo-nerwowych i/lub kości, położenie guza wewnątrz- lub pozaprzedziałowe, okołoperacyjne przetaczanie krwi i resekcja guza pierwotnego lub wznowy), a także wiek i płeć pacjentów. [3] Pomimo tego lokalizacja anatomiczna bywa również podawana jako niezależny czynnik prognostyczny. [10]

Korzystnymi czynnikami rokowniczymi w przypadku całkowitego czasu przeżycia w obecności przerzutów są: fizyczna wydolność chorego, brak przerzutów do wątroby i operacyjność ognisk nowotworowych (zarówno przerzutów, jak i wznowy miejscowej). Wartość prognostyczną ma również liczba przerzutów – obecność mniej niż 5 przerzutów do płuc uznaje się za korzystny czynnik rokowniczy. Wartość prognostyczna typu MTM w przypadku czasu przeżycia w obecności przerzutów nie została jednoznacznie udokumentowana. [3] Szacuje się, że odsetek 5-letnich przeżyć w IV stadium zaawansowania nie przekracza 15% [7], mediana czasu do zgonu wynosi 12 miesięcy. [11]

Naukowcy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center opracowali narzędzie pozwalające oszacować 12-letnie przeżycie pacjentów z MTM. Jest to nomogram uwzględniający takie czynniki kliniczno-patologiczne jak lokalizacja (zarówno umiejscowienie anatomiczne, jak i położenie w głębi tkanek) i charakterystyka nowotworu (podtyp histologiczny, stopień złośliwości histopatologicznej i wielkość guza) oraz wiek pacjenta. Wzajemna korelacja poszczególnych czynników prognostycznych pozwala oszacować prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w ciągu 12 lat z przyczyn związanych z MTM. Do szczególnie niekorzystnych czynników prognostycznych zaliczono: znaczną wielkość guza (> 5 cm), lokalizację inną niż w obrębie kończyn, nowotwór wywodzący się z nerwów obwodowych, późny wiek oraz położenie inne niż powierzchniowe [10, 12]

2.8. Leczenie

2.8.1. Aktualne standardy postępowania terapeutycznego

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych wskazana jest wielospecjalistyczna indywidualizacja leczenia z uwzględnieniem postępowania uzupełniającego tj. radioterapii i/lub chemioterapii stosowanych przed lub po operacji. Zgodne w tym zakresie są zarówno polskie zalecenia opracowane przez onkologów klinicznych [2, 3], jak również zagraniczne dokumenty opisujące standardy postępowania terapeutycznego [10].

Leczenie radykalne

Podstawowym celem terapeutycznym w MTM jest radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz przerzutów. O zakresie leczenia chirurgicznego decyduje lekarz przeprowadzający operację, mając na uwadze wielkość i lokalizację guza, obecność nacieków do sąsiednich tkanek oraz możliwość/konieczność zastosowania technik rekonstrukcyjnych. W trakcie wykonywania zabiegu dąży się do zachowania kilkucentymetrowego marginesu tkanek zdrowych, w praktyce jednak takie podejście napotyka na szereg trudności wynikających przede wszystkim z umiejscowienia guza pomiędzy kompartmentami o strukturach zwartych, ciężkich do resekcji (np. okostna, powięź mięśniowa). Znaczne kłopoty sprawia także leczenie guzów położonych zaotrzewnowo, głównie z racji szybkiego i bezobjawowego wzrastania do znacznych rozmiarów, naciekania tkanek i organów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania oraz braku rzeczywistych przedziałów mięśniowych, stanowiących najłatwiejsze do wyznaczenia bariery anatomiczne. Obecnie dąży się do przeprowadzania operacji oszczędzających, amputacje przeprowadzane są nie częściej niż w 10% przypadków. [2, 3]

Radioterapia

Radioterapia u chorych na MTM stanowi leczenie z wyboru w promienioczułych, drobnokomórkowych MTM w połączeniu z chemioterapią. Może być stosowana jako leczenie uzupełniające pooperacyjnie, leczenie paliatywne lub samodzielne leczenie w przypadku guzów potencjalnie operowalnych, ale przy braku możliwości leczenia chirurgicznego (przeciwwskazania do zabiegu lub brak zgody chorego). W przypadku małych (<5 cm) guzów o niskiej złośliwości radioterapia pooperacyjna do dawki całkowitej 60 Gy stosowana jest w przypadku wątpliwości dotyczących zachowania odpowiednich marginesów resekcyjnych. Przy wyższych stopniach złośliwości stosowana jest jako postępowanie rutynowe w dawce 60–75 Gy. Napromieniowanie powinno objąć wszystkie blizny pooperacyjne. U chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego stosuje się napromienianie w dawce całkowitej 7000–7500 Gy. Radioterapię stosuje się również jako leczenie uzupełniające po operacji MTM. Samodzielna radioterapia (tj. bez jednoczesnego leczenia chirurgicznego) stosowana jest w leczeniu paliatywnym, gdy postępowanie resekcyjne nie jest możliwe. Radioterapii przedoperacyjnej nie zaleca się rutynowo ze względu na jej doświadczalny charakter i możliwe powikłania. Wstępne wskazania do naświetlania przedoperacyjnego obejmują sytuacje, w których zachodzi konieczność zastosowania wolnego przeszczepu w celu pokrycia ubytku skóry lub ograniczenia zasięgu i czasu trwania operacji ze względu na choroby współistniejące, a także u pacjentów o złych czynnikach rokowniczych i wysokim ryzyku istnienia przerzutów odległych, u których wycięcie miejscowe następuje w ramach leczenia paliatywnego lub u chorych z guzami o dużej średnicy, u których nie ma możliwości ich radykalnego wycięcia lub amputacji. [3, 4, 10]

Chemioterapia

Rola i miejsce chemioterapii w leczeniu MTM w stadium operacyjnym nie są jeszcze jednoznacznie określone. Jedną z opcji w miejscowo zaawansowanym MTM zlokalizowanym w obrębie kończyny jest zastosowanie przedoperacyjnej, izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii. [4] Jako leczenie uzupełniające chemioterapia stosowana zarówno przed, jak i pooperacyjnie jest w dalszym ciągu przedmiotem badań klinicznych [3, 4], jednak przedoperacyjne leczenie może być zastosowane u pacjentów wysokiego ryzyka. [10]

Chemioterapia pełni kluczową rolę w terapii MTM w przypadku guzów zaawansowanych, dających przerzuty i niekwalifikujących się do postępowania resekcyjnego. Obecnie złoty standard postępowania w pierwszej linii leczenia stanowią antracykliny (doksorubicyna, rzadziej epirubicyna). [2] Doksorubicyna jest rutynowo stosowana w dawce 75 mg/m² w bolusie dożylnym podawanym co 21 dni. [1] W skojarzeniu z antracyklinami w pierwszej linii leczenia może być stosowany ifosfamid, jednakże zasadność takiego postępowania, jak również stosowania innych połączeń doksorubicyny z lekami przeciwnowotworowymi należy rozważyć indywidualnie u każdego pacjenta. Istnieją bowiem przesłanki, że korzyści ze stosowania terapii skojarzonej antracyklin z innymi lekami odnoszą wyłącznie chorzy z guzami o wysokiej wrażliwości toksycznej. [13]

Zalecenia dotyczące postępowania w kolejnych liniach terapii nie są tak jednoznaczne. Ze względu na silne zróżnicowanie histopatologiczne mięsaków tkanek miękkich oraz jednocześnie rzadki charakter choroby, badania projektowane w tej populacji chorych ukierunkowane są najczęściej na wybrane podgrupy pacjentów zawężane do konkretnych typów histologicznych. To z kolei utrudnia wyciągnięcie spójnych wniosków w zakresie jednolitego schematu leczenia, który stanowiłby standard postępowania w kolejnych liniach terapii zaawansowanego MTM. Zgodnie z obliczeniami EORTC, aby lek I linii zaawansowanego MTM mógł być uznany za aktywny, w grupie nim leczonej odsetek pacjentów z 6-miesięcznym okresem wolnym od progresji (PFR) musi być większy od 36–50% (w zależności od typu histologicznego MTM). Do potwierdzenia skuteczności terapii II linii konieczne jest, aby odsetek pacjentów z 3-miesięcznym okresem wolnym od progresji wynosił 40% lub więcej, natomiast uzyskanie tego punktu końcowego u 20% lub mniejszej liczby pacjentów pozwala uznać lek za nieaktywny. [14]

W grupie leków wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej jako aktywne w terapii kolejnych rzutów tj. po niepowodzeniu antracyklin, wymieniane są: **ifosfamid, dakarbazyna, trabektedyna oraz gemcytabina z/bez docetakselu, paklitaksel**. Inne leki, takie jak daktynomycyna, cisplatyna, metotrekast, etopozyd mają mniejsze znaczenie. Zasadniczo zaleca się, aby w pierwszej kolejności zastosować ifosfamid. [13, 15] Lek ten może być podawany w dawkach standardowych (do 10 mg/m²/cykl) lub wysokich (do 18 mg/m²/cykl). [16] Kolejność wprowadzania dawek nie jest jednoznacznie ustalona. Jeżeli pacjent otrzymywał dawkę standardową, jednakże nie stwierdzono u niego odpowiedzi na leczenie, w kolejnym rzucie można rozważyć opcję wysokodawkową. [13]. Efektywność kliniczna poszczególnych leków dotyczy przede wszystkim wybranych typów

histologicznych. Zalecenia dotyczące ich stosowania w terapii konkretnych rodzajów histologicznych przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Aktualne wskazania do stosowania leków cytostatycznych w terapii MTM [4]

Lek	Linia leczenia	Schemat leczenia	Wskazania z uwzględnieniem typu histologicznego
Antracykliny	I linia	W monoterapii lub terapii skojarzonej*	<u>Dowolny</u> typ histologiczny MTM
Ifosfamid	I linia	W terapii skojarzonej z doksorubicyną	<u>Mięsak maziówkowy</u> (<i>synovial sarcoma</i>)
	II linia	W monoterapii, dawka standardowa lub podwyższona	
Trabectedyna	II/III linia	W monoterapii ^a	<u>Mięsak gładkokomórkowy</u> (<i>leiomyosarcoma</i>) <u>Tłuszczakomięsak</u> (<i>liposarcoma</i>)
Gemcytabina	≥II linia	W monoterapii lub w skojarzeniu z docetakselem	<u>Mięsak gładkokomórkowy</u> głównie o lokalizacji macicznej (<i>uterine leiomyosarcoma</i>)
Dakarbazyna	≥II linia	W monoterapii lub w skojarzeniu z gemcytabiną	Nie uszczegółowiono
Taksoidy^b	II linia	W monoterapii	<u>Mięsak naczyniowy</u> (<i>angiosarcoma</i>)

* badania kliniczne nie wykazały przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią

a) po niepowodzeniu terapii antracyklinami i ifosfamidem

b) głównie wymieniany jest paklitaksel

2.8.2. Nowe leki w terapii mięsaków tkanek miękkich

Najnowszym lekiem, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w terapii mięsaków tkanek miękkich jest **pazopanib**. Zgodnie z zapisem charakterystyki produktu leczniczego pazopanib należy stosować u dorosłych pacjentów w terapii zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię w stadium metastatycznym lub u których doszło do progresji choroby w ciągu 12 miesięcy od przyjmowania terapii (neo)adjuwantowej.

Pazopanib został dopuszczony do leczenia wybranych typów histologicznych MTM określonymi zgodnie z populacją docelową randomizowanego badania III fazy (PALETTE). Kryteria włączenia do pracy PALETTE poparto wynikami wcześniej przeprowadzonego badania II fazy (Slejffer 2009), w którym zaobserwowano, że pazopanib wykazywał aktywność we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów definiowanych na podstawie typów histologicznych MTM, za wyjątkiem subpopulacji z tłuszczakomięsakiem. [17, 18] W związku z tym do badania PALETTE nie kwalifikowano pacjentów z guzami o podłożu adipocytarnym. Wykluczono również niektóre inne typy histologiczne MTM (Tabela 7).

Ostatecznie w ramach badania wyodrębniono trzy subpopulacje chorych z MTM:

- dwie homogenne z:
 - mięsakiem gładkokomórkowym (LMS),
 - mięsakiem maziówkowym o niepewnej histologii (SVS)

- jedna heterogenna, określoną jako „pozostałe” zdefiniowane w protokole typy histologiczne MTM (wymienione w Tabeli 7).

Tabela 7.
Charakterystyka populacji w badaniu rejestracyjnym III fazy dla pazopanibu (PALETTE)

Kryteria	Typy histologiczne oceniane w badaniu rejestracyjnym PALETTE
Włączenia	Guzy pochodzenia fibroblastycznego oraz fibrohistocytnego, mięsak gładkomórkowy, złośliwy guz kłębkka, złośliwy guz mięśni szkieletowych, guz naczyniowy, guzy o niepewnej histogenezie (w tym min. mięsaki maziówkowe, epitelioidalne, pęcherzykowe)
Wykluczenia	Guzy pochodzenia chrzęstno-szkieletowego, mięsaki Ewinga, tłuszczakomięsak, złośliwy obwodowy guz osłonek nerwowych, wszystkie mięśniaki prążkowanokomórkowe inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe, GIST, zapalny guz miofibroblastyczny, złośliwy międzybłoniak, mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy.

Obecnie trwają również badania nad innymi, nowymi lekami, które w przyszłości będą mogły stanowić obiecujące alternatywy terapeutyczne dla pacjentów z nieoperowalnym zaawansowanym MTM. Przedmiot szczególnego zainteresowania stanowi terapia celowana molekularnie. Z danych udostępnionych na stronach rejestru badań klinicznych oraz amerykańskiego towarzystwa onkologicznego (ASCO) wynika, że w fazie badań znajduje się aktualnie dziewięć cząsteczek, w tym trzy (ridaforolimus, eribulin oraz ombrabulin) w III fazie badań klinicznych, przy czym dla żadnej z nich nie zostały do tej pory opublikowane wyniki tych prac w formie pełnotekstowej. Dla ridaforolimusu dostępne są doniesienia konferencyjne, z których wynika, że do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów z chorobą stabilną na wcześniejszej chemioterapii. Ponadto z doniesień prasowych wynika, że lek ten uzyskał negatywną opinię komitetu doradczego FDA w sprawie dopuszczenia do obrotu w terapii MTM. W pozostałych przypadkach trwają lub zakończone zostały badania fazy II, ale nie odnaleziono informacji o badaniach kolejnych faz dla tych cząsteczek (Tabela 8).

Tabela 8.
Leki stosowane w leczeniu MTM znajdujące się w fazie badań klinicznych

Lek	Mechanizm działania	Faza badania (NCT)	Główne analizowane typy histologiczne	Wstępne wyniki
Brivanib	Inhibitor FDF i VEGF	II (NCT00633789)	LMS, LIP, mięsak naczyniowy, inne ^b	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [19]
Ridaforolimus	Inhibitor mTOR	III (NCT00538239)	bd ^a	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [20]
Cixutumumab	Przeciwciało anti-IGF-R-1 i -2	II (NCT00668148)	LMS, LIP, SVS, mięsak prążkowanokomórkowy, mięsak Ewinga / prymitywne guzy neuroektodermalne	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [21]
Eribulin	Inhibitor dynamiki mikrotubul	II (NCT01458249)	LMS, LIP, SVS, inne ^b	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [22]
Eribulin	Inhibitor dynamiki mikrotubul	III (NCT01327885)	LMS, LIP	Badanie na etapie rekrutacji pacjentów
Omrabulin	Destabilizator tubuliny	III (NCT00699517)	bd	Brak doniesień naukowych
Gefitinib	Inhibitor HER-1	II (NCT00052754)	SVS	Publikacja pełnotekstowa [23]
Sorafenib	Niskocząsteczkowy inhibitor B-raf-R i VEGF-R	(NCT00874874)	Mięsak naczyniowy	Publikacja pełnotekstowa [24]
		(NCT00406601)	LMS, LIP	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [25]
Sunitinib	Inhibitor kinaz tyrozynowych	II (NCT00400569)	LMS, LIP, włókniakomięsak złośliwy	Publikacja pełnotekstowa [26]
		II (NCT00378911)	LMS	Publikacja pełnotekstowa [27]
Bevacizumab	Przeciwciało anti VEGF-A	II (NCT00288015)	Mięsak naczyniowy, <i>epithelioid hemangioendothelioma</i>	Dane konferencyjne / Brak publikacji pełnotekstowej [28]

a) populacja mieszana mięsaków tkanki miękkiej oraz tkanki kostnej

b) brak bardziej precyzyjnych danych

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących wytycznych postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich przeprowadzono przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron towarzystw naukowych. Łącznie zidentyfikowano 11 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia praktyki klinicznej dotyczące omawianego problemu zdrowotnego. Spośród nich dwa dokumenty opracowane zostały w Polsce, pozostałe natomiast zawierają rekomendacje sformułowane przez zagraniczne organizacje i towarzystwa naukowe.

Odnalezione zalecenia postępowania w terapii MTM wydane zostały przez:

- Stanowisko ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej pod redakcją prof. Ruki z roku 2009, [2]
- Polską Unię Onkologii (PUO) z roku 2011, [4]
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 roku, [29]
- Scandinavian Sarcoma Group (SSG) z roku 2008, [11]
- National Cancer Institute z roku 2012, [30]
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z roku 2012 [31]
- Brytyjskie towarzystwa i organizacje publikujące pod patronatem NHS, w tym:
 - Humber and Yorkshire Coast Cancer Network (HYCCN) z roku 2012, [32]
 - London and South East Sarcoma Network (LSESN) z roku 2011, [15]
 - British Sarcoma Group (BSG) z roku 2010, [11]
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE) w dokumencie dla pojedynczej technologii medycznej (trabektedyna) z roku 2010. [33]

Na etapie wyszukiwania wytycznych poszukiwano dokumentów z zaleceniami ogólnymi bez względu na stopień zaawansowania oraz typ histologiczny nowotworu. Z uwagi na zakres wskazań rejestracyjnych oraz charakterystykę pacjentów w badaniu PALETTE (patrz. Rozdz. 2.8.2; Tabela 7) analiza wytycznych w sposób szczegółowy skupia się na zaleceniach dotyczących wybranych typów histologicznych w fazie zaawansowanej choroby, natomiast dla zachowania ogólnego kontekstu przedstawiono także po krótko zalecenia terapeutyczne w postępowaniu z pacjentami w niższym stadium rozwoju choroby.

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce

Stanowisko ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej

Dokument opracowany przez Grupę Ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej zawiera najważniejsze wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MTM. Omówione zostały w nim zalecenia ogólne oraz sformułowane specyficznie dla konkretnych typów histologicznych

mięsaków, z wyłączeniem nowotworów GIST (rekomendacje zamieszczone w odrębnym dokumencie), które nie stanowią jednak przedmiotu niniejszej analizy.

Zgodnie z zaleceniami polskich ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej podstawą leczenia MTM jest radykalne postępowanie chirurgiczne w obrębie ogniska pierwotnego. Zasadniczą jego rolą jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Każdorazowo decyzji terapeutycznej powinna towarzyszyć zasada wielospecjalistycznego planowania leczenia oraz prowadzenia terapii w odpowiednio doświadczonych i przygotowanych do tego ośrodkach. Radykalne leczenie chirurgiczne jako jedyna metoda terapii jest uzasadnione wyłącznie u chorych w najniższym stopniu zaawansowania klinicznego. W pozostałych niezaawansowanych stopniach klinicznych jednocześnie z leczeniem chirurgicznym podjąć należy radioterapię lub chemioterapię uzupełniającą. W przypadku zaawansowanego stadium, któremu nie towarzyszą przerzuty, wytyczne zalecają kwalifikowanie chorych do prospektywnych badań klinicznych, optymalnie z zastosowaniem chemioterapii lub radioterapii przedoperacyjnej.

W zaawansowanym stadium choroby z jednoczesnymi lokalnymi i/lub odległymi przerzutami leczenie należy rozpocząć od chemioterapii. Dopiero uzyskanie odpowiedzi na leczenie w sytuacji policzalnych przerzutów rozważyć można postępowanie chirurgiczne. Standardowa chemioterapia rekomendowana przez polskich ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej w pierwszej linii leczenia opiera się na antracyklinach (doksorubicyna i epirubicyna), które mogą być stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami. Jednocześnie podkreślono, że w warunkach badań klinicznych nie wykazano jednoznacznej przewagi schematów wielolekowych nad terapią jednolekową. **W leczeniu II linii rozważyć** można inne aktywne leki: ifosfamid, dakarbazynę, gemcytabinę z docetakselem i trabektedynę. Zalecenia nie wyodrębniają opcji uprzywilejowanej w wyborze pierwszego rzutu. Wskazano natomiast, że skuteczność niektórych leków dotyczy wybranych typów histologicznych MTM: taksoidy w mięsaku naczyń krwionośnych (*angiosarcoma*), gemcytabina w mięsaku gładkomórkowym (*leiomyosarcoma*), trabektedyna w tłuszczakomięsaku (*myxoid liposarcoma*), ifosfamid w mięsaku maziówkowym o nieznannej histogenezie (*synovial sarcoma*). Zwrócono także uwagę na obiecujące wyniki badań klinicznych, w których ocenia się terapie celowane molekularnie. Wśród leków, które mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie w leczeniu MTM (zgodnie z populacją docelową z wyłączeniem min. GIST i tłuszczakomięsaków) wymienione zostały: pazopanib, sunitynib, sorafenib, bewacizumab i cedyranib. Aktualnie spośród wymienionych leków rejestrację w terapii zaawansowanego MTM (poza GIST) ważną na terenie Unii Europejskiej (EMA) oraz Stanów Zjednoczonych (FDA) uzyskał pazopanib.

Zalecenia PUO 2011

W dokumencie opracowanym przez PUO, podobnie jak w przypadku zaleceń sformułowanych przez polskich ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej, główny nacisk w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym położony został na wielospecjalistyczny charakter leczenia MTM oraz dążenie, w

pierwszej kolejności, do osiągnięcia miejscowej kontroli choroby poprzez resekcję ogniska pierwotnego.

W przypadku nowotworów zaawansowanych (nieresekcyjnych) leczenie należy rozpocząć od chemioterapii. W momencie uzyskania odpowiedzi na leczenie i przy policzalnej liczbie przerzutów można rozważyć leczenie chirurgiczne. Wskazany leczeniem pierwszego rzutu są antracykliny podawane w monoterapii. Schematy wielolekowe można rozważyć wyłącznie w przypadku guzów wysoce wrażliwych na działanie cytotoksyczne, nie udowodniono jednak ich ewidentnej przewagi nad schematami jednolekowymi. Wskazano, że aktywność w terapii MTM posiadają również: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz trabektedyna. Ich skuteczność dotyczy przede wszystkim wybranych typów histologicznych. W przypadku mięsaka gładkomórkowego (*leiomyosarcoma*) wskazane zostały: trabektedyna oraz gemcytabina, w mięsaku maziówkowym o nieznannej histogenezie (*synovial sarcoma*) – ifosfamid. Wytyczne PUO zwracają również uwagę na terapię ukierunkowaną molekularnie, która aktualnie znajduje się w fazie badań klinicznych. Aktualnie rejestrację w leczeniu MTM poza pazopanibem posiadają również imatynib oraz sunitynib, jednak w obu przypadkach dotyczą one leczenia chorych z GIST.

3.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie

Odnaleziono łącznie 8 dokumentów zawierających wytyczne opracowane przez towarzystwa naukowe i organizacje działające za granicą. Analizę zawartych w nich rekomendacji przeprowadzono w sposób zbiorczy, natomiast szczegółowe zalecenia poszczególnych towarzystw przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.5.1).

Podobnie jak w przypadku polskich zaleceń postępowania w terapii MTM, wszystkie dokumenty zagraniczne jako standard terapeutyczny wskazują na radykalne leczenie resekcyjne w miejscu ogniska pierwotnego. Terapię należy rozpoczynać od leczenia chirurgicznego w przypadku wszystkich nowotworów w niezaawansowanym stadium rozwoju. W przypadku nowotworów zaawansowanych, lecz niedających przerzutów, właściwe postępowanie resekcyjne może zostać poprzedzone radioterapią i/lub chemioterapią, jednakże wartość takiego postępowania nie została dobrze udokumentowana (ESMO, SSG, NCI). Może mieć ono znaczenie, gdy wielkość guza znajduje się na granicy kwalifikacji do resekcji, a ewentualna terapia wspomagająca mogłaby umożliwić przeprowadzenie zabiegu (wytyczne brytyjskie).

W przypadku choroby zaawansowanej dającej przerzuty, która nie kwalifikuje się do postępowania resekcyjnego leczenie należy rozpocząć od stosowania chemioterapii. Jako leki pierwszego rzutu wymieniane są antracykliny (SSG, NCI, ESMO, brytyjskie wytyczne), które można stosować w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami, przy czym korzyści ze stosowania terapii kombinacyjnej dotyczą pacjentów z guzami wysoce wrażliwymi na działanie leków cytotoksycznych (ESMO). Najczęściej stosowanym schematem dwulekowym w pierwszej linii leczenia jest połączenie doksorubicyny z ifosfamidem (SSG). Po niepowodzeniu antracyklin w pierwszej kolejności należy

rozważyć stosowanie ifosfamidu o ile nie był wcześniej stosowany (ESMO, brytyjskie wytyczne). Alternatywę dla pacjentów leczonych wcześniej ifosfamidem w dawce standardowej jest również podanie tego leku w schemacie wysokodawkowym (ESMO). Po niepowodzeniu terapii ifosfamidem, w kolejnej linii wymienione zostały: trabektedyna, dakarbazyna, gemcytabina w monoterapii lub terapii skojarzonej z docetakselem (LSESN, NICE, ESMO, BSG). W najnowszych opracowaniach wytycznych (ESMO, NCCN, HYCCN) opublikowanych w 2012 roku ukazały się zalecenia rekomendujące stosowanie pazopanibu, pierwszej spośród badanych w ostatnim czasie terapii celowanej molekularnie, która uzyskała rejestrację w terapii MTM innych niż GIST. Wytyczne ESMO wskazują również na możliwość łączenia dakarbazyny z gemcytabiną, opcja ta nie została jednak wskazana w pozostałych dokumentach. Wytyczne LSESN jako jedyne wymieniają w grupie tych leków także doustny cyklofosfamid w połączeniu z prednizolonem, jednakże zalecenia te dotyczą wyłącznie pacjentów z mięsakami prążkowanokomórkowymi lub zapalnym guzem miofibroblastycznym (*rhabdomyosarcoma* oraz *inflammatory myofibroblastic sarcoma*).

Poza zalecaniami o charakterze ogólnym wytyczne wskazują także na skuteczność poszczególnych leków w wybranych typach histologicznych guzów. W terapii mięsaka naczyń krwionośnych (*angiosarcoma*) wskazany został paklitaxel, w mięsaku gładkomórkowym (*leiomyosarcoma*) wymieniona została trabektedyna oraz gemcytabina z lub bez docetakselu, natomiast w leczeniu mięsaka maziówkowego o nieznannej histogenezie (*synovial sarcoma*): ifosfamid (LSESN, ESMO). Zgodnie z wytycznymi ESMO, HYCCN oraz NCCN pazopanib, którego skuteczność potwierdzono w poprawnie zaprojektowanym, dużym badaniu randomizowanym III fazy może być stosowany w większości typów histologicznych MTM, za wyjątkiem tłuszczakomięsaka. Zgodnie z zaleceniami ESMO pacjenci, którzy bez powodzenia poddawani byli chemioterapii w kilku kolejnych liniach są kandydatami do badań klinicznych z zastosowaniem nowych cząstek antynowotworowych lub rozważyć u nich należy zindywidualizowaną terapię bazującą na zasadzie BSC (z ang. *best supportive care*). W grupie nowych, obecnie testowanych leków, które potencjalnie mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu MTM wymienione zostały: bewacizumab, sorafenib, cediranib i sunitynib, ponadto w grupie najnowszych cząsteczek wskazany został również pazopanib, dla którego badanie randomizowane III fazy zostało zakończone i opublikowane. Żadna z nowych cząsteczek targetowanych molekularnie, za wyjątkiem pazopanibu, nie została do tej pory zarejestrowana w omawianym wskazaniu. Wybór właściwej terapii drugoliniowej uzależniony jest od typu histologicznego guza, profilu toksyczności leku oraz preferencji pacjenta (BSG).

Wytyczne NCCN jako jedyne nie wyodrębniają właściwego algorytmu postępowania po niepowodzeniu terapii pierwszej linii rozumianej jako stosowanie antracyklin. Zgodnie z zaleceniami leczenie MTM powinno opierać się na zasadzie BSC i uwzględniać indywidualną odpowiedź na leczenie. W grupie leków jakie można rozważyć w leczeniu choroby w stadium uogólnionym wg NCCN, wymienione zostały pazopanib, a także podobnie jak w przypadku pozostałych wytycznych: antracykliny, ifosfamid, gemcytabina, dakarbazyna z lub bez docetakselu, trabektedyna oraz taksoidy. W terapii mięsaków naczyniowych jako opcja terapeutyczna wskazana została również winorelbina. Wytyczne wymieniają także nowe cząsteczki celowane molekularnie (sorafenib, sunitynib) jednakże

zgodnie z odniesieniami do danych źródłowych cytowanych przez wytyczne znajdują się one w fazie badań klinicznych i nie posiadają rejestracji w terapii MTM innych niż GIST.

3.3. Podsumowanie

Z uwagi na rzadki charakter choroby, a także znaczny stopień zróżnicowania i mnogość różnych typów histologicznych MTM dane dotyczące efektywności klinicznej leków stosowanych w tej grupie chorych są ograniczone ilościowo oraz jakościowo. Z tego względu wyodrębnienie jednoznacznych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego MTM jest utrudnione.

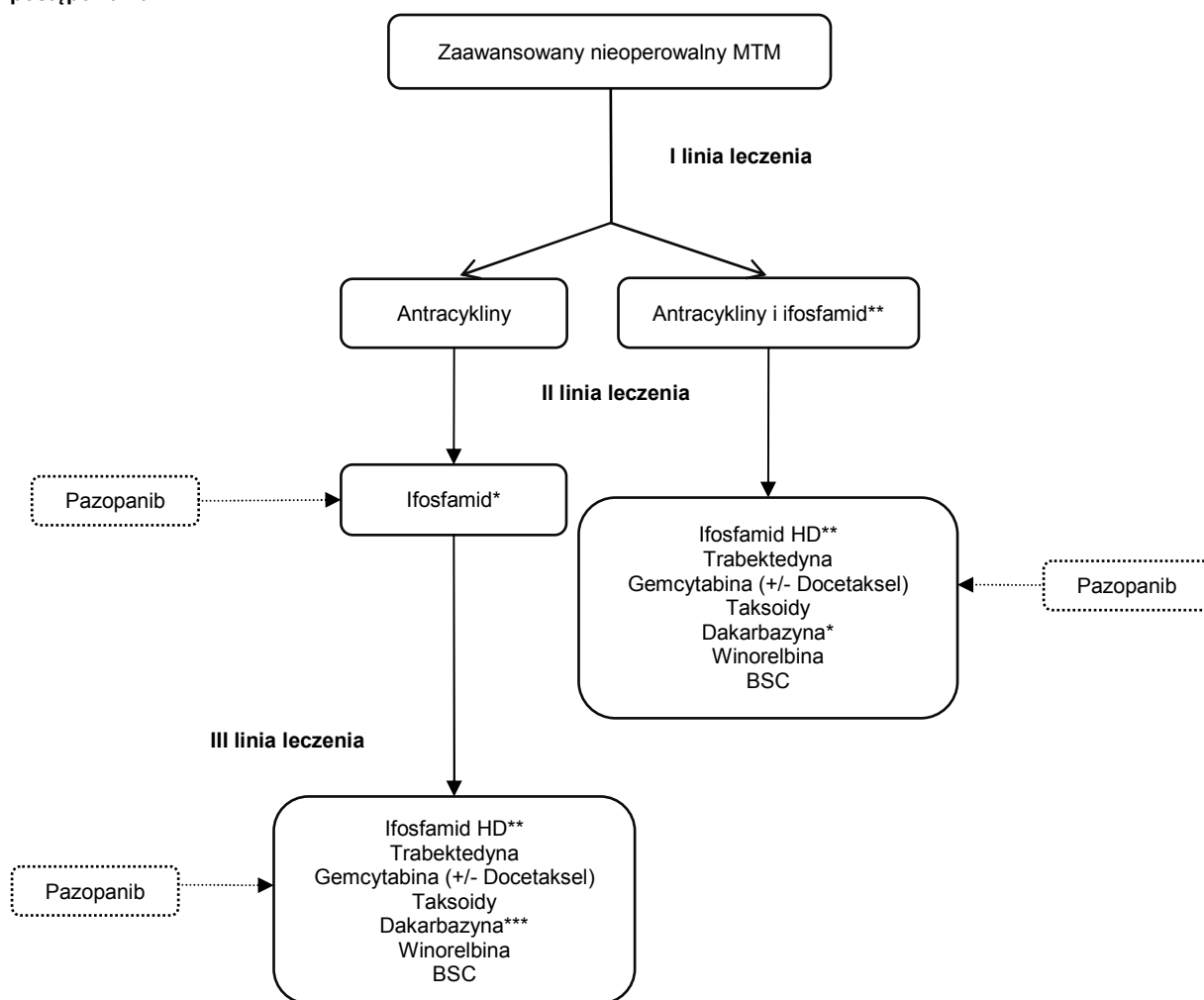
W przypadku guzów w stadium zaawansowania niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego i/lub w chorobie metastatycznej wszystkie wytyczne zgodnie zalecają rozpoczęcie terapii od podawania antracyklin. Stosowanie antracyklin w terapii skojarzonej z innymi lekami jest zasadne wyłącznie w przypadku guzów wrażliwych na działanie cytotoksyczne, wytyczne zgodnie wskazują bowiem, że nie wykazano jednoznacznej przewagi terapii wielolekowej nad monoterapią z zastosowaniem antracyklin. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii lub w przypadku przeciwwskazań do jej stosowania wymieniane są różne opcje terapeutyczne. Analiza wytycznych pozwoliła na wyodrębnienie leków wskazywanych jednorodnie we wszystkich lub znacznej większości odnalezionych dokumentów. Do grupy tej należą: ifosfamid, gemcytabina z lub bez docetakselu, dakarbazyna, trabektedyna oraz paklitaksel. Wytyczne wspominają także o lekach celowanych molekularnie cechujących się wysokim potencjałem terapeutycznym. Spośród badanych w ostatnich latach cząsteczek, aktualnie w terapii MTM (o histopatologii innej niż GIST) rejestrację posiada jedynie pazopanib, którego aktywność w spowalnianiu progresji MTM potwierdzona została badaniem III fazy, w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, w tym antracyklinami. Stosowanie pazopanibu w terapii MTM rekomendowane jest przez ESMO, NCCN oraz HYCCN. Wytyczne ESMO wspominają również o możliwości łączenia gemcytabiny i dakarbazyny, a wytyczne NCCN o stosowaniu winorelbiny. Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez brytyjski LSESN oraz europejski ESMO w pierwszej kolejności rozważone powinno zostać zastosowanie ifosfamidu. U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie ifosfamidem w standardowej dawce rozważyć można stosowanie schematu wysokodawkowego lub pozostałe opcje terapeutyczne. Część pacjentów w ramach leczenia paliatywnego, u których z różnych powodów nie można zastosować chemioterapii otrzymuje najlepszą terapię podtrzymującą (BSC).

Poza zaleceniami o charakterze ogólnym część wytycznych wskazuje również, które opcje terapeutyczne posiadają potwierdzoną skuteczność w wybranych typach histologicznych. Zgodnie z wytycznymi pazopanib rekomendowany jest w terapii większości typów histologicznych MTM innych niż GIST, za wyjątkiem tłuszczakomięsaka. Ponadto w leczeniu mięsaka maziówkowego o nieznannej histogenezie (*synovial sarcoma*, SVS) oraz mięsaka gładkomórkowego (*leiomyosarcoma*, LMS), a więc dwóch homogennych podgrup wyodrębnionych w badaniu dla pazopanibu, wskazane zostały odpowiednio ifosfamid (SVS) oraz trabektedyna i gemcytabina z/bez docetakselu (LMS). W terapii mięsaków naczyńniowych (*angiosarcoma*) zastosowanie znajdują taksoidy, wymieniany głównie w tym

przypadku jest paklitaksel, oraz winorelbina. Tłuszczakomięsaki (*liposarcoma*), które znajdują się poza wskazaniem rejestracyjnym dla pazopanibu kwalifikują się do terapii trabektedyną.

Podsumowanie algorytmu postępowania w leczeniu zaawansowanych MTM wraz z proponowanym miejscem pazopanibu w terapii tej populacji chorych przedstawia Rysunek 2.

Rysunek 2.
Ogólne zasady prowadzenia chemioterapii w MTM oraz wskazanie potencjalnych miejsc pazopanibu w algorytmie postępowania



BSC – najlepsze dostępne leczenie podtrzymujące

* - w dawce standardowej (SD) lub wysokiej (HD)

** - o ile wcześniej stosowano ifosfamid w dawce standardowej

*** - z możliwością łączenia z gemcytabiną

4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE

[REDACTED]

[REDACTED] Wykorzystano również informacje zawarte w stanowiskach ekspertów opiniujących zasadność finansowania ze środków publicznych trabektedyny. [1, 34]

4.1. Badanie ankietowe

[REDACTED]

[REDACTED]

¹ Inaczej określane mięsakami plejomorficznymi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

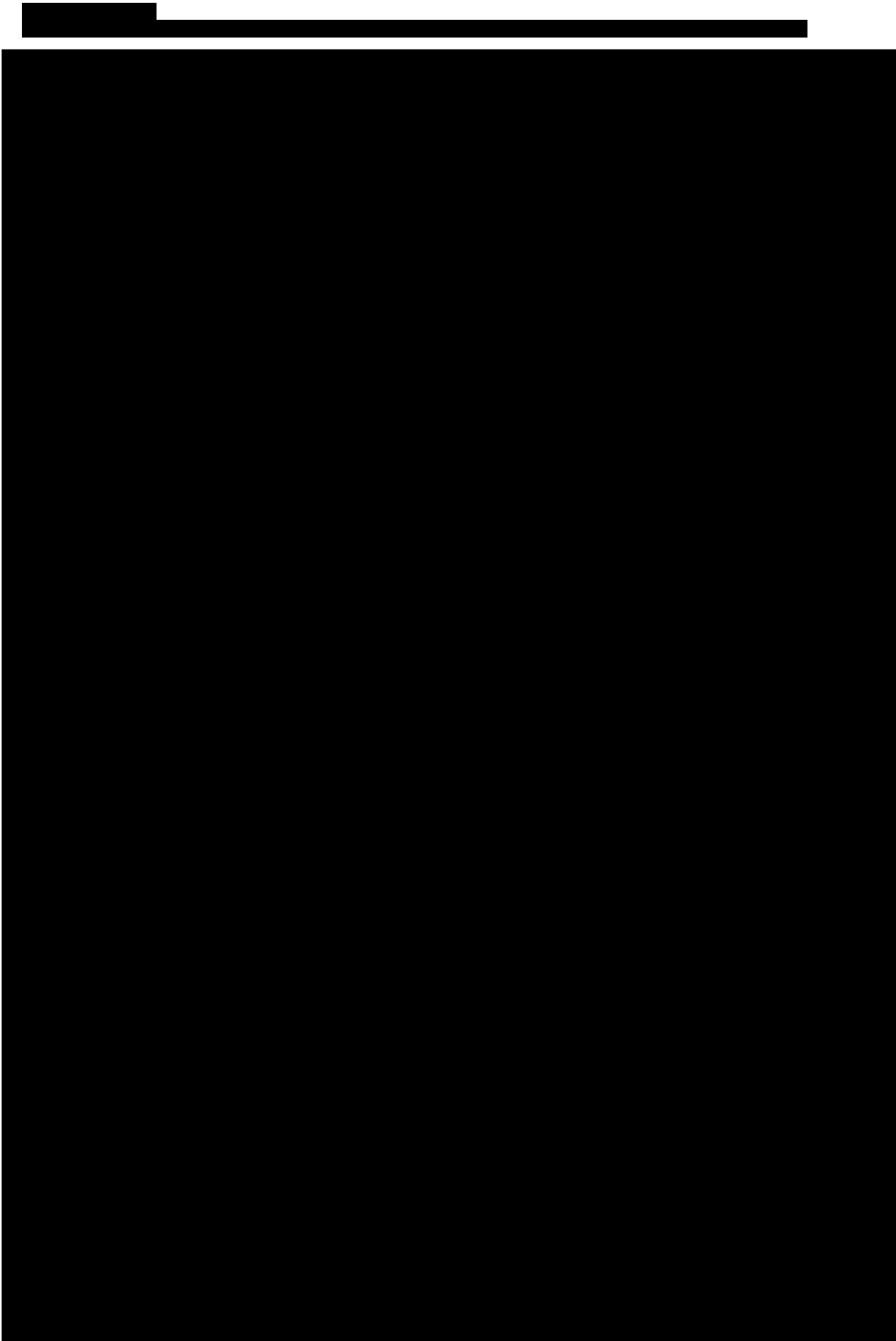
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

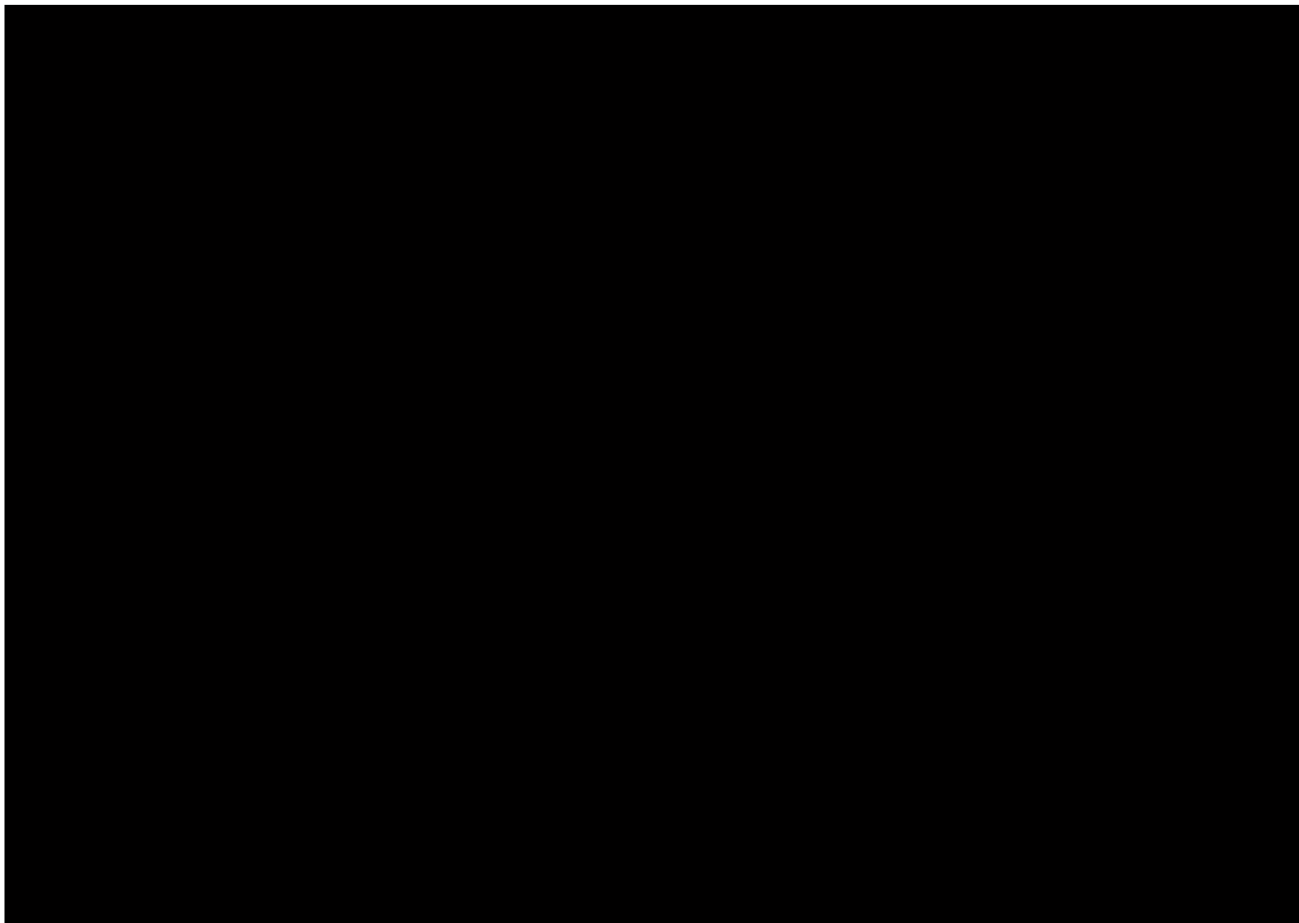
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

²Przy ocenie toksyczności zastosowano własną skalę oceny nasilenia działań niepożądanych





4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Dodatkowo analizę z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce poszerzono o stanowiska ekspertów powołanych przez AOTM do zaopiniowania czy finansowanie ze środków publicznych trabektedyny w terapii MTM po niepowodzeniu antracyklin i/lub ifosfamidami jest zasadne w świetle dostępnych opcji terapeutycznych. Opinie ekspertów opublikowano w analizie weryfikacyjnej AOTM dla preparatu Yondelis®. [1]

Ich zdaniem żadna z obecnych wówczas na rynku alternatyw nie stanowiła interwencji farmakologicznej o udowodnionej skuteczności w leczeniu kolejnych linii. Eksperti opiniowali skuteczność opcji stosowanych po niepowodzeniu antracyklin i ifosfamidami, zgodnie z populacją docelową głównego badania randomizowanego dla TRB, w którym wszyscy stosowali uprzednio oba te leki, w przeważającym stopniu w terapii skojarzonej³ W opinii ekspertów medycznych identyfikacja skutecznej interwencji, która mogłaby zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię była bezcelowa, ponieważ ich zdaniem nie istniała wówczas wskazana optymalna metoda leczenia w ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (brak standardowej opcji terapeutycznej)⁴. Jednocześnie eksperci uznali, że trabektedyna jest jedyną skuteczną formą terapii, i powinna być dostępna w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych dla pacjentów z

³ Ustalono w oparciu o medianę wcześniejszych linii leczenia wynoszącą 1,0 w badaniu RCT

⁴ W momencie przygotowywania analizy weryfikacyjnej dla preparatu Yondelis® pazopanib znajdował się w fazie badań klinicznych i w związku z tym nie był rozważany jako alternatywa dla trabektedyny w leczeniu MTM

zaawansowanym MTM w leczeniu II lub kolejnych linii chemioterapii. Należy jednak zauważyć, że trabectedyna może być stosowana wyłącznie u pacjentów z wybranymi typami histologicznymi MTM (Rozdz. 5.5).

Tabela 10.

Zestawienia opinii ekspertów powołanych przez AOTM do zaopiniowania zasadność finansowania trabectedyny ze środków publicznych

Obszar	Opinia ekspertów
Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	#1 W ramach kolejnych linii leczenia - po wcześniejszym stosowaniu antrycyn i ifosfamid - chorych na MTM stosowane są różne leki cytotoksyczne (monoterapia lub schematy wielolekowe). Z uwagi na znaczną liczbę można jedynie wskazać leki najczęściej stosowane, ale wartość wspomnianego postępowania jest bardzo ograniczona.
	#2 Brak alternatywnej, standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane MTM po progresji na antrycynach i/lub ifosfamidzie.
	#3 Brak
	#4 Obecnie brak innych skutecznych leków w zaawansowanych MTM po niepowodzeniu leczenia antrycynami i ifosfamidem, odpowiedź jaką można uzyskać po innych cytostatykach jak: cisplatyna, dakarbazyna jest poniżej 20%.
Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję	#1 Identyfikacja takiej technologii jest bezcelowa, gdyż obecnie nie ma wskazanej optymalnej metody leczenia w ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanych MTM.
	#2 Brak w chwili obecnej innej technologii, która może być zastąpiona przez wnioskowaną technologię; w przypadku oporności na antrycyn i ifosfamid, jako leki o największej skuteczności w leczeniu zaawansowanych/przerzutowych MTM.
	#3 Brak
	#4 Brak w chwili obecnej innej technologii, która może być zastąpiona przez wnioskowaną technologię; skuteczność innych cytostatyków jest zdecydowanie niższa od wnioskowanej technologii w leczeniu zaawansowanych/przerzutowych MTM.
Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	#1 Identyfikacja takiej technologii jest bezcelowa, gdyż obecnie nie ma wskazanej optymalnej metody w ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanych MTM
	#2 Brak standardowej opcji terapeutycznej.
	#3 Chemioterapia doksorubicyną w monoterapii.
	#4 Brak standardowej opcji terapeutycznej.
Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	#1 Identyfikacja takiej technologii jest bezcelowa, gdyż obecnie nie ma wskazanej optymalnej metody leczenia w ramach kolejnych linii leczenia zaawansowanych MTM
	#2 Brak standardowej opcji terapeutycznej.
	#3 Chemioterapia doksorubicyną w monoterapii.
	#4 Brak standardowej opcji terapeutycznej.
<i>Wniosek analityków AOTM w zakresie wyboru komparatorów: Z opinii ekspertów jednoznacznie wynika, że nie istnieje interwencja farmakologiczna o udowodnionej skuteczności</i>	

5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

5.1. Pazopanib

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe: inhibitory kinaz białkowych, (ATC: L01XE11).

Mechanizm działania: pazopanib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej o wielokierunkowym działaniu. Na skutek oddziaływania leku z kinazą zablokowane zostają ścieżki sygnalizacyjne biegnące od receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR) typu 1, 2 i 3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) typu α i β , receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGFR) typu 1 i 3, a także innych receptorów, w aktywacji których uczestniczy kinaza tyrozynowa. [35] Inaktywując kinazy odpowiedzialne za angiogenezę, takie jak VEGFR czy PDGFR, pazopanib może ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się zmian nowotworowych. W badaniach przedklinicznych wykazano, że pazopanib w sposób zależny od dawki hamuje indukowaną przez ligand autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. *In vivo* wykazano, że pazopanib hamuje indukowaną przez VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w różnych modelach zwierzęcych oraz wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworowych pochodzenia ludzkiego u myszy. [35]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne pazopanibu (Votrient®) obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z określonymi podtypami histologicznymi (patrz Tabela 11) zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia (neo)adjuwantowego.

Tabela 11.
Typy histologiczne wymienione w ChPL

Typy histologiczne wymienione w protokole badania rejestracyjnego PALETTE	
Typy MTM spełniające kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fibroblastyczne</u> (włókniakomięsaki dorosłych (ang. <i>adult fibrosarcoma</i>), włókniakomięsak śluzowaty (ang. <i>myxofibrosarcoma</i>), stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak (ang. <i>sclerosing epithelioid fibrosarcoma</i>), złośliwy ograniczony włóknisty guz (ang. <i>malignant solitary fibrous tumours</i>) • <u>Guzy nazwane również włókniahistocytyarnymi</u> (pleomorficzny włókniakomięsak histocytyarny (ang. <i>pleomorphic malignant fibrous histiocyoma</i> [MFH], postać o brzymiokomórkowa MFH, postać zapalna MFH) • <u>Mięśniakomięsak gładkokomórkowy</u> (<i>leiomyosarcoma</i>), • <u>Złośliwy kłębczak</u> (ang. <i>malignant globus tumours</i>) • <u>Wywodzące się z mięśni szkieletowych</u> (pleomorficzny i pęcherzykowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) • <u>Naczyniowe</u> (nabłonkowy śródbłoniak (ang. <i>epithelioid hemangioendothelioma</i>), mięsak naczyniowy) • <u>Guzy o niepewnej histogenezie</u> (mięsak maziówkowy (ang. <i>synovial sarcoma</i>), mięsak z jasnych komórek (ang. <i>clear cell sarcoma</i>) desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (ang. <i>desmoplastic small round cell tumor</i>), pozanerkowy guz rabdooidalny (ang. <i>extra-renal rhabdoid tumor</i>), złośliwy międzybłoniak (ang. <i>malignant mesenchymoma</i>), nowotwór z okołonaczyniowym nabłonkowym różnicowatym komórek (PEComa), mięsak błony wewnętrznej (ang. <i>intimal sarcoma</i>), z wyłączeniem chrzęstniakomięsaków, mięsaków Ewinga/ prymitywnych guzów neuroektodermalnych (ang. <i>Primitive neuroectodermal tumours</i>, PNET), nie różnicowanych mięsaków tkanek miękkich, których nie można sklasyfikować (ang. <i>not otherwise specified</i>, NOS) oraz innych typów mięsaków (niewymienionych jako niespełniające kryteria włączenia) • <u>Złośliwe obwodowe guzy osłonek nerwowych</u> (ang. <i>malignant peripheral nerve sheath tumours</i>),
Typy MTM niespełniające kryteriów włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Tłuszczakomięsaki</u> (wszystkie podtypy) • Wszystkie <u>mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe</u> inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe (<i>rhabdomyosarcoma</i>) • <u>Chrzęstniakomięśniaki</u> (<i>chondrosarcoma</i>) • <u>Mięśniaki kościopochodne</u> (<i>osteosarcoma</i>) • <u>Mięsaki Ewinga/ PNET</u> (<i>Ewing/PNET sarcoma</i>) • <u>GIST</u> • <u>Włókniakomięsaki guzowate skóry</u> (ang. <i>dermatofibromatosis sarcoma protuberans</i>) • <u>Zapalne guzy miofibroblastyczne</u> (ang. <i>inflammatory myofibroblastic sarcoma</i>), • <u>Złośliwe międzybłoniaki</u> (ang. <i>malignant mesothelioma</i>) • <u>Mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy</u> (ang. <i>mixed mesodermal tumours of the uterus</i>)

Pozostałe wskazania rejestracyjne pazopanibu uwzględniają leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego oraz leczenie kolejnej linii u dorosłych pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią [35]

Dawkowanie i sposób podania: pazopanib dostępny jest w postaci tabletek doustnych. W populacji dorosłych zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta dawkę należy dostosować przez stopniowe zmiany (každorazowo o 200 mg), przy czym nie powinna być ona większa, niż zalecana. [35]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz ciężkie zaburzenia czynności wątroby. [36] Natomiast wg FDA brak przeciwwskazań do stosowania pazopanibu. [35]

Działania niepożądane: działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Votrient wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu pazopanibu [36]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zmiana koloru włosów, uczucie zmęczenia
Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, bóle i zawroty głowy, senność, parestezje, uderzenia gorąca, krwawienie z nosa, chrypka, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wiatry, wzdęcie brzucha, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, łysienie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, hipopigmentacja skóry, rumień, świąd, odbarwienie i suchość skóry, nadmierna potliwość, bóle i kurcze mięśniowe, białkomocz, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, ból w klatce piersiowej

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego) ważne na terenie całej Unii Europejskiej pazopanib (Votrient®) uzyskał w dniu 14 czerwca 2010 roku, natomiast we wskazaniu leczenia mięsaka tkanek miękkich w dniu 25 maja 2012 roku na, podstawie pozwoleń odpowiednio EU/1/10/628/001 oraz EU/1/10/628/002. [36] Na terenie Stanów Zjednoczonych rejestracja pazopanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nastąpiła w dniu 19 października 2009 roku, natomiast w leczeniu mięsaka tkanek miękkich w dniu 26 kwietnia 2012 roku. [35]

Status refundacyjny: pazopanib nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w terapii MTM, uzyskał natomiast pozytywną rekomendację w sprawie finansowania w I i II linii leczenia w raku nerkowokomórkowym. [37]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: GlaxoSmithKline (preparat Votrient®) [30]

5.2. Ifosfamid

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego (ATC: L01AA06)

Mechanizm działania: ifosfamid jest cytostatykiem z grupy oksazofosforyn o działaniu alkilującym. To syntetyczny analog cyklofosfamidu wykazujący podobieństwo chemiczne do iperytu azotowego. Ifosfamid działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego i jest nieczynny in vitro, ponieważ dopiero po podaniu metabolizowany jest przez układ oksydaz wątrobowych cytochromu P-450 do czynnych pochodnych. Jego metabolizm prowadzi do powstania dwóch grup związków. Pierwszą jest 4-hydroksyifosfamid oraz izoaldofosfamid, z drugiego na drodze samoistnego rozpadu powstaje akroleina i alkilujący iperyt izofosfamidu. Druga grupa obejmuje dwa alkilujące metabolity – dechloroetyloifosfamid i dechloroetylocyklofosfamid. Działanie cytotoksyczne ifosfamidu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA, szczególnie z jego mostkami fosfodiesterowymi, co

prowadzi do ich rozpadu i powstawania wiązań krzyżowych. Konsekwencją są zaburzenia i upośledzenie funkcji komórki. [38, 39]

Wskazania do stosowania: zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ifosfamid nie posiada rejestracji w leczeniu mięsaków tkanek miękkich, jednakże lek ten od wielu lat stosowany jest w praktyce klinicznej w terapii MTM. Wskazania rejestracyjne obejmują stosowanie leku w III linii chemioterapii guzów zarodkowych o typie nasieniaka, w kombinacji z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. [39]

Dawkowanie i sposób podania: ifosfamid jest podawany w postaci powolnego wlewu dożylnego trwającego przynajmniej 30 min w dawce $1,2 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$ przez 5 kolejnych dni. Leczenie to powtarza się co 3 tygodnie lub po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej. W celu zapobiegania toksyczności w stosunku do pęcherza moczowego należy dbać o intensywne nawadnianie pacjenta oraz stosować preparaty osłaniające (np. mesna). [39] W badaniach klinicznych stosowano dwa schematy dawkowania: standardowy (do 10 mg/m^2 przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu) oraz dawki wysokie (do 18 mg/m^2 przez pierwsze 4 dni 3 tyg. cyklu). [40]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także ciężkie zaburzenia czynności szpiku kostnego. [39]

Działania niepożądane: Działania niepożądane powodujące konieczność zmniejszenia dawki ifosfamidu obejmowały mielosupresję i urotoksyczność. Pozostałe działania niepożądane to: łysienie, nudności, wymioty, hematuria, toksyczność dotycząca ośrodkowego układu nerwowego, infekcje, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, zapalenie żyły, gorączka, reakcje alergiczne, brak łaknienia, kardi toksyczność, koagulopatia, zatwardzenie, zapalenie skóry, biegunka, zmęczenie, nadciśnienie, niedociśnienie, złe samopoczucie, polineuropatia, choroby układu oddechowego, ślinotok, zapalenie jamy ustnej. [39]

Rejestracja: W Polsce ifosfamid został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwoleń nr 2411, 2412 oraz 17209 (nie odnaleziono daty pierwszej rejestracji) Ifosfamid nie posiada wskazania rejestracyjnego w terapii MTM ważnego na terenie Unii Europejskiej. [41] W USA ifosfamid został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w dniu 30 grudnia 1988 roku. [42, 43]

Status refundacyjny: ifosfamid aktualnie finansowany jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji podlega również zakres wskazań: C48–C49 („*off-label*”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Baxter Healthcare (Holoxan), Instytut Farmaceutyczny (Macdafen 1). [45]

5.3. Dakarbazyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytostatyki, leki alkilujące, kod ATC: L01AX04

Mechanizm działania: dakarbazyna jest cytostatykiem o strukturze podobnej do 5-aminoimidazo-4-karboksyamidu, który jest przekształcany do kwasu inozynowego przez enzymy zaangażowane w syntezę puryn. Początkowo sądzono, że działa ona jako antymetabolit przez hamowanie metabolizmu puryn i syntezy kwasów nukleinowych. Substancja ta jest jednak przekształcana przez system cytochromu P450 w wątrobie do monometylowanych pochodnych, które ulegają dalszym reakcjom tworząc między innymi jon metylokarbonowy. Ma on zdolność przyłączania się do grup nukleofilowych kwasów nukleinowych i innych makromolekuł, działając jak czynnik alkilujący. Na alkilację szczególnie podatna jest pozycja 7. jednej z zasad azotowych tworzących DNA – guaniny. Dlatego też uważa się, że u ludzi dakarbazyna jest czynnikiem alkilującym, zaburzającym syntezę DNA, RNA i białek, jednak jej działanie nie jest zależne od fazy cyklu komórkowego. Najskuteczniej hamuje ona syntezę RNA, prowadząc do powolnej śmierci komórki. [46]

Wskazania do stosowania: w terapii zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (z wykluczeniem międzybłoniaka i mięsaka Kaposiego) dakarbazynę należy stosować w skojarzeniu z doksorubicyną. Pozostałe wskazania obejmują również monoterapię czerniaka złośliwego z przerzutami oraz terapię kombinowaną z innymi lekami w chorobie Hodgkin'a. [46, 47]

Dawkowanie i sposób podania: lek stosuje się dożylnie. Zalecana dawka w leczeniu MTM wynosi 250 mg/m² p.c. na dobę we wstrzyknięciu dożylnym przez pierwsze 5 dni w połączeniu z doksorubicyną w cyklach 3-tygodniowych. Rekomendowany czas trwania terapii zależy od reakcji pacjenta i jego indywidualnej tolerancji leku. [46, 47]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na dakarbazynę lub którykolwiek ze składników leku, ciężkie choroby wątroby lub nerek, ciąża lub karmienie piersią, jednoczesne stosowanie szczepionek przeciwko żółtej febrze, fenytoiny i szczepionek opartych o żywe szczepy atenuowane. [46, 47]

Działania niepożądane: działania niepożądane towarzyszące najczęściej terapii dakarbazyną przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.

Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii dakarbazyną [26, 28]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	brak łaknienia, nudności i wymioty, biegunka, upośledzenie funkcji szp ku kostnego, leukocytopenia, trombocytopenia i anemia

Rejestracja: dakarbazyna (DTIC-DOME) została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu na terenie USA 27 maja 1975 roku. [48] W Europie do roku 2002 dakarbazyna była zarejestrowana na terenie

Wielkiej Brytanii, Portugalii i Irlandii. Dnia 21 sierpnia 2002 roku na wniosek Faulding Pharmaceuticals została dopuszczona przez Europejską Agencję Leków do obrotu na terenie całej UE. [46]

Status refundacyjny: dakarbazyna aktualnie finansowana jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji podlega również zakres wskazań: C48–C49 („*off-label*”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Teva Pharmaceuticals (Dacarbazine TEVA). [48, 49]

5.4. Gemcytabina

Grupa farmakoterapeutyczna: analog pirymidyny, kod ATC: L01BC05

Mechanizm działania: gemcytabina ma charakter cytotoksyczny i zależy od fazy cyklu komórkowego. Lek działa najsilniej na komórki będące w fazie S (syntezy DNA), w niektórych przypadkach wykazano również oddziaływanie na komórki znajdujące się na granicy faz G1/S. Wewnątrzkomórkowo gemcytabina zostaje zmetabolizowana przez odpowiednie kinazy do aktywnych dwu i trójfosforanów nukleozydów hamujących działanie reduktazy rybonukleotydowej tj. enzymu biorącego udział w produkcji trójfosforanów deoksynukleozydów niezbędnych do syntezy DNA. Dodatkowo aktywne trójfosforany nukleozydów konkurują z trójfosforanami deoksynukleozydów o włączenie do struktury DNA. W wyniku działania aktywnych dwufosforanów zmniejszeniu ulega wewnątrzkomórkowe stężenie trójfosforanów deoksynukleozydów, a to z kolei zwiększa szansę na włączenie się w strukturę DNA aktywnych trójfosforanów nukleozydów. Enzym naprawczy (polimeraza DNA epsilon) nie ma zdolności eliminowania aktywnych trójfosforanów nukleozydów, a uniemożliwienie prawidłowej syntezy i skrócenie istniejących nici DNA prowadzi do śmierci komórki. [50–52]

Wskazania do stosowania: gemcytabina nie posiada rejestracji w leczeniu MTM, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stosowana jest w tym wskazaniu od wielu lat w monoterapii lub w połączeniu z docetakselem. Wskazania zamieszczone w ChPL obejmują:

- gruczolakorak trzustki miejscowo zaawansowany lub z przerzutami,
- rak pęcherza moczowego lub niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (I linia terapii, w skojarzeniu z cisplatyną lub, u pacjentów w podeszłym wieku lub o obniżonym stanie sprawności można rozważyć monoterapię),
- nabłonkowy rak jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu (w skojarzeniu z karboplatyną),
- nawrót miejscowy raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania (w skojarzeniu z paklitakselem). [51, 52]

Dawkowanie i sposób podania: gemcytabinę podaje się w postaci wlewu dożylnego, w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie. Zalecana dawka jest zależna od wskazania (od 1000 do 1250 mg/m² pc w odpowiednich cyklach). W badaniach dla MTM gemcytabinę w połączeniu z docetakselem stosowano w dawce 900 mg/m² podawanej w 1. i 8. dniu trwającego 3 tygodnie cyklu, natomiast w monoterapii w dawce 1200 mg/m² podawanej w takim samym schemacie. [51–53]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią. [51, 52]

Działania niepożądane: działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii gemcytabiną zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Najczęstsze działania niepożądane towarzyszące terapii gemcytabiną

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste (≥ 1/10)	leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność, wymioty, nudności, wysypka alergiczna z towarzyszącym swędzeniem, łysienie, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne, obrzęki, obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	gorączka neutropeniczna, brak łaknienia, ból głowy, bezsenność, senność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie, swędzenie, potliwość, bóle pleców i mięśni, gorączka, osłabienie, dreszcze.

Rejestracja: gemcytabina (Gemzar) została po raz pierwszy zarejestrowana w Polsce dnia 10 grudnia 1996 roku na podstawie pozwolenia R/6917. [50] W USA preparat ten został dopuszczony do obrotu 15 maja tego samego roku. [51, 52] Natomiast począwszy od roku 2011 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskiwały preparaty generyczne gemcytabiny, które wymieniono poniżej. [45, 54, 55]

Status refundacyjny: gemcytabina aktualnie finansowana jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji podlega również zakres wskazań: C48–C49 („*off-label*”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Egis Pharmaceuticals PLC (Dercin, Gemcitabine EGIS), Actavis Group PTC ehf (Gembin), Fresenius Kabi Polska (Gemcit), Cancernova GmbH Onkologische Arzneimittel (Gemcitabin Cancernova), Ebewe Pharma GmbH (Gemcitabin-Ebewe), Ratiopharm GmbH (Gemcitabin-ratiopharm), Accord Healthcare Ltd (Gemcitabine Accord), Caduceus Pharma Ltd. (Gemcitabine Caduceus Pharma), Hospira UK Limited (Gemcitabine Hospira), Mylan S.A.S. (Gemcitabine Mylan), Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A (Gemcitabine Polpharma), Lek Pharmaceuticals d.d. (Gemcitabine Sandoz), VIPHARM S.A. (Gemcitabine Vipharma), Teva Pharmaceuticals (Gemciteva), ICN Polfa Rzeszów S.A. (Gemcitin), Ebewe Pharma GmbH (Gemliquid), STADA Arzneimittel AG (Gemstad), Eli Lilly Nederland B.V. (Gemzar), Actavis Group PTC (Gitrabin), SymPhar Sp. z o.o. (Symtabin). [45]

5.5. Trabektedyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy (ATC: L01CX0)

Mechanizm działania: trabektedyny polega na wiązaniu się z małym rowkiem DNA, zginając helisę nici do dużego rowka. Uwalnia to kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA, której efektem są zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny in vitro i in vivo wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych (mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy). [56]

Wskazania do stosowania: trabektedyna zarejestrowana jest w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami (dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi). Ponadto trabektedyna może być stosowana w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu wznowy raka jajnika wrażliwego na związki platyny. [56]

Dawkowanie i sposób podania: Zalecana dawka preparatu trabektedyny w terapii MTM wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana w infuzji dożyłnej trwającej 24 godziny, z 3-tygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Podczas leczenia należy podawać pacjentom kortykosteroidy w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej oraz ze względu na działanie osłaniające na wątrobę.

Trabektedynę można stosować w przypadku spełniania przez pacjenta poniższych kryteriów (również przed ponownym podaniem preparatu):

- bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$,
- liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$,
- bilirubina \leq górna granica normy (GGN),
- fosfataza zasadowa $\leq 2,5 \times$ GGN (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydazy lub GGT, jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego),
- albumina ≥ 25 g/l,
- aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times$ GGN,
- klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min (monoterapia), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min (terapia skojarzona),
- kinaza kreatyninowa (CK) $\leq 2,5 \times$ GGN,
- stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl.

W przypadku niespełniania powyższych kryteriów przez pacjenta należy opóźnić podanie produktu maksymalnie do 3 tygodni aż do spełnienia tych kryteriów przez pacjenta. [56]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na trabektedynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, współistniejące poważne lub niekontrolowane zakażenie, karmienie piersią, jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze. [56]

Działania niepożądane: działania niepożądane zgłaszane najczęściej w trakcie terapii trabektedyną przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii trabektedyną [4]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcia, jadłowstręt, zmęczenie, astenia, hiperbilirubinemia, podwyższenie AspAT/AIAT
Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zmniejszenie masy ciała, gorączka neutropeniczna, neuropatia czuciowa obwodowa, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezje, duszność, kaszel, biegunka, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, dyspepsja, ból w nadbrzuszu, łysienie, bóle mięśni i stawów, ból pleców, odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokalemia, zakażenie, niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy, gorączka, obrzęk, obrzęk obwodowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, bezsenność.

Rejestracja: Trabektedyna (Yondelis®) jest dopuszczona do obrotu w chorobach rzadkich na terenie UE od 17 września 2007 roku na podstawie pozwoleń EU/1/07/417/001 i EU/1/07/417/002. [56] Również na terenie Stanów Zjednoczonych preparat Yondelis został wpisany na listę leków sierocych w terapii MTM (30.09.2004 r.) oraz raka jajnika (29.03.2005 r.). [43]

Status refundacyjny: aktualnie w Polsce trabektedyna finansowana jest ze środków publicznych w terapii MTM w ramach Programu Lekowego. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Pharma Mar S.A. (preparat Yondelis®) [56]

5.6. Taksoidy

5.6.1. Docetaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD 02

Mechanizm działania: docetakselu polega na stymulowaniu łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowaniu ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny w komórce. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną niezbędną do czynności życiowych komórki w fazie mitozy i interfazy. W testach na klonogenność wykazano, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki zarówno mysich, jak i ludzkich różnych linii nowotworowych, a także na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych ludzkich guzów nowotworowych. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że jest on aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną

ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. In vivo aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. [57–68]

Wskazania do stosowania: docetaksel nie posiada rejestracji w leczeniu MTM, jednak zgodnie z praktyką lekarską jest stosowany w tym wskazaniu w połączeniu z gemcytabiną. Wskazania rejestracyjne dla docetakselu, uwzględnione w ChPL, obejmują:

- rak piersi zaawansowany miejscowo lub z przerzutami (monoterapia lub w terapii skojarzonej z doksorubicyną, trastuzumabem lub kapecytabiną) oraz operacyjny, bez lub z przerzutami do węzłów chłonnych (leczenie uzupełniające w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem),
- niedrobnokomórkowy rak płuc zaawansowany miejscowo lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii oraz nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu (w skojarzeniu z cisplatyną),
- hormononiezależny rak gruczołu krokowego z przerzutami (w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem),
- gruczolakorak żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorak wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów (w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem),
- miejscowo zaawansowany rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie indukcyjne w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem). [62, 68]

Dawkowanie i sposób podania: docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie. Może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu (np. deksametazon w dawce zależnej od wskazania) przed rozpoczęciem podawania docetakselu. Zalecana we wskazaniach rejestracyjnych dawka wynosi 75 mg/ m² pc. W badaniach na populacji MTM stosowana w skojarzeniu z gemcytabiną dawka wynosiła 100 mg/m² i była podawana w 8. dniu cyklu trwającego 3 tygodnie. [53]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów:

- z liczbą neutrofilów <1 500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku,
- z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksem. [62, 68]

Działania niepożądane: działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii docetaksem wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 16):

Tabela 16.
Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii docetakselem [12]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia smaku, duszność, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, łysienie, odczynny skórny, zmiany w obrębie paznokci, bóle mięśni, zatrzymanie płynów, astenia, ból
Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zakażenia związane z neutropenią, trombocytopenia, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, krwotok, zaparcia, ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, bóle stawów, reakcje w miejscu podania, ból w klatce piersiowej bez związku z chorobami układu krążenia i układu oddechowego

Rejestracja: docetaksel (Taxotere i Docteksel Winthrop) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 12 listopada 1995 roku na podstawie pozwolenia EU/1/95/002/005. [61, 62]. W USA docetaksel (Taxotere) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu 14 maja 1996 roku. [68] W chwili obecnej w obrocie na terenie Polski znajdują się również inne preparaty generyczne docetakselu, które wymieniono poniżej.

Status refundacyjny: docetaksel aktualnie finansowany jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji podlega również zakres wskazań: C48–C49 („*off-label*”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: STADA Arzneimittel AG (Cetadocure), Actavis Group PTC (Daxtere), Ebewe Pharma GmbH (Docetaxel – Ebewe), Hospira UK Limited (Docetaxel Hospira), Aventis Pharma S.A. (Taxotere, Docetaxel Winthrop). [45]

5.6.2. Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD01

Mechanizm działania: zgodnie z ogólnym przekonaniem paklitaksel sprzyja tworzeniu się mikrotubul z dimeru tubuliny i zapobiega depolimeryzacji tubul. Stabilizacja wynika z hamowania normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul zachodzącej w trakcie interfazy niezbędnej do podtrzymania mitotycznych funkcji komórki. Dodatkowo paklitaksel indukuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy. [69]

Wskazania do stosowania: paklitaksel nie posiada rejestracji w leczeniu MTM. Wskazania rejestracyjne dla paklitakselu, uwzględnione w ChPL, obejmują leczenie przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami. [69]

Dawkowanie i sposób podania: zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym paklitaksel podaje się w postaci dożylnego wlewu po jedzeniu przez okres 30 minut w dawce 260 mg/m², co 3 tygodnie. [69] W badaniach klinicznych u pacjentów z MTM paklitaksel stosowano w dawkach 135-175 mg/m² w infuzji 3-godzinnej w cyklach co 3 tyg.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Paklitakselu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby oraz z początkową liczbą neutrofilów mniejszą niż 1500 komórek/mm³, a także u kobiet w czasie laktacji. [69]

Działania niepożądane: działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii paklitaksellem wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii paklitaksellem [69]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste (≥1/10)	Neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia, mielosupresja, jądłowstręt, neuropatia obwodowa, neuropatia, niedoczulica, parestezja, nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, wysypka, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, osłabienie, gorączka
Częste (≥1/100 do <1/10)	Zakażenie układu moczowego, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydoza, zapalenie zatok, gorączka neutropeniczna, odwodnienie, utrata apetytu, hipokaliemia, bezsenność, depresja, lęk, obwodowa neuropatia czuciowa, ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy, obwodowa neuropatia ruchowa, ataksja, zaburzenia czucia, senność, nasilone łzawienie, niewyraźne widzenie, suche oko, suche zapalenie spojówki i rogówki, wypadanie rzęs, zawroty głowy, tachykardia, arytmia, częstoskurcz nadkomorowy, uderzenie krwi do głowy, nagle zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie, obrzęk limfatyczny, duszność, krwawienie z nosa, ból gardła i krtani, katar, wyciek wodnisty z nosa, ból brzucha, wzdęcia, ból w nadbrzuszu, niestrawność, refluks żołądkowo-przelykowy, osłabienie czucia w jamie ustnej, świąd, suchość skóry, rumień, zabarwienie/odbarwienie paznokci, nadmierna pigmentacja skóry, oddzielenie się płytki paznokciowej, zaburzenia wzrostu paznokci, ból w kończynach, ból w kościach, ból pleców, kurcze mięśni, ból kończyny, obrzęki obwodowe, zapalenie błony śluzowej, ból, zeszywnienie mięśni, obrzęki, osłabienie, obniżenie stanu sprawności, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, nadmierna gorączka, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, obniżenie hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, podwyższenie temperatury ciała, zwiększenie aktywności transferazy gamma-glutamylowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej dla paklitakselu przyznano w dniu 19 lipca 1999 r. (preparat handlowy Paxene, pozwolenie EU/1/99/113/001, obecnie wyrejestrowany na podstawie postanowienia z dnia 26.11.2009 zgodnie z art. 13 lub art. 38 rozporządzenia nr 726/2004 PE), następnie 11 stycznia 2008 roku rejestrację uzyskał drugi preparat handlowy Abraxane (EU/1/07/428/001, pozwolenie aktualne). W USA paklitaksel dostępny jest pod nazwą handlową Taxol, który po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu 29 grudnia 1992 roku. [2–4] W obrocie znajdują się również inne preparaty generyczne paklitakselu, w Polsce dopuszczone do obrotu na mocy pozwoleń: 2603, 18327, 18123, 11397, 15851, 10563, 12324, 17905, 10606, 15217, 16342, 15657, 11916 oraz 9760.

Status refundacyjny: paklitaksel aktualnie finansowany jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji

podlega również zakres wskazań: C48–C49 („*off-label*”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Ebewe Arzneimittel BEWE ARZNEIMITTEL GmbH (Paclitaxel –Ebewe), Fresenius-Kabi (Paclitaxel –Kabi), Lek Pharmaceuticals S.D.D. (Paclitaxel Dr Schlichtiger), Hospira (Paclitaxel Hospira), Basic Pharma Manufacturing B.V. (Paclitaxel Lefarm), Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFAS.A. (Paclitaxel WZF), Pliva-Lachema a.s.Merckle GmbH (Paclitaxel-ratiopharm), Accord Healthcare Ltd (Paclitaxelum Accord), Pliva Lachema a.s. (Paclitaxelum Pliva), Haupt Pharma (Egilitax), Gedeon Richter Plc. Oncotec Pharma Produktion GmbH (Eucol), Oncotec Pharma Produktion GmbH medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH (Paclimedac), Pharmachemie B.V.Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company (Paclitaxin), S.C. Sindan-Pharma S.R.L. (Sindaxel), Norton Healthcare Ltd. (Paxene), Corden Pharma (Taxol), Abraxis BioScience Limited (Abraxene). [45]

5.7. Winorelbina

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyk, alkaloid (ATC: L01CA04) [70]

Mechanizm działania: przeciwnowotworowe działanie winorelbiny wynika głównie z oddziaływania na mikrotubule i hamowania polimeryzacji tubulin, w wyniku czego cykl komórkowy zostaje zatrzymany w metafazie, co uniemożliwia dalszy przebieg wzrastania i rozwoju komórek nowotworowych. Podobnie jak inne alkaloidy, winorelbina może również wpływać na przebieg procesów metabolicznych z udziałem cyklicznego APM oraz glutationu, zależną od kalmoduliny aktywność ATPazy Ca^{2+} , procesy oddychania komórkowego, a także biosyntezę kwasów nukleinowych oraz tłuszczowych.[70, 71]

Wskazania do stosowania: winorelbina nie posiada zarejestrowanego wskazania w terapii MTM. Wskazania uwzględnione w ChPL obejmują leczenie w III lub IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuc oraz w monoterapii przerzutowego raka piersi (stadium IV) u pacjentów, których leczenie chemioterapią zawierającą antracykliny i taksoidy jest nieskuteczne lub niewłaściwe. [72]

Dawkowanie i sposób podawania: zgodnie ze wskazaniem trzy pierwsze dawki winorelbiny w monoterapii wynoszą zwykle 60 mg/m^2 po posiłku raz na tydzień. Następnie zaleca się zwiększenie dawek do 80 mg/m^2 po posiłku raz na tydzień z wyjątkiem chorych, u których wystąpiła neutropenia. Dawka całkowita, niezależnie od powierzchni ciała, nie powinna przekraczać 160 mg/tydz. Zalecaną metodą podania w monoterapii jest dożylny wstrzyknięcie $25\text{-}30 \text{ mg/m}^2$ po posiłku co tydzień we wlewie trwającym przez 6 do 10 minut, po którym powinno nastąpić podanie 250-500 ml roztworu NaCl 0,9 % w celu obfitego przepłukania żyły. Kapsułki natomiast należy przyjmować w trakcie posiłku, bez rozgryzania i żucia, popijając niewielką ilością wody [70] W badaniach klinicznych z zastosowaniem winorelbiny w terapii pacjentów z MTM średnia dawka w podaniu jednorazowym wynosiła $15\text{-}30 \text{ mg/m}^2$ w postaci ciągłego wlewu, podawanego raz w tyg. przez pierwsze 2-3 tygodnie cyklu trwającego 4 tyg.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Winorelbiny nie należy stosować u pacjentów:

- z liczbą granulocytów $<1,000$ komórek/ mm^3 oznaczona przed rozpoczęciem podawania leku,
- z przebyciem w ciągu poprzednich 2 tygodni lub z trwającym ciężkim zakażeniem,
- z liczbą trombocytów $<7,5 \times 10^{10}/l$,
- w ciąży lub w okresie karmienia piersią,
- z niewydolnością wątroby niezwiązaną z procesem nowotworowym,
- przy jednoczesnym stosowaniu szczepionki przeciw żółtej gorączce,
- z chorobami wpływającymi na wchłanianie, po przebytej dużej resekcji żołądka lub jelita cienkiego, wymagających długoterminowej terapii tlenowej lub z dziedziczną nietolerancją fruktozy (dotyczy formy doustnej),
- nie należy podawać łącznie z fenytoiną i itrakonazolem oraz równocześnie z radioterapią, jeśli w obszarze poddawanych napromieniowaniu znajduje się wątroba.
- kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej antykoncepcji [70, 72]

Działanie niepożądane: najczęściej towarzyszące terapii winorelbina wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.

Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii winorelbina

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Neutropenia, niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, zaparcia, osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych, zaparcia, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, anoreksja, odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, łysienie, zmęczenie, gorączka, ból o różnym umiejscowieniu, astenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia
Częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Trombocytopenia, neutropenia z gorączką, posocznica neutropeniczna z potencjalnym zgonem, reakcje alergiczne (reakcje skórne, reakcje oddechowe), parestezje z objawami czuciowymi i ruchowymi, duszność, skurcz oskrzeli, ból mięśni, ból stawów, zwiększenie stężenia kreatyniny

Rejestracja: w Polsce winorelbina została dopuszczona do obrotu na podstawie pozwoleń nr 1736, 9450, 9451, 9452, 12145, 14960, 15972, 12485, 15966, 12179, 16754, 14939 oraz 15879 (nie odnaleziono daty pierwszej rejestracji). W USA winorelbina (Navelbine) po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu 23 grudnia 1994 roku. [41, 71]

Status refundacyjny: winorelbina aktualnie finansowana jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków, stosowanych w ramach chemioterapii. Poza wskazaniami rejestracyjnymi refundacji podlega również zakres wskazań: C48–C49 („off-label”), a więc analogiczny do ocenianego w raporcie HTA. Kategoria odpłatności: bezpłatnie. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Pierre Fabre Medicament Production Aquitaine Pharm International (Navelbine), medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (Navirel), Salutes

Pharma GmbH Lek Pharmaceuticals d.d. (Neocitec), IVAX Pharmaceuticals s.r.o. (Vinorayne), Basic Pharma Manufacturing B.V.(Vinorelbin BMM Pharma), Ebewe Pharma GmbH (Vinorelbin- Ebewe), Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. (Vinolerbina Polpharma), Pharmachemie B.V. (Vinolerbine Teva), Vipharma S.A. (Vinorelbine Vipharm), Actavis Nordic A/S S.C. Sindan-Pharma S.R.L. (Vinorelsin), Basic Pharma Manufacturing B.V.(Vinorelbin Lefarm), Strides Arcolab Polska Sp. z o.o. (Vinorelbine Strides). [45]

6. METODYKA WSTĘPNEJ ANALIZY KLINICZNEJ

6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej była ocena jakości oraz dostępności danych naukowych na potwierdzenie skuteczności ocenianych interwencji w terapii zaawansowanego MTM, a także wstępne oszacowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy poszczególnymi lekami. W analizie problemu decyzyjnego nie uwzględniano aspektów związanych z bezpieczeństwem terapii, ponieważ na etapie selekcji komparatorów, profil bezpieczeństwa, szczególnie trudny do względnej oceny w przypadku terapii cytotoksycznych, nie stanowi kryterium decyzyjnego.

6.2. Schemat przeprowadzenia

Wstępna analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- analiza odnalezionych dowodów naukowych w zakresie:
 - metodyki i jakości zidentyfikowanych prac
 - wyjściowej charakterystyki populacji docelowej
 - wyników dotyczących skuteczności klinicznej poszczególnych interwencji.

6.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

6.3.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM w stadium rozsiałym lub lokalnie zaawansowanym, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie chemioterapią w chorobie rozsianej lub w terapii okołoperacyjnej. Populacja została zdefiniowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla pazopanibu, gdyż celem analizy jest ocena skuteczności dotychczas stosowanych schematów w tej grupie chorych.

Do analizy nie kwalifikowano badań przeprowadzonych na pacjentach z mięsakiem kości oraz GIST chyba, że odsetki pacjentów z tak zdiagnozowanym typem mięsaka były niewielkie (<10%) lub w badaniu przeprowadzono analizę w warstwach umożliwiającą wykluczenie danych dla tych grup pacjentów. W analizie nie uwzględniano również badań przeprowadzonych na monotypach histologicznych innych niż wymienione w ChPL pazopanibu (patrz. Rozdz. 5.1; Tabela 11). Ponadto jako próg wiekowy dla określenia „pacjenta dorosłego” przyjęto 16 lat, natomiast populację wcześniej leczoną zdefiniowano jako $\geq 80\%$ pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie chemioterapią (bez względu na rodzaj stosowanej interwencji).

Interwencja

Pazopanib (**PZB**) w podaniu doustnym w dawce niepodzielonej 800 mg/dobę stosowany po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii.

Komparatory

Wybór potencjalnych komparatorów dla pazopanibu poprzedzony został analizą wytycznych postępowania terapeutycznego w zaawansowanym MTM oraz oceną rzeczywistej praktyki klinicznej obowiązującej w tym zakresie w Polsce. Pozwoliło to na wyodrębnienie grupy leków stosowanych w terapii II linii (lub kolejnych), a więc dla których pazopanib stanowi potencjalną alternatywę terapeutyczną:

- Ifosfamid (**IFD**): w dawkach standardowych (IFD-SD) lub wysokich (IFD-HD),
- Trabectedyna (**TRB**),
- Gemcytabina z lub bez docetakselu (**GEM** \pm DCL),
- Taksoidy: paklitaksel (**PKL**) lub docetaksel (**DCL**) w monoterapii,
- Dakarbazyna z możliwością łączenia z gemcytabiną (**DKB** \pm GEM),
- Winorelbina (**WRB**).

Spośród wymienionych interwencji jedynie trabectedyna posiada rejestrację w terapii STS w II linii leczenia MTM⁵ i z tego względu tylko w jej przypadku nałożono kryterium zgodności dawki stosowanej w badaniu z dawką wskazaną w ChPL.

W analizie nie rozważano antracyklin w charakterze potencjalnych komparatorów, ponieważ zgodnie z opinią polskich ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej oraz pozostałych wytycznych wskazywane są one jako standard postępowania w I linii leczenia MTM niezależnie od zdiagnozowanego typu histologicznego. [REDACTED]

[REDACTED] Oznacza to, że niepowodzenie monoterapii antracyklinami w I linii leczenia nie stanowi podstawy do włączenia

⁵ Wskazanie rejestracyjne dakarbazyny dotyczy terapii kombinacyjnej z doskorubicyną i nie uwzględnia linii leczenia

w kolejnych liniach terapii wielolekowej opartej na antracyklinach. Z tego właśnie względu schematy wielolekowe z zastosowaniem antracyklin nie zostały uwzględnione w grupie potencjalnych komparatorów.

Punkty końcowe

Na potrzeby analizy problemu decyzyjnego wybrano najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia parametry określające aktywność/skuteczność danej terapii w leczeniu MTM, w tym:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (**PFS**), wyrażone w postaci danych ciągłych (mediana) lub dychotomicznych (**PFR**: odsetek pacjentów osiągających PFS)
- Czas do progresji choroby (**TTP**),
- Odpowiedź na leczenie (**RR**) wg kryteriów RECIST lub WHO
- Przeżycie całkowite (**OS**)

Metodyka badań klinicznych

- eksperymentalne (RCT oraz nRCT) lub obserwacyjne przeprowadzone na grupie ≥ 10 pacjentów z MTM, bez względu na kierunek obserwacji (prospektywne/retrospektywne).

Z uwagi na ograniczoną ilość danych pochodzących z poprawnie zaprojektowanych badań RCT, do analizy klinicznej kwalifikowano także te prace porównawcze, w których grupę kontrolną stanowiła dowolna opcja terapeutyczna.

Pozostałe kryteria kwalifikacji

- prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

6.3.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- dotyczące populacji dziecięcej i/lub pacjentów z mięskiem kości lub GIST,
- dotyczące typów histologicznych MTM niezgodnych ze wskazaniem rejestracyjnym pazopanibu, w sytuacji, w której:
 - stanowiły one jedyny oceniany w badaniu typ MTM, lub
 - po ich wykluczeniu w badaniu zostawało <10 pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji zgodne z ChPL pazopanibu,
- opracowania wtórne oraz prace poglądowe,
- opisy przypadków oraz serie przypadków obejmujące <10 pacjentów,
- badania oceniające wyłącznie bezpieczeństwo terapii i/lub parametry farmakokinetyczne.

Podsumowanie kryteriów włączenia i wykluczenia badań z analizy klinicznej przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 13.3).

6.4. Strategia wyszukiwania

Na etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji (Tabela 19). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (AM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (JSD). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 19.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

6.5. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [73]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, ISRCTN oraz clinicaltrialsregister.eu przez EMA)

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- Rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, ISRCTN),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką MTM (ESMO, SSG, NCRI Sarcoma CSG),
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, TGA, URPLW MiPB),
- strony producentów leków.

Przeszukania głównych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) dokonano w dniach 14 i 29 czerwca 2012 roku. Data ostatniego przeszukania w pozostałych źródłach informacji (rejestry badań klinicznych, strony producentów oraz towarzystw naukowych) przypada na 28 sierpnia 2012 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (rozdział 13.1).

6.6. Selekcja odnalezionych dowodów naukowych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (JSD, MM, JM lub AM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu, lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (SS). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

6.7. Charakterystyka i ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została dokonana przez jednego analityka (AM). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez drugiego analityka (JSD).

Każde włączone do analizy badanie scharakteryzowano pod względem:

- metodyki (kierunku obserwacji, lokalizacji oraz sponsora, typu i podtypu badania wg AOTM),
- populacji (liczebności, wieku, linii leczenia, wcześniejszego leczenia, typu histologicznego MTM oraz informacji o analizie w podgrupach).

W ramach wstępnej analizy klinicznej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności zgodnie z kryteriami określonymi w rozdziale 6.3.1. W pierwszej kolejności raportowano wyniki przedstawione przez autorów publikacji, w przypadku ich braku prezentowano obliczenia własne. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

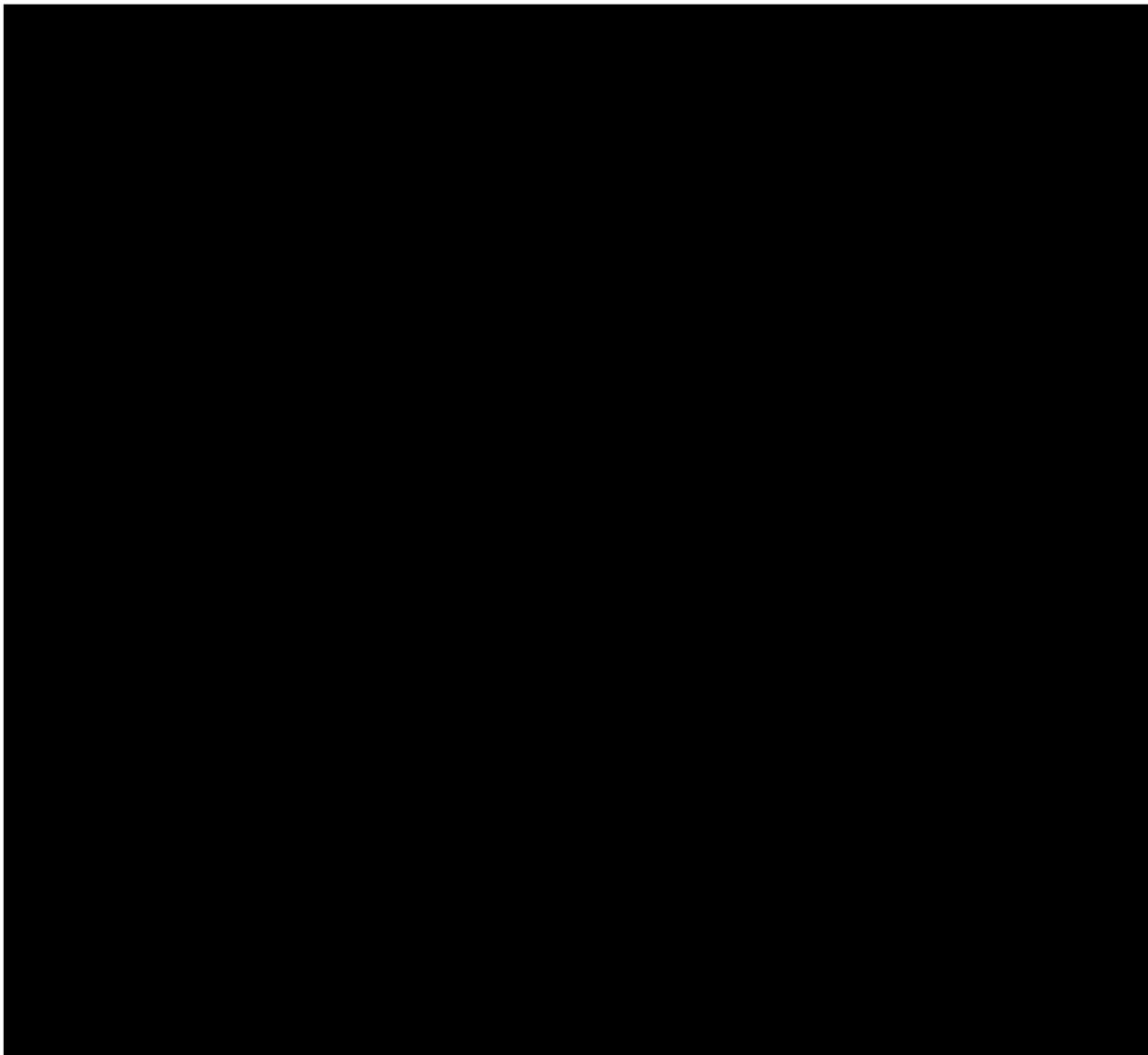
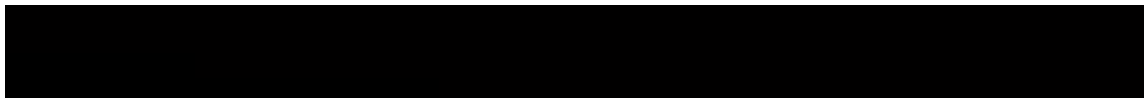
- MS Excel 2007,



7. WYNIKI WSTĘPNEJ ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie 12 043 publikacji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (9 860 pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 412 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło **51** badań opisanych w **62** publikacjach. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na tym etapie prac wyniósł 100%.



7.2. Analiza odnalezionych dowodów naukowych

Do analizy klinicznej w oparciu o systematyczny przegląd literatury zakwalifikowano 51 badań opisanych w 62 publikacjach. [40, 75–131] Spośród nich do zidentyfikowanych prac należą:

- **6** badań z randomizacją (**RCT**), w tym:
 - **1 badanie III fazy** porównujące PZB vs PLC (PALETTE),
 - **5 badań fazy II** porównujących:
 - różne schematy dawkowania tego samego leku:
 - IFD 3 mg vs IFD 5 mg (van Oosterom 2002),
 - TRB 1,5 mg vs TRB 0,58 mg (Demetri 2009),
 - schematy dwulekowe względem jednolekowych:
 - GEM + DCL vs GEM (Maki 2007),
 - GEM + DKB vs DKB (Garcia-del-Muro 2011),
 - poszczególne leki między sobą:
 - DCL vs DOX (Verweij 2000)
- **45** badań⁶ opisanych jako nierandomizowane próby kliniczne (**nRCT**), w tym:
 - 1 badanie dla PZB (prospektywne),
 - 13 badań dla IFD (10 prospektywnych, 3 retrospektywne),
 - 14 badań dla GEM ± DCL (8 prospektywnych, 6 retrospektywnych),
 - 5 badań dla DKB ± GEM (4 prospektywne, 1 retrospektywne),
 - 8 badań dla TXT w monoterapii (6 prospektywnych, 2 retrospektywne)
 - 5 badań dla TRB (3 prospektywne, 2 retrospektywne)
 - 1 badanie dla WRB (retrospektywne).

Wyniki analizy przedstawiono w formie tabelarycznej, a najważniejsze wnioski płynące z zebranych danych opisano w Rozdz.7.2.1-7.2.8.

⁶ Badanie Fury 2005 oceniało jednocześnie 3 interwencje (IFD, GEM oraz PKL)

Tabela 20.
Charakterystyka metodyki badań włączonych do analizy problemu decyzyjnego

Badanie	Rodzaj badania	Grupa badana	Grupa kontrolna	Kierunek obserwacji	Lokalizacja (sponsor)	Typ i podtyp wg AOTM
<i>Pazopanib</i>						
PALETTE	RCT	PZB	PLC	Prospektywny	Wieloośrodkowe (GSK)	II A
Slejffer 2009	nRCT	PZB	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (GSK)	IV B
<i>Ifosfamid</i>						
van Oosterom 2002	RCT	IFD 5 g/m² x 1 dzień	IFD 3 g/m² x 3 dni	Prospektywny	Wieloośrodkowe (bd)	II A
Antman 1985	nRCT	IFD-SD	BRAK	Prospektywny	bd (NCI, Asta Werke)	IV B
Babović 1998	nRCT	IFD-SD	BRAK	Prospektywny	Jednośrodkowe (bd)	IV B
Cerny 1999	nRCT	IFD-HD	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (CRC, SNSF)	IV B
Fury 2005	nRCT	IFD-SD	BRAK	Retrospektywny	Jednośrodkowe (brak)	IV C
Le Cesne 1995	nRCT	IFD-HD	BRAK	Prospektywny	bd (ASTA-Medica Laboratories)	IV B
Lopez 1998	nRCT	IFD-SD	BRAK	P prospektywny	Jednośrodkowe (bd)	IV B
Minchon 2010	nRCT	IFD (bd)	BRAK	Retrospektywny	Jednośrodkowe (bd)	IV C
Nielsen 2000	nRCT	IFD-HD	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (EORTC)	IV B
Palumbo 1997a	nRCT	IFD-HD	BRAK	Prospektywny	bd (bd)	IV B
Patel 1997	nRCT	IFD-HD	BRAK	Prospektywny	Jednośrodkowe (Amgen Inc.)	IV B
Shutte 1993	nRCT	IFD-SD	Schematy wielolekowe z IFD	Retrospektywny	Jednośrodkowe (bd)	III D
Stuart-Harris 1983	nRCT	IFD-HD	BRAK	Prospektywny	bd (WB Pharmaceuticals)	IV B
Tursz 1996	nRCT	IFD-HD	BRAK	Prospektywny	Jednośrodkowe (bd)	IV B
<i>Gemcytabina +/- docetaksel</i>						
Maki 2007	RCT	GEM + DCL	GEM	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Eli Lilly, Sanofi Aventis, NCI)	II A

Badanie	Rodzaj badania	Grupa badana	Grupa kontrolna	Kierunek obserwacji	Lokalizacja (sponsor)	Typ i podtyp wg AOTM
Bay 2006	nRCT	GEM + DCL	BRAK	Retrospektywny	Wieloośrodkowe (Grant naukowy)	IV B
Ebeling 2008	nRCT	GEM + DCL	BRAK	Retrospektywny	Jednoośrodkowe (bd)	IV B
Ferraresi 2008	nRCT	GEM	BRAK	Prospektywny	Jednoośrodkowe (Eli Lilly)	IV B
Fury 2005	nRCT	GEM	BRAK	Retrospektywny	Jednoośrodkowe (brak)	IV C
Hartman 2006	nRCT	GEM	BRAK	Prospektywny	bd (bd)	IV B
Hensley 2002	nRCT	GEM + DCL	BRAK	Prospektywny	Jednoośrodkowe (Eli Lilly, NCI)	IV B
Hensley 2008	nRCT	GEM + DCL	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (NCI)	IV B
Kaya 2012	nRCT	GEM + DCL	BRAK	Retrospektywny	bd (bd)	IV B
Leu 2004	nRCT	GEM + DCL	BRAK	Retrospektywny	Jednoośrodkowe (bd)	IV B
Look 2004	nRCT	GEM	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (NCI)	IV B
Patel 2001	nRCT	GEM	BRAK	Prospektywny	bd (Eli Lilly, NCI)	IV B
Spath-Schwalbe 2000	nRCT	GEM	BRAK	Prospektywny	bd (bd)	IV B
Stacchiotti 2012	nRCT	GEM	BRAK	Retrospektywny	Wieloośrodkowe (MZ Włochy)	IV B
Svancarova 2002	nRCT	GEM	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Eli Lilly)	IV B
<i>Dakarbazyna +/- gemcytabina</i>						
Garcia-del-Muro 2011	RCT	DKB + GEM	DKB	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Eli Lilly)	II A
Buesa 1991	nRCT	DKB	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (bd)	IV B
Buesa 2004	nRCT	DKB + GEM	BRAK	Prospektywny	bd (FEDER.FSE)	IV B
Holstein 1996	nRCT	DKB	Karboplatyna	Prospektywny	Jednoośrodkowe (bd)	III B
Losa 2007	nRCT	DKB + GEM	BRAK	Prospektywny	bd (Eli Lilly)	IV B
Zucali 2008	nRCT	DKB	BRAK	Retrospektywny	bd (bd)	IV B
<i>Taksoidy (paklitaksel i docetaksel w monoterapii)</i>						
Verweij 2000	RCT	DCL	DOX	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Rhône-Poulenc)	II A

Badanie	Rodzaj badania	Grupa badana	Grupa kontrolna	Kierunek obserwacji	Lokalizacja (sponsor)	Typ i podtyp wg AOTM
Fury 2005	nRCT	PKL	BRAK	Retrospektywny	Jednoośrodkowe (brak)	IV C
Gallup 2002	nRCT	PKL	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (NCI)	IV B
Palumbo 1997	nRCT	PKL	BRAK	Prospektywny	bd (bd)	IV B
Schlemmer 2008	nRCT	PKL	BRAK	Retrospektywny	Wieloośrodkowe (bd)	IV B
Skubitz 1997	nRCT	PKL	BRAK	Prospektywny	Jednoośrodkowe (BMS; NCI)	IV B
Kostler 2001	nRCT	DCL	BRAK	Prospektywny	Jednoośrodkowe (bd)	IV B
Santoro 1999	nRCT	DCL	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Rhone Poulenc)	IV B
Van Hoesel 1994	nRCT	DCL	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Rhone Poulenc)	IV B
<i>Trabectedyna</i>						
Demetri 2009	RCT	TRB 1,5 mg q3wk 24-h	TRB 0,58 mg qwk 3-h	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Pharma Mar S.A.)	II A
Garcia - Carbonero 2004	nRCT	TRB	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Pharma Mar SA)	IV B
Le Cesne 2005	nRCT	TRB	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Pharma Mar SA)	IV B
Sanfilippo 2011	nRCT	TRB	BRAK	Retrospektywny	Wieloośrodkowe (Pharma Mar SA)	IV B
Schmitt 2010	nRCT	TRB	BRAK	Retrospektywny	Jednoośrodkowe (Pharma Mar SA)	IV B
Yovine 2004	nRCT	TRB	BRAK	Prospektywny	Wieloośrodkowe (Pharma Mar SA)	IV B
<i>Winorelbina</i>						
Anderson 2006	nRCT	WRB	BRAK	Retrospektywny	Jednoośrodkowe (NCI)	IV C

BMS – Bristol Meyer Squibb; **CRC** – Cancer Research Campaign; **FEDER.FSE** - Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego we Francji; **EORTC** – European Organization for Research and Treatment Cancer; **NCI** – National Cancer Institute; **SNSF** – Swiss National Science Foundation,

Tabela 21.
Charakterystyka populacji badań włączonych do analizy problemu decyzyjnego

Badanie	N	Wiek ^a	Linia leczenia	Wcześniejsze leczenie (%)			Typy histologiczne								Analiza w podgrupach.	
				ANT	IFO	Inne	LMS	SVS	VST	FHS	FBS	LIPO	RMS	Inne*		
Pazopanib																
PALETTE	369	55 (19-84)	2-5	100	71	GEM: 34 DCL: 28 TRB/DKB: 15	✓	✓	✓	✓	✓	x	x**	✓	TAK	
Slejffer 2009	142	51 (18-79)	2-3	bd	bd	bd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	TAK	
Ifosfamid																
van Oosterom 2002	76	5 (22-75)	2	100	0	0	✓	✓	x	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Antman 1985	27	bd (18-71)	≥2	100	0	CLF: 48 DKB: 41	✓	x	✓	✓	✓	✓	x	✓	TAK	
Babović 1998	21	50 (20-60)	2	100	0	0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NIE	
Cerny 1999	17	bd (37-71)	2-4	bd	100	bd	✓	x	x	x	x	x	x	✓	TAK	
Fury 2005	12	bd (23-85)	≥2	bd	bd	bd	x	x	✓	x	x	x	x	x	ND	
Le Cesne 1995	40	46 (22-71)	≥2	98	70	DKB: 8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	TAK	
Lopez 1998	31	49 (29-71)	2	100	0	0	✓	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	TAK	
Nielsen 2000	25 ^c	bd (19-66)	≥2	bd	52	bd	✓	✓	x	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Minchon 2010	123	≥18 r.ż.	2	bd	bd	100	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	TAK	
Palumbo 1997a	38	48 (21-72)	2-4	100	74	bd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	TAK	
Patel 1997	37	38 (16-70)	2	>87	bd	bd	✓	✓	x	✓	x	✓	✓	✓	TAK	
Shutte 1993	33	bd (17-71)	≥2	100	bd	bd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NIE	
Stuart-Harris 1983	14 ^c	bd (17-43)	≥2	bd	bd	CLF: 71	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	NIE	
Tursz 1996	40	46 (22-71)	≥2	98	70	bd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	TAK	
Gemcytabina ± docetaksel																

Badanie	N	Wiek ^a	Linia leczenia	Wcześniejsze leczenie (%)			Typy histologiczne									Analiza w podgrupach.
				ANT	IFO	Inne	LMS	SVS	VST	FHS	FBS	LIPO	RMS	Inne*		
Maki 2007	122	55 (21-80)	1-4 ^b	bd	bd	bd	✓	x	x	✓	x	✓	x	✓	TAK	
Bay 2006	133	52 (18-82)	1-3	bd	bd	bd	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	TAK	
Ebeling 2008	34	54 (35-73)	2-5	88	62	DKB: 12	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	TAK	
Ferraresi 2008	14	52 (27-77)	2-3	86	86	DKB:14	✓	✓	x	✓	x	x	x	✓	NIE	
Fury 2005	11	bd (23-85)	≥3	bd	bd	bd	x	x	✓	x	x	x	x	x	ND	
Harman 2006	15	47 (32-72)	2-7	100	73	bd	✓	x	✓	✓	x	x	✓	✓	NIE	
Hansley 2002	16 ^c	bd (32-74)	2	100	bd	TRB: 6	✓	x	x	x	x	x	x	x	ND	
Hensley 2008	48	50 (30-72)	2	90	6	0	✓	x	x	x	x	x	x	x	ND	
Kaya 2012	64	44 (19-67)	2	100	100	0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	NIE	
Leu 2004	27 ^c	bd (20-73)	≥2	bd ^e	bd ^e	bd	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	✓	TAK	
Look 2004	44	52 (31-82)	1-2	70	34	PKL: 2	✓	x	x	x	x	x	x	x	ND	
Patel 2001	39	bd (28-76)	2-4	100	100	bd	✓	x	x	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Spath-Schwalbe 2000	18	58 (20-70)	≥2	89	83	bd: 50	✓	x	x	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Stacchiotti 2012	20 ^c	bd (29-78)	2-4	35	0	TXT: 85	x	x	✓	x	x	x	x	x	ND	
Svancarova 2002	31	53 (23-73)	2-3	bd	bd	bd	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	NIE	
Dakarbazyne ± gemcytabina																
Garcia-del-Muro 2011	109	51 vs 49 (18-78)	2-3	100	100	bd	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Buesa 1991	44	51 (18-73)	≥2	95	86	bd: 11	✓	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	NIE	
Buesa 2004	22	45 (29-77)	≥2	100	86	bd: 14	✓	✓	x	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Holstein 1996	14	bd (24-77)	2-3	100	100	0	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	TAK	
Losa 2007	26	51 (24-75)	≥2	92	65	GEM: 5; bd:2	✓	x	x	✓	x	✓	✓	✓	NIE	

Badanie	N	Wiek ^a	Linia leczenia	Wcześniejsze leczenie (%)			Typy histologiczne									Analiza w podgrupach.
				ANT	IFO	Inne	LMS	SVS	VST	FHS	FBS	LIPO	RMS	Inne*		
Zucali 2008	40	54 (24-73)	≥2	100	bd	bd	✓	✓	x	x	x	✓	x	✓	TAK	
<i>Taksoidy (paklitaksel i docetaksel w monoterapii)</i>																
Verweij 2000	32	bd (20-76)	2	50	0	DCL:50	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Fury 2005	10	bd (23-85)	2	bd	bd	bd	x	x	✓	x	x	x	x	x	ND	
Gallup 2002	15	bd (32-70)	2	bd	bd	bd	✓	x	x	x	x	x	x	x	ND	
Palumbo 1997	12	63 (34-76)	≥2	100	100	bd	✓	✓	✓	✓	x	x	x	✓	NIE	
Schlemmer 2008	14 ^c	bd (25-78)	2-3	100	43	bd: 7	x	x	✓	x	x	x	x	x	ND	
Skubitz 1997	18	bd (32-73)	≥2	100	100	bd	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	NIE	
Kostler 2001	27	52 (25-76)	2-5	100	100	bd	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Santoro 1999	37	44 (20-64)	≥2	100	bd	bd	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	NIE	
Van Hoesel 1994	29	52 (27-73)	2-3	100	100	0	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	NIE	
<i>Trabectedyna</i>																
Demetri 2009	270	53 (20-80)	2-7	100	99,3	GEM: 31,9 DCL:24,1 DKB: 20,4	✓	x	x	✓	x	✓	x	✓	NIE	
Garcia-Carbonero 2004	36	48 (19-68)	2-3	100	83	0	✓	✓	x	x	x	✓	x	✓	TAK	
Le Cesne 2005	104	53 (18-92)	≥2	bd	bd	bd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NIE	
Sanfilippo 2011	66	56 (29-73)	2-6	bd ^e	bd ^e	GEM/DCL: 87	✓	x	x	x	x	x	x	x	ND	
Schmitt 2010	25	51 (16-71)	≥2	bd ^e	bd ^e	bd	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	TAK	
Yovine 2004	54	48 (22-71)	2-7	98	93 ^d	bd: 43	✓	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	TAK	
<i>Winorelbina</i>																
Anderson 2006	58	52 (20-76)	2-8	91	bd	bd	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NIE	

*niż wymienione w tabeli, w tym typy określone w badaniach jako „niesprecyzowane” (z tłum. NOS: Not Otherwise Specified)

**dotyczy wszystkich RMS za wyjątkiem pleomorficznych i pęcherzykowych

a – raportowany jako mediana (zakres)

b – średnia liczba wcześniejszych terapii wynosiła 1,1, mediana natomiast 1,0

c – dotyczy wyłącznie podgrupy leczonej wcześniej chemioterapią

d – dotyczy jakiegokolwiek związku alkilującego, w tym ifosfamidu

e – podana łączny odsetek stosujących ANT lub IFO wynoszący 100%

7.2.1. Pazopanib

Efektywność kliniczną PZB w terapii zaawansowanego MTM oceniano w jednym badaniu RCT (PALETTE) oraz jednym prospektywnym badaniu nRCT bez grupy kontrolnej (Slejffer 2009).

Badanie RCT stanowiło **poprawnie zaprojektowaną, dużą próbę kliniczną fazy III**, w którym grupę kontrolną stanowiło placebo odpowiadające terapii BSC. Rodzaj otrzymywanej terapii podlegał **podwójnemu zaślepieniu**. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa alokacji do grupy bez aktywnego leczenia, randomizację przeprowadzono w schemacie 2:1. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii chemioterapii. Stosowane wcześniej schematy opierały się na antracyklinach (100%), a w przeważającej części również na ifosfamidzie (71%). Łącznie do badania zakwalifikowano 369 pacjentów, w tym 246 w grupie PZB oraz 123 w grupie PLC. Zgodnie z protokołem kryteria włączenia spełniały typy histologiczne określone jako najczęściej diagnozowane, za wyjątkiem pacjentów z min. mięsakiem kości, GIST, mięsakami Ewinga i tłuszczakomięsakiem (patrz: Rozdz. 2.8.2).

Wyniki badania PALETTE wskazują, że **PZB wykazuje istotną statystycznie przewagę nad PLC** w zakresie:

- wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- wzrostu prawdopodobieństwa, że choroba osiągnie stabilizację (SD),
- redukcji ryzyka progresji choroby (PD).

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie wpływu na przeżycie całkowite, co jednak można tłumaczyć faktem, że po wystąpieniu progresji choroby w obu grupach protokół badania dopuszczał możliwość stosowania kolejnych linii chemioterapii i/lub radioterapię. W odniesieniu do I°punktu końcowego (PFS) autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę w podgrupach zdefiniowanych w oparciu o typ histologiczny MTM, wyodrębniając trzy warstwy pacjentów: LMS, SVS oraz inne MTM. Wykazano, że rezultaty uzyskane we wszystkich ocenianych subpopulacjach są zbieżne z obserwacją dla populacji łącznej, wskazując tym samym na aktywność PZB w szerokiej populacji pacjentów z MTM (Tabela 22).

Opisane powyżej wnioski z badania PALETTE potwierdziły wstępne doniesienia o skuteczności pazopanibu, raportowane w ramach nierandomizowanego badania II fazy (Slejffer 2009), które zaprojektowano w celu wstępnego oszacowania aktywności PZB w wybranych typach histologicznych MTM oraz w celu oceny profilu bezpieczeństwa. Uczestnikami badania (N = 142) byli dorośli pacjenci z nieoperowalnym MTM otrzymujący wcześniejsze leczenie dowolną chemioterapią. Wyniki badania Slejffer 2009 wskazują, że PZB należy do leków o wysokiej aktywności w terapii MTM (PFR_{12 tyg.} = 41,3%), prowadząc u 9% do uzyskania częściowej remisji, a u 36% do stabilizacji choroby. W badaniu II fazy przeprowadzono także analizę w podgrupach z uwagi na typ histologiczny. Na podstawie uzyskanych wyników, zasadności dalszego weryfikowania efektywności klinicznej PZB

potwierdzono we wszystkich kwalifikowanych grupach, za wyjątkiem pacjentów z tłuszczakomięsakiem, spośród których PFR_{12 tyg.} osiągnęło tylko nieco ponad 20% badanych. Wobec niezadawalających efektów uzyskiwanych u pacjentów z tłuszczakomięsakiem, podgrupy tej nie kwalifikowano później do badania fazy III (PALETTE). Szczegółowe wyniki badania nRCT przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 22.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania PZB vs PLC

Punkty końcowe	PZB (N = 246)	PLC (N = 123)	Wyniki analizy porównawczej PZB vs PLC
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycie			
PFS w mies.	4,6 [3,7; 4,8]	1,6 [0,9; 1,8]	HR = 0,31 [0,24-0,40]
TTP ^a w mies.	bd	bd	ND
OS ^a w mies.	12,5 [10,6; 14,8]	10,7 [8,7; 12,8]	HR = 0,86 [0,67; 1,11]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST			
CR (% pacjentów)	0 (0%)	0 (%)	0 vs 0
PR (% pacjentów)	14/246 (6)	0/123 (0)	OR = 15,40 [0,91; 260,4]
SD (% pacjentów)	164/246 (66)	47/123 (38)	OR = 3,23 [2,06; 5,07]
PD (% pacjentów)	57/246 (23)	70/123 (57)	OR = 0,23 [0,14; 0,36]

a) mediana [95%CI]

7.2.2. Ifosfamid

Efektywność kliniczną IFD w terapii zaawansowanego MTM oceniano w jednym badaniu RCT (van Oosterom 2002) oraz w 13 badaniach nRCT bez grupy kontrolnej.

Badanie RCT zaprojektowano w charakterze **otwartej próby klinicznej II fazy**, w którym IFD w dawce 5 mg x 1 dzień porównywano z inną dawką 3 mg x 3 dni w cyklu 3-tygodniowym⁷. Do badania kwalifikowano zarówno chorych nieleczonych uprzednio z powodu zaawansowanego MTM, jak również chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, przy czym analizę przeprowadzono oddzielnie dla każdej z subpopulacji. Zgodnie z informacją zaprezentowaną przez autorów publikacji, badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do przeprowadzenia wiarygodnej analizy porównawczej, z uwagi na zbyt małą liczebność próby. W części badania oceniającej efektywność ifosfamidu w II linii leczenia zaawansowanego MTM uczestniczyło łącznie 76 pacjentów, którzy uprzednio stosowali tylko jedną linię leczenia uwzględniającą schematy oparte na antracyklinach.

Wyniki badania RCT wskazują na istotną statystycznie przewagę IFD 3 mg x 3 nad IFD 5 mg x 1 w zakresie redukcji szansy progresji choroby. Większy był również odsetek pacjentów, u których uzyskano stabilizację choroby, przy czym różnica pomiędzy grupami znajdowała się na granicy istotności statystycznej.

⁷W obu grupach oceniano dawki standardowe (dawka standardowa: do 10 mg na cykl, dawka wysoka do 18 mg/cykl)

W grupie IFD 3 x 3 mg w porównaniu z ramieniem stosującym IFD w dawce 1 x 5 mg mediana TTP, była numerycznie wyższa przy czym z uwagi na małą liczebność próby uzyskany wynik obarczony jest dużą niepewnością. Mediana OS, a także odsetki pacjentów z remisją częściową i całkowitą nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 23).

W badaniach nRCT, w których uczestniczyli chorzy z zaawansowanym MTM, otrzymujący IFD w dawce standardowej lub wysokiej w ≥ 2 linii leczenia wykazano, że mediana PFS wynosi 1,6 mies. (1 badanie), mediana OS 12-20 mies. (3 badania), całkowitą remisję osiąga 0-7% pacjentów, częściową remisję natomiast 0-47% pacjentów (12 badań). Stabilizację choroby obserwowano u 6-55% pacjentów, natomiast progresję choroby u 16-76% chorych (10 badań). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań zestawiono poniżej (Tabela 30)

Tabela 23.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania IFD 3 x 3 mg vs IFD 1 x 5 mg

Punkty końcowe	IFD 3 x 3 mg (n = 40)	IFD 1 x 5 mg (n = 36)	Wyniki analizy porównawczej IFD 3 x 3 mg vs IFD 1 x 5 mg
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycia			
Mediana PFS w mies.	bd	bd	ND
PFR _{12 tyg.} (% pacjentów)	bd	bd	ND
Mediana TTP w mies.	3,5	1,5	bd
Mediana OS w mies.	9,0	11,5	NS
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST			
CR (% pacjentów)	1 (3%)	1 (3%)	OR = 0,90 [0,05; 14,89]
PR (% pacjentów)	2 (5%)	1 (3%)	OR = 1,84 [0,16; 21,22]
SD (% pacjentów)	20 (50%) ^a	10 (28%) ^a	OR = 2,60 [1,00; 6,77]
PD (% pacjentów)	14 (35%)	23 (64%)	OR = 0,30 [0,12; 0,78]

a) choroba stabilna przez >6 tyg.

7.2.3. Gemcytabina ± docetaksel

Efektywność kliniczną GEM ± DCL w terapii zaawansowanego MTM oceniano w jednym badaniu RCT (Maki 2007) oraz 14 badaniach nRCT bez grupy kontrolnej (Bay 2006, Ebelin 2008, Ferraresui 2008, Fury 2005, Hartman 2006, Hansley 2002, Hensley 2008, Kaya 2012, Leu 2004, Look 2004, Patel 2001, Spath-Schwalbe 2000, Stacchiotti 2012, Svacarova 2002) spełniających kryteria włączenia do analizy.

Badanie RCT zaprojektowano w charakterze **otwartej próby klinicznej II fazy**, w którym terapię skojarzoną GEM z DCL porównywano z GEM w monoterapii. Losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion opierał się na szacowanym metodą Bayesowską prawdopodobieństwie powodzenia terapii w danej grupie (tzw. adaptacja rozkładu), co miało na celu zminimalizowanie ryzyka alokacji do grupy z nieaktywnym leczeniem. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM, jednakże protokół dopuszczał kwalifikowanie pacjentów wcześniej

nieleczonych (dozwolone wcześniejsze linie leczenia: 0-3). Raportowana w badaniu mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 1,0, a średnia 1,1, co może wskazywać na to, że część pacjentów nie otrzymywała uprzednio chemioterapii w leczeniu MTM. Ustalenie dokładnego odsetka pacjentów wcześniej nieleczonych nie było w tym przypadku możliwe, ponieważ w badaniu nie przedstawiono danych umożliwiających dokonanie odpowiednich przeliczeń. Uwagę zwraca również fakt, że pacjenci cechowali się dobrym wyjściowym stanem sprawności wg WHO (mediana wynosiła 0), co oznacza to badania próba cechowała się niższym wyjściowym obciążeniem chorobą niż w przypadku pozostałych RCT. Badanie przeprowadzono na małej liczbie próbie, łącznie do badania zakwalifikowano 122 pacjentów o zróżnicowanym rozpoznaniu histopatologicznym, w tym 73 zrandomizowanych do terapii skojarzonej oraz 49 do monoterapii.

Wyniki badania RCT wskazują, że GEM ± DCL wykazuje znamiennej statystycznie przewagę nad GEM w zakresie:

- wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS)
- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS)

Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do parametrów oceniających odpowiedź pacjentów na leczenie. W obu grupach niewielki odsetek pacjentów (15% vs 18%) osiągnął stabilizację choroby (Tabela 24). Należy zauważyć, że uzyskanie wyniki cechują się istotnymi ograniczeniami. Przede wszystkim rezultaty uzyskano na małej liczbie próbie pacjentów, co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia błędu losowego. Dodatkowo pacjenci ci byli mniej obciążeni stopniem zaawansowania choroby niż w innych zidentyfikowanych pracach, co może prowadzić do uzyskiwania korzystniejszych efektów terapeutycznych. Na jakość i wiarygodność uzyskanych wyników rzutować może również sposób przeprowadzenia randomizacji z wykorzystaniem adaptacji rozkładu. Taki typ randomizacji jest stosunkowo nową metodą w badaniach klinicznych, z tego względu nie wypracowano do tej pory standardów jej przeprowadzenia. Uznaje się jednak, że dokonywanie adaptacji rozkładu *ad hoc* w przypadku małych prób, w których rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlega zaślepieniu, niesie ze sobą znaczne ryzyko zafałszowania uzyskanych wyników w kierunku ich przeszacowania. [132]

W badaniach nRCT, terapię skojarzoną GEM ± DCL oceniano w 6 badania (Bay 2006, Ebeling 2008, Hansley 2002, Hansley 2008, Kaya 2012, Leu 2004), w pozostałych 8 próbach stosowaną interwencję stanowiła GEM w monoterapii. We wszystkich uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii⁸. Wyniki badań nRCT wskazują, że dla GEM ± DCL mediana TTP wynosiła 2,4-4,8 mies. (2 badania), a mediana OS 12,1-18,0 mies. (4 badania) Całkowitą remisję raportowano natomiast u 0-15% (6 badań), częściową remisję u 6-38% (6 badań), chorobę stabilną u 33-50% (4 badania), natomiast progresję u 17-47% (3 badania). W monoterapii uzyskiwane wyniki wynosiły odpowiednio, dla TTP: 1,6-3,1mies. (2 badania), OS: 6-11,8 mies.(5 badań), całkowitej remisji: 0-10% (7 badań), częściowej remisji 3-60% (7 badań), stabilizacji choroby:

⁸ W dwóch pracach (Bay 2006, Look 2004) uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni, jednakże stanowili oni mniej niż 20% populacji łącznej

10-47% (5 badań) oraz progresji choroby: 20-71% (4 badania). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań zestawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 24.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania GEM ± DCL vs GEM

Punkty końcowe	GEM ± DCL (N = 73)	GEM (N = 46)	Wyniki analizy porównawczej GEM ± DCL vs GEM
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycia			
Mediana PFS w mies.	6,2	3,0	IS ^a
PFR _{12 tyg.} (% pacjentów)	bd	bd	ND
Mediana TTP w mies.	bd	bd	ND
Mediana OS w mies.	17,9	11,5	IS ^a
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST			
CR (% pacjentów)	2 (3%)	0 (0%)	NS: OR = 3,46 [0,16; 73,67]
PR (% pacjentów)	10 (14%)	4 (8%)	NS: OR = 2,21 [0,67; 7,31]
SD (% pacjentów)	11 (15%)	9 (18%)	NS: OR = 0,79 [0,30; 2,07]
PD (% pacjentów)	18 (25%)	18 (37%)	NS: OR = 0,56 [0,26; 1,24]

a) brak bardziej precyzyjnych danych w publikacji

7.2.4. Dakarbazyna ± gemcytabina

Efektywność kliniczną DKB ± GEM oceniano w jednym badaniu RCT (Garcia-del-Muro 2011) oraz 5 badaniach nRCT (Buesa 1991, Buesa 2004, Holstein 1996, Losa 2007, Zucali 2008) spełniających kryteria włączenia do analizy.

Badanie **RCT** zaprojektowano w charakterze otwartej **próby klinicznej II fazy**, w którym terapię skojarzoną DKB z GEM porównywano z DKB w monoterapii. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM, wszyscy po niepowodzeniu terapii antracyklinami i/lub ifosfamidem (w terapii skojarzonej bądź sekwencyjnie). Badanie stanowiło niewielką liczebną próbę, łącznie kryteria kwalifikacji spełniło jedynie 109 pacjentów. Do badania kwalifikowano pacjentów o zróżnicowanym rozpoznaniu histopatologicznym.

Zaobserwowano, że DKB ± GEM wykazuje znamiennej statystycznie różnicę względem DKB w zakresie:

- wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- wzrostu odsetka pacjentów, u których nie raportowano zgonu lub progresji (PFR_{12 tyg.}),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS; Tabela 25)

Należy jednak nadmienić, że zgodnie z opinią autorów pracy, niewielkie liczebne próby generują ryzyko uzyskania mało powtarzalnych estymacji osiągniętych efektów terapeutycznych z tendencją do przeszacowywania korzyści klinicznych, co zwraca uwagę na konieczność interpretowania opublikowanych danych z dużą ostrożnością. Może o tym świadczyć również istotna statystycznie

różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego, nieobserwowana w żadnym innym badaniu klinicznym. Konstrukcja badań w zaawansowanym MTM dopuszcza możliwość stosowania kolejnych linii leczenia po wystąpieniu progresji choroby, a co za tym idzie różnice w przeżyciu całkowitym zwykle są nieistotne statystycznie. Wobec powyższego zaobserwowane w pracy Garcia-del-Muro 2011 różnice odnośnie śmiertelności mogą sugerować nierównomierny rozkład czynników zakłócających, a jednoznaczne wykazanie skuteczności schematu DKB ± GEM wymaga przeprowadzenia dalszych badań (III fazy).

W badaniu nie raportowano danych z zakresy remisji całkowitej lub częściowej oraz odsetka pacjentów z chorobą stabilną lub jej progresją. Nie przeprowadzono również analizy w podgrupach z uwagi na typ histologiczny MTM.

Wyniki badań nRCT (4 prospektywne, 1 retrospektywne) obejmowały łącznie 146 dorosłych pacjentów z zaawansowanym MTM, otrzymujących DKB w monoterapii (Buesa 1991, Holstein 1996 oraz Zucali 2008) bądź w terapii skojarzonej z GEM (Buesa 2004, Losa 2007), w obu przypadkach w ≥ 2 linii leczenia. Wyniki badań dla DKB w monoterapii lub terapii skojarzonej, wskazują, że odpowiednio: całkowitą remisję obserwowano u 0-2% oraz 0-4%, częściową remisję u 0-16% oraz 0-26%, chorobę stabilną u 13-18% oraz 32-48%. Medianę PFS raportowano tylko w 1 pracy (DKB w monoterapii), w której wynosiła ona 2,0 mies. PFR w 12 tyg. w przypadku monoterapii osiągało 25% pacjentów, a terapii skojarzonej 40-48%. Tym samym wyniki badań nRCT potwierdzają, że **DKB w monoterapii jest lekiem nieaktywnym w terapii MTM** (zgodnie z kryteriami lek o PFR w 3 mies. wynoszącym 20% uznaje się nieaktywny).

Tabela 25.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania DKB± GEM vs DKB

Punkty końcowe	DKB ± GEM (N = 57)	DKB (N = 52)	Wyniki analizy porównawczej DKB± GEM vs DKB
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycia			
Mediana PFS w mies.	4,2	2,0	HR = 0,58 [0,39; 0,86]
PFR _{12 tyg.} (% pacjentów)	56%	37%	OR = 2,22 [1,03; 4,80]
Mediana TTP w mies.	bd	bd	ND
Mediana OS w mies.	16,8 (bd)	8,2 (bd)	HR = 0,56 [0,36; 0,90]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST			
CR (% pacjentów)	bd	bd	ND
PR (% pacjentów)	bd	bd	ND
SD (% pacjentów)	bd	bd	ND
PD (% pacjentów)	bd	bd	ND

7.2.5. Trabectedyna

Efektywność kliniczną TRB w terapii zaawansowanego MTM oceniano w jednym badaniu RCT (Demetri 2009) oraz 5 badaniach nRCT (Garcia-Carbonero 2004, Le Cesne 2005, Sanfilippo 2011, Schmitt 2010, Yovine 2004) spełniających kryteria włączenia do analizy.

Badanie **RCT** zaprojektowane w charakterze otwartej **próby klinicznej II fazy**, w której grupę badaną stanowiła TRB w dawce o potwierdzonej wcześniej aktywności w terapii MTM (1,5 mg q3w 24-h), natomiast grupę kontrolną niską dawką TRB (0,58 mg qwk 3-h), która miała imitować terapię BSC. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM, u których stosowano wcześniej terapię antracyklinami oraz ifosfamidem. Mediana wcześniejszych terapii w chorobie zaawansowanej wynosiła 1,0, co oznacza, że w większości przypadków pacjenci otrzymywali uprzednio terapię skojarzoną obu tych leków. Protokół dopuszczał kwalifikowanie wyłącznie pacjentów z tłuszczakomięsakiem oraz mięsakiem gładkokomórkowym. Badanie obejmowało stosunkowo dużą próbę pacjentów. Łącznie uczestniczyło w nim 270 pacjentów, 136 w grupie badanej oraz 134 w grupie kontrolnej.

Wyniki badania RCT wskazują, że **TRB w dawce 1,5 mg wykazuje istotną statystycznie przewagę nad TRB 0,58 mg** w zakresie:

- wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS)
- wydłużenia czasu wolnego od progresji (TTP)

Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie wpływu na OS oraz odsetkiem pacjentów z częściową remisją oraz chorobą stabilną (Tabela 26). W badaniu nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na typ histologiczny MTM.

Pomimo że praca Demetri 2009 została zaprojektowana zgodnie z regułami obowiązującymi dla badań II fazy, to jednak stosunkowo duża populacja objęta analizą, pozwala wnioskować o skuteczności klinicznej interwencji, co też było podstawą do zarejestrowania przez EMA trabectedyny, jako leku sierociego, przeznaczonego do stosowania w zaawansowanym MTM. [133]

Do analizy zakwalifikowano także 5 badań nRCT, z czego 3 stanowiły prospektywne badania II fazy (Garcia-Carbonero 2004, Le Cesne 2005 oraz Yovine 2004), a pozostałe 2 badania były retrospektywne. We wszystkich uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM, u których TRB podawano w ≥ 2 linii leczenia. Tylko w dwóch raportowano rodzaj wcześniejszej terapii, w obu wszyscy pacjenci stosowali uprzednio ANT i IFD. Wyniki badań nRCT wskazują, że po zastosowaniu TRB mediana PFS wynosiła od 1,9 do 3,7 mies. (3 badania), mediana TTP od 1,7 do 3,5 mies. (2 badania), natomiast OS od 8,8 do 14,4 mies. (5 badań). PFR_{12 tyg.} raportowano u 39-58%, natomiast w zakresie odpowiedzi na leczenie: całkowitą remisję obserwowano u 0-3%, częściową u 4-17%, a chorobę stabilną u 7-40%. Szczegółowe wyniki poszczególnych badań zestawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 26.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania TRB 1,5 mg vs TRB 0,58 mg

Punkty końcowe	TRB 1,5 mg (N = 136)	TRB 0,58 mg (N = 134)	Wyniki analizy porównawczej TRB 1,5 mg vs TRB 0,58 mg
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycia			
Mediana PFS w mies.	3,3 (bd)	2,3 (bd)	HR = 0,76 [0,57; 0,99]
PFR _{12 tyg.} (% pacjentów)	bd	bd	ND
Mediana TTP w mies.	3,7 (2,1-5,4)	2,3 (2,0-3,5)	HR = 0,73 [0,55; 0,97]
Mediana OS w mies.	13,9 (bd)	11,8 (bd)	HR = 0,84 [0,65; 1,09]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST			
CR (% pacjentów)	0 (0%)	0 (0%)	0 vs 0
PR (% pacjentów)	7/136 (5)	2/134 (1)	OR = 3,58 [0,73; 17,56]
SD (% pacjentów)	66/136 (49%)	52/134 (39%)	OR = 1,49 [0,73; 17,56]
PD (% pacjentów)	bd	bd	ND

7.2.6. Taksoidy w monoterapii

7.2.6.1. Docetaksel

Efektywność kliniczną DCL w monoterapii oceniano w jednym badaniu RCT (Verweij 2000) oraz trzech prospektywnych badaniach nRCT bez grupy kontrolnej (Kostler 2001, Santoro 1999, van Hoesel 1994).

Badanie RCT zaprojektowano, jako otwartą próbę kliniczną w fazie II/III, jednakże zostało ono przerwane na etapie fazy II z uwagi na gorsze efekty terapeutyczne uzyskiwane przez pacjentów leczonych DOC. Celem pracy była ocena efektywności klinicznej DCL w porównaniu z DOX w I linii leczenia. W związku z tym do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z zaawansowanym MTM, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii (N = 86). Protokół badania zakładał jednak możliwość krzyżowego przejścia pomiędzy grupami w momencie wystąpienia progresji choroby. Tym samym pacjenci, którzy przeszli do grup przeciwnych, otrzymywali terapię kolejnej, tj. drugiej linii leczenia. Łącznie w fazie dla II linii leczenia uczestniczyło 32 pacjentów, 16 w grupie DCL (po niepowodzeniu DOX) oraz 16 w grupie DOX (po niepowodzeniu DCL). W badaniu uczestniczyli pacjenci o zróżnicowanych typach histologicznych, nie przeprowadzono jednak analizy w podgrupach z uwagi na rozpoznanie histopatologiczne.

Nie stwierdzono **znamiennych statystycznie różnic pomiędzy DCL a DOX** w odniesieniu do żadnego z ocenianych parametrów, co jednak może wynikać z małej liczebności próby (Tabela 27). Ponadto, że w grupie DCL żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie, a u 67% doszło do progresji choroby. W grupie DOX częściową odpowiedź stwierdzono u 13% (2 pacjentów), natomiast

u 38% (6 pacjentów) uzyskano stabilizację choroby. Mediana TTP wynosiła zaledwie 1,75 mies. Uzyskane wyniki wskazują, że DCL w II linii leczenia jest lekiem nieskutecznym.

Wyniki badań nRCT, w których uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym MTM (łącznie 93 chorych), u których DCL stosowano w ≥ 2 linii leczenia, wskazują, że częściową remisję obserwowano u 3-17% (3 badania), a chorobę stabilną u 15-31% (3 badania). Mediana PFS wynosiła 2,4 mies. (1 badanie), a OS 7,7-11,7 mies. (2 badania). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań zestawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 27.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania DCL vs DOX

Punkty końcowe	DCL (N = 16) ^a	DOX (N = 16)	Wyniki analizy porównawczej DCL vs DOX
Wpływ terapii na progresję oraz przeżycia			
Mediana PFS w mies.	bd	bd	ND
PFR _{12 tyg.} (% pacjentów)	bd	bd	ND
Mediana TTP w mies.	1,75	3,5	NS
Mediana OS w mies.	bd	bd	ND
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów WHO			
CR (% pacjentów)	0 (0%)	0 (0%)	0 vs 0
PR (% pacjentów)	0 (0%)	2 (13%)	NS OR = 0,18 [0,01; 3,97]
SD (% pacjentów)	5 (33%)	6 (38%)	NS OR = 0,45 [0,11; 1,92]
PD (% pacjentów)	10 (67%)	8(50%)	NS OR = 2,78 [0,66; 11,62]

a) wyniki dotyczące odpowiedzi dostępne były dla 15 pacjentów z grupy DCL

7.2.6.2. Paklitaksel

Nie odnaleziono badań RCT ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej paklitakselu spełniających kryteria włączenia do analizy. Zidentyfikowano natomiast 5 badań nRCT bez grupy kontrolnej (Fury 2005, Gallup 2002, Palumbo 1997, Schlemmer 2008, Skubitz 1997).

W 2 badaniach kierunek obserwacji był retrospektywny (Fury 2005, Schlemmer 2008), w pozostałych natomiast prospektywny, wszystkie prace przeprowadzono na bardzo małych liczebnie próbach. Łącznie w badaniach udział wzięło 69 dorosłych pacjentów z zaawansowanym MTM (w 3 z 5 badań wyłącznie w *angiosarcoma*), u których paklitaksel stosowano w ≥ 2 linii leczenia. Dane dla najważniejszych z klinicznego punktu widzenia parametrów, pochodzą z pojedynczych badań i wskazują, że po zastosowaniu PKL mediana PFS wynosiła 4 mies., mediana TTP 3 mies., a mediana OS 6 mies. Częściową remisję raportowano u 7-57% (4 badania), a stabilizację choroby u 29-50% pacjentów (3 badania). W jednym badaniu u jednego pacjenta zaraportowano całkowitą remisję. Szczegółowe wyniki poszczególnych badań zestawiono poniżej (Tabela 30).

7.2.7. Winorelbina

Nie odnaleziono badań RCT ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej winorelbiny spełniających kryteria włączenia do analizy.

Zidentyfikowano jedną retrospektywną pracę nRCT (Anderson 2006) przeprowadzoną na 58 dorosłych pacjentach zaawansowanym MTM, u których winorelbina stosowana w ≥ 2 linii leczenia. Wyniki badania wskazują, że w wyniku stosowania WRB mediana TTP wynosi 1,8 mies., a mediana OS 6,4 mies. Częściową remisję osiągnęło 5% pacjentów, a stabilizację 24%. Szczegółowe wyniki poszczególnych badań zestawiono w Tabeli 30.

Tabela 28.
Wyniki dotyczące skuteczności poszczególnych interwencji w terapii MTM raportowane w badaniach RCT

Badanie	Ramiona	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)				Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
		CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
PALETTE	Gb: PZB	0/246 (0)	14/246 (6)	164/246 (66)	57/246 (23)	4,6 [3,7; 4,8]	bd	bd	bd	12,5 [10,6; 14,8]
	Gk: PLC	0/246 (0)	0/123 (0)	47/123 (38)	70/123 (57)	1,6 [0,9; 1,8]	bd	bd	bd	10,7 [8,7; 12,8]
	Gb vs Gk	0 vs 0	NS	IS	IS	IS	bd	bd	bd	NS
van Oosterom 2002	Gb: IFD 3 mg/m ²	1/40 (3)	2/40 (5)	20/40 (50) ^c	14/40 (35)	bd	bd	bd	3,5 (bd)	9,0 (bd)
	Gk: IFD 5 mg/m ²	1/36 (3)	1/36 (3)	10/36 (28) ^c	23/36 (64)	bd	bd	bd	1,5 (bd)	11,5 (bd)
	Gb vs Gk	NS	NS	IS	IS	bd	bd	bd	bd	NS
Garcia-del-Muro 2011	Gb: DKB + GEM	bd	bd	bd	bd	4,2 (bd)	32/57 (56)	bd	bd	16,8 (bd)
	Gk: DKB	bd	bd	bd	bd	2,0 (bd)	19/52 (37)	bd	bd	8,2 (bd)
	Gb vs Gk	bd	bd	bd	bd	IS	IS	bd	bd	IS
Maki 2007	Gb: GEM + DCL	2/73 (3)	10/73 (14)	11/73 (15) ^b	18/73 (25)	6,2 (bd)	bd	bd	bd	17,9 (bd)
	Gk: GEM	0/49 (0)	4/49 (8)	9/49 (18) ^b	18/49 (37)	3,0 (bd)	bd	bd	bd	11,5 (bd)
	Gb vs Gk	NS	NS	NS	NS	IS	bd	bd	bd	IS
Demetri 2009	Gb: TRB 1,5 mg	0/136	7/136 (5)	66/136 (49%)	bd	3,3 (bd)	bd	bd	3,7 (2,1-5,4)	13,9 (bd)
	Gk: TRB 0,58 mg	0/134	2/134 (1)	52/134 (39%)	bd	2,3 (bd)	bd	bd	2,3 (2,0-3,5)	11,8 (bd)
	Gb vs Gk	0 vs 0	NS	NS	bd	IS	bd	bd	IS	NS
Verweij 2000	Gb: DCL	0/15 (0)	0/15 (0)	5/15 (33)	10/15 (67)	bd	bd	bd	1,75 (bd)	bd
	Gk: DOX	0/16 (0)	2/16 (13)	8/16 (50)	6/16 (38)	bd	bd	bd	3,5 (bd)	bd
	Gb vs Gk	0 vs 0	NS	NS	NS	bd	bd	bd	NS	bd

a - mediana i (zakres) lub [95%CI]
b – choroba stabilna przez ≥ 24 tyg.
c – choroba stabilna przez > 6 tyg.

Tabela 29.

Szczegółowe wyniki porównania skuteczności poszczególnych interwencji w terapii MTM raportowanej w badaniach RCT. Dane dla parametrów OR i HR.

Badanie	Porównanie	Odpowiedź na leczenie: OR [95% CI]				PFS HR [95%CI]	PFR: n/N (%)		TTP HR [95%CI]	OS HR [95%CI]
		CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
PALETTE	PZB vs PLC	0 vs 0	15,40 [0,91; 260,4]	3,23 [2,06; 5,07]	0,23 [0,14; 0,36]	0,31 [0,24-0,40]	x	x	x	0,86 [0,67; 1,11]
van Oosterom 2002	IFD 3 x 3 mg vs IFD 5 mg	0,90 [0,05; 14,89]	1,84 [0,16; 21,22]	2,60 [1,00; 6,77]	0,30 [0,12; 0,78]	x	x	x	BD	NS
Garcia-del-Muro 2011	DKB + GEM vs DKB	x	x	x	x	0,58 [0,39; 0,86]	2,22 [1,03; 4,80]	x	x	0,56 [0,36; 0,90]
Maki 2007	GEM + DCL vs GEM	3,46 [0,16; 73,67]	2,21 [0,67; 7,31]	0,79 [0,30; 2,07]	0,56 [0,26; 1,24]	bd	x	x	x	x
Demetri 2009	TRB 1,5 mg vs TRB 0,58 mg	0 vs 0	3,58 [0,73; 17,56]	1,49 [0,73; 17,56]	x	0,76 [0,57; 0,99]	x	x	0,73 [0,55; 0,97]	0,84 [0,65; 1,09]
Verweij 2000	DCL vs DOX	0 vs 0	0,18 [0,01; 3,97]	0,45 [0,11; 1,92]	2,78 [0,66; 11,62]	x	x	x	NS	x

Tabela 30.

Wyniki dotyczące skuteczności poszczególnych interwencji w terapii MTM raportowane w badaniach nRCT

Badanie	Interwencja	Kryteria	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)				Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
			CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
Pazopanib											
Slejffer 2009	PZB	RECIST	0/142 (0)	9/142 (6)	49/142 (36)	70/142 (51)	bd (2,6-5,4)	57/138 (41)	bd	bd	bd (6,6-11,8)
Ifosfamid											
Antman 1985	IFD-SD	bd	0/27 (0)	8/27 (30)	9/27 (33)	3/27 (11)	bd	bd	bd	bd	bd
Babović 1998	IFD-SD	WHO	1/21 (5)	0/21 (0)	4/21 (19)	16/21(76)	bd	bd	bd	bd	bd
Cerny 1999	IFD-HD	WHO	0/17 (0)	8/17 (47)	1/17 (6)	5/17 (29)	bd	bd	bd	bd	bd (0,5-40,2)
Fury 2005	IFD-SD	ND	bd	bd	bd	bd	1,6 (0,2)	bd	bd	bd	bd

Badanie	Interwencja	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)					Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
		Kryteria	CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
Le Cesne 1995	IFD-HD	WHO	0/36 (0)	12/36 (33)	8/36 (22)	16/36 (45)	bd	bd	bd	bd	12 (1-35)
Lopez 1998	IFD-SD	WHO	0/30 (0)	3/30 (10)	5/30 (17)	20/30 (67)	bd	bd	bd	bd	bd
Nielsen 2000	IFD (bd)	WHO	0/25 (0)	3/25 (12)	5/25 (20)	13/25 (52)	bd	bd	bd	bd	bd
Minchon 2010	IFD-HD	RECIST/WHO	2/123 (2)	9/123 (7)	20/123 (16)	87/123 (71)	bd	bd	bd	bd	bd
Palumbo 1997a	IFD-HD	WHO	1/38 (3)	14/38 (37)	17/38 (45)	6/38 (16)	bd	bd	bd	bd	13 (6-30)
Patel 1997	IFD-HD	WHO ^e	2/37 (5)	5/37 (14)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Shutte 1993	IFD-SD	WHO	2/33 (6)	3/33 (9)	18/33 (55)	10/33 (30)	bd	bd	bd	bd	bd
Stuart-Harris 1983	IFD-HD	WHO	1/14 (7)	4/14 (29)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tursz 1996	IFD-HD	WHO	0/36 (0)	12/36 (33)	7/36 (19)	17/36 (47)	bd	bd	bd	bd	20 (6-91)
Gemcytabina +/- docetaksel											
Bay 2006	GEM + DCL	WHO	3/114 (3)	18/114 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	12,1 (1-28)
Ebeling 2008	GEM + DCL	RECIST ^e	0/34 (0)	5/34 (15)	13/34 (38)	bd	bd	13/34 (38)	bd	2,4 (0,7-5,6)	12,5 (bd)
Ferraresi 2008	GEM	RECIST	0/14 (0)	1/14 (7)	3/14 (21)	10/14 (71)	bd	bd	bd	3,1 (1,0-9,5)	11,8 (1,0-54,5)
Fury 2005	GEM	ND	bd	bd	bd	bd	2,2 (1,7)	bd	bd	bd	bd
Hartman 2006	GEM	WHO	0/15 (0) ^c	1/15 (7) ^c	7/15 (47) ^c	7/15 (47) ^c	3 (1-33)	7/15 (47)	2/15 (13)	bd	6 (3-33)
Hensley 2002	GEM + DCL	RECIST	2/16 (13)	6/16 (38)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hensley 2008	GEM + DCL	RECIST	3/48 (6)	10/48 (21%)	24/48(50)	8/48 (17)	6,7 (0,7-27)	35/48 (73)	25/48 (52)	bd	14,7 (0.8-50,9)
Kaya 2012	GEM + DCL	RECIST	2/64 (2)	11/64 (17)	21/64 (33)	30/64 (47)	bd	bd	bd	4,8 [3,6; 6]	18 [12,1; 23,9]
Leu 2004	GEM + DCL	RECIST	3/20 (15) ^b	6/20 (30) ^b	9/20 (45) ^b	4/20 (20) ^b	bd	bd	bd	bd ^b	bd ^b
Look 2004	GEM	GOG	1/42 (2)	8/42 (18)	7/42 (16)	26/42 (64)	bd	bd	bd	bd	bd
Patel 2001	GEM	WHO ^e	0/39 (0)	7/39 (18)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Spath-Schwalbe 2000	GEM	WHO	0/18 (0)	2/18 (6)	6/18 (33)	bd	bd	bd	bd	bd	8 (bd)

Badanie	Interwencja	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)					Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
		Kryteria	CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
Stacchiotti 2012	GEM	RECIST	2/20 (10)	12/20 (60)	2/20 (10)	4/20 (20)	bd (2-40) ^p	bd	bd	bd	bd (3-40) ^p
Svancarova 2002	GEM	WHO	0/31 (0)	1/31 (3)	bd	bd	bd	bd	bd	1,6	8,9 [4,3; 12,6]
Dakarbazyna +/- gemcytabina											
Buesa 1991	DKB	WHO	1/44 (2)	7/44 (16)	8/44 (18)	28/44 (64)	bd	bd	bd	bd	bd
Buesa 2004	DKB + GEM	WHO	0/19 (0)	5/19 (26)	6/19 (32)	8/19 (42)	bd	8/19 (40)	6/19 (29)	bd	bd
Holstein 1996	DKB	WHO	0/14 (0)	0/14(0)	2/14 (14)	12/14 (86)	bd	bd	bd	bd	5 (1-11)
Losa 2007	DKB + GEM	WHO	1/23 (4)	0/23 (0)	11/23 (48)	11/23 (48)	bd	12/26 (48)	7/26 (28)	3,9 (bd)	9,3 (bd)
Zucali 2008	DKB	WHO	0/40 (0)	3/40 (8)	5/40 (13)	32/40 (80)	2 (1-19)	10/40 (25)	8/40 (20)	bd	13 (1-38)
Taksoidy (paklitaksel i docetaksel w monoterapii)											
Fury 2005	PKL	ND	bd	bd	bd	bd	4,0 (1,0)	bd	bd	bd	bd
Gallup 2002	PKL	GOG	1/15 (7)	2/15 (13)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Palumbo 1997	PKL	WHO	0/12 (0)	1/12 (8)	6/12 (50)	4/12 (33)	bd	bd	bd	3 (bd)	6 (bd)
Schlemmer 2008	PKL	RECIST/WHO	0/14 (0)	8/14 (57)	4/14 (29)	2/14 (14)	bd	bd	bd	bd	bd
Skubitz 1997	PKL	bd	0/15 (0)	1/15 (7)	5/15 (33)	9/15 (60)	bd	bd	bd	bd	bd
Kostler 2001	DCL	WHO	0/27 (0)	4/27 (15)	4/27 (15)	bd	2,4 (0,9-23,9)	bd	bd	bd	7,7 (10-44,3)
Santoro 1999	DCL	SWOG	0/36 (0)	1/36 (3)	10/36 (29)	25/36 (69)	bd	bd	bd	1,4	11,7 (bd)
Van Hoesel 1994	DCL	WHO	0/29 (0)	5/29 (17)	9/29 (31)	12/29 (41)	bd	bd	bd	bd	bd
Trabectedyna											
Garcia - Carbonero 2004	TRB	WHO	1/36 (3)	2/36 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	1,7 [1,3; 4,4]	12,1 [8,1; 26,5]
Le Cesne 2005	TRB	WHO/RECIST	0/99 (0)	8/99 (8)	45/99 (40)	39/99 (39)	bd	51/99 (52)	29/99 (29)	3,5 [2,5; 4,1]	9,2 [7,9; 12,3]
Sanfilippo 2011	TRB	RECIST	0/66 (0)	11/66 (17)	23/66 (35)	bd	3,3 [2,7;5]	35/66 (53)	22/66 (33)	bd	14,4 [8; 20]
Schmitt 2010	TRB	RECIST	0/25 (0)	1/25 (4)	10/25 (40)	14/25 (56)	3,7 (bd)	15/25 (58)	9/25 (37)	bd	8,8 (bd)

Badanie	Interwencja	Odpowiedź na leczenie: n/N (%)					Mediana PFS w mies. ^a	PFR: n/N (%)		Mediana TTP w mies. ^a	Mediana OS w mies. ^a
		Kryteria	CR	PR	SD	PD		3 mies.	6 mies.		
Yovine 2004	TRB	WHO	0/54 (0)	2/54 (4)	4/54 (7) ^d	28/54 (52)	1,9 (0,7; 30,6)	21/54 (39)	13/54 (24)	bd	12,8 (0,7; 33,8)
Winorelbina											
Anderson 2006	WRB	RECIST	0/58 (0)	3/58 (5)	14/58 (24)	bd	bd	bd	bd	1,8 [4,1; 8,7]	6,4 [4,1; 8,7]

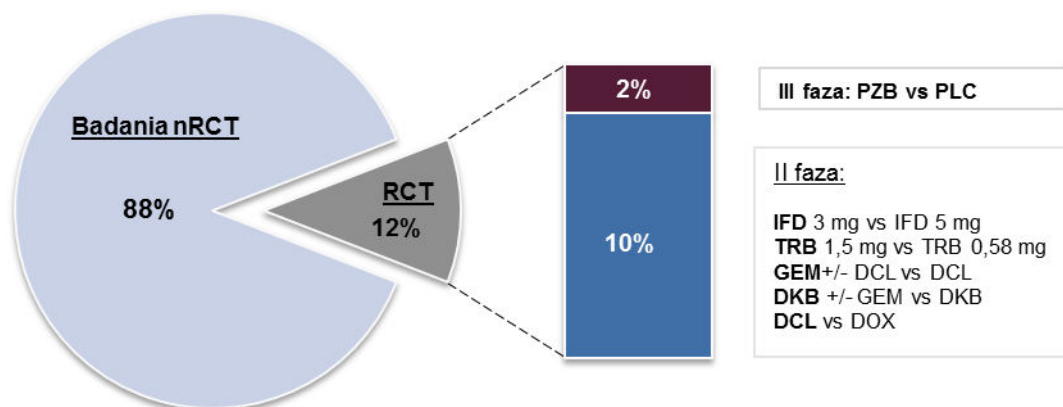
- a – mediana oraz (zakres lub SD) lub [95%CI]
b – dotyczy wyłącznie podgrupy wcześniej leczonej
c – w momencie pierwszej oceny
d – przez ≥ 6 mies.
e – zmodyfikowane kryteria

7.2.8. Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej

7.2.8.1. Dostępność dowodów naukowych

1. W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano **51 prób klinicznych** oceniających wybrane interwencje.
2. Dowody na skuteczność poszczególnych interwencji w terapii chorych z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia farmakologicznego pochodzące z poprawnie zaprojektowanych badań RCT są ograniczone (Rysunek 9). Przeważającą większość spośród odnalezionych badań stanowiły niskiej, pod względem metodologicznym, jakości próby nierandomizowane bez grupy kontrolnej (IVB wg klasyfikacji AOTM), które nie pozwalają na wnioskowanie o skuteczności interwencji.

Rysunek 9.
Ilustracja jakości dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wybranych terapii w leczeniu zaawansowanego MTM w drugiej i kolejnych liniach leczenia



3. Spośród analizowanych interwencji tylko **pazopanib oceniany był w ramach poprawnie zaprojektowanego badania randomizowanego III fazy** (PALETTE), przeprowadzonego na dużej liczbie próbie, w którym grupę kontrolną stanowiło placebo dodane do standardowej terapii (BSC).
4. Jedynym lekiem, oprócz pazopanibu, posiadającym zarejestrowane wskazanie do stosowania w zaawansowanym MTM po niepowodzeniu terapii I linii jest trabectedyna. Wyniki dotyczące skuteczności tej terapii pochodzą z badania randomizowanego II fazy, przeprowadzonego na dużej liczbie próbie, aczkolwiek grupę kontrolną w tym badaniu stanowiła suboptymalna dawka trabectedyny.

5. Dla paklitakselu oraz winorelbiny nie odnaleziono dowodów pochodzących z badań RCT w terapii drugiej i kolejnych linii leczenia MTM, a przypadku pozostałych interwencji zidentyfikowano **4 randomizowane badania kliniczne II fazy**, oceniające efektywność kliniczną poszczególnych schematów na małych liczebnie próbach. Prace te ukierunkowane były na ocenę porównawczą różnych schematów dawkowania danej interwencji (van Oosterom 2002), schematów dwulekowych względem terapii jednolekowej (Maki 2007, Garcia-del Muro 2011) lub poszczególnych leków pomiędzy sobą (Verweij 2000).
5. Spośród wszystkich włączonych do analizy prac, badanie **PALETTE zostało przeprowadzone na największej liczebnie próbie pacjentów** (N = 369). W grupie pozostałych interwencji dane raportowane na dużej grupie pacjentów dostępne były jedynie w przypadku TRB (N = 270). Pozostałe prace cechowały się niewielkimi próbami (od 32 do 122 osób; Rysunek 10).
6. W badaniach uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem różnych typów histologicznych MTM. Protokoły dopuszczały kwalifikowanie pacjentów z najczęściej występującymi typami mięsaków (Rysunek 10), wykluczały natomiast udział pacjentów z mięsakiem pochodzenia chrzęstnokostnego oraz pacjentów z GIST. Jedynie w badaniu dla TRB (Demetri 2009) kryteria kwalifikacji zawężono do dwóch typów histologicznych: mięsaka gładkomórkowego oraz tłuszczakomięsaka.
7. Skuteczność poszczególnych interwencji analizowano w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (wg kryteriów RECIST oraz WHO), wpływu na progresję choroby (PFS, PFR oraz TTP), a także przeżycia całkowitego.

Rysunek 10.
Wykaz typów histologicznych kwalifikowanych do badań*.

	LMS	SVS	VST	FHS	FBS	LIPO	RMS	Wielkość próby
PZB	●	●	●	●	●	●	●**	369
IFD	●	●	●	●	●	●	●	76
GEM+/-DCL	●	●	●	●	●	●	●	122
DRB+/-GEM	●	●	●	●	●	●	●	109
DCL	●	●	●	●	●	●	●	32
TRB	●	●	●	●	●	●	●	270

* - na podstawie badań RCT

** - dotyczy mięśniakomięsaka pleomorficznego i pęcherzykowego

7.2.8.2. Wyniki analizy skuteczności

Pomimo dużej liczby odnalezionych prac większość z nich to badania nierandomizowane, o niskiej jakości, których wyniki cechują się znaczną niejednorodnością, dając w wielu przypadkach skrajne rezultaty wykazujące od znacznej do niemalże zerowej aktywności poszczególnych cząsteczek w

terapii MTM. Z tego względu wnioskowanie o efektywności ocenianych leków w terapii MTM oparto na wynikach badań RCT stanowiących w tym przypadku najbardziej wiarygodne źródło informacji.

1. Pazopanib jest jedynym lekiem, którego skuteczność kliniczna w leczeniu zaawansowanego MTM została potwierdzona w poprawnie zaprojektowanym badaniu III fazy. Stosowanie pazopanibu po wcześniejszej nieskuteczności antracyklin i/lub ifosfamidu przyczynia się do zwiększenia odsetka pacjentów ze stabilizacją choroby oraz wydłuża przeżycie wolne od progresji.
2. Odnaleziono tylko jedno badanie RCT dotyczące stosowania ifosfamidu po niepowodzeniu antracyklin, w którym porównywano między sobą dwie różne dawki tego preparatu. W grupie stosującej IFD w dawce 3 x 3 mg odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby był wyższy niż w grupie leczonej dawką 1 x 5 mg, przy czym z uwagi na małą liczebność próby (badanie II fazy) uzyskane wyniki nie są wystarczające do potwierdzenia skuteczności ifosfamidu (Rozdz. 7.2.2).
3. Schemat GEM ± DOC oceniano w jednym badaniu z randomizacją względem monoterapii GEM w populacji obejmującej zarówno chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z powodu zaawansowanego MTM, jak również chorych nieleczonych. Z uwagi na małą liczebność próby (badanie II fazy), zastrzeżenia odnośnie metody randomizacji oraz heterogeniczność populacji uzyskane wyniki obarczone są znaczną niepewnością, a zatem nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie odnośnie skuteczności interwencji w zaawansowanym MTM po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej jednej linii chemioterapii (Rozdz. 7.2.3).
4. Schemat GEM ± DKB oceniano tylko w jednym badaniu z randomizacją względem monoterapii DKB w zaawansowanym MTM po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść schematu złożonego odnośnie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Tym niemniej z uwagi na małą liczebność próby oraz fakt, że porównanie przeprowadzono względem DKB, czyli terapii niewykazującej aktywności w MTM, uzyskane wyniki nie są wystarczające do jednoznacznego potwierdzenia skuteczności klinicznej schematu GEM ± DKB w zaawansowanym MTM (Rozdz. 7.2.4).
5. Skuteczność TRB oceniano w ramach jednego randomizowanego badania klinicznego II fazy, w którym grupę kontrolną stanowiła suboptymalna dawka tego samego chemioterapeutyku, mającego imitować terapię standardową (BSC). Wykazano, że stosowanie wyższej dawki TRB przyczynia się do wydłużenia czasu wolnego od progresji. Pomimo pewnych zastrzeżeń odnośnie konstrukcji badań (brak porównania z BSC), TRB została warunkowo zarejestrowana do stosowania w zaawansowanym MTM na terenie Unii Europejskiej. EMA rozpatrzyła pozytywnie wniosek o dopuszczenie TRB do obrotu biorąc pod uwagę, że choroba ma charakter rzadki i jednocześnie na rynku dostęp do aktywnych alternatyw terapeutycznych jest ograniczony. Aktualnie w toku (na etapie rekrutacji pacjentów) znajduje się badanie RCT III fazy (NCT01343277) dla porównania TRB z DKB w leczeniu II linii zaawansowanego MTM o rozpoznaniu mięsaka gładkokomórkowego oraz tłuszczakomięsaka (Rozdz. 13.2).
6. Nie odnaleziono badań RCT potwierdzających skuteczność taksoidów w zaawansowanym MTM. W jednym badaniu z randomizacją stwierdzono, że docetaksel nie wykazuje aktywności terapeutycznej w zaawansowanym MTM. Z kolei dla paklitakselu nie odnaleziono żadnego badania RCT.

7. Nie zidentyfikowano badań RCT ukierunkowanych na ocenę skuteczności winorelbiny w leczeniu drugiej i kolejnych linii zaawansowanego MTM.

8. SPOSÓBY FINANSOWANIA TERAPII W LECZENIU MIĘSAKÓW TKANEK MIĘKKICH

8.1. Aktualny status refundacyjny

Aktualny status refundacyjny ocenianych interwencji ustalono na podstawie wykazu świadczeń gwarantowanych ujętych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dn. 28 czerwca 2012 roku. [134]

Zgodnie z zapisem obwieszczenia terapia w MTM jest obecnie finansowana w ramach dwóch ścieżek refundacyjnych. Pierwsza z nich zakłada nieodpłatny dostęp do leczenia w ramach obowiązującego Programu Lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich”. Pacjenci, którzy spełniają określone kryteria włączenia kwalifikowani są do terapii trabektedyną. Program Lekowy (PL) zapewnia nieodpłatny dostęp do trabektedyny tylko w leczeniu zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym MTM o typie histologicznym tłuszczakomięsaka lub mięsaka gładkokomórkowego, u których wystąpiła progresja pomimo przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu, przy nie więcej niż 3 liniach wcześniejszej chemioterapii.

Pozostałe leki tj. ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina i docetaksel, paklitaksel i winorelbina nie posiadają wskazań rejestracyjnych w terapii MTM, jednakże w obwieszczeniu MZ znajdują się na liście leków refundowanych również w leczeniu mięsaków tkanek miękkich jako wskazania poza rejestracyjne „off label” (kod ICD-49⁹). [134]

8.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych leków stosowanych jako \geq II linia leczenia zaawansowanego MTM u dorosłych pacjentów. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTM) oraz zagranicą tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

Spośród ocenianych interwencji jedynie trabektedyna oraz pazopanib posiadają rejestracje w terapii zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich. Stosowanie pozostałych opcji terapeutycznych w tej jednostce chorobowej wynika z wieloletniej praktyki klinicznej i tym samym silnie ugruntowanej pozycji tych leków na rynku. Biorąc pod uwagę ograniczoną ilość alternatyw terapeutycznych dostępnych w terapii MTM wydają się oczywiste, że w większości krajów leki te wydawane są pacjentom z MTM w

⁹Dla docetakselu wskazania „off label” dotyczą C49.1, C49.2 oraz C49.5

ramach świadczeń gwarantowanych. W takich sytuacjach agencje HTA niezwykle rzadko dodatkowo opiniują zasadność takiego finansowanie leków ze środków publicznych.

W związku z powyższym analizę rekomendacji finansowych przeprowadzono w odniesieniu do nowych terapii, które posiadają ważne dopuszczenie do leczenia w zaawansowanym MTM. Podsumowanie informacji odnalezionych w wyniku przeszukania stron agencji HTA przedstawia Tabela 31.

Tabela 31.
Rekomendacje dotyczące finansowania leków zarejestrowanych w terapii MTM

Lek	Agencja HTA	Rekomendacja
PAZOPANIB (Votrient®)	AOTM	Brak rekomendacji
	PBAC	Brak ostatecznego stanowiska. Pierwsza aplikacja o refundację oceniana negatywnie z uwagi na brak efektywności kosztowej. Producent oraz PBAC podejmują dalszą współpracę w zakresie negocjacji refundacyjnych. [135]
	CADTH	Brak rekomendacji
	HAS	Brak rekomendacji
	NICE	Brak rekomendacji
	NHS Scotland	Negatywna. Niezadawalający stosunek kosztów leczenia do potencjalnych korzyści zdrowotnych. [136]
TRABEKTEDYNA (Yondelis®)	AOTM	Pozytywna. Rekomendowane finansowanie w ramach PL w terapii tłuszczakomięsaka i mięsaka gładkokomórkowego. [137]
	PBAC	Brak rekomendacji
	CADTH	Brak rekomendacji
	HAS	Pozytywna. Rekomendowane finansowanie w ramach lecznictwa szpitalnego zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.
	NICE	Pozytywna. Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych przez pierwszych 5 cykli terapii. [33]
	NHS Scotland	Negatywna. Niezadawalający stosunek kosztów leczenia do potencjalnych korzyści zdrowotnych. [138]

8.3. Propozycja finansowania pazopanibu ze środków publicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. KOSZTY LECZENIA MIĘSAKÓW TKANEK MIĘKKICH

9.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków ustalono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego. W przypadku braku wskazań rejestracyjnych w MTM, schematy leczenia ustalono na podstawie danych z badań klinicznych (Tabela 32). Z uwagi na wysoce zindywidualizowany charakter leczenia MTM przyjęte schematy podania leków mogą się nieco różnić w konkretnych sytuacjach. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych, nie analizując kosztów podania leków związanych koniecznością hospitalizacji. Powyższe ograniczenia i związane z nimi brak wystarczającej precyzji w wyznaczeniu kosztów terapii sprawia, że podane w niniejszym rozdziale wartości mają charakter orientacyjny, dlatego nie nadają się do wykorzystywania w analizach ekonomicznych i nie mogą stanowić podstawy do wnioskowania o względnej opłacalności poszczególnych interwencji. Wystarczające są natomiast do określenia orientacyjnych różnic pomiędzy interwencjami, co jest potrzebne na etapie definiowania problemu decyzyjnego (w tym określenia komparatorów dla pazopanibu w ramach analiz HTA).

Przy wyznaczaniu kosztów terapii przyjęto 3-tygodniowy horyzont czasowy, biorąc pod uwagę, że większość schematów terapeutycznych stosuje się w ramach cykli trwających 21 dni. Do przeliczeń dawek podanych w odniesieniu do powierzchni ciała przyjęto standardową wartość wynoszącą $1,79 \text{ m}^2$. [140]

Tabela 32.
Zestawienie wykorzystanych do obliczeń dawek i schematów podawania leków

Lek	Schemat podawania	Dawka	Źródło
PZB	Doustnie	800 mg/dobę	ChPL [36]
IFD	Infuzja dożylna	Standardowa: do 10 g/m ² w dawkach podzielonych w 1-4 dn. 3 tyg. cyklu Wysoka: do 18 g/m ² , w dawkach podzielonych w 1-4 dn. 3 tyg. cyklu	Badanie kliniczne [40]
DKB	Infuzja dożylna	1200 mg/m ² 1 dzień raz na 3 tyg.	Badanie kliniczne [141]
GEM	120-min. infuzja dożylna	1200 mg/m ² , 1. i 8. dzień 3 tyg. cyklu,	Badanie kliniczne [53]
GEM +DKB	Infuzja dożylna	GEM: 1800 mg/m ² , DKB: 500 mg/m ² raz na 2 tyg.	Badanie kliniczne [54]
GEM + DCL	90-min. infuzja dożylna	GEM: 900 mg/m ² , 1. i 8. dzień 3 tyg. cyklu DCL: 100 mg/m ² , 8. dzień 3 tyg. cyklu	Badanie kliniczne [53]
TRB	24-godz.infuzja dożylna	1,5 mg/m ² , 1.dzień 3 tyg. cyklu	ChPL [56]
TXT: DCL	1-godz. Infuzja dożylna	100mg/m ² ; 1 dzień 3 tyg. cyklu	Badanie kliniczne[78]
TXT: PKL	Infuzja dożylna	80 mg/m ² , dzień 1 ,8.oraz 15 w trakcie 4 tyg. cyklu	Badanie kliniczne [18]
WBA	Infuzja dożylna	15 – 30 mg/m ² / tydz. przez 2 lub 3 tyg.	Badanie kliniczne [142]

9.2. Koszty

Wartość kosztowa wszystkich potencjalnych komparatorów tj. trabectedyny, dakarbazyny, ifosfamid, gemcytabiny, docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny została ustalona na podstawie cen zamieszczonych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dn. 21 grudnia 2012 roku na liście leków refundowanych w ramach chemioterapii lub programów lekowych (w przypadku trabectedyny). [143] Do obliczeń kosztów terapii danym lekiem wykorzystano ceny największych dostępnych opakowań w największych dostępnych dawkach substancji czynnej. W sytuacji uwzględniania więcej niż jednego takiego preparatu handlowego na liście refundacyjnej, wyliczono średnią cenę terapii daną substancją czynną (Tabela 33).

Najdroższa z wszystkich ocenianych opcji jest terapia **trabectedyną**, stosowaną zgodnie ze wskazaniem po niepowodzeniu ≥ 1 linii leczenia chemioterapią, w tym antracyklinami lub ifosfamidem. Jeden cykl terapii tym lekiem szacowany jest na 24 129,24 zł za substancję czynną, [REDACTED]

Koszty związane ze stosowaniem pozostałych leków są niższe. Stosowanie **paklitakselu i dakarbazyny** w monoterapii generuje najmniejsze wydatki, które plasują się na poziomie odpowiednio: 237,71 zł i 352,99 zł. Cena cyklu terapii jest również niska w przypadku **gemcytabiny** (411,94 zł) i **winorelbiny** (355,93 zł – 711,86 zł w zależności od dawki). Gemcytabina w terapii skojarzonej z docetakselem to koszt rzędu 1 222,07 zł, a z dakarbazyną 684,06 zł za cykl. Kilkukrotnie wyższa jest cena **ifosfamidu**, gdyż w zależności od dawkowania wynosi od 2 064,59 zł do 3 716,25 zł. (Tabela 33).

Tabela 33.
Zestawienie kosztów terapii mięsaka tkanek miękkich

Lek	Dawka / cykl	Wielkość opakowania	Cena hurtowa brutto* [zł]	Wysokość limitu finansowania* [zł]	Cena za 1 mg leku [zł]	Cena za cykl [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TRB	1,5 mg/m ²	1 fio ka x 1mg	8 986,68	8 986,68	8 986,68	24 129,24
DKB	1200 mg/m ²	10 fiolek x 200 mg	328,67	328,67	0,16	352,99
IFD	10000 mg/m ²	1 fio ka x 2000 mg	230,68	230,68	0,12	2 064,59
	18000 mg/m ²					3 716,25
GEM^d	2400 mg/m ²	1 fio ka x 2000 mg	148,82 -572,40	148,82 – 206,10	0,10	411,94
GEM + DKB	GEM: 1800 mg/m ²	1 fio ka x 2000 mg	148,82 -572,40	148,82 – 206,10	0,10	684,06 ^e
	DKB: 500 mg/m ²	10 fiolek x 200 mg	328,67	328,67	0,16	
GEM + DCL	GEM: 1800 mg/m ² DCL: 100 mg/m ²	1 fio ka x 2000 mg 1 fiołka x 160 mg	148,82 -572,40 515,16-1 117,21	148,82 – 206,10 515,16 – 1 117,21	0,10 5,10	1 222,07
PKL	240 mg/m ²	1 fiołka x 600 mg	331,99	331,99	0,55	237,71 zł
TXT: DCL	100mg/m ²	1 fiołka x 160mg	515,16 -1 117,21	515,16 -1 117,21	5,10	913,11 zł
WBA	45 mg/m ²	10 ampułek x 50 mg	1 121,90 - 3 926,42	1 121,90 – 3 926,42	4,42	355,93
	90 mg/m ²					711,86 ^f

*- zakres cen dla opakowania w najwyższej dawce substancji aktywnej

d) w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dn. 28 czerwca 2012 w przypadku preparatu Symtabin błędnie określono wielkość opakowania; jest 5 fiolek a 200 mg, powinno być 1 fiołka a 1000 mg;

e) częstość cykli dla tego schematu wynosi 2 tyg., uwzględniając 3 tygodniowy horyzont czasowy, przedstawiono cenę za 1,5 cyklu;

f) czas trwania cyklu może wynosić 2 lub 3 tyg.; przedstawiono cenę za cykl 3 tyg.

10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dla raportów HTA selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [73, 144]

Wskazanie rejestracyjne pazopanibu w terapii MTM obejmuje **leczenie dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM) (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię** w leczeniu choroby rozsiaanej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

W populacji z zaawansowanym MTM złotym standardem uznanym przez wszystkie wytyczne jest stosowanie antracyklin, opcjonalnie w skojarzeniu z ifosfamidem, w pierwszej linii leczenia. Dowody na postępowanie w kolejnych liniach leczenia są ograniczone zarówno w kategoriach ilościowych, jak również jakościowych, dlatego żadne wytyczne nie formułują precyzyjnego algorytmu postępowania po niepowodzeniu antracyklin. Wiadomo jedynie, że niepowodzenie antracyklin stosowanych w monoterapii w I linii nie stanowi podstawy do włączenia w kolejnych liniach terapii wielolekowych z wykorzystaniem antracyklin, ponieważ wytyczne jednomyślnie wskazują, że nie wykazano w tym przypadku przewagi terapii skojarzonej nad schematem jednolekowym. Wobec powyższego oraz biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne dla pazopanibu, **antracykliny** stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami nie **były rozważane w charakterze potencjalnego komparatora**. W grupie cząsteczek wskazanych jako aktywne w terapii MTM po niepowodzeniu pierwszej linii wytyczne wymieniają: **ifosfamid** (o ile nie był stosowany wcześniej w skojarzeniu z antracyklinami), **gemcytabinę** w monoterapii lub w skojarzeniu z docetakselem, **dakarbazynę** (opcjonalnie w połączeniu z gemcytabiną), **taksoidy**, **trabektedynę** oraz **winorelbinę**.

W ramach wstępnej analizy klinicznej na drodze systematycznego przeszukania literatury poszukiwano dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności opcji terapeutycznych rekomendowanych przez wytyczne, a także pozwalających wstępnie oszacować możliwość porównania efektywności tych cząsteczek z pazopanibem. Wyniki wyszukiwania wskazały, że nie istnieją wiarygodne dowody naukowe (badania RCT) pozwalające potwierdzić skuteczność **paklitakselu** oraz **winorelbiny** w analizowanej populacji. Z tego względu w pierwszej kolejności **z grona komparatorów dla pazopanibu odrzucono te właśnie interwencje**. Dla pozostałych cząsteczek odnaleziono po jednym badaniu RCT. Wyniki zidentyfikowanych prac wskazały, że **docetaksel** oraz **dakarbazyne** stosowane w monoterapii należą do leków **nieaktywnych** w terapii

zaawansowanego MTM po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i również **ich nie należy rozpatrywać w charakterze technologii alternatywnych** dla wnioskowanej interwencji.

Aktywność pozostałych cząsteczek (ifosfamid w dawkach standardowych, gemcytabina z/bez docetakselu, dakarbazyna z gemcytabiną oraz trabektedyna) w terapii MTM oceniana była w badaniach z randomizacją, dlatego zasadność wyboru tych leków w roli komparatorów poddano bardziej szczegółowej analizie (Tabela 34). Spośród powyższych leków jedynie trabektedyna posiada ważne wskazanie rejestracyjne w MTM, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Rekomendacje zawarte w wytycznych praktyki klinicznej, dotyczące stosowania pozostałych leków, oparte są o wieloletnie doświadczenie w obliczu braku innych alternatywnych opcji.

[REDAKTOWANE] W jedynym dostępnym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy wykazano wprawdzie aktywność tego schematu, aczkolwiek z uwagi na małą liczebność próby uzyskane wyniki obarczone są dużą niepewnością, i nie są wystarczające do potwierdzenia skuteczności klinicznej. Z powyższych względów uznano, że schemat **dakarbazyna z gemcytabiną nie stanowi komparatora** dla pazopanibu w analizach HTA.






Skuteczność gemcytabiny w połączeniu z docetakselem oceniano wyłącznie na etapie fazy II badań klinicznych, gdzie protokół dopuszczał kwalifikowanie pacjentów wcześniej nieleczonych. W efekcie część pacjentów otrzymywała oceniane interwencje w I linii leczenia, a zatem jest to populacja niezgodna (szersza) z wnioskowaną. Ponadto badanie to cechowało się małą liczebnością próby, a grupę kontrolną stanowiła monoterapia gemcytabiną. Wobec powyższego **schemat gemcytabina z/bez docetakselu** nie stanowi komparatora dla pazopanibu.

Ifosfamid nie posiada ważnego wskazania w terapii MTM, jego stosowanie w zaawansowanej chorobie opiera się na wieloletniej już praktyce klinicznej. Niemniej jednak skuteczność IFD w terapii II linii zaawansowanego MTM oceniano wyłącznie na etapie II fazy badań klinicznych, na zbyt małej liczebnie próbie, aby jego wyniki uznać za wiarygodne w kontekście skuteczności terapii. Z powyższych względów uznano **niezasadne umieszczenie ifosfamidu w grupie komparatorów dla PZB**.

Podobnie jak w przypadku pozostałych komparatorów również dowody na skuteczność trabektedyny pochodzą z badania RCT w fazie II. Niemniej jednak z uwagi na stosunkowo dużą próbę badaną, lek ten został dopuszczony do obrotu w terapii MTM. Aktualnie jest on jedyną finansowaną ze środków publicznych w Polsce opcją dostępną w leczeniu zaawansowanego MTM na zasadach określonych w zapisie Programu Lekowego. Z tego względu uznano, że **trabektedyna stanowi komparator dla pazopanibu w ramach analiz HTA**.

Wskazania rejestracyjne dla trabektedyny dotyczą wyłącznie dwóch typów histologicznych: mięsaka gładkomórkowego raz tłuszczakomięsaka. Podgrupę wspólną ze wskazaniem dla pazopanibu stanowi jedynie MTM gładkomórkowy. Z tego względu pazopanib stanowi technologię alternatywną dla trabektedyny wyłącznie w tej grupie chorych. Ponieważ jednak zakres wskazań dla pazopanibu jest szerszy, dla pozostałych typów histologicznych nie istnieje aktualnie terapia o udowodnionej skuteczności, która w praktyce mogłaby zostać zastąpiona przez pazopanib. Z tego względu uznano, że dla pozostałych typów histologicznych **komparatorem dla pazopanibu będzie najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)**. W badaniu rejestracyjnym BSC stanowiło placebo dodane do terapii podstawowej stosowanej zgodnie z przyjętymi standardami w celu łagodzenia przebiegu choroby (min. antybiotyki, antyemetyk analgetyki), uzupełniane przez inne leczenie (chemioterapię, radioterapię) w momencie wystąpienia progresji choroby.

Tabela 34.
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla pazopanibu w terapii zaawansowanego MTM

Analizowany obszar	IFD*	GEM +/-DCL	DKB + GEM	TRB	PZB
Status rejestracyjny i refundacyjny					
Rejestracja w MTM (II linia)	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
Refundacja w MTM	<i>off-label</i>	<i>off-label</i>	<i>off-label</i>	PL	x
Praktyka kliniczna w Polsce					
					x
Wskazany przez ekspertów jako opcja skuteczna w II linii ^b	BD	NIE	NIE	TAK	x
Dowody na skuteczność kliniczną					
Typ badania ^a	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Faza badania	II faza	II faza	II faza	II faza	III faza
Grupa kontrolna	IFD*	GEM	DKB	TRB (BSC)	PLC (BSC)
Wielkość próby	72	122	102	270	369
Zgodność populacji: wcześniejsze leczenie w terapii zaawansowanego MTM					
Linia leczenia	1	0-3	≥1	≥1	≥1
Wcześniejsze terapie	ANT	100%	bd	100%	100%
	IFD	0%	bd	100%	99,3%
Komparator w analizach HTA	NIE	NIE	NIE	TAK	x

* - dawki standardowe (3 x 3 mg vs 1 x 5 mg)

a – dotyczy najlepszych dostępnych dowodów naukowych

b – na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTM (dla preparatu Yondelis w terapii zaawansowanego MTM) nie można wnioskować w tej kwestii gdyż eksperci zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla trabektedyny, odnosili się do opcji terapeutycznych stosowanych po nieskuteczności antracyklin i/lub ifosfamid

11. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

11.1. Populacja

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z wybranymi typami histologicznymi zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, w tym MTM typu:

- **fibroblastycznego:**
włókniakomięsak dorosłych, śluzakowłókniakomięsak, stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak, guz włóknisty,
- **fibrohistocytnego:**
pleomorficzny mięsak histiocytarny włóknisty; wielkokomórkowy i zapalny
- **mięśniakomięsaka gładkokomórkowego,**
- **złośliwego guza kłębka,**
- **mięśniakomięsak prążkowanokomórkowego**
pleomorficzne i pęcherzykowe mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe,
- **guza naczyniowego:**
nabłonkowaty śródbłoniak krwionośny, mięsaki naczyń krwionośnych,
- **guza o niepewnej histogenezie**
mięsaki maziówkowe, mięsaki epiteloidalne, mięsaki pęcherzykowate, mięsaki jasnokomórkowe, desmoplastyczne guzy drobnookrągłokomórkowe, pozanerkowe guzy rabdoidalne, nowotwory mezenchymalne, PEComa, mięsaki błony wewnętrznej.

Zgodnie z opinią ekspertów (analiza weryfikacyjna dla preparatu Yondelis) liczba pacjentów z tłuszczakomięsakiem i mięsakiem gładkokomórkowym kwalifikująca się potencjalnie do programu lekowego dla MTM po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii antracyklinami i/lub ifosfamidem wynosi ok 100 pacjentów. Przyjmując częstość występowania obu tych podtypów MTM obliczoną na podstawie danych z badań klinicznymi (odpowiednio ok. 15,5% i 30,4% wszystkich typów MTM) [145–150] dokonano wstępnej kalkulacji próby docelowej, która wskazała, że szacunkowa liczba pacjentów spełniających kryteria PL wynosić będzie ok 184. Założenie przyjęte na potrzeby wstępnych obliczeń w ramach APD będą poddane dalszej weryfikacji i doprecyzowaniu na etapie analizy wpływu na budżety, która pozwoli dokładniej wyznaczenie wielkości próby docelowej .

11.2. Interwencja

Ocenianą w ramach analiz HTA interwencję stanowi pazopanib (PZB) podawany doustnie w dawce niepodzielonej 800 mg/dobę.

11.3. Komparatory

Wybór komparatorów poprzedzony został szczegółową analizą danych, wskazanych przez wytyczne AOTM, jako kluczowe przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii opcjonalnych z jakimi należy porównać wnioskowaną interwencję. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w Rozdz. 10 komparatorami dla pazopanibu w terapii zaawansowanego MTM będą:

- **terapia standardowa (BSC)**, odpowiadająca grupie placebo w badaniu PALETTE we wszystkich analizowanych typach histologicznych,
- **trabectedyna (TRB)** w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (1,5 mg/m² q3wks24h) w terapii mięsaka gładkomórkowego.

11.4. Punkty końcowe

W najbardziej zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, której towarzyszą przerzuty lokalne i/lub odległe, głównym celem terapeutycznym jest uniknięcie lub możliwie najdłuższe oddalenie w czasie progresji choroby lub zgonu pacjenta. Z tego względu za podstawową miarę skuteczności leku w terapii MTM, uznaje się przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Zgodnie z kryteriami EORTC leki, które nie prowadzą do uzyskania PFS w 12 tyg. terapii przez co najmniej 40% pacjentów, są uznawane za cząsteczki nieaktywne w danej chorobie czy subpopulacji w ramach tej jednostki chorobowej. Jest to zatem podstawowy klinicznie istotny punkt końcowy, jaki należy uwzględnić w analizie przy wnioskowaniu o skuteczności leku. W części badań oceniany jest czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), którego definicja jest stosunkowo zbieżna z definicją PFS (Rozdz. 13.5.3), co oznacza że również ten parametr będzie miał kluczowe znaczenie przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej terapii.

Drugorzędowo ocenia się także przeżycie całkowite (OS) oraz odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie – w tym częściową i/lub całkowitą. Punkty te również należy uwzględnić w analizie, jednakże przy wnioskowaniu będą one miały charakter drugorzędny. Przy interpretacji wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w pierwszej kolejności uwzględnić należy kontekst czasu, w jakim obserwowano korzystne efekty terapeutyczne, ponieważ stanowi to bardziej miarodajną informację o skuteczności danego leku, aniżeli wyniki odnoszące się wyłącznie do odsetka pacjentów, u których w dowolnym momencie trwania terapii raportowano uzyskiwanie odpowiedzi. Z tego też względu, takie parametry jak PFS, czy TTP są bardziej miarodajne i lepiej odzwierciedlają korzyść kliniczną.

Drugorzędny charakter OS wynika z faktu, że o przeżyciu pacjenta leczonego w zaawansowanym stadium choroby decyduje nie tylko skuteczność danej terapii, ale również linia, w której pacjent otrzymuje leczenie. Zgodnie z protokołami większości badań klinicznych w przypadku wystąpienia progresji włączane mogą być kolejne linie leczenia, a co za tym idzie długość całkowitego przeżycia obserwowana w badaniu RCT jest wypadkową skuteczności kilku różnych rodzajów terapii.

W przypadku leków przeciwnowotworowych z uwagi na silny charakter działania cytotoksycznego szczególnie istotne jest oszacowanie stosunku uzyskiwanych korzyści zdrowotnych do bezpieczeństwa terapii. Analiza powinna uwzględniać zarówno ocenę częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, jak również ich charakter i stopień ciężkości, przy czym pod uwagę przy interpretacji wyników będzie brana również jakość życia pacjentów, gdyż wykazano, że koreluje ona w sposób bezpośredni z ogólnym odbiorem kondycji zdrowotnej przez pacjenta oraz lekarza prowadzącego. [151]

Podsumowując, w ramach analiz HTA oceniane będą następujące punkty końcowe:

- progresja wolna od choroby (PFS),
- czas do progresji choroby (TTP),
- przeżycie całkowite (OS),
- odpowiedź na leczenie, częściowa i/lub całkowita (RR, PR, CR),
- zdarzenia niepożądane, w tym łagodne, umiarkowane bądź poważne,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- utrata z badania,
- zgony.

12. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

12.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznej.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa pazopanibu względem BSC (odpowiadającym placebo) oraz względem trabectedyny. Analiza kliniczna przeprowadzona zostanie w oparciu o najlepsze dostępne źródła danych, stanowiące w przypadku ocenianych interwencji badania randomizowane (RCT). Uzupełniająco wnioskowanie o efektywności klinicznej poszczególnych terapii zostanie uzupełnione o dane pochodzące z prospektywnych, jednoramiennych badań nierandomizowanych.

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wykazały, że dla PZB oraz TRB przeprowadzono po jednym badaniu RCT w terapii MTM po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, w żadnym nie porównywano tych interwencji ze sobą. W takiej sytuacji porównanie PZB z TRB powinno odbyć się na drodze porównania pośredniego, preferencyjnie z dostosowaniem (metodą Büchera). Warunkiem przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem jest jednak brak heterogeniczności pomiędzy włączonymi do analizy badaniami oraz obecność wspólnej grupy referencyjnej. Wstępna analiza kliniczna wykazała natomiast, że badania dla PZB oraz TRB nie posiadają wspólnej grupy referencyjnej. Co prawda w obu przypadkach ramiona kontrolne miały odpowiadać terapii BSC, niemniej jednak w przypadku PZB w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo, natomiast w przypadku TRB ramie kontrolne stanowiła TRB stosowana w niskiej dawce. Ponadto z uwagi na specyfikę choroby związanej ze znacznym zróżnicowaniem histopatologicznym diagnozowanych przypadków MTM populacje łączne poszczególnych badań nie są jednorodne. Wstępna analiza kliniczna wskazała, że jedynym punktem wspólnym w zakresie populacji obu badań jest obecność pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym. Z danych zebranych na potrzeby APD wynika jednak, że w badaniu dla TRB nie przeprowadzono analizy w podgrupach umożliwiających porównanie obu leków w wybranych subpopulacjach. Z powyższych względów porównanie pośrednie pomiędzy lekami przeprowadzone zostanie na drodze tabelarycznego zestawienia wyników uzyskanych w grupach badanych.

W analizie klinicznej przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych publikowanych na stronach EMA oraz FDA, a także danych pochodzących

z badań ukierunkowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa ocenianych interwencji (m.in. fazy II badań klinicznych).

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

12.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie porównanie kosztów i efektów zdrowotnych pazopanibu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z MTM. Analiza opłacalności wykonana zostanie w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. W ramach analizy ekonomicznej dokonane zostanie porównanie z BSC (*best supportive care*) oraz trabektedyną. Analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika w 5-letnim horyzoncie czasowym odpowiadającym w przybliżeniu oszacowanemu na podstawie badań klinicznych (o krótszym okresie obserwacji) maksymalnemu czasowi przeżycia w badanej populacji.

Analiza wykonana zostanie w formie analizy kosztów-użyteczności. W porównaniu z BSC oszacowane zostaną inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (użyteczności) ICER w zależności od wyznaczonych kosztów oraz oszacowanych efektów zdrowotnych w postaci współczynników QALY oraz LYG, jak również prawdopodobieństwo opłacalności terapii pazopanibem. Z powodu braku możliwości wykonania porównania pośredniego z trabektedyną na etapie analizy klinicznej, wyznaczone zostaną współczynniki kosztów efektywności (użyteczności) dla obydwu porównywanych opcji terapeutycznych, a także dodatkowo wykonana zostanie analiza minimalizacji kosztów.

Dane kosztowe wykorzystane w analizie wyznaczone zostaną na podstawie obowiązujących aktów prawnych dotyczących wyceny świadczeń leków (rozporządzenia i obwieszczenia MZ oraz zarządzenia prezesa NFZ). Ze względu na wąską populację docelową oraz wysokie koszty leczenia zakładanym w analizie sposobem finansowania pazopanibu będzie program lekowy. Użyteczności związane z poszczególnymi stanami klinicznymi wyznaczone zostaną na podstawie przeglądu systematycznego. Koszty i efekty zdrowotne zostaną poddane dyskontowaniu zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA oraz wytycznymi AOTM. [73, 144]

12.3. Analiza wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z finansowaniem pazopanibu w ramach programu lekowego.

Analiza przeprowadzona zostanie w horyzoncie czasowym wystarczającym do ustalenia równowagi na rynku. Ze względu na wąską populację docelową pazopanibu oraz niewielką ilość dostępnych opcji terapeutycznych zasadnym wydaje się przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego. W ramach analizy uwzględnione zostaną koszty leków oraz ich podania, jak również koszty monitorowania pacjentów. Dodatkowo uwzględnione mogą zostać koszty działań niepożądanych i opieki paliatywnej.

Oszacowanie kosztów leczenia dokonane zostanie przy wykorzystaniu populacji docelowej wyznaczonej na podstawie danych epidemiologicznych. Dodatkowo wykorzystane może zostać badanie ankietowe dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce

13. ANEKS

13.1. Wyniki wyszukiwania w bazach i pozostałych źródłach informacji medycznej

Tabela 35.
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline / Biomed Central (przez PubMed)

■	████████████████████	████
■	██████████	████
■	██████████	████
■	█	████
■	██████████	████
■	██████████	████
■	██████████	████
■	██████████████	████
■	██████████████	████
■	████████	████
■	██████████	████
■	██████████	████
■	██████████	████
■	██████████	████
■	██████████	████
■	████████	████
■	████████	████
■	██████	█
■	██████████████████████████	████
■	██████████	████
■	██████████	████
■	██████████	█
■	██	████
■	██	████
■	██	████
■	██████████	████
■	██████████████████	████
■	██████████	████
■	████████	████
■	████████	████
■	██████████	████

Strony producentów leku

W zależności od strony producenta leku stosowano słowa kluczowe (w języku polskim i/lub angielskim) odnoszące się do substancji czynnych lub nazw handlowych leków

Tabela 39.

Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką mięsaków tkanek miękkich

Towarzystwo	Słowa kluczowe	Wyniki
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Pazopanib, trabectedin, dacarbazine, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, ifosfamide	pazopanib: 13 trabectedin: 21 dacarbazine: 30 vinorelbin: 36 paclitaxel: 69 docetaxel: 51 gemcitabine: 10 ifosfamide: 143
Scandinavian Sarcoma Group (SSG)	Pazopanib, trabectedin, dacarbazine, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, ifosfamide	pazopanib: 0 trabectedin: 0 dacarbazine: 2 vinorelbin: 0 paclitaxel: 0 docetaxel: 0 gemcitabine: 1 ifosfamide: 23
National Cancer Research Institute Sarcoma Clinical Studies Group (NCRI Sarcoma CSG)	Pazopanib, trabectedin, dacarbazine, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, ifosfamide	pazopanib: 1 trabectedin: 1 dacarbazine: 2 vinorelbin: 0 paclitaxel: 0 docetaxel: 5 gemcitabine: 3 ifosfamide: 2
Data przeszukania: 17 lipiec 2012		

13.2. Badania w toku

Tabela 40.
Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrials.gov

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Pazopanib					
Phase II Study Evaluating the Role of Pazopanib in Angiosarcoma (NCT01462630)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z zaawansowanym naczyniakomięsakiem, po niepowodzeniu ≥1 linii leczenia; ECOG ≤2, choroba mierzalna wg RECIST	30	PZB	Rozpoczęcie: X 2011 Zakończenie zbierania danych: X 2013 (Fox Chase Cancer Center)
A Phase IIa Open Multicenter, Trial, of Treatment With Pazopanib (Multi Tyrosine Kinase Inhibitor) in Dermatofibrosarcomas (DFSP), Unresectable Locally Advanced (Potentially Mutilating Surgery), Primary or Relapsing, Transformed or Not. (NCT01059656)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥20 lat) z miejscowo zaawansowanym lub nawracającym, nieresekcyjnym włókniakiem mięsakovym skóry; ECOG ≤1	26	PZB	Rozpoczęcie: VII 2010 Zakończenie zbierania danych: 2014 (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)
Efficacy of Gemcitabine With Pazopanib as Second Line Treatment in Patients With Metastatic or Relapsed Uterine or Soft Tissue Leiomyosarcomas (LMS03) (NCT01442662)	Typ: nRCT Etap: W toku (przed rekrutacją pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z przerzutowym lub nawracającym LMS, leczeni 1 linią chemioterapii, w tym antracyklinami; ECOG ≤2, choroba mierzalna wg RECIST	94	PZB + GEM	Rozpoczęcie: IX 2011 Zakończenie zbierania danych: IX 2017 (UNICANCER)
A Randomized, Double-Blind Phase II, Study of Gemcitabine Alone or in Combination With Pazopanib for Refractory Soft Tissue Sarcoma (NCT01532687)	Typ: RCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥15 lat) z przerzutowym lub nieresekcyjnym MTM, leczeni 1–3 liniami chemioterapii, wcześniejsze leczenie antracyklinami (również jako terapia adjuwantowa, jeśli brak przeciwwskazań do ich stosowania); ECOG ≤2, choroba mierzalna wg RECIST	80	GEM vs GEM + PZB	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie zbierania danych: III 2015 (OHSU Knight Cancer Institute)

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Ifosfamid					
<i>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.</i>					
Gemcytabina ± docetaksel					
A Study of the Safety and Efficacy of the Combination of Gemcitabine and Docetaxel in Metastatic Soft Tissue Sarcoma (NCT01574716)	Typ: RCT Etap: W toku (przed rekrutacją pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z przerzutowym lub nieresekcyjnym MTM, leczeni ≤2 liniami chemioterapii (wcześniejsza terapia ANT nie była wymagana); choroba mierzalna wg RECIST	200	GEM + DCL + MORAb-004 vs GEM + DCL + PLC	Rozpoczęcie: V 2012 Zakończenie zbierania danych: VIII 2012 (Morphotek)
Phase II Study of Weekly Docetaxel and Fixed-Dose Rate Gemcitabine in Patient With Previously Treated Advanced Soft Tissue and Bone Sarcoma Prospective, Open Label, Multi-Institutional NCT00807261	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z przerzutowym, nieresekcyjnym MTM i mięsakami kości, leczeni ≤2 liniami chemioterapii	30	DCL + GEM	Rozpoczęcie VIII 2008 Zakończenie zbierania danych: VIII 2010 (Asan Medical Center)
A Phase II Study Evaluating Efficacy of the Combination of Gemcitabine and Vinorelbine in Advanced Soft Tissue Sarcoma (NCT00134641)	Typ: nRCT Etap: Zakończone, nieopublikowane	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym, przerzutowym MTM; ECOG ≤2	40	GEM + WRB	Rozpoczęcie: II 2003 Zakończenie zbierania danych: VI 2007 (Dana-Farber Cancer Institute)
Dakarbazyna ± gemcytabina					
A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin With Dacarbazine in Subjects With Soft Tissue Sarcoma (NCT01327885)	Typ: RCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z zaawansowanym LIP lub LMS (nawrotowy, miejscowo-zaawansowany i/lub przerzutowy, nieresekcyjny) po niepowodzeniu wcześniejszej CHT atracyklinami z lub bez IFD; MTM w progresji wg RECIST	450	Er bulin vs DKB	Rozpoczęcie: III 2011 Zakończenie zbierania danych: III 2015 (Eisai Inc.)

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Taksoidy (paklitaksel i docetaksel w monoterapii)					
Phase II Study, Multicenter, Randomized, Stratified, Evaluating the Efficacy of Weekly Paclitaxel, in Association or Not With Bevacizumab in the Treatment of Metastatic or Locally Advanced Angiosarcomas Not Accessible to Surgery Treatment. (NCT01303497)	Typ: RCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym, naczyniakomięsakiem, leczeni ≤2 CHT; choroba mierzalna wg RECIST	70	PKL z lub bez bevacizumabu	Rozpoczęcie: IX 2010 Zakończenie zbierania danych: I 2018 (Centre Oscar Lambret)
Trabectedyna					
A Multicenter, Open-Label Single-Arm Study of Trabectedin for Subjects With Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Who Have Relapsed or Are Refractory to Standard of Care Treatment (NCT00707109)	Typ: nRCT Etap: Nieznany	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym MTM, w progresji lub nawracającym po wcześniejszym leczeniu lub brak tolerancji na standardową terapię	1200	TRB	Rozpoczęcie: VIII 2005 Zakończenie zbierania danych: XII 2009 (University of Medicine and Dentistry New Jersey)
Phase II Randomized Trial to Evaluate Two Strategies: Continuing Versus Intermittent (Drug-holiday) Trabectedin-regimen in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma Experiencing Response or Stable Disease After the Sixth Cycle (NCT01303094)	Typ: nRCT (I cz.); RCT (II cz.) Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym lub przerzutowym MTM, po wcześniejszym leczeniu; choroba mierzalna wg RECIST	50	TRB.	Rozpoczęcie: II 2011 Zakończenie: II 2017 (Centre Oscar Lambret)
Ecteinascidin 743 in Treating Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (NCT00017030)	Typ: nRCT Etap: Zakończone, nieopublikowane	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym MTM, leczeni wcześniej ≥1 linią chemoterapii	bd	TRB	Rozpoczęcie: II 2001 Zakończenie zbierania danych: I 2003 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
A Study to Provide Access to Trabectedin in Patients With Non L-type Soft Tissue Sarcoma Who Have Persistent or Recurrent Disease and Who Are Not Expected to Benefit From Currently Available Standard of Care Treatment (NCT00210665)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥15 lat) z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym MTM (z wyłączeniem typu <i>L-sarcoma</i>), postępującym lub nawracającym po wcześniejszym leczeniu	3000	TRB	Rozpoczęcie: II 2005 Zakończenie zbierania danych: XI 2012 (Janssen Research & Development, LLC)
A Randomized Controlled Study of Yondelis (Trabectedin) or Dacarbazine for the Treatment of Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma (NCT01343277)	Typ: RCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci (≥15 lat) z zaawansowanym lub przerzutowym LIP lub LMS, leczeni wcześniej ≥1 schematem zawierającym antracykliny i ifosfamid lub antracykliny i inne leki cytotoksyczne; ECOG ≤1, choroba mierzalna wg RECIST	570	TRB vs DKB	Rozpoczęcie 2011 Zakończenie zbierania danych: IV 2014 (Janssen Research & Development, LLC)
Combination Therapy of Gemcitabine and Trabectedin in L-sarcomas (NCT01426633)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z przerzutowym lub postępującym LIP lub LMS, leczeni wcześniej; WHO PS ≤1, choroba mierzalna wg RECIST	24	TRB + GEM	Rozpoczęcie: XI 2011 Zakończenie zbierania danych: XI 2012 (University of Heidelberg)
Study in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma (MTM) After Failure of Anthracyclines and/or Ifosfamide (NCT01299506)	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu terapii antracyklinami i/lub ifosfamidem, lub w przypadku przeciwwskazań do tego typu terapii.	100	Różne schematy terapeutyczne (w tym TRB)	Rozpoczęcie: XII 2010 Zakończenie: XII 2014 (PharmaMar)
Winorelbina					
A Randomized Phase II Trial To Evaluate The Efficacy And Safety Of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA™) Versus Vinorelbine In Patients With Inoperable Or Relapsed Malignant Mesothelioma. (NCT00597116)	Typ: nRCT Etap: Badanie zakończone (rekrutacja zakończona zgodnie z protokołem); nieopublikowane	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym lub nawrotowym międzybłoniakiem	66	Vandetanib vs WRB	Rozpoczęcie: XII 2010 Zakończenie: XII 2014 (AstraZeneca)
Data przeszukania: 27 sierpnia 2012					

Tabela 41.
Badania kliniczne w toku wg ISRCTN

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<i>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia w żadnym z analizowanych opcji terapeutycznych</i>					
Data przeszukania: 28 sierpnia 2012					

Tabela 42.
Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrialsRegister.eu

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia badania (sponsor)
Pazopanib					
Phase II randomized clinical trial of Pazopanib alone and Pazopanib plus Gemcitabine in relapsed or metastatic soft tissue sarcoma (PAPAGEMO) (2009-017261-32)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥18 lat) ze złośliwym MTM, leczeni ≤1 linią chemoterapii zawierającą antracykliny i/lub ifosfamid, ECOG ≤2; choroba mierzalna wg RECIST	90	PZB w monoterapii lub w skojarzeniu z GEM	bd (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg_
<i>Badanie opisano w części dotyczącej ClinicalTrials.gov (NCT01059656)</i>					
Ifosfamid					
<i>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.</i>					
Gemcytabina +/- docetaksel					
<i>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.</i>					
Dakarbazyne +/- gemcytabina					
<i>Badanie opisano w części dotyczącej ClinicalTrials.gov (NCT01327885)</i>					

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia badania (sponsor)
Taksoidy (paklitaksel i docetaksel w monoterapii)					
<i>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.</i>					
Trabectedyna					
A phase II randomized non comparative study on the activity of trabectedin or gemcitabine + docetaxel in metastatic or locally relapsed uterine leiomyosarcoma pretreated with conventional chemotherapy (2009-016017-24)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośle kobiety (≥18 lat) z miejscowo nawracającym i/lub przerzutowym LMS macicy, leczone wcześniej ≥1 linią leczenia zawierającą antracykliny i ifosfamid lub gemcytabinę i docetaksel, ECOG ≤2, choroba mierzalna wg RECIST	150	TRB	7 IV 2010 (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri)
A Randomized, Multicenter, Open-label Study of YONDELIS™ Administered by 2 Different Schedules in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following Treatment With an Anthracycline and Ifosfamide (2004-002106-29)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (≥18 lat) z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym nawracającym lub postępującym LIP lub LMS, leczeni wcześniej antracyklinami i ifosfamidem; choroba mierzalna wg RECIST	260	TRB	13 V 2005 (Pharma Mar SA)
Winorelbina					
<i>Badanie opisano w części dotyczącej ClinicalTrials.gov (NCT00597116)</i>					
Data przeszukania: 28 sierpnia 2012					

13.3. Kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej

Tabela 43.
Szczegółowe zestawienie kryteriów kwalifikacji badań do analizy klinicznej

Obszar wg PICO	Decyzja o włączeniu	
	TAK	NIE
	Nowotwór zaawansowany miejscowo lub w stadium rozsiałym	x
	Wiek od 16 r.ż.	Pacjenci <16 r.ż. LUB Brak danych dotyczących wieku pacjentów/ inf. o tym, że oceniani są dorośli pacjenci
	Pacjenci wcześniej leczeni w 80-100% chemioterapią niezależnie od wskazania (choroba rozsiana lub terapia okołoperacyjna) i rodzaju otrzymywanej uprzednio interwencji	Pacjenci całkowicie CHT-naive lub w $\geq 20\%$ nieleczeni
	Liczebność: populacja z MTM: $N \geq 10$	x
	Populacja z MTM o różnych typach histologicznych (poza GIST) niezależnie od raportowania wyników w podziale na podgrupy	Populacja mieszana: MTM, mięsak kości, GIST, inne typy nowotworów (np. raki) przy braku podziału na podgrupy LUB Brak opisu ocenianych typów histologicznych
POPULACJA		Monotypy histologiczne inne niż MTM typu <ol style="list-style-type: none"> fibroblastycznego (włókniakomięsak dorosłych, śluzakowłókniakomięsak, fibrosarcoma epitelioides sclerosans, guzy włókniste opłucnej); fibrohistiocytarnego (pleomorficzny mięsak histiocytarny włóknisty: wie kokomórkowy i zapalny); mięśniakomięsaka gładkokomórkowego; złośliwego guza kłębka; złośliwego guza mięśni szkieletowych (pleomorficzne i pęcherzykowe mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe); guza naczyniowego (nabłonkowaty śródbłoniak krwionośny, mięsaki naczyń krwionośnych); guza o niepewnej histogenezie (mięsaki maziówkowe, mięsaki epitelioidalne, mięsaki pęcherzykowate, mięsaki jasnokomórkowe, desmoplastyczne guzy drobnookrągłokomórkowe, pozanerkowe guzy rabdoidalne, nowotwory mezenchymalne, PEComa, mięsaki błony wewnętrznej);
INTERWENCJA	x	Schematy stosowane w I linii leczenia CHT i/lub w połączeniu z antracyklinami W przypadku trabectedyny dawka inna niż ze wskazania

		Oceniane różne schematy terapeutyczne bez szczegółowych danych dla poszczególnych opcji
		Kombinacje leków innych niż zdefiniowane w PICO
PUNKTY KOŃCOWE	Skuteczność wyrażona za pomocą PFS, PFR, OS, TTP oraz odpowiedzi na leczenie	Parametry farmakokinetyczne i/lub wyłącznie dane z zakresu bezpieczeństwa
METODYKA	Badania RCT i nRCT	Opisy przypadków, wtórne, listy do redakcji i komentarze Język inny niż wskazany przez wytyczne AOTM

13.4. Badania wykluczone z analizy

Tabela 44.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Abraham 2007 [129]	Interwencja/Metodyka	Brak informacji o linii leczenia. Analiza sposobu postępowania z pacjentami leczonymi w ośrodku, brak analizy wyników z rozbiorem na rodzaj interwencji.
2.	Adam 2012 [152]	Populacja	Pacjenci z mięsakami, brak danych dotyczących typów mięsaków. Brak danych demograficznych dotyczących wieku
3.	Adam 2012 [153]	Populacja	Populacja azjatycka
4.	Ahrens 2011 [154]	Metodyka	Wyniki zaprezentowane bez podziału na rodzaj stosowanej interwencji
5.	Alam 2011 [155]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
6.	Amodio 1998 [156]	Język publikacji	Publikacja w języku włoskim
7.	Antman 1989 [157]	Populacja	Pacjenci w wieku 4-79 r.ż. Brak analizy w podgrupie pacjentów dorosłych
8.	Antman 1990 [158]	Populacja	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych.
9.	Antman 1990 [159]	Populacja	Publikacja dodatkowa do Antman 1989 [157]
10.	Antman 1993 [160]	Populacja/Interwencja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią. Ocenianą interwencją stanowiła dokсорubicyna skojarzona z dakarbazyną z lub bez ifosfamidem.
11.	Atzinger 1982 [161]	Populacja/Interwencja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu chemioterapią. W trakcie badania tylko 2 pacjentów otrzymywało leczenie.
12.	Baer 1994 [162]	Metodyka	Opis przypadku
13.	Baker 1979 [163]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy lekowe zawierające antracykliny.
14.	Baker 2002 [164]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych. Oceniane parametry farmakokinetyczne.
15.	Banerjee 2011 [165]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
16.	Baranzelli 1997 [166]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych, brak parametrów dotyczących skuteczności terapii
17.	Baruah 1988 [167]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 8)
18.	Bauer 2002 [168]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
19.	Becher 1985 [169]	Typ publikacji	Praca poglądowa
20.	Bedikian 1979 [170]	Populacja	Brak informacji o linii leczenia, tylko 3 pacjentów leczonych dakarbazyną
21.	Bellmunt 1997 [171]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby z MTM (N = 5)
22.	Benjamin 1987 [172]	Typ publikacji	Praca poglądowa
23.	Benjamin 1998 [173]	Typ publikacji	Praca poglądowa
24.	Benjamin 2006 [174]	Typ publikacji	Publikacja w formie wywiadu
25.	Benoit 2005 [175]	Populacja/Interwencja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby, brak podziału na rodzaj stosowanej chemioterapii
26.	Beretta 1976 [176]	Typ publikacji	Praca poglądowa
27.	Bernstein-Molho 2010 [177]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N < 10) dla ocenianych interwencji
28.	Bissett 1993 [178]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko dwóch pacjentów z MTM
29.	Blay 2003 [179]	Populacja/Interwencja	Pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią. Oceniane wyłączenie schematy oparte na antracyklinach.
30.	Blay 2009 [180]	Populacja	Niejasna informacja z zakresu typu mięsaka. Prawdopodobnie prezentowane wyniki dotyczą populacji GIST.
31.	Blay 2010 [181]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Brak podziału na typy.
32.	Brahmachari 2011 [182]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby, tylko jeden pacjent z MTM (tuszczakomięsak)
33.	Brain 1997 [183]	Populacja	Wiek pacjentów od 13–64 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów oraz wcześniejszego leczenia. Brak analizy w podgrupach.
34.	Brain 2002 [184]	Metodyka	Opracowanie wtórne
35.	Brak autora [185]	Typ publikacji	Zapis z panelu dyskusyjnego
36.	Bramwell 1985 [186]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Ocena schematów partych na antracyklinach.
37.	Bramwell 1986 [187]	Populacja	Wiek pacjentów od 15–70 lat
38.	Bramwell 1987 [188]	Populacja	Wiek pacjentów od 15–70 lat
39.	Bramwell 1991 [189]	Populacja	Publikacja dodatkowa do Bramwell 1986 [187]; publikacja w formie abstraktu
40.	Bramwell 1993 [190]	Populacja	Publikacja dodatkowa do Bramwell 1986 [187]
41.	Bramwell 2012 [191]	Typ publikacji	Komentarz poglądowy.
42.	Brennan 2010 [192]	Populacja	Wiek pacjentów od 0,2–20 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
43.	Briasoulis 2009 [193]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (tylko 4 pacjentów z MTM).
44.	Bruhl 1976 [194]	Typ publikacji	Praca poglądowa z opisem przypadku
45.	Budach 1996 [195]	Typ publikacji	Komentarz poglądowy
46.	Buesa 1985 [196]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
47.	Buesa 1998 [197]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
48.	Butini 1981 [198]	Język publikacji	Publ kacja w języku hiszpańskim
49.	CAMUH 2010 [199]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
50.	Canter 2007 [200]	Interwencja	Brak podziały wyn ków z uwagi na rodzaj stosowanych leków.
51.	Cany 1992 [201]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy lekowe zawierające antracykliny lub połączenia nieocenianych interwencji.
52.	Cartei 2003 [202]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko jeden pacjent z MTM
53.	Casado 1998 [203]	Język publikacji	Publ kacja w języku hiszpańskim
54.	Casper 1998 [204]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (61%), populacja mieszana pod względem typu histologicznego (78% GIST). Brak analizy w podgrupach
55.	Celyk 2002 [205]	Metodyka	Opis przypadku
56.	Cerny 1990 [206]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 9), w tym jedynie 3 pacjentów z MTM
57.	Cerny 1993 [207]	Populacja	Brak danych demograficznych populacji, w tym wieku oraz linii leczenia
58.	Chahine 2011 [208]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym wieku oraz typów histologicznych.
59.	Chauveinc 1999 [209]	Populacja	Pacjenci z chorobą niezaawansowaną (90%)
60.	Chen 2012 [210]	Populacja	Populacja azjatycka. Pacjenci z operowalnym nowotworem.
61.	Chiappa 2004 [211]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia. W grupie pacjentów leczonych uwzględniania operacja, radioterapia oraz chemioterapia bez podziału na rodzaj interwencji.
62.	Chu 2010 [212]	Interwencja	Trabectedyna w dawce niezgodnej z rejestracją (0,525-0,775 mg/m ² we wlewie 3-godzinny)
63.	Cioffi 2009 [213]	Metodyka	Cel badania. Analiza bezpieczeństwa w fazie postmarketingowej.
64.	Clark 2005 [214]	Typ publikacji	Praca pogładowa
65.	Clavel 1975 [215]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, zróżnicowana struktura wiekowa Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
66.	Cody 1981 [216]	Populacja	Wiek pacjentów od 2–85 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
67.	Colwell 2002 [217]	Metodyka	Opis trzech przypadków.
68.	Comandone 1998 [218]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych (analiza parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych)
69.	Conde-Herrero 2011 [219]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia oraz stopnia zaawansowania choroby (40% w stopniu niezaawansowanym). Brak analizy w podgrupach.
70.	Coriat 2010 [220]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (15% pacjentów z mięsakiem kości i Ewinga); brak wyn ków z podziałem ze względu na typ histologiczny MTM.
71.	Cormier 2001 [221]	Populacja	Wiek pacjentów od 1–70 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Brak analizy w podgrupach.
72.	Costanzi 1976 [222]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne badań I oraz II fazy dla dakarbazyny

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
73.	Curtin 2001 [223]	Populacja	Niezgodny typ nowotworu (mięsakorak).
74.	Delaloge 2001 [224]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka (MTM, kości oraz GIST). Brak analizy w podgrupach.
75.	Delepine 1986 [225]	Metodyka	Opis przypadku
76.	Delepine 1987 [226]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby (N = 6). Wszyscy leczeni schematem opartym na antracyklinach
77.	Delepine 1989 [227]	Typ publikacji	Praca poglądowa
78.	Demetri 2002 [228]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne danych z badań klinicznych.
79.	Demetri 2009 [121]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne danych z badań klinicznych.
80.	Demetri 2010 [229]	Populacja	Pacjenci w wieku od 14 r.ż
81.	Deniaud-Alexandre 2001 [230]	Populacja	Populacja w stadium niezaawansowanym (90%), 30% stanowili pacjenci z mięsakorakiem. Brak analizy w podgrupach.
82.	Dietrich 1993 [231]	Typ publikacji	Praca poglądowa
83.	Dileo 2007 [232]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
84.	Dileo 2007 [233]	Populacja	Brak dokładnych danych umożliwiających ocenę odsetka pacjentów wcześniej leczonych
85.	Dileo 2010 [234]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
86.	Doutre 1988 [235]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby (N = 8). Brak ocenianej interwencji. Schemat opierający się na antracyklinach.
87.	Dowell 1975 [236]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, brak informacji na temat pacjentów z MTM
88.	Dreicer 2003 [237]	Populacja	Niezgodność w zakresie typu nowotworu. Rak układu moczowego.
89.	Ducarme 2006 [238]	Metodyka	Opis przypadku. List do redakcji.
90.	Duffaud 2009 [239]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Pautier 2009 [240]
91.	Duffaud 2010 [241]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych.
92.	Dunkel 1998 [242]	Populacja/Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Schematy terapeutyczne nie będące przedmiotem analizy.
93.	Edmonson 1996 [243]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
94.	Eilber 2003 [244]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Schemat leczenia oparty na antracyklinach.
95.	Eilber 2004 [245]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny. Tłuszczakomięsak
96.	Elias 1990 [246]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka. Brak analizy w podgrupach.
97.	Eralp 2000 [247]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
98.	Fardet 2006 [248]	Populacja	Niezgodny typ mięsaka (mięsak Kaposiego).
99.	Fata 1999 [249]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 9, w tym tyko 4 stosowało wcześniej chemioterapię)
100.	Fayette 2007 [250]	Metodyka	Brak wyników z podziałem na rodzaj stosowanej interwencji.
101.	Fayette 2010 [251]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (13% pacjentów z mięsakiem kości i mięsakiem Ewinga) ;brak wyników z podziałem ze względu na typ histologiczny MTM.
102.	Ferrari 2004 [252]	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej interwencji.

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
103.	Fetterly 2008 [253]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
104.	Forouzes 2009 [254]	Interwencja	Trabectedyna w dawce niezgodnej z rejestracją (0,46-0,80 mg/m ² przy wlewie 1 godz. lub 0,30-0,65 mg/m ² we wlewie 3-godz.)
105.	Foster 1993 [255]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych.
106.	Frankel 1992 [256]	Metodyka	Opis przypadku
107.	Geller 2004 [257]	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanej interwencji.
108.	Gener 1975 [258]	Populacja	Pacjenci w wieku od 10–78 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
109.	Ghilezan 1985 [259]	Język publikacji	Publikacja w języku rumuńskim
110.	Gian 1996 [260]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią (N = 4)
111.	Gottlieb 1971 [261]	Populacja	Wiek pacjentów od 5–77 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów (tylko 1 pacjent z MTM)
112.	Gottlieb 1976 [262]	Typ publikacji	Praca pogładowa
113.	Gronchi 2011 [263]	Interwencja	Brak wyodrębnionych rodzajów stosowanych terapii lekowych
114.	Gronchi 2011 [264]	Populacja	Pacjenci z chorobą w stadium operowalnym
115.	Grosso 2006 [265]	Interwencja	Trabectedyna podawana w różnych schematach, w tym niezgodnych ze wskazaniem. Brak analizy w podgrupach.
116.	Grosso 2007 [266]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
117.	Grosso 2009 [267]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
118.	Gullu 1996 [268]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (10% pacjentów z mięsakiem kości)
119.	Gutterman 1976 [269]	Typ publikacji	Praca pogładowa
120.	Gwyther 2000 [270]	Metodyka	Cel badania. Porównanie dwóch sposobów dokonywania oceny klinicznej odpowiedzi na leczenie.
121.	Hainsworth 1998 [271]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (tylko 2 pacjentów z TM)
122.	Hauteville 2012 [272]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby z MTM (N = 8)
123.	Hawkins 1990 [273]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby, tylko 4 pacjentów w grupie ifosfamidu leczonych wcześniej chemioterapią
124.	Heath 2010 [274]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko 1 pacjent z MTM
125.	Heidenreich 1987 [275]	Język publikacji	Publ kacja w języku hiszpańskim
126.	Hirata 2011 [276]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią w chorobie metastatycznej (100%).
127.	Hirth 2000 [277]	Populacja/ Punkty końcowe	Pacjenci z różnymi typami mięsaków (kości i tkanek miękkich). Brak analizy w podgrupach. Brak ocenianych punktów końcowych
128.	Hoefer 1974 [278]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów oraz typów mięsaków. Brak danych demograficznych dla pacjentów z MTM
129.	Hoffamn 1987 [279]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
130.	Holczyk 2011 [280]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
131.	Hossfeld 1983 [281]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy oparte na antracyklinach.
132.	Hurwitz 2009 [282]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, w tym jedynie 6 pacjentów z MTM
133.	Ippolito 1993 [283]	Metodyka	Opis przypadku
134.	Italiano 2010 [284]	Interwencja	Oceniana interwencja niestanowiąca przedmiotu analizy (etopozyd.)
135.	Italiano 2012 [285]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
136.	Johnstone 1994 [286]	Populacja/Interwencja	Populacja w wieku 4-26 lat. Brak interwencji stanowiących przedmiot analizy.
137.	Jones 2011 [287]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka (kości, tkanek miękkich, GIST). Wiek od 12 r.ż. Brak analizy w podgrupach.
138.	Judson 2004 [288]	Typ publikacji	Praca poglądowa
139.	Judson 2010 [289]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych.
140.	Kane 1989 [290]	Typ publikacji	Praca poglądowa
141.	Karakousis 1979 [291]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schemat oparty na antracyklinach.
142.	Karakousis 1994 [292]	Typ publikacji	Praca poglądowa
143.	Karakousis 1999 [293]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym zakresu wieku, wcześniejszej terapii oraz stopnia zaawansowania.
144.	Karavasilis 2008 [294]	Populacja	Brak danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię adjuwantową.
145.	Kasper [295]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 9)
146.	Kaur 2011 [296]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
147.	Keizer 1997 [297]	Interwencja	Oceniana interwencja niestanowiąca przedmiotu analizy (etopozyd)
148.	Kerbusch 2001 [298]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych. Badanie własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.
149.	Kessinger 1975 [299]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy lekowe zawierające antracykliny.
150.	Kiluk 2005 [300]	Metodyka	Opis przypadku
151.	Kim 2010 [301]	Populacja	Populacja azjatycka
152.	Kitajima 1986 [302]	Język publikacji	Publikacja w języku japońskim
153.	Kito 1998 [303]	Język publikacji	Publikacja w języku japońskim
154.	Klein 1986 [304]	Typ publikacji	Komentarz poglądowy
155.	Kokawa 2006 [305]	Populacja	Populacja azjatycka
156.	Kokron 1978 [306]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby, jedynie 7 pacjentów z MTM
157.	Koseła 2011 [307]	Interwencja	Trabectedyna podawana w dawce wynoszącej ≤ 1 mg/m ²
158.	Kościelniak 2005 [308]	Typ publikacji	List do redakcji
159.	Kuhnen 2004 [309]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji.
160.	Lanza 1991 [310]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schemat leczenia oparty na antracyklinach

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
161.	Lauterburg 1994 [311]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych. Ocena parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych.
162.	Le Cesne 2001 [123]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych
163.	Le Cesne 2009 [312]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne wyników badań klinicznych
164.	Leahy 2011 [313]	Interwencja	Brak podziału na rodzaj stosowanej interwencji. Chemioterapia oceniana łącznie.
165.	Lebedinsky 2010 [314]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne danych klinicznych z zakresu bezpieczeństwa terapii
166.	Lee 2011 [315]	Populacja	Populacja azjatycka
167.	Lee 2012 [316]	Populacja	Populacja azjatycka
168.	Lee 2012 [317]	Populacja	Populacja azjatycka
169.	Leitao 2002 [318]	Populacja	Niezaawansowana postać choroby (80%). Brak analizy w podgrupach
170.	Leitao 2012 [319]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
171.	Leitao 2012 [320]	Interwencja	Publikacja dodatkowa do Leitao 2012 [319]
172.	Li 1988 [321]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby, tylko 8 pacjentów z MTM
173.	Lira Puerto 1980 [322]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
174.	Liu 2003 [323]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko 6 pacjentów z MTM
175.	Llombart Cussac 1998 [324]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schemat leczenia oparty na antracyklinach
176.	Loo 1976 [325]	Typ publikacji	Praca pogładowa
177.	Lorigan 2002 [326]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
178.	Lorigan 2007 [327]	Populacja	Publikacja dodatkowa do Lorigan 2002 [326]
179.	Lucas 1986 [328]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Pacjenci niepoddani leczeniu chemioterapią
180.	Luce 1970 [329]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typu mięsaków: mięsak tkanek miękkich i mięsak tkanki kostnej. Brak analizy w podgrupach
181.	Mace 2003 [330]	Populacja	Populacja mieszana wcześniejszego leczenia. Brak analizy wyników z uwzględnieniem linii leczenia.
182.	Macia 1988 [331]	Język publikacji	Publikacja w języku hiszpańskim
183.	Mage 1984 [332]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby pacjentów leczonych chemioterapią (N = 8). Schemat oparty na doksorubicynie.
184.	Magill 1977 [333]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schematy oparte na stosowaniu adriamycyny.
185.	Magrath 1986 [334]	Populacja	Wiek pacjentów od 9 miesięcy do 64 lat, brak analizy w podgrupach z uwagi na wiek.
186.	Maki 2007 [335]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne. Przegląd niesystematyczny
187.	Maurel 2001 [336]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, jedynie 6 pacjentów z MTM.
188.	McGibray 2003 [337]	Metodyka	Opis przypadku
189.	Meazza 2008 [338]	Populacja	Pacjenci pediatryczni

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
190.	Merimsky 2000 [339]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby pacjentów leczonych chemioterapią (N = 8).
191.	Merimsky 2010 [340]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 5)
192.	Mertens 1993 [341]	Typ publikacji	Praca pogładowa
193.	Meuret 1978 [342]	Typ publikacji	Praca pogładowa
194.	Miser 1987 [343]	Populacja	Pacjenci w wieku 1-42 r.ż. Brak analizy w podgrupach.
195.	Montalar 2008 [344]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
196.	Morrison 1995 [345]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
197.	Moskovic 1993 [346]	Metodyka	Ustalenie ścieżek terapeutycznych w leczeniu MTM. Brak wyników z uwzględnieniem rodzaju interwencji.
198.	Mouridsen 1990 [347]	Język publikacji	Publikacja w języku szwedzkim
199.	Muggia 2003 [348]	Typ publikacji	Praca pogładowa
200.	Nagano 2007 [349]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)-
201.	Nakashima 1993 [350]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Chemioterapia oparta na interwencjach nie stanowiących przedmiotu analizy.
202.	NHSC 2006 [351]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
203.	NHSC 2011 [352]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
204.	NICE 2010 [353]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
205.	Nicolas 2010 [354]	Populacja	Brak danych pozwalających określić wcześniejsze leczenie u pacjentów. Brak podziału na rodzaj stosowanych interwencji.
206.	Niederle 1983 [355]	Populacja	Brak wystarczających danych dotyczących populacji
207.	Okuno 2002 [356]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów mięsaka (MTM, kości oraz GIST) oraz wcześniejszego leczenia, brak analizy w podgrupach.
208.	Olejek 2008 [357]	Populacja	Pacjenci w stadium operowalnym, tylko 5 pacjentem otrzymało pooperacyjną chemioterapię
209.	Oosten 2009 [358]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
210.	Orbach 2010 [359]	Populacja	Populacja pediatryczna – niemowlęta
211.	Otaguro 1981 [360]	Język publikacji	Publ kacja w języku japońskim
212.	Oztop 2003 [361]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
213.	Paladio 2009 [362]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
214.	Palmerini 2009 [363]	Metodyka	Cel badań. Analiza czynników wpływających na przeżycie u pacjentów z mięsakiem maziówkowym. Brak analizowanych interwencji.
215.	Pan 2005 [364]	Metodyka	Opis przypadku
216.	Paquette 2010 [365]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
217.	Park 2008 [366]	Populacja	Pacjenci z nowotworem operowalnym. Tylko 1 pacjent stosował ocenianą interwencję.
218.	Patel 1994 [367]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak).
219.	Patel 1997 [368]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia. Brak analizy w podgrupach

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
220.	Paulino 2004 [369]	Interwencja	Brak danych dotyczących rodzaju stosowanych interwencji
221.	Pautier 2009 [240]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
222.	Paz-Ares [370]	Interwencja	Trabektedyna w dawce niezgodnej z rejestracją tj. 1.65-1,10 mg/m ² we wlewach 3-godzinnych.
223.	Penel 2007 [371]	Typ publikacji	Praca pogładowa
224.	Penel 2008 [372]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia, 36% pacjentów wcześniej leczonych. Brak analizy w podgrupach
225.	Penel 2012 [373]	Populacja	Wiek pacjentów od 8–92 lat. Brak podgrupy pacjentów od 18 r.ż
226.	Pennacchioli 2010 [374]	Populacja	Wiek pacjentów od 7–62 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
227.	Perevodchikova 1990 [375]	Język publikacji	Publikacja w języku rosyjskim
228.	Pilz 1999 [376]	Populacja	Populacja pediatryczna, dzieci włączone do badania w wieku od 0–4 lat
229.	Pina 2011 [377]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
230.	Pink 2009 [378]	Metodyka	Brak analizy wyników w zależności od linii leczenia.
231.	Pink 2012 [379]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 7)
232.	Piver 1988 [380]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym wieku oraz rodzaju wcześniejszej terapii.
233.	Pratt 1987 [381]	Populacja	Pacjenci poniżej 25 r.ż. Brak podgrupy pacjentów dorosłych
234.	Pronk 1998 [382]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, jedynie 3 pacjentów z MTM
235.	Pronk 1998 [383]	Populacja	Publ kacja dodatkowa do Pronk 1998 [382]
236.	Psikakos 1995 [384]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Schemat oparty na antracyklinach.
237.	Puchalski 2002 [385]	Punkty końcowe	Brak danych dotyczących skuteczności terapii
238.	Quek 2011 [386]	Populacja	Oceniana interwencja stosowana w pierwszej linii leczenia (100%)
239.	Quesada 2012 [387]	Typ publikacji	Praca pogładowa
240.	Rahal 2010 [388]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 8), jedynie 5 pacjentów z MTM
241.	Raney 2000 [389]	Populacja	Pacjenci poniżej 21 r.ż.
242.	Rao 1989 [390]	Populacja	Pacjenci pediatryczni. Wiek od 4 mies. do 18 r.ż
243.	Rao 1998 [391]	Metodyka	Opisy 5 przypadków
244.	Ravi 2011 [392]	Populacja	Brak dokładnych danych demograficznych populacji, w tym przedziału wiekowego oraz linii leczenia.
245.	Reichardt 1997 [393]	Typ publikacji	Praca pogładowa
246.	Reichardt 2003 [394]	Typ publikacji	Praca pogładowa
247.	Retsas 1983 [395]	Populacja	Brak pacjentów z MTM.
248.	Richly 2010 [396]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, brak danych dotyczących odsetka pacjentów z MTM.
249.	Riddle 2002 [397]	Populacja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby. Tylko 9 pacjentów leczonych chemioterapią w chorobie zaawansowanej. Brak podziału wyników na rodzaj terapii.

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
250.	Rieger 2004 [398]	Punkty końcowe	Brak oceny skuteczności terapii, ocena zjawiska encefalopatii indukowanej ifosfamidem
251.	Ringborg 1981 [399]	Typ publikacji	Komentarz poglądowy
252.	Ritter 1977 [400]	Populacja	Brak wystarczających informacji na temat wcześniejszego stosowania chemioterapii w grupie pacjentów otrzymujących ifosfamid w monoterapii
253.	Rodriguez 1977 [401]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Oceniana interwencja oparta na schemacie zawierający, doksorubicynę.
254.	Rosen 1994 [402]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 8)
255.	Rothmund 2011 [403]	Populacja	Brak wystarczających informacji o wcześniejszej terapii
256.	Roylance 2007 [404]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów (33% pacjentów z mięsakiem kości i Ewinga); brak wyników z podziałem ze względu na typ histologiczny MTM.
257.	Rummel 1982 [405]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Ustalenie zwyczajów terapeutycznych ośrodka badawczego.
258.	Ryan 2001 [406]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, jedynie 4 pacjentów z MTM
259.	Sala 2010 [407]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej ocenianą interwencją (N = 4)
260.	Samuels 2010 [408]	Populacja	Brak dokładnych danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią.
261.	Sanfilippo 2009 [409]	Populacja/Interwencja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak).
262.	Sanfilippo 2010 [410]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak). Niezgodna interwencja – zabieg chirurgiczny
263.	Sanfilippo 2011 [411]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
264.	Savica 2011 [412]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych. Ocena zjawiska encefalopatii indukowanej ifosfamidem
265.	Scheulen 1983 [413]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych dotyczących populacji, w tym wieku oraz wcześniejszego leczenia chemioterapią.
266.	Schilling 1996 [414]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko 1 pacjent z MTM
267.	Schmerling 2010 [415]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym typów histologicznych oraz wieku pacjentów
268.	Schnitker 1976 [416]	Populacja	Wiek pacjentów od 8–80 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
269.	Schoffski 2009 [417]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
270.	Schroeder 1981 [418]	Metodyka	Opis przypadku
271.	Schutte 2002 [419]	Typ publikacji	Praca poglądowa
272.	Seddon 2009 [420]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
273.	Seeber 1977 [421]	Typ publikacji	Praca poglądowa wraz opisem przypadku.
274.	Serrano 2010 [422]	Metodyka	Opis przypadku
275.	Serrone 2002 [423]	Populacja	Wiek pacjentów od 14–71 lat, populacja mieszana pod względem typu mięsaków (tkanki miękkiej oraz kości). Brak analizy w podgrupach
276.	Sessa 2011 [424]	Typ publikacji	List do redakcji

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
277.	Sharma 2011 [425]	Populacja/Interwencja	Pacjenci w przeważającym stopniu (70%) w niezaawansowanym stadium choroby. Brak analizy w podgrupach. Brak ocenianych interwencji
278.	Shetty 1999 [426]	Populacja/Metodyka	Pacjenci pediatryczni. Opis trzech przypadków demetri
279.	Simo Camps 1977 [427]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
280.	Singer 1998 [428]	Interwencja	Ifosfamid podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
281.	Sinkovics 1979 [429]	Interwencja	Brak szczegółowych danych o ocenianej interwencji.
282.	Slavik 1976 [430]	Typ publikacji	Praca pogładowa
283.	Slejfer 2010 [431]	Metodyka	Cel badania. Analiza zależności osiąganych efektów terapeutycznych od obecności wybranych czynników humoralnych.
284.	Slejfer 2012 [432]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych
285.	Soh 1999 [433]	Metodyka	Cel badania. Ustalenie zwyczajów terapeutycznych ośrodka badawczego. Brak analizy skuteczności poszczególnych rodzajów interwencji
286.	Sood 1998 [434]	Populacja/Interwencja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby. Brak rodzaju stosowanej interwencji.
287.	Sordillo 1981 [435]	Interwencja	Brak ocenianych interwencji. Chemioterapii oparta na interwencjach nie będących przedmiotem analizy.
288.	Soriano 2007 [436]	Populacja	Populacja mieszana pod względem stopnia zaawansowania choroby, jedynie 7 pacjentów stadium zaawansowanym
289.	Spiess 2007 [437]	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia, w tym jedynie 3 pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią.
290.	Spillane 2000 [438]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym stopnia zaawansowania oraz wcześniejszego leczenia
291.	Spurrell 2005 [439]	Populacja	Wiek pacjentów od 13–60 lat, populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia. Brak analizy w podgrupach wyodrębniających dorosłych pacjentów leczonych w II linii.
292.	Stacchiotti 2010 [440]	Populacja	Brak wyników w grupie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią.
293.	Stacchiotti 2010 [90]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych, w tym wieku oraz linii leczenia
294.	Storm 1980 [441]	Populacja	Wiek pacjentów od 3 tygodni do 72 lat. Brak podgrupy pacjentów dorosłych.
295.	Sutton 1990 [442]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią. Populacja z rakiem jajnika (100%)
296.	Sutton 1990 [443]	Populacja	Publikacja dodatkowa do Sutton 1990 [442]
297.	Sutton 1992 [444]	Populacja	Publikacja dodatkowa do Sutton 1990 [442]
298.	Sutton 1992 [445]	Populacja	Pacjenci z mięsakiem gładkomórkowym macicy wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%).
299.	Sutton 1994 [446]	Populacja	Pacjenci z mieszanymi guzami mezodermalnymi jajnika nieleczeni wcześniej chemioterapią (100%)
300.	Sutton 1996 [447]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią
301.	Sutton 1999 [448]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
302.	Taamma 2001 [449]	Populacja/ Punkty końcowe	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Badanie ukierunkowane na ocenę właściwości farmakokinetycznych - brak oceny skuteczności terapii
303.	Tanabe 2008 [450]	Metodyka	Opis przypadku
304.	Tandon 2011 [451]	Typ publikacji	Praca pogładowa
305.	Thanopoulou 2011 [452]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej ifosfamidem w II linii (N = 9)
306.	Todd 1995 [453]	Metodyka	Opis trzech przypadków
307.	Toulmonde 2011 [454]	Populacja	Niezgodny typ histologiczny (tłuszczakomięsak)
308.	Twelves 2003 [455]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, brak podziału na typy histologiczne, wskazane jedynie lokalizacje guza.
309.	Utracka-Hutka 1981 [456]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią (N = 3)
310.	Van Dinh 1982 [457]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią, ocenianą interwencję stanowiło leczenie chirurgiczne.
311.	Van Glabbeke 1993 [458]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią (100%)
312.	Van Glabbeke 2002 [14]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne.
313.	Van Kesteren 2002 [459]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, brak danych dotyczących kwalifikacji pacjentów z MTM
314.	Van Ruth 2002 [460]	Populacja	Pacjenci z operowalnym nowotworem. Pacjenci leczeni chemioterapią N = 7
315.	Verweij 1995 [461]	Typ publikacji	Praca pogładowa
316.	Verweij 1998 [462]	Typ publikacji	List do redakcji
317.	Verweij 2008 [463]	Typ publikacji	Praca pogładowa
318.	Verweij 2009 [464]	Typ publikacji	Praca pogładowa
319.	Villalona-Calero 2002 [465]	Populacja	Populacja mieszana pod względem typów nowotworów, tylko 5 pacjentów z MTM, wyniki prezentowane dla 2
320.	Von Burton 2006 [466]	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią w chorobie metastatycznej, brak danych dotyczących odsetka leczonego chemioterapią adjuwantową.
321.	Von Mehren 2007 [467]	Typ publikacji	Praca pogładowa
322.	Von Mehren 2011 [468]	Typ publikacji	Wywiad z lekarzem onkologiem
323.	Vyncke 1987 [469]	Język publikacji	Publikacja w języku holenderskim
324.	Waddell 2007 [470]	Interwencja	Oceniany schemat oparty na antracyklinach.
325.	Wade 2001 [471]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Chemioterapia przedoperacyjna oparta na antracyklinach
326.	Wagner 1971 [472]	Populacja	Brak populacji z MTM.
327.	Wall 2003 [473]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji. Schemat oparty na antracyklinach
328.	Walsh 2001 [474]	Populacja	Wiek pacjentów od 10–81 lat, populacja mieszana pod względem typów mięsaka. Brak analizy w podgrupach
329.	Weh 1992 [475]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
330.	Weiss 1991 [476]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
331.	Wendtner 2009 [477]	Typ publikacji	Praca pogładowa

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
332.	Whitmore 2008 [478]	Typ publikacji	Praca pogładowa
333.	Wilson 1979 [479]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby pacjentów wcześniej leczonych w przebiegu MTM (N = 3)
334.	Wiltshaw 1982 [480]	Typ publikacji	List do redakcji
335.	Wiltshaw 1986 [481]	Populacja	Wiek pacjentów od 5–73 lat. Brak analizy w podgrupach.
336.	Winkler 1990 [482]	Populacja	Niezgodny typ mięsaka. Mięsak kości.
337.	Wolf 2008 [483]	Populacja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 6)
338.	Womer 1997 [484]	Typ publikacji	Praca pogładowa
339.	Wong 2011 [485]	Typ publikacji	Praca pogładowa
340.	Wrasidlo 2002 [486]	Populacja	Brak pacjentów z MTM.
341.	Yalcin 1999 [487]	Typ publikacji	List do redakcji
342.	Yalcin 2004 [488]	Populacja	Wiek pacjentów od 10–65 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów (73% pacjentów z mięsakiem kości i Ewinga)
343.	Yan 2010 [489]	Populacja	Pacjenci w stadium operowanym, chemioterapia stosowana po zabiegu
344.	Yokoyama 1991 [490]	Język publikacji	Publ kacja w języku japońskim
345.	Yoshioka 2012 [491]	Typ publikacji	Wykluczono na podstawie abstraktu (brak pełnego tekstu)
346.	Yoshitani 2009 [492]	Metodyka	Opis przypadku
347.	Yovine 2009 [493]	Populacja	Brak wystarczających danych demograficznych dotyczących wieku, mieszane typy mięsaków. Brak analizy w podgrupach.
348.	Yu 1989 [494]	Populacja/Interwencja	Zbyt mała liczebność próby leczonej wcześniej chemioterapią (N = 5). Schematy lekowe zawierające antracykliny.
349.	Zaidi 1990 [495]	Populacja	Wiek pacjentów od 2–65 lat, populacja mieszana pod względem typów nowotworów. Brak analizy w podgrupach.
350.	Zornig 1992 [496]	Populacja/Interwencja	Brak wystarczających danych demograficznych populacji, w tym stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniejszego leczenia. Brak ocenianych interwencji.

13.5. Materiały dodatkowe

13.5.1. Szczegółowa analiza wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 45.

Szczegółowa analiza zaleceń postępowania w terapii zaawansowanego MTM

Towarzystwo	Analizowany obszar (populacja)	Wnioski z wytycznych
Polskie wytyczne		
PUO 2011	Stadium uogólnienia MTM	<p>Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna).</p> <p>Aktywność wykazują również: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel oraz trabektedyna.</p> <p>Schematy wielolekowe można rozważyć w przypadku wybranych typów histologicznych MTM wysoce wrażliwych na działanie leków cytotoksycznych.</p> <p>Leki stosowane w specyficznych typach MTM (bez określenia linii leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina – leiomyosarcoma • trabektedyna – myxoid/round cell sarcoma, leiomyosarcoma • ifosfamid – synovial sarcoma • taksoidy - angiosarcoma • imatynib – dermatofibrosarcoma protuberans • sunitynib – alveolar soft part sarcoma; • inhibitory mTOR - PEC-oma, lymphangioliomyomatosis
Grupa ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej 2009	Zaawansowanym MTM z lokalnymi i/lub odległymi przerzutami	<p>Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna).</p> <p>Terapia II linii: inne aktywne leki takie jak</p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid, • dakarbazyna, • gemcytabina z docetakselem, • trabektedyna. <p>Schematy wielolekowe można rozważyć w przypadku wybranych typów histologicznych MTM wysoce wrażliwych na działanie leków cytotoksycznych.</p>
Zagraniczne wytyczne		
ESMO 2010	Zaawansowany (nieresekcyjny) MTM	<p>Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ifosfamidem.</p> <p>Ponadto: taksoidy w mięsakach pochodzenia naczyniowego oraz imatinib w przypadku włókniakomięsaka guzowatego.</p> <p>Terapia II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid (jeśli nie był przyjmowany wcześniej), także w wysokiej dawce wynoszącej ok. 14 g/m² (również u pacjentów przyjmujących wcześniej dawkę standardową). • trabektedyna (w leiomyosarcoma, liposarcoma, myxoid liposarcoma, synovial sarcoma), • gemcytabyna ± docetaxel • dakarbazyna (głównie w leiomyosarcoma), również w skojarzeniu z gemcytabiną. <p>Best supportive care wskazywana jako opcja dla pacjentów leczonych wcześniej, z zaawansowanym MTM, tym bardziej jeśli kolejne linie leczenia były już stosowane.</p>

Towarzystwo	Analizowany obszar (populacja)	Wnioski z wytycznych
NHS LSESN 2011	Zaawansowany (nieresekcyjny) MTM	<p>Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna) oraz ifosfamid, który może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności serca</p> <p>Terapia II linii: ifosfamid</p> <p>Terapia III linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trabektedyna • gemcytabina + docetaksel • dakarbazyna • doustny cyklofosfamid i prednizon (w <i>inflammatory myofibroblastic tumour, rhabdomyosarcoma</i>) <p>Terapia skojarzona ifosfamidem z doksorubicyną może być stosowana w szczególnych okolicznościach (np. nagłej progresji choroby)</p>
NHS HYCCN 2011	Nieresekcyjny, przerzutujące MTM	<p>Terapia I linii: antracykliny (doksorubicyna)</p> <p>Terapia II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid • dakarbazyna • trabektedyna (skuteczna w <i>leiomyosarcoma, liposarcoma</i>, dla pacjentów po niepowodzeniu doksorubicyny i ifosfamidem) <p>Ifosfamid w skojarzeniu z doksorubicyną może być stosowany w <i>myxoid liposarcoma</i> i <i>synovial sarcoma</i>)</p>
NICE 2010 (trabektedyna)	Zaawansowany MTM	Trabektedyna zalecana jest jako opcja terapeutyczna w II linii po niepowodzeniu terapii antracyklinami i ifosfamidem lub w I linii w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji antracyklin i ifosfamidem.
NCI 2012	Nawracający MTM	<p>Terapia I linii: doksorubicyna w monoterapii lub w skojarzeniu z ifosfamidem, epirubicyną, gemcytabiną lub paklitaksellem.</p> <p>Terapia II linii: wytyczne nie wskazują na standardową terapię stosowaną po niepowodzeniu leczenia I linii, jednak zaznaczono, że jakiegokolwiek z leków wymienionych powyżej (ifosfamid, epirubicyna, gemcytabina lub paklitaksel) jednak niestosowany wcześniej w I rzucie może być podany w przypadku nawrotu lub progresji choroby.</p>
NCCN 2011 (v2)	Nawracający, nieresekcyjny, MTM w fazie IV	<p>W wytycznych nie wskazano poszczególnych linii leczenia, wymieniono jedynie możliwe opcje terapeutyczne</p> <p><u>Terapie kombinowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AD (doksorubicyna+dakarbazyna), • AIM (doksorubicyna+ifosfamid+mesna), • MAID (mesna+doxorubicyna+ifosfamid+dakarbazyna), • ifosfamid+epirubicyna+mesna, • gemcytabyna+docetaksel, • gemcytabyna+winorelbina <p><u>Monoterapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doxorubicyna, • ifosfamid, • epirubicyna, • gemcytabyna, • dakarbazyna, • liposomalna doxorubicyna, • temozolomid <p>Powyższe opcje terapeutyczne stosowane są MTM w obrębie kończyn, zaotrzewnowym oraz jamy brzusznej.</p> <p>W mięsakiach pochodzenia naczyniowego oprócz powyższych stosowane są jeszcze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel • docetaksel • winorelbina • sorafenib • sunitanib • bewacyzumab
SSG 2008	Nieresekcyjny lub przerzutowy MTM	<p>Terapia I linii: doksorubicyna i ifosfamid</p> <p>Terapia II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trabektedyna (szczególnie w <i>leiomyosarcoma, liposarcoma</i>) • gemcytabina i docetaksel (w zaotrzewnowym <i>leiomyosarcoma</i>)

Towarzystwo	Analizowany obszar (populacja)	Wnioski z wytycznych
BSG 2010	Zaawansowany MTM	Terapia I linii: <ul style="list-style-type: none"> • doksorubicyna • w przypadku przeciwwskazań do antracyklin: ifosfamid • terapia skojarzona (doksorubicyna + ifosfamid) zalecana jest pacjentom w dobrym stanie ogólnym bez chorób towarzyszących) Terapia II linii: <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid (rekomendowana dawka: 9 - 10 g/m²) • dakarbazyna, • trabectedyna, • gemcytabina z/bez docetakselu • paklitaxel i liposomalna doksorubicyna (w <i>angiosarcoma</i>)

13.5.2. Skrótów schematów stosowanych w badaniu ankietowym

Tabela 46.
Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu mięsaków tkanek miękkich:

№	Opis schematu	Opis schematu
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		

13.5.3. Definicje ocenianych punktów końcowych

Tabela 47.
Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Definicja
TTP (Time to Progression)	Czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub śmierci, jako skutku progresji choroby.[497]
PFS (Progression- Free Survival)	Czas od randomizacji do momentu pierwszej progresji choroby (według niezależnego przeglądu obrazów radiologicznych) lub zgonu (z każdej przyczyny).[131]
Odpowiedź na leczenie Kryteria wg. RECIST[498]^a	
Complete response (CR)	Ustąpienie wszystkich mierzalnych zmian patologicznych.
Partial response (PR)	Zmniejszenie o co najmniej 30% sumy najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych, jako odniesienie przyjmuje się najmniejsza sumę najdłuższych średnic zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia lub wygląd jednej lub więcej nowo pojawiających się zmian patologicznych.
Progressive disease (PD)	Zwiększenie o co najmniej 20% sumy najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych, jako odniesienie przyjmuje się najmniejsza sumę najdłuższych średnic zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia lub wygląd jednej lub więcej nowo pojawiających się zmian patologicznych.
Stabile disease (SD)	Choroba, której nie da się zakwalifikować do partial response ani do progressive disease, jako odniesienie przyjmują się najmniejsza sumę najdłuższych średnic mierzalnych zmian patologicznych zmierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia.
Kryteria wg. WHO [499]^a	
Complete response (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby, udowodniona przez 2 obserwacje, które są nie krótsze niż 4 tygodnie.
Partial response (PR)	Zmniejszenie o co najmniej 50% rozmiaru nowotworowej zmiany, udowodnione przez mierzenie w 2 obserwacjach, które SA nie krótsze niż 4 tygodnie. Poza tym nie pojawiła się nowa zmiana patologiczna ani nie nastąpiła progresja zmian patologicznych.
No change (NC)	Nie można stwierdzić zmniejszenia o 50% rozmiaru nowotworowej zmiany oraz nie wystąpił 25% wzrost co najmniej jednej mierzalnej zmiany patologicznej
Progressive disease (PD)	Zwiększenie o co najmniej 25% rozmiaru co najmniej jednej mierzalnej zmiany patologicznej lub pojawienie się nowych zmian.

a) ocena zmian mierzalnych

14. BIBLIOGRAFIA

1. Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej (Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej).pdf (Obiekt application/pdf). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-25-2011-trabectedyna/OT_0387_YONDELIS_%5Btrabectedyna%5D.pdf (6.3.2012).
2. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M, et al. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2009; 5(5):198–210.
3. Maciej Krzakowski (red). *Onkologia Kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
4. Krzakowski M (red). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011*. Tom I. Gdansk 2011.
5. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009.
6. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, et al. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. <http://www.sarcoma.org/publications/mcs/ch1.pdf>.
7. AJCC Cancer Staging Manual. <http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-0-387-88440-0> (28.3.2012).
8. Grading of Soft Tissue Sarcomas Review and Update. Coindre. <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165%282006%29130%5B1448%3AGOSTSR%5D2.0.CO%3B2> (27.8.2012).
9. WHO Classification of Soft Tissue Tumours. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/bb5-classifsofttissue.pdf>.
10. Pisters P, Weiss M, Maki R. Cancer Management, 14th Edition: Soft-Tissue Sarcomas. Cancer Network www.cancernetwork.com/cancer-management/soft-tissue-sarcomas/article/10165/1802713.
11. SSGXVII-Version2 Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Intraabdominal, Retroperitoneal, and Uterine Sarcoma 2008.doc.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Hud%20mjukdel%20skelett/SSGXVII-Version2_2008.doc.pdf (28.3.2012).
12. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative Nomogram for 12-Year Sarcoma-Specific Death. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(3):791–796.
13. Casali PG, Blay J-Y. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; 21 Suppl 5:v198–203.
14. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, et al. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2002; 38(4):543–549.
15. London and South East Sarcoma Network Patient Management Policy.pdf (Obiekt application/pdf). <http://www.lsesn.nhs.uk/files/patient-management-policy.pdf> (28.3.2012).
16. Penel N, Van Glabbeke M, Marreaud S, et al. Testing new regimens in patients with advanced soft tissue sarcoma: analysis of publications from the last 10 years. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(6):1266–1272.
17. 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). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(19):3126–3132.
18. Protokół badania VEG 20002.
19. Brivanib (BMS-582664) in advanced solid tumors (AST): Results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT). -- Ratain et al. 29 (15): 3079 -- ASCO Meeting Abstracts. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/3079?sid=4490928c-3b84-43fc-ba74-9fdda544fc19 (26.3.2012).
20. 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). -- Chawla et al. 29 (15): 10005 -- ASCO Meeting Abstracts. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/10005?sid=d4c49c14-c31a-4d62-abe7-ea8860f248eb (26.3.2012).
21. Phase II trial of anti-IGF-IR antibody cixutumumab in patients with advanced or metastatic soft-tissue sarcoma and Ewing family of tumors. -- Schoffski et al. 29 (15): 10004 -- ASCO Meeting Abstracts. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/29/15_suppl/10004?rss=1 (26.3.2012).

22. Activity of eribulin mesylate (E7389) in patients with soft tissue sarcoma (STS): Phase II studies of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC 62052). - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=40867 (26.3.2012).
23. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Whelan JS, et al. A phase II study of gefitinib for patients with advanced HER-1 expressing synovial sarcoma refractory to doxorubicin-containing regimens. *The Oncologist*. 2008; 13(4):467–473.
24. Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, et al. Sorafenib for Patients with Advanced Angiosarcoma: A Phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *The Oncologist*. 2012; 17(2):260–266.
25. Efficacy and toxicity of sorafenib monotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma failing anthracycline-based chemotherapy. - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=53275 (26.3.2012).
26. Mahmood ST, Agresta S, Vigil C, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on 3 prevalent histologies: Leiomyosarcoma, liposarcoma, and malignant fibrous histiocytoma. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*. 2010;
27. Hensley ML, Sill MW, Scribner DR Jr, et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecologic Oncology*. 2009; 115(3):460–465.
28. An open-label multicenter phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=35151 (26.3.2012).
29. Wytyczne NCC, NCC Clinical Practise Guidelines in Oncology: Soft tissue sarcoma ver.2.2012. <http://www.gistonline.it/Portali/1/Documents/NCCN%20Soft%20Tissue%20Sarcoma%20v.2.2012.pdf>.
30. National Cancer Institute - Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®) Health Professional Version. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-soft-tissue-sarcoma/HealthProfessional/page1/AllPages>.
31. Wytyczne ESMO, Consensus Conferences: another source of ESMO Clinical Practice Guidelines. *Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology*. 2012;
32. Wytyczne NEYHCA, Guidelines for the Management of Adult Patients with Soft Tissue Tumours & Sarcomas 2012. <http://www.hyccn.nhs.uk/Downloads/NEYHCA%20Cancer%20SIG%20Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20Adult%20Patients%20with%20Soft%20Tissue%20Tumours%20&%20Sarcomas%20Version%201.8%20April%202012.pdf>.
33. NICE Guidelines: Trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma 2010.pdf (Obiekt application/pdf). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12813/47472/47472.pdf> (6.3.2012).
34. [REDACTED]
35. PRESCRIBING INFORMATION Votrient (Pazopanib). FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-012lbl.pdf (9.8.2012).
36. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Votrient (Pazopanib). EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf (24.2.2012).
37. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu VOTRIENT nr. 96/2012, 2012.10.30. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/REK/RP_96_2012_Voltrient.pdf.
38. Indeks leków MP - Ifosfamid (ifosfamide) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=372> (5.3.2012).
39. PRESCRIBING INFORMATION Ifex .pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019763s016lbl.pdf (5.3.2012).
40. Patel SR, 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. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997; 15(6):2378–2384.
41. WYKAZ PRODUKTÓW LECZNICZYCH DOPUSZCZONYCH DO OBROTU NA TERYTORIUM RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf (5.3.2012).
42. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Ifex. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory (5.3.2012).
43. Wykaz leków dopuszczonych przez FDA do stosowania w chorobach rzadkich. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/> (24.8.2012).

44. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/listalekow_obwieszczeniev_201208281829.pdf (14.9.2012).
45. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej 2011. <http://www.urpl.gov.pl/pl-urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych>.
46. Summary information on a referral opinion following an arbitration pursuant to article 29 of directive 2001/83/EC for Dacarbazine Faulding.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Dacarbazine_Faulding_29/WC500011024.pdf (5.3.2012).
47. Ulotka Dacarbazin TEVA.pdf (Obiekt application/pdf). http://urpl.gov.pl/system/drugs/adm/ulotka/2012-01-12_Dacarbazin%20TEVA%20PFI%20PIL%202011.10.21.pdf (5.3.2012).
48. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products DTIC-DOME. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (5.3.2012).
49. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Dacarbazine. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=DACARBAZINE> (4.4.2012).
50. PRESCRIBING INFORMATION Gemcitabine Hospira.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/200795s000lbl.pdf (5.3.2012).
51. PRESCRIBING INFORMATION Gemzar.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020509s069lbl.pdf (5.3.2012).
52. ChPL Gemzar.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2011-09-16_pl-combined-h261-gemzar-var24-clean.pdf (5.3.2012).
53. 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 [corrected]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(19):2755–2763.
54. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Gemcitabine. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Generics> (20.3.2012).
55. Ministerstwo Zdrowia RP. Informator o lekach. Ministerstwo Zdrowia. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
56. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Yondelis.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000773/WC500045832.pdf (27.2.2012).
57. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Doceferez.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001074/WC500094038.pdf (2.3.2012).
58. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Docetaxel Mylan.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002317/WC500122958.pdf (2.3.2012).
59. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Docetaxel Teva Pharma.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002032/WC500101758.pdf (2.3.2012).
60. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Docetaxel Teva.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001107/WC500073419.pdf (2.3.2012).
61. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Docetaxel Winthorp.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000808/WC500036788.pdf (2.3.2012).
62. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Taxotere.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf (2.3.2012).
63. PRESCRIBING INFORMATION Doceferez.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022534s000lbl.pdf (2.3.2012).
64. PRESCRIBING INFORMATION Docetaxel Accord.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201195s000lbl.pdf (2.3.2012).
65. PRESCRIBING INFORMATION Docetaxel Apotex.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022312s000lbl.pdf (2.3.2012).
66. PRESCRIBING INFORMATION Docetaxel Hospira.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022234s000lbl.pdf (2.3.2012).

67. PRESCRIBING INFORMATION Docetaxel Sandoz.pdf (Obiekt application/pdf).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201525s000lbl.pdf (2.3.2012).
68. PRESCRIBING INFORMATION Taxotere.pdf (Obiekt application/pdf).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020449s065lbl.pdf (2.3.2012).
69. CHARAKTERZYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO- Abraxane (paklitaksel).
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000778/WC500020431.pdf (6.8.2012).
70. Winorelbina (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach.
http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=844 (6.8.2012).
71. PRESCRIBING INFORMATION Navelbine.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/020388_S014_NAVELBINE_INJECTION_AP.pdf.
72. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO-Vinorelbine Teva (winorelbina).
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-07_Vinorelbine%20Teva%2010%20ch.pdf.
73. Wytyczne AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) nr1/2010.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (24.8.2012).
74. 2006 - FDA Approves Resumed Marketing of Tysabri Under a Special Distribution Program. WebContent,
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108662.htm?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Tysabri%202006&utm_content=3 (2.4.2012).
75. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(18):2528–2533.
76. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25(19):2755–2763.
77. Van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 2002; 38(18):2397–2406.
78. Verweij J, Lee SM, Ruka W, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000; 18(10):2081–2086.
79. Babovic N, Jelic S, Milanovic N, et al. Pilot study of daily ifosfamide 1 g/m² until grade III granulocytopenia as second-line chemotherapy for anthracycline-pretreated advanced soft tissue sarcoma. *Tumori.* 1998; 84(6):677–680.
80. Maki RG, Hensley ML, Wathen JK, et al. A SARC multicenter phase III study of gemcitabine (G) vs. gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients (pts) with metastatic soft tissue sarcomas (STS). *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings.* 2006; 24:9514.
81. Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecologic Oncology.* 2008; 109(3):323–328.
82. Lopez M, Carpano S, Amodio A, et al. Single-agent ifosfamide in the treatment of anthracycline-refractory adult sarcomas. *Clinica Terapeutica.* 1998; 149(5):331–333.
83. Buesa JM, Mouridsen HT, Van Oosterom AT, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 1991; 2(4):307–309.
84. Spath-Schwalbe E, Genvresse I, Koschuth A, et al. Phase II trial of gemcitabine in patients with pretreated advanced soft tissue sarcomas. *Anticancer Drugs.* 2000; 11(5):325–329.
85. Holstein K, Weh HJ, Walter TA. Salvage chemotherapy with dacarbazine or carboplatin/VP-16 of advanced soft tissue sarcoma pretreated with doxorubicin/ifosfamide. *Onkologie.* 1996; 19(6):
86. Nielsen OS, Judson I, Van Hoesel Q, et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990).* 2000; 36(1):61–67.
87. Kostler WJ, Brodowicz T, Attems Y, et al. Docetaxel as rescue medication in anthracycline- and ifosfamide-resistant locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma: results of a phase II trial. *Ann.Oncol.* 2001; 12(9):1281–1288.
88. 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 Chemotherapy and Pharmacology.* 1983; 11(2):69–72.

89. Van Hoesel QG, Verweij J, Catimel G, et al. Phase II study with docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann.Oncol.* 1994; 5(6):539–542.
90. Stacchiotti S, Palassini E, Bertulli R, et al. Gemcitabine in angiosarcoma. *Annals of Oncology.* 2010; 21:viii413.
91. Hartmann JT, 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.* 2006; 24(3):249–253.
92. 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. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 1997; 8(11):1159–1162.
93. Palumbo R, Raffo P, Capello C, et al. Paclitaxel (taxol) in pretreated, relapsed and/or metastatic adult soft tissue sarcomas (STS). *Oncology Report.* 1997; 4(1):127–130.
94. Svancarova L, Blay JY, Judson IR, et al. Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur.J.Cancer.* 2002; 38(4):556–559.
95. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: Circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology.* 1995; 13(7):1600–1608.
96. Losa R, Fra J, López-Pousa A, et al. Phase II study with the combination of gemcitabine and DTIC in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2007; 59(2):251–259.
97. Buesa JM, Losa R, Fernandez A, et al. Phase I clinical trial of fixed-dose rate infusional gemcitabine and dacarbazine in the treatment of advanced soft tissue sarcoma, with assessment of gemcitabine triphosphate accumulation. *Cancer.* 2004; 101(10):2261–2269.
98. Schutte J, Kellner R, Seeber S. Ifosfamide in the treatment of soft-tissue sarcomas: Experience at the West German Tumor Center, Essen. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 1993; 31(SUPPL. 2):S194–S198.
99. Zucali PA, Bertuzzi A, Parra HJ, et al. The „old drug” dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs.* 2008; 26(2):175–181.
100. Ebeling P, Eisele L, Schuett P, et al. Docetaxel and gemcitabine in the treatment of soft tissue sarcoma - a single-center experience. *Onkologie.* 2008; 31(1-2):11–16.
101. Ferraresi V, Ciccarese M, Cercato MC, et al. Gemcitabine at fixed dose-rate in patients with advanced soft-tissue sarcomas: a mono-institutional phase II study. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2008; 63(1):149–155.
102. Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2004; 22(9):1706–1712.
103. Kaya AO, Buyukberber S, Ozkan M, et al. Efficacy and toxicity of gemcitabine plus docetaxel combination as a second line therapy for patients with advanced stage soft tissue sarcoma. *Asian Pac.J.Cancer Prev.* 2012; 13(2):463–467.
104. Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecologic oncology.* 2004; 92(2):644–647.
105. Anderson SE, Keohan ML, D’Adamo DR, et al. A retrospective analysis of vinorelbine chemotherapy for patients with previously treated soft-tissue sarcomas. *Sarcoma.* 2006; 2006(1357-714X (Linking)):15947.
106. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *International Journal of Cancer.* 2006; 119(3):706–711.
107. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J.Clin.Oncol.* 2001; 19(15):3483–3489.
108. Cerny T, Leyvraz S, von BT, et al. Saturable metabolism of continuous high-dose ifosfamide with mesna and GM-CSF: a pharmacokinetic study in advanced sarcoma patients. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann.Oncol.* 1999; 10(9):1087–1094.
109. Skubitz KM. A phase I study of ambulatory continuous infusion paclitaxel. *Anticancer Drugs.* 1997; 8(9):823–828.
110. Santoro A, Romanini A, Rosso A, et al. Lack of Activity of Docetaxel in Soft Tissue Sarcomas: Results of a Phase II Study of the Italian Group on Rare Tumors. *Sarcoma.* 1999; 3(3-4):177–181.
111. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur.J.Cancer.* 2008; 44(16):2433–2436.
112. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer Journal.* 2005; 11(3):241–247.

113. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, et al. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*. 2003; 89(1):48–51.
114. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(12):2824–2831.
115. Antman KH, Montella D, Rosenbaum C, et al. Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic sarcoma. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 69(5):499–504.
116. Tursz T. High-dose ifosfamide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Seminars in Oncology*. 1996; 23(3 Suppl 7):34–39.
117. Van der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy-An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(18):
118. 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.* 2009; 27(19):3126–3132.
119. Raport nr VEG20002 do badania Sleijfer 2009.
120. GlaxoSmithKline. Raport nr VEG110727 do badania PALETTE.
121. 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(25):4188–4196.
122. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(8):1480–1490.
123. Le Cesne A, Misset JL, Demetri G, et al. Consistent evidence of activity of ecteinascidin (ET-743) in pretreated, advanced soft tissue sarcoma (ASTS): results from a pooled analysis of three pivotal phase II clinical trials (p2ct) and safety profile of a 24 h infusion schedule. *European Journal of Cancer*. 2001; 37(Suppl 6):34.
124. Sanfilippo R, Grosso F, Jones RL, et al. Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers. *Gynecologic Oncology*. 2011; 123(3):553–556.
125. Schmitt T, Keller E, Dietrich S, et al. Trabectedin for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective single center analysis. *Marine Drugs*. 2010; 8(10):2647–2658.
126. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(5):890–899.
127. Minchom A, Jones RL, Fisher C, et al. Clinical benefit of second-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2010; 2010:264360.
128. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, et al. Taxanes in angiosarcomas. *European Journal of Cancer, Supplement*. 2009; 7(2-3):66.
129. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, et al. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 14(6):1953–1967.
130. Demetri GD, Schuetze S, Blay J, et al. Long-term results of a randomized phase II study of trabectedin by two different dose and schedule regimens in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10509.
131. 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. *The Lancet*. 2012; 379(9829):1879–1886.
132. Standards for the Design, Conduct, and Evaluation of Adaptive Randomized Clinical Trials. <http://www.pcori.org/assets/Standards-for-the-Design-Conduct-and-Evaluation-of-Adaptive-Randomized-Clinical-Trials.pdf> (19.9.2012).
133. European Medicines Agency. Authorisation details for Yondelis. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000773/human_med_001165.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (19.9.2012).
134. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=95228A178BD5322A6AEF41E14E5AA1C7?year=2012&act=49>.
135. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu VOTRIENT/PAZOPANIB, 2012.11. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-11/november-2012-pbac-outcomes-1st-time-decisions-not-to-recommend-v2.pdf>.

136. Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu PAZOPANIB (nr 820/12), 2012.11.09. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pazopanib_Votrient_FINAL_November_2012_Amended_05_1212_for_website.pdf.
137. Rekomendacja nr 19/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 (trabectedyna).pdf (Obiekt application/pdf). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-25-2011-trabectedyna/RP_19_2011_Yondelis_miesak_tk%20miekkich.pdf (6.3.2012).
138. SMC Advice on trabectedin 2011.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trabectedin_Yondelis_2ND_RESUBMISSION_FINAL_JUN_E_2011_for_website.pdf (6.3.2012).
139. [REDACTED]
140. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE*. 2010; 5(1):e8933.
141. García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(18):2528–2533.
142. Anderson SE, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. A retrospective analysis of vinorelbine chemotherapy for patients with previously treated soft-tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2006; 2006:15947.
143. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/103/akt.pdf.
144. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (24.8.2012).
145. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, et al. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *The Journal of surgical research*. 2007; 141(1):105–114.
146. Karavasili V, Seddon BM, Ashley S, et al. 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):1585–1591.
147. Mastrangelo G. Incidence of Soft Tissue Sarcoma and Beyond.
148. Penel N. Performance status is the most powerful risk factor for early death among patients with advanced soft tissue sarcoma.
149. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, et al. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; 21(5):1106–1111.
150. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003; 57(3):739–747.
151. Reichardt P, Leahy M, Garcia Del Muro X, et al. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. *Sarcoma*. 2012; 2012:740279.
152. Adam K, Farid M, Sairi A, et al. Efficacy and safety of trabectedin versus gemcitabine/docetaxel in patients with sarcoma after failure of anthracycline and/or ifosfamide. *European journal of cancer*. 2012; 48:S7–S8.
153. Adam K, Sairi A, Farid M, et al. Trabectedin in sarcoma: Initial experience in the Asian setting. *European journal of cancer*. 2012; 48:S7.
154. Ahrens M, Hoiczky M, Grabellus F, et al. Angiosarcomas of the adulthood - A large single center analysis. *Onkologie*. 2011; 34(Suppl. 6):254.
155. Alam SM, Benson C, Jones RL, et al. Creatinine clearance and serum albumin as factors for encephalopathy with ambulatory 14-day infusional ifosfamide for advanced liposarcomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
156. Amodio A, Carpano S, Paoletti G, et al. [Phase II study of docetaxel in patients with advanced stage soft tissue sarcoma]. *La Clinica terapeutica*. 1998; 149(2):121–125.
157. Antman KH, Ryan L, Elias A, et al. Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J.Clin.Oncol*. 1989; 7(1):126–131.
158. Antman KH, Elias A. Dana-Farber Cancer Institute studies in advanced sarcoma. *Semin.Oncol*. 1990; 17(1 Suppl 2):7–15.

159. Antman KH, Elias A, Ryan L. Ifosfamide and mesna: response and toxicity at standard- and high-dose schedules. *Semin.Oncol.* 1990; 17(2 Suppl 4):68–73.
160. 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.* 1993; 11(7):1276–1285.
161. Atzinger A, Ries G, Höttinger H, et al. [Clinical presentation, therapy and prognosis of the sarcoma of the uterus (author's transl)]. *Strahlentherapie.* 1982; 158(4):210–216.
162. Baer SC, Ayala AG, Ro JY, et al. Case report 843. *Skeletal Radiology.* 1994; 23(4):310–314.
163. Baker L, Benjamin R, Fine G. Combination chemotherapy in the management of disseminated soft tissue sarcomas - A southwest oncology group (SWOG) study. *Proceedings of the American Association for Cancer Research.* 1979; 20:
164. Baker LH, Mace J, Demetri GD, et al. Crossover randomized comparison of IV versus IV/oral mesna in soft tissue sarcoma treated with high dose ifosfamide [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 2002; 21 (Pt 1):121a, Abstract.
165. Banerjee SN, Mitchell S, Al-Muderis O, et al. The Royal Marsden Hospital experience of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS): Toxicity and efficacy in a nonselected group. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(15):
166. Baranzelli MC, Pichon F, Gourmel B, et al. [High dose ifosfamide at 15 g/m²/cycle: a feasibility study in 10 patients]. *Bull.Cancer.* 1997; 84(2):141–146.
167. Baruah JD, Dhawan SK, Arya R. K, et al. Soft-tissue sarcoma of various sites. *Indian Journal of Radiology and Imaging.* 1988; 42(3):331–334.
168. Bauer S, Hartung J, Gauler T, et al. Gemcitabine-containing chemotherapy in the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma. *Tumor Diagnostik und Therapie.* 2002; 23(6):219–224.
169. Becher R. Chemotherapy of advanced soft tissue sarcomas. *Munch Med Wochenschr.* 1985; 127(14):65–69.
170. Bedikian AY, Valdivieso M, Khankhanian N, et al. Chemotherapy for sarcoma of the stomach. *Cancer Treat.Rep.* 1979; 63(3):411–414.
171. Bellmunt J, Eres N, Ribas A, et al. Feasibility trial of high-dose 7-day continuous-infusion ifosfamide given on an outpatient basis. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 1997; 40(3):273–276.
172. Benjamin RS. Grade 3 nausea, vomiting, and myelosuppression or progressive, metastatic sarcoma? *J.Clin.Oncol.* 1987; 5(6):833–835.
173. Benjamin RS, Rouesse J, Bourgeois H, et al. Should patients with advanced sarcomas be treated with chemotherapy? *European journal of cancer.* 1998; 34(7):958–965.
174. Benjamin R. Measuring drug response in sarcoma. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O.* 2006; 4(7):513–514.
175. Benoit L, Arnould L, Cheyrel N, et al. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2005; 31(4):434–442.
176. Beretta G, Bonadonna G, Bajetta E, et al. Combination chemotherapy with DTIC (NSC-45388) in advanced malignant melanoma, soft tissue sarcomas, and Hodgkin's disease. *Cancer treatment reports.* 1976; 60(2):205–211.
177. Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al. Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2010; 20(2):255–260.
178. Bissett D, Setanoians A, Cassidy J, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976) administered as a 24-hour infusion. *Cancer Research.* 1993; 53(3):523–527.
179. Blay J-Y, 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. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990).* 2003; 39(1):64–69.
180. Blay J, Penel N, Italiano A, et al. Trabectedin for advanced sarcomas failing doxorubicin: Analysis of 189 unreported patients in a compassionate use program. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27(15):10574.
181. Blay J, Le Cesne A, Judson I, et al. Characterisation of the hepatic safety profile of trabectedin: Pooled analysis of 19 phase ii clinical trials (CTS) in 1132 patients with solid tumours. *Annals of Oncology.* 2010; 21:viii177–viii178.
182. Brahmachari B, Hazra A, Majumdar A. Adverse drug reaction profile of nanoparticle versus conventional formulation of paclitaxel: An observational study. *Indian journal of pharmacology.* 2011; 43(2):126–130.
183. Brain EC, Mita A, Soulie P, et al. 6-Day continuous infusion of high-dose ifosfamide with bone marrow growth factors in advanced refractory malignancies. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 1997; 123(4):227–231.
184. Brain EG. Safety and efficacy of ET-743: the French experience. *Anticancer Drugs.* 2002; 13 Suppl 1(0959-4973 (Linking)):S11–S14.

185. Discussion: the Satellite Symposium on „Ifosfamide in the treatment of sarcomas” of the 6th European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, Firenze, October 27, 1991. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 1993; 31 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S244–S249.
186. Bramwell VHC, Crowther D, Deakin DP. Combined modality management of local and disseminated adult soft tissue sarcomas: A review of 257 cases seen over 10 years at the Christie Hospital & Holt Radium Institute, Manchester. *British Journal of Cancer.* 1985; 51(3):301–318.
187. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: preliminary report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 1986; 18 Suppl 2:S13–16.
188. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology.* 1987; 23(3):311–321.
189. Bramwell V. Cyclophosphamide versus Ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma (STS) - a study of the EORTC soft tissue & bone sarcoma group. [abstract no: 979]. *European journal of cancer.* 1991; 27:S163.
190. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: a randomized phase II trial in adult soft-tissue sarcomas. The European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC], Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 1993; 31 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S180–S184.
191. Bramwell VH. Pazopanib and the treatment palette for soft-tissue sarcoma. *The Lancet.* 2012; 379(9829):1854–1856.
192. Brennan B, Stevens M, Kelsey A, et al. Synovial sarcoma in childhood and adolescence: a retrospective series of 77 patients registered by the Children’s Cancer and Leukaemia Group between 1991 and 2006. *Pediatric blood & cancer.* 2010; 55(1):85–90.
193. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2009; 15(20):6454–6461.
194. Brühl P, Günther U, Hofer-Janker H, et al. Results obtained with fractionated ifosfamide massive-dose treatment in generalized malignant tumours. *International journal of clinical pharmacology and biopharmacy.* 1976; 14(1):29–39.
195. Budach V. [Palliative chemotherapy for metastatic soft-tissue sarcoma in adulthood—the results of a European study of the EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer]. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al].* 1996; 172(6):346–347.
196. Buesa JM, Fernandez R, Fernandez Hidalgo O. Complementary treatment with cytostatics in adult soft-tissue sarcomas. *Prensa Medica Argentina.* 1985; 72(8):246–252.
197. Buesa JM, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann.Oncol.* 1998; 9(8):871–876.
198. Butini D. Uterine sarcomas. *Acta Gynecologica.* 1981; 38(6):301–320.
199. CAMUH. Trabectedin (Yondelis) in the treatment of soft tissue sarcomas (Structured abstract). *Barcelona.: Catalan.Agency.for Health Information., Assessment and Quality formerly.CAHTA.* 2010;
200. Canter RJ, Qin L-X, Downey RJ, et al. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity: a retrospective analysis. *Cancer.* 2007; 110(9):2050–2060.
201. Cany L, Bui NB, Stöckle E, et al. Chimiothérapie d’induction et traitement combiné conservateur des sarcomes des tissus mous de l’adulte. *Bulletin du cancer.* 79(11):1077–1085.
202. Cartei G, Clocchiatti L, Sacco C, et al. Dose finding of ifosfamide administered with a chronic two-week continuous infusion. *Oncology.* 2003; 65 Suppl 2(0030-2414 (Linking)):31–36.
203. Casado A., Oruezabal M., Macias J.A. Quimioterapia de los sarcomas de partes blandas. *Rev. Cancer.* 1998; 12(4):164–179.
204. Casper ES, Waltzman RJ, Schwartz GK, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer investigation.* 1998; 16(7):442–446.
205. Çelyk Ç, Güngör S, Görkemly H, et al. Ovarian fibrosarcomas. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2002; 81(4):375–376.
206. Cerny T, Kupfer A, Zeugin T, et al. Bioavailability of subcutaneous ifosfamide and feasibility of continuous outpatient application in cancer patients. *Ann.Oncol.* 1990; 1(5):365–368.
207. Cerny T. High dose ifosfamide with mesna uroprotection. *Pathologie-biologie.* 1993; 41(1):102.
208. Chahine GY, Ghosn M, Kattan JG, et al. Experience of the use of trabectedin in pretreated unresectable, advanced, or metastatic soft tissue sarcoma in nine centers in Lebanon on a compassionate-use basis. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(15):

209. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, et al. Uterine sarcomas: The Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecologic Oncology*. 1999; 72(2):232–237.
210. Chen Y, Yang Y, Wang C, et al. Adjuvant chemotherapy decreases and postpones distant metastasis in extremity stage IIB/III synovial sarcoma patients. *Journal of surgical oncology*. 2012; 106(2):162–168.
211. Chiappa A, Zbar AP, Biffi R, et al. Primary and recurrent retroperitoneal sarcoma: factors affecting survival and long-term outcome. *Hepato-gastroenterology*. 2004; 51(59):1304–1309.
212. Chu Q, Mita A, Forouzesh B, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sequential paclitaxel and trabectedin every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010; 16(9):2656–2665.
213. Cioffi A, Lecesne A, Blay J, et al. Trabectedin phase II clinical trials: Pooled analysis of safety in patients with solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):e13510.
214. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults. *The New England journal of medicine*. 2005; 353(7):701–711.
215. Clavel B, Mathé G, Hayat M. [Phase II therapeutic trial (screening) of ifosfamide in hematosarcomas and solid tumors]. *Semaine des hôpitaux. Thérapeutique*. 1975; 51(1):7–10.
216. Cody HS 3rd, Turnbull AD, Fortner JG, et al. The continuing challenge of retroperitoneal sarcomas. *Cancer*. 1981; 47(9):2147–2152.
217. Colwell AS, D'Cunha J, Vargas SO, et al. Synovial sarcoma of the pleura: a clinical and pathologic study of three cases. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002; 124(4):828–832.
218. Comandone A, Leone L, Oliva C, et al. Pharmacokinetics of ifosfamide administered according to three different schedules in metastatic soft tissue and bone sarcomas. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 1998; 10(5):385–393.
219. Conde-Herrero V, Gonzalez-Rivas CS, Soberino J, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and docetaxel in the treatment of metastatic soft tissue sarcomas - A single institution experience. *European journal of cancer*. 2011; 47:S670.
220. Coriat R, Mir O, Camps S, et al. Ambulatory administration of 5-day infusion ifosfamide+mesna: a pilot study in sarcoma patients. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 2010; 65(3):491–495.
221. Cormier JN, Patel SR, Herzog CE, et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer*. 2001; 92(6):1550–1555.
222. Costanzi JJ. DTIC (NSC-45388) studies in the southwest oncology group. *Cancer treatment reports*. 1976; 60(2):189–192.
223. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, et al. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*. 2001; 83(2):268–270.
224. Delalogue S, Yovine A, Taamma A, et al. Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients--preliminary evidence of activity. *J.Clin.Oncol*. 2001; 19(5):1248–1255.
225. Delepine N, Cornille H, Desbois JC, et al. Complete response of congenital fibrosarcoma to chemotherapy. *Lancet*. 1986; 2(8521-22):1453–1454.
226. Delépine N, Delépine G, Desbois JC, et al. [Objective response of desmoid fibroma to chemotherapy]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie*. 1987; 41(3):146–148.
227. Delepine G, Delepine N, Desbois JC. Synovial sarcoma. *Medecine Infantile*. 96(7):565–574.
228. Demetri GD. ET-743: the US experience in sarcomas of soft tissues. *Anticancer Drugs*. 2002; 13 Suppl 1(0959-4973 (Linking)):S7–S9.
229. Demetri GD, Blay J, Schoffski P, et al. Outcomes of patients (pts) with advanced soft-tissue sarcomas (STS) treated in clinical trials (CTs) versus expanded access programs (EAPs): A decade of experience with single-agent trabectedin (Tr). *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
230. Deniaud-Alexandre E, Chauveinc L, De la Rochefordière A, et al. Intérêt des traitements adjuvants dans les sarcomes utérins: expérience de l'institut Curie. <http://www.em-consulte.com/article/14626/article/interet-des-traitements-adjuvants-dans-les-sarcome> (1.8.2012).
231. Dietrich PY. Sarcomes des os et des tissus mous. *Bull cancer*. 1993; 8(Suppl 1):47–50.
232. Dileo P, George S. Potential benefit of gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas. *American Journal of Hematology/ Oncology*. 2007; 6(11):647–649.
233. Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer*. 2007; 109(9):1863–1869.
234. Dileo P, Sanfilippo R, Grosso F, et al. Trabectedin (T) in advanced, pretreated synovial sarcomas (SS): A retrospective analysis of 39 patients (pts) from three European institutions. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
235. Doutré LP, Drouillard J, Soufron J. [New approaches to the diagnosis and treatment of retroperitoneal sarcoma. Apropos of 8 cases collected over a 4-year period]. *Chirurgie; mémoires de l'Académie de chirurgie*. 1988; 114(1):96–102.

236. Dowell KE, Armstrong DM, Aust JB, et al. Systemic chemotherapy of advanced head and neck malignancies. *Cancer*. 1975; 35(4):1116–1120.
237. Dreicer R, Manola J, Schneider DJ, et al. Phase II trial of gemcitabine and docetaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2003; 97(11):2743–2747.
238. Ducarme G, Wernert R, Voisin-Rigaud C, et al. Fibrosarcoma: A rare ovarian tumor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006; 125(1):141–142.
239. Duffaud F, Bui BN, Penel N. A FNCLCC French Sarcoma Group--GETO multicenter randomized phase II study of gemcitabine (G) versus gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma (LMS). *J Clin Oncol*. 2008; 26:
240. Pautier P, Bui Nguye B, Penel N, et al. Final results of a FNCLCC French Sarcoma Group multicenter randomized phase II study of gemcitabine (G) versus gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma (LMS). *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10527.
241. 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 1 docetaxel (G1D) in patients (PTS) with metastatic/relapsed leiomyosarcoma (LMS). *Annals of Oncology*. 2010; 21:viii408.
242. Dunkel IJ, Gerald WL, Rosenfield NS, et al. Outcome of patients with a history of bilateral retinoblastoma treated for a second malignancy: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Medical and pediatric oncology*. 1997; 30(1):59–62.
243. Edmonson JH, Ebbert LP, Nascimento AG, et al. Phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas. *American journal of clinical oncology*. 1996; 19(6):574–576.
244. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Annals of Surgery*. 2003; 237(2):218–226.
245. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al. The Impact of Chemotherapy on the Survival of Patients With High-grade Primary Extremity Liposarcoma. *Annals of Surgery*. 2004; 240(4):686–697.
246. Elias AD, Eder JP, Shea T, et al. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. *Journal of Clinical Oncology*. 1990; 8(1):170–178.
247. Eralp Y, Bavbek S, Basaran M, et al. Prognostic factors and survival in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Journal of B.U.ON*. 2000; 5(3):281–286.
248. Fardet L, Stoebner PE, Bachelez H, et al. Treatment with taxanes of refractory or life-threatening Kaposi sarcoma not associated with human immunodeficiency virus infection. *Cancer*. 2006; 106(8):1785–1789.
249. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer*. 1999; 86(10):2034–2037.
250. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, et al. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: A retrospective study of 161 cases. *Annals of Oncology*. 2007; 18(12):2030–2036.
251. Fayette J, Boyle H, Chabaud S, et al. Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs*. 2010; 21(1):113–119.
252. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: A retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004; 101(3):627–634.
253. Fetterly GJ, Owen JS, Stuyckens K, et al. Semimechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic model for hepatoprotective effect of dexamethasone on transient transaminitis after trabectedin (ET-743) treatment. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2008; 62(1):135–147.
254. Forouzesh B, Hidalgo M, Chu Q, et al. Phase I and pharmacokinetic study of trabectedin as a 1- or 3-hour infusion weekly in patients with advanced solid malignancies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15(10):3591–3599.
255. Foster BJ, Newell DR, Carmichael J, et al. Preclinical, phase I and pharmacokinetic studies with the dimethyl phenyltriazene CB10-277. *British Journal of Cancer*. 1993; 67(2):362–368.
256. Frankel EB. Chemotherapy for hepatic angiosarcoma. *New York state journal of medicine*. 1992; 92(7):322–323.
257. Geller MA, Argenta P, Bradley W, et al. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. *Gynecologic Oncology*. 2004; 95(3):632–636.
258. Gerner RE, Moore GE. Synovial sarcoma. *Annals of surgery*. 1975; 181(1):22–25.
259. Ghilezan N., Chiricuta. Observatii clinice preliminarii asupra tratamentului cu ifosfamida. *Oncologia*. 1985; XXIV(3):235–240.
260. Gian VG, Johnson TJ, Marsh RW, et al. A phase II trial of paclitaxel in the treatment of recurrent or metastatic soft tissue sarcomas or bone sarcomas. *J.Exp.Ther.Oncol*. 1996; 1(3):186–190.

261. Gottlieb JA, Serpick AA. Clinical Evaluation of 5-(3,3-Dimethyl-1-Triazeno) Imidazole-4-Carboxamide in Malignant Melanoma and Other Neoplasms: Comparison of Twice-weekly and Daily Administration Schedules. *Oncology*. 1971; 25(3):225–233.
262. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, et al. Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer treatment reports*. 1976; 60(2):199–203.
263. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, et al. Primary extremity soft tissue sarcomas: Outcome improvement over time at a single institution. *Annals of Oncology*. 2011; 22(7):1675–1681.
264. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemoradiation therapy for localized retroperitoneal soft tissue sarcoma (RSTS): A phase II study from the Italian Sarcoma Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
265. Grosso F, Dileo P, Sanfilippo R, et al. Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma. *Eur.J.Cancer*. 2006; 42(10):1484–1490.
266. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncology*. 2007; 8(7):595–602.
267. Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E, et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann.Oncol*. 2009; 20(8):1439–1444.
268. Güllü I, Yalçın S, Tekuzman G, et al. High-dose ifosfamide by infusion with Mesna in advanced refractory sarcomas. *Cancer investigation*. 1996; 14(3):239–242.
269. Gutterman JU, Mavligit GM, Hersh EM. Chemoimmunotherapy of human solid tumors. *The Medical clinics of North America*. 1976; 60(3):441–462.
270. Gwyther SJ, Nielsen OS, Judson IR, et al. Radiologist review versus group peer review of claimed responses in a phase II study on high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Anticancer Drugs*. 2000; 11(6):433–437.
271. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Erland JB, et al. Phase I trial of docetaxel administered by weekly infusion in patients with advanced refractory cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998; 16(6):2164–2168.
272. Hauteville D, Rizzo C, Marques LT, et al. Gemcitabine and docetaxel combination as rescue chemotherapy for sarcomas. A retrospective single-institution study of 14 patients. *Oncologie*. 2012; 14(1):57–64.
273. Hawkins RE, Wiltshaw E, Mansi JL. Ifosfamide with and without adriamycin in advanced uterine leiomyosarcoma. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 1990; 26 Suppl(0344-5704 (Linking)):S26–S29.
274. Heath EI, Chiorean EG, Sweeney CJ, et al. A phase I study of the pharmacokinetic and safety profiles of oral pazopanib with a high-fat or low-fat meal in patients with advanced solid tumors. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010; 88(6):818–823.
275. Heidenreich A, Canero A, Celeste F, et al. Liposarcoma de los epiplones. *Revista Argentina de Cirugía*. 1986; 51(5):213–8.
276. Hirata T, Yonemori K, Ando M, et al. Efficacy of taxane regimens in patients with metastatic angiosarcoma. *European Journal of Dermatology*. 2011; 21(4):539–545.
277. Hirth J, Watkins PB, Strawderman M, et al. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clinical Cancer Research*. 2000; 6(4):1255–1258.
278. Hoefler H, Scheef W, Titscher R, et al. [Treatment of bronchogenic cancer and lung metastases of solid tumors with ifosfamid (author's transl)]. *Österreichische Zeitschrift für Onkologie. Austrian journal of oncology*. 1974; (1):3–7.
279. Hoffmann W, Weidmann B, Hansmann E. Remission of recurrent desmoid tumor under ifosfamide therapy. *Tumor Diagnostik und Therapie*. 1987; 8(3):126–128.
280. Hoiczky M., Grabellus F., Tager G. Trabectedin in heavily pretreated and elderly metastatic soft tissue sarcomas-a single center experience. *Onkologie*. 2011; (34; suppl. 6):237.
281. Hossfeld DK, Lempidakis S, Seeber S. [Chemotherapy of malignant soft tissue tumors]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*. 1983; 54(10):649–651.
282. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15(12):4220–4227.
283. Ippolito V, Brien EW, Menendez LR, et al. Open quiz-solution: Case report 797. *Skeletal Radiology*. 1993; 22(8):604–608.
284. Italiano A, Toulmonde M, Lortal B, et al. „Metronomic” chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 2010; 66(1):197–202.
285. Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer*. 2012; 118(13):3330–3336.
286. Johnstone PA, Wexler LH, Venzon DJ, et al. Sarcomas of the hand and foot: analysis of local control and functional result with combined modality therapy in extremity preservation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994; 29(4):735–745.

287. Jones RL, Olmos D, Thway K, et al. Clinical benefit of early phase clinical trial participation for advanced sarcoma patients. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2011; 68(2):423–429.
288. Judson I. Systemic therapy of soft tissue sarcoma: an improvement in outcome. *Annals of Oncology.* 2004; 15(suppl 4):iv193–iv196.
289. Judson IR, Blay J, Chawla SP, et al. Trabectedin (Tr) in the treatment of advanced uterine leiomyosarcomas (U-LMS): Results of a pooled analysis of five single-agent phase II studies using the recommended dose. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28(15):
290. Kane MJ. Chemotherapy of advanced soft tissue and osteosarcomas. *Seminars in oncology.* 1989; 16(4):297–304.
291. Karakousis CP, Johnson R. Adjuvant treatment of soft tissue sarcomas. *Clinical Research.* 1979; 27(3):584A.
292. Karakousis CP, Perez RP. Soft tissue sarcomas in adults. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians.* 1994; 44(4):200–210.
293. Karakousis CP, Driscoll DL. Treatment and local control of primary extremity soft tissue sarcomas. *Journal of surgical oncology.* 1999; 71(3):155–161.
294. Karavasiliis V, Seddon BM, Ashley S, et al. 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):1585–1591.
295. Kasper B, Schmitt T, mitrakopoulou-Strauss A, et al. Positron emission tomography as a noninvasive tool to monitor soft tissue sarcoma patients under therapy with trabectedin. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28(15):
296. Kaur T., Dhawan S., Jain V. A retrospective study of 42 cases of uterine sarcomas over a period of 8 years. *Abstract presented at the International Gynecologic Cancer Society Regional Meeting on Gynecologic Cancers.* 2011;
297. Keizer HJ, Crowther D, Nielsen OS, et al. EORTC Group Phase II Study of Oral Etoposide for Pretreated Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma.* 1997; 1(2):99–101.
298. Kerbusch T, Mathijt RA, Keizer HJ, et al. Population pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics of ifosfamide and metabolites after a 72-h continuous infusion in patients with soft tissue sarcoma. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2001; 57(6-7):467–477.
299. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM. Chemotherapy of non-resectable soft tissue sarcomas. *The Nebraska medical journal.* 1975; 60(5):147–153.
300. Kiluk JV, Yeh KA. Primary Angiosarcoma of the Breast. *The Breast Journal.* 2005; 11(6):517–518.
301. Kim H, Ahn J, Lee H, et al. Experience of the use of trabectedin (ET-743) in patients with advanced soft tissue sarcoma failing doxorubicin and/or ifosfamide in Korea. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28(15):
302. Kitajima K, Hosokawa H, Nakano A. Ifosfamide therapy for pelvic angiosarcoma. *Nishinohon Journal of Urology.* 1986; 48(4):1261–1265.
303. Kito M, Umeda T. [Chemotherapy for pulmonary metastases of soft tissue sarcoma]. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy.* 1998; 25(11):1701–1706.
304. Klein HO, Dias WP, Coerper C, et al. Treatment of advanced soft tissue and osteogenic sarcomas with continuous infusion of ifosfamide and mesna. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 1986; 18 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S19.
305. Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, et al. Clinical outcomes of uterine sarcomas: Results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). *International Journal of Gynecological Cancer.* 2006; 16(3):1358–1363.
306. Kokron O, Pridun N, Zischinsky W. [DTIC in the therapy of solid tumours (author's transl)]. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 1978; 90(24):864–867.
307. Kosela H, Wiater K, Switaj T, et al. Trabectedin in patients with pre-treated advanced soft tissue sarcoma: A retrospective single center analysis. *Wspolczesna Onkologia.* 2011; 15(6):367–371.
308. Koscielniak E. [Therapy for soft tissue sarcoma: more questions than answers?]. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2005; 117(5-6):176–179.
309. Kuhnen C, Müller K-M, Steinau HU, et al. [Therapy-induced tumor regression in adult soft tissue sarcomas-morphological findings]. *Der Pathologe.* 2004; 25(6):437–444.
310. Lanza LA, Putnam JB, Benjamin RS, et al. Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases. *Annals of Thoracic Surgery.* 1991; 51(2):219–224.
311. Lauterburg BH, Nguyen T, Hartmann B, et al. Depletion of total cysteine, glutathione, and homocysteine in plasma by ifosfamide/mesna therapy. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 1994; 35(2):132–136.
312. Le Cesne A, Cresta S, Maki R, et al. Translocation-related sarcomas (TRS): A retrospective analysis of activity with trabectedin. *European Journal of Cancer, Supplement.* 2009; 7(2-3):590.

313. Leahy M, Del Muro X, Pisters P, et al. Chemotherapy treatment patterns in patients with metastatic soft tissue sarcoma - The sarcoma treatment and burden of illness in north america and europe (SABINE) study. *European journal of cancer*. 2011; 47:S663.
314. Lebedinsky C, Gomez J, Park YC, et al. Trabectedin has a low cardiac risk profile: A comprehensive safety analysis. *Annals of Oncology*. 2010; 21:viii308.
315. Lee SH, Chang MH, Baek KK, et al. High-dose ifosfamide as second- or third-line chemotherapy in refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Oncology*. 2011; 80(3-4):257–261.
316. Lee EM, Rha SY, Lee J, et al. Phase II study of weekly docetaxel and fixed dose rate gemcitabine in patients with previously treated advanced soft tissue and bone sarcoma. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 2012; 69(3):635–642.
317. Lee HY, Shin SJ, Kim HS, et al. Weekly gemcitabine and docetaxel in refractory soft tissue sarcoma: a retrospective analysis. *Cancer Res.Treat*. 2012; 44(1):43–49.
318. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic oncology*. 2002; 87(3):287–294.
319. Leitao J, Zivanovic O, Chi DS, et al. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125(2):409–413.
320. Leitao M, Zivanovic O, Chi D, et al. Surgical cytoreduction as part of the initial management of patients diagnosed with metastatic uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125:S153–S154.
321. Li GC, Brock N, Li JQ, et al. Treatment of advanced malignancies with ifosfamide under protection with mesna. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 1988; 8(1):55–67.
322. Lira Puerto VM, Hidalgo IN, Morales Canfield F. Chemotherapy of adult soft tissue sarcoma. *Investigacion Medica Internacional*. 1980; 7(Suppl. 1):40–48.
323. Liu G, Bailey HH, Arzoomanian RZ, et al. Gemcitabine, Paclitaxel, and piritrexim: a phase I study. *American journal of clinical oncology*. 2003; 26(3):280–284.
324. Llombart-Cussac A, Pivot X, Contesso G, et al. Adjuvant chemotherapy for primary cardiac sarcomas: the IGR experience. *Br.J.Cancer*. 1998; 78(12):1624–1628.
325. Loo TL, Housholder GE, Gerulath AH, et al. Mechanism of action and pharmacology studies with DTIC (NSC-45388). *Cancer treatment reports*. 1976; 60(2):149–152.
326. Lorigan PC, Verweij J, Papai Z, et al. Randomized phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide versus standard dose doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma (ASTS) [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 21 (Pt 1):405a, Abstract.
327. 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*. 2007; 25(21):3144–3150.
328. Lucas P. Sarcomas of the uterine corpus. Clinico-pathologic correlations and treatment. *Semaine des Hopitaux*. 1986; 62(20):1464–1468.
329. Luce JK, Thurman WG, Isaacs BL, et al. Clinical trials with the antitumor agent 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide(NSC-45388). *Cancer chemotherapy reports. Part 1*. 1970; 54(2):119–124.
330. Mace JR, Keohan ML, Bernardy H, et al. Crossover randomized comparison of intravenous versus intravenous/oral mesna in soft tissue sarcoma treated with high-dose ifosfamide. *Clinical Cancer Research*. 2003; 9(16 Pt 1):5829–5834.
331. Macia M, Calvo A, Ces JA, et al. Uterine sarcomas. *Acta Ginecologica*. 1988; 45(10):443–448.
332. Mage P, Chauvergne J, Bui NB, et al. [Uterine sarcoma. Retrospective analysis of a series of 22 cases]. *J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.(Paris)*. 1984; 13(7):802–807.
333. Magill GB, Golbey RB, Krakoff IH. Chemotherapy combinations in adult sarcomas. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 1977; Vol.18:No–264.
334. Magrath I, Sandlund J, Raynor A, et al. A phase II study of ifosfamide in the treatment of recurrent sarcomas in young people. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 1986; 18 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S25–S28.
335. Maki RG. Gemcitabine and Docetaxel in Metastatic Sarcoma: Past, Present, and Future. *The Oncologist*. 2007; 12(8):999–1006.
336. Maurel J, Zorrilla M, Puertolas T, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine at 3-h infusion in refractory, heavily pretreated advanced solid tumors. *Anti-Cancer Drugs*. 2001; 12(9):713–717.
337. McGilbray TT, Schulz TK. Primary cardiac synovial sarcoma. *The Lancet Oncology*. 2003; 4(5):283.
338. Meazza C, Bisogno G, Casanova M, et al. Full-dose ifosfamide can be safely administered to outpatients. *Pediatric blood & cancer*. 2008; 50(2):375–378.
339. Merimsky O, Meller I, Flusser G, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 2000; 45(2):177–181.

340. Merimsky O, Bernstein-Molho R, Soyfer V, et al. Metastatic uterine leiomyosarcomas: A single sarcoma center experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
341. Mertens WC, Bramwell VH. Soft tissue sarcoma in adults. *Current opinion in oncology*. 1993; 5(4):678–684.
342. Meuret G. The treatment of sarcoma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1978; 103(7):308–313.
343. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J.Clin.Oncol*. 1987; 5(8):1191–1198.
344. Montalar J, Diaz R, Santaballa A, et al. Second-line chemotherapy with gemcitabinedocetaxel in patients with advanced soft-tissue sarcomas after treatment with high-dose ifosfamide and adriamycin: A single-centre experience. *Annals of Oncology*. 2008; 19(S8):viii270.
345. Morrison WH, Byers RM, Garden AS, et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: A therapeutic dilemma. *Cancer*. 1995; 76(2):319–327.
346. Moskovic E, Macsweeney E, Law M, et al. Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: A study of 76 patients. *British Journal of Radiology*. 1993; 66(791):1009–1015.
347. Mouridsen HT, Dombrowsky P, Jensen OM, et al. Treatment of sarcoma in Denmark. *Ugeskrift for Laeger*. 1990; 152(14):989–992.
348. Muggia FM, Pavlick A. Treatment of sarcomas: thinking out-of-the-box. *Cancer investigation*. 2003; 21(2):321–322.
349. Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, et al. Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients. *Cancer*. 2007; 110(3):648–651.
350. Nakashima Y, Kotoura Y, Kasakura K, et al. Alveolar soft-part sarcoma. A report of ten cases. *Clinical orthopaedics and related research*. 1993; (294):259–266.
351. NHSC. Trabectedin (Yondelis) for second and third-line treatment of soft tissue sarcoma: horizon scanning technology ultra-orphan note. NHSC <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32006001115>.
352. NHSC. Trabectedin (Yondelis) for advanced and/or metastatic translocation-related sarcomas - first line. NHSC <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32011001051>.
353. -National-Institute-for-Health-and-Clinical-Excellence. Trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma (Structured abstract). London: National.Institute.for Health and Clinical Excellence. 2010;
354. Nicolas MM, Tamboli P, Gomez JA, et al. Pleomorphic and dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 41 cases. *Human pathology*. 2010; 41(5):663–671.
355. Niederle N, Scheulen ME, Cremer M, et al. Ifosfamide in combination chemotherapy for sarcomas and testicular carcinomas. *Cancer Treatment Reviews*. 1983; 10 Suppl A(0305-7372 (Linking)):129–135.
356. Okuno S, Edmonson J, Mahoney M, et al. Phase II trial of gemcitabine in advanced sarcomas. *Cancer*. 2002; 94(12):3225–3229.
357. Olejek A, Zamłyński J, Jędrus S, et al. Uterine sarcoma in young women - analysis of 17 cases. *Ginekol.Onkol*. 2007; 5(4):200–207.
358. Oosten AW, Seynaeve C, Schmitz PIM, et al. Outcomes of First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced or Metastatic Leiomyosarcoma of Uterine and Non-Uterine Origin. 2009; 2009:
359. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et al. Infantile fibrosarcoma: Management based on the european experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(2):318–323.
360. Otaguro K, Ueda K, Nijima T, et al. Clinical evaluation of Z4942 (ifosfamide) for malignant urological tumors. *Acta Urologica Japan*. 1981; 27(4):459.
361. Oztop I, Yilmaz U, Havitcioglu H, et al. Our experience of patients with soft tissue sarcomas treated between 1990 and 2002. *THOD - Turk Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2003; 13(2):61–71.
362. Paladio N. Trabectedin (Yondelis) in the treatment of soft tissue sarcomas (Structured abstract). *Barcelona..: Catalan.Agency.for Health Technology Assessment and Research*. 2009;
363. Palmerini E, Staals EL, Alberghini M, et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2009; 115(13):2988–2998.
364. Pan C-C, Chang Y-H. Primary synovial sarcoma of the prostate. *Histopathology*. 2006; 48(3):321–323.
365. Paquette M, Truong PT, Hart J, et al. Primary sarcoma of the mediastinum: A report of 16 cases referred to the british columbia cancer agency. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010; 5(6):898–906.
366. Park J-Y, Kim D-Y, Suh D-S, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2008; 134(12):1277–1287.
367. Patel SR, Burgess MA, Plager C, et al. Myxoid liposarcoma. Experience with chemotherapy. *Cancer*. 1994; 74(4):1265–1269.
368. Patel SR, Linke KA, Burgess MA, et al. Phase II Study of Paclitaxel in Patients With Soft Tissue Sarcomas. *Sarcoma*. 1997; 1(2):95–97.

369. Paulino AC. Synovial Sarcoma Prognostic Factors and Patterns of Failure. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2004; 27(2):122–127.
370. Paz-Ares L, Lopez-Pousa A, Poveda A, et al. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. *Invest New Drugs*. 2012; 30(2):729–740.
371. Penel N, Lansiaux A, Adenis A. Angiosarcomas and taxanes. *Current treatment options in oncology*. 2007; 8(6):428–434.
372. 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(32):5269–5274.
373. Penel N, Italiano A, Ray-Coquard I, et al. Metastatic angiosarcomas: Doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome. *Annals of Oncology*. 2012; 23(2):517–523.
374. Pennacchioli E, Fiore M, Collini P, et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical presentation, treatment, and outcome in a series of 33 patients at a single institution. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17(12):3229–3233.
375. Perevodchikova NI, Orel NF, Trofimova NB. The use of holoxan in cancer treatment. *Voprosy Onkologii*. 1990; 36(9):1085–1088.
376. Pilz T, Pilgrim TB, Bisogno G, et al. [Chemotherapy in fibromatoses of childhood and adolescence: results from the Cooperative soft tissue sarcoma study (CWS) and the Italian Cooperative study group (ICG-AIEOP)]. *Klinische Pädiatrie*. 1999; 211(4):291–295.
377. Pina I., Estevinho F., Sarmento T., et al. Endometrial stromal sarcoma the experience of a referral center. *Abstract presented at the 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology*. 2011;
378. Pink D, Rahm J, Schoeler D, et al. Activity of paclitaxel in radiation induced and other secondary angiosarcomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10578.
379. Pink D, Bertz-Lepel J, Busemann C, et al. Efficacy of trabectedin in patients with advanced or metastatic alveolar soft-part sarcoma. *Onkologie*. 2012; 35(5):249–252.
380. Piver MS, Rose PG. Advanced uterine sarcoma; response to chemotherapy. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 1988; 9(2):124–129.
381. Pratt CB, Horowitz ME, Meyer WH, et al. Phase II trial of ifosfamide in children with malignant solid tumors. *Cancer Treat.Rep*. 1987; 71(2):131–135.
382. Pronk LC, Schrijvers D, Schellens JH, et al. Docetaxel and ifosfamide in patients with advanced solid tumors: results of a phase I study. *Semin.Oncol*. 1998; 25(1 Suppl 2):23–28.
383. Pronk LC, Schrijvers D, Schellens JH, et al. Phase I study on docetaxel and ifosfamide in patients with advanced solid tumours. *Br.J.Cancer*. 1998; 77(1):153–158.
384. Psikakos G, Papanicolaou A, Boutis L, et al. The use of combined chemotherapy for the treatment of advanced sarcoma of the uterus. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 1996; 17(4):289–291.
385. Puchalski TA, Ryan DP, Garcia-Carbonero R, et al. Pharmacokinetics of ecteinascidin 743 administered as a 24-h continuous intravenous infusion to adult patients with soft tissue sarcomas: associations with clinical characteristics, pathophysiological variables and toxicity. *Cancer Chemother.Pharmacol*. 2002; 50(4):309–319.
386. Quek RHH, Harunal Rashid MFR, Ong WS, et al. Mucocutaneous angiosarcoma (MC-AS) versus non-MC-AS: Clinicopathologic features and treatment outcomes in 44 patients (pts). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
387. Quesada J, Amato R. The molecular biology of soft-tissue sarcomas and current trends in therapy. *Sarcoma*. 2012; 2012:
388. Rahal A, Benbrahim Z, Glaoui M, et al. Trabectedin: Still active beyond progression in advanced soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology*. 2010; 21:viii414.
389. Raney RB, Anderson JR, Andrassy RJ, et al. Soft-tissue sarcomas of the diaphragm: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group from 1972 to 1997. *J.Pediatr.Hematol.Oncol*. 2000; 22(6):510–514.
390. Rao BN, Santana VM, Fleming ID, et al. Management and prognosis of head and neck sarcomas. *American journal of surgery*. 1989; 158(4):373–377.
391. Rao UNM, Hanan SH, Lotze MT, et al. Distant skin and soft tissue metastases from sarcomas. *Journal of Surgical Oncology*. 1998; 69(2):94–98.
392. Ravi V, Yang J, Araujo DM, et al. The role of E-cadherin expression in response and outcome in patients with leiomyosarcoma treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
393. Reichardt P, Verweij J, Crowther D. Should high-dose chemotherapy be used in the treatment of soft tissue sarcoma? *European Journal of Cancer Part A*. 1997; 33(9):1351–1360.
394. Reichardt P, Lindner T, Pink D, et al. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know? *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2003; 39(11):1511–1516.

395. Retsas S. Treatment of refractory malignant neoplasms with ifosfamide as single agent and in combination chemotherapy. *Cancer treatment reviews*. 1983; 10 Suppl A:151–157.
396. Richly H, Rubin SD, Madi A, et al. A phase I study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of pazopanib (P) in combination with gemcitabine (G) for advanced solid tumors. *European Journal of Cancer, Supplement*. 2010; 8(7):25.
397. Riddle PJ, Echeta CB, Manek S, et al. Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990-1998: role of adjuvant treatment. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2002; 14(1):54–61.
398. Rieger C, Fiegl M, Tischer J, et al. Incidence and severity of ifosfamide-induced encephalopathy. *Anti-cancer drugs*. 2004; 15(4):347–350.
399. Ringborg U. Radio- and chemotherapy of soft tissue sarcomas. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1981; 52(4):455.
400. S Ritter HJS. [Clinical experience with the cytostatic drug ifosfamide]. *Die Medizinische Welt*. 1977; 28(35):1395–1400.
401. Rodriguez V, Bodey GP, Freireich EJ. Increased remission rate and prolongation of survival in patients with soft tissue sarcomas treated with intensive chemotherapy on a protected environment prophylactic antibiotic program (PEPA). *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 1977; Vol. 18:No–214.
402. Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*. 1994; 73(10):2506–2511.
403. Rothmund R, Huebner M, Joachim C, et al. Clinical characteristics, surgical management and adjuvant therapy of patients with uterine leiomyosarcoma: 27 years of experience. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2011; 71(12):1085–1089.
404. Roylance R, Seddon B, McTiernan A, et al. Experience of the use of trabectedin (ET-743, Yondelis) in 21 patients with pre-treated advanced sarcoma from a single centre. *Clin.Oncol.(R Coll.Radiol.)*. 2007; 19(8):572–576.
405. Rummel HH, Heberling D, Hoffken H. Diagnosis and treatment of uterine sarcomata. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1982; 42(11):777–783.
406. Ryan DP, Supko JG, Eder JP, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 administered as a 72-hour continuous intravenous infusion in patients with solid malignancies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001; 7(2):231–242.
407. Sala N, Robert L, Lopez-Pousa A, et al. Neoadjuvant treatment evaluation in soft tissue sarcomas (STS): Looking for news in radiologic and pathologic response. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
408. Samuels BL, Tap WD, Patel S, et al. Trabectedin (Tr) as single agent for advanced soft tissue sarcomas (STS) failing standard of care: Interim analysis of 1,400 patients (pts) in an expanded access program study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
409. Sanfilippo R, Grosso F, Viridis E, et al. Rechallenge with trabectedin in patients with responding myxoid liposarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10575.
410. Sanfilippo R, Grosso F, D'Incalci M, et al. Surgery of residual disease of myxoid liposarcoma (MLS) patients responding to trabectedin. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
411. Sanfilippo R, Constantinidou A, Bertulli R, et al. Sensitivity of well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma (WD/DD) and myxoid round cell/liposarcoma (MRCL) to high-dose ifosfamide: Combined analysis from two European referral institutions. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
412. Savica R, Rabinstein AA, Josephs KA. Ifosfamide associated myoclonus-encephalopathy syndrome. *Journal of Neurology*. 2011; 258(9):1729–1731.
413. Scheulen ME, Niederle N, Bremer K, et al. Efficacy of ifosfamide in refractory malignant diseases and uroprotection by mesna: results of a clinical phase II-study with 151 patients. *Cancer treatment reviews*. 1983; 10 Suppl A:93–101.
414. Schilling T, Fiebig HH, Kerpel-Fronius S, et al. Clinical phase I and pharmacokinetic trial of vinorelbine administered as single intravenous bolus every 21 days in cancer patients. *Investigational new drugs*. 1996; 14(4):371–378.
415. Schmerling R, Maluf FC, Hoff PM, et al. Trabectedin in advanced, pretreated soft tissue sarcoma: The Hospital Sirio-Libanés experience in a compassionate use program. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
416. Schnitker J, Brock N, Burkert H, et al. Evaluation of a cooperative clinical study of the cytostatic agent ifosfamide. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 1976; 26(10):1783–1793.
417. Schoffski P, Cerbone L, Stas M, et al. Administration of 24-hour intravenous infusions of trabectedin (Yondelis(registered trademark)) every 3 weeks in ambulatory patients with mesenchymal tumors via the disposable elastomeric pump Baxter LV10: A feasible, convenient, effective and patient-friendly palliative treatment option. *European Journal of Cancer, Supplement*. 2009; 7(2-3):597.
418. Schroeder E, Lefebure P, Lebacqz EG. Alveolar soft part sarcoma. *Louvain Medical*. 1981; 100(4):235–238.

419. Schütte J, Gosheger G, Kolotas C. Sarkome. *Der Onkologe*. 2002; 8:s41–s43.
420. Seddon BM, Scurr MR, Jones RL, et al. Phase II study of gemcitabine and docetaxel as first-line chemotherapy in locally advanced/metastatic leiomyosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):10528.
421. Seeber S, Schmidt CG. Chemotherapy of malignant tumors of soft tissues. *Chirurg*. 1977; 48(11):701–707.
422. Serrano C, Garcia A, Brana I, et al. Angiosarcoma of the ovary: Is it always a lethal disease? *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(33):e675–e677.
423. Serrone L, Nardoni C, Gelibter A, et al. Salvage chemotherapy for advanced sarcoma patients: a single-institution experience survey. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2002; 21(2):181–184.
424. Sessa C, D'Incalci M. Trabectedin in ovarian cancer: Could we expect more? *Annals of Oncology*. 2011; 22(1):7–8.
425. Sharma DN, Rath GK, Kumar S, et al. Clinical outcome of patients with uterine sarcomas. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2011; 7(3):270–274.
426. Shetty AK, Yu LC, Gardner RV, et al. Role of chemotherapy in the treatment of infantile fibrosarcoma. *Med.Pediatr.Oncol*. 1999; 33(4):425–427.
427. Simo Camps E, Puigdollers JM. Chemotherapeutic association for treating metastatic sarcoma. *Medicina Clinica*. 1977; 68(5):229–232.
428. Singer JM, Hartley JM, Brennan C, et al. The pharmacokinetics and metabolism of ifosfamide during bolus and infusional administration: a randomized cross-over study. *Br.J.Cancer*. 1998; 77(6):978–984.
429. Sinkovics JG. Long tumor-free survival of adult patients treated for metastatic sarcomas. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 1979; 20(65):
430. Slavik M. Clinical studies with DTIC (NSC-45388) in various malignancies. *Cancer treatment reports*. 1976; 60(2):213–214.
431. Sleijfer S, Van Glabbeke MM, Lamers C, et al. Soluble factors (SF) associated with efficacy and toxicity of pazopanib (PZB) in advanced soft tissue sarcoma (STS) patients (pts): An EORTC-STBSG study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
432. Sleijfer S, Gorlia T, Lamers C, et al. Cytokine and angiogenic factors associated with efficacy and toxicity of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma: an EORTC-STBSG study. *British journal of cancer*. 2012; 107(4):639–645.
433. Soh LT, Chew SH, Ang L. Uterine leiomyosarcoma - A Singapore experience. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999; 39(2):246–248.
434. Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS, et al. Primary ovarian sarcoma: Analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer*. 1998; 82(9):1731–1737.
435. Sordillo PP, Chapman R, Hajdu SI, et al. Lymphangiosarcoma. *Cancer*. 1981; 48(7):1674–1679.
436. Soriano AO, Thompson MA, Admirand JH, et al. Follicular dendritic cell sarcoma: A report of 14 cases and a review of the literature. *American Journal of Hematology*. 2007; 82(8):725–728.
437. Spiess PE, Kassouf W, Steinberg JR, et al. Review of the M.D. Anderson experience in the treatment of bladder sarcoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2007; 25(1):38–45.
438. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J.Clin.Oncol*. 2000; 18(22):3794–3803.
439. Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, et al. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann.Oncol*. 2005; 16(3):437–444.
440. Stacchiotti S, Palassini E, Negri T, et al. Clear cell sarcoma (CCR): Clinical behavior and response to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
441. Storm FK, Eilber FR, Mirra J, et al. Neurofibrosarcoma. *Cancer*. 1980; 45(1):126–129.
442. Sutton GP, Blessing JA, Photopulos G, et al. Gynecologic Oncology Group experience with ifosfamide. *Seminars in oncology*. 1990; 17(2 Suppl 4):6–10.
443. Sutton GP, Blessing JA, Photopulos G, et al. Early phase II Gynecologic Oncology Group experience with ifosfamide/mesna in gynecologic malignancies. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1990; 26 Suppl:S55–58.
444. Sutton GP, Blessing JA, Manetta A, et al. Gynecologic Oncology Group studies with ifosfamide. *Seminars in oncology*. 1992; 19(6 Suppl 12):31–34.
445. Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992; 166(2):556–559.
446. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, et al. A phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent mixed mesodermal tumors of the ovary previously treated with platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1994; 53(1):24–26.

447. Sutton G, Blessing JA, Park R, et al. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstetrics and Gynecology*. 1996; 87(5 Pt 1):747–750.
448. Sutton G, Blessing JA, Ball H. Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*. 1999; 74(3):346–349.
449. Taamma A, Misset JL, Riofrio M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(5):1256–1265.
450. Tanabe K, Masuzawa M, Aki R, et al. Angiosarcoma of the scalp with metastasis to the gingiva. *Acta Dermato-Venereologica*. 2008; 88(5):512–513.
451. Tandon N, Prabhash K. Sarcomas of head and neck region. *Indian Journal of Cancer*. 2011; 48(3):282–283.
452. Thanopoulou E, Benson C, Al-Muderis O, et al. Chemotherapy in advanced pleomorphic sarcomas: The experience of the Royal Marsden Hospital (RMH). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
453. Todd CS, Michael H, Sutton G. Retroperitoneal leiomyosarcoma: Eight cases and a literature review. *Gynecologic Oncology*. 1995; 59(3):333–337.
454. Toulmonde M, Italiano A, Penel N, et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: Role of chemotherapy and survival. *J Clin Oncol*. 2011; 29(suppl):
455. Twelves C, Hoekman K, Bowman A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Yondelis(trademark) (Ecteinascidin-743; ET-743) administered as an infusion over 1 h or 3 h every 21 days in patients with solid tumours. *European journal of cancer*. 2003; 39(13):1842–1851.
456. Utracka-Hutka B, Czownicki Z. Preliminary evaluation of holoxan effectiveness in the treatment of malignant neoplasms of soft tissues and bones. *Nowotwory*. 1981; 31(2):147–153.
457. Van Dinh T, Woodruff JD. Leiomyosarcoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982; 144(7):817–823.
458. Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Steward W, et al. Selection of large and objectively measurable target lesions in EORTC phase II trials: impact on recruitment and response rate. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1993; 29A(14):1943–1947.
459. Van Kesteren C, Twelves C, Bowman A, et al. Clinical pharmacology of the novel marine-derived anticancer agent Ecteinascidin 743 administered as a 1- and 3-h infusion in a phase I study. *Anti-cancer drugs*. 2002; 13(4):381–393.
460. Van Ruth S, Van Coevorden F, Peterse JL, et al. Alveolar soft part sarcoma. a report of 15 cases. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2002; 38(10):1324–1328.
461. Verweij J, Catimel G, Sulkes A, et al. Phase II studies of docetaxel in the treatment of various solid tumours. EORTC Early Clinical Trials Group and the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur.J.Cancer*. 1995; 31A Suppl 4(0959-8049 (Linking)):S21–S24.
462. Verweij J. High-dose ifosfamide for soft tissue sarcomas: Set the scene, or senescence?: Editorial. *Annals of Oncology*. 1998; 9(8):807–809.
463. Verweij J. Other endpoints in screening studies for soft tissue sarcomas. *The oncologist*. 2008; 13 Suppl 2:27–31.
464. Verweij J. Soft tissue sarcoma trials: One size no longer fits all. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(19):3085–3087.
465. Villalona-Calero MA, Eckhardt SG, Weiss G, et al. A phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743 on a daily x 5 schedule in patients with solid malignancies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002; 8(1):75–85.
466. Von Burton G, Rankin C, Zalupski MM, et al. Phase II trial of gemcitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma. *American journal of clinical oncology*. 2006; 29(1):59–61.
467. Von Mehren M. Trabectedin—a targeted chemotherapy? *Lancet Oncology*. 2007; 8(7):565–567.
468. Von Mehren M. New therapies in soft tissue and bone sarcomas. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2011; 9(4):319–321.
469. Vyncke G. Leiomyosarcoma of the duodenum. *Tijdschrift voor Geneeskunde*. 1987; 43(20):1385–1388.
470. Waddell JA, Solimando J. Cancer chemotherapy update: Mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine (MAID) regimen for sarcomas. *Hospital Pharmacy*. 2007; 42(10):901–909.
471. SEXTON WJ, LANCE RE, REYES AO, et al. ADULT PROSTATE SARCOMA: THE M. D. ANDERSON CANCER CENTER EXPERIENCE. *The Journal of Urology*. 2001; 166(2):521–525.
472. Wagner DE, Ramirez G, Weiss AJ, et al. Combination Phase 1 -II Study of Imidazole Carboxamide (NCS 45388). *Oncology*. 1972; 26(2-3):310–316.
473. Wall N, Starkhammar H. Chemotherapy of soft tissue sarcoma—a clinical evaluation of treatment over ten years. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2003; 42(1):55–61.

474. Walsh GL, Davis BM, Swisher SG, et al. A single-institutional, multidisciplinary approach to primary sarcomas involving the chest wall requiring full-thickness resections. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001; 121(1):48–60.
475. Weh S. Ifosfamide in the treatment of sarcomas. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 1992; 68(11):361–362.
476. Weiss RB, Vogelzang N, Samuels BL, et al. Ifosfamide vs cyclophosphamide in cancer therapy. *ONCOLOGY*. 1991; 5(5):67–86.
477. Wendtner C. Gezielte Therapien beim Weichteilsarkom (inkl. GIST). *Arzneim Forsch Drug Res*. 2009; 59(11):594.
478. Whitmore MB, Worley KB, Waddell JA, et al. Gemcitabine and Docetaxel (GD) for advanced soft tissue sarcomas. *Hospital Pharmacy*. 2008; 43(3):187–191.
479. Wilson RE, Blum RH, Groenberger JS, et al. Combined modality therapy for localized high-grade soft tissue sarcomas. *European Surgical Research*. 1979; 11(2 SUPPL):102.
480. Wiltshaw E, McKinna JA, Harmer CL, et al. Chemotherapy of sarcoma. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1982; 75(6):385.
481. Wiltshaw E, Westbury G, Harmer C, et al. Ifosfamide plus mesna with and without adriamycin in soft tissue sarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1986; 18 Suppl 2(0344-5704 (Linking)):S10–S12.
482. Winkler K, Bielack S, Delling G, et al. Intensified chemotherapy with ifosfamide (IFO) and influence of intraarterial (i.a.) versus intravenous (i.v.) infusion of cisplatinum (DDP). Preliminary results. *Chir Organi Mov*. 1990; 75(1 Suppl):54–56.
483. Wolf PS, Flum DR, Tanas MR, et al. Epithelioid sarcoma: the University of Washington experience. *American Journal of Surgery*. 2008; 196(3):407–412.
484. Womer RB. Soft tissue sarcomas. *European journal of cancer*. 1997; 33(13):2230–2236.
485. Wong H, Yau T. Metronomic chemotherapy for advanced cutaneous angiosarcoma. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2011; 9(6):504–506.
486. Wrasidlo W, Niethammer A, Deger S, et al. Pilot study of hydrolytically activated paclitaxel prodrug therapy in patients with progressive malignancies. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. 2002; 63(4):247–262.
487. Yalcin S. Treatment of soft-tissue sarcomas: high-dose ifosfamide or combination of ifosfamide and etoposide? *Ann. Oncol*. 1999; 10(1):123–124.
488. Yalcin B, Pamir A, Buyukcelik A, et al. High-dose ifosfamide with hematopoietic growth factor support in advanced bone and soft tissue sarcomas. *Experimental Oncology*. 2004; 26(4):320–325.
489. Yan B, Li Y, Pan J, et al. Primary oral leiomyosarcoma: A retrospective clinical analysis of 20 cases. *Oral Diseases*. 2010; 16(2):198–203.
490. Yokoyama K. Results of chemotherapy for soft tissue sarcomas. *Journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 1991; 65(6):697.
491. Yoshioka H, Tsubouchi K, Ishida T. Significant response to gemcitabine monotherapy in primary pleural epithelioid angiosarcoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012; 7(5):942–943.
492. Yoshitani K, Kido A, Honoki K, et al. Pelvic metastasis of breast synovial sarcoma. *Journal of Orthopaedic Science*. 2009; 14(2):219–223.
493. Yovine A, Casali P, Grosso F, et al. Trabectedin 3-hour infusion every 3 weeks in pre-treated advanced sarcoma patients: A compassionate-use administration experience. *European Journal of Cancer, Supplement*. 2009; 7(2-3):597–598.
494. Yu KJ, Ho DM, Ng HT, et al. Leiomyosarcoma of uterus: a review of 14 cases. *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed*. 1989; 44(2):109–114.
495. Zaidi SH, Iqbal Z, Mallick JA. Ifosfamide in soft tissue sarcoma. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 1990; 40(9):222–224.
496. Zornig C, Weh HJ, Krüll A, et al. Retroperitoneal sarcoma in a series of 51 adults. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1992; 18(5):475–480.
497. Demetri GD, Chawla SP, von MM, 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*. 2009; 27(25):4188–4196.
498. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(3):205–216.
499. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf (24.8.2012).

15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego mięsaków tkanek miękkich wg WHO 2002.....	13
Tabela 2.	Standaryzowane współczynniki zapadalności dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009.....	15
Tabela 3.	Standaryzowane współczynniki dla zgonów dla kodów C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C49 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich) w latach 1999 - 2009.....	16
Tabela 4.	Stopnie zaawansowania klinicznego MTM wg systemu AJCC/UICC z 2010 r.	21
Tabela 5.	Kryteria klasyfikacji wg. systemu FNCLCC.....	21
Tabela 6.	Aktualne wskazania do stosowania leków cytostatycznych w terapii MTM [4].....	26
Tabela 7.	Charakterystyka populacji w badaniu rejestracyjnym III fazy dla pazopanibu (PALETTE).....	27
Tabela 8.	Leki stosowane w leczeniu MTM znajdujące się w fazie badań klinicznych.....	28
Tabela 9.	Odsetek pacjentów objętych chemioterapią oraz ocena skuteczności chemioterapii w zależności od typu MTM.....	37
Tabela 10.	Zestawienia opinii ekspertów powołanych przez AOTM do zaopiniowania zasadność finansowania trabektedyny ze środków publicznych.....	40
Tabela 11.	Typy histologiczne wymienione w ChPL.....	42
Tabela 12.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu pazopanibu [36].....	43
Tabela 13.	Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii dakarbazyną [26, 28].....	45
Tabela 14.	Najczęstsze działania niepożądane towarzyszące terapii gemcytabiną.....	47
Tabela 15.	Działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii trabektedyną [4].....	49
Tabela 16.	Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii docetakselem [12].....	51
Tabela 17.	Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii paklitakselem [69].....	52
Tabela 18.	Działania niepożądane, które najczęściej towarzyszą terapii winorelbiną.....	54
Tabela 19.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania.....	59
Tabela 20.	Charakterystyka metodyki badań włączonych do analizy problemu decyzyjnego.....	64
Tabela 21.	Charakterystyka populacji badań włączonych do analizy problemu decyzyjnego.....	67
Tabela 22.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania PZB vs PLC.....	72
Tabela 23.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania IFD 3 x 3 mg vs IFD 1 x 5 mg.....	73
Tabela 24.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania GEM ± DCL vs GEM.....	75
Tabela 25.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania DKB± GEM vs DKB.....	76
Tabela 26.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TRB 1,5 mg vs TRB 0,58 mg.....	78
Tabela 27.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania DCL vs DOX.....	79
Tabela 28.	Wyniki dotyczące skuteczności poszczególnych interwencji w terapii MTM raportowane w badaniach RCT.....	81
Tabela 29.	Szczegółowe wyniki porównania skuteczności poszczególnych interwencji w terapii MTM raportowanej w badaniach RCT. Dane dla parametrów OR i HR.....	82
Tabela 30.	Wyniki dotyczące skuteczności poszczególnych interwencji w terapii MTM raportowane w badaniach nRCT.....	82
Tabela 31.	Rekomendacje dotyczące finansowania leków zarejestrowanych w terapii MTM.....	91
Tabela 32.	Zestawienie wykorzystanych do obliczeń dawek i schematów podawania leków.....	94
Tabela 33.	Zestawienie kosztów terapii mięsaka tkanek miękkich.....	95
Tabela 34.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla pazopanibu w terapii zaawansowanego MTM.....	98
Tabela 35.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline / Biomed Central (przez PubMed).....	105
Tabela 36.	Wyniki wyszukiwania w The Cochrane Library.....	108
Tabela 37.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE.....	111
Tabela 38.	Słowa kluczowe zastosowane w celu wyszukania opracowań wtórnych i alertów dotyczących bezpieczeństwa.....	114

Tabela 39. Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką mięsaków tkanek miękkich	115
Tabela 40. Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrials.gov.....	116
Tabela 41. Badania kliniczne w toku wg ISRCTN	120
Tabela 42. Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrialsRegister.eu	120
Tabela 43. Szczegółowe zestawienie kryteriów kwalifikacji badań do analizy klinicznej.....	122
Tabela 44. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	123
Tabela 45. Szczegółowa analiza zaleceń postępowania w terapii zaawansowanego MTM.....	136
Tabela 46. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu mięsaków tkanek miękkich:	138
Tabela 47. Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie klinicznej.	139

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat postępowania diagnostycznego w MTM (na podstawie Ruka 2009).....	19
Rysunek 2. Ogólne zasady prowadzenia chemioterapii w MTM oraz wskazanie potencjalnych miejsc pazopanibu w algorytmie postępowania	34
Rysunek 3. Częstość występowania poszczególnych typów histologicznych MTM w zależności od typu histologicznego.....	36
Rysunek 4. Częstość stosowania danych opcji terapeutycznych u pacjentów z MTM.....	36
Rysunek 5. Rozpowszechnienie schematów terapeutycznych stosowanych w II oraz III rzucie w leczeniu leiomyosarcoma	38
Rysunek 6. Rozpowszechnienie schematów terapeutycznych stosowanych w II oraz III rzucie w leczeniu angiosarcoma	38
Rysunek 7. Ocena toksyczności poszczególnych schematów terapeutycznych w opinii ankietowanych lekarzy.....	39
Rysunek 8. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	62
Rysunek 9. Ilustracja jakości dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wybranych terapii w leczeniu zaawansowanego MTM w drugiej i kolejnych liniach leczenia.....	86
Rysunek 10. Wykaz typów histologicznych kwalifikowanych do badań*.....	87