

Роль трабектедина в лечении сарком мягких тканей: обзор современных данных

А.А. Феденко¹, А.А. Тарарыкова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анастасия Алексеевна Тарарыкова anastasiatararykova@gmail.com

Саркомы мягких тканей – редкая гетерогенная группа злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, которые составляют менее 1 % всех онкологических заболеваний. Актуальная проблема лекарственной терапии данной патологии, особенно при распространенном процессе, – низкая эффективность применяемых схем лечения. Трабектедин является одним из активных противоопухолевых агентов, одобренных для лечения сарком мягких тканей в случае неэффективности стандартной химиотерапии.

В данной статье представлен обзор публикаций по теме эффективности трабектедина и его роли в лечении пациентов с саркомами мягких тканей.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, трабектедин, липосаркома, лейомиосаркома

Для цитирования: Феденко А.А., Тарарыкова А.А. Роль трабектедина в лечении сарком мягких тканей: обзор современных данных. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):16–27. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-16-27.

TRABECTEDIN IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS: UP TO DATE DATA

A.A. Fedenko¹, A.A. Tararykova²

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Anastasia Alekseevna Tararykova anastasiatararykova@gmail.com

Soft tissue sarcomas are a rare heterogeneous group of malignant tumors with mesenchymal nature. Soft tissue sarcomas accounts for less than 1 % of all cancers. Low efficiency of chemotherapy for soft tissue sarcomas, especially in advanced disease, is a burning issue. Trabectedin is one of the active agents approved for the treatment of advanced soft tissue sarcomas after the failure of standard chemotherapy. The article provides a literature review of the latest world-wide data of the effectiveness and role of trabectedin in the modern approach of soft tissue sarcomas treatment.

Key words: soft tissue sarcoma, trabectedin, liposarcoma, leiomyosarcoma

For citation: Fedenko A.A., Tararykova A.A. Trabectedin in the treatment of soft tissue sarcomas: up to date data. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(3):16–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-16-27.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются редкой группой злокачественных опухолей. В России в 2019 г. зарегистрировано более 3500 новых случаев данной патологии, что составляет около 0,6 % всех злокачественных новообразований [1]. Заболеваемость составляет 2,4 случая на 100 000 населения, прирост этого показателя – более 5 %. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с СМТ различных

стадий (вне зависимости от гистологического подтипа опухоли) достигает 64 %. По данным Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer) и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer), показатели 5-летней выживаемости пациентов при СМТ I стадии составляют 99 %, II и III стадий – 82 и 52 % соответственно, IV стадии – не превышают 10 % [2]. Актуальной проблемой лекарственной терапии

данного заболевания является ее низкая эффективность. Попытки решения этой проблемы предпринимаются по нескольким направлениям: применение комбинированных режимов вместо монокимиотерапии, модификации дозовой интенсивности режимов, увеличение периода лечения, поиск новых препаратов и гистотипспецифическая терапия.

Существует и еще одна проблема: примерно в 30 % случаев СМТ возникают у пациентов старше 70 лет, которые могут иметь сопутствующие заболевания. Это ограничивает использование стандартной химиотерапии (ХТ), особенно антрациклинов. Более того, количество пожилых больных, которым поставлен диагноз «саркома», постоянно увеличивается в связи с общим старением населения [3].

При неэффективности стандартной ХТ или наличии противопоказаний к стандартной ХТ для лечения СМТ применяется трабектедин – противоопухолевый препарат морского происхождения [3–7]. Интерес к нему связан с его длительным контролем над заболеванием и хорошим профилем токсичности. Однако имеются определенные ограничения к использованию трабектедина, связанные с его гистотипспецифической эффективностью, особенностями введения и высокой стоимостью лечения.

Цель данной работы – обзор публикаций по теме эффективности трабектедина в условиях современного подхода к лечению пациентов с СМТ.

Эффективность трабектедина при диссеминированных саркомах мягких тканей

Механизм действия трабектедина основан на гибели клеток посредством нарушения механизма эксцизионной репарации нуклеотидов ДНК [8]. Первоначально препарат был получен из губки *Ecteinascidia turbinata* Карибского моря, но теперь он производится синтетическим путем. Трабектедин представляет собой уникальную форму молекулярно-направленной терапии, используемой особенно часто при миксоидных липосаркомах (ЛС) благодаря наличию уникального гибридного онкопротеина, который является результатом хромосомной транслокации в этом гистологическом подтипе. Данный препарат нарушает способность гибридного белка связываться с промоторными участками ДНК, что дает противоопухолевый эффект [9].

Препарат был одобрен в 2007 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в связи с его эффективностью, продемонстрированной в рандомизированном двухгрупповом исследовании фазы II STS-201 [10]. Результаты этого исследования показали, что введение трабектедина в дозе 1,5 мг/м² (24-часовая внутривенная инфузия каждые 3 нед) обеспечивает лучший контроль над заболеванием, чем его еженедельное введение

в дозе 0,58 мг/м² (3-часовая еженедельная инфузия). Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 3,7 против 2,3 мес ($p = 0,03$), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 3,3 против 2,3 мес ($p = 0,0418$). В ходе рандомизированного исследования фазы III SAR-3007 сравнивалась эффективность трабектедина и дакарбазина у 518 пациентов с распространенной ЛС и лейомиосаркомой (ЛМС) (так называемыми L-СМТ) [11]. Участвующие в нем больные ранее получали по крайней мере 1 линию ХТ, включавшую комбинацию антрациклина с ифосфамидом или антрациклина с одним или несколькими дополнительными режимами цитотоксической ХТ. Медиана ВБП составила 4,2 против 1,5 мес (отношение рисков (ОР) 0,55; $p < 0,001$) в пользу трабектедина. Результаты исследования SAR-3007 привели к одобрению данного препарата Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США в 2015 г., спустя 7 лет после его одобрения ЕМА.

В дальнейшем для оценки ОВ в данном исследовании были проанализированы 577 случаев ЛМС поздней стадии и ЛС с предшествующей терапией на основе антрациклинов [10, 11]. Примерно у 3/4 (423/577) пациентов была гистологически подтверждена ЛМС, а у 1/3 (154/577) – ЛС. После среднего периода наблюдения, который составил примерно 21 мес, показатели ВБП были выше при применении трабектедина, чем при использовании дакарбазина. Медиана ОВ в группе трабектедина составила 13,7 мес, в группе дакарбазина – 13,1 мес (ОР 0,93; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,75–1,15) [12]. После противоопухолевой терапии показатели ОВ могли измениться в обоих случаях. В связи с токсичностью трабектедина (III степень и выше) при его использовании развивались нейтропения, тромбоцитопения, анемия и временное повышение аминотрансфераз. Сообщалось о 9 случаях смерти, обусловленных лечением трабектедином (из-за возникновения инфекции, рабдомиолиза и почечной недостаточности).

В 2020 г. была опубликована большая статья о применении трабектедина в реальной клинической практике, основанная на анализе 4 крупных исследований: французской благотворительной программы (2013), Всемирной программы расширенного доступа (2013), ретроспективного исследования базы данных RetrospectYon (2015) и европейского проспективного исследования Y-image (2017) [7, 13–20]. Наиболее часто наблюдались такие нежелательные явления, как тошнота (29 %, по данным Всемирной программы расширенного доступа, и 31,2 %, по результатам европейского проспективного исследования), нейтропения (24 и 29,8 % соответственно), слабость (23 и 25,2 % соответственно), повышение уровня аланинаминотрансферазы (19 и 10,6 % соответственно), анемия

(18 и 19,7 % соответственно) и др. [14, 19]. Смерть из-за рабдомиолиза, тяжелой миелосупрессии, дыхательной и острой почечной недостаточности, связанной с лечением трабектедином, встречалась редко: 23 (<1 %) случая, по данным Всемирной программы расширенного доступа, и 4 (0,5 %) случая, по базе данных RetrospectYon [14, 17]. О кумулятивной токсичности этого препарата не сообщалось.

В ходе анализа 4 масштабных исследований авторы отметили, что с расширением опыта применения трабектедина в клинической практике наблюдается повышение показателей ВБП и ОВ. Данную тенденцию демонстрируют и крупные реальные исследования. Особенно это касается медианы ВБП: 3,6 мес, по данным французской благотворительной программы (2013), 4,4 мес, по базе данных RetrospectYon (2015) и 5,9 мес, по данным исследования Y-image (2017) [13, 17]. Это может быть связано с улучшением контроля токсичности препарата за счет снижения дозы или увеличения интервалов между его приемами.

Результаты анализа базы данных RetrospectYon продемонстрировали, что при более раннем назначении трабектедина наблюдается улучшение показателей ВБП и ОВ. При использовании данного препарата в качестве лечения 2-й линии медиана ВБП составила 4,8 мес, медиана ОВ — 12,9 мес, а при его применении в качестве 4-й линии терапии — 3,8 и 9,5 мес [17]. Возможно, это связано с уменьшением объема опухоли и улучшением общего состояния пациента на ранних стадиях лечения. Также, по данным RetrospectYon, продолжение терапии трабектедином после 6 циклов у пациентов с не прогрессирующим заболеванием было связано с улучшением показателей ВБП (11,7 мес) и ОВ (24,9 мес) по сравнению с ранним прекращением лечения (7,6 мес и 16,9 мес соответственно) [17]. Эти результаты были проспективно подтверждены в ходе рандомизированного исследования II фазы T-DIS, в котором после 6 циклов лечения данным препаратом пациенты без прогрессирования заболевания были рандомизированы на 2 группы: продолжения и прекращения терапии [21]. Прекращение лечения привело к быстрому прогрессированию опухоли у подавляющего большинства больных (22/26), которые достигли клинического эффекта после 6 циклов лечения. В группе продолжения терапии наблюдалось значительное улучшение показателей 6-месячной ВБП (48,2 %) по сравнению с группой прекращения терапии (19,2 %). Аналогичная тенденция отмечена в отношении показателей ОВ (26,0 мес против 14,9 мес), хотя статистическое различие не было достигнуто из-за небольшого количества рассматриваемых случаев ($p = 0,14$). При этом лечение переносилось больными в целом удовлетворительно. Это говорит о важности продолжения терапии до прогрессирования заболевания, возникновения непереносимости или отказа пациента.

Эффективность, безопасность трабектедина при длительной терапии и возможности лечения пожилых пациентов

При изучении профиля токсичности трабектедина в качестве терапии 2-й линии было подтверждено, что премедикация с использованием дексаметазона в дозе 20 мг позволяет контролировать возможные побочные эффекты. При этом большинство нежелательных явлений были I–II степени и, как правило, обратимы, зависимы от дозы препарата и продолжительности лечения, но не кумулятивны. Хороший профиль токсичности трабектедина, наблюдаемый в ходе клинических испытаний, был подтвержден реальной клинической практикой. Поскольку данное лекарственное средство выводится в основном через желчевыводящие пути и его почечный клиренс незначителен, оно может быть препаратом выбора для лечения пожилых пациентов, которые более склонны к нарушению функции почек. Несмотря на большую долю пожилых пациентов с саркомой, насколько известно, еще не проводились исследования, позволяющие охарактеризовать фармакокинетику данного лекарственного средства в этой популяции [22–24].

В литературе описан клинический случай продолжительной терапии трабектедином (59 введений) [25]. Пациентке, 47 лет, с забрюшинной дедифференцированной/хорошо дифференцированной ЛС по поводу очередного, но уже неоперабельного рецидива заболевания была назначена терапия данным препаратом после 1-й линии ХТ (гемцитабин и доцетаксел), которая оказалась неэффективной. Через 1 год (после 16 циклов лечения) опухоль регрессировала во всех измерениях (примерно на 20 %). Через 2 года (после 30 циклов) сохранялась стабилизация заболевания по сравнению с предыдущими исследованиями. Лечение было прервано после 32 циклов из-за эпизода обморока и падения, приведшего к перелому лодыжки, что потребовало фиксации и времени на реабилитацию. После 38 циклов, когда был удален один из растущих и симптоматических узлов, наблюдалась неоднозначная динамика. После операции пациентка возобновила терапию. Она принимала трабектедин в течение 6 мес (до 49-го цикла). Далее интервалы между курсами лечения были увеличены из-за личных обстоятельств пациентки и поэтапного удаления растущих и клинически значимых очагов. После 59-го введения препарата в качестве дальнейшего этапа планировалось выполнение лучевой терапии (ЛТ) на растущий очаг, поскольку хирургические методы лечения были исчерпаны. В представленном клиническом случае предполагалось продолжение терапии.

В другой работе представлен клинический случай лечения мужчины 73 лет с диссеминированной ЛМС мягких тканей нижней конечности. Через 26 мес терапии трабектедином были достигнуты полная ремиссия

метастазов в легких и стабилизация заболевания в других очагах [26]. Впоследствии пациент перешел на поддерживающее лечение, что привело к долгосрочной стабилизации опухоли. Суммарно проведено 94 цикла терапии трабектедином при сохранении приемлемого качества жизни.

Данные работы демонстрируют не только переносимость трабектедина при его продолжительном приеме, но и длительно сохраняющейся эффект терапии. Последний случай также показывает возможности лечения пациентов пожилого возраста.

Промежуточный анализ исследования Y-image с участием 75 пожилых пациентов показал, что больные в возрасте ≥ 65 лет получили в среднем 5 циклов трабектедина, тогда как пациенты >75 лет — 4 цикла [19]. Максимальное количество циклов на 1 пациента — 44 введения. Медиана ВБП составила 4,1 и 3,3 мес у пациентов в возрасте 65 и 75 лет соответственно. Нейтропения III–IV степени была наиболее частым побочным эффектом: у 12,9 % пациентов ≥ 65 лет и младше и у 15,4 % пациентов ≥ 75 лет. Согласно результатам промежуточного анализа, трабектедин с профилем токсичности, сравнимым с профилем, наблюдаемым в общей популяции пациентов, хорошо переносится пожилыми больными. Кроме того, исследование Y-image показало, что большинство пожилых пациентов получали трабектедин в качестве терапии 1-й линии (16,1 %) по сравнению с более молодыми пациентами (7,7 %) [27]. Это свидетельствует о том, что среди больных, не являющихся кандидатами на проведение стандартной ХТ, больше пожилых людей и трабектедин может быть препаратом выбора при лечении данной категории пациентов с распространенной СМТ.

Гистотипспецифическая эффективность трабектедина

Специфическая эффективность трабектедина для лечения ЛМС, ЛС и сарком, связанных с транслокациями, была проанализирована в рандомизированных исследованиях II–III фазы [5, 6, 28–31]. Останемся на этих гистологических подтипах.

Лейомиосаркома. В ходе исследования III фазы SAR-3007, включавшего пациентов с ЛМС, которым ранее проводилась лекарственная терапия, была проанализирована эффективность трабектедина по сравнению с дакарбазином [11, 12]. Показатели ОВ при применении этих препаратов были сходными. Лучшие показатели ВБП наблюдались в группе трабектедина. Медиана ОВ при использовании трабектедина и дакарбазина составила 14,1 и 13,6 мес соответственно (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,69–1,15), медиана ВБП — 4,3 и 1,6 мес соответственно (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,42–0,73). Были проанализированы результаты лечения пациентов с ЛМС в зависимости от локализации

опухоли. При приеме трабектедина отмечены лучшие показатели ВБП при внематочных локализациях заболевания и при ЛМС матки. При внематочной локализации опухоли медиана ВБП в группах трабектедина и дакарбазина составила 4,9 и 1,6 мес соответственно (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,37–0,92), при ЛМС матки — 4,0 и 1,5 мес соответственно (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,41–0,81).

Отмечалось улучшение показателей эффективности лечения по оценке RECIST 1.1. Контроль роста заболевания (частота объективного ответа и стабилизации заболевания (С3)) составил 37 и 20 % соответственно. Для пациентов с ЛМС была предложена комбинация трабектедина с доксорубицином, которая, согласно стартовому наблюдательному исследованию с включением пациентов, ранее не получавших лечение, предполагала достижение высоких показателей объективного ответа и контроля роста заболевания с переносимым профилем токсичности. Однако последующее рандомизированное исследование II фазы не подтвердило заявленных преимуществ добавления доксорубицина к трабектедину у 115 пациентов с распространенными СМТ различных гистологических подтипов [32, 33]. При анализе результатов в соответствии с гистологическими подтипами у больных ЛМС (примерно 1/3 исследуемой популяции), получавших трабектедин, отмечались более высокие значения медианы ВБП и ОВ (7 и 3,9 мес и 24,2 и 10,3 мес соответственно) [33].

Полученные данные послужили основанием для проведения многоцентрового исследования II фазы (LMS-02), в ходе которого изучалась эффективность применения доксорубицина в сочетании с трабектедином в качестве лечения 1-й линии при метастатической, местно-распространенной ЛМС матки и ЛМС мягких тканей [34]. Поскольку в некоторых исследованиях II фазы сообщалось, что ЛМС матки может быть более химиочувствительной, чем ЛМС других локализаций, авторы выполнили стратификацию по первичной локализации или метастатическому поражению. Исследование считалось положительным, если уровень контроля заболевания составлял не менее 70 % для когорты пациентов с ЛМС матки и 60 % для когорты пациентов с ЛМС мягких тканей.

В 2010–2013 гг. в исследование были включены 109 пациентов, данные 108 из них подлежали оценке. У 82,4 % пациентов выявлены метастазы заболевания, из них у 20 (18,5 %) после ХТ были удалены метастазы. Окончательный анализ включал 47 больных ЛМС матки и 61 больного ЛМС мягких тканей. В общей сложности 32 (68 %) пациента с ЛМС матки и 45 (74 %) пациентов с ЛМС мягких тканей прошли все 6 курсов лечения. Больным вводили внутривенно доксорубицин в дозе 60 мг/м² в 1-й день с последующей 3-часовой инфузией трабектедина в дозе 1,1 мг/м² каждые 3 нед и пэгфилграстим в дозе 6 мг на 2-й день. Изменение

или снижение дозы потребовалось в 76 (14 %) из 557 проведенных циклов и у 55 (51 %) из 108 пациентов. Оценку заболевания проводили каждые 2 цикла. Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, у которых был достигнут контроль над заболеванием. Это пациенты, достигшие полного/частичного ответа на терапию или стабилизации заболевания с учетом стратификации по его локализациям. Вторичными конечными точками были показатели ОВ и ВБП.

При среднем периоде наблюдения 7,2 г медиана ВБП составила в целом 10,1 мес (95 % ДИ 8,5–12,6), в когорте пациентов с ЛМС матки – 8,3 мес (95 % ДИ 7,4–10,3) и в когорте пациентов с ЛМС мягких тканей – 12,9 мес (95 % ДИ 9,2–14,1). Медиана ОВ в целом была равна 34,4 мес (95 % ДИ 26,9–42,7), в группе больных ЛМС матки – 27,5 мес (95 % ДИ 17,9–38,2 мес), в группе больных ЛМС мягких тканей – 38,7 мес (95 % ДИ 31,0–52,9). Также авторы оценили возможность выполнения полной хирургической резекции метастазов после завершения ХТ. Операция была выполнена после окончания 6 циклов ХТ у 20 % пациентов (у 8 из 46 больных ЛМС матки и у 12 из 61 больного ЛМС мягких тканей). В 6 случаях наблюдались полные клинические ответы, подтвержденные полными гистологическими ответами: у 2 пациентов с ЛМС матки и у 4 пациентов с ЛМС мягких тканей. Показатели ВБП и ОВ были лучше у больных с олигометастатическим заболеванием, которым можно было выполнить хирургическое удаление всех метастазов. Медиана ВБП у пациентов, которым не проводилась операция, составила 8,8 мес (95 % ДИ 8,0–10,8), у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, – 18,2 мес (95 % ДИ 9,5–54,5).

Это исследование подтверждает данные некоторых авторов о том, что, несмотря на более высокую частоту ответа, диссеминированные ЛМС матки имеют худший прогноз, чем ЛМС мягких тканей. Этот результат может стать еще одним стратифицирующим фактором для будущих исследований. Влияние хирургического вмешательства после ответа на лекарственное лечение или стабилизации заболевания кажется положительным, поскольку способствует повышению показателей ВБП. Однако к данному выводу следует относиться критически, поскольку были проанализированы данные небольшого количества пациентов, а также в связи с тем, что больные с олигометастатическим поражением в целом могут иметь лучший прогноз. Сильными сторонами этого исследования являются однородность популяции и акцент на локализации заболевания.

На конгрессе ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии) в 2021 г. были представлены первые результаты рандомизированного исследования III фазы LMS-04 той же популяции, которые, возможно, изменят стандарт 1-й линии терапии диссеминированных ЛМС [35]. С 2017 по 2019 г. в него вошли 150 пациентов с ЛМС

(с ЛМС матки – 67 больных из 150, с ЛМС мягких тканей – 83 больных из 150), у 90 % из которых были метастазы опухоли. Среднее время наблюдения составило 37 мес. Все случаи были рандомизированы в 2 группы. В 1-й группе (группе контроля) пациенты получали доксорубин в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед (суммарно до 6 циклов). Во 2-й группе больным назначали доксорубин в дозе 60 мг/м² + трабектедин в дозе 1,1 мг/м² каждые 3 нед (суммарно до 6 циклов) и далее – поддерживающую терапию трабектедином (до 17 циклов). Согласно дизайну исследования, после 6 циклов у пациентов обеих групп можно выполнить хирургическое удаление резидуальной опухоли. Стратификация проводилась на основе данных о локализации опухоли (ЛМС матки или мягких тканей). Во 2-й группе 74 % пациентов получили по крайней мере 1 цикл трабектедина в качестве поддерживающей терапии.

По результатам исследования отмечалось значительное повышение медианы ВБП: 13,5 мес во 2-й группе (95 % ДИ 11,3–16,7) и 7,3 мес в группе контроля (95 % ДИ 6,2–8,3), скорректированный ОР – 0,384 (0,27; 0,55), $p < 0,0001$. Общая частота ответов составила 13 % (у 10 из 76 пациентов – частичный ответ (ЧО)) в 1-й группе и 38 % (у 4 из 74 пациентов – полный ответ (ПО), у 24 из 74 – ЧО) во 2-й группе. Общий контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ) в группе контроля составил 79 %, во 2-й группе – 92 %, средняя продолжительность ответа на терапию – 5,6 мес и 12,5 мес соответственно. После завершения 6 циклов лечения 6 (8 %) из 76 пациентов группы контроля и 14 (19 %) из 74 пациентов 2-й группы были прооперированы. Медиана ОВ в первом случае составила 24,1 мес, а во втором – 30,5 мес (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,49–1,12).

Стоит отметить, что частота нежелательных явлений III степени или выше была больше во 2-й группе (81 %), чем в 1-й (46 %), однако в группе контроля зарегистрирован 1 случай смерти из-за инфекционных осложнений. Нежелательные явления в основном представлены гематологической токсичностью и тошнотой/рвотой. Таким образом, были получены результаты, подтверждающие значительную эффективность комбинации доксорубина и трабектедина в терапии распространенной ЛМС 1-й линии по сравнению с монотерапией доксорубином. Несомненно, это отразится на клинических рекомендациях. Однако стоит обратить внимание на то, что стандартом терапии 1-й линии распространенных сарком является проведение двухкомпонентного режима (при отсутствии противопоказаний). Покажет ли комбинация доксорубина и трабектедина свою эффективность по сравнению с другими двухкомпонентными режимами ХТ, остается вопросом для будущих исследований. В настоящее время ожидается официальная публикация полных данных для оценки результатов в подгруппах соответственно локализации заболевания (матка и мягкие ткани).

Липосаркома. Трабектедин обладает клинической эффективностью при лечении ЛС, особенно миксоидных/круглоклеточных гистологических подтипов [9, 11, 12, 36]. В ходе исследования III фазы SAR-3007 было проведено сравнение результативности применения трабектедина и дакарбазина у пациентов с ЛС и предшествующим лечением [11, 12]. Были отмечены сходные показатели ОВ, но лучшие показатели ВБП. Медиана ОВ составила 13,1 и 12,6 мес соответственно (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,69–1,60), медиана ВБП – 3,0 и 1,5 мес соответственно (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,34–0,87).

При анализе результатов применения трабектедина и дакарбазина в зависимости от гистотипа опухоли было отмечено, что у пациентов с миксоидной/круглоклеточной ЛС медиана ВБП составила 5,6 и 1,5 мес соответственно (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,17–0,98), а у пациентов с недифференцированной и плеоморфной ЛС – 2,2 и 1,9 мес (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,37–1,25), и 1,5 и 1,4 мес соответственно (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,07–1,64). Частота эффективности была выше, но не статистически значима (28 и 15 %).

Саркомы, связанные с транслокациями. Трабектедин продемонстрировал активность при лечении сарком, связанных с транслокациями, включая миксоидные/круглоклеточные ЛС, которые их имеют [30, 37]. В открытом исследовании II фазы 76 пациентов с распространенной СМТ (включая миксоидную/круглоклеточную ЛС и синовиальную саркому), ассоциированной с транслокацией, которые преимущественно ранее получали лечение, были разделены на 2 группы: трабектедина (в дозе 1,2 мг/м² в течение 24 ч в 1-й день с интервалом в 21 день) и наилучшей поддерживающей терапии [30]. После среднего периода наблюдения в течение примерно 9 мес в группе трабектедина отмечались лучшие показатели ВБП по сравнению с группой наилучшей поддерживающей терапии: 5,6 и 0,9 мес соответственно (ОР 0,07; 95 % ДИ 0,03–0,16). Наиболее частыми нежелательными явлениями \geq III степени в группе трабектедина были тошнота (9 %), снижение аппетита (8 %), фебрильная нейтропения (11 %) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (47 %). В целом пациенты перенесли лечение удовлетворительно [5, 6, 28–30].

Использование трабектедина при других гистологических типах сарком мягких тканей

Большинство авторов рекомендуют применять трабектедин только при лечении ЛС, ЛМС или сарком, ассоциированных с транслокациями. В 2015 г. были опубликованы ретроспективные результаты лечения 72 пациентов с распространенными СМТ, ранее получавших антрациклины. Отмечена некоторая эффективность применения трабектедина при других типах сарком [18]. Проведено в среднем 3 цикла (от 1 до 17) трабектедина (в дозе 1,5 мг/м² в сут каждые 3 нед в виде непрерывной 24-часовой инфузии). Оценке

подлежали 69 (95,8 %) из 72 пациентов: 9 (13 %) больных достигли ЧО, 26 (37,7 %) – СЗ. Клинический эффект (ЧО + СЗ) был отмечен при синовиальной саркоме ($n = 5$), забрюшинной ЛС ($n = 10$), миксоидной ЛС ($n = 5$), ЛМС ($n = 8$), недифференцированной плеоморфной саркоме ($n = 5$), саркоме Юинга/периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли ($n = 1$) и злокачественной опухоли из оболочки периферических нервов ($n = 1$). При среднем сроке наблюдения 11 мес (от 2 до 23 мес) медианы ВБП и ОВ для всей когорты составили 2,97 и 16,5 мес соответственно. Результаты исследования подтвердили эффективность препарата при L-саркомах, но также показали чувствительность к лечению синовиальной и недифференцированной плеоморфной сарком.

Согласно результатам анализа базы данных RetrospectYon, длительные медианы ВБП наблюдались почти при всех гистологических подтипах сарком, включая солитарную фиброзную опухоль, хондросаркому, фибросаркому, эпителиоидную, синовиальную саркому, и значительно превосходили пороговое значение 3-месячной ВБП в 40 % (см. таблицу) [17]. Единственное исключение составили пациенты с ангиосаркомой, у которых 3-месячная ВБП составила 25 %.

Однако в недавнем французском исследовании III фазы T-SAR эффективность трабектедина в отношении L-СМТ и ассоциированных с транслокациями сарком не подтвердилась [3]. В его ходе 103 пациента с распространенными СМТ, которые не отвечали на предыдущую ХТ или лечение которых было прервано в связи с серьезными побочными эффектами, были случайным образом определены в группы трабектедина и лучшей поддерживающей терапии. У 60 % больных были ЛС и ЛМС. У пациентов с опухолью гистологических типов, не относящихся к ЛС и ЛМС, не отмечалось достоверных, объективных ответов на трабектедин по сравнению с группой L-СМТ, а показатели ВБП были такими же, как в группе контроля. Медиана ВБП составила 1,8 и 1,5 мес соответственно. Напротив, у пациентов с L-СМТ использование данного препарата способствовало улучшению показателей ВБП по сравнению с контрольной группой. Медиана ВБП составила в среднем 5,1 и 1,4 мес соответственно. Разницы в показателях ОВ между этими группами в общей популяции и при анализе сарком по гистологическому типу не наблюдалось. Авторы признают, что исследование было недостаточно мощным для оценки ОВ. Его протокол позволял пациентам перейти из группы ЛПТ в группу трабектедина при прогрессировании заболевания.

Предикторы эффективности трабектедина

В отношении трабектедина, как и любого другого препарата, изучаются возможные предикторы ответа на терапию [38]. Несмотря на то что это лекарственное

Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от гистологического типа саркомы [17]
 Progression-free survival and overall survival depending on the histological type of sarcoma [17]

Гистологический тип саркомы Histological type of sarcoma	Число пациентов Number of patients	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	Трехмесячная выживаемость без прогрессирования, % Three-month progression-free survival, %	Общая выживаемость, мес Three-month progression-free survival, %
Солидарная фиброзная опухоль Solitary fibrous tumor	13	7,6	69	14,3
Хондросаркома Chondrosarcoma	13	6,3	57	21,4
Липосаркома Liposarcoma	161	6,1	64	15,0
Лейомиосаркома Leiomyosarcoma	321	5,5	69	15,1
Фибросаркома Fibrosarcoma	10	5,4	70	13,7
Эпителиоидная саркома Epithelioid sarcoma	10	4,6	70	12,0
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	101	3,9	53	9,9
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль Desmoplastic small-round cell tumor	5	3,4	60	14,0
Миксофибросаркома Mixerfibrosarcoma	20	2,8	47	8,1
Стромальные саркомы Stromal sarcomas	14	2,8	43	12,8
Рабдомиосаркома Rhabdomyosarcoma	15	2,6	47	5,4
Органоспецифическая саркома Non organ specific sarcomas	82	2,4	42	6,4
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов Malignant tumor of peripheral nerve membranes	19	2,4	42	7,8
Другое Other	89	2,3	46	7,9
Остеосаркома Osteosarcoma	3	1,9	33	6,4
Ангиосаркома Angiosarcoma	9	0,9	22	6,6

средство одобрено для лечения СМТ, клинические критерии отбора пациентов, для которых оно будет наиболее полезным, однозначно не определены. Так, например, в испанском ретроспективном исследовании авторы из 19 клинических центров проанализировали 357 больных с различными гистологическими типами сарком, которые получали трабектедин в 2-ю или последующую линию. После оценки клинических факторов прогноза были выбраны те из них, которые могли дать лучший индекс модуляции роста (growth modulation index, GMI >1,33), а также разработана шкала GEISTRA – простой в создании и клиническом использовании инструмент, который может оптимизировать применение трабектедина в лечении пациентов с диссеминированной СМТ с учетом показателей ВДП заболевания и ОВ.

Чтобы разработать новую шкалу, все пациенты были разделены на 2 группы: экспериментальную и контрольную. На основе данных контрольной группы была разработана новая шкала. В 1998 г. D. Von Hoff описал подход, основанный на использовании в каждом конкретном случае заболевания сравнения последовательных интервалов ВДП, где пара «опухоль – пациент» является фактором прогноза заболевания [12]. Автор определил GMI как отношение ВДП к определенной линии лечения (ВДПn) (n – длительность интервала), разделенное на ВБП предыдущей линии лечения (ВДПn-1). Поскольку последовательные интервалы ВДП имеют тенденцию быть короче в последующих линиях терапии, было высказано предположение, что GMI >1,33 является порогом, который определяет исследуемое лекарство как препарат с превосходящей эффективностью [39].

Основываясь на результатах предварительного анализа данных 198 пациентов с СМТ, получавших трабектедин (экспериментальная группа), авторы определили новую шкалу GEISTRA, в которой различные критерии – L-СМТ, интервал без метастазов (free-interval, MFI) (на основании первоначального диагноза), общее состояние пациента по шкале Карновского – были определены как независимо прогностические факторы, связанные с высоким GMI (>1,33). В следующей части исследования ретроспективно проанализированы данные 2-й группы (191/357) с целью проверки эффективности шкалы GEISTRA. Дополнительно была выделена еще одна переменная шкалы, а именно – ответ на предыдущую системную терапию. Авторы присвоили 1 балл каждому неблагоприятно воздействующему фактору. Шкала GEISTRA работает в диапазоне от 0 до 4 баллов и основана на значении интервала отсутствия метастазов (metastasis free-interval, MFI \leq 9,7 мес), показателях общего состояния пациента по шкале Карновского (<80 %), гистологического типа опухоли, не относящегося к L-саркомам, и лучшего ответа на предыдущую системную терапию.

Среднее значение порогового GMI составило 0,82 (0–69). При этом у 101 (52,9 %) пациента этот индекс был <1,22, у 22 (11,5 %) – равен 1–1,33, и у 68 (35,6 %) – выше порогового значения (>1,33). Самому низкому баллу по шкале GEISTRA соответствовали средние показатели ВБП и ОВ – 5,7 и 19,5 мес соответственно, тогда как 4 баллам – 1,8 и 3,1 мес соответственно. Этот прогностический инструмент может способствовать лучшему отбору пациентов с СМТ для терапии трабектедином. Одним из важных ограничений данной шкалы и подхода является то, что лечение данным препаратом пациентов с пороговым значением GMI от 1 до 1,33, которые не были включены в анализ, также может давать результаты. Следующим этапом после разработки клинических критериев может быть изучение уровня клеток (например, Т- и В-лимфоцитов) крови (что в рутинной практике выполнимо в любых условиях) и молекулярных и генетических биомаркеров (например, *p53* и *FAS*).

Синергетический эффект трабектедина в комбинации с другими методами

Все чаще в новых исследованиях отмечается тенденция к комбинированию различных методов лечения, что усиливает эффект терапии. На конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии) в 2020 г. были представлены первые данные об эффективности комбинации трабектедина и ЛТ, синергетический эффект которых показан на доклинических исследованиях [40]. Авторы стремились изучить безопасность, осуществимость и эффективность одновременного предоперационного применения этого препарата и ЛТ у пациентов с локализованной операбельной миксоидной ЛС. В этом исследовании больным были назначены 3 цикла ХТ с использованием трабектедина в сочетании с ЛТ (45 Гр) в 25 фракциях (разовая доза 1,8 Гр). Дозы препарата подбирались согласно классическому дизайну для эскалации доз 3 + 3: 1,1 мг/м², 1,3 мг/м² и 1,5 мг/м². Первая фаза исследования завершена, а II фаза еще продолжается. В 2015–2016 гг. в исследование были включены 14 пациентов. Средний размер опухоли составил 12,5 см (7–17 см). Все пациенты завершили ЛТ. Согласно критериям RECIST 1.1, 5 (36 %) больных достигли ЧО на лечение, 8 (57 %) – С3. Прогрессирование заболевания наблюдалось в 1 (7 %) случае. В то же время, по критериям Choi, у 12 (86 %) пациентов был отмечен ЧО, у 1 – С3 (7 %) и у 1 (7 %) – прогрессирование заболевания. Хирургическое лечение было выполнено в 12 случаях. Средний процент жизнеспособной остаточной опухоли составил 5 % (0–60 %). Для дальнейшего исследования II фазы рекомендована доза трабектедина 1,5 мг/м². Оно еще не закончено, но уже продемонстрировало безопасность предоперационного комбинированного

применения данного препарата и ЛТ. Тем не менее остается еще много вопросов. Необходимо провести рандомизированное исследование и сравнить результативность использования ЛТ и данной комбинации. Поскольку миксоидная ЛС является радиочувствительной опухолью, неясно, за счет чего в ходе данной работы получен эффект от терапии и хорошие результаты операции.

В другой работе был применен несколько иной подход. Оценивалась эффективность сочетания трабектедина и паллиативной ЛТ (30 Гр у 70 % пациентов) у пациентов с метастатической саркомой, которые ранее получали лечение [41]. Общая частота ответа по RECIST 1.1 составила 32,5 %, а медианы ВБП и ОВ – 7,5 и 23,5 мес соответственно. Лучшие результаты получены при лечении ЛМС матки и миксоидной ЛС. Ценностью данной работы является возможность проведения дополнительной терапии на фоне непрерывной ХТ у больных с умеренным ответом на терапию, что важно при наличии симптоматических очагов.

Заключение

Лекарственное лечение 1-й линии распространенной саркомы за полвека почти не изменилось, поскольку оно основано на применении только антрациклинов или их комбинации с ифосфамидом и/или дакарбазином. Учитывая, что доля больных раком в возрасте >65 лет постоянно увеличивается,

выбор правильной терапии для этой особой группы пациентов имеет решающее значение. Стандартная ХТ 1-й линии имеет высокий профиль токсичности, поэтому ее назначение пожилым пациентам, особенно при распространенном заболевании, может быть необоснованным. В этом контексте чрезвычайно актуально использование альтернативных препаратов со значительной эффективностью и хорошей переносимостью.

Трабектедин продемонстрировал устойчивый контроль над заболеванием и управляемый профиль токсичности. Это доказывает, что он является подходящим препаратом выбора для длительного лечения и обеспечения хорошего качества жизни. Гистологический тип СМТ служит решающим фактором для определения наилучшего терапевтического варианта при распространенном заболевании. В этом аспекте трабектедин продемонстрировал эффективность при L-СМТ. Однако открытыми остаются вопросы эффективности данного препарата при других гистологических подтипах сарком. Для улучшения результатов необходима коллаборация крупных референтных центров с целью проведения масштабных проспективных исследований с включением широкого спектра гистологических типов СМТ. Немаловажным является и планирование дизайна исследований, поскольку для ультраредких сарком их проведение и включение в них до 50 случаев также может быть крупномасштабным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p.]
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta Am Cancer Soc 2017. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>.
3. Le Cesne A., Blay J.-Y., Cupissol D. et al. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial. *Ann Oncol* 2021;32(8):1034–44. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.04.014.
4. Delaloge 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):1248–55. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.5.1248.
5. Yovine A., Riofrio M., Blay J.Y. et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004;22(5):890–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.210.
6. Garcia-Carbonero R., Supko J.G., Manola J. et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1480–90. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.098.
7. Blay J.Y., Italiano A., Ray-Coquard I. et al. Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *BMC Cancer* 2013;13:1–8. DOI: 10.1186/1471-2407-13-64.
8. Herrero A.B., Martín-Castellanos C., Marco E. et al. Cross-talk between nucleotide excision and homologous recombination DNA repair pathways in the mechanism of action of antitumor trabectedin. *Cancer Res* 2006;66(16):8155–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0179.
9. Grosso F., Jones R.L., Demetri G.D. et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):595–602. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70175-4.
10. Demetri G.D., Chawla S.P., Mehren M. von 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):4188–96. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.0088.
11. Demetri G.D., Chawla S.P., Mehren M. von et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III

- randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;34(8):786–93. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4734.
12. Patel S., Mehren M., Reedet D.R. et al. Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Cancer* 2019;125(15):2610–20. DOI: 10.1002/cncr.32117.
 13. De Sande González L.M., Martin-Broto J., Kasper B. et al. Real-world evidence of the efficacy and tolerability of trabectedin in patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020;20(11):957–63. DOI: 10.1080/14737140.2020.1822744.
 14. Samuels B.L., Chawla S., Patel S. et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013;24(6):1703–9. DOI: 10.1093/annonc/mds659.
 15. Ploner F., Lamm W., Schur S. et al. The Austrian experience with trabectedin in non-selected patients with metastatic soft tissue sarcoma (STS). *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(8):1337–42. DOI: 10.1007/s00432-013-1447-8.
 16. Gounaris I., Hatcher H.M., Davidson D. et al. Trabectedin for advanced soft tissue sarcomas: A single institution experience. *Futur Oncol* 2014;10(11):1843–51. DOI: 10.2217/FON.14.10.
 17. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Duffaud F. et al. Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: a retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2015;51(6):742–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.01.006.
 18. De Sanctis R., Marrari A., Marchetti S. et al. Efficacy of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: beyond lipo- and leiomyosarcoma. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5785–91. DOI: 10.2147/DDDT.S92395.
 19. Buonadonna A., Benson C., Casanova J. et al. A noninterventional, multicenter, prospective phase IV study of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Anticancer Drugs* 2017;28(10):1157–65. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000560.
 20. Shamai S., Merimsky O. Trabectedin for advanced soft tissue sarcoma: ten year real-life perspective. *Isr Med Assoc J* 2018;20(10):599–603. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11060.
 21. Kotecki N., Cesne A.L., Tresch-Bruneel E. et al. Update of the T-DIS randomized phase II trial: trabectedin rechallenge *versus* continuation in patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):vi486. DOI: 10.1093/annonc/mdw388.12.
 22. Paz-Ares L., López-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):729–40. DOI: 10.1007/s10637-010-9561-9.
 23. Jordan K., Jahn F., Jordan B. et al. Trabectedin: Supportive care strategies and safety profile. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(3):279–90. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.012.
 24. Shewach D.S., Lawrence T.S. Recognition of a new chemotherapeutic vesicant: trabectedin (ecteinascidin-743) extravasation with skin and soft tissue damage. *J Clin Oncol* 2008;27(33):198–200. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6473.
 25. Reuben D.Y. A prolonged response and characteristics of trabectedin treatment of metastatic soft tissue sarcoma. *J Med Cases* 2021;12(4):160–3. DOI: 10.14740/jmc3655.
 26. Cordeiro M., Casan J.M., Rodrigues J. et al. Long-term response after 94 cycles of trabectedin in a patient with metastatic leiomyosarcoma of the lower extremity. *Case Rep Oncol* 2020;13(1):113–9. DOI: 10.1159/000505393.
 27. Cesne A.L., Judson I., Maki R. et al. Trabectedin is a feasible treatment for soft tissue sarcoma patients regardless of patient age: a retrospective pooled analysis of five phase II trials. *Br J Cancer* 2013;109(7):1717–24. DOI: 10.1038/bjc.2013.524.
 28. Blay J.Y., Blay J.Y., Judson I. et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trial. *J Clin Oncol* 2005;23(3):576–84. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.180.
 29. Garcia-Carbonero R., Supko J.G., Maki R.G. et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5484–92. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.028.
 30. Kawai A., Hartzell T.L., Sinha I. et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy *versus* best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):406–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70098-7.
 31. Grosso F., D'Ambrosio L., Zucchetti M. et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of trabectedin as first-line treatment in elderly patients who are affected by advanced sarcoma and are unfit to receive standard chemotherapy: a phase 2 study (TRIUS study) from the Italian Sarcoma Group. *Cancer* 2020;126(21):4726–34. DOI: 10.1002/cncr.33120.
 32. Pautier P., Floquet A., Chevreau C. et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):457–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70070-7.
 33. Martin-Broto J., Pousa A.L., Peñas Las de R. et al. Randomized phase II study of trabectedin and doxorubicin compared with doxorubicin alone as first-line treatment in patients with advanced soft tissue sarcomas: a Spanish group for research on sarcoma study. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2294–302. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3329.
 34. Pautier P., Floquet A., Chevreau C. et al. A single-arm multicentre phase II trial of doxorubicin in combination with trabectedin in the first-line treatment for leiomyosarcoma with long-term follow-up and impact of cytoreductive surgery. *ESMO Open*;2021;6(4):100209. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100209.
 35. Pautier P., Italiano A., Piperno-Neumann S. et al. LMS-04 study: a randomised, multicenter, phase III study comparing doxorubicin alone *versus* doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin in non-progressive patients as first-line therapy, in patients with metastatic or unresectable leiomyosarcoma. *Ann Oncol* 2021;32(5):S1283–346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
 36. 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):1439–44. DOI: 10.1093/annonc/mdp004.
 37. Takahashi M., Takahashi S., Araki N. et al. Efficacy of trabectedin in patients with advanced translocation related sarcomas: pooled analysis of two phase II studies. *Oncologist* 2017;22(8):979–88. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0064.
 38. Martínez-Trufero J., Sande-González de L.M., Luna P. et al. A growth modulation index-based GEISTRA SCORE as a new prognostic tool for trabectedin efficacy in patients with advanced soft tissue sarcomas: a Spanish group for sarcoma research (GEIS) retrospective study. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):1–15. DOI: 10.3390/cancers13040792.
 39. Von Hoff D.D. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs—twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin Cancer Res* 1998;4(5):1079–86.
 40. Gronchi A., Hindi N., Cruz J. et al. Trabectedin and radiotherapy in soft tissue sarcoma (trasts): results of a phase I study in myxoid liposarcoma from Spanish (GEIS), Italian (ISG), French (FSG) Sarcoma Groups. *Clinical Medicine* 2019;9:35–43. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.03.007.
 41. Hindi N., García I.C., Sánchez-Camacho A. et al. Trabectedin plus radiotherapy for advanced soft-tissue sarcoma: experience in forty patients treated at a sarcoma reference center. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3740. DOI: 10.3390/cancers12123740.

Вклад авторов

А.А. Феденко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;

А.А. Тарарыкова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Fedenko: research concept and design, text editing;

A.A. Tararykova: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

А.А. Тарарыкова / A.A. Tararykova: <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.09.2021. **Принята к публикации:** 18.10.2021.

Article submitted: 19.09.2021. **Accepted for publication:** 18.10.2021.