Plzeň. lék. Sborn., 82, 2016: 151–158

NOVINKY Z OBLASTI SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ – 18TH ECCO – 40TH ESMO EVROPSKÝ ONKOLOGICKÝ KONGRES 2015

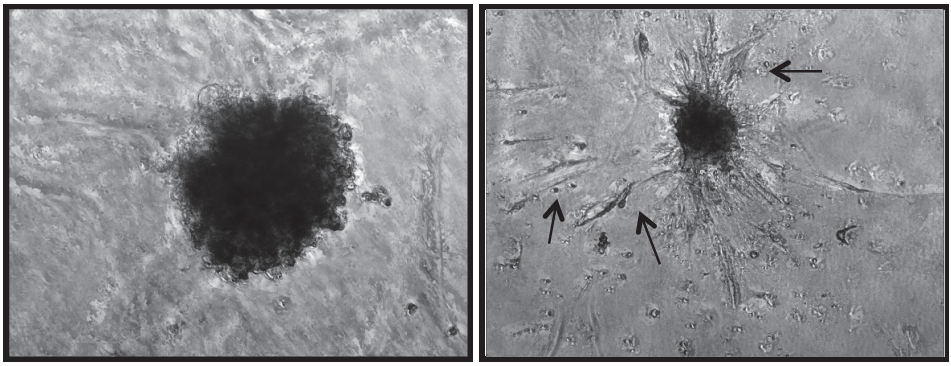
M. Kripnerová

Ústav biologie LF UK v Plzni

Koncem září proběhl v kongresovém centru „Messe Wien“ 18. ročník mezinárodní konference The European Cancer Congress 2015 za obrovského zájmu účastníků z celého světa. Kongres se koná pravidelně každý druhý rok a vystřídal již řadu velkých evropských měst, Amsterodam v roce 2013 či Stockholm v roce 2011. Letošní ročník se opravdu vydařil, na setkání zavítalo přes 19 tisíc účastníků z více než sto zemí světa. Na pátečním zahajovacím večeru konference vystoupil prezident celé akce profesor Martine Piccart, který po přivítání delegátů na největším multidisciplinárním onkologickém kongresu konaném tento rok v Evropě zdůraznil zvyšující se zájem účastníků o onkologickou problematiku a vysokou kvalitu přijatých abstrakt. Dobrou úroveň prezentovaných poznatků zajistilo v následujících konferenčních dnech více než sto třicet přednášejících a šest set pozvaných řečníků. Kromě velmi zajímavých odborných přednášek bylo také možné zavítat na plakátové sekce, ve kterých se v průběhu pěti konferenčních dnů odprezentovalo neuvěřitelných 1849 posterů. Celá akce byla doplněna paralelně konanými satelitními sympózii, odbornými diskusemi a velmi rozsáhlou komerční výstavou. Vídeňské kongresové centrum je velkolepá stavba, a díky své kapacitě přes 33 tisíc účastníků a výbornému umístění v těsné blízkosti dvou stanic metra, to byla ideální volba pro konání takto významné a prestižní akce.

Vědecká činnost Ústavu biologie Lékařské fakulty UK v Plzni se kromě jiného již tradičně zabývá nádorovou problematikou a to zejména patobiologií nádorového procesu, analýzou a využitím molekul podílejících se na procesu nádorové transformace, s důrazem na biologii uroteliálních karcinomů a sarkomů. O prezentaci výsledků v oblasti nádorové transformace fibrosarkomů se na Evropském onkologickém kongresu 2015 ve Vídni postaral výzkumný tým v čele s doc. Ing. Jiřím Hatinou CSc. Na konferenci byla vyslána postgraduální studentka 2. ročníku Ing. Michaela Kripnerová, která v plakátové sekci konference seznámila návštěvníky s *in vitro* modelem progresívní buněčné série myších fibrosarkomů. Tyto progresívní série buněčných linií a sublinií generované na stálém genetickém pozadí se zdají být nejjednodušším experimentálním nástrojem pro studium nejen nádorové transformace, ale i vzájemných závislostí v rámci komplexních molekulárních a metabolických vztahů. Zatímco u karcinomů existuje mnoho progresivních sérií buněčných linií umožňujících zkoumat chování různě nádorově transformovaných buněk téhož typu nádoru, podobná série pro sarkom zatím chyběla. Na našem pracovišti odvozená a dobře charakterizovaná progresivní H2-K/v-jun série fibrosarkomových buněčných linií

(buněčné linie JUN-1, JUN-2, JUN-3 a sublinie JUN-2-fos3) přináší možnost studia různých stadií nádorové transformace právě i v oblasti sarkomů (1). Jednotlivé linie a sublinie se od sebe primárně liší různou mírou a kvalitou transformace, intenzitou metabolické aktivity a úrovní exprese onkogenů *jun* a *fos*. Buněčné linie JUN-1, -2, -3 tak představují lineární progresi z nejméně transformovaného fenotypu JUN-2 k nejvíce transformovanému fenotypu buněk JUN-3, naproti tomu buněčná sublinie JUN-2fos-3 vykazuje unikátní transformační vzor vyznačující se malou deregulací buněčného růstu a proliferace ale velmi výraznou schopností motility a invazivity (Obr. 1). Ukazuje se, že schopnost buněk se pohybovat potažmo invadovat předurčuje jejich metabolický fenotyp. Pro vysoce pohyblivé buněčné linie (JUN-2fos-3 a JUN-3) se závislost na oxidativní fosforylaci zvyšuje a mají tedy vyšší využití respiračního řetězce pro tvorbu ATP, lepší integritu mitochondrií a velkou rezervní kapacitu, kterou mohou v případě potřeby využít pravděpodobně jako hnací sílu právě pro expanzi do okolní matrix. Kromě toho, že nejvíce transformovaná buněčná linie JUN-3 vykazuje rychlejší růst a schopnost růstu v polotekutých mediích bez nutnosti pevného podkladu, mohla by být zároveň i vhodným zdrojem sarkomových kmenových buněk. Na základě těchto poznatků jsme přesvědčeni, že tento buněčný model by mohl být velmi cenný pro dešifrování klíčových aspektů progrese sarkomu (2).



Obr. 1 Ukázka kvalitativního vyhodnocení *in vitro* invazivity v kolagenu typu I (vlevo neinvadující buňky JUN-2, vpravo silně invadující transformované buňky JUN-3 – šipkami označené trasy pohybujících se buněk)

ÚVOD SVĚTA SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

Sarkomy tvoří velmi heterogenní skupinu nádorů mesenchymálního původu s různorodým biologickým chováním a v souhrnu představují méně než 1 % všech zhoubných onemocnění (Tab. 1). Patobiologicky lze rozlišit až 40 druhů sarkomů, od téměř benigních po vysoce agresivní invazivní a metastatické typ (3, 4, 5). Tyto naštěstí poměrně vzácné zhoubné nádory, které se vyskytují v jakémkoliv věku a prakticky kdekoliv v těle, mají název podle tkáně, v níž vznikly. Stejně jako u jiných nádorů nejsou příčiny vzniku přesně známy, ale určitou roli hrají jisté predisponující faktory a familiární genetické

syndromy (4). Zásadní metodou léčby sarkomů měkkých tkání bývá chirurgické odstranění nádoru, které může být podle stupně malignity a stavu pacienta doplněno ozařováním nebo chemoterapií. Sarkomy jsou však velmi chemorezistentní a radiorezistentní nádory a tak spektrum účinných cytostatik je omezené a kurativní dávka záření obvykle převyšuje toleranční dávky okolních orgánů. Neoadjuvantní terapie se využívá zejména tam, kde je potřeba před samotným operačním výkonem zmenšit původní velikost sarkomu. Celková léčba cytostatiky se používá spíš doplňkově a to zejména k prevenci vzniku metastáz po chirurgickém odstranění velmi zhoubných sarkomů, nebo v již inoperabilních situacích, nicméně efekt systémové léčby lokálně pokročilých a metastatických sarkomů u dospělých pacientů je neuspokojivý (5, 6). Radioterapie má zásadní význam v lokální léčbě a kontrole sarkomů měkkých tkání, ale její zařazení do léčby musí respektovat histogický typ sarkomu, věk pacienta, lokalizaci a velikost nádoru a dosažení remise, resp. rozsah primární operace (7). V současné době se v České republice postupuje u stadia I–IIA bez adjuvantní chemoterapie, u stadia IIB připadá neoadjuvantní terapie v úvahu pouze v indikovaných případech po dohodě s pacientem se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu v kombinaci nebo monoterapii doxorubucin/ifosfamid a adjuvantní terapie pro high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm. Pro stadium IV je možná paliativní chemoterapie s preferencí monoterapie. Nejčastěji užívaná cytostatika v 1. linii je monoterapie doxorubicinem (ADM) a ifosfamidem (IFO) nebo kombinací (ADM/IFO), kombinací epirubicin/ifosfamid či kombinací doxorubicin/dakarbazin (leiomyosarkom). Při kontraindikaci na ADM ± IFO lze podat pacientovi trabektedin (účinný zejména rekurentních liposarkomů a leiomyosarkomů). V individuálních případech lze pro speciální typy sarkomů použít gemcitabin, dakarbazin nebo kombinaci gemcitabin/docetaxel (zejména předléčený leiomyosarkom), kombinaci gemcitabin/dakarbazin, paklitaxel (angiosarkom), imanitib mesylát (relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t (17, 22), tamoxifen, vinblastin/metotrexát, imanitib a sorafenib (rekurentní po chirurgii/± RT agresivní fibromatóza (desmoid)). Multikinázový inhibitor pazopanib lze užít u vybraných subtypů pokročilého sarkomu dospělých pacientů vyjma liposarkomu, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění, nebo u nich došlo k progresi onemocnění. Možnou variantou pro pokročilý končetinový sarkom (neoperovatelný nebo operabilní poškozující) či lokální recidivu je regionální hypertermická končetinová perfuze kombinací TNF-α + melfalanu (ILP) (8).

Vzhledem k výše uvedené heterogenitě nádorů a nízké incidenci není dostatečný počet randomizovaných studií pro jednotlivé histologické subtypy, což pravděpodobně přispívá k celkovému neuspokojivému výsledku léčby chemoterapií u STS. Neoadjuvantní terapie není standardním léčebným postupem v léčbě operabilních sarkomů a jednoznačné doporučení po podání adjuvantní chemoterapie neexistuje. Ideálním případem pro pacienta je pak léčba v rámci klinických studií (9).

Tab. 1 Nejčastější histologické typy měkkých tkání a kostí

Alveolární sarkom měkkých tkání
Epiteloidní sarkom
Extraskeletální chondrosarkom
Extraskeletální osteosarkom
Extraskeletální Ewingův sarkom
Primitivní neuroektodermální nádor (PNET)
Fibrosarkom
Leiomyosarkom
Liposarkom
Maligní fibrózní histiocytom
Maligní mezenchymom
Maligní hemangiopericytom
Maligní nádor pochev periferních nervů
Rhabdomyosarkom
Synoviální sarkom NS (blíže neurčený)
Kaposiho sarkom
Dermatofibrosarkom
Fibromatóza-desmoid
Sarkomy vycházející z tvrdé pleny mozku, dutých orgánů nebo parenchymatózních orgánů
Angiosarkom
Gastrointestinální stromální nádory (GIST)

BUDOUCNOST LÉČBY SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ ANEB CO NOVÉHO PŘINESL NEJVĚTŠÍ EVROPSKÝ ONKOLOGICKÝ KONGRES V ROCE 2015?

Naději pro rozšíření léčebných možností v oblasti sarkomů měkkých tkání mohou přinést nové výsledky studií kombinace chemoterapie, cílené léčby nebo vhodně zvolené radioterapie. Velké množství konferenčních příspěvků týkající se různých typů nádorů prezentovalo výsledky aplikace alkylačního cytostatika trabektedinu. Toto agens bylo původně izolováno z mořských pláštěnců (Ectenascidia turbinata), ale nyní je připravován synteticky. Jedná se o tetrahydroizochinolinový alkaloid, které se váže na malý zářez v DNA (minor groove), způsobí na molekule ohyb, v jehož důsledku dochází k blokaci transkripce a dysregulaci opravných mechanismů DNA. Selektivně působí zejména na nádorové stroma – makrofágy a primární roli v jeho metabolismu má izoforma cytochromu CYP3A. Kromě liposarkomů a leiomyosarkomů se tento lék účinně používá i pro léčbu

pokročilého karcinomu ovaria, v úvahu připadá také léčba karcinomu prsu či karcinomu prostaty (10, 11). Patel et al. ve své studii prezentovali, že ve srovnání s dakarbazinem, který je běžně používán jako chemoterapeutikum pro liposarkomy a leiomyosarkomy, vykazuje užití trabektedinu prodloužení stavu bez progrese a zlepšuje kontrolu choroby, bohužel se tento pozitivní účinek neprojeví na celkovém přežití pacientů (12, 13). Kromě těchto zmíněných histologických typů se trabektedin jeví jako účinný i pro synoviální sarkom (14). Výše dávky pacientovi je však limitována jeho hepatotoxickým účinkem (11). Neoajuvantní podání trabektedinu indukuje změny antioxidačním statusu nádoru a obklopující tkáni. Kachesova uvádí, že k rezistenci vůči oxidačnímu stresu a peroxidaci lipidů v neporušené okolní tkáni dochází při neoadjuvantních terapiích i dalšími běžně užívanými cytostatiky pro STS (15). Pro lokálně pokročilý a metastatický nádor měkké tkáně se kromě trabektedinu zkouší i cílená léčba vorinostatem, který se dosud uplatňoval zejména u maligních hematologických nemocí. Vorinostat působí jako inhibitor histondeacetylázy (HDAC) umožňující reaktivaci exprese genů, které jsou při karcerogenezi abnormálně suprimovány a tím dochází k zahájení procesu diferenciace či apoptózy (16, 17). Za jeho výhodu lze považovat potenciaci účinku klasických cytostatik i některých monoklonálních protilátek a vliv na omezení mnohočetné lékové rezistence (16, 18). Kromě výše dvou zmíněných chemoterapeutik byla v rámci kongresu prezentována také aplikace multikinázového inhibitoru pazopanibu. Tato látka cílí receptory VEGF, PDGF α a β a c-Kit a tím dochází k inhibici angiozeneze a následné proliferace nádoru. Studie, která zahrnovala přes na 500 pacientů, ukázala, že cílená léčba pazopanibem se jeví jako účinná a relativně bezpečná pro mnoho histologických typů sarkomů včetně liposarkomu (19).

Zajímavý příspěvek pocházel z laboratoře Wang et al., kteří prezentovali synergickou inhibici EGFR a STAT3. V sarkomech byla experimentálně zjištěna zvýšená exprese receptoru pro EGF, ale cílená léčba inhibicí pouze tohoto receptoru gefinitibem měla nízkou klinickou odezvu. *In vitro* experimenty na buněčných liniích rezistentních na gefinitib ukázaly, že selhání gefitinibu souvisí pravděpodobně se zvýšením poměru pSTAT3/pSTAT1 v signalizační dráze JAK/STAT a vysoké hladině fosforylované formy STAT3. STAT3 signalizační dráha reguluje expresi genů, které souvisí jak s proliferací, migrací, invazivitou tak i angiogenezí a podpoření kmenového fenotypu (20, 21). Synergickou inhibicí STAT3 malou bioaktivní molekulou S3I-201 nebo interferující anti-STAT3 siRNA a EGFR gefinitibem bylo dosaženo antiproliferačního efektu a apoptózy sledovaných buněk. Konzistentní výsledky se potvrdily i v *in vivo* myším modelu, kde velikosti fibrosarkomů jedinců s kombinovanou terapií gefinitibem a molekulou S3I-201 byly výrazně menší než velikosti tumorů myší, které byly léčeny pouze monoterapí nebo nebyly léčeny vůbec (22, 23). Přestože jsou sarkomy v mnoha případech rezistentní na konvenční chemoterapii, může další výzkum cílené terapie nabízet pacientům výraznou naději na zkvalitnění léčby i života.

Kromě chemoterapie nebo cílené léčby má své nezastupitelné místo v léčbě sarkomů měkkých tkání i radioterapie. Radioterapii lze aplikovat v kombinaci s chemoterapií nebo jako samostatnou metodu. Retrospektivní studie Fourque et al. překvapivě ukázala, že načasování adjuvantní radioterapie po R0/R1 resekci tumoru nemá významný vliv na celkové přežití pacientů (24). Pro nemocné, kteří z různých důvodů nemohou podstoupit

operační zákrok, ať už metastáz nebo primárního tumoru, je vhodná moderní stereotaktická radioterapie. Tato metoda sice umožnuje použít vysoké dávky záření do malého cílového objemu tkáně ale jen pro velmi malé nádory, tedy například pro plicní metastázy nádorů měkkých tkání (25). Randomizovaná studie zahrnující 341 pacientů s „high risk" sarkomem (HR-STS) ukázala, že nejlepší klinické odpovědi po aplikaci neoadjuvantní terapie bylo dosaženo použitím regionální hypertermie současně s chemoterapií v kombinaci etoposid/ifosfamid/doxorubicin. Regionální termoterapie zvyšuje benefit chemoterapie, indukuje tumoricidní imunitní odpověď a dokonce mírní toxické účinky (26).

Přestože studií zaměřených na diagnostiku, léčbu a predikci léčebného efektu u sarkomů měkkých tkání postupně přibývá, dosud chybí komplexně pojaté analýzy rozdělující sarkomy do skupin podle zásadních cytokinetických a cytogenetických rozdílů, které mohly znamenat i odlišné léčebné postupy.

Příští konference ECCO 2017 zavítá ve dnech 27.–30. ledna do nizozemského Amsterodamu.

PODĚKOVÁNÍ

Za pomoc při zpracování textu děkuji svému školiteli doc. Ing. Jiřímu Hatinovi, CSc. Práce prezentovaná na kongresu jakož i samotná účast na kongresu byly podpořeny projektem specifického výzkumu SVV-2015-260 173.

SOUHRN

Sarkomy měkkých tkání patří mezi relativně vzácné nádory, které se vyskytují ve všech věkových skupinách. Standardní léčbou operabilních sarkomů je chirurgická léčba, která může být v některých případech doplněna radioterapií. Velkým problémem při aplikaci konvenční terapie bývá rezistence těchto nádorů k širokému spektru látek a proto se jako jedna z možných cest jeví využití cílené léčby, která umožní přežití pacientům s rezistentními nádory nebo relapsy. Tento článek přináší přehled nejnovějších schémat a způsobů léčby sarkomů měkkých tkání, které byly prezentovány na 18. Evropském onkologickém kongresu konaném ve Vídni v září 2015. Svými výsledky v oblasti sarkomů měkkých tkání přispěli také vědci z Ústavu biologie Lékařské fakulty UK v Plzni, kteří na konferenci prezentovali velmi užitečný *in vitro* model progresívní buněčné série myších fibrosarkomů. Tento buněčný model se jeví jako ideální experimentální nástroj pro studium buněčné transformace a vzájemných závislostí v rámci komplexních molekulárních a metabolických vztahů.

News from soft tissue sarcoma – 18th ECCO – 40th ESMO the European cancer congress 2015

SUMMARY

Standard treatment for all operable patients, complemented by radiation therapy in selected case sis described. Inherent or acquired resistance to chemotherapy is a significant problem in the treatment of soft tissue sarcomas. This review gives a detailed information on newly introduced cytotoxic drugs and their role for combination with targeted therapy that have been presented on the European Cancer Congress 2015 in Vienna. The scientists from the Institute of Biology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague presented a very useful *in vitro* model of murine fibrosarcoma progression series consisting of four clonally related sarcoma cell lines. This progression series could be very valuable for deciphering crucial aspects of sarcoma progression.

LITERATURA

1. Hatina J., Hájková L., Peychl J. et al.: Establishment and Characterization of Clonal Cell Lines Derived from a Fibrosarcoma of the H2-K/v-jun Transgenic Mouse A Model of H2-K/v-jun Mediated Tumorigenesis. Tumor Biol. 24, 2003: 176–184. – 2. Kripnerova M., Tukova J., Sramek J. et al.: A progression series of murine fibrosarcoma separates proliferative and invasive transformation characteristics. Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 3. Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind Ch.: TNM, Classification of malignant tumors, Seventh Edition, (International Union Against Cancer (UICC)) UK: A John Wiley & Sons Ltd., Publication 2009. – 4. Bajčicová V.: Sarkomy měkkých tkání u adolescentů. Onkológia 3 (6), 2008: 367–371. – 5. Adamková-Krakorová D.: Prognostické faktory ve strategii léčby sarkomů měkkých tkáni dospělého věku. Referátový výběr z onkologie 1, 2007: 31–34. – 6. Lovas P., Lovasová Z., Garčicová J.: Role radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání Onkologie 4 (5), 2010: 302–307. – 7. Kubeš J.: Radioterapie sarkomů měkkých tkání. Referátový výběr z onkologie 1, 2007: 47–50. – 8. Vyzula R. et al.: Modrá kniha české onkologické společnosti – 21. aktualizace, platná od 1. 9. 2015, Brno: Masarykův onkologický ústav, 2015. – 9. Adamková-Krakorová D.: Systémová léčba sarkomů měkkých tkání dospělých vyjma GIST. Onkologie 4 (5), 2010: 308–310. – 10. Klener P., Klener P. jr.: Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada, 2009. – 11. Macedo D., Mansinho A., Costa A. L. et al.: Hepatotoxicity and therapeutic response with trabectedin in soft tissue sarcomas. Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 12. Patel S., Mehren M., Reed D. et al.: Final overall survival (OS) analysis of the randomized phase 3 study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced leiomyosarcoma (LMS) or liposarcoma (LPS). Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 13. Demetri G., Patel R. S., Thomas S. et al.: Efficacy and safety of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for treatment of patients (pts) with advanced leiomyosarcoma (LMS) or liposarcoma (LPS) after prior chemotherapy. Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 14. Penel N., Buonadonna A., Benson C. et al.: A non-interventional, multicenter, prospective phase IV study oftrabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS): The first interim analysis of Y-IMAGE study. Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 15. Kachesova P., Goroshinskaja I., Andrejko E. et al.: Changes markers of oxidative stress in tumor and the tumorsurrounding tissues of patients

with soft tissue sarcoma after neoadjuvant chemotherapy. Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 16. Schmitt T., Mayer-Steinacker R., Mayer F. et al.: Vorinostat in locally advanced and metastastic soft tissue sarcomas – results of a multi-center phase II trial (SAHA-1) of the German Sarcoma and GIST Working Group (AIO). Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 17. Múdry P.: Cílená terapie u kostních sarkomů. Onkológia 6 (2), 2011: 89–91. – 18. Klener P.: Omezilo zavádění tzv. cílené léčby význam protinádorové chemoterapie? Onkológia 2 (6), 2007: 363–366. – 19. Kawai A., Araki N., Ando Y.: Post marketing surveillance (PMS) in Japan for soft tissue sarcoma (STS) patients treated with pazopanib. Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 20. Wang X., Goldstein D., Crowe P. et al.: STAT3 inhibition, a novel approach to enhancing targeted therapy in human cancers Int. J. Oncol. 41, 2012: 1181–1191. – 21. Fouse S. D., Costello J. F.: Cancer Stem Cells Activate STAT3 the EZ Way. Cancer Cell 2013, June 23, June 10: 711–713. – 22. Wang X., Goldstein D., Crowe P. et al.: Synergistic effects of concurrent inhibition of EGFR and STAT3 in soft tissue sarcoma cell lines. Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 23. Wang X., Goldstein D., Crowe P. et al.: S3I-201, a Novel STAT3 Inhibitor, Inhibits Growth of Human Soft Tissue Sarcoma Cell. World J. Cancer Res. 1 (1), 2013: 61–68. – 24. Fourquet J., Vilotte F., Sunyach M. P. et al.: Time interval (TI) between surgery and start of adjuvant radiotherapy (RT): A retrospective analysis of 1150 cases from the French Sarcoma Group. Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 25. Salvi F., Frakulli R., Longhi A. et al.: Stereotactic radiotherapy in the treatment of lung metastases frombone and soft tissue sarcomas: Final results Abstract book 18th ECCO – 40th ESMO – European Cancer Congress, Reinforcing multidisciplinarity, Vienna, Austria, 25–29 September 2015. EJC Suppl. 2015, vol. 51, (S3). – 26. Issels R. D., Lindner L. H., Verweij J. et al.: Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 11 (6), 2010: 561–570.

Adresa autorky: M. K., Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň