

**Anna M. Czarnecka^{1,2}, Paweł Sobczuk^{1,3}, Marcin Zdzienicki¹, Mateusz Spałek⁴,
Monika Dudzisz-Śledź¹, Piotr Rutkowski¹**¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie²Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie³Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny⁴Zakład Radioterapii I, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Mięsak jasnokomórkowy

Clear cell sarcoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Czarnecka AM, Sobczuk P, Zdzienicki M, Spałek M, Dudzisz-Śledź M, Rutkowski P. Clear cell sarcoma. *Oncol Clin Pract* 2018; 14.
DOI: 10.5603/OCP.2018.0049.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:Dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: 22 546 20 27; faks: 22 643 93 75
e-mail: am.czarnecka@coi.pl**STRESZCZENIE**

Mięsak jasnokomórkowy (CCS), zwany również czerniakiem tkanek miękkich, to rzadki nowotwór złośliwy tkanek miękkich. Nowotwór ten ma charakterystyczne cechy mięsaka tkanek miękkich (MTM) w postaci wolno rosnącego, niebolesnego guza, który następnie nabiera agresywnego przebiegu, CCS charakteryzuje translokacja t(12;22)(q13;q12), co oprócz implikacji diagnostycznych może mieć w przyszłości znaczenie dla leczenia celowanego. Mięsak jasnokomórkowy występuje głównie na kończynach, najczęściej dolnych (stopy, okolica kostek), w okolicy ścięgien i rozciąglen, często u osób w młodym wieku. Cechuje się znaczną zdolnością do tworzenia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (ok. 30% przypadków). W postępowaniu diagnostycznym należy uwzględnić wykonanie biopsji węzła wartowniczego z ewentualną następową radykalną limfadenektomią w przypadku stwierdzenia przerzutów. Leczenie postaci zlokalizowanych ogranicza się do radykalnego miejscowego wycięcia z uzupełniającą radioterapią. W związku z opornością na klasyczną chemioterapię i obecnością charakterystycznych zaburzeń molekularnych trwają obecnie badania nad zastosowaniem leczenia celowanego molekularnie w tej grupie nowotworów. W badaniach klinicznych oceniano skuteczność inhibitorów MET, inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) — sunitynibu i pazopanibu. Mięsak jasnokomórkowy był także jednym z podtypów nowotworów ocenianych w ramach badania klinicznego CREATE z zastosowaniem kryzotyningu.

Słowa kluczowe: mięsak jasnokomórkowy, kryzotyning, biopsja węzła wartowniczego, mięsak, translokacja**ABSTRACT**

Clear cell sarcoma (CCS), also called soft tissue melanoma, is a rare malignant tumor of soft tissue. This tumor harbor the characteristic features of soft tissue sarcoma (STS) and is a slowly growing, painless tumor, which then acquires an aggressive course. CCS is characterized by a translocation t(12: 22)(q13; q12), which in addition to the diagnostic implications may be important for targeted treatment in the future. CCS occurs mainly on the limbs, most often shin (in feet and ankle area) in the tendons and aponeurosis, often at a young age. CCS is characterized by significant ability to develop metastases to regional lymph nodes (about 30% of cases). In the diagnostic procedure one should consider performing a sentinel node biopsy with possible subsequent radical lymphadenectomy in the case of metastases. Treatment of localized disease is limited to radical local excision with complementary radiotherapy. Due to the resistance to classical chemotherapy and the presence of characteristic molecular abnormalities, research on the use of molecular targeted therapies in this group of cancers is underway. In clinical trials, MET inhibitors, tyrosine kinase inhibitors (TKI) — sunitinib and pazopanib were evaluated. CCS was also one of the subtypes of tumors assessed in the CREATE clinical trial with crizotinib.

Key words: clear cell sarcoma, crizotinib, sentinel node biopsy, sarcoma, translocation

Epidemiologia

Mięsak jasnokomórkowy (CCS, *clear cell sarcoma*) jest rzadkim typem mięsaków tkanek miękkich (MTM) (ok. 1% wszystkich MTM) [1]. Po raz pierwszy został opisany przez Enzingera w 1965 roku [2], przez wiele lat w literaturze nazywany był mięsakiem jasnokomórkowym ze ścięgien i powięzi (*clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses*) lub czerniakiem złośliwym tkanek miękkich (*malignant melanoma of soft tissue*). Mięsak jasnokomórkowy lokalizuje się głównie na kończynach dolnych, ze szczególną predyspozycją do okolicy stopy i stawu skokowego, gdzie znajduje się nawet 40% guzów. Kończyna góra zajęta jest w 25% przypadków. Guzy pierwotne CCS występują najczęściej głęboko w tkankach miękkich, sąsiadując ze ścięgniemi, powięziami lub rozścięgniemi [3–8]. Rzadsze lokalizacje CCS obejmują przestrzeń zaotrzewnową, układ pokarmowy czy kości. Opisano także przypadki CCS rozwijającego się w nerce, na tułowiu, penisie, oraz w regionie głowy i szyi lub śródpiersiu. Pierwotna lokalizacja w skórze jest niezwykle rzadka z kilkoma pojedynczymi przypadkami opisanymi dotychczas i tylko jedną opublikowaną serią przypadków liczącą 12 i analizą zbiorczą 23 chorych [9–11].

Guzy występują najczęściej u młodych dorosłych, w 2.–4. dekadzie życia. Mięsak jasnokomórkowy może występować w każdym wieku (także u dzieci i młodzieży), ale opisano małą liczbę przypadków zachorowań na CCS w wieku powyżej 40. roku życia [12]. Wskazuje się, iż czynnikami ryzyka rozwoju CCS jest przebyta radioterapia. Nieznacznie więcej choruje kobiety niż mężczyźni [12].

Mięsaki jasnokomórkowe mają postać wolno rosnących zmian z niezbyt nasilonymi objawami [3, 5, 13, 14]. Guzy często (do 40%) są niebolesne, choć mogą powodować też objawy bólowe, świąd, parestezje lub zaburzenia ruchomości w stawach [6]. Guzki mogą być otoczone obrzękiem i sprawiać ból przy palpacji, a także być przyczyną zaburzeń chodu [12].

Pomimo powolnego wzrostu i utajonego przebiegu CCS charakteryzuje się dużą agresywnością — u około 30% chorych w momencie diagnozy zajęte są węzły chłonne lub obecne są przerzuty odległe [7, 13]. W odróżnieniu od większości mięsaków, które przerzutują drogą krwio-

nośną, około 50% chorych w przebiegu CCS prezentuje przerzuty w węzłach chłonnych [5, 7, 13]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych CCS są płuca, choć opisano także liczne przerzuty do skóry, kości, wątroby, serca i mózgu [14–16]. Ogólnie CCS jest agresywnym nowotworem ze skłonnością do nawrotów, wczesnego rozwoju przerzutów, a zatem rokowanie wiąże się z krótkim przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) [9].

Biologia, genetyka, histopatologia

Makroskopowo CCS lokalizują się za zazwyczaj w pobliżu ścięgien. Mikroskopowo charakteryzują się jasnymi, owalnymi lub wrzecionowatymi komórkami ułożonymi w gniazda oddzielnymi włóknami kolagenu. Typową cechą jest obecność wielojądrystych komórek olbrzymich o wianuszkowatym układzie jąder. Komórki CCS mają obfitą przezroczystą lub bladą eozynofilową cytoplazmę i położone centralnie okrągłe jądro z wyraźnymi jąderkami [12, 17, 18].

Ponieważ cechy histologiczne i immunohistochemiczne CCS nakładają się na cechy czerniaka wrzecionowatokomórkowego i przerzutowego czerniaka o nieznanym ognisku pierwotnym (FPI, *focus primarius ignotus*), diagnoza różnicowa między tymi jednostkami nadal jest problematyczna, a obarczona istotnymi konsekwencjami klinicznymi (tab. 1) [9]. Mięsak jasnokomórkowy wykazuje cechy różnicowania w kierunku melanocytów, to znaczy ekspresję białka melan A, czynnika transkrypcyjnego MITF (*microphthalmia transcription factor*) oraz antygeny HMB-45, a także obecności melanosomów, co utrudnia diagnostykę różnicową zarówno zmian pierwotnych, jak i przerzutowych (tab. 2) [9]. Melanina obecna jest w komórkach CCS w ponad 70% przypadków [3].

Jasne komórki są okrągłe lub wrzecionowate, z okrągłym centralnie położonym jądrem, rozproszoną chromatyną i dużym jąderkiem. Cytoplazma jest jasna lub blade zabarwiona z powodu dużych ilości glikogenu, kwasochłonna. Wewnątrzkomórkowa melanina nie jest często widoczna [3, 6]. Aktywność mitotyczna komórek jest niewielka — do 3 mitoz/10 HPF [18].

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa mięsaka jasnokomórkowego i czerniaka złośliwego

	Mięsak jasnokomórkowy	Czerniak złośliwy
Lokalizacja	Głęboko położone Często związane ze ścięgniemi i powięziami, nie nacieka skóry właściwej	Ognisko pierwotne na skórze Naciekanie naskórka
Obraz histopatologiczny	Wrzecionowate i jasne komórki z małymi jąderkami, grupy komórek otoczone włóknistymi przegrodami	Prolifercja melanocytów w warstwie podstawnej
Polimorfizm komórkowy	Niewielki	Duży
Liczba mitoz	Zwykle mała	Często duża
Translokacja t(11;22)	Częsta	Nieobecna
Mutacje <i>BRAF</i> i <i>NRAS</i>	Sporadyczne	Stosunkowo częste

Tabela 2. Barwienia immunohistochemiczne (IHC) w różnicowaniu mięsaka jasnokomórkowego

Barwienie IHC	Mięsak jasnokomórkowy	Czerniak złośliwy	PEC-oma
Cytokeratyny	+/-	+/-	-
S-100	+++	+++	+/-
HMB-45	++	++	+
Melan A	++	++	++
Tyrozynaza	++	+++	++
Chromogranina	+/-	-	+
CD68	-	+/-	+
Desmina	-	-	++
Wimentyna	+++	+++	-
EMA	-	+/-	-
SMA	-	-	++

PEC-oma — *perivascular epithelioid cell tumours*

Hantschke i wsp. wskazują, że możliwe jest różnicowanie pomiędzy CCS i czerniakiem złośliwym na podstawie wybranych cech morfologicznych (tab. 1). Mięsak jasnokomórkowy charakteryzuje się głównie hialinizowanym sklerotycznym i siatkowatym zrębem z pęczkami jednorodnej populacji komórek nowotworowych otoczonych delikatnymi włóknistymi przegrodami. Ten układ komórek nie jest praktycznie obserwowany w czerniaku złośliwym. Co więcej, CCS nie wykazuje rozrzutu skupisk nietypowych melanocytów, ale za to w większości przypadków można odnaleźć olbrzymie komórki z charakterystycznym wieńcem z wielu obwodowo umieszczonych jąder. Dodatkowo translokacja t(12;22)(q13;q12) obserwowana w większości przypadków CCS nie była dotychczas obserwowana w czerniaku złośliwym [10, 12]. Mięsak jasnokomórkowy jest nowotworem zazwyczaj lokalizującym się głęboko podskórnice, z rzadkimi przypadkami naciekania skóry właściwej, co pomaga w różnicowaniu z pierwotnym czerniakiem, który zazwyczaj obejmuje również warstwę naskórkową. Trudniejsze jest odróżnienie od przerzutów czerniaka. Należy pamiętać, że czerniak charakteryzuje się raczej znacznie wyższą niż CCS aktywnością mitotyczną, atypią i pleomorfizmem komórkowym. Pasma włókniste oddzielające gniazda komórek mięsaka są rzadko spotykane w czerniaku [18]. Negatywne barwienia na markery nabłonkowe pomagają odróżnić mięsaka od przerzutów CCS [18].

W diagnostyce istotną rolę odgrywa różnicowanie CCS i czerniaka (tab. 1). Pomocne jest wykrycie rearanżacji genu *EWSR1* za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) lub stwierdzenie obecności mRNA dla białka fuzyjnego *EWSR1/ATF1* za pomocą reakcji polimerazy łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*), gdyż są one charakterystyczne dla mięsaka, a nie występują w czerniaku [19, 20].

Po wykonaniu podstawowych barwień immunohistochemicznych CCS może być nie do odróżnienia od czerniaka, a dodatkowo brak jest zwalidowanych barwień typowych tylko dla CCS (tab. 1 i 2). Oba nowotwory (czerniak złośliwy i CCS) prezentują podobny wzór barwienia dla S100, HMB45 i melan A. Mięsak ten jest również często dodatni dla tyrozynazy, MITF, CD117 (KIT), enolazy, CD57 i wimentyny. Barwienia przeciwko keratynom, błonowemu antygenowi epitelialnemu, aktynie mięśniowej i desminie są negatywne [7, 17, 18, 21].

Ocena stopnia złośliwości CCS, podobnie jak innych MTM, bazuje na systemie *he Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)*, w którym uwzględnia się stopień zróżnicowania komórek, nekrozę i aktywność mitotyczną. Mięsak jasnokomórkowy cechuje się niskim indeksem mitotycznym i rzadkim występowaniem martwicy, dlatego większość przypadków klasyfikowana jest jako 1. lub 2. stopień złośliwości [1, 15].

Genetycznym markerem CCS pozwalającym odróżnić go od innych jednostek jest translokacja t(12;22)(q13;q12), którą stwierdza się w ponad 90% przypadków [22, 23]. Prowadzi ona do fuzji genów *ATF1* (*activating transcription factor 1*) z chromosomu 12q13 i *EWSR1* (*Ewing sarcoma breakpoint region 1*) z chromosomu 22q12, w wyniku czego powstaje białko fuzyjne *EWSR1-ATF1*, które indukuje ekspresję od specyficznego dla melanocytów czynnika transkrypcyjnego MITF, jego interakcji z kolejnym czynnikiem *sox10*, i prowadzi do proliferacji i melanocytarnej odróżnicowania komórek, co wyjaśnia podobieństwo do czerniaka [24]. Kilka typów białek fuzyjnych zostało udokumentowanych, z których najczęstsze są typy 1 (fuzja egzonu 8 *EWS* i 4 *AFT1*) i 2 (fuzja egzonu 7 *EWS* i 5 *ATF1*) [25]. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy typem występującego białka fuzyjnego a przebiegiem klinicznym choroby [26]. Inną translokacją spotykaną w CCS jest t(2;22)(q34;q12) prowadząca do powstania białka *EWSR1/*

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa mięsaka jasnokomórkowego

Złośliwe znamię błękitne	Mięsak jasnokomórkowy
Zazwyczaj położone na skórze głowy	Zazwyczaj położony na kończynach
Położone powierzchownie	Położone głęboko
Często powstaje na bazie łagodnego znamienia błękitnego	Niezwiązane z łagodnym znamieniem błękitnym
Złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych	Mięsak jasnokomórkowy
Negatywne barwienia na melaninę i HMB-45	Dodatnie barwienia na melaninę i HMB-45
Często pleomorficzne	Rzadko pleomorficzne
Duża aktywność mitotyczna	Mała aktywność mitotyczna
Często związane z nerwiakowłóknikowatością	
Epitelioid leiomyosarcoma	Mięsak jasnokomórkowy
Regularny układ komórek i przegród	Zazwyczaj nieregularny układ komórek i przegród
Negatywne barwienie na HMB-45	Dodatnie barwienie na HMB-45
Dodatnie barwienia na aktynę i desminę	Negatywne barwienia na aktynę i desminę
Maziówczak złośliwy	Mięsak jasnokomórkowy
Dodatnie barwienia na cytokeratyny (50–80%)	Negatywne barwienia na cytokeratyny
Negatywne barwienia na melaninę i HMB-45	Dodatnie barwienia na melaninę i HMB-45
Częste wapnienie	Rzadkie wapnienie
Translokacja t(X;18)	Translokacja t(11;22)
Dodatnie barwienie na TLE1	Negatywne barwienie na TLE1
PDMT	Mięsak jasnokomórkowy
Zlokalizowany w skórze	Głęboka lokalizacja
Mało wyraźne jąderka	Wyraźne jąderka
Brak nekrozy	Często spotykana nekroza

PDMT — *paranglioma-like dermal melanocytic tumor*

/CREB1 (*cyclic adenosine 3,5-monophosphate response element binding protein*) [22]. Obie rearanżacje mogą również występować w *angiomatoid fibrohistiocytoza* [27]. Obok translokacji w CCS często spotykana jest polisomia chromosomu 8 [28].

Aktywacja MITF prowadzi do aktywacji c-Met, który jest jednym z efektorów jego działania. Zarówno linie komórkowe CCS, jak i guzy pierwotne wykazują nadmierną aktywację c-Met, do której dochodzi na drodze autokrynej przy udziale czynnika wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*). Ekspresja c-Met wpływa na zwiększoną inwazyjność, chemotaksję i przeżycie komórek mięsaka. Czynniki wzrostu hepatocytów i c-Met są potencjalnymi celami terapeutycznymi, gdyż w badaniach *in vitro* wykazano, że zablokowanie ich odpowiednio neutralizującym przeciwciałem (AMG 102) lub inhibitorem (SU-11274) prowadzi do zahamowania wzrostu ksenograftów [29]. Innymi receptorami kinaz tyrozynowych, mogących ulegać aktywacji w CCS, są płytkopochodny czynnik wzrostu β (PDGFR- β , *platelet-derived growth factor β*) oraz HER3, które również mogą stanowić cel terapeutyczny [30].

Badania przedkliniczne sugerują, że inhibitory deacetylazy histonowej (HDAC, *histone deacetylases*) mogą odgrywać rolę w leczeniu CCS — indukowały apoptozę, hamowały wzrost komórek i obniżały poziomy ekspresji EWS-ATF1 w liniach komórkowych CCS. Kolejne badania ekspresji genów sugerują także inny potencjalny cel terapeutyczny w CCS, w tym receptor 1 czynnika

wzrostu fibroblastów (FGFR1, *fibroblast growth factor receptor 1*) [31].

Yang i wsp. wykazali, że mutacje *BRAF* i *NRAS*, występujące odpowiednio w 51,6% i 12,9% w czerniaku, nie występują w CCS [19]. Jednakże Hocar i wsp. [15] stwierdzili obecność mutacji *BRAF* i *NRAS* w 2 z 22 badanych przypadków, co nie pozwala na wykorzystanie mutacji *BRAF/NRAS* w diagnostyce i różnicowaniu pomiędzy czerniakiem i CCS.

Diagnostyka różnicowa obejmuje *malignant fibrous histiocytoza*, *rhabdomyosarcoma*, *fibrosarcoma*, *liposarcoma*, *epithelioidsarcoma* oraz *malignant schwannoma* (tab. 3) [32]. Zmiany CCS położone na kończynach w diagnostyce histopatologicznej wymagają różnicowania z grupą nowotworów melanocytarnych, CCMTs (*clear cell myelomonocytic tumor of falciform ligament*), PDMT (*paranglioma-like dermal melanocytic tumor*), MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*), podtypem jednofazowym maziówczaka złośliwego (*monophasic synovial sarcoma*) (tab. 3) [33–35].

Diagnostyka obrazowa

W tomografii komputerowej (TK) i rezonansie magnetycznym (MR) CCS mają wygląd przypominający zmiany łagodne, dobrze odgraniczone i homogeniczne. Badania metodą MR powinny być wykonywane z kontrastem gadolinowym. W obrazach T1-zależnych CCS

wykazują silne wzmocnienie, z większą intensywnością sygnału niż mięśnie, gdy w T2-zależnych są bardziej heterogenne ze zmienną intensywnością sygnału. Ogniska obniżonej intensywności sygnału mogą korelować z ogniskami o dużej akumulacji melaniny i jonów żelaza [28, 36, 37]. Żadne cechy radiologiczne nie pozwalają na ustalenie rozpoznania na podstawie MR, a ostateczna diagnoza zależy od wyniku badania histopatologicznego. Badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK) pozwala na wykrycie obszarów zwiększonego metabolizmu i diagnostykę przerzutów CCS, a także ocenę skuteczności procedur chirurgicznych (i adjuwantowych) po procedurach leczenia wyjściowo planowanego jako radykalnego [37, 38].

Leczenie choroby zlokalizowanej

Częstym postępowaniem w leczeniu chorych na CCS jest leczenie chirurgiczne z następową radioterapią lub chemoterapią adjuwantową [12]. Leczenie neoadjuwantowe stosuje się wyłącznie w wyjątkowych sytuacjach klinicznych, gdyż CCS jest chorobą wysoce oporną na chemioterapię i brak obecnie schematu chemioterapii (lub terapii celowanej czy immunoterapii) zapewniającego optymalne leczenie pod postacią redukcji masy guza [39, 40]. Pojedyncze doniesienia o zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej wskazują na korzyść kliniczną z zastosowania schematu EI (epirubicyna + ifosfamid) [41] oraz schematu MAID (mesna 1500 mg/m² w dniach 1.–4. + doksorubicyna 15 mg/m² w dniach 1.–3. + ifosfamid 1500 mg/m² w dniach 1.–3. + dakarbazyna 250 mg/m² w dniach 1.–3.) [31, 42, 43]. W pojedynczych przypadkach w terapii przedoperacyjnej zastosowano sunitynib [44]. Zaleca się, aby obserwacja po leczeniu prowadzona była przez 2 lata co 3 miesiące i obejmowała między innymi TK klatki piersiowej, z uwagi na częste nawroty pod postacią przerzutów do płuc [12].

Chirurgia

Podobnie jak w większości mięsaków, szerokie wycięcie guza jest jedyną możliwością radykalnego leczenia choroby zlokalizowanej. Celem leczenia operacyjnego powinno być zawsze osiągnięcie makro- i mikroskopowo negatywnych marginesów chirurgicznych, nawet jeżeli wymaga to bardziej agresywnego postępowania w postaci docięcia blizny. Ma to istotne znaczenie ze względu na fakt, że resekcje R1 i R2 wiążą się z istotnie gorszym rokowaniem [13]. Wskazuje się, iż margines powinien wynosić co najmniej 1 cm [45]. W miejsce radykalnego leczenia chirurgicznego, jeśli nie ma możliwości wykonania zabiegu, proponowana była radioterapia radykalna 70 Gy (we frakcjach po 2 Gy) [46].

Najbardziej agresywne strategie w postaci amputacji nie zmniejszają ryzyka nawrotu lub przerzutów, dlatego powinny być rozważane tylko w przypadkach, w których operacje oszczędzające kończynę są niemożliwe, na przykład ze względu na naciekanie dużych pni nerwowych [4]. Leczenie miejscowe może być ewentualnie wspomagane izolowaną perfuzją kończyny (TNF- α + melfalan) lub iniekcją doguzową (IFN- α), choć takie zabiegi pozostają domeną badań klinicznych [28].

Ze względu na dużą częstość przerzutów do węzłów chłonnych w CCS podnoszonym w ostatnim czasie tematem jest wykonywanie biopsji węzła wartowniczego, która może pozwolić na wcześniejsze wykrycie przerzutów w węzłach chłonnych oraz poprawę rokowania chorych [47]. Ze względu na niską częstość występowania CCS dane dotyczące biopsji węzła wartowniczego są bardzo ograniczone — badania dotyczą zazwyczaj kilku chorych (największe dotyczyło 12 pacjentów) [48]. Odsetek dodatnich wyników biopsji węzła wartowniczego waha się od 30% do 50% [47–49]. Rola limfadenektomii dla kontroli lokoregionalnej w CCS jest wciąż oceniana [5]. Większość autorów sugeruje, że powinna zostać wykonana w przypadkach, w których przerzuty w węzłach chłonnych zostały potwierdzone w biopsji cienkoigłowej [50, 51]. Jednocześnie postępowanie w CCS może uwzględniać wykonanie biopsji węzła wartowniczego z następową radykalną limfadenektomią w przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym [47, 52–54].

Leczenie adjuwantowe

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) zalecają stosowanie adjuwantowej radioterapii w przypadku mięsaków o 2. i 3. stopniu złośliwości oraz o dużym zaawansowaniu miejscowym (> 5 cm, T2–T4) i położonych głęboko (podpowięziowo). Większość CCS klasyfikowana jest formalnie jako G1, stąd liczne kontrowersje dotyczące leczenia adjuwantowego. U chorych z CCS należy rozważyć pooperacyjną radioterapię, jeżeli niemożliwe jest osiągnięcie marginesów operacyjnych R0 lub operacja nie jest możliwa ze względu na przeciwwskazania lub brak zgody pacjenta [1]. W różnych badaniach retrospektywnych odsetek pacjentów poddanych radioterapii adjuwantowej wynosił około 40% [5], ale w części badań nie wykazano jej wpływu na poprawę OS [5], choć w innych pracach taka zależność została opisana. Z kolei radioterapia pooperacyjna poprawia miejscową kontrolę choroby, zwłaszcza w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i po resekcji R1 [28, 53, 55]. Napromienianie może być wykonywane zarówno z wykorzystaniem wiązek zewnętrznych, jak i brachyterapii [28]. W przypadku teloradioterapii zalecana dawka wynosi 50 Gy na obszar elektrywny z podwyższeniem dawki do 60–66 Gy na obszar łoży po resekcji. Nie po-

winno włączać się do objętości tarczowej pobliskich grup węzłowych, gdy nie stwierdzono przerzutów mięsaka do lokoregionalnych węzłów chłonnych. Z uwagi na brak konsensusu decyzja o uzupełniającej radioterapii grup węzłowych ze stwierdzonymi przerzutami CCS powinna zostać podjęta indywidualnie u każdego chorego. W grupie pacjentów z *National Cancer Center* w Tokio pacjenci M0, którzy otrzymali chemioterapię adiuwantową, mieli lepsze rokowanie (5-letnie przeżycie 65%) niż osoby bez chemioterapii (5-letnie przeżycie 23%) ($p = 0,03$) [8]. Biorąc pod uwagę dużą oporność CCS na chemioterapię, jej zastosowanie w leczeniu adiuwantowym nie jest rutynowo zalecane [1].

Leczenie choroby przerzutowej

Chemioterapia paliatywna

Systemowa chemioterapia stanowi leczenie z wyboru w przypadku nieoperacyjnych i rozsianych CCS, choć jest to choroba odpowiadająca w niskim odsetku na chemioterapię [4% odpowiedzi częściowe (PR, *partial response*), 37% stabilizacja choroby (SD, *stable disease*), czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) 11 tygodni] [56]. Dane dotyczące wyboru schematów chemioterapii w CCS ograniczone są przeważnie do retrospektywnych analiz. Podstawowe schematy leczenia to [32]:

- doksorubicyna w monoterapii 60–90 mg/m²;
- doksorubicyna 60 mg/m² + ifosfamid 5–9 g/m²;
- doksorubicyna 60 mg/m² + cisplatyna 120 mg/m².

Chorzy (35 osób) leczeni w *Istituto Nazionale dei Tumori* w Mediolanie otrzymali chemioterapię I linii z doksorubicyną + dakarbazyną ± ifosfamidem, z czego u 2 chorych uzyskano PR, 3 SD i 6 PD według RECIST po 3 miesiącach. We wszystkich przypadkach korzyść kliniczna z leczenia (PR/SD) trwała krócej niż 6 miesięcy [57]. Najbardziej obiecujące dane dotyczące chemioterapii opublikował zespół z *Japanese Musculoskeletal Oncology Group*, który w grupie 30 chorych na CCS uzyskał PR u 23% leczonych chemioterapią opartą na cisplatinie [13]. Niestety kolejne badania nie potwierdziły skuteczności pochodnych platyny [42], choć odsetki obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) uzyskiwane po chemoterapii pacjentów M1 sięgały nawet 27% [8]. Spośród 24 chorych z rozsianym CCS leczonych w *Royal Marsden Hospital* i *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* w latach 1990–2009 tylko u 1 uzyskano PR na schemacie chemioterapii z antracyklinami. Mediana PFS w analizowanej populacji wynosiła 11 tygodni w I linii leczenia. Pacjenci otrzymywali antracykliny w monoterapii lub w połączeniu z ifosfamidem, pochodnymi platyny lub innymi cytotoksykami [31, 42]. W badaniu włoskim *Istituto Ortopedico Rizzoli* u 2

pacjentów z przerzutami do płuc stosowano chemioterapię winkrystyną z cyklofosfamidem i doksorubicyną [7]. Żaden ze schematów chemioterapii (doksorubicyna, doksorubicyna + ifosfamid, doksorubicyna + dakarbazyna/cyklofosfamid/winkrystyna) stosowanych u pacjentów w badaniu holenderskim z *Antoni van Leeuwenhoek Netherlands Cancer Institute* w Amsterdamie nie przyniósł korzyści klinicznej [55]. Podobnie wśród pacjentów z badania Hocar i wsp. z *Gustave Roussy Institute*, u których stosowano doksorubicynę, cyklofosfamid, pochodne platyny, dakarbazynę, etopozyd, ifosfamid, winkrystynę, interleukinę 2 czy interferon, również nie wykazano przewagi żadnego ze schematów [15]. Podanie chemioterapii w schemacie DAV (dakarbazyna + nimustyna + winkrystyna) może przynieść dobrą odpowiedź — 200 mg dakarbazyny, 100 mg nimustyny i 1 mg winkrystyny podawano dożylnie w dniu 1. Następnie dakarbazynę podawano codziennie do 5. dnia [58]. U chorych z przerzutami CCS do kości opisano skuteczność leczenia cisplatiną [59] i temozolomidem (temozolamid 300 mg w dniach 1.–5. co 30 dni) [60].

Leczenie II i kolejnej linii CCS także ma niską skuteczność. W raporcie opublikowanym przez zespół z Turynu, kiedy chemioterapię drugiej linii zastosowano u większości chorych (88%) i u wszystkich chorych progresja wystąpiła w ciągu 6 tygodni, nie zanotowano żadnej odpowiedzi klinicznej; III linię leczenia stosowano u 30% pacjentów także z progresją. Mediana przeżycia chorych z przerzutowym CCS wyniosła 37 tygodni [41]. W grupie chorych leczonych w londyńskim *Royal Marsden Hospital* chemioterapię drugiego rzutu podawano 12 pacjentom, 11 (92%) z nich miało progresję, a jeden (8%) uzyskał SD. Spośród 5 chorych leczonych chemioterapią trzeciego rzutu u 4 (80%) doszło do progresji, a tylko u 1 (20%) uzyskano SD. W końcu 1 pacjent otrzymał IV linię chemioterapii — SD utrzymywała się przez 4 miesiące. Mediana OS od chwili rozpoznania wynosiła 32 miesiące [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 24–39]. Mediana całkowitego przeżycia od rozpoczęcia chemioterapii paliatywnej wyniosła 39 tygodni (95% CI 34–45 tygodni) [42]. W kolejnych liniach leczenie chorych z *Istituto Nazionale dei Tumori* w Mediolanie obejmowało podawanie wysokodawkowego ifosfamidu (5 pacjentów), przy czym u 1 uzyskano 3-miesięczną PR, pozostali 2 chorzy otrzymywali schemat gemcytabina ± docetaksel — u pierwszego chorego uzyskano PR (trwającą 4 miesiące), a u drugiego SD; ostatni z chorych leczony był trabektedyną, po czym nastąpiła progresja [57].

Dostępne dane kliniczne wskazują na dużą oporność CCS na klasyczne cytostatyki, co potwierdzają również badania *in vitro*. W większości przypadków wybór schematu zależy od decyzji zespołu wielospecjalistycznego i doświadczeń własnych ośrodka. Rzadkość występowania tego typu MTM nie pozwala na przeprowadze-

nie dużych wielośrodkowych badań z randomizacją oceniających skuteczność poszczególnych kombinacji leków. Pojedyncze doniesienia pozwalają wnioskować, iż radioterapia przerzutów CCS może być skuteczna przy dawce 60 Gy (frakcjonowanie po 2 Gy) [46].

Leczenie celowane, immunoterapia

W związku z opornością na klasyczną chemioterapię i obecnością charakterystycznych zaburzeń molekularnych trwają obecnie badania nad zastosowaniem leczenia celowanego molekularnie w tej grupie nowotworów (np. inhibitory MET, inhibitory kinaz tyrozynowych — sunitynib, pazopanib). Ponieważ, jak wykazały wyniki badań molekularnych (opisane powyżej), rozwój CCS zależy w istotnym stopniu od nadekspresji HGF i aktywacji sygnalizacji c-Met, szlak ten stał się obiektem zainteresowań badań translacyjnych. Wczesne badania wykazały, że hamowanie sygnalizacji od protoonkogenu Met (HGFR, *tyrosine-protein kinase Met hepatocyte growth factor receptor*) zmniejszało wzrost komórek CCS *in vitro* i *in vivo* [61]. Do badania I fazy z inhibitorem Met — tiwatynibem (ARQ 197) — włączono 7 chorych na CCS, u 1 uzyskano PR, a u 2 SD [12]. W badaniu II fazy (NCT00557609) wśród 11 chorych z CCS odnotowano zarówno obiektywne odpowiedzi (OR, *objective response*), jak i SD. Kontrolę choroby (PR + SD) uzyskano u 36% chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 3 miesiące [61–63]. Mięsak jasnokomórkowy jest także jednym z podtypów nowotworów ocenianych w ramach badania klinicznego CRE-ATE (EORTC 90101) z kryzotynibem (dawkowanie 2×250 mg *p.o.*). W badaniu tym 26 z 28 pacjentów z CCS miało chorobę MET(+), 1 pacjent uzyskał potwierdzoną PR na leczenie, a 17 pacjentów SD. Kolejnymi punktami końcowymi w badaniu oceniającym skuteczność kryzotynibu w MET(+) CCS był odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR, *disease control rate*) i wyniósł on 69,2%. Mediana PFS to 131 dni, mediana OS 277 dni; 3-, 6-, 12- i 24-miesięczne PFS wyniosły odpowiednio 53,8%, 26,9%, 7,7% i 7,7%. Autorzy badania sugerowali, iż odsetek chorych MET(+) CCS bez progresji podczas leczenia kryzotynibem jest podobny do wyników uzyskanych w I linii leczenia doksorubicyną chorych na przerzutowego MTM. W dalszych liniach leczenia, w przypadku pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią, PFS wydaje się podobny do tego uzyskiwanego z zastosowaniem pazopanibu u chorych z przerzutowym MTM [61, 64].

Dotychczas opisano jedynie pojedyncze przypadki skutecznej terapii CCS za pomocą leczenia celowanego, w tym inhibitorami kinaz. Mir i wsp. opublikowali przypadek pacjenta z rozsiałym CCS z przerzutami do mięśnia sercowego, u którego po zastosowaniu sorafenibu osiągnięto zmniejszenie wielkości zmian, korzyść

kliniczną w postaci złagodzenia bólu i odstawienia leków opioidowych. Czas wolny od progresji wyniósł 8,2 miesiąca [65]. W innym przypadku obserwowano OR na leczenie sunitynibem [66]. Sunitynib był także stosowany w dawce 37,5 mg/dobę, z odpowiedzią radiologiczną, metaboliczną i immunologiczną (utrata ekspresji Melan-A/MART-1 na komórkach guza) w guzie pierwotnym i guzach przerzutowych. Stosowano go także w reindukcji przy wznowie choroby [44]. Kolejnym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego 2 i 3 (VEGFR-2, VEGFR-3, *vascular endothelial growth factor receptor type 2/3*), badany w CCS jest anlotynib, dla którego PFS i OS wyniósł odpowiednio 11 i 16 miesięcy w CCS [67].

Inne potencjalne strategie terapeutyczne CCS obejmują immunoterapię (np. przeciwciałami anty-PD-1) w związku z immunofenotypowym podobieństwem CCS do czerniaków oraz istniejącymi przykładami całkowitej odpowiedzi na leczenie CCS interferonem (INF- α 2a) [68]. Opisano również pojedyncze przypadki skuteczności chemio-immunoterapii w CCS, w tym schematu CyVEDIC w połączeniu z RoferonemA (cyklofosfamid 500 mg/m², winkrystyna 1,5 mg/m², epirubicyna 75 mg/m² i dakarbazyna 750 mg/m² *i.v.* co 3 tygodnie z IFN- α 2b 9 mln IU 3 razy w tygodniu *s.c.*) [69].

Opublikowano także pierwsze doniesienia dotyczące skuteczności immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych u chorych na CCS. Całkowita odpowiedź (CR, *complete response*) wznowy CCS w obrębie ściany klatki piersiowej została opisana po zastosowaniu pembrolizumabu w połączeniu z konwencjonalnie frakcjonowaną radioterapią — łącznie podano 50 Gy na objętość gruczołu piersiowego i ściany klatki piersiowej z dodatkowym podwyższeniem dawki do 66 Gy na objętość guza widocznego w badaniach obrazowych sprzed leczenia. Terapia była dobrze tolerowana pomimo uprzednio przebytego napromieniania śródpiersia w pobliskiej objętości (odczyn 1. stopnia ze strony przełyku, toksyczność skórna 2. stopnia). Znaczące zmniejszenie masy guza nastąpiło już w 10. dniu napromieniania, a całkowita odpowiedź kliniczna została osiągnięta w 18. dniu radioterapii [70]. Pembrolizumab okazał się także skuteczny u młodych chorych (2 mg/kg *i.v.* co 3 tygodnie) [71]. Pracowano również nad szczepionką przeciwko CCS. Jedyne opublikowane badanie pokazuje, iż metoda ta nie wydaje się skuteczna. Pacjentom z CCS wycinano guzy przerzutowe, poddawano je obróbce i przygotowywano zawiesinę pojedynczych komórek CCS, którą transdukowano wektorem adenowirusowym kodującym czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), a następnie próbki poddawano napromienianiu. Szczepionki podawano podskórnym i śródskórnym raz na tydzień przez 3 tygodnie, a następnie co drugi tydzień. Choć obserwowano wzrost ekspresji

PD-1 w guzie, to nie dochodziło do OR [72]. Z uwagi na wyjątkowo małe kohorty chorych z CCS są oni rzadko włączani do badań klinicznych i inne dane o skuteczności immunoterapii w CCS nie są obecnie dostępne [73].

Radioterapia paliatywna

W literaturze opisano przypadki chorych na nie-resekcyjne CCS, gdzie uzyskano zadowalające odsetki kontroli miejscowej choroby po zastosowaniu paliatywnej radioterapii (39 Gy we frakcjach po 3 Gy na obszar CCS miednicy) [74]. Radioterapia paliatywna ma także zastosowanie w łagodzeniu dolegliwości związanych z przerzutami CCS do kości, węzłów chłonnych, mózgu i narządów mięsaszowych.

Przeżycie i czynniki prognostyczne

Odsetki 5- i 10-letnich OS u chorych na CCS wynoszą odpowiednio 50–70% i 25–50% [5, 7, 13–15]. Chociaż miejscowy odsetek nawrotów tego nowotworu wynosił 84% w serii Enzinger, w kolejnych badaniach podawano 14–26% i obecnie uważa się, iż u około 20–55% występuje wznowa miejscowa [5, 15, 58]. Może się ona rozwinąć nawet po kilkudziesięciu latach od pierwszej diagnozy i resekcji [15]. U nawet 40% chorych występują przerzuty w węzłach chłonnych, a u 60% przerzuty odległe, głównie w płucach [5, 15], a zwykle występują one w ciągu 2–4 lat od rozpoznania [58]. Opisano przypadki wystąpienia przerzutów w płucach po 8–21 latach od resekcji guza pierwotnego [7]. Dwuletnie przeżycia u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych lub płuc w serii pacjentów z *Instituto Ortopedico Rizzoli* wynosiło odpowiednio 40% i 0%. Odsetki 5- i 10-letnich przeżyć w chorobie zlokalizowanej wynosiły 72% i 53% [7], a w populacji japońskiej 5-letni ORR wynosił 47% (M0, 55%, M1, 20%) [8].

W analizie wieloczynnikowej istotnymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi są wielkość guza powyżej 5 cm, nekroza w guzie [9, 15], osiowa lokalizacja [1, 7] oraz obecność przerzutów w jakimkolwiek momencie choroby [1]. Z markerów histopatologicznych tylko obecność nekrozy w guzie jest negatywnie skorelowana z przeżyciem [4]. W analizie jednoczynnikowej płeć ($p = 0,02$), wielkość guza ($p = 0,001$), lokalizacja (skóra właściwa, tkanka podskórna, poniżej powięzi, jamy ciała) ($p = 0,002$), stadium TNM ($p = 0,001$) i margines chirurgiczny ($p = 0,04$) były czynnikami prognostycznymi. W analizie wieloczynnikowej jedynie wielkość guza ($p = 0,02$) pozostała istotnym czynnikiem prognostycznym [8]. Przy powierzchniowym umiejscowieniu guza 5-letnie przeżycie wynosi 80% w porównaniu z 29% w wypadku położenia guza w głębokich tkankach. Gorsze wyniki obserwuje się również wraz z zwiększaniem

się wielkości guza. Pacjenci z guzem większym niż 5 cm mają jedynie w 28% osiągają 5-letnie przeżycie, podczas gdy rozmiar guza mniejszy niż 5 cm wiąże się z 5-letnim przeżyciem u 71% chorych. Najlepsze rokowanie dotyczyło chorych z guzem pierwotnym mniejszym niż 2 cm [55]. Dodatkowo wraz ze wzrostem TNM przeżywalność jest niższa. W analizach zbiorczych płeć wpływa również na przeżycie pacjenta. Kobiety mają wyższy wskaźnik przeżywalności w porównaniu z mężczyznami (73% vs. 36% w zakresie 5-letniego przeżycia), choć przyczyna takiej korelacji nie jest jasna [59]. Lokalny nawrót choroby nie wiąże się z gorszym rokowaniem [7], co odpowiada teorii stworzonej przez Lewisa, mówiącej, że śmiertelność w mięsach zlokalizowanych na kończynach jest spowodowana przerzutami odległymi, a nie lokalnym nawrotem choroby [75]. Przedoperacyjny czas trwania objawów, indeks mitotyczny lub inwazja naczyń nie wykazują korelacji z czasem przeżycia u tych pacjentów [16].

W analizie jednoczynnikowej wśród istotnych negatywnych czynników prognostycznych wymieniane są również wiek poniżej 30 lat oraz płeć męska, ale nie znajdują potwierdzenia w analizach wieloczynnikowych [7]. Należy jednak podkreślić, że w niektórych analizach nie potwierdzono żadnych istotnych czynników rokowniczych [17]. Rozbieżności w danych wynikają przede wszystkim z rzadkości tego nowotworu. W badaniu obejmującym największą liczbę chorych na CCS (91 pacjentów) wskaźnik 5-letniego OS wyniósł 53,8% (95% CI 41,70–64,22). U chorych z wyjściowo rozsianym nowotworem mediana OS wynosiła 12,7 miesiący (95% CI 10,4–21,5). Negatywnymi czynnikami prognostycznymi występującymi w analizie jednoczynnikowej były: płeć męska, okres między rozpoznaniem a stadium przerzutowym krótszy niż 24 miesiące, przerzuty inne niż płucne i brak możliwości całkowitej resekcji w przypadku przerzutów. W analizie wieloczynnikowej dla wszystkich chorych stadium, martwica nowotworu, rozmiar guza i lokalizacja są złymi czynnikami prognostycznymi [76].

Badania kliniczne

Obecnie prowadzone są liczne badania kliniczne poświęcone leczeniu chorych na MTM, w tym na CCS, między innymi z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych, inhibitorów punktów kontrolnych w skojarzeniu z chemioterapią lub terapią celowaną, z zastosowaniem klasycznych cytostatyków lub klasycznych cytostatyków w terapii metronomicznej, leków ukierunkowanych molekularnie lub szcziponek, z radioterapią oraz badania z zastosowaniem leczenia systemowego, w tym immunoterapii wraz z radioterapią.

Przykładem badania z zastosowaniem immunoterapii w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną molekularnie

larnie jest badanie I i II fazy o akronimie ImmunoSarc. Zastosowano w nim sunitynib i niwolumab u dorosłych chorych na MTM (w tym CCS) i kości w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, wcześniej leczonych co najmniej chemioterapią opartą na antracyklinie (NCT03277924). Zakończenie tego badania planowane jest na rok 2020.

Przykładem badania z zastosowaniem leczenia ukierunkowanego molekularnie jest badanie II fazy QUILT-3.031, w którym chorzy na CCS z potwierdzoną fuzją *EWSR1-ATF1*, w stadium zaawansowanym lub z przerzutami (NCT03132155) otrzymują AMG 337. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest wskaźnik potwierdzonych odpowiedzi, natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi są bezpieczeństwo i tolerancja leczenia, OS, PFS, czas trwania odpowiedzi oraz wskaźnik kontroli choroby. Zakończenie tego badania wstępnie zaplanowano na rok 2020. AMG 337 to doustny inhibitor kinazy MET, którego bezpieczeństwo oceniono po raz pierwszy w badaniu I fazy obejmującym 11 chorych na nowotwory lite [77].

Ponadto z danych opublikowanych w rejestrze badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) wynika, że prowadzone są liczne inne badania kliniczne w MTM z uwzględnieniem CCS o różnym stopniu zaawansowania. Do niektórych badań obejmujących chorych z różnymi guzami litymi zaplanowano również włączenie chorych na CCS. Szczegółowe informacje na temat badań klinicznych prowadzonych w MTM przedstawiono w pracy pt. „Postępy w leczeniu systemowym zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich”.

Podsumowanie i wnioski

Ze względu na ryzyko wystąpienia przerzutów do płuc — nawet po kilkudziesięciu latach od diagnozy — sugeruje się, aby corocznie przeprowadzać u chorych radiologiczną ocenę (TK, PET lub klasyczny radiogram) pod kątem zmian w płucach, nawet po zakończeniu 5-letniej obserwacji [7]. Podsumowując, ogólne prognozy dla pacjentów z CCS nie zmieniły się od 20 lat ze względu na trudności w prowadzeniu protokołu leczenia w rzadkich nowotworach. Leczenie chirurgiczne może być skuteczne w przypadku choroby bez rozsiewu, jednak nowe leki i schematy chemioterapeutyczne powinny być poszukiwane, podobnie jak leki terapii celowanej, aby poprawić wyniki leczenia na późnym etapie choroby. Biorąc pod uwagę młody wiek wielu pacjentów i ryzyko późnego nawrotu, konieczne są długie okresy obserwacji, mające na celu przede wszystkim wykrycie miejscowego nawrotu we wczesnym stadium, w którym nadal można zapewnić miejscowe leczenie z dobrym efektem terapeutycznym. Chorzy, u których wystąpi nawrót pod postacią choroby przerzutowej, umierają z powodu choroby, a ściśła

obserwacja nie zmienia niestety naturalnego przebiegu choroby u tych pacjentów [1].

Piśmiennictwo

- Cornillie J, van Cann T, Wozniak A, et al. Biology and management of clear cell sarcoma: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016; 16(8): 839–845, doi: [10.1080/14737140.2016.1197122](https://doi.org/10.1080/14737140.2016.1197122), indexed in Pubmed: 27253849.
- Enzinger FM. Clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An analysis of 21 cases. *Cancer.* 1965; 18: 1163–1174, doi: [10.1002/1097-0142\(196509\)18:9<1163::aidncr2820180916>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196509)18:9<1163::aidncr2820180916>3.0.co;2-0), indexed in Pubmed: 14332545.
- Chung EB, Enzinger FM. Malignant melanoma of soft parts. A re-assessment of clear cell sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1983; 7(5): 405–413, doi: [10.1097/00000478-198307000-00003](https://doi.org/10.1097/00000478-198307000-00003), indexed in Pubmed: 6614306.
- Lucas DR, Nascimento AG, Sim FH. Clear cell sarcoma of soft tissues. Mayo Clinic experience with 35 cases. *Am J Surg Pathol.* 1992; 16(12): 1197–1204, doi: [10.1097/00000478-199212000-00006](https://doi.org/10.1097/00000478-199212000-00006), indexed in Pubmed: 1463095.
- Clark MA, Johnson MB, Thway K, et al. Clear cell sarcoma (melanoma of soft parts): The Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(7): 800–804, doi: [10.1016/j.ejso.2007.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.10.006), indexed in Pubmed: 18042498.
- Malchau SS, Hayden J, Hornicek F, et al. Clear cell sarcoma of soft tissues. *J Surg Oncol.* 2007; 95(6): 519–522, doi: [10.1002/jso.20730](https://doi.org/10.1002/jso.20730), indexed in Pubmed: 17192915.
- Bianchi G, Charoenlap C, Cocchi S, et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a retrospective review and analysis of 31 cases treated at Istituto Ortopedico Rizzoli. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(5): 505–510, doi: [10.1016/j.ejso.2014.01.016](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.01.016), indexed in Pubmed: 24560887.
- Kawai A, Nakayama R, Matsumine A, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: an analysis of 75 cases. *J Clin Oncol.* 2006; 24(Suppl 18): 9572–9572, indexed in Pubmed: 27952899.
- Bali A, Roy M, Chikannaiah P, et al. Cutaneous clear cell sarcoma: a rare aggressive tumor with potential diagnostic challenge. *J Lab Physicians.* 2012; 4(1): 53–55, doi: [10.4103/0974-2727.98677](https://doi.org/10.4103/0974-2727.98677), indexed in Pubmed: 22923926.
- Hantschke M, Mentzel T, Rütten A, et al. Cutaneous clear cell sarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 12 cases emphasizing its distinction from dermal melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(2): 216–222, doi: [10.1097/pas.0b013e3181c7d8b2](https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3181c7d8b2).
- Jin L, Sui Y, Zhu H, et al. Primary mediastinal clear cell sarcoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2017; 12(1): 5, doi: [10.1186/s13000-016-0594-z](https://doi.org/10.1186/s13000-016-0594-z), indexed in Pubmed: 28086809.
- Abdollahi A, Khatami F, Tavangar SM. Clear cell sarcoma: a case report and review of literature. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018; 12(1): 65–68, indexed in Pubmed: 29951180.
- Kawai A, Hosono A, Nakayama R, et al. Japanese Musculoskeletal Oncology Group. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients. *Cancer.* 2007; 109(1): 109–116, doi: [10.1002/ncr.22380](https://doi.org/10.1002/ncr.22380), indexed in Pubmed: 17133413.
- Gonzaga MI, Grant L, Curtin C, et al. The epidemiology and survivorship of clear cell sarcoma: a National Cancer Database (NCDB) review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(9): 1711–1716, doi: [10.1007/s00432-018-2693-6](https://doi.org/10.1007/s00432-018-2693-6), indexed in Pubmed: 29961184.
- Hocar O, Le Cesne A, Berissi S, et al. Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts: a clinicopathologic study of 52 cases. *Dermatol Res Pract.* 2012; 2012: 984096, doi: [10.1155/2012/984096](https://doi.org/10.1155/2012/984096), indexed in Pubmed: 22693489.
- Yang XL, Lu SJ, Xue J, et al. Clear cell sarcoma of the right lumbar region: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014; 8(4): 1625–1627, doi: [10.3892/ol.2014.2372](https://doi.org/10.3892/ol.2014.2372), indexed in Pubmed: 25202380.
- Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT, et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(3): 452–460, doi: [10.1097/PAS.0b013e31814b18fb](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31814b18fb), indexed in Pubmed: 18300804.
- Auerbach A, Cassarino DS. Clear cell tumors of soft tissue. *Surg Pathol Clin.* 2011; 4(3): 783–798, doi: [10.1016/j.path.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.path.2011.08.005), indexed in Pubmed: 26837648.
- Yang L, Chen Y, Cui T, et al. Identification of biomarkers to distinguish clear cell sarcoma from malignant melanoma. *Hum Pathol.* 2012; 43(9): 1463–1470, doi: [10.1016/j.humphath.2011.10.022](https://doi.org/10.1016/j.humphath.2011.10.022), indexed in Pubmed: 22406360.

20. Patel RM, Downs-Kelly E, Weiss SW, et al. Dual-color, break-apart fluorescence in situ hybridization for EWS gene rearrangement distinguishes clear cell sarcoma of soft tissue from malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2005; 18(12): 1585–1590, doi: [10.1038/modpathol.3800503](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800503), indexed in Pubmed: [16258500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16258500/).
21. Meis-Kindblom JM. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a historical perspective and tribute to the man behind the entity. *Adv Anat Pathol*. 2006; 13(6): 286–292, doi: [10.1097/01.pap.0000213052.92435.1f](https://doi.org/10.1097/01.pap.0000213052.92435.1f), indexed in Pubmed: [17075294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17075294/).
22. Mrózek K, Karakousis CP, Perez-Mesa C, et al. Translocation t(12;22)(q13;q12.2–12.3) in a clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. *Gene Chromosome Canc*. 1993; 6(4): 249–252, doi: [10.1002/gcc.2870060412](https://doi.org/10.1002/gcc.2870060412), indexed in Pubmed: [7685631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7685631/).
23. Reeves BR, Fletcher CD, Gusterson BA. Translocation t(12;22)(q13;q13) is a nonrandom rearrangement in clear cell sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1992; 64(2): 101–103, indexed in Pubmed: [1486556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1486556/).
24. Davis IJ, Kim JJ, Oszlak F, et al. Oncogenic MITF dysregulation in clear cell sarcoma: defining the MIT family of human cancers. *Cancer Cell*. 2006; 9(6): 473–484, doi: [10.1016/j.ccr.2006.04.021](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.04.021), indexed in Pubmed: [16766266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16766266/).
25. Panagopoulos I, Mertens F, Dębiec-Rychter M, et al. Molecular genetic characterization of the EWS/ATF1 fusion gene in clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. *Int J Cancer*. 2002; 99(4): 560–567, doi: [10.1002/ijc.10404](https://doi.org/10.1002/ijc.10404), indexed in Pubmed: [11992546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992546/).
26. Fisher C. The diversity of soft tissue tumours with EWSR1 gene rearrangements: a review. *Histopathology*. 2014; 64(1): 134–150, doi: [10.1111/his.12269](https://doi.org/10.1111/his.12269), indexed in Pubmed: [24320889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24320889/).
27. Rossi S, Suzhai K, Ijszenga M, et al. EWSR1-CREB1 and EWSR1-ATF1 fusion genes in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(24): 7322–7328, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-07-1744](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1744), indexed in Pubmed: [18094413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18094413/).
28. Mavrogenis A, Bianchi G, Stavropoulos N, et al. Clinicopathological features, diagnosis and treatment of clear cell sarcoma/melanoma of soft parts. *Hippokratia*. 2013; 17(4): 298–302, indexed in Pubmed: [25031505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031505/).
29. Davis IJ, McFadden AW, Zhang Y, et al. Identification of the receptor tyrosine kinase c-Met and its ligand, hepatocyte growth factor, as therapeutic targets in clear cell sarcoma. *Cancer Res*. 2010; 70(2): 639–645, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-09-1121](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1121), indexed in Pubmed: [20068147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068147/).
30. Negri T, Brich S, Conca E, et al. Receptor tyrosine kinase pathway analysis sheds light on similarities between clear-cell sarcoma and metastatic melanoma. *Gene Chromosome Canc*. 2012; 51(2): 111–126, doi: [10.1002/gcc.20933](https://doi.org/10.1002/gcc.20933), indexed in Pubmed: [22045652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045652/).
31. Pearl ML, Inagami M, McCauley DL, et al. Mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine (MAID) chemotherapy for gynecological sarcomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12(6): 745–748, indexed in Pubmed: [12445253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12445253/).
32. Mariappan D, Shashikala DR. Molecular genetics, diagnosis and management of clear cell sarcoma of hand. *IOSR-JDMS*. 2016; 15(07): 15–22, doi: [10.9790/0853-1507121522](https://doi.org/10.9790/0853-1507121522).
33. Deyrup AT. Paranglioma-like dermal melanocytic tumor: a unique entity distinct from cellular blue nevus, clear cell sarcoma, and cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(12): 1579–1586, indexed in Pubmed: [15577676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15577676/).
34. Thyvalappil A, Sudhamani B, Kizhakkethara G, et al. Paranglioma-like dermal melanocytic tumor. *Indian J Dermatol*. 2015; 60(1): 80–81, doi: [10.4103/0019-5154.147804](https://doi.org/10.4103/0019-5154.147804), indexed in Pubmed: [25657403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25657403/).
35. Folpe AL, Goodman ZD, Ishak KG, et al. Clear cell myxoid melanocytic tumor of the falciiform ligament/ligamentum teres: a novel member of the perivascular epithelioid clear cell family of tumors with a predilection for children and young adults. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(9): 1239–1246, indexed in Pubmed: [10976698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10976698/).
36. De Beuckeleer LH, De Schepper AM, Vandevenne JE, et al. MR imaging of clear cell sarcoma (malignant melanoma of the soft parts): a multicenter correlative MRI-pathology study of 21 cases and literature review. *Skeletal Radiology*. 2000; 29(4): 187–195, doi: [10.1007/s002560050592](https://doi.org/10.1007/s002560050592).
37. Tordjman M, Dubois M, de Malherbe M, et al. Clear cell sarcoma of the tongue on MRI and PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(4): e118–e121, doi: [10.1097/RLU.0000000000001980](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001980), indexed in Pubmed: [29401145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29401145/).
38. Nguyen BaD, Roarke MC, Ram PC. PET monitoring of clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. *Clin Nucl Med*. 2007; 32(5): 415–417, doi: [10.1097/01.rlu.0000259615.62178.4d](https://doi.org/10.1097/01.rlu.0000259615.62178.4d), indexed in Pubmed: [17452880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452880/).
39. Hocar O, Cesne ALe, Terrier P, et al. Clear cell sarcoma (CCS) or malignant melanoma of soft parts: a retrospective clinicopathologic study of 52 cases. *J Oncol*. 2008; 26(Suppl 15): 10576–10576, doi: [10.1200/jco.2008.26.15_suppl.10576](https://doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.10576), indexed in Pubmed: [27948307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27948307/).
40. Pasquali S, Gronchi A. Neoadjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2017; 9(6): 415–429, doi: [10.1177/1758834017705588](https://doi.org/10.1177/1758834017705588), indexed in Pubmed: [28607580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607580/).
41. Boglione A, Bergnolo P, Canton OD, et al. P04 Systemic therapy in clear cell sarcoma (CCS). *Annals of Oncology*. 2016; 27(Suppl 4): 99, doi: [10.1093/annonc/mdw343.04](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw343.04).
42. Jones RL, Constantinidou A, Thway K, et al. Chemotherapy in clear cell sarcoma. *Med Oncol*. 2011; 28(3): 859–863, doi: [10.1007/s12032-010-9502-7](https://doi.org/10.1007/s12032-010-9502-7), indexed in Pubmed: [20390470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20390470/).
43. Yalcin S, Barista I, Tekuzman G, et al. Dramatic response to ifosfamide, mesna and doxorubicin chemotherapy regimen in an adult with clear cell sarcoma of the kidney. *J Urol*. 1996; 155(6): 2024, doi: [10.1016/s0022-5347\(01\)66081-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)66081-6).
44. Tazzari M, Palassini E, Vergani B, et al. Melan-A/MART-1 immunity in a EWS-ATF1 translocated clear cell sarcoma patient treated with sunitinib: a case report. *BMC Cancer*. 2015; 15: 58, doi: [10.1186/s12885-015-1044-0](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1044-0), indexed in Pubmed: [25880253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880253/).
45. Juel J, Ibrahim RM. A case of clear cell sarcoma-A rare malignancy. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 36: 151–154, doi: [10.1016/j.ijscr.2017.05.034](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.05.034), indexed in Pubmed: [28587971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28587971/).
46. Abdellah A, Soufiane B, Amine B, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses of the parapharyngeal space: an unusual localization of a rare tumor (a case report and review of the literature). *Pan Afr Med J*. 2014; 19: 147, doi: [10.11604/pamj.2014.19.147.5364](https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.147.5364), indexed in Pubmed: [25767667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25767667/).
47. van Akkooi ACJ, Verhoef C, van Geel AN, et al. Sentinel node biopsy for clear cell sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32(9): 996–999, doi: [10.1016/j.ejso.2006.03.044](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.03.044), indexed in Pubmed: [16672185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16672185/).
48. Andreou D, Boldt H, Werner M, et al. Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma subtypes with a high propensity for regional lymphatic spread — results of a large prospective trial. *Ann Oncol*. 2013; 24(5): 1400–1405, doi: [10.1093/annonc/mds650](https://doi.org/10.1093/annonc/mds650), indexed in Pubmed: [23372051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23372051/).
49. Al-Refaie WB, Ali MW, Chu DZ, et al. Clear cell sarcoma in the era of sentinel lymph node mapping. *J Surg Oncol*. 2004; 87(3): 126–129, doi: [10.1002/jso.20096](https://doi.org/10.1002/jso.20096), indexed in Pubmed: [15334639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15334639/).
50. Tong TR, Chow Tc, Chan OWh, et al. Clear-cell sarcoma diagnosis by fine-needle aspiration: cytologic, histologic, and ultrastructural features; potential pitfalls; and literature review. *Diagn Cytopathol*. 2002; 26(3): 174–180, indexed in Pubmed: [11892024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11892024/).
51. Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses in pediatric patients: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Cancer*. 2002; 94(12): 3269–3276, doi: [10.1002/cncr.10597](https://doi.org/10.1002/cncr.10597), indexed in Pubmed: [12115360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12115360/).
52. Picciotto F, Zaccagna A, Derosa G, et al. Clear cell sarcoma (malignant melanoma of soft parts) and sentinel lymph node biopsy. *Eur J Dermatol*. 2005; 15(1): 46–48, indexed in Pubmed: [15701594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15701594/).
53. Nishida Y, Yamada Y, Tsukushi S, et al. Sentinel lymph node biopsy reveals a positive popliteal node in clear cell sarcoma. *Anticancer Res*. 2005; 25(6C): 4413–4416, indexed in Pubmed: [16334118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16334118/).
54. Fantini F, Monari P, Bassissi S, et al. Sentinel lymph node biopsy in clear cell sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(9): 1271–1272, doi: [10.1111/j.1468-3083.2007.02164.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02164.x), indexed in Pubmed: [17894729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17894729/).
55. Deenik W, Mooi WJ, Rutgers EJ, et al. Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts: A clinicopathologic study of 30 cases. *Cancer*. 1999; 86(6): 969–975, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990915\)86:6<969::aid-cncr11>3.3.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990915)86:6<969::aid-cncr11>3.3.co;2-q), indexed in Pubmed: [10491522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10491522/).
56. Constantinidou A, Jones RL, Al-Muderis O, et al. Systemic therapy in clear cell sarcoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(Suppl 15): 10098–10098, doi: [10.1200/jco.2010.28.15_suppl.10098](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.10098).
57. Stacchiotti S, Palassini E, Negri T, et al. Clear cell sarcoma (CCR): Clinical behavior and response to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28(Suppl 15): 10096–10096, doi: [10.1200/jco.2010.28.15_suppl.10096](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.10096).
58. Fujimoto M, Hiraga M, Kiyosawa T, et al. Complete remission of metastatic clear cell sarcoma with DAV chemotherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28(1): 22–24, doi: [10.1046/j.1365-2230.2003.01109.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01109.x), indexed in Pubmed: [12558622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12558622/).
59. Tran H, Asfour V, Chang C, et al. Clear cell sarcoma arising from the iliac wing: case report. *I J Oncol*. 2009; 6(2): 1–5, doi: [10.5580/24a4](https://doi.org/10.5580/24a4).
60. Kumar Kushwaha A, Soni S. Metastatic Clear Cell Sarcoma Role of Temazolamide. *Journal of Dental and Medical Sciences* 2016. *OSR-JDMS*. 2016; 15(12, ver. II): 8–9, doi: [10.9790/0853-1512020809](https://doi.org/10.9790/0853-1512020809).
61. Katz D, Palmerini E, Pollack SM. More than 50 subtypes of soft tissue sarcoma: paving the path for histology-driven treatments. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018(38): 925–938, doi: [10.1200/EDBK_205423](https://doi.org/10.1200/EDBK_205423), indexed in Pubmed: [30231352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231352/).
62. Goldberg J, Demetri GD, Choy E, et al. Preliminary results from a phase II study of ARQ 197 in patients with microphthalmia transcription factor family (MIT)-associated tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15S): 10502–10502, doi: [10.1200/jco.2009.27.15s.10502](https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15s.10502).

63. Wagner AJ, Goldberg JM, Dubois SG, et al. Tivantinib (ARQ 197), a selective inhibitor of MET, in patients with microphthalmia transcription factor-associated tumors: results of a multicenter phase 2 trial. *Cancer*. 2012; 118(23): 5894–5902, doi: [10.1002/cncr.27582](https://doi.org/10.1002/cncr.27582), indexed in Pubmed: [22605650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22605650/).
64. Schöffski P, Wozniak A, Stacchiotti S, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE'. *Ann Oncol*. 2017 [Epub ahead of print]; 28(12): 3000–3008, doi: [10.1093/annonc/mdx823](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx823), indexed in Pubmed: [29741569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29741569/).
65. Mir O, Boudou-Rouquette P, Larousserie F, et al. Objective response to sorafenib in advanced clear-cell sarcoma. *Ann Oncol*. 2012; 23(3): 807–809, doi: [10.1093/annonc/mds005](https://doi.org/10.1093/annonc/mds005), indexed in Pubmed: [22274882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22274882/).
66. Stacchiotti S, Grosso F, Negri T, et al. Tumor response to sunitinib malate observed in clear-cell sarcoma. *Ann Oncol*. 2010; 21(5): 1130–1131, doi: [10.1093/annonc/mdp611](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp611), indexed in Pubmed: [20093352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093352/).
67. Chi Y, Fang Z, Hong X, et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft-tissue sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3766](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3766), indexed in Pubmed: [29895706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895706/).
68. Steger GG, Wirba F, Mader R, et al. Complete remission of metastasised clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. *Eur J Cancer*. 1991; 27(3): 254–256, indexed in Pubmed: [1827307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1827307/).
69. Lauro S, Bordin F, Trasatti L, et al. Concurrent chemoimmunotherapy in metastatic clear cell sarcoma: a case report. *Tumori*. 1999; 85(6): 512–514, indexed in Pubmed: [10774576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10774576/).
70. Marcrom S, De Los Santos JF, Conry RM. Complete response of mediastinal clear cell sarcoma to pembrolizumab with radiotherapy. *Clin Sarcoma Res*. 2017; 7: 14, doi: [10.1186/s13569-017-0079-1](https://doi.org/10.1186/s13569-017-0079-1), indexed in Pubmed: [28725344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28725344/).
71. Scheinberg T, Lomax A, Tattersall M, et al. PD-1 blockade using pembrolizumab in adolescent and young adult patients with advanced bone and soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(Suppl 15): 3060, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3060](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3060).
72. Goldberg JM, Fisher DE, Demetri GD, et al. Biologic activity of autologous, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secreting alveolar soft-part sarcoma and clear cell sarcoma vaccines. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(14): 3178–3186, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2932](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2932), indexed in Pubmed: [25805798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805798/).
73. Tsukahara T, Emori M, Murata K, et al. The future of immunotherapy for sarcoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16(8): 1049–1057, doi: [10.1080/14712598.2016.1188075](https://doi.org/10.1080/14712598.2016.1188075), indexed in Pubmed: [27158940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158940/).
74. Kuiper DR, Hoekstra HJ, Veth RPH, et al. The management of clear cell sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29(7): 568–570, doi: [10.1016/s0748-7983\(03\)00115-x](https://doi.org/10.1016/s0748-7983(03)00115-x), indexed in Pubmed: [12943620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12943620/).
75. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, et al. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997; 15(2): 646–652, doi: [10.1200/JCO.1997.15.2.646](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.646), indexed in Pubmed: [9053489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9053489/).
76. Firmin N, Boudou-Rouquette P, Duliege D, et al. Outcome of 91 clear cell sarcoma tumor patients: A retrospective study from the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *J Clin Oncol*. 2018; 36(Suppl 15): 11552–11552, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11552](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11552).
77. Hong DS, et al. First-in-human study of AMG 337, a highly selective oral inhibitor of MET, in adult patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2014; 32(15_suppl): 2508–2508.