

Roberto Carmagnani Pestana

**IMPACTO DAS TERAPIAS GUIADAS POR BIOMARCADORES NOS
DESFECHOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM SARCOMA
INCLUÍDOS EM ESTUDOS CLÍNICOS DE FASE INICIAL**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde.

São Paulo

2024

Roberto Carmagnani Pestana

**IMPACTO DAS TERAPIAS GUIADAS POR BIOMARCADORES NOS
DESFECHOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM SARCOMA
INCLUÍDOS EM ESTUDOS CLÍNICOS DE FASE INICIAL**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak

São Paulo

2024

Pestana, Roberto Carmagnani

Impacto das terapias guiadas por biomarcadores nos desfechos de pacientes diagnosticados com sarcoma incluídos em estudos clínicos de fase inicial / Roberto Carmagnani Pestana. -- São Paulo, 2024.

x; 40 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Impact of biomarker-matched therapies on outcomes in patients with sarcoma enrolled in early-phase clinical trials.*

1. Sarcoma. 2. Medicina de precisão. 3. Terapia de alvo molecular. 4. Ensaio clínico.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Roberto Carmagnani Pestana

**IMPACTO DAS TERAPIAS GUIADAS POR BIOMARCADORES NOS
DESFECHOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM SARCOMA
INCLUÍDOS EM ESTUDOS CLÍNICOS DE FASE INICIAL**

Presidente da banca: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Reynaldo Jesus Garcia Filho

Prof. Dr. Max Senna Mano

Dra. Renée Zon Filippi

Membros suplentes:

Prof. Dr. Paulo Vidal Campregher

Dr. Donato Callegaro Filho

Aprovada em: 03/10/2024.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nelson Hamerschlak, minha profunda gratidão pela orientação exemplar, paciência e apoio ao longo desta jornada acadêmica.

Agradeço sinceramente aos Dr. Vivek Subbiah, Dr. David Hong e a todos no Departamento de Sarcoma do *MD Anderson Cancer Center* pela orientação, conhecimento compartilhado e acolhimento durante minha estadia em Houston.

Minha gratidão à liderança do Hospital Israelita Albert Einstein, em especial ao Dr. Miguel Cendoroglo, pela oportunidade de realizar minha formação no *MD Anderson Cancer Center*. Agradeço a inspiração ao mostrar como se desenvolver de maneira ética na medicina, com foco em pesquisa e qualidade, e de forma centrada no paciente.

Meus agradecimentos à liderança do Centro de Oncologia e Hematologia Einstein Família Dayan-Daycoval, em especial Dr. Nam Kim, Dr. Sergio Araujo e Dr. João Gabriel Pagliuso pelo apoio contínuo ao meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao grupo do Centro de Excelência em Sarcomas do Hospital Israelita Albert Einstein, especialmente Dr. Reynaldo Jesus Garcia e Dra. Renee Zon Filippi, agradeço a oportunidade de trabalhar lado a lado em projetos que tanto contribuem para nossa instituição e para o avanço do cuidado dos tumores mesenquimais.

Estendo meus agradecimentos aos colegas que me acolheram – Dr. Rafael Kaliks, Dr. Fernando Moura, Dr. Rene Gansl e Dr. Alberto Goldenberg – por me guiarem com sabedoria e experiência, influenciando profundamente minha formação.

Ao grupo de sarcomas da *Latin American Cooperative Group* (LACOG), pela incessante busca de viabilizar acesso a novas terapias para pacientes de nossa região. Estendo também a gratidão às lideranças da LACOG, nas figuras dos Dr. Fernando Maluf, Dr. Carlos Barrios e Dr. Gustavo Werutsky.

À minha família, que viabilizou e impulsionou toda minha jornada até o doutorado: meu pai, José Osmar Medina Pestana, por me inspirar na carreira médica acadêmica, por me presentear assinatura do NEJM no primeiro ano de faculdade, por me introduzir ao Palmeiras e por revisar meus textos; minha mãe, Maria Amélia, o centro de nossa estrutura familiar com seu amor e calma; minha irmã, Mariana, por ser um exemplo de vida e de dedicação acadêmica desde a infância. Também não posso deixar

de mencionar meus adoráveis sobrinhos, Otávio e Francisco, cujas risadas e brincadeiras fazem cada reunião familiar ainda mais especial.

À minha mulher, Juliana Beal, companheira diária, fonte de inspiração, revisora de meus textos e a pessoa mais incrível que conheci.

Agradeço aos meus sogros e cunhados – Enio, Fabiani, Pedro e Flora – pelo apoio incondicional. Também agradeço ao Victor, meu cunhado, por sua constante dedicação e apoio à nossa família.

Por fim, minha eterna gratidão aos pacientes envolvidos nos estudos, cuja confiança e coragem não apenas possibilitam o avanço da ciência, mas também nos inspiram a continuar nossa busca por conhecimento.

Sumário

Agradecimentos.....	v
Lista de figuras	viii
Lista de abreviaturas	ix
Resumo	x
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	6
2 MÉTODOS	7
2.1 Concepção do estudo e participantes	7
2.2 Procedimentos.....	8
2.3 Desfechos.....	8
2.4 Análise estatística.....	9
3 RESULTADOS	10
3.1 População do estudo.....	10
3.2 Testagem molecular	11
3.3 Pacientes incluídos em ensaios com direcionamento por biomarcadores.....	12
3.4 Pacientes incluídos em ensaios sem direcionamento por biomarcadores.....	14
3.5 Resultados dos pacientes para toda a coorte, sem estratificação	16
3.6 Comparação de desfechos entre estudos direcionados <i>versus</i> não direcionados por biomarcadores para toda a coorte	17
3.7 Resultados dos pacientes nos subgrupos	19
3.8 Coorte de pacientes sem tratamentos prévios	23
3.9 Comparação de sobrevida livre de progressão intrapaciente (PFSr)	25
3.10 Fatores associados à sobrevida livre de progressão.....	26
4 DISCUSSÃO	28
5 CONCLUSÕES	35
6 REFERÊNCIAS	36
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Distribuição de pacientes, porcentagem de pacientes com teste molecular e tipo de terapia de fase 1 recebida	12
Figura 2. Mecanismos de tratamento mais utilizados para pacientes tratados em estudos com direcionamento por biomarcadores	14
Figura 3. Mecanismos de tratamento mais utilizados para pacientes tratados em estudos sem direcionamento por biomarcadores	16
Figura 4. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) em todos os pacientes incluídos	17
Figura 5. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) em todos os pacientes incluídos, estratificada pela inclusão em estudos direcionados por biomarcadores	19
Figura 6. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) na população excluindo pacientes diagnosticados com GIST, estratificada pela inclusão em estudos direcionados	21
Figura 7. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) na população de sarcoma de partes moles, estratificada pela inclusão em estudos direcionados por biomarcadores	22
Figura 8. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) na população de sarcomas ósseos, estratificada pela inclusão em estudos direcionados por biomarcadores	23
Figura 9. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) na população completa, estratificada pelo número de terapias prévias	25

Lista de abreviaturas

DICT-MDACC	<i>Department of Investigational Cancer Therapeutics, University of Texas MD Anderson Cancer Center</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GIST	Tumor estromal gastrointestinal (<i>Gastrointestinal stromal tumor</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD-L1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PFSr	Sobrevida livre de progressão intrapaciente (<i>Progression-free survival ratio</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SOE	Sem outra especificação

Resumo

Introdução: O desenvolvimento de novas terapias para quaisquer dos mais de 100 subtipos de sarcoma é um desafio, especialmente quando ocorre progressão da doença aos tratamentos padrão. Nessa situação, os pacientes com diagnóstico de sarcoma podem ser encaminhados para inclusão em ensaios clínicos de fase inicial. **Objetivos:** Investigar as características clínico-patológicas e os desfechos de pacientes com sarcoma avançado que receberam tratamento em estudos clínicos de fase inicial, comparando ensaios direcionados por biomarcadores com ensaios não direcionados. **Métodos:** Neste estudo retrospectivo unicêntrico, as características dos pacientes, os dados do tratamento investigacional e os resultados de sua eficácia foram analisados em pacientes com diagnóstico de sarcoma avançado inscritos em estudos de fase inicial (fases 1 e 2) entre maio de 2006 e julho de 2021. Os pacientes foram estratificados pela inclusão em estudos com ou sem direcionamento por biomarcadores e os desfechos foram comparados entre esses dois grupos. **Resultados:** Entre os 587 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 405 (69,0%) apresentavam diagnóstico de sarcoma de partes moles, 122 (20,8%) de sarcoma ósseo e 60 (10,2%) de tumor estromal gastrointestinal. Testes moleculares estavam disponíveis para 511 (87,1%), sendo que 221 (37,6%) foram incluídos em estudos com tratamento direcionado por biomarcadores. A taxa de resposta objetiva foi de 13,1% em estudos direcionados em comparação com 4,9% em estudos não direcionados ($p < 0,001$). A taxa de benefício clínico em seis meses foi de 43,9 *versus* 19,9% ($p < 0,001$), respectivamente. A sobrevida livre de progressão (mediana: 5,5 *versus* 2,4 meses, $p < 0,001$) e a sobrevida global foram superiores para pacientes incluídos em estudos direcionados (mediana: 21,5 *versus* 12,3 meses, $p < 0,001$). Em análise multivariada, a inclusão em estudos direcionados por biomarcadores foi identificada como um fator independente associado a uma maior sobrevida livre de progressão, mesmo quando pacientes diagnosticados com tumor estromal gastrointestinal foram excluídos da análise. **Conclusões:** A inclusão em ensaios clínicos de fase inicial com direcionamento por biomarcadores está associada a melhores desfechos em pacientes diagnosticados com sarcoma avançado.

Descritores: Sarcoma; Medicina de precisão; Terapia de alvo molecular; Ensaio clínico

1 INTRODUÇÃO

Sarcoma é o termo utilizado para designar um conjunto heterogêneo de doenças malignas mesenquimais que representam menos de 1% dos cânceres diagnosticados anualmente em adultos.^(1,2) Mais de 100 subtipos são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), incluindo tumores originários de diversos tecidos de origem mesodérmica, como o muscular, adiposo, ósseo, cartilaginoso e vascular, entre outros.^(3,4) Essas neoplasias são categorizadas em três grandes grupos: (I) sarcomas de partes moles; (II) sarcomas ósseos; e (III) tumor estromal gastrointestinal (GIST – *gastrointestinal stromal tumor*).^(5–7)

Tradicionalmente, a classificação patológica dos sarcomas foi baseada em seu padrão de crescimento ou diferenciação tecidual sugerindo a linhagem de origem.⁽⁴⁾ Recentemente, com avanços tecnológicos e maior acessibilidade, os testes genômicos foram integrados à investigação diagnóstica e classificação dos sarcomas.⁽⁴⁾ O atual sistema de diagnóstico de sarcomas de partes moles e ósseos estabelecido pela OMS em 2020 correlaciona cuidadosamente alterações genômicas recorrentes com subtipos histopatológicos.⁽⁴⁾ A relevância da caracterização molecular para o diagnóstico de neoplasias mesenquimais foi detalhada em análise multicêntrica publicada por Italiano et al., na qual o diagnóstico de 53 entre 384 pacientes foi modificado após os resultados dos testes genômicos, incluindo 9 entre os 166 casos nos quais um patologista especialista em sarcoma havia atribuído certeza diagnóstica em sua avaliação.⁽⁸⁾

Atualmente, o tratamento com intuito curativo dos sarcomas de partes moles de estágio inicial é essencialmente local, sendo a cirurgia e a radioterapia (neo)adjuvante as principais modalidades terapêuticas.⁽⁹⁾ O papel da quimioterapia perioperatória, por sua vez, é mais limitado e dados sugerem que essa modalidade pode ser aplicada em casos selecionados de pacientes com alto risco de recidiva e com diagnóstico histopatológico que denote sensibilidade à quimioterapia.^(10–12) Análise *post-hoc* de grande estudo randomizado demonstrou que tratamento com quimioterapia adjuvante associando doxorrubicina e ifosfamida em pacientes de alto risco identificados pela ferramenta *Sarcuator* aumentou de 12 para 33% a sobrevida livre de doença em 8 anos.⁽¹³⁾

Quanto aos sarcomas ósseos primários quimiossensíveis mais comuns, o osteossarcoma e o sarcoma de Ewing, a cirurgia também é parte integrante do tratamento curativo, sendo que a radioterapia pode ser utilizada em casos selecionados de sarcoma de Ewing.⁽⁵⁾ Além disso, para esses tumores, o papel desempenhado pela quimioterapia perioperatória é mais bem estabelecido quando comparado ao seu papel em tumores de partes moles.^(5,14-16) A adoção de esquemas de poliquimioterapia associados aos tratamentos locais elevaram a taxa de cura de 20 para até 70%.^(16,17)

Em contrapartida, tanto para pacientes com sarcomas de partes moles quanto ósseos metastáticos, a chance de cura permanece baixa e essencialmente restrita aos casos que se apresentam com metástases pulmonares isoladas, que representam menos de 20% dessa população.⁽¹⁸⁾ A taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos varia entre 20 e 50% para esses pacientes após ressecção das metástases e depende de fatores como o subtipo histológico, o tamanho e o número de metástases.^(19,20)

A maioria dos pacientes com diagnóstico de sarcoma de partes moles ou osso metastático apresenta doença irresssecável, sem chance de cura e com sobrevida global mediana variando de 12 a 20 meses.^(21,22) Nesses, a quimioterapia é a principal modalidade terapêutica utilizada para controle de progressão, tendo como base o uso de esquemas de primeira linha contendo antracíclicos.⁽⁶⁾ A eficácia de doxorubicina em sarcomas foi primeiramente demonstrada por Benjamin et al., com taxa de resposta a esse agente isolado em torno de 15%.⁽²³⁾ Embora a combinação de doxorubicina com ifosfamida demonstre maior taxa de resposta para sarcomas de partes moles, aproximadamente 30%, a sobrevida global dos pacientes não é significativamente incrementada e o aumento da toxicidade associada a essa combinação pode ser um fator limitante ao seu uso.⁽²⁴⁾ Nos pacientes diagnosticados com sarcomas ósseos, por sua vez, as combinações baseadas em antracíclicos são o tratamento padrão atual.⁽⁵⁾

A despeito da considerável heterogeneidade entre os subtipos de sarcomas de partes moles e ósseos, nota-se que o tratamento é relativamente homogêneo para os subtipos mais comuns e que são sensíveis à quimioterapia, como leiomiossarcoma, lipossarcoma, sarcoma pleomórfico indiferenciado, sarcoma sinovial, mixofibrossarcoma, angiossarcoma, osteossarcoma e sarcoma de Ewing.^(5,6) Essas histologias correspondem em conjunto a cerca de 70% dos casos de sarcomas

diagnosticados.⁽²⁵⁾ As opções de medicamentos listadas em diretrizes internacionais para esses subtipos incluem antracíclicos (doxorrubicina, epirrubicina), alquilantes (ifosfamida, ciclofosfamida, dacarbazina, temozolamida), análogos de nucleosídeo (gemcitabina), inibidores de microtúbulo (taxanos, alcaloides vinca, eribulina) e inibidores multiquinase (pazopanibe, regorafenibe, sorafenibe, cabozantinibe).^(5,6) Entretanto, para a maioria desses agentes não existem biomarcadores preditivos incorporados na prática clínica e assim não há forma de selecionar quais pacientes têm mais chance de sucesso após receber um determinado medicamento.⁽²⁶⁾ Excetuam-se dessa abordagem os pacientes com diagnóstico de GIST, cujo tratamento será mais detalhado a seguir, e os subtipos intrinsecamente resistentes à quimioterapia, como o sarcoma alveolar de partes moles.^(5,7)

Diferentemente dos tratamentos com quimioterapia tradicional, a terapia-alvo visa oferecer uma abordagem guiada por características individuais dos tumores.⁽²⁷⁾ Essas características, denominadas de biomarcadores, são identificadas por meio de testes genômicos, que detectam genes ou vias de sinalização responsáveis pelo crescimento tumoral, ou por testes de imuno-histoquímica, que reconhecem proteínas diferencialmente expressas no tumor em relação aos tecidos normais.⁽²⁷⁾ As terapias-alvo têm papel cada vez mais crucial na oncologia clínica, como exemplificado na eficácia do tratamento direcionado por biomarcadores em GIST, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de cólon e melanoma.^(27,28)

A abordagem pioneira com uso de terapia direcionada por biomarcadores em câncer aconteceu no tratamento dos sarcomas, sendo o imatinibe um dos primeiros medicamentos guiados por biomarcadores com benefício em tumores sólidos, levando à sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América em 2002, apenas quatro anos após a identificação de mutações recorrentes no gene KIT em GIST.⁽²⁹⁾

Os primeiros ensaios clínicos com imatinibe em GIST metastático ocorreram no início dos anos 2000, revelando uma taxa de resposta objetiva de cerca de 50%, sobrevida livre de progressão mediana entre 18 e 20 meses e sobrevida global mediana acima de 50 meses.⁽³⁰⁾ Esses resultados são significativamente melhores em relação aos obtidos com tratamentos quimioterápicos tradicionais, que atingiam taxa de resposta objetiva menor que 5% e sobrevida global mediana entre 9 e 12 meses.⁽³¹⁾ Mais recentemente, ficou claro que a classificação molecular do GIST, baseada no sequenciamento dos genes KIT e PDGFRA, é crucial para identificar aqueles pacientes

que se beneficiarão do tratamento com imatinibe ou de outras novas moléculas, personalizando ainda mais a terapia e melhorando significativamente a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com esse diagnóstico.⁽⁷⁾

Fora do grupo dos sarcomas, o melanoma é outro exemplo do potencial das terapias direcionadas por biomarcadores.⁽³²⁾ Mutações somáticas no gene BRAF estão presentes em 40 a 50% dos pacientes com melanoma e a combinação de terapias direcionadas a essa proteína e ao MEK demonstrou superioridade em relação à quimioterapia tradicional em termos de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.⁽³²⁾

Esses exemplos ilustram como as terapias direcionadas por biomarcadores podem melhorar significativamente os desfechos dos pacientes em comparação aos tratamentos convencionais.⁽²⁷⁾ Entretanto, estima-se que em 2020 apenas 14% dos pacientes com câncer avançado nos Estados Unidos seriam elegíveis para tratamentos direcionados por biomarcadores.⁽³³⁾ Essa baixa percentagem reflete o fato de que somente uma fração dos pacientes com câncer possui biomarcadores para os quais terapias direcionadas estão disponíveis e demonstraram benefício clínico.

Compreender a prevalência e a função das alterações moleculares individuais em subtipos específicos de sarcoma é fundamental para o desenvolvimento de novas terapias personalizadas para esses tumores.⁽²⁶⁾ Entretanto, essa é uma tarefa especialmente complexa em um grupo de tumores raros e tão diferentes entre si quanto os sarcomas.⁽³⁴⁾ Refletindo a heterogeneidade histopatológica dos sarcomas, uma ampla gama de vias biológicas está envolvida na iniciação e progressão dessas malignidades.^(35,36)

Os sarcomas podem ser classificados genomicamente em dois grupos: aqueles associados a translocações ou mutações específicas, que compreendem entre 20 e 25% dos casos, e aqueles genomicamente complexos, que correspondem entre 75 e 80% dos casos.^(34,36) Uma análise ampla de sequenciamento genômico de 7.494 pacientes diagnosticados com 44 subtipos de sarcomas identificou que a via supressora de tumor p53 (TP53, MDM2, MDM4) bem como a via Rb (RB1, CDKN2A/B, CDK4/6, CCND1/2/3, CCNE1) eram as mais comumente afetadas, estando alteradas respectivamente em 48 e 47% de todos os sarcomas.⁽³⁶⁾ Em comparação com os sarcomas associados à translocação ou mutação específica, os sarcomas genomicamente complexos apresentaram frequências mais altas de alterações na via p53 (58 *versus* 13%) e na via Rb (56 *versus* 16%).⁽³⁶⁾ Notavelmente, esse estudo mapeia

extensa e detalhadamente as variadas alterações genômicas relevantes desse grupo heterogêneo, incluindo em genes de recombinação homóloga de DNA (2%) e em quinases afetadas por fusões acionáveis (3%).⁽³⁶⁾ Para além, são descritas pormenorizadamente alterações acionáveis associadas a potencial benefício de inibidores de *checkpoint*, como deficiência de *mismatch repair* (2%), alta carga mutacional tumoral (4%) e amplificação de *programmed cell death 1* [PD-L1 (1%)].⁽³⁶⁾

Até o momento, entretanto, a despeito desse crescente conhecimento sobre os determinantes genômicos dos tumores mesenquimais, a maior parte dos subtipos de sarcomas de partes moles e ósseos não se beneficiou da incorporação dos novos e promissores medicamentos direcionados por biomarcadores.⁽³⁷⁾ Os escassos fármacos direcionados por biomarcadores aprovados pelo FDA para sarcomas são aqueles que bloqueiam KIT/PDGFRα em GIST, EZH2 em sarcoma epiteloide e ALK em tumor miofibroblástico inflamatório.^(31,38,39) Por outro lado, publicações recentes sugerem relevância do sequenciamento de nova geração para identificar alvos potenciais para o tratamento de sarcomas de partes moles e ósseos avançados. Por exemplo, análise de 102 pacientes consecutivos com sarcomas avaliados em centro único americano evidenciou que 60% apresentavam alterações genéticas potencialmente acionáveis.⁽⁴⁰⁾ Nesse estudo, 16% dos pacientes receberam terapia direcionada por biomarcador e 50% desses obtiveram ao menos estabilidade de doença.⁽⁴⁰⁾ Além disso, uma análise incluindo 7.494 pacientes com diagnóstico de sarcomas nos quais foi realizado teste molecular amplo identificou que 32% apresentavam alguma alteração genômica acionável que poderia levar a um tratamento direcionado.⁽³⁶⁾

Por fim, as características de expressão proteica identificadas por testes de imuno-histoquímica são biomarcadores preditivos da eficácia de tratamentos voltados a alvos de superfície em neoplasias sólidas e hematológicas, sendo importante salientar que o desenvolvimento de novas classes de drogas como os anticorpos conjugados a droga e a terapia celular ratificam a relevância potencial desses biomarcadores para guiar terapia-alvo, além dos dados genômicos.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

Devido à eficácia limitada das terapias sistêmicas atualmente aprovadas, os pacientes diagnosticados com sarcoma podem ser referenciados para inclusão em ensaios clínicos de fase inicial que investigam drogas com novos mecanismos de ação.⁽⁴⁵⁾ Os estudos de fase 1 visam estabelecer a dose ideal de novos medicamentos para futuros ensaios de fase 2. No entanto, a demonstração de sinais

precoces de eficácia se tornou um objetivo relevante também nos estudos de fase 1, especialmente nos braços de expansão desses estudos.⁽⁴⁶⁾

Embora estudos pré-clínicos em conjunto com dados epidemiológicos e retrospectivos tenham fornecido uma justificativa para o desenvolvimento de terapias-alvo para sarcomas, permanecia não estudado no momento de desenho desta análise o benefício de incluir pacientes diagnosticados com sarcoma em ensaios de fase inicial direcionados por biomarcadores.

1.1 Objetivos

1. Descrever as características clínico-patológicas dos pacientes com diagnóstico de sarcoma avançado que receberam tratamento em estudos de fase inicial (fases 1 e 2) no *Department of Investigational Cancer Therapeutics, University of Texas MD Anderson Cancer Center*, incluindo a porcentagem de pacientes tratados em estudos com direcionamento por biomarcadores;

2. Comparar os desfechos de pacientes diagnosticados com sarcoma avançado incluídos em ensaios clínicos de fase inicial no *Department of Investigational Cancer Therapeutics, University of Texas MD Anderson Cancer Center* que receberam tratamento direcionado *versus* aqueles que receberam tratamento não direcionado por biomarcadores.

2 MÉTODOS

2.1 Concepção do estudo e participantes

Foram revisados retrospectivamente os prontuários de pacientes consecutivos diagnosticados com sarcomas de partes moles, sarcomas ósseos ou GIST avançados (irressecável ou metastático) que receberam tratamento em ensaios clínicos de fase inicial (fases 1 e 2) no *Department of Investigational Cancer Therapeutics, University of Texas MD Anderson Cancer Center* (DICT-MDACC) no período de primeiro de maio de 2006 a primeiro de julho de 2021, sem restrições etárias na inclusão. O diagnóstico anatomopatológico foi revisado previamente por patologista com experiência no diagnóstico de sarcomas. Testes moleculares usando sequenciamento de nova geração certificado pela *Clinical Laboratory Improvement Amendments* foram realizados de acordo com a solicitação do médico assistente como parte do atendimento clínico. Testes moleculares de propriedade do MDACC foram usados, além de plataformas disponíveis comercialmente.

Ensaio direcionados por biomarcadores foram definidos como aqueles em que a presença ou ausência de biomarcadores eram parte dos critérios de inclusão no estudo clínico. Tais biomarcadores poderiam consistir em alterações genéticas específicas encontradas nos tumores por meio de teste molecular ou na expressão de proteínas específicas identificadas por imuno-histoquímica.

O *Institutional Review Board* do MDACC revisou e aprovou de maneira independente cada ensaio clínico nos quais os pacientes desta análise foram incluídos. Os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Informado antes do início do tratamento com terapia experimental. Este estudo retrospectivo foi aprovado pelo *Institutional Review Board* do MDACC e pelo Sistema Gerenciador de Projeto de Pesquisa do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (projeto número 4404-20). Todos os procedimentos estão de acordo com os padrões éticos do Comitê de Ética em Pesquisa institucional do MDACC e do Hospital Israelita Albert Einstein. Houve isenção da avaliação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein uma vez que o projeto não envolve seres humanos no Brasil.

2.2 Procedimentos

Os prontuários foram revisados quanto às características dos pacientes e dos tumores, incluindo data de nascimento, sexo, diagnóstico histopatológico e número de terapias anteriores. Também foram coletadas informações sobre os resultados dos testes moleculares disponíveis, incluindo as alterações específicas detectadas. Adicionalmente, foram coletados dados sobre os tratamentos realizados no contexto de estudos clínicos, incluindo classe de medicamento utilizada, data de início do tratamento experimental, a dependência da presença ou ausência de um biomarcador como parte do critério de inclusão do estudo, a melhor e atual resposta do paciente ao tratamento e a data de descontinuação do estudo. Por fim, foram coletadas a data do último acompanhamento do paciente e a data do óbito.

2.3 Desfechos

As análises foram realizadas nas seguintes populações: (I) coorte completa; (II) coorte completa excluindo GIST; (III) coorte de sarcoma de partes moles; (IV) coorte de sarcomas ósseos. Os pacientes foram estratificados pela inclusão em estudos com ou sem direcionamento por biomarcadores e os desfechos foram comparados entre esses dois grupos. Também foi realizada análise exploratória baseada no número de terapias prévias para a coorte completa.

A taxa de resposta objetiva foi avaliada pelos critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) como parte dos ensaios clínicos individuais, por radiologistas especializados. A taxa de benefício clínico foi definida como a proporção de pacientes que atingiram resposta completa, resposta parcial ou doença estável por um período mínimo de 6 meses. A sobrevida livre de progressão foi calculada desde a primeira dose da terapia experimental de interesse até a data da descontinuação do estudo devido à progressão ou morte. Pacientes vivos e sem progressão foram censurados na data do último acompanhamento. Para pacientes que participaram de múltiplos ensaios clínicos, foi considerado para análise aquele com a sobrevida livre de progressão mais longa. A sobrevida global foi mensurada desde a data do primeiro tratamento experimental de fase inicial até a data da morte. Pacientes que permaneciam vivos foram censurados na data do último acompanhamento.

Para investigar o potencial benefício de terapias direcionadas, também foi calculada a taxa de sobrevida livre de progressão intrapaciente, que será doravante mencionada como PFSr.⁽⁴⁷⁾ Esse cálculo foi feito para indivíduos que participaram de mais de um ensaio clínico, incluindo, pelo menos, um estudo com e um estudo sem direcionamento por biomarcadores. A PFSr foi calculada dividindo-se a sobrevida livre de progressão no estudo direcionado pela sobrevida livre de progressão no estudo não direcionado, independentemente de qual tratamento foi utilizado primeiro. Para pacientes incluídos em mais de um estudo, considerou-se aquele com maior sobrevida livre de progressão para a análise. Considerando a tendência a menor sobrevida livre de progressão a cada linha de tratamento, foi realizada análise adicional da PFSr incluindo somente os pacientes que participaram inicialmente de um estudo sem direcionamento por biomarcadores e subsequentemente receberam terapia com direcionamento por biomarcadores.

2.4 Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 28.⁽⁴⁸⁾ Realizou-se a análise de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global nos diferentes grupos.⁽⁴⁹⁾ A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram comparadas entre os grupos usando o teste *log-rank*.⁽⁵⁰⁾ As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado.^(51,52) O nível de significância foi de 5%.

Associações entre sobrevida livre de progressão e características clínico-patológicas na coorte completa excluindo GIST foram avaliadas pelos modelos univariado e multivariado de Cox.⁽⁵³⁾ A decisão de excluir pacientes diagnosticados com GIST dessa análise considerou que as terapias guiadas por biomarcadores já estão integradas ao padrão de tratamento dessa população.⁽⁵⁴⁾ Foram selecionadas variáveis com valor- $p < 0,1$ na análise univariada para inclusão no modelo multivariado.

3 RESULTADOS

3.1 População do estudo

Entre maio de 2006 e julho de 2021, 587 pacientes diagnosticados com sarcomas avançados foram tratados em ensaios clínicos de fase inicial no DICT-MDACC, representando um total de 863 inclusões em estudos. A maioria dos pacientes participou de um único ensaio clínico (n=410; 69,8%). A mediana do número de linhas terapêuticas anteriores foi de três (intervalo: 0-9). A maior parte dos pacientes tinha diagnóstico de sarcoma de partes moles (n=405; 69,0%), seguidos por sarcoma primário do osso (n=122; 20,8%) e GIST (n=60; 10,2%).

Os subtipos de sarcomas de partes moles mais comuns foram leiomiossarcoma (n=101; 17,2%), lipossarcoma (n=82; 14,0%) e sarcoma pleomórfico indiferenciado (n=45; 7,7%). Os sarcomas ósseos mais comumente tratados foram condrossarcoma (n=45; 7,7%), osteossarcoma (n=37; 6,3%) e sarcoma de Ewing (n=27; 4,6%). Foram também incluídos pacientes diagnosticados com histologias menos frequentes, a maioria das quais pertence a um grupo recentemente denominado como “sarcomas ultrarraros”.⁽⁵⁵⁾ Os subtipos de sarcoma de partes moles incluídos nesse grupo são: fibrossarcoma epitelióide esclerosante (n=8; 1,4%), tumor fibroso solitário (n=7; 1,2%), PEComa (n=6; 1,0%), tumor desmoide (n=5; 0,9%), tumor desmoplásico de pequenas células redondas (n=5; 0,9%), sarcoma epitelióide (n=4; 0,7%), mixofibrossarcoma (n=4; 0,7%), sarcoma de pequenas células redondas sem outra especificação (SOE) (n=4; 0,7%), condrossarcoma extraesquelético (n=4; 0,7%), hemangioendotelioma epitelióide (n=3; 0,5%), tumor miofibroblástico inflamatório (n=2; 0,3%), sarcoma estromal endometrial (n=2; 0,3%), tumor fibromixóide ossificante (n=2; 0,3%), osteossarcoma extraósseo (n=2; 0,3%), dermatofibrossarcoma protuberans (n=1; 0,2%), adamantinoma (n=1; 0,2%), tumor de partes moles de células gigantes (n=1; 0,2%), sarcoma fibromixóide de baixo grau (n=1; 0,2%), tumor filóides metastático (n=1; 0,2%), tumor fibrohistiocítico plexiforme (n=1; 0,2%) e sarcoma histiocítico (n=1; 0,2%). Quanto aos pacientes diagnosticados com outros tipos histológicos de sarcomas ósseos, encontram-se: sarcoma epitelióide ósseo (n=1; 0,2%), sarcoma ósseo pleomórfico indiferenciado (n=1; 0,2%), fibrossarcoma epitelióide esclerosante ósseo (n=1; 0,2%) e tumor ósseo de células gigantes (n=1; 0,2%) (Tabela 1).

Tabela 1. Características da população quanto a sexo, idade, tipo de sarcoma e número de tratamentos

Característica	Estudos direcionados por biomarcadores	Estudos não direcionados por biomarcadores	Total
Número de pacientes, n (%)	221 (37,6)	366 (62,4)	587 (100)
Sexo masculino, n (%)	121 (54,8)	189 (51,6)	310 (52,8)
Idade, mediana em anos (variação)	58 (20-79)	51 (11-85)	54 (11-85)
Coorte/histologia			
Partes moles, n (%)	142 (64,2)	263 (71,9)	405 (69,0)
Leiomiossarcoma	28 (12,7)	73 (19,9)	101 (17,2)
Lipossarcoma	53 (24,0)	29 (7,9)	82 (14,0)
Sarcoma pleomórfico indiferenciado	8 (3,6)	37 (10,1)	45 (7,7)
Sarcoma, SOE	10 (4,5)	24 (6,6)	34 (5,8)
Sarcoma sinovial	10 (4,5)	10 (2,7)	20 (3,4)
Angiossarcoma	4 (1,8)	11 (3,0)	15 (2,5)
Sarcoma alveolar de partes moles	0	12 (3,3)	12 (2,0)
Rabdomiossarcoma, SOE	3 (1,4)	8 (2,2)	11 (1,9)
Tumor maligno da bainha do nervo periférico	2 (0,9)	8 (2,2)	10 (1,7)
Sarcoma de células claras	7 (3,2)	3 (0,8)	10 (1,7)
Outra histologia	17 (7,7)	48 (13,1)	65 (11,1)
Ósseos, n (%)	24 (10,9)	98 (26,8)	122 (20,8)
Condrossarcoma	12 (5,4)	33 (9,0)	45 (7,7)
Osteossarcoma	3 (1,4)	34 (9,3)	37 (6,3)
Sarcoma de Ewing	4 (1,8)	23 (6,3)	27 (4,6)
Cordoma	4 (1,8)	5 (1,4)	9 (1,5)
Outra histologia	1 (0,4)	3 (0,8)	4 (0,7)
GIST, n (%)	55 (24,9)	5 (1,4)	60 (10,2)
Linhas de tratamento anteriores - mediana (variação)	2,0 (0-9)	3,0 (0-9)	3,0 (0-9)
Número de linhas anteriores de terapia			
0	34 (15,4)	41 (11,2)	75 (12,8)
1	43 (19,5)	48 (13,1)	91 (15,5)
2	35 (15,8)	67 (18,3)	102 (17,4)
≥3	109 (49,3)	210 (57,4)	319 (54,3)
Número de participação em estudo por paciente			
1	146 (66,1)	264 (72,1)	410 (69,8)
2	49 (22,2)	67 (18,3)	116 (19,8)
3	15 (6,8)	22 (6,0)	37 (6,3)
4	6 (2,7)	8 (2,2)	14 (2,4)
5	5 (2,3)	1 (0,3)	6 (1,0)
6	0	4 (1,1)	4 (0,7)

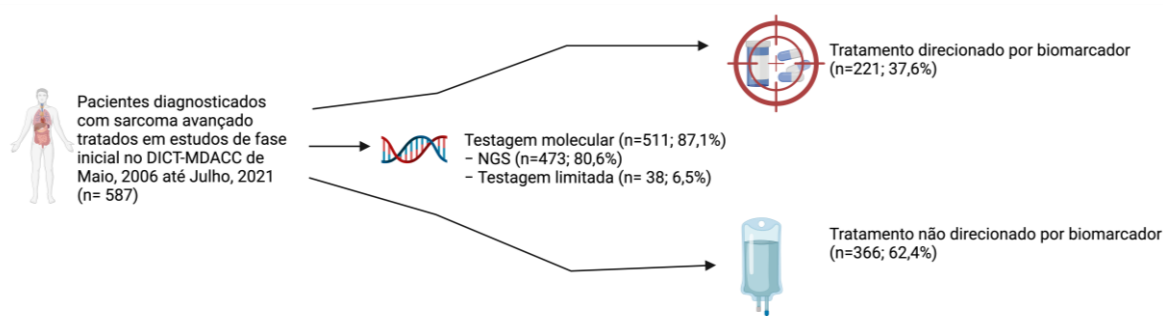
GIST: tumor estromal gastrointestinal; SOE: sem outra especificação.

3.2 Testagem molecular

Dados de sequenciamento de nova geração estavam disponíveis para 473 (80,6%) dos pacientes, incluindo 347 (85,7%) daqueles na coorte de sarcoma de

partes moles, 87 (71,3%) na coorte de sarcoma ósseo e 39 (65,0%) na coorte de GIST. Desses pacientes, 398 (84,1% dos testados) tiveram pelo menos uma alteração detectada pelo sequenciamento de nova geração.

Outros 38 pacientes (6,5%) tiveram perfil molecular limitado realizado: análise KIT/PDGFRα em GIST (n=20; 3,4%); análise de amplificação MDM2 em lipossarcoma (n=3; 0,5%) ou sarcoma pleomórfico indiferenciado (n=1; 0,2%); avaliação de fusão para inclusão ou exclusão diagnóstica em sarcoma de Ewing (n=4; 0,7%), sarcoma sinovial (n=4; 0,7%), tumor desmoplásico de pequenas células redondas (n=1; 0,2%), mixofibrossarcoma (n=1; 0,2%), sarcoma de pequenas células redondas SOE (n=1; 0,2%), sarcoma de células claras (n=1; 0,2%) e angiossarcoma (n=1; 0,2%); ou outro teste molecular limitado em sarcoma epitelióide (n=1; 0,2%). Portanto, 511 pacientes (87,1%) foram submetidos a testes moleculares antes da inscrição em estudo (Figura 1).



MDACC: MD Anderson Cancer Center; NGS: sequenciamento de nova geração.

Elaborada com a ferramenta BioRender. Available from: <https://www.biorender.com/>

Figura 1. Distribuição de pacientes, porcentagem de pacientes com teste molecular e tipo de terapia de fase 1 recebida

3.3 Pacientes incluídos em ensaios com direcionamento por biomarcadores

No total, 221 (37,6%) dos pacientes foram tratados em ensaios com direcionamento por biomarcadores. Entre os pacientes incluídos nesses estudos, 142 (64,2%) foram diagnosticados com sarcoma de partes moles, 55 (24,9%) com GIST e 24 (10,9%) com sarcoma ósseo.

Os subtipos mais frequentes de sarcoma de partes moles tratados em estudos direcionados incluíram lipossarcoma (n=53; 24,0%), leiomiossarcoma (n=28; 12,7%), sarcoma sinovial (n=10; 4,5%), sarcoma SOE (n=10; 4,5%) e sarcoma

pleomórfico indiferenciado (n=8; 3,6%). Entre os pacientes diagnosticados com sarcomas ósseos, 12 (5,4%) foram diagnosticados com condrossarcoma, 4 (1,8%) com sarcoma de Ewing, 4 (1,8%) com cordoma, 3 (1,4%) com osteossarcoma e 1 (0,4%) com outra histologia.

Os sarcomas ósseos estiveram proporcionalmente menos representados na coorte tratada em ensaios clínicos direcionados por biomarcadores, correspondendo a apenas 10,9% dos pacientes nesse grupo, em comparação com 26,8% daqueles tratados em estudos sem direcionamento. Por outro lado, os pacientes com GIST foram mais representados no grupo tratado em estudos direcionados por biomarcadores, correspondendo a 24,9% nesse grupo, em comparação com 1,4% daqueles tratados em estudos sem direcionamento. Ademais, há diferenças entre os grupos na distribuição de subtipos específicos, sobressaindo-se a alta prevalência de lipossarcoma no grupo tratado em estudos direcionados (24,0 *versus* 7,9%). Outra diferença entre os grupos pode ser notada em relação ao número de linhas prévias de tratamento, em que os pacientes tratados em estudos não direcionados apresentam uma mediana de 3 linhas terapêuticas prévias *versus* 2 linhas prévias para os incluídos em estudos direcionados. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes em estudos direcionados participaram de mais de um protocolo (33,9 *versus* 27,9%).

Destaca-se que a maior parte dos pacientes tratados em estudos direcionados por biomarcadores (n=172; 77,8%) foi tratada com agentes isolados, enquanto os pacientes adicionais (n=49; 22,2%) foram tratados com combinações de duas drogas.

Os agentes isolados mais usados foram direcionados a tirosinoquinases (n=63; 28,5%), seguidos de inibidores do ciclo celular (n=49; 22,2%), de agentes com alvos de superfície celular (n=22; 10,0%), de inibidores da via PI3K/mTOR (n=15; 6,8%), de medicamentos direcionados a deficiência de recombinação homóloga do DNA (n=10; 4,5%), de agentes que atuam no metabolismo celular (n=6; 2,7%), de inibidores da via Hedgehog (n=4; 1,8%), de moduladores de epigenética (n=2; 0,9%) e de inibidores da via Wnt (n=1; 0,4%).

Em relação às combinações, as mais frequentes foram de inibidores de tirosinoquinase com imunoterapia (n=9; 4,1%), seguidos de inibidores de tirosinoquinase com inibidores da via PI3K/mTOR (n=8; 3,6%), de combinação de dois inibidores de tirosinoquinase (n=6; 2,7%), de combinação de dois agentes que atuam no ciclo celular (n=6; 2,7%), de inibidores da via PI3K/mTOR com antiangiogênicos (n=3;

1,4%), de inibidores de tirosinoquinase com quimioterapia (n=3; 1,4%), de agentes com alvos de superfície com inibidores da via PI3K/mTOR (n=2; 0,9%), de inibidores de tirosinoquinase com inibidores de ciclo celular (n=2; 0,9%), de inibidores da via PI3K/mTOR com quimioterapia (n=2; 0,9%), de agentes direcionados a deficiência de recombinação homóloga do DNA com imunoterapia (n=2; 0,9%), de agentes direcionados a deficiência de recombinação homóloga do DNA com inibidores da via PI3K/mTOR (n=1; 0,4%), de inibidores da via PI3K/mTOR com inibidores do ciclo celular (n=1; 0,4%), de inibidores da via PI3K/mTOR com moduladores da epigenética (n=1; 0,4%), de inibidores de tirosinoquinase com inibidores de proteassoma (n=1; 0,4%), de inibidores do ciclo celular com quimioterapia (n=1; 0,4%), e de dupla inibição da via PI3K/mTOR (n=1; 0,4%). A figura 2 resume os tratamentos direcionados mais comumente utilizados.

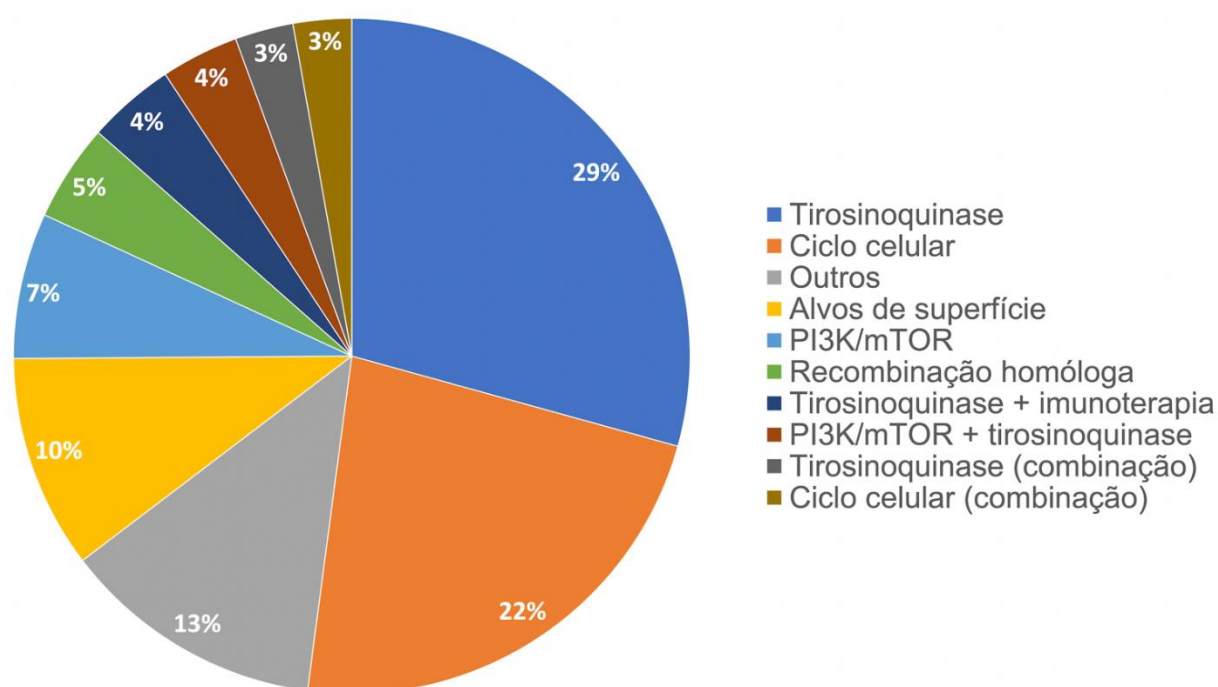


Figura 2. Mecanismos de tratamento mais utilizados para pacientes tratados em estudos com direcionamento por biomarcadores

3.4 Pacientes incluídos em ensaios sem direcionamento por biomarcadores

No total, 366 (62,4%) dos pacientes foram tratados em ensaios sem direcionamento por biomarcadores. Entre os pacientes incluídos nesses estudos, 263

(71,9%) foram diagnosticados com sarcoma de partes moles, 98 (26,8%) com sarcoma ósseo e apenas 5 (1,4%) com GIST.

Os subtipos mais frequentes de sarcoma de partes moles tratados em estudos não direcionados incluíram leiomiossarcoma (n=73; 19,9%), sarcoma pleomórfico indiferenciado (n=37; 10,1%), lipossarcoma (n=29; 7,9%), sarcoma SOE (n=24; 6,6%) e sarcoma alveolar de partes moles (n=12; 3,3%). Entre os pacientes diagnosticados com sarcomas ósseos, 34 (9,3%) foram diagnosticados com osteossarcoma, 33 (9,0%) com condrossarcoma, 23 (6,3%) com sarcoma de Ewing, 5 (1,4%) com cordoma e 3 (0,8%) com outras histologias.

Destaca-se que a maior parte dos pacientes (n=200; 54,6%) foi tratada com agentes isolados, enquanto os pacientes adicionais (n=166; 45,4%) foram tratados com combinações de duas ou mais drogas.

Os tratamentos mais comumente utilizados nessa população como agentes isolados foram agentes de imunoterapia (n=94; 25,7%), seguidos de radiofármacos (n=17; 4,6%), quimioterapia (n=16; 4,4%), agentes que atuam na superfície celular (n=16; 4,4%), inibidores de tirosinoquinase (n=14; 3,8%), agentes que atuam no ciclo celular (n=10; 2,7%), agentes que atuam no metabolismo celular (n=9; 2,5%), moduladores da epigenética (n=8; 2,2%), inibidores do proteossoma (n=5; 1,4%), medicamentos direcionados à deficiência de recombinação homóloga do DNA (n=3; 0,8%), inibidores de fator de transcrição (n=3; 0,8%), agentes que atuam na via TGF- β (n=3; 0,8%), agentes pró-apoptóticos (n=1; 0,3%) e inibidores da via Notch (n=1; 0,3%).

Em relação às combinações, as mais comuns foram de combinações de imunoterápicos (n=34; 9,3%), seguidos de combinações de inibidores de tirosinoquinase (n=22; 6,0%), inibidor da via PI3K/mTOR com inibidor de tirosinoquinase (n=11; 3,0%), inibidor de tirosinoquinase com terapia endócrina (n=9; 2,5%), quimioterapia com agentes que atuam no metabolismo celular (n=8; 2,2%), quimioterapia com inibidor de exportina 1 (n=6; 1,6%), quimioterapia com antiangiogênicos (n=6; 1,6%), quimioterapia com antiangiogênico e inibidores da via PI3K/mTOR (n=5; 1,4%), quimioterapia com inibidor de tirosinoquinase (n=5; 1,4%), antiangiogênico com inibidor da via PI3K/mTOR (n=5; 1,4%), inibidor de tirosinoquinase com modulador de epigenética (n=5; 1,4%), antiangiogênico com inibidor da via PI3K/mTOR e inibidor de tirosinoquinase (n=5; 1,4%), combinação de quimioterapia (n=4; 1,1%), duplo bloqueio da via PI3K/mTOR (n=4; 1,1%), moduladores da epigenética com indutores de autofagia (n=4; 1,1%), imunoterapia com radioterapia (n=4; 1,1%), moduladores da epigenética

com inibidores do proteassoma (n=3; 0,8%), imunoterapia com inibidor da via PI3K/mTOR (n=3; 0,8%), inibidor da via PI3K/mTOR e terapia endócrina (n=3; 0,8%), inibidor da via PI3K/mTOR e modulador de epigenética (n=3; 0,8%), imunoterapia associada a inibidor de TGFb (n=2; 0,5%), imunoterapia associada a moduladores da epigenética (n=2; 0,5%), inibidor de poliamina combinado com inibidor de ornitina decarboxilase (n=2; 0,5%), inibidor de tirosinoquinase com inibidor do proteassoma (n=2; 0,5%), antiangiogênico com inibidor da via PI3K/mTOR e modulador de epigenética (n=2; 0,5%), inibidor da via PI3K/mTOR com inibidor da via Notch (n=2; 0,5%), imunoterapia associada a agentes que atuam no ciclo celular (n=1; 0,3%), imunoterapia associada a inibidor de fator de transcrição (n=1; 0,3%), antiangiogênico com imunomodulador (n=1; 0,3%), inibidor de tirosinoquinase com antiangiogênico (n=1; 0,3%), quimioterapia com inibidor da via Notch (n=1; 0,3%). A figura 3 resume os tratamentos não direcionados mais comumente utilizados nesse grupo.

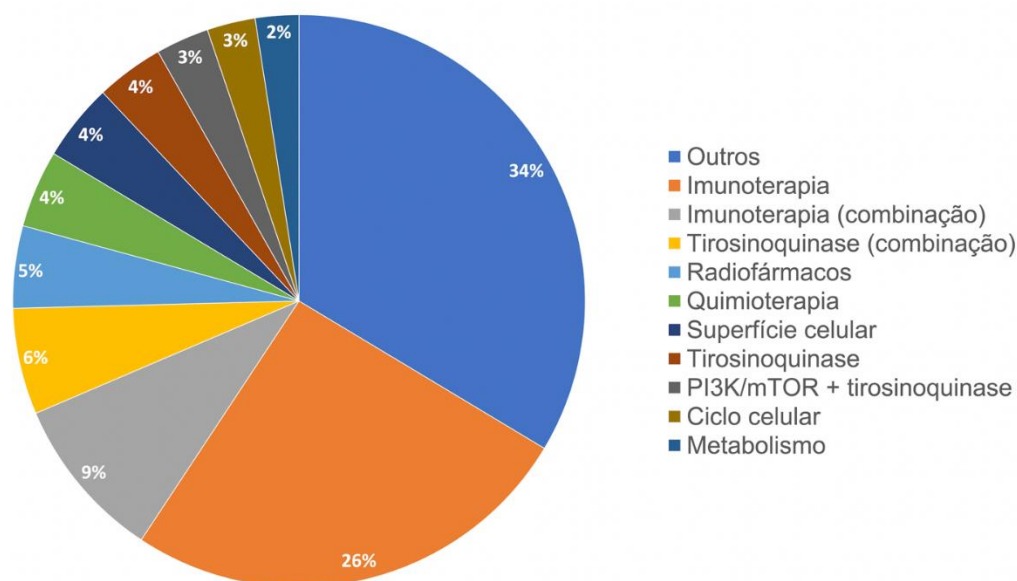


Figura 3. Mecanismos de tratamento mais utilizados para pacientes tratados em estudos sem direcionamento por biomarcadores

3.5 Resultados dos pacientes para toda a coorte, sem estratificação

Respostas objetivas foram observadas em 8,0% dos pacientes. A taxa de benefício clínico em seis meses foi de 29,0%. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 3,0 meses (Figura 4A), enquanto a mediana da sobrevida global foi de 15,6 meses (Figura 4B).

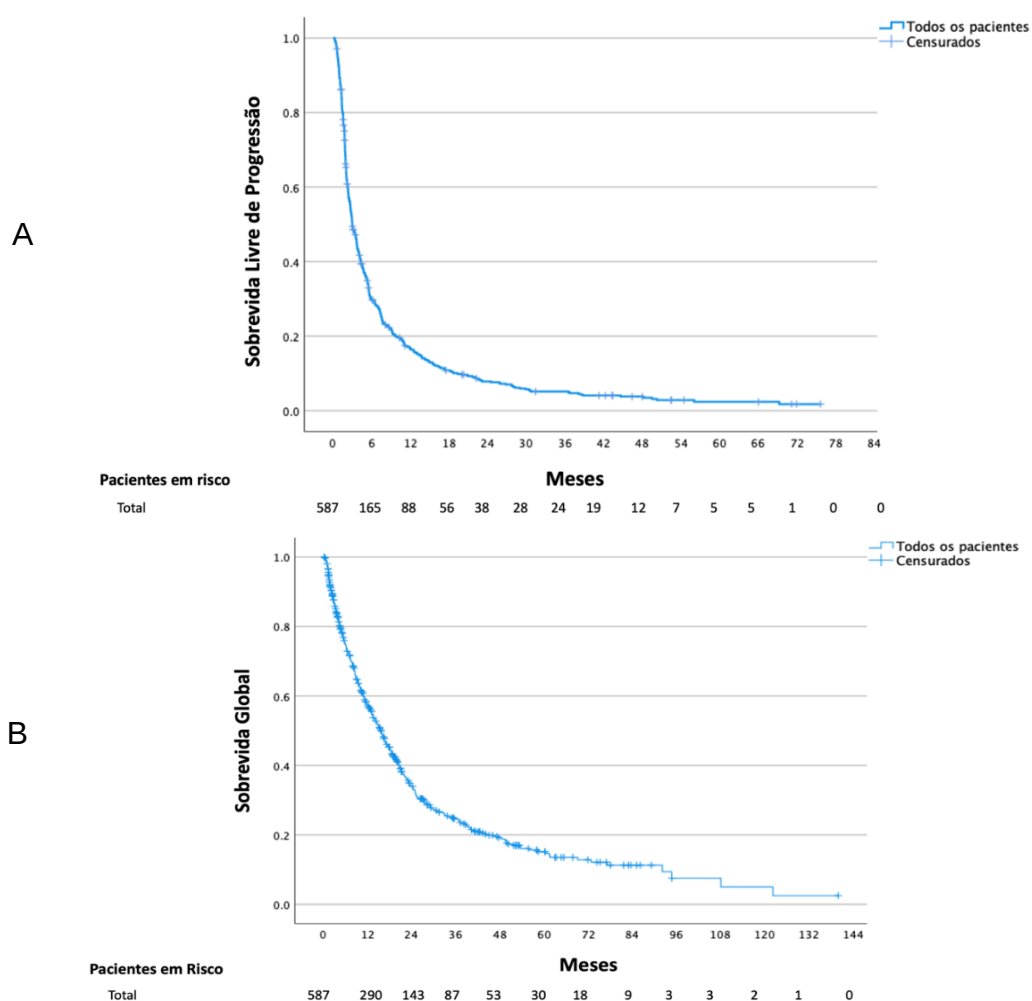


Figura 4. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) em todos os pacientes incluídos

3.6 Comparação de desfechos entre estudos direcionados *versus* não direcionados por biomarcadores para toda a coorte

A comparação de desfechos entre os grupos demonstrou que respostas objetivas foram observadas em 13,1% dos pacientes tratados em estudos direcionados, em comparação com 4,9% daqueles incluídos em ensaios sem direcionamento ($p < 0,001$).

Foram observadas respostas objetivas para pacientes que receberam tratamentos direcionados com inibidores de tirosinoquinase isolados ($n=13$), com agentes que atuam no ciclo celular isolados ($n=5$), com agentes que atuam na superfície celular isolados ($n=2$), com inibidores de tirosinoquinase em combinação ($n=2$), com

agente que atua na superfície celular em combinação com inibidor da via PI3K/mTOR (n=1), com agente que atua na recombinação homóloga isolado (n=1), com inibidor de tirosinoquinase associado a imunoterapia (n=1), com inibidor da via PI3K/mTOR associado a inibidor de tirosinoquinase (n=1), com duplo bloqueio da via PI3K/mTOR (n=1), com inibidor da via PI3K/mTOR associado a inibidor do ciclo celular (n=1) e com agente modulador da epigenética isolado (n=1).

A taxa de benefício clínico em seis meses foi superior para estudos com direcionamento por biomarcadores: 43,9 *versus* 19,9% ($p<0,001$).

A sobrevida livre de progressão foi significativamente maior para pacientes incluídos em estudos direcionados (mediana: 5,5 *versus* 2,4 meses, $p<0,001$; Figura 5A). A sobrevida global também foi superior em pacientes inscritos em estudos com direcionamento por biomarcadores (mediana: 21,5 *versus* 12,3 meses, $p<0,001$; Figura 5B).

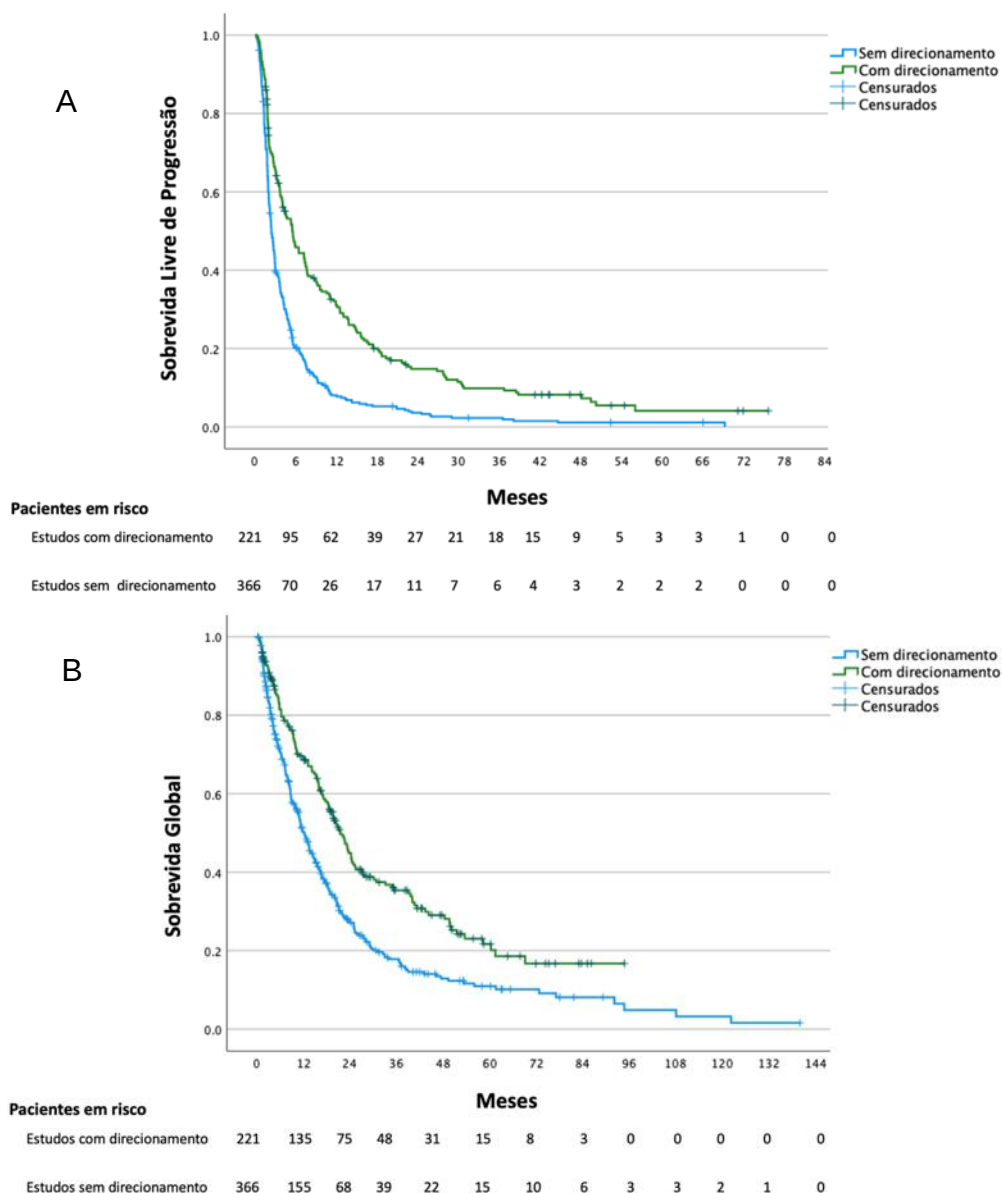


Figura 5. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) em todos os pacientes incluídos, estratificada pela inclusão em estudos direcionados por biomarcadores

3.7 Resultados dos pacientes nos subgrupos

Os benefícios da inclusão em estudos direcionados quanto à taxa de resposta objetiva (11,4 *versus* 5,0%, $p=0,007$) e taxa de benefício clínico (36,7 *versus* 20,2%, $p<0,001$) foram mantidos quando pacientes diagnosticados com GIST foram excluídos da análise. A tabela 2 resume a resposta e os resultados dos benefícios clínicos dos subgrupos selecionados.

Tabela 2. Taxa de resposta objetiva e de benefício clínico nos diferentes subgrupos avaliados

Desfecho	Coorte completa (n=587)		Coorte GIST (n=60)		Coorte completa excluindo GIST (n=527)		Coorte de sarcomas de partes moles (n=405)		Coorte de sarcomas ósseos (n=122)	
	Direcionado (n=221)	Não direcionado (n=366)	Direcionado (n=55)	Não direcionado (n=5)	Direcionado (n=166)	Não direcionado (n=361)	Direcionado (n=142)	Não direcionado (n=263)	Direcionado (n=24)	Não direcionado (n=98)
Taxa de resposta objetiva, (%)	13,1*	4,9*	18,2	0	11,4*	5,0*	12,0*	4,9*	8,3	5,1
Taxa de benefício aos 6 meses, (%)	43,9*	19,9*	65,5*	0*	36,7*	20,2*	38,0*	20,9*	29,2	18,4

GIST: Tumor do estroma gastrointestinal. *Valor-p<0,05.

O benefício de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global também foram mantidos após a exclusão dos pacientes diagnosticados com GIST. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,1 *versus* 2,5 meses ($p < 0,001$; Figura 6A) e a sobrevida global mediana foi de 20,8 *versus* 11,7 meses ($p < 0,001$; Figura 6B).

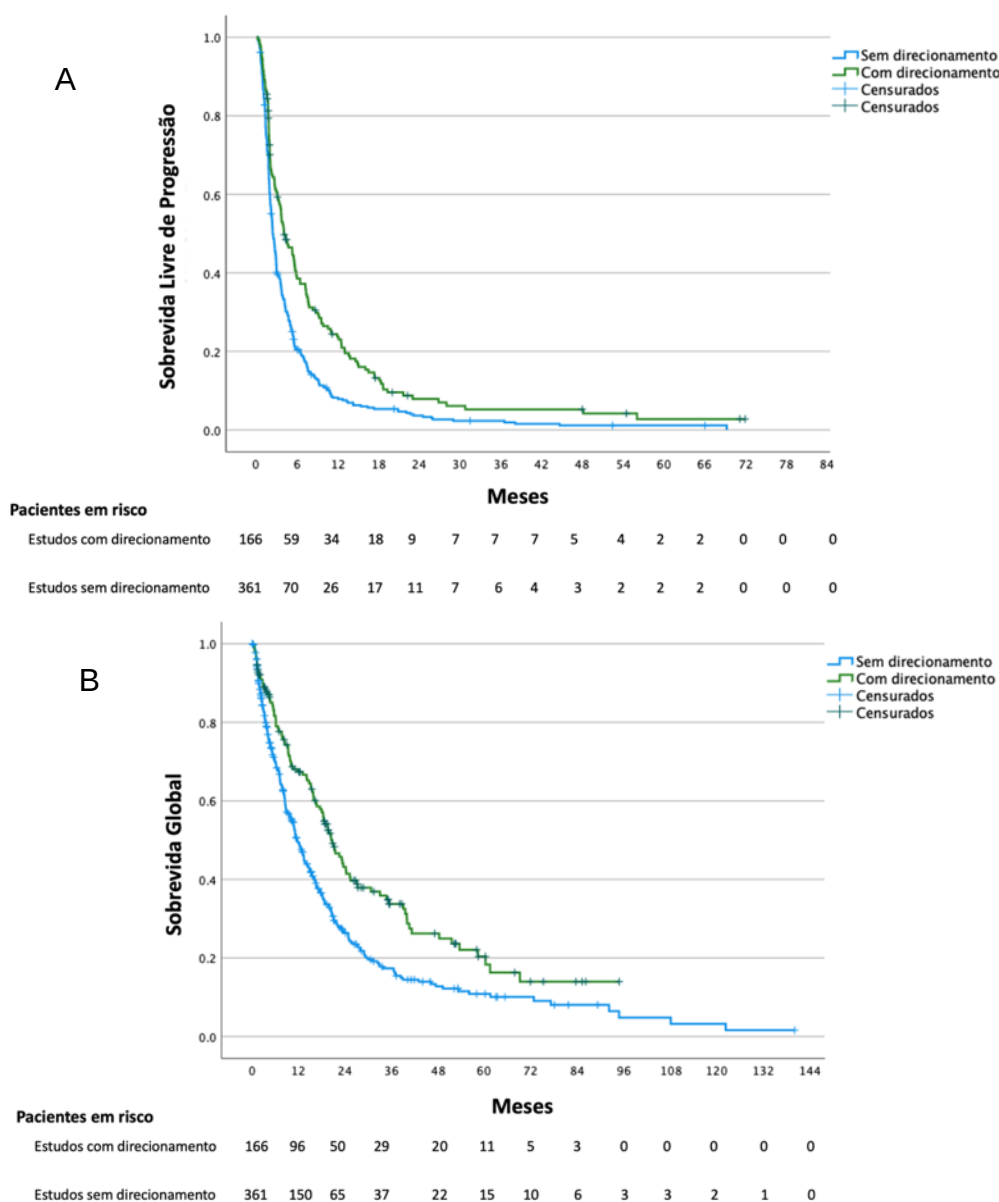


Figura 6. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) na população excluindo pacientes diagnosticados com GIST, estratificada pela inclusão em estudos direcionados

Os resultados de sobrevida também foram superiores para pacientes tratados em estudos direcionados *versus* não direcionados ao considerar apenas pacientes com diagnóstico de sarcomas de partes moles. A mediana de sobrevida livre

de progressão foi 4,6 *versus* 2,7 meses ($p<0,001$; Figura 7A) e a mediana de sobrevida global 20,8 *versus* 12,8 meses ($p<0,001$; Figura 7B) para estudos direcionados e não direcionados, respectivamente.

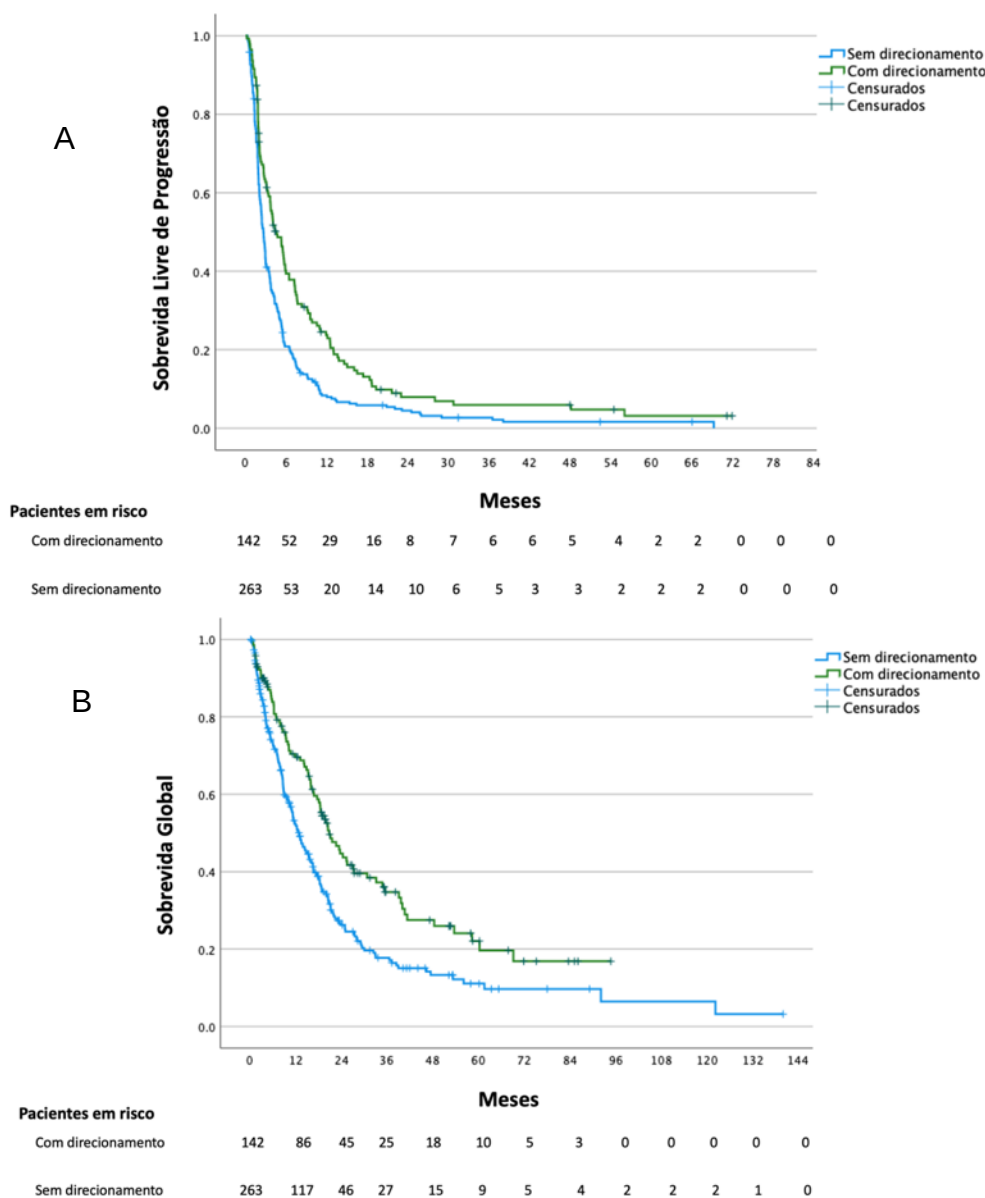


Figura 7. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) na população de sarcoma de partes moles, estratificada pela inclusão em estudos direcionados por biomarcadores

Em relação à coorte de sarcomas ósseos, por outro lado, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A sobrevida livre de progressão mediana foi 2,0 *versus* 2,2 meses ($p=0,232$; Figura 8A) e a sobrevida global mediana foi

19,6 *versus* 8,8 meses (p=0,512; Figura 8B) para estudos direcionados e não direcionados, respectivamente.

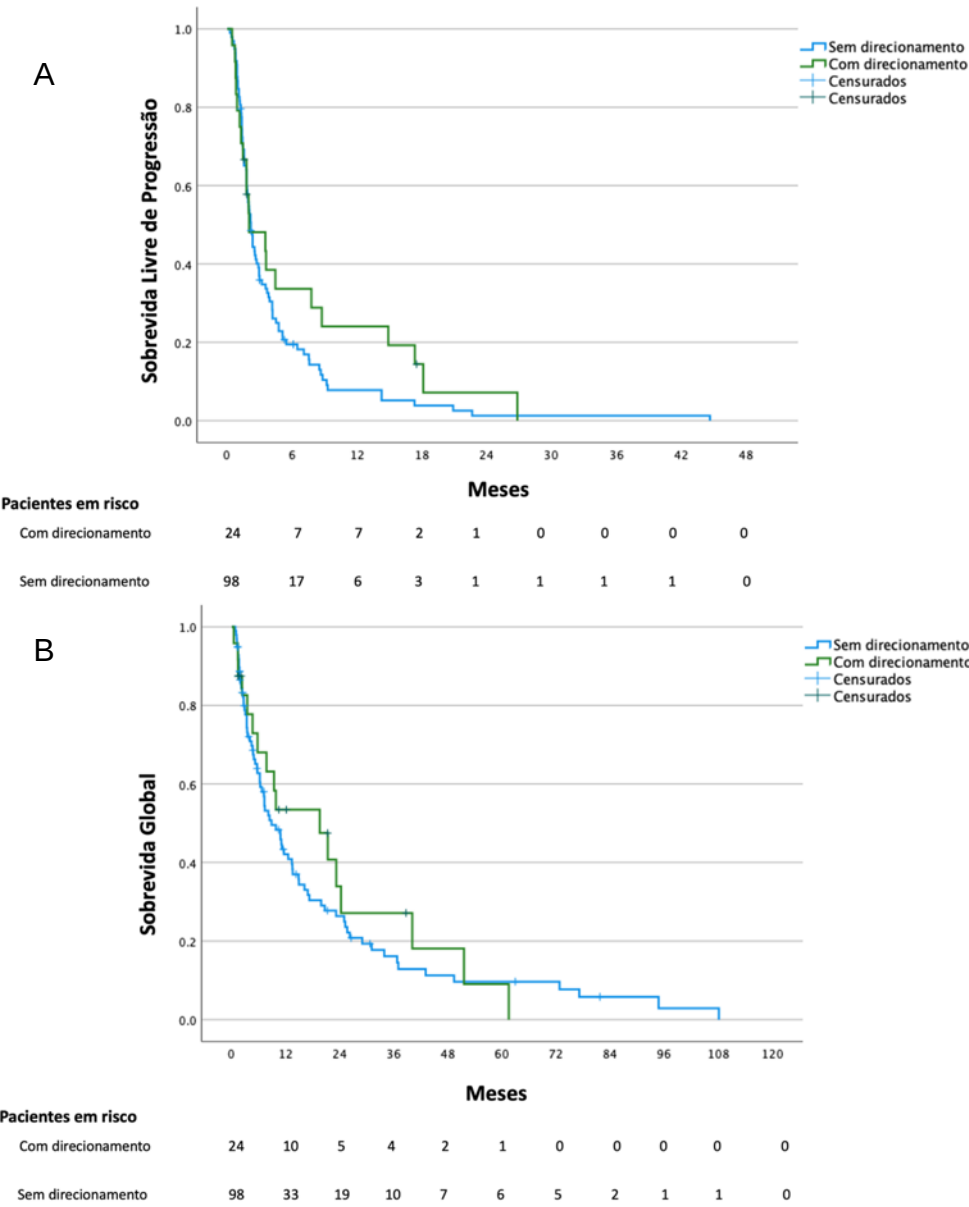


Figura 8. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) na população de sarcomas ósseos, estratificada pela inclusão em estudos direcionados por biomarcadores

3.8 Coorte de pacientes sem tratamentos prévios

Setenta e cinco pacientes (12,8%) foram incluídos em estudos de fase inicial sem terem recebido terapia sistêmica anterior. Esses pacientes tinham majoritariamente diagnóstico de histologias quimiorresistentes, para as quais havia

disponibilidade limitada de opções padrão de tratamento no momento da inclusão: lipossarcoma (n=26), condrossarcoma (n=19), sarcoma de células claras (n=7), sarcoma alveolar de partes moles (n=4), sarcoma epitelióide (n=3), cordoma (n=3), hemangioendotelioma epitelióide (n=2), leiomiossarcoma (n=2), sarcoma de Ewing (n=1), condrossarcoma mixóide extraesquelético (n=1), tumor miofibroblástico inflamatório (n=1), sarcoma fibromixóide de baixo grau (n=1), sarcoma pleomórfico indiferenciado (n=1), osteossarcoma (n=1), tumor fibrohistiocítico plexiforme (n=1), sarcoma sinovial (n=1) e fibrossarcoma epitelióide esclerosante (n=1). Destaca-se que 34 (45,3%) desses pacientes foram inscritos em estudos direcionados por biomarcadores.

Os pacientes inscritos sem terapia sistêmica anterior tiveram sobrevida livre de progressão significativamente maior (mediana: 6,8 meses para nenhuma linha anterior, 4,1 meses para uma linha anterior, 3,0 meses para duas linhas anteriores e 2,6 meses para três ou mais linhas anteriores, $p<0,001$; Figura 9A). A sobrevida global também foi significativamente superior para esse subgrupo (mediana: 36,9 meses para nenhuma linha anterior, 19,8 meses para uma linha anterior, 15,7 meses para duas linhas anteriores e 12,4 meses para três ou mais linhas anteriores, $p<0,001$; Figura 9B).

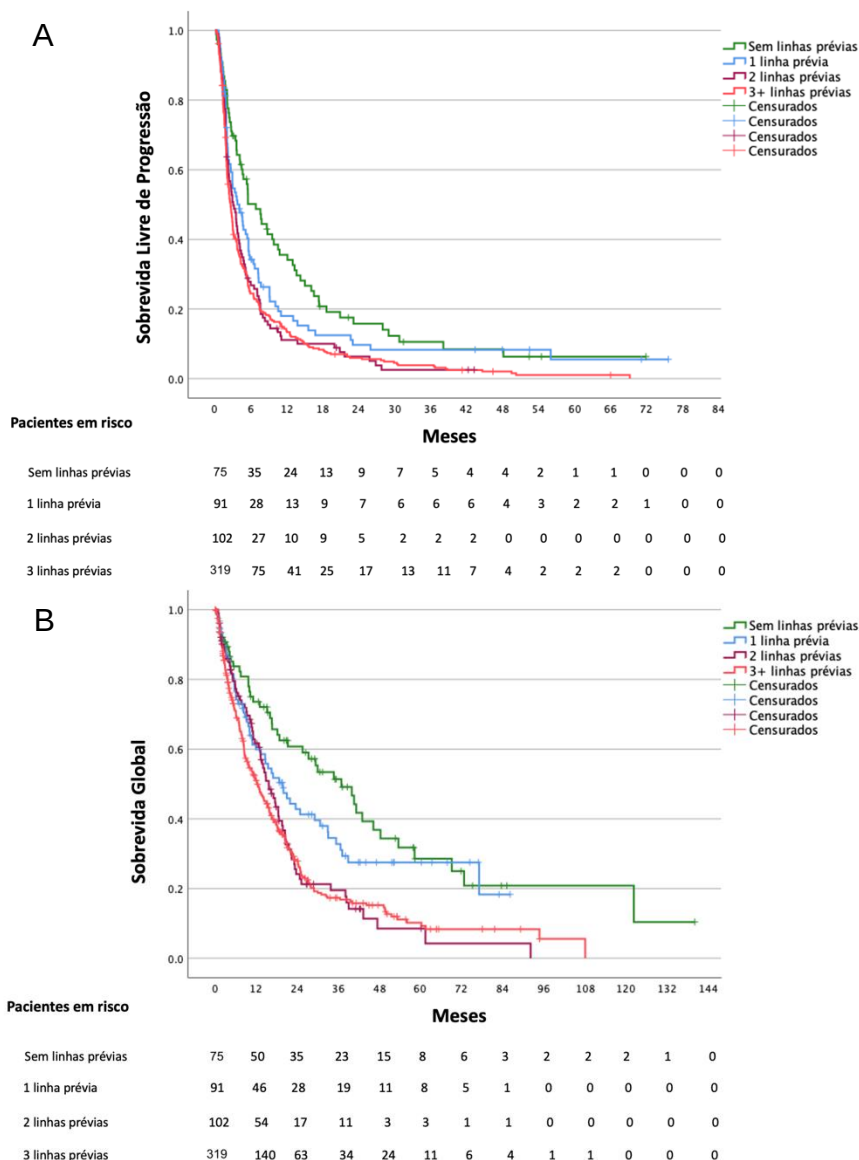


Figura 9. Sobrevida livre de progressão (A) e sobrevida global (B) na população completa, estratificada pelo número de terapias prévias

3.9 Comparação de sobrevida livre de progressão intrapaciente (PFSr)

No total, 75 (33,9%) dos pacientes incluídos em estudos direcionados por biomarcadores participaram de mais de um estudo clínico, incluindo 43 (19,5%) que participaram de pelo menos um estudo direcionado e um não direcionado por biomarcadores. Na maior parte dessa população, a primeira inclusão foi em um estudo direcionado (n=25; 58,1%).

A PFSr mediana para esses pacientes foi de 1,75 (intervalo de 0,2-24,8) e a maioria dos pacientes (n=26; 60,5%) apresentou PFSr de pelo menos 1,3.

Considerando somente os 18 pacientes que foram incluídos primeiramente em um estudo não direcionado e posteriormente em um estudo direcionado, a PFSr mediana foi de 1,68 (intervalo de 0,3-6,6) e a maioria dos pacientes (n=13; 72,2%) apresentaram PFSr de pelo menos 1,3.

3.10 Fatores associados à sobrevida livre de progressão

Na análise univariada excluindo pacientes diagnosticados com GIST, os fatores significativamente associados a uma sobrevida livre de progressão mais longa foram diagnóstico histopatológico ($p<0,001$), sarcoma de partes moles ($p=0,023$), número de linhas anteriores de terapia ($p<0,001$), número de estudos em que o paciente participou ($p<0,001$) e inclusão em estudos direcionados por biomarcadores ($p<0,001$) (Tabela 3). Na análise multivariada, os fatores significativamente associados a uma sobrevida livre de progressão mais longa foram número de linhas de terapia anteriores ($p<0,001$), número de estudos em que o paciente participou ($p<0,001$) e inclusão em estudos direcionados por biomarcadores ($p=0,006$) (Tabela 3).

Tabela 3. Associação entre sobrevida livre de progressão e características clínicas de pacientes avançados com sarcomas inscritos em estudos de fase inicial, excluindo pacientes diagnosticados com tumor estromal gastrointestinal

Característica	Número	HR Cox univariada (IC 95%)	Valor-p univariada	HR Cox multivariada (IC 95%)	Valor-p multivariada
Sexo					
Mulher	258	Ref.		Ref.	
Homem	269	1,18 (0,99-1,41)	0,063	1,16 (0,96-1,40)	0,12
Coorte					
Partes moles	405	Ref.		Ref.	
Osso	122	1,28 (1,04-1,59)	0,023	1,05 (0,62-1,78)	0,84
Histologia			<0,001		0,16
SPI	45	Ref.		Ref.	
Condrossarcoma	45	1,07 (0,70-1,64)		1,71 (0,89-3,29)	
Sarcoma de Ewing	27	0,83 (0,50-1,35)		0,89 (0,43-1,84)	
Leiomiossarcoma	101	0,89 (0,62-1,28)		1,13 (0,77-1,65)	
Lipossarcoma	82	0,65 (0,45-0,96)		1,14 (0,76-1,72)	
Osteossarcoma	37	1,61 (1,03-2,49)		1,63 (0,85-3,13)	
Outro	156	0,80 (0,57-1,13)		1,15 (0,80-1,65)	
Sarcoma SOE	34	1,13 (0,71-1,78)		1,40 (0,88-2,25)	
Terapias prévias			<0,001		<0,001
0	75	Ref.		Ref.	
1	84	1,57 (1,12-2,20)		1,56 (1,11-2,21)	
2	90	1,97 (1,42-2,73)		2,09 (1,48-2,96)	
3+	278	2,25 (1,70-2,97)		2,39 (1,74-3,27)	
Número de estudos			<0,001		<0,001
1	364	Ref.		Ref.	
2	104	0,69 (0,56-0,87)		0,71 (0,57-0,89)	
3+	59	0,47 (0,35-0,63)		0,48 (0,36-0,65)	
Estudos direcionados					
Não	361	Ref.		Ref.	
Sim	166	0,64 (0,52-0,77)	<0,001	0,74 (0,60-0,92)	0,006
Imunoterapia					
Não	344	Ref.			
Sim	183	0,86 (0,72-1,04)	0,12		

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; Ref: Referência; SOE: sem outra especificação; SPI: sarcoma pleomórfico indiferenciado.

4 DISCUSSÃO

Os resultados dessa análise retrospectiva unicêntrica identificaram que a inclusão em estudos clínicos de fase inicial direcionados por biomarcadores foi associada a superior taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global em uma população de 587 pacientes diagnosticados com sarcomas avançados. Destaca-se que o benefício obtido no grupo dos pacientes incluídos em ensaios clínicos direcionados foi mantido mesmo após a exclusão de pacientes diagnosticados com GIST, uma população na qual o papel da terapia-alvo já foi estabelecido.

A inclusão de pacientes com GIST na análise é justificada pela presença desse subtipo dentro do espectro de sarcomas tratados em estudos de fase 1 e 2, refletindo a prática clínica contemporânea dos ensaios clínicos. Além disso, a permanência desses pacientes na análise contribui para uma compreensão mais abrangente da aplicabilidade e eficácia das terapias direcionadas por biomarcadores em sarcomas avançados. Vale destacar que, mesmo com o impacto significativo da terapia-alvo em GIST na primeira linha de tratamento, as terapias subsequentes com uso sequencial de agentes multiquinase, como sunitinibe e regorafenibe, ainda não são guiadas por biomarcadores.⁽⁷⁾

A porcentagem de pacientes que receberam tratamento direcionado por biomarcadores em nosso estudo é congruente com dados prévios da literatura sobre terapias-alvo em sarcomas e também em outros tumores sólidos. Para contextualizar, alterações moleculares que qualificariam o paciente para um dos braços estavam presentes em 38% dos indivíduos dentre os primeiros 6.391 pacientes com diversos tumores sólidos rastreados para o estudo NCI-MATCH.⁽⁵⁶⁾ Uma análise mais extensa especificamente em sarcomas incluiu 7.494 pacientes diagnosticados com 44 histologias de sarcoma (81% de partes moles, 14% ósseos) que foram submetidos a sequenciamento com *Foundation Medicine*.⁽³⁶⁾ Dos 118 pacientes dessa análise que foram tratados no *Memorial Sloan Kettering* e para os quais os dados clínicos estavam disponíveis, 47% apresentaram alterações moleculares consideradas acionáveis e 29% receberam tratamentos direcionados por biomarcadores, seja em estudos clínicos ou como terapia *off-label*.⁽³⁶⁾ Mais recentemente, em análise que avaliou 199 pacientes com diagnóstico de sarcomas avançados incluídos em estudos de fase inicial, 25% foram tratados em ensaios clínicos direcionados por biomarcadores.⁽⁵⁷⁾ Lucchesi et al., em uma

publicação adicional, analisaram dados de 584 sarcomas no banco de dados *AACR Genie* e descreveram que 41% abrigavam uma alteração genômica que poderia impactar a terapia.⁽⁵⁸⁾ Da mesma forma, um relatório de centro único do *Moffitt Cancer Center* identificou que 49% dos 114 pacientes consecutivos com sarcoma carregavam uma mutação considerada acionável.⁽⁵⁹⁾

Ademais, os resultados obtidos no presente estudo são consistentes com relatos sobre o benefício dos tratamentos direcionados por biomarcadores em ensaios de fase inicial para pacientes com tumores sólidos. Uma análise retrospectiva (iniciativa IMPACT) de dados do MDACC avaliou 1.283 pacientes inscritos em estudos de fase 1 durante um período de 4 anos.⁽⁶⁰⁾ A disponibilidade de drogas era limitada àquelas direcionadas a PI3K/mTOR, BRAF, MEK, EGFR, KIT, RET e inibidores multiquinase não específicos.⁽⁶⁰⁾ Apesar dessa limitação, os resultados demonstraram superior taxa de resposta (27 *versus* 5%), sobrevida livre de progressão (mediana: 5,2 *versus* 2,2 meses) e sobrevida global (mediana: 13,4 *versus* 9,0 meses) para pacientes com alterações acionáveis que receberam tratamento direcionado.⁽⁶⁰⁾ Nessa análise, apenas 11% dos 35 pacientes diagnosticados com sarcoma apresentaram uma alteração acionável.⁽⁶⁰⁾ Em 2017, os resultados de 1.436 pacientes adicionais dentro da iniciativa IMPACT foram publicados em um cenário de maior disponibilidade de agentes direcionados.⁽⁶¹⁾ Vinte e um pacientes diagnosticados com sarcoma foram incluídos nessa nova coorte, incluindo 15 (72%) tratados em estudos direcionados.⁽⁶¹⁾ Da mesma forma, uma análise retrospectiva de centro único incluindo 87 pacientes em tratamento de tumores sólidos avançados conduzidos na Unidade de Medicina de Precisão INCLIVA (estudo MAST) confirmou que aqueles inscritos em estudos direcionados por biomarcadores (33%) tiveram maior sobrevida livre de progressão (mediana: 6,5 *versus* 2,8 meses).⁽⁶²⁾ Vale ressaltar que nenhum paciente com sarcoma foi incluído nessa análise.⁽⁶²⁾ De maneira congruente, uma meta-análise de 2015 sugeriu vantagens de estudos de fase 2 para tumores sólidos que utilizam biomarcadores em seus critérios de inclusão. A taxa de resposta objetiva foi mais alta nos estudos direcionados (31 *versus* 10%). A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global também foram superiores, com medianas de 5,9 e 13,7 meses, respectivamente, contra 2,7 e 8,9 meses nos estudos não direcionados.⁽⁶³⁾ Pacientes diagnosticados com sarcoma estavam incluídos em apenas 23 desses 570 estudos (4%).⁽⁶³⁾

Além disso, uma análise recente investigando perfil molecular abrangente em cânceres raros denominado estudo MASTER mostrou que dados

genéticos e transcriptômicos contribuíram com gerenciamento baseado em evidências, incluindo terapia experimental além das diretrizes atuais, em 88% dos casos discutidos em *tumor board* molecular.⁽⁶⁴⁾ Notavelmente, 32% dos pacientes receberam tratamentos direcionados recomendados, principalmente como uso *off-label*, embora alguns pacientes tenham sido tratados em ensaios clínicos.⁽⁶⁴⁾ Em relação aos pacientes diagnosticados com sarcomas que receberam terapia guiada por biomarcador recomendada pelo *tumor board* molecular, 50% daqueles com lipossarcoma, 50% daqueles com sarcoma sinovial e 35% daqueles com outras histologias de sarcomas de partes moles apresentaram PFSr >1,3.⁽⁶⁴⁾ É importante ressaltar que uma descrição detalhada das histologias representadas no grupo de “outras histologias” de sarcoma de partes moles não foi fornecida, e os dados de acompanhamento para avaliar a sobrevida livre de progressão estavam disponíveis para apenas uma pequena fração dos pacientes com diagnóstico de sarcoma recebendo terapia direcionada nesse estudo (n=111).⁽⁶⁴⁾ A avaliação da resposta foi possível para um número ainda menor de pacientes (n=61).⁽⁶⁴⁾ É digno de nota que os achados moleculares levaram a uma reconsideração do diagnóstico histológico em 4% dos casos em todo o estudo, incluindo 27 dos 439 (6%) pacientes diagnosticados com sarcoma, destacando a importância da integração precoce do perfil molecular em pacientes selecionados com tumores mesenquimais.⁽⁶⁴⁾

Os resultados do presente estudo também convergem com dados recentes que destacam o valor potencial de terapias direcionadas por biomarcadores para melhorar os desfechos de pacientes diagnosticados com sarcomas avançados incluídos em estudos fase 1 e fase 2. Uma análise de pacientes com diagnóstico de sarcoma de partes moles incluídos em estudos de fase inicial na França sugeriu o benefício de estudos com direcionamento por biomarcadores.⁽⁵⁷⁾ Nesse estudo, a taxa de resposta objetiva foi de 8 *versus* 0% em estudos sem direcionamento por biomarcador genômico, e a taxa de controle de doença foi de 62 *versus* 36%.⁽⁵⁷⁾

Apesar da heterogeneidade da população do presente estudo, que inclui múltiplos subtipos de sarcomas de partes moles e ósseos, a sobrevida livre de progressão mediana de 4,1 meses e a sobrevida global mediana de 20,8 meses alcançadas em ensaios clínicos de fase inicial direcionados por biomarcadores se comparam favoravelmente aos dados históricos de eficácia de terapias em sarcomas previamente tratados.^(65–67) Em uma meta-análise anterior de dez estudos randomizados avaliando terapias de resgate em sarcomas de partes moles (duas terapias direcionadas e oito drogas citotóxicas), a sobrevida livre de progressão mediana agrupada para os

tratamentos experimentais foi de 3,9 *versus* 2,3 meses para os grupos de controle.⁽⁶⁵⁾ A sobrevida global mediana foi de 13,4 meses nos grupos experimentais em comparação com 10,1 meses nos de controle.⁽⁶⁵⁾

Considerando os desfechos de pacientes com diagnóstico de sarcoma inscritos em estudos de fase inicial, nota-se que os resultados melhoraram nos últimos anos. Para ilustração, entre os 133 pacientes diagnosticados com sarcoma incluídos em estudos de fase 1 no *Royal Marsden Hospital* de 1998 a 2009, a taxa de resposta objetiva foi de 2%, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 2,1 meses e a sobrevida global mediana foi de 7,6 meses.⁽⁶⁸⁾ Semelhantemente, em um estudo europeu multicêntrico avaliando 178 pacientes diagnosticados com sarcoma em estudos de fase inicial de 2005 a 2007, a taxa de resposta foi de 3%.⁽⁶⁹⁾ No relatório recente que avaliou 199 pacientes incluídos em ensaios de fase inicial em dois centros franceses de 2012 a 2020, por outro lado, os resultados foram comparáveis aos de nossa coorte: a taxa de resposta geral foi de 9%, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 2,8 meses e a sobrevida global mediana foi de 12,3 meses.⁽⁵⁷⁾ Para comparação, no presente estudo, foram obtidos resultados semelhantes: taxa de resposta objetiva de 8%, sobrevida livre de progressão mediana de 3,0 meses e sobrevida global mediana de 15,6 meses. A maior conscientização do contexto molecular e biológico dos subtipos de sarcoma, com maior porcentagem de ensaios com triagem por biomarcador ou histologia, juntamente com a crescente disponibilidade de novas terapias, justificam os melhores resultados encontrados em análises mais recentes.⁽⁵⁷⁾

Ademais, o aumento da inscrição em estudos de fase inicial no início do curso da doença também pode contribuir para essas disparidades nos resultados. Os dados da presente análise mostram melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global para pacientes inscritos sem terapias anteriores (13% do total), o que está de acordo com os resultados prévios da literatura.⁽⁵⁷⁾ A sobrevida livre de progressão mediana de 6,8 meses e a sobrevida global de 36,9 meses no subgrupo de pacientes sem tratamento anterior na coorte do atual estudo é comparável à sobrevida livre de progressão (mediana: 6,5 meses) e à sobrevida global (mediana: 32,5 meses) observadas para o subgrupo sem tratamento quimioterápico prévio no estudo de Nassif et al.⁽⁵⁷⁾ Destaca-se que a porcentagem de pacientes incluídos em estudos de fase inicial sem quimioterapia prévia foi maior naquele estudo (19%); lipossarcoma também foi o tipo histológico mais representado nesse subgrupo, de maneira congruente com nossos resultados.⁽⁵⁷⁾ Corroborando a hipótese de que esses pacientes são selecionados pela

baixa sensibilidade aos tratamentos padrão aprovados, 12 desses indivíduos sem quimioterapia prévia receberam tratamento com antracíclico após a participação em ensaios clínicos e nenhuma resposta objetiva foi registrada.⁽⁵⁷⁾

Apesar da promissora sobrevida livre de progressão e sobrevida global observadas em pacientes inscritos em estudos direcionados por biomarcadores, a taxa de resposta objetiva nesse subgrupo ainda foi baixa (13%). O fato de que a maioria dos pacientes no nosso estudo recebeu terapia direcionada por biomarcadores com medicamentos de agente isolado é uma potencial explicação para esse achado. A estratégia de tratar cânceres com a abordagem de “um gene, um medicamento” é insuficiente em diversas situações frente à complexidade biológica dos tumores e não considera a heterogeneidade do tumor, a evolução clonal e outros mecanismos de resistência que as neoplasias utilizam para superar a inibição de um único alvo.⁽⁷⁰⁾ Os dados do estudo NCI-MATCH ilustram esse cenário: o sucesso terapêutico foi demonstrado em apenas 6 dos 25 braços iniciais que pareavam pacientes com alterações genômicas a terapias alvo isoladas.⁽⁵⁶⁾ Esses achados, em conjunto com um crescente corpo de evidências, levaram o NCI a desenhar um estudo subsequente: o ComboMATCH. O objetivo do estudo ComboMATCH é determinar se a adição de um agente direcionado por biomarcadores a um outro tratamento antineoplásico – seja esse tratamento uma terapia-alvo ou um medicamento quimioterápico citotóxico padrão – resultará em uma atividade clínica superior à do tratamento padrão sem a adição do agente direcionado.⁽⁵⁶⁾ Além disso, o elegante estudo I-PREDICT já sugeriu a importância de regimes multimedicamentos personalizados para terapias combinadas individualizadas que atuem em uma maior fração das alterações genômicas encontradas para melhorar a eficácia de terapias-alvo.⁽⁷¹⁾ Nesse estudo, 49% dos 149 pacientes consentidos receberam tratamentos com combinações, sendo que aqueles com pontuação de correspondência alta (>50%) alcançaram maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global.⁽⁷¹⁾ Setenta e cinco por cento dos pacientes com pontuação de correspondência alta alcançaram uma PFSr de mais de 1,3 em comparação à terapia prévia.⁽⁷¹⁾ O escore de correspondência foi calculado dividindo-se o número de alterações para as quais um tratamento direcionado foi realizado (numerador) pelo número de alterações genômicas caracterizadas no tumor daquele paciente (denominador).⁽⁷¹⁾ Assim, se o tumor de um paciente abrigasse seis alterações genômicas e ele recebesse medicamentos direcionados a três das alterações genômicas, a pontuação correspondente seria 3/6 (50%). Quatro pacientes com

diagnóstico de sarcoma foram inscritos e três receberam pelo menos um tratamento direcionado.⁽⁷¹⁾ No entanto, nenhum teve uma pontuação alta de correspondência e apenas um obteve benefício clínico – um paciente diagnosticado com lipossarcoma desdiferenciado tratado com palbociclibe.⁽⁷¹⁾

A presente análise tem limitações perceptíveis, incluindo seu desenho retrospectivo e o viés de selecionar pacientes com melhor *performance status* inerente à população de indivíduos que participam de estudos clínicos em fase inicial. Além disso, o número relativamente pequeno de pacientes recebendo terapias direcionadas específicas impede conclusões sobre a atividade de agentes individuais nos diferentes subtipos de sarcomas. Outrossim, o número limitado de pacientes com diagnóstico de sarcomas ósseos inscritos em estudos direcionados pode levar à incerteza quanto à generalização desses resultados para essa população específica. Ressalta-se que esse subgrupo não se beneficiou de tratamento direcionado por biomarcadores na presente análise. Destaca-se, em adição, que detalhes patológicos específicos não foram anotados, o que impede, por exemplo, uma classificação histológica complementar na família do lipossarcoma. Ademais, refletindo o longo período de inclusão, os testes moleculares utilizados foram heterogêneos, alguns dos quais podem não fazer parte do padrão de tratamento atual.

Uma limitação adicional das análises retrospectivas que avaliam o impacto de terapias direcionadas por biomarcadores é a seleção de pacientes com alterações acionáveis que têm comportamento de câncer mais indolente. Por exemplo, dentre os pacientes tratados em estudos direcionados na coorte de sarcoma de partes moles, havia predomínio de lipossarcoma, cujo subtipo mais comum é o bem diferenciado, com amplificação MDM2. No entanto, investigações anteriores sugeriram consistentemente que o benefício de terapias-alvo está associado ao recebimento de agentes direcionados e não à presença de mutações acionáveis em si. No estudo MAST, a sobrevida livre de progressão na terapia anterior não foi diferente para pacientes que tiveram alvos terapêuticos identificados.⁽⁶²⁾ Além disso, a análise de PFSr no atual estudo mostrou que a maioria dos pacientes obteve mais benefícios de estudos direcionados em comparação com estudos não direcionados, independentemente da ordem de inclusão nesses ensaios. A PFSr é uma métrica proposta originalmente por Von Hoff et al. para avaliar o benefício de terapias personalizadas em estudos não randomizados.⁽⁴⁷⁾ Os autores definiram que um tempo de sobrevida livre de progressão 30% superior àquele obtido pelo tratamento sistêmico mais recente definiria o benefício dessa

abordagem para o paciente. Dentre os 66 pacientes tratados com medicamentos direcionados por biomarcadores, 18 (27%) atingiram um PFSr >1,3. É relevante citar que análise exploratória demonstrou que a sobrevida global para esses 18 pacientes com PFSr >1,3 foi de 9,7 meses, comparada com 5 meses para todos os 66 pacientes, indicando que a PFSr se correlaciona com o parâmetro clínico de sobrevida.⁽⁴⁷⁾ Destaca-se ainda que análise exploratória do estudo MASTER também sugere que atingir PFSr >1,3 está associado a uma sobrevida global significativamente maior, corroborando o uso desse desfecho como *surrogate endpoint* para avaliação da eficácia de terapias direcionadas.⁽⁶⁴⁾

A despeito das limitações, o presente estudo contém o maior número de pacientes com diagnóstico de sarcoma avançado inscritos em ensaios clínicos de fase inicial na era da terapia alvo e imunoterapia. A relevância do tamanho da amostra atual se destaca quando comparada ao estudo prospectivo multicêntrico MASTER, no qual de um total de 2.340 pacientes com tumores raros analisados quanto à elegibilidade nos primeiros 6 anos em 10 centros, somente 61 sarcomas foram avaliados quanto à resposta.⁽⁶⁴⁾

5 CONCLUSÕES

1. A proporção de pacientes nessa análise que receberam tratamento baseado em biomarcadores está alinhada com dados anteriores da literatura sobre terapias direcionadas em tumores sólidos. Os subtipos mais frequentes de sarcomas incluídos em estudos com direcionamento por biomarcadores foram GIST, lipossarcoma e leiomiossarcoma. Os subtipos mais frequentes de sarcomas incluídos em estudos sem direcionamento por biomarcadores foram leiomiossarcoma, sarcoma pleomórfico indiferenciado e osteossarcoma;

2. A inclusão em estudos de fase inicial direcionados por biomarcadores foi associada à melhora da taxa de resposta objetiva, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global em pacientes com diagnóstico de sarcomas avançados. Esses benefícios foram mantidos mesmo quando os pacientes diagnosticados com GIST foram excluídos da análise;

3. Os resultados deste estudo indicam que a realização de testes moleculares em tumores de pacientes com diagnóstico de sarcoma avançado e o tratamento em ensaios clínicos direcionados por biomarcadores representam estratégia terapêutica promissora.

6 REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
3. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 world health organization classification of tumors of soft tissue and bone. *Cancer.* 2014;120(12):1763-74.
4. World Health Organization. The WHO classification of tumours editorial board. WHO classification of tumours soft tissue and bone tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020.
5. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al.; ESMO Guidelines Committee, EURACAN, GENTURIS and ERN PaedCan. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1520-36.
6. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al.; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-65.
7. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):22.
8. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, Pierron G, Auger N, Alberti L, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):532-8.
9. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med.* 2005;353(7):701-11.
10. Tanaka K, Ozaki T. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas: JCOG bone and soft tissue tumor study group. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(2):180-4.
11. Benjamin RS. There is more to soft tissue sarcomas than just grade and size. *Cancer.* 2022;128(1):28-9.
12. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008;113(3):573-81.
13. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, Litiere S, Marreaud S, Kasper B, et al.; EORTC – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;109:51-60.
14. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Perin S, Forni C, Fabbri N, et al. Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2001;37(1):32-8.

15. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3036-46.
16. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1600-6.
17. DuBois SG, Gupta AA, Palmerini E. High-risk ewing sarcoma: it is time to break the ceiling. *J Clin Oncol*. 2022;40(21):2288-90.
18. Stamenovic D, Hohenberger P, Roessner E. Pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcomas: a systematic review. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2649-60.
19. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, Bucciarelli PR, Tan KS, D'Angelo SP, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(1):319-30.e1.
20. Chudgar NP, Brennan MF, Tan KS, Munhoz RR, D'Angelo SP, Bains MS, et al. Is repeat pulmonary metastasectomy indicated for soft tissue sarcoma? *Ann Thorac Surg*. 2017;104(6):1837-45.
21. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, Martin-Broto J, Krarup-Hansen A, Ganjoo KN, et al.; ANNOUNCE Investigators. Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: the ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(13):1266-76.
22. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1397-1410.
23. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol*. 1975;1(1):63-76.
24. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al.; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415-23.
25. Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, Le Guellec S, Chabaud S, Terrier P, et al.; NetSarc/RePPS/ResSos and French Sarcoma Group- Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) networks. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246958.
26. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(3):200-29.
27. Scott EC, Baines AC, Gong Y, Moore Jr R, Pamuk GE, Saber H, et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(8):625-40.

28. Wahida A, Buschhorn L, Fröhling S, Jost PJ, Schneeweiss A, Lichter P, et al. The coming decade in precision oncology: six riddles. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(1):43-54.
29. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2002;8(10):3034-8.
30. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):626-32.
31. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9440):1127-34.
32. Garzón-Orjuela N, Prieto-Pinto L, Lasalvia P, Herrera D, Castrillón J, González-Bravo D, et al. Efficacy and safety of dabrafenib-trametinib in the treatment of unresectable advanced/metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation: a systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13145.
33. Haslam A, Kim MS, Prasad V. Updated estimates of eligibility for and response to genome-targeted oncology drugs among US cancer patients, 2006-2020. *Ann Oncol*. 2021;32(7):926-32.
34. Dufresne A, Brahmi M, Karanian M, Blay JY. Using biology to guide the treatment of sarcomas and aggressive connective-tissue tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(7):443-58.
35. Nacev BA, Sanchez-Vega F, Smith SA, Antonescu CR, Rosenbaum E, Shi H, et al. Clinical sequencing of soft tissue and bone sarcomas delineates diverse genomic landscapes and potential therapeutic targets. *Nat Commun*. 2022;13(1):3405.
36. Gounder MM, Agaram NP, Trabucco SE, Robinson V, Ferraro RA, Millis SZ, et al. Clinical genomic profiling in the management of patients with soft tissue and bone sarcoma. *Nat Commun*. 2022;13(1):3406.
37. Carmagnani Pestana R, Groisberg R, Roszik J, Subbiah V. Precision oncology in sarcomas: divide and conquer. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00247.
38. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, Agulnik M, Cote GM, Villalobos VM, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1423-32.
39. Schöffski P, Kubickova M, Wozniak A, Blay JY, Strauss SJ, Stacchiotti S, et al. Long-term efficacy update of crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumour from EORTC trial 90101 CREATE. *Eur J Cancer*. 2021;156:12-23.
40. Groisberg R, Hong DS, Holla V, Janku F, Piha-Paul S, Ravi V, et al. Clinical genomic profiling to identify actionable alterations for investigational therapies in patients with diverse sarcomas. *Oncotarget*. 2017;8(24):39254-67.
41. Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, Modi S, Bardia A, et al. Antibody-drug conjugates: smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(2):165-82.
42. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11(4):69.

43. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al.; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-54.
44. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449-59.
45. Subbiah V, Kurzrock R. Phase 1 clinical trials for sarcomas: the cutting edge. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(4):352-60.
46. Kurzrock R, Lin CC, Wu TC, Hobbs BP, Pestana RC, Hong DS. Moving beyond 3+3: the future of clinical trial design. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:e133-44.
47. Von Hoff DD, Stephenson JJ Jr, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4877-83.
48. IBM® Corp. SPSS statistics for windows. Version 28.0. Armonk, NY: IBM; 2021.
49. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. In: Kotz S, Johnson NL, editors. *Breakthroughs in statistics: methodology and distribution*. Vol. 2. New York: Springer; 1992. p. 319-37.
50. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):163-70.
51. Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. In: Kotz S, Johnson NL, editors. *Breakthroughs in statistics: methodology and distribution*. Vol. 2. New York: Springer; 1992.
52. Fisher RA. *Statistical methods for research workers*. 5th ed. Edinburgh: Oliver & Boyd; 1934.
53. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. 1972;34(2):187-202.
54. Joensuu H, DeMatteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annu Rev Med*. 2012;63:247-58.
55. Stacchiotti S, Frezza AM, Blay JY, Baldini EH, Bonvalot S, Bovée JV, et al. Ultra-rare sarcomas: a consensus paper from the connective tissue oncology society community of experts on the incidence threshold and the list of entities. *Cancer*. 2021;127(16):2934-42.
56. Meric-Bernstam F, Ford JM, O'Dwyer PJ, Shapiro GI, McShane LM, Freidlin B, et al. National Cancer Institute combination therapy platform trial with molecular analysis for therapy choice (ComboMATCH). *Clin Cancer Res*. 2023;29(8):1412-22.
57. Nassif EF, Blay JY, Massard C, Dufresne A, Brahmi M, Cassier P, et al. Early phase trials in soft-tissue sarcomas: clinical benefit of inclusion in early lines of treatment, molecular screening, and histology-driven trials. *ESMO Open*. 2022;7(2):100425.
58. Lucchesi C, Khalifa E, Laizet Y, Soubeyran I, Mathoulin-Pelissier S, Chomienne C, et al. Targetable alterations in adult patients with soft-tissue sarcomas: insights for personalized therapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1398-404.

59. Boddu S, Walko CM, Bienasz S, Bui MM, Henderson-Jackson E, Naghavi AO, et al. Clinical utility of genomic profiling in the treatment of advanced sarcomas: a single-center experience. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1-8.
60. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, Wheeler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res*. 2012;18(22):6373-83.
61. Tsimberidou AM, Hong DS, Ye Y, Cartwright C, Wheeler JJ, Falchook GS, et al. Initiative for molecular profiling and advanced cancer therapy (IMPACT): an MD Anderson precision medicine study. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00002.
62. Gambardella V, Lombardi P, Carbonell-Asins JA, Tarazona N, Cejalvo JM, González-Barrallo I, et al. Molecular profiling of advanced solid tumours. The impact of experimental molecular-matched therapies on cancer patient outcomes in early-phase trials: the MAST study. *Br J Cancer*. 2021;125(9):1261-9.
63. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3817-25.
64. Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S, Hutter B, Mock A, Hülle J, et al. Comprehensive genomic and transcriptomic analysis for guiding therapeutic decisions in patients with rare cancers. *Cancer Discov*. 2021;11(11):2780-95.
65. Comandone A, Petrelli F, Boglione A, Barni S. Salvage therapy in advanced adult soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Oncologist*. 2017;22(12):1518-27.
66. Felix A, Berlanga P, Toulmonde M, Landman-Parker J, Dumont S, Vassal G, et al. Systematic review of phase-I/II trials enrolling refractory and recurrent Ewing sarcoma: actual knowledge and future directions to optimize the research. *Cancer Med*. 2021;10(5):1589-604.
67. Gazouli I, Kyriazoglou A, Kotsantis I, Anastasiou M, Pantazopoulos A, Prevezanou M, et al. Systematic review of recurrent osteosarcoma systemic therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1757.
68. Jones RL, Olmos D, Thway K, Fisher C, Tunariu N, Postel-Vinay S, et al. Clinical benefit of early phase clinical trial participation for advanced sarcoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(2):423-9.
69. Cassier PA, Polivka V, Judson I, Soria JC, Penel N, Marsoni S, et al. Outcome of patients with sarcoma and other mesenchymal tumours participating in phase I trials: a subset analysis of a European Phase I database. *Ann Oncol*. 2014;25(6):1222-8.
70. Jin H, Wang L, Bernards R. Rational combinations of targeted cancer therapies: background, advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(3):213-34.
71. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med*. 2019;25(5):744-50.

Abstract

Introduction: Developing new therapeutics for any of the more than 100 sarcoma subtypes is a challenge. After progression to standard therapies, patients with sarcoma may be referred for enrollment in early-phase trials. **Purposes:** This study aimed to describe the characteristics of patients diagnosed with sarcoma enrolled in early-phase trials and to investigate whether enrollment in biomarker-matched early-phase clinical trials leads to better outcomes for patients with advanced sarcoma. **Methods:** This retrospective study analyzed investigational treatment characteristics and longitudinal survival outcomes in patients with biopsy-confirmed sarcoma enrolled in early-phase trials at MD Anderson Cancer Center from May 2006 to July 2021, comparing outcomes of those enrolled in biomarker-matched study to those enrolled in trials without biomarker matching. **Results:** Five hundred eighty-seven patients were included – 405 soft tissue, 122 bone, and 60 gastrointestinal stromal tumors. Median of three prior lines of therapy. The most common subtypes were leiomyosarcoma (17.2%), liposarcoma (14.0%), and GIST (10.2%). Molecular testing was available for 511 patients (87.1%); 221 patients (37.6%) were treated in matched trials. The overall response rate was 13.1% matched compared with 4.9% in trials with no biomarker matching ($p<0.001$); the clinical benefit rate at 6 months was 43.9 versus 19.9% ($p<0.001$). Progression-free survival was longer for patients in matched trials (median, 5.5 versus 2.4 months; $p<0.001$), and overall survival was also superior for patients in matched trials (median, 21.5 versus 12.3 months; $p<0.001$). The benefit of enrollment in matched trials was maintained when patients with gastrointestinal stromal tumors were excluded from the analysis. **Conclusions:** Enrollment in biomarker-matched early-phase trials is associated with improved outcomes in heavily pretreated patients with advanced sarcoma. Molecular testing of tumors from patients with advanced sarcoma and enrollment in matched trials is a reasonable therapeutic strategy.

Keywords: Sarcoma; Precision medicine; Molecular targeted therapy; Clinical trial