

ФГБУ
«РОНЦ им. Н.Н.Блохина»
РАМН, Москва

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Феденко

*После яркого успеха
иматиниба и сунитиниба в
терапии GIST, пазопаниб
явился первым
эффективным таргетным
агентом для лечения
сарком мягких тканей*

Поскольку саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к опухолям с высокой васкуляризацией [1-5], ангиогенез играет ключевую роль в их развитии и метастазировании. Формирование новых сосудов в опухоли является результатом сбалансированного взаимодействия между промоутерами и ингибиторами ангиогенеза [4, 5]. VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) – один из важнейших промоутеров ангиогенеза и антиапоптотических факторов для клеток эндотелия новых сосудов [4-7]. Недостаток кислорода в опухолевой клетке приводит к гипоксии, что в свою очередь активирует факторы ангиогенеза, включая VEGF [6]. VEGF (существует несколько типов: -А, -В, -С, -D, -Е) является лигандом для связывания с рецепторами – VEGFR (существует несколько типов: -1, -2, -3, наиболее важный для ангиогенеза – VEGFR-2), которые экспрессируются на клетках кровеносных и лимфатических сосудах. Связывание лиганда VEGF с рецептором VEGFR приводит к его активации и пролиферации эндотелия с формированием новых сосудов в направлении опухоли.

Гиперэкспрессия VEGF определяется примерно у 25% пациентов с СМТ [7, 8] и сопряжена с меньшей общей выживаемостью (23 мес. против 52 мес, $p=0,01$), особенно у пациентов с лейомиосаркомой (7,5 мес против 76 мес, $p=0,03$) [9]. Показано, что при СМТ экспрессия VEGF коррелирует со стадией, степенью злокачественности и прогнозом заболевания [5]. Так, медиана уровня сывороточного VEGF до лечения сарком значительно выше, чем при доброкачественных опухолях (450 против 233 пг/мл), а персистирующая гиперэкспрессия VEGF связана с наличием активной опухолевой ткани [10]. Кроме VEGF, некоторые другие медиаторы ангиогенеза могут оказывать влияние на течение СМТ. Например, гиперэкспрессия PDGF (тромбоцитарный фактор роста) коррелирует со степенью злокачественности опухоли и скоростью клеточной пролиферации [1, 11].

Сигнальный путь VEGF/VEGFR активирован в СМТ в результате различных хромосомных транслокаций, которые приводят к образованию новых белковых структур, и эти белковые соединения выступают в качестве факторов транскрипции для промоутеров гена VEGF HIF-1 α (фактор, индуцируемый гипоксией) также действует как активатор для гена VEGF.

Причинами формирования дефектных сигнальных путей при саркомах главным образом являются мутации генов, кодирующих различные тирозинкиназы, включая мутации в рецепторах PDGFR, c-Kit, VEGFR, а также IGF1-R (инсулиноподобного фактора роста-1). Например, при гастро-интестинальных стромальных опухолях (GISTs), саркоме Юинга, взрывающейся дерматофибросаркоме, синовиальной саркоме и саркоме Капоши имеются мутации, проявляющиеся гиперэкспрессией белка c-Kit и/или гиперстимуляцией PDGFR.

К ингибиторам ангиогенеза, изученным при СМТ, относятся бевацизумаб, а также сунитиниб, сорафениб и пазопаниб.

Бевацизумаб – рекомбинантные гуманизированные, моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность VEGF. Эффективность бевацизумаба изучалась в исследовании II фазы по применению комбинации доксорубицина в дозе 75 мг/м² и бевацизумаба в дозе 15 мг/кг, вводимых внутривенно каждые 3 недели у пациентов с метастатическими саркомами мягких тканей. Уровень ответов, составивший 12%, не показал преимуществ комбинации перед использованием монотерапии доксорубицином,

хотя у 65% пациентов наблюдалась стабилизация заболевания в течение 4-х и более циклов терапии [12].

Сорафениб – малая молекула, ингибитор тирозинкиназных рецепторов, в том числе и VEGFR, PDGFR, c-Kit, Raf-киназ. Проведено мультицентровое исследование II фазы ежедневного применения сорафениба у пациентов с рецидивными или метастатическими саркомами. 144 пациента включены в анализ токсичности, 122 – в анализ эффективности. Медиана возраста составила 55 лет; медиана количества циклов – 3. У 5 из 37 больных с ангиосаркомой зарегистрирован частичный ответ (уровень ответов составил 14%). Медиана ВДП составила 3.2 мес.; медиана общей выживаемости – 14.3 мес. При других подтипах сарком ответа опухоли по критериям RECIST не отмечалось. Нежелательные явления (чаще – дерматологические) потребовали редукции дозы у 61% больных. По результатам данного исследования было сделано заключение: в качестве простого агента сорафениб активен в отношении ангиосарком и имеет минимальную активность в отношении других подтипов сарком. Дальнейшее исследование сорафениба при других подтипах сарком возможно только в комбинации со стандартными цитостатиками или ингибиторами киназ [13].

Сунитиниб – малая молекула, мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ VEGFR, PDGFR, c-Kit, а также RET, flt3, CSF-1R и многих других. Эффективность сунитиниба при СМТ изучалась в клинических исследованиях II фазы. Проведено исследование по изучению эффективности сунитиниба у пациентов с метастатическими и/или нерезектабельными саркомами мягких тканей [14]. Критериями включения являлись: диссеминированные СМТ, наличие измеримых очагов (критерии RECIST), максимум 3 предшествующих линии терапии. Терапия сунитинибом проводилась в режиме 50 мг/сутки внутрь 6-недельными курсами (4 недели приема/2 недели – перерыв). 36 пациентов включены в анализ эффективности: 12 – с лейомиосаркомой, 12 – с липосаркомой, 11 – со злокачественной фиброгистиоцитомой, 1 – с фибросаркомой. Медиана возраста составила 64 года, м/ж = 18/18, общее состояние по шкале ECOG 0/1/2 – 24/11/1. Медиана количества циклов – 3. 1 подтвержденный частичный ответ. У 29 (80.6%) пациентов отмечалась стабилизация в течение как минимум 12 недель. В ходе исследования зарегистрированы 3 серьезных нежелательных явления (застойная сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии).

В другом исследовании сунитиниба II фазы у пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей (кроме GIST), сунитиниб применялся по 37,5 мг/сутки внутрь 4-недельными курсами [15]. Критериями включения были: диссеминированные или местно-распространенные СМТ, наличие измеримых очагов (критерии RECIST), максимум 3 предшествующих линии терапии. В исследование включен 41 пациент (17 М, 24 Ж), оценены 39, возраст – 18-86 лет. Зарегистрирован 1 частичный ответ – у пациента с десмопластической мелко-круглоклеточной опухолью (DSRCT). У 17-ти пациентов от-

мечалась стабилизация процесса. Токсичность 3 ст. включала гематологические нежелательные явления (19), диарею (5), мукозиты (6), ладонно-подошвенный синдром (3), кровотечение из ЖКТ (1). У одного больного развилось НЯ 4 ст.: желудочно-кишечное кровотечение, язва двенадцатиперстной кишки.

Учитывая данные исследований II фазы, дальнейшее развитие сунитиниба и сорафениба в качестве монотерапии при СМТ было признано нецелесообразным.

Пазопаниб относится к мультитирозинкиназным ингибиторам рецепторов VEGFR-1, -2 и -3, PDGFR-а и -b, c-Kit [16, 17]. Препарат обеспечивает конкурентное связывание лиганда с рецептором, в результате чего происходит подавление проведения активирующих импульсов по сигнальным путям внутри клетки, блокада ангиогенеза и, как следствие, торможение опухолевого роста и метастазирования [16-18].

В результате исследования I фазы определена оптимальная доза пазопаниба 800 мг; отмечена хорошая переносимость препарата (большинство нежелательных явлений были 1-2 степени тяжести) [16, 19]. Исследования II и III фаз доказали клиническую эффективность и хорошую переносимость пазопаниба при лечении распространенного почечноклеточного рака [19-21].

Рандомизированное, многоцентровое, двойное-слепое исследование III фазы PALETTE доказало эффективность пазопаниба по сравнению с плацебо у пациентов с распространенной СМТ (исключая GIST и липосаркомы), которые ранее получали химиотерапию (EORTC 62072/NCT00753688/VEG110727) [22, 23].

В исследовании приняли участие 369 пациента из 13 стран, старше 18 лет, с цито- или гистологически доказанными диссеминированными СМТ, с прогрессированием в течение последних 6 месяцев, которые ранее получили не более 4 линий химиотерапии по поводу распространенной СМТ и прогрессировали как минимум на одной линии антрациклин-содержащей терапии, ранее не получавшие лечение ингибиторами ангиогенеза [23].

Пациенты были рандомизированы по принципу 2:1 на получающих пазопаниб 800 мг в сутки (n=246), либо плацебо (n=123).

Основной целью исследования являлась оценка выживаемости без прогрессирования. Вторичными целями исследования были: общая выживаемость, объективный ответ, качество жизни и безопасность (NCI CTCAE version 3.0).

Подгруппы СМТ включали: лейомиосаркому, синовиальную саркому, некоторые другие типы [22, 23]. Из исследования исключались пациенты с липосаркомой, саркомой Юинга, остеосаркомой, мезотелиомой, GIST.

Медиана длительности наблюдения до промежуточного анализа составила 15 месяцев. Медиана длительности лечения в группе пазопаниба была 16,4 недели, в группе плацебо – 8,1 недели. У 9% пациентов из группы плацебо и 49% пациентов из группы пазопаниба лечение было прервано, редукция дозы проводилась в 4% в группе плацебо и 39% в группе пазопаниба. Причиной для

прекращения терапии в группе плацебо в 96% явилось прогрессирование заболевания, тогда как в группе пазопаниба только 70% пациентов прекратили лечение по этой причине. Токсические эффекты, связанные с лечением, в 1% в группе плацебо и в 14% в группе пазопаниба также явились причиной прекращения лечения.

В группе пазопаниба, по сравнению с плацебо, выявлено трехкратное увеличение выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП 20 недель vs 7 недель; $p < 0,0001$) (рис. 1), снижение риска развития прогрессирования на 65% [23].

В ходе финального анализа общей выживаемости выявлено, что различия между группами не достигли статистической достоверности [23]: 12,5 месяцев для пазопаниба и 10,7 месяца – для плацебо.

Эффективность пазопаниба более чем в два раза выше, чем в группе плацебо, и составила 73% (6% частичный ответ плюс 67% стабилизация) vs. 38% (0% объективный ответ плюс 38% стабилизация) соответственно.

На фоне лечения пазопанибом отмечались следующие наиболее частые нежелательные явления: слабость, диарея, тошнота, снижение веса и гипертензия (табл. 1).

В данном исследовании у пациентов были показаны дополнительно явления венозной тромбоэмболии, пневмоторакс и снижение фракции выброса левого желудочка. У 2% пациентов из группы плацебо и 5% пациентов из группы пазопаниба встречалась венозная тромбоэмболия. Пневмоторакс определялся у 1% больных в группе плацебо и у 3% в группе пазопаниба. Снижение фракции выброса левого желудочка определялось у 3 пациентов в группе плацебо и 16-и пациентов в группе пазопаниба, из них 3 случая сопровождалось наличием соответствующей симптоматики, у восьми пациентов снижение фракции левого желудочка носило обратимый характер и после отмены терапии показатель пришел в норму, что позволило в дальнейшем возобновить лечение.

Основными причинами редукции доз явились гипертензия, слабость, диарея, анорексия, тошнота и рвота, ладонно-подошвенный синдром, повышение концентрации ферментов печени.

Наиболее частыми лабораторными изменениями на фоне терапии пазопанибом явилось повышение концентрации сывороточных трансаминаз (табл. 2).

Хотя, согласно опроснику QLQ-C30, показано более значимое влияние диареи, снижения аппетита, слабости и некоторых других показателей на качество жизни больных в группе пазопаниба, в целом, качество жизни пациентов в группах достоверно не различалось (рис. 2).

Таким образом, в исследовании III фазы PALETTE было доказано, что пазопаниб является эффективным препаратом для лечения сарком мягких тканей (исключая липосаркомы и GIST) у пациентов с прогрессированием на химиотерапии. Результаты исследования PALETTE делают перспективным дальнейшее изучение пазопаниба в более ранних линиях терапии СМТ.

После яркого успеха иматиниба и сунитиниба в терапии GIST, пазопаниб явился первым эффективным таргетным агентом для лечения сарком мягких тканей (кроме GIST).

Известно, что саркомы с экспрессией VEGF демонстрируют резистентность к различным химиотерапевтическим агентам, в частности – к доксорубину [9, 24].

Установлены несколько механизмов, объясняющих индуцированную VEGF резистентность к цитостатикам [25]:

- Индуцированное VEGF увеличение экспрессии антиапоптогических факторов - Bcl-2 и сурвивина.
- В результате повышенной экспрессии VEGF сосуды опухоли становятся более проницаемыми, что увеличивает интерстициальное давление опухоли, и тем самым предотвращает проникновение препарата в опухоль.

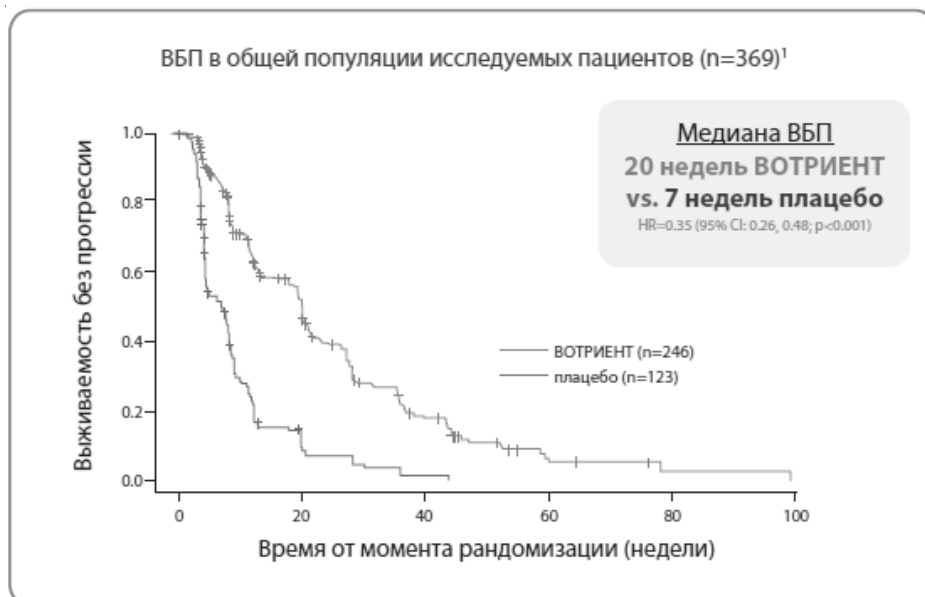


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

Таблица 1.
Наиболее частые нежелательные явления

%	Плацебо (n=123)			Пазопаниб (n=239)		
	Все степени	Степень 3	Степень 4	Все степени	Степень 3	Степень 4
Слабость	49	5	1	65	13	<1
Диарея	16	1	0	58	5	0
Тошнота	28	2	0	54	3	0
Снижение веса	20	0	0	48	0	0
Гипертензия	7	3	0	41	7	0
Анорексия	20	0	0	40	6	0
Изменение цвета волос	2	0	0	38	0	0
Рвота	11	1	0	33	3	0
Извращение вкуса	4	0	0	27	0	0
Сыпь	11	0	0	18	<1	0
Мукозит	3	0	0	12	1	0

Таблица 2.
Частота повышения концентрации печеночных ферментов

Показатель	Плацебо (n=123)	Пазопаниб (n=246)
γ-глутамил транспептидаза	11%	13%
Аланинаминотрансфераза	3%	10%
Аспаратаминотрансфераза	2%	8%
Общий билирубин	2%	2%

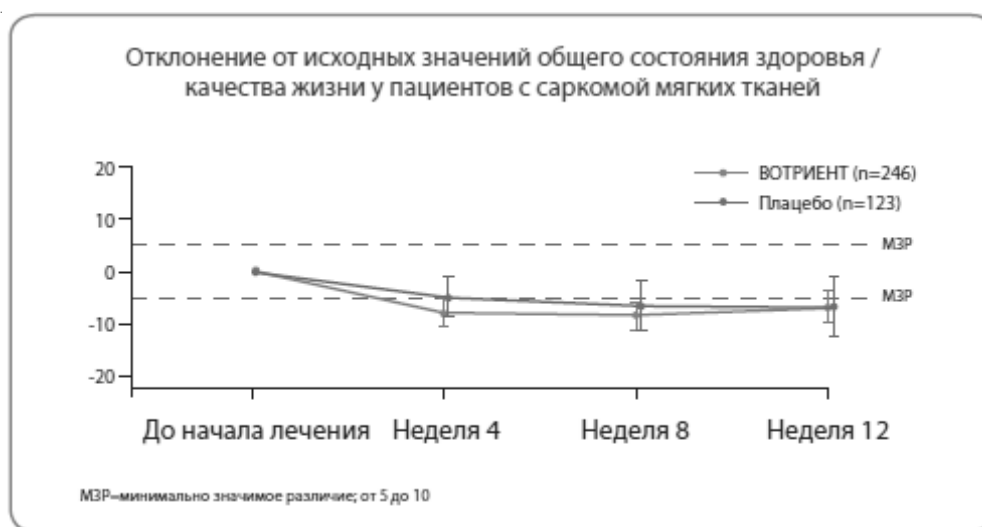


Рис.2. Качество жизни больных

Анти-VEGF терапия уменьшает сосудистую проницаемость и внутриопухолевое давление, что может сделать опухоль более чувствительной к химиотерапии [26, 27].

Перспективным представляется изучение эффективности и безопасности сочетаний препаратов таргетной и цитотоксической терапии.

Одной из основных задач также является изучение

механизмов резистентности и чувствительности СМТ к уже существующим терапевтическим агентам. Информация о биомаркерах, полученная в результате клинических исследований поможет обогатить наши представления о группах пациентов, которые наиболее вероятно получают максимальный ответ на фоне той или иной специфической противоопухолевой терапии.

Список литературы

1. Carmeliet P, Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases // Nature. – 2000. – Vol.407. – P.249-257.
2. Dirix L.Y., Vermeulen P., De Wever I., Van Oosterom A.T. Soft tissue sarcoma in adults // Curr. Opin. Oncol. – 1997. – Vol.9. – P.348-359.

3. Pakosi E., Goussia A.C., Tsekerisi G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol.25. – P.3591-3596.
4. DuBois S., Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma // *Cancer.* – 2007. – Vol.109(5). – P.813-819.
5. Hayes A.J., Mostyn-Jones A., Koban M.U. et al. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma // *Brit. J. Surg.* – 2004. – Vol.91. – P.242-247.
6. Kilvaer T.K., Valkov A., Sorbye S. et al. Profiling of VEGFs and VEGFRs as prognostic factors in soft tissue sarcoma: VEGFR-3 is an independent predictor of poor prognosis // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol.5(12). – E15368.
7. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a Phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043) // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27(19). – P.3126-3132.
8. Casali P.G., Blay J.Y. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol.21(suppl. 5). – V198-V203.
9. Potti A., Ganti A.K., Tendulkar K. et al. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in soft tissue sarcomas and the role of overexpression in leiomyosarcoma // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.130. – P.52-56.
10. Hayes A.J., Mostyn-Jones A., Koban M.U. et al. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma // *Brit. J. Surg.* – 2004. – Vol.91. – P.242-247.
11. Rini B.I. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol.13. – P.1098-1106.
12. D'Adamo D.R., Anderson S.E., Albritton K. et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.7135-7142.
13. Robert G. Maki et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic or Recurrent Sarcomas // *JCO.* – July 1, 2009. – Vol.27, no.19. – P.3133-3140.
14. Vigil C.E., Chiapoorri A.A., Williams C.A. et al. Phase II study of sunitinib malate (SM) in patients with metastatic and/or surgically unresectable nonGIST soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26 (May 20 suppl; abstr. 10535).
15. Keoban M.L. et al. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in patients with metastatic soft tissue sarcomas (STS) other than GIST: Results of a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26 (May 20 suppl; abstr 10533).
16. Hamberg P., Verweij J., Sleijfer S. (Pre-)clinical pharmacology and activity of pazopanib, a novel multikinase angiogenesis inhibitor // *Oncologist.* – 2010. – Vol.15. – P.539-547.
17. Kumar R., Knick V.B., Rudolph S.K. et al. Pharmacokinetic–pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity // *Mol. Cancer Ther.* – 2007. – Vol.6. – P.2012-2021.
18. Gotink K.J., Verbeul H.M.W. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? // *Angiogenesis.* – 2010. – Vol.13(1). – P.1-14.
19. Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S. et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol.15. – P.4220-4227.
20. Hutson T.E., Davis I.D., Machiels J.P. et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.475-480.
21. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.1061-1068.
22. Van Der Graaf W.T., Blay J., Chawla S.P. et al. PALETTE: a randomized, double-blind, Phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy – an EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072) // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29(18 Suppl.) (Abstract LBA10002).
23. Van Der Graaf W.T., Blay J., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet.* – 2012, May 19. – Vol.379(9829). – P.1879-1886. Epub 2012, May 16.
24. Kubnen C., Lebnhardt M., Tolnay E. et al. Patterns of expression and secretion of vascular endothelial growth factor in malignant soft-tissue tumours // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.126. – P.219-225.
25. Sleijfer S., van der Graaf W.T., Blay J.Y. Angiogenesis Inhibition in Non-GIST Soft Tissue Sarcomas // *Oncologist.* – 2008. – Vol.13. – P.1193-1200.
26. Jain R.K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy // *Nat. Med.* – 2001. – Vol.7. – P.987-989.
27. Wildiers H. et al. Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11 // *Brit. J. Cancer.* – 2003. – Vol.88. – P.1979-1986.