

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В.А. Горбунова

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: саркома мягких тканей, трабектидин, морфологические подтипы

В статье представлен обзор литературы по химиотерапии сарком мягких тканей (СМТ), которая переживает в настоящий момент новый виток своего развития.

После двадцатилетнего отсутствия каких-либо изменений в этой области онкологии наступила новая эра в лечении распространенных стадий болезни.

Новые подходы просматриваются не только в лечении, но также и в методологии оценки эффективности, поскольку продолжительные стабилизации заболевания возможно имеют большее клиническое значение, чем короткий противоопухолевый эффект: оценивается контроль роста опухоли (объективный эффект + длительная стабилизация).

Множество новых возможностей в зависимости от морфологического типа опухоли уже описано: при ангиосаркомах — это таксаны, паклитаксел и доцетаксел; при гемангиоперицитомах — темозоламид и бевацизумаб, при лейомиосаркомах — доцетаксел и гемцитабин.

Новый противоопухолевый препарат трабектидин (эктейнасцидин, Йонделис), изолированный из морского оболочечника — асцидии *Ecteinascidia turbinata*, показал многообещающие результаты и одобрен по данному показанию в Европе и в России.

Обобщенный анализ II фазы клинических исследований продемонстрировал, что у 51,4% больных СМТ, прогрессирующих на стандартной химиотерапии, наблюдался длительный контроль опухолей при лечении трабектидином. 29% больных прожили 2 года, а медиана выживаемости была 10,3 месяца. Особенно чувствительными к трабектидину оказались липосаркомы и лейомиосаркомы. Токсичность была некумулятивной и управляемой. Новые активные препараты из группы таргетных препаратов активно изучаются при саркомах.

Обнаделяющие результаты получены при использовании бевацизумаба, сорафениба, пазопаниба, мазатиниба и многих других таргетных препаратов, проходящих в настоящее время многочисленные клинические исследования. В контексте с вышеизложенным разрабатывается новый дифференцированный метод лекарственной терапии, основанный на выборе первоначальной терапии в зависимости от морфологического типа и степени злокачественной дифференцировки опухоли.

Злокачественные опухоли остаются важнейшей проблемой клинической медицины. По прогнозам в 2010 году в мире предполагается 9,6 млн новых случаев онкологических заболеваний и связанных с ними 1,7 млн смертей.

Задачами научных исследований в этой области являются не только изучение этиологии и патогенеза заболеваний, но, в первую очередь, идентификация и характеристика опухолевых маркеров и лекарственных мишеней с целью предупреждения раннего выявления, прогнозирования и лечения злокачественных заболеваний.

Последнее десятилетие выдвинуло на первый план новое направление в лекарственной терапии опухолей — таргетные препараты, направленные на

поражение или связывание определенных молекулярных мишеней в опухолевых клетках.

Новые таргетные препараты, такие как трастузумаб (Герцептин), лапатиниб (Тайверб), бевацизумаб (Авастин), цетуксимаб (Эрбитукс), эрлотиниб (Тарцева), gefitinib (Иресса), сунитиниб (Сунтент), сорафениб (Нексавар), дасатиниб (Спрайцел), иматиниб мезилат (Гливек) и др., с успехом применяются при лечении различных гемобластозах, солидных опухолей, таких как рак молочной железы, гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST), немелкоклеточный рак легкого, рак толстой и прямой кишки, рак почки, печени и др..

Более углубленное изучение этих препаратов позволяет расширить сферы их применения, в связи с чем изменяются подходы к лечению более редких опухолевых заболеваний.

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются относительно редким заболеванием. По данным Американского онкологического общества, в 2006 г. зарегистрировано 9 530 новых случаев заболевания и 3 500

Адрес для корреспонденции

Горбунова В.А.

E-mail: veragorbounova@mail.ru

смертей. Доля СМТ составила 1% смертей от онкологических заболеваний среди взрослых.

В России в 2007 г. число заболевших саркома мягких тканей было 3 245, что составило 0,7% от всех онкологических заболеваний. Заболеваемость саркома — 1,7 на 100 000 населения. Умерло 3 085 человек, в структуре смертности — это 1%, смертность — 1,5 на 100 000 населения России. В детском возрасте доля СМТ достигает 6,5%, и они занимают 5-е место среди злокачественных опухолей детского возраста.

Это весьма разнообразная группа заболеваний, включающая более 30 морфологических типов опухолей, обычно классифицируемых как саркомы мягких тканей. В гистологическом отношении они имеют мезенхимальное и нейроэктодермальное происхождение и растут из мезодермальных тканей конечностей (50%), туловища, забрюшинного пространства (40%), головы и шеи (10%). Крайне редко эти опухоли возникают в ЖКТ или в его стромах, и небольшой процент из них выделяют в так называемые GIST (гастроинтестинальные опухоли).

Наиболее часто встречаются следующие морфологические типы сарком (табл. 1).

Прогноз у взрослых больных саркома мягких тканей зависит от ряда факторов, включающих возраст больного, размер, гистологическую форму, дифференцировку и локализацию опухоли и стадию заболевания. Факторами, ассоциирующимися с плохим прогнозом, являются возраст старше 60 лет, опухоли более 5 см и высокая степень злокачественности. В то время как опухоли низкой степени злокачественности излечивают только хирургически, саркомы высокой степени злокачественности, определяемой по митотическому индексу, наличию кровоизлияний и некрозов, имеют большую частоту локальных рецидивов и вероятность метастазирования.

Таблица 1. Морфологические типы опухоли

Гистологический тип опухоли	%
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	29,4
Липосаркома	15
Синовиальная саркома	0,5
Рабдомиосаркома	4,8
Лейомиосаркома	11,6
Ангиосаркомы	2,5
Остеосаркома	1
Саркома Юинга	1,4
Хондросаркома	1
Нейрогенные саркомы	6,7
Редкие и неклассифицируемые саркомы	16

Примечание: данные РОНЦ РАМН.

5-летняя выживаемость у больных без метастазов после радикальных операций варьирует, причем показатели отличаются в 1,5–2 раза в зависимости от степени злокачественности опухоли при разных морфологических типах (табл. 2) [1].

Чувствительность к химиотерапии зависит напрямую не только от морфологического типа опухоли, но и от степени ее клеточной дифференцировки. Степень злокачественности (grade, G) определяется морфологом по дифференцировке клеток, проценту некрозов в опухоли и количеству митозов.

По данным метаанализа, опубликованного в 2008 г. [2], адъювантная химиотерапия в большинстве своем комбинациями доксорубицина с ифосфамидом и с другими препаратами позволяет уве-

Таблица 2. 5-летняя выживаемость без метастазирования при различных гистологических подтипах сарком мягких тканей после радикальных хирургических операций в зависимости от степени злокачественности G (n=1240)

Гистологические подтипы	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	90% (n=33)	77% (n=160)	48% (n=156)
Липосаркома	94% (n=85)	72% (n=71)	59% (n=32)
Лейомиосаркома	93% (n=16)	67% (n=65)	45% (n=67)
Злокачественные опухоли периферических нервов	78% (n=5)	56% (n=26)	52% (n=41)
Синовиальная саркома	—	75% (n=69)	35% (n=56)
Рабдомиосаркома	—	75% (n=45)	42% (n=15)
Неклассифицируемая саркома	—	70% (n=43)	40% (n=97)
Другие	82% (n=18)	69% (n=75)	37% (n=65)

Примечание: Coindre J.M. et al. Cancer 2001; 91:1914.

личить время до прогрессирования и общую выживаемость. В качестве показаний к неoadъювантной химиотерапии рассматривают опухоли размером G 2 более 10 см и G 3 более 5 см, а также местные рецидивы, при общем хорошем соматическом состоянии пациента [3, 4].

Прогноз при лечении распространенных неоперабельных сарком весьма плохой. Несмотря на возможность использования наилучших режимов стандартных препаратов (антрациклинов и ифосфамида), медиана выживаемости колеблется от 8 до 13 мес от начала химиотерапии первой линии и составляет 6 мес после неудачи лекарственной терапии.

К сожалению, за исключением гастроинтестинальных сарком, высокочувствительных к иматиниб мезилату (Гливек), наибольшее число сарком малочувствительны к имеющимся противоопухолевым агентам. Эффективность монотерапии невысока: циклофосфан — 10–12%, цисплатин — 12%; винкристин — 17% (применение оправдано при мелкоклеточных саркомах мягких тканей (саркома Юинга, PNET, эмбриональная рабдомиосаркома, нейробластома)), дакарбазин — 16%; ифосфамид — 18–32% (минимальная эффективная доза составляет 9 г/м²); эффективность доксорубина — 20%, при эскалации дозы до 75 мг/м² эффективность увеличивается до 37%; эффективность эпирубина — 18%, при прямом сравнении с доксорубином (эффективность 25%) эффективность несколько ниже, время до прогрессирования и медиана выживаемости одинаковы; липосомальный доксорубин обладает эффективностью до 20%, может применяться у пожилых больных.

Комбинация доксорубина с ифосфамидом эффективна у 10–25% больных [5–10]. Уплотненный 2-недельный дозовый режим с использованием повышенных доз препаратов и филграстима возможно более эффективен. Существует множество вариаций этого режима дозирования до максимальных дозировок 12,5 г/м² ифосфамида и 90 мг/м² доксорубина.

В настоящее время эта комбинация является наиболее эффективной в первой линии лечения диссеминированных больных, а также для проведения неoadъювантной и адъювантной химиотерапии [11]. В критериях эффективности при саркомах имеются некоторые отличия. Эффекты оцененные по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), не слишком часты при саркомах мягких тканей. Однако остановка прогрессирования не столь редка, и продленная стабилизация заболевания возможно имеет большее клиническое значение, чем это предполагалось ранее. Имея в виду особенности строения клеточной дифференцировки и стромы при СМТ предложена другая, особая оценочная шкала, отличная от общепринятых подходов. Предлагается оценивать час-

тичную регрессию (ЧР) как $\geq 10\%$ уменьшения в размере и $\geq 15\%$ уменьшения плотности опухоли, а прогрессирование (ПБ) как $\geq 10\%$ увеличения без 15% уменьшения плотности опухоли (критерии Choi) [12]. Этот метод оценки более точно коррелирует с патоморфологическим ответом опухоли на терапию по сравнению с критериями RECIST.

Кроме того традиционная методика оценки эффективности химиотерапии по проценту объективного эффекта, определяемого по критериям ВОЗ и RECIST, не соответствует возможностям противоопухолевой таргетной терапии, оказывающей преимущественно цитостатическое, а не цитотоксическое действие на опухоль.

Для оценки эффективности таргетной терапии наиболее важным является оценка времени до прогрессирования, общей выживаемости и соответственно продленной стабилизации болезни.

В некоторых исследованиях продемонстрировано, что выживаемость у больных с длительной стабилизацией подобна той, которая наблюдается у больных с ЧР опухолей. Поэтому термин контроль роста опухоли или TCR (tumor control rate) или клиническая значимость (clinical benefit rate) зачастую используют в последних публикациях. В эту градацию включают ПР + ЧР + минимальный эффект + длительную стабилизацию. И это, как правило, соответствует и увеличению выживаемости без прогрессирования, и общей выживаемости [7, 13].

Эта оценка более подходящая для определения эффекта новых агентов, включая таргетные препараты, а также трабектедин.

Исследования подтвердили наличие сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецепторов в клетках сарком мягких тканей, что ассоциируется с плохим прогнозом [14, 15]. В связи с этим начато внедрение антиангиогенных таргетных препаратов в лечении мягкотканых сарком.

Комбинация доксорубина 75 мг/м² и бевацизумаба 15 мг/кг каждые 3 нед в одном из исследований оказалась кардиотоксичной, однако вызвала значительный процент стабилизаций болезни [13]. У 2 из 17 больных СМТ, большинство из которых (62%) имели лейомиосаркомы, достигнут ОЭ (11,7%), стабилизация — у 11 больных (64,7%), контроль роста опухоли (КРО) — у 13 больных (76,4%). Однако кардиотоксичность > 2 ст. возникла у 6 пациентов (35,3%). Авторы отметили хорошие результаты и рекомендовали снижение доз. Один бевацизумаб при ангиосаркомах и гемангиоэпителиомах по 15 мг/кг каждые 3 нед при лечении 26 больных вызвал ЧР у 12% и стабилизацию у 50%; КРО — 62% [16].

Эффективность этого направления подтверждена в другом исследовании бевацизумаба с доцетакселом и гемцитабином с эскалацией дозы гемцитабина. Режим лечения без дозолимитирующей ток-

сичности рекомендован для II фазы клинического изучения: доцетаксел по 50 мг/м², бевацизумаб — 5 мг/кг и гемцитабин 1 500 мг/м² [14]. Бевацизумаб при сарcomaх мягких тканей изучается в комбинации с лучевой терапией неoadъювантно в режиме: бевацизумаб × 2 нед → бевацизумаб + ЛТ × 6 нед → через 6–7 нед — операция. Патоморфологическое исследование в удаленных опухолях показало некроз опухоли >85% — у 5/12 больных (42%), 50–85% — у 2/12 (21%), < 50% — у 5/12 (42%). При сравнении с историческим контролем после одной ЛТ — некроз >85% составил лишь 10–20% [17].

Изучается новая группа таргетных препаратов — сосудоразрушающие факторы. Один из них препарат AVE8062 проходит III фазу клинического исследования у больных резистентных к антрациклам и ифосфамиду.

Тирозинкиназный ингибитор пазопаниб (связывающий рецепторы VEGF, c-kit, PDGFR) проходит III фазу клинического изучения [18]. Единичные частичные эффекты достигнуты при лейомиосаркоме и ангиосаркоме.

Производное камптотецина — гиматикан (gimatecan) в процессе II фазы вызвал ЧР болезни у 35% больных, ранее получавших химиотерапию. Саркомы включали следующие гистологические типы: Юинга, лейомиосаркому и липосаркому. Общее количество больных?

Большой интерес представляют и другие таргетные препараты. Мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор сорафениб в дозе 800 мг в день изучается по II фазе у 120 больных СМТ [19]. У 2 из 37 больных с лейомиосаркомами (5%) достигнуты ЧР и при ангиосаркомах (23 больных) получено 1ПР и 2ЧР (15%). Без прогрессирования остаются в течение 12 мес. 74% больных ангиосаркомами и 58% больных лейомиосаркомами. Нет эффектов при синовиальной, нейрогенных саркомах и ЗФГ. Начата I/II фаза изучения сорафениба в комбинации с ифосфамидом [20]. Сорафениб эффективен в четвертой линии терапии гастроинтестинальных (ГИСТ) опухолей после Гливек, Сутента, нилотиноба. ЧР — 19% и СБ — 44% отмечены при лечении 32 больных. Медиана ВБП составила 20 нед, медиана ОВ — 42 нед [21]. При ГИСТ в первой линии изучается мазатиниб — новый протеинтирозинкиназный ингибитор. ПР — 6,7%, ЧР — 43,3%, СБ — 46,7%, КРО — 96,7%, медиана ВБП — 27,7 мес.

При дерматофибросаркоме протуберанс и при десмоидах эффективен Гливек по 300–600 мг в день. Механизм действия c-kit независимый, ингибирует PDGFRB. При прогрессировании и увеличении дозы до 800 мг в сут отмечены объективные эффекты.

Таким образом, таргетная терапия изучается довольно широко при СМТ (табл. 3).

Новая комбинация известных лекарств, а именно доцетаксела и гемцитабина (ГемТакс) проявила

Таблица 3. Саркомы мягких тканей. Таргетная терапия

- Десмоиды/дерматофибросаркома протуберанс — Иматиниб
- Гемангиоэндотелиомы / Ангиосаркомы — Бевацизумаб, Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб...
- Синовиальная саркома — ингибиторы EGFR, агонисты допаминовых рецепторов
- Нейрогенные саркомы — ингибиторы EGFR, Raf / ингибиторы mTOR
- Высоко дифференцированные липосаркомы — CDK, ингибиторы MDM2
- Рабдомиосаркомы — антитела к IGFR1
- ПЕКОМ/лимфангиомиоматоз — ингибиторы mTOR
- Альвеолярная саркома мягких тканей — Сунитиниб, другие ингибиторы VEGF
- Воспалительная миофибробластная опухоль — ингибиторы c-met и ALK

себя как обнадеживающая, вызвав 20% ЧР у ранее леченных больных (какими видами СМТ?) [22]. Дополнительно авторы наблюдали еще 30% стабилизаций. Гемцитабин в монорежиме при сарcomaх мягких тканей вызывает объективный эффект от 3% до 17% с медианой времени до прогрессирования от 6 до 13,9 мес. Доцетаксел в монорежиме имеет ограниченную активность. В комбинации доцетаксела с гемцитабином отмечается синергизм противоопухолевого действия препаратов.

Рандомизированное исследование, сравнившее гемцитабин один и в комбинации с доцетакселом, подтвердило превосходство последней: медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,0 и 6,2 мес и медиана выживаемости — 11,5 и 17,9 мес соответственно [23]. Данные об эффективности данной комбинации подтверждены и рядом других авторов.

Могут быть различные вариации в дозировках, основные из них представлены в табл. 4.

Обращает на себя внимание более высокая чувствительность к данному режиму химиотерапии лейомиосарком.

Одновременно с развитием таргетного направления в лекарственном лечении сарком мягких тканей появился новый препарат трабектидин (эктенинасцин, Йонделис, ЕТ-743), получивший одобрение Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА) в качестве варианта терапии пациентов с распространенными ранее леченными сарcomaми мягких тканей. За последние 25 лет это явилось первым одобрением нового лекарственного средства регуляторными органами по данному показанию.

Трабектидин является тритетрагидроизохинолиновым производным, выделенным из морского хордового подтипа оболочечников — асцидии *Ecteinascidia turbinata*. В настоящее время препарат производится синтетическим путем. Его молекула

Таблица 4. Клинические исследования с доцетакселом и гемцитабином при саркомах мягких тканей (во все исследования включали пациентов как не получавших лечение, так и получавших одну или несколько линий химиотерапии)

Исследование	Доза мг/м ² и схема	N	Частота ответа	Медиана ВДП (мес)	Медиана ОВ (мес)
Hensley и др. 2002	Г 900 90 минут в 1 и 8 д; Д 100 в 8 д	34	53% (ЛМС, 29 матка)	5,6	17,9
Leu и др. 2004	Г 675 60 минут в 1 и 8 д; Д 100 в 8 д	35	43% (7 ЛМС, 8 другие)	6,7	13
Bay и др. 2006	Г 900 90 минут в 1 и 8 д; Д 100 в 8 д	114	18% (16 ЛМС, 5 другие)	Нет данных	12,1
Маки и др. 2007	Г 900 90 минут в 1 и 8 д; Д 100 в 8 д	73	16% (5 ЛМС, 7 другие)	6,2	17,9

Г = гемцитабин, Д = доцетаксел, ЛМС = лейомиосаркома, ВДП = время до прогрессирования, ОВ = общая выживаемость.

включает три тетрагидроизохинолоновых кольца и образует ковалентные, но обратимые связи в малой бороздке ДНК. Два кольца связываются с азотом во втором положении гуаниновых оснований, преимущественно в последовательностях G-C. Это изгибает ДНК в направлении большой бороздки, причем третье кольцо выходит за контур молекулы ДНК, нарушая связывание с ней различных белков репарации. Этот механизм объясняет противоопухолевое действие трабектидина. Трабектидин метаболизируется в печени через изоформу 3A4 цитохрома P450 и уридин-дифосфоглюкуронозил-трансферазу и глутатион S-трансферазу [24].

Менее 1% от введенной дозы выводится неизменно с мочой и калом. Большая часть метаболитов препарата выводится с калом, в связи с этим снижение почечной функции не должно влиять на фармакокинетику и метаболизм трабектидина. Это было подтверждено и при анализе почечной функции у больных с клиренсом креатинина 30 мл/мин или больше, получавших трабектидин.

Центральную роль играет метаболизм в печени, и повреждение функции печени должно влиять на фармакокинетику препарата. Клинические исследования подтвердили этот факт [25].

Проведено 5 клинических исследований I фазы с изучением 6 различных режимов лечения в дозах от 0,05 мг/м² до 1,9 мг/м². Лимитирующей токсичностью было проходящее повышение трансаминаз и нейтропения.

Высокая эффективность отмечена при СМТ — 1ПР и ЧР при режиме 24- и 3-часовых инфузий.

II фаза клинического изучения трабектидина включала лечение 189 больных с различными морфологическими типами сарком, исключая ГИСТы и некоторые редкие опухоли. Для начала терапии трабектидином требовалось подтверждение прогрессирования заболевания. Препарат вводили в режиме 24-часовой внутривенной инфузии по 1,5 мг/м² каждые 3 нед. В этих трех исследованиях у 1 боль-

ного достигнута полная регрессия (ПР), у 12 — частичные регрессии (ЧР) опухолей, что определяет общий эффект порядка 3,7–8,3% по трем исследованиям.

Обобщенный анализ результатов, по данным оцененных 183 больных, показал эффективность в 7,7% и минимальные эффекты или стабилизации еще у 43,8% больных, давая, таким образом, контроль роста опухоли (КРО) — в 51,4% случаев (табл. 5) [26–28].

Обобщенный анализ: выживаемость без прогрессирования после 6 мес была 19,8%, медиана ОВ — 10,3 мес, 1-летняя выживаемость — 47,5%, 2-летняя — 29,3 (табл. 6).

63 больных были резистентны и к доксорубину и к ифосфамиду. Эффективность трабектидина у этих больных составила 9,5%, а КРО — 42,9%.

Отсутствие перекрестной резистентности трабектидина с другими химиотерапевтическими агентами может объясняться его уникальным механизмом действия.

Подробный анализ достигнутых эффектов показал несколько большую эффективность трабектидина при липо- и лейомиосаркомах [29]. В связи с этим Demetri G с соавторами при этих типах сарком, прогрессирующих после стандартных режимов химиотерапии, было проведено рандомизированное сравнительное изучение двух режимов трабектидина — 3-недельный — 1,5 мг/м² 24-часовой инфузией и еженедельный — 0,58 мг/м² 3-часовой инфузией еженедельно 3 нед и 1 нед перерыва, при лечении 270 больных.

Исследование показало преимущество 3-недельного режима: по оценке RECIST общий эффект составил 5,6% при 3-недельном режиме и 1,6% — при еженедельном, КРО — 50,5% и 32,4%; медиана ВБП — 3,7 мес и 2,3 мес; медиана выживаемости — 13,8 мес и 11,8 мес соответственно.

Эффективность трабектидина была изучена также Garcia-Carbonero R с соавторами (30) в качестве

Таблица 5. Эффективность трабектидина во II фазе клинических исследований

Исследование	n	ПР, %	ЧР, %	МЭ, %	СБ, %	ОЭ, %	РО, %
Le Cesne 2005	99	0	8 (8,1)	—	45 (45)	8,1	53,6
Yovine 2004	54	0	2 (3,7)	4 (7,4)	9 (16,7)	3,7	24≥6мес
Garcia-Carbonero 2004	36	1 (2,7)	2 (5,5)	2 (5,5)	—	8,3	—
Обобщенный анализ Le Cesne AACR2003	183	—	14 (7,7)	14 (7,7)	67 (36,6)	7,7	51,4
3-недельный режим Morgan 2007	125	0	7 (5,6)	—	66 (52,8)	5,6	38,9
Еженедельный режим Morgan 2007	123	0	2 (1,6)	—	52 (42,3)	1,6	24,3

Примечание: ПР — полная регрессия; ЧР — частичная регрессия; МЭ — минимальный эффект; СБ — стабилизация; ОЭ — объективный эффект; РО — контроль роста опухоли.

Таблица 6. Суммарные данные по 1-летней выживаемости II фазы клинического исследования трабектидина

Исследование	Медиана мес		3-мес, %		6-мес, %		12-мес, %		Медиана ОВ, мес	1-летняя ОВ, %
	TTP	FPS	TTP	FPS	TTP	FPS	TTP	FPS		
Le Cesne 2005	3,5	—	52	—	29	—	17	—	9,3	42
Yovine 2004	1,9	—	38,8	—	24,1	—	—	—	12,8	
Garcia-Carbonero 2004	1,7	—	—	—	—	—	9,4	—	12,1	53,1
Обобщенный анализ Le Cesne AACR2003	—	—	—	—	19,8	—	—	—	10,3	47,5
3-недельный режим Morgan 2007	3,7	2,3	53,4	51,5	37,2	35,5	—	—	13,8	60,6
Еженедельный режим Morgan 2007	2,3	2,3	45,1	44,7	27,3	27,5	—	—	11,8	49,9

Примечание: TTP — время до прогрессирования; FPS — выживаемость до прогрессирования.

первой линии химиотерапии у 36 больных СМТ. Достигнута 1ПР и 5ЧР — эффективность 17,1%, 1 — минимальный эффект, КРО — 20%. Медиана ВБП составила 1,6 мес, медиана общей выживаемости — 15,8 мес, 1-летняя выживаемость — 72%.

Таким образом, трабектин оказался новым эффективным препаратом для лечения больных СМТ, в особенности липо- и лейомиосаркомами.

Необходимо отметить благоприятный профиль переносимости. Токсичность включала гематологическую и преходящее повышение трансаминаз, и редко — тошноту, рвоту и астению. Многие больные могли перенести неоднократные повторные курсы без выраженной токсичности и усталости.

Побочные эффекты были некумулятивны, преходящи и управляемы. Серьезные нейтропе-

нии 3–4 степени возникали у 34–61% больных, однако фебрильные — лишь у 6–7% (26–28) (табл. 7).

Подъем уровней трансаминаз был хотя и частым, но временным и некумулятивным, пик подъема чаще всего наблюдался на 4–5 день после введения трабектидина, и показатели возвращались к исходному уровню к 10–15 дням (табл. 8).

Не было признаков кардиотоксичности, алоpecia возникала крайне редко; не было диареи и мукозитов.

Случаи 4 смертельных исходов, связанных с лечением, при первом опыте применения трабектидина потребовали пристального анализа и обнаружили взаимосвязь между серьезной токсичностью и нарушением функции печени. Дальнейшие наблюдения подтвердили, что проявления токсичности 3–4 степени были значительно более частыми

Таблица 7. Показатели гематологической токсичности (3–4 степень) при терапии рекомендованными режимами во II стадии исследования (п(%))

Исследование	Лейкопения	Нейтропения	Фебрильная нейтропения	Тромбоцитопения	Анемия
Le Cesne 2005 n=80*	31 (39)	40 (50)	6 (7)	11 (14)	11 (14)
Yovine 2004 n=54	25 (46)	33 (61)	4 (7)	10 (19)	12 (22)
Garcia-Carbonero 2004 n=36	15 (43)	12 (34)	2 (6)	6 (17)	3 (9)

* — в это исследование были включены пациенты после поправки в протоколе, исключающем больных с повышенным уровнем щелочной фосфатазы.

Таблица 8. Показатели негематологической токсичности (3–4 степень) при терапии рекомендованными режимами во II стадии исследования (п(%)).

Исследование	Увеличение AST	Увеличение ALT	Тошнота	Рвота	Слабость
Le Cesne 2005 n=80*	30 (38)	37 (46)	4 (5)	6 (8)	
Yovine 2004 n=54	26 (48)	31 (57)	4 (7)	5 (9)	8 (15)
Garcia-Carbonero 2004 n=36	9 (26)	7 (20)	2 (6)	1 (3)	0

* — в это исследование были включены пациенты после поправки в протоколе, исключающем больных с повышенным уровнем щелочной фосфатазы.

AST — аспартат аминотрансфераза; ALT — аланин аминотрансфераза.

(80 vs 44%, $p=0,02$) у 15 больных с исходными показателями функции печени, превышающими нормы. В дальнейшем критерии включения были изменены, и только больные с нормальными показателями функции печени могли получать терапию трабектидином.

Вторым важным моментом анализа токсичности явилось заключение о целесообразности использования дексаметазона для улучшения переносимости трабектидина: уменьшения подъема печеночных ферментов (АЛТ и АСТ), а также нейтропении и анемии. Премедикация в виде 4 мг дексаметазона 2 раза в день, начиная за 24 ч до инфузии трабектидина, позволила значительно снизить 3–4 степени токсичности (табл. 9).

Попытки идентифицировать пациентов, наиболее чувствительных к трабектидину, привели Schuffski P и коллег к ретроспективному выводу, что больные с высоким уровнем экспрессии ERCC1 и XPD (маркеры повреждения ДНК) и низкими уровнями экспрес-

сии BRCA1 (маркер повреждения двойной спирали ДНК) по сравнению с больными с низкими уровнями ERCC1 и XPD и высокими — BRCA1 [31] имеют наибольший эффект.

Оказалось, что миксоидные круглоклеточные липосаркомы наиболее чувствительны к трабектидину. После этого специальное исследование было начато при данном типе опухолей. Анализ результатов лечения первых 15 больных показал ранние радиологические изменения у 14 больных. Эти изменения нарастали с дальнейшим уменьшением опухолей до ПР или ЧР у 8 больных и МЭ — у 3 [32].

Уникальный механизм действия трабектидина, его мягкий токсический профиль и отсутствие перекрестной резистентности с другими лекарствами, делают его удобным для новых лекарственных комбинаций при СМТ. Тем более что комбинации трабектидина с доксорубицином, липосомальным доксорубицином, доцетакселом, паклитакселом и

Таблица 9. Влияние премедикации дексаметазоном на токсичность (3–4 степени) при лечении трабектидином п (%)

	Повышение уровня АСТ/АЛТ	Нейтропения	Тромбоцитопения
Премедикация дексаметазоном	1 (3)	3 (10)	0
Без премедикации дексаметазоном	16 (70)	9 (39)	8 (35)

капецитабином уже изучаются в I–II фазах клинических исследований при солидных опухолях.

Помимо значительной противоопухолевой активности трабектидина при липо- и лейомиосаркомах, в различных публикациях последних лет авторы отмечают различную чувствительность СМТ в зависимости от морфологического типа.

Так, например, синовиальная саркома наиболее чувствительна к ифосфамид-содержащим режимам [33], а миксоидная липосаркома – к антрациклин-содержащим схемам.

В лечении ангиосарком хорошие результаты были показаны при использовании таксанов. Эта группа сарком отличается по чувствительности к химиотерапии в зависимости от локализации: наиболее чувствительны ангиосаркомы скальпа – при еженедельном использовании паклитаксела ОЭ – 75%, 58% – при других локализациях. ОЭ вне зависимости от локализации – 62%. Возможно использование режимов:

Паклитаксел 80 мг/м² еженедельно. При введении 1 раз в 3 нед эффективность была хуже.

Доцетаксел – 25 мг/м² еженедельно.

Темодал 150 мг/м² – 1–7 дни + Авастин 5 мг/кг раз в 2 нед (ОЭ – 79% по данным Choi при гемангиоперицитомах) [34, 35].

Рабдомиосаркома у взрослых встречается редко, чаще всего – в области головы и шеи. Альвеолярная рабдомиосаркома ассоциируется с плохим прогнозом. Основными режимами являются VAC, VAC/IE, т. е. содержащие винкристин.

Отличается особым течением, прогнозом и методами терапии саркомы матки, которые классифицируют на лейомиосаркому, эндометриальную стромальную саркому, недифференцированные и гетерологичные саркомы и карциносаркому.

При лейомиосаркомах наиболее эффективен режим ГемТакс (Gem Tax).

При эндометриальной стромальной саркоме может использоваться гормонотерапия ингибиторами ароматазы и прогестинами. Эффективны доксорубицин, ифосфамид, цисплатин, паклитаксел, карбоплатин и комбинированные режимы с ними.

Таким образом, обращает на себя внимания абсолютная необходимость выбора терапии индивидуально, в первую очередь в зависимости от морфологического типа сарком, а также с учетом степени злокачественности (G) и некоторых новых биологических характеристик (VEGF, VEGFR, c-kit и т. д.).

Существующее положение позволяет выдвинуть идею о необходимости дифференцированного подхода к терапии сарком мягких тканей, который на сегодня с учетом публикаций и новых перспективных научных направлений может выглядеть следующим образом (табл. 10):

Успехи последних лет, появление новых препаратов и внедрение таргетной терапии позволяют надеяться на значительное улучшение эффективности лекарственного лечения сарком мягких тканей в ближайшем будущем.

Таблица 10. Дифференцированный подход к лечению сарком мягких тканей

Морфологический вариант опухоли	Схема	КРО
Синовиальная саркома, ЗФГ и нейрогенные саркомы	Ифосфамид + Антрациклины	До 65–70%
Липосаркома и Лейомиосаркома	Йонделис (трабектедин)	КРО до 58%
Лейомиосаркома	Гемзар + таксотер	До 53%
Ангиосаркомы	Паклитаксел, доцетаксел	До 62%
ГИСТ	Гливек, сунитиниб	До 80%
Дерматофибросаркома протуберанс и агрессивный фиброматоз (десмоид)	Гливек	До 70–80%
Альвеолярная саркома мягких тканей	Цедираниб (VEGFR/KIT) Перифозин (анти- Akt)	До 60% До 30%
Карциносаркома матки	Таксотер+Доксорубицин+ Цисплатин	До 57%
Гемангиоперицитома	Бевацизумаб Темозоламид + Бевацизумаб	До 62% До 79%
Рабдомиосаркома	Иринотекан, Топотекан	
Альвеолярная рабдомиосаркома	VAC, VAI, VAC/IE	

ЛИТЕРАТУРА

- Coindre J.M., Terrier P., Guillou L., Le Doussal V., Collin F., Ranchire D. et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001, v. 91, p. 1914-1926.
- Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F., Tozer R., Figueredo A., Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials for adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008, Aug 1, v. 113 (3), p. 573-581.
- Ferrari A., Gronchi A., Casanova M., Meazza C., Gandola L., Collini P., Lozza L., Bertulli R., Olmi P., Casali P.G. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004, Aug 1, v. 101 (3), p. 627-634.
- Eilber F.C., Eilber F.R., Eckardt J., Rosen G., Riedel E., Maki R.G., Brennan M.F., Singer S. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann. Surg.* 2004, Oct, v. 240 (4), p. 686-695.
- Nielsen O.S., Dombernowsky P., Mouridsen H., Crowther D., Verweij J., Buesa J. et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas: a study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Br. J. Cancer*. 1998, v. 78, p. 1634-1639.
- Le Cesne A., Judson I., Crowther D. et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18, p. 2676-2684.
- Bokemcyer C., Franzke A., Hartmann J.T. et al. A Phase 1/11 study of sequential, dose-escalated high-dose ifosfamide plus doxorubicin with peripheral blood stem cell support, for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1997, v. 80, p. 1221-1227.
- Patel S.R., Vadhan-Raj S., Burgess M.A. et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am. J. Clin. Oncol.* 1998, v. 21, p. 317-321.
- Brennan M.F., Casper E.S., Harrison L.B. Soft tissue sarcoma. En: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997. p. 1738-1788.
- Van Glabbeke M., Verweij J., Judson I. et al. Progression-free rate as the principal end-point for Phase 11 trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J. Cancer*. 2002, v. 38, p. 543-549.
- Roland T., Skeel, *Handbook of Cancer Chemotherapy*, 2003.
- Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C., Macapinlac H.A., Burgess M.A., Patel S.R., Chen Lei L., Podoloff D.A., Benjami R.S. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria ASCO 2007 *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 13 (May 1), 2007: pp. 1753-1759 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3049.
- Van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Oosterhuis J.W. et al.: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens - a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft-Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* v. 17, p. 150-157 (1999).
- D'Adamo D.R., Anderson S., Albritton K. et al. Cardiac toxicity in a Phase 1.1 study of doxorubicin and bevacizumab for pts with metastatic soft tissue sarcomas [abstract 2004 9012]. *ASCO 2007 Annual Proceedings Part. 1. J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25 (IBS).
- C. F. Verschraegen, H. M. Fekrazad, I. Rabinowitz et al Phase I/II study of docetaxel (D), gemcitabine (G), and bevacizumab (B) in patients (pts) with advanced or recurrent soft tissue sarcoma (STS) ASCO Meeting Abstracts. 2007, v. 25, p. 10056.
- Agulnik M., Okuno S.H., Von Mehren M., Jovanovic B. et al. An open-label multicenter phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. *Clin. Oncol.* v. 27, p.15, 2009 (suppl; abstr 10522).
- Yoon S.S., A10521 ASCO 2009.
- Sleijfer S., Papai Z., Le Cesne A. et al. Phase 11 study of pazopanib (GW786Q34) in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcoma: EORTC 62043 [abstract 100311-ASCO 2007 Annual Proceedings Part I. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25 (18S).
- D'Adamo D.R., Keoha M., Schuetze S. et al. Clinical results of a phase II study of sorafenib in patients (pts) with non-GIST sarcomas (CTEP study #7060). (ASCO Annual Meeting Proceedings). *J. Clin. Oncol.* (2007) 25. (Abstr 10001).
- Clinical Trials.gov. A service of the US National Institutes of Health. Available from: <http://clmic.ahrhals.gov/ci2/results?termsoft+tissue+sarcoma> [Last accessed 4 December 2007].
- Reichardt P., Montemurro M., Gelderblom H., Blay J. et al. Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* v. 27, 15s, 2009 (suppl; abstr 10564).
- Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. et al Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma; results of a phase 11. trial. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 2824-2831.
- Maki R.G., Wathen K., Patel S.R. et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance (or research through collaboration study 002 [corrected]. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25, p. 2755-2763.
- Pommier, Y., Kohlhagen, G., Bailly, C., Waring, M., Mazumder, A., and Kohn, K.W.: DNA sequence- and structure-selective alkylation of guanine N2 in the DNA minor groove by ecteinascidin 743, a potent antitumor compound from the caribbean tunicate Ecteinascidia Turbinata. *Biochemistry* v. 35, p. 13303-13309, 1996.
- Schoffski P., Wolter P., Clement P. et al. Trabectedin (ET-743): evaluation of its use in advanced soft-tissue sarcoma. *Future Oncol.* 2007, v. 3 (4), p. 381-392.
- Garcia-Carbonero R., Supko J.G., Manola J. et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft-tissues refractory to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* v. 22, p. 1480-1490 (2004).
- Le Cesne A., Blay J.Y., Judson I. et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft-tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft-tissue and bone sarcoma group trial. *J. Clin. Oncol.* v. 23, p. 576-584 (2005).
- Yovine A., Riofrio M., Blay J.Y. et al. Phase II study of actenascidin-743 in advanced pretreated soft-tissue sarcoma patients. *J. Clin. Oncol.* v. 22, p. 890-899 (2004).
- George D. Demetri, Sant P. Chawla, M. von Mehren et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase

- II study of two different schedules. J. Clin. Oncol. 2009, v. 27, ASCO, 1-1/.
30. Garcia-Carbonero R., Supko J.G., Maki R.G. et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft-tissue sarcomas: multicenter Phase II and pharmacokinetic study. Clin. Oncol. v. 23, p. 5484-5492 (2005).
 31. Schoffski P: DNA repair functionality as a molecular signature for sensitivity/resistance in sarcoma patients treated with trabectedin. Presented at: 43rd ASCO Annual Meeting. Los Angeles, CA, USA, April 14-18(2007).
 32. Grosso F., Demetri G., Blay J.Y. et al. Patterns of tumor response to trabectedin in myxoid liposarcomas. Program and Abstracts of the 42nd ASCO Annual Meeting. Atlanta, GA, USA, 2-6 June (2006)./ Clin. Oncol. v. 24(18S), (2006)52. (Abstract 9511).
 33. Spillane A., A'Hern R., Judson I.R., Fisher C., Thomas J.M. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. J. Clin. Oncol. 2000, Nov 15, v. 18 (22), p. 3794-3803.
 34. Nagano T., Docetaxel: A therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients. Cancer 2007, Aug. 1, v. 110 (3), p. 648-651.
 35. Penel N., Bui B.N., Bay J.O., Cupissol D., Ray-Coquard I. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J. Clin. Oncol. 2008, Nov 10, v. 26 (32), p. 5269-5274.

Статья поступила 18.09.2009 г., принята к печати 05.10.2009 г.
Рекомендована к публикации А.М. Гариным

NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Gorbunova V.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: soft tissue sarcoma, trabectedine, morphological subtypes, sensitivity

This is a literature review on soft tissue sarcomas (STS) chemotherapy that brings up a new spin of treatment strategies development.

During the past two decades there were almost no changes in this part of medical oncology and the new era in the treatment of the advanced disease recently started. New approaches nowadays maybe noticed not only in the treatment development but also in the evaluation and methodology of tumor responses because time to progression and overall survival are more clinically significant then short-term tumor shrinkage. According to histological subtype there are a lot of new treatment options- taxanes in angiosarcomas, temozolomide and bevacizumab in hemangiopericytomas, docetaxel and gemcitabine in leiomyosarcomas. The new antitumor agent trabectedine (ecteinascidine, Yondelis) isolated from tunicate Ecteinascidia turbinata shows encouraging antitumor activity and is approved by EMEA in European Union and in Russia.

Pooled analysis of phase II studies of trabectedine showed 51,4 % of disease control rate (objective response + SD) in STS patients that failed conventional ifosfomide- anthracycline regimens. Twenty nine percent (29%) of patients were alive after 2 years and overall survival was 10.3 month. Leiomyosarcomas and liposarcomas appeared to be particularly sensitive to the drug with noncumulative manageable toxicity. Many new molecules are under clinical investigation now that showed antitumor activity in STS such as bevacizumab, sorafenib, pazopanib, masatinib and many others, based on preliminary publications. So the new approach should be used for chemotherapy administration based on the tumor morphological subtype and grade.