

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАБЕКТЕДИНА В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Феденко, В.А. Горбунова, Б.Ю. Бохан, М.Д. Алиев, И.А. Истомин
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: саркома мягких тканей, трабектедин, морфологические подтипы

Цель исследования. Изучить эффективность и переносимость монотерапии трабектедином по 1,5 мг/м² в виде суточной инфузии раз в 21 день у больных диссеминированными саркомами мягких тканей (СМТ) после одной или более линий ПХТ.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент с СМТ при прогрессировании после 1 и более линий ПХТ — 12 больных с лейомиосаркомой, 7 — с синовиальной и 3 — с миксоидной липосаркомой. Проведен подробный анализ профиля токсичности, при этом полученные данные практически не отличаются от результатов исследования STS 201. Было проведено от 2 до 9 курсов терапии, в среднем 4.

Результаты. У 20 больных проведена оценка эффективности: CR — 0 больных, PR — 3 (15%); SD — 11 (55 %); PD — 6 (30%). Контроль роста опухоли составил 70%.

Заключение. Трабектедин в монотерапии является высокоэффективным препаратом для лечения отдельных гистологических подтипов диссеминированных СМТ с приемлемым профилем токсичности.

Введение

Лекарственное лечение сарком мягких тканей является крайне медленно развивающимся направлением в химиотерапии. Это обусловлено отсутствием новых эффективных лекарственных средств до начала второго тысячелетия. Комбинации ифосфамида и доксорубицина и гемцитабина и доцетаксела являлись основными схемами для лечения как первичных опухолей, так и диссеминированного процесса, и остаются таковыми и по сей день для лечения первичных сарком мягких тканей высокой степени злокачественности.

В России в 2007 г. число заболевших саркомами мягких тканей было более 3500, что составило 0,7% от всех онкологических заболеваний. Заболеваемость саркомами — 1,7 на 100 000 населения. Умерли 3085 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 строме, и небольшой процент из них выделяют в так называемые GIST (гастроинтестинальные стромальные опухоли).

Прогноз у взрослых больных с саркомами 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.

Пятилетняя 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 [1].

Адрес для корреспонденции

Феденко Александр Александрович
E-mail: fedenko@eesg.ru

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 мета-анализа, опубликованного в 2008 г. [2], адъювантная химиотерапия в большинстве своем комбинациями доксорубина с ифосфамидом и с другими препаратами позволяет увеличить время до прогрессирования и общую выживаемость. В качестве показаний к неoadъювантной химиотерапии рассматривают опухоли размером G2 более 10 см и G3 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 оправданно при мелко-клеточных 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 частичную регрессию (ЧР) как $\geq 10\%$ уменьшение в размере и $\geq 15\%$ уменьшение плотности опухоли, а прогрессирование (ПБ) как $\geq 10\%$ увеличение 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].

Представляется, что эта оценка является более подходящей для определения эффекта новых агентов, включая таргетные препараты, а также трабектедин.

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

Трабектедин является тритетрагидроизохинолиновым производным, выделенным из морского хордового подтипа оболочечников — асцидии *Ecteinascidia turbinata*. В настоящее время препарат

производится синтетическим путем. Его молекула 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. Данный механизм объясняет противоопухолевое действие трабектедина. Трабектедин метаболизируется в печени через изоформу 3A4 цитохрома P450 и уридин-дифосфоглюкуронозилтрансферазу и глутатион S-трансферазу [14].

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

Центральную роль играет метаболизм в печени, и повреждение функции печени должно влиять на фармакокинетику препарата. Клинические исследования подтвердили этот факт [15].

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 преходящее повышение трансаминаз и нейтропения.

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

II фаза клинического изучения трабектедина включала лечение 189 больных с различными морфологическими типами сарком, исключая ГИСТы и некоторые редкие опухоли. Для начала терапии трабектедином 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 больного 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. 1) [16–18].

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. 2).

Таблица 1. Эффективность трабектедина во II фазе клинических исследований

Исследование	n	ПР, %	ЧР, %	МЭ, %	СБ, %	ОЭ, %	КРО, %
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; КРО – контроль роста опухоли.

Таблица 2. Суммарные данные по 1-летней выживаемости II фазы клинического исследования трабектедина

Исследование	Медиана, мес		3-мес, %		6-мес, %		12-мес, %		Медиана ОВ, мес	1-летняя ОВ, %
	TTP	PFS	TTP	PFS	TTP	PFS	TTP	PFS		
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	3,3	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; PFS – выживаемость до прогрессирования.

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

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

Подробный анализ достигнутых эффектов показал несколько большую эффективность трабектедина при липо- и лейомиосаркомах. В связи с этим Demetri G. с соавторами при этих типах сарком, прогрессирующих после стандартных режимов химиотерапии, было проведено рандомизированное сравнительное изучение двух режимов трабектедина: 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 [19].

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 и 2,3 мес; медиана выживаемости — 13,8 и 11,8 мес соответственно.

Эффективность трабектедина была изучена также Garcia-Carbonero R. с соавторами [20] в качестве 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, трабектедин оказался новым эффективным препаратом для лечения больных СМТ, в особенности липо- и лейомиосаркомами.

Необходимо отметить благоприятный профиль переносимости. Токсичность включала гематоло-

гическую и преходящее повышение трансаминаз, 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 нейтропении 3–4-й степени возникали у 34–61% больных, однако фебрильные — лишь у 6–7% (16–18) (табл. 3).

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

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

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

Вторым важным моментом анализа токсичности явилось заключение о целесообразности использования дексаметазона для улучшения переносимости трабектедина: 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 трабектеди-

Таблица 3. Показатели гематологической токсичности (3–4-я степень) по данным II фазы исследований (n (%))

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 4. Показатели негематологической токсичности (3–4-я степень) по данным II фазы исследований (n (%))

Исследование	Увеличение АСТ	Увеличение АЛТ	Тошнота	Рвота	Астения (усталость)
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.

АСТ — аспартат аминотрансфераза; АЛТ — аланин аминотрансфераза.

на, позволила значительно снизить 3–4-ю степени токсичности (табл. 5).

Таблица 5. Влияние премедикации дексаметазоном на токсичность (3–4-я степени) при лечении трабектедином (n (%))

	Повыше- ние уровня АСТ/АЛТ	Нейтропе- ния	Тромбоци- топения
Премедикация дексаметазоном	1 (3)	3 (10)	0
Без премедикации дексаметазоном	16 (70)	9 (39)	8 (35)

Попытки идентифицировать пациентов, наиболее чувствительных к трабектедину, привели Schöffski P. и коллег к ретроспективному выводу, что больные с высоким уровнем экспрессии ERCC1 и XPD (маркеры повреждения ДНК) и низкими уровнями экспрессии BRCA1 (маркер повреждения двойной спирали ДНК) по сравнению с больными с низкими уровнями ERCC1 и XPD и высокими — BRCA1 [21] имеют наибольший эффект.

Оказалось, что миксоидные круглоклеточные липосаркомы наиболее чувствительны к трабектедину. 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 [22].

Уникальный механизм действия трабектедина, его мягкий токсический профиль и отсутствие перекрестной резистентности с другими лекарствами делают его удобным для новых лекарственных комбинаций при СМТ. Тем более что комбинации трабектедина с доксорубицином, липосомальным доксорубицином, доцетакселом, паклитакселом и капецитабином уже изучаются в I–II фазах клинических исследований при солидных опухолях.

Материалы и методы

В начале этого века начались первые клинические исследования по изучению эффективности и переносимости трабектедина. Основное исследование STS 201 [19], показавшее высокую эффективность препарата в лечении местнораспространенных и неоперабельных липо-, лейомио- и синовиальных сарком, явилось основанием для регистрации препарата ЕМЕА в Европе.

В России препарат был зарегистрирован в 2010 г., что послужило началом проведения локального клинического исследования.

Согласно данным по эффективности трабектедина при определенных гистологических подтипах, в наше исследование включались только пациенты

с липо- и лейомиосаркомами и синовиальной саркомой.

В период с июня 2010 г. в исследование включен 21 пациент, из них 7 мужчин и 14 женщин в возрасте от 19 до 70 лет (средний возраст составил 46 лет). Большинство пациентов получили монотерапию трабектедином в качестве 2-й линии (12 больных), 8 — в качестве 3-й и 1 — больной в качестве 4-й линии лечения.

Наиболее частым гистологическим подтипом была лейомиосаркома — 12 пациентов, в 7 случаях встречалась синовиальная саркома, и у двух больных выявлена миксоидная липосаркома.

У большинства пациентов опухоли были средней и высокой степени злокачественности (рис. 1).

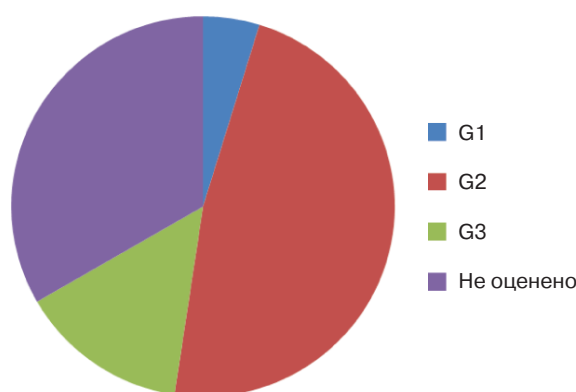


Рис. 1. Группы пациентов в зависимости от степени злокачественности: 1) G1 — 1; 2) G2 — 10; 3) G3 — 3; 4) не оценено — 7

В зависимости от локализации первичного очага отмечено практически равномерное распределение больных по частям тела (рис. 2).

Всем пациентам непосредственно до начала терапии Йонделисом проводилась компьютерная томография для оценки исходной распространенности опухолевого процесса и после каждого четного курса для оценки непосредственной эффективности.

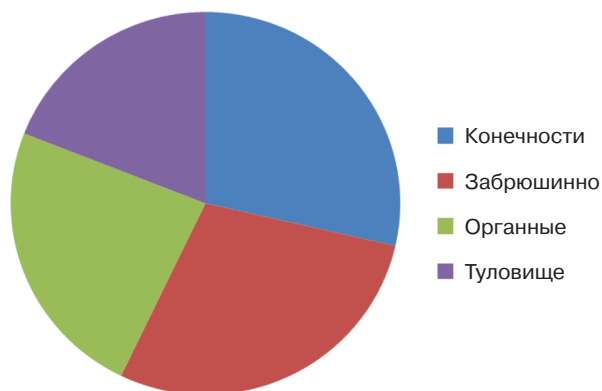


Рис. 2. Распределение больных по локализации первичного очага: 1) конечности — 6; 2) забрюшинно — 6; 3) органные — 5; 4) туловище — 4

Эффективность проводимого лечения оценивали по стандартным критериям RECIST, однако также уделяли внимание изменению уровня плотности опухолевой ткани.

Для введения препарата всем больным был использован центральный венозный доступ – большинству больных были установлены имплантируемые подкожные венозные порты. Ни одному больному препарат не вводили в периферические вены.

У всех больных была использована стандартная методика введения – это 24-часовая непрерывная инфузия препарата, разведенного на 500 мл. Для контроля скорости введения использовались инфузоры со скоростью 10 мл/час.

Количество проведенных курсов химиотерапии трабектедином составило от 2 до 9. В среднем каждому пациенту было проведено 4 курса.

Результаты

Оценка непосредственной эффективности проведена у 20 больных (рис. 3). Полученные данные

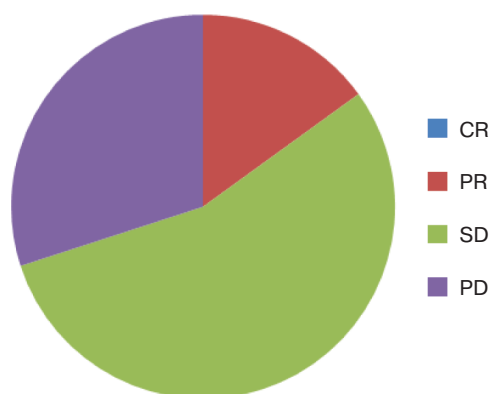


Рис. 3. Эффективность монотерапии трабектедином 1,5 мг/м² в виде 24-часовой инфузии:

1) полный эффект – зарегистрировано не было; 2) частичный эффект – 3 (15%); 3) стабилизация процесса – 11 (55%); 4) прогрессирование – 6 (30%)

практически не отличаются от результатов международного мультицентрового исследования STS-201, контроль роста опухоли отмечен у 70% больных, что является достаточно высоким показателем с учетом того, что практически у половины больных препарат использовался в качестве 3-й и более линии химиотерапии.

При оценке эффективности в зависимости от гистологического подтипа и степени злокачественности в связи с небольшим количеством пациентов в группах провести какую-либо корреляцию затруднительно, при этом необходимо отметить, что количество объективных ответов (PR и SD) выше в группе с лейомиосаркомами (табл. 6 и 7).

По профилю токсичности препарат отличается низкой эметогенностью и практически не вызывает

Таблица 6. Эффективность в зависимости от гистологического подтипа опухоли

	Синовиальная саркома	Лейомио-саркома	Миксоидная липосаркома
PR	1	2	
SD	3	6	2
PD	3	3	

Таблица 7. Оценка эффективности в зависимости от степени злокачественности

	G1	G2	G3	Не оценена
PR		1		2
SD	1	6	1	3
PD		3	2	1

алопецию. Профиль гематологической токсичности широк – в 47,6% отмечалась лейкопения. В 57,1% наблюдалась нейтропения, при этом 3–4-й степени в 23,3%, назначение колониестимулирующих факторов потребовалось у двух больных в связи с фебрильной нейтропенией. У большинства пациентов показатели восстанавливались к началу следующего курса. Анемия была отмечена в 23,8% случаев (3–4-й степени – в 1 случае), тромбоцитопения – также в 23,8% случаев (3–4-й степени в 4 случаях), что, вероятно, связано с истощенными резервами костного мозга и использованием препарата в качестве 3-й (8 больных) и более (1 пациент) линии химиотерапии и высокой миелотоксичностью препаратов стандартной химиотерапии в использованных ранее схемах.

Гепатотоксичность отмечена у 6 больных (28,6%), 3–4-й степени – у 4 пациентов, среди пациентов с 3–4-й степенью гепатотоксичности у 2 отмечалось наличие метастазов в печени.

Также необходимо отметить один случай рабдомиолиза у пациента 36 лет с рецидивом синовиальной саркомы мягких тканей спины и метастазами в легкие. Первый курс монокимиотерапии трабектедином пациент перенес без каких-либо осложнений, на 4-е сут после завершения 2-го курса химиотерапии пациент стал отмечать выраженную слабость в конечностях и одышку. На 8-е сут был госпитализирован с фебрильной нейтропенией, в анализах крови отмечена панцитопения, повышение уровня сывороточных трансаминаз до 15 норм, креатинина и мочевины – до 3–4 норм. Дыхательная недостаточность была вызвана нарушением экскурсии грудной клетки, вероятно, обусловленной нарушением работы межреберных мышц и диафрагмы. После проведения симптоматической терапии показатели крови и функции внутренних органов полностью восстановились на 13-е сут. При контрольном обследовании через 1 мес после окончания 2-го курса химиотерапии отмечен частичный эффект с дальнейшим нарастанием положительной

динамики при последующих обследованиях раз в 2 мес. При этом время до прогрессирования составило около 7 мес без лечения.

Подобные случаи описаны в литературе и встречаются в менее чем 1% случаев, что не превышает, к примеру, процент тяжелых аллергических реакций на введение других цитостатиков.

Заключение

В целом препарат переносится удовлетворительно, и у некоторых больных длительная стабилизация заболевания в процессе лечения трабектедином дает возможность выиграть время перед возвращением к стандартным высокотоксичным режимам, которые при реиндукции остаются эффективными, хоть и в меньшем проценте случаев, чем при первом использовании, что в целом позволяет значительно увеличить показатели выживаемости этой группы больных.

В настоящее время в мире проводятся клинические исследования по изучению эффективности и переносимости комбинации трабектедина с антрациклинами в качестве первой линии лечения метастатических процессов и в предоперационном лечении первичных опухолей, результаты ожидаются в ближайшее время. Не до конца изучено использование препарата у детей, у которых процент больных саркомами мягких тканей также высок. С учетом того, что трабектедин обладает достаточной эффективностью и хорошей переносимостью, проведение дальнейших клинических исследований у этой группы больных крайне важно.

ЛИТЕРАТУРА

- Coindre J.M., Terrier P., Guillou L. 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. et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials for adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2008, v. 113 (3), p. 573-581.
- Ferrari A., Gronchi A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004, v. 101 (3), p. 627-634.
- Eilber F.C., Eilber F.R., Eckardt J. et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann. Surg.* 2004, v. 240 (4), p. 686-695.
- Nielsen O.S., Dombrowsky P., Mouridsen H. 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., Verwcij 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. et al. 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*, v. 25, No. 13 (May 1), 2007, p. 1753-1759. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3049.
- Van Glabbeke, 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. *Clin. Oncol.* 1999, v. 17, p. 150-157.
- Pommier Y., Kohlhagen G., Bailly C. et al. DNA sequence- and structureselective alkylation of guanine N2 in the DNA minor groove by ecteinascidin 743, a potent antitumor compound from the caribbean tunicate *Ecteinascidia Turbinata*. *Biochemistry*. 1996, v. 35, p. 13303-13309.
- 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.* 2004, v. 22, p. 1480-1490.
- Le Cesne A., Blay J.Y., Judson I. et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *Clin. Oncol.* 2005, v. 23, p. 576-584.
- 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.* 2004, v. 22, p. 890-899.
- 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, p. 1-19.
- 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.* 2005, v. 23, p. 5484-5492.
- 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. 2007, April 14–18.
- 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. 24 (18S) (2006) 52. (Abstract 9511).
23. Walker S., Norwood J., Thornton C., Schaberg D. Trimethoprim-sulfamethoxazole associated rhabdomyolysis in a patient with AIDS: Case report and review of the literature. The American Journal of the Medical Sciences. 2006, v. 331, p. 33941.
 24. Levy R.J., Sparano J.A., Khan G. Rhabdomyolysis: An unusual complication of cytotoxic chemotherapy. Medical Oncology (Northwood, London, England). 1995, v. 12, p. 219–222.
 25. Koeffler H.P., Haskell C.M. Rhabdomyolysis as a complication of 5-azacytidine. Cancer. Treatment Reports. 1978, v. 62, p. 573–574.
 26. Reinhold U., Hartl C., Hering R. et al. Fatal rhabdomyolysis and multiple organ failure associated with adjuvant high-dose interferon alfa in malignant melanoma. Lancet. 1997, v. 349, p. 540–541.
 27. Ceribelli A., Cecere F.L., Milella M. et al. Severe rhabdomyolysis associated with pemetrexed based chemotherapy. The Lancet. Oncology. 2006, v. 7, p. 353.
 28. Truca C.I., Frankel S.R. Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: Case report and review of literature. American Journal of Hematology. 2002, v. 70, p. 320–323.
 29. Cibeira M.T., Mercadal S., Arenillas L. et al. Bortezomib induced rhabdomyolysis in multiple myeloma. Acta Haematologica. 2006, v. 116, p. 203–206.

Статья поступила 04.07.2011 г., принята к печати 20.07.2011 г.
Рекомендована к публикации Н.И. Переводчиковой

TRABECTEDIN IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS. FIRST RUSSIAN EXPERIENCE

Fedenko A.A., Gorbunova V.A., Bokhyan B.Yu., Aliev M.D., Istomin I.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

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

Aim of the study was to evaluate efficacy and safety of 24-hour 3 weekly CI infusion of trabectedine in patients with specific soft tissue sarcomas subtypes as a second or more treatment option.

Materials and methods. 21 patients with PD after one or more lines of chemotherapy were enrolled. 12 pts. with leiomyo, 7 – synovial and 3 myxoid liposarcoma. Detailed toxicity profile evaluation was performed and the obtained data almost equals STS 201 trial. Patients received 2–9 cycles with median 4 cycles.

Results. 20 patients were available for the response assessment: CR – 0, PR – 3 (15%), SD – 11 (55%), PD – 6 (30%) with the control rate (CR+PR+SD) of 70%.

Conclusion. Trabectedine is effective second or more line treatment option for advanced specific STS subtypes with acceptable toxicity profile.