

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Феденко, В.А. Горбунова

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

Ключевые слова: ингибиторы ангиогенеза, саркома мягких тканей, тирозинкиназы

Саркомы мягких тканей относятся к опухолям с высокой васкуляризацией, ангиогенез играет ключевую роль в их развитии и метастазировании. Применение ингибиторов ангиогенеза: бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба в качестве препаратов для лечения сарком мягких тканей изучалось в различных клинических исследованиях. В ходе исследований II фазы было доказано отсутствие целесообразности монотерапии бевацизумабом, сорафенибом и сунитинибом вследствие неудовлетворительной эффективности или токсичности. В исследовании III фазы PALETTE доказана эффективность и безопасность применения пазопаниба у пациентов с распространенными саркомами мягких тканей, ранее получавших химиотерапию (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосарком). Перспективным представляется изучение эффективности и безопасности сочетаний препаратов таргетной и цитотоксической терапии.

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 сосудов. 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 ста-

дией, 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 гастроинтестинальных 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.

Адрес для корреспонденции

Феденко А.А.

E-mail: fedenko@eesg.ru

Бевацизумаб — рекомбинантные гуманизированные, моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность VEGF. Эффективность бевацизумаба изучалась в исследовании II фазы по применению комбинации доксорубина в дозе 75 мг/м² и бевацизумаба в дозе 15 мг/кг, вводимых внутривенно каждые 3 нед у пациентов с метастатическими саркомами мягких тканей. Уровень ответов, составивший 12%, не показал преимуществ комбинации перед использованием монотерапии доксорубином, хотя у 65% пациентов наблюдалась стабилизация заболевания в течение 4 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 предшествующие линии терапии. Терапия сунитинибом проводилась в режиме 50 мг/сут внутрь 6-недельными курсами (4 нед приема / 2 нед — 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 нед. 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/сут внутрь 4-недельными курсами [15]. Критериями включения были: диссеминированные или местнораспространенные СМТ, наличие измеримых очагов (критерии RECIST), максимум 3 предшествующие 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 пациентов отмечалась стабилизация процесса. Токсичность 3-й ст. включала гематологические нежелательные явления (19), диарею (5), мукозиты (6), ладонно-подошвенный синдром (3), кровотечение из ЖКТ (1). У одного больного развилось НЯ 4-й 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-й ст. 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 пациентов из 13 стран, старше 18 лет, с цито- или гистологически доказанными диссеминированными СМТ, с прогрессированием в течение последних

6 мес, 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 лечения 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 мес. Медиана длительности лечения в группе пазопаниба была 16,4 нед, в группе плацебо – 8,1 нед. 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 нед vs 7 нед; $p<0,0001$) (рис. 1), снижение риска развития прогрессирования на 65% [23].

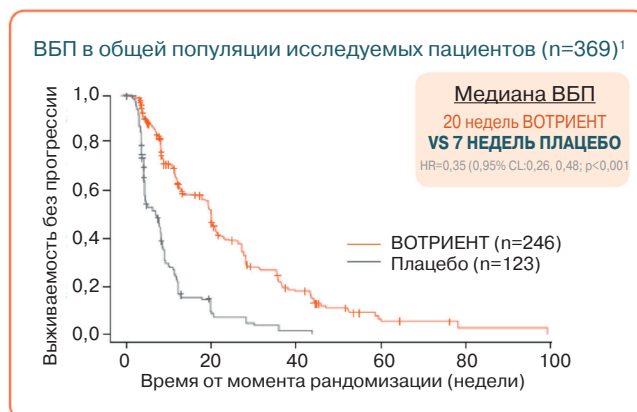


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

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

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

болии, 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 пациентов в группе пазопаниба, из них 3 случая сопровождались 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 частым лабораторным изменением на фоне терапии пазопанибом явилось повышение концентрации сывороточных трансаминаз (табл. 2).

Таблица 2. Частота повышения концентрации печеночных ферментов

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

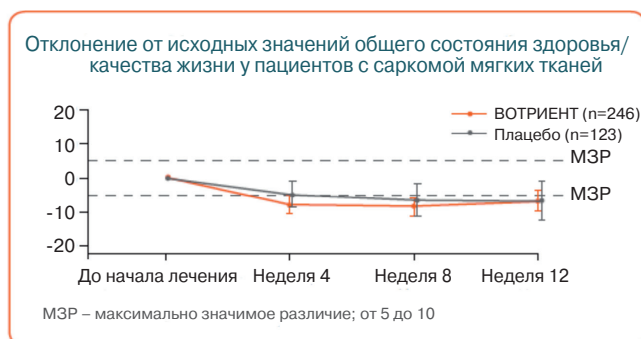


Рис. 2. Качество жизни больных

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 антиапоптотических 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.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000, v. 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, v. 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, v. 25, p. 3591-3596.
4. DuBois S., Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. *Cancer*. 2007, v. 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. *Br. J. Surg.* 2004, v. 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, v. 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 Organization for Research and Treatment

ВОТРИЕНТ: новая эффективная стратегия лечения пациентов с распространенной саркомой мягких тканей, которые ранее получали химиотерапию¹

¹Из регистрационного исследования III фазы исключались больные с гастроинтестинальной опухолью (GIST) или липосаркомой



*За дополнительной информацией обращайтесь к полной версии Инструкции по медицинскому применению ВОТРИЕНТа



Дополнительную информацию можно получить в представительстве компании GlaxoSmithKline:
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы»,
корп. 3, 5 эт. Тел: (495) 777-89-00, Факс: (495) 777-89-01.


Вотриент[®]
пазопаниб
*Выбирая оптимальный
путь к цели*

- of Cancer — Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 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, v. 21 (Suppl. 5), p. 198-203.
 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, v. 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. *Br. J. Surg.* 2004, v. 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, v. 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, v. 23, p. 7135-7142.
 13. Robert G. Maki et al. Phase II study of Sorafenib in Patients With Metastatic or Recurrent Sarcomas JCO. 2009, July 1, v. 27, No. 19, p. 3133-3140.
 14. Vigil C.E., Chiaporri 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, v. 26 (May 20, suppl.; abstr. 10535).
 15. Keohan 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, v. 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, v. 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, v. 6, p. 2012-2021.
 18. Gotink K.J., Verheul H.M.W. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis.* 2010, v. 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, v. 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, v. 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, v. 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, v. 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, v. 379 (9829), p. 1879-1886. Epub. 2012, May 16.
 24. Kuhn C., Lehnhardt 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, v. 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, v. 13, p. 1193-1200.
 26. Jain R.K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. *Nat. Med.* 2001, v. 7, p. 987-989.
 27. Wildiers H. et al. Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11. *Br. J. Cancer.* 2003, v. 88, p. 1979-1986.

Статья поступила 02.10.2012 г., принята к печати 20.10.2012 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю Боянню

ANTIANGIOGENIC THERAPY IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Fedenko A.A., Gorbunova V.A.

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

Key words: angiogenesis inhibitors, soft tissue sarcoma, tyrosine kinase

Soft tissue sarcomas are tumors with high level of vascularization, so angiogenesis plays important role in tumor development and metastasis. Inhibitors of angiogenesis: bevacizumab, sunitinib, sorafenib were studied in clinical trials for the treatment of soft tissue sarcomas. During phase II clinical study the lack of efficacy of monotherapy with bevacizumab, sunitinib, sorafenib was proved. Phase III study PALETTE showed efficacy and safety of pazopanib usage in patients with advanced soft tissue sarcomas who were pretreated with chemotherapy (noGIST, noadipocytic sarcomas). It seems promising to continue the study of efficacy and safety of combination of targeted agents and conventional chemotherapy.