

# ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЗОПАНИБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Феденко, А.А. Конев, Б.Ю. Бохян, В.А. Горбунова

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

**Ключевые слова:** саркома мягких тканей, таргетная терапия, пазопаниб

Саркомы мягких тканей относятся к опухолям с высокой васкуляризацией, где ангиогенез играет важную роль в их развитии и метастазировании. Большинство сарком мягких тканей имеют сложный генетический профиль, с несколькими мутациями или абберациями, которые затрудняют возможности лечения ингибиторами киназ. Пазопаниб относится к мультитирозинкиназным ингибиторам ангиогенеза, нацеленный на рецепторы VEGFR-1, -2 и -3 и рецептор PDGFR-A и -B и c-Kit, который может обеспечить длительную стабилизацию и объективные ответы при саркомах.

**Цель работы.** Оценить эффективность пазопаниба в лечении больных саркомами мягких тканей.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 42 пациента с диссеминированными саркомами мягких тканей в возрасте от 19 до 78 лет, получавших одну или более линий химиотерапии. Пазопаниб применялся в дозе 800 мг, внутрь, 1 раз в сут, ежедневно. Оценка эффекта лечения производилась по критериям RECIST 1.1.

**Результаты.** Эффективность применения пазопаниба оценена у 40 больных: полная ремиссия – не отмечено, частичная ремиссия – у 1 пациента (2,5%), стабилизация процесса – у 30 пациентов (75%), прогрессирование – у 9 пациентов (22,5%). Таким образом, контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) составил 77,5%. Медиана времени до прогрессирования составила 8,3 мес. Медиана общей выживаемости не достигнута. Профиль токсичности не отличался от мировых опубликованных данных.

**Выводы.** На основании данных, полученных в нашем исследовании, можно сделать вывод о высокой эффективности пазопаниба в качестве второй и более линий терапии больных СМТ. В отдельных клинических наблюдениях отмечена эффективность пазопаниба у пациентов с редкими гистологическими подтипами СМТ со слабой чувствительностью к стандартной химиотерапии.

**Саркомы мягких тканей (СМТ)** – редкая группа опухолей. В России СМТ составляют 0,7% среди всех злокачественных опухолей. В детском возрасте их частота достигает 6,5%, и они занимают 5-е место среди злокачественных опухолей детского возраста. Различают более 50 гистологических подтипов СМТ, отличающихся по клиническому течению, патогенезу и генетическим особенностям. СМТ могут встречаться в любом возрасте, однако наиболее часто (около 40%) диагностируются у пациентов старше 55 лет. Медиана выживаемости диссеминированных пациентов составляет около 12 мес [1, 2].

## Особенности ангиогенеза СМТ

СМТ относятся к опухолям с высокой васкуляризацией, где ангиогенез играет важную

роль в их развитии и метастазировании [3–7]. VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) – один из важнейших промоторов ангиогенеза и антиапоптотических факторов для клеток эндотелия новых сосудов [6–9]. Недостаток кислорода в опухолевой клетке приводит к гипоксии, что в свою очередь активирует факторы ангиогенеза, включая VEGF [8]. 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 [9, 10] и сопряжена с меньшей общей выживаемостью (23 против 52 мес,  $p=0,01$ ), особенно у пациентов с лейомиосаркомой (7,5 против 76 мес,  $p=0,03$ ) [11]. Показано, что при СМТ экспрессия VEGF коррелирует со стадией,

Адрес для корреспонденции

Феденко А.А.

E-mail: fedenko@eesg.ru

степенью злокачественности и плохим прогнозом заболевания [7]. 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 [12]. 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 промоторов гена VEGF. HIF-1 (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, выбухающей дерматофибросаркоме, синовиальной саркоме и саркоме Капоши имеются мутации, проявляющиеся гиперэкспрессией белка c-Kit и/или гиперстимуляцией PDGFR.

### Применения пазопаниба в лечении СМТ

Пазопаниб относится к мультитирозинкиназным ингибиторам ангиогенеза, нацеленный на рецепторы VEGFR-1, -2 и -3 и рецептор PDGFR-A и -B и c-Kit [13]. В клиническом исследовании 1-й фазы 63 пациента с распространенными солидными опухолями принимали пазопаниб в дозе 800 мг ежедневно, включая 9 пациентов с саркомами [14]. У четырех из девяти пациентов отмечалась стабилизация заболевания в течение более чем 6 мес (два пациента с хондросаркомой, один с лейомиосаркомой и один с ГИСТ). В исследовании 2-й фазы по оценке эффективности пазопаниба, проводимое EORTC, были включены 142 пациента с умеренными или высокодифференцированными саркомами мягких тканей, которые были разделены на четыре группы в зависимости от гистологического подтипа: липосаркомы, синовиальные, лейомиосаркомы и другие подтипы, включавшие злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, рабдомиосаркомы, сосудистые опухоли, злокачественная солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитомы и недифференцированные саркомы [9]. Исключались следующие гистологические подтипы: саркомы семейства Юинга, остеосаркомы, эмбриональные рабдомиосаркомы, хондросаркомы, ГИСТ, дерматофибросаркомы протуберанс и воспалительная миофибробластная опухоль. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 12 нед от начала лечения, вторичными конечными точками являлись выживаемость без прогрессирования, частота

ответов, длительность ответов, общая выживаемость (ОВ) и безопасность. ВБП в течение 12 нед отмечалось у 26% больных с липосаркомами, у 49% – с синовиальными саркомами, у 44% – с лейомиосаркомами и у 39% – с другими гистологическими подтипами сарком. Пациенты с липосаркомами были выведены из исследования после промежуточного анализа данных; данные эффективности пазопаниба при липосаркомах не сообщались. За время наблюдения было отмечено 9 частичных ответов (1 пациент с лейомиосаркомой, 5 – с синовиальными саркомами и 3 – с недифференцированными саркомами). Пациент с лейомиосаркомой и четыре из пяти пациентов с синовиальными саркомами показали длительный интервал без прогрессирования (от 14 до 27 мес). У остальных пациентов с частичным ответом прогрессирование болезни отмечалось в интервале от 8 до 17 мес. Было получено увеличение ВБП и ОВ при сравнении с историческим контролем. Таким образом, для нескольких отдельных пациентов пазопаниб позволил получить длительный период стабилизации заболевания и отсрочку прогрессирования, создалось впечатление, что наиболее выраженный эффект был получен у больных с синовиальными саркомами.

Полученные результаты обосновали необходимость проведения мультицентрового международного рандомизированного исследования 3-й фазы (PALETTE) по сравнению эффективности пазопаниба с плацебо при саркомах мягких тканей [15]. В исследование были рандомизированы 369 пациентов с метастатическими саркомами мягких тканей. К критериям исключения также относились липосаркомы, помимо гистологических подтипов, исключенных в исследовании 2-й фазы. У 43% пациентов морфологический диагноз был лейомиосаркома, у 10% – синовиальная саркома и у 47% – другие подтипы. Пациенты ранее должны были получить по крайней мере одну линию химиотерапии на основе антрациклинов и документально подтвержденное прогрессирование заболевания. Рандомизация проводилась в группы пазопаниба и плацебо в соотношении 2:1, перекреста не допускалось. Медиана ВБП в группе пазопаниба составила 4,6 мес по сравнению с 1,6 мес в группе плацебо (рис. 1), хотя статистически значимого преимущества в ОВ получено не было (12,6 мес в группе пазопаниба против 10,7 мес в группе плацебо) (рис. 2). Частичный ответ наблюдался у 6% пациентов в группе пазопаниба против 0% в группе плацебо. Стабилизация заболевания была достигнута у 67 и 38% пациентов в группах пазопаниба и плацебо соответственно. Эффективность пазопаниба была более чем в два раза выше в сравнении с группой плацебо и составила 73% (6% – частичный ответ и 67% – стабилизация) против 38% (0% объективный ответ и 38% стабилизация) соответственно (рис. 3).

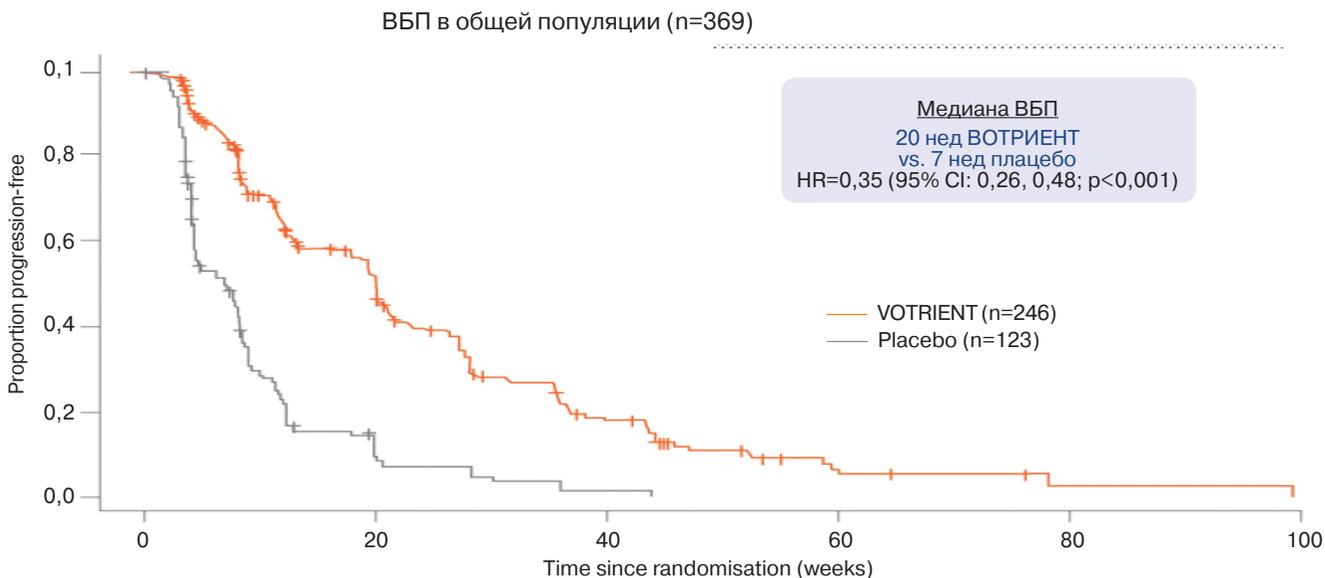


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

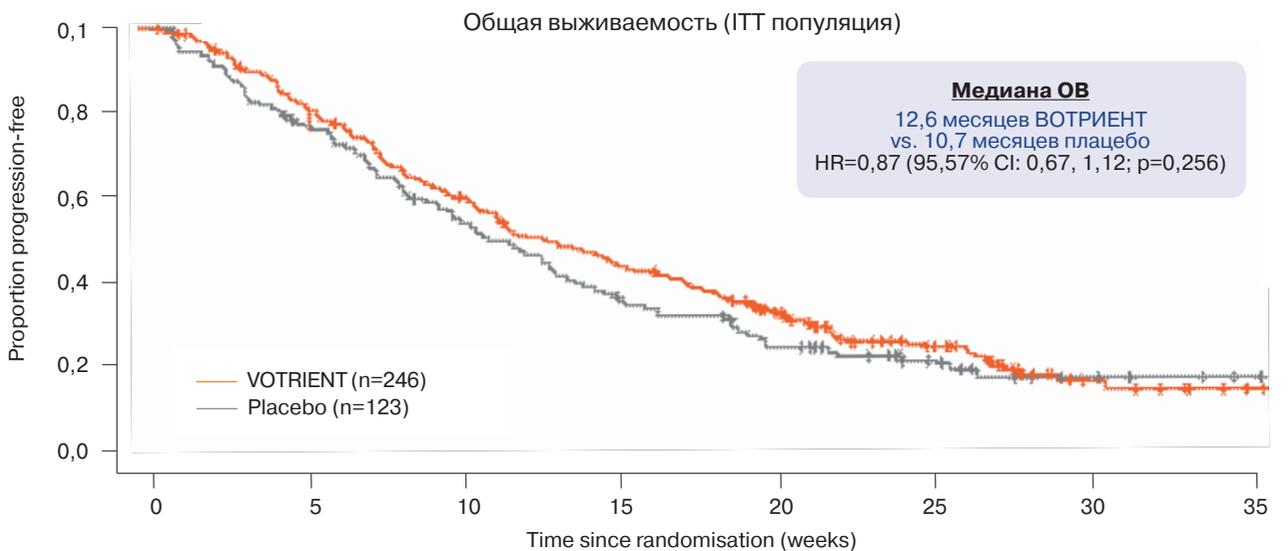


Рис. 2. Общая выживаемость

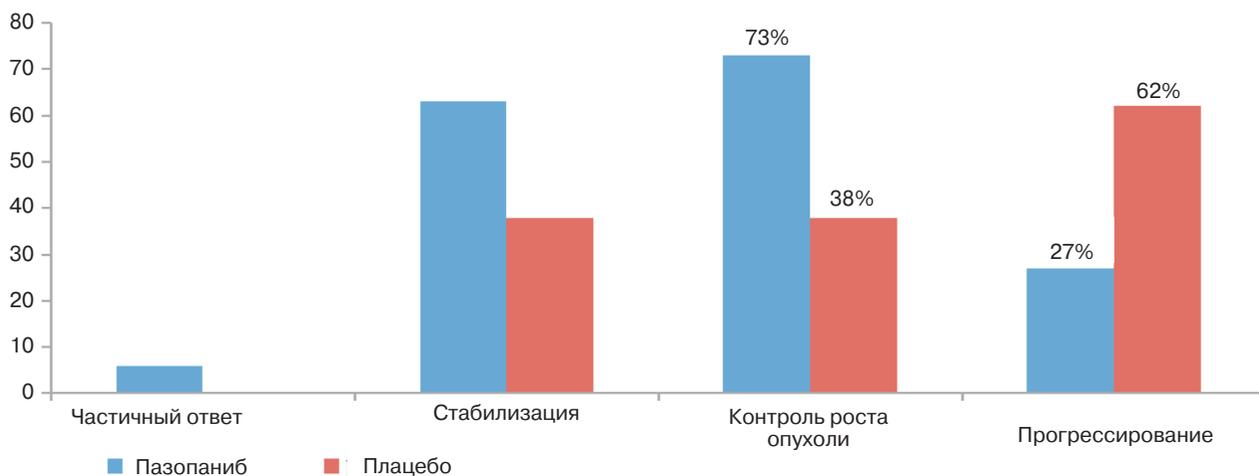


Рис. 3. Объективный ответ на лечение

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

и рвота, ладонно-подошвенный синдром. Наиболее частым лабораторным отклонением на фоне терапии пазопанибом явилось повышение концентрации сывороточных трансаминаз (табл. 2).

**Таблица 1. Наиболее частые нежелательные явления**

%	Плацебо (n=123)			Пазопаниб (n=239)		
	Все степени	Степень 3	Степень 4	Все степени	Степень 3	Степень 4
Астения	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

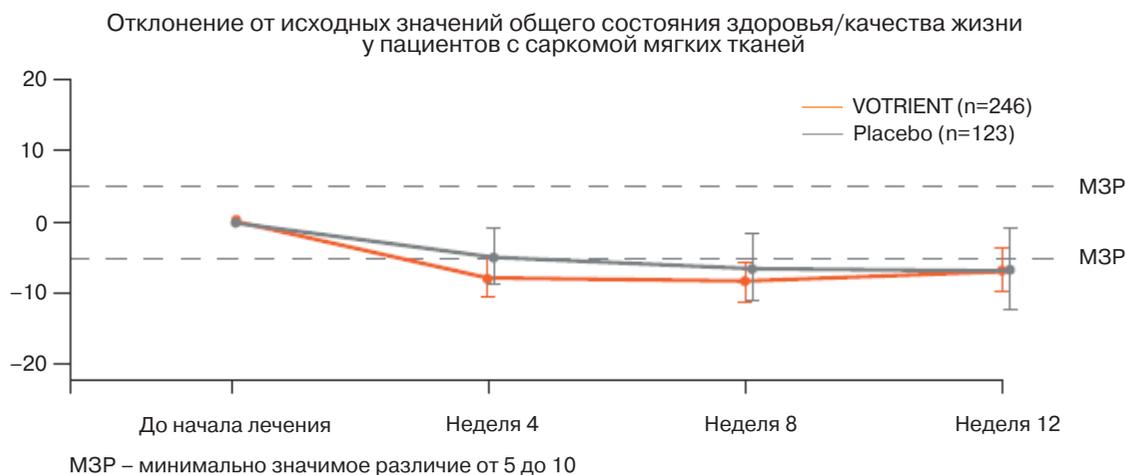
В данном исследовании у пациентов также встречались следующие НЯ: венозная тромбоземболия, пневмоторакс и снижение фракции выброса левого желудочка. У 2% пациентов из группы плацебо и 5% пациентов из группы пазопаниба встречалась венозная тромбоземболия. Пневмоторакс определялся у 1% больных в группе 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 нормализовался, что позволило в дальнейшем возобновить терапию.

Основными причинами редукции доз явились гипертензия, слабость, диарея, анорексия, тошнота

**Таблица 2. Частота повышения концентрации печеночных ферментов**

Показатель	Плацебо (n=123)	Пазопаниб (n=239)
γ-глутамил транспептидаза	11%	13%
Аланинаминотрансфераза	3%	10%
Аспартатаминотрансфераза	2%	8%
Общий билирубин	2%	2%

Согласно опроснику QLQ-C30, показано более значимое влияние диареи, снижения аппетита, слабости и некоторых других показателей на качество жизни больных в группе пазопаниба, но в целом качество жизни пациентов в группах достоверно не различалось (рис. 4).



**Рис. 4. Качество жизни больных**

Положительные результаты данного исследования привели к утверждению FDA в 2012 году пазопаниба для лечения диссеминированных сарком мягких тканей при прогрессировании после одной и более линий химиотерапии.

Результаты исследований II и III фазы представили убедительные доказательства, что пазопаниб позволяет получить статистически значимое клиническое преимущество в виде достижения стабилизации заболевания и увеличения выживаемости без прогрессирования, несмотря на отсутствие преимуществ в общей выживаемости [16, 17]. У пациентов в группе плацебо наблюдалось более агрессивное течение заболевания, основанное на непродолжительной ВБП в 1,6 мес, в то время как общая выживаемость в этой группе составила более 10 мес благодаря тому, что пациенты продолжали получать дополнительные методы лечения. Это, вероятно, еще больше ограничило возможность выявления преимущества в общей выживаемости в группе пазопаниба.

В отдельных клинических случаях сообщается об эффективности пазопаниба у пациентов с редкими саркомами: пациент с ангиосаркомой перикарда достиг долгосрочного частичного ответа при лечении пазопанибом после химиотерапии паклитакселом, период стабильного течения заболевания составил

панибом. Во всех случаях гистологический диагноз подтверждался в РОНЦ им. Н.Н. Блохина при биопсии или при пересмотре готовых гистологических препаратов. Пазопаниб применялся в качестве 2-й или более линии терапии в дозе 800 мг, внутрь, 1 раз в сут, ежедневно.

Эффективность применения пазопаниба оценена у 40 больных: полная ремиссия – не отмечена, частичная ремиссия – у 1 пациента (2,5%), стабилизация процесса – у 30 пациентов (75%), прогрессирование – у 9 пациентов (22,5%). Таким образом, контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) составил 77,5%.

В нашем исследовании проходили лечение пациенты с различными гистологическими подтипами сарком мягких тканей: синовиальная саркома – у 6 пациентов; лейомиосаркома – у 13 пациентов; альвеолярная саркома – у 2 пациентов; ангиосаркома – у 2 пациентов; эпителиоидная саркома – у 1 пациента; светлоклеточная саркома – у 3 пациентов; хондросаркома – у 1 пациента; гемангиоперцитомы – у 4 пациентов; злокачественная фиброзная гистиоцитома – у 2 пациентов; злокачественная шваннома – у 5 пациентов; злокачественная фиброзная опухоль – у 2 пациентов; параганглиома – у 1 пациента.

**Таблица 3. Оценка эффективности пазопаниба в зависимости от степени злокачественности опухоли**

	Кол-во оцененных больных	ПР	ЧР	СБ	КРО	ПБ
G1	1	–	–	1 (2,5%)	1 (2,5%)	–
G2	6	–	–	4 (10%)	4 (10%)	2 (5%)
G3	18	–	–	14 (35%)	14 (35%)	4 (10%)
Неклассифицируемая	15	–	1 (2,5%)	11 (27,5)	12 (30%)	3 (7,5%)

\*Оценены 40 пациентов

более 10 мес [18]. В исследовании 1-й фазы спорадические ответы наблюдались у пациентов с ГИСТ и хондросаркомой, оба гистологических подтипа были исключены из исследований II и III фазы. Доклинические исследования в детской онкологии предполагают потенциальные преимущества от применения пазопаниба при экстраплевральной солитарной фиброзной опухоли, остеосаркомах и рабдомиосаркомах, в то время как эти опухоли также были исключены [19, 20].

#### **Клинические аспекты применения пазопаниба в лечении диссеминированных сарком мягких тканей. Опыт РОНЦ им. Н.Н. Блохина**

В Российском онкологическом научном центре имени Н.Н. Блохина за период с ноября 2012 по октябрь 2014 г. 42 пациента с диссеминированными саркомами мягких тканей получили лечение пазо-

Медиана времени до прогрессирования при применении пазопаниба в качестве второй и более линии химиотерапии составила 8,3 мес. Оценены 40 пациентов (рис. 5).

Медиана общей выживаемости не достигнута. Оценены 40 пациентов.

Необходимо отметить эффективность пазопаниба у пациентов с саркомами, слабо чувствительными к стандартной химиотерапии. Два пациента с альвеолярной саркомой принимали пазопаниб в течение 4 и 8 мес со стабилизацией процесса, в настоящее время прием препарата продолжен. Три пациента со светлоклеточной саркомой – у одного пациента отмечалась стабилизация болезни в течение 7 мес, у двух других пациентов – прогрессирование заболевания через 2 мес приема препарата. Один пациент с параганглиомой – стабилизация болезни в течение 9 мес, прием препарата продолжен.

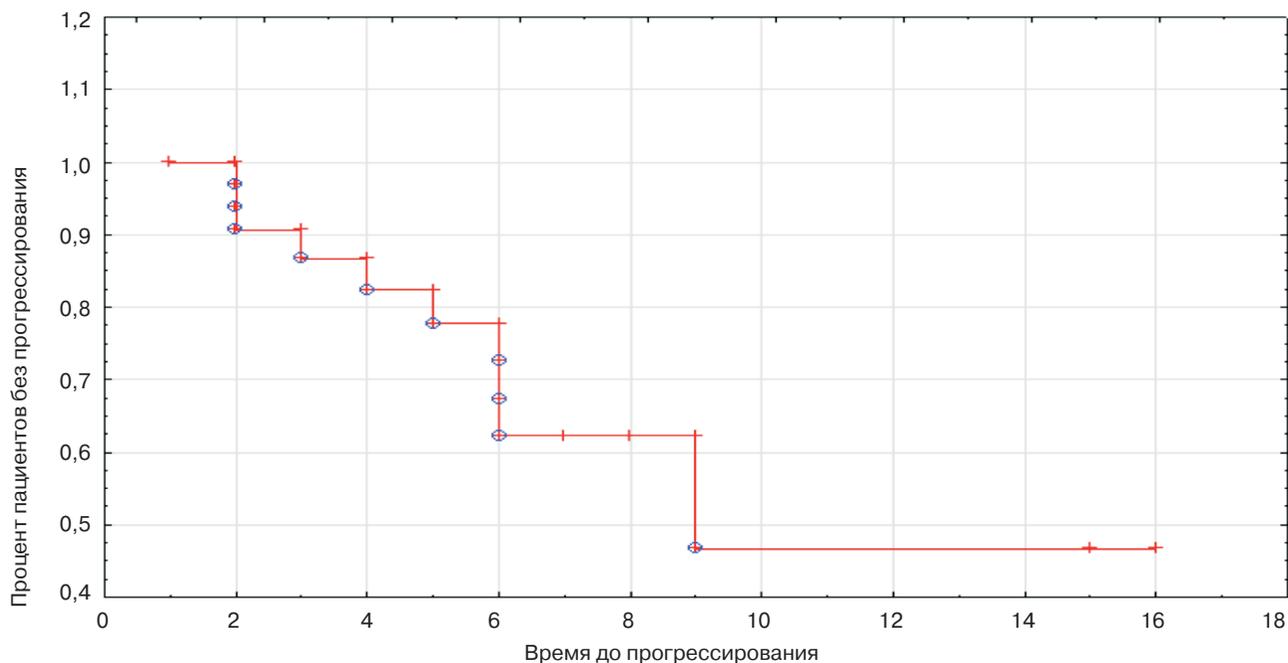


Рис. 5. Медиана времени до прогрессирования при применении пазопаниба в качестве второй и более линии химиотерапии

Пациент Ш. с диагнозом «синовиальная саркома мягких тканей таза с метастатическим поражением легких и костей». Пазопаниб применялся в качестве 3-й линии химиотерапии, в течение 6 мес – SD, в настоящее время прием продолжен (рис. 6, 7).

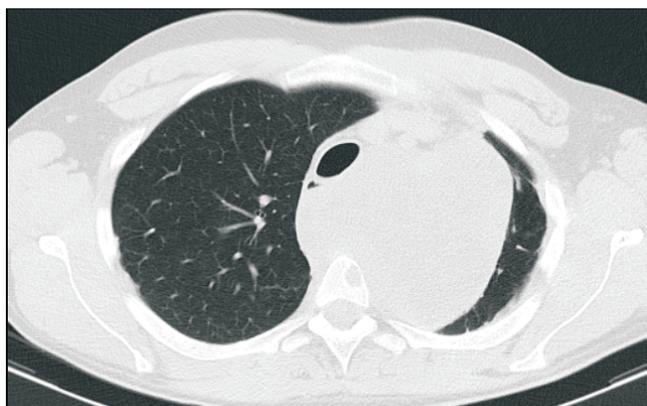


Рис. 6. 16.04.2014



Рис. 7. 23.10.2014

Пациент Я. с диагнозом «гемангиоперицитома забрюшинного пространства с метастатическим поражением легких». Пазопаниб применялся в качестве 4-й линии химиотерапии в течение 16 мес – SD (рис. 8, 9).



Рис. 8. 04.06.2013

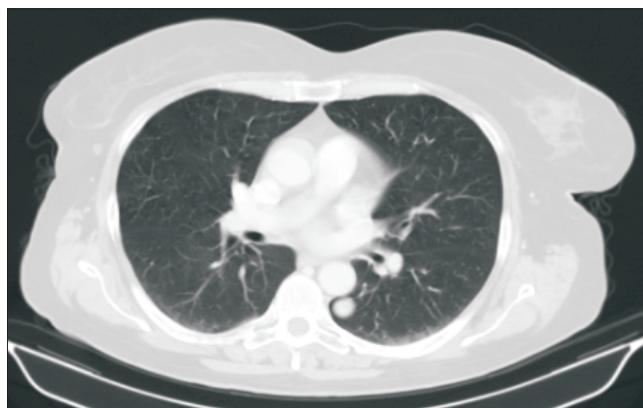


Рис. 9. 21.08.2014

Пациент К. с диагнозом «альвеолярная саркома мягких тканей правого бедра с метастатическим поражением легких и костей». Пазопаниб применялся в качестве 1-й линии химиотерапии в течении 8 мес, в настоящее время прием продолжен (рис. 10, 11).

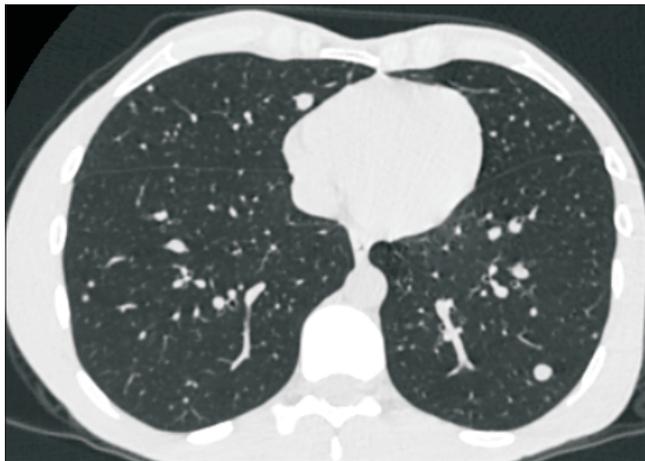


Рис. 10. 24.02.2014

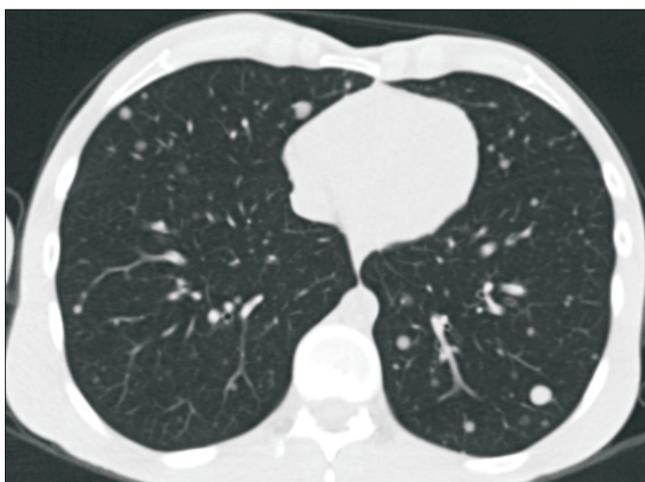


Рис. 11. 14.10.2014

Пациент С. с диагнозом «альвеолярная саркома мягких тканей языка с метастатическим поражением костей». Пазопаниб применялся в качестве 1-й линии химиотерапии, в течении 6 месяцев – MR, в настоящее время прием продолжен (рис. 12, 13).

#### Нежелательные явления

Токсичность пазопаниба за время нашего исследования не отличалась от данных мировых исследований. Наиболее часто встречались нежелательные явления, такие как гипертензия (20%), диарея (35%), изменение цвета волос (100%).

Редукция дозы до 400 мг отмечалась только у одного пациента и связана с выраженной астенией, снижением веса, анорексией и тошнотой. После редукции пациент продолжал прием препарата еще

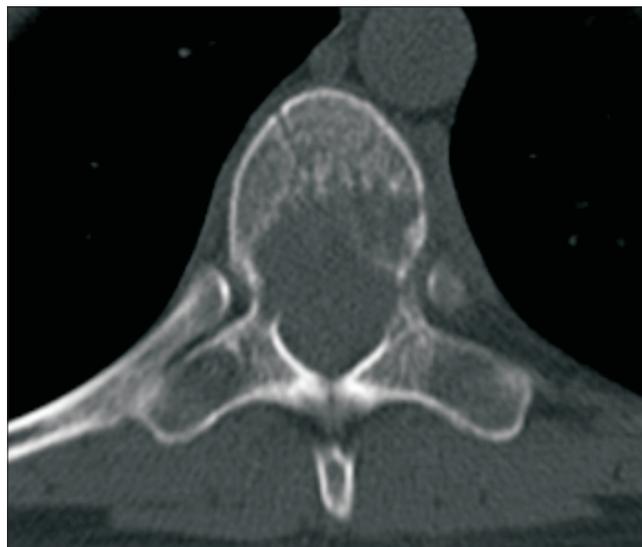


Рис. 12. 10.06.2014

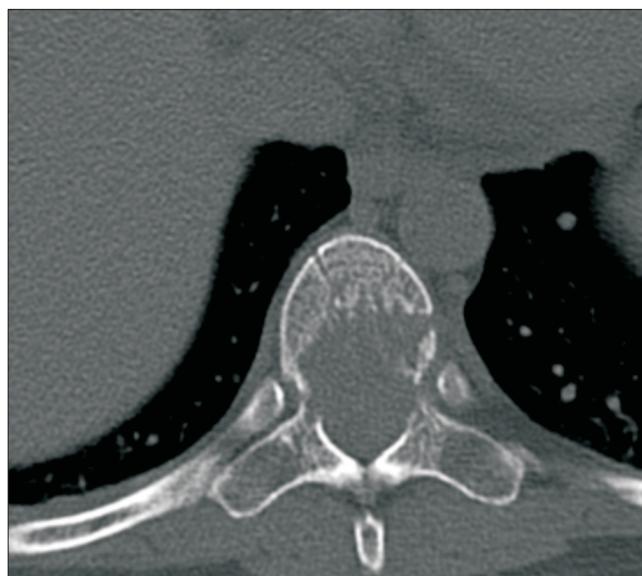


Рис. 13. 22.10.2014

в течение 9 мес, явления токсичности существенно снизились.

#### Выводы

Химиотерапия, включающая доксорубицин, ифосфамид, гемцитабин с или без +/- доцетаксела, дакарбазин и трабектедин, по-прежнему является стандартом лечения диссеминированных СМТ [11].

Пазопаниб – первый антиангиогенный препарат, утвержденный для лечения СМТ. Объединив данные двух исследований EORTC, было продемонстрировано, что у 36% (n=124) пациентов с СМТ время до прогрессирования составило  $\geq 6$  мес и у 34% (n=116) – общая выживаемость составила  $\geq 18$  мес. У 76 пациентов (22,1%) был зарегистрирован длительный ответ на лечение.

На основании данных, полученных в нашем исследовании, применение пазопаниба возможно как во вторую линию терапии, так и в последующие.

В отдельных клинических случаях отмечалась эффективность пазопаниба у пациентов с редкими гистологическими подтипами СМТ, слабо чувствительными к стандартной химиотерапии.

Перспективным представляется изучение эффективности и безопасности сочетаний препаратов таргетной и цитотоксической терапии. Необходимо продолжить изучение корреляции экспрессии биомаркеров с эффективностью терапии пазопанибом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011 (3s).
2. Blay J.Y., van Glabbeke M., Verweij J. et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur. J. Cancer.* 2003, v. 39, p. 64-69.
3. Kasper B., Hohenberger P. Pazopanib: a promising new agent in the treatment of soft tissue sarcomas. *Future Oncol.* 2011, v. 7, p. 1373-1383.
4. 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.
5. Pakosi E., Goussia A.C., Tsekeris 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.
6. DuBois S., Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. *Cancer.* 2007, v. 109 (5), p. 813-819.
7. Hayes A.J., Mostyn-Jones A., Koban M.U. et al. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma. *Brit. J. Surg.* 2004, v. 91, p. 242-247.
8. 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.
9. 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 of Cancer – Soft Tissue and Bone

- Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27 (19), p. 3126-3132.
10. 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. V198-V203.
11. 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.
12. 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.
13. Harris P.A., Bolor A., Cheung M. et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-Dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino] 2-methylbenzenesulfonamide (pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *J. Med. Chem.* 2008, v. 51, p. 4632-4640.
14. Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S. et al. Phase I trial of pazopanib (GW786034), an oral multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with advanced cancer: results of safety, pharmacokinetics, and clinical activity. *Clin. Cancer Res.* 2009, v. 15, p. 4220-4227.
15. Van der Graaf W.T.A., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012, v. 379, p. 1879-1886.
16. Bramwell V. Pazopanib and the treatment palette for soft-tissue sarcoma. *Lancet.* 2012, v. 379, p. 1854-1856. Commentary on PALETTE study [PubMed: 22595798].
17. Ray-Coquard I., Thomas D. Targeted therapies: pazopanib for soft-tissue sarcoma: a PALETTE of data emerges. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012, v. 9, p. 431-432. Commentary on PALETTE study. [PubMed: 22751280].
18. Ong P., Greulich S., Schumm J. et al. Favorable course of pericardial angiosarcoma under paclitaxel followed by pazopanib treatment documented by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2012, v. 126, p. 279-281.
19. Keir S., Morton C., Wu J. et al. Initial testing of the multitargeted kinase inhibitor pazopanib by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012, v. 59, p. 586-588. This is initial preclinical evidence of activity of pazopanib in childhood sarcomas [PubMed: 22190407].
20. 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.

Статья поступила 19.11.2014 г., принята к печати 28.12.2014 г.  
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым, Э.Р. Мусаевым

## FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF PAZOPANIB IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Fedenko A.A., Konev A.A., Bokhyan B.U., Gorbunova V.A.

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

**Key words:** soft tissue sarcoma, targeted therapy, pazopanib

Sarcomas include soft tissue to tumors with high vascularization where angiogenesis plays an important role in their development and metastasis. Most soft tissue sarcomas have a complex genetic profile with multiple mutations or aberrations, which make it difficult for the treatment with kinase inhibitors. Pazopanib – multityrosine kinase inhibitor of angiogenesis, targeted to receptors VEGFR-1, -2 and -3, and receptor and PDGFR-A and -B, c-Kit, which can provide long-term stabilization and objective responses in sarcomas.

**Objective.** Aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of pazopanib in treatment of patients with soft tissue sarcomas.

**Materials and Methods.** 42 patients with metastatic soft tissue sarcomas in age from 19 till 78 years old after one or more lines of chemotherapy were enrolled in the study. Pazopanib was used in a dose of 800 mg PO daily.

**Results.** Efficacy of pazopanib was evaluated in 40 patients: CR – none, PR – in 1 patient (2.5%), SD – in 30 patients (75%), PD – in 9 patients (22.5%). Thus, control of tumor growth (complete remission, partial remission, stabilization) was achieved in 77.5%. The median time to progression was 8.3 months. The median overall survival has not been reached. Toxicity was mild and durable and almost the same as were reported in previous worldwide studies.

**Conclusions.** Based on the data obtained in this study pazopanib can be used as the second or more line of therapy. In some clinical cases efficacy of pazopanib was reported in patients with rare chemoresistant subtypes of STS.