

Таргетная терапия сарком мягких тканей и десмоидных опухолей

Н.Е. Конопля¹, А.Г. Жуковец², Ю.М. Богдаев¹, А.В. Жилиев¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, Минский район, 223040 аг. Лесной;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. Петруся Бровки, 3, корп. 3

Контакты: Антон Викторович Жилиев zhilyaevanton1988@gmail.com

Саркомы мягких тканей – группа редких злокачественных опухолей, характеризующихся высокими частотой рецидивов и летальностью. За последние десятилетия достигнут незначительный прогресс в лечении данной патологии. Хирургическое лечение с адъювантной/неoadъювантной лучевой терапией или без нее по-прежнему является терапией 1-й линии при локализованных сарcomaх мягких тканей, а химиотерапия – дополнительным вариантом для пациентов с высоким риском развития рецидива болезни. Тем не менее не у всех больных с распространенными или метастатическими сарcomaми мягких тканей наблюдается эффект от традиционной химиотерапии. Саркомы мягких тканей характеризуются высокой гетерогенностью биологического поведения и разнообразием генетических мутаций, что указывает на перспективность персонализированного лечения на основе гистотипа опухоли, генетических и молекулярных характеристик и новых малых молекул-ингибиторов сигнальных путей. В данной статье представлен обзор исследований, посвященных эффективности таргетной терапии наиболее часто встречающихся сарком мягких тканей и десмоидных опухолей.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, десмоидная опухоль, таргетная терапия, клинические испытания, ингибиторы тирозинкиназ

Для цитирования: Конопля Н.Е., Жуковец А.Г., Богдаев Ю.М., Жилиев А.В. Таргетная терапия сарком мягких тканей и десмоидных опухолей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):13–21. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-13-21

TARGETED THERAPIES FOR SOFT TISSUE SARCOMAS AND DESMOID TUMORS

N.E. Konoplya¹, A.G. Zhukovets², Yu.M. Bogdayev¹, A.V. Zhilyaev¹

¹N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology; ag. Forest 223040, Minsk, District Republic of Belarus;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Bld. 3, 3 Petrus Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

Contacts: Anton Viktorovich Zhilyaev zhilyaevanton1988@gmail.com

Soft tissue sarcomas are a group of rare malignant tumors with a high recurrence and mortality rate. Little progress has been made in the treatment of this pathology over the past decades. Surgery with or without adjuvant/neoadjuvant radiotherapy is still the first-line therapy for localized soft tissue sarcomas, and chemotherapy is an additional option for high-risk patients. However, not all patients with advanced or metastatic soft tissue sarcomas benefit from conventional chemotherapy. Soft tissue sarcomas are characterized by high heterogeneity of biological behavior and a variety of genetic mutations, which indicates the perspective of personalized therapy based on tumor histotype, genetic and molecular characteristics, and new small molecule inhibitors of signaling pathways. This article provides an overview of studies on the effectiveness of targeted therapy for the most common soft tissue sarcomas and desmoid tumors.

Keywords: soft tissue sarcomas, desmoid tumors, molecular targeting therapies, clinical trial, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Konoplya N.E., Zhukovets A.G., Bogdayev Yu.M., Zhilyaev A.V. Targeted therapies for soft tissue sarcomas and desmoid tumors. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(4):13–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-13-21

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу редких и гетерогенных опухолей, возникающих из мезенхимальных клеток. На их долю приходится 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в США ежегодно выявляют более 13 тыс. СМТ, при этом около 5000 пациентов погибают от прогрессирования опухоли [1]. В Республике Беларусь каждый год СМТ диагностируют примерно у 350 пациентов [2]. Саркомы мягких тканей представляют собой сложную группу злокачественных новообразований, демонстрирующих различные клиническое поведение и прогноз. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 5-й редакции (2020) выделяют более 70 гистологических подтипов злокачественных опухолей мягких тканей и опухолей с неопределенным потенциалом (местно-агрессивных и редко метастазирующих).

В настоящее время при большинстве подтипов СМТ в случае наличия местно-распространенного, нерезектабельного или метастатического процесса в 1-й линии широко применяют монокимиотерапию (доксорубин, эпирубин, дакарбазин, ифосфамид) или комбинированные режимы на основе антрациклинов с ифосфамидом и/или дакарбазином [3, 4]. Однако медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с такими формами заболевания при использовании традиционной химиотерапии составляет чуть больше 1 года [5].

В связи с редкостью и неоднородностью СМТ отсутствуют крупномасштабные исследования эффективности лечения данной патологии, что, в свою очередь, препятствует совершенствованию терапии при определенных гистологических подтипах.

На основе генетических и молекулярных характеристик саркомы можно разделить на 2 основные группы: с простыми и повторяющимися молекулярными событиями (синовиальная саркома, миксоидная липосаркома, хорошо дифференцированная/дифференцированная липосаркома) и с изменчивыми, сложными генетическими изменениями. Саркомы со сложной геномикой чаще всего включают веретенноклеточные/плеоморфные опухоли, такие как лейомиосаркома, миксофибросаркома, плеоморфная липосаркома, плеоморфная рабдомиосаркома и недифференцированная плеоморфная саркома [6]. С учетом ограниченного потенциала обычной химиотерапии при распространенных стадиях СМТ существует острая необходимость в разработке новых терапевтических опций для повышения эффективности лечения. Перспективным направлением лечения местно-распространенных нерезектабельных или метастатических СМТ является таргетная терапия [7].

В качестве вспомогательного подхода к диагностике СМТ используют молекулярно-генетическое тестирование, поскольку многие типы сарком содержат характерные генетические aberrации, включая однонуклеотидные полиморфизмы, делеции, амплификации и транслокации. Для проведения ДНК-диагностики

Повторяющиеся генетические aberrации при саркомах мягких тканей

Frequent genetic aberrations in soft tissue sarcomas

Гистологический подтип Genetic subtype	Цитогенетические изменения Cytogenetic changes	Генные нарушения Genetic abnormalities
Высокодифференцированная/дифференцированная липосаркома Well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma	Кольцевая 12-я хромосома Ring chromosome 12	Амплификация региона 12q14-15, включая <i>MDM2</i> , <i>CDK4</i> , <i>HMG2</i> , <i>SAS</i> , <i>GLI1</i> 12q14-15 region amplification including <i>MDM2</i> , <i>CDK4</i> , <i>HMG2</i> , <i>SAS</i> , <i>GLI1</i>
Миксоидная/круглоклеточная липосаркома Mxoid/round cell liposarcoma	t(12;16)(q13;p11), t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS-DDIT3</i> , <i>EWSRI-DDIT3</i>
Плеоморфная липосаркома Pleomorphic liposarcoma	Делеция 13q14.2-5 13q14.2-5 deletion	Делеция Rb/TP53 Rb/TP53 deletion
Синовальная саркома Synovial sarcoma	t(X;18)(p11;q11), t(X;18) (p11;q11), t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18-SSX1</i> , <i>SS18-SSX2</i> , <i>SS18-SSX4</i>
Лейомиосаркома Leiomyosarcoma	Делеции (10q11-21.2), (13q14.3-21.1) (10q11-21.2), (13q14.3-21.1) deletions	Делеция RB/PTEN RB/PTEN deletion
Десмоидная опухоль Desmoid tumor	Трисомия 8 или 20, потеря 5q21 Trisomy 8 or 20, loss of 5q21	Мутация <i>CTNNB1</i> или <i>APC</i> <i>CTNNB1</i> or <i>APC</i> mutation

используют флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), полимеразную цепную реакцию (ПЦР), а также методы, основанные на секвенировании нового поколения (next generation sequencing, NGS). Повторяющиеся генетические аберрации при наиболее часто встречающихся гистологических подтипах СМТ и десмоидной опухоли приведены в таблице.

Липосаркома

Липосаркома (ЛПС) — наиболее распространенный гистологический тип, составляющий 20 % всех СМТ и включающий 5 вариантов [8]. Как правило, ЛПС имеют относительно низкую степень злокачественности по сравнению с другими подтипами сарком. Большую часть ЛПС составляют высокодифференцированный и дедифференцированный варианты данной патологии, в целом характеризующиеся невысокой чувствительностью к стандартной химиотерапии. Так, у пациентов с местно-распространенной и метастатической формами ЛПС медиана ОВ при монотерапии эрибулином достигает 15,6 мес, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении трабектедина — 4,2 мес [9, 10].

Во второй половине 2000-х годов было выявлено, что при этих подтипах ЛПС наблюдается сверхэкспрессия белка CDK4, что приводит к аберрации клеточного цикла [11–13]. Применение ингибитора CDK4 палбоциклиба у пациентов с высокодифференцированным и дедифференцированным вариантами ЛПС, наличием амплификации CDK4 и экспрессии гена *RB* позволяет в 66 % случаев достичь ВБП в 12 нед (медиана 17,9 нед) [14]. Аналогичные результаты получены в ходе еще одного клинического исследования с применением палбоциклиба: в 57,2 % случаев ВБП составила 12 нед (медиана 17,9 нед) [15]. Более благоприятные результаты наблюдались при лечении пациентов с прогрессирующей дедифференцированной ЛПС ингибитором CDK4 абемациклибом. Так, в 76 % случаев ВБП составила 12 нед (медиана 30 нед) [16]. Кроме того, доказана эффективность антиангиогенной терапии при ЛПС. S.T. Mahmood и соавт. сообщили, что у 82 % пациентов с рецидивом или рефрактерной ЛПС при лечении ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGFR) и эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGFR) сунитинибом малатом через 6 нед была достигнута стабилизация роста опухоли [17].

При использовании еще одного мультикиназного ингибитора — пазопаниба — у 68,3 % пациентов с нерезектабельным и метастатическим вариантами ЛПС, у 74,1 % — с миксоидной ЛПС дедифференцированного варианта и у 66,7 % — с круглоклеточной ЛПС дедифференцированного варианта не отмечалось прогрессирования заболевания в течение 12 нед [18].

Также изучалась эффективность в лечении метастатических СМТ нового перорального низкомолекулярного ингибитора рецепторных тирозинкиназ анлотиниба (разработан Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd., Китай), который нацелен на VEGFR1 (vascular endothelial growth factor receptor 1), VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) / KDR, VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3), c-Kit, PDGFR- α (platelet-derived growth factor α) и рецепторы фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) и fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)). Кроме того, он может ингибировать как ангиогенез опухоли, так и пролиферацию опухолевых клеток.

Анлотиниб способен ингибировать больше мишеней, чем другие ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, включая сорафениб, сунитиниб и пазопаниб. Доклинические исследования показали, что этот препарат ингибирует миграцию клеток и образование капилляроподобных трубок, индуцированных VEGF (vascular endothelial growth factor) / PDGF-BB (platelet-derived growth factor BB) / FGF2 (fibroblast growth factor 2) в эндотелиальных клетках. Кроме того, анлотиниб значительно подавляет VEGF/PDGF-BB/FGF2-индуцированный ангиогенез *in vitro* и *in vivo*. Исследование возможных механизмов показало, что данное лекарственное средство ингибирует активацию VEGFR2, PDGFR- β (platelet-derived growth factor β) и FGFR1, а также последующую передачу сигналов ERK. Антиангиогенная активность анлотиниба выше, чем у трех других антиангиогенных препаратов, включая сунитиниб, сорафениб и нинтеданиб. Так, у 63 % пациентов с ЛПС ВБП составила 12 мес (медиана 5,6 мес) [19]. Вместе с тем регорафениб, ингибирующий подобные мишени, не показал улучшения бессобытийной выживаемости при рефрактерных ЛПС [20].

Крайне интересным и волнующим является ожидание результатов клинических исследований других ингибиторов тирозинкиназ, в том числе ситраватиниба (NCT02978859: Sitravatinib In Advanced Liposarcoma And Other Soft Tissue Sarcomas), левватиниба (NCT03526679: Lenvatinib and Eribulin in Advanced Soft Tissue Sarcoma (LEADER)) и итацитиниба (NCT03670069: Itacitinib in Treating Patients with Refractory Metastatic/Advanced Sarcomas).

Синовиальная саркома

Синовиальная саркома (СС) — высокзлокачественный подтип СМТ. В 90 % случаев СС имеет патогномичную транслокацию t(X;18) (p11.2;q11.2), вызывающую слияние гена *SS18* (ранее *SYT*) на 18-й хромосоме с одним из генов *SSX* на хромосоме X (обычно *SSX1* или *SSX2*) и приводящую к образованию *SS18-SSX* химерного онкогена, что, в свою очередь, способствует увеличению транскрипции [21]. Примерно в 50 % случаев

при СС на момент первичной диагностики выявляют метастазы. Пятилетняя ОВ пациентов этой группы невысока и составляет 15 % [22]. По сравнению с другими подтипами сарком СС являются более чувствительными к некоторым химиотерапевтическим агентам. Так, комбинированная терапия ифосфамидом с доксорубицином в 1-й линии лечения является стандартом [23, 24].

В настоящее время единственным таргетным препаратом, одобренным для лечения СМТ (включая СС) после неэффективной стандартной цитостатической терапии, остается пазопаниб. В первом исследовании с пазопанибом у 49 % пациентов с СС ВБП составила 3 мес, что превысило показатели выживаемости при остальных гистоподтипах [25]. Исследование PALETTE (NCT00753688: Pazopanib For Metastatic Soft-Tissue Sarcoma: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial), на основании которого был одобрен пазопаниб при СМТ, включало в общей сложности 369 больных, 12 % из которых составляли больные с СС. Пациенты были рандомизированы в 2 группы в соотношении 2 : 1: пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз в день перорально и плацебо. Медиана ВБП была значительно выше в группе пазопаниба, чем в группе плацебо: 4,6 и 1,6 мес соответственно (отношение рисков (ОР) 0,31; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,40; $p < 0,0001$), хотя значимой разницы в медиане ОВ обнаружено не было (12,5 и 10,7 мес соответственно (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,67–1,11; $p = 0,25$)). У 6 % больных, получавших пазопаниб, наблюдались частичные ремиссии, у 67 % — стабилизация заболевания. У пациентов с СС показатели ВБП и ОВ были выше по сравнению с пациентами с другими гистологическими подтипами, но из-за относительно небольшого количества случаев СС статистически значимого различия выявлено не было [26].

На сегодняшний день доказана клиническая эффективность при СС еще одного мультикиназного ингибитора VEGFR/PDGFR — регорафениба. В исследовании REGOSARC тестировался регорафениб в дозе 160 мг 1 раз в день в течение 21 дня по сравнению с плацебо в 4 когортах пациентов с СМТ, предварительно получавших доксорубицин, включая когорту пациентов с СС [27]. В группе СС ВБП составила 5,6 мес (95 % ДИ 1,4–11,6) с регорафенибом по сравнению с 1,0 мес (95 % ДИ 0,8–1,4) с плацебо (ОР 0,10; 95 % ДИ 0,03–0,35; $p < 0,0001$). Исследование N. Kotecki и соавт. подтвердило эти результаты при более длительном наблюдении пациентов [28].

Обнадёживающими оказались результаты применения 2 разработанных в Китае ингибиторов тирозинкиназ — анлотиниба и лапатиниба — при лечении рефрактерной метастатической СС. Так, Chi Y. и соавт. сообщили, что при использовании анлотиниба медианы ВБП и ОВ составили 7,7 и 12 мес соответственно [19]. Ретроспективное исследование эффективности

лапатиниба, проведенное L. Xie и соавт., показало, что в 36,5 % случаев ВБП составила 6 мес, медиана продолжительности ответа — 5,2 мес [29]. В противоположность этому мультикиназный ингибитор сорафениб показал ограниченную клиническую эффективность [30, 31]. Циксутумумаб (человеческое моноклональное антитело IgG1, направленное против рецептора человеческого инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1R)) в нескольких исследованиях II фазы также не продемонстрировал обнадеживающих результатов [32, 33]. Испытания III фазы, направленные на изучение эффективности циксутумумаба, никогда не проводились.

Рандомизированное исследование EORTC (NCT02808247: Phase II Nintedanib vs. Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma (ANITA)), в котором сравниваются пероральный ингибитор ангиогенеза нинтеданиб и ифосфамид во 2-й линии терапии, было преждевременно прекращено из-за плохих результатов лечения нинтеданибом. Так, медиана ОВ составила 13,7 мес (95 % ДИ 9,4–23,4) у пациентов, получавших нинтеданиб, и 24,1 мес (95 % ДИ 10,9 — нет данных) — при назначении ифосфамида (ОР 1,65; 95 % ДИ 0,89–3,06; $p = 0,111$). Интересными представляются результаты исследований, в которых совместно применяли таргетные препараты и химиотерапию. В одноцентровом открытом исследовании II фазы перорального применения сорафениба с внутривенным введением дакарбазина была достигнута медиана ВБП 13,4 нед, частота ответов по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) составила 14 %, по критериям Choi — 51 %, медиана ОВ — 13,2 мес. Результаты представляются обнадеживающими, однако анализ эффективности терапии проводился на не-селективной группе больных с включением, помимо пациентов с СС, больных с ЛМС и злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов. Также исследование было нерандомизированным [34].

В исследовании Ib–II фазы анализировалась эффективность комбинации оларатумаба (человеческого IgG1-антитела, блокирующего PDGFR α) с доксорубицином. В данном испытании было достигнуто значительное повышение медианы ОВ (на 11,8 мес), что предполагало потенциальный прогресс в лечении СМТ [35]. Однако исследование III фазы ANNOUNCE показало, что эта комбинация не увеличивает показатели выживаемости пациентов с СМТ: медиана ОВ в экспериментальной группе составила 20,4 мес, в контрольной — 19,8 мес (ОР 1,04; $p = 0,69$) [36].

В целом в большинстве исследований, касающихся СС, анализировалась эффективность лекарственных средств, относящихся к ингибиторам тирозинкиназы. Пока многообещающих результатов продемонстрировано не было. В связи с этим изучаются другие классы таргетных лекарственных средств: ингибиторы мише-

ни рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) (NCT02601209: Sapanisertib or Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Sarcoma), сигнального пути JAK-STAT (NCT03670069: Itacitinib in Treating Patients With Refractory Metastatic/Advanced Sarcomas), CDK4 (NCT03009201: Ribociclib and Doxorubicin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Soft Tissue Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery).

Еще одна исследуемая группа препаратов — эпигенетические регуляторы. Ингибитор EZH2 таземетостат (селективный низкомолекулярный ингибитор гена гистон-лизинметилтрансферазы EZH2) в настоящее время является наиболее изученным препаратом для лечения СС. Активность таземетостата усиливается в *IN11*-отрицательных опухолях, в которых его потеря позволяет EZH2 стать онкогенным драйвером в опухолевых клетках. Дефицит *IN11* специфически связан с наличием хромосомной транслокации SS18-SSX1 [37, 38]. Первые результаты исследования II фазы эффективности таземетостата в лечении СС и *IN11*-отрицательных опухолей были представлены на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в 2017 г. (NCT02601950: A Phase II, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects With IN11-Negative Tumors or Relapsed/Refractory Synovial Sarcoma) [39]. У 33 пациентов с СС, получивших терапию этим препаратом, после 2 предшествующих линий системного лечения лучшим ответом была стабилизация заболевания, которая составила 33 % (у 11 из 33 пациентов). У 5 больных стабилизация длилась более 16 нед. Критерий успеха, определенный протоколом, не был достигнут. Исследования эффективности таземетостата в настоящее время продолжаются.

Недифференцированная плеоморфная саркома

Недифференцированная плеоморфная саркома (НПС), ранее классифицируемая как злокачественная фиброзная гистиоцитома, представляет собой один из распространенных типов СМТ. Опухоль развивается из фибробластов. Стандартные схемы химиотерапии на основе антрациклинов по-прежнему являются предпочтительными при лечении НПС. Однако клинические исходы у пациентов с распространенными НПС остаются неудовлетворительными: медиана ОВ составляет всего 11 мес [4]. В литературе имеются отдельные сообщения о применении таргетных препаратов. Так, согласно результатам исследования эффективности и безопасности мультикиназного ингибитора анлотиниба, проведенного Y. Chi и соавт., у 58 % пациентов с рефрактерной метастатической НПС ВБП достигла 12 нед (медиана 4,1 мес) [19].

Лейомиосаркома

Лейомиосаркома (ЛМС) занимает 3-е место среди всех впервые диагностированных СМТ (10–20 % случаев). Данная патология представляет собой злокачественную мезенхимальную опухоль, состоящую из клеток, имеющих черты гладкомышечных клеток. По локализации ЛМС подразделяются на внепочечные и почечные (примерно равное число случаев) [40]. Комбинированная химиотерапия с применением гемцитабина и доцетаксела стала наиболее популярной схемой лечения распространенного и рецидивирующего заболевания. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям при ЛМС отмечены частые делеции в длинном плече 10-й хромосомы, что может привести к нарушению гена-супрессора *PTEN*, которое активирует путь PI3K/AKT и mTOR.

Одно из первых сообщений о клинической активности высокоспецифичного ингибитора mTOR темсиrolимуса у ряда пациентов с прогрессирующими ЛМС опубликовано в 2010 г. [41]. Позже были проведены клинические исследования монотерапии темсиrolимусом и ридафолоримусом. Использование ингибиторов mTOR улучшает клинические исходы у пациентов с запущенными саркомами [42, 43]. Комбинация ингибитора mTOR с ингибитором IGF-1R, к сожалению, показала терапевтическую пользу в основном только при саркомах костей, при ЛМС она не была эффективной [44]. В то же время сочетание ингибитора mTOR с обычными химиотерапевтическими агентами (липосомальным доксорубицином, гемцитабином) дало более многообещающие результаты [45, 46]. В настоящее время проводятся клинические исследования, изучающие эффективность ингибиторов mTOR в комбинации с ингибитором MEK селуметинибом (NCT01206140: Selumetinib with or without Temsirolimus in Treating Patients with Metastatic, Recurrent, or Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma That Cannot Be Removed By Surgery) и ингибитором CDK4/6 палбоциклибom (NCT03114527: Phase II Trial of Ribociclib and Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS)).

На сегодняшний день доказана относительная клиническая эффективность группы мультикиназных ингибиторов. У 44 % пациентов с ЛМС, получавших пазопаниб, ВБП составила 12 нед (медиана 91 день) [25]. Результатом последующего исследования сунитиниба стало достижение медиан ВБП и ОВ 3,7 и 9,2 мес соответственно [17]. При применении сорафениба в 35 % случаев ВБП составила 6 мес, медиана ВБП и ОВ — 4,9 и 12,5 мес соответственно [47]. Исследование II фазы анлотиниба, проведенное Y. Chi и соавт., показало, что у 75 % пациентов с ЛМС ВБП составила 12 нед (медиана 11 мес) [19].

В вышеупомянутом исследовании REGOSARC тестировался регорафениб в дозе 160 мг 1 раз в день в течение 21 дня, включая когарту пациентов с ЛМС [27].

В группе больных ЛМС, получавших регорафениб и плацебо, ВБП составила 3,7 мес (95 % ДИ 2,5–5,0) и 1,8 мес (95% ДИ 1,0–2,8) соответственно.

Десмоидная опухоль

Десмоидная опухоль (ДО), также известная как агрессивный фиброматоз десмоидного типа, является инвазивной неметастазирующей СМТ, происходящей из мезенхимальных клеток-предшественников. Существуют 2 основных типа ДО, основанных на этиологии: спорадический и ассоциированный с семейным аденоматозным полипозом (синдром Гарднера). Хотя прогноз при ДО относительно благоприятный, клиническое течение процесса может сильно варьировать, что требует мультидисциплинарного подхода к принятию клинических решений.

Молекулярные события, приводящие к образованию ДО, полностью не изучены. Однако все больше данных указывают на участие гена *APC* и β -катенина (компонентов сигнального пути Wnt) в молекулярном патогенезе ДО как при синдроме Гарднера, так и при спорадической форме этой патологии. Десмоиды при семейном аденоматозном полипозе возникают в результате инактивации *APC* и последующего накопления β -катенина в клетках [48]. Напротив, мутации *APC* редко наблюдаются у спорадических десмоидов, которые обычно возникают в результате мутаций в гене β -катенина *CTNNB1* [49]. В этом гене встречаются 3 специфические мутации: T41A, S45F и S45P. По крайней мере, некоторые данные свидетельствуют о том, что мутации S45F связаны с более высокой частотой рецидивов после хирургической резекции первичной десмоидной опухоли, хотя другие свидетельства не подтверждают статистически значимую разницу в риске развития рецидива в зависимости от статуса мутации в *CTNNB1* или конкретной мутации в *CTNNB1*.

Мутации в *CTNNB1* и *APC* являются взаимоисключающими. С учетом заинтересованности сигнального пути Wnt/ β -катенин в патогенезе данной опухоли предполагается, что ингибитор β -катенина тегавивинт может иметь терапевтическую пользу, и в настоящее время проводится исследование I фазы (NCT03459469: Tegavivint for the Treatment of Recurrent or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas and Desmoid Tumors). Кроме того, было установлено, что сигнальный путь Notch является важным регулятором эмбрионального развития. Несколько ингибиторов γ -секретазы, нацеленных на Notch, продемонстрировали обнадеживающие результаты лечения пациентов с ДО [50, 51]. Есть новые доказательства концепции, согласно которой нарушение mTOR может играть большую роль в биологии опухоли, когда путь APC/ β -катенин нарушен. Сиролимус — препарат, ингибирующий mTOR, — в настоящее время оценивается как противораковое средство при различных типах опухолей, в том числе при ДО

(NCT01265030: A Pilot Study Evaluating the Use of mTor Inhibitor Sirolimus in Children and Young Adults With Desmoid-Type Fibromatosis). Иматиниб был первым ингибитором тирозинкиназ, использованным для лечения прогрессирующей ДО. Он показал благоприятные результаты (частота ответа опухоли составила 10–15 % с контролем заболевания до 70 % в течение 6 мес). Этот препарат оказался более эффективен при наличии мутации S45F в гене *CTNNB1* [52].

Лучшие результаты лечения ДО показал сорафениб. Активность этого препарата в отношении данной патологии первоначально была подтверждена в ретроспективном исследовании с участием 26 пациентов, получавших его в дозе 400 мг в день, в 11 случаях — в качестве системной терапии 1-й линии. У 23 из 26 пациентов перед включением в исследование зафиксировано рентгенологическое прогрессирование заболевания. Частичный ответ опухоли на лечение был установлен у 6 (25 %) больных, у 17 больных наблюдалась стабилизация роста опухоли [53]. Эффективность сорафениба была подтверждена в последующем рандомизированном исследовании III фазы, в котором результаты применения данного препарата в дозе 400 мг в день сравнивали с результатами использования плацебо у 87 пациентов с нерезектабельными прогрессирующими и симптоматическими ДО. При медиане наблюдения 27,2 мес объективный ответ отмечен у 16 (33 %) из 49 больных, получавших сорафениб, и у 7 (20 %) из 35 больных, получавших плацебо. Двухлетняя ВБП была значительно выше при использовании сорафениба (81 % против 36 %) [54].

В случаях распространенных ДО более высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности по сравнению с химиотерапией продемонстрировал пазопаниб [55, 56]. В открытом исследовании II фазы DESMOPAZ 72 пациента с прогрессирующими ДО рандомно получали пазопаниб в дозе 800 мг ежедневно или химиотерапию в следующем режиме: метотрексат в дозе 30 мг/м² внутривенно и винбластин в дозе 5 мг/м² еженедельно в течение 6 мес, затем каждые 2 нед в течение еще 6 мес. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания и возникновения неприемлемой токсичности, максимум до 1 года. После того, как медиана наблюдения составила 23 мес, применение пазопаниба привело к увеличению доли пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования в течение 6 мес по сравнению с химиотерапией (84 % против 45 %), с незначительной тенденцией к повышению объективных ответов (37 % против 25 % в отношении частичных ответов и 59 % против 50 % в отношении стабилизации). Показатели изменения дозы из-за токсичности были одинаковыми в обеих группах (73 % против 77 %). Из-за токсичности лечение прекратили 8 % пациентов, принимавших пазопаниб, и 23 % пациентов, получавших химиотерапию. Примерно 3/4 больных

группы пазопаниба потребовалась модификация дозы в связи с его токсичностью, что свидетельствует о том, что уменьшение дозы препарата является клинически эффективным [57]. Однако для подтверждения этого вывода необходимы дальнейшие исследования.

Начальная терапия сунитинибом может быть предпочтительным вариантом по сравнению с гормональной терапией с нестероидными противовоспалительными препаратами или без них из-за более частых и длительных ответов ДО, наблюдавшихся в рандомизированном исследовании II фазы. В нем 32 пациентам с прогрессирующими, рецидивирующими и симптоматическими ДО были случайным образом назначены сунитиниб в дозе 52 мг в день перорально или комбинация тамоксифена и мелоксикама. По предварительным результатам при медиане наблюдения 27 мес сунитиниб улучшил показатели объективного ответа по сравнению с тамоксифеном и мелоксикамом (75 % против 0 %) и 2-летней ВБП (81 % против 36 %). Токсичность чаще развивалась у пациентов, получавших сунитиниб, но при снижении дозы препарата до 37,5 мг отмечалось уменьшение токсичности [57].

Заключение

Несмотря на то, что СМТ изначально и в конечном счете во многих случаях устойчивы к стандартной химиотерапии, появление таргетной терапии как нового системного метода лечения может дать надежду многим пациентам. В настоящее время отмечаются определенные успехи данного лечения при некоторых гистологических подтипах СМТ. Однако в клинической практике пока не удалось получить многих ожидаемых результатов: применение таргетной терапии позволило достичь кратковременной пользы лишь у относительно небольшого числа пациентов. Тем не менее в течение следующего десятилетия, вероятно, удастся повысить эффективность лечения. Кроме того, одним из новых направлений является применение комбинированной терапии, сочетающей таргетную терапию с химиотерапией или иммунотерапией. Этот подход показал более

высокую эффективность по сравнению с монотерапией. Недавно 2 комбинации — ниволумаб + сунитиниб и акситиниб + пембролизумаб — продемонстрировали впечатляющую частоту объективного ответа при нескольких подтипах прогрессирующих СМТ. Однако точные показания, стандартный протокол, временные рамки и соответствующие дозы для каждого типа СМТ еще предстоит изучить как на доклиническом, так и на клиническом уровнях.

Из-за редкости и гетерогенности СМТ требуются проспективные и многоцентровые исследования, проведение которых в «ультрабольших» группах пациентов является сложной задачей как для врачей-исследователей, так и для фармацевтической промышленности. Решение этой проблемы, по-видимому, возможно в рамках парадигмы прецизионной медицины. На основе данной концептуальной схемы независимо от количества случаев заболевания могут быть разработаны лекарственные средства, направленные на конкретную мутацию или иную мишень отдельных опухолей. В рамках реализации этой парадигмы для СМТ наряду с общепринятыми крупномасштабными рандомизированными клиническими исследованиями можно более широко использовать «корзинные» и «зонтичные» дизайны испытаний. В связи с этим требуются дополнительные усилия по изучению молекулярного патогенеза СМТ, а также улучшение качества морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики СМТ.

Кроме того, в настоящее время представляется, что в улучшении прогноза этой группы заболеваний огромное значение имеют организация и контроль качества оказания специализированной помощи пациентам с СМТ.

Лечение данной патологии в специализированных стационарах позволит не только уменьшить число случаев неадекватной терапии, но и быстро внедрить в практику результаты завершенных клинических исследований, в том числе с применением новых лекарственных средств, утвержденных государственными регулирующими органами, по показаниям, не упомянутым в инструкциях по применению (off-label).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. Под ред. С.Л. Полякова. Минск: Национальная библиотека Беларуси, 2020. 298 с. Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. et al. Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010–2019. Edited by S.L. Polyakov. Minsk: National Library of Belarus, 2020. 298 p. (In Russ.).
3. Young R.J., Natukunda A., Litière S. et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials. *Eur J Cancer* 2014;50(18):3178–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.004
4. Savina M., Le Cesne A., Blay J.Y. et al. Patterns of care and outcomes of patients with metastatic soft tissue sarcoma in a real-life setting: the metasarc observational study. *BMC Med* 2017;15(1):78. DOI: 10.1186/s12916-017-0831-7
5. Judson I., Verweij J., Gelderblom H. et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line

- treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):415–23. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4
6. Wunder J.S., Nielsen T.O., Maki R.G. et al. Opportunities for improving the therapeutic ratio for patients with sarcoma. *Lancet Oncol* 2007;8(6):513–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70169-9
 7. Juan J., Li X., Yu S. Molecular targeted therapy for advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer Control* 2021;28:10732748211038424. DOI: 10.1177/10732748211038424
 8. Crago A.M., Brennan M.F. Principles in management of soft tissue sarcoma. *Adv Surg* 2015;49(1):107–22. DOI: 10.1016/j.yasu.2015.04.002
 9. Schöffski P., Chawla S., Maki R.G. et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10028):1629–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01283-0
 10. Demetri G.D., von Mehren M., Jones R.L. et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016;34(8):786–93. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4734
 11. Konecny G.E. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for women's cancer treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28(1):42–8. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000243
 12. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
 13. Binh M.B., Sastre-Garau X., Guillou L. et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol* 2005;29(10):1340–7. DOI: 10.1097/01.pas.0000170343.09562.39
 14. Dickson M.A., Tap W.D., Keohan M.L. et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2024–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.5476
 15. Dickson M.A., Schwartz G.K., Keohan M.L. et al. Progression-free survival among patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma treated with CDK4 inhibitor palbociclib: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(7):937–40. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0264
 16. Dickson M.A., Koff A., Sandra P. et al. Phase 2 study of the CDK4 inhibitor abemaciclib in dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 15):11004. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15 suppl.11004
 17. Mahmood S.T., Agresta S., Vigil C.E. et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Int J Cancer* 2011;129(8):1963–9. DOI: 10.1002/ijc.25843
 18. Samuels B.L., Chawla S.P., Somaiah N. et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade or high-grade liposarcoma. *Cancer* 2017;123(23):4640–7. DOI: 10.1002/cncr.30926
 19. Chi Y., Fang Z., Hong X. et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multi-kinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft-tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2018;24(21):5233–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-376
 20. Riedel R.F., Ballman K.V., Lu Y. et al. Double-blind, placebo-controlled, phase II study of regorafenib versus placebo in advanced/metastatic, treatment-refractory liposarcoma: results from the SARC024 study. *Oncologist* 2020;25(11):e1655–62. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0679
 21. Thway K., Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol* 2014;18(6):369–80. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2014.09.002
 22. Guillou L., Benhattar J., Bonichon F. et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4040–50. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.093
 23. Judson I., Verweij J., Gelderblom H. et al. Doxorubicin alone vs. carbazine doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):415–23. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4
 24. Venter M., Litier S., Rizzo E. et al. Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: review of 15 clinical trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity. *Eur J Cancer* 2016;58:62–72. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.002
 25. 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 62,043). *J Clin Oncol* 2009;27(19):3126–32. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3223
 26. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5
 27. Mir O., Brodowicz T., Italiano A. et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1732–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30507-1
 28. Kotecki N., Brodowicz T., Le Cesne A. et al. Post-cross-over activity of regorafenib (RE) in soft tissue sarcoma: analysis from the REGOSARC trial. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11052. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11052
 29. Xie L., Guo W., Wang Y. et al. Apatinib for advanced sarcoma: results from multiple institutions' off-label use in China. *BMC Cancer* 2018;18(1):396. DOI: 10.1186/s12885-018-4303-z
 30. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3133–40. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4495
 31. Vincenzi B., Silletta M., Schiavon G. et al. Sorafenib and dacarbazine in soft tissue sarcoma: a single institution experience. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(1):1–7. DOI: 10.1517/13543784.2013.742886
 32. Schöffski P., Adkins D., Blay J.Y. et al. An open-label, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the anti-IGF-1R antibody cixutumumab in patients with previously treated advanced or metastatic soft-tissue sarcoma or ewing family of tumours. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3219–28. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.010
 33. Pappo A.S., Vassal G., Crowley J.J. et al. A phase 2 trial of R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R), in patients with recurrent or refractory rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, synovial sarcoma, and other soft tissue sarcomas: results of a Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration study. *Cancer* 2014;120(16):2448–56. DOI: 10.1002/cncr.28728
 34. D'Adamo D.R., Dickson M.A., Keohan M.L. et al. A phase II trial of sorafenib and dacarbazine for leiomyosarcoma, synovial sarcoma, and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist* 2019;24(6):857–63. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0160
 35. Tap W.D., Jones R.L., Van Tine B.A. et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6
 36. Tap W.D., Wagner A.J., Papai Z. et al. ANNOUNCE: A randomized, placebo (PBO)-controlled, double-blind, phase (Ph) III trial of doxorubicin (dox) + olaratumab versus dox + PBO in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS). *J Clin Oncol* 2019;37(18). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA3
 37. Kadoch C., Crabtree G.R. Reversible disruption of mSWI/SNF (BAF) complexes by the SS18-SSX oncogenic fusion in synovial sarcoma. *Cell* 2013;153(1):71–85. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.036
 38. Kawano S., Grassian A.R., Tsuda M. et al. Preclinical evidence of anti-tumor activity induced by EZH2 inhibition in human models of synovial sarcoma. *PLoS One* 2016;11(7):e0158888. DOI: 10.1371/journal.pone.0158888
 39. Schöffski P., Agulnik M., Stacchiotti S. et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with synovial sarcoma (NCT02601950). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11057. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11057

40. Roberts M.E., Aynardi J.T., Chu C.S. Uterine leiomyosarcoma: a review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):562–72. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010
41. Italiano A., Kind M., Stoeckle E. et al. Temozolomide in advanced leiomyosarcomas: patterns of response and correlation with the activation of the mammalian target of rapamycin pathway. *Anticancer Drugs* 2011;22(5):463–7. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283442074
42. Chawla S.P., Staddon A.P., Baker L.H. et al. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2012;30(1):78–84. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6329
43. Okuno S., Bailey H., Mahoney M.R. et al. A phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in patients with soft tissue sarcomas: a study of the Mayo phase 2 consortium (P2C). *Cancer* 2011;117(15):3468–75. DOI: 10.1002/cncr.25928
44. Schwartz G.K., Tap W.D., Qin L.X. et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):371–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70049-4
45. Martin-Liberal J., López-Pousa A., Martínez-Trufero J. et al. Phase II study of gemcitabine plus sirolimus in previously treated patients with advanced soft-tissue sarcoma: a spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. *Target Oncol* 2018;13(1):81–7. DOI: 10.1007/s11523-017-0539-9
46. Trucco M.M., Meyer C.F., Thornton K.A. et al. A phase II study of temsirolimus and liposomal doxorubicin for patients with recurrent and refractory bone and soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2018;8:21. DOI: 10.1186/s13569-018-0107-9
47. Santoro A., Comandone A., Basso U. et al. Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2013;24(4):1093–8. DOI: 10.1093/annonc/mds607
48. Escobar C., Munker R., Thomas J.O. et al. Update on desmoid tumors. *Ann Oncol* 2012;23(3):562–9. DOI: 10.1093/annonc/mdr386
49. Li C., Bapat B., Alman B.A. Adenomatous polyposis coli gene mutation alters proliferation through its beta-catenin-regulatory function in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Am J Pathol* 1998;153(3):709–14. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65614-3
50. Messersmith W.A., Shapiro G.I., Cleary J.M. et al. A Phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ -secretase inhibitor PF-03084014. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):60–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0607
51. Kummar S., O'Sullivan Coyne G., Do K.T. et al. Clinical activity of the γ -secretase inhibitor PF-03084014 in adults with desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *J Clin Oncol* 2017;35(14):1561–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.1994
52. Penel N., Le Cesne A., Bui B. et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(2):452–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq341
53. Gounder M.M., Lefkowitz R.A., Keohan M.L. et al. Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):4082–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3322
54. Gounder M.M., Mahoney M.R., Van Tine B.A. et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med* 2018;379(25):2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1805052
55. Szucs Z., Messiou C., Wong H. Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis. *Anticancer Drugs* 2017;28(4):421–6. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000474
56. Toulmonde M., Pulido M., Ray-Coquard I. et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1263–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30276-1
57. Miano S.T., Francini G., Civitelli S. et al. Clinical outcomes of sunitinib (Su) for patients (pts) with desmoid tumors (DT). *J Clin Oncol* 2019;37:11052. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11052

Вклад авторов

Н.Е. Конопля: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 А.Г. Жуковец: обзор литературы по теме статьи, редактирование;
 Ю.М. Богдаев, А.В. Жилияев: сбор и обработка материала, редактирование.

Authors' contributions

N.E. Konoplya: literature review on the topic of the article, article writing;
 A.G. Zhukovets: literature review on the topic of the article, editing;
 Yu.M. Bogdaev, A.V. Zhilyaev: collection and processing of material, editing.

ORCID авторов/ ORCID of authors

Н.Е. Конопля / N.E. Konoplya: <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>
 А.Г. Жуковец / A.G. Zhukovets: <https://orcid.org/0000-0001-5946-9100>
 Ю.М. Богдаев / Yu.M. Bogdayev: <https://orcid.org/0000-0002-3885-1148>
 А.В. Жилияев / A.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-5696-9481>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.09.2022. **Принята к публикации:** 15.10.2022.
Article submitted: 10.09.2022. **Accepted for publication:** 15.10.2022.