

Y. Mori, S. Kinoshita, S. Kinoshita та ін.

# Досвід ефективного застосування пазопаніб для лікування метастатичної позакісткової саркоми Юїнга

При саркомі Юїнга зазвичай уражаються довгі трубчасті кістки та глибокі м'які тканини кінцівок у дітей і підлітків. Комплексне лікування захворювання за допомогою хірургічних методів, променевої та хіміотерапії дає змогу зменшити вираженість симптомів і покращити віддалені наслідки, проте перебіг метастатичної саркоми Юїнга погано контролюється. Пазопаніб – новий мультитаргетний інгібітор тирозинкінази, який насамперед пригнічує рецептори факторів росту ендотелію судин (Vascular Endothelial Growth Factor Receptors, VEGFR)-1, -2 і -3, рецептори тромбоцитарного фактора росту (Platelet-Derived Growth Factor Receptors, PDGFR)- $\alpha$  і - $\beta$  та рецептор фактора стовбурових клітин (c-KIT). Пазопаніб схвалений для лікування осіб із саркомою м'яких тканин, які пройшли курс стандартної хіміотерапії та мають рефрактерну форму захворювання. Сьогодні доступна невелика кількість даних щодо клінічної ефективності пазопаніб у ліванні саркоми Юїнга, також відсутні відомості про довгострокову ефективність такого виду терапії. У клінічному випадку наведено успішний досвід застосування пазопаніб для лікування метастатичної позакісткової саркоми Юїнга.

## Клінічний випадок

Пацієнтка, 17 років. Під час планового акушерського обстеження на 20-му тижні вагітності випадково виявлена пухлина піхви. Методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) візуалізована солідна пухлина стінки піхви розміром 40 мм (рис. 1А). На 37-му тижні гестації виникла кровотеча зі статевих шляхів, з приводу якої був виконаний екстрений кесарів розтин. Новонароджений хлопчик був здоровим. Через 3 міс після пологів проведено МРТ-дослідження, яке показало збільшення товщини стінки піхви до 70 мм (рис. 1Б). Пацієнтці було рекомендовано резекцію пухлини, проте вона відмовилася від проведення операції. На деякий час контроль стану пацієнтки був втрачений.

Через 4 міс після пологів на тлі кровотечі з пухлини й анемії жінка знепритомніла, у зв'язку з чим була виконана екстрена резекція пухлини. За результатами післяопераційного патоморфологічного дослідження біологічний матеріал мав вигляд однорідного солідного скупчення дрібних круглих проліферувальних клітин (рис. 2А та Б). Дані імуногістохімічного дослідження: виявлені пухлинні маркери CD99 (рис. 2В) та віментин (рис. 2Г). Метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH): виявлений перерваний ген *EWS* у пухлинних клітинах, що свідчить про його перебудову. За результатами МРТ, солідна пухлина розміром 16 мм також виявлена у крижовій кістці справа. Дані рентгенографії (Rh) органів грудної клітки (ОГК) – без змін (рис. 3А); комп'ютерна томографія (КТ) ОГК – мікронодулярне ураження нижньої частки лівої легені (рис. 3Г).

Діагноз: первинна вагінальна саркома Юїнга з метастазами у крижовій кістці та легені.

Пацієнтка отримала таке лікування: 6 циклів хіміотерапії з вінкристином (2 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла), доксорубіцином (75 мг/м<sup>2</sup> або актиноміцином D (1,25 мг/м<sup>2</sup>) та циклофосфамідом (1200 мг/м<sup>2</sup>) – 1-го дня кожного циклу (VDC), чергуючи з 5 циклами іфосфаміду 1800 мг/м<sup>2</sup> та етопозиду (100 мг/м<sup>2</sup>) у 1-5-й день через

кожні 3 тижні (ІЕ). Доксорубіцин було замінено на актиноміцин D (1,25 мг/м<sup>2</sup>) після того, як сумарна доза першого досягла 375 мг/м<sup>2</sup>. Попередньо пацієнтка відмовилася від хірургічного лікування. Згодом хвора отримала курс променевої терапії з приводу залишкової пухлини таза.

Результати контрольних КТ і МРТ підтвердили часткову ремісію захворювання, проте через виражені побічні ефекти (нудоту та втому) хвора відмовилася від подальшого проведення хіміотерапії. Через 6 міс після припинення фази ініціації у грудній клітці зліва розвинулися метастази, з приводу яких пацієнтці була призначена хіміотерапія, що включала 1 цикл гемцитабіну (675 мг/м<sup>2</sup> у 1 та 8-й дні) та доцетакселу (75 мг/м<sup>2</sup> у 8-й день), а також 1 цикл карбоплатину (300 мг/м<sup>2</sup> у 1-2-й день) та етопозиду (100 мг/м<sup>2</sup> у 1-5-й день), проте нові пухлини не відповідали на проведену терапію. Через 2 міс хвору почала турбувати інтенсивна задишка, через яку вона погодилася на терапію пазопанібом (800 мг/день).

На тлі прийому пазопанібом виявлене регресування пухлин і зменшення задишки. Через 9 міс лікування була проведена контрольна позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), за результатами якої у пацієнтки відзначили повне регресування пухлини (рис. 3 В-Е). На момент написання цієї статті пацієнтка отримує лікування пазопанібом протягом 26 міс. На цей час не було виявлено рецидиву захворювання, єдиним несприятливим явищем, пов'язаним із терапією, є легкі прояви синдрому «кість – стопа» та втома (ступінь 2).

## Обговорення

Стандартом хіміотерапевтичного лікування при саркомі Юїнга є схема VDC і актиноміцину D, що чергується зі схемою ІЕ. Проте використання цих терапевтичних схем асоціюється з частим виникненням тяжких побічних ефектів.

Основну терапевтичну мішень при саркомі Юїнга становить химерний онкоген *EWS-FLI1*, який є результатом транслокації між генами. Як можливі терапевтичні напруги досліджувалися нові агенти, які

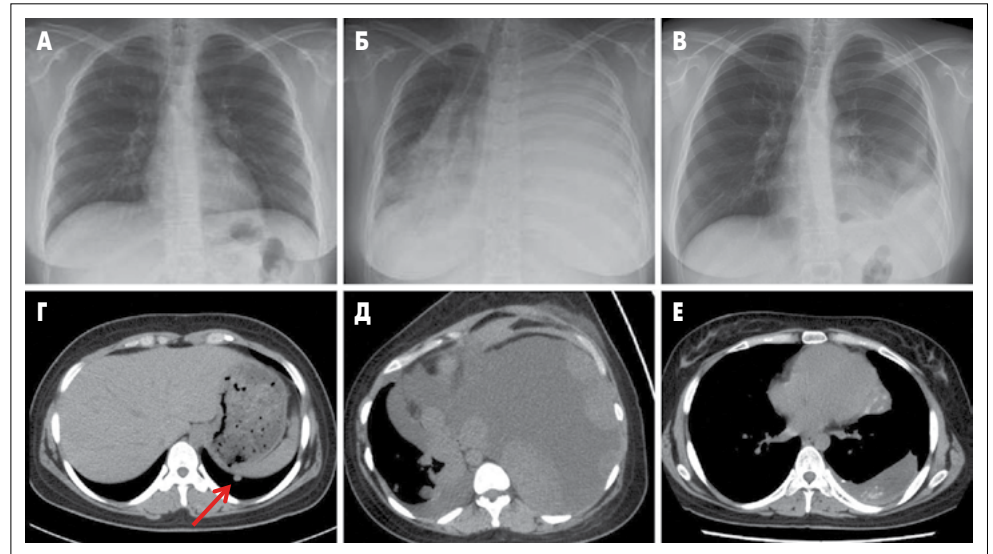


Рис. 3. Візуалізаційні методи дослідження, використані під час лікування пацієнтки. А – Rh ОГК: патологічних змін не виявлено; Б – Rh ОГК: гомогенне затемнення зліва, початок лікування пазопанібом; В – Rh ОГК – зменшення розміру пухлини через 11 міс прийому пазопанібом; Г – КТ: мікронодулярне ураження нижньої частки лівої легені; Д – КТ: масивний плевральний випіт і множинні пухлини у лівій половині грудної клітки перед початком лікування пазопанібом; Е – КТ: зменшення розміру пухлини через 11 міс прийому пазопанібом

Таблиця. Досвід застосування пазопаніб для лікування пацієнтів з метастатичною саркомою Юїнга

Випадок	Вік/стать пацієнта	Локалізація пухлини	Попереднє лікування	Доза пазопаніб	Результат	Автор дослідження
1	62/Ч	Ретроперитонеум	Не отримував	800 мг/добу	Помер через 8 міс після встановлення діагнозу	Y. Yamamoto et al., 2014
2	24/Ж	Паравертебральна	VDC(A)/IE, RT, CPM/TPT, CPT-11/TMZ, IFM/ETP, такролімус	800 мг/добу	Рецидив через 12 тижнів після лікування	T. Alcindor et al., 2015
3	69/Ч	Нервовий корінець S2	Хірургічне лікування, VDC/IE, RT, CPM/TPT, CPT-11/TMZ	800 мг/добу	Помер через кілька тижнів після лікування	S. Attia et al., 2015
4	17/Ж	Піхва	VDC(A)/IE, RT, GEM/DTX, CBVCA/ETP	800 мг/добу	Жива через 26 міс лікування	Описаний випадок

\*Ч – чоловік, Ж – жінка, VDC(A) – вінкристин + доксорубіцин (або актиноміцину D) + циклофосфамід, IE – іфосфамід + етопозид, RT – радіотерапія, CPM – циклофосфамід, TPT – топотекан, CPT-11 – іринотекан, TMZ – темозоломід, IFM – іфосфамід, ETP – етопозид, GEM – гемцитабін, DTX – доцетаксел; CBVCA – карбоплатин.

інгібують синтез білка *EWS-FLI1*, проте результати більшості випробувань були незадовільними. Новими мішенями терапії при саркомі Юїнга є ангіогенні шляхи, mTOR та шлях інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), кісткове мікросередовище, шлях полі(АДФ-рибоза)-полімерази 1 (PARP1), гангліозидні шляхи GD2. У попередніх клінічних дослідженнях встановлено, що перспективними терапевтичними мішенями при саркомі Юїнга є судинний фактор росту ендотелію А (VEGF-A) та фактор росту тромбоцитів (PDGF). Ці відомості дають підставу припустити, що ангіогенний шлях є потенційною мішенню терапевтичного впливу при цьому захворюванні.

Сьогодні пазопаніб не входить у стандарти лікування при саркомі Юїнга. У таблиці наведено відомості про клінічні випадки лікування саркоми Юїнга пазопанібом.

У цьому клінічному випадку після початку прийому пазопанібом настало різке поліпшення стану хворої з повним регресуванням пухлини за даними ПЕТ з мінімальними побічними ефектами порівняно з такими у пацієнтів, які отримують радіо- та хіміотерапію. Така локалізація пухлини є дуже рідкісною. Зазвичай саркома Юїнга локалізується у довгих трубчастих кістках, позакісткові форми – у глибоких м'яких тканинах кінцівок, ретроперитонеумі, грудній клітці. В літературі описані поодинокі випадки саркоми Юїнга з локалізацією в яєчнику чи матці. Первинна вагінальна саркома Юїнга зустрічається вкрай рідко, має більш сприятливий перебіг порівняно з іншими локалізаціями, що, ймовірно, пов'язано з ранньою діагностикою та кращою доступністю пухлини для проведення резекції.

Таким чином, наведений клінічний випадок метастатичної позакісткової саркоми Юїнга, яку успішно лікували пазопанібом, є підставою для проведення подальших досліджень у цьому напрямі (зокрема, вивчення механізмів, які лежать в основі ефективності пазопаніб при ліванні саркоми Юїнга, та виділення біомаркерів для прогнозування терапевтичної ефективності пазопанібом).

За матеріалами: Intern Med. 2018; 57: 2753-2757. Doi: 10.2169/internalmedicine.9879-17.

Переклала з англ. Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:

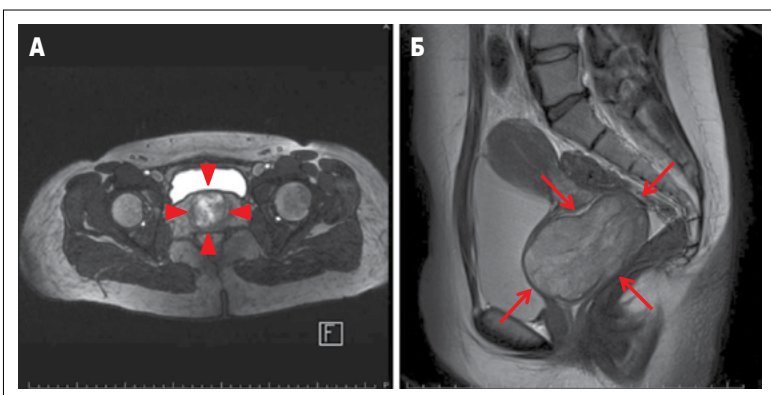


Рис. 1. МРТ-зображення: А – солідна пухлина стінки піхви розміром 40 мм (20-й тиждень вагітності); Б – товщина стінки піхви до 70 мм (через 3 міс після пологів)

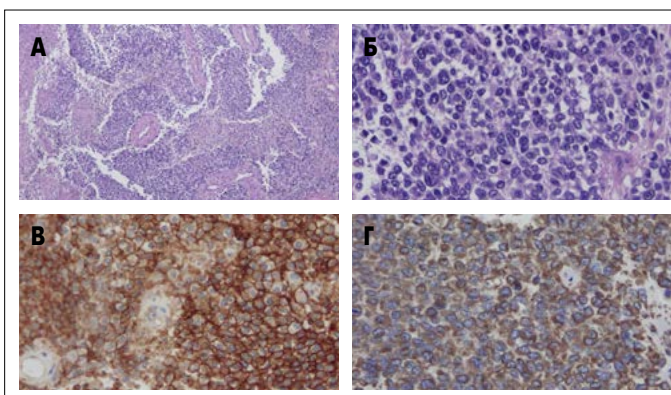


Рис. 2. А і Б – зразки пухлини (фарбування гематоксином та еозином); імуногістохімічне дослідження: В – позитивний маркер CD99; Г – віментин

Після попередньої хіміотерапії саркоми  
М'яких тканин пізньої стадії

**ВОТРИЄНТ** СТАНЕ  
НАСТУПНИМ КРОКОМ



# Вотрієнт™

## пазопаніб

**Затверджений для лікування пацієнтів з розповсюдженою саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту або ліпосаркомою<sup>1-6</sup>**

#### Про лікарський засіб Вотрієнт™.

**Склад:** діюча речовина – пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази.

**Код АТС –** L01X E11.

**Показання.** Лікування пацієнтів з поширеною саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту або ліпосаркомою.

**Дозування.** Рекомендована доза для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на день. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

**Модифікації дози.** З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування — як збільшення, так і зменшення дози — виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза не повинна перевищувати 800 мг.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

**Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії, інтерстиційне захворювання легенів/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протеїнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності.

**Побічні ефекти.** **Дуже часто:** зниження апетиту (включаючи анорексію), дизгезвія (включаючи агевзію та гіпегезвію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубину крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомагніємія, гіпестезія, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотечі, гіпертонічний криз, легенева емболія, легеневі кровотечі, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, екзfolіативні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папульозні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечових шляхів, менорагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести щитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонене.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис».

Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017, зміни внесено №1626 від 17.07.2019

1. van der Graaf W.T. et al. // Lancet. 2012; 379(9829): 1879-86. 2. Lee A.T.J., Jones R.L., Huang P.H. // Signal Transduct Target Ther. 2019; 4: 16. 3. Samuels B.L. et al. Cancer. 2017; 123(23): 4640-4647. 4. Wilky B.A., Meyer C.F., Trent J.C. // Curr Opin Oncol. 2013; 25(4):373-8. 5. Coens C., van der Graaf W.T., Blay J.Y. et al. Cancer. 2015 Sep 1; 121(17): 2933-41. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Вотрієнт. 7. www.votrient.com.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs\_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера П)

Тел.: +38 (044) 389-39-30, факс: +38 (044) 389-39-33

