

Применение пазопаниба при распространенных сосудистых саркомах

Ретроспективный анализ исследования, выполненного Группой по изучению сарком мягких тканей и костей EORTC

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, различающихся по своей природе, клиническому течению и ответу на системную терапию [1]. На долю сосудистых сарком (таких как ангиосаркома – АС, эпителиоидная гемангиоэндотелиома – ЭГ – и интимальная саркома – ИС) приходится лишь около 2-3% всех случаев развития СМТ у взрослых [2]. Стандартизированная по возрасту заболеваемость АС в мире составляет примерно 0,1 на 100 тыс. в год [3].

В настоящее время имеется весьма ограниченное количество данных проспективных исследований относительно возможной пользы системной терапии при сосудистых саркомах. Большинство проспективных исследований, в которых оценивали системную терапию при саркомах, в целом охватывали сразу все (или многие) подтипы СМТ и при этом использовался единый подход к ведению пациентов. Таким образом, количество пациентов с сосудистыми саркомами в таких исследованиях было небольшим. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что назначаемая по поводу АС стандартная терапия 1-й и 2-й линии включает режимы на основе доксорубина и таксанов. Кроме того, был проведен ряд клинических испытаний II фазы при участии пациентов с АС. Так, в исследовании II фазы AngioTax выявлено, что частота ответа на еженедельное введение паклитаксела составила 20%, а частота стабилизации заболевания – 75% спустя 3 мес и 24% – спустя 6 мес лечения [4]. Монотерапия 1-й линии доксорубином и еженедельное введение паклитаксела, по-видимому, характеризовались аналогичной эффективностью при метастатической АС [5, 6]. Химиотерапия 1-й линии на основе антрациклина была ассоциирована с достижением частичного ответа у 15% пациентов, а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ) на фоне такого лечения составляла 4,9 мес [7].

Известно, что сосудистые саркомы экспрессируют проангиогенные факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [8]. Поэтому особый интерес представляет оценка

эффективности при сосудистых опухолях (таких как АС, ЭГ и ИС) лекарственных препаратов, оказывающих целенаправленное воздействие на клетки эндотелия сосудов. Так, ранее было изучено применение бевацизумаба в лечении пациентов с АС и ГЭ. В ходе исследования были получены многообещающие результаты в плане эффективности: медиана ВБПЗ составила 12 и 52,7 недели соответственно [9]. В двух исследованиях II фазы по изучению применения сорафениба у пациентов с АС, проведенных MakI и Ray-Coquard и соавт., медиана ВБПЗ охватывала диапазон 1,8-3,8 мес [10, 11].

Пазопаниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы, оказывающий целевое воздействие на несколько ангиогенных факторов, включая рецепторы ФРЭС (1-го, 2-го и 3-го типа) и рецепторы тромбоцитарного фактора роста. Пазопаниб был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для лечения пациентов с распространенной неадипоцитарной СМТ, которым ранее проводилась химиотерапия на основе антрациклина или ифосфамида [12]. В отношении эффективности пазопаниба при сосудистых саркомах имеется ограниченное количество опубликованных данных [13]. Ввиду незначительного количества пациентов с сосудистыми саркомами, включенных в проведенные Европейской организацией по изучению и лечению онкологических заболеваний (EORTC) исследования II и III фазы, полноценная оценка его активности при этих подтипах сарком невозможна [14, 15]. Имеются сообщения о клинических случаях и небольших сериях клинических случаев, документально зафиксировавшие потенциальную эффективность

пазопаниба при сосудистых саркомах [16-19]. Кроме того, пазопаниб является единственным ингибитором тирозинкиназы, одобренным для лечения неадипоцитарных СМТ (наряду с иматинибом при выбухающей дерматофибросаркоме), поэтому дальнейшая оценка применения этого препарата при сосудистых саркомах представляет дополнительную ценность. Цель этого исследования состояла в том, чтобы документально зафиксировать эффективность применения пазопаниба в когорте пациентов с распространенными сосудистыми саркомами, получавшими лечение в ряде центров EORTC и в рамках двух исследований EORTC, а также предоставить ориентиры для дальнейших исследований и клинической практики.

Материалы и методы

Популяция пациентов и сбор данных

Этическое одобрение исследования было получено в соответствии с локальными и национальными регуляторными нормами. Был выполнен ретроспективный поиск пациентов с распространенными сосудистыми саркомами, получавших лечение пазопанибом в центрах Группы по изучению сарком мягких тканей и костей EORTC. Кроме того, были идентифицированы пациенты с сосудистыми саркомами, получавшие лечение в рамках исследований EORTC по изучению пазопаниба II и III фазы (62043/62072). Данные пациентов были включены в анализ независимо от той линии терапии, в которой использовался препарат. У некоторых пациентов пазопаниб применялся в качестве терапии первой линии, поскольку в ряде стран стоимость этого препарата возмещается в ситуации, когда пациентам в силу тех или иных причин не может быть назначено лечение антрациклинами. Пазопаниб назначался в соответствии со стандартными рекомендациями Европейского общества клинических онкологов (ESMO) и локальной политикой медицинского учреждения. Клинические, патологические данные и данные об исходе были получены из индивидуальных карт

пациентов и из базы данных EORTC (в отношении пациентов, получавших лечение в рамках клинических исследований). Во всех случаях диагноз был подтвержден патоморфологом, обладающим опытом в диагностике СМТ. Почти у всех пациентов (за исключением одного) до лечения было констатировано прогрессирующее заболевание.

Конечные точки

Конечными точками в этом исследовании являлись частота ответа на терапию пазопанибом, ВБПЗ и общая выживаемость (ОВ). Частоту объективного ответа оценивали в соответствии с Критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1). Частота достижения контроля заболевания определялась как сумма показателей частоты полного ответа, частичного ответа и стабилизации заболевания. ВБПЗ определялась как интервал времени от начала применения пазопаниба до первой документальной фиксации факта прогрессирования заболевания или смертельного исхода. Для данных, полученных в исследованиях EORTC, прогрессирование заболевания устанавливалось в соответствии с радиологической оценкой главного исследователя; при отсутствии задокументированных сведений о радиологическом прогрессировании во внимание также принималось клиническое прогрессирование.

ОВ рассчитывали с даты начала применения пазопаниба до даты смерти пациента. У пациентов с АС, получавших лечение пазопанибом, сравнивали исход при наличии кожных и нежных типов опухолей, а также ассоциированных с облучением и не ассоциированных с ним АС.

Результаты

Характеристики пациентов и опухолей

В целом было идентифицировано 52 пациента, включая 9 пациентов, принимавших участие в исследованиях EORTC II и III фазы (62043 и 62072). Свой вклад в этот анализ внесли 16 онкологических медицинских учреждений из 8 стран мира. Исходные характеристики пациентов и опухолей представлены в таблице 1.

Среди включенных в исследование пациентов с сосудистыми саркомами у 40 (76,9%) была диагностирована АС,

Характеристика	АС (N=40), количество (%)	ЭГ (N=10), количество (%)	ИС (N=2), количество (%)
Медиана возраста (лет)	62,4	47,2	67,2
Пол			
Женский	15 (37,5)	4 (40)	1 (50)
Мужской	25 (62,5)	6 (60)	1 (50)
Стадия заболевания			
Местнораспространенная	8 (20)	2 (20)	1 (50)
Метастатическая	32 (80)	8 (80)	1 (50)
Локализация первичной опухоли			
Грудная железа	15 (37,5)	0 (0)	0 (0)
Волосистая часть кожи головы/голова	6 (15)	1 (10)	0 (0)
Живот	8 (20)	4 (40)	0 (0)
Грудная клетка	7 (17,5)	4 (40)	1 (50)
Конечность	4 (10)	1 (10)	1 (50)
Локализация			
Кожа	15 (37,5)	0 (0)	0 (0)
Не кожа	24 (60)	10 (100)	2 (100)
Неизвестно	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Вызвана облучением			
Да	14 (35)	0 (0)	0 (0)
Нет	26 (65)	10 (100)	2 (100)

Характеристика	АС (N=40), количество (%)	ЭГ (N=10), количество (%)	ИС (N=2), количество (%)	Итого (N=52), количество (%)
Количество предшествующих линий терапии				
0	4 (10)	1 (10)	0 (0)	5 (9,6)
1	14 (35)	2 (20)	2 (100)	18 (34,6)
2	12 (30)	5 (50)	0 (0)	17 (32,7)
>2	10 (25)	2 (20)	0 (0)	12 (23,1)
Количество линий терапии после применения пазопаниба	N=36	N=5	N=2	N=43
0	18 (50,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	21 (48,8)
1	15 (41,7)	2 (40,0)	1 (50,0)	18 (41,9)
2	3 (8,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	4 (9,3)

у 10 (19,2%) – ЭГ и у 2 (3,8%) – ИС. В когорте пациентов с АС медиана возраста на момент установления диагноза составляла 62,4 года (диапазон 30,0–83,4 года); 62,5% пациентов составляли лица мужского пола. Наиболее частой локализацией первичной опухоли являлась грудная железа (n=15) и волосяная часть кожи головы (n=6). Кроме того, АС была диагностирована в органах брюшной полости (надпочечные железы, печень, органы мочеполовой системы; n=8), органах грудной полости (включая легочную артерию; n=7) и на конечностях (n=4). У 24 (60%) пациентов имела место некожная форма АС, а у 14 (35%) пациентов – АС, ассоциированная с облучением.

Подробные сведения о лечении до и после применения пазопаниба

У 5 (9,6%) пациентов пазопаниб назначали в качестве 1-й линии терапии (табл. 2).

Наиболее часто назначали паклитаксел (54,5%, n=25) и доксорубин (43,5%, n=20). Среди пациентов, находившихся в периоде последующего наблюдения на момент проведения анализа, 21 (48,8%) пациент не получал какой-либо дополнительной терапии, 18 (41,9%) – одну последующую линию терапии, а 4 (9,3%) пациента – две последующие линии терапии (табл. 2). После прогрессирования заболевания на фоне лечения пазопанибом наиболее часто назначали гемцитабин (21,1%, n=8) и паклитаксел (18,4%, n=7).

Клинический исход и прогностические факторы

У большинства пациентов (за исключением одного) было подтверждено наличие прогрессирующего заболевания до лечения. Медиана длительности периода последующего наблюдения составляла 15,9 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 12,8–38,2); у 3 (5,8%) пациентов было невозможно получить данные об ответе. В целом у 26 (50%) пациентов отмечалось прогрессирование заболевания, у 11 (21,2%) – стабилизация течения заболевания, у 11 (21,2%) – частичный ответ и у 1 (1,9%) пациента – полный ответ на лечение (табл. 3). Таким образом, частота достижения контроля заболевания в группе в целом составила 44,3%.

В когорте пациентов с АС частота достижения частичного ответа и стабилизации

заболевания составляла 20,0 и 17,5% соответственно. Следовательно, частота клинической эффективности (доля пациентов с улучшением клинических показателей) равнялась 37,5% (табл. 3). Частота ответа была аналогичной при кожных и некожных формах АС – 26,7 и 16,7% (p=0,54) соответственно. Более того, частота ответа составляла 28,6% в когорте пациентов с АС, ассоциированной с облучением, и 15,4% – в когорте пациентов с АС, не ассоциированной с облучением (p=0,39) соответственно (табл. 4).

В когорте пациентов с ЭГ частота достижения клинической эффективности составила 60%; у 67% (т.е. у 4 из 6) пациентов отмечалась стабилизация заболевания в качестве наилучшего ответа. Следует отметить, что у обоих пациентов с ИС имел место частичный ответ (табл. 3).

Медиана ВБПЗ составляла 3 мес (95% ДИ 2,1–4,4) в когорте АС и 26,3 мес (0,2 – не определено) в когорте ЭГ соответственно (рис.).

Медиана ОВ от начала лечения составляла 9,9 мес (95% ДИ 6,5–11,3) и 26,3 мес (95% ДИ 0,5 – не установлено) для АС и ЭГ соответственно.

Обсуждение

СМТ представляют собой группу редких и гетерогенных злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, каждый подтип в которой имеет различную биологическую основу, клиническое течение и ответ на системную терапию. Ввиду редкости этих опухолей их часто группировали вместе при проведении клинических исследований. Следовательно, результаты таких испытаний часто было трудно интерпретировать в плане преимуществ отдельного лекарственного препарата или схемы лечения при том или ином специфическом подтипе опухоли. Цель данного анализа состояла в получении большего количества информации о нескольких видах сосудистых сарком у пациентов, получавших лечение пазопанибом в рамках первых клинических исследований и в повседневной клинической практике после регистрации этого препарата.

Данное исследование документально зафиксировало частоту достижения контроля заболевания, равную 40%, и медиану ВБПЗ, составляющую 3 мес у пациентов с АС, получавших лечение пазопанибом. Эти результаты согласуются

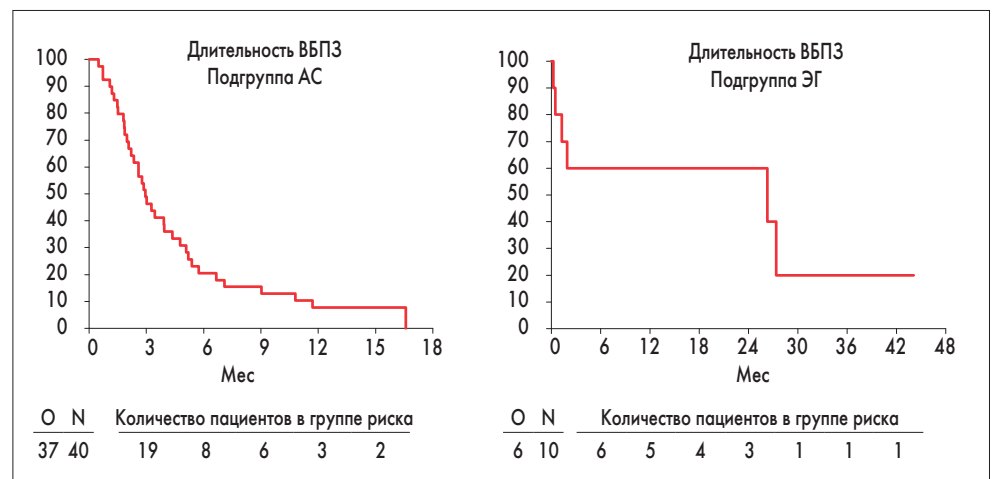


Рис. ВБПЗ в подгруппах АС и ЭГ

с данными исследования II фазы по изучению применения сорафениба при АС [10]. В исследовании PALETTE медиана ВБПЗ, равная 4,6 мес, была несколько выше в группе СМТ в целом [15]. Считается, что активация ангиогенных факторов роста играет основную роль в патофизиологическом механизме развития ряда опухолей, в том числе – АС. В последней работе Itakura и соавт. сообщалось об иммуногистохимической экспрессии определенных типов ФРЭС и их рецепторов более чем у 90% пациентов [20]. Следовательно, у пациентов с АС можно ожидать более высокой частоты ответа на применение препаратов, влияющих на ангиогенез, чем при других видах СМТ. Однако результаты данного исследования не подтверждают это предположение. Следует отметить, что пациентам в нашей когорте проводили интенсивное предшествующее лечение, при этом 25% из них получили более двух линий системной терапии до начала применения пазопаниба. Наиболее часто применяемыми химиотерапевтическими препаратами были паклитаксел, гемцитабин и липосомальный доксорубин.

Результаты нескольких ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что кожная форма АС является относительно чувствительным к химиотерапии (в частности, к паклитакселу) подтипом сосудистых сарком, но данных о применении в этой клинической ситуации таргетных препаратов пока недостаточно [21]. Однако в нашем исследовании не наблюдалось какого-либо значимого различия в эффективности пазопаниба у пациентов с кожной и некожной локализацией первичной опухоли. Известно, что ассоциированная с облучением АС экспрессирует несколько ангиогенных биомаркеров (в частности ФРЭС), что обосновывает применение ингибиторов ангиогенеза у пациентов с этими новообразованиями [8]. Однако не наблюдалось достоверного различия в частоте ответа у пациентов с ассоциированной с облучением АС и с не ассоциированной с ним АС, хотя количество пациентов слишком мало для того, чтобы сделать четкие выводы.

Что касается ЭГ, то ее клиническое течение может быть весьма разным – от медленного роста до крайне агрессивного прогрессирования. Избыточная экспрессия рецепторов ФРЭС (ФРЭС, ФРЭС-2 и -3) наблюдалась в образцах легочной ЭГ [22]. Учитывая ее сосудистое происхождение, ингибирование ангиогенеза может быть рациональным терапевтическим подходом к ведению пациентов с этим подтипом сосудистой опухоли. Сообщалось, что применение интерферона-2, который обладает определенной антиангиогенной активностью, в некоторых клинических случаях способствовало получению ответов [23]. В исследовании,

проведенном Agulnik и соавт., была оценена эффективность бевацизумаба при ЭГ и АС. В него было включено 7 пациентов с ЭГ; у двоих был зафиксирован частичный ответ, а у 4 – стабилизация заболевания [9].

Исследование II фазы по изучению сорафениба, проведенное Французской группой по изучению саркомы (French Sarcoma Group), включало 15 пациентов с ЭГ; у 2 пациентов имел место частичный ответ, а у 5 – стабилизация заболевания [24]. Результаты нашего исследования согласуются с данными исследования Французской группы по изучению саркомы, и демонстрируют, что терапия пазопанибом у некоторых пациентов с ЭГ может способствовать достижению ответа согласно критериям RECIST. Кроме того, полученные нами данные о выживаемости согласуются с упоминаемой средней выживаемостью в течение примерно 4,6 года, включающей широкий диапазон – от 6 мес до 24 лет [25]. Однако все эти наблюдения ограничены небольшим количеством пациентов ввиду редкости этого заболевания.

Имеется небольшое количество опубликованных данных, касающихся системной терапии при ИС, хотя таким пациентам часто назначается лечение антрациклинами и ифосфамидом [26]. Насколько нам известно, какие-либо данные в отношении антиангиогенной терапии при этом подтипе сосудистых сарком недоступны. Ввиду того, что в данном исследовании оба пациента достигли частичного ответа на терапию пазопанибом, необходима дальнейшая оценка возможностей его применения при этом подтипе сосудистой саркомы.

Проведенное нами исследование ограничено его ретроспективной природой и небольшим размером выборки. Однако насколько нам известно, оно включает наибольшую опубликованную серию клинических случаев относительно пациентов с распространенными сосудистыми саркомами, применявших пазопаниб. Полученные нами результаты свидетельствуют, что пазопаниб обладает активностью при АС, но ответы, наблюдавшиеся у пациентов с ЭГ и ИС, требуют дальнейшего изучения. Большой интерес будет представлять исследование на молекулярном уровне потенциальных прогностических маркеров, которые позволят установить предполагаемые различия в чувствительности к лечению АС, ЭГ и ИС, а также различия между пациентами в когорте АС с последующим ответом на терапию и без такового.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Acta Oncologica, 56: 1, 88-92,
doi: 10.1080/0284186X.2016.1234068.

Перевела с англ. Елена Терещенко



Таблица 3. Наилучший ответ на терапию пазопанибом

Характеристика	АС (N=40), количество (%)	ЭГ (N=10), количество (%)	ИС (N=2), количество (%)	Итого (N=52), количество (%)
Полный ответ	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
Частичный ответ	8 (20,0)	1 (10,0)	2 (100,0)	11 (21,2)
Стабилизация заболевания	7 (17,5)	4 (40,0)	0 (0,0)	11 (21,2)
Прогрессирование заболевания	23 (57,5)	3 (30,0)	0 (0,0)	26 (50,0)
Неизвестно	2 (5,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	3 (5,8)

Таблица 4. Частота ответа (полного и частичного) в соответствии с критериями RECIST 1.1 у пациентов с АС

Характеристика	Пациенты (N=40)	Частота ответа, количество (%)	Критерий хи-квадрат, значение p
Локализация первичной опухоли			
Кожа	15	4 (26,7%)	0,54
Не кожа	24	4 (16,7%)	
Данные отсутствуют	1	0 (0,0%)	
Ассоциирована с облучением			0,39
Да	14	4 (28,6%)	
Нет	26	4 (15,4%)	
Итого	40	8 (20%)	

