

H.-J. Kim, Y. Kim, S.-J. Lee та ін., Корея

Моноterapia пазопанібом після попереднього лікування при метастатичній саркомі матки

Результати одноцентрового ретроспективного дослідження

Саркома матки належить до групи рідкісних гетерогенних сарком м'яких тканин (СМТ), характеризується агресивним перебігом і несприятливим прогнозом. Найпоширенішим гістологічним підтипом саркоми матки є лейоміосаркома (ЛМС) – 60% випадків, після якої ідуть ендометріальна стромальна саркома (ЕСС), недиференційована саркома та інші. При локалізованій пухлині, незалежно від її гістологічного підтипу, методом вибору є хірургічне лікування (резекція). Через те, що багато пацієнтів мають первинну метастатичну хворобу, а більше половини – рекурентне метастатичне захворювання після оперативного втручання, саркома матки вважається прогностично несприятливою. За наявності метастазів, як і при різних субтипах СМТ, традиційна цитотоксична терапія у лікуванні саркоми матки є недостатньо ефективною.

Пазопаніб – багатомішеневий інгібітор тирозинкінази з високою спорідненістю до рецепторів фактора росту ендотелію судин (Vascular Endothelial Growth Factor Receptors, VEGFRs) для перорального застосування. На основі результатів дослідження III фази пазопаніб вважається стандартним методом лікування пацієнтів з метастатичними, неадипоцитарними СМТ після неефективності традиційного курсу хіміотерапії. Про протипухлинну активність моноterapia пазопанібом також свідчать дані ретроспективного дослідження за участю хворих із СМТ з Кореї. Широке застосування пазопанібому для лікування СМТ зумовлено зручністю його прийому (перорально) та більш сприятливим профілем токсичності. Проте, коли йдеться про саркому матки – агресивну пухлину, що швидко прогресує, – популяція пацієнтів, залучена у клінічні дослідження, не завжди відображає усі клінічні випадки, з якими стикається у своїй практиці онколог. При виборі терапевтичної тактики у кожному конкретному випадку слід враховувати власний досвід лікування онкологічних хворих, потенційну токсичність обраної схеми, особливо у пацієнтів із симптомами або ознаками зниження ефективності терапії, активність хіміотерапевтичних агентів. Це стало підставою проведення одноцентрового ретроспективного дослідження, метою якого було вивчення ефективності моноterapia пазопанібом пацієнтів із саркомою матки, яким раніше проводили хіміотерапію.

Матеріали та методи

У ретроспективному дослідженні була проаналізована медична документація 35 дорослих пацієток із саркомою матки, які приймали пазопаніб (Вотріент) у моноterapia. Слід зазначити, що досліджувана група приймала пазопаніб винятково на розсуд онколога, тому хворі, які брали участь у дослідженні раніше, були виключені з цього аналізу. Критеріями виключення також були відсутність вимірюваних метастазів; випадки гістологічно підтверджених остеосаркоми, хондросаркоми, ліпосаркоми, саркоми Юінга, примітивної нейроектодермальної пухлини чи інших пухлин, виключених із дослідження III фази; наявність інших злоякісних новоутворень протягом останніх 5 років, а також тяжкої супутньої патології, що унеможливила прийом стандартної дози пазопанібому (800 мг/день).

Усі пацієнти отримували пазопаніб у стартовій дозі 800 мг/добу перорально безперервно. Крім того, хворим призначали супровідну терапію (препарати крові, знеболювальні засоби). Перед застосуванням пазопанібому хворим був проведений повний комплекс обстеження (загальний і біохімічний аналіз крові, рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія всіх уражених ділянок). Через кожні 4 тижні здійснювали моніторинг стану хворого, оскільки введення пазопанібому повторювали через 4 тижні. Терапію припиняли у разі об'єктивно підтвердженого прогресування захворювання (згідно з критеріями відповіді солідних пухлин RECIST), тяжкої токсичності чи погіршення функції печінки, відмови пацієнта від терапії. Дозу препарату коригували на початку кожного нового циклу із врахуванням токсичності попереднього циклу.

Відповідь на терапію оцінювали через кожні 8 тижнів шляхом комп'ютерної томографії органів грудної клітки та черевної порожнини або тих самих методів, які застосовували перед призначенням пазопанібому. Усі побічні ефекти були зафіксовані та класифіковані відповідно до критеріїв Національного інституту раку США (СТСАЕ).

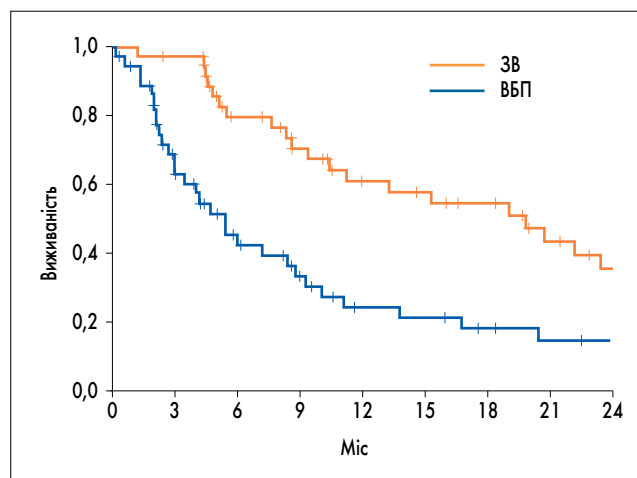


Рис. ЗВ та ВВП у пацієнтів, які приймали пазопаніб

Первинною кінцевою точкою дослідження була частота відповіді (ЧВ), вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування (ВВП), загальну виживаність (ЗВ) і профіль токсичності.

Результати

Характеристики пацієнтів, включених у дослідження, були такими. Середній вік пацієнтів становив 57 років (36–70 років). Приблизно у 77% хворих була гістологічно підтверджена ЛМС, меншою була кількість пацієнтів з недиференційованою плеоморфною саркомою, ЕСС та недиференційованою саркомою. Усі хворі отримували інтенсивну хіміотерапію, зокрема половина з них – 2 режими та більше. Через відсутність чітких стандартів хіміотерапії при СМТ попередні схеми включали етопозид + іфосфамід + цисплатин (n=15), доцетаксел + гемцитабін (n=14), моноterapia доксорубіцином (n=9), доксорубіцин + цисплатин (n=7), моноterapia іфосфамідом (n=6) та доксорубіцин + іфосфамід (n=4). Найчастішою локалізацією метастазів були легені, заочеревинний простір та очеревина. На момент підведення підсумків протягом середнього терміну спостереження 34 міс 39 пацієнтів мали прогресування захворювання, 22 з них померли.

Найчастішою причиною припинення терапії було прогресування захворювання (80%). Загалом терапію пазопанібом пацієнти переносили добре; найчастішими проявами токсичності були артеріальна гіпертензія, стоматит, втома та анемія 1 та 2 ступеня. У пацієнтів спостерігали тимчасове та зворотне підвищення функціональних показників печінки. Смертельних випадків, пов'язаних із лікуванням, протягом дослідження не було.

Об'єктивну відповідь на лікування пазопанібом отримано у 10 пацієнтів (ЧВ 29%; 95% довірчий інтервал – ДІ – 14–44%), включаючи одну повну відповідь. В 11 осіб відмічали стабільний перебіг хвороби. У пацієнтів з ЛМС відповідь на терапію пазопанібом досягалася швидше (9/27, 33%) порівняно з тими, хто мав гістологічно підтверджену недиференційовану плеоморфну саркому (1/3, 33%) та ЕСС (0%).

Медіани ВВП та ЗВ становили 5,8 міс (95% ДІ 3,6–8,1) та 20 міс (95% ДІ 11,6–28,4) відповідно (рис.). На відміну від ЧВ, ВВП (медіана 5,8 міс; 95% ДІ 2,5–9,1 vs 3,0 міс; 95% ДІ 0–7,6; p=0,680) та ЗВ (20,0 міс vs не досягнуто; p=0,404) були однаковими як у разі ЛМС, так і інших гістологічних субтипів саркоми.

Обговорення

Це ретроспективне дослідження обмеженої групи пацієнтів показало, що так звана терапія порятунку

пазопанібом у хворих із саркомою матки може бути активною незалежно від стану хворих, кількості метастатичних вогнищ та добре переноситься. ВВП та ЗВ становили 5,8 та 20,0 міс відповідно. Більшість проявів токсичності були тимчасовими та минулими. Тяжкі прояви негематологічної токсичності (стоматит, діарея) 3 та 4 ступеня виникли лише у 3–6% пацієнтів. Отримані результати порівнювали з даними проспективного клінічного дослідження та ретроспективного дослідження, проведеного в Кореї. Клінічна ефективність пазопанібому була більш значущою у пацієнтів з ЛМС (об'єктивна відповідь досягнута у 33% хворих) порівняно з іншими гістологічними субтипами саркоми (об'єктивна відповідь досягнута у 13% хворих).

Незважаючи на те що дослідження було ретроспективним і охоплювало обмежену категорію хворих, на основі отриманих даних можна зробити висновок, що пазопаніб не матиме значущого ефекту для пацієнтів з різними гістологічними субтипами СМТ, за винятком ЛМС.

СМТ матки – рідкісна агресивна мезенхімальна пухлина, і клінічні рішення щодо ведення таких пацієнтів ухвалюються на основі характеристик новоутворення. За наявності метастатичних вогнищ ефективним є застосування доксорубіцину, іфосфаміду, таксанів, гемцитабіну та трабектедину. За даними ретроспективних досліджень III фази пероральне застосування пазопанібому передбачалося у випадку невдачі попередньо проведеної хіміотерапії у хворих з неадипоцитарними СМТ. Нещодавно опубліковані результати аналізу двох досліджень, які загалом включали 44 пацієток з СМТ матки. Хоча автори дійшли висновку, що ефективність пазопанібому є зіставною у пацієнтів з СМТ матки та СМТ іншої локалізації, більшість (89%) мали підтверджену ЛМС. У цьому дослідженні виявлено, що такі гістологічні субтипи, як ЕСС та недиференційована саркома, не відповідають на лікування пазопанібом. Ці гістологічні підтипи, ймовірно, відрізняються між собою за клінічними та біологічними ознаками, проте досі невідомо які саме фактори зумовлюють неефективність пазопанібому.

Вибір найефективнішої схеми лікування хворих з метастатичними формами СМТ залишається темою для дискусій, тому при веденні таких пацієнтів слід враховувати їх індивідуальні особливості, загальний стан, наявні симптоми та гістологічний підтип саркоми. Початковий вибір хіміотерапевтичних агентів для моно- чи комбінованої терапії має ґрунтуватися на їх перевагах у кожному конкретному випадку. Нещодавно отримані попередні результати лікування метастатичних СМТ деякими таргетними засобами. Окрім пазопанібому, нове моноклональне антитіло, оларатумаб (блокатор PDGFR), у поєднанні з доксорубіцином покращує виживаність. Проте зазначене дослідження ще триває, і невідомо, скільки пацієток із СМТ матки у нього включено.

Сильною стороною цього дослідження є те, у ньому взяли участь пацієнти, котрі отримували пазопаніб в умовах клінічної практики. Тобто отримані результати є відображенням реалій, які можуть відрізнятися від даних рандомізованих контрольованих досліджень на відібраній групі пацієнтів. Обмеженням цього дослідження є ретроспективний характер, який може спричинити похибку при відборі хворих і втрату деяких даних. До слабких місць дослідження належали відсутність проведення загального рентгенологічного огляду, змінність методів візуалізаційної діагностики та різні інтервали між скануваннями. Однак ми вважаємо, що це краще відображає реальний досвід онкологів, які лікують пацієнтів із СМТ матки.

Kim H.-J. et al. Pazopanib monotherapy in the treatment of pretreated, metastatic uterine sarcoma: a single-center retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2018 Jan; 29(1): e3. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e3>.

Переклала з англ. Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:



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 ліпосаркомою¹⁻⁶

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), дизгезія (включаючи агевзію та гіпегезію), 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 білірубіну 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, ексфолиативні 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 внесені №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

