

Ewelina Jagiełło-Wieczorek¹, Tomasz Świtaj¹, Beata Jagielska², Sławomir Falkowski¹, Piotr Rutkowski¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Pazopanib jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich

Pazopanib as new therapeutic option in therapy of advanced soft tissue sarcoma

Adres do korespondencji:

Lek. Ewelina Jagiełło-Wieczorek
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: ewieczorek@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Pazopanib to działający wielokierunkowo inhibitor kinazy tyrozynowej, który wykazuje zarówno działanie antyangiogenne, jak i przeciwnowotworowe. Od 2009 r., kiedy Federalna Organizacja Leków i Żywności w Stanach Zjednoczonych zatwierdziła pazopanib w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka nerki, był on testowany w leczeniu zaawansowanych lub rozsiażanych mięsaków tkanek miękkich (MTM). Kliniczną skuteczność pazopanibu stosowanego doustnie u pacjentów z MTM w stadium uogólnienia udowodniono w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (EORTC 62072, VEG110727, PALETTE), potwierdzając doniesienia wcześniejszych badań II fazy. W wieloośrodkowym badaniu PALETTE pazopanib w dawce 800 mg dziennie istotnie wydłużył medianę przeżyć wolnych od progresji (PFS; główny punkt końcowy) — około 3-krotnie w porównaniu z placebo (4,6 vs. 1,6 miesiąca) u dorosłych z MTM w stadium uogólnienia w porównaniu ze standardową chemioterapią. Zgodnie z analizą podgrup wykazał korzyść nad placebo w długości PFS niezależnie od tego, czy nowotwór charakteryzował się niskim, pośrednim czy wysokim stopniem złośliwości histologicznej i bez względu na podtyp histologiczny mięsaka (*leiomyosarcoma*, *synovial sarcoma*, inne MTM), chociaż chorzy na tłuszczakomięsaki zostali wyłączeni z badania PALETTE, ponieważ we wcześniejszym badaniu II fazy skuteczność pazopanibu nie osiągnęła wskaźnika wymaganego do kontynuowania badań. W końcowej analizie badania PALETTE mediana przeżycia całkowitego była około 2 miesiące dłuższa u pacjentów leczonych pazopanibem w porównaniu z placebo, natomiast nie wykazano istotnej statystycznej różnicy między grupami. Doustna terapia pazopanibem nie miała wpływu na ogólną ocenę jakości życia i była stosunkowo dobrze tolerowana u chorych z MTM, a działania niepożądane występowały głównie w stopniu 1. lub 2. Federalna Organizacja Leków i Żywności w Stanach Zjednoczonych i Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziły pazopanib (Votrient) w leczeniu chorych na zaawansowanego MTM, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię, z wykluczeniem chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) i tłuszczakomięsaki. W artykule przedstawiono kierunki rozwoju leku nowej grupy w terapii mięsaków tkanek miękkich w stadium uogólnienia oraz dotychczasowe doświadczenia autorów ze stosowaniem leku.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich, pazopanib, inhibitory kinazy tyrozynowej

ABSTRACT

Pazopanib inhibits multiple receptor tyrosine kinases, through which it mediates antiangiogenic and antitumor effects. Approved by the Food and Drug Administration in 2009 in the United States for the treatment of metastatic renal cell carcinoma, pazopanib has been tested in advanced or metastatic soft-tissue sarcoma. The clinical efficacy of oral pazopanib in patients with metastatic soft tissue sarcoma (STS) was demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial (EORTC 62072, VEG110727, PALETTE), generally confirming the

findings of an earlier, noncomparative phase II study. In the multicentre PALETTE trial, pazopanib 800 mg once daily significantly prolonged median progression-free survival (PFS; primary endpoint) approximately 3-fold relative to placebo (4.6 vs 1.6 months) in adults with progressive metastatic STS following standard chemotherapy. According to subgroup analyses, pazopanib provided benefit over placebo in terms of PFS regardless of whether the tumor was low/intermediate or high grade and regardless of tumor histology (leiomyosarcoma, synovial sarcoma, other STS), although patients with adipocytic STS were excluded from the PALETTE trial, as sufficient benefit had not been shown with the drug in patients with adipocytic STS in the phase II study. At the final analysis of the PALETTE trial, median overall survival was about 2 months longer with pazopanib than with placebo, although this difference was not statistically significant. Oral pazopanib generally had no detrimental effect on health-related quality of life and had an acceptable tolerability profile in patients with STS in the PALETTE trial, with adverse events generally being grade 1 or 2 in severity. Currently pazopanib is approved by FDA and EMA for the treatment of metastatic STS in patients which received chemotherapy, exceptional gastrointestinal stromal tumor and liposarcoma. This review focuses on the development of this new agent in the treatment of metastatic STS as well as it describes authors' experience in therapy of advanced STS with pazopanib.

Key words: soft tissue sarcomas, pazopanib, tyrosine kinase inhibitors

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 1: 24–31

Wstęp

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią heterogenną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Nowotwory te mogą powstawać w każdej części ciała, ale najczęściej rozwijają się na kończynach i w jamie brzusznej. Stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych i obejmują ponad 60 typów histologicznych, wykazując wiele różnic w patogenezie, zaburzeniach molekularnych i postaciach klinicznych. Pomimo dużego postępu w klasyfikacji mięsaków leczenie tej rzadkiej grupy nowotworów jest stosunkowo jednolite zarówno w przypadku zlokalizowanej choroby, jak i w przypadkach choroby uogólnionej. W przypadkach choroby zlokalizowanej resekcja *en block* i radioterapia uzupełniająca stanowią standard terapeutyczny dla mięsaków o wielkości powyżej 5 cm lub zlokalizowanych podpowięziowo i w stopniu złośliwości 2. lub 3. według *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC). Chemioterapia neoadjuwantowa opierająca się na podawaniu doksorubicyny i ifosfamidu stosowana w indywidualnych przypadkach w mięsakach miejscowo zaawansowanych ma na celu zmniejszenie masy nowotworu, a następnie umożliwienie radykalnej resekcji guza [1]. W chorobie uogólnionej lekami zarejestrowanymi do leczenia większości mięsaków tkanek miękkich pozostają jedynie doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna i trabektedyna. Wyjątkiem są nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), w przypadku których zarejestrowano leki ukierunkowane molekularnie — imatynib i sunitynib, a w Stanach Zjednoczonych również regorafenib. Dotychczas homogeniczność leczenia mięsaków istotnie kontrastowała z heterogeniczną liczbą podtypów tych nowotworów, co było obszernie charakteryzowane przez cele molekularne [2].

Rokowanie w stadium uogólnionym chorych na MTM jest złe, mediana przeżycia wynosi około 12 miesięcy i 5-letnie przeżycia dotyczą około 8% chorych [3]. Istnieje konieczność poszukiwania nowych aktywnych leków w leczeniu mięsaków. Jedną z możliwości jest terapia celowana ukierunkowana na angiogenezę w czasie progresji ogniska pierwotnego lub rozsiewu odległego. Ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) koreluje ze stopniem złośliwości MTM, zaawansowaniem oraz odpowiedzią kliniczną na leczenie, co więcej jego stężenie w surowicy jest zwiększone u chorych na różne typy MTM (tab. 1) [4, 5]. Zatem leczenie, które powinno być skuteczne w leczeniu mięsaków, mogłoby opierać się na zahamowaniu angiogenezy. Inhibitory wielu kinaz tyrozynowych, takie jak sunitynib i imatynib, były badane w MTM, ale wykazały ograniczoną skuteczność w fazie II badań klinicznych i niewielką aktywnością w różnych podtypach histologicznych z istotnym wyjątkiem *dermatofibrosarcoma protuberans* i *alveolar soft part sarcoma* [6, 7].

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym inhibitorem wielokinazowym receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptors*), płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) oraz receptora czynnika komórek macierzystych (KIT) i stanowi obiecującą nową opcję leczenia zaawansowanych MTM. Wykazano, że u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą leczenie wspomagające pazopanib wydłużyła przeżycie wolne od progresji i przeżycia całkowite w MTM. W artykule omówiono obecne miejsce pazopanibu w leczeniu zaawansowanych mięsaków oraz doświadczenia własne autorów.

Tabela 1. Zwiększone stężenia czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w surowicy chorych na różne typy mięsaków tkanek miękkich (MTM) według Yoon i wsp. [5]

Podtyp MTM	Stężenie VEGF w surowicy [pg/ml] Średnie ± odchylenie standardowe
Grupa kontrolna zdrowych osób (n = 30)	20,3 ± 3,2
Wszystkie mięsaki (n = 108)	220,7 ± 21,3*
<i>Liposarcoma</i> — tłuszczakomięsaki (n = 41)	244,9 ± 38,2
<i>Malignant fibrous histiocytoma</i> — mięsaki pleomorficzne (n = 17)	242,4 ± 32,7
<i>Fibrosarcoma</i> — włókniakomięsaki (n = 11)	245,2 ± 121,6
<i>Leiomyosarcoma</i> — mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (n = 9)	244,5 ± 72,7
<i>Desmoid</i> — fibromatoza (n = 9)	205,8 ± 227,8
Inne (n = 21)	143,9 ± 16,5

*p < 0,05, stężenie VEGF we wszystkich MTM w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną

Doświadczenia kliniczne z pazopanibem w mięsakach tkanek miękkich

Badania wczesnych faz

Faza I

W badaniu I fazy Hurwitz i wsp. podawali różne dawki pazopanibu (50 mg i 100 mg 3 razy w tygodniu, 50–200 mg raz dziennie i 300 mg i 400 mg 2 razy dziennie) 63 pacjentom z zaawansowanymi opornymi na leczenie litymi guzami. Chociaż maksymalna dawka tolerowana nie została określona w tym badaniu, jednak wchłanianie dawki powyżej 800 mg raz dziennie jest ograniczone, ponieważ biodostępność leku w formie doustnej jest niska. Zatem grupa chorych otrzymujących dawkę 800 mg dziennie została wybrana do badań klinicznych II i III fazy. Pazopanib powinien być przyjmowany między posiłkami (1 h przez lub 2 h po ostatnim posiłku), ponieważ jego absorpcja może spadać w czasie przyjmowania jedzenia.

Siedemnastu pacjentów odniosło zmienną kliniczną poprawę i u 14 chorych stwierdzono stabilizację choroby trwającą ponad 6 miesięcy. Czterech pacjentów z rozpoznaniem mięsaka (1 z *leiomyosarcoma*, 2 z *chondrosarcoma* i 1 z *GIST*) wykazało stabilizację choroby trwającą przynajmniej 6 miesięcy. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nadciśnienie tętnicze (33%), dobrze kontrolowane przez leki hipotensyjne, biegunka, nudności (32%) i odbarwienie włosów (32%). Zannotowano także 1 epizod krwawienia z przewodu pokarmowego i zakrzepicę żył głębokich z zatorowością płucną [8].

Faza II

W fazie II badań klinicznych pazopanib w dawce 800 mg raz dziennie był podawany 142 chorym z nieresekcyjnymi i przerzutowymi zaawansowanymi MTM. Głównym punktem końcowym badania był odsetek chorych wolnych od progresji choroby po 12 tygodniach

leczenia [PFS (*progression free survival*) 12 tygodni]. Badanie prowadzono w 4 grupach stratyfikacyjnych: mięsaki wywodzące się z tkanki tłuszczowej (*liposarcoma*), mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*), maziówczaki złośliwe (*synovial sarcoma*) i inne typy MTM. Mediana okresu obserwacji wyniosła 677 dni. Wstrzymano rekrutację w grupie chorych na tłuszczakomięsaki z powodu niewystarczającej skuteczności terapii (tylko 20% chorych po 12 tygodniach terapii osiągnęło główny punkt końcowy). Odsetek przeżyć wolnych od progresji po 12 tygodniach wynosił 44% w kohorcie z *leiomyosarcoma*, 49% z *synovial* i 39% w innych typach MTM.

W porównaniu z historycznymi danymi dotyczącymi skuteczności chemioterapii drugiej linii leczenia stwierdzono wydłużone przeżycia wolne od progresji i przeżycia całkowite w 3 grupach stratyfikacyjnych [9]. Ponadto u kilku pacjentów spełniających kryteria stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) według *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) stwierdzono transformację dużych litych zmian wykorzystywanych do monitorowania skuteczności terapii w zmiany torbielowate, co mogło świadczyć o odpowiedzi na leczenie.

Pazopanib był dobrze tolerowany, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (74,6%), leukopenia (42,4%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (50%), proteinuria (51,4%) oraz nadciśnienie tętnicze (7,7%), zmęczenie (7,7%), hiperbilirubinemii (6,3%). Przerw w terapii wymagało 60% pacjentów, a redukcji dawki 23%, ale jedynie 6% chorych zaprzestało terapii z powodu toksyczności związanej z leczeniem. Główną przyczyną przerwania terapii lub redukcji dawki była toksyczność inna niż hematologiczna.

Badanie rejestracyjne III fazy

Badanie PALETTE (*Pazopanib Explored in soft-Tissue sarcoma*) było międzynarodowym wielośrodkiem (EORTC 62072) prowadzonym metodą podwójnie

ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy III. Porównywano w nim odpowiedź na leczenie pazopanibem z placebo w stosunku 2:1 przy randomizacji bez *crossing-over*, po co najmniej 1 linii chemioterapii podanej z powodu zaawansowanej choroby. Pacjenci byli randomizowani do 2 grup — otrzymujących placebo (n = 123) lub pazopanib w dawce 800 mg dziennie (n = 246) do momentu progresji, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub na wniosek chorego. Mediana wieku badanych wynosiła 56 lat, a mediana okresu obserwacji 15 miesięcy. Pierwotnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji. Wyniki prezentowano w 2011 r. na spotkaniu Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) i wkrótce opublikowano [10]. Do badania od października 2008 r. do lutego 2010 r. włączono 369 pacjentów z 13 krajów. Były to osoby nieleczone więcej niż 4 liniami chemioterapii w monoterapii lub 2 w postaci polichemioterapii, wszyscy byli wcześniej leczeni antracyklinami. Pazopanib był podawany po co najmniej 1 linii chemioterapii, ale nie jako terapia podtrzymująca. Z badania wykluczono następujące typy MTM: chrząstniakomięsaki (*chondrosarcoma*), mięsaki Ewinga/prymitywne guzy neuroektodermalne (PNET, *primitive neuroectodermal tumours*), mięsaki kościopochodne (*osteosarcoma*), tłuszczakomięsaki (wszystkie podtypy, *liposarcoma*), mięśniakomięsaki prążkowano-komórkowe zarodkowe (*embryonal rhabdomyosarcoma*), nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), włókniakomięsaki guzowate skóry (DFSP, *dermatofibromatosarcoma protuberans*), zapalne guzy miofibroblastyczne (*inflammatory myofibroblastic sarcoma*), złośliwe międzybłoniaki (*malignant mesothelioma*) oraz mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy (*mixed mesodermal tumors of the uterus*).

W badaniu wykazano zmniejszenie ryzyka progresji o 69% oraz ryzyka zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali pazopanib. Osoby stosujące pazopanib wykazały dłuższe przeżycie wolne od progresji od otrzymujących placebo [mediana wyniosła odpowiednio 4,6 miesiąca vs. 1,6 miesiąca, iloraz hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,31; p = 0,0001]. Różnice przeżyć całkowitych obu grup nie były istotne statystycznie i wyniosły: 12,5 miesiąca — mediana w ramieniu chorych leczonych pazopanibem vs. 10,7 miesiąca — mediana w ramieniu z placebo (p = 0,25; HR = 0,86; dane z analizy końcowej). Odsetek odpowiedzi na leczenie pazopanibem był niewielki (6%), głównym mechanizmem działania pazopanibu była stabilizacja choroby (67% w grupie leczonej pazopanibem wobec 38% w grupie z placebo).

Leczenie pazopanibem było stosunkowo dobrze tolerowane. Główne działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. w trakcie leczenia pazopanibem w porównaniu z placebo to zmęczenie (13% vs. 6%), nadciśnienie tętnicze (7% vs. 0%), anoreksja (6% vs. 0%), biegunka (5% vs. 1%)

(tab. 2). Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w stopniach 3.–5.) wystąpiły odpowiednio w 3% vs. 2%, spadek frakcji wyrzutowej lewej komory o 15% w 8% vs. 3%.

Na podstawie powyższych danych z badań klinicznych wykazujących aktywność pazopanibu lek ten został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i FDA do paliatywnego leczenia chorych na zaawansowane MTM (inne niż *liposarcoma*) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Jest to przedmiotem rekomendacji europejskich (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) i amerykańskich (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) jako opcja terapeutyczna [11, 12]. Brak jest czynników do określenia grupy chorych na zaawansowane MTM odnoszących korzyści z leczenia pazopanibem.

Doświadczenia własne autorów

W Klinice Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie pazopanib został zastosowany po raz pierwszy u chorego z rozpoznaniem mięsaka maziówkowego okolicy dołu pachowego prawego z przerzutami do kości i płuc jako 8. linia chemioterapii w listopadzie 2012 r. Chory ten jest do tej pory leczony w ośrodku w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej Narodowego Funduszu Zdrowia, obecnie utrzymuje się stabilizacja choroby. Do listopada 2013 r. w Klinice pazopanibem leczono 18 chorych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, w tym 6 kontynuuje leczenie z utrzymującą się stabilizacją choroby, a w przypadku 3 chorych ze względu na włączenie leku w ostatnim czasie brak jeszcze możliwości oceny efektów leczenia według kryteriów RECIST. Mediana wieku chorych w chwili rozpoczęcia leczenia pazopanibem wynosiła 45,5 roku. Najdłuższy okres leczenia pazopanibem wynosi w omawianej grupie chorych 12,5 miesiąca. Mediana długości okresu stabilizacji u 6 leczonych chorych wyniosła 6 miesięcy. U 9 osób doszło do progresji choroby. Mediana czasu do progresji u 8 chorych wyniosła 2,8 miesiąca. W trakcie leczenia zaobserwowano toksyczność wątrobową u 3 chorych, u 2 w stopniu 1. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC) oraz u 1 chorej w stopniu 3., co stało się powodem przerwania leczenia. Powikłania hematologiczne występowały rzadko — u 1 chorej wystąpiła niedokrwistość 3. stopnia, wymagająca redukcji dawki leku i u 1 chorego zaobserwowano małopłytkowość 1. stopnia według CTC oraz u 1 — 2. stopnia według CTC. Poza tym u pojedynczych chorych wystąpiły takie objawy, jak biegunka oraz bóle kostno-stawowe o niewielkim nasileniu, a także u większości chorych doszło do depigmentacji włosów (ryc. 1).

U 1 chorego wystąpiły objawy zapalenia błon śluzowych w stopniu 3. według CTC. U 1 chorej w trakcie leczenia doszło do przemijającego ataku niedokrwien-

Tabela 2. Najważniejsze zdarzenia niepożądane w badaniu III fazy z pazopanibem w mięsakach tkanek miękkich

Najczęstsze zdarzenia niepożądane	Placebo (n = 123)	Pazopanib (n = 239)	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3.	Stopień 4.
Oslabienie	60 (49%)	6 (5%)	1 (1%)
Biegunka	20 (16%)	1 (1)	0
Nudności	34 (28%)	2 (2%)	0
Utrata masy ciała	25 (20%)	0	0
Nadciśnienie tętnicze	8 (7%)	4 (3%)	0
Brak apetytu	24 (20%)	0	0
Odbarwienie włosów	3 (2%)	0	0
Wymioty	14 (11%)	1 (1%)	0
Zaburzenia smaku	5 (4%)	0	0
Wysypka/złuszczenie skóry	13 (11%)	0	0
Zapalenie błon śluzowych	4 (3%)	0	0
Istotne zdarzenia niepożądane			
Niewydolność mięśnia sercowego	6 (5%)	–	–
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	3 (2%)	1 (< 1%)	2 (1%)
Odma opłucnowa	–	–	–
Istotne zaburzenia laboratoryjne			
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGTP)		13 (11%)	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)		4 (3%)	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)		2 (2%)	
Zwiększenie stężenia bilirubiny		2 (2%)	
Limfocytopenia	36%	9%	2%

nego (TIA, *transient ischemic attack*), z uwagi na to zdecydowano się zredukować dawkę leku. Redukcji dawki w trakcie leczenia z powodu toksyczności wymagało łącznie 5 chorych. Istotny z punktu widzenia klinicznego wydaje się fakt, że pazopanib został włączony u 4 chorych w 3. linii leczenia, u 5 w 4. linii, u 4 w 5. linii, u 4 w 6. linii, u 1 chorego w 8. rzucie leczenia. Niektórzy pacjenci w trakcie terapii otrzymywali radioterapię o założeniu paliatywnym, a także poddawani byli metastasektomiom płucnym i resekcji nawrotów lokoregionalnych. Przebieg leczenia systemowego chorych przedstawiono w tabeli 3.

Dyskusja

Badanie PALLETE było pierwszym badaniem randomizowanym fazy III, w którym wykazano skuteczność pazopanibu u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanymi MTM. Dane uzyskane w badaniu

mogą nabrać większego znaczenia przy wyodrębnieniu grup chorych, którzy odnieśli największe korzyści z leczenia pazopanibem. Konieczne są dalsze badania w celu opracowania molekularnych i obrazowych markerów odpowiedzi na pazopanib. Decyzja o wyłączeniu wszystkich chorych z rozpoznaniem tłuszczakomięsaka była oparta na wynikach badania II fazy, w którym po 12 tygodniach wykazano krótki czas do progresji choroby [9]. Warto jednak zaznaczyć, że tłuszczakomięsaki są niejednorodną grupą i wśród nich można wyróżnić 3 podstawowe podtypy: zróżnicowany/odróżnicowany, pleomorficzny i śluzowaty/okrągłokomórkowy. Analiza retrospektywna odpowiedzi na chemioterapię dowiodła, że pacjenci ze śluzowatym podtypem *liposarcoma* wykazują statystycznie większą odpowiedź na chemioterapię 1. linii w porównaniu z postaciami odróżnicowaną i wysokodojrzałą (48% vs. 11%) [13]. Teoretycznie można założyć, że rozkład odpowiedzi na pazopanib także mógłby okazać się podobny w tych podgrupach.



Rycina 1. Depigmentacja włosów w trakcie leczenia pazopanibem

Poprawa przeżyć wolnych od progresji choroby związana ze stosowaniem pazopanibu daje nadzieję, że terapia podtrzymująca tym lekiem lub skojarzona z innymi lekami może przynieść lepsze wyniki. Toczy się badanie fazy II z losowym doбором chorych, w którym porównuje się odpowiedź na leczenie gemcytabiną w monoterapii oraz w skojarzeniu z pazopanibem (ClinicalTrials.gov identifier: NCT015 32687).

Niewiele wiadomo o aktywności pazopanibu w leczeniu neoadjuwantowym. Wiele badań klinicznych bada tę opcję leczenia, zarówno jako leczenie przedoperacyjne pazopanibem w monoterapii (NOPASS, ClinicalTrials.gov identifier: NCT01543802), jak i skuteczność tego leku w skojarzeniu z doksorubicyną i ifosfamidem (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01446809) lub radioterapią (PASART-1; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01985295).

Skuteczność, jaką wykazał pazopanib w badaniach klinicznych, może być ograniczona z uwagi na podawanie leku w kolejnych liniach leczenia. Niestety nadal niewiele wiadomo, dlaczego pewne podtypy mięsaków, takie jak tłuszczakomięsaki, są mało wrażliwe na leczenie pazopanibem, oraz w jaki sposób mięsaki, które wykazują odpowiedź, nabywają oporność na terapię pazopanibem w trakcie leczenia. Ten problem jest uniwersalny dla terapii inhibitorami angiogenezy. Niektórzy z pacjentów nie odnoszą korzyści z leczenia, ponieważ

pojawia się wewnętrzna przetrwała oporność na leczenie antyangiogenne [14, 15].

Na podstawie wyników badania PALETTE oraz doświadczeń autorów należy stwierdzić, że pazopanib jest lekiem aktywnym w leczeniu MTM wcześniej leczonych chemioterapią standardową. Angiogeneza odgrywa krytyczną rolę w leczeniu MTM i z uwagi na to konieczne są dalsze badania, które umożliwią zrozumienie oporności na terapię pazopanibem u niektórych chorych, a także pomogą w identyfikacji markerów odpowiedzi oraz umożliwią bezpieczną terapię skojarzoną z innymi chemioterapeutykami. Trwają badania nad rolą, jaką może odegrać pazopanib w leczeniu MTM zarówno w skojarzeniu z innymi lekami, jak i jako w terapii neoadjuwantowej. Niezbędne jest ustalenie wiarygodnych czynników predykcyjnych dla grupy chorych na zaawansowane MTM odnoszących korzyści z leczenia pazopanibem, badania nad możliwością zastosowania pazopanibu w kombinacji z chemo- lub radioterapią, jak również w leczeniu przedoperacyjnym i adjuwantowym.

Piśmiennictwo

- Casali P.G., Blay J.Y. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v198–v203.
- Blay J.Y., Cassier P.A., Ray-Coquard I. Soft tissue sarcomas: are all soft tissue sarcomas treated with the same drugs? *Eur. J. Cancer* 2011; 47 (supl. 3): S385–S388.
- Italiano A., Mathoulin-Pelissier S., Cesne A.L. i wsp. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2011; 117: 1049–1054.
- DuBois S., Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. *Cancer* 2007; 109: 813–819.
- Yoon S.S., Segal N.H., Park P.J. i wsp. Angiogenic profile of soft tissue sarcomas based on analysis of circulating factors and microarray gene expression. *J. Surg. Res.* 2006; 135: 282–290.
- Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. i wsp. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3133–3140.
- George S., Merriam P., Maki R.G. i wsp. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3154–3160.
- Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S. i wsp. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 4220–4227.
- Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. i wsp. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3126–31320.
- van der Graaf W.T., Blay J., Chawla S.P. i wsp. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879–1886.
- The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): vii92–vii99.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcomas. Wersja 2.2012
- Jones R.L., Fisher C., Al-Muderis O., Judson I.R. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 2853–2860.
- Broxterman H.J., Gotink K.J., Verheul H.M. Understanding the causes of multidrug resistance in cancer: a comparison of doxorubicin and sunitinib. *Drug Resist. Updat.* 2009; 12: 114–126.
- Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat. Rev. Cancer* 2008; 8: 592–603.

Tabela 3. Przebieg leczenia pazopanibem w grupie 18 chorych w ośrodku autorów

Nr pacjenta	Wiek w chwili rozpoznania	Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia pazopanibem	Podtyp mięsaka	Lokalizacja ogniska pierwotnego	Lokalizacja przerzutów	Linia chemioterapii	
						0.	1.
1	18	24	Mięsak maziówkowy	Dół pachowy prawy	Płuca	Protokół Eilbera*	8 kursów IFD-HD
2	41	46	Mięsak maziówkowy	Ściana klatki piersiowej	Płuca		8 kursów IFD-HD
3	19	21	Mięsak Ewinga	Talerz biodrowy lewy	Płuca	3 kursy EI+AC	8 kursów EI/IFD/AC
4	63	68	Mięsak maziówkowy	Udo lewe	Płuca		4 kursy ADIC
5	19	27	Mięsak pleomorficzny	Przestrzeń zaotrzewnowa	Jama brzuszna		AP — brak dokumentacji
6	43	45	Mięsak maziówkowy	Podudzie prawe	Płuca		10 kursów IFD-HD
7	44	51	Mięsak gładko-komórkowy	Macica	Wątroba		6 kursów ADIC
8	42	52	Mięsak gładko-komórkowy	Ściana klatki piersiowej	Płuca	Protokół Eilbera*	4 kursy ADIC
9	40	41	Mięsak maziówkowy	Udo prawe	Płuca		6 kursów IFD-HD
10	42	44	DSRCT	Jama brzuszna	Płuca		2 kursy VADRIAC 2 kursy EIAO
11	31	34	Mięsak gładko-komórkowy	Przestrzeń zaotrzewnowa	Płuca, nerki, wątroba		3 kursy ADIC
12	48	57	<i>Sarcomapleomorphicum</i>	Podudzie prawe	Płuca	Protokół Eilbera*	8 kursów IFD-HD
13	54	54	Mięsak gładko-komórkowy	Macica	Płuca, miednica		3 kursy AI
14	70	72	SFT	Płuco prawe	Płuca		21 kursów ADIC 1 d.
15	68	74	Mięsak pleomorficzny	Udo lewe	Płuca	3 kursy IFD-HD	6 kursów ADIC
16	47	51	Mięsak gładkokomórkowy	Macica	Płuca, wątroba, kości, miednica	6 kursów DOX	3 kursy DDP+CTX +DTIC
17	28	31	Mięsak maziówkowy	Podudzie prawe	Płuca	Protokół Eilbera*	3 kursy GEM+DCL
18	35	39	MPNST	Stopa	Płuca	9 kursów IFD-HD	12 kursów ADIC

*Protokół Eilbera — 2 kursy chemioterapii neoadjuwantowej ifosfamid w wysokich dawkach 2 × IFD-HD, uzupełniająco 1 × AP3 (doksorubicyna i cisplatyna), 2 × IFD-HD (ifosfamid w wysokich dawkach), 1 × AP3 (doksorubicyna i cisplatyna)

O. linia chemioterapii oznacza leczenie uzupełniające.

ADIC 1 d. — chemioterapia wg programu ADIC podawana w rytmie 1., 8., 15., 22. dzień; DSRCT (*desmoplastic small round cell tumor*) — desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy; MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*) — złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych; SFT (*solitary fibrous tumor*) — guz włóknisty złośliwy; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby wg kryteriów RECIST; PD (*progressive disease*) — progresja choroby wg kryteriów RECIST
Programy chemioterapii: ADIC — doksorubicyna, dakarbazyna, cyklofosfamid; AP3 — doksorubicyna, cisplatyna; IFD-HD — ifosfamid w wysokich dawkach; EI — etopozyd, ifosfamid; AC — doksorubicyna, cyklofosfamid; NVB — winorelbina; EIAO — etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, daktynomycyna; VADRIAC — winkrystyna, oksorubicyna, cyklofosfamid; DTIC — dakarbazyna; CBDCA — karboplatyna; DDP — cisplatyna; PE — cisplatyna, etopozyd; DOX — doksorubicyna w monoterapii; TRB — trabectedyna; GEM+DCL — gemcytabina, docetaksel

Linia chemioterapii							Ługość leczenia pazopanibem, odpowiedź (miesiące)
2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	
2 kursy ADIC	3 kursy AP3	2 kursy GEM+DCL	4 kursy IFD-HD	3 kursy TRB	9 kursów IFD-HD	Pazopanib	12,5 SD
5 kursów ADIC	3 kursy AP3	11 kursów GEM+DCL	11 kursów IFD-HD	Pazopanib			10,8 SD
5 kursów AP	3 kursy IFD-HD	2 kursy AI	2 kursy GEM+DCL	Pazopanib			2,2 PD
17 kursów IFD-HD	4 kursy GEM/NVB	Pazopanib	Cyklofosfamid				2,3 PD
ADIC — brak dokumentacji	Pazopanib						1,1 PD
3 kursy ADIC	2 kursy AP	9 kursów EIAO	Pazopanib				6,8 SD
8 kursów GEM/DCL	22 kursy TRB	4 kursy AP	Pazopanib				2,8 PD
55 kursów GEM/DCL	6 kursów TRB	5 kursów DTIC/DDP	3 kursy DTIC/CBDCA	Pazopanib			4,6 PD
3 kursy ADIC	2 kursy AP	3 kursy EIAO	Pazopanib				4,4 PD
9 kursy AP	10 kursy PE	Pazopanib					3,7 PD
GEM/DCL	11 kursów TRB	8 kursów AP wlew ciągły	Pazopanib				4,3 SD
6 kursów ADIC	7 kursów AP wlew ciągły	17 kursów GEM+DCL	3 kursy PE	Pazopanib			4,4 SD
2 kursy GEM/DCL	2 kursy TRB	Pazopanib					PD
15 kursów GEM	20 kursów paklitaksel	Pazopanib					2,7 PD
6 kursów GEM	40 kursów ADIC 1 d.	Pazopanib					2,7 SD
2 kursy TRB	Pazopanib						Leczona od 21.10.2013 r., kontynuuje
9 kursów AP wlew ciągły	Pazopanib						Leczona od 19.11.2013 r., kontynuuje
5 kursów Gemzar/DCL	Pazopanib						Leczony od 29.11.2013 r., kontynuuje