

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АВАСТИНА

З.Х. Хусейнов

Государственное учреждение «Онкологический научный центр МЗ РТ», г. Душанбе

Представлен клинический опыт применения таргетного препарата Авастин в комплексном лечении местнораспространенных сарком мягких тканей в зависимости от уровня экспрессии VEGF.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, таргетная терапия, Авастин.

COMPREHENSIVE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMAS USING AVASTIN

Z.Kh. Khuseinov

Cancer Research Center, Dushanbe

A clinical experience in using target therapy with Avastin for locally advanced soft tissue sarcomas depending on the VEGF expression level has been presented.

Key words: soft tissue sarcomas, target therapy, Avastin.

Использование Авастина (Бевацизумаба) – моноклонального антитела, подавляющего сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), приобретает особую значимость в подавлении неоангиогенеза для лечения злокачественных опухолей, которые находят свое подтверждение в клинических исследованиях [3, 7]. Одним из подходов в лечении местнораспространенных сарком мягких тканей (МСМТ) служит поиск новых методов к терапии этих больных. Для решения данной задачи новым направлением явилось применение препаратов таргетной молекулярной терапии, которые прямо воздействуют на специфические молекулярные мишени, блокируя различные белковые продукты онкогены в МСМТ.

Наиболее эффективным прямым ангиогенным фактором из всех известных является VEGF. К особенностям VEGF относится повышение проницаемости сосудов, что является одним из дополнительных механизмов неоангиогенеза и может приводить к накоплению фибрина плазмы крови в тканях. Он стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, увеличивает их миграционную способность и частично активирует гены, участвующие в протеолизе. Выживаемость активированных эндотелиальных клеток и, соответственно, вновь сформированных микрососудов также является VEGF-зависимой. Использование VEGF in vivo позволило добиться выраженной стимуляции образования сосудов [1].

Кроме того, VEGF не только активно участвует в неоангиогенезе, но и является фактором выживаемости для вновь образованных капилляров в опухоли. Показано, что при искусственном снижении уровня VEGF происходит регрессия недавно образованных капилляров, но не капилляров нормальной ткани [2]. Существует множество механизмов регуляции клеточного синтеза VEGF. Гипоксия является основным стимулятором выработки VEGF как в злокачественных, так и в нормальных клетках. Транскрипция мРНК VEGF также индуцируется различными факторами роста и цитокинами, включая тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1) и интерлейкин 1- β [2]. Рецепторы семейства VEGF состоят из 3 тирозин-киназных рецепторов: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) и VEGFR-3 (Flt-4). Кроме того, имеется ряд дополнительных рецепторов, таких как нейролипиды, которые участвуют в модуляции связывания VEGF с основными рецепторами. VEGFR-3 может играть роль в развитии сосудов, и его экспрессия показана на лимфатических сосудах, для которых он, вероятно, играет основную митогенную роль. Активация тирозинкиназных рецепторов инициирует стимуляцию внутриклеточных сигнальных путей и, соответственно, пролиферативную активность опухоли [4].

Эффективность Бевацизумаба (Авастин) доказана при лечении больных колоректальным раком [5], немелкоклеточным раком легкого, раком почки, раком молочной железы [6]. В 2005 г. опубликована серия работ, в которых представлены результаты последних исследований эффективности Авастина при различных солидных опухолях, но данных по применению препарата при саркомах мягких тканей очень мало. В частности, D.R. D'Adamo et al. [3] оценивали противоопухолевую активность комбинации Авастин + Доксорубицин у 17 больных с метастатической саркомой, из них у 11 – лейомиосаркома. Авастин вводился в дозе 15 мг/кг, Доксорубицин – 75 мг/м² каждые 3 нед. У 2 больных с лейомиосаркомой матки был отмечен частичный эффект, у 11 – стабилизация заболевания. Двое больных наблюдались без прогрессирования в течение более 10 мес. Общая эффективность составила 12 %, медиана времени до прогрессирования – 8 мес, медиана общей выживаемости – 16 мес. Показатели времени до прогрессирования при лечении Авестином создают предпосылки для дальнейших исследований.

Для оценки эффективности комплексного лечения МСМТ с применением препарата Авастин нами проведено исследование VEGF, характеризующих ангиогенную активность, у 62 пациентов с МСМТ. Для выполнения иммуногистохимического исследования с парафиновых блоков, окрашенных гематоксилином и эозином, изготавливали срезы толщиной 4–5 мк, которые помещали на стекла, обработанных поли-L-лизинном. Затем материал обрабатывался по общепринятому протоколу. Экспрессия определялась по уровню окраски препарата в оранжевый цвет. У 15 пациентов уровень экспрессии VEGF был умеренно положительным (++) , у 9 – резко положительным (+++). Все больные были с местнораспространенным процессом T_{2a} или T_{2b} стадии. С учетом повышенной экспрессии VEGF 24 больным проводилось лечение с использованием таргетного препарата Авастин в сочетании со следующей комбинацией цитостатиков: Доксорубицин в дозе 75 мг/м², в 1-й день, Винкристин – 2 мг, внутривенно, в 1-й и 8-й дни, Циклофосфан – 1,0 г, внутривенно, в 1-й и 8-й дни. Авастин в дозе 10 мг/кг вводили

в один день с химиопрепаратами. В 13 из 24 случаев Авастин назначался при комплексном лечении МСМТ в предоперационном периоде.

Установлено, что после применения Авастина у 14 больных отмечалась частичная резорбция опухоли, у 8 – стабилизация опухолевого процесса. У одного больного наблюдалась полная резорбция опухоли грудной клетки после первого курса комплексной терапии. В одном случае эффекта не получено. В послеоперационном периоде у 9 пациентов при сравнительном ИГХ исследовании фактора VEGF в удаленной опухоли обнаруживали слабую экспрессию (-/+ или +) фактора неоангиогенеза. У 7 больных, которым был применен препарат Авастин, мы не смогли провести контрольное ИГХ исследование макропрепарата, поскольку операции выполнялись в других лечебных учреждениях. Следует отметить, что после 2 курсов лечения Авестином в комбинации с химиотерапией при контрольной ангиографии отмечалось снижение объема сосудистой сети в опухоли по сравнению с исходными ангиографическими данными. У 2 пациентов препарат Авастин применили при лечении генерализованной формы МСМТ с метастазами в легких. При исследовании фактора сосудистого роста уровень VEGF был резко положительным (+++). В результате 3 курсов паллиативной химиотерапии в сочетании с Авестином удалось добиться стабилизации первичной опухоли и метастатических очагов в легких в течение 11 мес.

Клинический пример. Больная П., 16 лет, обратилась в Онкологический научный центр МЗ РТ с жалобами на наличие массивной опухоли, размером 22×14 см, занимающей мягкие ткани средней и нижней трети левого бедра, по задней поверхности, доходящей до подколенной ямки. Опухоль заметила 2 года назад, не лечилась. При пальпации опухоль плотноэластичной консистенции, ограниченно подвижна, исходит из толщи мышц задней поверхности бедра. На основании гистологического исследования (№ 3738) выставлен диагноз: Высокодифференцированная фибросаркома мягких тканей задней поверхности левого бедра T_{2b}N₀M₀. При ИГХ исследовании уровень экспрессии фактора VEGF +++ . С учетом данных ИГХ исследования больной проведено 2 курса вну-

триартериальной химиотерапии в сочетании с Авастином по схеме АСОР. Отмечалась частичная резорбция опухоли. После терапии произведено футлярно-фасциальное иссечение опухоли задней поверхности левого бедра. В макропрепарате имелись выраженные фиброзные и склеротические изменения опухоли, которая местами была представлена очагами муцинозного перерождения.

Таким образом, предварительные данные позволяют положительно оценить результаты применения таргетного препарата Авастин в комплексном лечении МСМТ в зависимости от экспрессии VEGF.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Архив патологии. 2000. № 5. С. 3.

2. Benjamin R.S., Rouesse J., Bourgeois H. Should patients with advanced sarcomas be treated with chemotherapy // Eur. Cancer. 1998. Vol. 34. P. 958–965.

3. D'Adamo D.R., Anderson S.E., Albritton K. et al. Phase II study of Doxorubicin and Bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (28). P. 7135–7142.

4. Fletcher C., Unni K.K., Mertens F. Tumors of Soft Tissue and Bone // WHO Classification of Tumours. 2002. P. 106–107.

5. Hochster H., Welles L. Safety and efficacy of Bevacizumab when added to Oxaliplatin/Fluoropyrimidine regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: TREE 1&2 Studies // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (16S). Part I. Abstr. 3515.

6. Miller K.D., Wang M., Gralow J. et al. A randomized phase III trial of Paclitaxel versus Paclitaxel plus Bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer // 41st Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. (ASCO). USA, Orlando, FL, 2005. E. 2100.

7. Sandler A.B., Gray R., Brahmer J. et al. Randomized phase II/III trial of Paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without Bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial – E4599 // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. Suppl. 2s. Abstr. LBA4.

Поступила 14.04.11