



Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта

К.М.Н. М.П. НИКУЛИН

Рассмотрен ключевой механизм патогенеза гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST). Приведены результаты исследований по применению таргетных препаратов у больных с GIST, характеризующимися разным мутационным статусом.

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumours, GIST) являются наиболее частыми мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Считается, что GIST происходят из клеток Кахала (Cajal), которые отвечают за моторику ЖКТ. В пользу этого говорит не только схожее гистологическое строение на ультраструктурном уровне, но и экспрессия гена *c-kit* как клетками Кахала, так и стромальными опухолями. Экспрессия гена *c-kit*, определяемая с помощью моноклонального антитела CD¹¹⁷, считается сурrogатным маркером GIST. В 95% случаев GIST являются антиген-позитивными по CD¹¹⁷, однако при отрицательной реакции и исключении лейомиосаркомы может потребоваться молекулярно-генетический анализ с целью выявления антиген-негативной опухоли. В 2001 г. для лечения больной с диссеминированной формой GIST впервые был применен препарат Гливек (иматиниб), который оказался чрезвычайно эффектив-

ным и вскоре стал широко применяться в качестве монотерапии заболевания, которое считалось нечувствительным к химиолучевому лечению. Практически сразу начали проводиться исследования по изучению эффективности Гливека в адьювантном и неoadьювантном режимах. В 2011 г. на съезде Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) было сообщено об эффективности 3-летней адьювантной терапии Гливеком у больных с высоким риском прогрессирования. Многочисленные исследования также показали, что основные гистологические характеристики (размер опухоли, локализация, митотический индекс), а также молекулярно-генетический статус являются важными факторами прогноза. Так, например, пациенты с метастатической формой болезни и мутацией в 9-м экзоне гена *c-kit* получают выгоду в плане безрецидивной выживаемости, если сразу получают двойную дозу лекарства. Пациенты с крайне редкой мутацией D842V полностью нечувст-

вительны к Гливеку. Несмотря на высокую эффективность терапии Гливеком, минорная часть больных демонстрирует первичную резистентность, а у большинства пациентов даже после многолетней успешной терапии наступает вторичная резистентность. В качестве выбора при прогрессировании патологического процесса дозу Гливека повышают с 400 до 800 мг либо осуществляют переход на препарат второй линии Сутент. Эффективность Сутента после приема Гливека составляет около 3–4 мес. и, как оказалось, также зависит от мутационного статуса. В качестве ингибиторов тирозинкиназ также исследуются нилотиниб, дазатиниб, сорафениб, регорафениб, ваталаниб, мазитиниб, пазопаниб, креноланиб. Ряд препаратов с иным механизмом действия проходят исследования II фазы [1, 2].

Основной механизм патогенеза развития GIST – мутации в генах *c-kit* и тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA)

В 1998 г. S. Hirota и соавт. опубликовали в журнале Science статью «Доминантно-негативные мутации *c-kit* при гастроинтестинальных стромальных опухолях у человека» [3]. Среди 58 опухолей мезенхимального происхождения с помощью иммуногистохимического метода было выявлено 49 GIST.



Также было показано, что экспрессия CD¹¹⁷ наблюдается не только на клетках опухоли, но и на клетках Кахала, что позволило высказать предположение о происхождении GIST именно из этих клеток. В 5 из 6 образцов опухолей авторы выявили мутацию в гене *c-kit*. В последующем подтвердилось, что мутация гена *c-kit* – это основной механизм развития GIST. В сентябре 1998 г. в Хельсинки, Финляндия, прошел первый международный симпозиум по изучению GIST, на котором присутствовали 23 делегата. На симпозиуме было высказано предположение о потенциальной эффективности ингибиторов *c-kit* при GIST.

Белок KIT, кодируемый геном *c-kit*, является членом семейства тирозинкиназ. В эту же группу входят альфа- и бета-рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA и PDGFRB), рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов (CSF1R) и рецептор цитокина Fl. Лигандом для KIT служит стволый клеточный фактор (SCF). Результатами взаимодействия являются гомодимеризация рецептора и запуск киназной активации. При развитии GIST происходит независимая от наличия лиганда активация, что и приводит к развитию опухоли.

Наиболее частая мутация происходит в 11-м экзоне гена, который кодирует внутриклеточный домен. При этом возможны различные типы мутаций: делеции, вставки, замены или комбинации. С делециями связан худший прогноз, для других типов мутаций характерно более благоприятное течение заболевания [4, 5].

Приблизительно в 10% случаев мутации происходят в 9-м экзоне гена *c-kit*, который кодирует внеклеточный домен белка. Киназный домен при мутации в 9-м экзоне похож на киназный домен при диком типе GIST, что предполагает чувствительность к терапии последних. Интересно, что мутации в 9-м экзоне встречаются практически исключительно в опухолях тонкой и толстой кишки, в опухолях желудка частота мутации –

около 1% [6]. Мутации в экзонах 13 и 17 составляют 1–2% случаев. Предполагается, что данные экзоны отвечают за физиологическое подавление функции внутриклеточных доменов.

Очевидно, что мутация гена является ключевой и начальной стадией заболевания. В дальнейшем запускается каскад самых различных сигнальных путей (MAPK, PI3K-AKT, MYC, mTOR). Исследования на клеточных линиях показали, что, в частности, подавление путей PI3K более эффективно по сравнению с ингибированием MAPK и mTOR [7].

Мутации в гене тромбоцитарного фактора роста встречаются в 5–10% случаев. Как и в случае с активацией рецептора KIT на мембране клеток, рецептор PDGFRA начинает активироваться без своего лиганда PDGFA, в результате чего запускается каскад реакций, схожих с реакциями, имеющими место при активации KIT [8].

Для подтверждения диагноза GIST панель иммуногистохимической реакции включает, кроме CD¹¹⁷, маркеры DOG1 и PKC-тета [9, 10]. В 10–15% случаев GIST не удается выявить мутации в генах *c-kit* и PDGFRA, таким образом, речь идет о диком типе этих генов. В то же время иммуногистохимически определяется экспрессия CD¹¹⁷, что говорит о запуске сигнальных путей, механизм которого не совсем ясен. В клинической практике часто проводится скрининг только на мутации в 11-м и 9-м экзонах, при отсутствии мутации формально предполагается дикий тип, а исследование на мутацию в 13-м или 17-м экзонах не проводится. Морфологически и макроскопически опухоли с диким типом ничем не отличаются от мутантных опухолей. В то же время тщательные исследования показали, что при диком типе выявляются другие механизмы активации и прогноз течения заболевания при этих опухолях также отличен от GIST с мутациями. Наиболее часто (в половине случаев) при диком типе выявляется повышенная экспрессия рецептора инсулинового

фактора роста (IGF1R), который действует через сигнальные пути MAPK и PI3-AKT. Интересно, что повышенная экспрессия IGF1R выявляется при забрюшинных саркомах и саркоме Юинга. Мутации в гене BRAF, которые более характерны для меланомы и рака щитовидной железы, выявляются при диком типе GIST в 13% случаев [11]. В ряде случаев при диком типе GIST удается обнаружить мутацию в гене сукцинатдегидрогеназы (SDH), который кодирует четыре субъединицы (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD). Функция этого фермента – участие в цикле Кребса. Мутация указанного гена повышает риск развития не только GIST, но и синхронных параганглиом (синдром Карнея – Страта-

При метастатических формах GIST пятилетняя выживаемость у пациентов, ответивших на лечение Гливеком, составила 55%, в то время как у пациентов с первичной резистентностью – только 9%.

киса, Carney – Stratakis syndrome) [12]. Механизм развития GIST при мутации гена сукцинатдегидрогеназы остается не совсем ясным, но предполагается, что фермент снижает активность пролилгидроксилазы, которая, в свою очередь, регулирует активность фактора, индуцируемого гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF1-альфа). В свою очередь HIF1-альфа является активатором для IGF2 и VEGF. Классификация GIST в зависимости от локализации мутации и чувствительность опухолей к препаратам представлены в таблице 1.

Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей

До открытия мутации гена *c-kit* и использования маркера CD¹¹⁷ GIST расценивались как лейомиосаркомы. Согласно классификации



Таблица 1. Классификация GIST в зависимости от локализации мутации

Локализация мутации		Частота встречаемости, %	Чувствительность опухоли к препаратам
KIT	Экзон 11	~70	Высокая чувствительность к Гливеку
	Экзон 9	~10–15	Чувствительность к двойной дозе Гливека
	Экзон 8	редко	М.д.
	Экзоны 13 и 17	~1–2	Чувствительность к Сутенту
PDGFRA	Экзон 18 (D842V)	~5	Резистентность к Гливеку
	Экзоны 12 и 14	~1–2	Чувствительность к Гливеку
	Экзон 18	~1	Чувствительность к Гливеку
Мутации KIT или PDGFRA редки (GIST у детей)		~1	Низкая чувствительность к Гливеку
Мутации KIT и PDGFRA отсутствуют		12–15	Чувствительность к Гливеку у 1/3 пациентов
BRAF V600E		~7–15	М.д.
SDH		~2	М.д.
HRAS, NRAS		~1	М.д.
Герминогенные мутации KIT или PDGFRA (семейные GIST)		Н.д.	М.д.
Триада Карнея (мутации KIT или PDGFRA отсутствуют)		~1	Низкая чувствительность к Гливеку
NF1 родственные (мутации KIT или PDGFRA отсутствуют)		~1	Низкая чувствительность к Гливеку

М.д. – мало данных, Н.д. – нет данных.

и стадированию злокачественных опухолей, лейомиосаркомы желудка и тонкой кишки были отнесены к злокачественным опухолям указанных органов и, соответственно, «растворились» среди диагнозов «рак желудка» и опухолей тонкой кишки. Точная заболеваемость была неизвестна [13]. За последние годы во многих странах, особенно в тех, где ведутся канцер-регистры и часто сохраняются парафиновые блоки и стекла удаленных образцов, удалось прояснить эпидемиологию GIST. Так, наиболее полноценные исследования проведены в скандинавских странах (Норвегия, Швеция, Финляндия, Дания) [14, 15]. В этих странах ретроспективно были пересмотрены блоки «лейомиом» и «лейомиосарком» и в подавляющем большинстве случаев диагноз был изменен на GIST. Оказалось, что в среднем заболеваемость составляет 10–15 человек на 1 млн населения. В других европейских странах этот показатель был ниже, что, скорее всего, было связано с меньшим охватом населения скринингом и более низким уровнем доступности медицинской помощи. Кроме того, тщатель-

ное морфологическое исследование образцов желудка у больных, умерших от других заболеваний, позволило обнаружить так называемые микро-GIST, размерами до 1–2 мм. В 2006 г. в журнале Human Pathology была опубликована статья японских морфологов, в которой говорилось о высокой частоте встречаемости GIST в желудке [16]. Авторы исследовали 100 желудков, удаленных по поводу рака. В 35 желудках были обнаружены 50 микроскопических опухолей, которые оказались положительными на экспрессию KIT и/или CD³⁴. Большинство опухолей (90%) локализовалось в проксимальных отделах желудка, в 2 случаях GIST выявлены мутации гена c-kit. В 28 желудках выявлена 51 лейомиома. В 12 желудках обнаружено сочетание микроскопических GIST и лейомиом. Средний размер опухоли составил 1,5 мм. Авторы предположили, что GIST, по крайней мере его микроскопические формы, распространены гораздо шире, чем принято полагать. Вероятно, что в большинстве случаев они не достигают клинически значимых размеров и в ряде

случаев склонны к спонтанной регрессии. Кроме того, стоит подчеркнуть, что такая высокая частота встречаемости ни в коей мере не означает истинного распространения GIST желудка, поскольку исследование проведено на выборке рака желудка, где механизмы канцерогенеза в определенной мере сами по себе могут способствовать появлению стромальных опухолей. В Северной Америке самое крупное исследование по эпидемиологии GIST проведено Е.А. Perez и соавт. [17]. В работу были включены базы данных регистра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database), который охватывает около 17% населения США, и база данных онкологического регистра Флориды (Florida Cancer Data System), охватывающая около 6% населения Америки. Данные SEER обработаны с 1992 по 2005 г., регистра Флориды – с 1984 г. Было установлено, что в 1994 г. 93% опухолей расценивались как гладкомышечные опухоли и только 6% – как GIST. В 2002 г. уже 82% составляли GIST и только 17% – гладкомышечные опухоли. Пропорция GIST



желудка была еще выше – 96% для SEER и 93% для популяции Флориды. Заболеваемость GIST увеличилась с 0,028 на 100 тыс. населения в 1992 г. до 0,688 на 100 тыс. населения в 2005 г. Авторы подчеркнули, что повышение заболеваемости связано как с явным улучшением диагностики, так и с улучшением скрининга. После 2000 г. опухоли желудка составляли 47% случаев, опухоли тонкой кишки – 34%. Интересно, что заболеваемость GIST у афроамериканцев выше, чем у белого населения.

Таргетная терапия метастатических форм GIST

В 2001 г. в журнале *The New England Journal of Medicine* вышло короткое сообщение под названием «Эффект тирозинкиназного ингибитора STI571 у пациентки с метастатической формой гастроинтестинальной стромальной опухоли». Автор статьи Н. Joensuu из Хельсинки, Финляндия, привел клинический случай, когда пациентка лечилась от метастатической формы GIST. Больная 50 лет, многократно оперированная по поводу метастазов «лейомиосаркомы» желудка, в течение 2 лет безуспешно получала терапию препаратами месна, доксорубин, ифосфамид, дакарбазин, талидомид и интерферон. В марте 2000 г. больная дала согласие на лечение препаратом STI571 (Гливек, иматиниб) в дозе 400 мг в сутки. Уже через 2 недели от начала лечения было зафиксировано уменьшение самого крупного метастаза в печени со 112 до 67 см². К февралю 2001 г. отмечалась дальнейшая положительная динамика болезни, не появилось новых очагов и исчезли 6 из 28 печеночных метастазов [18]. Позднее больную из Финляндии назовут «пациент zero», а 2001 г. – началом эры таргетной терапии GIST. Именно с 2001 г. начались многочисленные международные исследования по эффективности Гливека в лечении GIST, а Норвегия, Швеция и Финляндия с присоединившейся Германией организовали скандинавскую группу, которая провела длительное ис-

следование по адьювантной терапии стромальных опухолей. Гливек начал применяться в 90-е годы прошлого столетия в качестве ингибитора тирозинкиназы для лечения хронического миелолейкоза благодаря способности ингибировать онкопротеин BCR-ABL. Впоследствии наблюдение, что белки BCR-ABL и KIT имеют структурную схожесть, инспирировало проведение исследований по использованию Гливека на клеточных линиях, в том числе и на клетках GIST [19]. Практически сразу же были инициированы протоколы по исследованию эффективности двойной дозы Гливека при метастатических формах заболевания. В целом Гливек был эффективен у 70–85% пациентов, медиана времени до прогрессирования составила 20–24 мес. [20]. Одно из первых рандомизированных исследований второй фазы (B2222 study) по изучению применения Гливека при метастатических формах GIST включало 147 больных [21]. Больные рандомизированы на группы, получавшие по 400 и 600 мг Гливека в сутки. В целом у 54% пациентов наблюдался частичный ответ, у 28% – стабилизация болезни. Медиана времени до объективного ответа составила 13 мес. По частоте ответа на лечение и его токсичности различий в группах не было установлено. В дальнейшем у 2 пациентов был отмечен полный эффект. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость во всей группе составили 24 и 57 мес. соответственно. Различий в медиане до прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от дозы препарата выявлено не было. Пятилетняя выживаемость у пациентов, ответивших на лечение, составила 55%, в то время как у пациентов с первичной резистентностью – только 9% [22]. Исследование B222 послужило основанием для одобрения Гливека Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) в 2002 г.

в качестве препарата первой линии при метастатических формах GIST.

Практически одновременно с исследованием B2222 стартовали два крупных международных протокола третьей фазы: Европейско-Австралийское (EORTC 6205) и Североамериканское (S0030) исследования по изучению эффективности применения двойной дозы Гливека (800 мг) в сравнении со стандартной дозой (400 мг) при метастатических формах GIST. Европейское исследование включало 946 пациентов, рандомизация проводилась на две группы: 400 и 800 мг в сутки с cross-over дизайном в случае прогрессирования на дозе 400 мг. Токсичность 3–4-й степени наиболее часто наблюдалась при высокой дозе Гливека (32% и 50% соответственно), в этой же группе чаще отмечены снижение дозы и перерыв в приеме. Первичной целью Европейского протокола являлось время до прогрессирования, Североамериканского (включившего 746 больных) – общая выживаемость. В Европейском исследовании выявлено достоверное улучшение безрецидивной выживаемости при медиане наблюдения 25 мес., которое не привело к достоверному улучшению общей выживаемости при медиане наблюдения 40 мес. [23]. В Североамериканском протоколе не было установлено достоверных различий ни относительно безрецидивной, ни относительно общей выживаемости при медиане наблюдения 54 мес. [24]. Интересно, что в обоих исследованиях была продемонстрирована почти одинаковая стабилизация болезни при cross over – 29% и 28% соответственно. В Европейском исследовании мутационный статус опухоли был оценен у 377 больных. Установлена лучшая безрецидивная и общая выживаемость у пациентов с мутацией в 11-м экзоне по сравнению с мутацией в 9-м экзоне и диким типом. У пациентов с мутацией в 9-м экзоне отмечен лучший эффект в отношении безрецидивной выжива-

Онкология



Ретроспективный анализ пациентов с первичными и рецидивными опухолями показал, что при применении Гливека в предоперационном режиме увеличивался шанс на полное удаление опухоли.

емости по сравнению с другими подгруппами больных. В Североамериканском исследовании мутационный статус оценен у 397 больных. Были получены схожие результаты, однако повышенная доза Гливека у больных с мутацией в 9-м экзоне не отразилась на улучшении безрецидивной и общей выживаемости. В 2010 г. M. van Glabbeke опубликовал результаты метаанализа, объединив Европейско-Австралийское и Североамериканское исследования [20]. Автор подчеркнул, что, несмотря на схожие критерии отбора, в Североамериканском протоколе пациенты были более старшего возраста и с худшим общесоматическим статусом, более низкими показателями лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, с лучевой терапией в анамнезе, но меньшей предшествующей химиотерапией по сравнению с Европейским протоколом. Метаанализ показал небольшое, но достоверное улучшение времени до прогрессирования при двойной дозе Гливека ($p = 0,04$ Wald test), но отсутствие различий в таком показателе, как общая выживаемость ($p = 0,97$). Субпопуляционный анализ показал достоверное улучшение времени до прогрессирования при применении у пациентов с мутацией в 9-м экзоне ($p = 0,017$), которое, однако, не трансформировалось в достоверное улучшение общей выживаемости ($p = 0,15$). Медиана времени до прогрессирования у всех пациентов составила 19 мес., у пациентов с мутацией в 9-м экзоне при двойной дозе Гливека – 19 мес., при дозе 400 мг – только 6 мес. Одним из заключений

автора метаанализа явилось предположение, что неoadъювантная терапия у пациентов с мутацией в 9-м экзоне при местнораспространенных опухолях обоснована в плане уменьшения опухоли в размерах и улучшения результатов хирургического лечения.

Высокая эффективность Гливека породила убеждение, что возможно полное излечение больных с GIST: возникло желание прекратить прием препарата после успешной длительной ремиссии. В 2002 г. французскими исследователями инициировано рандомизированное исследование III фазы BFR14, которое поставило вопрос о продолжительности приема Гливека у больных с метастатической формой болезни. Больные были рандомизированы на группы постоянного приема препарата (C-group, continuous) и окончания приема через год успешного лечения Гливексом (S-group, stop). Дизайн подразумевал возобновление приема Гливека в S-группе в случае прогрессирования. В исследование было включено 58 пациентов. В последующем этот протокол трансформировался в рандомизацию C- и S-групп через 3 года (50 пациентов) и через 5 лет (25 пациентов). В stop-группе каждый раз после окончания приема Гливека достоверно быстрее наступало прогрессирование [25–27]. Так, через 5 лет после рандомизации ни у одного из 12 пациентов, вошедших в C-группу, не отмечено рецидивов, в S-группе – 7 рецидивов из 20 ($p = 0,0317$). Авторы сделали вывод, что пациенты с метастатической болезнью должны получать Гливек постоянно до прогрессирования либо до наступления непереносимости препарата. Достоверных различий в общей выживаемости между двумя группами не было. Таким образом, окончание приема лекарства даже после длительного успешного применения ассоциируется с быстрым прогрессированием болезни.

Нео- и адъювантная терапия GIST

Первый опыт применения Гливека при GIST во всех странах показал высокую эффективность препарата. Первые протоколы изучали метастатические формы болезни, затем почти одновременно были инициированы исследования по адъювантной и неoadъювантной терапии. К 2011 г. были накоплены данные, показавшие 25%-ную выживаемость за 9 лет при метастатической форме болезни [1] и эффективность трехлетней адъювантной терапии после радикальных операций [28, 29].

Основной целью предоперационной терапии большинство авторов считали уменьшение размеров опухоли. В частности, теоретически оправдана неoadъювантная терапия при локализации GIST в двенадцатиперстной и прямой кишке. Ретроспективный анализ 46 пациентов с первичными и рецидивными опухолями показал, что при применении Гливека в предоперационном режиме увеличивался шанс на полное удаление опухоли [30]. В рамках исследования пациентам выполняли компьютерную томографию каждые 2–3 мес. для оценки степени уменьшения опухоли. Одинадцать из 46 больных получили терапию до операции с медианой 11,9 мес. При медиане наблюдения 19,5 мес. у 11 больных не наблюдалось признаков заболевания. В другом проспективном исследовании из 36 пациентов у 33 при медиане 11 мес. в предоперационном режиме размер опухоли в среднем уменьшился с 10,5 до 5,5 см. При этом 83% изначально неоперабельных пациентов стали операбельными [31]. Очевидно, что целесообразность применения Гливека до операции должна оцениваться вместе с хирургом и должна учитываться возможность уменьшить размеры опухоли, особенно при ее локализации в непосредственной близости к кардии, в двенадцатиперстной и прямой кишке.

Эффективность применения таргетной терапии при метастатических формах GIST не могла не инициировать исследования по



адьювантной терапии GIST. Одно из самых крупных рандомизированных (плацебоконтролируемое, двойное слепое) исследований по адьювантной терапии GIST (ACOSOG Z9001) было проведено в США. С 2002 по 2007 г. в исследовании участвовали 230 клиник США и Канады. Критериями включения были следующие показатели: опухоль более 3 см в диаметре, радикальная (либо R1) операция, возраст пациента более 18 лет, CD¹¹⁷-положительная опухоль. При возникновении рецидива болезни «ослепление» прекращалось и больным из плацебо-группы предлагалось лечение Гливекком. Рандомизация была проведена у 713 пациентов. В группе лечения Гливекком наблюдалось 30 событий и 5 летальных исходов от разных причин без рецидива. В группе плацебо зафиксировано 70 событий, при этом 69 возвратов болезни, 1 летальный исход без рецидива, 7 летальных исходов после развития рецидива болезни, 5 – от прогрессирования GIST, 2 – от других причин. Надо отметить, что первые промежуточные результаты этого исследования были опубликованы в 2007 г. При этом было установлено, что адьювантная терапия Гливекком в течение года способствовала улучшению показателей безрецидивной выживаемости с 83% в контрольной группе до 97% в группе лечения. Отсутствие различий в общей выживаемости объяснялось коротким сроком наблюдения и назначением терапии Гливекком в случае развития рецидива болезни. В 2009 г. опубликованы результаты трехлетнего наблюдения за больными [32]. Интересно, что даже в группе низкого риска рецидива были зафиксированы случаи рецидивов заболевания. В группе высокого риска рецидива (опухоль более 10 см в диаметре) адьювантная терапия показала наиболее высокую эффективность, тем не менее после окончания приема Гливека у больных с высоким риском рецидива вновь стали отмечаться рецидивы заболевания. При сравнении с группой исторического контроля

адьювантная терапия достоверно улучшала не только безрецидивную, но и общую выживаемость у больных с высоким риском рецидива. Исследователи предположили, что пациентам с высоким риском показана более продолжительная терапия Гливекком в адьювантном режиме. Учитывая высокую эффективность Гливека в улучшении безрецидивной выживаемости, в декабре 2008 г. в США и в 2009 г. в Европе и России препарат одобрен в качестве адьювантной терапии при CD¹¹⁷-положительных гастроинтестинальных стромальных опухолях. Субпопуляционный анализ, представленный на ASCO в 2010 г., показал, что наибольшую выгоду от адьювантной терапии в плане улучшения безрецидивной выживаемости получают больные с мутацией в 11-м экзоне [33].

В европейском исследовании (EORTC 62024) около 900 пациентов после радикальной операции по поводу GIST с высоким и промежуточным риском рецидива заболели рандомизировали в 2 группы: группа больных, получавших адьювантную терапию 400 мг Гливека в сутки в течение 2 лет, сравнивалась с группой наблюдения, пациенты которой получали плацебо. Кроме того, планировалось изучить общую и безрецидивную выживаемость. Набор больных начался в 2004 г. и закончился в 2008 г. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время.

В скандинавском исследовании (Scandinavian Sarcoma Group) совместно с Германией изучалась эффективность адьювантной терапии в течение 1 года и 3 лет после радикальной операции у пациентов с высоким риском рецидива. Исследование началось в 2004 г. и длилось семь лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: курс лечения проводился в течение одного года и в течение трех лет. Включение больных в исследование осуществлялось согласно критерию C. Fletcher: размер опухоли больше 10 см или митотический индекс больше 10 в 50 полях зрения при большом уве-

личении; размеры опухоли больше 5 см и митотический индекс больше 5, разрыв опухоли. Опухоль должна была быть позитивной по экспрессии CD¹¹⁷. Оценивались безрецидивная выживаемость (время от рандомизации до рецидива болезни или смерти), общая выживаемость и безопасность лечения. Всего в исследование было включено 400 пациентов. Безрецидивная выживаемость в группе трехлетней адьювантной терапии была значительно больше по сравнению с группой однолетней адьювантной терапии ($p < 0,0001$; ОР (отношение рисков) 0,46; 95% ДИ 0,32–0,65). Расчетная пятилетняя выживаемость для группы 3 лет составила 65,6% по сравнению с 47,9% для контрольной группы. Общая выживаемость также

Адьювантная терапия Гливекком достоверно улучшала не только безрецидивную, но и общую выживаемость у больных.

была значительно дольше в группе трехлетнего лечения ($p = 0,02$; ОР 0,45; 95% ДИ 0,22–0,89). Расчетная пятилетняя выживаемость для пациентов, получавших лечение, составила 92% по сравнению с 81,7% для группы контроля. Таким образом, результаты скандинавско-германского исследования впервые показали улучшение не только безрецидивной, но и общей выживаемости больных после радикальных операций по поводу GIST [28, 29]. Многие эксперты назвали трехлетнюю адьювантную терапию Гливекком у больных с высоким риском рецидива «золотым стандартом» в лечении GIST. Сложность проблемы заключается в том, что в настоящее время больше не ведутся рандомизированные исследования по адьювантной терапии и вопрос об истинной адекватной продолжительности терапии Гливекком в адьювантном режиме так и остался нерешенным.



Первичная и вторичная резистентность к Гливеку

В терапии GIST различают первичную и вторичную резистентность. Отсутствие чувствительности к Гливеку в течение первых 6 мес. считается первичной резистентностью. Она отмечается приблизительно у 10% больных. Первые же протоколы анализировали эффективность терапии в зависимости от мутационного статуса. Было отмечено, что тип мутации влияет на первичную резистентность: при мутации в 11-м экзоне – 5%, в 9-м экзоне – 16%, при диком типе – 2–3% [34]. В то же время относительная резистентность опухолей с мутацией в 9-м экзоне может быть связана с недостаточной дозой Гливека [20]. Исследования *in vitro* и клинические результаты показали, что больные с мутацией D842V абсолютно не чувствительны к Гливеку и в случае метастатической болезни имеют плохой прогноз. Пациенты с другими мутациями в гене PDGFRA в большинстве случаев чувствительны к терапии и демонстрируют продолжительный эффект на Гливеке. Поскольку при диком типе найдены иные механизмы прогрессии, то предполагается, что эффект может наступить от других таргетных препаратов: ингибиторов VEGFR – для педиатрических GIST, сукцинатдегидрогеназы – для SDH-мутантных, BRAF – для BRAF-мутантных GIST [35]. Несмотря на высокую эффективность терапии Гливеком при отсутствии первичной резистентности, у подавляющего большинства больных развивается вторичная резистентность к препарату. Вторичные мутации развиваются в том же самом гене, что и первичные мутации. При диком типе вторичные мутации не выявляются. Большинство вторичных мутаций KIT представлены точечными заменами одного нуклеотида, которые локализуются в тирозинкиназных доменах KIT и PDGFRA и в киназ-связывающих доменах KIT (15-й и 16-й экзоны). Как правило, вторичные мутации отличаются от первичных. Эти мутации могут определяться как

единичные или как несколько клонов со специфической мутацией в одном опухолевом узле. С клинической точки зрения важно отметить, что количество вторичных мутаций может достигать 7 у одного пациента в различных метастазах [36]. Выявленная гетерогенность опухолевых клонов заставила отказаться от пункции метастазов при прогрессировании опухоли на фоне Гливека с целью определения «мишени» при прогрессировании. При диком типе привлекательной мишенью может быть IGF1R, гиперэкспрессия которого наблюдается при данном виде GIST и не зависит от KIT-мутации [37].

Препараты второй линии терапии и новые подходы

Для пациентов с первичной или вторичной резистентностью к Гливеку единственным препаратом второй линии лечения является сунитиниб (Сутент). Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ с эффективностью в отношении KIT, рецептора сосудистого фактора роста (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), рецептора макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF-1R). Исследования ранних фаз по применению Сутента показали эффективность в отношении GIST с большинством видов мутаций [38]. Последние данные показали, что медианы до прогрессирования и общей выживаемости были дольше у пациентов с мутацией в 9-м экзоне и диким типом по сравнению с пациентами с мутацией в 11-м экзоне [39]. В крупном рандомизированном исследовании III фазы изучалась эффективность Сутента в сравнении с плацебо среди 312 пациентов с первичной резистентностью или непереносимостью Гливека. Медиана времени до прогрессирования (TTP) составила 27,3 недели для пациентов, получающих Сутент, и 6,4 недели для группы плацебо ($p < 0,0001$). В лечебной группе наблюдалось 7% частичных ответов, 58% стабилизаций и достоверно чаще объективный ответ по сравнению

с группой плацебо. Результаты исследования послужили основой для одобрения Сутента в качестве препарата второй линии при прогрессировании после Гливека или первичной непереносимости иматиниба [40]. Одним из существенных негативных отличий Сутента от Гливека явилась более выраженная токсичность, проявляющаяся лейкопенией и тромбоцитопенией у пациентов. Эффективность Сутента для больных с мутацией в 13-м и 14-м экзонах была выше, чем с мутацией в 17-м экзоне [39].

P. Rutkowski и соавт. в недавнем сообщении представили данные одноцентрового исследования, включавшего 137 пациентов с метастатической формой GIST Сутентом после прогрессирования на фоне терапии Гливеком [41]. Одногодичная выживаемость больных составила 42%. Общая выживаемость, рассчитанная от начала приема Гливека и Сутента, составила соответственно 74 недели и 51 месяц. Лучший ответ на терапию Сутентом отмечен у больных с мутацией в 9-м экзоне и при диком типе (медиана выживаемости 65,5 и 50,5 недели) по сравнению с мутацией в 11-м экзоне или PDGFRA (36,8 и 9 недель соответственно). Кроме того, вторым независимым фактором прогноза, достоверно влияющим на безрецидивную и общую выживаемость в одно- и многофакторном анализе, явилась артериальная гипертензия: пациенты, у которых фиксировался данный побочный эффект терапии Сутентом, жили достоверно дольше.

Ингибиторы тирозинкиназ нового поколения активно применяются для лечения хронического миелолейкоза и уже одобрены в качестве препаратов первой или второй линии терапии. Соответственно, оправдана попытка их применения и для лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей. Нилотиниб (Тасигна) – пероральный ингибитор тирозинкиназ, активный в отношении KIT, PDGFRA и BCR-ABL, оказывающий схожее с Гливеком

Онкология



Таблица 2. Препараты для лечения GIST*

Препарат	Мишень	Фаза исследования
<i>Ингибиторы тирозинкиназ</i>		
Иматиниб	KIT, PDGFRA	Одобрено FDA
Сунитиниб	KIT, PDGFRA, VEGFR	Одобрено FDA
Нилотиниб	KIT, PDGFRA	III фаза исследования
Дазатиниб	KIT, PDGFRA	II фаза исследования
Сорафениб	KIT, PDGFRA, VEGFR	II фаза исследования
Регорафениб	KIT, PDGFRA, VEGFR	III фаза исследования
Ваталаниб	KIT, PDGFRA, VEGFR	II фаза исследования
Мазатиниб	KIT, PDGFRA	II фаза исследования
Пазопаниб	KIT, PDGFRA, VEGFR	II фаза исследования
Креноланиб	PDGFRA	II фаза исследования
<i>Ингибиторы белков теплового шока (HSP90)</i>		
STA-9090	HSP90	II фаза исследования
AT-13387		
AUY922		
<i>Моноклональные антитела</i>		
IMC-3G3	PDGFRA	II фаза исследования
Бевацизумаб	VEGFR	
<i>Ингибиторы mTOR</i>		
Эверолимус	mTOR	II фаза исследования
<i>Другие</i>		
Перифозин	АКТ (PI3K)	II фаза исследования

* Адаптировано по [2].

и Сутентом действие. Концентрация препарата внутри клетки в 7–10 раз выше, чем концентрация Гливека [42]. Нилотиниб исследовался в качестве препарата третьей линии терапии после иматиниба и сунитиниба [43]. В целом препарат показал хорошую переносимость, побочные эффекты – анорексия, тошнота и рвота, диарея. В качестве препарата первой линии лечения нилотиниб проявил эффективность у 12 из 14 пациентов: в виде частичного эффекта и стабилизации у 43% больных [44]. Ожидаются результаты прямого сравнения эффективности иматиниба и нилотиниба, однако, по-видимому, такого выраженного эффекта, как

от препаратов, применяемых для лечения хронического миелолейкоза в качестве препаратов нового поколения, ожидать уже не приходится.

Другие таргетные препараты, ингибирующие тирозинкиназы (но не VEGFR), – мазатиниб и дазатиниб. Ингибиторы тирозинкиназ, активные не только в отношении KIT и PDGFR, но и подавляющие VEGFR: сорафениб, мотезаниб, ваталаниб – проходят исследования второй фазы. Бевацизумаб – моноклональное антитело, блокирующее VEGFR, – изучается в качестве дополнения к Гливеку в III фазе исследования. Изучаются и лекарства с непрямым механизмом действия –

ингибиторы белка теплового шока (IPI-504) и механизма PI3K/AKT/mTOR (эверолимус). Многообразие вышеуказанных таргетных препаратов говорит о следующем. Несмотря на эффективность одного таргетного препарата (Гливек), рано или поздно опухоль находит новые пути развития. Возникает необходимость блокирования этих путей другими таргетными агентами (табл. 2). Поскольку потенциальных путей «ускользания» заболевания достаточно много, список возможных лекарств также расширяется, либо нужно отдавать предпочтение препарату с множественным механизмом действия, но тогда понятие «таргетная терапия» в известной мере размывается. Кроме того, множественный механизм действия неизбежно ведет за собой более тяжелые побочные эффекты препарата.

Заключение

Десятилетний опыт применения таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей продемонстрировал небывалый успех в онкологии. Впервые в диагностике и лечении солидных опухолей удалось не только выявить ключевой механизм патогенеза, но и подобрать высокоточное «оружие» к «мишени» (англ. target – мишень). Применение Гливека улучшило выживаемость больных с метастатической формой болезни в три раза. Предоперационная терапия позволила улучшить результаты лечения при местнораспространенных формах. Адъювантная терапия снизила риск рецидива и увеличила общую выживаемость пациентов. Стромальные опухоли обладают выраженной гетерогенностью по мутационному статусу, который является фактором прогноза и, по возможности, должен выполняться всем больным. Развитие вторичных мутаций и прогрессирование на фоне лечения препаратом первой линии диктуют необходимость изменения тактики лечения и поиска новых путей блокады опухолевой прогрессии. ☺

Литература
→ С. 59–60