

УДК 616.33/.34-006

Гастроинтестинальные стромальные опухоли

А.П. Серяков

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко)

Gastrointestinal stromal tumors

A.P. Seryakov

Цель обзора. Представить современные данные о диагностике *гастроинтестинальных стромальных опухолей* (GIST) и опыте ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в лечении таких больных.

Основные положения. Гастроинтестинальные стромальные опухоли, описанные в 1983 г. М.Т. Mazur и Н.В. Clark, относят к группе редких опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения с характерной морфологической и иммуногистохимической картиной. Остро стояли на повестке дня вопросы лечения данной категории больных.

Хирургическая резекция являлась терапией первой линии, однако медиана выживаемости после успешного оперативного лечения составляла всего 5 лет, даже при полном удалении опухоли. В случае развития рецидива или метастазов хирургические методы были неэффективны, а химио- или лучевая терапия позволяла получать весьма ограниченный эффект (в частности, сроки выживаемости при поздних стадиях GIST не превышали 1 года).

Диагностика, лечение и исход у пациентов с GIST претерпели значительные изменения за последние 10 лет благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию опухоли: активированные мутации KIT- и PDGFR α -тирозиновой киназы. Эти открытия способствовали разработке ингибитора тирозиновой киназы – иматиниба, который показал существенное преимущество по срокам выживаемости пациентов. Опыт лечения GIST в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко соответствует уровню ведущих клиник.

Заключение. Открытия в области биологии GIST позволили внедрить в практику новые научно-практические разработки, касающиеся лечения больных.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, иматиниб.

The aim of review. To present up-to-date data on diagnostics of *gastrointestinal stromal tumors* (GIST) and experience N.N. Burdenko Chief military clinical hospital in treatment of such patients.

Original positions. Gastrointestinal stromal tumors, that were described in 1983 by M.T. Mazur and H.B. Clark, fall into to group of rare tumors of gastro-intestinal tract of mesenchymal origin with characteristic morphological and immunohistochemical pattern. Issues of treatment of these patients were extremely actual.

Surgical resection was the first line treatment, however the mean survival rate after successful operative treatment was only 5 years, even at complete resection. In the case if relapse or metastases occurs surgical methods were ineffective, and chemo- or radiation therapy allowed to receive rather limited response (in particular, survival rate at late stages of GIST did not exceed 1 year).

Diagnostics, treatment and outcome at patients with GIST underwent significant changes for last 10 years due to discovering of molecular mechanisms, resulting in development of tumor: activated mutations of KIT- and PDGFR α -tyrosine kinase. These findings promoted development of tyrosine kinase inhibitor – imatinib which demonstrated essential advantage in terms of survival rate of patients. Experience of treatment GIST within N.N. Burdenko Chief military clinical hospital corresponds the level of leading clinics.

Conclusion. Discoveries in the area of GIST biology allowed to introduce the new scientific and practical developments in treatment of patients.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, imatinib.

Серяков Александр Павлович – доктор медицинских наук, профессор, начальник радиологического центра Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Контактная информация для переписки: alseryakov@yandex.ru; 105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (термин «gastrointestinal stromal tumors» – GIST ввели в 1983 г. М.Т. Mazur и Н.В. Clark) являются наиболее распространенными саркомами *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), составляя 1% всех злокачественных новообразований указанной локализации, но 80% от всех сарком ЖКТ. Эта опухоль имеет признаки поражения как нервной, так и гладкомышечной ткани и происходит из клеток стенки ЖКТ, известных под названием интерстициальных клеток Каяла (ICCa) – первоначально описаны Каялом в 1889 г. Это KIT-положительные фибробластоподобные клетки, принимающие участие в целом комплексе межклеточных взаимодействий между автономной нервной системой (интрамуральным нервным сплетением) и гладкомышечными клетками кишечника. Как считается, они координируют перистальтику (пейсмейкерные клетки ЖКТ) и генерируют медленно-волновую электрическую активность [1, 30].

Сходство гистологической структуры между клетками GIST и клетками Каяла, а также возможность иммуногистохимической идентификации обоих типов клеток при помощи антител к рецептору тирозиновой киназы доказывает, что GIST происходят из клеток Каяла или имеют общую клетку-предшественника.

Частота встречаемости GIST составляет 10–20 случаев на 1 000 000 населения в год. В США ежегодно регистрируется около 5000–6000 новых случаев подобных заболеваний. Расчетные данные в России – 2000–2500 случаев. Распространенность GIST одинакова в разных географических районах и этнических группах населения. Одинаково часто поражаются мужчины и женщины. Медиана возраста пациентов с GIST приходится на 55–65 лет, редко на лиц моложе 40 лет [1].

Верификация GIST должна проводиться по результатам биопсии опытным патоморфологом. Получение небольшого образца нередко затрудняет постановку диагноза, поскольку опухоль может иметь различную гистологическую картину в пределах одного образца и меняться на фоне терапии [9].

Гистологический спектр GIST выглядит следующим образом (рис. 1) [1, 13]:

- веретенноклеточный тип (70%) – с палисадообразными структурами, монотипными ядрами округлой или сигарообразной формы;
- эпителиоидный тип (20%) – наличие клеток округлой или полигональной формы со светлой цитоплазмой и светлыми ядрами;
- илеоморфный тип (10%) – с выраженным полиморфизмом, высокой митотической активностью.

Редко:

- перстневидно-клеточный тип – крупные округлые клетки с развитой цитоплазмой (слизь–, цитокератин–);

- мезотелиомоподобный тип;
- онкоцитарный тип.

При стандартной окраске гематоксилином и эозином неопластические клетки GIST часто характеризуются светлой эозинофильной цитоплазмой с нечеткими краями, овальными ядрами и монотипной структурой [4].

Отмечается широкий диапазон в дифференциальной диагностике GIST, которая включает в себя: истинную лейомиосаркому, лейомиому, шванному, злокачественную меланому и фиброматоз [1, 9, 23]. Многие пациенты, которым ранее был поставлен один из указанных диагнозов, на самом деле страдали GIST. От лейомиомы GIST отличаются большей клеточностью. Может наблюдаться экспрессия маркеров мышечной ткани, таких как актин и виметин, однако при GIST десмин выявляется значительно реже, чем при других опухолях гладкой мускулатуры [2].

Первоначально KIT был идентифицирован как продукт протоонкогена c-KIT и отнесен к семейству высокомолекулярных тирозинкиназных рецепторов ростовых факторов [22, 27]. Впоследствии был обнаружен стволово-клеточный фактор, являющийся лигандом KIT [37], и установлено, что взаимодействие между стволовым клеточным фактором и KIT обуславливает активацию системы внутриклеточной передачи сигналов, ответственных за пролиферацию стволовых клеток и дифференцировку клеток Каяла [19]. В опытах на мышах также было показано, что KIT играет существенную роль для перистальтики во время эмбрионального развития [18].

Мутация гена KIT, кодирующего рецептор тирозиновой киназы, которая принимает участие в важнейших клеточных механизмах, контролирующей пролиферацию и дифференцировку кле-

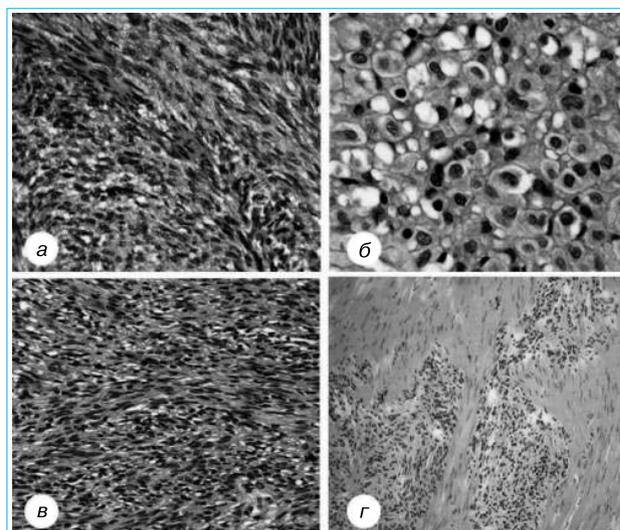


Рис. 1. Варианты гастроинтестинальных стромальных опухолей
 а – веретенноклеточный; б – эпителиоидный;
 в – смешанный; г – злокачественная GIST, инвазия мышечного слоя стенки желудка

Таблица 1
Иммуногистохимическое исследование GIST

Маркёр	Встречаемость
CD117	>90%
CD34 (связан с кроветворными, сосудистыми, эндотелиальными клетками)	60–70%
SMA (гладкомышечный актин)	30–40%
Десмин	Редко
S-100	5%
Ki-67	Редко
Специфический диагностический тест при GIST	DOC1 (98%)
PKC	c-KIT (90%)

ток, приводит к нарушению данных сигнальных путей. Это открытие способствовало не только улучшению методов диагностики GIST, но и, что более важно, предоставило научную базу для разработки направленной терапии на молекулярный дефект, вызывающий развитие GIST [1].

Иммуногистохимическое исследование позволяет подтвердить диагноз GIST путем исключения других опухолей ЖКТ. Примерно 95% GIST имеют положительную реакцию с антителами к экстрацеллюлярному эпитопу KIT – CD117 [16, 29]. Опухоли, с которыми дифференцируются GIST, редко экспрессируют KIT, хотя существует много других CD117-положительных новообразований, таких как мастоклеточные опухоли, злокачественные глиомы и мелкоклеточный рак легких [26]. Окраска на CD117 при GIST может быть вариабельной, фокальной или диффузной, но в большинстве случаев для GIST характерно четкое, диффузное мембранозное или цитоплазматическое распределение CD117 [13]. В некоторых случаях отмечается точечное диффузное окрашивание. Характер окраски на CD117 может варьировать как внутри самой опухоли, так и изменяться на фоне терапии. При иммуногистохимическом исследовании на CD117 не рекомендуется пользоваться методиками с выделением антигена, поскольку данная процедура может приводить к получению ложноположительных результатов. Стромальные мастоподобные клетки, которые всегда имеют

положительную окраску на CD117, могут служить в качестве положительного контроля при проведении исследования. В табл. 1 приведены иммуногистохимические маркёры, наиболее характерные для GIST, хотя по своей специфичности они несколько уступают окраске на CD117.

В табл. 2 представлены иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики GIST.

Наличие семейных синдромов, характеризующихся наследственной предрасположенностью к GIST, еще раз подтверждает, что причиной неопластической трансформации при GIST являются генные мутации [25]. Было показано, что эти опухоли, а также ненаследственные GIST экспрессируют активированные мутантные формы KIT [17, 19].

Около 70–85% мутаций выявляется в гене c-KIT, наиболее часто в экзонах 11 и 9 [20]. В 5% мутации происходят в другом гене, который кодирует тирозинкиназный рецептор тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide, – PDGFR α). В 10–15% случаев мутации носят «дикий тип». Последние данные и кооперированные клинические исследования говорят о том, что сайт мутации может иметь важное клиническое значение (табл. 3).

В нескольких работах было продемонстрировано наличие взаимосвязи между анатомическим расположением первичной GIST, ее гистологическим строением и наличием специфических мутаций [35, 36]. В другом исследовании показано, что среди GIST, не экспрессирующих KIT, миксоидно-эпителиальный тип строения был ассоциирован с PDGFR α -мутациями [28].

Типичной локализацией GIST являются желудок (60–70%), тонкая кишка (25–35%), толстая и прямая кишка (5%). В редких случаях опухоль может выявляться в пищеводе, брыжейке тонкой или толстой кишки, сальнике, забрюшинном пространстве и нетипичных органах (поджелудочная железа, матка, предстательная железа). Однако нет четкого объяснения, почему GIST обнаруживается в нетипичных органах.

Поскольку первичная опухоль локализуется в подслизистом слое, то существуют определенные трудности в гистологической верификации диагноза на предоперационном этапе. С помощью эндоскопических методов, таких как *фиброгастро-*

Таблица 2
Иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики GIST

Нозологическая форма	Маркёр
Шваннома	S100(+), KIT (–)
Гладкомышечные опухоли	Desmin (+), actin (+), KIT (–)
Одиночная фиброма	CD34 (+), KIT (–/+)
Меланома (Mts)	S100 (+), KIT (–/+), Tyronisase (+), Melan-A (+)
Липосаркома дифференцированная	MDM2 (+), CD4 (+), KIT (–)
Веретенклеточная карцинома	Keratin (+), KIT (–)

Таблица 3

Клиническое значение различных мутаций гена с-KIT

Сайт мутации	% всех мутаций	Клиническое значение
Экзон 9 (с-KIT) (внеклеточный домен)	5–15	Многие опухоли тонкой кишки чувствительны к иматинибу мезилату (Гливеку®), но меньше, чем при мутации в 11 экзоне, эффективна эскалация Гливека до 800 мг
Экзон 11 (с-KIT) (внутриклеточный домен)	60–70	Встречается при всех локализациях, хороший эффект на Гливек
Экзон 13	1	Гливек эффективен
Экзон 17	1	Гливек эффективен
PDGFR α , экзон 12	1	Опухоли локализуются в желудке, Гливек эффективен
PDGFR α , экзон 14	<1	Крайне редкие случаи
PDGFR α , экзон 18	5	Чаще опухоли желудка, вариант D842 не чувствителен к Гливеку
Дикий тип	10–15	Только 40% отвечают на Гливек, выражена первичная резистентность
GIST у детей	3	Мутации в генах с-KIT и PDGFR α отсутствуют
Триада Карнея	<1	Мутации в генах с-KIT и PDGFR α отсутствуют
GIST в сочетании с нейрофиброматозом	<1	Мутации чаще отсутствуют, возможна мутация в гене NF1

дюдоденоскопия (ФГДС) и фиброколоноскопия (ФКС), гистологический диагноз удается установить лишь в 50% случаев. Небольшие образования чаще всего не дают клинических симптомов и вследствие других причин являются случайными находками при проведении эндоскопических исследований или лапаротомии. Нередко GIST диагностируется в ходе экстренных операций, связанных с перфорацией органа или кровотечением. На момент диагностирования заболевания у 15–50% больных уже имеются метастазы, но распространение процесса, как правило, ограничено пределами брюшной полости. При этом в 65% наблюдений выявляются метастазы в печень, в 21% встречается диссеминация по брюшине. Крайне редко поражаются регионарные лимфатические узлы, кости, легкие и головной мозг.

Бессимптомное течение GIST отмечается в 20% случаев. В 20–50% наблюдаются боли в животе без четкой локализации. Развитие острых кровотечений из различных отделов ЖКТ диагностируют в 50%, а непроходимость – в 10–30% случаев. В спектре симптомов также – увеличение в объеме живота, анемия, слабость, потеря массы тела, тошнота, рвота, пальпируемые опухолевые массы. Но перечисленные признаки не являются строго патогномичными и могут быть присущи опухолям ЖКТ любого гистогенеза.

Рациональный диагностический алгоритм при подозрении на GIST включает:

1. Ультразвуковое исследование, в том числе эндосонографию.

2. Компьютерную томографию (КТ) с контрастированием:

- для определения стадии опухолевого процесса и планирования объема хирургического лечения;
- при метастазировании GIST в печень и брюшную полость;
- при GIST небольших размеров, выявленных эндоскопически.

3. Магнитно-резонансную томографию (МРТ):

- при подозрении на GIST, особенно локализованных в прямой кишке.

4. Эндоскопическую диагностику (ФГДС, ФКС).

5. Рентгенологическое исследование ЖКТ.

6. Позитронно-эмиссионную томографию – ПЭТ (лучше ПЭТ/КТ):

- для оценки эффекта терапии (с целью выполнения органосохраняющих операций при локализации GIST в прямой кишке, пищеводе);
- для выявления метастазов в кости, плевру, легкие, мягкие ткани, лимфатические узлы;
- при подозрении на рецидив.

Лечение GIST носит комплексный характер и включает хирургический подход и лекарственную терапию.

Хирургический подход остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. Однако его эффективность ограничена и определяется степенью локальной распространенности болезни и радикальностью вмешательства. При локальном поражении частота рецидивов после радикальной операции приближается к 35%, при местнораспространенном заболевании (с вовлечением окружающих органов и тканей)

достигает 90%. При рецидивах опухолевый процесс в основном локализован интраабдоминально. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65%.

В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании диссеминированного/неоперабельного процесса медиана выживаемости не превышает 10–20 мес. Хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению выживаемости.

Основным хирургическим принципом является полная резекция опухоли. Частичная резекция – метод выбора только при локализации GIST в пищеводе, поджелудочной железе и прямой кишке. Хирург должен быть готов к возможной резекции части органов, в том числе печени. Поскольку риск лимфогенного метастазирования низок (6–8%), то нет необходимости в лимфаденэктомии. Последняя проводится в случае увеличенных лимфатических узлов.

Установлен ряд особенностей хирургической техники при GIST различных локализаций.

- Пищевод – возможна энуклеация (крайне редкая локализация для истинной GIST).

- Желудок – при небольшой опухоли ее клиновидная резекция, более 5 см – гастрэктомия и резекция.

- Двенадцатиперстная кишка – панкреатодуоденальная резекция.

- Тонкая кишка – резекция участка кишки с участком брыжейки.

- Ободочная кишка – гемиколэктомия.

- Обязательный этап любой операции в брюшной полости – удаление большого сальника.

У значительной части пациентов даже после полного удаления опухоли отмечается прогрессирование заболевания. Основными факторами, влияющими на выживаемость при хирургическом лечении GIST, являются: размер первичной опухоли (>5 см) и митотический индекс, локализация, развитие рецидива, перфорация или разрыв опухоли во время операции.

Результаты хирургического лечения GIST:

- при полной резекции 5-летняя выживаемость 50%;

- выживаемость менее 20% если опухоль >10 см;

- в течение 2 лет рецидив в 80% наблюдений (локальный – 75%, локальный + печень – 50%).

Лечение злокачественных GIST при помощи системной химиотерапии не дает удовлетворительных результатов. Уровень ответа, по данным разных авторов, составляет от 0 до 27% [9, 21]. Медиана выживаемости пациентов, получивших цитостатическую химиотерапию, варьирует от 14 до 18 мес.

Имеются отдельные сообщения о проведении лучевой терапии, однако они весьма ограничены ввиду риска облучения окружающих тканей [8].

Данный вид терапии возможен при ректальной локализации опухоли.

Развитие молекулярно-направленной терапии иматинибом мезилатом (Гливек®) в последние 10 лет привело к значительному улучшению прогноза у больных с метастатическими или неоперабельными GIST. Иматиниб – это оральный аналог фениламинопиримидина. Механизм действия препарата заключается в конкурентном взаимодействии с АТФ-связывающим участком специфических тирозинкиназных рецепторов (RTKs), а именно KIT, PDGFR α , PDGFR β , и родственных им рецепторов киназомакрофаг-колониестимулирующего фактора (cfms), а также с внутриклеточными тирозинными киназами ARG, ABL и химерного белка BCR-ABL хронического миелоидного лейкоза [7, 12, 24]. Такой профиль киназ-ингибирующего действия позволил иматинибу занять достойное место в молекулярно-направленном лечении GIST в качестве терапии первой линии при метастатических или неоперабельных опухолях, а также в качестве адъювантной терапии [5, 6, 9]. Препарат отличается высокой эффективностью и безопасностью.

Результаты клинических исследований I и II фазы, представленные в 2001 г., произвели незабываемое впечатление на онкологов и вселили надежду пациентам, страдающим GIST. В ходе этих исследований была изучена безопасность препарата и определена эффективная терапевтическая доза.

В первом исследовании изучались дозовые режимы 400–1000 мг/сут у 40 больных с прогрессирующими саркомами, в том числе у 35 пациентов с GIST [33]. Частичная регрессия была зафиксирована у 19 (54%) из числа обследованных последней группы. Еще у 13 (37%) больных отмечена стабилизация процесса. В итоге клиническое улучшение было зарегистрировано у 91% больных. При минимальном времени наблюдения 10 мес частичный эффект и стабилизация сохраняются соответственно у 18 (51%) и 11 (31%) пациентов. Препарат демонстрировал активность на всех дозовых уровнях. Максимальной переносимой была признана доза 800 мг/сут, но оставалось неясным, есть ли преимущество у данного дозового режима с точки зрения его эффективности в сравнении с минимальной дозой 400 мг/сут. Токсичность иматиниба оказалась невысокой и в основном не выходила за пределы III степени. В 5% случаев отмечалась нейтропения IV степени. Гематологическая токсичность III степени в виде лейкопении, нейтропении и анемии наблюдалась у 10, 12 и 12% больных соответственно. Преобладала главным образом негематологическая токсичность II–III степени, выражавшаяся в виде периорбитальных (40%) и периферических (37%) отеков, кожной сыпи (30%), слабости (30%) и тошноты/рвоты (25%). Негематологическая дозозимитирующая токсичность не регистрировалась при приеме

дозы 400 мг/сут. Все токсические явления легко контролировались и в целом препарат обладал хорошей переносимостью. Представляло интерес наблюдение, касавшееся 2 больных с прогрессирующим заболеванием, у которых через 4 мес и 5 мес после начала терапии была проведена эскалация дозы с 400 до 800 мг/сут и зарегистрированы частичный эффект и стабилизация соответственно.

В данном исследовании эффективность терапии оценивалась согласно RECIST критериям с использованием стандартных методов (КТ и МРТ), а также ПЭТ. При этом снижение метаболической активности опухоли, определяемое на 0, 8 и 28-й день терапии с помощью радиоактивного аналога глюкозы F-фтор-2-деокси-D-глюкозы (FDG), коррелировало с объективными эффектами или стабилизациями, зарегистрированными при КТ-исследовании на 8-й неделе лечения. Причем если медиана времени до наступления полной или частичной ремиссии (по данным КТ или МРТ) составляет 13 нед, то метаболический эффект может наблюдаться уже через 24–48 ч после начала терапии иматинибом [31]. Таким образом, в проблемных случаях ПЭТ может оказать существенную помощь клиницистам в правильной оценке результатов лечения.

В другом исследовании, проведенном в рамках II фазы, 147 пациентов были рандомизированы в две группы [10]. В первой группе иматиниб использовался в дозе 400 мг/сут, во второй – 600 мг/сут. Общая частота объективных эффектов составила 54%, стабилизаций – 28%. Непосредственные результаты лечения в обеих группах статистически не отличались. Медиана выживаемости на момент публикации не была достигнута, в то время как 1-летняя выживаемость составила 88%. Не отмечено это и в отношении продолжительности ремиссии при медиане наблюдения 24 нед после регистрации эффекта. У всех больных с имеющимися КТ/МРТ данными метаболическая активность опухоли, измеряемая ПЭТ, значительно снижалась уже через 24 ч от начала терапии. Частота и степень выраженности побочных реакций на лечение не зависели от дозовых режимов. Наиболее опасными осложнениями являлись интратуморальные (2,7%) и желудочно-кишечные (2,7%) кровотечения. В этом исследовании еще раз были подтверждены безопасность иматиниба и терапевтическая эффективность дозы 400 мг/сут.

Предварительные итоги последующих многоцентровых исследований III фазы, результаты которых были впервые представлены на ASCO в 2003 г., пока также указывают на равную эффективность двух дозовых режимов – 400 и 800 мг/сут [3, 34].

На сегодняшний день иматиниб считается стандартом лечения рецидивных и метастатических опухолей. Продолжительность жизни больных с диссеминированными GIST увеличилась более чем в 2 раза. Стандартная доза составляет 400 мг

в сутки. Молекулярные характеристики мутации (экзон, в котором произошли мутации) влияют на эффективность проводимой таргетной терапии. Наилучшие результаты достигаются при мутации в 11 экзоне для c-KIT, лечение неэффективно при отсутствии мутации c-KIT и PDGFR β .

Длительность ремиссии при применении иматиниба представлена на основании результатов II фазы исследования (Blanke и соавт., 2006). Медиана наблюдения за 147 больными с нерезектабельными или диссеминированными GIST составила 52 мес, медиана длительности эффекта – 27 мес. Следует отметить, что при мутации в 11 экзоне c-KIT медиана выживаемости не достигнута, а при мутации в 9 экзоне она была значительно меньшей – 45 мес.

Отмена препарата (окончательная либо временная) показана при явной непереносимости или при выраженном прогрессировании болезни. Считается, что в последнем случае опухоль приобретает многоклональную природу и иматиниб контролирует основную массу новообразования. Для воздействия на нечувствительные очаги требуются иные подходы: возможны повышение дозы до 800 мг/сут (эффективно при мутации в 9 экзоне), хирургическое удаление растущих узлов, применение препаратов второй линии, радиочастотная термоабляция метастазов в печени.

Интересно, что метаболический эффект при назначении иматиниба фиксируется с помощью ПЭТ уже в первые сутки от начала терапии. В 4–5% случаев наступает полная регрессия опухоли, частичная ремиссия регистрируется в 47–67%, стабилизация болезни – в 18–32% от CD117-позитивных опухолей. Медиана до ответа на лечение составляет 12–15 нед, максимальный эффект в виде уменьшения опухоли в размерах обнаруживается через 4–6 мес. Именно этот срок считается наиболее приемлемым для попытки удаления GIST, которые до лечения иматинибом считались неоперабельными. Кроме того, максимальный эффект может наблюдаться и через год от начала терапии. Особенностью ответа на лечение следует считать тот факт, что при применении иматиниба отмечают распад внутри опухоли и появление кистозного компонента внутри ее. При этом возможно даже увеличение опухоли в размерах, что ошибочно может быть принято за прогрессирование процесса. Стандартом оценки ответа на терапию считается КТ с определением плотности опухоли. Иматиниб назначается амбулаторно, переносимость контролируется врачом осмотром и мониторингом анализов. Кооперированные исследования показывают, что при мутации в 9 экзоне может быть эффективна доза в 800 мг. Медиана до прогрессирования болезни составляет 18–26 мес.

Целесообразность назначения адьювантной терапии иматинибом после резекции локализованной GIST в настоящее время доказана ран-

Таблица 4

Первичная локализация GIST, %

Локализация	Данные ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (n=18)	Данные зарубежных авторов
Желудок	50,0	70,0
Тонкая кишка	33,3	20,0
Толстая и прямая кишка	1,1 (прямая кишка)	5,0
Пищевод	0	<5,0
Внеорганный опухоль	5,6 (забрюшинное пространство)	Редко

доминированным клиническим исследованием (Z9001/ACOSOG) [Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1097–1104]. Одна группа больных получала препарат в дозе 400 мг/сут, другая – плацебо. Лечение проводилось в течение года после операции. В результате показано, что по сравнению с плацебо иматиниб значительно повышал безрецидивную выживаемость (через год она составила 98% в группе иматиниба и 83% в группе плацебо). Сейчас иматиниб зарегистрирован для использования в адьювантном режиме (в России с октября 2009 г.). Проводятся также исследования по оценке его эффективности в неоадьювантном режиме с последующим хирургическим лечением.

Большое внимание уделяется изучению причин исходной и приобретенной резистентности к иматинибу. J. Fletcher и соавт., анализируя данные генетических и биохимических исследований у 26 больных с прогрессирующим течением заболевания, выделили 4 механизма рефрактерности к препарату [14]: сохраняющаяся активность с-KIT рецептора вследствие мутации его АТФ-связывающего (экзон 13) и тирозинкиназного (экзон 17) доменов; гиперэкспрессия с-KIT рецептора; активация альтернативной рецепторной тирозинкиназы, сопровождающаяся потерей экспрессии с-KIT; новые приобретенные точечные мутации с-KIT или PDGFR. При этом резистентность и прогрессирование процесса могут проявляться в виде как местного рецидива, так и отдаленных метастазов, чаще всего в печень.

Параллельно изучаются факторы прогноза эффективности и токсичности терапии иматинибом. Уже выделены клинические параметры, ассоциированные с высокими показателями выживаемости без прогрессирования, к которым на сегодняшний день относят хороший общий соматический статус пациента, высокий уровень гемоглобина и локализацию первичной опухоли в желудке [32].

Требует своего решения и ряд других клинических вопросов. Какова оптимальная продолжительность терапии иматинибом? Как влияет характер мутации на вероятность развития рецидива заболевания после хирургического лечения? Должен ли использоваться иматиниб у больных

при отсутствии мутации с-KIT? Каково место неоадьювантной терапии в комплексном лечении больных GIST? Вероятно, проводимые клинические исследования в скором будущем ответят на поставленные вопросы. Но уже сейчас можно с уверенностью сказать, что это один из первых позитивных примеров рационального использования в онкологии препарата с молекулярно-направленным действием, который открыл дорогу интенсивному клиническому изучению ингибиторов внутриклеточной передачи сигнала при других злокачественных новообразованиях.

Опыт лечения GIST в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко соответствует уровню ведущих клиник. Анализ общей выживаемости пациентов с GIST проведен за 8-летний период (2002–2010 гг.). Из 52 200 госпитальных случаев онкологических заболеваний, выявленных в исследуемые годы, на долю GIST пришлось 0,034 (n=18). Мужчин было 11 (61%), женщин – 7 (39%). У 3 пациентов (17%) диагностирована II стадия, у 14 (83%) – IV стадия заболевания. Медиана возраста пациентов – 64,5 года (от 54 до 73 лет). Первичная локализация GIST по данным ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и зарубежных авторов представлена в табл. 4.

Высокий уровень экспрессии тирозинкиназы с-KIT (CD117) отмечен в 61,1% случаев (+++), умеренный – в 38,9% (++) . Оперативное лечение проведено у 94,4% больных (релапаротомии – 50%). Химиотерапия (доксорубин, дакарбазин) назначалась 3 пациентам – эффекта не отмечено ни в одном случае. Двое пациентов (11,1%) находятся под динамическим наблюдением. Таргетная терапия иматинибом проводится (или ранее проводилась) 16 из 18 больных (88,9%). Начальная суточная доза у всех пациентов составляла 400 мг. При прогрессировании болезни доза была увеличена до 800 мг/сут у 5 (27,8%) больных, до 600 мг/сут – у 2 (11,1%). Средняя длительность лечения – 19,9 мес (от 2 до 76 мес). Эффективность его оценивалась по состоянию на 28.02.2010 г. На фоне терапии достигнуто 16,7% полных и 16,7% – частичных ремиссий. Стабилизация заболевания отмечена также у 16,7% больных. Прогрессирование опухолевого процесса с летальным исходом – 33,3%,

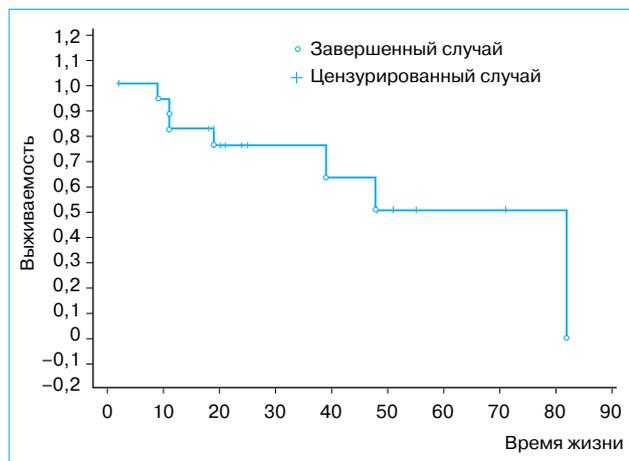


Рис. 2. Общая выживаемость больных GIST ($n = 18$)

без летального исхода — 16,7%. Таким образом, общий объективный ответ составил 50%, медиана общей выживаемости — 82 мес (рис. 2).

Побочные эффекты (редко миелосупрессия, диарея, усталость, судороги мышц, отеки периорбитальных областей, раздражение глаз, кашель) купировались временной отменой препарата, назначением диуретиков, глюкокортикостероидов и других препаратов симптоматической терапии. Госпитальное когортное исследование продолжается.

В настоящее время зарегистрирован новый таргетный препарат сунитиниб (Сутент®) для второй линии лечения GIST после развития резистентности к иматинибу. Сунитиниб, как и иматиниб, является низкомолекулярным селективным ингибитором активности рецепторов с тирозинкиназной активностью. Препарат ингибирует около 80 тирозинкиназных рецепторов, в том числе *c-KIT* и *PDGFR α* . Проведенные исследования показали, что применение сунитиниба после иматиниба при GIST существенно увеличивало время до прогрессирования процесса (27 нед против 6 нед), объективная регрессия отмечена у 7–9% больных [11]. Причем, по данным другого исследования [15], клинический эффект сунитиниба (частичная регрессия или стабилизация заболевания минимум на 6 мес) наблюдается при трех наиболее распространенных первичных генотипах GIST: мутации в экзоне 9 *KIT* (58%), экзоне 11 *KIT* (34%), и

диком *KIT*/*PDGFR α* (56%). Продолжительность жизни без прогрессирования статистически значимо больше у больных с первичной мутацией в экзоне 9 *KIT* или с диким генотипом по сравнению с теми, у кого обнаружена мутация в экзоне 11 *KIT*. Такая же картина наблюдалась и в отношении общей продолжительности жизни. Продолжительность жизни без прогрессирования и общая продолжительность жизни были больше при вторичных мутациях в экзонах 13 и 14 *KIT*.

Планируется применение новых таргетных препаратов (AMG 706, витайксин, нилотиниб, сорафениб, IPI-504, дазатиниб, AZD2171, XL820), эффективных при повторных мутациях генов у пациентов с GIST.

Таким образом, диагностика, лечение и исход у пациентов с GIST претерпели значительные изменения за последние 10 лет благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию опухоли. Таковыми являются конституционные активированные мутации *KIT*- и *PDGFR α* -тирозиновой киназы. Новые открытия в области клиник, молекулярной биологии, иммуногистохимии, изучение морфологических особенностей с верификацией стадий болезни, а также разработка адекватной тактики хирургического лечения GIST позволили внедрить в практику новые подходы в дифференциальной диагностике данной группы опухолей и их лечении. Эти открытия способствовали разработке ингибитора тирозиновой киназы, иматиниба, который доказал правомерность концепции о молекулярно-направленной терапии при опухолях. Несмотря на то, что полный ответ на иматиниб удается получить достаточно редко, в большинстве случаев был достигнут частичный ответ или стабилизация заболевания. На фоне терапии иматинибом показано преимущество в сроках выживаемости пациентов с GIST. Новый таргетный препарат сунитиниб, зарегистрированный во второй линии лечения GIST после развития резистентности к иматинибу, позволил увеличить выживаемость этой категории больных. Разработка новых препаратов откроет еще большие горизонты с целью улучшения прогноза жизни при GIST.

Список литературы

1. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение)/ Практические рекомендации. — М., 2008. — 53 с.
2. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST): Клиническая монография. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006. — 40 с.
3. Benjamin R., Rankin C., Fletcher C. et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 22. — P. 3271.
4. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. Конференция по подходам к терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей, 20–21 марта 2004 г. при поддержке ESMO. Отчет по результатам конференции // Ann. Oncol. — 2005. — Vol. 16. — P. 566–578.
5. Cohen M.H., Johnson J.R., Pazdur R. Заключение, принятое управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США: полное подтверждение применения таблетированной формы иматиниба мезилата (STI571; Gleevec) // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — P. 12–19.
6. Dagher R., Cohen M., Williams G. et al. Заключение: терапия иматинибом мезилатом у пациентов с метастатическими и/или нерезектабельными злокачественными стромальными опухолями // Clin. Cancer Res. — 2002. — Vol. 8. — P. 3034–3038.

7. *D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C.* Новые данные о структуре и терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Cancer Control.* – 2005. – Vol. 12. – P. 44–56.
8. *DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D.* et al. 200 клинических случаев гастроинтестинальных стромальных опухолей: рецидивы и прогностические факторы, влияющие на выживаемость // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231. – P. 51–58.
9. *Demetri G., Benjamin R., Blanke C.D.* et al. NCCN доклад: оптимальная терапия пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST) – расширение и усовершенствование NCCN клинических рекомендаций // *JNCCN.* – 2004. – Vol. 2 (suppl. 1). – P. 1–26.
10. *Demetri G., von Mehren M., Blanke C.* et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 472–480.
11. *Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R.* et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 1329–1338.
12. *Dewar A.L., Cambareri A.C., Zannettino A.C.* et al. Рецептор c-fms макрофагального колониестимулирующего фактора – новая цель для применения иматиниба // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – P. 3127–3132.
13. *Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C.* et al. Постановка диагноза гастроинтестинальных стромальных опухолей: общность подходов // *Hum. Pathol.* – 2002. – Vol. 33. – P. 459–465.
14. *Fletcher J., Corless C., Dimitrijevic S.* et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 3275.
15. *Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L.* et al. Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5352–5359.
16. *Heinrich M.C., Rubin B.P., Longley B.J., Fletcher J.A.* Биологические и генетические аспекты гастроинтестинальных стромальных опухолей: KIT активация и цитогенетические изменения // *Hum. Pathol.* – 2002. – Vol. 33. – P. 484–495.
17. *Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y.* et al. Мутация С-KIT гена с экспрессией функции при гастроинтестинальных стромальных опухолях человека // *Science.* – 1998. – Vol. 279. – P. 577–580.
18. *Huizinga J.D., Thuneberg L., Kluppel M.* et al. Связь W/KIT гена, интерстициальных клеток Кахаля и интестинальной пейсмекерной активности // *Nature.* – 1995. – Vol. 373. – P. 347–349.
19. *Isozaki K., Terris B., Belghiti J.* et al. Мутация киназного домена KIT гена при наследственных формах гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1581–1585.
20. *Joensuu H.* Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17 (suppl. 10). – P. 280–286.
21. *Joensuu H., Fletcher C., Dimitrijevic S.* et al. Терапия злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 655–664.
22. *Majumder S., Brown K., Qiu F.H., Besmer P.* С-KIT белок, трансмембранная киназа: способы выявления и характеристика // *Mol. Cell Biol.* – 1988. – Vol. 8. – P. 4896–4903.
23. *Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J.* Гастроинтестинальные стромальные опухоли: последние данные об их биологии // *Hum. Pathol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1213–1220.
24. *Mol C.D., Dougan D.R., Schneider T.R.* et al. Структурное обоснование аутоингибирования и STI-571 ингибирование с-KIT тирозинкиназы // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 31655–31663.
25. *Nishida T., Hirota S., Taniguchi M.* et al. Наследственные формы гастроинтестинальных стромальных опухолей с мутацией KIT гена // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 19. – P. 323–324.
26. *Orosz Z., Tornoczky T., Sapi Z.* Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клиническая картина и иммуногистохимическое исследование у 136 пациентов // *Pathol. Oncol. Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 11–21.
27. *Paavonen T.* Регуляция и мишени тирозинкиназных рецепторов // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38 (suppl. 5). – P. 3–10.
28. *Sakurai S., Hasegawa T., Sakuma Y.* et al. Миксоидная эпителиоидная гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) с инфильтрацией тучными клетками: тип гастроинтестинальной стромальной опухоли с мутациями гена альфа рецептора тромбоцитарного фактора роста // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol. 35. – P. 1223–1230.
29. *Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M.* CD117: чувствительный маркёр гастроинтестинальных стромальных опухолей является более специфичным, чем CD34 // *Mod. Pathol.* – 1998. – Vol. 11. – P. 728–734.
30. *Sommer G., Agosti V., Ehlers I.* et al. Исследование гастроинтестинальных стромальных опухолей на моделях мышей с использованием прицельной мутации KIT рецептора тирозинкиназы // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 6706–6711.
31. *Van den Abbelle A.D.* for the GIST Collaborative PET Study group at OHSU; F18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI-571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 20. – P. 362.
32. *Van Glabbeke M., Verweij J., Casali P.* et al. Prognostic factors of toxicity and efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib: a study of the EORTC-STBSG, ISG and AGITG // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 3286.
33. *Van Oosterom A.T., Judson I.R., Verweij J.* et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38 (suppl. 5). – P. 83–87.
34. *Verweij J., Casali P., Zalberg J.* et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors: interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 3272.
35. *Wardelmann E., Hrychyk A., Merkelbach-Bruse S.* et al. Взаимосвязь между мутацией гена рецептора альфа тромбоцитарного фактора роста и первичной желудочной локализацией и эпителиоидной или смешанной клеточной морфологией гастроинтестинальных стромальных опухолей // *J. Mol. Diagn.* – 2004. – Vol. 6. – P. 197–204.
36. *Wasag B., Debiec-Rychter M., Pauwels P.* et al. Оценка различия экспрессии мутантных изоформ KIT/PDGFR при эпителиоидных или смешанных формах при гастроинтестинальных стромальных опухолях зависит преимущественно от размера опухоли // *Mod. Pathol.* – 2004. – Vol. 17. – P. 889–894.
37. *Williams D.E., Eisenman J., Baird A.* et al. Определение лиганда для с-KIT протоонкогена // *Cell.* – 1990. – Vol. 63. – P. 167–174.

В представленной статье использованы фотографии из коллекции И.А. Казанцевой и О.А. Ануровой.