

Е.А. Колесник

Национальный институт
рака, Киев, Украина

ЛЕЧЕНИЕ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА (GIST)

Ключевые слова: опухоли
желудочно-кишечного тракта
(GIST), лечение, хирургическое
лечение, иматиниб, сунитиниб.

Резюме. В статье приведены данные о патогенезе и диагностике стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), роли мутации *c-Kit*. Обсуждается роль и место хирургического лечения, лучевой и химиотерапии, целенаправленной терапии молекулярного действия. Изложены современные представления о патогенетическом подходе в лечении GIST. Приведены данные об основных рандомизированных исследованиях по изучению эффективности иматиниба и сунитиниба в терапии больших GIST.

ВВЕДЕНИЕ

GIST (gastrointestinal stromal tumors) представляю собой гетерогенную группу *c-Kit*-позитивных мезенхимальных (стромальных или соединительнотканых) опухолей со специфическими гистологическими характеристиками, которые поражают желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В 10–30% первичных случаев диагностируют злокачественные GIST, хотя во всех остальных случаях опухоли также обладают злокачественным потенциалом [1, 2]. Термин «GIST» предложен в 1983 г. М. Mazur и Н. Clark для описания лейомиом и лейомиосарком, имеющих признаки гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки. Ключевым моментом в появлении GIST как самостоятельной нозологической единицы стало открытие мутации в гене *c-Kit* в некоторых мезенхимальных и нейрогенных опухолях, экспрессирующих маркер CD-117. *c-Kit* — это тирозинкиназный рецептор на клеточной мембране, который связывает фактор роста, называемый стволовым клеточным фактором (SCF), что приводит к активации комплекса внутриклеточных сигналов, результатом которых является стимуляция митотической активности и пролиферация клеток. Таким образом, GIST, экспрессирующие CD-117, обладают совокупностью гистологических и иммуногистохимических признаков, которые отличают их от других гладкомышечных и нейрогенных новообразований, а основной механизм, ответственный за развитие GIST — гиперэкспрессия клетками опухоли тирозинкиназного рецептора *c-Kit* (CD-117) и его гиперактивация [2–4]. Гладкомышечные и нейрогенные опухоли, не экспрессирующие CD-117, по результатам световой и электронной микроскопии подразделяются на лейомиомы, лейомиосаркомы и шванномы.

Принципы диагностики GIST, их лечения и оценки его эффективности активно обсуждаются на протяжении последних лет. В марте 2005 г. впервые опубликованы рекомендации международного соглашения, принятого ведущими специалистами Европы, Японии, Австралии. В разработке рекомендаций приняли участие морфологи, молекулярные биологи, рентгенологи, хирурги, медицинские онкологи, врачи общей практики. Согласно этим рекомендациям диагноз GIST должен быть установлен мор-

фологически до начала лечения (хирургического или лекарственного). При обычном морфологическом исследовании большинство GIST могут быть классифицированы как веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20%) и смешанный (10%) варианты.

Наиболее часто GIST выявляют в желудке (60–70%), за ним следует тонкая кишка (25–35%), толстая кишка (5%), пищевод и аппендикс (< 2%). GIST также определяют в сальнике, брыжейке кишечника и забрюшинном пространстве. Число внеорганных GIST может быть больше, чем предполагалось ранее. Например, некоторые авторы указывают на то, что в 1/3 случаев забрюшинные лейомиосаркомы являются GIST. Тестирование экспрессии *c-Kit* в опухолях брюшной полости очень важно для уверенности в правильной тактике лечения [5, 6]. Риск развития заболевания повышается после 40 лет. Средний возраст составляет 55–60 лет. Клиническая картина стромальных опухолей не имеет специфических симптомов, более 90% из них являются злокачественными [5, 7].

Результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют, что около 30% GIST размером более 5 см — быстро растущие опухоли, часто инфильтративные, с наличием метастазов. Эти опухоли имеют высокий митотический индекс, как правило, *Ki67*-позитивны. Более важным критерием, легко доступным в использовании, является гистологически определяемая митотическая активность. Объем < 5 митозов на 50 полей обычно используют как границу доброкачественного поведения опухоли, но согласно ряду исследований, этот показатель пригоден для сравнения между доброкачественными и злокачественными опухолями желудка, но не кишечника. GIST в тонком кишечнике более склонны к метастазированию, чем опухоли в желудке, даже если эти опухоли имеют малый размер и относительно низкий митотический индекс. Среди митотически неактивных опухолей имеется незначительная часть опухолей, которые поздно метастазируют, что свидетельствует о том, что низкий митотический уровень не исключает возможности злокачественного поведения. Опухоли с объемом > 5 митозов на 50 полей обычно рассматриваются как высокозлокачественные. Однако по этому критерию только очень незначитель-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ная часть GIST является высокозлокачественными, а большинство GIST обладают низкой степенью злокачественности и растут медленно, а рецидивы и метастазы развиваются годами — иногда 10–15 лет после первичной операции [5, 8].

Опухоли, которые имеют высокую митотическую активность, достигающую 5/50 полей, или опухоли размером > 5 см имеют высокую частоту интраабдоминальных рецидивов и метастазов в печени. В противоположность с этим, опухоли < 2 см и опухоли, у которых митотическая активность < 5/50 полей, весьма вероятно являются доброкачественными. Эти диагностические критерии создают трудноуловимую границу, которая отделяет доброкачественные и злокачественные области [5, 9].

Хирургическое лечение. Ведущим методом лечения, позволяющим надеяться на полное выздоровление, является хирургический. Стандарт операции — радикальное удаление опухолевых очагов единым блоком с морфологически негативными краями резекции (R0). При опухолевых клетках по линии разреза (R1) показана ре-резекция. При оставлении каких-либо участков ткани показатель резектабельности снижается с 55 до 40%. При характерном для GIST местном обсеменении брюшины опухолью рекомендуется выполнять локальную перитонеумэктомию. Большинство авторов не рекомендуют выполнять регионарную лимфоаденэктомию, поскольку GIST редко распространяются в лимфатические узлы [1, 10, 11]. Однако при локализации опухоли в области прямой кишки, случаи метастазирования в регионарные лимфоузлы наблюдают достаточно часто (25–30%), что обуславливает необходимость выполнения лимфаденэктомии [12].

Показатель резектабельности для GIST зависит от типа заболевания. При первичном заболевании по наблюдению исследователей число резекций составляет 70–86%. В целом резекция злокачественных GIST редко является радикальной, поскольку рецидивы заболевания наблюдаются очень часто. Показатель числа рецидивов заболевания у пациентов с локальным заболеванием составляет 35%, в то время как у пациентов с местно-распространенным (диссеминированным) заболеванием этот показатель достигает 90% после резекции. Печень является наиболее частым местом метастазирования опухоли, в половине всех случаев возникают местные рецидивы заболевания, в 15% случаев — экстраабдоминально [13].

5-летняя выживаемость после хирургической резекции у пациентов значительно варьирует. Многие из исследований включают пациентов, наблюдаемых за период больше 20 лет, и редко включают более 100 пациентов. Например, в исследовании MDACC из 197 пациентов, наблюдаемых в 1957–1997 гг., только 99 были подвержены резекции, при этом показатель 5-летней выживаемости составил 48%; в других исследованиях показатели 5-летней выживаемости варьировали от 35 до 65% [7, 10, 14, 15]. Прогноз течения заболевания после резекции определяют различные факторы: размер опухоли, митотический индекс, ло-

кализация. Опухоль меньше 5 см в диаметре ассоциируется с лучшей выживаемостью. Опухоли с митотическим индексом ниже 5/50 полей также показывают лучшую выживаемость. GIST, с локализацией в желудке, ассоциированы с лучшей выживаемостью, чем GIST с локализацией в тонком кишечнике.

Радикальная хирургическая резекция опухоли до настоящего времени является единственным методом лечения, который может полностью излечить пациента. Однако даже у больных после радикального удаления опухоли имеется высокий риск возникновения местного рецидива опухоли в брюшной полости. Данные о среднем времени возникновения рецидивов широко варьируют по результатам ряда авторов (7–24 мес). Однако в литературе имеются сведения о возникновении рецидивов GIST спустя более 20 лет после первичного хирургического лечения, что свидетельствует о необходимости длительного наблюдения больных. В случае нерезектабельной опухоли медиана выживаемости пациентов коротка и составляет от 10 до 21 мес. Вероятность рецидивов достигает 100% после повторных операций по поводу метастазов опухоли с медианой прогрессии менее чем 4 мес [7, 11, 16, 17].

Лекарственная терапия. Результаты лечения пациентов с GIST кардинально изменились с 2000 г., после внедрения в клиническую практику иматиниба — специфического ингибитора тирозинкиназной активности с-Kit-рецептора, ставшего великолепным примером возмозможностей целенаправленной терапии. Появилась возможность специфического патогенетического лечения этим препаратом, показавшим свою эффективность в качестве препарата адьювантной терапии у 80% больных. Основным механизмом действия иматиниба является блокирование связывания АТФ с ферментами, что приводит к ингибированию активности киназ. Иमतиниб принимается внутрь, пожизненно, обладает низкой токсичностью. Общая эффективность лечения при распространенных формах заболевания составляет порядка 50–60%, стабилизация процесса наблюдается у каждого 3-го больного. Среднее время достижения ремиссии при дозе 400 мг/сут составляет 13 нед, медиана ремиссии — 24 нед. Применение иматиниба в клинической практике значительно повысило эффективность лечения указанных новообразований с увеличением общей выживаемости до 36 мес [15, 18–20].

Лечение распространенных форм заболевания предполагает назначение иматиниба сразу после установления диагноза GIST. Лечение проводят до прогрессирования заболевания или развития побочных эффектов (когда возможно снижение дозы). Рекомендованная суточная доза составляет 400 мг. При развитии (частичной) резистентности показано повышение суточной дозы до 800 мг [15]. К лечебным ответам при терапии больных GIST относят не только полную или частичную регрессию опухолевых очагов, но и стабилизацию заболевания, а также снижение плотности опухолевых очагов по данным компьютерной томографии

и снижение метаболической активности по данным позиционно-эмиссионной томографии. Для ряда пациентов стабилизация заболевания или даже небольшое увеличение размеров опухолевых очагов ассоциируется с морфологическим ответом на терапию иматинибом, причем общая продолжительность жизни в этой группе аналогична показателям выживаемости после объективных ответов или стабилизации процесса.

Методы лечения при метастатических и рецидивных GIST ограничены. Лучевая терапия редко используется в лечении больных GIST из-за высокой радиорезистентности этих опухолей и высокой лучевой чувствительности прилежащих органов. Несмотря на низкий уровень терапевтического ответа, большинство пациентов с метастатическими GIST подвергаются многочисленным курсам химиотерапии (ХТ) из-за отсутствия других методов лечения. Существуют разнообразные режимы применения различных ХТ-препаратов (таких как доксорубин, дакарбазин и т.д.), интерферона- α , но в целом результаты минимальны или совсем негативны. Несмотря на самые агрессивные схемы системной ХТ, средняя выживаемость у неоперабельных и метастатических больных с GIST остается менее 2 лет. Эффективность ХТ не превышает 10%, а общая выживаемость составляет 8–9 мес [1, 9, 15, 16]. Проблема также состоит в необходимости определения, можно ли провести выборку внутри популяции GIST-пациентов, определяющую, кому следует, а кому не следует получать агрессивную терапию после первичной хирургической резекции.

По окончании III фазы рандомизированных исследований, начатых в марте 2001 г. в 56 медицинских центрах Европы и Австралии при координации EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, в 2008 г. на ASCO было доложено о целесообразности применения адьювантной терапии иматинибом после радикального хирургического удаления опухолевых очагов. Получено повышение безрецидивной выживаемости в группе больных с размером опухоли > 3 см. Проводятся исследования по оценке эффективности иматиниба в неoadьювантном режиме с последующим хирургическим лечением и адьювантной терапией тем же препаратом. [21]. Таким образом, терапия иматинибом может остановить и обратить рост GIST у большинства пациентов. Это первая эффективная системная терапия I-й линии у пациентов с неоперабельными GIST. Более того, понимание механизма его действия является основой дальнейших исследований сигнальной трансдукции в патогенезе рака.

К сожалению, более 20% пациентов обладают первичной резистентностью к иматинибу, у большинства других спустя 18–26 мес развивается вторичная резистентность, связанная с вторичной мутацией Kit или PDGFR-альфа [22]. Непереносимость терапии иматинибом отмечают у 7%. Почти в 85% случаев при GIST определяют мутацию рецептора фактора роста стволовых клеток (Kit), в 5% случаев — мутацию PDGFR-альфа. Иматиниб — единственный препарат с доказанной высокой эффективностью при этой опухоли.

Еще одним препаратом целенаправленной терапии, который одобрен FDA (январь 2006 г.), стал сунитиниб (Сутент® «Pfizer Inc.», США) — новый пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы, обладающий противоопухолевой и антиангиогенной активностью.

Сунитиниб (Sutent, SU11248, SU011248, sunitinib, sunitinib malate) — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, способный поражать сразу несколько молекул, в частности рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также тирозинкиназы Kit и Flt3. VEGFR экспрессируется в клетках эндотелия, формирующих выстилку внутриопухолевой капиллярной сети. В свою очередь PDGFR представлен на поверхности перичитов, то есть клеток, формирующих каркас для эндотелиоцитов. VEGFR и PDGFR присутствуют в сосудистых компонентах практически всех типов опухолей, что обеспечивает потенциально широкий противоопухолевый спектр их ингибиторов. Предклинические данные свидетельствуют о том, что антиангиогенный эффект, ассоциированный с комбинированным поражением эндотелиоцитов и перичитов, выражен в значительно большей степени, чем при изолированном угнетении VEGFR-каскада в эндотелии посредством монотерапии VEGF-антителами (такими как бевацизумаб). Kit является рецептором фактора роста SCF и экспрессируется в мелкоклеточных раках легкого, гастроинтестинальных стромальных опухолях (GIST), новообразованиях нейроэндокринного происхождения и т.д.

В исследовании I фазы [23] установлено, что время полувыведения препарата составляет 40 ч, а его активных метаболитов — около 80 ч. Препарат метаболизируется в печени изоферментом CYP 3A4 системы цитохрома P450. Установлена лечебная доза препарата — 50 мг/сут, независимо от приема пищи. Сунитиниб принимают в течение 4 нед ежедневно с интервалом в 2 нед.

В исследовании J.A. Morgan и соавторов [24] были включены 97 больных с гливекрезистентными GIST. Пациенты принимали сунитиниб в дозе 50 мг/сут в течение 4 нед с 2-недельным перерывом. Частичный эффект был зарегистрирован у 8% пациентов, стабилизация болезни более 6 мес — у 37%, а от 6 нед до 6 мес — у 32%. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 мес, общая выживаемость — 19,8 мес.

В исследовании III фазы участвовали 357 пациентов, получавших сунитиниб в обычном режиме или плацебо. При оценке эффективности препарата частичный эффект отмечали у 6,8% больных, стабилизацию более 22 нед — у 17,4% (0,0 и 1,9% соответственно в группе плацебо). Время до прогрессирования составило при применении сунитиниба — 27,3 нед против 6,4 нед при приеме плацебо ($p < 0,0001$). Медиана общей выживаемости не была достигнута [25]. Проявлениями токсичности III–IV степени были: повышение уровня липазы (13%), артериальная гипертензия (11%), слабость (8%), диарея (4%), тошнота (4%), стоматит (1%).

Как и большинство многоцелевых препаратов, сунитиниб оказывает побочные эффекты, однако последние в большинстве случаев не превышают II или III степени тяжести. К наиболее характерным неблагоприятным последствиям применения препарата относятся утомляемость, гипертония, диарея, нейтропения, тромбоцитопения, депигментация волос, анорексия, а также осложнения со стороны ротовой полости [22, 25].

Как уже отмечено, сунитиниб ингибирует различные типы тирозинкиназных рецепторов, в частности рецепторы к PDGF, SCF, факторам роста эндотелия, колониестимулирующему и нейротрофическому факторам. То есть спектр мишеней, посредством которых сунитиниб реализует свое действие на рост опухоли, патологический ангиогенез и метастазирование, намного шире в сравнении с иматинибом. Больным с GIST сунитиниб назначают в случае неэффективности (2-я линия) или непереносимости терапии иматинибом [26, 27].

Обобщая доступные в настоящее время данные, можно сказать, что новое направление лекарственного лечения — многоцелевая (multitarget) терапия молекулярного действия — имеет большой потенциал к развитию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; **6** (6): 363–71.
2. Italiano A, Bui B. [Gastrointestinal stromal tumors: molecular aspects and therapeutic implications]. *Bull Cancer* 2008; **95** (1): 107–16.
3. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *EJC* 2002; **38** (5): 39–50.
4. Demetri GD. Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 2001; **28** (17): 19–26.
5. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; **15**: 1293–301.
6. Степанова ЕВ, Кешта РА, Боян БЮ и др. Экспрессия c-Kit в саркомах мягких тканей: перспективы использования Глибек. *Росс биотерапевт ж* 2002; **4** (1): 21–3.
7. Steigen SE, Eide TJ. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS* 2009; **117** (2): 73–86.
8. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001; **32**: 578–82.
9. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; **7**: 705–12.
10. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors: distribution, imaging, features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; **22** (6): 527–32.
11. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; **136**: 383–9.
12. Кныш ВИ, Тимофеев ЮМ. Злокачественные опухоли анального канала. Москва: Медицина, 1997. 304 с.
13. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, et al. Gastrointestinal stromal tumors: news and comments. *Bull Cancer* 2003; **90** (1): 69–76.
14. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993; **217**: 72–7.
15. Blay JY, Reichardt P. Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; **9** (6): 831–8.
16. Casper ES. Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2000; **1**: 267–73.
17. Dirnhofer S, Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. *Swissmedkly* 2009; **139** (7–8): 90–102.
18. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *EJC* 2002; **38** (5): 51–9.
19. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Drugs* 2003; **63** (5): 513–22.
20. Reichardt P. Novel approaches to imatinib- and sunitinib-resistant GIST. *Curr Oncol Rep* 2008; **10** (4): 344–9.
21. Cassier PA, Dufresne A, Blay JY. Controversies in the Adjuvant Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) with Imatinib ASCO Educational Book; 2008.
22. Demetri G, van Oosterom A, Garrett C, et al. Sunitinib malate (SU11248) prolongs progression-free and overall survival for GIST patients after failure of imatinib mesylate therapy: update of a phase III trial. *Eur J Cancer* 2005; **3** (Suppl): 203, abstr 716.
23. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 25–35.
24. Morgan JA, et al. Patients with Imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to Sunitinib malate (SU11248). 17th ICACT, 2008, poster session.
25. Miller KD, Burstein HJ, Elias AD, et al. Safety and efficacy of sunitinib malate (SU11248) as second-line therapy in metastatic breast cancer (MBC) patients: preliminary results from a Phase II study. *Eur J Cancer* 2005; **3** (Suppl): 113, abstr 406.
26. Nilsson B, Nilsson O, Ahlman H. Treatment of gastrointestinal stromal tumours: imatinib, sunitinib – and then? *Expert Opin Investig Drugs* 2009; **18** (4): 457–68.
27. Hopkins TG, Marples M, Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *Eur J Surg Oncol* 2008; **34** (8): 844–50.

THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL TRACT STROMAL TUMORS (GIST)

E.A. Kolesnik

Summary. *Reported data are of the pathogenesis and diagnosis of the stromal tumors of gastrointestinal tract (GIST) and the role of c-Kit mutation. The role and place of surgical treatment, radio- and chemotherapy and target therapy is discussing. Modern treatment conceptions of GIST, depending on pathogenesis, are presented. Results of main randomized trials of the efficiency of the imatinib and sunitinib are presented.*

Key Words: GIST, treatment, surgery, imatinib, sunitinib.

Адрес для переписки:

Колесник Е.А.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Национальный институт рака

E-mail: eakolesnik@ukr.net