

Е.А. Колесник, д.м.н., отдел опухолей брюшной полости Национального института рака, г. Киев

Современные тенденции в лечении стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта

Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST) – в настоящее время достаточно распространенная патология. В 10-30% первичных случаях диагностируют злокачественные GIST, однако и во всех остальных случаях опухоли также обладают злокачественным потенциалом [1, 2].

Термин *gastrointestinal stromal tumor* (GIST) был предложен в 1983 г. М. Mazur и Н. Clark для описания лейомиом и лейомиосарком, имеющих признаки гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки. В последующем было установлено, что GIST экспрессируют иммуногистохимический маркер CD117. Ключевым моментом в выделении GIST как самостоятельной нозологической единицы стало открытие мутации в гене *c-kit* в некоторых мезенхимальных и нейрогенных опухолях, экспрессирующих маркер CD117. *C-kit* – это рецептор тирозинкиназы на клеточной мембране, который связывает фактор роста стволовых клеток (SCF). Этот маркер участвует в активации сложного комплекса внутриклеточных сигналов, результатом которых является стимуляция митотической активности и пролиферация клеток. Таким образом, GIST, экспрессирующие CD117, обладают совокупностью гистологических и иммуногистохимических признаков, которые отличают их от других гладкомышечных и нейрогенных новообразований, а основным механизмом, ответственным за развитие GIST, – гиперэкспрессия клетками опухоли тирозинкиназного рецептора *c-kit* (CD117) и его гиперактивация [2-4]. Гладкомышечные и нейрогенные опухоли, не экспрессирующие CD117, по результатам световой и электронной микроскопии подразделяются на лейомиомы, лейомиосаркомы и шванномы.

Принципы диагностики GIST, лечения и оценки его эффективности активно обсуждаются на протяжении последних лет. В марте 2005 г. были впервые опубликованы рекомендации международного соглашения, принятого ведущими специалистами из Европы, Японии и Австралии. В разработке рекомендаций приняли участие морфологи, молекулярные биологи, рентгенологи, хирурги, медицинские онкологи, врачи общей практики. Согласно этим рекомендациям диагноз GIST должен быть установлен морфологически до начала лечения (хирургического или лекарственного). При обычном морфологическом исследовании большинство GIST могут быть классифицированы как веретенклеточный (70%), эпителиоидный (20%) и смешанный (10%) варианты.

Наиболее часто GIST локализируются в желудке (60-70%), тонком кишечнике (25-35%), реже в толстой кишке (5%), пищеводе и аппендиксе (<2%). GIST также могут диагностироваться в сальнике, брыжейке кишечника и забрюшинном пространстве. Количество случаев развития внеорганных GIST может превышать предполагаемое ранее. Например, некоторые авторы указывают на то, что в 1/3 случаев лейомиосаркомы, локализирующиеся в забрюшинном пространстве, являются GIST. Чрезвычайно важным для

выбора правильной тактики лечения является проведение тестирования на экспрессию *c-kit* [5, 6].

Риск заболевания GIST увеличивается после 40 лет. Средний возраст больных составляет 55-60 лет. Клиническая картина стромальных опухолей не имеет специфических симптомов [5, 7].

Проведенные клинические исследования показывают, что около 30% GIST размером >5 см – быстрорастущие опухоли, часто инфильтративные, с наличием метастазов. Они характеризуются высоким митотическим индексом, исследование с Ki67-антигеном является позитивным.

Более важным критерием, легко доступным в использовании, является гистологически определяемая митотическая активность. Объем <5 митозов на 50 полей зрения обычно используют как границу доброкачественного поведения опухоли, но согласно ряду исследований этот показатель может использоваться 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 меньший митотический индекс. Среди митотически неактивных опухолей имеется небольшой процент опухолей, которые поздно метастазируют, иллюстрируя тот факт, что низкий митотический уровень не исключает возможности злокачественного поведения. Опухоли с объемом >5 митозов на 50 полей зрения обычно рассматриваются как высокозлокачественные. Однако по этому критерию только очень незначительная часть GIST является высокозлокачественными, а большинство обладают низкой степенью злокачественности и растут медленно, при этом рецидивы и метастазы развиваются годами – иногда 10-15 лет после первичной операции [5, 8].

Опухоли, которые имеют высокую митотическую активность, достигающую 5/50 полей зрения при большом увеличении (400х), и опухоли размером >5 см имеют высокую частоту интраабдоминальных рецидивов и метастазирования в печень. Напротив, опухоли <2 см и опухоли, у которых митотическая активность <5/50 полей зрения при 400х, весьма вероятно являются доброкачественными. Эти диагностические критерии создают трудноуловимую границу, которая разделяет доброкачественные и злокачественные области [5, 9].

Хирургическое лечение

Ведущим методом лечения, позволяющим надеяться на полное выздоровление, является хирургический. Хирургия остается стандартом в лечении неметастатических GIST. Стандарт операции – радикальное удаление

опухолевых очагов единым блоком с морфологически негативными краями резекции. Лапароскопическая хирургия неприемлема. По мнению исследователей, выполнять широкое иссечение прилежащих тканей не обязательно, однако при оставлении каких-либо участков ткани показатель резектабельности снижается с 55 до 40%. При характерном для GIST местном обсеменении брюшины опухоли рекомендуется при возможности выполнять локальную перитонэктомию. Большинство авторов не рекомендуют выполнять регионарную лимфаденэктомию, однако этот вопрос остается дискуссионным [1, 10, 11].

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 местнораспространенным (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 – экстраабдоминальные [12].

5-летняя выживаемость после хирургической резекции у пациентов значительно варьирует в разных опубликованных сериях исследований. Многие из них 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%, а в других исследованиях он варьировал от 35 до 65% [7, 10, 13, 14].

Прогноз течения заболевания после резекции определяют различные факторы: размер опухоли, митотический индекс, локализация. Опухоль <5 см в диаметре ассоциируется с лучшей выживаемостью. Опухоли с митотическим индексом меньше 5/50 полей зрения при 400х, также показывают лучшую выживаемость. GIST с локализацией в желудке, ассоциированы с лучшей выживаемостью, чем GIST с локализацией в тонком кишечнике.

До 2000 г. оперативное вмешательство являлось единственным успешным методом лечения больных с GIST, а радикальная хирургическая резекция опухоли до настоящего времени является единственным методом лечения, который может полностью излечить пациента. Однако даже для пациентов после радикального удаления опухоли



Е.А. Колесник

имеется высокий риск возникновения местного рецидива в брюшной полости. Среднее время возникновения рецидивов варьирует, по данным ряда авторов, широко (7-24 мес). В литературе имеются сведения о возникновении рецидивов GIST спустя более 20 лет после первичного хирургического лечения, что свидетельствует о необходимости длительного наблюдения за больными. В случае нерезектабельной опухоли медиана выживаемости пациентов 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, 15, 16].

Лекарственная терапия

Судьба пациентов с GIST кардинально изменилась начиная с 2000 г. после внедрения в клиническую практику иматиниба (Гливек®), Glivec, STI571, imatinib) – ингибитора *Bcr-Abl*-тирозинкиназы, ставшего примером возможностей таргетной (целевой) терапии. 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 третьего больного. Среднее время достижения ремиссии при дозе 400 мг/сут составляет 13 нед, медиана ремиссии – 24 нед. Применение иматиниба в клинической практике значительно увеличило эффективность лечения GIST с увеличением общей выживаемости до 36 мес [14, 17, 18, 19].

Лечение распространенных форм заболевания предусматривает назначение иматиниба сразу после установления диагноза GIST. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития побочных эффектов (возможно уменьшение дозы). Рекомендованная суточная доза составляет 400 мг. При развитии (частичной) резистентности показано увеличение суточной дозы до 800 мг [14]. 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 КТ и снижение метаболической активности по данным ПЭТ. У ряда больных 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 после объективных ответов или стабилизации процесса.

Методы лечения метастатических и рецидивных GIST ограничены. Лучевая терапия редко используется в лечении 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 из-за отсутствия других методов лечения. Существуют разнообразные режимы использования различных химиотерапевтических препаратов, таких как доксорубин, дакарбазин и др., но в целом результаты минимальны или отрицательны. Несмотря на самые агрессивные схемы системной химиотерапии, средняя выживаемость у неоперабельных и метастатических больных с GIST остается менее 2 лет. Эффективность химиотерапии не превышает 10%, а общая выживаемость составляет 8-9 мес [1, 14, 15]. Проблема также состоит в необходимости определения, можно ли провести выборку внутри популяции пациентов с GIST, определяющую, кому следует, а кому не следует получать агрессивную терапию после первичной хирургической резекции.

По окончании рандомизированного исследования III фазы, начатого 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 назначения адьювантной терапии иматинибом после радикального хирургического удаления опухолевых очагов. Получено увеличение безрецидивной выживаемости в группе больных с размером опухоли более 3 см. Проводятся исследования по оценке эффективности иматиниба в неадьювантном режиме с последующим хирургическим лечением и адьювантной терапией тем же препаратом [20].

Таким образом, терапия иматинибом может остановить и обратить рост GIST у большинства пациентов. Это первая эффективная системная терапия 1-й линии у пациентов с неоперабельными GIST. Более того, понимание механизма его действия является моделью 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.

Еще одним препаратом таргетной терапии, который был одобрен FDA (январь 2006 г.), стал сунитиниб (Сутент®). Сутент – новый пероральный мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, обладающий противоопухолевой и антиангиогенной активностью.

Сунитиниб (Sutent, SU11248, SU011248, sunitinib, sunitinib malate), низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, способен поражать сразу

несколько молекул, в частности рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также тирозинкиназы KIT и FLT3. VEGFR экспрессируются в клетках эндотелия, формирующих выстилку опухолевой капиллярной сети. В свою очередь PDGFR представлены на поверхности перидитов, 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. Доклинические данные свидетельствуют о том, что антиангиогенный эффект, ассоциированный с комбинированным поражением эндотелиоцитов и перидитов, выражен в значительно большей степени, чем при изолированном угнетении VEGFR-каскада в эндотелии посредством монотерапии антителами к VEGF (т. е. бевацизумабом). KIT является рецептором фактора роста SCF и экспрессируется в клетках мелкоклеточного рака легкого, GIST, новообразований нейроэндокринного происхождения и т. д.

В исследовании I фазы [22] установлено, что время полувыведения сунитиниба составляет 40-60 ч, а его активных метаболитов – 80-110 ч. Препарат метаболизируется в печени изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450. Была установлена лечебная доза препарата – 50 мг в день независимо от приема пищи. Сунитиниб принимают ежедневно в течение 4 нед, затем следует перерыв 2 нед.

В исследовании Morgan и соавт. [23] были включены 97 больных с иматинибрезистентными GIST. Пациенты принимали сунитиниб в дозе 50 мг/сут в течение 4 нед с 2-недельным перерывом. Частичный эффект был зарегистрирован у 8% больных, стабилизация болезни более 6 мес – у 37%, а от 6 нед до 6 мес – у 32% больных. 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 отмечался у 6,8% больных, стабилизация более 22 нед – у 17,4% (0,0 и 1,9% соответственно в группе плацебо). Время до прогрессирования при применении сунитиниба составило 27,3 нед против 6,4 нед при приеме плацебо ($p < 0,0001$). Медиана общей выживаемости не была достигнута [24]. Проявлениями токсичности 3-4 ст. были: повышение уровня липазы (13%), артериальная гипертензия (11%), слабость (8%), диарея (4%), тошнота (4%), стоматит (1%).

Как и большинство мультитаргетных препаратов, сунитиниб обладает побочными эффектами, однако последние в большинстве случаев не превышают 2-3 ст. тяжести. К наиболее характерным неблагоприятным последствиям приема препарата относятся повышенная утомляемость, артериальная гипертензия, диарея, нейтропения, тромбоцитопения, депигментация волос, анорексия, а также осложнения со стороны ротовой полости [21, 24].

Сунитиниб ингибирует множество различных типов рецепторов тирозинкиназы, а также PDGFR, SCF, эндотелиального фактора роста, колониестимулирующего

и нейротрофического факторов; то есть спектр мишеней, посредством которых сунитиниб реализует свое действие на рост опухоли, патологический ангиогенез и метастазирование, намного шире по сравнению с иматинибом. Больным с GIST сунитиниб назначают в случае неэффективности (2-я линия) или непереносимости терапии иматинибом [25, 26].

Обобщая доступные в настоящее время данные, можно сказать, что новое направление лекарственного лечения – мультитаргетная терапия – имеет большой потенциал к развитию.

Литература

- Sepe P.S., Brugge W.R. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun; 6(6): 363-71. Epub 2009 Apr.
- Italiano A., Bui B. Gastrointestinal stromal tumors: molecular aspects and therapeutic implications. *Bull Cancer.* 2008 Jan; 95(1): 107-16.
- Miettinen M., Majidi M., Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *EJC* 2002; 38(5): 39-50.
- Demetri G.D. Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 2001; 28(17): 19-26.
- Nishida T., Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1293-1301.
- Степанова Е.В., Кешта Р.А., Бохан Б.Ю. и др. Экспрессия c-kit в саркомах мягких тканей: перспективы использования Гливек. *Российский биотерапевтический журнал* 2002; 4(1): 21-23.
- Steigen S.E., Eide T.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS.* 2009 Feb; 117(2): 73-86.
- Berman J., O'Leary T.J. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001; 32: 578-582.
- Pidhorecky I., Cheney R.T., Kraybill W.G., et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-712.
- Burkill G.J., 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.
- Pierie J.P., Choudry U., Muzikansky A., et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2006; 136: 383-9.
- Ray-Coquard I., Le Cesne A., Michallet V. et al. Gastrointestinal stromal tumors: news and comments. *Bull Cancer* 2003; 90(1): 69-76.
- Fong Y., Coit D.G., Woodruff J.M., 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: 72-77.
- Blay J.Y., Reichardt P. Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Jun; 9(6): 831-8.
- Casper E.S. Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 267-73.
- Dirnhofer S., Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. *Swiss Med Wkly* 2009; 139 (7-8): 90-102.
- Demetri G.D. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (ST1571). *EJC* 2002; 38(5): 51-59.
- Croom K.F., Perry C.M. Imatinib mesylate in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Drugs* 2003; 63(5): 513-22.
- Reichardt P. Novel approaches to imatinib- and sunitinib-resistant GIST. *Curr Oncol Rep.* 2008 Jul;10(4): 344-9.
- Cassier P.A., Dufresne A., Blay J.Y. Controversies in the Adjuvant Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) with Imatinib. *ASCO Educational Book*; 2008.
- 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 (Suppl.)* 2005; 3: 203, abstr. 716.
- Faiyre 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.
- Morgan J.A., et al. Patients with imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to sunitinib malate (SU11248). 17th ICACT, 2008, poster session.
- Miller K.D., Burstein H.J., Elias A.D. 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 (Suppl.)* 2005; 3: 113, abstr. 406.
- Nilsson B., Nilsson O., Ahlman H. Treatment of gastrointestinal stromal tumours: imatinib, sunitinib – and then? *Expert Opin Investig Drugs.* 2009 Apr;18(4): 457-68.
- Hopkins T.G., Marples M., Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *Eur J Surg Oncol.* 2008 Aug; 34(8): 844-50. Epub 2007 Dec 21.

НОВОСТИ • МЕДИЦИНА

Депрессия снижает шанс на выздоровление у пациентов с онкопатологией?

Обобщенные результаты нескольких исследований показывают, что депрессия значительно снижает шансы на выздоровление пациентов с онкопатологией.

Исследователи из Университета Британской Колумбии считают, что больных с онкопатологией необходимо тщательно обследовать с целью выявления признаков депрессии.

Метаанализ, основанный на результатах 26 независимых друг от друга исследований с участием 9417 пациентов, был опубликован в журнале *Cancer*. При изучении результатов исследований ученые из Университета Британской Колумбии принимали во внимание разные сроки выживаемости – от одного года до 10 лет.

Оказалось, что уровень смертности у больных с симптомами депрессии был на 26%, а у пациентов с клинически диагностированной малой или глубокой депрессией – на 39% выше среднего.

Однако, по мнению ученых, для окончательных выводов необходимы дополнительные исследования, поскольку в проведенном анализе довольно сложно было исключить влияние других факторов.

Также подчеркивается, что в целом показатели смертности пациентов с онкопатологией на фоне депрессии повышаются незначительно. Конкретных доказательств того, что депрессия усугубляет течение болезни, не было обнаружено, хотя количество исследовательских работ, посвященных этому вопросу, очень мало.

Исследования на животных показывают, что стресс может повлиять на рост опухоли и ее распространенность. Возможно влияние депрессии на уровень гормонов и состояние иммунной системы, а также негативное влияние неправильного образа жизни (нарушение режима лечения и т. д.) людей, страдающих депрессией.

Предыдущие исследования показывают, что депрессия ассоциируется с повышенной смертностью у людей с заболеваниями сердца.

Ведущий исследователь Университета Британской Колумбии Джиллиан Сатин заявила: «Пациентам с онкологическими заболеваниями не стоит впадать в панику, если они испытывают симптомы депрессии, но следует проконсультироваться с врачом о состоянии своего психического здоровья».

Доктор Джулия Шарп из общественной организации *Cancer Research* считает, что это исследование – еще один аргумент в пользу как можно более раннего выявления депрессии у онкологических больных и предоставления им необходимой помощи и лечения. При этом она добавляет, что на многие вопросы еще не получен ответ. «Понадобятся дополнительные исследования для того, чтобы объяснить, насколько верны эти наблюдения», – считает Шарп.

www.bbc.co.uk

В кислородной среде раковые клетки становятся восприимчивее к радиационной терапии

Важное открытие, способное существенно повысить эффективность борьбы с раковыми заболеваниями, сделали британские ученые. Как сообщила газета «Дейли экспресс», специалисты Института Грея Оксфордского университета пришли к выводу, что в кислородной среде раковые клетки резко теряют свою способность к сопротивляемости и становятся в три раза восприимчивее к радиационной терапии. Таким образом, при обеспечении поступления кислорода непосредственно в раковую опухоль традиционные методы лечения болезни становятся более действенными.

Исследования доказали эффективность этого метода для лечения нескольких видов онкологических заболеваний, в том числе рака груди. Но особенно довольны ученые из Оксфорда эффектом, который оказывает радиотерапия в условиях кислородной среды на рак поджелудочной железы.

«Первые результаты исследований пациентов, которые больны раком поджелудочной железы в поздней стадии, заставляют предположить, что этот метод может значительно улучшить результаты борьбы с этой болезнью, которая очень тяжело поддается лечению», – заявил директор Института Грея профессор Жиль Маккенна.

http://www.oncoportal.ru/news