

# GIST в практике врача-онколога

**О**современном видении проблем диагностики и патогенеза стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), а также о подходах к хирургическому, лучевому и медикаментозному лечению этой патологии рассказывает доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник (Национальный институт рака, г. Киев).

— Что понимают под определением GIST? Каким образом происходит развитие таких опухолей и что помогает в диагностике?

— Термин GIST (gastrointestinal stromal tumors) используется для обозначения разнородной группы с-Kit-позитивных мезенхимальных (стромальных и соединительнотканых) опухолей со специфическими гистологическими характеристиками, поражающих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). От 10 до 30% первично диагностированных GIST — злокачественные, остальные также обладают способностью к малигнизации. Впервые определение понятию GIST дано в 1983 г. М. Mazur и Н. Clark; как самостоятельная нозологическая единица эта группа опухолей была выделена после открытия мутации в гене с-Kit среди некоторых мезенхимальных и нейрогенных новообразований, экспрессирующих маркер CD117. С-Kit представляет собой тирозинкиназный рецептор на клеточной мембране, который связывает фактор роста, называемый стволовым клеточным фактором (SCF — stem cell factor). Вследствие активации комплекса внутриклеточных сигналов стимулируются митотическая активность и пролиферация клеток. Таким образом, можно утверждать, что GIST, экспрессирующие CD117, обладают комплексом гистологических и иммуногистохимических признаков, которые отличают их от других гладкомышечных и нейрогенных опухолей; основным механизмом в развитии GIST служит гиперэкспрессия клетками опухоли тирозинкиназного рецептора с-Kit (CD-117) и его гиперактивация. Остальные гладкомышечные и нейрогенные новообразования, не экспрессирующие с-Kit, по данным микроскопии могут быть разделены на лейомиомы, лейомиосаркомы и шванномы.

Рассматривая вопрос топического поражения различных отделов ЖКТ стромальными опухолями, необходимо отметить, что наиболее часто GIST локализируются в желудке (60-70% случаев) и тонкой кишке (25-35%); на долю толстой кишки приходится лишь 5%, а пищевода и аппендикса — менее 2% всех случаев заболевания. Наряду с этим GIST могут развиваться в сальнике, брыжейке кишечника и забрюшинном пространстве. Средний возраст больных составляет 55-60 лет, после 40 лет риск развития заболевания повышается. В клинической картине GIST не существует специфических симптомов, в то время как более 90% из них являются злокачественными. Учитывая то, что, по данным некоторых авторов, 30% всех забрюшинных лейомиосарком представлены GIST, крайне важно проводить тестирование экспрессии CD117 в новообразованиях, локализирующихся в брюшной полости, для выбора правильной тактики лечения пациентов.

В 2005 г. ведущими морфологами, молекулярными биологами, рентгенологами, хирургами, онкологами и врачами общей практики ряда европейских стран, а также Японии и Австралии были утверждены рекомендации по диагностике и лечению GIST. Согласно этому документу перед началом терапии диагноз GIST должен быть подтвержден морфологически, что позволяет дифференцировать большинство из этих новообразований. Выделяют веретенчатый (70% случаев), эпителиоидный (20%) и смешанный (10% случаев) варианты GIST.

По данным клинических исследований, около 30% GIST размером более 5 см представлены быстрорастущими опухолями, зачастую инфильтративными, сопровождающимися развитием метастазов, имеющими высокий митотический индекс и позитивную

иммуноцитохимическую реакцию на Ki67-антиген. На сегодняшний день наиболее диагностически значимым и доступным является критерий митотической активности, определяемый гистологически. Количество митозов менее 5 в 50 полях обычно служит подтверждением доброкачественности опухоли, однако, согласно последним данным, эта характеристика верна для новообразований желудка, но не кишечника, поскольку GIST тонкого кишечника, несмотря на относительно небольшой размер и низкий митотический индекс, более склонны к метастазированию. Следует также помнить о группе неоплазм, которые поздно метастазируют, несмотря на митотическую неактивность; это подтверждает тот факт, что низкий митотический уровень не может исключить дальнейшей малигнизации опухоли. По существующим представлениям, новообразования с объемом более 5 митозов на 50 полей считаются высокозлокачественными. Большинство GIST характеризуются медленным темпом роста, рецидивы и метастазы развиваются нередко годами, иногда через 10-15 лет после операции.

GIST с митотической активностью 5/50 полей или размером более 5 см имеют высокую частоту интраабдоминальных рецидивов и метастазов в печени. В противоположность этому опухоли размерами менее 2 см, а также новообразования с митотической активностью менее 5/50 полей принято считать доброкачественными. Подобные критерии создают нечеткую диагностическую границу, которая далеко не всегда позволяет разделить доброкачественные и злокачественные новообразования.

— Насколько эффективно хирургическое лечение GIST?

— Радикальная резекция опухоли — единственный метод, позволяющий в большинстве случаев добиться полного излечения пациента. В настоящее время стандартом хирургического лечения считается радикальное удаление опухолевых очагов единым блоком с морфологически негативными краями резекции (R0). При выявлении опухолевых клеток по линии резекции (R1) пациентам показана повторная резекция. В случае если удалению подверглись не все участки ткани, показатель резектабельности снижается с 55 до 40%. Наличие местного обсеменения брюшины опухолью, характерное для GIST, требует проведения локальной перитонеумэктоми. Учитывая, что большинство стромальных опухолей редко распространяется в лимфатические узлы, многие авторы не рекомендуют выполнение регионарной лимфаденэктомии. Однако при локализации опухоли в области прямой кишки случаи метастазирования в регионарные лимфоузлы наблюдают достаточно часто (25-30%), что обуславливает необходимость выполнения лимфаденэктомии.

Показатель резектабельности для GIST зависит от типа заболевания (при первичном поражении частота резекций достигает 70-86%).

Рецидивы у пациентов с локальным заболеванием развиваются в 35% случаев, в то время как у больных с местнораспространенными формами этот показатель достигает 90%. Наиболее часто стромальные опухоли метастазируют в печень, в 50% случаев возникают местные рецидивы заболевания, в 15% — экстраабдоминальные.

Показатели 5-летней выживаемости пациентов после проведения радикального хирургического лечения значительно варьируют в пределах 35-65%; согласно исследованию MDACC, этот показатель составляет 48%.

На течение заболевания после резекции влияет размер опухоли, митотический индекс, локализация новообразования. Опухоли менее 5 см в диаметре, а также опухоли с митотическим индексом ниже 5/50 полей ассоциируются с лучшей выживаемостью пациентов. В то же время при GIST с локализацией в желудке отмечается большая выживаемость больных, чем среди пациентов с тонкокишечным расположением опухоли.

Несмотря на радикальный характер хирургических операций, применяемых для лечения пациентов с GIST, риск развития местного рецидива опухоли в брюшной полости довольно велик. Наиболее часто подобное состояние развивается во временном интервале от 7 до 24 мес, однако описаны случаи рецидивов GIST через 20 лет после проведенной резекции, что обуславливает необходимость длительного наблюдения за пациентами. В тех случаях, когда опухоль нерезектабельна, медиана выживаемости пациентов составляет 10-21 мес. После проведения повторных операций по поводу метастазов опухоли с медианой прогрессирования менее 4 мес вероятность рецидивов достигает 100%.

— На чем базируется медикаментозная терапия стромальных опухолей?

— Подход к лекарственной терапии пациентов с GIST радикально изменился в 2000 г., когда в широкую клиническую практику был внедрен новый препарат направленного патогенетического действия иматиниб — специфический ингибитор тирозинкиназной активности с-Kit-рецептора, эффективный в качестве средства адьювантной терапии у 80% больных. Клинический эффект иматиниба достигается путем блокирования связывания АТФ с ферментами, что приводит к ингибированию активности киназы. При распространенных формах заболевания подобная терапия результативна в 50-60% случаев, а стабилизация процесса отмечается у каждого 3-го больного. Среднее время достижения ремиссии (при дозе препарата 400 мг/сут) составляет 13 нед, медиана времени до прогрессирования — 24 нед. Использование иматиниба значительно повысило эффективность лечения пациентов с GIST и увеличило общую выживаемость до 36 мес.

Для лечения распространенных форм заболевания необходимо назначать иматиниб сразу же после верификации диагноза GIST. Терапия продолжается до момента прогрессирования заболевания или развития побочных эффектов. Суточная доза иматиниба составляет 400 мг, однако при развитии частичной резистентности опухоли к лекарственной терапии возможно повышение дозировки препарата до 800 мг/сут. Ответ на лечение выражается полной или частичной регрессией опухолевых очагов, снижением их плотности по данным компьютерной томографии и уменьшением метаболической активности по данным позитронно-эмиссионной томографии. У определенной группы пациентов морфологический ответ на лечение иматинибом может ассоциироваться со стабилизацией заболевания и даже с некоторым увеличением размера опухоли, что не влияет на показатели выживаемости таких больных (по сравнению с показателями выживаемости, полученными после объективных ответов на лечение или стабилизацию процесса).

К сожалению, арсенал методов лечения метастатических и рецидивных GIST невелик. Редкое назначение лучевой терапии связано как с высокой радиорезистентностью стромальных опухолей, так и с высокой лучевой чувствительностью прилежащих органов. Большая часть пациентов с метастатическими GIST проходят повторные курсы химиотерапии, несмотря на низкий уровень терапевтического ответа, что обусловлено отсутствием альтернативных методов лечения. В последние годы для химиотерапии



Е.А. Колесник

используют доксорубин, дакарбазин и другие препараты в разнообразных режимах, что позволяет добиться лишь минимального положительного эффекта. Средняя продолжительность жизни неоперабельных пациентов и больных метастатическими GIST составляет 2 года, несмотря на применение наиболее агрессивных схем химиотерапии.

В 2008 г. Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) после проведения рандомизированных исследований в европейских странах и Австралии было предложено применять адьювантную терапию иматинибом после хирургической резекции опухолевых очагов. По данным исследователей, получено увеличение безрецидивной выживаемости среди пациентов с размерами опухоли более 3 см. Таким образом, лечение иматинибом — эффективная системная терапия первой линии для пациентов с неоперабельными GIST.

Несмотря на столь оптимистичные данные, стоит помнить о том, что более чем у 20% больных обнаруживается первичная резистентность к иматинибу; также у большинства пациентов, вначале ответивших на лечение, через 18-26 мес развивается вторичная резистентность, связанная с вторичной мутацией Kit или PDGFR $\alpha$ , — 85% всех случаев GIST сопровождаются мутацией Kit, 5% — мутацией PDGFR $\alpha$ . Кроме того, примерно у 7% пациентов отмечается непереносимость иматиниба.

В 2006 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило еще один препарат для лечения GIST — сунитиниб. Это пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы, который обладает противоопухолевой и антиангиогенной активностью. Сунитиниб воздействует сразу на несколько молекул: рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также тирозинкиназы Kit и Flt3. VEGFR экспрессируется в эндотелиальных клетках, образующих выстилку внутриопухолевой капиллярной сети; PDGFR располагается на перичитах (клетках, формирующих каркас для эндотелиоцитов). Учитывая тот факт, что VEGFR и PDGFR представлены в сосудистых компонентах большей части новообразований, разработка препарата с широким противоопухолевым спектром действия представляется довольно перспективной.

При изучении эффективности препарата во второй линии терапии 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 составило при применении сунитиниба — 27,3 против 6,4 нед при приеме плацебо.

Как и большинство мультитаргетных препаратов, сунитиниб обладает побочными эффектами, однако последние в большинстве случаев не превышают II или III степени тяжести. Больным с GIST сунитиниб назначают в случае неэффективности (2-я линия) или непереносимости терапии иматинибом.

Подготовил **Антон Пройдак**

