

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.277.3.03:616.33/34-006.04

Мещеряков А.А.¹, Филоненко Д.А.¹, Петухова С.В.²

СУНИТИНИБ – СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва; ²ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва

Лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей активно развивается. Стандартом второй линии терапии диссеминированных гастроинтестинальных стромальных опухолей является сунитиниб (сутент). Его эффективность доказана в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, международном исследовании III фазы NCT 00075218.

В обзоре представлены современные данные по эпидемиологии и диагностике заболевания, общие подходы к лечению ранних и запущенных стадий болезни, результаты регистрационного исследования сунитиниба III фазы, клинические рекомендации по снижению частоты и степени выраженности нежелательных явлений. Особое внимание уделено факторам, являющимся ключевыми в достижении максимальной клинической эффективности сунитиниба, а именно, профилактике и лечению нежелательных явлений, оптимизации дозового режима и длительности лечения.

Статья иллюстрирована собственными клиническими наблюдениями, наглядно демонстрирующими эффективность применения сунитиниба в качестве второй линии терапии диссеминированных гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли; стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта; сунитиниб (сутент).

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20(2): 48–53.

SUNITINIB – STANDARD SECOND-LINE THERAPY OF METASTATIC GASTRO-INTESTINAL STROMAL TUMORS (REVIEW OF LITERATURE AND CASE REPORTS)

Meshcheryakov A.A.¹, Filonenko D.A.¹, Petukhova S.V.²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation; ²“Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center” of the Business Administration for the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

Treatment of gastrointestinal stromal tumors actively developed. Standard second-line treatment of disseminated gastrointestinal stromal tumors is sunitinib (Sutent). Its effectiveness is proven in a randomized, double-blind, multicenter, international phase III trial NCT 00075218.

This review summarizes recent data on the epidemiology and diagnosis of the disease, a common approach to the treatment of early and advanced disease, the results of the registration study of sunitinib phase III clinical recommendations to reduce the frequency and severity of adverse events.

Particular attention is paid to the factors that are key to achieving the maximum clinical efficacy of sunitinib, namely, prevention and treatment of adverse events, optimizing the dosage regimen and duration of treatment.

The article illustrates own clinical observations that demonstrate the efficacy of sunitinib as second-line therapy of disseminated gastrointestinal stromal tumors.

Key words: gastrointestinal stromal tumors; stromal tumors of the gastrointestinal tract; sunitinib (sutent).

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20 (2): 48–53. (In Russ.)

Correspondence to: Andrey Meshcheryakov – MD, PhD; e-mail: a_meshcheryakov@mail.ru.

Received 19.01.15

Эпидемиология

Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (гастроинтестинальные стромальные опухоли – ГИСО) – наиболее частые неэпителиальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Несмотря на высокую частоту среди неэпителиальных опухолей указанной локализации, ГИСО достаточно редкие новообразования. Их доля среди всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта составляет около 1%.

Заболеваемость ГИСО оценивается в 15 случаях на 1 млн населения в год [1]. Более точные цифры

заболеваемости не известны, так как, во-первых, ГИСО лишь недавно выделили в отдельную нозологическую единицу с четкими иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими маркерами и, во-вторых, эпидемиологические исследования учитывают только случаи, требующие лечения [2]. В то же время случайные морфологические находки, если будут учтены, могут существенно изменить показатели заболеваемости [3].

ГИСО развиваются преимущественно в пожилом возрасте с медианой заболеваемости, приходящейся на

седьмое десятилетие [1, 2, 4]. До 40 лет заболевание практически не встречается, кроме педиатрических опухолей, обладающих схожими генетическими и морфологическими характеристиками вследствие герминальных мутаций *KIT*. ГИСО также могут встречаться при некоторых синдромах, например нейрофиброматозе 1-го типа.

Диагностика

Морфологическое подтверждение диагноза ГИСО требует комплекса исследований и включает гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое.

При гистологическом исследовании строение опухоли может быть веретенноклеточным, эпителиоидным или смешанным. Важным компонентом гистологического исследования является изучение митотической активности – фактора прогноза ГИСО без отдаленных метастазов. Стандартная оценка митотической активности подразумевает подсчет количества митозов в 5 мм² опухоли, что обычно соответствует 50 полям зрения большого увеличения.

Иммуногистохимическое подтверждение диагноза включает окрашивание на CD117 и/или DOG1. Именно положительная окраска на CD117 и/или DOG1 является подтверждением диагноза.

Третий компонент – молекулярно-генетическое исследование – играет многогранную роль. Во-первых, обнаружение мутаций *KIT/PDGFR* подтверждает диагноз ГИСО в тех редких случаях, когда опухоль не окрашивается CD117/DOG1. Во-вторых, мутационный анализ имеет прогностическое значение. В-третьих, молекулярно-генетическое исследование позволяет прогнозировать чувствительность опухоли к таргетной терапии и выработать индивидуальную тактику лечения.

Учитывая редкость заболевания и сложный комплекс необходимых исследований, все этапы морфологического и молекулярно-генетического исследований лучше выполнять или перепроверять в медицинских центрах, специализирующихся на диагностике и лечении ГИСО.

Алгоритм клинического обследования больных с ГИСО учитывает наиболее частые локализации метастазов: печень и брюшина. В клиниках с опытными специалистами диагностических отделений ультразвуковое исследование брюшной полости и таза может быть основным исследованием для наблюдения за больными без проявлений болезни. Однако при выявлении метастазов в брюшной полости ультразвуковое исследование должно быть дополнено компьютерной томографией с внутривенным контрастированием. Компьютерная томография не только позволяет уточнить распространение заболевания, но и служит основным исследованием для оценки эффективности таргетной терапии. Для исследования грудной клетки достаточно рентгенографии, и только при выявлении метастазов необходима компьютерная томография. Очень редко могут быть выявлены метастазы в других органах и тканях, например в костях, требующие дополнительных исследований для их оценки. В клинической практике специализированных центров на первом этапе выполняются ультразвуковое исследование живота и рентгенография грудной клетки с по-

следующей компьютерной томографией всех зон, где обнаружены метастазы.

Общие подходы к лечению

Тактика лечения ГИСО зависит от распространения болезни.

Первичные опухоли до 2 см часто имеют доброкачественное течение, а тактика лечения является предметом для дискуссии. Одним из подходов может быть наблюдение. Если выбрано наблюдение, гистологическое подтверждение диагноза не обязательно. Показанием к удалению небольших опухолей служит их рост. В то же время при ректальных ГИСО предпочтение сразу отдается хирургическому лечению, так как даже небольшой рост опухоли может повлиять на функциональные результаты операции.

Удаление первичной опухоли более 2 см при отсутствии отдаленных метастазов является стандартным подходом к лечению. Достаточным объемом операции является удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Расширенные операции не улучшают результаты лечения, поэтому выполнение органосохраняющих операций, например резекции желудка (удаление опухоли в пределах здоровых тканей, R0) вместо гастрэктомии, предпочтительнее. При больших размерах первичной опухоли, особенно с вовлечением соседних органов и жизненно важных структур, возможно применение неоадьювантной таргетной терапии, часто позволяющей уменьшить опухоль и соответственно объем операции.

Распространение болезни, локализация опухоли, митотическая активность и радикальность операции (разрыв опухоли) – факторы, составляющие прогноз заболевания [5–8]. При высоком риске прогрессирования болезни показана адьювантная терапия иматинибом в дозе 400 мг в сутки в течение 3 лет [9].

При диссеминированных ГИСО (с синхронными или метакронными отдаленными метастазами) лечение начинается с таргетной терапии иматинибом. Стандартная доза иматиниба составляет 400 мг в сутки, эффективная при наиболее частых мутациях в 11-м экзоне. При мутациях 9-го экзона рекомендуется увеличение дозы иматиниба до 800 мг в сутки.

Исследование сунитиниба III фазы

Эффективность сунитиниба во второй линии лечения ГИСО доказана в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, международном исследовании III фазы NCT 00075218 (база клинических исследований Clinical Trials.gov), проведенном в 56 центрах 11 стран мира [10]. Основными критериями включения в исследование были: морфологически подтвержденный диагноз, прогрессирование болезни на фоне иматиниба или непереносимость иматиниба, бесперспективность применения любых других видов лечения с потенциальной возможностью излечения, например хирургического лечения. Перед рандомизацией больные были стратифицированы в зависимости от эффективности иматиниба в первой линии: раннее прогрессирование болезни (в течение 6 мес) против прогрессирования через 6 мес и более или непереносимость иматиниба.

Рандомизация проводилась в 2 группы: лечебную – сунитиниб и контрольную – плацебо (в соотношении 2:1 соответственно). Сунитиниб/плацебо принимали в течение 4 нед с 2-недельными интервалами. Длительность одного цикла составляла 6 нед. Начальная доза сунитиниба 50 мг в сутки.

Лечение продолжалось до прогрессирования болезни. Для оценки эффективности применялись критерии RECIST. Здесь необходимо отметить, что в связи с осо-

Для корреспонденции: Мещеряков Андрей Альбертович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 23, e-mail: a_meshcheryakov@mail.ru.

бенностями проявления эффективности таргетной терапии при ГИСО частота объективных регрессий могла быть занижена в исследовательской группе, так как эффективное применение сунитиниба могло быть интерпретировано или как отсутствие эффекта, или даже как прогрессирование болезни.

Дизайн исследования подразумевал раскрытие информации о принимаемом препарате при прогрессировании болезни. Если больной принимал плацебо, ему предлагалось лечение сунитинибом. Кроме того, врачи-исследователи имели возможность рекомендовать продолжить прием сунитиниба даже после прогрессирования болезни.

Редукция дозы сунитиниба проводилась при клинически значимой токсичности (III–IV степень) сначала до 37,5 мг в сутки. Предусматривалась также вторая редукция дозы до 25 мг в сутки.

Оценка эффекта проводилась на 28-й день всех циклов лечения с дополнительным независимым пересмотром в экспертном центре.

Главным критерием эффективности было время до прогрессирования, вторичными – выживаемость без прогрессирования болезни, общая выживаемость, общая подтвержденная частота объективного эффекта, время до опухолевого ответа, длительность эффекта и продолжительность поддержания функционального статуса. Безопасность и переносимость оценивались по побочным эффектам, данным врачебного осмотра, функционального статуса, лабораторным данным.

Протокол исследования предусматривал изучение фармакокинетики сунитиниба в 1, 14, 28-й дни первого цикла и в 1-й, 28-й – каждого цикла.

Первый промежуточный анализ (рандомизировано 312 пациентов) показал достижение запланированной эффективности: увеличение медианы времени до прогрессирования на 50%. Исследование было прекращено досрочно, и всем пациентам, получавшим плацебо, рекомендован прием сунитиниба.

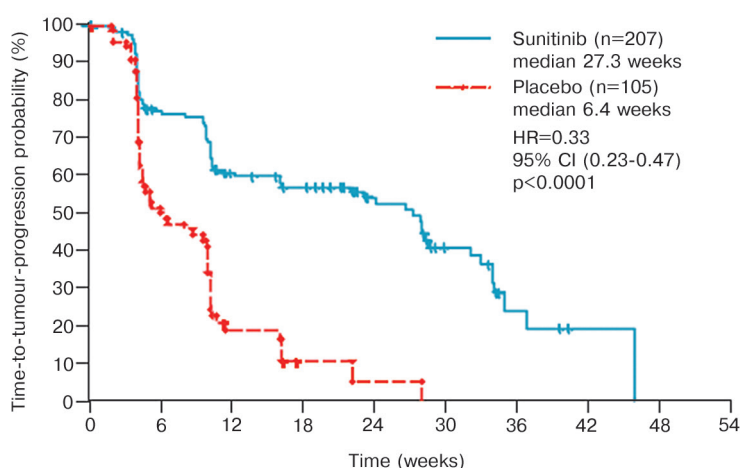
Включение пациентов продолжалось еще несколько месяцев после промежуточного анализа, и общее количество рандомизированных больных составило 361: 243 пациента в группе сунитиниба, 118 – в группе плацебо [11].

После окончания исследования 103 (87%) больных из группы плацебо получили сунитиниб. Применение сунитиниба после плацебо, несомненно, повлияло на общую выживаемость, и для ее расчета в группе плацебо применялся специальный статистический инструмент.

Дополнительно при окончательном анализе исследования выполнено изучение уровня VEGF-A, sVEGFR-2 и sVEGFR-3 с целью обнаружения предикторных маркеров.

В результате стратификации и рандомизации 2 группы больных были хорошо сбалансированы. Медиана максимальной суточной дозы иматиниба в предшествующей линии терапии в обеих группах составила 800 мг, медиана длительности лечения – 107 и 108 нед соответственно. Ранее прогрессирование болезни на иматинибе (продолжительность терапии менее 6 мес) по 17% в обеих группах, терапия иматинибом более 6 мес – 77 и 80% соответственно, время от постановки диагноза 3,2 и 3,3 года соответственно.

Медиана времени лечения сунитинибом составила



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Sunitinib	207	106	67	53	34	18	5	1	0
Placebo	105	36	9	2	1	0	0	0	0

Рис. 1. Медиана времени до прогрессирования в лечебной и контрольной группах.

22 нед. Частота объективных регрессий была невысокой – 7% в лечебной группе против 0% в группе плацебо.

Медиана времени до прогрессирования для всех включенных в исследование больных составила 27,3 нед при лечении сунитинибом против 6,4 нед в группе плацебо (уменьшение риска прогрессирования болезни почти в 3 раза) (рис. 1) [10].

При медиане наблюдения, равной 41,7 мес, медиана общей выживаемости составила 72,7 нед против 64,6 нед (расчетная медиана общей выживаемости при исключении влияния сунитиниба в группе плацебо 39 нед).

68% больных завершили исследование в связи с прогрессированием болезни, 20% – в связи с побочными эффектами. Лечение было прекращено из-за болей в животе – у 4 больных, утомляемости – у 4 больных, тромбоцитопении – у 4 больных.

В целом чаще всего встречались утомляемость – 47%, диарея – 43% и тошнота – 37%. Утомляемость и диарея также были наиболее частыми побочными эффектами III и IV степени: 10 и 5% соответственно. Другие частые побочные эффекты III и IV степени включали артериальную гипертензию (АГ) у 8% больных, ладонно-подошвенный синдром – у 5% и астению – у 5%.

Побочные эффекты привели к временному прекращению лечения у 42% и коррекции дозы у 28% больных.

Контроль нежелательных явлений

Полный спектр побочных эффектов сунитиниба достаточно обширный. В то же время препарат высокоэффективен при ГИСО, раке почки, высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях. И именно его эффективность, необходимость его применения привели к разработке действенных мер борьбы с побочными эффектами, позволяющих не только контролировать нежелательные явления, но и поддерживать оптимальный дозовый режим.

Наибольшие достижения по лечению и профилактике побочных эффектов сунитиниба сделаны врачами, применявшими препарат при раке почки [12].

Дозовая оптимизация, максимизация длительности лечения, а также активное ведение нежелательных явле-

ний служат ключевыми факторами в достижении максимальной клинической эффективности. Для дозовой оптимизации необходимо учитывать возможность лекарственного взаимодействия по СУР3А4 и, если невозможно избежать совместного применения сунитиниба и ингибиторов/индукторов СУР3А4, желательнее выполнить коррекцию дозы сунитиниба. Дозовая оптимизация предполагает также избегать снижения дозы сунитиниба вследствие побочных эффектов, если последние могут быть устранены другими клиническими способами. Максимизация длительности лечения состоит в продолжении лечения сунитинибом, пока сохраняется эффект, и поддержании оптимальной дозы препарата. Активное ведение побочных эффектов начинается до начала лечения сунитинибом и заключается в коррекции терапии сопутствующих заболеваний, в том числе тех, течение которых сунитиниб может ухудшить, а также в осведомлении больного о сути побочных эффектов, в обучении их самоконтролю и в мотивации к активному взаимодействию с врачом для их предотвращения и лечения. Во время лечения активное ведение побочных эффектов включает частый врачебный контроль (каждые 2 нед во время первых двух–трех циклов лечения, далее каждый цикл), применение эффективной поддерживающей терапии, а также, при необходимости, модификацию доз и прерывание приема сунитиниба.

Наиболее важными побочными эффектами с клинической точки зрения являются гастроинтестинальные, в том числе стоматит, утомляемость, сердечно-сосудистые, гематологические, кожные побочные эффекты и гипотиреозидизм.

Побочные эффекты необходимо разделять на две важные клинические группы: не требующие и требующие дозовой редукции или прерывания приема препарата. Как правило, правильного клинического ведения достаточно для таких симптомов, как АГ, диарея, нейтропения, депигментация кожи и волос, утомляемость и гипотиреозидизм. Стоматит, выраженный ладонно-подошвенный синдром, тромбоцитопения и кардиальная токсичность практически всегда требуют прерывания лечения и/или уменьшения дозы сунитиниба.

Рассмотрим ведение некоторых из них в клинической практике. Осведомление больных о симптомах АГ является первым шагом. Артериальное давление (АД) должно быть оценено до начала лечения, и, если необходимо, проведена коррекция терапии АГ. После начала лечения сунитинибом, особенно в течение первых двух циклов, необходимо частое измерение АД (минимум 2 раза в неделю), что позволяет избежать ранних неудач лечения. Не менее важен правильный подбор антигипертензивных препаратов. Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы и антагонисты кальциевых каналов могут равноценно применяться. В случаях тяжелой АГ могут применяться комбинации из двух–трех антигипертензивных препаратов. Только в случае неэффективности комбинированной терапии может понадобиться снижение дозы или прерывание приема препарата. Как правило, если прием препарата прерван, возможно возобновление его применения после достижения контроля АГ.

При назначении антигипертензивных препаратов следует иметь в виду, что часть из них могут влиять на концентрацию сунитиниба, например дилтиазем и верапамил. Применение препаратов, которые удлиняют интервал QT, также следует применять с осторожностью, так как сунитиниб обладает таким же побочным эффектом.

Профилактику ладонно-подошвенного синдрома следует начинать с первого дня приема сунитиниба. Для

лечения с успехом применяются увлажняющие и кортикостероидные кремы, кремы с витамином А и мочевиной, анальгетики. Рекомендуется не подвергать кожу рук и ног воздействию горячей воды. Мягкая и хорошо подбранная обувь, ортопедические стельки и толстые носки уменьшают вероятность трения и повреждения кожи.

Для предупреждения стоматита необходимо следить за гигиеной полости рта также с первого дня лечения. Следует использовать мягкую зубную щетку, регулярно чистить зубы и обрабатывать полость рта, чтобы поддерживать максимальную «чистоту». При появлении симптомов исключение грубой и раздражающей пищи помогает поддерживать колорит, способствуя лечению стоматита. Местные анестетики также могут быть полезны.

Гипотиреозидизм проявляется усталостью, задержкой жидкости и повышением массы тела, сухостью и желтизной кожи, зябкостью, потерей волос, запорами, депрессией, миалгией, гиперлипидемией, брадикардией, гипотермией. Гипотиреозидизм может развиваться уже через 1–2 нед после начала приема сунитиниба. Поэтому необходимо контролировать уровень тиреотропного гормона каждые 2–3 цикла лечения или в любое время при подозрении на гипотиреозидизм. При его возникновении рекомендуется назначение гормонозаместительной терапии.

Таким образом, в профилактике и лечении побочных эффектов необходимы активная позиция врача и активная помощь пациента.

В заключение хотелось бы продемонстрировать эффективность лечения сунитинибом больных, получавших лечение в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Клинический случай № 1.

Б о л ь н а я Т., 1944 года рождения. В декабре 2000 г. в возрасте 56 лет больной выполнено удаление опухоли тонкой кишки размером до 9 см на расстоянии 120 см от илеоцекального угла. В протоколе операции указана остаточная опухоль в виде просовидных очагов по капсуле печени размером от 1 до 3 мм. При морфологическом исследовании установлен диагноз гастроинтестинальной стромальной опухоли II степени злокачественности по системе FNCLCC с положительным окрашиванием на CD117(3+). При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация *C-KIT*: делеция в 11-м экзоне Del557W-560V. Послеоперационной лекарственной терапии не проводилось.

В мае 2002 г. выявлены множественные метастазы по брюшине. В июле–августе 2002 г. проведены 2 курса химиотерапии по схеме MAID. На фоне лечения отмечено прогрессирование болезни.

В сентябре 2002 г. больная направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. При обследовании (КТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием) подтверждены множественные метастазы по брюшине. Контрольные очаги: 1) в брыжейке кишки справа до 6,6 см; 2) по средней линии кпереди от сосудов до 6,2 см; 3) на брюшине слева до 6,7 см; 4) кпереди от левой доли печени до 2,2 см; 5) в правом латеральном канале до 2,7 см.

С октября 2002 г. по февраль 2004 г. проводилось лечение иматинибом в дозе 400 мг в сутки. Лечение иматинибом было эффективным, и через 6 мес достигнута частичная регрессия опухолей.

При обследовании в январе 2004 г. достигнутый эффект сохранялся. Размеры контрольных очагов составили: 1) в брыжейке кишки справа до 2,5 см; 2) по средней линии кпереди от сосудов до 2,7 см; 3) на брюшине слева до 1,6 см; 4) кпереди от левой доли печени до 0,9 см;

5) в правом латеральном канале до 1,4 см.

В феврале 2004 г. пациентке выполнена циторедуктивная операция с удалением всех метастазов по брюшине (без остаточной опухоли). После операции прием иматиниба не возобновлен.

Через 8 мес после операции, в октябре 2004 г., отмечено прогрессирование заболевания: появились множественные метастазы по брюшине. Размеры контрольных очагов составили: узлы в области брыжейки тонкой кишки справа на уровне L_5 1,3 см (1), 0,9 см (2) и 0,5 см (3); 4) спереди от левой доли печени 1,1 см; 5) под передней брюшной стенкой справа 2,2 см. Возобновлен иматиниб в дозе 400 мг/сут, который пациентка принимала с октября 2004 г. по март 2009 г. На фоне лечения иматинибом вновь достигнута частичная регрессия опухоли.

В марте 2009 г. отмечено локальное прогрессирование опухоли (рост только одного метастаза): увеличение размеров узла под передней брюшной стенкой до 5,2 см при одновременном уменьшении других опухолевых узлов.

В апреле 2009 г. выполнено повторное полное удаление метастазов по брюшине (без остаточной опухоли). После операции прием иматиниба возобновлен в дозе 400 мг/сут.

В феврале 2010 г. на фоне иматиниба отмечено появление множественных опухолевых узлов по брюшине, подтвержденное при повторном исследовании в мае 2010 г. Наибольшие очаги определялись на уровне нижнего полюса почки размерами до 4,8 см и в области слепой кишки – 4,4 см. Было принято решение отменить иматиниб и начать вторую линию терапии.

С июня 2010 г. по июнь 2012 г. пациентка получала лечение сунитинибом. Начальный режим лечения был стандартным: 50 мг в сутки в течение 4 нед с 2-недельными интервалами. На фоне терапии отмечена частичная регрессия опухоли уже через 2 мес после начала приема препарата (июль 2010 г.): уменьшение размеров метастазов на уровне нижнего полюса почки от 4,8 до 3,4 см и на уровне слепой кишки от 4,4 до 3 см. Наиболее существенными побочными эффектами стандартного режима лечения сунитинибом были III степень ладонно-подошвенного синдрома и II степень диареи, в связи с чем в марте 2011 г. режим лечения сунитинибом изменен на ежедневное применение в дозе 25 мг в сутки.

В июне 2012 г. отмечено прогрессирование болезни. В течение 2 мес пациентка принимала иматиниб в дозе 800 мг в сутки. На фоне лечения отмечено прогрессирование заболевания.

С июля по ноябрь 2012 г. противоопухолевого лечения не проводилось. В декабре 2012 г. пациентка в течение одного месяца получала регорафениб с субъективным эффектом. Продолжить лечение не удалось в связи с отсутствием препарата.

С февраля по май 2013 г. проводилось лечение сорафенибом в дозе 800 мг в сутки без эффекта.

Таким образом, время до развития резистентности к

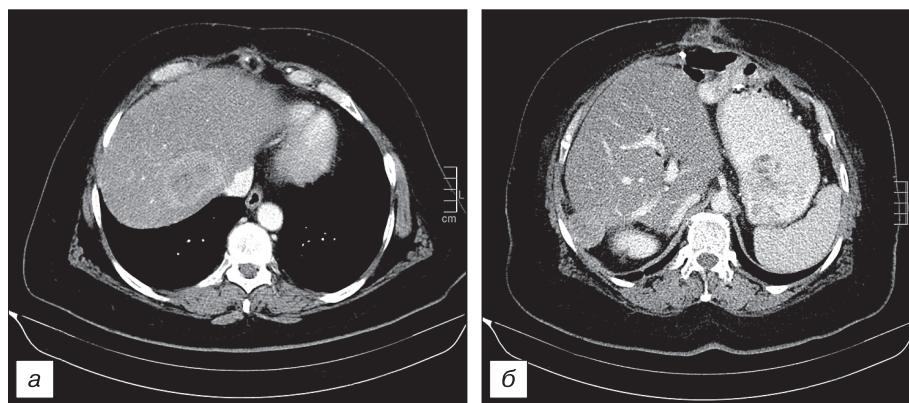


Рис. 2. Метастазы в печени (а) и по брюшине (капсула печени) (б) до начала лечения сунитинибом.

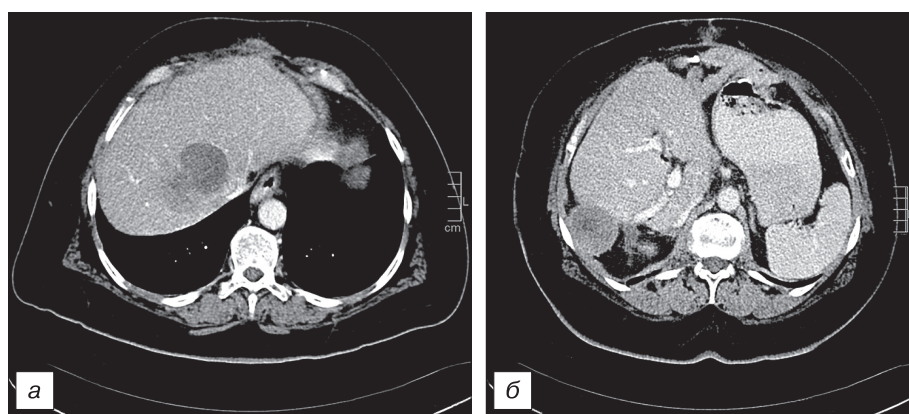


Рис. 3. Метастазы в печени (а) и по брюшине (б) через 3 мес лечения сунитинибом.

иматинибу составило 77 мес (6,5 года), общая длительность лечения иматинибом в рамках комбинированного подхода составила 91 мес (7,5 года). Длительность лечения сунитинибом составила 24 мес, а общая длительность лечения – 128 мес (10,5 года).

Клинический случай № 2.

Б о л ь н а я Б., 1955 года рождения. В сентябре 2006 г. в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в возрасте 51 года больной выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция по поводу опухоли двенадцатиперстной кишки. Интраоперационно выявлено опухолевое образование в области крючковидного отростка поджелудочной железы с распространением на двенадцатиперстную кишку и связку Трейтца размером 25 см. Опухоль врастала в брыжейку тонкой и толстой кишки. Резекция выполнена без остаточной опухоли. При морфологическом исследовании установлен диагноз стромальной опухоли двенадцатиперстной кишки, веретенчатый вариант строения с 9 митозами в 10 полях зрения. Окрасивание на CD117+++ . При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация *C-KIT* в 11-м экзоне: гомоделеция 560–576 аминокислот. Адьювантная терапия не проводилась.

В июне 2007 г. в печени выявлены множественные билобарные метастазы размером до 1,5 см.

С июня 2007 г. по февраль 2011 г. получала иматиниб в дозе 400 мг в сутки. Эффективность лечения – стабилизация болезни.

В феврале 2011 г. отмечен рост метастаза в 6-м сегменте печени с 1,2 до 4 см без роста других метастазов.

Учитывая локальное прогрессирование (рост одного

метастаза), в мае 2011 г. выполнили удаление метастазов в объеме правосторонней гемигепатэктомии и электроэксцизии очага в 3-м сегменте (без остаточной опухоли). В узле в 6-м сегменте печени выявлена вторичная мутация в 17-м экзоне *C-KIT*: замена аминокислот D820E.

С февраля 2011 г. по сентябрь 2012 г. продолжен прием иматиниба в дозе 400 мг в сутки.

В сентябре 2012 г. отмечено появление очага в печени до 2 см, природа которого была неясна. Решено продолжить прием иматиниба в дозе 400 мг в сутки. В сентябре 2013 г. отмечены рост метастаза в печени до 3,8 см, появление узла по брюшине до 3 см.

С сентября 2013 г. по февраль 2014 г. применялся иматиниб в дозе 800 мг в сутки. Добиться эффекта не удалось. Отмечен дальнейший рост метастазов в печени и по брюшине до 5,5 и 3,7 см соответственно.

С марта 2014 г. по настоящее время принимает сунитиниб (сутент) в дозе 50 мг в сутки в течение 2 нед с недельными перерывами. На фоне лечения отмечается хороший клинический эффект в виде кистозной трансформации метастазов (рис. 2, а, б и 3, а, б): плотность метастаза в печени снизилась с 57 до 25 ед. Н при увеличении размеров с 5,5 до 6,5 см, а плотность метастаза по брюшине снизилась с 55 до 30 ед. Н при увеличении размеров с 3,7 до 4,5 см [13]. На фоне лечения отмечен ладонно-подошвенный синдром II степени, не требующий модификации режима.

Таким образом, время до развития резистентности к иматинибу составило 44 мес (3,5 года), общая длительность лечения иматинибом в рамках комбинированного подхода 80 мес (6,5 года). Лечение сунитинибом (сутент) начато в марте 2014 г. Отмечается клинический эффект. Общая длительность терапии метастатической болезни составляет уже более 88 мес (7,5 года).

Заключение

Сунитиниб (сутент) эффективен для лечения ГИСО, резистентных к иматинибу, и является стандартом второй линии терапии этой опухоли в соответствии с международными (NCCN, ESMO) и Российскими (RUSSCO) рекомендациями [2, 14, 15].

ЛИТЕРАТУРА

- Nilsson B., Bümning P., Meis-Kindblom J.M., Odén A., Dortok A., Gustavsson B. et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103(4): 821–9.
- Gastrointestinal Stromal Tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (Suppl. 3): iii21–iii26.
- Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K. et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006; 37(12): 1527–35. Epub 2006 Sep 25.
- Tryggvason G., Gíslason H.G., Magnússon M.K., Jónasson J.G. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int. J. Cancer.* 2005; 117(2): 289–93.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1466–78.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23: 70–83.
- Gold J.S., Gonen M., Gutierrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1045–52.
- Joensuu H., Vehtari A., Riihimäki J. et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 265–74.
- Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K. et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *J. A. M. A.* 2012; 307: 1265–72.
- Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., Blackstein M.E., Shah M.H., Verweij J. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9544): 1329–38.
- Demetri G.D., Garrett C.R., Schöffski P., Shah M.H., Verweij J., Leyvraz S. et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(11): 3170–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3005.
- Castellano D., Ravaud A., Schmidinger M. et al. Therapy management with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: key concepts and the impact of clinical biomarkers. *Cancer Treat. Rev.* 2013; 39: 230–40.
- Мешчеряков А.А., Цымжитова Н.Ц., Филоненко Д.А., Медведева Б.М. Оценка эффективности таргетной терапии на примере клинического случая стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2013; 2: 38–42.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Soft Tissue Sarcoma. Version 2.* 2014.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST). *Практические рекомендации RUSSCO. Версия 2014 г.*

REFERENCES

- Nilsson B., Bümning P., Meis-Kindblom J.M., Odén A., Dortok A., Gustavsson B. et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103(4): 821–9.
- Gastrointestinal Stromal Tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (Suppl. 3): iii21–iii26.
- Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K. et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006; 37(12): 1527–35. Epub 2006 Sep 25.
- Tryggvason G., Gíslason H.G., Magnússon M.K., Jónasson J.G. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int. J. Cancer.* 2005; 117(2): 289–93.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1466–78.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23: 70–83.
- Gold J.S., Gonen M., Gutierrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1045–52.
- Joensuu H., Vehtari A., Riihimäki J. et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 265–74.
- Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K. et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *J. A. M. A.* 2012; 307: 1265–72.
- Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., Blackstein M.E., Shah M.H., Verweij J. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9544): 1329–38.
- Demetri G.D., Garrett C.R., Schöffski P., Shah M.H., Verweij J., Leyvraz S. et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(11): 3170–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3005.
- Castellano D., Ravaud A., Schmidinger M. et al. Therapy management with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: key concepts and the impact of clinical biomarkers. *Cancer Treat. Rev.* 2013; 39: 230–40.
- Meshcheryakov A.A., Tsymzhitova N.Ts., Filonenko D.A., Medvedeva B.M. Assessment of the effectiveness of targeted therapy in terms of clinical case stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi.* 2013; 2: 38–42. (in Russian)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Soft Tissue Sarcoma. Version 2.* 2014.
- Practical Recommendations for Drug Treatment of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Practical Recommendations RUSSCO. Version 2014.* (in Russian)