

cancer. Mature results of a Gynecologic Cancer Intergroup phase III trial of the AGO OVAR and GINECO. Proc ASCO 2005; 23: 456s. Abstr LBA5007.

16. Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, et al. CA 125 half-life and Ca 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study // Ann Onc 17: 1234–1238, 2006.

17. Rustin GJS, Van der Burg MEL, Berek JS. Tumor markers // Ann Jnc, 1993; 4: (suppl 4) 71–7.

18. Van der Burg MEL, Lames FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer // Ann Onc, 1990; 1: 301–2.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – современные возможности лекарственного контроля

А.А. Мещеряков

Резюме

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – новая разновидность сарком желудочно-кишечного тракта. До недавнего времени хирургическое лечение было единственным методом лечения данной опухоли. В последнее время в рациональной фармакотерапии опухолей появилось новое направление – таргетная терапия. Иматиниб – первый ингибитор рецепторной тирозинкиназы, зарегистрированный в клинической практике. Иматиниб показал высокую эффективность при гастроинтестинальных стромальных опухолях: продолжительность жизни больных с диссеминированными гастроинтестинальными опухолями увеличилась более чем в два раза.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumor, GIST, ГИСО) совсем недавно выделены в отдельную нозологическую единицу, но, несмотря на короткий промежуток времени, мы уже знаем об этой опухоли намного больше, чем о многих других давно известных новообразованиях.

В 1998 г. две исследовательские группы показали идентичность фенотипических характеристик клеток Кахала с ГИСО и наличие мутации рецептора c-kit (KIT), приводящей к его безлигандной активации (Kind-blom et al., 1998; Hirota et al., 1998). Патогенез ГИСО оказался уникальным среди солидных (негематологических) опухолей: опухолевая прогрессия вызвана одиночной мутацией c-kit (KIT) или PDGFR β . Более того, блокирование активированного рецептора (c-kit или PDGFR β) приводит к выраженному противоопухолевому эффекту, а резистентность, развивающаяся на фоне лечения, связана с вторичными мутациями того же рецептора.

С клинической точки зрения ГИСО являются самыми частыми мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Заболеваемость составляет около 15 случаев на один миллион населения в год. Пик заболеваемости приходится на 55–65 лет. Большая часть опухолей (60–70 %) развивается в желудке. Абсолютное большинство ГИСО являются злокачественными. Наиболее частыми локализациями метастазов является печень и брюшина.

При морфологической диагностике ГИСО обязательно применение иммуногистохимического ис-

следования; 95–97 % опухолей экспрессируют c-kit. До открытия биологических особенностей ГИСО и выделения в самостоятельную нозологическую единицу опухоль относилась к общей группе сарком. Единственным методом лечения всех сарком туловища, в т. ч. и ГИСО, было удаление первичной или рецидивной опухоли. Было известно также о выраженной резистентности сарком желудочно-кишечного тракта к химиотерапии. Наиболее часто применялся доксорубицин и дакарбазин. Но ни монокимиотерапия, ни наиболее часто применяющаяся комбинация MAID не были эффективны: эффективность лечения составляла от 0 до 27 %, медиана общей выживаемости – 14–18 месяцев (Joensuu et al., 2002).

Новая эра в лечении ГИСО началась с появления таргетного препарата – иматиниба (гливек). Иматиниб – низкомолекулярный селективный ингибитор тирозинкиназной активности c-kit, PDGFR β , PDGFR γ , c-FMS, BCR-ABL, ABL и ARG. Блокирование c-kit и/или PDGFR β (второй тип рецептора, мутации которого встречаются при ГИСО) в опухоли индуцирует антипролиферативный и проапоптотический эффект.

Молекулярные характеристики мутации (экзон, в котором произошли мутации) влияют на эффективность таргетной терапии иматинибом. Современная характеристика ГИСО предусматривает молекулярную характеристику новообразования. Наилучшие результаты лечения достигаются при мутации в 11 экзоне для c-kit, терапия не эффективна при отсутствии мутации c-kit и PDGFR β .

В 2001 г. Н. Joensuu опубликовал результат лечения иматинибом первой пациентки, получавшей лечение с марта 2000 г. Результат лечения был впечатляющим: частичная регрессия опухоли достигнута через месяц с полным метаболическим эффектом по ПЭТ. Через 8 месяцев частичная регрессия опухоли сохранялась. В кратчайшие сроки были организованы исследования I–II фазы, первые результаты которых были опубликованы уже в 2001 г., подтвердившие первый опыт применения иматиниба.

Неэффективность химиотерапии и удивительная противоопухолевая активность иматиниба послужили поводом для самой быстрой в современной истории регистрации препарата.

В настоящее время опубликованы отдаленные результаты исследований II фазы и результаты двух крупных исследований III фазы.

Длительность ремиссии при применении иматиниба представлена на основании результатов II фазы исследования (Blanke et al., 2006). Медиана наблюдения за 147 больными с нерезектабельными или диссеминированными ГИСО составила 52 месяца. Медиана длительности эффекта составила 27 месяцев. Интересно отметить, что при мутации в 11 экзоне c-kit медиана выживаемости не достигнута, а при мутации в 9 экзоне медиана выживаемости была значительно меньшей – 45 месяцев.

Оба исследования III фазы сравнили два дозовых режима применения иматиниба – 400 мг и 800 мг – и постарались ответить на вопрос об эффективности повышения дозы препарата при прогрессировании заболевания.

J. Zalcberg опубликовал результаты лечения 946 пациенток с ГИСО в рамках исследования

EORTC-ISG-AGITG (Zalcberg et al., 2005). Двухлетняя выживаемость составила 69 % для принимающих гливек в дозе 400 мг, 74 % – 800 мг. Время до прогрессирования было на 5 месяцев больше в дозовой группе 800 мг. С точки зрения авторов повышение дозы иматиниба обоснованно и позволяет в некоторых случаях добиться повторного противоопухолевого эффекта.

В североамериканское исследование S0033 включено 746 пациентов ГИСО (Rankin et al., 2004). Медиана общей выживаемости не достигнута ни для одной из доз иматиниба при медиане наблюдения более двух лет (768 дней). Двухлетняя расчетная выживаемость составила 78 % для пациентов, принимающих иматиниб в суточной дозе 400 мг, и 73 % – 800 мг. Эффективность повышения дозы иматиниба с 400 до 800 мг остается неясной и не рекомендуется для применения.

По данным ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, медиана времени до прогрессирования не превышает 12 месяцев. Объяснение более скромных результатов может быть связано с небольшой выборкой пациентов или особенностями мутаций в популяции. Несмотря на длительность эффекта иматиниба, до настоящего времени не получено до-

казательств возможности полного излечения диссеминированных ГИСО. В ближайшее время ожидается регистрация нового таргетного препарата сунитиниба для второй линии лечения ГИСО после развития резистентности к иматинибу. Сунитиниб, как и иматиниб, является низкомолекулярным селективным ингибитором активности рецепторов с тирозинкиназной активностью. Препарат ингибирует около 80 тирозинкиназных рецепторов, в т. ч. c-kit и PDGFR β . Проведенные исследования показали, что применение сунитиниба после иматиниба при ГИСО существенно увеличивало время до прогрессирования (27 недель против 6 недель), обратившая регрессия отмечена у 7–9 % больных.

Новые исследования иматиниба при ГИСО разрабатывают подходы к неоадьювантной и адьювантной (Z9001/ACOSOG, SSG/AIO, EORTC 62024) терапии заболевания. Планируется применение новых таргетных препаратов, эффективных при повторных мутациях генов.

В заключение еще раз хотелось бы отметить огромный потенциал нового направления рациональной фармакотерапии – таргетной терапии, в частности для лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Интеграция доцетаксела в программы лечения рака желудка

А.М. Гарин, И.С. Базин

Аннотация

Рак желудка (РЖ) как причина смерти онкологических больных занимает второе место. Из-за стертости начальных симптомов, агрессивного течения и раннего метастазирования рак желудка в 72 % случаев диагностируется в III–IV стадиях. На этих этапах болезни ограничены возможности хирургии и лучевой терапии.

До середины 1990-х гг. основным препаратом для лечения РЖ считался 5-фторурацил (FU) с эффективностью до 20 % и медианой выживаемости 5–6 месяцев.

После подтверждения эффективности монотерапии доцетакселом (Txd) в лечении метастатического рака желудка препарат стал активно излучаться в комбинациях.

Двухкомпонентные комбинации (TF (Txd+FU), TC (доцетаксел (Txd) + капецитабин (Cap), TP (Txd + цисплатин (CDDP) приводят к эффекту в 30–40 % случаев и медиане выживаемости в 9–10 месяцев.

Трехкомпонентные режимы более эффективны, общий объективный ответ может превышать 50 %, а медиана выживаемости достигать одного года.

В мировом табеле приоритетов РЖ перешел на 4-е место по заболеваемости после рака легкого, молочной железы и рака толстой кишки. По показателям смертности РЖ прочно стоит на втором месте после опухолей легкого. Цифры довольно страшные – 934 тыс. ежегодно новых случаев, 700 тыс. больных умирают [1]. В России в 2003 г. зарегистрировано 45 тыс. новых случаев РЖ, умер-

ло 40,5 тыс. человек. Соотношение заболевших к умершим – 0,9 (в США – 0,53).

РЖ – очень агрессивное новообразование, прогрессирует контактно, по лимфатическим коллекторам и гематогенно. Ранний РЖ бессимптомен, клиническая картина на первых этапах болезни стерта.

В период диссеминации и роста опухоли РЖ богат симптомами. Потеря более 10 % веса наблюдается у 80 % больных. Тошнота, рвота, отсутствие аппетита становятся постоянными при любой локализации опухоли в желудке. Возможны кровотечения (у 10–15 %), асцит, желтуха, пальпируемое опухолевое образование брюшной полости, в лимфоузлах шеи, пупке, яичниках и т. д. – вот неполный список объективных симптомов диссеминированного рака желудка. Трагедия заключается в поздней диагностике заболевания. В России 72 % новых больных имеют III или IV стадию при первичной диагностике. В США и странах западной Европы этот показатель немного лучше.

На этапе диссеминации рака желудка хирурги крайне редко прибегают к операциям. Лучевая терапия возможна лишь как паллиативное средство при метастазах в костях и головном мозге. Основным методом лечения становится лекарственная терапия.

Многие годы лидирующие позиции при лечении диссеминированного рака желудка занимали 5-фторурацил, митомицин С, доксорубицин, этопозид, метотрексат.

Часть онкологов скептически относились к применению FU из-за «невозможности» продлить жизнь больных с помощью химиотерапии. Это оказалось неверным. Сравнение качества и сроков жизни при использовании химиотерапии и поддерживающего лечения продемонстрировало несомненные преимущества лекарственного лечения (табл. 1).

Арсенал средств, применяемых при диссеминированном раке желудка, включает около 20 препаратов. Особенно усиленно изучается последние годы доцетаксел (Txd). Эта статья посвящена анализу его эффективности при РЖ.

Доцетаксел появился в портфеле клиницистов в 1990-х гг. Этот антирубчочковый препарат можно условно отнести к растительным агентам.