

## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ЧТО НОВОГО В ТЕРАПИИ?

А.Г. Корнилова<sup>1</sup>, Л.М. Когония<sup>1</sup>, В.С. Мазурин<sup>1</sup>, С.В. Морданов<sup>2</sup>, О.С. Оксенюк<sup>2</sup>

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»<sup>1</sup>  
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону<sup>2</sup>  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, e-mail: doc.kornilova@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

Обзор литературы посвящен анализу методов лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей с момента выделения этой патологии в отдельную нозологическую единицу до настоящего времени. Представлены современные тенденции таргетной терапии ГИСО.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли, таргетная терапия.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО; gastrointestinal stromal tumor – GIST) – наиболее распространенные опухоли желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения, на долю которых приходится 80 % от сарком и 0,1–3 % от всех злокачественных новообразований этой локализации. Заболеваемость ГИСО равна 10–20 случаям на 1 000 000 населения в год в Европе и США. Ежегодно в США регистрируется около 5–6 тыс. новых случаев. В России точных данных нет, расчетная численность составляет 2–2,5 тыс. случаев в год. Медиана возраста – 55–65 лет.

Еще 30 лет назад ГИСО квалифицировались как один из многочисленных типов сарком мягких тканей. Но благодаря М. Mazur и Н. Clark, описавшим в 1983 г. ультраструктурные отличия ГИСО от опухолей с истинной нейрогенной (шванномы) и гладкомышечной (лейомиомы и лейомиосаркомы) дифференцировкой, ГИСО были выделены в отдельную клиническую и гистопатологическую нозологическую единицу [31]. Существенный вклад в понимание патогенеза и конкретизацию классификации был внесен в 1998 г. исследованиями, выявившими гиперэкспрессию клетками ГИСО тирозинкиназного рецептора с-KIT (CD117) и его безлигандную активацию [23]. Это явление представляет собой главный механизм неопластической трансформации, приводящей к развитию данных новообразований.

Ген *KIT* кодирует белок KIT, который выступает в качестве трансмембранного рецептора фактора роста стволовых клеток. Мутации гена *KIT* могут наблюдаться в экзонах 9, 11, 13 или 17, кодирующих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора [18, 31]. Аналогичные, но при этом взаимоисключающие, мутации были выявлены в

5 % ГИСО со стороны гена, кодирующего рецептор тромбоцитарного фактора роста (*PDGFRA*). Следует отметить, что в 10–15 % ГИСО отсутствуют мутации генов *KIT* и *PDGFRA* – так называемый дикий тип.

К прочим маркерам относятся молекула, условно названная DOG 1 (присутствует в 87 % ГИСО), протеинкиназа тэта (80 %), CD 34 (60–70 %), а также актин гладкомышечных клеток (30–40 %). Некоторые ГИСО также дают положительные результаты иммуногистохимических анализов на белок S-100 (5 %), десмин (1–2 %) и кератин (1–2 %).

Патологоанатомический диагноз ГИСО базируется на морфологических и иммуногистохимических данных. При этом иммуногистохимическое исследование (ИГХ) должно быть выполнено без демаскировки антигенов, так как это может привести к ложноположительному результату CD 117-окрашивания. Следует обратить внимание на то, чтобы образцы опухоли были фиксированы в формалине, поскольку последствием применения Боуновской фиксации являются затруднения в выполнении молекулярного анализа.

К основным гистологическим типам ГИСО относятся: веретенноклеточный (70 %), эпителиоидный (20 %) и смешанный [17, 27]. К редко встречающимся типам ГИСО относятся плеоморфный, перстневидно-клеточный, мезотелиомоподобный и онкоцитарный. Следует отметить, что, несмотря на то, что клеточный полиморфизм в той или иной степени свойствен всем ГИСО, при эпителиоидном типе гистологического строения опухоли он наиболее выражен [27, 32].

В соответствии с Международной онкологической классификацией выделяют доброкачественные, с неуточненным прогнозом и злокачественные

Оценка злокачественного потенциала ГИСО

Уровень риска	Величина опухоли	Митотический индекс
Высокий	Не имеет значения	$\geq 10/50$
	$\geq 10$ см	Не имеет значения
	$\geq 5$ см	$\geq 5/50$
Средний	5–10 см	$\leq 5/50$
	$\leq 5$ см	6–10/50
Низкий	2–5 см	$\leq 5/50$
Крайне низкий	$\leq 2$ см	$\leq 5/50$

ГИСО. По мнению одних авторов, все ГИСО характеризуются потенциальной злокачественностью, другие считают, что опухоли размером до 2 см и с минимальной митотической активностью доброкачественны. В то же время описаны случаи рецидивов и метастазирования ГИСО любых размеров.

Дифференцируя ГИСО по степени злокачественности, ряд авторов опирается на систему критериев, предложенную Федерацией французских национальных онкологических центров, разработанную для гистологической градации сарком, в совокупности с оценкой выраженности клеточного полиморфизма, показателями клеточности опухоли, наличием инвазии в слизистую оболочку и очагов некроза. В то же время Объединенная рабочая группа национальных институтов здоровья, созданная для изучения ГИСО, рекомендует использовать систему определения «риска агрессивности», учитывающую только размеры опухоли и число митозов в 50 репрезентативных полях зрения при увеличении 400 (табл. 1) [11].

Вместе с тем в руководствах ESMO и NCCN (табл. 2) отмечено, что еще большей прогностической значимостью обладает локализация первичного опухолевого очага [11, 15, 31]. В частности, об этом свидетельствует то, что ГИСО с локализацией в желудке имеют лучший прогноз, чем ГИСО тонкой или прямой кишки. Кроме того, руководством ESMO признается важность разрыва капсулы опухоли (как спонтанного, так и при выполнении

хирургической резекции) в качестве неблагоприятного прогностического фактора, учитывая сопровождающую его контаминацию брюшины [16, 28]. Объективными признаками неблагоприятного прогноза также являются повышение индекса пролиферации по экспрессии Ki-67 (более 10 % ядер, экспрессирующих Ki-67) и утрата опухолевыми клетками экспрессии маркеров нейрогенной и гладкомышечной дифференцировок.

Клиническая картина ГИСО зависит от локализации и размеров опухоли. На ранних этапах для ГИСО характерно бессимптомное течение. На основе данных аутопсий и плановых гистологических исследований можно сделать вывод, что многие ГИСО остаются нераспознанными: на каждые 1 000 аутопсий выявляется 1–10 нераспознанных ГИСО; на 100 оперированных больных по поводу рака желудка приходится 35 выявленных микроскопических ГИСО; 20 % опухолей являются эндоскопическими находками или выявляются при лучевой диагностике органов брюшной полости [31].

В 20 % случаев отмечается бессимптомное течение ГИСО. К наиболее частым клиническим проявлениям относятся боль в животе без четкой локализации (20–50 %), острые кровотечения из различных отделов ЖКТ (50 %) и кишечная непроходимость (10–30 %) [32]. В спектре симптомов также увеличение в объеме живота, слабость, анемия, чувство быстрого насыщения, потеря массы тела, тошнота, рвота, пальпируемые опухолевые массы. Все перечисленные симптомы не являются

Таблица 2

Риск прогрессирования ГИСО в зависимости от митотического индекса, размера и локализации опухоли

Митотический индекс	Размер, см	Риск рецидива заболевания			
		Желудок	ДПК	Тонкая/тощая кишка	Прямая кишка
$\leq 5$ митозов в 50 полях зрения	$\leq 2$	0	0	0	0
	$>2-\leq 5$	1,9 %	8,3 %	4,3 %	8,5 %
	$>5-\leq 10$	3,6 %	н/д	24 %	н/д
	$>10$	10 %	34 %	52 %	57 %
$>5$ митозов в 50 полях зрения	$\leq 2$	н/д	н/д	н/д	54 %
	$>2-\leq 5$	16 %	50 %	73 %	52 %
	$>5-\leq 10$	55 %	н/д	85 %	н/д
	$>10$	86 %	86 %	90 %	71 %

Примечание: н/д – нет точных данных.

патогномичными и присущи опухолям ЖКТ любого гистогенеза.

Преимущественный тип метастазирования ГИСО – гематогенный [6, 21]. В большинстве случаев метастазы локализуются в печени. У трети больных выявляются метастазы по брюшине, кости поражаются в 6 % случаев, легкие – в 2 % [9, 17]. Описаны единичные наблюдения возникновения метастазов в головном мозге. Значительно реже выявляются поражения региональных лимфатических узлов, что обуславливает возможность выполнения радикальных оперативных вмешательств даже при опухолях больших размеров.

Лечение ГИСО является мультидисциплинарной задачей и включает в себя хирургическое вмешательство и лекарственную терапию. При отсутствии признаков диссеминации процесса основным является хирургический подход [21]. К сожалению, эффективность хирургического подхода ограничена и зависит от степени локальной распространенности болезни и радикальности оперативного вмешательства. Так, частота рецидивов при локальном поражении составляет 35 %, тогда как при местнораспространенном процессе она приближается к 90 %. Для рецидивов ГИСО характерна интраабдоминальная локализация. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65 %. В течение двух лет рецидив возникает в 80 % наблюдений. В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании неоперабельного/диссеминированного процесса медиана выживаемости составляет 10–20 мес. При этом хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению прогноза [21].

Опыт применения системной химиотерапии для лечения данной группы опухолей продемонстрировал отсутствие удовлетворительных результатов. Наиболее часто применялся доксорубин и дакарбазин. Но ни монохимиотерапия, ни наиболее часто применяющаяся комбинация MAID не были эффективны: уровень ответа, по данным разных авторов, составлял от 0 до 27 %, а медиана общей выживаемости – 14–18 мес [21, 29].

Открытие основного патогенетического механизма, ответственного за развитие ГИСО, гиперактивация с-KIT рецептора, а также результаты предклинических исследований послужили основанием для оценки эффективности препарата STI-571 (иматиниба мезилат) при данном заболевании [1, 26]. Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (с-KIT, PDGFRA) и нерцепторных тирозинкиназ (Abl, Bcr- Abl). Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора с-KIT, препарат предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя передачу сигнала к ядру клетки [7]. Последние данные и кооперированные клинические исследования

свидетельствуют о том, что сайт мутации имеет важное клиническое значение (табл. 3) [4, 13].

Показаниями для применения иматиниба в настоящее время являются:

- предоперационное использование при первично неоперабельных опухолях;
- лечение метастатических форм болезни;
- применение после нерадикальных операций (наличие опухолевых клеток по краям резекции);
- адьювантное применение в течение 3 лет при высоком риске рецидива.

Стандартная лечебная дозировка иматиниба – 400 мг в сутки. Эта дозировка обеспечивает эффективность терапии в 84 % случаев: частота полных и частичных регрессий составляет 68 %, стабилизация болезни – 16 %, медиана времени до прогрессирования – 24 мес [1, 2, 10, 15, 24].

Задачей терапии является достижение отчетливого эффекта (полная или частичная регрессия). Но ГИСО на фоне терапии иматинибом теряют склонность к прогрессированию даже при стабилизации процесса. Таким образом, у пациентов со стабилизацией процесса применение иматиниба влечет увеличение продолжительности жизни (общая выживаемость в два раза больше, чем при прогрессировании).

Сравнительное изучение различных терапевтических доз иматиниба (400, 600, 800 мг) показало, что увеличение дозы до 800 мг в сутки отчетливо повышает эффективность в случае наличия мутации в экзоне 9 [19]. Общая эффективность этой дозировки равна 59 % по сравнению с 17 % при назначении 400 мг в сутки, т.е. обладает результативностью при наиболее неблагоприятном прогнозе [33]. Это стало основанием считать, что показанием для использования дозировки 800 мг являются следующие клинические ситуации [2, 3]:

- выявление мутации в 9 экзоне;
- недостаточная эффективность и резистентность к стандартной дозировке 400 мг в сутки;
- при повторном использовании иматиниба в случае возникновения раннего рецидива болезни.

Следует подчеркнуть, что поддерживающее лечение препаратом, даже в случае прогрессирования заболевания, эффективно вследствие замедления опухолевой прогрессии, что является альтернативой по сравнению с прекращением приема иматиниба. Как показывает клинический опыт, прекращение терапии иматинибом у большинства больных с распространенными ГИСО, даже когда образования были предварительно хирургически удалены, приводит к быстрому прогрессированию заболевания и не может быть рекомендовано в рутинной практике [7].

На данный момент остаются открытыми такие вопросы, как оптимальная продолжительность терапии пациентов с поздними стадиями ГИСО, подходы к адьювантной терапии при промежу-

точном риске прогрессирования ГИСО. Исследования в этом направлении продолжают. Также в настоящее время не решен вопрос резистентности к иматинибу. Несмотря на то, что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость имеются лишь у 15 % больных ГИСО [20], у большинства пациентов, отвечавших вначале на иматиниб, заболевание прогрессирует в результате приобретенной резистентности. Медиана времени до прогрессирования у лиц, получавших иматиниб в качестве терапии первой линии, составляет 20–24 мес. Молекулярные механизмы, лежащие в основе вторичной резистентности к иматинибу, обусловлены вторичными мутациями в киназах-мишенях, сохраняющейся активностью с-KIT рецептора вследствие мутации его АТФ-связывающего (экзон 13) и тирозинкиназного (экзон 17) доменов.

В ряде случаев прогрессирование ГИСО обусловлено вовсе не приобретенной резистентностью: результативность терапии снижается за счет факторов, мешающих длительному непрерывному приему иматиниба, таких как несоблюдение режима лечения, псевдопрогрессирование или другие причины (например, гастрэктомия) [29].

Исследование III фазы BFR14 продемонстрировало, что пациентам с непрогрессирующими неоперабельными или метастатическими ГИСО иматиниб следует принимать постоянно, вплоть до наступления прогрессирования или констатации непереносимости данного препарата, поскольку перерыв в лечении влечет быстрое прогрессирование заболевания [24, 30]. Согласно результатам этого исследования, 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов (n=26), принимавших иматиниб только в течение первого года, составила 13 %, а у лиц (n=32), продолжавших лечение иматинибом, – 62 % [30]. Кроме того, при непрерывной длительной терапии иматинибом вторичная резистентность к этому препарату развивалась значительно реже. У пациентов, рандо-

мизированных в группу продолжавших лечение, 2-летняя ВБП увеличилась с 62 % после 1 года приема иматиниба до 80 % после 3 лет и до 100 % после 5 лет терапии [25].

В большинстве случаев отсутствие ответа и прогрессирование заболевания связаны с пониженным уровнем терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови, что может быть обусловлено как нарушением пациентами режима приема препарата [8, 13, 14], так и индивидуальными особенностями метаболизма иматиниба, а также приемом сопутствующих лекарственных средств, изменяющих его метаболизм [3, 5, 11].

Из вышеизложенного следует, что мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови позволяет врачу своевременно заподозрить снижение комплаентности, а также выявить потенциальные причины недостаточного ответа, непереносимости иматиниба. Таким образом, постоянное длительное лечение иматинибом необходимо всем пациентам, включая тех, у кого получена полная регрессия опухоли [24].

В связи с этим до перехода на терапию второй линии целесообразно обратить особое внимание на факторы прогрессирования ГИСО и исключить другие причины резистентности к иматинибу. В качестве терапии второй линии в настоящее время рекомендовано лечение сунитинибом. Данный препарат ингибирует около 80 тирозинкиназных рецепторов, в том числе с-KIT и PDGFRA [19, 22]. Проведенные исследования показали, что применение сунитиниба после иматиниба при ГИСО существенно увеличивало время до прогрессирования процесса (27 нед против 6 нед), объективная регрессия отмечена у 7–9 % больных [12, 14]. В настоящее время изучается и ряд новых таргетных препаратов, используемых в лечении ГИСО, включая нилотиниб, сорафениб, маситиниб, дазатиниб, витоксин, AMG 706, IPI 504, AZD 2171, XL 820, эффективных при повторных мутациях генов у пациентов с ГИСО.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin R.S., Rankin C., Fletcher C. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results // Proc. ASCO. 2003. № 22. P. 3271.
2. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., Heinrich M.C., Eisenberg B., Fletcher J.A., Corless C.L., Fletcher C.D., Roberts P.J., Heinz D., Wehre E., Nikolova Z., Joensuu H. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing KIT // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (4). P. 620–625. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4403.
3. Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D., Ryan C.W., von Mehren M., Benjamin R.S., Raymond A.K., Bramwell V.H., Baker L.H., Maki R.G., Tanaka M., Hecht J.R., Heinrich M.C., Fletcher C.D., Crowley J.J., Borden E.C. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (4). P. 626–632. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4452.
4. Chen L.L., Trent J.C., Wu E.F., Fuller G.N., Ramdas L., Zhang W., Raymond A.K., Prieto V.G., Oyediji C.O., Hunt K.K., Pollock R.E., Feig B.W., Hayes K.J., Choi H., Macapinlac H.A., Hittelman W., Velasco M.A., Patel S., Burgess M.A., Benjamin R.S., Frazier M.L. A Missense in Kit Kinase Domain 1 correlates with Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors // Cancer Research. 2004. Vol. 64 (17). P. 913–919.

5. Corless C. Relation for tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001 // J. Clin. Oncol. 2010. № 28. P. 15.
6. D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors // Cancer Control. 2005. Vol. 12 (1). P. 44–56.
7. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R., Maki R.G., Pisters P.W., Demetri G.D., Blackstein M.E., Blanke C.D., von Mehren M., Brennan M.F., Patel S., McCarter M.D., Polikoff J.A., Tan B.R., Owzar K. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373 (9669). P. 1097–1104. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
8. De Matteo R.P., Gold J.S., Saran L., Gönen M., Liau K.H., Maki R.G., Singer S., Besmer P., Brennan M.F., Antonescu C.R. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) // Cancer. 2008. Vol. 112 (3). P. 608–615.
9. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival // Ann. Surg. 2000. Vol. 231 (1). P. 51–58.

10. *Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., Schlemmer M., Hohenberger P., van Oosterom A.T., Blay J.Y., Leyvraz S., Stul M., Casali P.G., Zalcberg J., Verweij J., Van Glabbeke M., Hagemeyer A., Judson I.* KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42 (8). P. 1093–1103.
11. *Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., Blackstein M.E., Shah M.H., Verweij J., McArthur G., Judson I.R., Heinrich M.C., Morgan J.A., Desai J., Fletcher C.D., George S., Bello C.L., Huang X., Baum C.M., Casali P.G.* Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial // *Lancet*. 2006. Vol. 368 (9544). P. 1329–1338.
12. *Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D., Van den Abbeele A.D., Eisenberg B., Roberts P.J., Heinrich M.C., Tuveson D.A., Singer S., Janicek M., Fletcher J.A., Silverman S.G., Silberman S.L., Capdeville R., Kiese B., Peng B., Dimitrijevic S., Druker B.J., Corless C., Fletcher C.D., Joensuu H.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours // *N. Engl. J. Med*. 2002. Vol. 347 (7). P. 472–480.
13. *ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. 2010. P. 147–153.
14. *Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H., Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach // *Human Pathol*. 2002. Vol. 33 (5). P. 459–465.
15. *Fletcher J., Corless C., Dimitrijevic S.* Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *Proc. ASCO*. 2003. № 22. P. 3275.
16. *Hasegawa J., Kanda T., Hirota S., Fukuda M., Nishitani A., Takahashi T., Kurosaki I., Tsutsui S., Hatakeyama K., Nishida T.* Surgical interventions for focal progression of advanced gastrointestinal stromal tumor during imatinib therapy // *Int. J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 12 (3). P. 212–217.
17. *Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., Antonescu C.R., Harlow A., Griffith D., Town A., McKinley A., Ou W.B., Fletcher J.A., Fletcher C.D., Huang X., Cohen D.P., Baum C.M., Demetri G.D.* Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26 (33). P. 5352–5359. doi: 10.1200/JCO.2007.15.7461.
18. *Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y.* Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // *Science*. 1998. Vol. 279 (5350). P. 577–580.
19. *Holdsworth C.H., Badawi R.D., Manola J.B., Kijewski M.F., Israel D.A., Demetri G.D., Van den Abbeele A.D.* CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor // *Am. J. Roentgenol*. 2007. Vol. 189 (6). P. 324–330.
20. *Joensuu H.* Gastrointestinal stromal tumor (GIST) // *Ann. Oncol*. 2006. Suppl. 10. P. 280–286.
21. *Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., Hosoya Y., Nakajima T., Funata N.* High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach // *Human Pathology*. 2006. Vol. 37 (12). P. 1527–1535.
22. *Kubota T.* Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib // *Int. J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 11 (3). P. 184–189.
23. *Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N., Adenis A., Rios M., Bertucci F., Duffaud F., Chevreau C., Cupissol D., Cioffi A., Emile J.F., Chabaud S., Pérol D., Blay J.Y.* Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an openlabel multicentre randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2010. Vol. 11 (10). P. 942–949. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70222-9.
24. *Le Cesne A., Ray-Coquard I.L., Bui Nguyen B.* Time to secondary resistance (TSR) after interruption of imatinib (IM) in advanced GIST: updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long-term survival // *J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 29. P. 10015.
25. *Mazur M.T., Clark H.B.* Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis // *Am. J. Surg. Pathol*. 1983. Vol. 7 (6). P. 507–519.
26. *Miettinen M., Lasota J.* Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis // *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2006. Vol. 130 (10). P. 1466–1478.
27. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology*. 2007. Version 3.
28. *Patel S.* Managing progressive disease in patients with GIST: factors to consider besides acquired secondary tyrosine kinase inhibitor resistance // *Cancer Treat. Rev*. 2012. Vol. 38 (5). P. 467–472. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.10.001.
29. *Ray-Coquard I.L., Bin Bui N., Adenis A.* Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: a French Sarcoma Group Study // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*. 2010. Vol. 28. P. 10032.
30. *Rubin B.P., Blanke C.D., Demetri G.D., Dematteo R.P., Fletcher C.D., Goldblum J.R., Lasota J., Lazar A., Maki R.G., Miettinen M., Noffsinger A., Washington M.K., Krausz T.* Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor // *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2010. Vol. 134 (2). P. 165–170. doi: 10.1043/1543-2165-134.2.165.
31. *Singer S., Rubin B., Lux M.L., Chen C.J., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A.* Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histological subtype in gastrointestinal stromal tumors // *J. Clin. Oncol*. 2002. Vol. 20 (18). P. 3898–3905.
32. *Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J., LeCesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Issels R., van Oosterom A., Hogendoorn P.C., Van Glabbeke M., Bertulli R., Judson I.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial // *Lancet*. 2004. Vol. 364 (9440). P. 1127–1134.
33. *Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G., Le Cesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Schlemmer M., Van Glabbeke M., Brown M., Judson I.R.* Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg // *Eur. J. Cancer*. 2005. Vol. 41 (12). P. 1751–1757.

Поступила 14.01.12

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Корнилова Ануш Григорьевна**, врач-онколог, 1-е онкологическое отделение, Московская городская онкологическая больница № 62. E-mail: doc.korniliva@mail.ru

**Когония Лали Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф. Владимирского». E-mail: lali51@yandex.ru

**Мазурин Валентин Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф. Владимирского

**Морданов Сергей Викторович**, кандидат медицинских наук; заведующий лабораторией медицинской генетики государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО «РостГМУ Минздрава России»). Тел.: +7 863 201 4419; +7 928 573 4237; E-mail: Labmed@mail.ru

**Оксенюк Оксана Станиславовна**, кандидат медицинских наук, начальник отдела биохимических, физико-химических и микробиологических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО «РостГМУ Минздрава России»). Тел.: +7 (928)-100-94-34. E-mail: oksenuk\_o@bk.ru

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: WHAT'S NEW IN THERAPY?

A.G. Kornilova<sup>1</sup>, L.M. Kogoniya<sup>1</sup>, V.S. Mazurin<sup>1</sup>, S.V. Mordanov<sup>2</sup>, O.S. Oksenyuk<sup>2</sup>

M.F. Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow<sup>1</sup>  
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don<sup>2</sup>  
61/2, Schepkina Street, 129110-Moscow, Russia, e-mail: doc.kornilova@mail.ru<sup>1</sup>

### Abstract

The literature review is devoted to the analysis of different approaches in the treatment of gastrointestinal stromal tumors since they have been classified as a separate nasological group. The current trends of targeted therapies for gastrointestinal stromal tumors have been presented.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors, targeted therapy.

### REFERENCES

1. Benjamin R.S., Rankin C., Fletcher C. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results // Proc. ASCO. 2003. № 22. P. 3271.
2. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., Heinrich M.C., Eisenberg B., Fletcher J.A., Corless C.L., Fletcher C.D., Roberts P.J., Heinz D., Wehre E., Nikolova Z., Joensuu H. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing KIT // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (4). P. 620–625. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4403.
3. Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D., Ryan C.W., von Mehren M., Benjamin R.S., Raymond A.K., Bramwell V.H., Baker L.H., Maki R.G., Tanaka M., Hecht J.R., Heinrich M.C., Fletcher C.D., Crowley J.J., Borden E.C. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (4). P. 626–632. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4452.
4. Chen L.L., Trent J.C., Wu E.F., Fuller G.N., Ramdas L., Zhang W., Raymond A.K., Prieto V.G., Oyedepi C.O., Hunt K.K., Pollock R.E., Feig B.W., Hayes K.J., Choi H., Macapinlac H.A., Hittelman W., Velasco M.A., Patel S., Burgess M.A., Benjamin R.S., Frazier M.L. A Missense in Kit Kinase Domain 1 correlates with Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors // Cancer Research. 2004. Vol. 64 (17). P. 913–919.
5. Corless C. Relation for tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001 // J. Clin. Oncol. 2010. № 28. P. 15.
6. D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors // Cancer Control. 2005. Vol. 12 (1). P. 44–56.
7. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R., Maki R.G., Pisters P.W., Demetri G.D., Blackstein M.E., Blanke C.D., von Mehren M., Brennan M.F., Patel S., McCarter M.D., Polikoff J.A., Tan B.R., Owzar K. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373 (9669). P. 1097–1104. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
8. De Matteo R.P., Gold J.S., Saran L., Gönen M., Liao K.H., Maki R.G., Singer S., Besmer P., Brennan M.F., Antonescu C.R. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) // Cancer. 2008. Vol. 112 (3). P. 608–615.
9. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival // Ann. Surg. 2000. Vol. 231 (1). P. 51–58.
10. Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., Schlemmer M., Hohenberger P., van Oosterom A.T., Blay J.Y., Leyvraz S., Stul M., Casali P.G., Zalberg J., Verweij J., Van Glabbeke M., Hagemeyer A., Judson I. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours // Eur. J. Cancer. 2006. Vol. 42 (8). P. 1093–1103.
11. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., Blackstein M.E., Shah M.H., Verweij J., McArthur G., Judson I.R., Heinrich M.C., Morgan J.A., Desai J., Fletcher C.D., George S., Bello C.L., Huang X., Baum C.M., Casali P.G. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 368 (9544). P. 1329–1338.
12. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D., Van den Abbeele A.D., Eisenberg B., Roberts P.J., Heinrich M.C., Tuveson D.A., Singer S., Janicek M., Fletcher J.A., Silverman S.G., Silberman S.L., Capdeville R., Kiese B., Peng B., Dimitrijevic S., Druker B.J., Corless C., Fletcher C.D., Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347 (7). P. 472–480.
13. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010. P. 147–153.
14. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H., Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach // Human Pathol. 2002. Vol. 33 (5). P. 459–465.
15. Fletcher J., Corless C., Dimitrijevic S. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // Proc. ASCO. 2003. № 22. P. 3275.
16. Hasegawa J., Kanda T., Hirota S., Fukuda M., Nishitani A., Takahashi T., Kurosaki I., Tsutsui S., Hatakeyama K., Nishida T. Surgical interventions for focal progression of advanced gastrointestinal stromal tumor during imatinib therapy // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12 (3). P. 212–217.
17. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., Antonescu C.R., Harlow A., Griffith D., Town A., McKinley A., Ou W.B., Fletcher J.A., Fletcher C.D., Huang X., Cohen D.P., Baum C.M., Demetri G.D. Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (33). P. 5352–5359. doi: 10.1200/JCO.2007.15.7461.
18. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y. Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // Science. 1998. Vol. 279 (5350). P. 577–580.
19. Holdsworth C.H., Badawi R.D., Manola J.B., Kijewski M.F., Israel D.A., Demetri G.D., Van den Abbeele A.D. CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189 (6). P. 324–330.
20. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) // Ann. Oncol. 2006. Suppl. 10. P. 280–286.
21. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., Hosoya Y., Nakajima T., Funata N. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach // Human Pathology. 2006. Vol. 37 (12). P. 1527–1535.
22. Kubota T. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib // Int. J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 11 (3). P. 184–189.
23. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N., Adenis A., Rios M., Bertucci F., Duffaud F., Chevreau C., Cupissol D., Cioffi A., Emile J.F., Chabaud S., Pérol D., Blay J.Y. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an openlabel multicentre randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11 (10). P. 942–949. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70222-9
24. Le Cesne A., Ray-Coquard I.L., Bui Nguyen B. Time to secondary resistance (TSR) after interruption of imatinib (IM) in advanced GIST: updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long-term survival // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. P. 10015.
25. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis // Am. J. Surg. Pathol. 1983. Vol. 7 (6). P. 507–519.
26. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis // Arch. Pathol. Lab. Med. 2006. Vol. 130 (10). P. 1466–1478.

27. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. 2007. Version 3.*

28. *Patel S.* Managing progressive disease in patients with GIST: factors to consider besides acquired secondary tyrosine kinase inhibitor resistance // *Cancer Treat. Rev.* 2012. Vol. 38 (5). P. 467–472. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.10.001.

29. *Ray-Coquard I.L., Bin Bui N., Adenis A.* Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: a French Sarcoma Group Study // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* 2010. Vol. 28. P. 10032.

30. *Rubin B.P., Blanke C.D., Demetri G.D., Dematteo R.P., Fletcher C.D., Goldblum J.R., Lasota J., Lazar A., Maki R.G., Miettinen M., Noffsinger A., Washington M.K., Krausz T.* Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor // *Arch.*

*Pathol. Lab. Med.* 2010. Vol. 134 (2). P. 165–170. doi: 10.1043/1543-2165-134.2.165.

31. *Singer S., Rubin B., Lux M.L., Chen C.J., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A.* Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histological subtype in gastrointestinal stromal tumors // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (18). P. 3898–3905.

32. *Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J., LeCesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Issels R., van Oosterom A., Hogendoorn P.C., Van Glabbeke M., Bertulli R., Judson I.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial // *Lancet.* 2004. Vol. 364 (9440). P. 1127–1134.

33. *Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G., Le Cesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Schlemmer M., Van Glabbeke M., Brown M., Judson I.R.* Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg // *Eur. J. Cancer.* 2005. Vol. 41 (12). P. 1751–1757.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Kornilova Anush Grigoryevna**, MD, Moscow City Oncology Hospital. E-mail: doc.kornilova@mail.ru

**Kogoniya Lali Mikhailovna**, MD., DSc., Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: lali51@yandex.ru

**Mazurin Valentin Sergeevich**, MD., DSc., Professor, Head of Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

**Mordanov Sergey Victorovich**, MD., PhD., Head of the Laboratory of Medical Genetics, Rostov State Medical University  
Phone: +7 863 201 4419; +7 928 573 4237. E-mail: Labmed@mail.ru

**Oksenyuk Oksana Stanislavna**, MD., PhD., Head of Department of Biochemical, Physico-chemical and Microbiological research Central Research Laboratory, Rostov State Medical University, Phone: +7 (928)-100-94-34. Email: oksenuk\_o@bk.ru