

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛАНОМЕ, ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ, ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМЕ ПРОТУБЕРАНС

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург

*Результаты
стандартного лечения
этих «редких» опухолей
остаются крайне
неудовлетворительными.
С развитием таргетной
терапии появилась
возможность
индивидуализировать
лечение, существенно
повысить его
эффективность и
улучшить качество жизни
больных.*

С.А. Проценко

Несмотря на редкость описываемых опухолей, дальнейшее изучение их актуально, так как результаты лечения остаются неудовлетворительными. Появление рецидива или метастазирование опухоли после хирургического лечения наблюдается у большинства пациентов, а эффективность лучевой терапии или химиотерапии настолько низка, что зачастую встает вопрос о целесообразности их применения. С другой стороны, к настоящему времени, благодаря достижениям молекулярной биологии, практикующим онкологам представлен ряд маркеров или «мишеней» для таргетной терапии, благодаря чему появилась возможность индивидуализации противоопухолевого лечения, повышения его эффективности и улучшения качества жизни больных.

Таргетная терапия при меланоме

Терапия метастатической меланомы, как известно, одна из самых сложных проблем онкологии. Эффективность первой линии лекарственного лечения едва достигает 6%. При неуклонном росте заболеваемости и отсутствии эффективных методов терапии большие надежды возлагаются на реализацию достижений молекулярно-генетических исследований. За последние годы удалось расшифровать сложный генетический профиль меланомы и показать, насколько гетерогенна опухоль [21]. Предметом интенсивного исследования при злокачественных опухолях, в том числе при меланоме, стал MAPK (mitogen-activated protein kinase)-сигнальный путь трансдукции, регулирующий клеточный рост, дифференцировку, апоптоз. От мембранных рецепторов сигнал передается по RAS/RAF/MEK/MAPK каскаду (рис.1) [17].

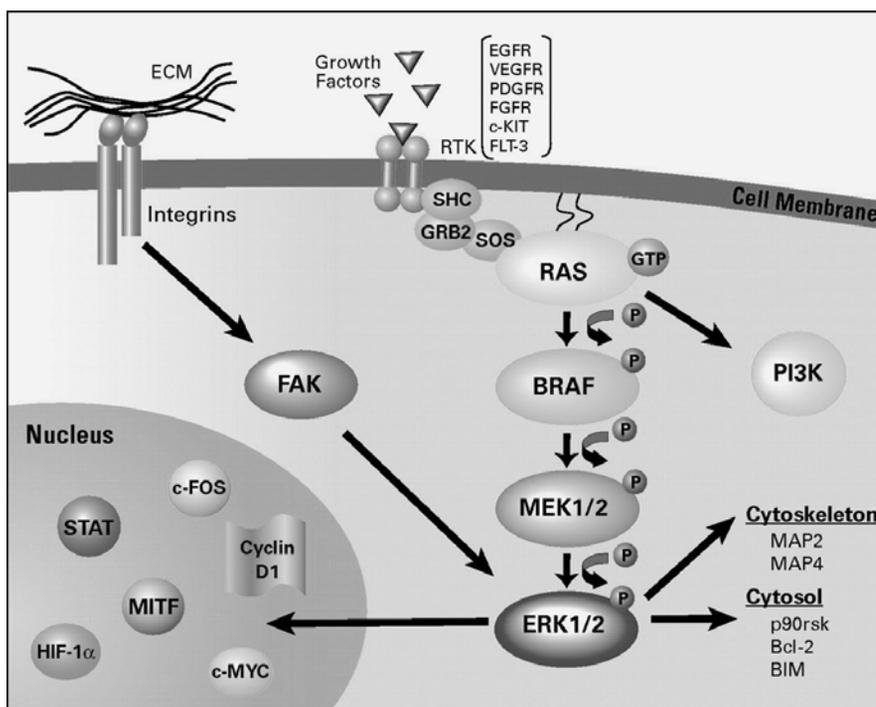


Рис.1. MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнальный каскадный путь [17].

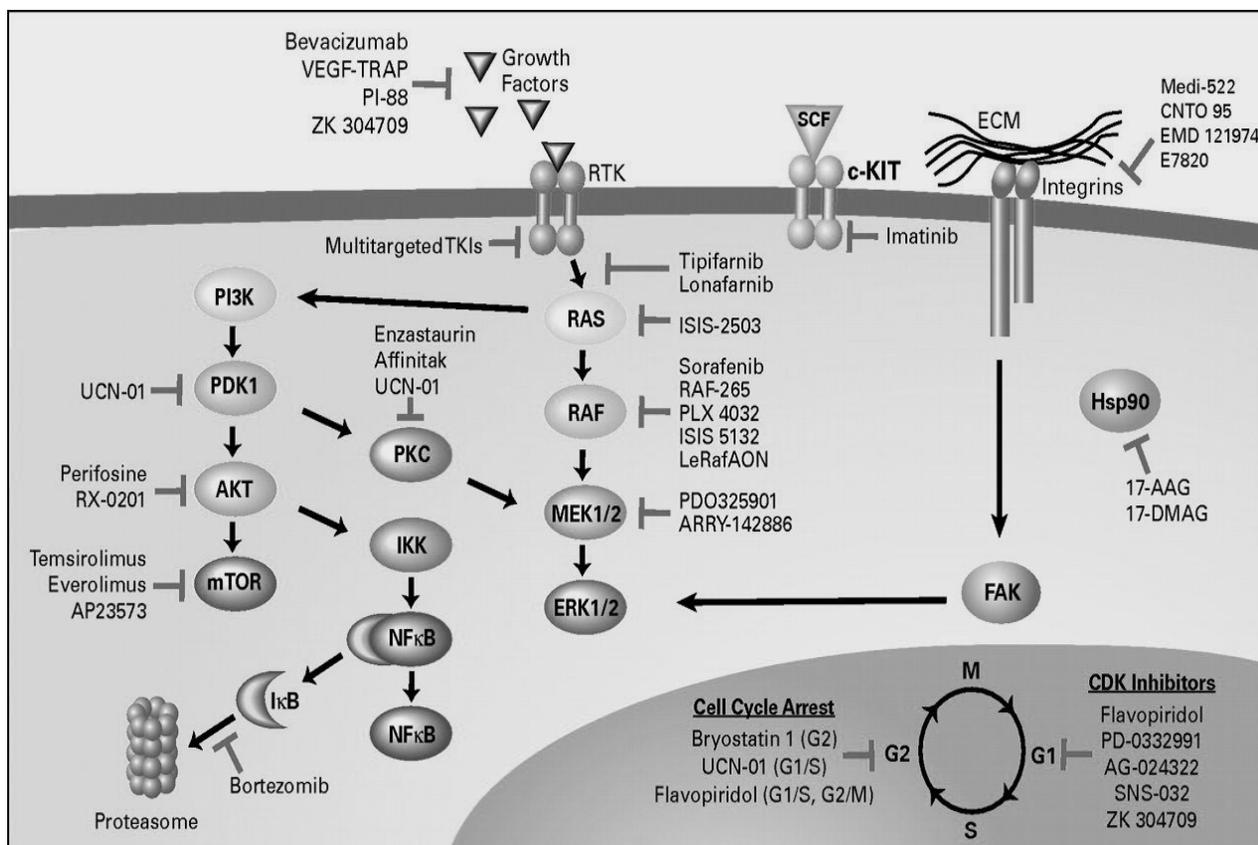


Рис.2. Основные молекулярно-генетические мишени и исследуемые таргетные препараты при меланоме [17].

Активация упомянутого каскада может происходить как за счет вовлечения рецепторов (факторов роста, находящихся на поверхности опухолевой клетки), так и вследствие мутации в генах семейства RAS, RAF, участвующих в регуляции клеточного роста. В случае мутации белки RAS теряют способность гидролизовать связанный с ними ГТФ (гуанозинтрифосфат) в ГДФ (гуанозиндифосфат), что сопровождается утратой механизма негативной ауторегуляции [3, 17]. Имеющиеся нарушения приводят к постоянной активации RAS/RAF/MEK/MAPK сигнального каскада и, как следствие, злокачественной трансформации клеток. Активирующие RAS-мутации встречаются достаточно часто при злокачественных опухолях, примером является K-RAS. Частота RAS-мутаций (N-RAS) при меланоме невелика, составляет около 15%-20%, причем не зависит от инсоляции, гистологического типа и локализации опухоли. Наиболее изученными эффекторами белка RAS являются RAF и PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase). Семейство серин/треонинкиназ RAF включает три белка: RAF, BRAF и CRAF. RAF является первичным звеном в сигнальном каскаде между RAS и MAPK [8, 17].

В 2002 году рядом ученых была выявлена высокая частота BRAF онкогенных мутаций при меланоме: от 62% до 72% [8, 13, 38]. Однако при ранней стадии заболевания мутации BRAF отмечены только в 10% случаев, что позволило предположить, что BRAF мутации не могут участвовать в инициации большинства меланом, но отражают прогрессирование заболевания, что может иметь важное прогностическое значение. Примечательно, что в боль-

шинстве случаев мутации N-RAS и BRAF не присутствуют вместе в одной меланоме, предполагается их функциональная избыточность. Наличие мутаций BRAF описано и при других злокачественных опухолях (колоректальном раке, раке яичников, щитовидной железы). Высокая частота (69%) отмечена при папиллярном раке щитовидной железы, что коррелирует с плохим прогнозом заболевания [17]. До 80% BRAF мутаций приходится на V600E. Открытие новых мишеней послужило началом многочисленных клинических исследований. На рисунке 2 показаны основные молекулярные мишени и исследуемые таргетные препараты при меланоме [17]. Поразительные результаты исследований эффективности препарата PLX4032, действие которого селективно направлено против мутации BRAF V600E, были представлены на 15-ом Конгрессе ECCO и 34-ом Конгрессе ESMO в 2009 году. Исследования I, II фазы продемонстрировали, что применение PLX4032 в дозе 960мг дважды в день позволяет достичь объективных ответов у 70% ранее леченных больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E, а медиана времени без прогрессирования увеличилась до 6 месяцев. Препарат характеризуется удовлетворительной переносимостью. Основными видами токсичности были кожная сыпь, боль, слабость. Таким образом, результаты исследования PLX4032 дают надежду на появление нового, селективного, высокоэффективного препарата для лечения меланомы [18, 26]. В конце 2009г. начато исследование III фазы применения PLX4032, как первой линии терапии метастатической меланомы.

В настоящее время насчитывается 26 исследований по применению таргетной терапии у больных меланомой с наличием BRAF мутации. Внимания заслуживает также препарат AZD6244, селективный ингибитор белка MEK, способствующий прерыванию сигнального каскада на уровне BRAF /MAP. Patel S. с соавторами (2010) провели анализ результатов использования AZD6244 в сочетании с химиотерапией [37]. Показана прямая зависимость эффективности лечения от наличия BRAF мутации. При диком типе лечебного ответа не наблюдалось, частота объективных ответов при наличии BRAF мутации составила 20% (у 5 из 25 больных). Медиана времени до прогрессирования составила соответственно 6 и 9 месяцев [37].

Применение сорафениба – ингибитора тирозинкиназ семейства RAF (BRAF, CRAF), рецепторов VEGFR, PDGFR, c-kit и эрлотиниба – ингибитора EGFR в монорежиме при метастатической меланоме оказалось неэффективным.

Ранее проведенные исследования по оценке эффективности иматиниба (тирозинкиназного ингибитора c-kit, PDGFR, BCR-ABL) также не оказались позитивными. Однако отмечено, что при редких формах меланомы: акральной и меланоме слизистых оболочек, наличие мутаций C-kit может иметь клиническое значение. Частота C-kit мутаций при меланоме слизистых оболочек, акральных областей составляет от 11% до 21%. Следует отметить, что число мутаций увеличивается до 70% у пациентов азиатского региона [22]. Описан практически полный регресс опухоли у больного с метастатической меланомой прямой кишки при наличии C-kit мутации, сохраняющийся в течение 1 года, на фоне лечения иматинибом [24]. Данные исследований, представленных на ASCO в 2010 г., подтвердили эффективность применения сунитиниба при меланоме с C-kit мутацией. Медиана общей выживаемости «перешагнула» 8-месячный порог, а продолжительность времени до прогрессирования у трех пациентов составила более 12 месяцев [33, 45]. Таким образом, изучение эффективности таргетных препаратов (иматиниба, сунитиниба) при меланоме слизистых оболочек и акральной области при наличии C-kit мутации является на сегодняшний день перспективным направлением.

В 2010 году начинается новое мультицентровое исследование II фазы (N10ME1) эффективности нилотиниба, как первой линии лечения нерезектабельной или метастатической меланомы с мутацией C-kit.

Prickett T. (2009) с соавторами опубликовали интересные данные о наличии мутации ERBB4 (HER4), определяющей чувствительность опухоли к лапатинибу при меланоме в 19% случаев [39].

Высокоэффективным экспериментальным препаратом, способствующим увеличению общей выживаемости больных с распространенной меланомой, на ASCO в 2010 г. заявлен ипилимумаб как возможный новый стандарт в лечении этого заболевания. Ипилимумаб является моноклональным гуманизированным антителом против Т-лимфоцитассоциированного антигена 4 (CTLA-4). В исследование было включено 676 пациен-

тов с метастатической или нерезектабельной меланомой. Использование ипилимумаба в сочетании с пептидной вакциной привело к увеличению медианы выживаемости до 10 месяцев по сравнению с 6,4 месяцами в группе пациентов, леченных только вакциной ($P < .001$). Монотерапия ипилимумабом в сравнении с лечением вакциной продемонстрировала следующие показатели: общая выживаемость больных в течение 12 месяцев составила 46% против 25%, а в течение 24 месяцев – 24% против 14%. Ипилимумаб обладает умеренной токсичностью, причем от 10% до 15% составляют иммунозависимые осложнения 3-4 степени, требующие назначения супрессивной терапии, включая стероиды [25]. Авторами планируются дальнейшие исследования эффективности терапии меланомы, в том числе комбинированной: Ipilimumab + PLX4032, Ipilimumab + Tremelimumab.

Таким образом, благодаря достижениям фундаментальных наук, в первую очередь молекулярной генетики, появилась надежда на прогресс в лечении такой «малоперспективной» до последнего времени опухоли, как меланома.

Таргетная терапия при гастроинтестинальных стромальных опухолях

GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) – группа опухолей мезенхимальной природы, происходящих из интерстициальных клеток Cajal, и обладающих признаками как миогенных, так и нейрогенных новообразований.

Термин GIST введен в 1983 г. Mazur M. и Clark H. Позднее Hirota S. (2001), выявил у мышей наличие C-kit-позитивных клеток в мышечной оболочке желудочно-кишечного тракта, располагающихся в области интрамуральных сплетений и совпадающих по локализации с интерстициальными клетками Cajal [23]. Эти клетки обладают пейсмейкерной активностью, т.е. обеспечивают связь между гладкомышечными клетками и нервными окончаниями и, как и клетки GIST, имеют положительную реакцию на C-kit (CD117) в 90% наблюдений. Сходство фенотипа и морфологии позволило предположить, что GIST развивается из этих клеток или их предшественников. Частота GIST невелика и не превышает 1-2% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта. Ежегодно в мире регистрируется 10-20 новых случаев заболевания на миллион населения. Наиболее частой локализацией являются желудок и тонкая кишка, реже – прямая кишка, пищевод и забрюшинное пространство. Ранее опухоли этой группы диагностировались как лейомиосаркомы или лейомиомы. Дифференцировка GIST от других опухолей мезенхимального происхождения основана на иммуногистохимическом анализе. Иммуногистохимическими маркерами GIST являются C-kit или CD117 (положительный в 95% случаев), CD 34 (60-70%), гладкомышечный актин (30-40%). Кроме того, для диагностики GIST используются реакции на виментин, S-100, десмин, нейрон-специфическую энолазу (NSE). Повышенная экспрессия тирозинкиназного рецептора C-kit (CD117)

на поверхности опухолевой клетки является патогномичным признаком для GIST [1, 2, 4, 19].

В случае CD117 отрицательных опухолей рекомендуется молекулярная диагностика: выявление мутации KIT и PDGFRa (рецептора тромбоцитарного фактора роста альфа) с помощью полимеразной цепной реакции или секвенирования ДНК. Кроме того, молекулярно-генетический анализ имеет прогностическое значение, как в плане чувствительности опухоли к иматинибу, так и для характеристики течения заболевания; поэтому его выполнение настоятельно рекомендуется по итогам всех проведенных исследований. Частота молекулярно-генетических нарушений при GIST достигает 85%. Наиболее частыми являются мутации гена C-kit: изменения в 11-ом экзоне выявляются в 60–70% GIST всех локализаций. Эти опухоли являются наиболее чувствительными к терапии иматинибом. Второй по частоте активирующей мутацией является мутация в 9-ом экзоне гена C-kit (до 13%). При данном варианте чаще наблюдается первичная лекарственная резистентность. Редкими являются мутации в 13-ом и 17-ом экзонах (менее 1%). Генетические нарушения PDGFRa наблюдаются не часто: до 5% случаев в 18-ом экзоне и до 1,5% – в 12-ом (с наибольшей чувствительностью к иматинибу). Бычий тип составляет 5-10%.

В обычных условиях C-kit – тирозинкиназный рецептор (белковый продукт C-kit протоонкогена) активизируется в результате связывания внеклеточного домена рецептора с соответствующим лигандом – фактором роста стволовых клеток (stem cell factor, SCF). В дальнейшем происходит гомодимеризация рецептора, активация его внутриклеточного АТФ-связывающего и тирозинкиназного доменов с последующим фосфорилированием тирозиновых остатков целого ряда внутриклеточных сигнальных белков, передающих импульс к ядру клетки. В результате инициируется клеточная пролиферация, дифференцировка и включаются механизмы, регулирующие процессы апоптоза. В патогенезе GIST ключевую роль играет лиганднезависимая активация рецептора C-kit, происходящая чаще всего вследствие мутации C-kit онкогена: в 9, 11, 13 или 17 экзонах, кодирующих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора. В тех случаях, когда мутации C-kit выявить не удастся, предполагается, что активация C-kit в опухолевых клет-

ках происходит вследствие нарушения механизмов регуляции функции данного рецептора: гиперэкспрессии рецептора или SCF, инактивации C-kit ингибирующих фосфатаз, гетеродимеризации C-kit с другой рецепторной тирозинкиназой или имеет место независимое включение альтернативных путей внутриклеточной передачи сигнала.

Выявлены несколько новых молекулярных маркеров, которые могут быть полезны при диагностике GIST: DOG1 – calcium-dependent, receptor-activated chloride channel protein (для больных с мутацией PDGFRa), протеин киназа C (активна при всех видах GIST), BRAF мутация (у небольшого числа GIST кишечного типа с высокой степенью риска), IGF -1R - инсулиноподобный фактор роста 1R (при диком типе GIST).

Все GIST потенциально злокачественны и различаются только по степени риска прогрессирования, для определения которой имеют значение размер опухоли, митотический индекс, а также локализация (табл.1) [32].

Митотический индекс определяется на площади 5 мм². Для микроскопов традиционной конструкции это составляет 50 полей высокой мощности (50 HPF) при увеличении 40x. Митотический показатель для GIST классифицируется как “низкий” для 0-5 митозов и “высокий” – при 6 или более митозах на 5 мм². Размер опухоли и митотическая активность коррелируют с риском рецидива: опухоли больших размеров и высоким митотическим индексом более агрессивны. Учитывая локализацию первичной опухоли, следует отметить, что более неблагоприятно протекает заболевание при поражении кишечника. Кроме размера, митотической активности и локализации опухоли к прогностическим факторам некоторые авторы относят и разновидность мутации. Так, худшим прогнозом характеризуется GIST при наличии KIT мутации в 9, 13 экзонах [32].

До недавних пор хирургический метод был основным в лечении этой патологии. Химиотерапия и лучевая терапия имеют низкую эффективность. С появлением иматиниба мезилата (Гливек), первого ингибитора тирозинкиназной активности, началась новая эра в лечении больных GIST.

Иматиниб мезилат (Гливек) является селективным низкомолекулярным ингибитором мутантной тирозин-

Таблица 1.

Риск рецидива или метастазирования GIST в зависимости от размера опухоли, митотической активности и локализации (Miettinen M. and Lasota J., 2006, Seminars in Diagnostic Pathology)

Группы	Параметры опухоли		Риск рецидива, метастазирования (% больных с прогрессированием)	
	Размер (см)	Митотический индекс (50 HPF)	Желудок (n=1055)	Кишечник (n=629)
1	≤2	≤5	Нет	Нет
2	>2≤5	≤5	Низкий (1.9%)	Низкий (4.3%)
3a	>5≤10	≤5	Низкий (3.6%)	Средний (24%)
3b	>10	≤5	Средний (12%)	Высокий (52%)
4	≤2	>5	Не известен	Высокий (50%)
5	>2≤5	>5	Средний (16%)	Высокий (73%)
6a	>5≤10	>5	Высокий (55%)	Высокий (85%)
6b	>10	>5	Высокий (86%)	Высокий (90%)

киназы С трех видов: рецепторов c-kit, рецептора к тромбозитарному фактору роста (PDGF) и химерного внутриклеточного белка BCR-ABL. Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора c-KIT, иматиниб предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, блокируя передачу сигнала к ядру клетки.

Первые клинические исследования I-II фазы, проведенные в 2001 году, продемонстрировали высокую эффективность иматиниба у больных GIST, считавшихся ранее инкурабельными. Частичный регресс составил 54%, стабилизация – 37% при удовлетворительной переносимости препарата. Побочные эффекты терапии, как правило, не превышали III степени. В основном это была негематологическая токсичность II-III степени: периорбитальные и периферические отеки (40% и 37% соответственно), кожная сыпь (30%), слабость (30%), тошнота/рвота (25%); при этом дозозимитирующей токсичности не регистрировалось у пациентов, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сут. Гематологическая токсичность III степени (нейтропения, анемия) отмечена у 12% больных.

Отдельно следует остановиться на сопутствующей терапии при применении иматиниба. Метаболизм его осуществляется в основном в печени при содействии фермента CYP3A4. Такие препараты, как кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, а также грейпфрутовый сок являются ингибиторами CYP3A4, поэтому их совместное применение может повысить концентрацию иматиниба, как и других ингибиторов тирозинкиназ в плазме крови. Препараты, индуцирующие фермент CYP3A4, могут уменьшать концентрацию ингибиторов тирозинкиназ в плазме. К этой группе относятся дексаметазон, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал. Метаболизм иматиниба и таких препаратов, как варфарин, мидазолам, макролиды, кофеин осуществляется одной группой цитохромов, что может способствовать их повышенной концентрации. В начальных исследованиях пациенты, получающие варфарин, исключались. Сейчас принято считать, что использование двух препаратов возможно, но при условии наблюдения врача и контроля коагулограммы (международного нормализованного отношения – МНО или INR).

За десятилетний период применения иматиниба медиана выживаемости больных GIST возросла с 19 месяцев до 5 лет, при положительной клинической динамике у 84% больных. Стандартной лечебной дозой иматиниба при метастатической и нерезектабельной GIST является 400 мг в сутки [7]. Применение высоких доз иматиниба не привело к увеличению частоты объективных ответов, общей и безрецидивной выживаемости [11]. Больным с наличием мутации в 9 экзоне, характеризующимся более агрессивным течением заболевания, рекомендуется доза 800 мг в сутки. При прогрессировании опухоли на стандартной дозе показана эскалация до 800 мг в сутки. Около 5% больных отвечают частичным регрессом опухоли и 30% стабилизацией после увеличения дозы иматиниба [27], при этом на 42% уменьшается риск прогрессирования

опухоли [35]. Терапия иматинибом должна быть продолжена до прогрессирования заболевания или констатации непереносимости препарата. Следует отметить, что для оценки эффективности терапии GIST общепринятая RECIST система не оправдана, особенно на ранних этапах лечения. Опухоль может уменьшаться достаточно медленно или оставаться в прежних размерах, или увеличиться из-за кровоизлияния, некроза при удовлетворительном состоянии больного. В таких случаях для определения эффективности целесообразно использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) наряду с компьютерной томографией [5]. Согласно Choi критериям, уменьшение размеров опухоли на 10 % или уменьшение ее плотности на 15% коррелирует с хорошим ответом на лечение и является более важным прогностическим фактором для TTP (time to tumor progression), чем ответ по критериям RECIST.

Целесообразность проведения адьювантной терапии иматинибом у больных с высоким риском рецидива основана на результатах рандомизированных клинических исследований (NCT00041197, ACOSOG Z9000-9001) [15]. Главной целью исследования II фазы ACOSOG Z9000 (n=107) было определение общей выживаемости больных после оперативного лечения, получающих иматиниб в течение 1 года в дозе 400 мг в сутки, по сравнению с историческим контролем. Известно, что до использования ингибиторов тирозинкиназ общая 2-летняя выживаемость больных GIST с высоким риском прогрессирования составляла около 50%. Результаты исследования ACOSOG Z9000 показали, что применение иматиниба с адьювантной целью у больных с высоким риском рецидива продлевает общую выживаемость. При медиане наблюдения 4 года общая выживаемость больных в течение 1, 2 и 3 лет составила 99%, 97% и 97% соответственно, а безрецидивная выживаемость – 94%, 73% и 61%. На презентации GI ASCO в 2008 году R. DeMatteo продемонстрировал, что риск рецидива при наличии KIT-мутации 9 экзона выше и, возможно, требует более длительного «профилактического» применения иматиниба; назначение более высоких доз также оправдано при метастатической форме заболевания [14].

В декабре 2008 года FDA одобрило проведение адьювантной терапии иматинибом у больных GIST с высоким риском рецидива в течение 1 года. В мае 2009 года аналогичное решение было принято Европейской комиссией (EC). Однако на сегодняшний день не определена оптимальная продолжительность лечения. Вероятно, мутационный анализ также должен учитываться для определения групп повышенного риска [10]. Ввиду множества неразрешенных вопросов, исследования адьювантной терапии иматинибом продолжаются. Blackstein M. с соавторами (2010) представил результаты исследования III фазы ACOSOG Z9001 (n=644) по применению адьювантной терапии иматинибом [6]. Двухгодичная безрецидивная выживаемость больных GIST с высокой степенью риска почти в 2 раза выше при приеме иматиниба против плацебо: 77% и 41% соответственно (табл. 2, 3).

Таблица 2.

Безрецидивная выживаемость больных GIST после 1-годовой адьювантной терапии иматинибом (исследование III фазы Z9001) [6]

	Иматиниб	Плацебо
1 год	97%	83%
2 года	90%	71%

Таблица 3.

Двухгодичная безрецидивная выживаемость больных GIST в зависимости от степени риска (исследование III фазы Z9001) [6]

Степень риска	Иматиниб	Плацебо	P
Низкая	98%	98%	0,92
Средняя	98%	76%	0,05
Высокая	77%	41%	<0,0001

Таблица 4.

Эффективность сунитиниба при GIST (NCT00075218)

Критерий	Сунитиниб (n=207)	Плацебо (n=105)
Медиана времени до прогрессирования	27,3 недели	6,4 недели
Частота объективных эффектов	7%	0%

Наиболее значимыми факторами риска, определяющими показания к проведению адьювантной терапии иматинибом, явились митотическая активность и размер опухоли. В случае прогрессирования заболевания или непереносимости иматиниба второй линией лекарственной терапии GIST является сунитиниб – низкомолекулярный ингибитор рецепторов различных (более 80) тирозинкиназ, участвующих в процессе роста опухоли, ангиогенеза, метастазирования. Сунитиниб – мощный ингибитор рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α , PDGFR β), рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VGFRF1, VGFRF2, VGFRF3), рецептора фактора стволовых клеток (KIT), рецептора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT), рецептора колониестимулирующего фактора 1R (CSF-1R), рецептора нейротрофического глиального фактора (RET). В рандомизированном исследовании медиана времени до прогрессирования в группе больных, получавших лечение сунитинибом, оказалась в 4 раза больше, чем в группе плацебо (табл. 4) [16].

Основными токсическими явлениями были слабость, диарея, обесцвечивание кожи, сыпь, ладонно-подошвенный синдром, гипертензия, тошнота. По рекомендации NCCN (2010, v.2) оптимальная доза сунитиниба – 37,5 мг в сутки постоянно или 50 мг в сутки в течение 4 недель с последующим 2-х недельным перерывом.

В случае дальнейшего прогрессирования заболевания стандартного лечения GIST в настоящее время нет. Возможно участие больного в клинических исследованиях. Активно изучается эффективность других тирозинкиназных ингибиторов, включая нилотиниб, дазатиниб, сорафениб, мазатиниб, ваталаниб, мотезаниб, ингибитор PKC-PKC412, AMG706, SDX-102 (ингибитора синтеза аденозинмонофосфата), RAD001 (ингибитора mTOR) и др.

Результаты мультицентрового исследования II фазы эффективности сорафениба в случае прогрессирования после терапии иматинибом и сунитинибом продемонстрировали частичный регресс опухоли у 14% больных,

стабилизацию – у 64%. Медиана времени до прогрессирования составила 13,3 мес. Основными видами токсичности 3/4 степени были кожная сыпь и десквамация (31%), ладонно-подошвенный синдром (25%), диарея (19%), слабость (13%), кровотечения (6%), тромбоз (6%). Гематологической токсичности 3/4 степени не наблюдалось [36].

В настоящее время проводятся многочисленные исследования эффективности ингибиторов тирозинкиназ второго поколения, таких как, нилотиниб (Тасигна), дазатиниб (Спрайсел) для лечения больных GIST, резистентных к стандартной терапии. Оба препарата одобрены FDA и успешно применяются в качестве второй линии при хроническом миелолейкозе и остром лимфобластном лейкозе. Действие препаратов направлено на преодоление резистентности к иматинибу, обусловленной новыми киназными мутациями, активацией альтернативных сигнальных путей, гиперэкспрессией гена лекарственной полирезистентности.

Использование нилотиниба у больных GIST после неэффективной терапии иматинибом и сунитинибом позволило достичь объективного ответа в 10% случаев и стабилизации в 37% при медиане времени до прогрессирования 12 недель и общей выживаемости 34 недели [34]. Опубликованы данные исследования II фазы эффективности нилотиниба в первой линии терапии GIST. Частичный регресс отмечен у 42,9% больных, стабилизация – у 42,9%, прогрессирование – у 14,3%. Медиана наблюдения равнялась 176 дням. Отсутствие прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев наблюдалось у 85,7%. Побочные токсические эффекты отмечены у половины больных (57,9%), в основном гастроинтестинального характера (42,1%), такие как: тошнота, рвота, диарея; также имели место периорбитальные отеки (10,5%). Нилотиниб зарекомендовал себя, как эффективный, малотоксичный препарат для лечения больных GIST [9, 10]. Исследования по применению таргетных препаратов и их комбинаций при GIST продолжаются.

Таким образом, стандартом лекарственной терапии GIST является иматиниб; при неэффективности показано увеличение дозы. Одобрено проведение адъювантной терапии иматинибом у больных GIST с высоким риском рецидива в течение 1 года. Второй линией лечения признан сунитиниб. При дальнейшем прогрессировании заболевания – обсуждение вопроса об участии в клинических исследованиях, симптоматическая терапия.

Таргетная терапия при дерматофибросаркоме протуберанс и других саркомах

C-kit играет роль в патогенезе различных видов сарком: синовиальной, остеосаркоме, саркоме Юинга [20]. K. Scotlandi [43] при изучении биопсийного материала саркомы Юинга обнаружил экспрессию C-kit у 31% больных, однако коррекции между уровнем экспрессии и клиническим эффектом терапии не отмечено. Ингибирующее действие иматиниба на клеточных линиях оказалось минимальным, но более эффективно в комбинации с доксорубицином. При исследовании II фазы, включавшем 24 пациента с саркомой Юинга, отмечен только 1 частичный регресс при лечении иматинибом. Опубликованы результаты исследования II фазы иматиниба при 10 различных разновидностях сарком. Из 185 пациентов зарегистрирован только 1 полный регресс и 3 частичных [12].

Действие иматиниба было изучено при саркоме Капоши: у 5 из 10 больных наблюдался частичный регресс. Через 4 недели после лечения у пациентов взят повторный биопсийный материал, в 4 из 6 образцов опухоли отмечен морфологический регресс. При этом иммуногистохимическим методом подтверждена редукция фосфорилирования PDGFR и ERK, коррелирующая с регрессом опухоли. Изменений со стороны C-kit не отмечено [28].

Высокую экспрессию PDGFRa (80%) и PDGFRb (86%) обнаружил T. Kubo при остеосаркоме [29]. Однако инги-

бирующего действия иматиниба на сигнальный каскад MAP не отмечено. Таким образом, еще раз подтверждено, что применение иматиниба при остеосаркоме не эффективно.

Дерматофибросаркома протуберанс ассоциируется с эктопической продукцией PDGFRb, как результат хромосомной транслокации. B. Rubin с соавторами продемонстрировали, что лечение иматинибом больных дерматофибросаркомой протуберанс способствовало регрессу опухоли в 75% случаев [41]. Другие проведенные исследования II фазы подтвердили высокую эффективность иматиниба при данной опухоли, как локализованного, так и метастатического характера. Полный регресс наблюдался у 50% больных [31].

В исследовании, включавшем 281 больного с мягкоткаными саркомами, выявлена экспрессия EGFR в 60% случаев. Уровень экспрессии EGFR при синовиальной саркоме отмечен, по данным различных авторов, от 50% до 76% [42]. Однако эффективность гефитиниба при синовиальной саркоме оказалась невелика: стабилизация отмечена у 21% больных, прогрессирование – у 70 [40].

Применение ингибиторов VEGFR при саркомах пока ограничено. Исследования II фазы эффективности сорафениба продемонстрировало активность только при ангиосаркоме [30]. Продолжается клиническое изучение эффективности при мягкотканых саркомах пазопаниба – ингибитора VEGFR, PDGFR, C-kit [20, 44].

Подводя итоги вышесказанному, следует отметить, что, благодаря таргетной терапии, направленной на определенные «мишени», открылись новые горизонты в лечении опухолей, определяемых ранее как малоперспективные. Индивидуализация противоопухолевой терапии на основании молекулярно-генетических маркеров становится реальностью. Однако, применение таргетных препаратов в некоторых случаях носит экспериментальный характер. Существуют общепризнанные стандарты лечения больных со злокачественными опухолями, которыми следует руководствоваться при выборе лекарственной терапии.

Список литературы

1. Анурова ОА, Снугур ПВ, Филиппова НА, Сельчук ВЮ. Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта // Арх. патол. – 2006. – Т.68. – №1. – С.10-13.
2. Братанчук СЮ, Мацко ДЕ, Имянитов ЕН и др. Гастроинтестинальная стромальная опухоль пищевода // Арх. патол. – 2007. – Т.69. – №1. – С.47-48.
3. Имянитов ЕН. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты // Практическая онкология. – 2006. – Т.7. – №3. – С.131-137.
4. Носов ДА. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: новая нозологическая единица и современные возможности лечения // VII Российская онкологическая конференция. – Москва. – 27 ноября, 2003 г.
5. Benjamin RS, Choi H, Macarbilac HA et al. We should desist using RECIST, at least in GIST // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.1760-1764.
6. Blackstein M. E., Corless C. L., Ballman K. V. et al. Risk assessment for tumor recurrence after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup phase III trial ACOSOG Z9001 // GI ASCO. – 2010. – P.6.
7. Blay J.-Y., Cesne Le. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2007. – Vol.18 (Suppl. 2). – P.27-29.

8. Brose M.S., Volpe P., Feldman M. et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma // *Cancer Res.* – 2002. – Vol.62. – P.6997-7000.
9. Casali P.G., Joensuu H., Broto M.J. et al. Preliminary data of nilotinib in the first-line treatment of patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GIST). 2010 ASCO Annual Meeting // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28.
10. Casali P. G., Blay J.-Y. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2010. – P.98-102.
11. Charles D. Blanke, Cathryn Rankin, George D. Demetri et al. Phase III Randomized, Intergroup Trial Assessing Imatinib Mesylate At Two Dose Levels in Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing the Kit Receptor Tyrosine Kinase: S0033 // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26 (4). – P.626-32.
12. Chugh R., Baker L., Expert Opin // *Pharmacother.* – Vol. 10(12). – 2009. – P.1953.
13. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // *Nature.* – 2002. – Vol.417. – P.949-954.
14. DeMatteo R.P., Owzar K., Antonescu C.R. et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000 // *Gastrointestinal. Cancers Symposium.* – 2008. – Vol.8.
15. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2009. – Vol.373. – 1097-104.
16. Demetri G.D. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2006, Oct.10. – Vol.368. – P.1329-1338.
17. Fecher L., Cummings S., Keefe M., Alani R. Toward a Molecular Classification of Melanoma // *Journal of Clinical Oncology.* – 2007. – Vol.25.5. – №12(April 20). – P.1606-1620.
18. Flaberty K., Puzanov I., Sosman J. Phase I study of PLX4032: Proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27,15s. – P.9000.
19. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach // *Hum. Pathol.* – 2002. – Vol.33. – P.459-465.
20. Giamas G., Man Y., Hirner H., et al. Kinases as targets in the treatment of solid tumors. // *Cellular Signalling.* – 2010. – P.19.
21. Glatz K. Molecular heterogeneity of malignant melanomas // *Pathologie.* – 2007, Nov. – Vol.28(6). – P.474-478.
22. Guo J., Si L., Kong Y. et al. A phase II study of imatinib for advanced melanoma patients with KIT aberrations. Supp. to J. of Clin // *Oncol.* – 2010. – Vol.28. – №15S. – Part. I. – p617s. – Abs.8527.
23. Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause // *Int.J.Clin.Oncol.* – 2001. – Vol.6. – P.1-5.
24. Hodi F., Friedlander P., Corless C. et al. Major Response to Imatinib Mesylate in KIT-Mutated Melanoma // *Journal of Clinical Oncology.* – 2008, №12(April 20). – Vol 26. – P.2046-2051.
25. Hodi F., O'Day S., McDermott d. et al. Re-induction with ipilimumab gp 100 peptide vaccine, or combination of both from phase III, randomized, double-blind, multicenter study of previously treated patients with unresectable stage III or IV melanoma // *Supp. to J. of Clin.Oncol.* – 2010. – №15S. – Vol.28. – P.613.
26. Jackson J. PLX4032 Targets Melanomas with BRAF Mutation: Clinical Trials on Melanoma and Other Cancers Show Great Results // *On line.* – 2009. – Vol.28.
27. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) // *Annals of Oncology* 17 (Supplement 10). – 2006. – P.280-286.
28. Koon H., Bublely G., Pantanowitz L. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – №23(5). – P.982.
29. Kubo T., Piperdi S., Rosenblum J. et al. // *Cancer.* – Vol.112 (10). – 2008. – P.2119.
30. Maki R., D'Adamo D., Keohan M. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27(19). – P.3133.
31. McArthur G., Demetri G., Oosterom A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23(4). – P.866.
32. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites // *Semin. Diagn. Pathol.* – 2006. – Vol.23. – P.70-83.
33. Minor D., O'Day S., Kashani-Sabet M. et al. Sunitinib therapy for metastatic melanomas with KIT aberrations // *Supp. to J. of Clin.Oncol.* – 2010. – №15S. – Vol.28. – P.622.
34. Montemurro M., Schuffski P., Reichardt P. et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib // *Europ. J. Cancer.* – 2009, Sep. – Vol.45(13). – P.2293-2297.
35. Nick Mulcahy. In GIST, High-Dose Imatinib Has Very Limited Use // *J. Clin. Oncol.* Published online February 1. – 2010.
36. Nimeiri H.S., Maki R.G., Kasza K. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium // 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract. – №7.
37. Patel S., Lasar A., Maboney S. et al. Clinical responses to AZD6244 (ARRY-142886) – based combination therapy stratified by gene mutations in patients with metastatic melanoma // *Supp. to J. of Clin. Oncol.* – 2010. – №15. – Vol.28. – P.611.
38. Pollock P.M., Meltzer P.S. A genome-based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma // *Cancer. Cell.* – 2002. – Vol.2 – P.5-7.

39. Prickett T, Agrawal N, Wei X. et al. Analysis of the tyrosine kinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4 // Nat. Genet. – 2009. – Vol.41(10). – P.1127-1132.
40. Ray-Coquard, Cesne A, Whelan J. et al. // Oncologist. – Vol.13(4). – 2008. – P.467.
41. Rubin B, Schuetze S, Eary J. et al. // J. Clin. Oncol. – Vol.20(17). – 2002. – P.3586.
42. Sato H, Kuwashima N, Sakaida T. et al. // Cancer Gene Ther. – Vol.12(9). – 2005. – P.757.
43. Scotlandi K, Manara M, Strammiello R. et al. // J. Clin. Oncol. – Vol.21(10). – 2003. – P.1952.
44. Sleijfer S, Ray-Coquard i, Papai Z. et al. // J. Clin. Oncol. – Vol.27(19). – 2009. – P.3126.
45. Tiyani L, Luadadio M, Mastrangeto M. et al. Final results a pilot study using sunitinib malate in patients with stage IV uveal melanoma // Supp. to J. of Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28 – P.630.