

Саркомы мягких тканей

Клинико-практическое руководство Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

Продолжение. Начало в № 5-6/2012

Ретроперитонеальные/интраабдоминальные саркомы мягких тканей

Хирургическое лечение

Хирургическая резекция локализованной опухоли с макроскопически негативными краями остается стандартным, потенциально излечивающим методом терапии ретроперитонеальных СМТ. На отдаленную ВБП большее всего влияет статус послеоперационных краев. В крупнейшем одноцентровом исследовании, включившем 500 пациентов, медиана выживаемости составила 103 мес при полной резекции с макроскопически негативными краями и всего 18 мес при неполной резекции (Lewis et al., 1998).

Дифференциальный диагноз ретроперитонеальной абдоминальной мягкотканной массы включает злокачественные новообразования (другие саркомы, GIST, лимфомы, эмбриональные опухоли), десмоиды и доброкачественные опухоли. Решение о проведении биопсии должно основываться на степени подозрения клинициста относительно вероятности другого злокачественного новообразования. Перед назначением предоперационной ХТ или ЛТ необходимо подтвердить гистологический тип опухоли с помощью биопсии; последнюю желательнее проводить под контролем КТ, используя иглу с сердцевинкой. Цель этой стратегии – избежать ненужной обширной резекции других опухолей, таких как интраабдоминальная лимфома и эмбриональная опухоль. Если ретроперитонеальная саркома была обнаружена случайно во время лапаротомии, проводимой по другим показаниям, пункционная биопсия осуществляется для установления диагноза, определения гистологического типа и степени риска опухоли. Впоследствии можно выполнить оптимальную резекцию.

Резектабельное заболевание

Несмотря на то что операция является стандартным лечением ретроперитонеальных абдоминальных сарком, полная (макроскопическая) хирургическая резекция может быть достигнута менее чем у 70% пациентов с первичными ретроперитонеальными саркомами, так как последние часто располагаются рядом с жизненно важными структурами. Локальный рецидив и прогрессирование заболевания происходят у большинства пациентов. Из-за высокой частоты локального рецидива и невозможности получения негативных краев резекции лечение ретроперитонеальных сарком, как правило, является мультимодальным. В рандомизированном исследовании III фазы (EORTC 62961) добавление РГТ к неoadьювантной ХТ по схеме EIA ассоциировалось со значительным улучшением выживаемости (Issels et al., 2010). У пациентов, получавших РГТ + EIA, после медианы наблюдения 34 мес 2-летние показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости без локального прогрессирования составили 50 и 64% соответственно. У больных, которым назначалась только ХТ по схеме EIA, эти показатели составили 33 и 45% соответственно. Предоперационная ХТ может иметь преимущества перед послеоперационной, однако в рандомизированных клинических исследованиях этот вопрос не изучался. Комбинированное применение ЛТ и ХТ практически не изучалось. Решение о проведении адьювантной или неoadьювантной ЛТ или ХТ принимается по усмотрению клинициста.

Биопсия осуществляется только в случаях, когда планируется предоперационная терапия. Эндоскопическая биопсия рекомендуется при подозрении на GIST. У пациентов с резектабельными опухолями, подвергшихся диагностической биопсии, первичным методом лечения является операция ± ИОЛТ (за исключением GIST и десмоидов). В качестве альтернативы может быть назначена предоперационная терапия (ЛТ или ХТ) с последующей операцией ± ИОЛТ. Если биопсия не проводилась или не была диагностической, в качестве первичного метода лечения осуществляется операция. ИОЛТ в таких случаях можно проводить при условии, что интраоперационное патологическое исследование замороженных срезов исключило GIST и десмоиды. Большинство пациентов с ретроперитонеальными саркомами (последние часто являются

липосаркомами) могут получать хирургическое лечение ± ИОЛТ, однако возможно применение и других методов, особенно при высокой вероятности неполной резекции.

Выбор варианта послеоперационного лечения зависит от результатов операции и клинических или патологических данных, полученных после резекции. Послеоперационная ЛТ может применяться (если не назначалась перед операцией) всем пациентам с микроскопически позитивными краями (резекция R1), а также некоторым больным (например, с патологическими признаками опухоли высокого риска, очень большими новообразованиями, при узких хирургических краях, высоким риске рецидива) с негативными краями (резекция R0). В качестве альтернативы у пациентов с микроскопически позитивными краями (резекция R1) может использоваться бустерная ЛТ (10-16 Гр). Ведение макроскопически позитивных краев (резекция R2) такое же, как и нерезектабельного заболевания.

Нерезектабельное заболевание или заболевание IV стадии

Ретроперитонеальные СМТ считаются нерезектабельными, если они распространяются на нерезектабельные жизненно важные структуры или не могут быть удалены без неприемлемых последствий для здоровья пациента. У больных с нерезектабельными или метастатическими ретроперитонеальными саркомами до начала любого лечения рекомендуется выполнить биопсию. Варианты первичного лечения пациентов с нерезектабельным заболеванием / заболеванием IV стадии включают неoadьювантную ХТ или ЛТ (с целью уменьшить стадию опухоли перед резекцией), наблюдение (у бессимптомных больных), паллиативную терапию (для контроля симптомов) и лучший поддерживающий уход. У пациентов с заболеванием IV стадии всегда следует рассматривать возможность резекции резектабельных метастазов.

Нерезектабельные опухоли, ставшие резектабельными после первичной ХТ или ЛТ, следует вести так же, как и резектабельное заболевание. Если после первичного лечения заболевание прогрессировало или осталось нестабильным без уменьшения стадии, дальнейшая тактика ведения зависит от наличия симптомов. Бессимптомным пациентам показано наблюдение, а у больных с симптомами используются методы первичного лечения нерезектабельного заболевания или метастазов.

Рецидив

Пациентам с резектабельными, нерезектабельными или диссеминированными рецидивами рекомендуется такое же лечение после биопсии, как и при первичном заболевании. Предоперационная ЛТ и/или ХТ при рецидивах рекомендуются в случае, если они не проводились ранее. Альтернативными вариантами, которые следует обсуждать с симптомными больными, являются паллиативная терапия для контроля симптомов, лучший поддерживающий уход и участие в клинических исследованиях.

Наблюдение

Пациентам с успешно удаленными опухолями низкого риска показано физикальное обследование с визуализацией (КТ грудной клетки/живота/таза) каждые 3-6 мес в течение 2-3 лет, затем ежегодно. Больные с успешно удаленными опухолями высокого риска нуждаются в более частом наблюдении: физикальное обследование с визуализацией (КТ грудной клетки/живота/таза) у них проводится каждые 3-6 мес в течение 2-3 лет, каждые 6 мес на протяжении следующих 2 лет и затем ежегодно.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли

GIST – наиболее часто встречающиеся мезенхимальные опухоли гастроинтестинального тракта, развивающиеся вследствие активирующих мутаций в одной из рецепторных тирозинкиназ (KIT, также известной как CD117). Большинство (95%) GIST являются KIT-позитивными. Некоторые KIT-негативные опухоли несут мутации генов, кодирующих рецептор тромбозитарного фактора роста α (PDGFRA), и при этом

экспрессируют небольшое количество или вообще не экспрессируют KIT. Таким образом, выявление KIT не исключает диагноза GIST для опухолей с типичной морфологией.

GIST могут возникать на любом участке гастроинтестинального тракта, однако наиболее частыми первичными локализациями являются желудок (60%) и тонкая кишка (30%). На основании результатов длительного наблюдения более чем 600 пациентов Miettinen и соавт. (2006) предложили метод оценки риска первичных GIST, основанный на митотическом индексе, размере и локализации опухоли. В соответствии с этим методом желудочные GIST размером ≥ 2 см с митотическим индексом ≥ 5 (количество митозов на 50 полей зрения при микроскопии с увеличением ≥ 400) считаются по существу доброкачественными, однако новообразования крупнее 2 см с таким же митотическим индексом могут рецидивировать. Пациенты с подозрением на GIST могут иметь разнообразные симптомы, такие как быстрая насыщаемость, дискомфорт в животе вследствие боли или вздутия, внутрибрюшинное кровоизлияние, гастроинтестинальное кровотечение, общая слабость вследствие анемии и др. Наиболее частыми клиническими проявлениями этих злокачественных новообразований являются метастазы в печени и/или диссеминация по брюшной полости. Метастазы в лимфатических узлах встречаются исключительно редко, а метастазы в легких и других экстраабдоминальных органах наблюдаются только в запущенных случаях.

Принципы биопсии и патологического исследования

GIST – мягкие и хрупкие опухоли. Биопсия может вызвать кровотечение из опухоли и предположительно повышает риск диссеминации. Решение о необходимости биопсии должно основываться на протяженности заболевания и степени подозрения клинициста относительно других злокачественных новообразований. Если опухоль можно удалить путем резекции, биопсия не требуется. Однако биопсию следует провести в случаях, когда показана предоперационная терапия при нерезектабельных или погранично резектабельных опухолях. Биопсия под контролем эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ) более предпочтительна, чем чрескожная. Sere и соавт. (2009) считают, что для установления окончательного диагноза GIST необходимо получить ткань путем тонкоигольной аспирации под контролем ЭУЗИ.

Для подтверждения клинического диагноза GIST необходим морфологический диагноз, основанный на тщательном микроскопическом исследовании адекватной опухолевой ткани. В патологическом заключении должны указываться анатомическая локализация, размер и митотический индекс, измеренный в наиболее пролиферирующей зоне опухоли и указанный как количество митозов на 50 полей зрения с увеличением ≥ 400 .

Дифференциальный диагноз GIST проводится со всеми саркомами гастроинтестинального тракта, а также любыми другими интраабдоминальными саркомами. По возможности пациента следует направить в клинический центр с опытом ведения сарком, имеющих сложные или необычные гистопатологические признаки. Диагностировать GIST помогают иммуногистохимическое исследование для оценки статуса KIT и молекулярное генетическое тестирование для идентификации мутаций генов KIT и PDGFRA.

Около 10-15% GIST не имеют выявляемых мутаций KIT и PDGFRA (GIST «дикого» типа – WT-GIST). Отсутствие мутаций не исключает диагноза GIST. По предварительным данным, GIST независимо от типа мутации экспрессируют DOG1 – белок, действующий как кальцийзависимый рецепторактивируемый хлоридный канал. Экспрессия DOG1 не отличается между GIST с мутациями KIT/PDGFRA и WT-GIST, однако наблюдается четкое различие между опухолями с мутациями KIT и PDGFRA: GIST с мутациями PDGFRA характеризуются низкой экспрессией KIT и высокой – DOG1, что можно использовать для диагностики KIT-негативных опухолей. Иммуногистохимическое

Продолжение на стр. 22.

Саркомы мягких тканей

Клинико-практическое руководство Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

Продолжение. Начало на стр. 21.

исследование на DOG1 полезно проводить при опухолях, которые нельзя отнести к GIST на основании иммуногистохимического исследования на CD117 и тестирования на мутации KIT и PDGFRA. Одновременную оценку DOG1 и KIT рекомендуется выполнять в трудных случаях, когда неожиданно обнаруживается KIT-позитивный или KIT- негативный статус.

Принципы хирургического лечения

Операция — первичное лечение выбора для пациентов с локализованными или потенциально резектабельными GIST. Для больных с метастатическими GIST первичной терапией является иматиниб, однако операция может быть показана при местнораспространенном или ранее нерезектабельном заболевании после хорошего ответа на предоперационное лечение иматинибом, а также при ограниченном прогрессировании заболевания на фоне системной терапии.

Из-за хрупкости все манипуляции с GIST следует проводить с осторожностью для предотвращения разрыва опухоли. Целью является достижение полной резекции видимой опухоли с интактной псевдокапсулой. После удаления любых новообразований с подозрением на GIST для подтверждения диагноза необходимо послеоперационное патологическое исследование. Часто для получения гистологически негативных краев подходит секционная или клиновидная резекция. Учитывая низкую частоту метастазов в ЛУ, лимфаденоктomia обычно не требуется. Резекция должна быть минимально достаточной; комплексных мультивисцеральных резекций следует избегать. Если, по мнению хирурга, требуется сложное хирургическое вмешательство, необходима мультидисциплинарная консультация относительно целесообразности предоперационного назначения иматиниба. При GIST гастроэзофагеального соединения и ректальных GIST рекомендуются пищевод- и сфинктерсберегающие операции соответственно. Если для получения негативных краев необходима абдоминоперинеальная резекция, после операции рекомендуется назначить иматиниб.

В настоящее время увеличивается роль лапароскопии в хирургическом лечении GIST. Крупные проспективные исследования не проводились, однако анализ небольших серий наблюдений и результаты ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что лапароскопические и лапароскопически ассистированные резекции не только осуществимы, но и ассоциируются с низкой частотой рецидивов, коротким периодом пребывания в стационаре и низкой смертностью. Лапароскопический метод может использоваться при некоторых GIST с благоприятным анатомическим расположением, таким как передняя стенка желудка, тощая и подвздошная кишка. Во время лапароскопии необходимо соблюдать те же хирургические принципы полной макроскопической резекции, в том числе сохранение псевдокапсулы и предотвращение разрыва опухоли. Удаленный материал должен извлекаться из брюшной полости в пластиковом мешке для предотвращения утечки и диссеминации опухоли в лапароскопических портах. Лапароскопическая операция может быть осуществимой и при других локализациях опухоли (например, небольшие ректальные GIST), однако доказательная база таких вмешательств на сегодня ограничена.

Таргетная терапия

GIST отличаются резистентностью к традиционной ХТ. В то же время в большинстве случаев GIST имеет место активация KIT. Терапия, направленная на ингибирование KIT, наравне с хирургическим лечением в настоящее время составляют основу ведения пациентов с GIST.

Иматиниб мезилат — селективный ингибитор тирозинкиназы KIT — обеспечивает значимые клинические преимущества и объективный противоопухолевый эффект у большинства пациентов с GIST. В исследованиях II и III фазы у пациентов с нерезектабельными и/или метастатическими GIST наблюдалась высокая частота ответа при очень хороших показателях ВБП (Demetri et al., 2002; Blanke et al., 2008; Verweij et al.,

2004). В феврале 2002 г. FDA одобрило иматиниба мезилат для лечения пациентов с KIT-позитивными нерезектабельными и/или метастатическими злокачественными GIST. Отдаленные результаты исследования B2222 (147, рандомизированных для получения 400 или 600 мг иматиниба в сутки) подтвердили, что иматиниб обеспечивает хороший контроль заболевания у пациентов с GIST поздних стадий (von Mehren et al., 2011). Расчетный показатель 9-летней ОВ в целом составил 35% (38% при полном или частичном ответе и 49% при стабилизации заболевания). Меньший исходный размер опухоли был предиктором более длительного времени до прогрессирования и лучшей ОВ.

У пациентов с поздними стадиями/метастатическими GIST наличие и тип мутации KIT или PDGFRA являются предикторами ответа на терапию иматинибом. Мутации в юкстамембранном домене KIT (экзон 11) встречаются наиболее часто при GIST любых локализаций, в то время как мутации внеклеточного домена KIT (экзон 9) являются специфичными для тонкокишечных GIST. Мутации PDGFRA часто наблюдаются при GIST желудка, при этом большинство мутаций затрагивают экзон 18 домена 2 тирозинкиназы. В рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с мутациями в экзоне 11 KIT показатели частоты ответа, ВБП и ОВ были лучше по сравнению с таковыми у больных с мутациями в экзоне 9 KIT и у участников без мутаций KIT и PDGFRA.

Накопленные на сегодня данные подтверждают эффективность и безопасность иматиниба в дозе 400 мг/сут в качестве стандартной дозы для достижения ответа (Heinrich et al., 2008; Debiec-Rychter et al., 2006). В случае прогрессирования заболевания на фоне приема иматиниба 400 мг/сут доза может быть повышена до 800 мг/сут. Кроме того, прием иматиниба 800 мг/сут рекомендуется пациентам с мутациями в экзоне 9 KIT и больным GIST поздних стадий.

Предоперационное назначение иматиниба. Эффективность и безопасность предоперационного назначения иматиниба у пациентов с первичными GIST и у больных с резектабельными метастатическими GIST оценивались в двух рандомизированных исследованиях II фазы. В исследовании RTOG 0132/ACRIN 6665 изучали эффективность предоперационного приема иматиниба (600 мг/сут) у пациентов с потенциально резектабельными первичным заболеванием (n=30) либо потенциально резектабельным метастатическим либо рецидивным заболеванием (n=22) (Eseinberg et al., 2009). Среди пациентов с первичными GIST частичный ответ был получен у 7% и стабилизация заболевания достигнута у 83%. Соответствующие показатели среди больных рецидивными/метастатическими GIST составили 4,5 и 91%. Расчетная ОВ составила 93 и 91% для пациентов с первичными и рецидивными/метастатическими GIST соответственно, 2-летняя ВБП — 83 и 77% соответственно. В рандомизированном исследовании, проведенном в клинике M.D. Andersen Cancer Center, 19 пациентов перед проведением хирургической резекции рандомизировали для получения на протяжении 3, 5 или 7 дней предоперационной терапии иматинибом (600 мг/сут) (McAuliffe et al., 2009). Частота ответа, оцененная по данным КТ в динамике и ПЭТ с фтордезоксиглюкозой, составила 71 и 69% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости у больных, перенесших хирургическое лечение с предоперационным приемом иматиниба, составила 46 мес. Предиктором рецидива на фоне послеоперационной терапии иматинибом был размер опухоли.

Несмотря на то что результаты этих двух исследований продемонстрировали эффективность и безопасность предоперационного назначения иматиниба больным, подвергающимся хирургической резекции, оценивать влияние неоадьювантной терапии на выживаемость не представляется возможным, так как участники обоих исследований получали иматиниб после операции на протяжении 2 лет. Анализ данных, полученных в ходе долгосрочного наблюдения пациентов в исследовании RTOG 0132, выявил, что отмена 2-летней послеоперационной терапии иматинибом приводила к высокой частоте прогрессирования заболевания (Wang et al., 2011). В настоящее время решение

о назначении предоперационной терапии пациентам с резектабельными первичными и местнораспространенными GIST рекомендуется принимать на индивидуальной основе.

Послеоперационное назначение иматиниба. Хирургическое лечение не может гарантировать излечение GIST. Полная резекция осуществима примерно у 85% пациентов с первичными опухолями. По крайней мере у 50% этих больных будет диагностирован рецидив или метастатизирование, при этом 5-летняя выживаемость составит около 50%. Медиана времени до рецидива после полной резекции первичных GIST высокого составляет около 2 лет.

Онкологическая группа Американской коллегии хирургов (ACOSOG) в ходе многоцентрового исследования II фазы изучала эффективность послеоперационной терапии иматинибом у 106 больных первичными GIST, клинико-патологические признаки которых указывали на высокий риск рецидива. На протяжении 1 года пациенты получали иматиниб 400 мг/сут (Dematteo et al., 2005). В этом исследовании терапия иматинибом, назначаемая после полной резекции, увеличивала безрецидивную выживаемость и ассоциировалась с лучшей ОВ по сравнению с историческим контролем.

В 2002 ACOSOG инициировала рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование III фазы Z9001, в котором иматиниб изучался у пациентов, перенесших резекцию первичных локализованных GIST. Пациентов рандомизировали для приема иматиниба 400 мг (n=359) или плацебо (n=354). Промежуточный анализ показал, что адьювантная терапия иматинибом улучшает безрецидивную выживаемость (Dematteo et al., 2009). Этот анализ включил данные 713 пациентов, получавших лечение в 230 клинических центрах с медианой наблюдения 19,7 мес. Один год лечения иматинибом завершили 67% больных. Безрецидивная выживаемость через год составила 98% в группе иматиниба и 83% в группе плацебо (различия статистически значимо). По ОВ группы не различались. При проведении анализа подгрупп было установлено значительное преимущество в безрецидивной выживаемости в пользу иматиниба (96 vs 67-86% при лечении плацебо) в подгруппе пациентов с опухолями высокого риска (>6 см в диаметре). Продолжающееся наблюдение за пациентами позволит уточнить такие моменты, как оптимальная длительность лечения, а также влияние резистентности к иматинибу и генетических мутаций на исходы адьювантной терапии. В декабре 2008 г. FDA на основании результатов исследования ACOSOG Z9001 одобрило применение иматиниба в послеоперационной терапии взрослых пациентов, перенесших резекцию KIT-позитивной GIST.

Результаты недавно завершеного рандомизированного исследования SSGXVIII/AIO свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким риском послеоперационного рецидива адьювантная терапия иматинибом, назначаемая на 36 мес, улучшает показатели ВБП и ОВ по сравнению с таковыми при приеме препарата в течение 12 мес (Joensuu et al., 2011). В этом исследовании больных с высоким рецидивом GIST после операции (опухоль >5 см с высоким митотическим индексом — риск рецидива >50%) рандомизировали на 12 мес (n=200) или 36 мес (n=200) адьювантной терапии иматинибом. Медиана наблюдения составила 54 мес. ВБП и ОВ были выше в группе 36 мес по сравнению с группой 12 мес (5-летняя ВБП 66 vs 48% соответственно, p<0,0001; 5-летняя ОВ 92 vs 82% соответственно, p=0,019).

Ведение побочных эффектов иматиниба мезилата. Наиболее частыми побочными эффектами иматиниба мезилата являются задержка жидкости, диарея, тошнота, общая слабость, мышечные спазмы, боль в животе и сыпь. По мере продолжения лечения профиль побочных эффектов может улучшаться. Тяжелые проявления токсичности, такие как отклонения печеночных функциональных проб, осложнения со стороны легких, уменьшение содержания форменных элементов крови и гастроинтестинальные кровотечения, встречаются редко и, как правило, разрешаются при отмене иматиниба. Легочные осложнения развиваются менее чем у 5% пациентов. При развитии жизнеугрожающих

побочных эффектов, которые не поддаются коррекции поддерживающими препаратами, следует отменить иматиниб и рассмотреть возможность назначения сунитиниба.

Недавно был описан случай развития застойной сердечной недостаточности как потенциальный побочный эффект иматиниба. Тем не менее ретроспективный анализ 219 пациентов, получавших этот препарат, показал, что кардиотоксичность 3–4 степени, отмечавшаяся у 8,2% больных, успешно корригировалась с помощью лекарственной терапии, при этом снижение дозы или отмена иматиниба требовались очень редко (Yamaguchi et al., 2002). Аритмии, острый коронарный синдром и сердечная недостаточность развивались менее чем у 1% пациентов. Авторы анализа пришли к выводу, что кардиотоксичность не является значимым побочным эффектом иматиниба и что все кардиоваскулярные неблагоприятные события, наблюдавшиеся на фоне лечения, успешно поддавались лечению. В то же время пациенты с задержкой жидкости, получающие иматиниб, нуждаются в более тщательном обследовании.

Резистентность к иматинибу мезилату. Иматиниб приносит клиническую пользу большинству пациентов с GIST, однако у некоторых больных развивается резистентность к препарату. Первичная резистентность определяется как признаки клинического прогрессирования, произошедшего в первые 6 мес от начала терапии иматинибом, и чаще всего наблюдается у пациентов с мутациями в экзоне 9 KIT, экзоне 18 PDGFRA и у больных GIST «дикого» типа. Вторичная резистентность предположительно обусловлена появлением новых мутаций в киназах и определяется как прогрессирование у пациентов, получавших иматиниб на протяжении >6 мес, у которых наблюдался первичный ответ. Этот тип резистентности развивается в основном у больных с вторичными мутациями в экзоне 11 KIT. Резистентность к иматинибу можно преодолевать путем повышения дозы либо перевода на сунитиниб.

Сунитиниба малат (ранее известный как SU11248) – мультитаргетный ИТК, способный индуцировать объективный ответ и контролировать прогрессирование заболевания у пациентов с иматинибрезистентными GIST. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании III фазы сунитиниб обеспечивал стойкий клинический эффект у больных GIST, резистентных или интолерантных к иматинибу (Demetri et al., 2006). У пациентов с иматинибрезистентным GIST сунитиниб ассоциировался со значительным улучшением медианы до прогрессирования (27,3 vs 6,4 нед) и расчетной ОВ. Лечение иматинибом индуцировало частичный ответ у 14 пациентов (6,8%) и стабилизацию заболевания у 36 (17,4%); в группе плацебо частичный ответ не регистрировался, а стабилизация была достигнута только у 2 больных (1,9%). В группе пациентов, не переносящих иматиниб, у 4 из 9 больных, рандомизированных на сунитиниб, наблюдался частичный ответ, при этом прогрессирование заболевания произошло только у 1 больного; в то же время в группе плацебо частичных ответов не было и заболевание прогрессировало у 3 из 4 участников. Переносимость сунитиниба в целом была хорошей. В январе 2006 г. сунитиниба малат был одобрен FDA для лечения GIST при прогрессировании заболевания на фоне терапии иматиниба мезилатом или при его непереносимости.

Эффективность и безопасность сунитиниба при ежедневном приеме в дозе 37,5 мг оценивались в открытом многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы у пациентов с GIST поздних стадий, ранее получавших иматиниб (George et al., 2009). Больных рандомизировали для приема сунитиниба (37,5 мг/сут) утром или вечером на протяжении 28 дней (1 цикл). Первичной конечной точкой была частота клинической пользы, определяемая как процент пациентов с полным/частичным ответом или стабилизацией заболевания в течение ≥ 24 нед по критериям RECIST.

Общая частота клинической пользы составила 53% (у 13% частичный ответ и у 40% стабилизация заболевания), медианы ВВП и ОВ – 34 и 107 нед соответственно. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с лечением (диарея, общая слабость и тошнота), были такими же, как и при интермиттирующем приеме сунитиниба.

АГ и гипотиреоз, связанные с лечением (наблюдались у 28 и 12% пациентов соответственно), успешно контролировались соответствующими препаратами. Эти побочные эффекты также регистрировались при длительном приеме сунитиниба в интермиттирующем режиме. Результаты настоящего исследования

свидетельствуют о том, что у больных GIST, резистентных или интолерантных к иматинибу, ежедневный прием сунитиниба является эффективной альтернативной стратегией с приемлемой безопасностью.

Heinrich и соавт. (2008) установили, что клиническая активность при иматинибрезистентных GIST в значительной степени зависит от первичных и вторичных мутаций KIT. Сунитиниб ассоциировался с более высокой частотой ответа у пациентов с первичными мутациями в экзоне 9 KIT по сравнению с таковой у больных с мутациями в экзоне 11 KIT (58 vs 34% соответственно). Кроме того, у пациентов с мутациями в экзоне 9 KIT были значительно лучше ВВП и ОВ. У больных с мутациями PDGFRA (в экзонах 12 и 18) клиническая польза от лечения сунитинибом отсутствовала. У пациентов с мутациями в экзоне 11 KIT показатели ВВП и ОВ были лучше, чем у больных с вторичными мутациями в экзоне 13.

Ведение побочных эффектов сунитиниба малата. Проявления токсичности сунитиниба малата во многих случаях можно уменьшить путем снижения дозы или прерывания терапии. В клинических исследованиях дозозимитирующими побочными эффектами сунитиниба были общая слабость, тошнота и рвота. К другим частым побочным эффектам относятся гематотоксичность (анемия, нейтропения), диарея, боль в животе, мукозит, анорексия и депигментация кожи. Сунитиниб ассоциируется со значительным риском развития ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС). Последний можно предотвратить путем рутинного применения увлажняющих лосьонов. При тяжелом ЛПС может потребоваться снижение дозы.

Артериальная гипертензия является еще одним побочным эффектом, который часто выявлялся в клинических исследованиях сунитинибом, что связано с влиянием препарата на VEGF. Однако риск развития АГ выше у пациентов с почечнопочечной карциномой по сравнению с больными, имеющими другие новообразования. Недавно были получены указания на то, что сунитиниб также ассоциируется с кардиотоксичностью и гипотиреозом. Ретроспективный анализ данных, полученных в клинических исследованиях II–III фазы, показал, что кардиоваскулярные нарушения развивались у 11% пациентов, в т. ч. застойная сердечная недостаточность – у 8% (Chu et al., 2007).

Пациенты, получающие сунитиниба малат, нуждаются в постоянном мониторинге артериального давления и фракции выброса левого желудочка (особенно при наличии факторов кардиоваскулярного риска и заболеваний сердца в анамнезе) и периодическом (раз в 3–6 мес) контроле уровня тиреотропного гормона. При возникновении гипотиреоза должна быть назначена заместительная гормонотерапия, при развитии АГ – антигипертензивные препараты.

Первичное обследование

Обследование пациентов с предполагаемой GIST включает сбор анамнеза, физикальное обследование, КТ с контрастированием и/или МРТ живота и таза, визуализацию грудной клетки, при наличии показаний – ЭУЗИ и эндоскопию, а также патологическое исследование.

Визуализирующие исследования используются для диагностики, первичного и повторного определения стадии заболевания, мониторинга ответа на терапию и наблюдения с целью ранней диагностики возможного рецидива. КТ с контрастированием является исследованием выбора для описания новообразований брюшной полости, а также для оценки протяженности опухоли и наличия или отсутствия метастазов при GIST, верифицированной с помощью биопсии. ПЭТ помогает дифференцировать активную опухоль от некротической или неактивной рубцовой ткани, злокачественную ткань от доброкачественной и рецидивную опухоль от неспецифических доброкачественных изменений. ПЭТ обладает значительными преимуществами по сравнению со стандартной КТ, так как изменения в метаболической активностью опухоли часто предшествуют анатомическим изменениям на КТ. Тем не менее ПЭТ не заменяет КТ, а используется для уточнения сомнительных результатов КТ или МРТ. На сегодня отсутствуют убедительные доказательства, что ПЭТ может предоставить дополнительную информацию у пациентов, которым была проведена КТ с внутривенным контрастированием. Если мониторинг терапии планируется осуществлять с помощью ПЭТ, до начала лечения следует получить исходные ПЭТ-сканогаммы.

Резектабельное заболевание

У всех пациентов с резектабельными GIST размером ≥ 2 см первичным лечением выбора является операция. В то же время единых рекомендаций относительно ведения случайно обнаруженных бессимптомных GIST < 2 см в диаметре на сегодня нет.

У пациентов с погранично резектабельными GIST для уменьшения размеров опухоли следует рассмотреть возможность предоперационного назначения иматиниба. В таких случаях необходим постоянный мониторинг, так как некоторые опухоли могут быстро перейти в категорию нерезектабельных; при наличии кровотечения и/других симптомов рекомендуется операция. До начала терапии иматинибом следует получить исходные КТ- ± МРТ-данные. Так как оптимальная продолжительность предоперационной терапии не установлена, у пациентов, ответивших на лечение, прием иматиниба следует продолжать до получения максимального ответа (определяемого как отсутствие дальнейшего улучшения между 2 КТ-исследованиями, проведенными с интервалом 6–12 мес). Тем не менее для проведения операции ждать максимального ответа не обязательно. При отсутствии прогрессирования по возможности проводится резекция. В случае прогрессирования, подтвержденного по данным КТ, рекомендуется операция после отмены иматиниба.

У пациентов, получающих иматиниб предоперационно, препарат можно отменить непосредственно перед операцией и возобновить терапию, как только пациент сможет принимать пероральные средства после вмешательства, независимо от состояния хирургических краев. Если резекция не обеспечила удаление всей макроскопической опухоли, следует рассмотреть возможность повторного хирургического вмешательства. После повторной резекции независимо от хирургических краев лечение иматинибом рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания.

На основании результатов рандомизированного исследования SSGXVIII/AIO (Joensuu et al., 2011) послеоперационная терапия иматинибом длительностью не менее 36 мес рекомендуется пациентам с GIST высокого риска (опухолью > 5 см в диаметре с высоким митотическим индексом). Определение степени риска после хирургического вмешательства проводится с учетом размеров, локализации и митотической активности опухоли. Gold и соавт. (2009) разработали основанную на этих трех показателях номограмму, позволяющую прогнозировать безрецидивную выживаемость после резекции локализованных первичных GIST.

Метастатическое, нерезектабельное или рецидивное заболевание

Запущенные формы, нерезектабельные и метастатические GIST имеют очень высокую вероятность получения клинической пользы и положительного ответа на терапию иматинибом. Пациенты с верифицированными нерезектабельными GIST или диссеминированным метастатическим заболеванием, а также больные, у которых резекция может привести к тяжелому послеоперационному функциональному дефициту, должны получать иматиниб предоперационно. В пределах 3 мес от начала терапии иматинибом пациента необходимо обследовать для повторной оценки резектабельности. В нескольких исследованиях изучалось влияние циторедуктивных хирургических вмешательств на выживаемость пациентов с GIST поздних стадий, получавших иматиниб. Тем не менее на сегодня не доказано, что хирургическая резекция улучшает клинические исходы в дополнение к терапии ИТК у пациентов с резектабельными метастатическими GIST.

При невозможности проведения резекции лечение иматинибом следует продолжить. В настоящее время непрерывный прием иматиниба рекомендуется при метастатических GIST до прогрессирования. Пациент должен принимать препарат в той же дозе, и ее не следует повышать, если заболевание остается стабильным без признаков прогрессирования. Отмена терапии иматинибом у больных GIST, рефрактерных к данному препарату, вызывает резкую активизацию опухоли; это означает, что даже при заболевании, прогрессирувавшем на фоне терапии иматинибом, в организме содержатся опухолевые клетки, сохраняющие чувствительность к иматинибу.

Рецидив, развившийся после полной резекции, следует вести как нерезектабельное или метастатическое

Продолжение на стр. 24.

Саркомы мягких тканей

Клинико-практическое руководство Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN) США, 2012 г.

Продолжение. Начало на стр. 21.

заболевание, так как он представляет собой локорегионарное метастатическое или инфильтративное распространение злокачественной опухоли и в целом имеет такой же прогноз, как и отдаленные метастазы.

Прогрессирование заболевания

Прогрессирование определяется как появление нового опухолевого очага или увеличение размеров существующего и может быть диагностировано с помощью КТ или МРТ с учетом клинических проявлений. При неоднозначных результатах этих визуализирующих методов может использоваться ПЭТ. У пациентов с ограниченным прогрессированием, а также у больных с диссеминированным системным заболеванием и хорошим функциональным состоянием (0–2 по ESOГ) вариантами лечения являются продолжение приема иматиниба в той же дозе, повышение дозы (при хорошей переносимости) или перевод на сунитиниб. Перед повышением дозы иматиниба или заменой его на сунитиниб следует оценить приверженность пациента к терапии иматинибом. При легко резектабельных случаях ограниченного прогрессирования может быть выполнена хирургическая резекция. Альтернативными вариантами ведения прогрессирования являются радиочастотная абляция и эмболизация. При костных метастазах (встречаются очень редко) с паллиативной целью может проводиться ЛТ.

У пациентов, заболевание которых прогрессировало на фоне терапии иматинибом и сунитинибом, активность проявляют ИТК второго поколения, такие как сорафениб, нилотиниб и дазатиниб.

Продолжение терапии ИТК

Оптимальная длительность терапии ИТК у пациентов с ответившим или стабильным заболеванием не установлена. Результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы (BFR14) показали, что у больных GIST поздних стадий, заболевание которых продемонстрировало ответ или стабилизировалось на фоне иматиниба, отмена последнего значительно повышает риск прогрессирования (Le Cesne et al., 2010). В этом исследовании пациенты, получавшие иматиниб на протяжении 3 лет без прогрессирования заболевания, рандомизировали для продолжения или прекращения терапии; после медианы наблюдения 35 мес с момента рандомизации 2-летняя ВВП составила 80 и 16% соответственно (Le Cesne et al., 2010).

Пациентам рекомендуется продолжать терапию ИТК до тех пор, пока они получают клиническую пользу (ответ или стабилизация заболевания). Для достижения оптимального клинического результата важно поддерживать назначенную суточную дозу препарата. Однако короткие перерывы на 1–2 нед не оказывают отрицательного влияния на контроль заболевания и другие исходы.

Наблюдение

У пациентов с удаленными локализованными GIST каждые 3–6 мес проводят сбор анамнеза, физикальное обследование и КТ живота и таза. Такая же тактика наблюдения используется и у больных с резидуальным нерезектабельным макроскопическим заболеванием.

Десмоидные опухоли (фиброматозы)

Десмоидные опухоли (десмоиды), также известные как агрессивные фиброматозы, — уникальные мезенхимальные новообразования, которые часто называют «доброкачественными злокачественными опухолями». Эти неоплазии представляют собой агрессивную фибропластическую пролиферацию хорошо отграниченной локально инвазивной дифференцированной фиброзной ткани. Локализация и клинические проявления десмоидов могут быть разнообразными. Абдоминальные десмоиды могут быть одним из проявлений семейного аденоматозного полипоза (САП). У пациентов с САП, перенесших профилактическую колэктомиию, десмоиды в настоящее время представляют более значимую проблему, чем рак толстой кишки. Несмотря на отсутствие гистопатологических признаков, которые

позволяли бы относить их к саркомам, десмоидные опухоли часто представляют трудную клиническую задачу вследствие обширности необходимого для оптимального контроля хирургического вмешательства, высокой частоты рецидивов и длительного естественного течения. Десмоиды часто относят к саркомам низкого риска из-за их высокой склонности к локальному рецидиву после резекции.

Десмоидные опухоли часто бывают локально инвазивными, однако метастазируют исключительно редко. Большинство пациентов умирают от других причин.

Lazag и соавт. (2008) установили, что мутации в экзоне 3 гена CTNНВ1, кодирующего β-катенин, обнаруживаются в 85% десмоидов. Три различных мутации 41А, 45F и 45Р были идентифицированы в 59, 33 и 8% случаев соответственно, при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 57, 23 и 68% соответственно. По данным Domont и соавт. (2010), мутации β-катенина присутствуют у 87% пациентов с экстраабдоминальными десмоидными опухолями; в этом исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость была значительно хуже у больных с мутациями (49 vs 75% у пациентов с десмоидами «дикого» типа).

Обследование

Диагностический алгоритм при десмоидных опухолях включает сбор анамнеза и физикальный осмотр (с обследованием на наличие синдрома Гарднера), визуализацию грудной клетки и, по показаниям, первичного очага с помощью КТ или МРТ. Для подтверждения диагноза проводится биопсия подозрительных новообразований; если планируется полная резекция, биопсия необязательна. Дифференциальный диагноз десмоидов зависит от локализации и включает другие саркомы, другие злокачественные, а также доброкачественные новообразования. Десмоиды грудной железы трудно дифференцировать от карцином из-за их клинического и радиологического сходства.

Резектабельные опухоли

Первичным методом лечения резектабельных десмоидных опухолей является полная макроскопическая хирургическая резекция. Результаты последних ретроспективных исследований позволяют говорить о том, что некоторых больных с резектабельными опухолями можно наблюдать без операции. Так, в ретроспективном анализе 142 пациентов с десмоидными фиброматозами (74 с первичными опухолями и 68 с рецидивными), проведенном Fiore и соавт. (2009), 5-летняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с первичными опухолями составила 47% при наблюдении (без операции и ЛТ) по сравнению с 54% при лечении (ХТ или ЛТ; $p=0,70$). Соответствующие показатели у больных с рецидивными опухолями составили 54 и 61% ($p=0,48$). Крупные новообразования (>10 см в диаметре) и опухоли, располагающиеся на туловище, ассоциировались с высоким риском рецидива.

На основании вышеуказанных данных эксперты NCCN пришли к выводу, что пациентам с десмоидными фиброматозами можно вести путем выжидательной тактики при условии, что опухоль не вызывает симптомов и не располагается в зонах, в которых при увеличении в размерах она вызовет функциональные нарушения. В случае прогрессирования проводится операция и/или ЛТ и/или системная терапия.

У симптомных больных с крупными новообразованиями, вызывающими боль и/или функциональные нарушения, выбор метода лечения зависит от локализации опухоли и потенциальных осложнений лечения. Проводится операция и/или ЛТ и/или системная терапия. Предоперационная ЛТ или ХЛТ ассоциируется с лучшим локальным контролем (Baliski et al., 2002; O'Dea et al., 2003). Микроскопически позитивные края допускаются в случае, если негативные края могут быть достигнуты только ценой выраженных побочных эффектов. При негативных краях (резекция R0) или полном радиографическом ответе пациентов можно наблюдать. При крупных опухолях может проводиться послеоперационная ЛТ. При микроскопически позитивных краях или минимальном остаточном заболевании (резекция R1) рекомендуется дополнительная резекция или высокодозовая ЛТ (если не проводилась

перед операцией). Послеоперационная ЛТ снижает риск рецидива у пациентов с позитивными краями и показана в случаях, когда рецидив может вызвать значительные осложнения. Лечение пациентов с макроскопически позитивными хирургическими краями (R2) проводится так же, как и больных с нерезектабельными опухолями.

Нерезектабельные опухоли

При нерезектабельных десмоидных опухолях ампутация практически никогда не показана. Функциональный исход имеет большое значение, и у пациентов с нерезектабельными десмоидами всегда следует искать альтернативы ампутации. Десмоидные опухоли медленно отвечают на ЛТ; во многих случаях полный ответ наблюдается только через 2 года.

Вариантами ведения пациентов с нерезектабельными десмоидами являются радикальная ЛТ (только при десмоидных опухолях конечностей), системная терапия или наблюдение. Радикальная операция рекомендуется только при неэффективности или невозможности использования других методов.

Системная терапия с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гормональных, биологических и цитотоксических препаратов продемонстрировала обнадеживающие результаты у пациентов с десмоидными опухолями (Janinis et al., 2003; de Camargo et al., 2010). В проспективном исследовании комбинация тамоксифена и сулиндака обеспечила стабилизацию заболевания у пациентов с прогрессировавшими или рецидивировавшими после операции опухолями (Hansmann et al., 2004). Результаты ретроспективного нерандомизированного исследования показали, что интерферон α в монотерапии и в комбинации с третиноином может увеличить выживаемость без прогрессирования после пограничных хирургических вмешательств у пациентов с экстраабдоминальными десмоидными опухолями. Описаны случаи эффективности торемифена в стабилизации заболевания после хирургического лечения (Benson et al., 1994; Bus et al., 1999; Heidemann et al., 2004; Maseelall et al., 2005). У пациентов с нерезектабельными опухолями может быть эффективной ХТ на основе доксорубицина (Patel et al., 1993; Seiter et al., 1993; Poritz et al., 2001). В исследовании II фазы комбинация метотрексата и винбластина у пациентов с нерезектабельными агрессивными фиброматозами ассоциировалась с увеличением периода стабилизации заболевания.

У пациентов с нерезектабельными, прогрессирующими или рецидивными агрессивными фиброматозами активность также проявляет иматиниб (Heinrich et al., 2006). В исследовании II фазы SARC препарат вызывал объективный ответ у 6% больных, при этом 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 66% (Chugh et al., 2010). Результаты длительного наблюдения участников исследования II фазы, проведенного Французской группой по саркомам, показали, что иматиниб может обеспечивать объективный ответ и стабилизацию заболевания у значительной части пациентов с рецидивными или прогрессирующими агрессивными фиброматозами (Penel et al., 2011). При медиане наблюдения 34 мес 2-летние показатели ВБР и ОВ составили 55 и 95% соответственно.

Таким образом, у пациентов с нерезектабельными десмоидными опухолями для системной терапии могут применяться сулиндак и другие НПВП, тамоксифен, торемифен, низкие дозы интерферона, метотрексат и винбластин, ХТ на основе доксорубицина и иматиниб.

Наблюдение

Сбор анамнеза, физикальный осмотр и, при наличии показаний, визуализирующие исследования проводятся каждые 3–6 мес в течение первых 2–3 лет, а затем ежегодно. Ведение прогрессирования или рецидива осуществляется так же, как первичная терапия резектабельного или нерезектабельного заболевания.

Руководство печатается в сокращении.

Полный текст руководства доступен на www.nccn.org

Перевел с англ. Алексей Терещенко

37