

Вторая линия терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей:

ОЖИДАЕТ ЛИ НАС ВЫБОР?

А.М. КОРОЛЕВА¹, Л.М. КОГОНИЯ²

¹ Многопрофильная клиника «Реавиз»: 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1 «Административный» подъезд

Информация об авторах:

Королева Александра Михайловна – врач-онколог многопрофильной клиники «Реавиз»; тел.: +7(917) 945-85-26; e-mail: alexthelynx-uni@yandex.ru

Когония Лали Михайловна – д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7 (495) 631-73-36; e-mail: lali51@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются редкими мезенхимальными новообразованиями. В настоящее время возможно проведение трех последовательных линий таргетной терапии диссеминированных ГИСО: первая линия – иматиниб, вторая линия – сунитиниб, третья линия – регорафениб. Статус мутации гена с-KIT является предиктором чувствительности ГИСО к иматинибу и сунитинибу. Часть больных прерывают лечение сунитинибом из-за выраженной токсичности. Регорафениб может быть использован во второй линии терапии ГИСО при непереносимости сунитиниба.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), таргетная терапия, сунитиниб, регорафениб

Для цитирования: Королева А.М., Когония Л.М. Вторая линия терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей: ожидает ли нас выбор? *Медицинский совет.* 2019; 10: 28-36. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-28-36>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Second line of therapy for gastrointestinal stromal tumors:

IS THERE A CHOICE?

Alexandra M. KOROLEVA¹, Lali M. KOGONIA²

¹ «Reaviz» Medical University, 443001, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 227

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»: 129110, Russia, Moscow, Schepkina St., House 61/2, Bldg. 1, Administrative Entrance

Author credentials:

Kogonia Lali Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med), Professor of Oncology and Thoracic Surgery Department of the Faculty of Advanced Training of Doctors of the State Budgetary

Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel: +7 (495) 631-73-36; e-mail: lali51@yandex.ru

Koroleva Alexandra Mikhailovna – oncologist at the «Reaviz» Medical University; tel.: +7(917) 945-85-26; e-mail: alexthelynx-uni@yandex.ru

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare mesenchymal tumors. Currently, it is possible to carry out three consecutive lines of target therapy against metastatic GISTs: imatinib as first-line, sunitinib as second line and regorafenib as third line. The mutation status of the C-Kit gene is a predictor of GIST sensitivity to imatinib and sunitinib. Some patients have to stop the treatment due to sunitinib related toxicity. Regorafenib can be used as the second line therapy of metastatic GISTs in case of sunitinib intolerance.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors (GISTs), target therapy, sunitinib, regorafenib

For citing: Koroleva A.M., Kogonia L.M. Second line of therapy for gastrointestinal stromal tumors: is there a choice? *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 28-36. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-28-36>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, GIST-Gastrointestinal Stromal Tumors) составляют от 0,1% до 3% от всех злокачественных новообразований ЖКТ, в год в мире диагностируется 15 случаев ГИСО на 1 млн населения [1–3]. До 1983 г. эти опухоли морфологи обычно диагностировали как лейомиомы или лейомиосаркомы. ГИСО встречаются в любом отделе ЖКТ, но наиболее часто поражают желудок (60–70%), тонкую кишку (25–35%), реже встречаются ГИСО ободочной, прямой кишки и пищевода, описаны опухоли забрюшинного пространства, сальника, брыжейки [4]. Средний возраст больных в момент выявления опухоли составляет 55–60 лет.

Термин ГИСО впервые был введен в 1983 г. М. Mazur и Н. Clark для описания гастроинтестинальных неэпителиальных опухолей, которые отличаются по своим иммуногистохимическим характеристикам от других опухолей ЖКТ мезенхимального происхождения: лейомиом, лейомиосарком, шванном [2]. В результате исследований был выделен основной механизм, ответственный за развитие данного новообразования, – гиперэкспрессия клетками ГИСО тирозинкиназного рецептора фактора стволовых клеток c-KIT (CD117) [3, 5, 6]. Исходя из данных свойств клеток ГИСО был сделан вывод о происхождении ГИСО из интерстициальных клеток Кахала. Интерстициальные клетки Кахала образуют сеть в мышечной стенке ЖКТ и регулируют его автономную перистальтическую активность, т. е. являются пейсмекерными клетками, обеспечивающими связь между гладкомышечными клетками и нервными окончаниями. В норме c-KIT-тирозинкиназный рецептор активизируется в результате связывания внеклеточного домена рецептора с лигандом – фактором роста стволовых клеток (Stem Cell Factor, SCF). В результате активации c-KIT-рецептора запускается сигнальный каскад реакций, приводящий к развитию из мезенхимальных клеток-предшественников интерстициальных клеток Кахала [7]. В патогенезе ГИСО главную роль играет лиганднезависимая активация рецептора c-KIT, которая запускает каскад передачи сигнала в клетке преимущественно по путям RAS/MAPK и PI3K/AKT.

ГИСО являются злокачественными опухолями, но их злокачественный потенциал варьирует от опухолей низкой злокачественности (70%) до агрессивных сарком. При морфологическом исследовании выделяют веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20–25%) и смешанный (10%) варианты ГИСО. Главным иммуногистохимическим маркером ГИСО является рецептор c-KIT (CD117), который гиперэкспрессирован в 95% случаев. Кроме этого, иммуногистохимическими маркерами ГИСО, позволяющими дифференцировать данную опухоль от других опухолей ЖКТ мезенхимального происхождения, являются CD34-антиген, гладкомышечный актин, S-100-протеин и десмин. В 2004 г. выявлен новый маркер ГИСО – DOG1 (Discovered on GIST, «открывающий ГИСО»), который определяется в 98% случаев ГИСО, в т. ч. при отрицательной реакции на c-KIT [8].

Гистологическая верификация диагноза ГИСО часто происходит уже после хирургического вмешательства, т. к. опухоль располагается в подслизистом слое. Опухоли

небольших размеров обычно являются случайными находками при проведении эндоскопического или ультразвукового исследования. При эндоскопическом исследовании и выявлении подслизистой опухоли желудка небольшого размера большую диагностическую ценность имеет метод эндосонографии, позволяющий оценить, в каком слое стенки желудка локализуется опухоль. Наиболее часто (около 50%) подслизистые опухоли желудка локализуются в мышечном слое стенки желудка, из них 80% являются ГИСО [9]. Заболевание может достаточно долго протекать бессимптомно и нередко выявляется при развитии urgentных хирургических состояний, таких как кровотечение, перфорация или кишечная непроходимость. В наиболее крупное исследование М. Mittinen et al. были включены 1765 больных с ГИСО желудка и 906 больных с ГИСО тонкой кишки. В момент выявления заболевания наиболее частым симптомом было кровотечение, оно было диагностировано у 56% больных с ГИСО желудка и у 41% больных с ГИСО тонкой кишки [10, 11]. Хирургическое лечение больных с осложненной ГИСО проводится по экстренным показаниям хирургами общего профиля. Хирургический подход остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65%. Прогноз зависит от митотической активности опухоли, размеров первичного образования и его локализации и характера мутации c-KIT [12]. Для определения степени риска учитывают размер опухоли, митотический индекс, а ряд авторов – еще и локализацию опухоли. По классификации NIH, основанной на результатах согласительной конференции 2001 г., риск агрессивного течения ГИСО оценивается в зависимости от размера опухоли в наибольшем измерении и митотического индекса (МИ) [13].

В момент постановки диагноза ГИСО у 15–50% больных уже имеются отдаленные метастазы, но характерной чертой ГИСО является то, что метастатический процесс обычно ограничен пределами брюшной полости. Наиболее часто встречаются метастазы в печень (65%) и поражение брюшины (21%) [4]. У российских больных метастазы изначально были выявлены в 37,5% наблюдений [14].

В отличие от других опухолей определение генетического статуса ГИСО является обязательным, а не вспомогательным этапом диагностики. Данные о генетическом статусе ГИСО больного позволяют оценить прогноз и влияют на выбор оптимального лечения. При исследовании ГИСО обычно определяют статус гена c-KIT и гена PDGFRA. Ген c-KIT расположен в четвертой хромосоме человека и кодирует белок c-KIT (CD117, рецептор фактора роста стволовых клеток). Ген PDGFRA также расположен в четвертой хромосоме человека и кодирует белок PDGFR α (рецептор тромбоцитарного фактора роста). Для ГИСО характерно наличие различных мутаций. Всего в ГИСО описана 301 мутация c-KIT [15]. Важно понимать, что мутации c-KIT и PDGFRA являются взаимоисключающими. По данным С.Л. Corless и М.С. Heinrich, полученным при исследовании более 2 тыс. пациентов, 78,5% ГИСО имеют мутации гена KIT, 7,5% – гена PDGFRA, и лишь 14% ГИСО содержат c-KIT и PDGFRA «дикого» типа [16]. Мутация гена c-KIT и PDGFRA

меняет свойства рецепторов c-KIT и PDGFR α соответственно. Разные экзоны гена c-KIT и гена PDGFRA кодируют разные участки соответствующих рецепторов, мутации в разных экзонах приводят к изменению разных доменов рецепторов, что, в свою очередь, приводит к различным изменениям свойств опухоли. Наиболее часто (до 92% случаев) происходит мутация гена c-KIT [12], которая может наблюдаться в экзонах 9, 11, 13 или 17, кодирующих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора. Из всех мутаций гена c-KIT наиболее часто мутация имеет место в экзоне 11-го гена, который кодирует внеклеточный домен. При этом возможны различные типы мутаций: делеция, вставки, замены, комбинации. Делеции ассоциируются с худшим прогнозом по сравнению с другими видами мутаций [17, 18]. Мутации c-KIT в экзоне 9 встречаются почти исключительно при ГИСО тонкой и толстой кишки, а в ГИСО желудка встречаются крайне редко [19]. Мутации в экзонах 13 и 17 выявляются в 1–2% случаев. В 3–5% случаев обнаруживается мутация гена PDGFRA, кодирующего рецептор PDGFR α [19].

Клетки ГИСО отличаются высокой экспрессией Р-гликопротеина и MDR1-протеина и поэтому устойчивы к действию классических цитостатиков. Предположительная активность агентов при ГИСО колеблется от нуля до 15%, составляя в среднем 5% по данным исследований, посвященных изучению эффективности химиотерапии при лейомиосаркомах ЖКТ в «эру до открытия ГИСО» [21–23].

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ – ИМАТИНИБ

Препарат для первой линии терапии диссеминированной ГИСО иматиниб является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (c-KIT, PDGFR α) и нереперторных тирозинкиназ (Abl, Vcr-Abl). Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора c-KIT, препарат предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя передачу сигнала к ядру клетки. Результаты клинических исследований I и II фазы, представленные в 2001 г., произвели переворот в терапии ГИСО. При терапии иматинибом в дозе 400 мг в день клиническое улучшение было зарегистрировано у 91% больных [24, 25]. Исследования S0033 и EORTC 62005 выявили, что при ГИСО с мутацией гена c-KIT в 9 экзоне применение иматиниба в высокой дозе (800 мг) более значимо влияло на выживаемость без прогрессирования (ВБП), чем при стандартной дозе [26, 27]. Выявление мутации c-KIT имеет прогностическое значение для определения чувствительности к ингибиторам тирозинкиназ (табл. 1). Наиболее часто (в 60–70%) выявляется мутация гена c-KIT в экзоне 11, при такой мутации чувствительность ГИСО к иматинибу максимальна. При мутации в экзоне 9 (до 13%) наблюдается первичная резистентность к иматинибу. Мутации в экзонах 13 и 17 встречаются менее чем в 1% случаев. 10–15% ГИСО относятся к «дикому» типу (без мутаций в KIT и в PDGFRA) c-KIT и практически не отвечают на терапию иматинибом [28]. Мутации гена PDGFRA, как было отмечено ранее, встречаются значительно реже: наиболее часто в экзоне

18 (5%) и в экзоне 12 (1,5%), последний вариант ассоциируется с наибольшей чувствительностью к иматинибу [20].

При диссеминированной и распространенной ГИСО рекомендовано применение иматиниба в дозе 400 мг/сут, за исключением пациентов с мутациями гена c-KIT в экзоне 9, рекомендуемая начальная доза у них составляет 800 мг/сут. При прогрессировании на фоне приема 400 мг иматиниба в сутки рекомендовано увеличить дозу до 800 мг/сут [29, 30]. Большой ретроспективный анализ MetaGIST group показал, что повышение дозы до 800 мг/сут в момент прогрессирования на первой линии иматиниба 400 мг/сут приводило к достижению новой стабилизации заболевания в ~30% случаев [31].

Высокая частота рецидивов при удалении первичных ГИСО, а также доказанная эффективность и хорошая переносимость иматиниба при лечении первично неоперабельных форм легли в основу изучения применения иматиниба в режиме адъювантной терапии. В исследовании адъювантное назначение иматиниба в течение года сопровождалось достоверным увеличением безрецидивной выживаемости. Позднее было доказано преимущество продолжительной (3 года) адъювантной терапии иматинибом [32, 33, 34]. На основании данного исследования в 2012 г. были внесены изменения в рекомендации ESMO: для больных с ГИСО группы высокого риска после проведения радикальной операции рекомендовано проведение адъювантной терапии иматинибом в течение трех лет [33–35].

Иматиниб изменил судьбу пациентов с диссеминированными ГИСО, но, несмотря на длительное сохранение ответа на терапию, наступает момент прогрессирования заболевания. Различают первичную и вторичную резистентность к иматинибу. Примерно у 10% больных наблюдается первичная резистентность к иматинибу – прогрессирование в течение первых 6 мес. после начала приема иматиниба. Наличие первичной резистентности зависит от мутационного статуса. В исследовании первичная

● **Таблица 1.** Значение мутационного статуса GIST для чувствительности к лекарственной терапии (J. Y. Blay, Cancer Treatment Rev. 2011)

● **Table 1.** Value of GIST mutation status for drug therapy sensitivity (J. Y. Blay, Cancer Treatment Rev. 2011)

Мутации	Чувствительность к иматинибу	Чувствительность к сунитинибу
c-KIT (характерны для GIST тонкой кишки) В 11-й экзоне (60–70%) В 9-й экзоне (13%) В 13-й экзоне (<1%) В 17-й экзоне (<1%) «Дикий» тип	Высокая Ниже, чем 11-й экзон Умеренная Умеренная Ниже, чем при c-KIT 11-й экзон	Ниже, чем 9-й экзон Высокая Умеренная Низкая Ниже, чем при c-KIT 9-й экзон
PDGFRα (характерны для GIST желудка) В 12-й экзоне (1,5%) В 14-й экзоне В 18-й экзоне (5%)	Высокая Высокая Низкая	Низкая – Низкая

резистентность выявлялась при мутации в экзоне 9 (16% случаев), в экзоне 11 (5% случаев), при «диком» типе (3% случаев) [36]. Вторичной резистентностью к иматинибу считается прогрессирование на фоне приема иматиниба свыше 6 мес., в среднем она развивается через 2 года от начала приема иматиниба и связана со вторичной мутацией с-KIT или PDGFRA [37]. Вторичные мутации развиваются в том же гене, что и первичные мутации. При этом может наблюдаться выраженная гетерогенность опухолевых клонов, и в разных метастатических очагах могут выявляться разные мутации [38]. Интересно то, что при «диком» типе вторичные мутации не выявляются. Еще ~4% пациентов с ГИСО не переносят иматиниб [39].

СУНИТИНИБ – СТАНДАРТ ВТОРОЙ ЛИНИИ ГИСО

Сунитиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, блокирующий одновременно несколько молекул: рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также тирозинкиназы KIT и Flt3. Сунитиниб эффективен при ГИСО с большинством мутаций с-KIT и PDGFRA, при этом его эффективность при ГИСО с мутацией в экзонах 13 и 14 была выше, чем с мутацией в экзоне 17 [40, 41]. Сунитиниб принимают по 50 мг/сут, независимо от приема пищи, в течение 4 нед. ежедневно с интервалом в 2 нед. [42]. Выявление мутации с-KIT имеет прогностическое значение для определения чувствительности к сунитинибу (табл. 1). Сунитиниб более эффективен при «диком» типе гена с-KIT или мутации в экзоне 9 и менее эффективен при мутации гена с-KIT в экзоне 11. Сунитиниб эффективен при мутации с-KIT в экзоне 13 (V654A) или экзоне 14 (T670I), но не влияет на с-KIT при мутации в экзоне 17 [20]. В исследование I–II фазы были включены 97 больных с диссеминированной ГИСО, резистентной к иматинибу, или с непереносимостью иматиниба. Был выбран режим дозирования сунитиниба 4/2 (50 мг/сут в течение 4 нед. ежедневно с интервалом в 2 нед.). Частичный ответ был зарегистрирован у 8% пациентов, стабилизация длительностью более 6 мес. – у 37%, стабилизация от 6 нед. до 6 мес. – у 32%. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) – 19,8 мес. [43]. Приблизительно у 60 участников этого исследования провели базовую позитронно-эмиссионную томографию с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) и еще одну на 7-й день цикла 1. Ранние метаболические реакции коррелировали с лучшими клиническими результатами [44]. Метаанализ исследований, включающих пациентов с ГИСО и раком почки, получавших сунитиниб, продемонстрировал значимость соблюдения дозы и режима приема сунитиниба. Достижение равновесной концентрации сунитиниба коррелировало с увеличением частоты ответа, времени до прогрессирования, ОВ [45]. В исследовании III фазы участвовали 312 пациентов (2:1), получавших сунитиниб в обычном режиме или плацебо. При оценке эффективности препарата частичный ответ выявлен у 6,8% больных, стабилизация более 22 нед. наблюдалась у 17,4% (0,0 и

1,9% соответственно в группе плацебо). Медиана времени до прогрессирования опухоли составила 27,3 нед. (95% ДИ 16,0–32,1) у пациентов, получавших сунитиниб, и 6,4 нед. (95% ДИ 4,4–10,0) у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,0001$) [46]. После получения этих результатов все пациенты были переведены на сунитиниб. В связи с кроссовером для оценки различия в ОВ была использована структурная ранг-сохраняющая модель времени до неудачи лечения (rank-preserving structural failure time, RPSFT). Метод RPSFT выявил значимые различия в медиане ОВ в пользу группы сунитиниба: 73,9 нед. [95% ДИ 61,3–85,7] против 35,7 нед. [95% ДИ 25,7–49,8] ($p < 0,001$) [47]. В программу расширенного доступа сунитиниба было включено 1126 пациентов, которые получали сунитиниб 50 мг/сут 4/2 до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составила 41,0 нед. (95% ДИ 36–47), а медиана ОВ – 75,0 нед. (95% ДИ 68–84) [48]. Непереносимость иматиниба в 1-й линии не повлияла на эффективность сунитиниба. В исследование III фазы было включено 13 пациентов с непереносимостью иматиниба. 9 из 13 пациентов были рандомизированы в группу сунитиниба, и у 8 из них была подтверждена клиническая польза от сунитиниба (в т. ч. 4 частичных ответа) [46].

Пожилые пациенты (≥ 65 лет) обычно реже включают в клинические исследования. Ретроспективное исследование у пожилых пациентов ($n = 71$) с ГИСО показало равную эффективность сунитиниба по сравнению с более молодыми больными. Тем не менее отмечалась более частая редукция дозы и нежелательные явления (НЯ) [49]. Большинство исследований ГИСО было проведено в европейской популяции пациентов, но ретроспективные и одно проспективное исследование у пациентов азиатской популяции дали сходные результаты [50–52].

В исследовании III фазы наиболее частыми НЯ были утомляемость (47%), диарея (43%), тошнота (36%), анорексия (28%) и извращение вкуса (25%). Что касается НЯ 3–4-й степени, то наиболее часто это были усталость (10%), артериальная гипертензия (АГ) (7%) и ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) (6%). Гематологическая токсичность была в основном 1–2-й степени, отмечались анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Вследствие НЯ у 36% пациентов требовалась временная отмена препарата, а у 28% пациентов – снижение дозы [43].

Повышение артериального давления (АД) является предиктором эффективности сунитиниба, однако АГ повышает риск развития других сердечно-сосудистых НЯ. Риск развития других сердечно-сосудистых НЯ при терапии сунитинибом был оценен в ретроспективном исследовании, при этом частота кардиальных событий у пациентов с АГ была несколько выше (5% кардиальных событий 3-й степени у пациентов с АГ против 3% у пациентов без АГ). Смерть от сердечно-сосудистых НЯ у больных, получающих сунитиниб, наблюдалась крайне редко [53–55].

Гипотиреоз считается НЯ, связанным с сунитинибом. Проспективное наблюдательное исследование ($n = 42$) выявило аномалии сывороточного тиреотропного гормона у 62% участников. Биологическое объяснение этого НЯ

заключается в том, что сунитиниб также ингибирует про-то-онкоген RET, что опосредованно действует на рецепторы тиреоидного гормона. Определение функции щитовидной железы перед началом терапии сунитинибом и в ее процессе позволяет корректировать данное НЯ [56].

Терапия второй линии сунитинибом по сути носит паллиативный характер, тем не менее при хорошем ответе по критериям RECIST может быть запланирована повторная операция. Два ретроспективных исследования с ограниченным числом пациентов (10 и 50) демонстрируют, что операция после терапии сунитинибом возможна, но пациенты должны быть тщательно отобраны. Операции не принесли выигрыша в выживаемости, часть из них носила лишь циторедуктивный характер, осложнения возникали у >50% пациентов [57, 58].

Как уже указывалось выше, повышение дозы до 800 мг/сут в момент прогрессирования на первой линии иматиниба 400 мг/сут приводит к достижению новой стабилизации заболевания в ~30% случаев. Что эффективнее – эскалированная доза иматиниба или сунитиниб? Ретроспективное исследование (n = 123) включало больных ГИСО с мутацией с-KIT в 11 экзоне, которые прогрессировали после первой линии иматиниба 400 мг. Пациенты получали либо сунитиниб, либо повышенную (800 мг) дозу иматиниба. Время до прогрессирования составило 10 мес. (95% ДИ 9,7–10,9) в группе сунитиниба и 5 мес. в группе высокой дозы иматиниба (95% ДИ 3,6–6,7) (p=0,012). В ОВ различий не было выявлено (p=0,883). В группе иматиниба делеция в 11 экзоне коррелировала с более коротким временем до прогрессирования (7 против 17 мес.; p=0,02), выявлялась та же тенденция в ОВ (54 против 71 мес.; p = 0,063), в группе сунитиниба такой зависимости не было (p = 0,370). Эти результаты показывают, что пациенты с ГИСО с делецией в 11 экзоне с-KIT менее чувствительны к эскалации дозы иматиниба, чем к сунитинибу [58]. В других исследованиях не было выявлено различий между сунитинибом и эскалированной дозой иматиниба во второй линии терапии диссеминированной ГИСО, но в этих исследованиях не изучался мутационный статус опухоли [59, 60].

Доклинические исследования показывают, что длительное воздействие сунитиниба вызывает появление новых

мутаций с-KIT, приводящих к резистентности к сунитинибу (в основном в экзоне 17, например, D816V, D816F и T670I) [61]. В одноцентровом исследовании (n = 137) пациенты с метастатической ГИСО получали терапию сунитинибом после прогрессирования на фоне терапии иматинибом. Одногодичная выживаемость больных составила 42%. Общая выживаемость, рассчитанная от начала приема иматиниба, составила 51 мес., а от начала приема сунитиниба – 74 нед. Лучший ответ на терапию сунитинибом отмечен у больных с мутацией в экзоне 9 и при «диком» типе гена с-KIT (медиана выживаемости 65,5 и 50,5 нед.) по сравнению с мутацией в экзоне 11 или PDGFRA (36,8 и 9,0 нед. соответственно) [62]. Кроме того, в одно- и многофакторном анализе вторым независимым фактором прогноза, достоверно влияющим на безрецидивную и общую выживаемость, являлась АГ: пациенты, у которых фиксировался данный побочный эффект терапии сунитинибом, жили достоверно дольше. Целью ретроспективного исследования, в которое включались больные ГИСО, получавшие сунитиниб в I/II, III фазах и программе расширенного доступа, было оценить влияние АГ на противоопухолевую активность (n = 319) и безопасность (n = 1565). АГ любой степени коррелировала с общим ответом (16% против 3%, p = 0,004), БРВ (34 нед. против 16 нед., 95% ДИ, p < 0,0001) и ОВ (87 нед. против 53 нед., 95% ДИ, p = 0,0003) [63].

После терапии иматинибом у больных с ГИСО с первичными мутациями частота развития вторичных мутаций в зависимости от чувствительности метода, используемого для их определения, составляет 44–90%. Кроме того, возможно развитие нескольких вторичных мутаций одновременно [64]. Вторичные мутации с-KIT чаще встречаются при ГИСО с первичными мутациями в 11 экзоне, чем с первичными мутациями в 9 экзоне и не встречаются при «диком» типе ГИСО. Вторичные мутации после лечения иматинибом обычно располагаются в экзонах 13, 14, 17 [41]. В ретроспективном анализе был изучен мутационный статус опухоли у 78 больных из исследования сунитиниба I/II фазы. Авторы показали, что у больных с ГИСО с мутациями с-KIT в 9 экзоне эффективность сунитиниба выше, чем с мутацией в 11 экзоне: объективный ответ – 37% против 5%; (p = 0,002), БРВ – 19,4 мес. против 5,1 мес.

● **Таблица 2.** Исследования сунитиниба и регорафениба во второй и третьей линии терапии
● **Table 2.** Studies of Sunitinib and Regorafenib in the second and third lines of therapy

Исследование, год, фаза	Режим	Пациенты	ECOG	Линия	Препараты в предшествующей линии
Demetri et al. (2006), III	Сунитиниб 50 мг/сут, 4–6 нед. vs плацебо	312	0: 44% 1: 55% 2: 1%	II	Иматиниб
Demetri et al. (2013); GRID, III	Регорафениб vs плацебо	Регорафениб (n = 133), плацебо (n = 66)	0: 55% 1: 45%	III	Иматиниб, Сунитиниб
George et al. (2009), II	Сунитиниб постоянный прием 37,5 мг/сут	30 пациентов в каждой группе	0: 57% 1: 42% 2: 2%	II	Иматиниб
George et al. (2012), II	Регорафениб 160 мг/сут, 1–21-й дни, 22–28-й дни перерыв	34	0: 70% 1: 30%	III	Иматиниб, Сунитиниб

($p = 0,0005$) и ОВ – 26,9 мес. против 12,3 мес. ($p = 0,012$) [41]. Схожие результаты были получены в исследовании ($n = 137$), где была продемонстрирована лучшая 1-летняя ВБП больных с ГИСО с мутацией с-KIT в 9 экзоне или с «диким» типом по сравнению с пациентами с мутацией с-KIT в 11 экзоне или мутацией PDGFRA (68%, 57%, 34% и 15% соответственно) [62].

Уровень циркулирующего в плазме экстрацеллюлярного домена растворимого KIT (sKIT) был оценен как потенциальный биомаркер в исследовании III фазы сунитиниба против плацебо. Снижение уровня sKIT по сравнению с уровнем до начала терапии было значимым предиктором продолжительности времени до прогрессирования [65]. Уровень в плазме различных изоформ растворимого рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (sVEGFR) коррелировал с исходом терапии сунитинибом [66]. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Несомненно, профиль токсичности сунитиниба гораздо менее благоприятен, чем у иматиниба. Высокая частота тяжелых НЯ, прежде всего гипертензии, плохо поддающейся коррекции, приводит к тому, что часть больных вынуждены отказаться от терапии сунитинибом из-за плохой переносимости. Тем не менее вторая линия терапии ГИСО сунитинибом позволяет добиться частичного ответа и стабилизации у большого числа пациентов.

РЕГОРАФЕНИБ – ВОЗМОЖНОСТЬ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГИСО

Регорафениб – пероральный мультитаргетный препарат, действующий на тирозинкиназы (KIT, PDGFRA, RET, RAF1, BRAF), ангиогенез (VEGFR1-3, TIE2) и микроокружение опухоли (рецепторы фактора роста фибробластов, FGFR) [67]. В исследовании II фазы ($n = 34$) больным с диссеминированным ГИСО на третьей линии терапии (после иматиниба и сунитиниба) назначался регорафениб по 160 мг ежедневно в течение 3 нед., затем делался перерыв на 1 нед. Частичный ответ был получен у 4 больных, стабилизация более 4 мес. – у 22 больных. Таким образом, контроль заболевания (частичный ответ + стаби-

лизация) был достигнут у 75% больных. Медиана ВБП составила 13 мес., а медиана ОВ – 27 мес. [68, 69]. ВБП пациентов с ГИСО с первичной мутацией гена с-KIT в экзоне 11 составила 13 мес., а с первичной мутацией в экзоне 9 – 6 мес. У пациентов с вторичной мутацией гена с-KIT в экзоне 17 ВБП составила 18 мес. [69].

В 2013 г. регорафениб был рекомендован для третьей линии терапии ГИСО, резистентных к иматинибу и сунитинибу. Основанием для регистрации данного показания явились данные плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы (GRID) [70]. В исследование были включены 199 больных ГИСО, резистентных к иматинибу и сунитинибу. Они получали регорафениб 160 мг/сут или плацебо (3 нед. приема и 1 нед. перерыва) до прогрессирования заболевания. Наиболее частым ответом была стабилизация: 71,4% в группе регорафениба и 33,3% в группе плацебо. Медиана ВБП (заслепленная центральная оценка) составила 4,8 мес. в группе регорафениба и 0,9 мес. в группе плацебо (HR 0,27; $p = 0,0001$). ВБП в 3 и 6 мес. составила 60 и 38% соответственно в группе регорафениба и 11 и 0% соответственно в группе плацебо. Различий в ОВ выявлено не было, но, возможно, это связано с тем, что для 56 пациентов группы плацебо после прогрессирования был проведен кроссовер, и они начали получать регорафениб [71]. При подгрупповом анализе, учитывавшем линию терапии, длительность предшествующего лечения, географический регион, возраст, статус ECOG, индекс массы тела, преимущество регорафениба было продемонстрировано во всех подгруппах. Также преимущество регорафениба было показано при терапии ГИСО с двумя наиболее распространенными мутациями с-KIT: мутацией в экзоне 11 (HR 0,212; 95% CI 0,098–0,458; $n = 51$) и мутацией в экзоне 9 (HR 0,239; 95% CI 0,065–0,876; $n = 15$) [70].

НЯ 3–4-й степени развились у 81 (61,4%) пациента группы регорафениба и у 9 (13,6%) пациентов группы плацебо. Наиболее частыми НЯ 3-й степени, связанными с регорафенибом, были АГ (23,5%), ЛПС (19,7%) и диарея (5,3%) [67]. Профиль безопасности регорафениба в данном исследовании совпал с профилем безопасности в ранее проведенных исследованиях [67–69] (табл. 2). Регорафениб

	Медиана ОВ	Медиана ВБП	КЗ, %	ЧО, %	СТ, %	ПЗ, %	Значимые нежелательные явления
	НД	27,3 нед. (95% CI: 16,0–32,1), сунитиниб vs 6,4 нед. (4,4–10,0) плацебо	65 vs 48	7 vs 0	58 vs 48	19 vs 37	Гипертензия, слабость, диарея. Частота отмены терапии по причине НЯ – 9% в группе сунитиниба
	HR = 0,77; 95% CI: 0,42–1,41; $p = 0,199$	4,8 мес. регорафениб, 0,9 мес. плацебо	76 vs 35	4,5 vs 1,5	71,0 vs 33,3	24 vs 65	Наиболее частые нежелательные явления: артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром, диарея
	107 нед.	34 нед.	80	13	67	20	Наиболее частые причины редукции дозы: астения, слабость, стоматит
	27 мес.	13 мес.	75	15	60	25	Наиболее частые причины редукции дозы: артериальная гипертензия, ЛПС

хорошо переносился при условии выполнения инструкции по модификации дозы (возможны откладывание, редукция дозы и эскалация до первоначального уровня при хорошей переносимости). Авторы сделали вывод, что НЯ регорафениба характерны для всех таргетных препаратов, влияющих на VEGF/VEGFR. НЯ регорафениба управляемы при использовании модификации дозы и поддерживающей терапии (гипотензивные препараты, профилактические препараты для кожи).

Появление препарата для проведения третьей линии терапии ГИСО чрезвычайно важно. Высокая эффективность первой и второй линии терапии диссеминированных ГИСО означает, что часть больных будут нуждаться в терапии третьей линии. В Великобритании на основании популяционной модели был сделан вывод, что 2 человека из 100 тыс. населения будут нуждаться в третьей линии терапии ГИСО [72].

Вопрос об использовании регорафениба во второй линии терапии находится сейчас на стадии изучения. С одной стороны, ведется поиск предикторов эффективности, с другой – изучаются преимущества профиля безопасности. Известно, что при развитии вторичной резистентности к иматинибу и сунитинибу в 30–40% случаев выявляется вторичная мутация с-KIT в 17 экзоне [73, 74]. В исследование II фазы было включено 18 пациентов с ГИСО, у которых после прогрессирования на иматинибе или сунитинибе выявлялась мутация с-KIT в 17 экзоне. Пациенты получали регорафениб в качестве второй или третьей линии терапии. Ответ на терапию был оценен у 15 пациентов: у 6 пациентов (40%) – частичный ответ, у 8 пациентов (53,3%) – стабилизация, у 1 пациента (6,7%) – прогрессирование заболевания. Медиана продолжительности лечения составила 10,0 мес. (95% ДИ: 0,6–24,9). У 18 больных медиана ВБП составила 22,1 мес. [75].

Изучается возможность перехода на регорафениб при непереносимости сунитиниба. Профиль токсичности сунитиниба хорошо изучен. В клиническое исследование сунитиниба в стандартной и альтернативной дозах (сунитиниб ежедневно по 37,5 мг) были включены 1124 пациента с ГИСО после прогрессирования на фоне приема иматиниба. Медиана числа циклов сунитиниба в стандартной дозе была 5 (1–62 цикла), медиана продолжительности терапии составила 7 мес. (0,1–75,4 мес.), 32% больных лечились свыше 1 года, тем не менее у 692 (53%) больных были перерывы в терапии, причем у 470 (42%) больных перерыв в терапии был сделан из-за развития НЯ. Редукция дозы сунитиниба была проведена у 484 (43%) пациентов. Наиболее частыми видами токсичности были слабость (42%), диарея (40%), ЛПС (32%) и тошнота (29%), преобладала токсичность 1-й и 2-й степени. У 13% пациентов развился гипотиреоз. Частота гематологической токсичности 3–4-й степени была невысокой: нейтропения – 8% (фебрильная нейтропения у 3 пациентов), тромбоцитопения – 6%, анемия – 5%. У больных развились следующие виды кардиотоксичности: острая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка, отек легких (частота каждого вида

токсичности до 1%). Всего прекратили участие в исследовании из-за НЯ 15% пациентов [76]. Нейтропения и тромбоцитопения 3–4-й степени при проведении терапии сунитинибом являются причиной отмены терапии, данное НЯ не является характерным для регорафениба [70]. Говоря о влиянии сунитиниба и регорафениба на биохимические показатели, следует отметить, что регорафениб значимо влияет на функцию печени. В связи с этим рекомендуется оценка уровня печеночных ферментов до начала терапии регорафенибом и каждые 2 нед. в течение первых 2 мес. терапии [77]. Метаанализ 10 исследований был посвящен риску развития ЛПС при применении сунитиниба. В метаанализ были включены 5005 пациентов с почечно-клеточным раком, ГИСО и другими опухолями, получавших сунитиниб. Частота развития ЛПС всех степеней составила 18,9% (95% CI: 14,1–24,8%) и 3–4-й степени – 5,5% (95% CI: 3,9–7,9%) [75]. В исследованиях регорафениба II и III фазы было выявлено более раннее развитие ЛПС, чем при приеме сунитиниба [63, 64, 65]. АГ является серьезным нежелательным явлением сунитиниба, которое требует постоянного контроля и лекарственного сопровождения. В метаанализе (n=4999) НЯ сунитиниба при почечно-клеточном раке АГ всех степеней развилась у 21,6% (95% CI: 18,7–24,8%) больных, а АГ 3–4-й степени – у 6,8% (95% CI: 5,3–8,8%) [79]. В исследовании I–II фазы (n = 75) у больных диссеминированной иматиниб-резистентной ГИСО на фоне приема сунитиниба АГ (выше 150 /100 мм рт. ст.) развилась в 47% случаев [80]. В этом же исследовании I–II фазы (n = 75) у 11% больных ГИСО, резистентной к иматинибу, на фоне сунитиниба развилась кардиотоксичность, причем у 8% выявлена застойная сердечная недостаточность. У 28% больных было выявлено снижение фракции выброса левого желудочка [81]. В связи с этим рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с брадикардией. В отличие от сунитиниба, влияние регорафениба на удлинение интервала QT, снижение фракции выброса левого желудочка не было клинически значимым [82]. Профиль токсичности регорафениба отличается от профиля токсичности сунитиниба по ряду видов токсичности, и регорафениб может быть применен у пациентов, прекративших терапию сунитинибом из-за непереносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи терапии ГИСО привели к тому, что больные в настоящее время могут получать эффективное длительное лечение. В первой линии терапии препаратом выбора является иматиниб в двух последовательных дозировках 400 мг/сут и 800 мг/сут. Во второй линии терапии используется сунитиниб, а в третьей линии – регорафениб. При непереносимости сунитиниба во второй линии может быть применен регорафениб, обладающий лучшим профилем токсичности. В настоящее время нет достаточно весомых доказательств, позволяющих использовать

регорафениб во второй линии терапии ГИСО на основании статуса мутации гена c-KIT. Необходимы дальнейшие исследования, которые могли бы выделить лучшие биомаркеры эффективности терапии второй линии. Определение генотипа ГИСО для оптимального подбора

терапии следует считать обязательным. Выполнение повторных биопсий при прогрессировании заболевания может дать ценную информацию о статусе вторичных мутаций.



Поступила/Received 29.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sakurai S., Fukasawa T., Chong J. et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors. *Jpn. J. Cancer Res.* 1999;90:1321-1328.
- Mazur M., Clark H. Gastric stromal tumors: R= reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983;7:507-519.
- Sarlomo-Rikala M., Kovatich A., Barusevicius A. et al. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathology.* 1998;11:728-734.
- Demetri G., Benjamin R., Blanke C. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2007;5(Suppl. 2):S1-S29.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F. et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor: Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathology.* 1998;152:1259-1269.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
- Arber D.A., Tamayo R., Weiss L.M. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathology.* 1998;28:498-504.
- West R.B. et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am. J. Pathol.* 2004;165:07-113.
- Polkowski M., Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2005;15:33-54.
- Miettinen M., Sobin L., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005;29:52-68.
- Miettinen M., Makhlof H., Sobin L. et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30:477-89.
- Singer S., Rubin B., Fletcher A. et al. Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histological subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J. of Clin. Oncol.* 2002;20(18):3898-3905.
- Fletcher C., Berman J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology.* 2002;33(5):459-465.
- Цыганова И.В., Анурова О.А., Мазуренко Н.Н. Морфологические особенности и критерии прогноза стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Архив патологии.* 2011;73(6):37-42. [Tsyganova I.V., Anurova O.A., Mazurenko N.N. Morphological features and criteria of stromal tumors prognosis of gastrointestinal tract. *Arhiv patologii.* 2011;73(6):37-42.] (In Russ.)
- Joensuu H., Rutkowski P., Nishida T. et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(6):634-42.
- Corless C.L., Heinrich M.C. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu. Rev. Pathol.* 2008;3:557-86.
- Andersson J., Bümming P., Meis-Kindblom J.M. et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1573-1581.
- Liu X.H., Bai C.G., Xie Q. et al. Prognostic value of KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors. *World J. Gastroenterol.* 2005;11(25):3948-3952.
- Antonescu C.R., Viale A., Sarran L. et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin. Cancer Res.* 2004;10(10):3282-3290.
- Blay J.Y. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat. Rev.* 2011;37:373-384.
- Zalupski M., Metc B., Balcerzak S. et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus vs infusion in patients with soft tissue sarcomas. SWOG study. *Jour. Natl. Cancer Inst.* 1991;83:926-932.
- Edmonson J., Maarks R., Buckner J. et al. Contrast of response to D-MAP plus sargramostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1999;18:abst 541.
- Antman K., Crowley J., Balcerzak S. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1993;11:1276-1285.
- van Oosterom A.T., Judson I.R., Verweij J. et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer.* 2002;38(Suppl. 5):83-87.
- Van den Abbelle A.D. 18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI-571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001;20:362.
- Verweij J., Casali P., Zalberg J., Cesne A. et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors: interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;22:3272a.
- Benjamin R., Rankin C., Fletcher C. et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;22:3271a.
- Voikos S.A., Pappo A.S., Killian J.K. et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol.* 2016;2(7):922-928.
- Никулин М.П., Архири П.П., Владимиров Л.Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2018;8:421-429. [Nikulin M.P., Archiri P.P., Vladimirova L.Yu. et al. Practical recommendations for the treatment of gastrointestinal stro-
- mal tumors. *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2.* 2018;8:421-429.] (In Russ.)
- Корнилова А.Г., Когония Л.М., Москин В.Г. и соавт. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: современная классификация, дифференциальная диагностика и факторы прогноза. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;3(47):12-16. [Kornilova A.G., Kogonia L.M., Moskin V.G. et al. Gastrointestinal stromal tumors: modern classification, differential diagnostics and prognosis factors. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2014;3(47):12-16.] (In Russ.)
- Zalberg J.R., Verweij J., Casali P.G. et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer.* 2005;41(12):1751-1757.
- De Matteo R., Ballman k., Antonescu C. et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9669):1097-1104.
- Корнилова А.Г., Когония Л.М., Мазурин В.С. и соавт. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: что нового в терапии? *Сибирский онкологический журнал.* 2015;2:81-87. [Kornilova A.G., Kogonia L.M., Mazurin V.S. et al. Gastrointestinal stromal tumors: what is new in therapy? *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2015;2:81-87.] (In Russ.)
- Адлейба С.Т., Когония Л.М., Мазурин В.С. Оптимизация методики лекарственной терапии больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Российский биотерапевтический журнал.* 2018;17:2-3. [Adleiba S.T., Kogonia L.M., Mazurin V.S. Optimization of the method of drug therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal.* 2018;17:2-3.] (In Russ.)
- ESMO Update Clinical Practice Guidelines. *Ann. of Oncol.* 2012;23(Suppl. 7).
- Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(23):4342-4349.
- Demetri G.D., et al. SU 11248, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib – resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Proceedings ASCO.* 2004:abstr. 3001.
- Liegl B., Kepten I., Le C. et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J. Pathol.* 2008;216(1):64-74.
- Van Glabbeke M., Verweij J., Casali P.G., et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5795-5804.
- Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Sunitinib (SU) response in imatinib resistance (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J. Clin. Oncol. ASCO Annual*

- Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2006;24(18S, Suppl.):Abstract. 9502.
41. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(33):5352–5359.
 42. George S., Blay J.I., Casali P.G. et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur. J. Cancer.* 2009;45:1959–68.
 43. Morgan J. et al. Patients with Imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to Sunitinib alate (SU11248). 17th ICACT, 2008, poster session.
 44. Demetri G.D., Heinrich M.C., Fletcher J.A. et al. Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5902–5909.
 45. Houk B.E., Bello C.L., Poland B., Rosen L.S., Demetri G.D., Motzer R.J. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66(2):357–371.
 46. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329–1338.
 47. Demetri G.D., Huang X., Garrett C.R. et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure. *J Clin Oncol.* 2008;26(15S):559s.
 48. Reichardt P., Kang Y., Ruka W. et al. Detailed analysis of survival and safety with sunitinib (SU) in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced GIST. *J Clin Oncol.* 2008;26(15S):565s.
 49. Duffaud F., Ray-Coquard I., Marchal F. et al. Clinical experience with sunitinib (SU) in patients over age 65 with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective study from the French Sarcoma Group (FSG). *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl):abstr 10546.
 50. Chen Y.-Y., Yeh C.-N., Cheng C.-T. et al. Sunitinib for Taiwanese patients with gastrointestinal stromal tumor after imatinib treatment failure or intolerance. *World J Gastroenterol.* 2011;17(16):2113–2119.
 51. Li J., Gao J., Hong J., Shen L. Efficacy and safety of sunitinib in Chinese patients with imatinib-resistant or -intolerant gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol.* 2012;8(5):617–624.
 52. Shen L., Qin S., Sun Y. et al. Sunitinib in Chinese patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl) abstr e15208.
 53. George S., Reichardt P., Lechner T., Li S., Cohen D.P., Demetri G.D. Hypertension as a potential bi-omarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3180–3187.
 54. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R., Dallabrida S.M., Zurakowski D., Nguyen L. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007;370(9604):2011–2019.
 55. Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1535–1542.
 56. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer.* 2008;99(3):448–454.
 57. Tielen R., Verhoef C., van Coevorden F. et al. Surgery after treatment with imatinib and/or sunitinib in patients with metastasized gastrointestinal stromal tumors: is it worthwhile? *World J Surg Oncol.* 2012;10:111.
 58. Raut C.P., Wang Q., Manola J. et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastro-intestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(2):407–415.
 59. Vincenzi B., Nannini M., Fumagalli E. et al. Imatinib dose escalation versus sunitinib as a second line treatment in KIT exon 11 mutated GIST: a retrospective analysis. *Oncotarget.* 2016 Oct 25;7(43):69412–69419.
 60. Histop J., Mowatt G., Sharma P. et al. Systematic review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or best supportive care, for the treatment of people with unresectable/metastatic gastro-intestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(2):168–176.
 61. Guo T., Hajdu M., Agaram N.P. et al. Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6862–6870.
 62. Rutkowski P., Bylina E., Klimczak A. et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure – one institution study. *BMC Cancer.* 2012;12:107.
 63. George S., Reichardt P., Lechner T., Li S., Cohen D.P., Demetri G.D. Hypertension as a potential bi-omarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3180–3187.
 64. Liegl B., Kepten I., Le C. et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol.* 2008;216(1):64–74.
 65. Deprimo S.E., Huang X., Blackstein M.E. et al. Circulating levels of soluble KIT serve as a bi-omarker for clinical outcome in gastrointestinal stromal tumor patients receiving sunitinib following imatinib failure. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5869–5877.
 66. Hansson E.K., Amantea M.A., Westwood P. et al. PKPD modeling of VEGF, sVEGFR-2, sVEGFR-3, and sKIT as predictors of tumor dynamics and overall survival following sunitinib treatment in GIST. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2:e84.
 67. Mross K., Frost A., Steinbild S. et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:2658–67.
 68. George S., Wang Q., Heinrich M.C. et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2401–07.
 69. George S., Feng Y., von Mehren M. et al. Prolonged survival and disease control in the academic phase II trial of regorafenib in GIST: response based on genotype. *ASCO Meet. Abstr.* 2013;31:10511.
 70. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:295–302.
 71. Demetri G., Reichardt P., Kang Y.-K. et al. Final overall survival (OS) analysis with modeling of crossover impact in the phase III GRID trial of regorafenib vs placebo in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Journal of Clinical Oncology.* 2016 February;34(4 suppl):156–156.
 72. Starczewska A., Rusafa J.C., Desai K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST) in the United Kingdom in different therapeutic lines: an epidemiologic model. *BMC Cancer.* 2014;14:364.
 73. Yeh C.N., Chen T.W., Tseng J.H., Liu Y.Y., Wang S.Y., Tsai C.Y., Chiang K.C., Hwang T.L., Jan Y.Y., Chen M.F. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment. *J Surg Oncol.* 2010;102:599–603.
 74. Gao J., Tian Y., Li J., Sun N., Yuan J., Shen L. Secondary mutations of c-KIT contribute to acquired resistance to imatinib and decrease efficacy of sunitinib in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors. *Med Oncol.* 2013;30:522.
 75. Yeh C.N., Chen M.H., Chen Y.Y. et al. A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17. *Oncotarget.* 2017 Jul 4;8(27):44121–44130.
 76. Reichardt P., Kang Y.-K., Rutkowski P. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Safety and Efficacy in a Worldwide Treatment-use Trial of Sunitinib. *Cancer.* 2015 May 1;121(9):1405–1413.
 77. Shah R.R., Morganroth J., Shah D.R. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf.* 2013;36(7):491–503.
 78. Chu D., Lacoutore M.E., Weiner E., Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2009;7(1):11–19.
 79. Zhu X., Stergiopoulos K., Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2009;48(1):9–17.
 80. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007;370(9604):2011–9.
 81. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009;6:465–477.
 82. Jones R.L., Bendell J.C., Smith D.C. et al. A phase I open-label trial evaluating the cardiovascular safety of regorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015;76(4):777–784.