

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГЛИВЕКОМ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ МУТАЦИЙ *C-KIT* И *PDGFRA*

Д.А. Филоненко, А.А. Мещеряков, И.В. Цыганова, Н.Н. Мазуренко  
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли, *C-KIT*, *PDGFRA*, гливек, иматиниб

**Цель работы.** Оценить эффективность гливека у пациентов с диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) в зависимости от варианта мутаций *C-KIT* и *PDGFRA*.

**Материалы и методы.** В отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2002 по 2013 г. накоплен опыт лечения 101 больного с диссеминированными ГИСО. Все больные получали терапию гливек (иматиниб) в дозе 400 мг в сут в качестве I линии лечения. 25 (37,9%) больным на фоне терапии гливек выполнены циторедуктивные операции. Определение мутаций генов *C-KIT* и *PDGFRA* в опухоли выполнялось на парафиновых блоках с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами к 9-, 11-, 13-, 17-му экзонам *C-KIT* и 18-, 12-, 14-му экзонам *PDGFRA* с очисткой ПЦР-продуктов и их секвенированием. Эффект лечения оценивали по критериям RECIST 1.1. Расчет выживаемости выполнен методом Каплана–Мейера с использованием программы «SPSS» (v. 13.0 for Windows).

**Результаты.** Исследование мутаций выполнено у 66 (65,3%) больных с диссеминированными ГИСО. У 54 (81,8%) больных были выявлены мутации в гене *C-KIT*, у 2 (3%) – в гене *PDGFRA*, у 10 (15,2%) больных мутации *C-KIT* и *PDGFRA* не выявлены (дикий тип). Спектр мутаций *C-KIT* был представлен мутациями 11-го экзона у 42 (77,8%) больных, 9-го экзона – у 10 (18,5%), 13-го экзона – у 1 (1,9%) и 17-го экзона – у 1 (1,9%) больного. Обе мутации *PDGFRA* были обнаружены в 18-м экзоне. Из 66 больных с изученными мутациями эффект лечения оценен у 56 (84,8%). Объективный эффект (полная ремиссия + частичная ремиссия) у больных с мутациями в 11-м экзоне, в 9-м экзоне составил 70,3 и 22,2% соответственно; медианы времени до прогрессирования – 29 и 9 мес соответственно ( $p=0,000$ ); медианы общей выживаемости – 79 и 26 мес соответственно ( $p=0,006$ ).

**Заключение.** Мутация в 11-м экзоне *C-KIT* встречается наиболее часто и обуславливает наибольшую эффективность гливека.

## Введение

В течение последних 10 лет проведено большое количество исследований, посвященных изучению предикативной роли мутаций *C-KIT* и *PDGFRA* для терапии гливек (иматиниб) у больных с диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО). Наиболее крупные из них – исследования III фазы EORTC, SWOG, BRF 14 [1–4].

В исследования SWOG и EORTC были включены 1640 больных с метастатическими ГИСО, из

которых у 772 были определены мутации. По результатам 2 исследований наибольшая эффективность гливека отмечена при мутациях *C-KIT* в 11-м экзоне по сравнению с мутациями *C-KIT* в 9-м экзоне и диким типом: 11-й экзон (SWOG и EORTC) – 71,7 и 70%, 9-й экзон – 44,4 и 35%, дикий тип – 44,6 и 25% соответственно. Показатели времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости (ОВ) также существенно выше у больных с мутациями в 11-м экзоне по сравнению с мутациями в 9-м экзоне и диким типом (мета-анализ 2 исследований SWOG и EORTC): медиана ВДП составила 26, 13, 16 мес, медиана ОВ – 60, 31, 43 мес соответственно.

В 2013 г. на ASCO опубликованы данные по мутациям исследования III фазы BRF 14 [3]. Получены сходные данные с мета-анализом исследова-

Адрес для корреспонденции

Мещеряков А.А.  
E-mail: a\_meshcheryakov@mail.ru

ний EORTC и SWOG: наилучший ответ на терапию иматинибом получен при мутациях в 11-м экзоне по сравнению с мутациями в 9-м экзоне и диким типом. Для мутаций в 11-м экзоне *C-KIT* медиана ВДП составила 39,4 мес, медиана ОВ не достигнута. У больных с мутациями в 9-м экзоне медиана ВДП и ОВ составили 12,6 и 55 мес, при диком типе – 12,3 и 54,9 мес.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина в течение ряда лет проводятся молекулярно-генетические исследования и изучение роли молекулярных маркеров для прогноза и лечения ГИСО [5–7]. Целью настоящего исследования было: 1) изучить частоту и локализацию мутаций *C-KIT* и *PDGFRA* у больных, получавших лечение гливеком; 2) оценить эффективность терапии гливеком у пациентов с диссеминированными ГИСО в зависимости от варианта мутации *C-KIT* и *PDGFRA*.

## Материалы и методы

В отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2002 по 2013 г. накоплен опыт лечения иматинибом 101 больного ГИСО. Все больные получали терапию гливеком в дозе 400 мг/сут в качестве I линии лечения. На фоне терапии гливеком 25 больным были выполнены циторедуктивные операции.

Молекулярно-генетический анализ был выполнен в лаборатории онкогеномики РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Геномную ДНК выделяли из опухолевых клеток после макродиссекции парафиновых срезов операционных биопсий, верифицированных в отделении патоморфологии, дифференциальная диагностика ГИСО проводилась при иммуногистохимическом исследовании. Определение мутаций генов *C-KIT* и *PDGFRA* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами к 9-, 11-, 13-, 17-му экзонам гена *C-KIT* и 18-, 12-, 14-му экзонам гена *PDGFRA* с последующей очисткой ПЦР-продуктов и их прямым и обратным секвенированием, как описано [5–7]. Всего проведен анализ мутаций у 66 (65,3%) из 101 больного в связи с отсутствием материала для анализа и другими техническими трудностями.

Эффект лечения оценивали по критериям RECIST 1.1.

Расчет выживаемости выполнен методом Каплана–Мейера с использованием программы «SPSS» (v. 13.0 for Windows). Сравнение двух кривых выживаемости выполняли с помощью логранкового критерия. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$  (95% точности).

## Результаты

### 1. Частота и локализация мутаций

При молекулярно-генетическом анализе у 54 (81,8%) больных были выявлены мутации в гене *C-KIT*, у 2 (3%) – в гене *PDGFRA*, у 10 (15,2%) больных

мутаций выявлено не было. Мутации в гене *C-KIT* распределились следующим образом: в 11-м экзоне были выявлены у 42 (77,8%) больных, в 9-м экзоне – у 10 (18,5%), в 13-м экзоне – у 1 (1,9%) больного, в 17-м экзоне – у 1 (1,9%) больной. Две мутации в гене *PDGFRA* выявлены в 18-м экзоне (табл. 1).

**Таблица 1. Молекулярно-генетическая характеристика больных**

Локализация мутации	Количество больных n (%)
Мутации <i>C-KIT</i>	54 (81,8)
Мутации в 11-м экзоне <i>C-KIT</i>	42 (77,8)
Делеции	34 (80,9)
Точечные замены	8 (19,0)
Мутация в 9-м экзоне <i>C-KIT</i>	10 (18,5)
Дупликации	10 (100)
Мутация в 13-м экзоне <i>C-KIT</i>	1 (1,8)
Точечная замена	1 (100)
Мутация в 17-м экзоне <i>C-KIT</i>	1 (1,8)
Точечная замена	1 (100)
Мутации <i>PDGFRA</i>	2 (3)
Мутации в 18-м экзоне	2 (100)
Точечные замены	2 (100)
Дикий тип	10 (15,1)

Среди больных с мутациями в 11-м экзоне у 33 (78,6%) были выявлены различные делеции, у 9 (21,4%) – точечные замены. Первичная опухоль располагалась в желудке у 18 (42,9%) больных, в тонкой кишке – у 16 (38,1%), в прямой кишке – у 3 (7,1%), забрюшинно – у 4 (9,5%). Опухоль неуточненной локализации – у 1 (2,4%) больного.

У всех 10 больных с мутацией в 9-м экзоне была выявлена дупликация 502-503 АУ. Первичная опухоль располагалась в желудке у 1 (10%) больного, в тонкой кишке – у 6 (60%), в прямой кишке – у 1 (10%), забрюшинно – у 1 (10%), опухоль неуточненной локализации – у 1 (10%) больного.

Другие варианты мутаций *C-KIT* встречались крайне редко: точечная замена К642Е в 13-м экзоне *C-KIT* выявлена у 1 больного (1,8%) с первичной опухолью желудка и у 1 (1,8%) больного с забрюшинной ГИСО выявлена точечная замена D820V в 17-м экзоне *C-KIT*.

У двух больных с первичной опухолью желудка выявлены мутации в 18-м экзоне *PDGFRA*: точечные замены D842V и Y849N.

У 10 больных с ГИСО с диким типом *C-KIT* и *PDGFRA* первичная опухоль локализовалась в желудке у 5 (50%) больных, в тонкой кишке – у 3 (30%), неуточненной локализации – у 2 (20%) больных.

### 2. Эффективность лечения

#### 2.1. Частота объективного эффекта

Из 66 больных объективный эффект лечения оценен у 59 (84,8%) больных: ПР достигнута у 2 (3,6%) больных, ЧР – у 35 (62,5%) больных, СТ  $\geq 6$  мес – у

19 (32,1%) больных, ПБ – у 3 (5,4%), у 7 (12,5%) больных эффект лечения не оценен: у 4 больных имелись неопределяемые проявления болезни, у 3 больных менее 3 мес от начала лечения.

Мы провели анализ данных эффективности терапии гливеком в зависимости от локализации мутаций (табл. 2).

**Таблица 2. Эффективность терапии гливеком метастатических ГИСО в зависимости от локализации мутаций генов *C-KIT* и *PDGFRA***

Локализация мутации	ПР, число больных (%)	ЧР, число больных (%)	СТ ≥6 мес, число больных (%)	ПБ, число больных (%)
11-й экзон <i>C-KIT</i> (n=37)	1 (2,7)	25 (67,5)	11 (29,7)	0 (0)
9-й экзон <i>C-KIT</i> (n=9)	0 (0)	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,3)
13-й экзон <i>C-KIT</i> (n=1)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
17-й экзон <i>C-KIT</i> (n=1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)
18-й экзон <i>PDGFRA</i> (n=2)	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)

Среди больных с мутациями в 11-м экзоне *C-KIT* эффект лечения оценен у 37 (88,1%) из 42: ПР – достигнута у 1 (2,7%) больной (длительность составила 82+), ЧР – у 25 (67,6%) больных (от 6 до 98+), СТ – у 11 (29,7%) больных (от 6+ до 81+).

У больных с мутациями в 9-м экзоне *C-KIT* эффект лечения оценен у 9 из 10: ЧР достигнута у 2 (22,2%) больных (16 мес, 19 мес), СТ – у 4 (44,4%) (от 2 до 39 мес), ПБ – у 3 (33,3%) больных.

У больного с ГИСО с мутацией в 13-м экзоне *C-KIT* достигнута ЧР длительностью 7 мес, у больной с мутацией в 17-м экзоне *C-KIT* – СТ длительностью 6 мес.

Среди больных с мутациями в 18-м экзоне *PDGFRA* эффект лечения оценен у 2 больных: у 1 больной достигнута ЧР (10+), у 1 больной – СТ (6 мес).

**2.2. Время до прогрессирования и общая выживаемость**

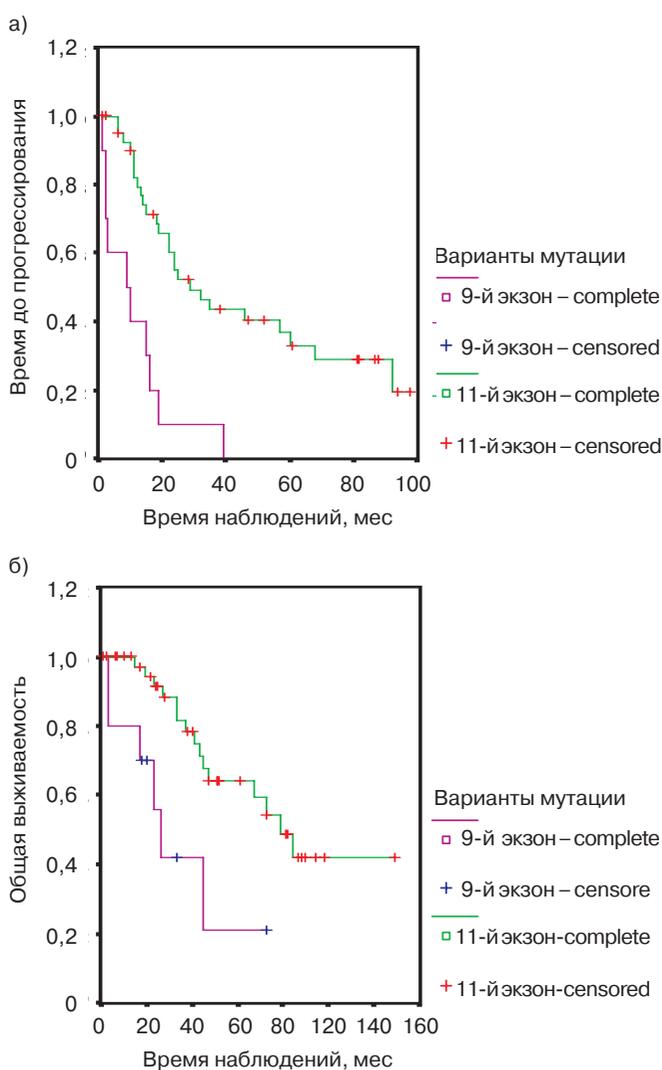
Анализ времени до прогрессирования и общей выживаемости больных метастатическими ГИСО в зависимости от локализации мутаций показал наилучший результат у больных с мутациями в 11-м экзоне по сравнению с 9-м экзоном гена *C-KIT*: 79 и 29 мес и 26 и 9 мес соответственно (различия в 2 группах статистически достоверны – для ОВ  $p=0,006$ , для ВДП  $p=0,000$ ) (табл. 3, рис. 1 а, б).

**Таблица 3. Время до прогрессирования и общая выживаемость больных с метастатическими ГИСО в зависимости от локализации мутаций**

Мутация (N)	Время до прогрессирования, медиана (мес)	Общая выживаемость, медиана (мес)
11-й экзон <i>C-KIT</i> (n=42)	29	79
9-й экзон <i>C-KIT</i> (n=10)	9	26

**Циторедуктивные операции на фоне терапии гливеком у больных с ГИСО с изученными мутациями**

Циторедуктивные операции выполнены 25 (37,9%) из 66 больных с изученными мутациями. Хирургическое лечение выполнено у 20 больных с ГИСО с мутациями в 11-м экзоне *C-KIT*, из которых на фоне максимального эффекта – у 7, на фоне про-



**Рис. 1. Время до прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) у больных ГИСО в зависимости от локализации мутаций**

грессирования заболевания – у 13. Среди больных с ГИСО с мутациями в 9-м экзоне *C-KIT* циторедуктивные операции выполнены у 4 больных, у всех

на фоне максимального эффекта. У 1 больного с ГИСО дикого типа была выполнена циторедуктивная операция на фоне максимального эффекта. При анализе влияния хирургического лечения на ВДП и ОВ на фоне терапии гливеком выявлена тенденция к увеличению ВДП и ОВ у больных с ГИСО с мутациями в 11-м экзоне *C-KIT* при выполнении циторедуктивных операций на фоне максимального эффекта по сравнению с неоперированными больными: медиана ВДП – 92 и 24 мес ( $p=0,1545$ ), медианы ОВ – не достигнута и 73 мес ( $p=0,2696$ ) соответственно (рис. 2).

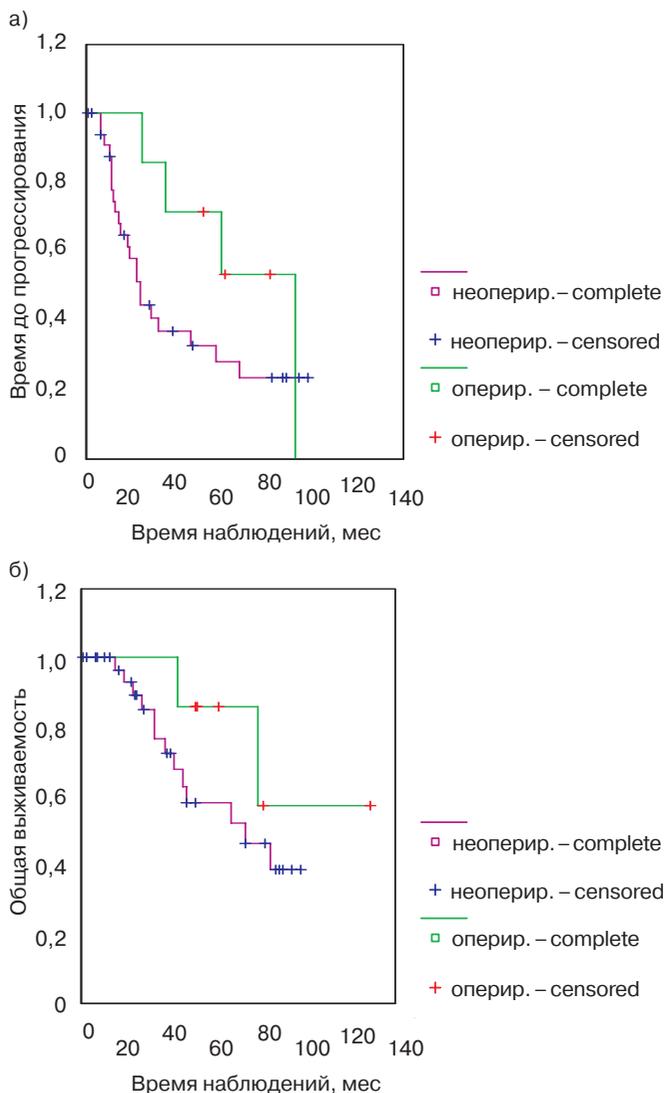


Рис. 2. Влияние циторедуктивных операций на время до прогрессирования (а) и общую выживаемость (б) у больных с ГИСО с мутациями в 11-м экзоне *C-KIT*

### Обсуждение

В нашем исследовании у больных с ГИСО спектр мутаций и их взаимосвязь с первичной локализацией опухоли совпадают с данными крупных иностранных исследований; так, мета-анализ EORTC – SWOG: наиболее часто встречались мутации *C-KIT*

в 11-м (77,8%) и 9-м (18,5%) экзонах. Опухоли с мутациями в 11-м экзоне одинаково часто располагались в желудке у 42,9% и в тонкой кишке – у 38,1%, мутации в 9-м экзоне чаще встречались в опухолях тонкой кишки – у 60%. Опухоли с диким типом локализовались в желудке – у 50%, тонкой кишке – у 30%, в опухолях неуточненной локализации – у 20%.

Нам также удалось показать предикативную роль мутаций. Получены статистически значимые различия для показателей ВДП и ОВ у больных с мутациями в 11- и 9-м экзонах: ВДП – 29 мес, 9 мес ( $p=0,000$ ), для ОВ – 79 мес, 26 мес ( $p=0,006$ ). Статистически значимые различия эффективности лечения гливеком в зависимости от локализации мутаций подтверждены исследованиями EORTC, SWOG, BRF14.

В нашем исследовании частота достижения объективного ответа у больных с ГИСО с мутациями в 11-м экзоне *C-KIT* ниже, а показатели ВДП и ОВ выше, чем по данным крупных международных исследований: объективный эффект, медиана ВДП и ОВ составили 70,3%, 29 мес и 79 мес, по данным мета-анализа исследований EORTC + SWOG – 80%, 26 мес и 60 мес. Одной из причин увеличения показателей ВДП и ОВ у больных с ГИСО с мутациями в 11-м экзоне, вероятно, является то, что у 7 (16,7%) больных были выполнены циторедуктивные операции на фоне максимального эффекта терапии гливеком. Среди больных, которым были выполнены циторедуктивные операции на фоне эффекта, имеется тенденция к увеличению медиан ВДП и ОВ по сравнению с группой не оперированных больных: ВДП – 92 и 24 мес ( $p=0,154$ ), ОВ – не достигнута и 73 мес ( $p=0,269$ ).

ГИСО с мутациями в 9-м экзоне *C-KIT* поддаются терапии гливеком хуже, чем опухоли с мутациями в 11-м экзоне *C-KIT*, что соответствует данным литературы, однако частота объективного эффекта, медианы ВДП и ОВ в нашем исследовании оказались ниже: 22,2%, 9,5 мес и 26 мес, EORTC + SWOG – 40%, 13 мес и 31 мес. Мы считаем, что различия могут быть связаны с небольшим количеством больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients. *J. Clin. Oncol.* 2010, v. 28 (Nov. 7), p. 1247-1253.
2. Michael C. Heinrich, Kouros Owzar, Christopher L. Corless, et al. Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2008, v. 20, p. 5360-5367.

3. Julien Domont, Sylvie Chabaud, Isabelle Ray Coquard et al. Impact of mutational status and other prognostic factors on survival in patients with advanced GIST treated with standard-dose imatinib (IM): Results from the BFR14 phase III trial of the French Sarcoma Group. ASCO 2013, abstr. 10548.
4. Javier Martín-Broto, Luis Rubio, Regina Alemany et al. Clinical implications of *KIT* and *PDGFRA* genotyping in GIST. Clin. Transl. Oncol. 2010, v. 12, p. 670-667.
5. Беляков И.С., Анурова О.А. Снигур П.В., Цыганова И.В., Сельчук В.Ю., Мазуренко Н.Н. Мутации генов *C-KIT* и *PDGFRA* и клиничко-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Вопросы онкологии. 2007, т. 53 (6), с. 677-681.
6. Цыганова И.В. Мутации генов *C-KIT* и *PDGFRA* и клиничко-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта». Автореферат диссертации канд. мед. наук. 2010, 26 с.
7. Мазуренко Н.Н., Беляков И.С., Цыганова И.В., Гагарин И.М., Анурова О.А. Значение молекулярно-генетических маркеров для прогноза и лечения стромальных опухолей ЖКТ. Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей. Этюды химиотерапии III. М.: «Фармарус Принт Медиа». 2011, с. 111-126.

Статья поступила 06.12.2013 г., принята к печати 20.10.2014 г.  
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

## EFFICACY OF GLEEVEC IN METASTATIC GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS IN CORRELATION WITH *C-KIT/PDGFR* MUTATIONAL STATUS

Filonenko D.A., Meshcheryakov A.A., Tsyganova I.V., Mazurenko N.N.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors, *GIST*, *C-KIT*, *PDGFRA*, Gleevec, imatinib

**Purpose.** To evaluate the efficacy of Gleevec in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) in accordance to *C-KIT/PDGFR* mutational status.

**Patients and Methods.** 101 patients with metastatic GIST were treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 2002 to 2013. Patients received Gleevec 400 mg/day as first line therapy. 25 (37,9%) patients received surgical cytoreduction during imatinib therapy. Tumor specimens were tested for *KIT* exons 9, 11, 13, 17 and *PDGFRA* exons 18, 12, 14 mutations by direct sequencing of PCR products. DNA samples were isolated from paraffin-embedded tissues. Tumor response was assessed using RECIST 1.1. The survival curves were estimated using Kaplan-Meier method by SPSS v. 13.0 for Windows.

**Results.** *KIT/PDGFR* mutational status was determined in 66 (65,3%) patients with metastatic GIST. *C-KIT* mutations were found in 54 (81,8%) patients, *PDGFRA* – 2 (3%), wild type – 10 (15,2%). *C-KIT* mutation spectrum was presented by exon 11 mutations in 42 (77,8%) pts, exon 9 – 10 (18,5%) pts, exon 13 – 1 (1,9%) pts, exon 17 – 1 (1,9%) pts. Both *PDGFRA* mutations were found in 18 exon. Tumor response of imatinib was assessed in 56 (84,4%) pts. Objective response (complete response + partial response) in patients with *C-KIT* exon 11, exon 9 were 70,3% and 22,2%, respectively; median time-to-progression – 29 and 9, respectively ( $p=0,000$ ); median overall survival – 79 and 26, respectively ( $p=0,006$ ).

**Conclusion.** The most common GIST mutation was *C-KIT* exon 11. Efficacy of Gleevec therapy was superior in *C-KIT* exon 11 mutations.