

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Ш. Найзабекова¹, Н.К. Исаева¹, С.К. Дыйканбаева², А.Н. Кошалиева¹

¹Национальный центр онкологии и гематологии

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

Кафедра онкологии

г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. В статье представлены результаты проспективного клинического исследования, проведенного в Национальном центре онкологии и гематологии Кыргызской Республики. Целью работы стало изучение клинической эффективности и профиля безопасности таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) с использованием иматиниба (Гливек). В исследование были включены 70 пациентов с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом GIST. Все пациенты получали иматиниб в стандартной дозировке 400 мг/сут до признаков прогрессирования заболевания или непереносимости. Частичный ответ был достигнут у 70% больных, у 15% – стабилизация процесса, у 10% отмечено прогрессирование. Побочные эффекты III–IV степени зафиксированы у 20% пациентов, большинство переносили терапию удовлетворительно. Наиболее частыми реакциями были отечность, утомляемость, кожные высыпания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 14 лет у пациентов младше 65 лет и 5 лет – у старших. В работе обосновано применение иматиниба как терапии первой линии при GIST, особенно у пациентов с чувствительными мутациями KIT и PDGFRα. Проведение молекулярной диагностики позволяет повысить результативность терапии и снизить риски резистентности. Полученные данные согласуются с международными рекомендациями и подтверждают роль иматиниба в современной онкологической практике.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, иматиниб, безрецидивная выживаемость, токсичность, локализация опухоли, клинические исходы.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛДЫК СТРОМАЛДЫК ШИШИКТЕРДИ МАКСАТТУУ ДАРЫЛООНУН ЗАМАНБАП ЫКМАЛАРЫ: КЛИНИКАЛЫК ИЗИЛДӨӨНҮН ЖЫЙЫНТЫКТАРЫ

С.Ш. Найзабекова¹, Н.К. Исаева¹, С.К. Дыйканбаева², А.Н. Кошалиева¹

¹Улуттук онкология жана гематология борбору

²И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы

Онкология кафедрасы

Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Макалада Кыргыз Республикасынын Онкология жана гематология улуттук борборунда жүргүзүлгөн проспективдик клиникалык изилдөөнүн жыйынтыктары келтирилген. Изилдөөнүн максаты – гастроинтестиналдык стромалдык шишиктерди (GIST) дарылоодо иматиниб (Гливек) колдонуу аркылуу максаттуу терапиянын клиникалык эффективдүүлүгүн жана коопсуздугун баалоо болгон. Изилдөөгө GIST диагнозу гистологиялык жана иммуногистохимиялык жол менен тастыкталган 70 бейтап тартылган. Бардык бейтаптарга суткасына 400 мг дозада иматиниб дарылоосу дарт өрчүгүчө же терс таасирлери чыдагыс болгонго чейин жүргүзүлгөн. 70% бейтапта жарым-жартылай ремиссияга жетишилди, 15% бейтапта оору туруктуу бойдон калды, 10% бейтапта илдет өрчүгөн. III–IV

деңгээлдеги терс таасирлер 20% бейтапта байкалган, көпчүлүк бейтаптар дарылоону канааттандыралык көтөрүшкөн. Эң кеңири кездешкен терс таасирлер – шишик, чарчоо жана тери аллергиялары. 65 жашка чейинки бейтаптарда дарт кайталанганга чейинки орточо жашоо узактыгы 14 жылды, ал эми улгайган бейтаптарда 5 жылды түздү. Изилдөөдө иматинибди биринчи саптагы дарылоо катары колдонуу негиздүү экени көрсөтүлдү, айрыкча KIT жана PDGFR α мутациялары бар бейтаптар үчүн. Молекулярдык диагностика терапиянын натыйжалуулугун жогорулатууга жана туруктуулуктун коркунучун төмөндөтүүгө мүмкүндүк берет. Жыйынтыктар эл аралык сунуштарга шайкеш келет жана заманбап онкологиялык практикада иматинибдин маанилүү ролун ырастайт.

Негизги создор: гастроинтестиналдык стромалдык шишиктер, иматиниб, кайталанбаган жашоо узактыгы, уулануу деңгээли, шишиктин локализациясы, клиникалык жыйынтыктар.

MODERN APPROACHES TO TARGETED THERAPY OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: RESULTS OF A CLINICAL STUDY

S.Sh. Nayzabekova¹, N.K. Isaeva¹, S.K. Dyikanbaeva², A.N. Koshaliev¹

¹ National Center of Oncology and Hematology

² Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

Department of Oncology

Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. This article presents the results of a prospective clinical study conducted at the National Center of Oncology and Hematology of the Kyrgyz Republic. The aim of the study was to assess the clinical efficacy and safety profile of targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors (GIST) using imatinib (Glivec). The study included 70 patients with histologically and immunohistochemically confirmed diagnosis of GIST. All patients received imatinib at a standard dose of 400 mg/day until disease progression or intolerance. A partial response was achieved in 70% of patients, 15% showed disease stabilization, and 10% had disease progression. Grade III–IV adverse events were observed in 20% of patients, while most tolerated the therapy well. The most common side effects were edema, fatigue, and skin rash. Median progression-free survival was 14 years in patients under 65 and 5 years in older patients. The study substantiates the use of imatinib as a first-line therapy for GIST, particularly in patients with KIT and PDGFR α sensitive mutations. Molecular diagnostics improve treatment outcomes and reduce resistance risks. The findings are consistent with international guidelines and support the role of imatinib in modern oncological practice.

Key words: Gastrointestinal stromal tumour; Imatinib mesylate therapy; Progression-free survival; CTCAE toxicity; Tumour localization; Clinical outcomes.

Введение. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) представляют собой наиболее распространённые мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта. Несмотря на относительную редкость, они составляют до 80% всех сарком желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Заболеваемость оценивается в 10–20 случаев на 1 млн. населения ежегодно. В развитых странах ежегодно регистрируется 5000–6000 новых случаев, в странах СНГ – около 2000–2500. GIST одинаково часто встречается у мужчин и женщин, преимущественно у лиц в возрасте 55–65 лет [1].

Актуальность данной темы обусловлена значительным улучшением прогноза у пациентов с

GIST благодаря внедрению таргетной терапии. До начала 2000-х годов возможности лечения были ограничены хирургическим вмешательством. Появление ингибиторов тирозинкиназы, таких как иматиниб, существенно изменило тактику лечения. Особенно значимым стало применение иматиниба у пациентов с неоперабельными, рецидивирующими или метастатическими формами заболевания, а также при наличии активирующих мутаций в генах KIT и PDGFR α [2,3,4].

Несмотря на высокий интерес к данной тематике в мировой литературе, данные о лечении GIST в странах Центральной Азии и, в частности, в Кыргызстане остаются фрагментарными. Нарастающая доступность

молекулярно-генетических методов диагностики, внедрение таргетных препаратов в практику и формирование национальных рекомендаций требуют систематизированного анализа результатов применения этих подходов. Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела и предоставляет клиническую оценку эффективности иматиниба в реальных условиях.

Цель исследования: проанализировать клинические исходы, показатели выживаемости без прогрессирования и частоту побочных эффектов у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST), получающих иматиниб в качестве терапии первой линии, в зависимости от молекулярных особенностей опухоли.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациентов с подтверждённым диагнозом GIST, наблюдавшихся в Национальном центре онкологии и гематологии в период с 2022 по 2025 годы. Возраст пациентов – от 30 до 75 лет.

Критерии включения:

- Морфологически и иммуногистохимически подтверждённый диагноз GIST;
- Наличие мутаций в генах KIT или PDGFR α ;
- Отсутствие предшествующей системной терапии GIST;
- Функциональный статус пациента по шкале ECOG 0–2;

- Письменное информированное согласие.

Критерии исключения:

- Наличие другой активной злокачественной опухоли;
- Выраженные соматические заболевания (сердечно-сосудистые, почечные, печеночные);
- Беременность и лактация;
- Отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали иматиниб в дозировке 400 мг/сут внутрь до прогрессирования заболевания или появления выраженной токсичности. Эффективность оценивалась с использованием RECIST-критериев (версия 1.1). Побочные эффекты классифицировались по CTCAE версии 5.0. Обследование включало КТ/МРТ каждые 3–6 месяцев. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Этическое одобрение получено от Комитета по биоэтике НЦОиГ [5].

Результаты. Из 70 пациентов, 70% достигли частичной ремиссии, у 15% – заболевание стабилизировалось, у 10% – отмечено прогрессирование (рецидив, метастазы). Медиана времени до рецидива – 3 года. Средняя длительность терапии – 24 месяца, медиана наблюдения – 5 лет.

По локализации опухоли (рис. 1):

- Желудок – 60% (42 пациента)
- Тонкий кишечник – 25% (18 пациентов)
- Прочие локализации – 15% (10 пациентов)

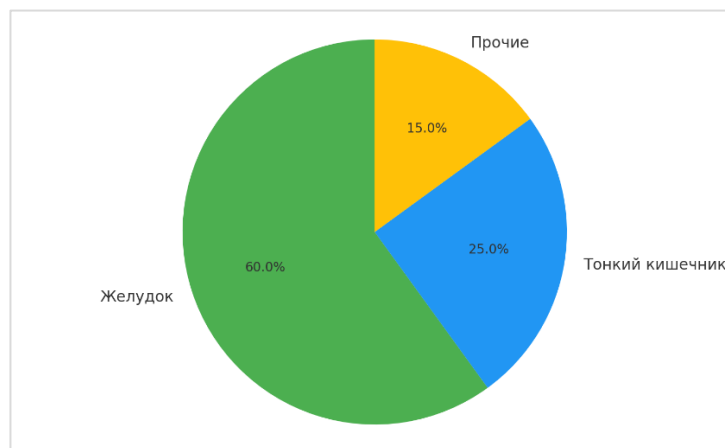


Рис. 1. Распределение по локализациям опухолей.

По стадиям заболевания (рис.2): I–II стадии – 20% (14 пациентов), III стадия – 45% (32 пациента), IV стадия – 35% (24 пациента)

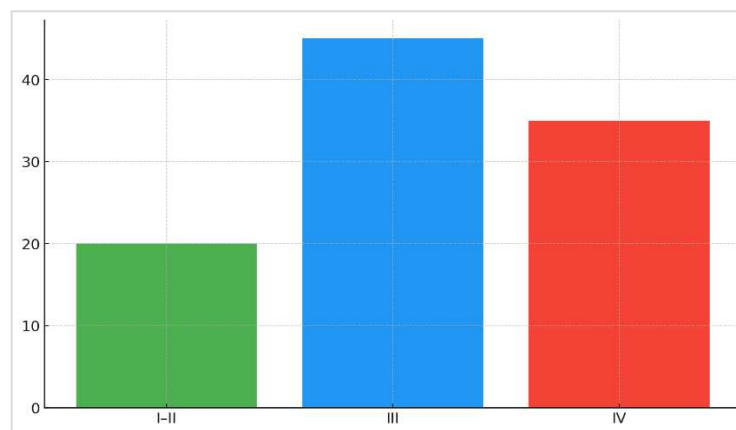


Рис. 2. Распределение по стадиям заболевания.

Побочные эффекты III–IV степени (рис.3):

- Отёчность лица – 10%
- Утомляемость – 7%
- Кожные высыпания – 3%

Побочные эффекты I–II степени (рис.3):

- Отёчность – 80%
- Утомляемость – 70%
- Кожные высыпания – 20%
- Кожный зуд – 10%
- Тошнота – 5%

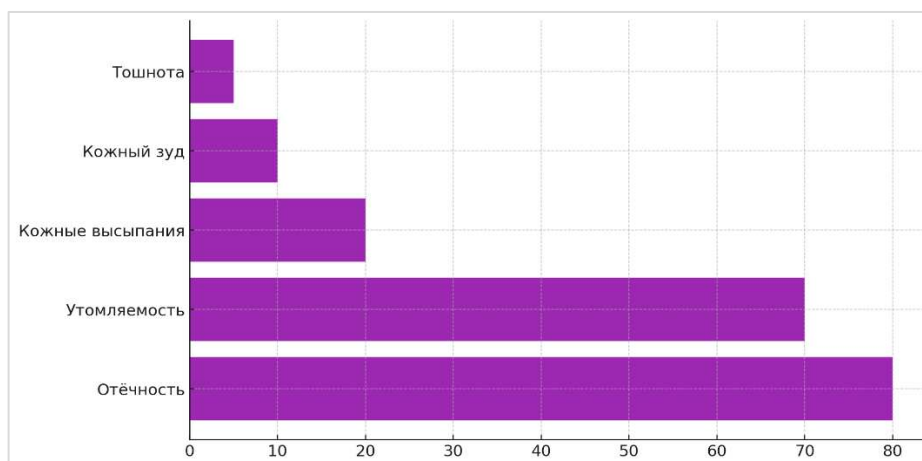


Рис. 3. Побочные эффекты.

Медиана безрецидивной выживаемости составила 14 лет у пациентов младше 65 лет и 5 лет – у старших [6,7].

Обсуждение. Результаты нашего исследования подтверждают высокую эффективность иматиниба в лечении GIST, что согласуется с данными международных клинических исследований [1,2]. Частота ремиссии и стабилизации (85%) сопоставима данным крупных рандомизированных исследований [8,9].

Структуры резистентности: вторичные мутации KIT (особенно в экзонах 13, 14, 17) приводят к развитию резистентности через ~18–24 месяца лечения и требуют смены линии терапии [10,11].

Препараты второй и третьей линии:

- Ripretinib (INVICTUS/INTRIGUE): фаза III показала значимую эффективность – PFS улучшилась во всех генотипических группах (HR $\approx$ 0.16), медленный рост побочных и широкая активность против различных мутаций KIT/PDGFR [12,13].

- При сравнении с сунитинибом (INTRIGUE) ripretinib показал сопоставимый PFS, лучшую переносимость, особенно при KIT экзоне 11, снижение частоты grade 3/4 токсичности [13].

- Avapritinib – особенно эффективен при мутации PDGFRA D842V: в NAVIGATOR-исследовании ORR достиг 91%, медиана PFS $\approx$ 34 мес, продолжительность ответа – 27,6 мес [14,15]. В фазе III (VOYAGER) avapritinib превосходил регорафениб по ORR ($\approx$ 17% против 7%) и медиане PFS [16,17].

Дополнительные данные (кросс-этническое исследование NAVIGATOR в Китае): ORR у пациентов с PDGFRA D842V был 75–79%, CBR $\approx$ 86%, PFS не достигнута [18].

Адьювантный иматиниб: исследование PERSIST-5 показало RFS $\approx$ 90%, OS $\approx$ 95% у пациентов с KIT-экзон 11 мутациями [19].

Реальные клинические данные: немецкое когортное исследование показало mOS $\approx$ 7,1 года при доступе к нескольким линиям терапии, что

выше исторических 5,5 года (SWOG-S0033) и 4,1 года (Meta-GIST) [11].

Перспективные терапии:

- Пимитеспиб (Hsp90-ингибитор) в реконструктивной терапии рефрактерных пациентов превосходил ожидания фазы III [21];
- Аванпритиниб ORR $\approx$ 95% у PDGFRA D842V мутантных пациентов [15];
- Другие подходы: PLX9486, AZD3229 – направлены на преодоление рецепторной резистенции [20,21].

Персонализированный подход: применение молекулярной стратификации – определение мутантного статуса KIT/PDGFR α , анализ ctDNA, радиомика – позволяет индивидуализировать терапию и повысить эффективность лечения [12,22].

В целом, данные международных и местных исследований подтверждают выводы нашей работы: эффективность иматиниба высока при

соблюдении молекулярной диагностики и учёта генотипического профиля. Использование последовательных линий TKIs и новые агенты увеличивают PFS/OS и улучшают качество жизни пациентов.

Заключение. Иматиниб в стандартной дозировке 400 мг/сут показал высокую эффективность и приемлемую безопасность у пациентов с GIST. Частичная ремиссия и стабилизация заболевания достигнуты у 85% больных. Безрецидивная выживаемость особенно высока у пациентов младше 65 лет. Таргетная терапия иматинибом заслуживает применения как стандарт первой линии при метастатических и неоперабельных формах GIST. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения результатов у пожилых пациентов и при резистентных формах заболевания.

Литература

1. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2021;398(10310):429–442. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00126-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00126-9)
2. Serrano C, George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920926130. <https://doi.org/10.1177/1758835920926130>
3. Kang YK, Joensuu H, Wu J, et al. Avapritinib versus regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumor after two or more kinase inhibitors (VOYAGER): a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):958–968. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00192-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00192-2)
4. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(1):20–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
6. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-0>
7. Liu Q, Wang Y, Liu S, et al. Clinical outcomes and resistance mechanisms of imatinib in GIST: a real-world retrospective analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1125372. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1125372>
8. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):935–946. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30269-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2)
9. Kang YK, George S, Jones RL, et al. Avapritinib versus regorafenib in locally advanced unresectable or metastatic GI Stromal Tumor: a randomized, open-label phase III study. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3128–3139. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00217>
10. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(1):20–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
11. Haller V, Reiff C, Hamacher R, et al. Overall survival of patients with KIT-mutant metastatic GIST in the era of multiple kinase inhibitor availability. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(11):489. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05965-2>
12. Bauer S, Heinrich MC, George S, et al. Clinical activity of ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor harboring heterogeneous KIT/PDGFR α mutations in the phase III INVICTUS study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(23):6333–6342. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1864>
13. Bauer S, Jones RL, Blay JY, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III

- trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3918–3928. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00294>
14. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer.* 2021;145:132–142. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.008>
 15. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase I trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):935–946. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30269-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2)
 16. Kang YK, Bauer S, Schöffski P, et al. Avapritinib vs regorafenib in molecularly unselected previously treated advanced gastrointestinal stromal tumor: results from the phase III VOYAGER trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(27):3128–3139. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00753>
 17. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, et al. The pharmacology of avapritinib in the treatment of PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumor. *Mol Pharm.* 2019;16(10):419–428. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00346>
 18. Ren W, Qu C, Zhao W, Hu J, Wang W, Yang J. Efficacy and safety of avapritinib in treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I/II study. *Oncologist.* 2022;27(4):e300–e310. <https://doi.org/10.1002/onco.13674>
 19. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):e184060. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4060>
 20. Nishida T, Kang YK, Reichardt P, et al. Efficacy and safety of pimipitib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from the phase III CHAPTER-GIST-301 trial. *Clin Sarcoma Res.* 2023;13:5. <https://doi.org/10.1186/s13569-023-00191-9>
 21. Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al. Novel KIT exon 10 mutations in gastrointestinal stromal tumors: insights into primary resistance to imatinib. *Mod Pathol.* 2020;33(8):1555–1563. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0529-3>
 22. Li J, Demetri GD, Nishida T, et al. Genetic heterogeneity and radiomics in gastrointestinal stromal tumor management. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):789–800. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00456>

Сведения об авторах

Найзабекова Светлана Шамшикеевна – к.м.н., с.н.с., врач химиотерапевт Национальный центр онкологии и гематологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: 0009-0005-2898-9927, e-mail: svetlana.naiza@gmail.com

Исаева Назгуль Казыбаевна – к.м.н., с.н.с. заведующий отделением химиотерапии, Национальный центр онкологии и гематологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: naz.isaeva@gmail.com

Дыйканбаева Сайкал Качкыновна – к.м.н., доцент кафедры онкология, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: saykald@inbox.ru

Кошалиева Айдана Нурлановна – врач химиотерапевт, Национальный центр онкологии и гематологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: 0009-0006-8367-2807, e-mail: dnkshlv15@gmail.com

Для цитирования

Найзабекова С.Ш., Исаева Н.К., Дыйканбаева С.К., Кошалиева А.Н. Современные подходы к таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей: результаты клинического исследования. *Евразийский журнал здравоохранения.* 2025;3:166–171. <https://doi.org/10.54890/1694-8882-2025-3-166>