

Для цитирования: Адлейба С.Т., Когония Л.М., Гуревич Л.Е., Сидоров А.В. Клинический опыт эффективного использования таргетной терапии у пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 109–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-109-113.

For citation: Adleiba S.T., Kogonija L.M., Gurevich L.E., Sidorov A.V. Clinical experience in using targeted therapy for disseminated gastrointestinal stromal tumors. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(3): 109–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-109-113.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ

С.Т. Адлейба¹, Л.М. Когония², Л.Е. Гуревич², А.В. Сидоров¹

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ярославль, Россия¹

Россия, г. Ярославль, 150000, ул. Революционная, 5. E-mail: bruvs@mail.ru¹

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,
г. Москва, Россия²

Россия, г. Москва, 129110, ул. Щепкина, 61/2²

Аннотация

Представлен собственный опыт эффективного лечения пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО) препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназ (иматинибом). **Актуальность.** Терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей представляет собой сложную проблему современной онкологии. С 2001 г. в лечении больных ГИСО произошел прорыв за счет успешного применения таргетного препарата из группы ингибиторов тирозинкиназ – иматиниба, который эффективен в первой линии неоперабельных и/или метастатических ГИСО, а также используется с целью неoadъювантной, адъювантной терапии локализованных форм ГИСО. Генно-мутационный анализ, используемый для корректного назначения таргетной терапии, свидетельствует о нецелесообразности назначения иматиниба у пациентов с мутацией в гене сукцинатдегидрогеназы и мутацией D842V в гене тромбоцитарного фактора роста. Однако в разных субъектах РФ подобная диагностическая процедура не всегда может быть выполнена по ряду технических причин. Отсутствие ответа на терапию и, как следствие, прогрессирование заболевания могут быть связаны со снижением терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови. Определение концентрации активных метаболитов иматиниба в сыворотке крови позволяет своевременно выявить потенциальные причины недостаточного ответа на терапию и проводить индивидуальную коррекцию дозы препарата. **Материал и методы.** Для выяснения значимости корреляции между повышением/понижением дозы иматиниба и достижением терапевтического ответа использовался лабораторный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения концентрации иматиниба в сыворотке крови. **Заключение.** Определение пониженной концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией метода tandemной масс-спектрометрии у пациентки с диссеминированной формой ГИСО позволило провести коррекцию дозы препарата и достичь положительного эффекта с длительностью 51 мес (с момента повышения дозы). Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией метода tandemной масс-спектрометрии не является абсолютной альтернативой генно-мутационному анализу, однако он может эффективно использоваться для коррекции дозы иматиниба пациентам с ГИСО.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, химиотерапия, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, старческий возраст, хроматография.

CLINICAL EXPERIENCE IN USING TARGETED THERAPY FOR DISSEMINATED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

S.T. Adlejba¹, L.M. Kogonija², L.E. Gurevich², A.V. Sidorov¹

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia¹

5, Revolyutsionnaya Street, 150000-Yaroslavl, Russia. E-mail: bruv@mail.ru¹

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia²

61/2, Shchepkina Street, 129110-Moscow, Russia²

Abstract

We report a case of disseminated gastrointestinal stromal tumor effectively treated with imatinib, a selective tyrosine kinase inhibitor. **Background.** Treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) still remains a clinical challenge. Since 2001 a breakthrough has occurred in the treatment of patients with GIST due to a successful use of imatinib, the targeted drug from the group of tyrosine kinase inhibitors, which is effective in the first line of inoperable and/or metastatic GIST, and is also used for neoadjuvant and adjuvant therapy for localized GIST. Genetic mutational analysis used for the correct prescription of targeted therapy suggests that it is inappropriate to administer imatinib in patients with a mutation in the succinate dehydrogenase gene and D842V mutation in the platelet-derived growth factor gene. However, in different regions of the Russian Federation, such diagnostic procedure may not always be available for a number of technical reasons. The lack of response to therapy and, consequently, the progression of the disease, may be associated with a decrease in the therapeutic concentration of imatinib in the blood plasma. Determination of the concentration of active metabolites of imatinib in the serum allows timely identification of potential causes of insufficient response to therapy and individual correction of the dose of the drug. **Material and Methods.** To assess a significance of the correlation between increasing/decreasing the dose of imatinib and achieving a therapeutic response, we used a laboratory high-performance liquid chromatography method to determine the concentration of imatinib in serum. **Conclusion.** Determination of a decreased concentration of active metabolites of imatinib in plasma by high-performance liquid chromatography with detection of tandem mass spectrometry method in a patient with disseminated GIST allowed us to correct the dose of the drug and achieve a positive effect with a duration of 51 months (since the dose was increased). The method of high-performance liquid chromatography with the detection of the method of tandem mass spectrometry is not an absolute alternative to gene mutation analysis, however, it can be effectively used for correction of the dose of imatinib in patients with GIST.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, chemotherapy, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, old age, chromatography.

Актуальность

Терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) до сих пор представляет собой сложную проблему современной онкологии [1]. Применение химиотерапии не дало удовлетворительных результатов ни в монорежиме (дакарбазин или доксорубицин), ни в комбинированных схемах (MAID – месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин): по данным разных авторов, частота объективных ответов составляла 0–15 %, медиана общей выживаемости – 8–9 мес [2]. С 2001 г. в лечении больных ГИСО произошел прорыв за счет успешного применения таргетного препарата из группы ингибиторов тирозинкиназ – иматиниба [3, 4], который эффективен в первой линии неоперабельных и/или метастатических форм, а также используется при неoadъювантной, адъювантной терапии локализованных ГИСО [5, 6]. Генно-мутационный анализ, используемый для корректного назначения таргетной терапии, свидетельствует о нецелесообразности назначения иматиниба пациентам с мутацией в гене сукцинатдегидрогеназы и мутаци-

ей D842V в гене тромбоцитарного фактора роста [7, 8]. Однако в разных субъектах РФ подобная диагностическая процедура не всегда может быть доступна по ряду технических причин. Отсутствие ответа на терапию и, как следствие, прогрессирование заболевания могут быть связаны со снижением терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови.

Материал и методы

С целью выяснения значимости корреляции между повышением/понижением дозы иматиниба и достижением терапевтического ответа мы использовали лабораторный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения концентрации иматиниба в сыворотке крови. В качестве примера индивидуализации терапии иматинибом приводим собственное наблюдение за пациенткой с диссеминированной формой ГИСО желудка.

Пациентка считает себя больной с августа 2012 г., когда появились первые жалобы на сла-

бость, снижение веса на 8 кг за 4 мес, умеренные боли в эпигастральной области. За медицинской помощью не обращалась. В ноябре 2012 г. была госпитализирована в ГКБ № 62 г. Москвы, где при ЭГДС в верхней трети желудка по передней стенке была выявлена подслизистая опухоль 4 см в диаметре с изъязвлением 12×10 мм, в дне которого фибрин, фиксированный сгусток, взята биопсия. Гистологическое заключение (№№ 14228–39): опухоль, представлена пучками и тяжами клеток с овальными либо вытянутыми ядрами, клетки образуют ритмичные структуры, располагающиеся в бесклеточной гомогенной массе. Морфологическая картина соответствует гастроинтестинальной стромальной опухоли. 19.11.12 больной была произведена гастрэктомия. Гистологическое заключение и ИГХ-исследование (№ 2837) операционного материала: злокачественная ГИСО желудка веретенноклеточного строения, CD117+++, CD34+, виментин–, Ki67–12 %, число митозов–6 в 50 полях зрения.

Через 3 мес после операции состояние пациентки ухудшилось, появились боли в правой половине живота, беспокоила тошнота, слабость, ECOG 1–2. В связи с возникшими жалобами пациентка обратилась к районному онкологу, при контрольном УЗИ органов брюшной полости (06.02.13) были выявлены метастазы в печени (наибольший очаг 3 см в диаметре), по поводу чего начата терапия иматинибом в дозе 400 мг в сут. Через 1 мес после начала приёма иматиниба была определена концентрация иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (первичный забор 08.03.13–889 нг/мл, ниже нормы). На фоне проводимой терапии имело место субъективное улучшение состояния пациентки, однако при контрольной КТ (11.03.13) установлено прогрессирование заболевания в виде увеличения очага в печени с 3 до 4 см в диаметре (рис. 1). Учитывая прогрессирование процесса на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг, а также выявленную первичную пониженную концентрацию иматиниба (889 нг/мл в сыворотке крови), решено увеличить дозу препарата до 600 мг в сут (11.03.13).

Через 2 нед после начала приема препарата в эскалированной дозе (600 мг/сутки) самочувствие пациентки улучшилось: исчезла тошнота, уменьшились боли в правой половине живота. При повторном определении концентрации иматиниба через 1 мес (02.04.13) после повышения дозы до 600 мг этот показатель составил 1209 нг/мл (рис. 1), что коррелировало с улучшением субъективного состояния пациентки. Следующее контрольное КТ органов брюшной полости (11.02.14) зафиксировало уменьшение размеров метастатического очага с 4 см до 0,8 см в диаметре (рис. 2).

С 11.03.13 по настоящее время пациентка ежедневно принимает иматиниб в дозе 600 мг в сут

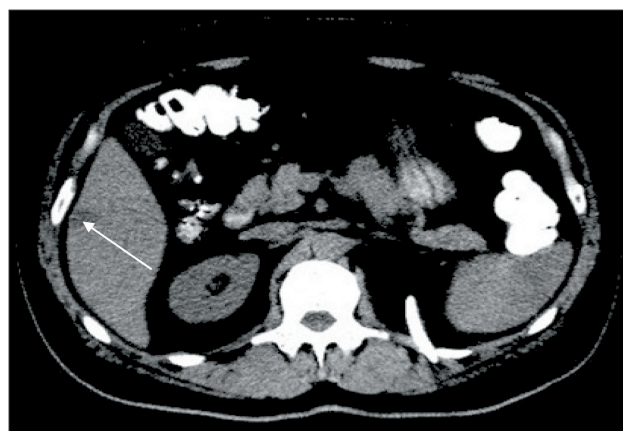


Рис. 1. КТ органов брюшной полости пациентки с диссеминированной формой ГИСО. Прогрессирование при таргетной терапии иматинибом в стандартной суточной дозе 400 мг

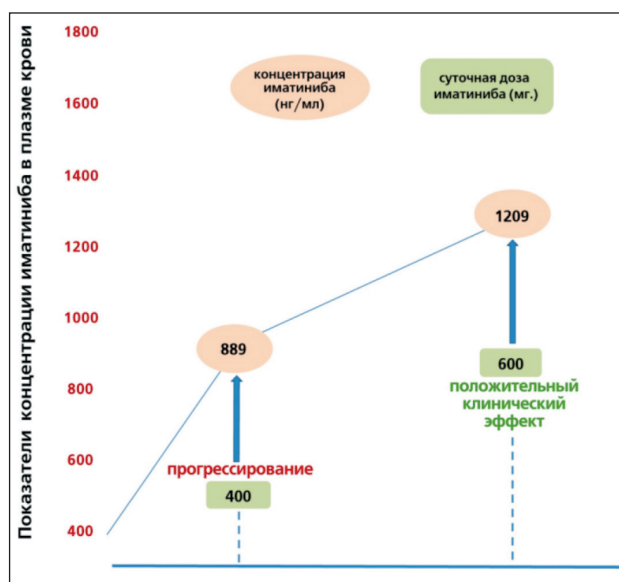


Рис. 2. Определение концентрации иматиниба в плазме крови пациентки с диссеминированной формой ГИСО желудка

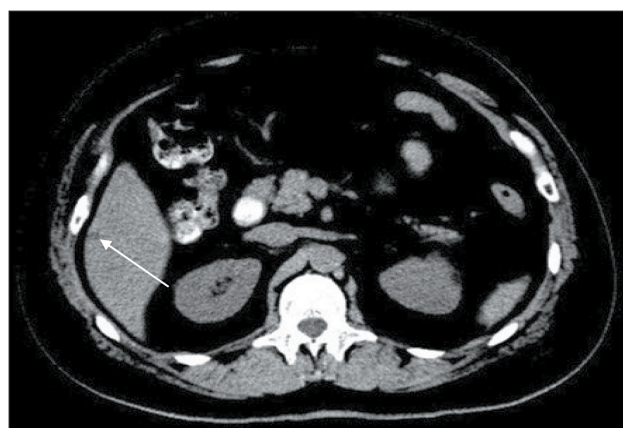


Рис. 3. КТ органов брюшной полости пациентки с диссеминированной формой ГИСО. Положительный клинический эффект индивидуализации таргетной терапии иматинибом в суточной дозе 600 мг

и наблюдается в течение 5 лет с момента повышения дозы. С момента начала терапии иматинибом больная находится под наблюдением 5 лет и 7 мес, на диспансерном учете – 5 лет и 10 мес. При последнем контрольном осмотре состояние удовлетворительное, ECOG 0, активных жалоб не предъявляет. По данным регулярных плановых исследований, а также при последнем контрольном КТ органов брюшной полости (05.09.18) отмечается сохранение достигнутого эффекта. Из нежелательных явлений больная отмечала преходящие умеренные периорбитальные отеки и редко тошноту, лекарственной коррекции не требовалось. Выраженных побочных эффектов на фоне проводимой терапии иматинибом в вышеуказанной дозировке не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii21–6. doi: 10.1093/annonc/mdl255.
2. Kopp M.B., Koroleva I.A. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей. Злокачественные опухоли. 2013; 1: 15–27. [Kopp M.V., Koroleva I.A. Multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. Malignant tumors. 2013; 1: 15–27. (in Russian)].
3. Кащенко В.А., Карачун А.М., Орлова Р.В., Пелипас Ю.В., Петрова В.В., Непомнящая С.Л., Глузман М.И., Бескровный Е.Г. Особенности хирургического подхода в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2017; 176(2): 22–27. [Kashchenko V.A., Karachun A.M., Orlova R.V., Pelipas Yu.V., Petrova V.V., Nepomnyashchaya S.L., Gluzman M.I., Beskrovnyi E.G. Peculiarities of surgical approach in treatment of gastrointestinal stromal tumors. Grekov's Bulletin of Surgery. 2017; 176(2): 22–27. (in Russian)]. doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-2-22-27.
4. Søreide K., Sandvik O.M., Søreide J.A., Giljaca V., Jureckova A., Bulusu V.R. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol. 2016 Feb; 40: 39–46. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.031.
5. Когония Л.М., Корнилова А.Г., Моськин В.Г., Морданов С.В., Оксенюк О.С. Стратификация больных гастроинтестинальными стромальными опухолями по группам риска: определение целесообразности проведения адъювантной терапии и ее продолжительность. Якутский медицинский журнал. 2014; 3(47): 12–16. [Kornilova A.G.,

Выводы

Таким образом, определение пониженной концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией метода tandemной масс-спектрометрии у пациентки с диссеминированной формой ГИСО позволило провести коррекцию дозы препарата и достичь положительного эффекта с длительностью 51 мес (с момента повышения дозы). Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией метода tandemной масс-спектрометрии не является абсолютной альтернативой генно-мутационному анализу, однако он может эффективно использоваться для коррекции дозы иматиниба пациентам с ГИСО.

Kogoniya L.M., Mos'kin V.G., Mordanov S.V., Oksenyuk O.S. Risk groups stratification of patients with gastrointestinal stromal tumors: defining the feasibility of adjuvant therapy and its duration. Yakut Medical Journal. 2014; 3(47): 12–16. (in Russian)].

6. Когония Л.М., Корнилова А.Г., Морданов С.В., Оксенюк О.С. Адъювантная терапия пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями: стратификация больных по группам риска. Злокачественные опухоли. 2014; 1: 39–46. [Kogoniya L.M., Kornilova A.G., Mordanov S.V., Oksenyuk O.S. Adjuvant therapy of patients with gastrointestinal stromal tumors: stratification of patients by risk groups. Malignant tumors. 2014; 1: 39–46. (in Russian)].

7. Никулин М.П., Архири П.П., Владимиров Л.Ю., Жабина А.С., Носов Д.А., Стилиди И.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8: 421–429. [Nikulin M.P., Arkhiri P.P., Vladimirova L.Yu., Zhabina A.S., Nosov D.A., Stilidi I.S. Practical recommendations for the medicinal treatment of gastrointestinal stromal tumors. Malignant tumors. Practical recommendations RUSSCO. 2018; 8: 421–429. (in Russian)].

8. Hayashi Y., Bardsley M.R., Toyomasu Y., Milosavljevic S., Gajdos G.B., Choi K.M., Reid-Lombardo K.M., Kendrick M.L., Bingener-Casey J., Tang C.M., Sicklick J.K., Gibbons S.J., Farrugia G., Taguchi T., Gupta A., Rubin B.P., Fletcher J.A., Ramachandran A., Ordog T. Platelet-derived growth factor receptor-alpha regulates proliferation of gastrointestinal stromal tumor cells with mutations in KIT by stabilizing ETV1. Gastroenterology. 2015 Aug; 149(2): 420–32.e16. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.006.

Поступила/Received 17.10.18

Принята в печать/Accepted 08.05.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Адлейба Сария Темуровна, соискатель кафедры фармакологии, Ярославский государственный медицинский университет (г. Ярославль, Россия). E-mail: bruvs@mail.ru.

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (г. Москва, Россия).

Гуревич Лариса Евсеевна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (г. Москва, Россия).

Сидоров Александр Вячеславович, доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, заведующий кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии, Ярославский государственный медицинский университет (г. Ярославль, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Sariya T. Adleiba, Pharmacology Department, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia). E-mail: bruvs@mail.ru.

Lali M. Kogonia, MD, DSc, Professor, Oncology and Thoracic Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Yaroslavl, Russia). E-mail: lali51@yandex.ru.

Larisa E. Gurevich, DSc, Professor, Leading Researcher, Anatomic Pathology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Yaroslavl, Russia). E-mail: larisgur@mail.ru.

Alexandr V. Sidorov, MD, DSc, Pharmacology Department, Head of the Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia). E-mail: alekssidorov@yandex.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.