



Клинический опыт индивидуализации таргетной терапии пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли прямой кишки (14.01.2012)

Л.М. Когония, А.Г. Корнилова, В.С. Мазурин

Адрес для переписки: Ануш Григорьевна Корнилова, doc.kornilova@mail.ru

В статье представлен клинический опыт оптимизации таргетной терапии иматинибом пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли прямой кишки в амбулаторных условиях. Опыт осуществлялся с помощью исследования концентрации активных метаболитов иматиниба мезилата в плазме крови. На фоне проводимой индивидуализации терапии отмечен положительный эффект, заключающийся в уменьшении размеров множественных метастатических очагов в печени и стабилизации в костях скелета, подтвержденный методом компьютерной томографии.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, иматиниб

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) относятся к числу редких злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, при этом они составляют 80% от всех опухолей мезенхимального происхождения данной локализации.

Новая эра в терапии ГИСО наступила благодаря таргетному препарату иматиниба мезилату, который и по сей день является единственным лекарственным средством неоадъювантной, адъювантной таргетной терапии и первой линии химиотерапии неоперабельных и/или метастатических ГИСО [1, 2, 3].

Задачей терапии является достижение отчетливого эффекта (полная или частичная регрессия опухоли). Но ГИСО на фоне терапии иматинибом теряют склонность к прогрессированию даже при стабилизации процесса, что приводит к увеличению продолжительности жизни.

Доказано, что у пациентов с ГИСО при концентрации активных метаболитов иматиниба менее 1100 нг/мл медиана времени до прогрессирования и частота объективного эффекта статистически ниже, чем у пациентов с более высокими концентрациями метаболитов [4].

Как показывает клинический опыт, прекращение терапии иматинибом у большинства больных распространенной формой ГИСО, даже когда образования были предварительно удалены хирургическим путем, приводит к прогрессированию заболевания.



Несмотря на то что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость имеются лишь у 15% больных ГИСО [5], у большинства пациентов, отвечавших вначале на таргетное лечение, заболевание прогрессирует в результате приобретенной резистентности [6]. Однако в ряде случаев причиной прогрессирования ГИСО является отнюдь не приобретенная резистентность, а факторы, препятствующие длительному непрерывному приему иматиниба, такие как несоблюдение режима лечения, псевдопрогрессирование или другие причины (например, гастрэктомия) [7–10]. В связи с этим до перехода на терапию второй линии целесообразно обратить особое внимание на факторы прогрессирования ГИСО и исключить другие причины резистентности к иматинибу.

В большинстве случаев отсутствие ответа и прогрессирование заболевания связаны со снижением терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови, что может быть обусловлено как нарушением пациентами режима приема препарата [11–13], так и индивидуальными особенностями метаболизма иматиниба, а также приемом сопутствующих лекарственных средств, изменяющих его метаболизм [14–16].

Из вышесказанного следует, что мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови позволяет врачу своевременно заподозрить снижение комплаентности, а также выявить потенциальные причины недостаточного ответа или непереносимости иматиниба. Рассмотрим эти положения на клиническом примере течения болезни у одной из пациенток.

Пациентка С.З. П., 1930 г. р. с диагнозом «Гастроинтестинальная стромальная опухоль прямой кишки; состояние после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, наложение колостомы» состоит на диспансерном учете в ГУЗ «Онкологический диспансер № 2» г. Москвы (ГУЗ ОД № 2) с 18.07.2006.

Из анамнеза известно: первые признаки заболевания развились остро 12.12.2005 в виде повышения температуры тела до 38,5–39,5 °С, озноба, слабости, кожной сыпи. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию (антибиотики, жаропонижающие), состояние больной прогрессивно ухудшалось – сохранялась высокая температура тела – до 40 °С, появились боли в мезо- и гипогастриальной областях, присоединились трофические изменения на пальцах стоп и кистей. От предложенной госпитализации пациентка отказывалась.

15.12.2005 в связи с резким ухудшением состояния была госпитализирована в Городскую клиническую больницу № 81 г. Москвы с направительным диагнозом «Острый панкреатит». До 23.12.2005 пациентка получала симптоматическое лечение по поводу тромбгеморрагического васкулита с формированием очагов некроза в области стоп и кистей, язвенной болезни желудка в стадии обострения, хронического панкреатита, железодефицитной анемии.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больной оставалось тяжелым, в связи с чем она была переведена в ФГУ «Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ», где находилась с 23.12.2005 по 06.03.2006. В ходе обследования при компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости от 27.12.2005 в малом тазу, в прямой кишке определялось неоднородное образование диаметром до 75 мм, просвет кишки сужен; в 7-м сегменте правой доли печени было выявлено неоднородное гиподенсивное образование размером 90 × 54 мм.

Учитывая картину компьютерной томографии, пациентке была произведена ректороманоскопия, в ходе которой выявлена опухоль прямой кишки на расстоянии 4–5 см от жома. На основании гистологического исследования в совокупности с иммуногистохимическим исследованием (ИГХ)

биоптата опухоли прямой кишки был установлен диагноз «Гастроинтестинальная стромальная опухоль; реакция с-kit положительная в клетках опухоли, реакция с гладкомышечным актином положительная в части клеток опухоли и клетках, окружающих сосуды, реакция с S-100, ЭМА, виментином – отрицательная».

18.01.2006 выполнена операция – синхронная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, наложение колостомы. Пациентка была выписана в относительно удовлетворительном состоянии с рекомендацией проведения терапии иматинибом под наблюдением районного онколога.

Лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут было начато 17.07.2006 и проводилось в течение двух месяцев. Далее пациентка самостоятельно прекратила лечение и в течение двух лет и восьми месяцев к врачам не обращалась. При проведении КТ органов брюшной полости 21.08.2006 данных за прогрессирование нет.

В августе 2008 г. пациентка обратилась за медицинской помощью в ГУЗ ОД № 2 г. Москвы с жалобами на выраженную слабость. При контрольном обследовании с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости были выявлены множественные метастазы в обеих долях печени, наличие которых подтверждалось КТ органов брюшной полости от 16.03.2009: печень значительно увеличена в размерах за счет обеих долей. Структура паренхимы печени неоднородная за счет наличия множественных неоднородных гиподенсивных образований (метастатические очаги), размеры наибольших очагов в правой доле 10 × 10 см, в левой доле – 12 × 8 см.

С 28.05.2009 по май 2011 г. пациентка амбулаторно получала терапию иматинибом. По данным КТ органов брюшной полости и малого таза от 03.02.2010 наблюдались множественные (более 30) метастатические очаги в печени



размерами от 0,4 до 9 см, наиболее крупные в S4 и S8; выявлены множественные метастазы в нижнегрудных, пояснично-крестцовых позвонках и подвздошных костях. При контрольном КТ-исследовании от 22.10.2010 выявлена положительная динамика в виде исчезновения мелких очагов в левой доле печени, уменьшения очага в левой доле печени с 9 × 7 см до 6 × 4 см; остеобластические очаги в позвонках и подвздошных костях таза – стабилизация.

Первоначальное лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут проводилось до момента определения концентрации препарата в крови, которая оказалась запредельно сниженной и составила 458 нг/мл. В связи с этим с 07.12.2010 по 08.02.2011 доза иматиниба была скорректирована и увеличена до 800 мг/сут.

Однако в связи с развитием побочных явлений в виде пастозности лица, отека век, ухудшения зрения, ухудшения течения гипертонической болезни доза иматиниба была снижена до 600 мг/сут.

В дальнейшем в силу ряда фармакоэкономических проблем доза иматиниба была снижена до 400 мг/сут с 03.03.2011.

При контрольном КТ-исследовании от 16.03.2011 – стабилизация процесса в печени (в S8 – 9 см, в S4 – 6 см) и костях.

Повторное исследование концентрации иматиниба в плазме крови провели 18.03.2011, она составила 1437 нг/мл, что в полной мере соответствует терапевтическому уровню. Лабораторные данные подтверждают полученные результаты контрольной КТ органов брюшной полости от 13.01.2012: уменьшение размеров очага в S4 с 6 см до 4,5 см, стабилизация в отношении остальных очагов в печени и костных метастазов.

В настоящее время пациентка продолжает прием иматиниба в дозе 400 мг/сут и находится под динамическим наблюдением. Выраженных побочных эффектов от проводимой терапии иматинибом в вышеуказанной дозировке не выявлено.

Таким образом, на примере развития и течения болезни у настоящей больной можно сделать выводы:

1. Применение иматиниба в качестве таргетной терапии первой линии у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями является оптимальным терапевтическим подходом даже при наличии диссеминированного процесса с метастазами в печень и кости скелета.
2. Исследование уровня иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО позволяет вовремя выявить снижение концентрации препарата ниже терапевтической.
3. Пероральный прием препарата, не требующий госпитализации, позволяет повысить комплаентность пациентов, ранее характеризующихся пониженной приверженностью к терапии.
4. Индивидуализация таргетной терапии может способствовать стабилизации и положительной динамике болезни, несмотря на выраженный диссеминированный процесс. ☺

Литература

1. Benjamin R.S., 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. Vol. 22. A-3271.
2. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 4. P. 620–625.
3. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N. et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. № 10. P. 942–949.
4. Demetri G.D., Wang Y., Wehrle E. et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 19. P. 3141–3147.
5. Holdsworth C.H., Badawi R.D., Manola J.B. et al. CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189. № 6. P. W324–W330.
6. Fletcher J., Corless C., Dimitrijevic S. et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003. Vol. 22. A-3275.
7. Choi H. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model // Curr. Oncol. Rep. 2005. Vol. 7. № 4. P. 307–311.
8. Demetri G.D., Benjamin R.S., Blanke C.D. 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. Vol. 5. Suppl. 2. P. S1–29.
9. Patel S. Managing progressive disease in patients with GIST: factors to consider besides acquired secondary tyrosine kinase inhibitor resistance // Cancer Treat. Rev. 2012. Vol. 38. № 5. P. 467–472.
10. Yoo C., Ryu M.H., Kang B.W. et al. Cross-sectional study of imatinib plasma trough levels in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: impact of gastrointestinal resection on exposure to imatinib // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 9. P. 1554–1559.
11. Feng W., Henk H., Thomas S. et al. Compliance and persistency with imatinib // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. Suppl. A-6038.
12. Mazzeo F., Duck L., Joosens E. et al. Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: the ADAGIO study // Anticancer Res. 2011. Vol. 31. № 4. P. 1407–1409.
13. Von Mehren M., Widmer N. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical



- cal response in advanced metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): an emerging role for drug blood level testing? // Cancer Treat. Rev. 2011. Vol. 37. № 4. P. 291–299.
14. Bolton A.E., Peng B., Hubert M. et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects // Cancer Chemother. Pharmacol. 2004. Vol. 53. № 2. P. 102–106.
 15. Deininger M.W., O'Brien S.G., Ford J.M. et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 8. P. 1637–1647.
 16. Joensuu H., Trent J.C., Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST // Cancer Treat. Rev. 2011. Vol. 37. № 1. P. 75–88.

Experience of tailored targeted therapy in a patient with disseminated anorectal gastrointestinal stromal tumor: case report (Jan 14, 2012)

L.M. Kogoniya, A.G. Kornilova, V.S. Mazurin

State-Financed Health Institution of the Moscow Region 'Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky'

Contact person: Anush Grigoryevna Kornilova, doc.kornilova@mail.ru

The authors report the clinical case of tailored targeted outpatient therapy with imatinib in disseminated anorectal gastrointestinal stromal tumor. To optimize the therapy, plasma concentrations of imatinib mesylate active metabolites were monitored. Tailoring of the therapy was associated with reduction of size of multiple hepatic metastases and stabilization of bone metastases in the CT-scans.

Key words: anorectal gastrointestinal stromal tumor, imatinib

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- Только НОВИНКИ
- Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- Подарки и СКИДКИ покупателям
- Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!