

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АДЛЕЙБА САРИЯ ТЕМУРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

14.01.12 - онкология

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор **Л.М. Когония;**

доктор медицинских наук,
доцент **А.В. Сидоров**

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Современные данные о патоморфологии, патогенезе, генетических особенностях и прогностических факторах ГИСО	15
1.2. Современное представление о тактике лечения пациентов с ГИСО....	18
1.3. Оценка эффективности таргетной терапии иматинибом больных ГИСО.....	30
1.4. Данные по эффективности различных таргетных препаратов в терапии больных ГИСО.....	32
1.5. Развитие резистентности к иматинибу.....	39
1.6. Влияние концентрации иматиниба в плазме крови на достижение терапевтического ответа при проведении таргетной терапии пациентов с ГИСО	41
ГЛАВА 2. Материалы и методы.....	47
2.1. Материал. Общеклиническая характеристика больных.....	50
2.2. Методы. Определение концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии.....	61
2.3. Критерии оценки эффективности лечения пациентов с ГИСО.....	66
ГЛАВА 3. Результаты исследования	70
3.1. Оптимизация методики лекарственной терапии пациентов с диссеминированными формами ГИСО.....	70
3.2. Оптимизация методики лекарственной терапии пациентов с локализованными формами ГИСО.	89
3.2.1. Оценка эффективности индивидуализации таргетной терапии в группе больных адъювантного лечения иматинибом.....	89
3.2.2. Результаты наблюдения за пациентами группы динамического контроля.....	103
3.3. Обсуждение.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117

ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
ПРИЛОЖЕНИЕ №1.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ №2.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ №3.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ №4.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) относятся к числу редких злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), составляя 0,1 – 3% от всех опухолей данной локализации [7,19,24,103,120]. Несмотря на это, на их долю приходится 80% от всех мезенхимальных опухолей системы пищеварения [140].

Заболеваемость ГИСО в Европе составляет около 3000 – 4000 случаев в год [100,110]. Заболеваемость ГИСО в России составляет около 10 – 15 человек на 1.000.000 населения в год, а число впервые выявленных случаев приближается к 500 человек в год. Около трети больных имеют распространенные стадии процесса [8]. Столь небольшое количество ежегодно диагностируемых случаев связано не только с редкой встречаемостью ГИСО, но и с тем, что данные новообразования длительное время классифицировали как один из многочисленных типов сарком мягких тканей, и были выделены в отдельную нозологическую и гистоморфологическую группу лишь в 1983г. [112]. К тому же отсутствие повсеместного внедрения на территории России метода иммуногистохимического и генетического исследования затрудняет проведение дифференциального диагноза ГИСО с опухолями с истинной нейрогенной и гладкомышечной дифференцировкой.

О том, что многие ГИСО остаются нераспознанными и в настоящее время, свидетельствуют работы исследователей, отражающие данные аутопсий и плановых гистологических исследований: по данным Kawano K. и соавт. на каждые 1000 аутопсий выявляют 10 нераспознанных ГИСО; из 100 оперированных больных по поводу рака желудка – 35 выявленных микроскопических ГИСО; 20% опухолей являются эндоскопическими находками или выявляют при лучевой диагностике [112].

Существенный вклад в конкретизацию классификации был внесен лишь в 1998г. после публикаций результатов исследований, посвященных

патогенезу ГИСО, в которых была продемонстрирована идентичность фенотипических характеристик клеток Кахала с ГИСО и наличие мутации рецептора c-kit, приводящей к его безлигандной активации [99,122].

Патогенез ГИСО оказался уникальным: среди солидных новообразований опухолевая прогрессия вызвана одиночной мутацией гена c-kit или PDGFR – альфа [83, 146].

80 – 85% ГИСО имеют мутации в гене KIT (9, 11, 13 и 17 экзоны), 10 – 15% - в гене PDGFRA (12, 14 и 18 экзоны). В 5% ГИСО в данных генах не выявляются мутации – так называемый «дикий» тип [3,48,87,164].

Наиболее часто ГИСО развивается в желудке (60%) и тонкой кишке (25%). Реже встречается в толстой кишке (8%), прямой кишке (5%) и пищеводе (2%) [2,5,144].

Гистологический спектр ГИСО представлен веретенноклеточным (70%), эпителиоидным (20%) и смешанным типом (10%) [1,5,83,140].

К наиболее важным прогностическим критериям при ГИСО относят размеры опухоли, ее локализация, митотический индекс, мутационный фактор и отсутствие/наличие разрыва капсулы при проведении оперативного лечения [9,10,48,52,125,141].

Терапия пациентов с ГИСО является мультидисциплинарной задачей и включает в себя хирургическое вмешательство и лекарственное лечение.

Поскольку до открытия биологических особенностей ГИСО их относили к общей группе сарком, единственным методом лечения было хирургическое удаление первичной или рецидивной опухоли. Однако эффективность хирургического подхода ограничена и зависит от локального распространения болезни и радикальности оперативного вмешательства. Частота рецидивов при локальном поражении составляет 35%, тогда как при диссеминированном процессе приближается к 90% [53,84]. По данным литературы 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35% до 65% [15,53]. В течение двух лет рецидив возникает в 80% наблюдений [54]. В случае возникновения рецидива заболевания или при

первичном диагностировании неоперабельного диссеминированного процесса медиана выживаемости составляет 10 – 20 месяцев [50,58,71,167]. При этом хирургическое удаление рецидивов в целом не приводит к улучшению прогноза [15,37,71,170].

Имеются отдельные сообщения о проведении лучевой терапии. Однако ее применение весьма ограничено за счёт повреждения окружающих тканей [55].

Опыт применения системной химиотерапии для лечения данной группы опухолей насчитывает около 15 лет. Попытки проведения химиотерапии не дали удовлетворительных результатов: ни монорежимы с использованием дакарбазина или доксорубицина, ни схема MAID (месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин) не продемонстрировали достаточную эффективность: частота объективных ответов, по данным разных авторов, варьировала от 0% до 27% [51,111,121], а медиана общей выживаемости составляла 14 – 18 месяцев [16]. В настоящее время лечение пациентов с ГИСО базируется на мультидисциплинарном подходе, включающем хирургическое вмешательство и таргетную терапию.

Новая эра в терапии ГИСО наступила благодаря таргетному препарату иматинибу мезилата, который в настоящее время используется для проведения неoadьювантной, адьювантной терапии и первой линии химиотерапии неоперабельных и/или метастатических ГИСО.

Исторический опыт свидетельствует о том, что до открытия патогенеза ГИСО 5-летняя выживаемость составляла 20 – 50%, а после внедрения иматиниба отмечено увеличение продолжительности жизни более чем в два раза [20,21,24,55,121].

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (c-kit, PDGFRA) и нерцепторных тирозинкиназ (Abl, Bcr – 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.

Стандартной лечебной дозой иматиниба является 400 мг в сутки. Эта доза обеспечивает высокую эффективность терапии диссеминированных форм ГИСО: частота полных регрессий составляет 1%, частичных регрессий 54 – 74%, стабилизация заболевания – 17 – 37% [64,125]. При этом если медиана времени до наступления полной или частичной ремиссии (по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии) составляет 13 недель, то метаболический эффект может наблюдаться уже через 24 –48 часа после начала терапии иматинибом [64, 154].

Но в ряде случаев данной суточной дозы недостаточно для достижения терапевтического эффекта. Об этом свидетельствуют последние данные кооперированных исследований, отражающих важное клиническое и прогностическое значение наличия, характера и сайта мутации при ГИСО [55,59,68]. В ряде клинических исследований показано, что пациенты с мутацией в 11 экзоне имеют наилучший ответ на терапию иматинибом и, как следствие, более высокие показатели выживаемости [59,68].

Изучение различных терапевтических доз иматиниба (400, 600, 800мг) показало, что увеличение дозы до 800 мг в сутки отчетливо повышает эффективность в случае наличия мутации в 9 экзоне c-kit [59, 64, 98,106]. Общая эффективность этой дозировки равна 59% в сравнении с 17% при назначении 400 мг в сутки, т.е. обладает результативностью при наиболее неблагоприятном прогнозе [87,98].

При наличии мутации в 13 и 17 экзонах c-kit и 18 экзоне PDGFRa эффект иматиниба зависит от положения мутации. Известны конкретные точечные замены в 17 экзоне c-kit и гомологичном 18 экзоне PDGFRA, которые обуславливают резистентность к иматинибу [100,122,164].

Это стало основанием считать, что показанием для использования суточной дозы 800 мг являются следующие клинические ситуации:

- выявление мутации в 9 экзоне;

- недостаточная эффективность и первичная резистентность к стандартной дозе 400 мг в сутки;
- при повторном использовании иматиниба в случае возникновения раннего рецидива болезни.

Накопленный клинический опыт демонстрирует, что прекращение терапии иматинибом у больных распространенной формой ГИСО, в отдельных случаях может приводить к прогрессированию заболевания [22,130,166].

Оптимальная продолжительность терапии пациентов с поздними стадиями ГИСО неизвестна. Однако следует подчеркнуть, что поддерживающее лечение препаратом, даже в случае прогрессирования заболевания, эффективно вследствие замедления опухолевой прогрессии, что является альтернативой по сравнению с прекращением приема иматиниба [22,130,166].

К сожалению, в настоящее время в клинической практике с ростом числа таргетных препаратов современный онколог все чаще сталкивается с необходимостью перехода на терапию второй линии в связи с развитием резистентности опухоли к тому или иному лекарственному средству первой линии. Данная проблема не обошла стороной и больных ГИСО, проходящих терапию иматинибом.

В настоящее время в качестве лекарственного средства второй линии терапии больных стромальными опухолями ЖКТ применяется сунитиниб [65]. Однако резистентность к этому пероральному ингибитору тирозинкиназ встречается также довольно часто [47].

Препарат регорафениб лицензирован в 60 странах, включая США, Европу и Японию, для лечения метастатических ГИСО. В Европе препарат регорафениб показан для лечения пациентов с неоперабельными или метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при

непереносимости данного вида лечения. В России препарат регорафениб зарегистрирован для лечения пациентов с ГИСО с 2016 года.

Регорафениб – пероральный мультикиназный таргетный ингибитор рецепторов VEGF, играющий центральную роль в ангиогенезе. Кроме того, регорафениб подавляет различные онкогенные и стромальные киназы, в том числе KIT, RET, PDGFR, FGFR и RAF, способствуя тем самым прекращению пролиферации злокачественных клеток

При дальнейшем прогрессировании заболевания рекомендаций по лечению больных ГИСО в настоящее время нет. Возможно участие пациента в клинических исследованиях. В настоящее время активно изучается эффективность ряда других тирозинкиназных ингибиторов: дазатиниба, мазатиниба, нилотиниба, сорафениба, ваталаниба, мотезаниба, ингибитора mTORRAD001 и др. [67,114,117,129,131,140]

В связи с этим принятие решения о проведении терапии второй линии целесообразна тщательная объективная оценка эффективности проведенного лечения иматинибом и попытка индивидуализации методики лекарственной терапии.

Несмотря на то, что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость встречаются лишь у 15% больных ГИСО [104,131,134], поддержание эффективности продолжительной терапии иматинибом остается сложной задачей [111].

В большинстве случаев отсутствие ответа на проводимое лечение и прогрессирование ГИСО связано с приобретенной резистентностью к иматинибу вследствие недостаточной концентрации препарата в плазме крови, что может быть обусловлено рядом причин.

Нередко имеет место ошибочная оценка эффективности, проводимой таргетной терапии по данным КТ/МРТ органов брюшной полости. Так, зачастую интерпретация результатов лечения без учета плотности опухолевого узла создает ложное впечатление о прогрессировании заболевания (т.н. псевдопрогрессирование) [43,44,63,66,104].

В ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов с ГИСО при концентрации активных метаболитов иматиниба менее 1100 нг/мл медиана времени до прогрессирования и частота объективного эффекта статистически ниже по сравнению с другими группами пациентов [64].

Наиболее частыми причинами пониженной концентрации иматиниба в плазме служат: индивидуальные особенности метаболизма препарата, нарушение пациентом режима приема иматиниба в связи с их низкой приверженностью к терапии, а также прием сопутствующих лекарственных средств, изменяющих его метаболизм [60,81,92,111].

Исследования по изучению особенностей фармакокинетики иматиниба продемонстрировали, что прием индукторов CYP 3A4 (рифампицин, дексаметазон, интраконазол и др.) может привести к снижению концентрации иматиниба ниже терапевтической [58].

В другом клиническом исследовании отражена зависимость уровня концентрации иматиниба от объема оперативного лечения. Так, значительно более низкие концентрации препарата были обнаружены у лиц, подвергшихся гастрэктомии, по сравнению с перенесшими резекцию желудка [170].

Ответ на лечение и концентрация иматиниба в плазме крови могут также зависеть от генотипа опухоли. Результаты клинического исследования В2222 отражают корреляцию между концентрацией свободного иматиниба и эффективностью терапии больных, в опухолях которых обнаружены ген КИТ «дикого» типа или его мутация в 9 экзоне (n=36), при этом у лиц, ответивших на терапию, концентрация свободного иматиниба была выше (p=0,013) [167].

Также к субоптимальной концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО может привести несоблюдение режима приема препарата [111]. Факторы, связанные с несоблюдением режима приема иматиниба, включают пожилой возраст, женский пол, прием большого числа сопутствующих препаратов, увеличение времени с момента постановки

диагноза, увеличение длительности приема иматиниба, улучшение состояния на данный момент и участие пациента в оплате препарата [81,111].

В этих клинических ситуациях, а также в случаях развития истинного прогрессирования целесообразна оптимизация режима лекарственной терапии пациентов с ГИСО на основе мониторинга концентрации иматиниба в плазме крови.

На сегодняшний день высокоточным и специфичным методом определения концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО является высокоэффективная жидкостная хроматография с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии [10,150].

Тщательный контроль режима приема препарата и при необходимости индивидуальный подбор суточной дозы с учётом данных мониторинга концентрации иматиниба в плазме крови может помочь своевременно выявить недостаточную лечебную концентрацию препарата и увеличить вероятность достижения продолжительности эффекта в терапии пациентов с ГИСО, и тем самым увеличить продолжительность их жизни.

Цель исследования:

Оптимизация терапии пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО путем индивидуализации лекарственного лечения с учетом определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови.

Задачи исследования

1. Оценить возможность использования метода ВЭЖХ-МС/МС для определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови у пациентов с ГИСО;
2. Определить терапевтический интервал показателей концентрации иматиниба в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС у больных с

диссеминированными формами ГИСО для достижения терапевтического эффекта;

3. Разработать алгоритм оптимизации фармакотерапии пациентов с ГИСО.

4. Сравнить показатели общей и безрецидивной выживаемости в группах:

II A - больные, принимавшие иматиниб в адьювантном режиме и II B - группа пациентов с одним хирургическим лечением).

Научная новизна

Впервые в России проведено исследование по изучению концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. Проанализирована и оценена эффективность терапии иматинибом в зависимости от концентрации его активных метаболитов в плазме крови и регулярности приема препарата. Доказана достоверная взаимосвязь достижения терапевтической концентрации иматиниба и показателей общей выживаемости. Проанализированы данные, отражающие корреляцию частоты возникновения нежелательных побочных явлений и уровня концентрации иматиниба в плазме крови больных ГИСО. Определена значимая роль исследования концентрации иматиниба в плазме крови для оценки приверженности пациентов с ГИСО к терапии иматинибом.

Научно-практическая значимость

В проведенном исследовании:

- доказана целесообразность использования метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии для определения концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО;
- определен диапазон показателей иматиниба (900-1500 нг/мл) с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС у больных с ГИСО;

- определена зависимость эффективности лечения от уровня метаболитов иматиниба в плазме крови больных ГИСО;
- разработаны рекомендации по определению концентрации иматиниба в плазме крови для оптимизации режима лекарственной терапии пациентов с ГИСО;
- Разработан алгоритм оптимизации фармакотерапии пациента с ГИСО.

Положения, выносимые на защиту:

1. Отсутствие ответа на проводимое лечение и прогрессирование ГИСО преимущественно связано с приобретенной резистентностью к иматинибу вследствие недостаточной концентрации препарата в плазме крови.
2. Тщательный контроль режима приема препарата и при необходимости индивидуальный подбор суточной дозы с учётом данных мониторинга концентрации иматиниба в плазме крови у пациентов с диссеминированными формами ГИСО может способствовать своевременному выявлению недостаточности лечебной концентрации препарата в пределах терапевтического коридора и увеличению эффективности терапии.

Внедрение результатов исследования

Разработанные рекомендации внедрены в клиническую практику ГУЗ ОД №2 САО г. Москвы и филиал ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им М. Ф. Владимирского МУЗ ПГКБ г. Подольска Московской области.

Апробация работы.

Результаты были представлены в виде тезисов на VI Международной научно – практической конференции (2017г., Азербайджан); IX съезде онкологов в России (Уфа 2017 г.); в форме постерного доклада (призер сессии) на XXII Российском онкологическом конгрессе (13-15 ноября 2018 г., г. Москва);

В виде устного доклада на ежегодной научно - практической конференции преподавателей и аспирантов Абхазского Государственного Университета (2019 г, Абхазия); в виде устного доклада на V Конференции по поддерживающей терапии в онкологии (2019, Санкт - Петербург).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр онкологии с гематологией, клинической фармакологии, фармакологии, фармакогнозии и фармацевтической технологии, терапии педиатрического факультета, оториноларингологии ФГБОУ ВО Минздрава России «Ярославский государственный медицинский университет» протокол № 121 от 24 июня 2019г.

Публикации

По материалам диссертации выполнено 9 публикаций, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из 148 страниц машинописного текста, включает в себя 3 главы (обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований), обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающего 170 источников, из которых 10 работ отечественных авторов и 160 публикаций иностранных авторов. Работа проиллюстрирована 30 таблицами и 34 рисунками.

ГЛАВА 1.

1.1. Современные данные о патоморфологии, патогенезе, генетических особенностях и прогностических факторах ГИСО (обзор литературы).

Частота встречаемости гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) составляет менее 1% среди всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), относятся к мезенхимальным опухолям [7,8,9,110]. Ранее ГИСО классифицировались как лейомиомы или лейомиосаркомы благодаря присутствию гладкомышечных волокон [51].

Впервые термин ГИСО был предложен в 1983г Mazur и Clark [105], которые обнаружили схожесть клеток ГИСО с интерстициальными клетками Кахаля – пейсмейкерами ЖКТ (клетки, принимающие участие в комплексе взаимодействий между гладкомышечными клетками кишечника и интрамуральными нервными сплетениями, координируя перистальтику ЖКТ). Отмечена гетерогенность ГИСО. Они могут состоять из веретенообразных клеток (70%), эпителиоидных – 20% и могут быть смешанными – 10% [2]. К редко встречающимся типам ГИСО относятся плеоморфный, перстневидно-клеточный, мезотелиомоподобный и онкоцитарный [1,5,42,111]. По данным литературы более агрессивное течение заболевания сопряжено с эпителиоидным типом строения ГИСО [39,111]. Гистогенез ГИСО является предметом продолжающихся исследований и терапевтического интереса [122].

По частоте встречаемости в органах ЖКТ ГИСО распределяются следующим образом: в желудке (55,6%), в тонкой кишке (8,1%), в толстой и прямой кишке (6%), другие локализации (5,5%), в пищеводе (0,7%) [10,38,135].

Существенный вклад в понимание патогенеза и конкретизацию классификации был внесен в 1998г., в статье Hirota с коллегами [74] было рассказано о том, что ГИСО экспрессируют протоонкоген КИТ и что мутация в гене КИТ способствует стимуляции роста ГИСО. С-КИТ, также известный

как CD-117 является белком, на поверхности которого обнаружены рецепторы тирозинкиназы [147]. Связывание фактора роста стволовых клеток с экстрацеллюлярным доменом c-kit индуцирует димеризацию рецептора и активацию нисходящего пути патогенеза, ответственного за стимуляцию процессов роста клеток [129].

В другой статье Heinrich с коллегами [70] были представлены данные о том, что ГИСО при отсутствии КИТ – экспрессии могут иметь мутации в альфа-рецепторе тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA). Таким образом, КИТ или PDGFRA мутации могут быть выявлены в 85% и 5% случаев, соответственно, при ГИСО [25].

В исследовании Agaranelal [13] отмечено, что у пациентов не принимающих иматиниб и резистентных к терапии иматинибом, может быть выявлена BRAF мутация, уровень ее встречаемости при ГИСО достаточно низок и составляет <1% [12]. Следует отметить, что КИТ, PDGFRA и BRAF попарно практически не встречаются.

Еще недавно под термином «дикий тип ГИСО» (WT-GIST) подразумевали ГИСО с отсутствием мутаций в КИТ и PDGFRA. На сегодняшний день выявлены новые мутации в гене BRAF и в генах, кодирующих протеиновую сукцинатдегидрогеназу (SDH). Около 12 – 15% ГИСО у взрослых и в 90% случаев ГИСО у детей при отсутствии КИТ, PDGFRA или BRAF мутаций подразделяются на SDH – дефицитную и SDH – содержащую группы [3,14,18,62,162].

В большинстве случаев КИТ мутации локализуются в 11 экзоне (около 70% в околочелюстном домене), в 9 экзоне (10-15% в мотив внеклеточной димеризации), в 13 экзоне (в 1-3% случаев во 2 домене тирозинкиназы и в активирующей петле) [162].

Вторичные КИТ мутации, локализующиеся в экзонах 13, 14, 17 и 18, часто идентифицируются в биопсийных образцах после терапии иматинибом, при развитии у пациентов приобретенной резистентности [122]. Мутация PDGFRA локализуется в 12, 14 и 18 экзонах и более известна как

18D842V. Мутация BRAF локализуется в экзоне 15V600E [13,17]. Мутация SDH гена локализуется на субъединицах В, С и D[17,18,62]. В таблице 1 собраны данные по частоте встречаемости мутаций при ГИСО.

Таблица 1. Частота встречаемости мутаций при ГИСО.

KIT мутации (около 85%)	PDGFRA мутации (около 5%)	BRAF мутации (< 1%)	SDH мутации (10-15% у взрослых, 90% у детей)
Экзон 11 (около 70%)	Экзон 18 (около 5%)	Экзон 15 V600E	Субъединицы В, С, D
Экзон 9 (10-15%)	Экзон 12 (1%)		
Экзон 13 (1-3%)	Экзон 14 (<0,5%)		
Экзон 17 (1%)	Экзон 18 D824V (около 0%)		

ИГХ – исследование является ключевым в дифференцировке ГИСО и других мезенхимальных опухолей ЖКТ и забрюшинного пространства [77].

Ключевым иммуногистохимическим маркером ГИСО является экспрессия тирозинкиназного рецептора KIT (CD117), которая имеет место более чем в 95 % случаев, включая опухоли с мутациями KIT, PDGFRA и «дикиим» типом генов [4,59,75].

К прочим маркерам относятся: молекула, условно названная DOG 1 (Discovered OnGIST-1, присутствует в 87% ГИСО), протеинкиназа тэта (80%), CD 34 (60 – 70%), а также актин гладкомышечных клеток (30 – 40%). Некоторые ГИСО также дают положительные результаты иммуногистохимических анализов на белок S-100 (5%), десмин (1 – 2%) и кератин (1 – 2%) [1, 25,111,162].

В современной литературе отражен тот факт, что ИГХ исследование должно быть выполнено без демаскировки антигенов, так как это может привести к ложноположительному результату CD117-окрашивания [5,55,107]. В сложных диагностических случаях морфологический диагноз следует подтверждать в референс-лабораториях.

1.2. Современное представление о тактике лечения пациентов с ГИСО

ГИСО, как правило, манифестируют желудочно-кишечными кровотечениями или непроходимостью и болями. Бессимптомные ГИСО составляют менее 20% от всех случаев и диагностируются случайно на эндоскопических и КТ исследованиях.

Макроскопически полная хирургическая резекция ГИСО (R0/R1) остается основным терапевтическим подходом [97]. Для ранних стадий заболевания выполнение широкой резекции с отступлением на 1 – 2 см от краев резекции обычно считается достаточным объемом хирургического вмешательства, где основной целью является получение микроскопически негативных краев резекции (R0), получение микроскопически позитивных краев резекции (R1) обычно не является показанием для релапаротомии [50,87,104,120].

На основании данных исследований American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z9000 и Z9001 не получено достоверных различий в выживаемости без рецидива у пациентов, у которых при хирургическом лечении получены края резекции R0 и R1 [40,52,95].

На сегодняшний день отмечено, что увеличение уровня рецидивов ассоциируется с большим митотическим индексом (>5/50 в поле зрения), большим размером опухоли (>10см) и локализацией опухоли (тонкая кишка) [39,41,51]. При дальнейших исследованиях в этот список была добавлена перфорация опухоли, так как происходит обсеменение брюшины опухолевыми клетками [31,84,94]. (Таблица 2).

В эру до иматиниба ожидаемая 15-тилетняя выживаемость без рецидива после хирургического лечения составляла 60% для всех операбельных стадий ГИСО [84]. Попытки проведения химиотерапии не увенчались успехом: ГИСО продемонстрировали устойчивость к действию

цитостатических агентов, что, в первую очередь, объясняется высокой экспрессией Р-гликопротеина и MDR1-протеина опухолевыми клетками.

Таблица 2. Риск прогрессирования ГИСО в зависимости от митотического индекса, размера и локализации опухоли (по Miettinen, 2006)

Митотический индекс (число митозов в 50 полях зрения)	Размер опухоли (см)	Риск рецидива заболевания (%)			
		Желудок	12- перстная кишка	Тонкий кишечник	Прямая кишка
≤ 5	≤ 2	0	0	0	0
	>2, ≤ 5	1,9	8,3	4,3	8,5
	>5, ≤ 10	3,6	*	24	*
	>10	10	34	52	57
>5	≤ 2	*	*	*	54
	>2, ≤ 5	16	50	73	52
	>5, ≤ 10	55	*	85	*
	>10	86	86	90	71

Примечание: * - нет точных данных.

Опираясь на результаты исследований, посвященных химиотерапии при лейомиосаркомах ЖКТ в «эпоху до открытия ГИСО», можно сделать вывод, что ни монорежимы с использованием доксорубина, дакарбазина или интерферона-α, ни схема MAID (доксорубин, месна, ифосфамид, дакарбазин) не были эффективны. Частота объективных ответов, по данным разных авторов, варьировала от 0% до 15% (в среднем 5%), а медиана общей выживаемости составляла 8 – 9 месяцев [6,16,26].

В то время как радикальная хирургическая резекция может обеспечить хороший контроль над заболеванием, таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы может быть альтернативной тактикой лечения [91].

В результате многолетней работы Druker В. из Dana Farber Cancer Institute создал препарат STI571 (signal transduction inhibitor), получивший название иматиниб [45,49,69,154,155,168]. Этот препарат относится к группе ингибиторов тирозинкиназы. В 2002г. Joensuu Н. опубликовал результат лечения иматинибом пациентки с генерализованной формой ГИСО: через месяц таргетной терапии была достигнута частичная регрессия опухоли с полным метаболическим эффектом по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Через 8 месяцев частичная регрессия опухоли сохранялась [83,86].

В кратчайшие сроки были организованы исследования I и II фазы, первые результаты которых были опубликованы уже в 2001г.

В ходе этих исследований была изучена безопасность препарата и определена его эффективная терапевтическая доза [154,166,168].

В первом исследовании изучались дозовые режимы 400–1000 мг/сутки у 40 больных с генерализованными формами сарком, в том числе у 35 пациентов с ГИСО [154,166,168]. Частичная регрессия была зафиксирована у 19 (54%) пациентов из 35. Еще у 13 (37%) больных отмечена стабилизация процесса. По итогам исследования клиническое улучшение было зарегистрировано у 91% больных.

При минимальном времени наблюдения (10 месяцев) частичный эффект и стабилизация процесса имели место у 18 (51%) и 11 (31%) больных соответственно [46,166,168]. Препарат демонстрировал эффективность на всех дозовых уровнях. Максимальной переносимой была признана доза 800 мг/сутки. Токсичность иматиниба оказалась невысокой и в основном не выходила за пределы III степени. В 5% случаев отмечалась нейтропения IV степени.

Гематологическая токсичность III степени в виде лейкопении, нейтропении и анемии наблюдалась у 10, 12 и 12% больных соответственно. Преобладала главным образом не гематологическая токсичность II–III степени, выражавшаяся в виде периорбитальных (40%) и периферических (37%) отеков, кожной сыпи (30%), слабости (30%) и тошноты/рвоты (25%). Не гематологическая дозолимитирующая токсичность не регистрировалась при приеме дозы 400 мг в сутки. Все токсические явления легко контролировались, препарат обладал хорошей переносимостью [168]. Представляло интерес наблюдение, касавшееся 2 больных с прогрессированием заболевания, у которых через 4 и 5 месяцев после начала терапии была проведена эскалация дозы с 400 до 800 мг в сутки и зарегистрированы частичный эффект и стабилизация соответственно.

FDA он был разрешен к применению в 2002г. для лечения нерезектабельных и метастатических форм ГИСО. В 2008г. иматиниб стали применять и в адьювантном режиме у пациентов с высоким риском развития рецидива [58]. В 2012г. FDA увеличило продолжительность адьювантного лечения иматиниба с 1 года до 3-х лет по причине увеличения общей выживаемости (ОВ) пациентов [58].

В других исследованиях было продемонстрировано, что использование иматиниба в неoadьювантном режиме может способствовать уменьшению размеров опухоли, что, соответственно, может увеличивать уровень радикальных операций при местно-распространенной первичной форме заболевания [15,88]. Radiation Therapy Oncology Group провела исследование 0132, которое стало первым проспективным исследованием II фазы по изучению эффективности иматиниба при погранично-резектабельных опухолях [52]. 30-ти пациентам с первичным ГИСО и 22-м пациентам с рецидивом заболевания был назначен иматиниб в дозе 600 мг в день в течение 8 – 12 недель на дооперационном этапе и в течение 2-х лет в послеоперационном периоде. Переносимость предоперационного назначения иматиниба удовлетворительная и не влияет негативно на исход

хирургического лечения. Уровень ответа по критериям RECIST составил 4,5% и 7% в группе рецидивов ГИСО и при первичной опухоли, соответственно.

Впоследствии 77% пациентам удалось выполнить оперативное лечение с R0/R1 краями резекции. 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 82,6%, 2-летняя общая выживаемость – 93% [52]. В этом исследовании уровень ответа на терапию иматинибом был достаточно низок, возможно, из-за непродолжительного приема иматиниба на дооперационном этапе.

В проспективном исследовании II фазы APOLLON проводилось изучение эффективности терапии иматинибом у 41 пациента с местно-распространенной формой ГИСО при наличии KIT или PDGFRA мутаций. Иматиниб в дозе 400 мг в день принимался ежедневно в течение 6 месяцев до хирургического лечения. R0 края резекции выявлены у 30-ти из 34 пациентов (88,2%), 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 85,2% [76], данные по общей выживаемости пока не доступны.

Недавно опубликованы данные нового Азиатского исследования II фазы, иллюстрирующего стратегию оптимизации неоадьювантного лечения. При ГИСО желудка больших размеров (≥ 10 см) пациенты получали иматиниб в дозе 400 мг в день в неоадьювантном режиме в течение 6 – 9 месяцев [98]. Из 53-х больных 3-е отказались от хирургического лечения, 4 вышли из исследования, остальные 46 пациентов были пролечены в течение ≥ 6 месяцев, уровень ответа составил 62%, R0 края резекции выявлены в 91% случаев, 2-х летняя общая выживаемость составила 98%. В этом исследовании было показано, что минимальная продолжительность неоадьювантной терапии иматинибом должны составлять минимум 6 месяцев, у 94% пациентов удалось избежать гастрэктомии. Также здесь было показано, что при KIT мутации в 11 экзоне уровень R0 краев резекции после неоадьювантного назначения иматиниба достаточно высок [78,104]. Это исследование продемонстрировало, что статус мутаций важен для определения группы пациентов, у которых возможен потенциальный успех

от неоадьювантной терапии иматинибом [94]. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния предоперационного назначения иматиниба на уровень общей выживаемости [27].

Адьювантная терапия резектабельных форм ГИСО

Из группы исторического контроля известно, что 50% пациентов умирают по причине возникновения рецидива заболевания, несмотря на выполненную радикальную резекцию первичной опухоли. Была отмечена прямая корреляция между размерами первичной опухоли и уровнем рецидива [43]. Таким образом, возникает вопрос о том, насколько адьювантное назначение иматиниба увеличивает выживаемость. Первым проспективным исследованием стало исследование II фазы ACOSOGZ9000, которое показало, что прием иматиниба в адьювантном режиме в течение 1 года увеличивает выживаемость без прогрессирования после радикальной резекции у популяции с высоким риском развития рецидива заболевания по сравнению с группой исторического контроля.

1, 3-х и 5-тилетняя выживаемость без прогрессирования составила 96%, 60% и 40%, соответственно [40]. В дальнейшем исследование III фазы ACOSOGZ9001 четко продемонстрировало увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов, пролеченных иматинибом в течение 1 года после радикальной резекции при размере опухоли 3 см и более при сравнении с группой плацебо.

Наличие более 5 митозов на 50 клеток в поле зрения является другим фактором риска развития рецидива заболевания. С учетом данного фактора 1-летняя выживаемость без прогрессирования в группе иматиниба составила 98%, в группе плацебо – 83%, различия статистически достоверные, увеличения уровня общей выживаемости получено не было [35,44].

В дальнейшем стали проводить исследования по изучению продолжительности адьювантного лечения иматинибом. В 2015г. EORTC было проведено сравнительное исследование 62024 по назначению

иматиниба в дозе 400 мг в день в течение 2-х лет или наблюдению пациентов с высоким и средним риском рецидива ГИСО после R0/R1 хирургического лечения. Было введено понятие – выживаемость, свободная от неудач лечения (IFFS), для того, чтобы избежать многолетнего периода наблюдения за этими пациентами и получить данные по общей выживаемости.

Статистически достоверных различий по IFFS получено не было 87% и 84%, 5-тилетняя ОВ составила 100% и 99%, соответственно. 3-хлетняя выживаемость без рецидива составила 84% и 66%, 5-тилетняя – 69% и 63%, соответственно, она был достоверно выше в группе иматиниба [28]. Для группы среднего риска развития рецидива по имеющимся на сегодняшний день данным увеличения IFFS не получено. После завершения программы исследователи пришли к выводу, что адъювантная терапия иматинибом в группах больных ГИСО со средним и высоким рисками должна проводиться более 1 года [32,60].

Было проведено рандомизированное исследование III фазы SSGXVIII/ATO, где проводилось сравнение длительности приема иматиниба в течение 1-го и 3-х лет в адъювантном режиме в дозе 400мг в день после R0/R1 хирургической резекции первичной ГИСО при высоком риске развития рецидива заболевания или при его метастатической форме [83].

При периоде наблюдения в 4,5 года как выживаемость без рецидива, так и общая выживаемость были достоверно выше при приеме иматиниба в течение 3-х лет. 5-тилетняя выживаемость без рецидива в группах терапии иматинибом в течение 3-х лет и 1 года составила 65% и 48%, соответственно. 5-тилетняя ОВ была достоверно выше у пациентов, получавших иматиниб в течение 3-х лет (92% против 82%, $p=0,02$). Мутации KIT и PDGFRA были выявлены в 91% случаев, однако результаты лечения при наличии мутаций в 9 экзоне KIT и при WT-ГИСО достоверно не улучшались [83]. По результатам исследований EORTC и SSG появилось предположение, что при назначении иматиниба в адъювантном режиме необходимо принимать во внимание генотип опухоли. Так, например, при метастатической форме

заболевания и наличия мутации D842V в 18 экзоне PDGFRA терапия иматинибом неэффективна [69]. Некоторые институты рекомендуют принимать иматиниб в дозе 800 мг в день при наличии KIT мутации в 9 экзоне [64]. Полученные результаты можно экстраполировать и на адьювантные схемы лечения. Дополнительно следует отметить, что, несмотря на имеющиеся рекомендации по адьювантному назначению иматиниба в течение 3-х лет, основанных на данных исследования SSG, в исследованиях ACOSOGZ9001 и EORTC увеличения уровня общей выживаемости не получено [44].

В исследовании SSGXVIII/AIO Joensuu с коллегами [82] было показано, что при втором анализе после преодоления медианы периода наблюдения 90 месяцев в группе с длительностью приема иматиниба 3 года было продемонстрировано увеличение выживаемости без рецидива 71% против 52% ($p < 0,001$) и увеличение ОБ 92% против 85% ($p = 0,036$). Наилучший эффект был получен в подгруппе с KIT мутацией в 11 экзоне [82]. Недавно опубликованы уточняющие данные генотипического анализа. В исследовании SSGXVIII/AIO ($n = 341$) было выявлено, что при делеции в 11 экзоне KIT или инсерции/делеции с вовлечением кодонов 557 и/или 558 выявлена лучшая выживаемость без рецидива при назначении иматиниба в адьювантном режиме в течение 3-х лет при сравнении с 1-летним периодом приема, но не получено достоверных различий при мутации в 11 экзоне по типу замены, при наличии мутаций в 9 экзоне, PDGFRA мутаций (включая D842V) или WT-ГИСО [32,85,122]. Таким образом, в этом базовом исследовании было выявлено, что назначение в адьювантном режиме иматиниба в течение 3-х лет в большей степени эффективно для пациентов с высокой степенью риска (>10 митозов на 50 клеток в поле зрения) и при наличии KIT мутаций в 11 экзоне [85]. Продление лечения более 3-х лет является спорным вопросом на данном этапе.

В настоящее время проводятся два исследования (NCT02413736 и NCT02260505) по сравнению 3-х, 5-ти и 6-тилетнего периодов назначения иматиниба в адьювантном режиме [128,130].

Для ГИСО с низким риском развития рецидива динамическое наблюдение является стандартом при R0/R1 краях резекции. Если пациенту была проведена неоадьювантная терапия иматинибом, рекомендуется продолжить курс лечения после операции в общей сложности до 3-х лет. Обоснованием для продолжения лечения служит объяснение, что подсчет митозов или биологические маркеры при послеоперационном исследовании не считаются надежными для оценки риска развития рецидива. При прогрессировании на стандартной дозе иматиниба 400 мг в день рекомендуется эскалация дозы до 800 мг в день [93].

Лечение резектабельных WT-ГИСО

WT-ГИСО считаются опухоли без KIT и PDGFRA мутаций. Отличительной особенностью данного типа ГИСО является плохой ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназы, включая иматиниб [26,120,122]. Как уже отмечалось выше, не так давно были выявлены дополнительные генетические мутации в данной группе опухолей, что заставило пересмотреть наши взгляды на WT-ГИСО [12,26]. Основываясь на молекулярных характеристиках была определена новая классификация для данной подгруппы опухолей, основанная на наличии или отсутствии SDH активности, появились, так называемые SDH – компетентные или SDH-дефицитные подгруппы [137].

Из – за редкой встречаемости WT-ГИСО отсутствуют четкие данные по лечению данного типа опухоли. Лимитированные данные анализа по подгруппам из исследований ACOSOGZ9001 (32 пациентов с WT-ГИСО) и SSGXVIII/AIO (19 пациентов с WT-ГИСО) [81] указывают на отсутствие эффективности проведения адьювантной терапии иматинибом. Недавно получены данные из NIH-pediatric и WT-ГИСО клиник, которые добавили некоторую информацию к общей картине [85].

WT-ГИСО клиника была создана в 2008г. Здесь наблюдаются пациенты, которым была выполнена хирургическая резекция первичной опухоли. При медиане динамического наблюдения 4,1 год, выживаемость без рецидива 5-ти и 10-тилетняя составила 24% и 16%, соответственно, что указывает на нечувствительность данного вида опухоли к лечению. Прогноз связан с митотическим индексом (>5 митозов/50 клеток в поле зрения) и метастатическим статусом. Статус SDH мутации или анатомическая локализация опухоли, как было показано, не являются факторами прогноза [19].

***Таргетная терапия диссеминированных
или метастатических форм ГИСО.
Иматиниб***

Традиционно считается, что ГИСО химиорезистентны и не чувствительны к облучению. До 2000г. хирургическое лечение считалось наиболее эффективным и единственно доступным методом лечения. Медиана выживаемости для нерезектабельных или метастатических форм заболевания составляла 10 – 20 месяцев [27].

В 1998г. Важным научным открытием стало обнаружение активирующих КИТ мутаций, которые стали важным диагностическим маркером, а также потенциальной терапевтической мишенью для ГИСО, так была открыта новая эра в терапии ГИСО [74]. Двумя годами позже иматиниб исследовался как потенциальный антагонист КИТ на клеточных линиях *in vitro*[72]. Впоследствии пациенты с метастатической формой ГИСО стали получать терапию иматинибом, был продемонстрирован хороший уровень эффективности [83], что явилось дальнейшим подтверждением того, что aberrантный тирозинкиназный сигнал можно использовать в качестве терапевтической мишени. Полученный эффект послужил основанием для дальнейших клинических исследований. Demetri с коллегами включили в исследование 147 пациентов, которые были рандомизированы на прием иматиниба в дозе 400 мг или 600 мг, ежедневно. Уровень общей

эффективности составил 54%, при удовлетворительной переносимости [49]. Отдаленные результаты аналогичных исследований подтвердили данные по эффективности при дозе приема препарата 400 мг и 600 мг в день. Около 50% пациентов с диссеминированной формой ГИСО прожили более 5 лет с уровнем общей эффективности 68% и выживаемостью без прогрессирования до 24 месяцев [20].

Максимально толерантная доза иматиниба составила 800 мг в день, что было показано в исследованиях EORTC I и II фазы [157]. Основываясь на положительных результатах ранних исследований, были начаты два многоцентровых исследования III фазы по изучению различных доз приема препарата: 400 мг в день и 400 мг x 2 раза в день. В исследование EORTC было набрано 946 пациентов, выявлено, что дозы иматиниба 400 мг в день и 800 мг в день имеют сравнимый уровень эффективности. Достоверного увеличения выживаемости без прогрессирования при более высоких дозах иматиниба не выявлено [169].

В Southwest Oncology Group S0033 исследование включили 746 пациентов с метастатической или нерезектабельной формами ГИСО. Медиана общей выживаемости составила около 5 лет (55 месяцев и 51 месяц, соответственно) в группах с дозами препарата 400 мг в день и 800 мг в день, достоверных различий не получено. Аналогично, по уровню общей выживаемости и по выживаемости без прогрессирования статистических различий не выявлено. Как и ожидалось, в группе с более высокой дозой иматиниба (800 мг в день) отмечен более высокий уровень токсичности 3-5 степени (63% против 43%).

Таким образом, был сделан вывод о том, что более высокие дозы препарата не увеличивают эффективность лечения по сравнению со стандартной дозой [22]. По результатам этих двух исследований был проведен мета-анализ, где полученные результаты подтвердились [64]. Недавно стали доступны данные 10-тилетнего динамического наблюдения пациентов из исследования EORTC. Медиана выживаемости без

прогрессирования составила 1,7 и 2,0 года ($p=0,18$) в группах с дозами иматиниба 400 мг в день и 800 мг в день, соответственно, медиана выживаемости составила 3,9 лет в обеих группах. В течение 10-летнего периода наблюдения у 10% пациентов не выявлено прогрессирования заболевания. При более длительном периоде наблюдения стираются различия в группах с разными дозами препарата [21,30,169].

При выполнении анализа по подгруппам с учетом вида выявленных мутаций отмечено, что при КИТ мутации в 9 экзоне выявлена большая эффективность при более высоких дозах иматиниба, как для выживаемости без прогрессирования, так и для общей выживаемости, для WT-ГИСО лучшие результаты получены при стандартных дозах иматиниба [30]. Основываясь на этих данных иматиниб в дозе 400 мг в день стал стандартом лечения, доза 800 мг в день разрешена для применения у пациентов с прогрессированием заболевания при стандартной дозе препарата или для опухолей с КИТ мутацией в 9 экзоне. Отмечено, что опухоли с PDGFRA, D842V мутацией резистентны к лечению [140]. При проведении анализа по молекулярным профилям стала понятнее потенциальная эффективность иматиниба. На сегодняшний день во многих рекомендациях по лечению указано на необходимость выполнения генотипирования для КИТ и PDGFRA [109].

Продолжительность лечения иматинибом при наличии стабилизации заболевания изучалась в исследовании III фазы French Sarcoma Group BFR14, где перерыв в приеме иматиниба делали через 1 год лечения у пациентов с диссеминированной или нерезектабельной формой ГИСО. Более высокий уровень прогрессирования заболевания был зарегистрирован в группе с перерывом в лечении 81% и 31%, соответственно [23]. В той же группе пациентов перерыв в лечении был сделан через 3 года терапии иматинибом.

Получены аналогичные результаты, при медиане периода наблюдения 35 месяцев, 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 80% и 16%, соответственно [97,98]. Аналогичные результаты были получены при

перерыве в лечении через 5 лет приема иматиниба [98,121]. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что продолжительность приема иматиниба является решающим фактором при диссеминированной или нерезектабельной формах ГИСО. Прием препарата должен осуществляться до прогрессирования или появления неприемлемой токсичности [23,101,121].

1.3. Оценка эффективности таргетной терапии иматинибом больных с ГИСО

В настоящее время в мировой клинической практике с целью определения эффективности терапии солидных опухолей ингибиторами тирозинкиназ применяют, как правило, КТ или МРТ в сочетании с критериями оценки ответа опухолей, чаще всего используя Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST). Критерии RECIST основаны на изменениях размера очагов и не учитывают физиологический ответ на ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), который проявляется изменениями метаболической активности, плотности и кровоснабжения опухоли [31].

В современной литературе отражено, что при первичном исследовании гистоморфологические особенности тканей ГИСО могут препятствовать распознаванию опухоли, а идентификация этих образований при последующем контрольном исследовании может повлечь ошибочное заключение о прогрессировании (т.е. псевдопрогрессирование)[36,75,106].

В некоторых случаях «новые» очаги, зафиксированные при проведении КТ-исследования, могут представлять собой некротические опухоли пониженной плотности неразличимые при предыдущих исследованиях [34]. Например, на компьютерных томограммах, сделанных в портальную венозную фазу, метастазы ГИСО в печени могут быть не видны, так как они захватывают контрастное вещество в той же степени, что и окружающая их паренхима [34]. Чтобы избежать подобных ошибок, рекомендовано проводить сравнение результатов КТ как с контрастированием, так и без него [34].

Критерии оценки ответа опухоли, предложенные Choi и соавт., основаны на изменении не только размера опухоли, но и плотности, которая может уменьшиться вследствие некроза или кистозной дегенерации [34].

В тоже время снижение плотности опухоли не всегда сопровождается ее уменьшением, хотя и это может быть расценено как положительный ответ на иматиниб [121]. В некоторых случаях при терапии иматинибом опухолевые очаги увеличиваются вследствие миксоидной дегенерации или кровоизлияния в опухоль [34]. Данные случаи также можно отнести к псевдопрогрессированию.

В свою очередь, появление на КТ небольших внутриопухолевых узелков (при этом внешний размер опухоли может не меняться), представляющих собой клоны, резистентные к иматинибу, свидетельствует об истинном прогрессировании ГИСО [108]. Подобные случаи согласно RECIST могут быть ошибочно расценены как стабилизация заболевания.

Необходимость различать стабилизацию и прогрессирование заболевания подчеркивается EORTC, ISG (Italian Sarcoma Group) и AGITG (Australasian Gastro-Intestinal Trials Group). Согласно результатам исследований III фазы, проведенных данными организациями, при приеме иматиниба в течение 4-х месяцев общая выживаемость у лиц с прогрессированием заболевания по RECIST составила 29,9 месяцев, а у пациентов без изменений размера опухолей — 53,9 месяцев [28]. Напротив, у всех пациентов без прогрессирования на фоне терапии иматинибом (стабилизация или регрессия очагов) получен одинаковый клинический результат: 3-летняя общая выживаемость составила соответственно 63,5% и 67% [145].

Тем не менее, ограничения RECIST при диагностике прогрессирования ГИСО очевидны. И это было продемонстрировано в межгрупповом исследовании EORTC 62005: общая выживаемость у больных, у которых прогрессирование было выявлено с помощью только клинических данных,

оказалась значительно хуже, чем у пациентов, у которых прогрессирование было определено с помощью критериев RECIST [32].

При прогрессировании заболевания на фоне приема ингибиторов тирозинкиназы, включая сунитиниб, в запасе остается не так много терапевтических опций. В исследовании III фазы RIGHT у пациентов с прогрессированием заболевания возобновили прием иматиниба (n=41). Пациенты после прогрессирования заболевания на фоне приема сунитиба были рандомизированы в две группы, в одной из которых вернулись к терапии иматинибом, в другой стали давать плацебо. Выживаемость без прогрессирования в группе иматиниба составила 1,8 месяцев, в группе плацебо – 0,9 месяцев (p=0,005) [89]. В исследовании BFR14 также в ряде случаев был получен ответ на возобновление приема иматиниба при прогрессировании заболевания после прекращения приема иматиниба [121]. Таким образом – новая стратегия в лечении ГИСО – продолжение приема ингибиторов тирозинкиназы путем возобновления приема иматиниба, как эффективного терапевтического подхода при отсутствии новых препаратов.

1.4 Данные по эффективности различных таргетных препаратов в терапии больных ГИСО

Сунитиниб

У пациентов может развиваться первичная или вторичная резистентность к иматинибу. Приблизительно в 10% случаев у пациентов с ГИСО развивается первичная резистентность (прогрессирование в первые 6 месяцев после начала терапии иматинибом) в первую очередь из-за мутационного статуса опухоли [36]. Вторичная резистентность – это прогрессирование заболевания после ответа на лечение иматинибом в основном из-за приобретенных мутаций в KIT и PDGFA [73,106]. Таким образом, появилась необходимость в дополнительных терапевтических опциях с потенциальной активностью при мутациях KIT и PDGFA. Сунитиб одобрен в мировой практике для лечения метастатических форм ГИСО у пациентов с

резистентностью к иматинибу или при наличии непереносимости к нему [121]. В пилотном исследовании III фазы 312 пациентов, у которых на фоне приема иматиниба было выявлено прогрессирование заболевания, были рандомизированы в две группы, в одной из которых назначался сунитиб, в другой – плацебо. Режим назначения сунитиба: 50 мг в день – 4 недели, 2 недели – перерыв. Несмотря на низкий уровень эффективности (только 7%), сунитиниб продемонстрировал увеличение выживаемости без прогрессирования (6,3 месяца и 1,5 месяца, соответственно), а также был зарегистрирован более длительный промежуток до прогрессирования заболевания – 27 недель и 6 недель, соответственно. Отмечена тенденция к увеличению общей выживаемости без статистической достоверности. В исследовании все пациенты в группе плацебо переводились на активную терапию при регистрации прогрессирования заболевания при первом промежуточном анализе [48]. С целью повышения эффективности лечения также был изучен режим приема сунитиниба в дозе 37,5 мг в день без перерыва. Получены аналогичные результаты: уровень общей эффективности составил 13%, выживаемости без прогрессирования – 34 недели [65].

К наиболее частым токсическим проявлениям сунитиниба относят астению, диарею, ладонно-подошвенный синдром. Все эти токсические реакции можно уменьшить путем модификации дозы препарата или временного прекращения лечения [48,65,117]. В гериатрической популяции сунитиб может негативно повлиять на когнитивные функции [116]. Гипертензия, вызванная приемом сунитиба, достаточно легко поддается коррекции [66].

При приеме сунитиба выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были достоверно выше при наличии KIT мутаций в 9, 11 экзонах, при WT-ГИСО, а также при вторичных KIT мутациях в 13 или 14 экзонах [73], в то время как при вторичных KIT мутациях в 17 и 18 экзонах, включающих KIT активационную хромосомную петлю эффективность

сунитиниба низкая [73]. Недавно были опубликованы результаты большого международного исследования (Study 1036; NCT 00094029), в которое были включены 1124 пациента, принимавших сунитиниб. Достоверно выше выживаемость без прогрессирования (медиана составила 7,1 месяц) была отмечена при КИТ мутациях в 9 экзоне при сравнении с результатами, полученными при наличии мутаций в 11 экзоне. В этой же группе выявлены лучшая общая выживаемость и больший уровень эффективности [139]. На сегодняшний день сунитиниб считается эффективным препаратом 2 линии терапии после прогрессирования на фоне иматиниба вне зависимости от имеющихся мутаций [139,141].

Регорафениб

Регорафениб – мультитаргетный ингибитор тирозинкиназы, который активен в онкогенном пути патогенеза (КИТ, RET, PDJGR, FGFRи BRAF), а также при ангиогенном пути патогенеза (VEGF1-3 и TIE-2) [80]. Он был одобрен для применения у пациентов с ГИСО при прогрессировании заболевания после терапии иматинибом и сунитинибом, а также используется при терапии колоректального и гепатоцеллюлярного раков [165].

В 2011г. Wilhems коллегами впервые опубликовали данные об эффективности регорафениба при ГИСО *invitro* и на ксенографических моделях мышей [163]. В 2012г. Были опубликованы результаты III фазы по терапии регорафенибом у пациентов, пролеченных иматинибом и сунитинибом, здесь регорафениб применялся в дозе 160мг в день в течение 3-х недель с перерывом в 1 неделю. Уровень клинического улучшения составил 79%, при медиане выживаемости без прогрессирования – 10 месяцев [67]. На основании полученных данных было начато исследование III фазы (GRID trial), куда были включены 199 пациентов с прогрессированием заболевания после терапии иматинибом и сунитинибом [165]. Уровень контроля за заболеванием был достоверно выше в группе

регорафениба по сравнению с плацебо (52% и 9%, соответственно). Медиана выживаемости составила 4,8 месяцев и 0,9 месяцев, соответственно. Различий в общей выживаемости получено не было из-за перекрестного дизайна исследования. Токсичность III степени и выше отмечена у 20% больных [56]. Полученные данные позволили FDA рекомендовать к применению регорафениб в III линии лечения при ГИСО [140].

Другие таргетные препараты при ГИСО

Несмотря на успех, полученный при терапии препаратами иматиниб, сунитиниб и регорафениб, все-таки у достаточно большой группы пациентов развивается резистентность к вышеперечисленным препаратам, в основном из-за приобретенных мутаций. В связи с этим проводились исследования по изучению эффективности других ингибиторов тирозинкиназы, однако ни один из них на сегодняшний день не одобрен FDA для применения при ГИСО.

Сорафениб структурно близок к регорафенибу, является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназы, в том числе блокирует KIT и PDGFRA. В настоящее время рекомендован для лечения гепатоцеллюлярного рака, рака почки и дифференцированных форм рака щитовидной железы. В исследовании III фазы были включены пациенты с ГИСО (n=31) после прогрессирования заболевания на фоне терапии иматинибом и сунитинибом. Уровень эффективности составил 13%, медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость – 4,9 месяцев и 9,7 месяцев, соответственно [61,119,135].

Нилотиниб относится ко второму поколению ингибиторов тирозинкиназы, является производным иматиниба. Имеет активность, схожую с иматинибом при KIT и PDGFRA мутациях. In vitro были получены данные о блокаде нилотинибом BCR-ABL, а также его активность сравнима с иматинибом в отношении KIT и PDGFRA [163,166]. В исследовании ENEST

nd изучалась его роль в первой линии терапии, впервые диагностированной хронической миелоидной лейкемии [90].

Исследование ENESTg1 было задумано как рандомизированное сравнительное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности нилотиниба и иматиниба в первой линии лечения пациентов с распространенной стадией ГИСО. С 2009 по 2011гг. было набрано 647 пациентов. 2-летняя выживаемость без прогрессирования была выше в группе иматиниба (59% и 51%, соответственно) в основном при неэффективности нилотиниба в подгруппе с К1Т мутацией в 9 экзоне. В связи с этим исследование было завершено раньше планируемых сроков, так как критерий отсутствия эффективности был достигнут при проведении промежуточного анализа [90]. В третьей линии терапии нилотиниб также не продемонстрировал эффективности у пациентов ранее леченных иматинибом и сунитинибом [138].

На сегодняшний день нилотиниб не рекомендован для широкого применения при ГИСО. Нилотиниб имеет отрицательный эффект при ГИСО с К1Т мутацией в 9 экзоне, в связи с чем не рекомендовано его применение в этой ситуации [131]. Необходимы дальнейшие исследования для выделения групп пациентов, у которых этот препарат может быть эффективным [79].

Пазопаниб – мультитаргетный ингибитор ангиогенеза обладает активностью при мягкотканых саркомах, что было показано в исследовании PALETTE [152] и позволяет достичь улучшения качества жизни пациентов при сравнении с сунитинибом при метастатической форме рака почки [111].

Во II фазе исследования PAIOGIST было запланировано оценить эффективность пазопаниба при ГИСО, резистентных к иматинибу, сунитинибу или рефрактерных к другим препаратами [110]. Первичной целью исследования было оценить уровень 4-хмесячной выживаемости без прогрессирования. Она оказалась выше в группе пазопаниба при сравнении с группой наилучшей симптоматической терапии (45% и 17%, соответственно). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе

пазопаниба составила 3,4 месяца, в группе наилучшей симптоматической терапии – 2,3 месяца. По уровню общей выживаемости достоверных различий не получено [113]. Однако, следует отметить, что у регорафениба, который был одобрен для применения в 3-й линии терапии медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,8 месяцев [47]. В другом исследовании, выполненном в США, не было получено такой высокой эффективности, медиана выживаемости без прогрессирования составила 1,9 месяцев [63]. Таким образом, пазопаниб на сегодняшний день не рекомендован для применения у широкого круга пациентов с ГИСО, возможно его применение только в тех случаях, когда зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне стандартного лечения. Интересно, что была отмечена эффективность препарата при SDH-дефицитном WT-ГИСО [63,136].

Мазотиниб – высокоселективный ингибитор тирозинкиназы, который блокирует рост опухоли при как при KIT-мутированной, так и при WT-ГИСО, что было отмечено в исследовании I фазы [143]. В пилотном исследовании II фазы эффективность мазотиниба сравнивали с иматинибом у ранних нелеченых пациентов с метастатической формой ГИСО [99]. Получен сравнимый уровень токсичности и эффективности с иматинибом, общая эффективность составила 53%, уровень контроля за заболеванием – 97%, медиана выживаемости без прогрессирования – 41,3% [90]. В другом исследовании II фазы эффективность мазитиниба изучалась во 2 линии терапии после прогрессирования заболевания на фоне приема иматиниба, проводилось сравнение с сунитинибом. Медиана общей выживаемости была достоверно выше у пациентов, получавших мазотиниб с преимуществом по выживаемости 12,4 месяца. Уровень токсичности препарата более благоприятный при сравнении с сунитинибом (52% и 91%, соответственно) [11]. Ожидаются подтверждающие результаты из исследования NCT01694277 [145].

На сегодняшний день можно сказать, что препараты, блокирующие KIT и PGDFRA, произвели революцию в терапии ГИСО. Однако иногда мы наблюдаем, резистентность к имеющимся препаратам и, соответственно, прогрессирование заболевания в течение всего времени лечения. Значительные усилия направлены на поиски альтернативных препаратов с другим механизмом действия или на поиски комбинаций для преодоления резистентности при отсутствии увеличения уровня токсичности. Идущие на сегодняшний день исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3. *Лечебные опции с учетом генотипической специфичности ГИСО.*

Генетические /эпигенетические альтерации	Экзон	Лечение иматинибом	Другие терапевтические опции
KIT	9 11	400мг х 2 раза в день 400мг в день	Сунитиниб Регорафениб DCC-2618 исследование (NCT02571036)
PGDFRA	12 14 18 D842V	400мг в день 400мг в день Резистентны к иматинибу	BLU-285 (NCT02508532) Дазатиниб, креноланиб исслед (NCT 028474729) DCC-2618 исслед NCT02571036 BLU-285 (NCT02508532)
BRAF	BRAF V600E	Резистентны к иматинибу	BRAF – ингибиторы
NF1	NA	Резистентны к иматинибу	МЕК – ингибиторы исслед (селуметиниб) (NCT03109301)
SDH A, B, C, D	NA	Резистентны к иматинибу	Сунитиниб Регорафениб
SDHCme	NA	Резистентны к иматинибу	Исслед по ингибитору глутаминазы (NCT02071862) SGI-110 (NCT03165721)

1.5. Развитие резистентности к иматинибу

В медицинской литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость имеются лишь у 15% больных ГИСО [104]. У подавляющего большинства пациентов, отвечавших вначале на терапию иматинибом, заболевание прогрессирует в результате приобретенной резистентности [104]. Медиана времени до прогрессирования у лиц, получавших иматиниб в качестве терапии первой линии, составляет 20–24 месяца [20,21,38,67].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе вторичной резистентности к иматинибу, обусловлены мутациями в киназах-мишенях [65], а также сохраняющейся активностью c-kit рецептора вследствие мутации его АТФ-связывающего (экзон 13) и тирозинкиназного (экзон 17) доменов [74].

Развитие вторичной резистентности к иматинибу предполагает КИТ - зависимые и КИТ - независимые механизмы [41,48,106,115]:

КИТ - зависимые механизмы развития вторичной резистентности:

- появление вторичных активационных КИТ мутаций;
- геномная амплификация КИТ с гиперэкспрессией CD117.

КИТ - независимые механизмы развития вторичной резистентности:

- потеря экспрессии КИТ (CD117);
- активационные мутации в других рецепторных тирозинкиназах;
- накопление цитогенетических характерных аномалий (делеции хромосом 1p,9p,11q, 14q, 22q, амплификация 8q,17q);
- активация внутриклеточных сигнальных путей другими способами;
- ускорение метаболизма иматиниба.

Большинство вторичных мутаций КИТ представлены точечными заменами одного нуклеотида, которые локализуются в 13 и 14 экзонах (TK1), 15и 16 экзонах (KI) и 17 экзоне (TK2) КИТ [39,48,58,73,115,123,124, 158, 160,162,164]. Как правило, вторичные мутации отличаются от первичных.

Эти мутации могут определяться как единичные мутации или как несколько клонов со специфической мутацией в одном опухолевом узле [34,40,69,75,92,96,97,118,123,137,162,164]. Это подтверждает теорию о поликлональном механизме развития и прогрессирования стромальных опухолей ЖКТ и, тот факт, что на фоне терапии иматинибом, клоны чувствительные к препарату, регрессируют, а резистентные – прогрессируют [40,107].

Но в ряде случаев прогрессирование ГИСО обусловлено вовсе не приобретенной резистентностью: результативность терапии снижается за счет факторов, мешающих длительному непрерывному приему иматиниба, таких как несоблюдение режима лечения и наличие сопутствующей патологии (гастрит, состояние после гастрэктомии и др.) [139].

Исследование III фазы BFR14 показало, что пациентам с метастатическими или неоперабельными ГИСО иматиниб следует принимать постоянно, вплоть до наступления прогрессирования или констатации непереносимости данного препарата, поскольку перерыв в лечении влечет быстрое прогрессирование заболевания [130,134]. Согласно результатам этого исследования, 2-летняя выживаемость без прогрессирования у пациентов, принимавших иматиниб только в течение первого года, составила 13%, а у больных, продолжавших лечение иматинибом, - 62% [133]. Кроме того, при непрерывной длительной таргетной терапии вторичная резистентность к иматинибу развивалась значительно реже. У пациентов, рандомизированных в группу продолжавших лечение, 2-летняя выживаемость без прогрессирования увеличилась с 62% после 1 года приема иматиниба до 80% после 3 лет и до 100% после 5 лет терапии [133].

1.6. Влияние концентрации иматиниба в плазме крови на достижение терапевтического ответа при проведении таргетной терапии пациентов с ГИСО

Для достижения терапевтического эффекта при проведении таргетной терапии иматинибом пациентов с ГИСО необходима определенная концентрация данного препарата в плазме крови.

Лекарственные взаимодействия могут неблагоприятным образом влиять на концентрацию иматиниба в плазме крови. В рамках исследования по изучению особенностей фармакокинетики иматиниба показано, что прием индукторов CYP3A4 (рифампицин, дексаметазон, кетоконазол, карбамазепин, интраконазол) может привести к снижению концентрации иматиниба ниже терапевтической [10,58,64,77].

В другом клиническом исследовании отражена зависимость уровня концентрации иматиниба от объема оперативного лечения: значительно более низкие концентрации препарата были обнаружены у лиц, подвергшихся гастрэктомии, по сравнению с перенесшими резекцию желудка [158].

Зависимость уровня концентрации иматиниба от генотипа опухоли продемонстрирована в рамках исследования B2222. Результаты данной работы отражают корреляцию между концентрацией свободного иматиниба и эффективностью терапии больных, в опухолях которых обнаружены ген КИТ «дикого» типа или его мутация в 9 экзоне (n=36). При этом у лиц, ответивших на терапию, концентрация свободного иматиниба была выше (p=0,013) [170].

Комплаентность больных ГИСО к терапии иматинибом также влияет на поддержание терапевтически эффективного уровня. История клинического применения иматиниба у больных ГИСО насчитывает уже более 10 лет. Однако проблема приверженности пациентов к проводимому лечению особенно остро осознана онкологами только в последние годы.

Действительно, оценка эффективности препарата, особенно в рутинной практике, а не в рамках контролируемого клинического исследования, невозможна без учета приверженности пациентов к назначенному лечению.

Безусловно, самостоятельный прием перорального препарата представляет определенную проблему, в частности для больных ГИСО, которым длительная непрерывная терапия необходима для достижения максимального клинического эффекта [139]. Так, несоблюдение пациентом режима приема препарата может привести к недостаточной (субоптимальной) концентрации иматиниба в плазме [161]. Как было показано в исследовании, пациенты переоценили свою пунктуальность в соблюдении режима приема противоопухолевых препаратов вдвое [123].

Кроме того, в двух исследованиях, посвященных соблюдению режима приема иматиниба пациентами с ГИСО или ХМЛ, было показано, что пациенты приняли лишь 75% назначенного количества препарата [77,153]. При этом плохое соблюдение режима не осознавалось большинством больных.

Факторы, связанные с несоблюдением режима приема иматиниба, включают пожилой возраст, женский пол, прием большого числа сопутствующих препаратов, увеличение времени с момента постановки диагноза, увеличение длительности приема иматиниба, улучшение состояния на данный момент и участие пациента в оплате препарата [77,139].

Однако в ряде случаев, несмотря на соблюдение пациентом режима лечения, вследствие возникновения либо приобретенной резистентности, либо недостаточной концентрации иматиниба в плазме, возможно развитие истинного прогрессирования. В этих клинических ситуациях представляется целесообразным рассмотрение вопроса о повышении суточной дозы иматиниба.

В рамках исследования EORTC 62005 пациентам в результате рандомизации первоначально была назначена суточная доза иматиниба 400 мг, но при прогрессировании заболевания она была увеличена до 800 мг.

После эскалации дозы частичная регрессия была достигнута у 2,3 % больных, стабилизация – у 27,1%. Медиана выживаемости без прогрессирования после увеличения дозы иматиниба составила 81 день, а у 18,1% пациентов прогрессирование отсутствовало через 1 год после оптимизации таргетной терапии [170].

Преимущество оптимизации дозы позже было продемонстрировано в исследовании III фазы Southwest Oncology Group S0033. У 1/3 пациентов, которым при прогрессировании доза иматиниба была увеличена до 800 мг в сутки, рост опухолевых очагов удалось остановить и в течение длительного времени им не требовалось терапии «спасения» [21]. В научной литературе отражено, что риск возникновения побочных эффектов может увеличиваться при повышении дозы иматиниба с 400 до 800 мг в сутки. У пациентов, принимавших иматиниб в высокой дозе, отмечены побочные эффекты III–V степени: периорбитальные отеки, кожная сыпь, тошнота и рвота [21,66]. В группе повышенной суточной дозы иматиниба (800 мг) снижение дозы потребовалось у 58– 60% пациентов, прерывание лечения — у 59– 64%, в то время как в группе 400 мг/сутки аналогичные показатели составили 16 и 38–40% соответственно [21,160]. Тем не менее, большинство побочных эффектов иматиниба преходяще и поддается контролю [92]. В исследовании II фазы B2222 сравнивали эффективность и безопасность иматиниба в дозе 400 мг и 600 мг в сутки у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО [158]. Проведенный ретроспективный анализ результатов данной работы показал, что время до прогрессирования у пациентов, в плазме крови которых минимальная концентрация иматиниба меньше 1100 нг/мл, составляет 11,3 месяцев, а у лиц с более высокой достигает 30 месяцев (рис. 1) [68].(Пациенты разделены на три группы в зависимости от C_{min} иматиниба в равновесном состоянии: Q1 (414–1110 нг/мл, $n = 18$), Q2–Q3 (1110–2040 нг/мл, $n = 36$) и Q4 (2041–4182 нг/мл, $n = 19$).

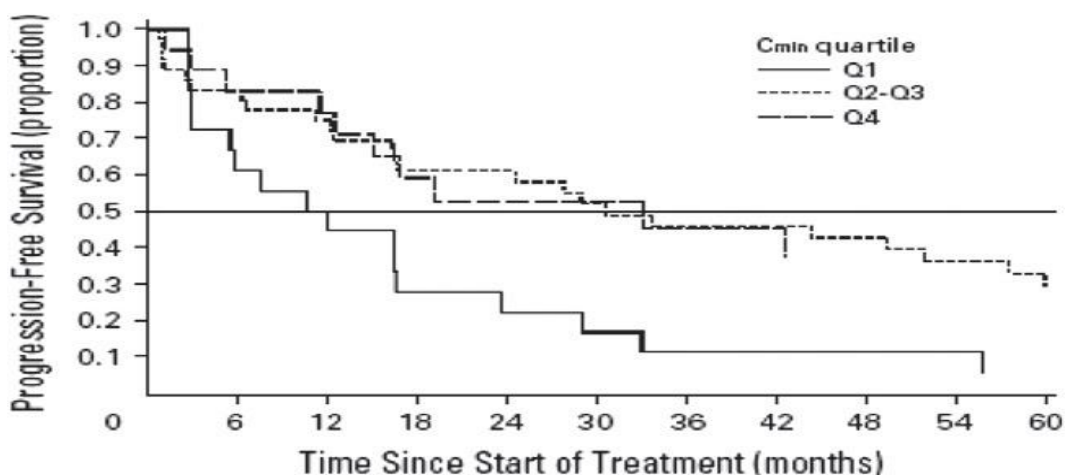


Рисунок 1. Время до прогрессирования. Квартили (Q) минимальной концентрации (C_{min}) иматиниба на 29-й день терапии.

Субанализ в рамках этого же исследования показал наличие, не зависящих от суточной дозы, индивидуальных колебаний минимальной концентрации иматиниба. В плазме крови пациентов, у которых заболевание прогрессирует, минимальная концентрация препарата не достигает соответствующих значений, несмотря на соблюдение режима стандартной терапии (400 мг/сутки) [64].

В работе Yoo C, и соавт. было отражено, что у пациентов с ГИСО концентрация иматиниба в плазме остается фактически постоянной в течение длительного времени: при долгосрочной терапии концентрация препарата у большинства пациентов значительно не снижалась и оставалась постоянной [170].

Полученные данные позволяют сделать вывод, что мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО целесообразен при отсутствии терапевтического эффекта, подозрении на конкурентное взаимодействие между иматинибом и другим лекарственным средством или при предполагаемом нарушении режима приема препарата пациентом [64,170].

В случае развития истинного прогрессирования ГИСО у пациентов, получающих таргетную терапию иматинибом, перед врачом встает выбор:

увеличить дозу иматиниба, перевести пациента на II линию терапии сунитинибом или, в случае возникновения локального прогрессирования провести хирургическое удаление рецидивного образования.

По мнению ряда авторов, применение иматиниба в терапии ГИСО оказало влияние на спектр показаний к хирургическому лечению: удаление опухоли после лечения иматинибом может обеспечить хороший клинический эффект у пациентов с локализованным прогрессированием [65,133].

В современной медицинской литературе показано, что результаты хирургического лечения и выживаемость без прогрессирования коррелируют со статусом болезни до операции.

По данным Raut С.Р. и соавт. у 78% пациентов со стабилизацией процесса не обнаруживалось после операции признаков заболевания. Тогда как доли пациентов без последующего прогрессирования в группах с локализованным и генерализованным прогрессированием составили 25% и 7% соответственно. Одногодичная выживаемость без прогрессирования в этих группах составила 80%, 33% и 0% соответственно [133].

По итогам работы Demetri G. и соавт. пришли к выводу, что при локализованном прогрессировании хирургическое лечение может рассматриваться в качестве альтернативного метода, так как медиана выживаемости без прогрессирования у данной группы больных, оказалась сравнимой с аналогичным показателем у лиц, получавших сунитиниб в качестве терапии второй линии.

В соответствии с результатами исследования В2222, предполагается корреляция между относительной опухолевой массой и развитием резистентных клонов. В данной работе было показано, что результаты лечения больных с большой массой (большим объемом) опухоли хуже, чем у пациентов с меньшей массой (меньшим объемом) опухоли.

Таким образом, операция может предотвратить и/или отсрочить развитие резистентных клонов за счет уменьшения опухолевой массы и, следовательно, увеличить время до прогрессирования заболевания [133]. Во

всех случаях после операции терапия ингибиторами тирозинкиназ должна быть продолжена [9].

Лечение иматинибом не следует прерывать, пока сохраняется клинический эффект. Прогрессирование должно быть подтверждено клиническими (КТ/МРТ исследование, ПЭТ) данными.

Во многих случаях оптимальным выбором представляется продолжение таргетной терапии первой линии. Повышение дозы иматиниба целесообразно при истинном прогрессировании заболевания на фоне приема 400 мг в сутки.

В случае, когда, несмотря на соблюдение режима лечения и терапевтический уровень концентрации иматиниба в плазме крови больных ГИСО, прогрессирование заболевания все равно происходит на фоне эскалации дозы препарата, переход на терапию второй линии оправдан [124].

ГЛАВА 2.

Материалы и методы исследования.

Материалы работы получены в результате проспективного и ретроспективного анализа данных обследования и терапии пациентов с верифицированным диагнозом ГИСО, находившихся на лечении в период с ноября 2012г. по май 2018г. на базе лечебных учреждений: ГУЗ ОД №2 САО г. Москвы, филиал кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского МУЗ ПГКБ г. Подольска Московской области, Национальный онкологический центр Абхазии.

Был создан единый протокол клинического исследования между учреждениями, который позволил провести углубленный анализ клинического материала.

В настоящее исследование были включены 78 пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО.

Работа проведена на основе анализа клинических, патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей ГИСО. Также были определены непосредственные и отдаленные результаты оптимизации режима лекарственной терапии пациентов, получающих таргетную терапию иматинибом.

Клиническая оценка материала была проведена на основании сбора анамнеза, физикального осмотра, изучения данных историй болезни, протоколов операций, анализа морфологических и иммуногистохимических исследований, данных томограмм и результатов метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии.

Критерии отбора больных для исследования:

- возраст от 18 до 85 лет с морфологически верифицированным диагнозом ГИСО;

- прогнозируемая продолжительность жизни более 6 месяцев, отсутствие признаков раковой кахексии;
- общесоматический статус по шкале Карновского не ниже 50%;
- добровольное письменное информированное согласие пациентов на хирургическое вмешательство (приложение №1) и участие в исследовании у пациентов, получающих терапию иматинибом (приложение №2);
- удовлетворительные гематологические показатели (гемоглобин более 90г/л, исходное число лейкоцитов более 3,0 тысяч и тромбоцитов более 100,0 тысяч в периферической крови);
- удовлетворительная функция почек (допустимый уровень превышения верхнего предела референсных значений креатинина не более 2,5) и печени (биохимические показатели билирубина, аланинтрансаминазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) не превышало предела нормы более чем в 2,5 раза).

Критерии исключения больных из исследования

- тяжелое общесоматическое состояние пациента (индекс Карновского ниже 50%);
- наличие в анамнезе психических заболеваний;
- наличие клинических признаков недостаточности кровообращения (выраженная одышка и периферические отеки вследствие декомпенсации хронических заболеваний сердечно – сосудистой системы), нарушения ритма сердца;
- наличие метастатического поражения центральной нервной системы;

В период с ноября 2012г. по май 2018г. на базе трех лечебных учреждений: ГУЗ ОД №2 САО г. Москвы, филиал кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского МУЗ ПГКБ г. Подольска Московской области, Национальный онкологический центр

Абхазии, было проведено исследование по оценке эффективности оптимизации режима лекарственной терапии на основе мониторинга концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. Все пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, соответствовали критериям включения.

Препарат иматиниб из группы ингибиторов тирозинкиназ, разрешен к применению в Российской Федерации в качестве лекарственного средства таргетной терапии первой линии при диссеминированных формах ГИСО с 2001г., в качестве препарата адъювантной терапии пациентов с локализованными формами ГИСО с 2009г., активно используется в клинической практике и представлен в форме капсул для приема внутрь по 50 мг, 100 мг и 400 мг. Стандартной суточной дозой является 400 мг. Принимать препарат рекомендовано ежедневно, запивая достаточным количеством воды.

Увеличение суточной дозы иматиниба до 800 мг в настоящее время показано в следующих клинических случаях:

- выявление мутации в 9 экзоне;
- недостаточная эффективность и резистентность к стандартной дозировке 400 мг в сутки;
- при повторном использовании иматиниба в случае возникновения раннего рецидива болезни.

Иматиниб включен в список жизненно необходимых и важных лекарственных средств и имеется в наличии в аптечных сетях лечебных учреждений г. Москвы и Московской области. Данное исследование одобрено Независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

2.1. Общеклиническая характеристика больных

В настоящее исследование были включены 78 пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО. Больные были рандомизированы на 2 группы. В I группу (n=30) вошли пациенты с генерализованными формами ГИСО, которым проводилась таргетная терапия иматинибом в лечебном режиме.

Пациенты, имеющие на момент включения в исследование локализованную форму заболевания, составили II группу (n=48). В данной группе больные были разделены на две подгруппы в зависимости от риска прогрессирования заболевания. Пациенты с промежуточным и высоким риском прогрессирования вошли во II А подгруппу (n = 27), в которой им проводилась адъювантная терапия иматинибом после хирургического лечения. В подгруппу II В (n=21) вошли пациенты с низким риском прогрессирования, которым было проведено только радикальное хирургическое лечение с последующим динамическим контролем (рис.2).



Рисунок 2. Распределение пациентов с ГИСО по группам.

В общей популяции больных, включенных в исследование, число мужчин и женщин, было практически равным: 36 женщины и 42 мужчин, что составило 46,1% и 53,9% соответственно (Рис.3).



Рисунок 3. Распределение пациентов по группам и полу (абсолютное значение)

В I группе пациентов (30) достоверно чаще ($p=0,05$) наблюдались мужчины 19 ($63,3 \pm 10,1$). Женщин было включено 11 ($36,7 \pm 10,1$), во II А группу (27) были включены 14 ($51,9 \pm 9,8$) женщин и 13 ($48,1 \pm 9,8$) мужчин и II В группе (21) - 9 ($42,9 \pm 11,0$) мужчин и 12 ($57,1 \pm 11,0$) женщин.

Возраст пациентов колебался от 18 до 83 лет, в среднем составляя 61,5 лет. Средний возраст мужчин с ГИСО составил 61 год, а женщин – 59 лет (Рис.4).

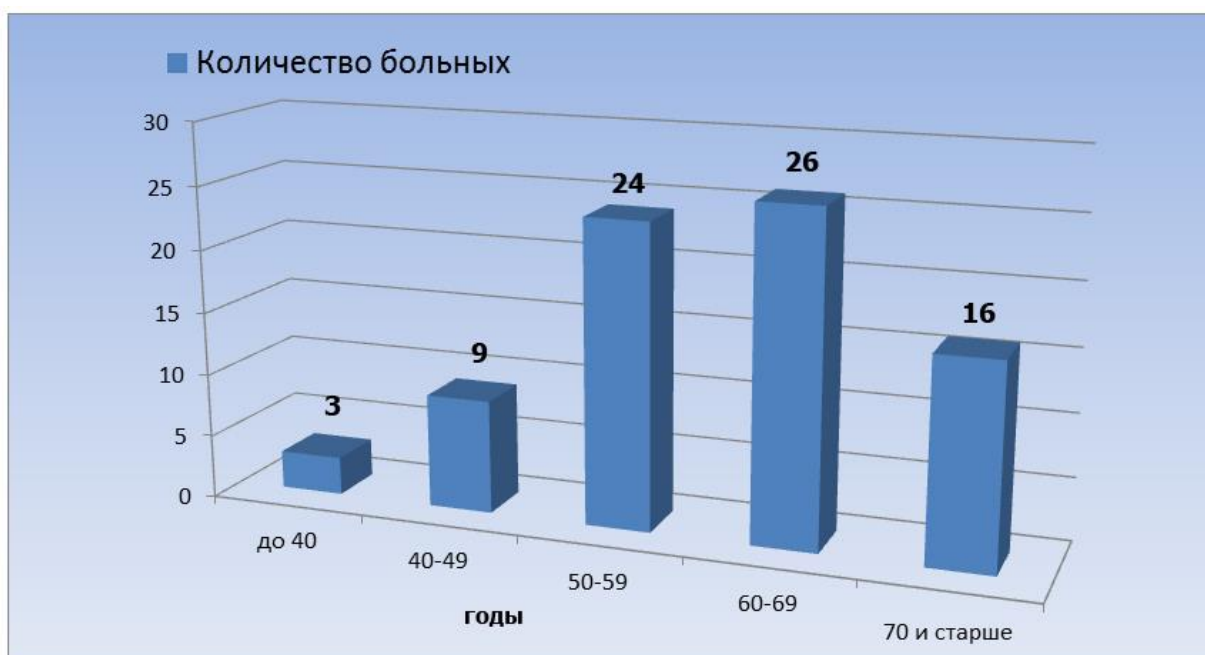


Рисунок 4. Распределение всех пациентов с ГИСО по возрасту.

Анализ возрастных показателей позволяет сделать вывод, что пик возникновения ГИСО приходится на возраст старше 50 лет (84,5% от числа всех включенных в исследование пациентов), что соответствует данным мировой статистики (Таблица № 4).

Пик возраста приходился на возраст от 50 до 69 лет 50 от 78 (64,0%) $p=0,05$.

Таблица 4. Распределение всех пациентов с ГИСО по возрасту

Возрастная группа	Абсолютное число пациентов	Относительное число пациентов (%)
От 18 до 39 лет	3	3,9
От 40 до 49 лет	9	11,6
От 50 до 59 лет	24	30,7
От 60 до 69 лет	26	33,3
70 лет и старше	16	20,5
ВСЕГО	78	100

ГИСО может возникнуть в любом отделе ЖКТ. На рисунке 5 показана локализация первичной опухоли у больных ГИСО, включенных в исследование.

У 55 от 78 (70,5 %) пациентов достоверно чаще стромальная опухоль располагалась в желудке $p=0,03$, у 12 от 78 (15,4 %) – в тонкой кишке, у 8 от 78 (10,2%) – в толстой кишке, у 2 от 78 (2,6%) – в прямой кишке и у 1 (1,3%) – в двенадцатиперстной кишке.

Всем пациентам с ГИСО на первом этапе было выполнено хирургическое лечение. Объем хирургического вмешательства зависел от локализации опухоли, ее размера, местного распространения процесса и общесоматического статуса пациента.

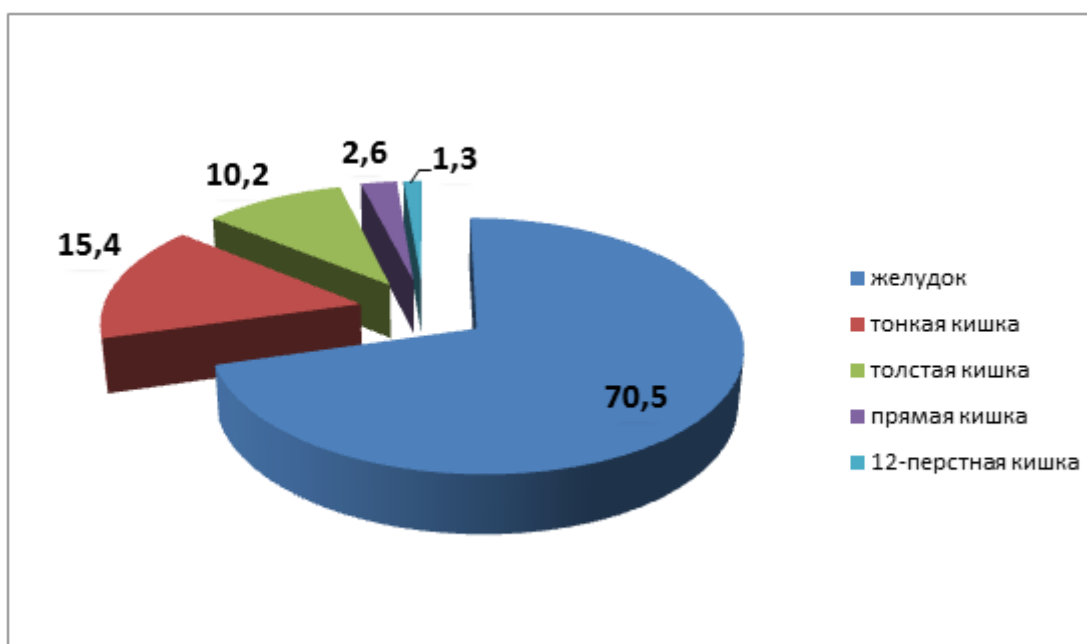


Рисунок 5. Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли.

Достоверно чаще была выполнена резекция желудка ($p=0,05$) – 46 из 78 (58,9%) пациентам, 20 из 78 (25,6%) больным – резекция кишечника, 2 из 78 (2,6%) – гемиколэктомия, 2 из 78 (2,6%) – брюшно-промежностная

экстирпация прямой кишки и 1 из 78 (1,4%) пациенту – гастропанкреатодуоденальная резекция, 7 из 78 (8,9%) пациентам хирургическое лечение выполнено в объеме гастрэктомии, что может являться фактором, влияющим на фармакокинетику (всасываемость) иматиниба и, как следствие, приводящему к снижению его концентрации в плазме крови больных ГИСО. (Таблица №5).

Выделяют три основных гистологических типа строения ГИСО: веретеночлечный, эпителиоидный и смешанный. Наиболее часто в обеих группах встречались опухоли веретеночлечного типа строения: в группе с генерализованными формами ГИСО (I группа) в 24 случаях из 30 ($80,0 \pm 8,1\%$), также в группе с локализованными формами заболевания (II А группа) в 19 случаях ($70,4 \pm 8,9\%$). Реже встречались эпителиоидночлечные ГИСО: в 4 ($20,0\% \pm 8,1\%$) и 5 ($18,8\% \pm 7,6\%$) случаях в I и II А группе соответственно. Смешанные ГИСО были представлены лишь во II А группе в 3 ($11,1 \pm 8,2\%$) случаях.

Таблица 5. Виды проведенного хирургического лечения больных ГИСО

Объем хирургического вмешательства	Абсолютное число пациентов	Относительное число пациентов (%)
Гастрэктомия	7	8,9
Резекция желудка	46	58,9
Резекция кишечника	20	25,6
Гемиколэктомия	2	2,6
Гастропанкреатодуоденальная Резекция	1	1,4
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	2	2,6
ВСЕГО	78	100

Распределение пациентов по гистологическому типу представлено в таблице № 6.

Таблица 6. Распределение пациентов с ГИСО по гистологическому типу

Группы Пациентов		Гистологический тип строения опухоли		
		Веретеночлечный	Эпителиоидный	Смешанный
I (n=30)		24 (80,0±8,1%)	6 (20,0±8,1%)	
		достоверно чаще веретеночлечный p=0,04		
II (n=48)	II A (n=27)	19 (70,4±8,9%)	5 (18,5±7,6%)	3 (11,1±8,2%)
		достоверно чаще веретеночлечный p=0,05		
	II B (n=21)	15 (71,4±%)	4 (19,1±%)	2 (9,5±8,1%)
		достоверно чаще веретеночлечный p=0,05		

Благодаря проведенному ИГХ-исследованию была выявлена гиперэкспрессия гена c-kit в 74 (94,4%) опухолях из 78.

Генно-мутационный анализ был выполнен 25 (32,0%) из 78 пациентов. Данное исследование не проводилось в группе динамического наблюдения.

В 24 (96,0%) случаях выявлена мутация в гене c-kit и в 1 (4,0%) – в гене PDGFRA (Таблица №7).

Таблица 7. Сайт генетических мутаций у больных ГИСО

Локализация генетических мутаций		Абсолютное количество	Относительное Значение
KIT	9 экзон	5	20,0
	11 экзон	19	76,0
PDGFRA	18 экзон	1	4,0

На момент включения в исследование у пациентов собран анамнез жизни и заболевания, определены данные лабораторных тестов, оценено

общее состояние по шкале Карновского, осуществлена регистрация сопутствующей лекарственной терапии.

Данные клинических и биохимических показателей представлены ниже в таблице № 8.

Анализ данных показателей клинического и биохимического исследований крови свидетельствовал об удовлетворительном состоянии больных, большинство показателей находились в диапазоне среднестатистических значений.

Всем пациентам, включенным в исследование, на исходном этапе в рамках комплексного обследования выполнены рентгенография органов грудной клетки, УЗИ и/или КТ/МРТ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), электрокардиография (ЭКГ). При анализе ЭКГ не выявлено случаев стойких нарушений сердечного ритма, а также косвенных признаков сердечной недостаточности.

Таким образом, все пациенты, участвовавшие в клиническом исследовании, соответствовали критериям включения.

Таблица 8. Диапазоны показателей лабораторных исследований пациентов с ГИСО.

Данные лабораторных исследований	Диапазон полученных значений
Гемоглобин, г/л	104-142
Лейкоциты, $\times 10^9$	3,5-7,3
Тромбоциты, $\times 10^{12}$	165-339
СОЭ мм/ч	2-24
Креатинин, мкмоль/л	63-91
Общий билирубин, мкмоль/л	8,9-21,6
АлАТ, Ед/л	14-45
АсАТ, Ед/л	13-41

В таблице №9 указаны виды и сроки обследования больных ГИСО на протяжении всего исследования. При плановых обращениях пациентов проводился клинический осмотр, сбор и оценка данных анамнеза за прошедший период.

При сборе анамнеза было акцентировано внимание на наличие жалоб пациентов и клинических симптомов заболевания. Патогномоничных симптомов ГИСО нет и на ранних стадиях для данного заболевания характерно бессимптомное течение. Клинические симптомы, как правило, возникают по мере роста опухоли, зависят от локализации новообразования и носят неспецифический характер. Из 78 наблюдаемых нами пациентов у 50 (64,1%) отмечались клинические симптомы, а у 28 (36,9%) пациентов заболевание протекало бессимптомно.

Таблица 9. Периодичность обследований пациентов с ГИСО

Методы обследования	До начала лечения	Периодичность обследований				
		2 недели	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
Клинический анализ крови	+	+	-	-	-	+
Клинический анализ мочи	+	-	-	+	-	+
Биохимический анализ крови	+	-	+	-	-	+
Электрокардиография	+	-	-	-	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+	-	-	-	+	+
УЗИ органов брюшной полости	+	-	-	-	+	+
Фиброгастродуоденоскопия	+	-	-	-	+	+
КТ органов брюшной полости	+	-	-	-	+	+
Измерение концентрации иматиниба	-	-	+	-	+	+
Сбор данных анамнеза и осмотра	+	-	-	-	+	+

Спектр клинических симптомов ГИСО у больных, включенных в исследование, представлен в таблице № 10.

Наиболее частыми симптомами были: боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение и диспепсические симптомы, которые наблюдались у 30 (38,4%), 25 (32,0%) и 24 (30,7%) пациентов соответственно. У 8 (10,2%) пациентов имела место потеря массы тела на 15%; у 1 (1,2%) пациента

отмечался подъем температуры тела до 37,9 С. Некоторые пациенты предъявляли жалобы на несколько симптомов.

Таблица 10. Клинические симптомы у пациентов с ГИСО (общая группа)

Клинические симптомы	Абсолютное число пациентов(N=78)	Относительное число пациентов (%)
Диспепсические симптомы	24	30,7
Боль в эпигастрии	30	38,4
Желудочно-кишечное кровотечение	25	32,0
Потеря массы тела	8	10,2
Повышение температуры Тела	1	1,2

Сопутствующие заболевания имели место у 72 (92,3%) из 78 пациентов с ГИСО, тогда как 6 (7,7%) больных не имели таковых.

Спектр сопутствующих заболеваний пациентов с ГИСО представлен в таблице №11.

Таблица 11. Сопутствующие заболевания у пациентов с ГИСО.

Сопутствующие заболевания	Абсолютное число пациентов(N=78)	Относительное число пациентов (%)
Ишемическая болезнь сердца	26	33,3±5,7
Гипертоническая болезнь	27	34,6±5,6
Желчно-каменная болезнь	5	6,4±3,0
Варикозное расширение вен нижних конечностей	10	12,8±3,7
Сахарный диабет	4	5,1±2,4

Достоверно чаще $p=0,05$ среди сопутствующих заболеваний имела место патология сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь 26 (33,3%), 27 (34,6%) , варикозное расширение вен

нижних конечностей 10 (12,8%) пациентов. Реже встречались желчнокаменная болезнь и сахарный диабет II типа – у 5 (6,4%) и 4 (5,1%) больных соответственно.

Наличие сопутствующей патологии у пациентов с ГИСО сопровождалось соответствующей патогенетической и симптоматической терапией с применением гипотензивных лекарственных средств (в-блокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента), нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантов и гипогликемических средств (производные сульфаниламочевины).

При сборе и последующем анализе анамнеза у 7 (8,9%) из 78 пациентов с ГИСО выявлена сопутствующая онкологическая патология (Таблица № 12).

Таблица 12. Сопутствующая онкологическая патология у пациентов с ГИСО.

Сопутствующая онкологическая патология	Абсолютное число пациентов(N=78)	Относительное число пациентов (%)
Рак щитовидной железы	1	1,2±1,4
Рак тонкой кишки	1	1,2±1,4
Рак предстательной железы	2	2,5±1,8
Рак молочной железы	2	2,5±1,8
В-клеточная лимфома	1	1,2±1,4

Синхронные злокачественные опухоли выявлены у 2 (2,5%) пациентов: у 1 из них был диагностирован рак щитовидной железы, у 1 пациента – рак предстательной железы. Метахронные заболевания имели место в анамнезе у 5 (6,4%) больных:

у 2 из них ранее был диагностирован рак молочной железы, у 1 пациента – рак предстательной железы, у 1 пациента – β-клеточная лимфома и у 1 пациента – рак тонкой кишки.

2.2. Определение концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии

В рамках научной работы пациентам, получающим таргетную терапию иматинибом, проводилось исследование концентрации препарата в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии [10]. В рамках настоящей работы нами впервые предложен способ определения концентрации иматиниба в плазме крови с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии при солидных новообразованиях.

Для выполнения настоящей работы был создан совместный научный протокол между ОД №2 г. Москвы и РОСТГМУ (ответственная – Оксенюк О.С.), по условиям которого был определен временной промежуток – исследование концентрации активных метаболитов иматиниба через 1 месяц от начала приёма препарата (что было обусловлено особенностями транспортировки биологического материала).

Забор венозной крови осуществлялся в объеме не менее 5 мл в вакуумные пробирки («Vacuette») с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). К 200 мкл полученной в результате центрифугирования плазмы крови добавляли 50 мкл раствора внутреннего стандарта (или раствора иматиниба в метаноле с необходимой концентрацией, для построения калибровочного графика), 200 мкл гидроокиси натрия 0.2 N и 1 мл гексанэтилацетат (30:70). Полученную смесь встряхивали в течение 3 минут, затем центрифугировали 10 минут при 4000 оборотов в минуту.

После центрифугирования 150 мкл органического слоя упаривали и добавляли раствор буфера (50% формиат аммония, 4 тМ/50%метанол) (приложение №3).

Концентрация иматиниба в плазме определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом tandemной масс-спектрометрии. Для подготовки внутреннего стандарта (в виде свободного основания) d8-STI 571 растворяли в 20 мл метанола до получения концентрации 0.026 мг/мл. Раствор внутреннего стандарта d8-STI 571 в концентрации 0,026 мг/мл разводили до концентрации 1300 нг/мл (рабочий раствор). Для построения калибровочных графиков для каждой аналитической партии использовались стандарты (плазма крови) с концентрацией 10, 25, 100, 200, 500, 1000, 3000 и 5000 нг/мл иматиниба. Для валидации метода готовились растворы плазмы с концентрацией 500, 1000, 3000 нг/мл.

Оборудование для хроматографии состояло из автосамплера HTS PAL System, ВЭЖХ Agilent 1200, колонки XTerraRP18 100x2.1 мм, мобильной фазы: ацетонитрил/водный буфер формиата аммония (70/30 – об.%). Содержание аммония формиата 4 ммоль/л, рН = 3,2. Объем вводимой пробы для исследования — 5 мкл, с последующей электроспрейной ионизацией.

Детектор Agilent 6140 Triple Quad LC/MS, режим - MRM 494,2 ->394,2 для иматиниба (рис. 7) и 502,5 -> 394,1 для внутреннего стандарта (рис. 6).

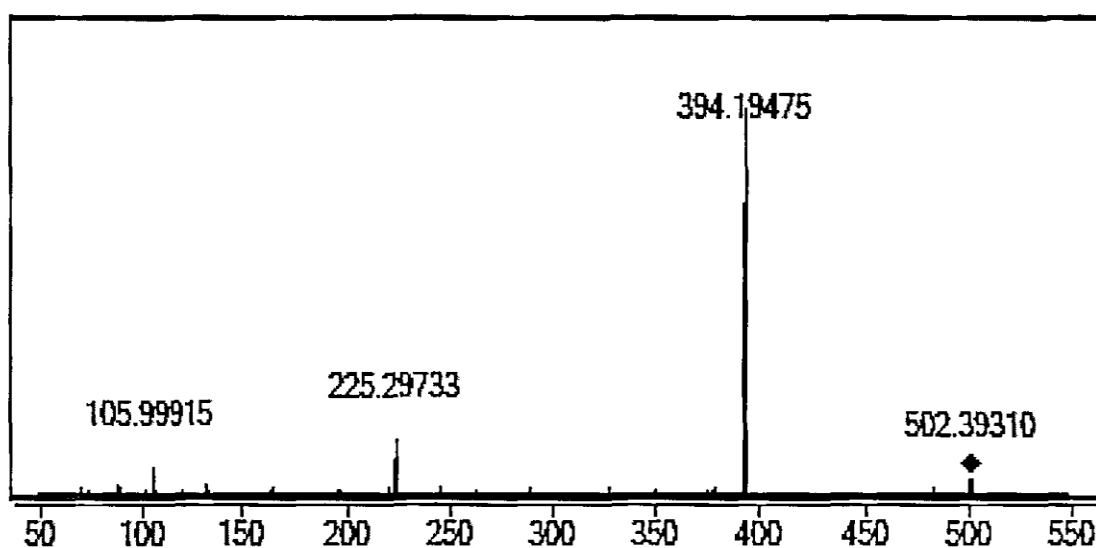


Рисунок. 6. Спектр в режиме «production»: 502,39 - ион прекурсор d8-ST 571, 394,19 - продукт ион d8-STI 571

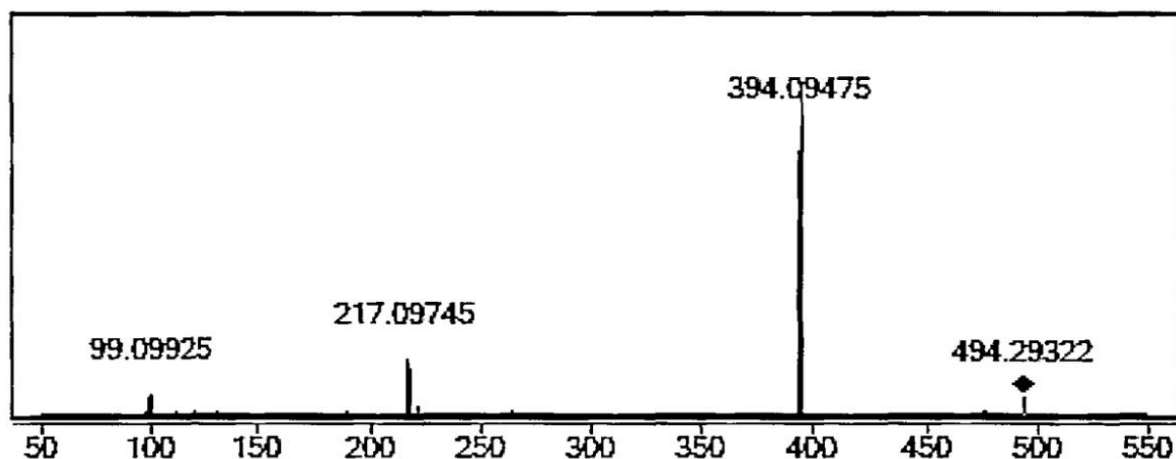


Рисунок 7. Спектр в режиме «production»: 494,29 - ион прекурсор иматиниба, 394, 09 – его продукт ион.

Специфичность метода была определена качественным и количественным анализом 6 различных образцов плазмы крови содержащих либо иматиниб, либо его внутренний стандарт в различной концентрации.

Для оценки степени экстракции использовались 7 различных образцов плазмы, а также водные растворы иматиниба и его внутреннего стандарта (с концентрацией 10, 25, 100, 200, 500, 1000, 3000 и 5000 нг/мл для иматиниба и с концентрацией 10, 25, 100, 200, 500, 1000, 3000 нг/мл для d8-STI 571. Степень экстракции (процент экстракции) - определялся как отношение количества экстрагированного вещества к начальному количеству вещества в водном растворе:

$$R = A * 100 / N$$

где R – степень экстракции вещества, %; A – количество вещества, экстрагируемого органическим растворителем; N – общее (начальное) количество вещества в водном растворе.

Количество вещества A определялось экспериментальным путем (по вышеописанной методике), методом количественного определения аналита по внешнему стандарту на основе его водного раствора.

При построении калибровочного графика использовалась линейная зависимости интегральной интенсивности пика анализируемых соединений

на хроматограмме от концентрации. Количественная интерпретация полученных данных производилась при помощи программного обеспечения «Mass Hunter» (рис.8).

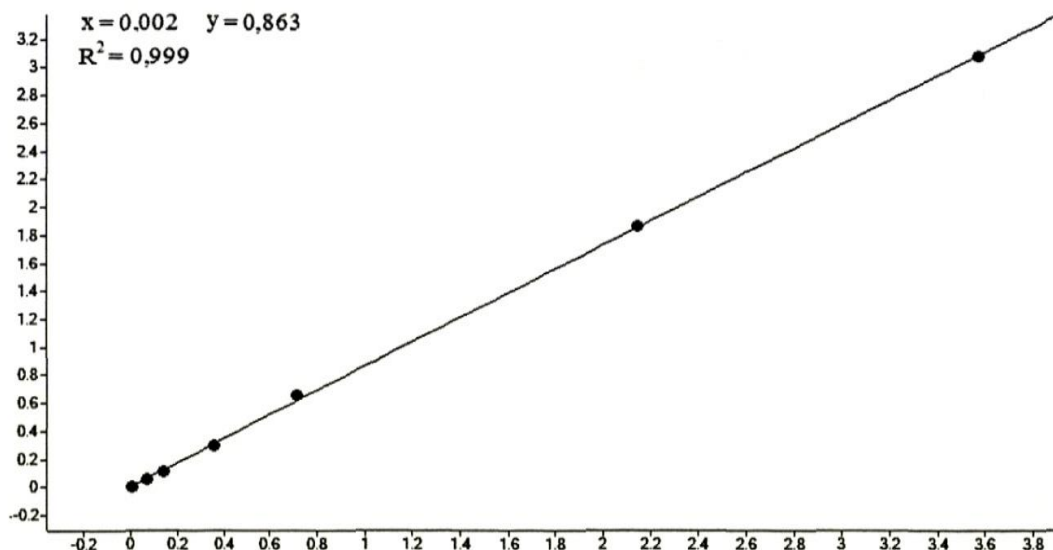


Рисунок 8. Калибровочный график для определения концентрации иматиниба в плазме крови по внешнему стандарту

Предел чувствительности метода был определен, как концентрация исследуемого вещества, соответствующая наименьшему результату, отличающаяся от холостой пробы. Предел чувствительности метода составил 5 нг/мл. Данное значение указано с учетом, что относительное стандартное отклонение и процентное отклонение от заданной величины не превышают 20%. Возможно повышение чувствительности метода при увеличении забора органического слоя для последующего упаривания, а также при увеличении объема инъецируемой пробы. Но такие низкие концентрации не имеют терапевтического значения в этом случае (рис. 9).

Для оценки воспроизводимости метода готовились искусственные образцы (на основе донорской плазмы крови пациентов, не принимающих иматиниб) с концентрацией 500 нг/мл, 1000 нг/мл и 3000 нг/мл. Для этого в донорскую плазму добавлялось рассчитанное количество иматиниба. Приготовленные образцы плазмы делили на 10 частей и хранили при температуре -20°C . Для оценки воспроизводимости метода определялась

концентрация иматиниба в приготовленных образцах в разное время. Воспроизводимость метода определяли, как процентное отклонение полученных величин от заданных величин (Таблица №13):

Процентное отклонение от заданной величины	=	$\frac{\text{Заданная величина} - \text{истинная величина}}{\text{Заданная величина}}$	x 100%
--	---	--	--------

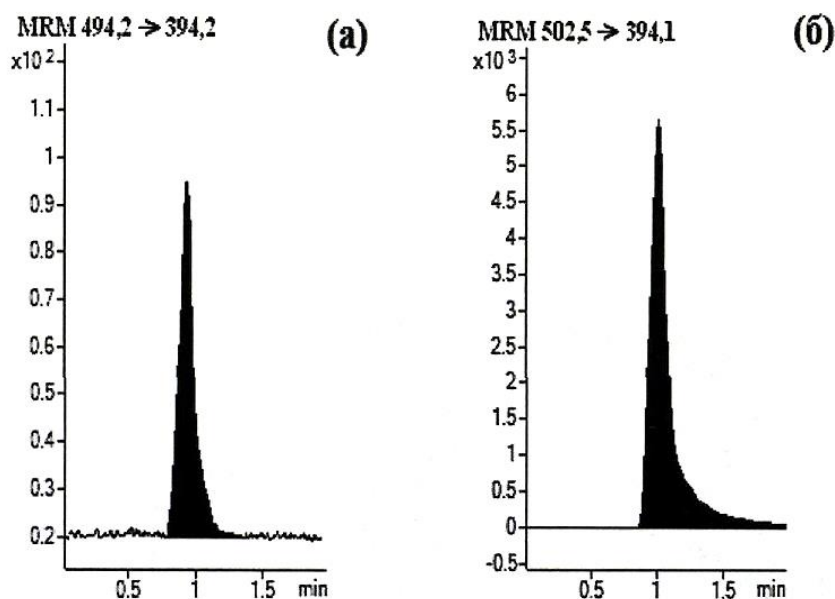


Рисунок 9. Хроматограмма в режиме MRM плазмы крови, содержащей иматиниб с концентрацией 5 нг/мл (а) и d8-STI 571 с концентрацией 1300 нг/мл (б)

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены преимущества метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии для исследования концентрации иматиниба в плазме, обусловленные высокой чувствительностью и точностью определения.

Таблица №13. Определение воспроизводимости метода как процентного отклонения полученных величин от заданной величины

Концентрация (нг/мл)	1 день		2 день		3 день	
	Среднее Значение	Отклонение (%)	Среднее значение	Отклонение (%)	Среднее значение	Отклонение(%)
500	521	4,2	488	2,3	517	3,4
1000	1033	3,3	1020	2,0	990	1,0
3000	3099	3,3	2856	4,7	3043	1,4

2.3. Критерии оценки эффективности лечения пациентов с ГИСО.

Оценка клинического эффекта проводилась на основании изменений, наблюдаемых при контрольной ЭГДС, УЗИ, КТ/МРТ органов брюшной полости через 3, 6, 9 и 12 месяцев, а также при возникновении подозрения на прогрессирование заболевания.

В данном исследовании эффективность терапии у пациентов I группы оценивалась согласно RECIST 1.1 критериям:

- полная регрессия – исчезновение маркерных очагов;
- частичная регрессия – уменьшение суммы максимальных размеров маркерных очагов на 30% и более по сравнению с исходной;
- прогрессирование – появление хотя бы одного нового маркерного очага или увеличение суммы максимальных размеров на 20% и более;
- стабилизация – отсутствие, как частичной регрессии, так и прогрессирования

Также в работе для II А группы учитывались критерии эффективности, оценивались по шкале Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) при солидных опухолях:

- полный эффект – исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недель;

- частичный эффект – большее и равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация (без изменений) – уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение более чем на 25% одной или более опухолей либо появление новых очагов поражения.

На протяжении всего периода терапии проводилась оценка безопасности лечения на основе динамического контроля ЭКГ, уровня гемоглобина крови, числа тромбоцитов, лейкоцитов, креатинина, общего билирубина, трансаминаз.

Используемые критерии оценки степени токсичности соответствовали критериям National Cancer Institute (NCI) и приведены в таблице №14.

Таблица №14. Шкала токсичности (критерии NCI).

Показатели	Степень токсичности				
	0	1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	ВПН	100-норма	80-100	65-79	Менее 65
Лейкоциты	Более $4 \times 10^9/\text{л}$	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	Менее 1,0
Тромбоциты	ВПН	75,0-норма	50,0-74,9	25,0-49,9	Менее 25,0
Общий Билирубин	ВПН	Менее 1,5ХвГН	1,5-3,0хВГН	Более 3,0-10,0хВГН	Более 10,0хВГН
АлАТ	ВПН	Менее 2,5ХвГН	2,5-5,0хВГН	5,1-20,0хВГН	Более 20,0хВГН
АсАТ	ВПН	Менее 2,5ХвГН	2,5-5,0хВГН	5,1-20,0хВГН	Более 20,0хВГН
Креатинин	ВПН	Менее 1,5ХвГН	1,5-3,0хВГН	3,1-6,0хВГН	Более 6,0хВГН

Полученные результаты гематологических показателей, входящие в диапазон референсных значений, расценивались как отсутствие проявлений токсичности.

Статистическая обработка клинического материала проводилась при помощи компьютерных программ Excel и программ математической обработки данных «Statistica , версия 10.0»

Выбор центральных характеристик, исследуемых данных осуществляли после изучения формы их распределения. Оценку различия распределения от распределения Гаусса проводили по критерию согласия Колмогорова-Смирнова.

Рассчитывали среднее значение и его 95% доверительные границы, ошибку среднего, а также медианы и пределы колебания показателя.

Анализ сравнения наблюдаемых изменений показателя в исследуемых группах проводили параметрическим дисперсионным анализом с учетом множественности сравнений (Scheffe test). При малом числе наблюдений и при распределении, отличном от распределения Гаусса, применяли непараметрические критерии (Mann-Whitney U-test при числе групп, равном двум, и Kruskal-Wallis test при большем числе сравниваемых групп). Рассчитывали точное значение p (различия считали достоверными при p менее 0,05).

Достоверность различий частот изучаемых признаков оценивалась с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывали точный критерий Фишера.

Построение кривых выживаемости проводилось по методу Kaplan-Meier, а оценка достоверности различий выживаемости с помощью теста log-rank.

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования международного конгресса по гармонизации «Статистические принципы для клинических исследований» (1998г.).

Для оценки качества жизни пациентов использовался опросник Эдмонтской системы оценки симптомов ESAS(The Edmonton Symptom Assesment System). Опросник позволяет оценить выраженность 9 симптомов: слабость, боль, тошнота, подавленность, чувство тревоги, потеря аппетита, сонливость, одышка, общее плохое самочувствие. Пациентам предлагалось оценить выраженность каждого из указанных симптомов в баллах с помощью цифровой оценочной шкалы от 0 до 10. Опросник заполнялся непосредственно перед приёмом препарата, через 1 месяц от начала приёма препарата, далее при плановом посещении лечащего врача через 3 и 6 месяцев.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГИСО.

3.1. Оптимизация режима лекарственной терапии пациентов с диссеминированными формами ГИСО.

В I группу больных с диссеминированными формами ГИСО были включены 30 пациентов, которым проводилась терапия иматинибом в лечебном режиме.

Соотношение мужчин и женщин составило 19/11. Средний возраст на момент проведения исследования составил 63,1 года, граница возрастного интервала 35,3 – 78,4 (Таблица №15)

Таблица 15. Распределение пациентов I группы по полу и возрасту

Пол	Абсолютное Число	Относительное значение (%)	Средний возраст	Возрастной Интервал	Медиана возраста (год)
Мужчины	19	63,3	63,0	35,3 – 78,4	67
Женщины	11	36,7	63,1	38,6 – 77,4	65

По локализации первичной опухоли в группе больных с генерализованными формами ГИСО имело место следующее распределение: у 18 (60,0%) больных опухоль располагалась в желудке, у 6 (20,0%) больных – в тонкой кишке и у 6 (20,0%) пациентов – в толстой кишке.

Из 19 мужчин, включенных в I группу, у 12 (40,1%) опухоль локализовалась в желудке, у 4 (13,3%) – в толстой кишке и у 3 больных (10,0%) – в тонкой кишке.

Из 11 женщин, вошедших в состав I группы, у 6 (20,0%) пациенток первичная опухоль локализовалась в желудке, у 3 (10,0%) – в тонкой кишке и у 2 (6,6%) – в толстой кишке.

В таблице № 16 представлено ранжирование больных I группы по полу, возрасту и первичной локализации опухоли.

Таблица 16. Показатели среднего возраста пациентов I группы в зависимости от первичной локализации опухоли.

Пол	Локализация Опухоли	Абсолютное Число	Относительное значение (%)	Средний возраст
Мужчины	Желудок	12	40,1	63,6±1,6
	Тонкая кишка	3	10,0	63,0±1,3
	Толстая кишка	4	13,3	63,5±1,4
Женщины	Желудок	6	20,0	63,5±1,2
	Тонкая кишка	3	10,0	69,3±1,8
	Толстая кишка	2	6,6	65,2±1,6

Всем пациентам I группы на первом этапе лечения было проведено хирургическое вмешательство.

Объем оперативного вмешательства зависел от размера, локализации опухоли и степени местной распространенности процесса (Рис.10).

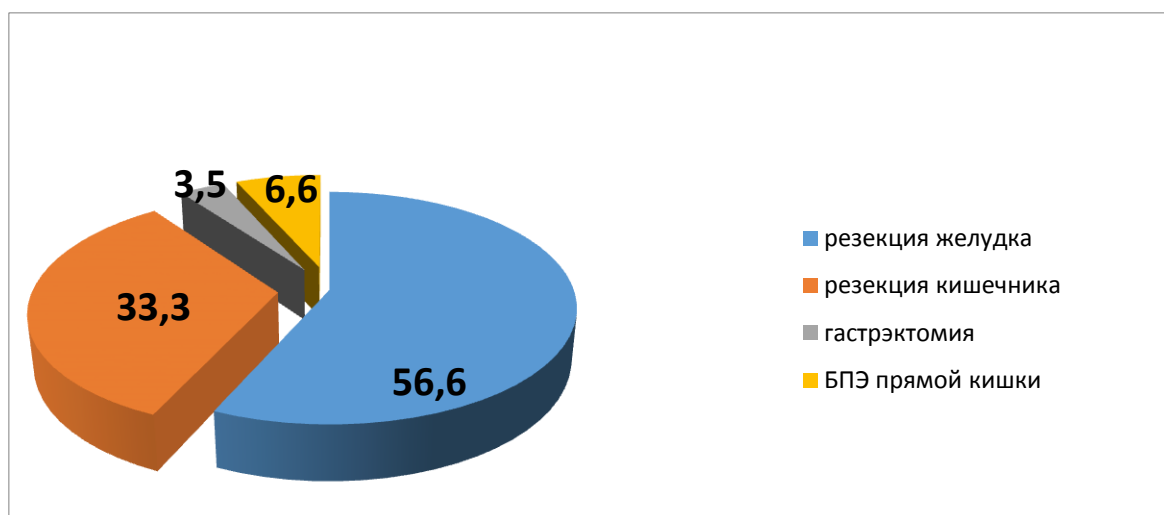


Рисунок 10. Объем операций, выполненных пациентам I группы

Как отражено на рисунке 10, органосохраняющие операции выполнены большинству пациентов – 89,9%: 10 (33,3%) пациентам выполнена резекция кишечника, 17 (56,6%) пациентам выполнена резекция желудка.

Остальным пациентам были выполнены радикальные операции: 2 (6,6%) пациентам выполнена брюшно – промежуточная экстирпация прямой кишки, 1 (3,5%) больному выполнено хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии.

По результатам патоморфологического исследования ГИСО были представлены двумя гистологическими типами: веретенноклеточный и эпителиоидноклеточный – 82,6% и 17,4% соответственно.

Распределение пациентов с диссеминированными формами ГИСО в зависимости от пола, локализации первичной опухоли и типа гистологического строения представлено в таблице № 17.

Таблица 17. Гистологические типы ГИСО и локализация первичной опухоли у пациентов I группы

Локализация первичной опухоли	Пол	Тип гистологического строения	
		Веретенноклеточный	Эпителиоидноклеточный
Желудок	Мужчины	12 (40,0%)	-
	Женщины	3 (10,0%)	4(13,4%)
Тонкая кишка	Мужчины	3 (10,0%)	-
	Женщины	3 (10,0%)	1 (3,3%)
Толстая кишка	Мужчины	3 (10,0%)	-
	Женщины	-	1 (3,3%)
Всего		24 (80,0%)	6 (20,0%)

По данным проведенного ИГХ исследования экспрессия гена c-kit была выявлена в 100% опухолей. Другой маркер, позволяющий дифференцировать ГИСО, CD- 34 был выявлен в 78,3% случаев, что соответствует современным данным, отраженным в специальной литературе

Таблица 18. Сайт генетических мутаций у больных ГИСО

Локализация генетических мутаций		Абсолютное Количество	Относительное Значение
KIT	9 экзон	3	27,3
	11 экзон	9	72,7
PDGFRA	18 экзон	1	8,3

Генно-мутационный анализ был проведен 13 (43,3%) из 30 пациентам с диссеминированными формами ГИСО. У 12 (91,7%) из 13 пациентов была выявлена мутация гена c-kit, в 1 (8,3%) из 13 – мутация гена PDGFRA. Мутации в 11 экзоне гена c-kit выявлены в 9 (72,7%), а в 9 экзоне – в 3 (27,3%) опухолях. Единственная мутация в гене PDGFRA локализовалась в 18 экзоне.

На рисунке 11 представлено распределение метастатических очагов у пациентов 1 группы. Чаще всего метастазы локализовались в печени: изолированное поражение печени встречалось в 63,4%, сочетанное с поражением брюшины – в 13,2%. Вторичные изменения брюшины имели место в 20,1% случаев. Метастатические очаги в забрюшинных лимфоузлах были выявлены в 3,3% случаев.

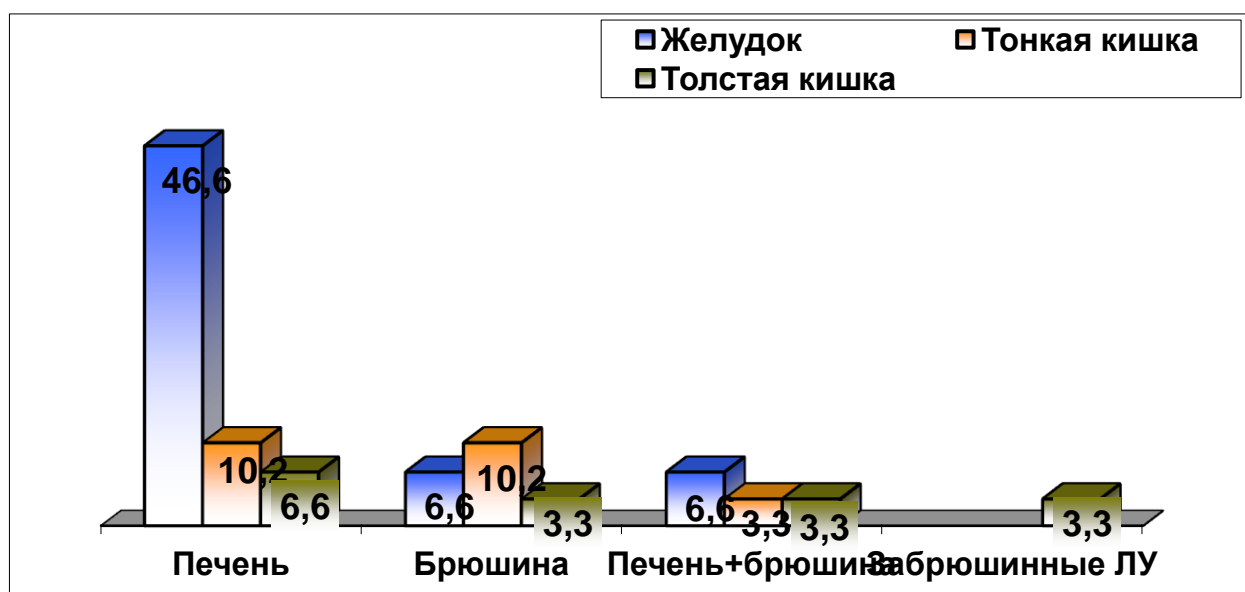


Рисунок 11. Локализация метастазов у пациентов I группы

Распределение пациентов с диссеминированными формами ГИСО в зависимости от локализации первичной опухоли представлено в таблице № 19.

Таблица 19. Распределение пациентов с диссеминированными формами ГИСО в зависимости от локализации первичной опухоли.

Локализация первичной опухоли	Локализация мтс-очагов			
	печень	Брюшина	Печень+ брюшина	Забрюшинные лимфоузлы
Желудок	14(46,6%)	2(6,6%)	2(6,6%)	
Тонкая кишка	3(10,2%)	3(10,2%)	1(3,3%)	
Толстая кишка	2(6,6%)	1(3,3%)	1(3,3%)	1(3,3%)

В данной группе больных при сборе и последующем анализе анамнеза у 3 (10,0%) из 30 пациентов выявлена сопутствующая онкопатология: рак молочной железы, рак предстательной железы и рак тонкой кишки. Рак предстательной железы носил синхронный характер, остальная сопутствующая онкопатология носила метасинхронный характер.

Всем пациентам первой группы по поводу мтс-очагов в лечебном режиме проводилась таргетная терапия иматинибом в суточной дозе 400 мг.

В рамках проводимого исследования всем больным было выполнено определение концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии через 1 месяц от начала терапии.

На рисунке 12 отражено общее количество (43) всех проведенных исследований уровня иматиниба в плазме крови пациентов с диссеминированными формами ГИСО, а также кратность выполнения и концентрация препарата в крови каждого из 30 больных данной группы: по 1 определению концентрации было выполнено 30 пациентам, по 2 – 11 пациентам, по 3 – 2 пациентам.

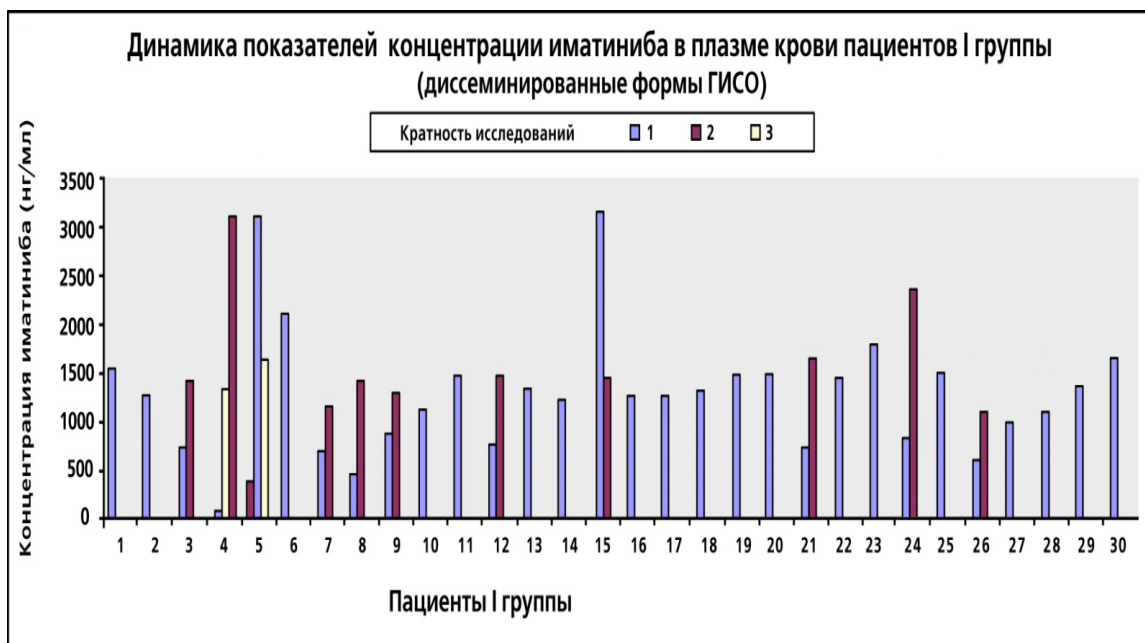


Рисунок 12. Показатели концентрации иматиниба в крови пациентов I подгруппы.

В ходе проведения работы выявлено: у 10 из 30 (33,3%) пациентов, принимавших иматиниб в суточной дозе 400 мг, концентрация активных метаболитов препарата не достигала терапевтического уровня (была меньше 900 нг/мл). У 20 из 30 (66,7%) пациентов концентрация иматиниба была выше 900 нг/мл (в диапазон от 900 до 2584 нг/мл).

Выявленный диапазон уровня концентрации активных метаболитов иматиниба отображен на рисунке 13.

Решение об изменении режима лекарственной терапии было принято в соответствии с полученными результатами первичного исследования концентрации иматиниба в крови пациентов. (Рис. 13)

У 4 из 10 больных, концентрация препарата в крови была в пределах диапазона от 500 до 899 нг/мл, в связи с чем им была осуществлена эскалация суточной дозы иматиниба до 600 мг,.

Увеличение суточной дозы препарата до 800 мг у 6 из 10 пациентов было продиктовано полученными результатами, отражающими низкую концентрацию иматиниба в крови больных – от 0 до 499 нг/мл.

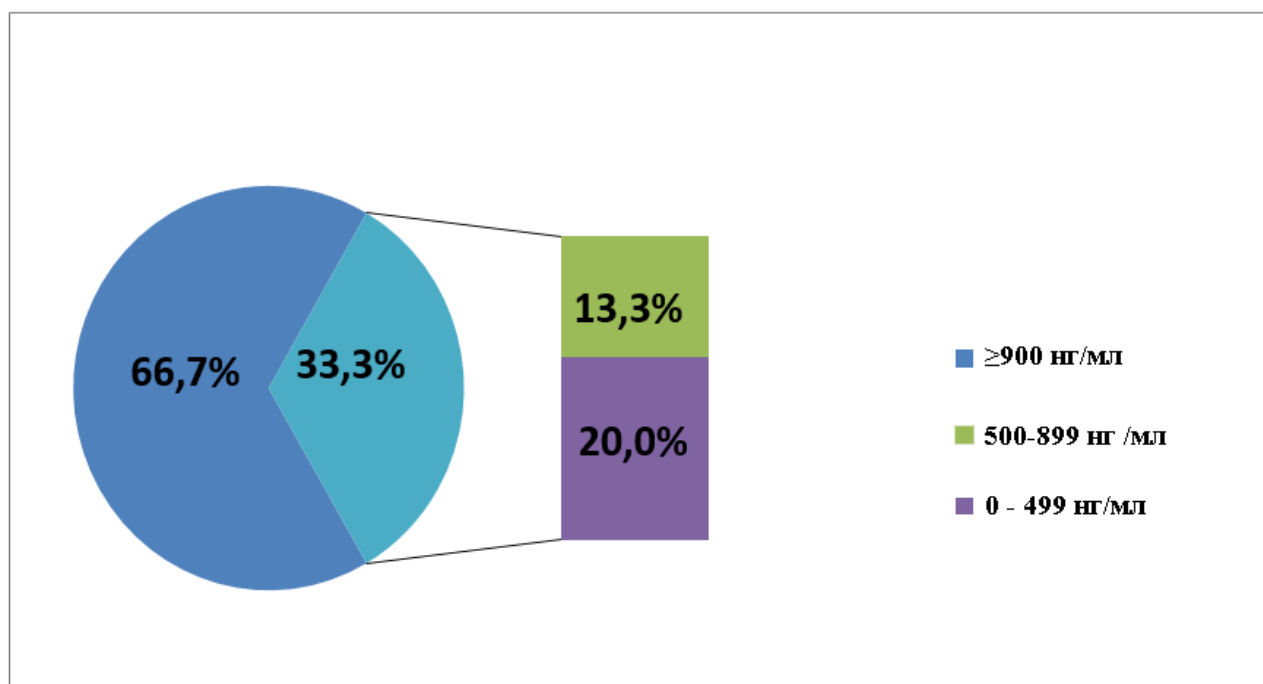


Рисунок 13. Распределение пациентов I группы в зависимости от первичного диапазона концентрации иматиниба в плазме крови.

Через месяц после изменения режима лекарственной терапии данной подгруппе больных было проведено повторное исследование концентрации иматиниба в крови. Получены следующие результаты: у 6 (55,6%) из 10 пациентов зафиксирована терапевтическая концентрация иматиниба (более 900 нг/мл), у 4 (44,4%) – менее 900 нг/мл. При проведении анализа и выявлении возможных причин не достижения терапевтической концентрации иматиниба у этих 4 пациентов с диссеминированными формами заболевания выявлено, что у 2 пациентов данной подгруппы имела место мутация в 9 экзоне гена c-kit, 2 пациентов самостоятельно снизили принимаемую суточную дозу препарата до 400 мг в связи с возникшими трудностями в льготном обеспечении лекарственным препаратом по месту жительства, также 1 из этих 4 пациентов было выполнено хирургическое вмешательство в объёме гастрэктомии .

У 7 (70,0%) из этих 10 пациентов с первоначально сниженной концентрацией иматиниба, в результате эскалации дозы отмечена

эффективность индивидуализации режима лекарственной терапии под контролем мониторинга концентрации иматиниба в плазме крови: у 3 (42,8%) из 7 пациентов зафиксирован частичный эффект в виде уменьшения размеров метастатических очагов, у 4 (57,2%) из 7 больных – стабилизация процесса.

Прогрессирование заболевания в виде увеличение числа метастатических очагов в печени имело место у 3 (30,0%) из этих 10 пациентов. Причиной возникшего прогрессирования явилась некомплаентность пациентов (самостоятельное снижение суточной дозы препарата).

Данные, касающиеся показателей эффективности терапии иматинибом через 1 месяц от эскалации дозы у пациентов с диссеминированными формами ГИСО, представлены в таблице № 20

Таблица 20. Эффективность таргетной терапии иматинибом у пациентов с диссеминированной формой ГИСО.

Эффективность терапии	Абсолютные значения	Относительные значения, %
Частичный эффект	15	50,0
Стабилизация	10	33,3
Прогрессирование	5	16,7
Всего	30	100

Как следует из таблицы № 20, частичный эффект в виде уменьшения размера/количества метастатических очагов был получен у 15 из 30 пациентов, что составило 50,0%. Стабилизация процесса имела место у 10 (33,3%) из 30 пациентов. Общая эффективность составила – 83,3%. Прогрессирование наблюдалось у 5 (16,7%) больных (Рис. 14).

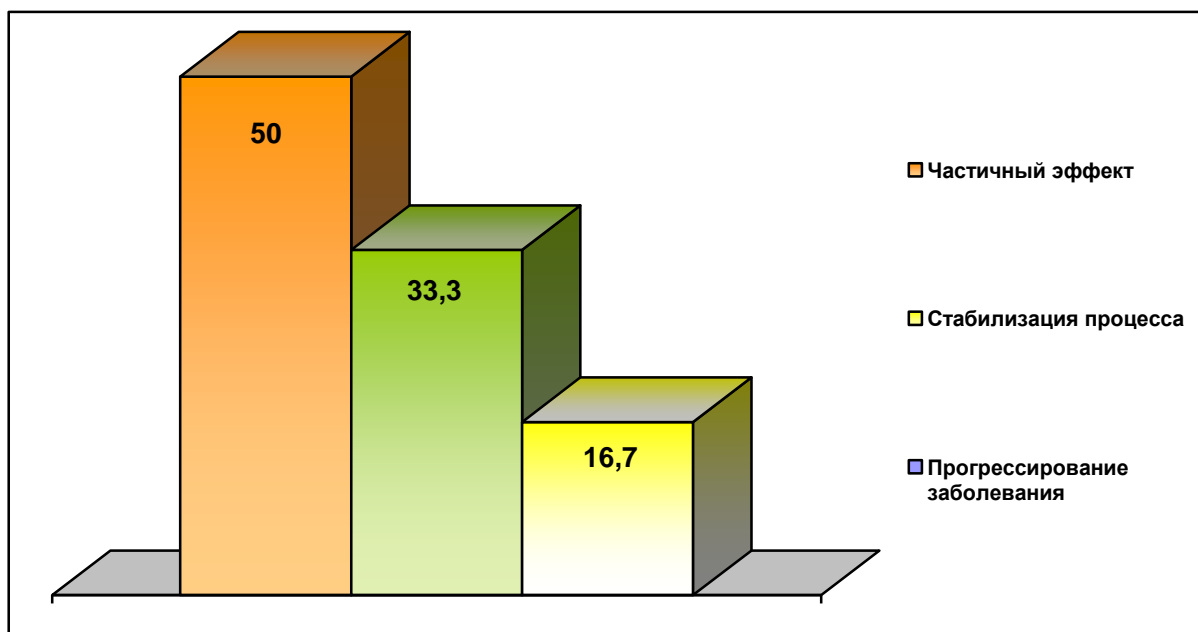


Рисунок 14. Эффективность индивидуализации терапии пациентов с генерализованными формами ГИСО.

По результатам контрольного обследования группы пациентов с прогрессированием у 3 из 5 больных, получавших иматиниб в суточной дозе 400 мг, констатировано увеличение количества метастатических очагов в печени, несмотря на достижение терапевтического уровня концентрации препарата в плазме крови. Учитывая возможность вариабельности уровня остаточной концентрации иматиниба в крови пациентов с ГИСО, с целью повышения эффективности и достижения объективного ответа на терапию у данных больных была увеличена суточная доза препарата до 800 мг в сутки. Последующие контрольные обследования и определение концентрации активных метаболитов иматиниба в крови проводились через 1, 3 и 6 месяцев: через 1 месяц от начала оптимизации методики лекарственной терапии у данных пациентов было зафиксировано увеличение остаточной концентрации иматиниба до 1980 нг/мл и 2458 нг/мл. Полученные показатели коррелировали с данными КТ/МРТ исследования органов брюшной полости, отражающими стабилизацию заболевания: количество, размер и плотность метастатических очагов через 3, 6 месяцев и при последующих контрольных обследованиях было неизменным.

При проведении анализа продолжительности приема иматиниба пациентами первой группы медиана длительности терапии составила 22,4 месяца (минимальная продолжительность составила 6 месяцев, максимальная – 84 месяцев). Прекращение приёма иматиниба осуществлялось только в случае подтвержденного прогрессирования заболевания. Основным критерием эффективности при проведении лекарственного лечения является показатель продолжительности жизни – показатель общей выживаемости пациентов.

В соответствии с полученными данными 95% больных с генерализованными формами заболевания прожили 1 год, 75% – пережили 3-летний рубеж наблюдений. Общая выживаемость данной группы больных в зависимости от локализации первичной опухоли отражена на рисунке 15.

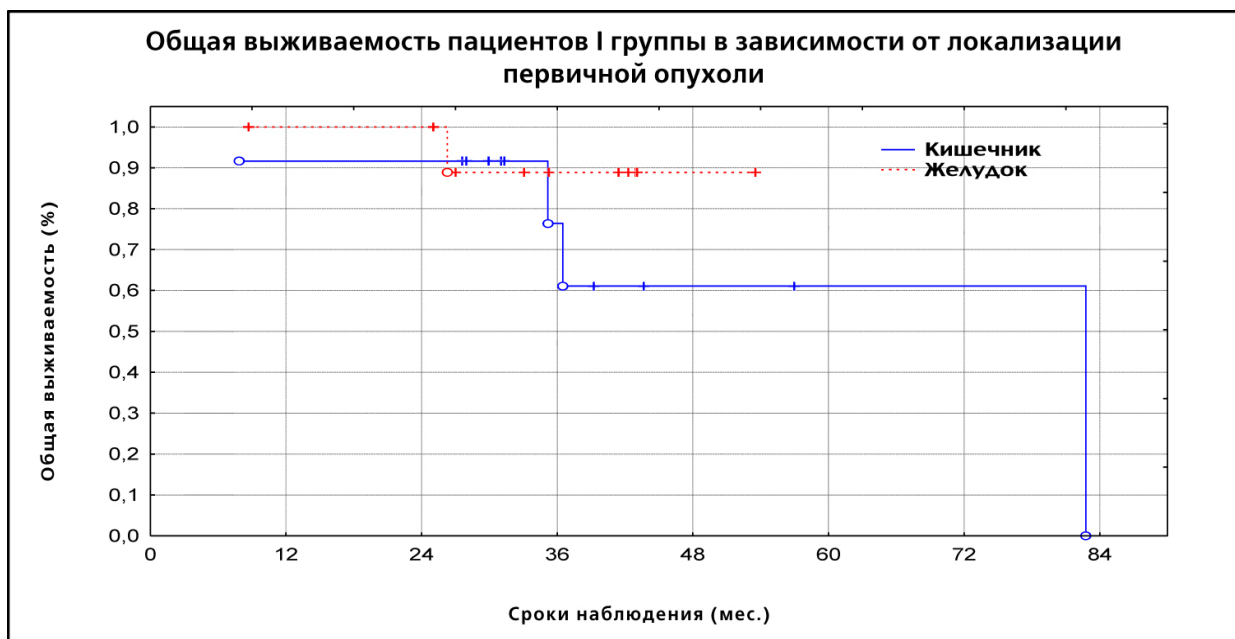


Рисунок 15. Общая выживаемость пациентов I групп в зависимости от локализации первичной опухоли.

Достоверных различий нет $p > 0,05$.

В настоящем исследовании в группе больных с генерализованными формами заболевания 1 год прожили без прогрессирования заболевания 78%; 3 года – 62% пациентов. Выживаемость без прогрессирования данной группы

больных в зависимости от локализации первичной опухоли отражена на рисунке 16.

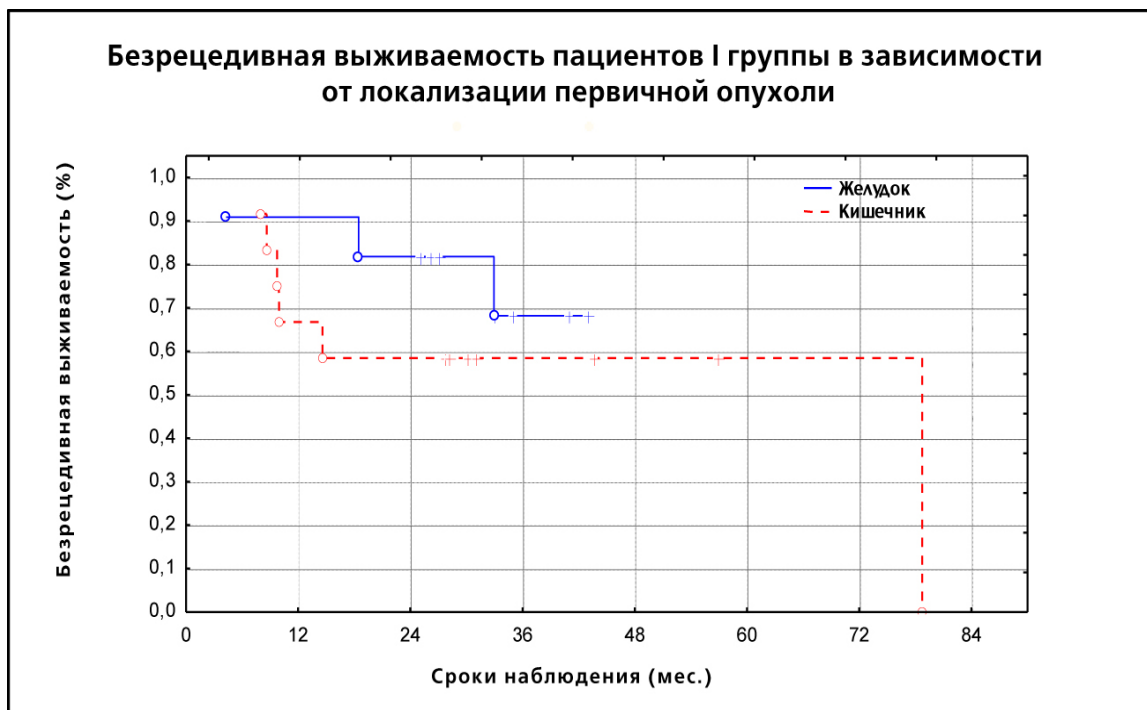


Рисунок 16. Выживаемость без прогрессирования пациентов I группы в зависимости от локализации первичной опухоли

Достоверной разницы нет $p > 0,05$.

Использование противоопухолевых препаратов часто сопровождается развитием побочных эффектов, которые наблюдались и в нашем исследовании.

При анализе клинических и биохимических показателей крови за весь период наблюдений случаев значимых клинических проявлений, требующих медикаментозной коррекции, не выявлено.

Спектр побочных эффектов и степень их выраженности представлен в таблице № 21.

Проявления всех нежелательных явлений не выходили за пределы третьей степени и не требовали специальной коррекции. Клинически наиболее

значимыми побочными явлениями явились преходящие умеренные периорбитальные отеки у 4 (13,3 %) из 30 пациентов.

Таблица 21. Спектр побочных явлений, сопряженные с эскалацией суточной дозы иматиниба у пациентов I группы с генерализованными формами ГИСО.

Нежелательные явления	Степень выраженности			
	I	II	III	IV
Нейтропения	2(6,6%)	2(6,6%)	1(3,3%)	0
Тромбоцитопения	1(3,3%)	-	0	0
Анемия	1(3,3%)	1(3,3%)	0	0
Периорбитальные отеки	4(13,3%)	2(6,6%)	0	0
Головная боль	1(3,3%)	1(3,3%)	0	0
Тошнота	1(3,3%)	1 (3,3%)	0	0
Кожная сыпь	-	1(3,3%)	0	0
Слабость	4(13,3%)	4(13,3%)	0	0

Первоначально этим пациентам была выполнена эскалация суточной дозы до 800 мг и при контрольном заборе плазмы у них были обнаружены запредельно высокие концентрации препарата (1800 – 2500 нг/мл). Исходя из показаний вэжх –мс/мс и состояния пациентов доза была уменьшена до 600 мг в сутки, что значительно уменьшило выраженность побочных явлений в течение последующих 3 недель. Переносимость иматиниба в дозе 600 мг/сутки у данных пациентов была удовлетворительна и мы расценили возникшие периорбитальные отеки как дозозависимые побочные явления.

В связи с тем, что в нашей работе большое внимание было уделено качеству жизни пациентов, все пациенты данной группы заполняли опросники Эдмонтонской системы оценки симптомов ESAS при поступлении в лечебное учреждение, через 1 месяц от начала приёма препарата, далее через 3 и 6 месяцев (Приложение № 3).

Полученные данные представлены в таблице № 22.

Таблица № 22. Частота возникновения жалоб у пациентов I группы с генерализованными формами ГИСО.

Жалобы пациентов	При поступлении	Через 1 месяц от начала терапии	Через 3 месяца от начала терапии	Через 6 месяцев от начала терапии
1) Слабость	22 (73,3 %)	5 (16,6%)	3(10%)	1(3,3%)
2) Болевой синдром	27 (90 %)	11(36,6%)	7(23,3%)	3(10%)
3) Тошнота	12 (40%)	3 (10%)	3(10%)	1(3,3%)
4) Подавленность	5 (16,6 %)	1(3,3%)	1(3,3%)	1(3,3%)
5) Чувство тревоги	3 (10 %)	1(3,3%)	1(3,3%)	1(3,3%)
6) Потеря аппетита	20 (66,6%)	15(50%)	5(16,6 %)	1(3,3%)
7) Сонливость	1(3,3 %)	1(3,3 %)	1(3,3%)	0
8) Одышка	2 (6,6 %)	1(3,3 %)	1(3,3%)	1(3,3%)
9) Общее плохое состояние	13(43,3%)	9(30%)	5(16,6 %)	2 (6,6 %)

Наиболее выраженными жалобами при поступлении были: болевой синдром (90%), слабость (73, 3 %), потеря аппетита (66,6 %), общее плохое состояние (43, 3 %), тошнота (40%). Выраженность жалоб уменьшилась через 1 месяц от начала терапии препаратом: болевой синдром (36,6%), слабость (16,6 %), тошнота(10%), потеря аппетита(50%), общее плохое состояние (30%). Через 3 месяца приёма препарата, при опросе пациентов на плановом осмотре, были следующие жалобы: болевой синдром (23,3%), слабость (10 %), тошнота(10%), потеря аппетита (16,6%), общее плохое состояние

(16,6%); через 6 месяцев приёма препарата: болевой синдром (10%), слабость (3,3 %), тошнота (3,3%), потеря аппетита (3,3%), общее плохое состояние (6,6 %). Данные показатели свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов с помощью индивидуальной коррекции дозы препарата.

Ниже в виде примера представлены выписки из амбулаторных карт, в которых продемонстрирована эффективность индивидуализации методики лекарственной терапии пациентов I группы.

ВЫПИСКА ИЗ МКАБ №1.

Пациентка З.Г.А., 1941 г.р. с диагнозом: Гастроинтестинальная стромальная опухоль тонкой кишки; состояние после резекции тонкого кишечника, состоит на диспансерном учете в ГУЗ Онкологический Диспансер №2 г. Москвы с 18.07.2012г.

Из анамнеза известно: первые признаки заболевания развились остро 12.12.2011 в виде повышения температуры тела до 38,5-39,5°C, озноба, слабости, кожной сыпи. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию (антибиотики, жаропонижающие), состояние больной прогрессивно ухудшалось – сохранялась высокая температура тела до 40°C, появились боли в мезо- и гипогастральной областях, присоединились трофические изменения на пальцах стоп и кистей. От предложенной госпитализации пациентка отказывалась.

15.12.2011г. в связи с резким ухудшением состояния была госпитализирована в Городскую Клиническую Больницу №81 г. Москвы с направительным диагнозом «Острый панкреатит». До 23.12.2011г. 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 23.12.2011 г. по 06.03.2012 г. В ходе обследования при КТ органов брюшной полости от 27.12. 2011 г., в тонком кишечнике определялось неоднородное образование диаметром до 75 мм, просвет кишки сужен; в 7 сегменте правой доли печени было выявлено неоднородное гиподенсивное образование размером 90x54 мм.

18.01.2012 г. выполнена операция – резекция тонкого кишечника. На основании гистологического исследования в совокупности с ИГХ - исследованием удаленной опухоли был установлен диагноз: гастроинтестинальная стромальная опухоль тонкой кишки эпителиоидного строения; CD 117+++ , CD 34 ++, виментин +, Ki-67% - 25%, число митозов – 8 в 50 полях зрения.

Пациентка была выписана в относительно удовлетворительном состоянии с рекомендацией проведения терапии иматинибом под наблюдением районного онколога.

Лечение иматинибом в дозе 400 мг/сутки было начато 27.07.2012 г. и проводилось в течение двух месяцев. Далее пациентка самостоятельно прекратила лечение и в течение двух лет и восьми месяцев к врачам не обращалась. В феврале 2015 г. пациентка обратилась за медицинской помощью в ГУЗ ОД№2 г. Москвы с жалобами на выраженную слабость. При контрольном обследовании с помощью УЗИ органов брюшной полости были выявлены множественные метастазы в обеих долях печени, наличие которых подтверждалось КТ органов брюшной полости от 16.03.2015г.: печень значительно увеличена в размерах за счет обеих долей. Структура паренхимы печени неоднородная за счет наличия множественных неоднородных гиподенсивных образований (метастатические очаги), размеры наибольших в правой доле 10x10 см, в левой доле 12x8 см. С 28.05.2015 г. по 07.12.2016 г. пациентка амбулаторно получала терапию

иматинибом в суточной дозе 400 мг. Первоначально лечение иматинибом в дозе 400 мг/сутки проводилось до момента определения концентрации препарата в крови (07.09.2016 г.), которая оказалась за пределами сниженной и составила 458 нг/мл. В связи с этим с 07.09.2016 г. доза иматиниба была скорректирована и увеличена до 800 мг/сутки. При контрольном КТ-исследовании от 22.02.2017 г. выявлена положительная динамика в виде исчезновения мелких очагов в левой доле печени, уменьшения очага в левой доле печени с 9х7 см до 6х4 см; остеобластические очаги в позвонках и подвздошных костях таза - стабилизация. В данной суточной дозе пациентка принимала препарат до 03.03.2017 г. При контрольном КТ – исследовании от 16.05.2017 г. стабилизация достигнутого в феврале эффекта процесса в печени (в S8 9.0 см, S4 6.0 см) и костях. В дальнейшем, в силу ряда фармакоэкономических проблем доза иматиниба вновь была снижена до 400 мг/сутки. Повторное исследование концентрации иматиниба в плазме крови было проведено 17.08.2017 г., она составила 1434 нг/мл, что в полной мере соответствует терапевтическому уровню. Полученные результаты контрольной КТ органов брюшной полости от 13.11.2018: уменьшение размеров очага в S4 с 6 см до 4,5 см, стабилизация в отношении остальных очагов в печени и костных метастазов (Рис. 17).

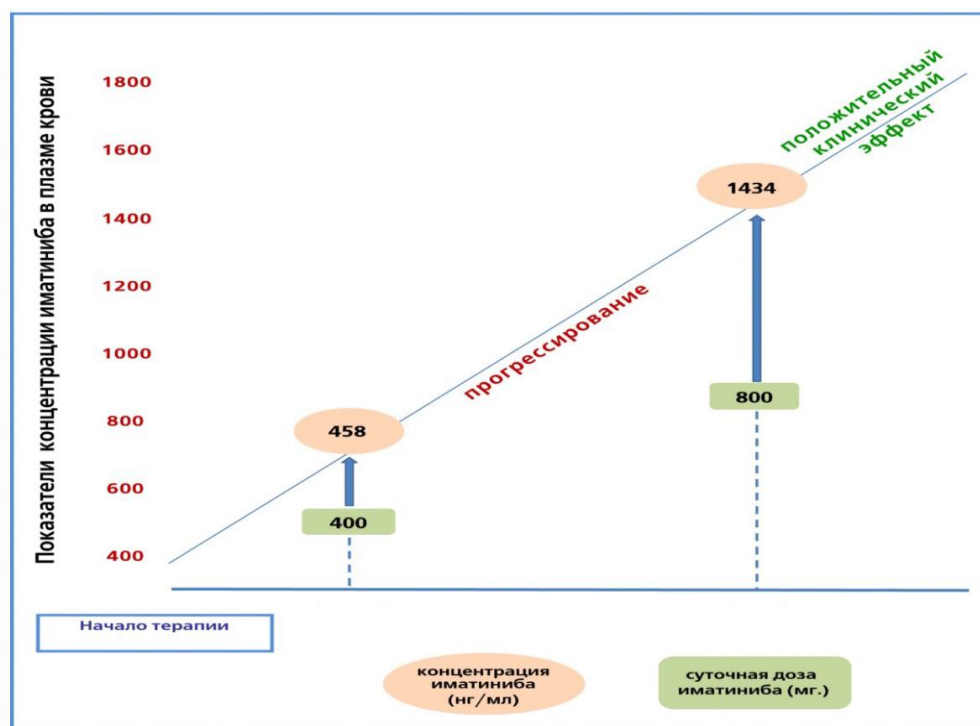


Рисунок 17. Определение концентрации иматиниба в плазме крови пациентки З.Г.А. с диссеминированной формой ГИСО тонкого кишечника.

Длительность наблюдения за пациенткой составляет 70 месяцев. Из нежелательных явлений пациентка отмечает умеренный проходящий отек век и слабость, не требующие коррекции.

ВЫПИСКА ИЗ МКАБ №2

Больная С.З.П., 1930 г.р., с диагнозом: ГИСО желудка, состояние после гастрэктомии находилась на диспансерном учете в ГУЗ ОД №2 с 03.12.2012г.

Пациентка считает себя больной с 08.2012 года, когда появились первые жалобы на слабость, снижение веса на 8 кг за 4 месяца, умеренные боли в эпигастральной области. За медицинской помощью не обращалась. Только в 11.2012 больная была госпитализирована в ГКБ № 62, где при дообследовании по данным КТ исследования брюшной полости между левой долей печени и желудком определялась опухоль размерами – 5 см в диаметре. Там же 19.11.2012 г. больной была произведена

гастрэктомию. Данные гистологического исследования и ИГХ№ 2837: ГИСО желудка веретенноклеточного строения, CD 117+++ , CD 34 +, виментин –, Ki-67– 12%, число митозов – 6 в 50 полях зрения.

Через 3 мес. после операции состояние и самочувствие пациентки ухудшилось: появились боли в правой половине живота, тошнота, слабость, ECOG1-2. При контрольном УЗ-исследовании органов брюшной полости от 06.02.2013 у больной были выявлены метастазы в печень (очаг 3 см в диаметре), по поводу чего была начата терапия иматинибом по 400 мг в сутки. Через 1 месяц от начала приема иматиниба была определена концентрация иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (первичный забор 08.03.2013– 889 нг /мл).

На фоне проводимой терапии имело место субъективное улучшение состояния пациентки в течение 6 месяцев от начала терапии. Однако, с 08.2013 года самочувствие больной ухудшилось: появились жалобы на выраженную слабость, быструю утомляемость, тошноту, боли в правой половине живота. При проведении контрольного исследования 03.09.2013 г. по данным МРТ ОБП выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения очага до 4 см в диаметре.

Учитывая возникшее прогрессирование процесса, а также выявленную пониженную концентрацию иматиниба (889 нг /мл в сыворотке крови) при первом исследовании, решено было увеличить дозу препарата до 600 мг в сутки (04.09.2013). Через 2 недели после начала приема препарата по 600 мг самочувствие пациентки прогрессивно улучшалось: исчезла тошнота, уменьшились боли в правой половине живота. При повторном определении концентрации иматиниба спустя 1 месяц (02.10.2013) от повышения дозы до 600 мг показатель составил – 1209 нг/мл, что коррелировало с улучшением субъективного состояния пациентки. Данные об изменении концентрации иматиниба при эскалации дозы представлены на Рис.18.

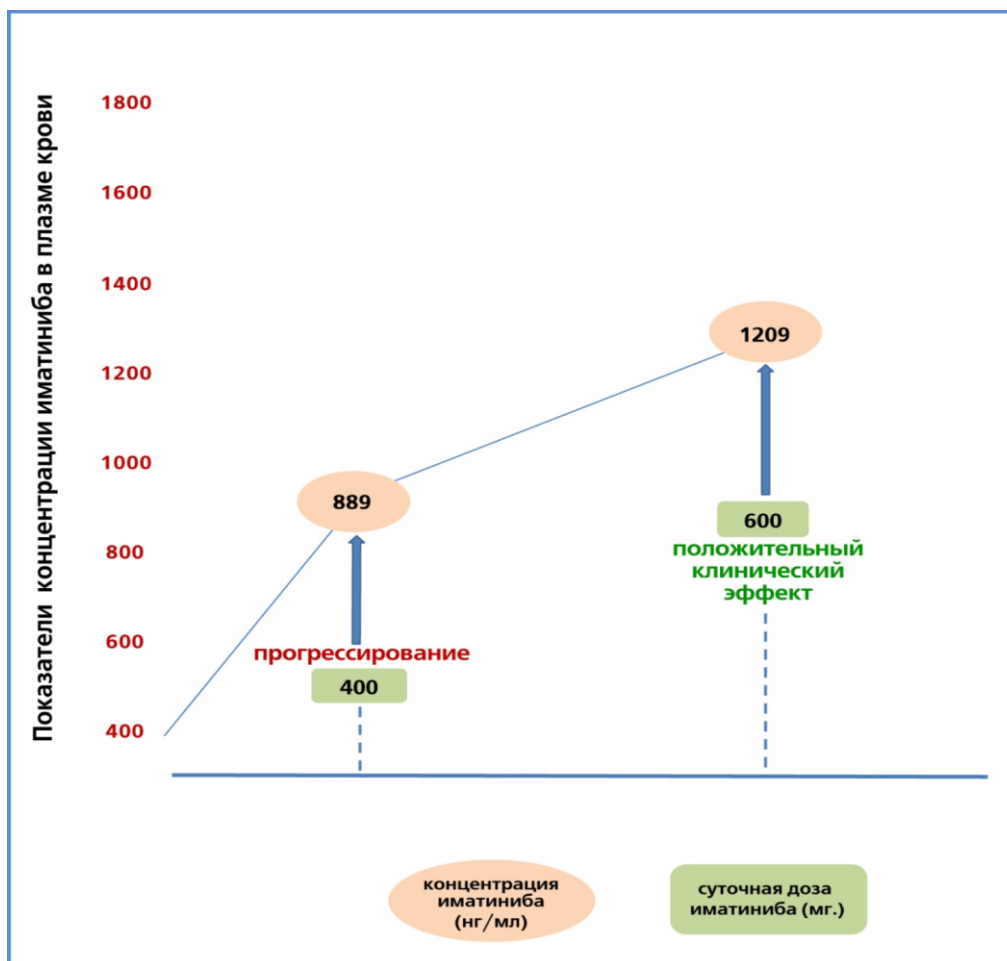


Рисунок 18. *Определение концентрации иматиниба в плазме крови пациентки С. З. П. с диссеминированной формой ГИСО желудка.*

Следующее контрольное КТ - исследование было проведено 11.02.2014г., при котором было зафиксировано уменьшение размеров метастатического очага с 4 см до 0,8 см в диаметре (рис. 19).

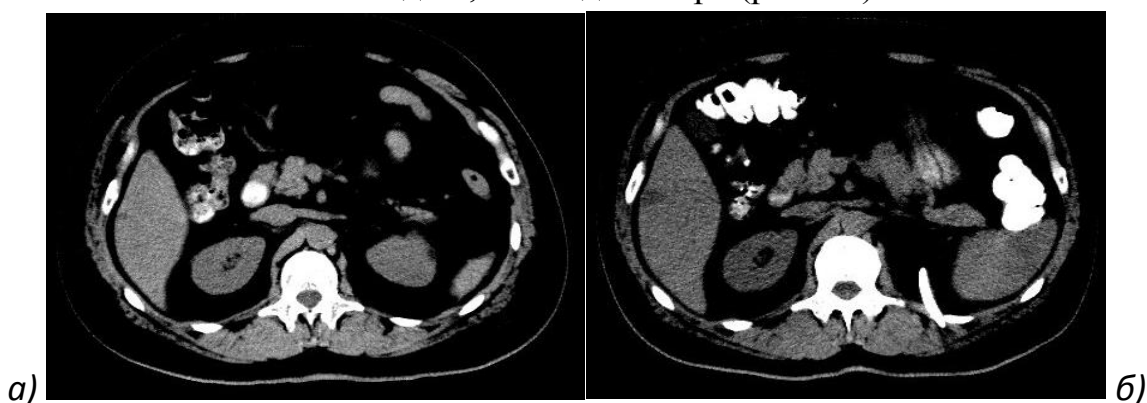


Рисунок 19. Компьютерные томограммы органов брюшной полости пациентки С.З.П. с диссеминированной формой ГИСО.

а) прогрессирование при проведении таргетной терапии иматинибом в стандартной суточной дозе 400 мг.

б) положительный клинический эффект индивидуализации таргетной терапии иматинибом в суточной дозе 600 мг.

По настоящее время пациентка ежедневно принимает 600 мг иматиниба в сутки и находится под динамическим наблюдением. По данным регулярных плановых исследований имеет место стабилизация процесса.

Из нежелательных явлений отмечает преходящие умеренные периорбитальные отеки и редко – тошноту. Длительность терапии иматинибом в лечебном режиме составила 72 месяца (34 месяца по 400 мг в сутки и 38 месяцев по 600 мг в сутки). Выраженных побочных эффектов от проводимой терапии иматинибом в вышеуказанной дозировке не выявлено.

Таким образом, на примерах развития и течения болезни можно сделать следующие выводы:

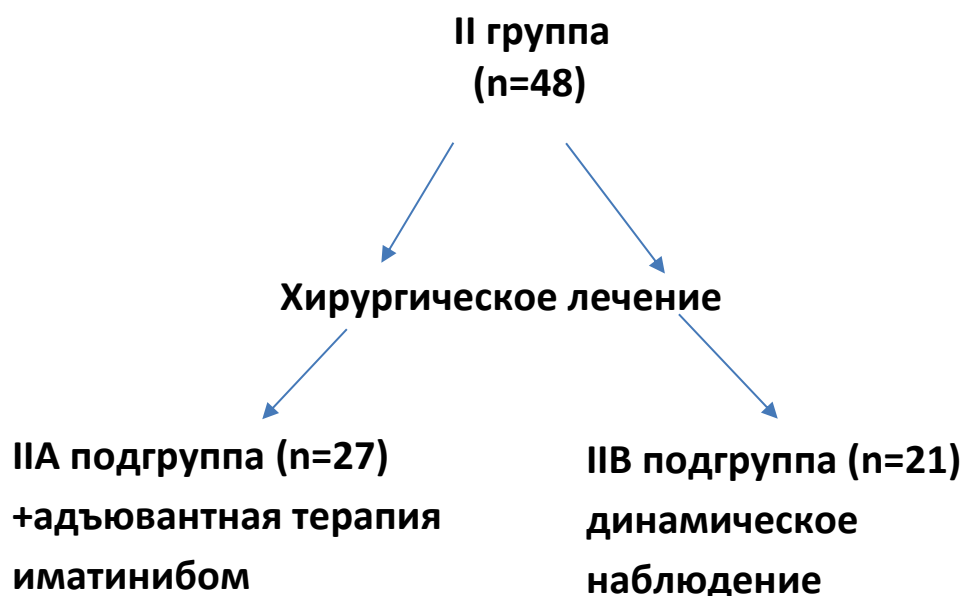
1. Применение иматиниба в качестве таргетной терапии первой линии у пациентов с диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями является наиболее оптимальным терапевтическим подходом.

2. Исследование уровня иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО позволяет выявить снижение концентрации препарата ниже терапевтической (пределы нормы – 900-1500 нг/мл).

3. Возможность использовать терапевтический интервал 900-1500 нг/мл позволяет выработать индивидуальные подходы к таргетной терапии иматинибом, что может способствовать стабилизации и положительной динамике болезни, несмотря на выраженный диссеминированный процесс.

3.2. Оптимизация методики лекарственной терапии пациентов с локализованными формами ГИСО.

В данном разделе нами представлены результаты лечения пациентов II группы с локализованными формами ГИСО. Для этого они были разделены на две подгруппы ПА и ПВ.



3.2.1. Оценка эффективности индивидуализации таргетной терапии в группе больных адьювантного лечения иматинибом.

Во II А подгруппе соотношение мужчин и женщин составило 13/14. Средний возраст на момент проведения исследования составил $60,9 \pm 1,4$ лет, граница возрастного интервала 18,2 – 83,1 (Таблица №23).

Таблица 23. Распределение пациентов II А подгруппы по полу и возрасту

Пол	Абсолютное Число	Относительное значение (%)	Средний Возраст	Возрастной интервал	Медиана возраста (год)
Мужчины	13	48,1	58,6	42,5 – 76,2	59
Женщины	14	51,9	62,9	18,2 – 83,1	68

В данной группе больных первичная опухоль достоверно чаще локализовалась в желудке 22 ($81,5 \pm 7,6\%$), по сравнению с 3 ($11,1 \pm 6,2\%$) больными - в толстом кишечнике и с 2 ($7,4 \pm 5,1\%$) пациентов - в тонком кишечнике.

В таблице № 24 представлено гендерное ранжирование больных II А подгруппы по полу, возрасту и первичной локализации опухоли.

Из 13 мужчин, включенных во II А подгруппу, достоверно чаще $p=0,05$ у 10 (76,9%) опухоль локализовалась в желудке, у 2 (15,4%) – в толстой кишке и у 1 больного (7,7%) - в тонкой кишке.

Из 14 женщин, вошедших в состав II А подгруппы, достоверно чаще $p=0,05$ у 12 (85,7%) пациенток первичная опухоль локализовалась в желудке, у 1 (7,1%) – в тонкой кишке и у 1(7,1%) – в толстой кишке.

Таблица 24. Показатели среднего возраста пациентов II А подгруппы в зависимости от пола и локализации первичной опухоли

Пол	Локализация опухоли	Абсолютное число	Относительное значение (%)	Средний возраст
Мужчины	Желудок	10	76,9	65,8±1,9
	Тонкая Кишка	1	7,7	53,7±1,4
	Толстая Кишка	2	15,4	61,6±1,5
Женщины	Желудок	12	85,8	69,3±1,8
	Тонкая Кишка	1	7,1	65,2
	Толстая Кишка	1	7,1	61,6

Всем пациентам II А подгруппы на первом этапе было проведено хирургическое лечение. Объем оперативного вмешательства зависел от размера, локализации опухоли и степени местной распространенности процесса (Рис. 20).

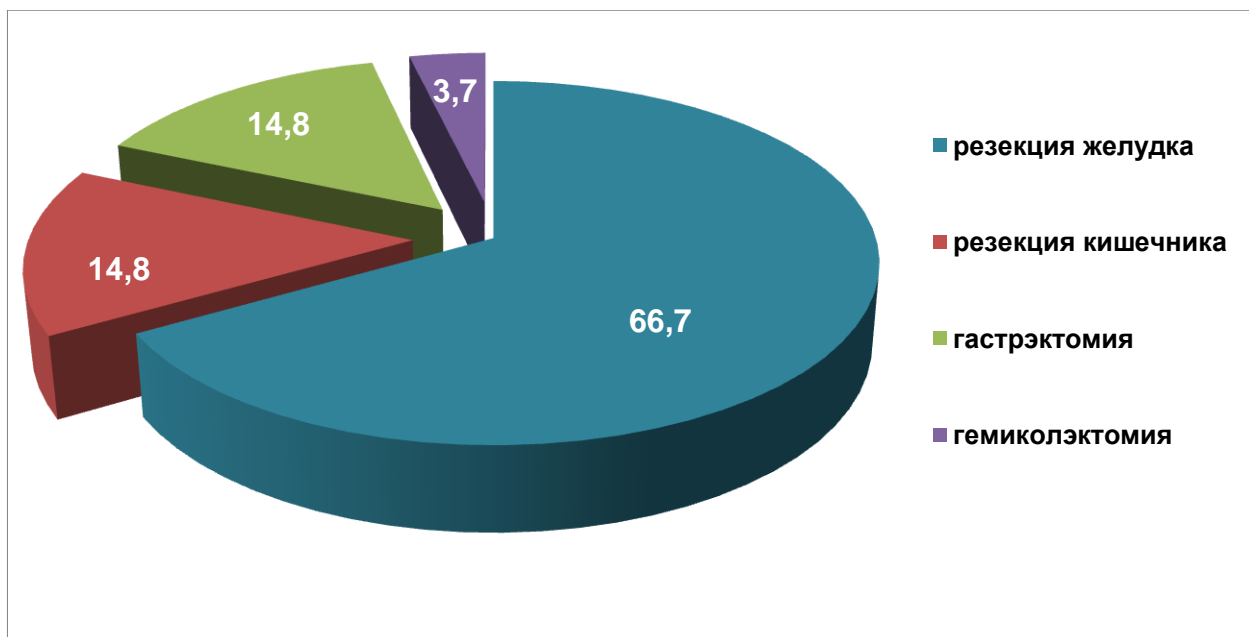


Рисунок 20. Объем операций, выполненных пациентам II А подгруппы.

Как отражено на рисунке 20, органосохраняющие операции выполнены большинству пациентов – 81,5%: 18 (66,7%) больным выполнена резекция желудка, 4 (14,8%) - резекция кишечника. Радикальное хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии выполнено 4 (14,8%) пациентам и 1 (3,7%) больному – гемиколэктомия.

По результатам патоморфологического исследования ГИСО были представлены следующими гистологическими типами: веретенноклеточный, эпителиоидноклеточный и смешанный в 70,4%, 18,5% и 11,1% соответственно. Распределение пациентов с локализованными формами ГИСО, получающих адъювантную терапию иматинибом, в зависимости от пола, локализации первичной опухоли и типа гистологического строения новообразования представлено в таблице № 25.

По данным проведенного ИГХ исследования экспрессия гена c-kit была выявлена в 88,9% опухолей. Другой маркер, позволяющий дифференцировать ГИСО, CD- 34 был выявлен в 77,8% случаев, что соответствует современным данным, отраженным в специализированной

литературе. Во всех 3 (11,1%) случаях c-kit отрицательными опухолями была выявлена положительная реакция по маркеру CD 34.

Таблица 25. Гистологические типы и локализация первичной опухоли пациентов II А подгруппы

Локализация первичной опухоли	Пол	Тип гистологического строения		
		Веретено клеточный	Эпителиоидно Клеточный	Смешанный
Желудок	Мужчины	6 (22,2%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)
	Женщины	9 (33,4%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)
Тонкая Кишка	Мужчины	1 (3,7%)	-	-
	Женщины	-	1 (3,7%)	-
Толстая Кишка	Мужчины	2 (7,4%)	-	-
	Женщины	1 (3,7%)	-	-
Всего		19 (70,4%)	5 (18,5%)	3 (11,1%)

Генно-мутационный анализ был проведен 12 из 27 (44,4%) пациентам с локализованными формами ГИСО. Во всех исследованных опухолях была выявлена мутация гена c-kit. Мутации в 11 экзоне обнаружены в 9 из 12 (75%) опухолях, в 9 экзоне – в 3 из 12 (25%) опухолях.

При сборе и последующем анализе анамнеза у 3 (11,1%) пациентов выявлена метахронная онкопатология: рак молочной железы, рак предстательной железы и β-клеточная лимфома.

Всем пациентам II А подгруппы в адьювантном режиме проводилась терапия иматинибом в суточной дозе 400 мг. В рамках проводимого исследования всем больным было выполнено определение концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии через 1 месяц от начала терапии.

На рисунке 21 отражено общее количество всех проведенных исследований уровня иматиниба в плазме крови пациентов II A подгруппы, а также кратность выполнения и концентрация препарата в крови каждого из 27 больных группы адъювантного лечения.

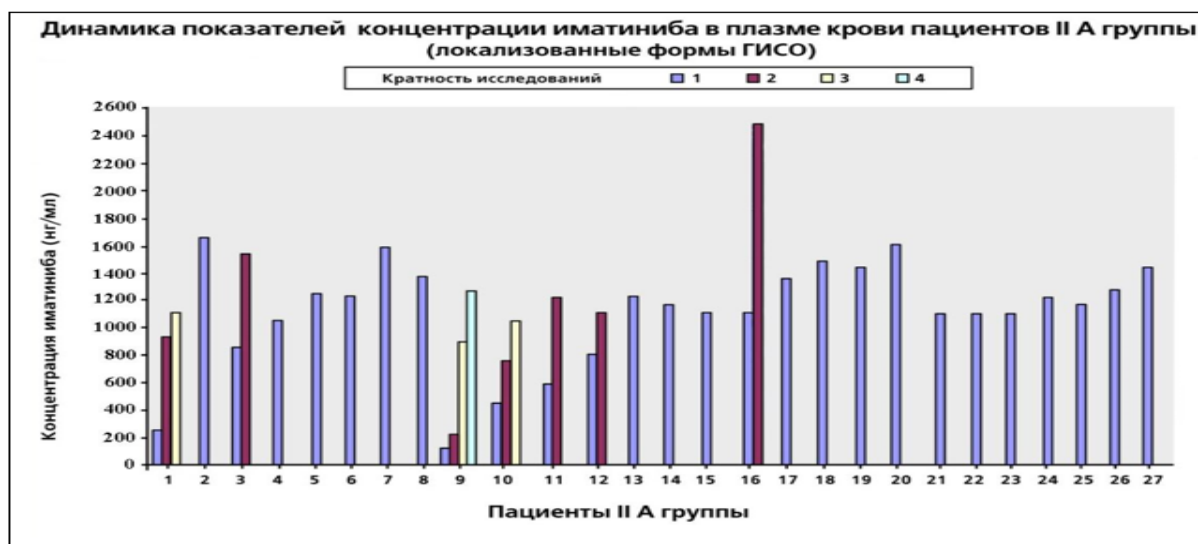


Рисунок 21. Показатели концентрации иматиниба в крови пациентов II A подгруппы.

В ходе проведения работы выявлено: у 21 из 27 (77,8%) пациентов концентрация иматиниба была выше 900 нг/мл (в диапазон от 900 до 1654 нг/мл).

У 6 из 27 (22,2%) пациентов, принимавших иматиниб в адъювантном режиме в суточной дозе 400 мг, концентрация активных метаболитов препарата не достигала терапевтического уровня (была меньше 900 нг/мл).

Выявленный в ходе проведения работы диапазон уровня концентрации активных метаболитов иматиниба в данной группе отображен на рисунке 22.

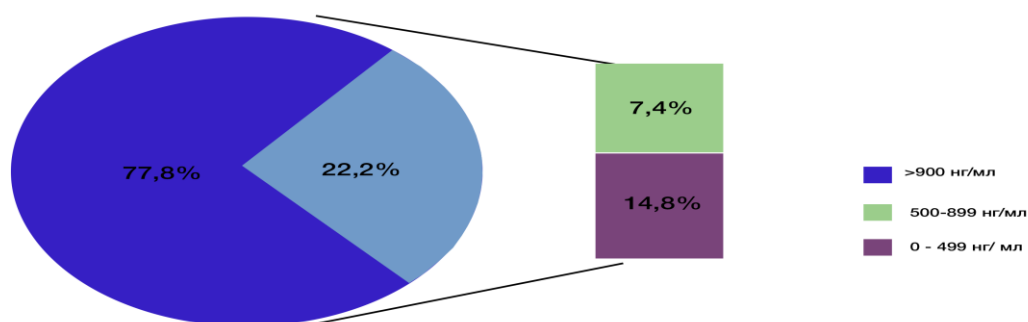


Рисунок 22. Распределение пациентов II А группы в зависимости от диапазона концентрации иматиниба в плазме крови

Решение об изменении режима лекарственной терапии было принято в соответствии с полученными результатами первичного исследования концентрации иматиниба с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС в крови пациентов.

У 2(7,4 %) пациентов из 6, не достигших необходимой концентрации, выполнена эскалация суточной дозы иматиниба до 600 мг, учитывая концентрацию препарата в крови – 831 нг/мл и 892 нг/мл (ниже пределов нормы).

Увеличение суточной дозы препарата у 4(14,8 %) из 6 пациентов, не достигших необходимой концентрации, до уровня максимально рекомендованной (800 мг) было продиктовано низкой концентрацией иматиниба в крови больных – от 87 до 429 нг/мл.

Через месяц после изменения режима лекарственной терапии в данной подгруппе больных – 6 пациентов было проведено повторное исследование концентрации иматиниба в крови. Получены следующие результаты: у 4 из 6 (66,7%) пациентов был достигнут уровень необходимой терапевтической

концентрации иматиниба (более 900 нг/мл), у 2 из 6 (33,3%)– необходимый уровень не достигнут.

В рамках проведения анализа и выявления возможных причин сниженной концентрации иматиниба ниже терапевтического уровня у этих 2 пациентов из 6, принимавших препарат в адьювантном режиме в суточной дозе 600 мг, был выполнен генно – мутационный анализ, по итогам которого в обоих случаях выявлена мутация в 9 экзоне гена c-kit, что могло явиться причиной рефрактерности к проводимой терапии. Учитывая полученные данные, было принято решение об эскалации дозы иматиниба до 800 мг в сутки у этих больных. Последующий мониторинг концентрации препарата через 3 месяца продемонстрировал целесообразность индивидуализации таргетной терапии у этих пациентов : а именно увеличение уровня активных метаболитов иматиниба до 1120 и 1189 нг/мл (достаточный уровень).

В дальнейшем, по данным плановых клинических исследований, проводимых в течении 6 месяцев (ЭГДС, КТ/МРТ органов брюшной полости) у всех 6 пациентов отмечена эффективность индивидуального режима лекарственной терапии под контролем мониторинга концентрации иматиниба в плазме крови. Ни у одного из пациентов данной подгруппы не выявлено рецидива или прогрессирования заболевания.

Общая выживаемость больных группы II А в зависимости от локализации первичной опухоли отражена на рисунке 23.

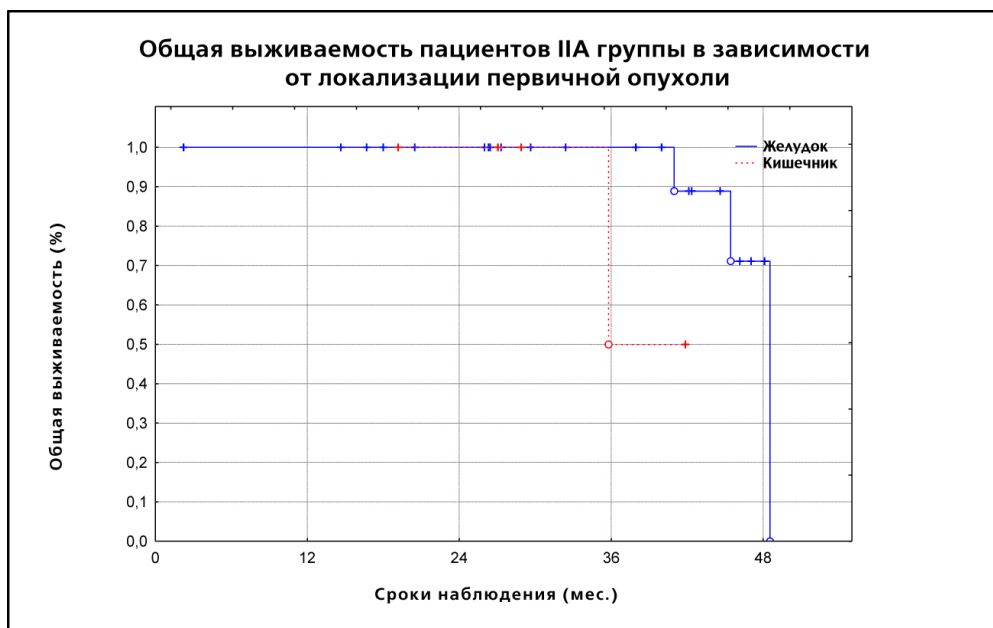


Рисунок 23. Общая выживаемость пациентов II A подгруппы в зависимости от локализации первичной опухоли
 Достоверной различий нет $p > 0,05$.

При проведении исследования выявлено, что 100% больных с локализованными формами заболевания, получающих иматиниб в адъювантном режиме пережили 3-летний рубеж наблюдений. В настоящем исследовании во II A подгруппе 1 год прожили без прогрессирования заболевания 100%; 3 года – 87% пациентов. Безрецидивная выживаемость данной группы больных в зависимости от локализации первичной опухоли отражена на рисунке 24.

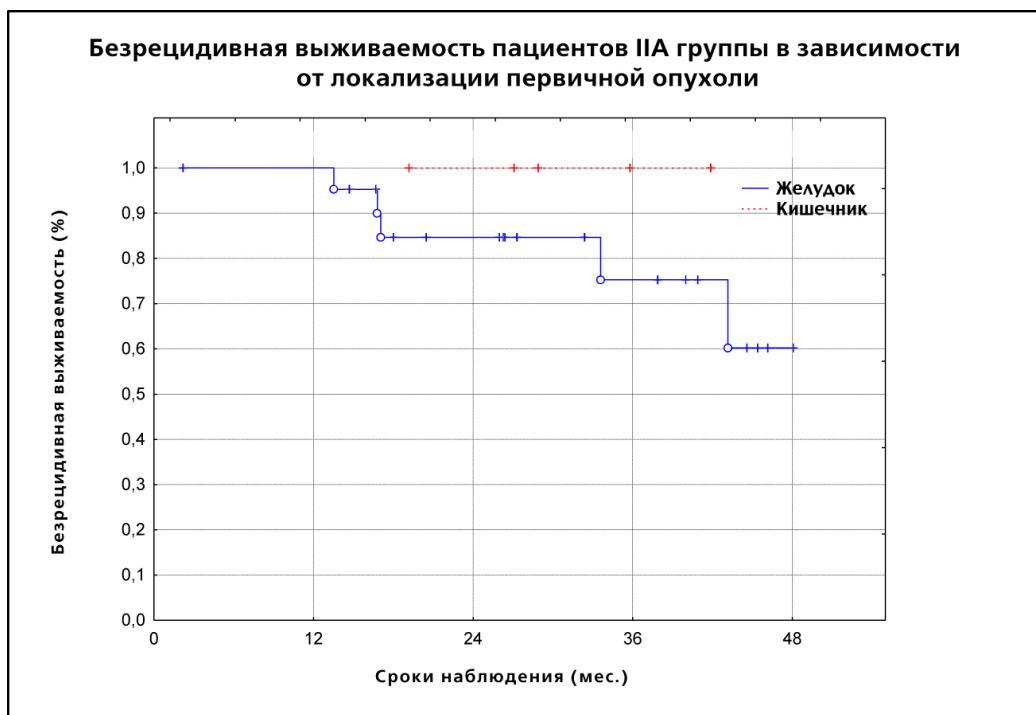


Рисунок 24. Безрецидивная выживаемость пациентов II A подгруппы в зависимости от локализации первичной опухоли

Достоверной различий нет $p > 0,05$.

При анализе клинических и биохимических показателей крови за весь период наблюдений случаев значимых клинических проявлений, требующих редукции суточной дозы иматиниба или медикаментозной коррекции, не выявлено. Спектр побочных эффектов и степень их выраженности представлены в таблице № 26.

Таблица 26. Нежелательные явления, сопряженные с эскалацией суточной дозы иматиниба пациентам II A подгруппы

Нежелательные явления	Степень выраженности			
	I	II	III	IV
Нейтропения	2(7,4%)	1(3,7%)	-	-
Тромбоцитопения	1(3,7%)	1(3,7%)	-	-
Анемия	1(3,7%)	1(3,7%)	-	-
Периорбитальные отеки	1(3,7%)	1(3,7%)	-	-
Головная боль	1(3,7%)	1(3,7%)	-	-
Тошнота	2(7,4%)	2(7,4%)	-	-
Кожная сыпь	-	-	-	-
Слабость	3(11,1%)	1(3,7%)	-	-

Спектр нежелательных побочных явлений у данной группы пациентов был следующий: периорбитальные отеки (3,7%), умеренная слабость (11,1%), тошнота (7,4%) I степени выраженности. Степень проявления всех нежелательных явлений не выходили за пределы II степени выраженности. Возникновение побочных явлений не потребовало редукции суточной дозы иматиниба в связи с их преходящим характером и незначительной/умеренной степенью выраженности.

Ниже представлены выписки из амбулаторных карт, в которых продемонстрирована эффективность индивидуализации методики лекарственной терапии пациентов II A подгруппы.

Выписка из МКАБ №3

Пациент К.В.П., 1953 г.р. впервые отметил появление боли в эпигастрии, тошноту и головокружение с 03.02. 2016г., по поводу чего тогда же обратился за медицинской помощью. После планового обследования по месту жительства был установлен диагноз: ГИСО желудка. 01.03.2016г. выполнена операция в объеме гастрэктомии. Гистологическое заключение: ГИСО желудка, веретенноклеточный вариант.

ИГХ: CD 117+++ , CD 34 +, Ki-67– 30%, число митозов – 3 в 50 полях зрения. С 01.04.2016г. был начат прием иматиниба в суточной дозе 400 мг. По данным первичного исследования уровня активных метаболитов иматиниба в крови, выполненного 29.04.2016 г., концентрация препарата составила 495 нг/мл. Учитывая полученные данные, было принято решение об эскалации суточной дозы иматиниба до 800 мг. Последующий контроль концентрации препарата от 30.05.2016г. подтвердил целесообразность коррекции методики лекарственной терапии: уровень иматиниба достиг 1220 нг/мл. В дальнейшем, в связи с рядом фармакоэкономических затруднений, пациент самостоятельно принял решение вновь сократить суточную дозу препарата до 400 мг. При контрольном исследовании от 21.08.2016г. концентрация иматиниба составила 896 нг/мл. Учитывая полученные данные и условия затруднительного лекарственного обеспечения, было принято решение об увеличении дозы препарата до 600 мг в сутки. Концентрация иматиниба, по данным исследования от 18.10.2016г., составила 1594 нг/мл (Рис. 25) .

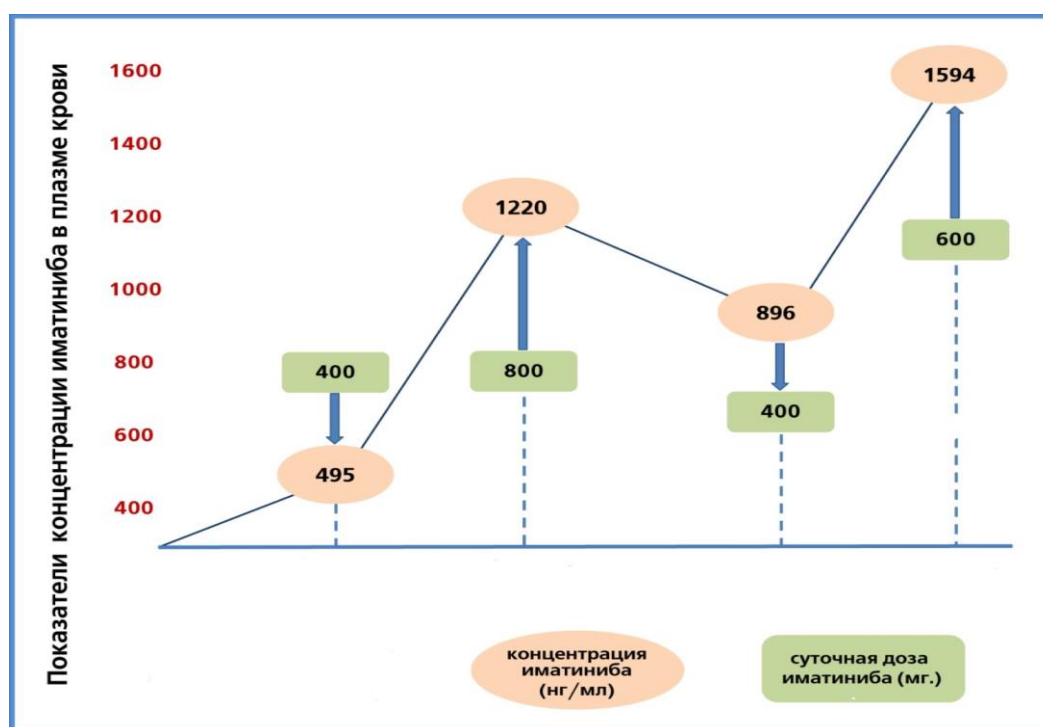


Рисунок 25. Определение концентрации иматиниба в плазме крови пациента II A подгруппы К.В.П.

По результатам комплексного обследования (МРТ органов брюшной полости, ЭГДС), проведенного в апреле 2017г., данных за рецидив и прогрессирование заболевания получено не было. Учитывая эффективность терапии иматинибом в суточной дозе 600 мг и отсутствие побочных эффектов, было принято решение продлить таргетную терапию данному пациенту до апреля 2019г. – всего 3 года лечения в адъювантном режиме.

По данным контрольного обследования (МРТ органов брюшной полости, ЭГДС) от 07.07.2019г. признаков рецидива и прогрессирования заболевания нет. Пациент полностью трудоспособен.

Выписка из МКАБ №4.

Пациентка Г.Е.В., 1961г. Первые симптомы, в виде примеси крови в кале при дефекации и нарастающую слабость, отметила в 02.2017г. Тогда же обратилась за медицинской помощью по месту жительства: по данным проведенной колоноскопии с биопсией опухоли толстой кишки был верифицирован диагноз: ГИСО толстой кишки.

01.03.2017г. выполнена операция в объеме резекции толстой кишки. Гистологическое заключение: ГИСО толстой кишки, смешанный тип. ИГХ: CD 117+++ , CD 34 ++, виментин ++, Ki-67% - 32%, число митозов – более 10 в 50 полях зрения.

С 30.03.2017г. по рекомендации онколога по месту жительства начата адъювантная терапия иматинибом в суточной дозе 800 мг. Через 1,5 нед появились слабость и периорбитальные отёки, пациентка консультирована нефрологом, почечной патологии не выявлено.

01.04.2017г. в рамках данной работы было выполнено исследование концентрации иматиниба в плазме крови. Полученный результат превысил уровень терапевтической концентрации и составил 2584 нг/мл. Нами было принято решение о редукации дозы препарата до 600 мг в сутки. При контрольном исследовании от 12.06.2017г. концентрация иматиниба

составила 1553 нг/мл. В течение 3 недель приёма препарата в данной суточной дозе значительно уменьшились периорбитальные отеки и слабость. С целью индивидуализации таргетной терапии была выполнена дополнительная редукция суточной дозы препарата до 400 мг. Контрольное исследование от 19.07.2017г. продемонстрировало достаточный уровень концентрации иматиниба в крови – 1119 нг/мл (Рис. 26). На этом фоне разрешились периорбитальные отеки и слабость

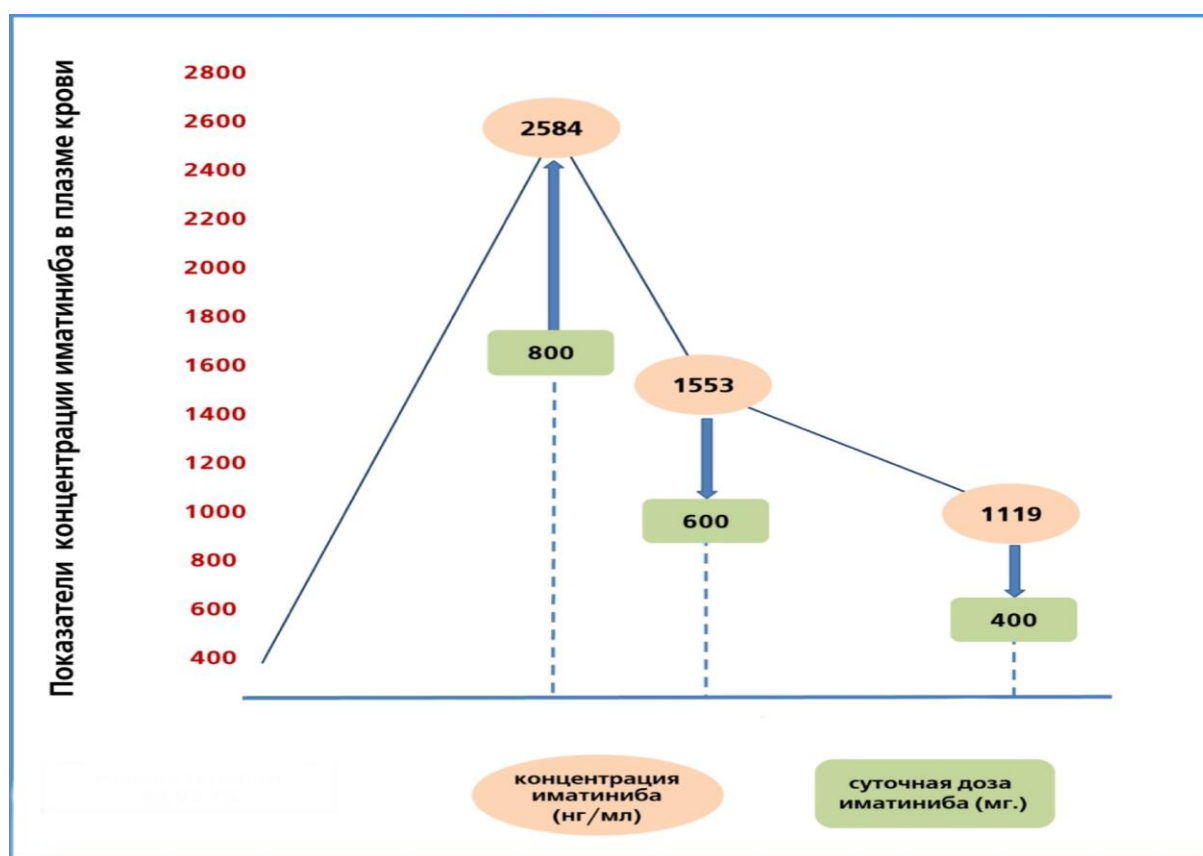


Рисунок 26. Определение концентрации иматиниба в плазме крови пациента II A подгруппы Г.Е.В.

По результатам регулярных плановых исследований (6, 12 месяцев) данных за рецидив или прогрессирование заболевания не было отмечено.

Адъювантная терапия данной пациентки длилась 3 года и 2 месяца. По результатам плановых обследований (МРТ органов брюшной полости, колоноскопия), выполненных 19.06.2020г., данных за рецидив заболевания и прогрессирование нет. Пациентка полностью трудоспособна.

3.2.2. Результаты наблюдения за пациентами группы динамического контроля.

Во II В подгруппу были включен 21 пациент с локализованными формами ГИСО, которым после радикального хирургического лечения не проводилась другая терапия. Пациенты, находясь под динамическим наблюдением, проходили регулярные контрольные обследования, включавшие УЗИ/КТ исследование органов брюшной полости, ЭГДС, колоноскопию.

В данной группе соотношение мужчин и женщин составило 9/12. Средний возраст на момент проведения исследования составил 63,5 лет, граница возрастного интервала 44,6-76,9 (Таблица № 27).

Таблица 27. Распределение пациентов II В подгруппы по полу и возрасту

Пол	Абсолютное число	Относительное значение (%)	Средний возраст	Возрастной интервал	Медиана возраста (год)
Мужчины	9	42,9	60,3	49,8 – 75,5	59
Женщины	12	57,1	61,9	44,6 – 76,9	60

По локализации первичной опухоли в данной подгруппе больных имело место следующее распределение: у 15 из 21 (71,4%) больных опухоль располагалась в желудке, у 4 из 21 (19,1%) больных – в тонкой кишке и у 2 из 21 (9,5%) пациентов – в толстой кишке.

В таблице № 28 представлено ранжирование больных II В подгруппы по полу, возрасту и первичной локализации опухоли.

Из 9 мужчин, включенных во II В подгруппу, у 7 (77,8%) опухоль локализовалась в желудке, у 2 (26,7%) – в тонкой кишке.

Из 12 женщин, вошедших в состав данной подгруппы, у 8 (66,6%) пациенток первичная опухоль локализовалась в желудке, у 2 (16,7%) – в тонкой кишке и у 2 (16,7%) – в толстой кишке.

Таблица 28. Распределение среднего возраста пациентов II В подгруппы в зависимости от первичной локализации опухоли

Пол	Локализация опухоли	Абсолютное число	Относительное значение (%)	Средний возраст
Мужчины	Желудок	7	77,8	59,6±1,8
	Тонкая кишка	2	22,2	60,5±1,4
	Толстая кишка	-	-	-
Женщины	Желудок	8	66,6	62,9±1,3
	Тонкая кишка	2	16,7	61,6±1,4
	Толстая кишка	2	16,7	60,4±1,4

Всем пациентам II В подгруппы было проведено радикальное хирургическое лечение. Объем оперативного вмешательства зависел от локализации опухоли и степени местной распространенности процесса (Рис.27).

Как отражено на рисунке, органосохраняющие операции выполнены большинству пациентов – 80,9%: 13 (61,9%) пациентам выполнена резекция желудка, 4 (19,0%) – резекция кишечника.

Радикальные операции были выполнены 4 пациентам: хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии 2 (9,5%) пациентам, 1 (4,8%) больному – гемиколэктомия и 1 (4,8%) больному – гастропанкреатодуоденальная резекция.

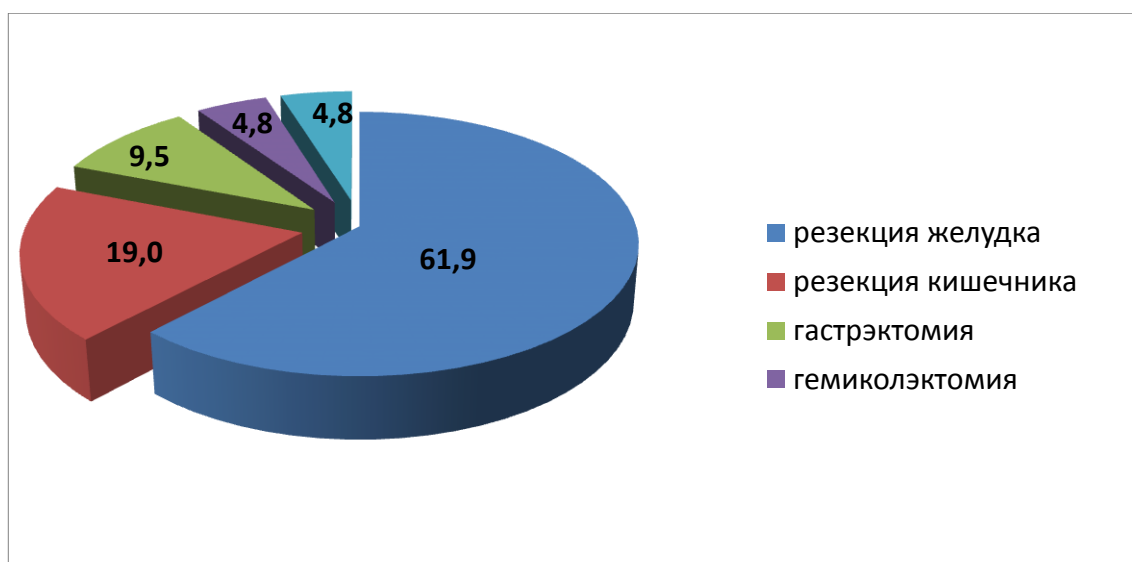


Рисунок. 27. Объем операций, выполненных пациентам II B подгруппы

По результатам патоморфологического исследования ГИСО были представлены следующими гистологическими типами: веретенноклеточный, эпителиоидноклеточный и смешанный – 15 из 21 (71,4%), 4 из 21 (19,0%) и 2 из 21 (9,5%) соответственно. Распределение пациентов группы динамического наблюдения в зависимости от пола, локализации первичной опухоли и типа гистологического строения представлено в таблице № 29.

Таблица 29. Гистологические типы и локализация первичной опухоли пациентов II B подгруппы

Локализация первичной опухоли	Пол	Тип гистологического строения		
		Веретено-клеточный	Эпителиоидно-клеточный	Смешанный
Желудок	Мужчины	6 (28,6%)	1 (4,8%)	-
	Женщины	5 (23,7%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)
Тонкая кишка	Мужчины	2 (9,5%)	-	-
	Женщины	1 (4,8%)	-	1 (4,8%)
Толстая кишка	Мужчины	-	-	-
	Женщины	1 (4,8%)	1 (4,8%)	-
Всего		15 (71,4%)	4 (19,1%)	2 (9,5%)

По данным проведенного ИГХ исследования экспрессия гена c-kit была выявлена в 95,2% опухолей, CD- 34 был выявлен в 71,4% случаев.

При сборе и последующем анализе анамнеза у 1 (4,8%) пациента выявлен метакронный рак щитовидной железы.

При анализе клинических и биохимических показателей крови за весь период наблюдений случаев значимых клинических отклонений не было отмечено.

В соответствии с полученными данными 92% больных группы динамического наблюдения прожили 1 год, 83% - пережили 3-летний рубеж наблюдений.

Общая выживаемость данной группы больных в зависимости от локализации первичной опухоли отражена на рисунке 28.

Достоверной разницы нет $p > 0,05$.

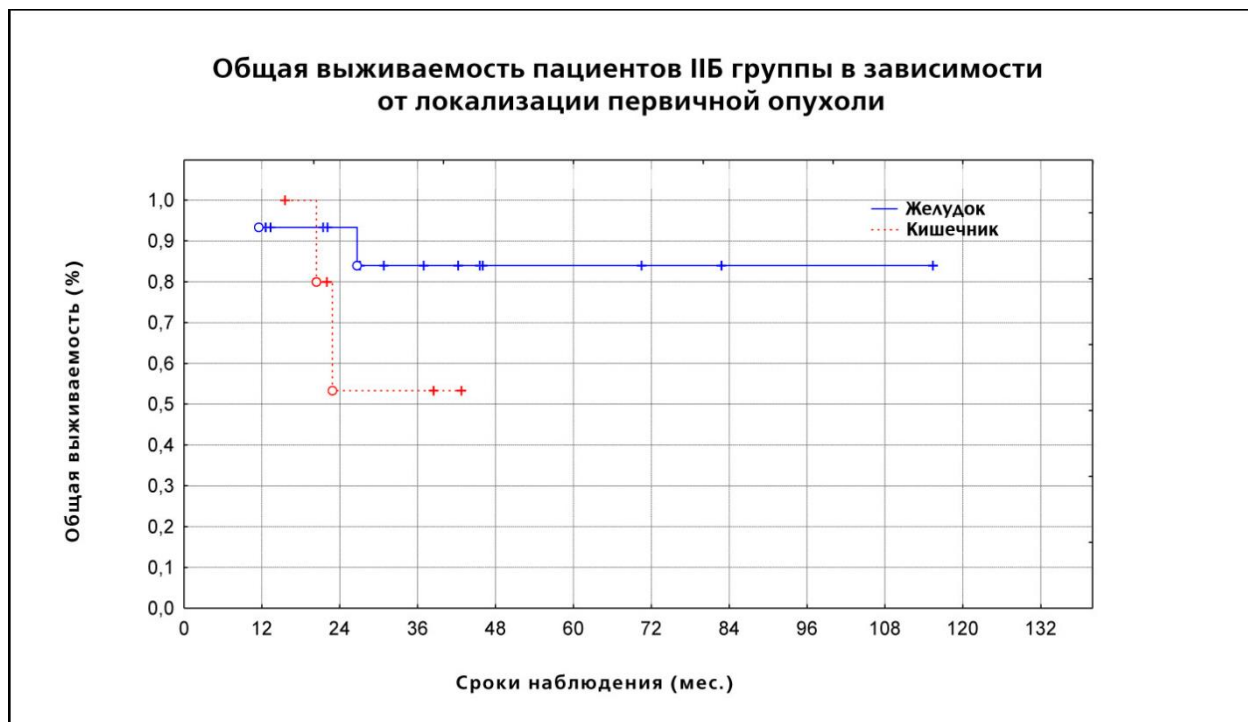


Рисунок 28. Общая выживаемость пациентов II B подгруппы в зависимости от локализации первичной опухоли

В настоящем исследовании во II В подгруппе 1 год прожили без прогрессирования заболевания 74%; 3 года – 68% пациентов. Безрецидивная выживаемость данной группы больных в зависимости от локализации первичной опухоли отражена на рисунке 29.

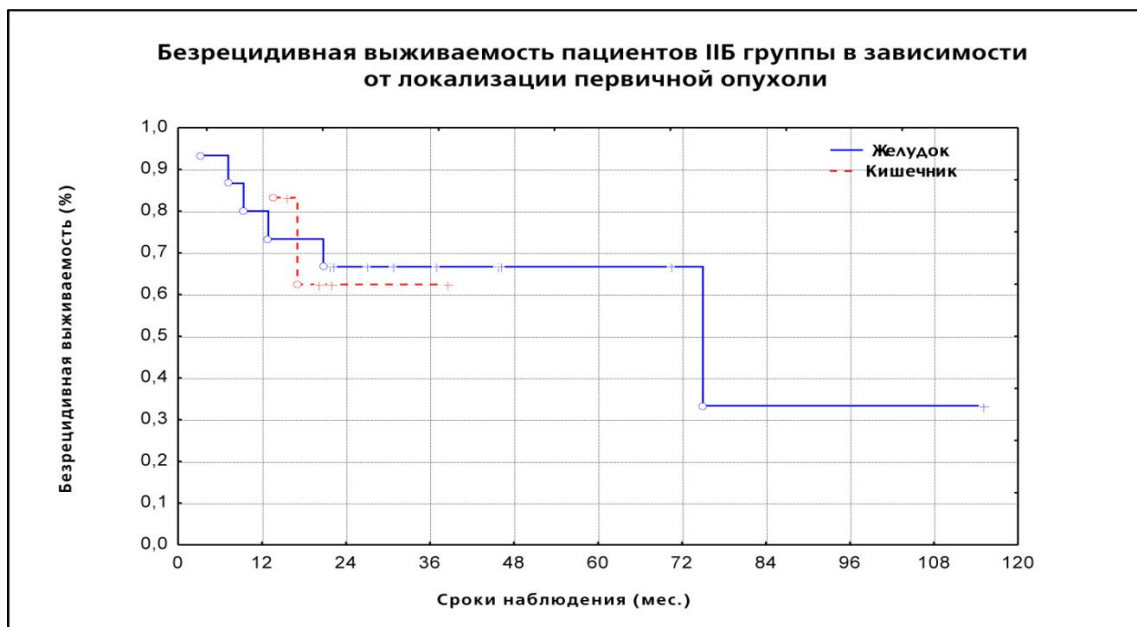


Рисунок 29. Безрецидивная выживаемость пациентов II В подгруппы в зависимости от локализации первичной опухоли

3.3. Обсуждение

В исследование были включены 78 пациентов с верифицированным диагнозом ГИСО. Всем пациентам на первом этапе было выполнено хирургическое лечение. Больные были рандомизированы в две группы в зависимости от формы заболевания. В I группу вошли пациенты с генерализованными формами заболевания, которым проводилась таргетная терапия иматинибом в лечебном режиме (n=30). Пациенты, имеющие на момент включения в исследование локализованную форму ГИСО, составили II группу (n=48). Пациенты второй группы были разделены на 2 подгруппы: в подгруппу II А (n=27) вошли больные, получающие адъювантную терапию иматинибом, в подгруппу II В (n=21) – пациенты, находящиеся под динамическим контролем после проведенного хирургического лечения.

Распределение больных по локализации первичной опухоли представлено на рисунке 30.

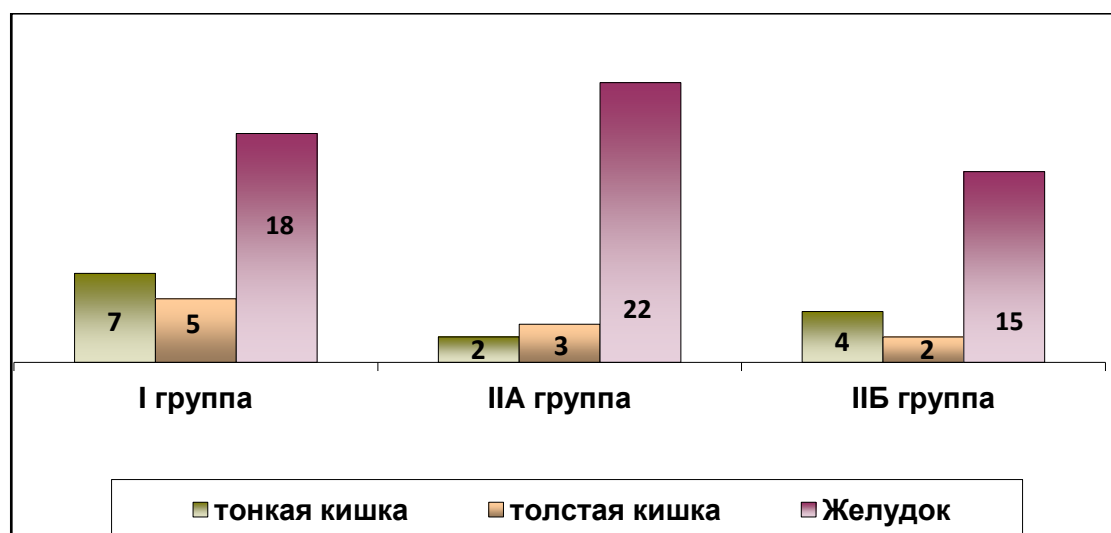


Рисунок. 30. Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли

Достоверно больше пациентов в группе II А $p=0,05$ по сравнению с группой I. Между II А и II В достоверной разницы нет $p>0,05$.

Во всех группах на 1 месте по локализации первичной опухоли был желудок (I группа-18 из 78 (23,0%) пациентов, II А – 22 из 78 (28,2%) пациента, II В – 15 из 78 (19,2%) пациентов), на 2 месте тонкая кишка - (I группа -7 из 78 (8,9%) пациентов, II А – 2 из 78 (2,5%) пациента и II В группе 4 из 78 (5,1%) пациента), на 3 месте толстая кишка- (I группа - 5 из 78 (6,4%) пациентов , II А 3 из 78 (3,8%) пациента, II В группе 2 из 78 (2,5%) пациента.

Пациентам I группы 30 из 78 (38,4%) и подгруппы II А 27 из 78 (34,6%), т.е. 57 из 78 (73,0%) проводилась таргетная терапия иматинибом в лечебном и адьювантном режимах соответственно. Среднее количество приема препарата больными I группы составило 4 года и 3 месяца (макс. - 72 месяца и мин.- 5 месяцев). Больные II А подгруппы 21 из 78 (26,9%) принимали иматиниб в соответствии с международными рекомендациями в течение 36 месяцев после радикального хирургического лечения.

Распределение пациентов I группы по длительности приема иматиниба в лечебном режиме представлено в таблице № 30.

Таблица 30. Длительность приема иматиниба в лечебном режиме пациентами первой группы

Длительность приема иматиниба	Абсолютное число пациентов	Относительное число пациентов (%)
Менее 6 месяцев	1	3,3
От 6 до 12 месяцев	2	6,6
2 года	6	20,0
3 года	4	13,5
4 года	5	16,6
5 лет	6	20,0
Более 5 лет	6	20,0
Всего	30	100

Через месяц от начала таргетной терапии данной когорте пациентов проводилось исследование концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. В зависимости от полученных данных и результатов объективных методов обследования решался вопрос об индивидуализации методики лекарственной терапии с продолжением мониторинга концентрации иматиниба в крови больных.

На рисунке 31 представлены данные по числу проведенных исследований уровня концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО.

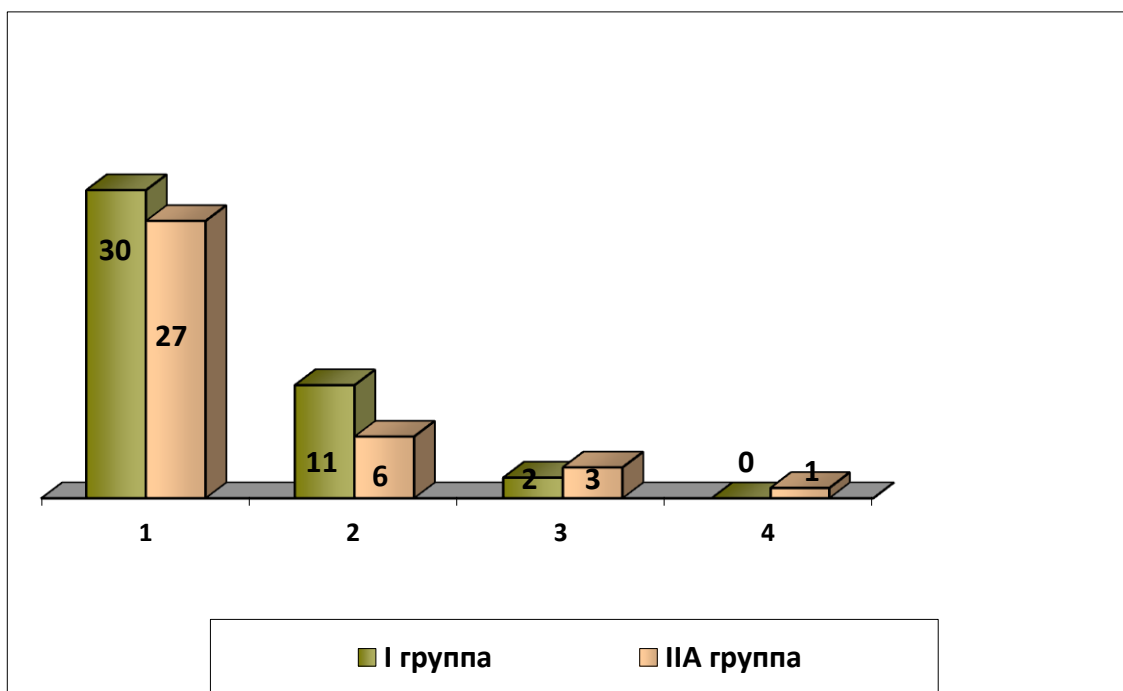


Рисунок 31. Количество проведенных исследований уровня концентрации иматиниба в плазме крови пациентов группы I и II A

Как следует из рисунка 31, 55 из 78 (70,5%) пациентам в обеих группах было проведено по одному исследованию. По 2 исследования было проведено 17 из 78 (21,7%) пациентам; по 3 исследования – 5 из 78 (6,4%) больным; 4 исследования концентрации иматиниба в крови было выполнено 1 из 78 (1,4%) пациенту II A подгруппы.

Проведена оценка показателей общей выживаемости в группах, получающих таргетную терапию иматинибом.

В таблицах № 31 и 32 представлены данные по общей выживаемости больных, включенных в исследование.

Таблица 31. Общая выживаемость пациентов с диссеминированными формами ГИСО

Общая выживаемость	Группа I
1 год	95%
3 года	75%

Таблица 32. Общая выживаемость пациентов с локализованными формами ГИСО

Общая выживаемость	Группа II	
	Подгруппа II А	Подгруппа II В
1 год	100%	94%
3 года	100%	77%

Общая 3-летняя выживаемость пациентов II А подгруппы достоверно больше ($p=0,05$), чем в группе динамического контроля II В (рис.33).

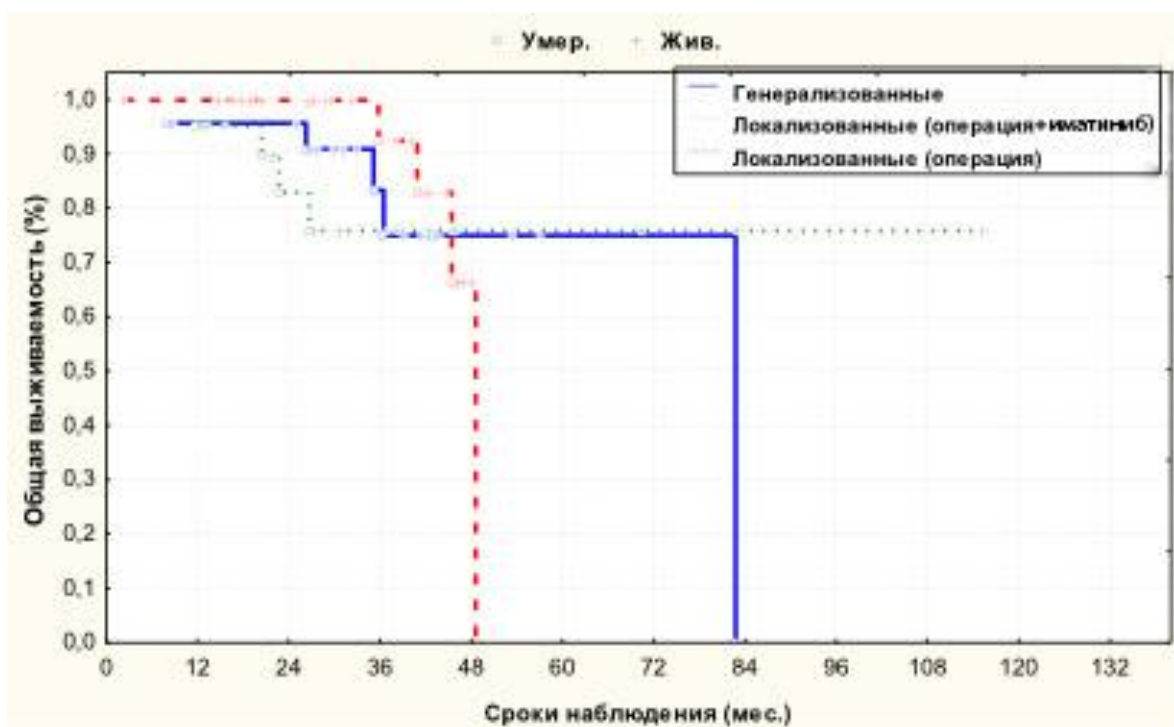


Рисунок 33. Общая выживаемость пациентов с ГИСО, включенных в исследование

Была выявлена достоверная разница 1- годичной общей выживаемости при сравнении групп II А (операция + Иматиниб) и II В (операция) в пользу группы больных пациентов, получавших иматиниб, $p=0,05$. Также выявлена достоверная разница 3 годичной общей выживаемости при сравнении групп II А (операция + Иматиниб) и II В (операция) $p=0,05$, 100 % и 77 % соответственно.

Безрецидивная выживаемость пациентов, включенных в исследование, отражена в таблице № 33.

Таблица 33. Безрецидивная выживаемость пациентов, включенных в исследование

Безрецидивная выживаемость	Группа I	Группа II	
		Подгруппа II А	Подгруппа II В
1 год	78%	100%	87%
3 года	62%	85%	65%

В результате анализа полученных данных установлена достоверная разница ($p=0,04$), между II А и II В подгруппами при сравнении 3-летней безрецидивной выживаемости.

В результате анализа данных, полученных по итогам проведенных исследований концентрации иматиниба в крови пациентов с ГИСО, и оценке их корреляции с течением заболевания были выделены наиболее вероятные причины не достижения терапевтического уровня концентрации препарата: низкая приверженность к проводимой терапии (66,6%), мутация в 9 экзоне гена c-kit (10,2%), выполнение гастрэктомии (23,2%). (Рис. 32)

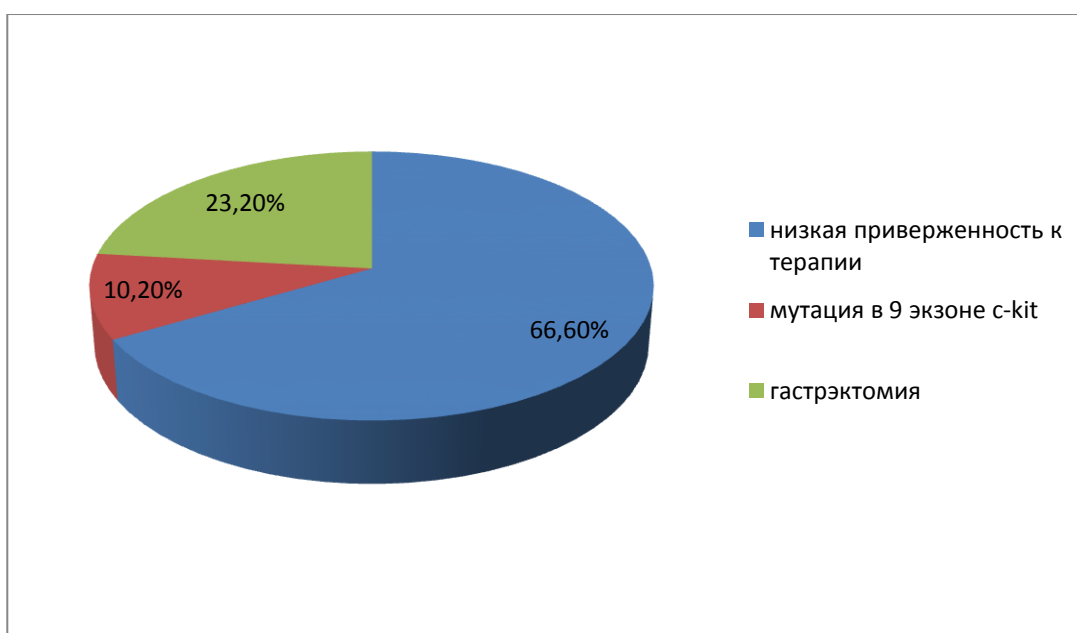


Рисунок 32. Причины пониженной концентрации иматиниба в плазме крови пациентов, включенных в исследование

Благодаря данному способу исследования становится возможным своевременное обнаружение недостаточного уровня препарата в крови, что может стать причиной пониженной эффективности таргетной терапии и, как следствие, раннего прогрессирования заболевания. Выявлена зависимость развития побочных явлений, в частности появления периорбитальных отёков, при концентрации препарата выше предложенных норм в плазме крови (концентрация препарата 900-1500 нг/мл) и от дозы иматиниба. Мониторинг концентрации иматиниба в пределах терапевтического интервала (900-1500

нг/мл) также позволил выявить случаи некомплаентности пациентов к проводимой терапии. Так как нами было выявлено развитие периорбитальных отеков при запредельно высоких концентрациях иматиниба (выше 1500 нг/мл), то анализ полученных данных позволил определить интервал концентраций препарата (900-1500 нг/мл) необходимый для оптимизации терапии и коррекции побочных явлений.

Исходя из полученных данных нашего исследования, нами подготовлен алгоритм оптимизации фармакотерапии пациентов с ГИСО (рис. 34). Согласно разработанному нами алгоритму, терапию иматинибом у пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО следует начинать в стандартной суточной дозе – 400 мг в сутки, через 1 месяц от начала терапии иматинибом необходимо провести определение концентрации препарата в плазме крови больных с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС.

При выявлении необходимой концентрации препарата (не менее 900 нг/мл), терапию иматинибом следует продолжить в прежней суточной дозе. При не выявлении необходимой концентрации препарата (менее 900 нг/мл), следует провести эскалацию суточной дозы иматиниба в зависимости от первоначально определенной концентрации.

При концентрации от 0 до 499 нг/мл следует провести эскалацию дозы иматиниба до 800 мг в сутки. При концентрации от 500 до 899 нг/мл следует провести эскалацию дозы иматиниба до 600 мг в сутки.

Через 1 месяц от эскалации суточной дозы иматиниба необходимо провести повторное определение концентрации препарата в плазме крови больных с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС. При выявлении необходимой концентрации препарата (не менее 900 нг/мл), терапию иматинибом следует продолжить в той же увеличенной суточной дозе. Последующее определение концентрации препарата в плазме крови больных с помощью метода ВЭЖХ-

МС/МС необходимо проводить через 1,3 и 6 месяцев от продолжения терапии в увеличенной суточной дозе.

При не выявлении необходимой концентрации препарата (менее 900 нг/мл), следует провести детальное выяснение причин сниженной концентрации иматиниба и провести обследование пациента с помощью инструментальных методов исследования. В случае выявления прогрессирования, необходимо провести переход на вторую линию терапии.

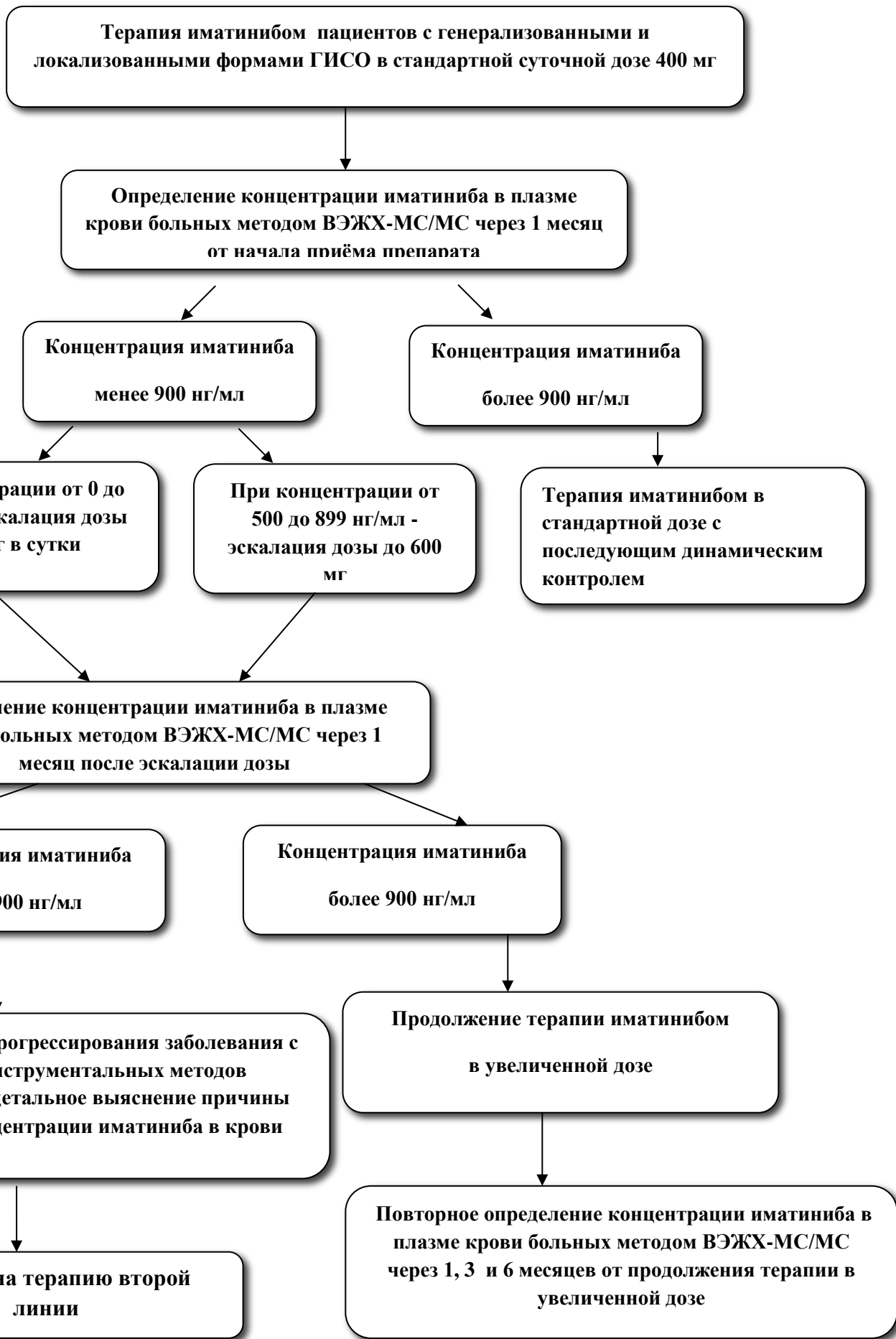


Рис. 34. Алгоритм оптимизации фармакотерапии пациентов с ГИСО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) относятся к числу редких злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), составляя 0,1-3% от всех опухолей данной локализации. Несмотря на это, на их долю приходится 80% от всех мезенхимальных опухолей системы пищеварения. Заболеваемость ГИСО в Европе составляет около 3 000 - 4 000 случаев в год. Заболеваемость ГИСО в России составляет около 10-15 человек на 1 000 000 населения в год, а число впервые выявленных случаев приближается к 500 человек в год. Около трети больных имеют уже распространенные стадии процесса. К тому же, отсутствие повсеместного внедрения на территории России метода иммуногистохимического и генетического исследования, затрудняет проведение дифференциального диагноза ГИСО с опухолями с истинной нейрогенной и гладкомышечной дифференцировкой. Существенный вклад в конкретизацию классификации был внесен лишь в 1998г., после публикаций результатов исследований, посвященных патогенезу ГИСО. Патогенез ГИСО оказался уникальным: среди солидных новообразований опухолевая прогрессия вызвана одиночной мутацией гена *c-kit* или *PDGFR* – альфа. Наиболее часто ГИСО развивается в желудке (60%) и тонкой кишке (25%). Реже встречается в толстой кишке (8%), прямой кишке (5%) и пищеводе (2%). Терапия пациентов с ГИСО является мультидисциплинарной задачей и включает в себя хирургическое вмешательство и лекарственное лечение. Новая эра в терапии ГИСО наступила благодаря таргетному препарату иматинибу, который в настоящее время используется для проведения неoadьювантной, адьювантной терапии и первой линии химиотерапии неоперабельных и/или метастатических ГИСО. Для достижения терапевтического эффекта при проведении таргетной терапии иматинибом пациентов с ГИСО необходима определенная концентрация данного препарата в плазме крови. В большинстве случаев отсутствие ответа на

проводимое лечение и прогрессирование ГИСО связано с приобретенной резистентностью к иматинибу вследствие недостаточной концентрации препарата в плазме крови, что может быть обусловлено рядом причин. Наиболее частыми причинами пониженной концентрации иматиниба в плазме служат индивидуальные особенности метаболизма препарата, нарушение пациентом режима приема иматиниба в связи с их низкой приверженностью к терапии, а также прием сопутствующих лекарственных средств, изменяющих его метаболизм. В последние 7 лет доказана необходимость проведения генно-мутационного анализа для корректного назначения таргетной терапии: нецелесообразно назначение 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 доступна. В связи с чем, в нашем исследовании мы попытались использовать с альтернативной целью лабораторный метод (высокоэффективная жидкостная хроматография с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии) для корректного назначения терапии, так как отсутствие ответа на проводимое лечение и как следствие прогрессирование заболевания, могут быть связаны со снижением терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови. Высокоточным и специфичным методом определения концентрации иматиниба в плазме крови пациентов с ГИСО на сегодняшний день является высокоэффективная жидкостная хроматография с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС).

Тщательный контроль режима приема препарата и при необходимости индивидуальный подбор суточной дозы, с учётом данных мониторинга концентрации иматиниба в плазме крови, могут способствовать своевременному выявлению недостаточной концентрации препарата и увеличить вероятность достижения продолжительности эффекта в терапии пациентов с ГИСО, и тем самым увеличить продолжительность их жизни.

С учётом этого была сформулирована **цель** нашего исследования: оптимизация терапии пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО путем индивидуализации лекарственного лечения с учетом определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови.

Для достижения цели были постановлены следующие **задачи**: оценить возможность использования метода ВЭЖХ-МС/МС для определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови у пациентов с ГИСО; определить терапевтический интервал показателей концентрации иматиниба в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС у больных с диссеминированными формами ГИСО для достижения терапевтического эффекта; определить алгоритм оптимизации фармакотерапии пациента с ГИСО; сравнить показатели общей и безрецидивной выживаемости в группах II А (пациенты, принимавшие иматиниб в адъювантном режиме) и II В (группа, динамического контроля).

Для решения поставленных задач, в настоящее исследование было включено 78 пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО. Работа проведена на основе анализа клинических, патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей ГИСО. Также были определены непосредственные и отдаленные результаты оптимизации режима лекарственной терапии пациентов, получающих таргетную терапию иматинибом. Проанализировано влияние таких факторов, как сопутствующая терапия, комплаентность на эффективность проводимой таргетной терапии иматинибом в лечебном и адъювантном режимах. Клиническая оценка материала была проведена на основании сбора анамнеза, изучения историй болезни, протоколов операций, данных морфологических и иммуногистохимических исследований, данных томограмм и других материалов. По условиям протокола, всем пациентам, получавшим

иматиниб, контрольный забор крови для определения концентрации препарата, проводился через 1 месяц от начала терапии.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. В I группу вошли пациенты с генерализованными формами ГИСО, которым проводилась таргетная терапия иматинибом в лечебном режиме (n=30). Пациенты, имеющие на момент включения в исследование локализованную форму заболевания, составили II группу (n=48). В данной группе больные были разделены на две подгруппы в зависимости от проводимой терапии: в подгруппе II А (n = 27) состояли пациенты, которым проводилась адъювантная терапия иматинибом после проведенного хирургического лечения, в подгруппе II В (n=21) - больные, которым было проведено только радикальное хирургическое лечение с последующим динамическим контролем.

В I группе пациентов (30) чаще наблюдались мужчины 19. Женщин было включено 11, во II А группу (27) были включены 14 женщин и 13 мужчин и II В группе (21) - 9 мужчин и 12 женщин.

Возраст пациентов колебался от 18 до 83 лет, в среднем составляя 61,5 лет. Средний возраст мужчин с ГИСО составил 61 год, а женщин – 59 лет

Во всех группах на 1 месте по локализации первичной опухоли был желудок (I группа-18 из 78 (23,0%) пациентов, II А – 22 из 78 (28,2%) пациента, II В – 15 из 78 (19,2%) пациентов), на 2 месте тонкая кишка - (I группа -7 из 78 (8,9%) пациентов, II А – 2 из 78 (2,5%) пациента и II В группе 4 из 78 (5,1%) пациента), на 3 месте толстая кишка- (I группа-5 из 78 (6,4%) пациентов, II А 3 из 78 (3,8%) пациента, II В группе 2 из 78 (2,5%) пациента.

Пациентам I группы 30 из 78 (38,4%) и подгруппы II А 27 из 78 (34,6%), т.е. 57 из 78 (73,0%) проводилась таргетная терапия иматинибом в лечебном и адъювантном режимах соответственно. Среднее количество приема препарата больными I группы составило 4 года и 3 месяца (макс. - 72 месяца

и мин.- 5 месяцев). Больные II A подгруппы 21 из 78 (26,9%) принимали иматиниб в соответствии с международными рекомендациями в течение 36 месяцев после радикального хирургического лечения.

Через месяц от начала таргетной терапии данной когорте пациентов проводилось исследование концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. В зависимости от полученных данных и результатов объективных методов обследования решался вопрос об индивидуализации методики лекарственной терапии с продолжением мониторинга концентрации иматиниба в крови больных.

В ходе проведения работы у пациентов I группы выявлено: у 10 из 30 (33,3%) пациентов, принимавших иматиниб в суточной дозе 400 мг, концентрация активных метаболитов препарата не достигала терапевтического уровня (была меньше 900 нг/мл). У 20 из 30 (66,7%) пациентов концентрация иматиниба была выше 900 нг/мл (в диапазон от 900 до 2584 нг/мл).

У 4 из 10 больных, концентрация препарата в крови была в пределах диапазона от 500 до 899 нг/мл, в связи с чем им была осуществлена эскалация суточной дозы иматиниба до 600 мг; увеличение суточной дозы препарата до 800 мг у 6 из 10 пациентов было продиктовано полученными результатами, отражающими низкую концентрацию иматиниба в крови больных – от 0 до 499 нг/мл.

Через месяц после изменения режима лекарственной терапии данной подгруппе больных было проведено повторное исследование концентрации иматиниба в крови. Получены следующие результаты: у 6 (55,6%) из 10 пациентов зафиксирована терапевтическая концентрация иматиниба (более 900 нг/мл), у 4 (44,4%) – менее 900 нг/мл. При проведении анализа и выявлении возможных причин не достижения терапевтической

концентрации иматиниба у этих 4 пациентов с диссеминированными формами заболевания выявлено, что у 2 пациентов данной подгруппы имела место мутация в 9 экзоне гена *c-kit*, 2 пациентов самостоятельно снизили принимаемую суточную дозу препарата до 400 мг в связи с возникшими трудностями в льготном обеспечении лекарственным препаратом по месту жительства, также 1 из этих 4 пациентов было выполнено хирургическое вмешательство в объёме гастрэктомии.

По данным контрольного обследования получено: частичный эффект в виде уменьшения размера/количества метастатических очагов был получен у 15 из 30 пациентов, что составило 50,0%. Стабилизация процесса имела место у 10 (33,3%) из 30 пациентов. Общая эффективность составила 83,3%. Прогрессирование наблюдалось у 5 (16,7%) больных.

При анализе клинических и биохимических показателей крови за весь период наблюдений случаев значимых клинических проявлений, требующих медикаментозной коррекции, не выявлено.

В ходе проведения работы у пациентов II А группы выявлено: у 21 (77,8%) пациента, принимавшего иматиниб в адьювантном режиме в суточной дозе 400 мг, концентрация иматиниба была в пределах нормы – выше 900 нг/мл (в диапазоне от 900 до 1500 нг/мл). У 6 (22,2%) пациентов, концентрация активных метаболитов препарата не достигала терапевтического уровня (была меньше 900 нг/мл).

Всем 6 пациентам проводились повторные определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови на фоне проводимой терапии (2 определения концентрации – 3 пациентам, 3 определения концентрации – 2 пациентам, 4 определения концентрации – 1 пациенту).

У 2 пациентов из 6, не достигших необходимой концентрации, выполнена эскалация суточной дозы иматиниба до 600 мг, учитывая концентрацию препарата в крови – 831 нг/мл и 892 нг/мл.

Увеличение суточной дозы препарата у 4 из 6 пациентов, не достигших необходимой концентрации, до уровня максимально рекомендованной (800 мг) было продиктовано низкой концентрацией иматиниба в крови больных – от 87 до 529 нг/мл.

Через месяц после изменения режима лекарственной терапии в данной подгруппе больных, было проведено повторное исследование концентрации иматиниба в крови. Получены следующие результаты: у 4 из 6 (66,7%) пациентов был достигнут уровень необходимой терапевтической концентрации иматиниба (более 900 нг/мл), у 2 из 6 (33,3%) – не достигнут.

Следующей подгруппой пациентов(II В), включенных в исследование, были больные с локализованными формами ГИСО, которым было проведено только радикальное хирургическое лечение. Объем оперативного вмешательства зависел от локализации опухоли и степени местной распространенности процесса. Материал, использованный в настоящей работе, представлен ретроспективной группой пациентов (с 2012-2018гг).

Проведена оценка показателей общей выживаемости в группах, получающих таргетную терапию иматинибом. В соответствии с полученными данными 95% больных с генерализованными формами заболевания прожили 1 год, 75% – пережили 3-летний рубеж наблюдений. Была выявлена достоверная разница 1- годичной общей выживаемости при сравнении групп II А (операция + Иматиниб) и II В (операция) в пользу группы больных пациентов, получавших иматиниб, $p=0,05$. Также выявлена достоверная разница 3 годичной общей выживаемости при сравнении групп II А (операция + Иматиниб) и II В (операция) $p=0,05$, 100 % и 77 % соответственно. В результате анализа полученных данных установлена достоверная разница ($p=0,04$), между II А(85%) и II В (65%) подгруппами при сравнении 3-летней безрецидивной выживаемости.

В результате анализа данных, полученных по итогам проведенных исследований концентрации иматиниба в крови пациентов с ГИСО, и оценке их корреляции с течением заболевания были выделены наиболее вероятные причины не достижения терапевтического уровня концентрации препарата: низкая приверженность к проводимой терапии (66,6%), мутация в 9 экзоне гена c-kit (10,2%), выполнение гастрэктомии (23,2%).

Благодаря данному способу исследования становится возможным своевременное обнаружение недостаточного уровня препарата в крови, что может стать причиной пониженной эффективности таргетной терапии и, как следствие, раннего прогрессирования заболевания. Выявлена зависимость развития побочных явлений, в частности появления периорбитальных отеков, при концентрации препарата выше предложенных норм в плазме крови (концентрация препарата 900-1500 нг/мл) и от дозы иматиниба. Мониторинг концентрации иматиниба в пределах терапевтического интервала (900-1500 нг/мл) также позволил выявить случаи некомплаентности пациентов к проводимой терапии. Так как нами было выявлено развитие периорбитальных отеков при предельно высоких концентрациях иматиниба (выше 1500 нг/мл), то анализ полученных данных позволил определить интервал концентраций препарата (900-1500 нг/мл) необходимый для оптимизации терапии и коррекции побочных явлений.

Таким образом, успех лечения ГИСО во многом зависит от использования мониторинга эффективности терапии иматинибом, который позволит своевременно изменять тактику лечения ГИСО в каждом конкретном случае. Применение терапевтического лекарственного мониторинга поможет определить зависимость не только между дозой лекарственного препарата и его токсическими свойствами, но и его терапевтическим эффектом с целью индивидуализации лекарственной терапии, направленной на достижение увеличения как общей так и безрецидивной выживаемости пациентов с данной патологией.

ВЫВОДЫ

1. На достаточном клиническом материале оценена целесообразность использования метода ВЭЖХ-МС/МС для определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных с ГИСО с целью оптимизации фармакотерапии. ОЭ у пациентов с генерализованными формами ГИСО составила 83,3%, с эскалацией дозы у 33,3% больных. При проведении адьювантной терапии эскалация дозы произведена в 22,2% случаев.
2. Терапевтический интервал показателей концентрации иматиниба в плазме крови больных с ГИСО для достижения терапевтического эффекта составляет 900-1500 нг/мл.
3. Разработан алгоритм оптимизации фармакотерапии пациентов с ГИСО, с помощью которого клинический онколог может производить индивидуальную коррекцию дозы препарата пациентов с ГИСО с учетом концентрации иматиниба в плазме крови.
4. Установлено, что показатели общей и безрецидивной выживаемости за 3 летний период наблюдения достоверно выше у больных (группа II А), получавших хирургическое лечение и адьювантную терапию иматинибом (общая выживаемость - 100%, безрецидивная-85%), чем в группе II В у пациентов только с хирургическим лечением (общая выживаемость - 77%, безрецидивная-65%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови у больных с генерализованной формой ГИСО при отсутствии терапевтического эффекта необходимо проводить с целью оптимизации суточной лечебной дозы препарата.
2. У пациентов с локализованной формой ГИСО с целью снижения вероятности развития рецидива заболевания, а так же во избежание прогрессирования процесса и развития первичной резистентности к терапии иматинибом целесообразно контролировать концентрацию препарата в плазме крови с целью индивидуализации адъювантного режима лечения.
3. Концентрации иматиниба в плазме крови менее 900 нг/мл является показанием для коррекции суточной дозы препарата.

ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Информированное добровольное согласие на медицинское хирургическое вмешательство (манипуляцию)

Я,

_____ (фамилия, имя, отчество – полностью)

_____ года рождения, проживающий(ая) по адресу: _____

_____ (название структурного подразделения медицинской организации)

добровольно даю свое согласие на проведение мне (представляемому) хирургического вмешательства(манипуляции) _____

_____ (название медицинского вмешательства)

и прошу персонал медицинского учреждения о ее проведении.

Подтверждаю, что я ознакомлен (на) с характером предстоящего мне хирургического вмешательства (манипуляции)

- Мне разъяснены, и я понимаю особенности и ход предстоящего хирургического вмешательства (манипуляции)

- Мне разъяснено и я осознаю, что во время хирургического вмешательства (манипуляции) могут возникнуть непредвиденные обстоятельства и осложнения. В таком случае я согласен(на) на то, что ход хирургического вмешательства (манипуляции) может быть изменен врачами по их усмотрению.

- Я поставил(ла) в известность врача обо всех проблемах, связанных со здоровьем, в том числе об аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, обо всех перенесенных мною (представляемым) и известных мне травмах, операциях, заболеваниях, в т.ч. носительстве ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах, туберкулезе, инфекциях, передаваемых половым путем, об экологических и производственных факторах физической, химической или биологической природы, воздействующих на меня (представляемого) во время жизнедеятельности, принимаемых лекарственных средствах, проводившихся ранее переливаниях крови и ее компонентов. Сообщил (сообщила) правдивые сведения о наследственности, а также об употреблении алкоголя, наркотических и токсических средств.

- Мне была предоставлена возможность задать вопросы о степени риска и пользе хирургического вмешательства (манипуляции), и врач дал понятные мне исчерпывающие ответы.

- Я ознакомлен(на) и согласен(на) со всеми пунктами настоящего документа, положения которого мне разъяснены, мною поняты и добровольно даю свое согласие на _____

"__" _____ 20__ года _____

Подпись пациента/законного представителя

Расписался в моем присутствии:

Врач _____ (должность, Ф.И.О) _____ (Подпись)

ПРИЛОЖЕНИЕ №2

№ ист. болезни _____

Дата _____

Отделение _____

ПРИЛОЖЕНИЕ №3

Оцените выраженность указанных симптомов по 10-балльной шкале (0-отсутствие симптома, 10-симптом настолько выражен, насколько можно себе представить):

- Предъявляете ли вы жалобы на общую слабость?
- Предъявляете ли вы жалобы на боль в брюшной полости?
- Предъявляете ли вы жалобы на тошноту?
- Предъявляете ли вы жалобы на подавленное состояние?
- Предъявляете ли вы жалобы на чувство тревоги?
- Предъявляете ли вы жалобы на потерю аппетита?
- Предъявляете ли вы жалобы на сонливость?
- Предъявляете ли вы жалобы на одышку?
- Предъявляете ли вы жалобы на общее плохое состояние?

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Я, _____ (заполняется рукой пациента)
(Ф.И.О. больного полностью), согласен с тем, что данные инструментальных и лабораторных обследований:

- клинический анализ крови, выполняемый до начала лечения и в последующем каждые две недели,
- биохимический анализ крови, выполняемый до начала терапии, а затем каждый месяц,
- общий анализ мочи, выполняемый до начала лечения и каждые два месяца,
- исследование концентрации метаболитов иматиниба в плазме крови, выполняемое через месяц после начала терапии, а затем с интервалом в три месяца,
- электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, фиброгастродуоденоскопия и компьютерная томография органов брюшной полости – до начала терапии, а затем каждые три месяца,
- ультразвуковое исследование органов брюшно полости – до проведения лечения и каждый месяц), а также данные анамнеза и физикального обследования, которые будут получены в процессе моего обследования и лечения, будут использованы в качестве материала научной работы: «Оптимизация методики лекарственной терапии больных гастроинтестинальными стромальными опухолями», по специальности: 14.01.12. «Онкология».

Цели и задачи исследования полностью разъяснены мне моим лечащим врачом и исследователем.

Я подтверждаю, что в процессе получения данного информированного согласия я не испытывал никакого принуждения, и на все мои дополнительные вопросы, касающиеся исследования и данного информированного согласия мною от лечащего врача и исследователя получены исчерпывающие ответы.

Ф.И.О. (полностью, рукой пациента) _____

Подпись _____ дата _____

Лечащий врач (Ф.И.О. полностью рукой лечащего врача) _____

Подпись _____ дата _____

Исследователь (Ф.И.О. полностью рукой исследователя) . _____

Подпись _____ дата _____

ПРИЛОЖЕНИЕ №4

До начала настоящего исследования на каждого пациента заполнялся бланк направления, в котором указывались все основные параметры, касающиеся анамнеза, развития заболевания, даты начала лечения, проведенного лечения, эффект от терапии.

НАПРАВЛЕНИЕ

На исследование концентрации иматиниба мезилата в плазме крови пациентов с _____ гастроинтестинальными стромальными опухолями.

ВНИМАНИЕ!

Образцы крови берутся непосредственно перед приемом внутрь очередной дозы иматиниба, т.е. через 24 ± 3 часа после последнего приема иматиниба в случае приема препарата 1 раз в день или через $12 \pm 1,5$ часа после последнего приема в случае приема препарата 2 раза в день.

Забор венозной крови в количестве не менее 3,0 мл. осуществляется в вакутейнеры K2 EDTA.

Клиническая информация:

Топография первичной опухоли:

- желудок, – тонкий кишечник, – толстая, прямая кишка, – другая

Размер первичного очага: 0 1 2 >2

Метастазы в печени: да нет

Метастазы в брюшину: да нет

Причина отправки плазмы на исследование:

- Подозрение на несоблюдение пациентом режима приема иматиниба
- Подозрение на взаимодействие иматиниба с другими лекарствами
- Отсутствие ответа на терапию иматинибом
- Нежелательные явления (пожалуйста, уточните какие): _____

- Другое _____

Дата установления диагноза: _____ / _____ / _____

Дата начала терапии иматинибом: _____

Суточная доза иматиниба:

– 300мг. – 400мг. – 600мг. – 800мг. – Другое _____

Сопутствующая терапия (перечислить все препараты, принимаемые пациентом):

Исследование мутаций:– Экзон 11, – Экзон 9– Дикий тип КИТ– Другие

ФИО и подпись врача, заполняющего направление: _____

Для исследования концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC-МС/МС) использовалась определенная комплектация лабораторного набора, которая представлена в приложении 2а.

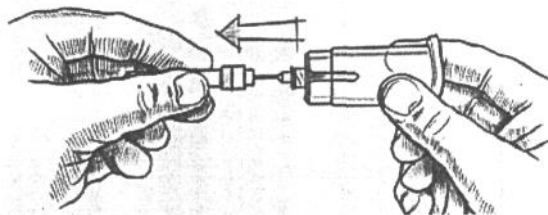
Комплектация лабораторного набора (приложение 2а):

1. Игла для забора крови 1.25" двусторонняя с держателем (Vacutainer) -1 шт.
2. Вакуумная пробирка (Vacutainer) с фиолетовой крышкой (с K2 EDTA)-1 шт.
3. Пипетка Пастера — 1 шт.
4. Пробирка полипропиленовая, 5 мл
5. Полипропиленовая пробирка, с закручивающейся крышкой, 15 мл - 1 шт.
6. Бланк направления — 1 шт.
7. Инструкция по забору, хранению и отправке
8. Пакет с zip-замком для транспортировки образцов,
9. Самоклеящаяся этикетка для полипропиленовой пробирки - 1 шт.

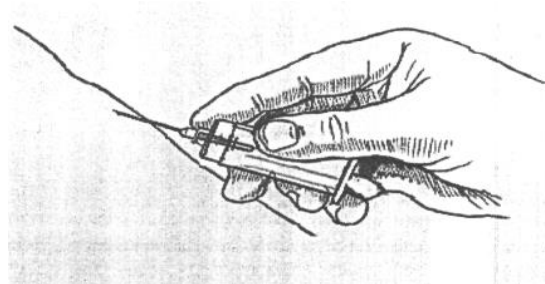
Процедура забора и транспортировки биологического материала:

1. Забор венозной крови в количестве не менее 3,0 мл осуществляется в вакутейнеры с EDTA. Образцы крови берутся непосредственно перед приемом внутрь очередной дозы иматиниба (т.е. через 24 ± 3 часа после последнего приема иматиниба)!

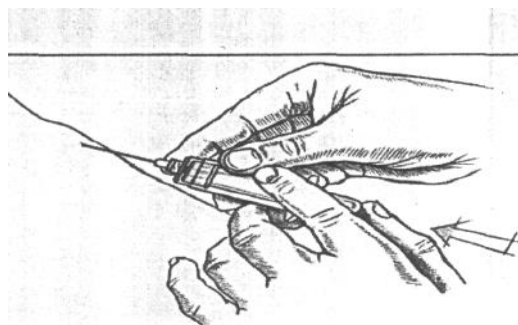
Снять защитный колпачок (зеленого цвета) со стороны иглы.



Ввести систему держатель-игла в вену пациента, как это делается при обычной процедуре взятия крови шприцем.



Вставить заранее приготовленную и подписанную **пробирку с фиолетовой крышкой** в иглодержатель до упора. При этом игла прокалывает резиновую мембрану и резиновую пробку в крышке пробирки образуется канал между пробиркой с вакуумом и полостью вены. Кровь проходит в пробирку до тех пор, пока не компенсируется созданный в пробирке вакуум до риски на пробирке (если кровь не идет - это значит, что игла прошла вену насквозь - в этом случае нужно немного вытянуть иглу (но не вынимать!), пока кровь не пойдет в пробирку).



После того как пробирка заполнилась, вынуть держатель с иглой из вены и **осторожно (не трясти)** перевернуть пробирку 8- 10 раз для полного смешивания крови с EDTA.

Не рекомендуется встряхивать пробирки - резкое смешивание может вызвать пенообразование и гемолиз. Не допускать попадания прямого солнечного света на пробу.

2. Образцы крови центрифугировать 10 минут при 4000 об/мин. Сыворотку (над осадочную жидкость) перенести в полипропиленовые пробирки объемом 5,0 мл, используя пипетку Пастера.
3. Полностью заполнить соответствующую этикетку, которая прилагается в наборе, и наклеить ее на пробирку.
4. Поместить полипропиленовую пробирку (5,0) в пробирку с закручивающейся крышкой (для предотвращения раздавливания при транспортировке).
5. На каждого пациента заполнить направление на исследование концентрации иматиниба в плазме по прилагаемой форме.
6. Транспортировка образцов плазмы в лабораторию медицинской генетики ростовского государственного медицинского университета осуществлялась в течение 72 часов при температуре окружающей среды +15 – 25°C (до 30°C) экспресс-почтой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анурова О.А. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика гастроинтестинальных опухолей ЖКТ / Современная онкология. - экстр. выпуск 2007 - С. 79-99
2. Анурова О.А., Снигур П.В., Филиппова Н.А., Сельчук В.Ю. Морфологические характеристики стромальных опухолей ЖКТ. Архив патол. – 2006. - Т. 268. - №1, – С. 10-13.
3. Беляков И.С. Мутации генов c-kit и PDGFRA и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. / Вопр. Онкол. 2007. – Т 53, - № 6, - С. 677-81
4. Братанчук С.Ю., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н. и соавт. Гастроинтестинальная стромальная опухоль пищевода. Арх. Патол.- 2007.- Т.69.-№1.- С.47-48
5. Казанцева И.А. Морфологические особенности ГИСО. Современная онкология. - экстр. выпуск 2007. – С. 50-79.
6. Копп М.В., Королева И.А. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей. Злокачественные опухоли. – 2013; 1:15-27.
7. Никулин М.П., Сельчук В.Ю. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: эпидемиологические данные, подходы к лечению. Русский медицинский журнал. Онкология. 2010. Том 1, №1. С.1-4
8. Никулин М.П., Стилиди И.С., Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Современная онкология. 2009. №2, Том 11, С. 50-53
9. Никулин М.П., Стилиди И.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Эпидемиология, диагностика, современные подходы к лечению. Современная онкология. Экстр. выпуск 2007. Т.9 - С. 3-50

10. Оксенюк О. С. Влияние концентрации иматиниба в плазме крови на эффективность терапии хронического миелоидного лейкоза, диссертация кандидата медицинских наук, Москва, 2011.-90с.
11. Adenis A, Blay JY, Bui-Nguyren B, et al. Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib: a randomized controlled open-label trial. *Ann Oncol* 2014;25(9):762-9.
12. Agaimy A, Terracciano LM, Dimhofer S et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol* 2009;62:613-616.
13. Agaran NP, Wong GC, Guo T et al. Novel V600E BRAF Mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47:853-859.
14. Alders AP, Govender D. Gene of month: SDH. *J Clin Pathol* 2018;71(2):95-97.
15. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14:14-24.
16. 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 Jul;11(7):1276-85
17. Bannol AE, Klug LR, Corless CL et al. Using molecular diagnostic testing to personalize the treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17(5):445-447.
18. Belinsky MG, Cai KQ, Zhou Y et al. Succinate dehydrogenase deficiency in a PDGFR α mutated GIST. *BMC Cancer* 2017;17(1):512.
19. Bhatt NR, Collins D, Crotty P et al. Prognosis and management of adult wild type gastrointestinal stromal tumor (GISTs): a pooled analysis and review of literature. *Surg Oncol* 2016;25(3):152-7.
20. Blanke C., Rankin C., Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or

- metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632
21. Blanke CD, Demetri CD, von Mehren M et al. Long-term results from 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;26(4):620-5.
 22. Blay J.Y., Le Cesne A., Ray-Coquard I. et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1107-13
 23. Blay JY, Shen I, Kang YK, et al. Nilotamid versus imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (ENESTgl): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):550-60.
 24. Blay J., Reichardt P. Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Jun;9(6):831-8
 25. Boikos SA, Pappo AS, Killian Jk, et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumor: a report from the the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol* 2016;2(7):922-8.
 26. Bonvalot S, Eldweny H, Péchoux CL, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, Robert C, Lassau N, Cesne AL. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec;13(12):1596-603.
 27. Breiner JA, Meis-Kindblom J, Kindblom LG. et al. Loss of 14q and 22q in gastrointestinal stromal tumors (pacemaker cell tumors). *Cancer Genet Cytogenet*. 2000 Jul 15;120(2):111-6
 28. Burkill G., Badran M., Al-Muderis O., Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, Moskovic EC. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology*. 2003 Feb;226(2):527-32

29. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; - №74, - P.543- 52
30. Carney J.A., Sheps S.G., Gordon H.N. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *Engl J Med* 1977; - №296, - P.1517 - 8.
31. Casali P.G., Blay J.Y. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5: 98-102.
32. Casali PG, le Cesne A., Velasco A.P. et al. Imatinib failure- free survival in patients with localized gastrointestinal stromal tumours treated with adjuvant Imatinib: the EORTC/AGITG/FSG/ GEIS/ISG randomized controlled phase III trial *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 10500)
33. Cho S., Kitadai Y., Yoshida S. Deletion of the KIT gene is associated with liver metastasis and poor prognosis in patients with gastrointestinal stromal tumor in the stomach. *Int. J. Oncol.* 2006. – Vol. 28, - P. 1361–1367.
34. Choi H. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model. *Curr Oncol Rep* 2005;7:307–11
35. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753–59
36. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. *J Clin Oncol.* Biology of gastrointestinal stromal tumors. 2004 Sep 15;22(18):3813-25
37. Corless C., Mc Greevey L., Town A J. KIT gene deletion at the intron 10-exon 11 boundry in GI stromal tumors. *Mol. Diag.* 2004. – Vol. 6, - P. 366–370.
38. Crosby J.A. Catton C.N, Davis. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. // *A. Ann Surg Oncol* 2001; -Vol.8: - P.50–9

39. De Matteo R., Ballman K., Antonescu C. et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104
40. De Matteo R., Gold J., Saran L. et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608–615
41. De Matteo R., Heinrich M. et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. // *Ann Surg* 2000; - Vol.231, - P.51–58
42. De Matteo R., Heinrich M.C, El-Rifai W.M. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum. Pathol. J.*- 1999. - № 30, - P. 1213-20
43. De Matteo R, Lewis J, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surgery*,2000, V 231, p. 51-58
44. Demetri G. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur. J. Cancer* 2002; - Vol. 38 (Suppl. 5);51–59.
45. 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
46. Demetri G., Reichardt P., Kang Y. et al. Randomized phase III trial of regorafenib in patients with metastatic and/ or unresectable gastrointestinal stromal tumor progressing despite prior treatment with at least imatinib and sunitinib: GRID trial. *J Clin Oncol.* – 2012; 30: (suppl; Abstr LBA 10008)
47. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338

48. Demetri G., von Mehren M., Antonescu C. et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(Suppl. 2): S1–41.
49. Demetri G., von Mehren M., Blanke C. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–480
50. Demetri G., 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;27:3141–7
51. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg*. 1991 Nov;214(5):569-74
52. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6663. *J Surg Oncol* 2009;99(1):42-7.
53. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thuai H. Diagnosis and management of the gastrointestinal stromal tumors: An up-to date literature review. *J Cancer res Ther* 2017;13(6):889-900.
54. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010, p. 147- 153.
55. ESMO Update Clinical Practice Guidelines. *Ann of Oncol* .- 2012; 23, Supplement 7.
56. Ettrich TJ, Leufferlein T. Regorafenib. *Recent Results. Cancer Rec* 2018; 2:45-56.
57. Falchook CS, Trent JC, Heinrich MC, et al. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget* 2012;4(2): 310-5.

58. FDA approves Gleevec for expanded use in patients with rare gastrointestinal stromal tumor. FDA News Release online 2012-01-31. Available from: URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289760.htm>
59. Feng F., Liu X., Xie Q. Expression and mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *World J. Gastroenterol.* 2003. – T. 9, - P. 2548–2551.
60. Floron V, Wilky BA, Trent JC. Latest advances in adult gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol* 2017;13(24):2183-2193.
61. Franck C, Rosania R, Franke S et al. The BRAF status may predict response to sorafenib in gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib, sunitinib and regorafenib: case series and review of the literature. *Digestion* 2018; 4:1-6.
62. Gaal J, Stratakin CA, Carney JA et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011;24:1476-151.
63. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014;23(1):236-40.
64. 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; 28: 1247–1253
65. George S, Blay JY, Casne PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after imatinib failure. *Eur J Cancer.* 2009;45(11):1959-68.
66. George S, Reichardt P, Lechner T, et al. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2012;23(12):3180-7.

67. George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2401-7.
68. Hayashi Y, Bardsley MR, Toyomasu Y, et al. Platelet-derived growth factor receptor- α regulates proliferation of gastrointestinal stromal tumor cells with mutations in KIT by stabilizing ETV1. *Gastroenterology* 2015;149(2):420-32.
69. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; - Vol.21:- P.4342- 49
70. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003. – Vol. 299, - P. 708–710
71. Hassan I, You YN, Shyyan R. et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jan;15(1):52-9.
72. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI-571 a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96(3):925-32.
73. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, 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):5352-9.
74. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al.: Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998. 279:577-580
75. Hirota S., Nishida T., Isozaki K. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J. Pathol.* 2001. – Vol. 193, - P. 505–510
76. Hohenberger P., Langer C., Wendtner C. et al. Neoadjuvant treatment of locally advanced GIST: Results of APOLLON, a prospective, open label phase II study in KIT- or PDGFRA-positive tumors. *J Clin Oncol.*- 2012; 30: (suppl; Abstr 10031)

77. Holden J., Willmore-Payne C., Coppola D. High-resolution melting amplicon analysis as a method to detect c-kit and platelet-derived growth factor receptor activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; - № 128; - P.230–238.
78. Ishikawa T, Kanda T, Kameyama H et al. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018 10:3:3.
79. Ishikawa T, Kanda T, Takahashi T et al. Nilotinib for treatment of gastrointestinal stromal tumors: out of equation? *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(13):1859-67.
80. Jakhetya A, Garg PK, Prakash G, et al. Targeted therapy of gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastrointestinal Surg* 2016;8(5):345-52.
81. Italiano A, Bui B. Gastrointestinal stromal tumors: molecular aspects and therapeutic implications. *Bull Cancer.* 2008 Jan;95(1):107-16
82. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: analysis of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2016;34(3):244-50.
83. Joensuu H., Eriksson M., Sundby H.K. et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable GIST: a randomized trial. *JAMA* 2012 Mar; 307 (12): 1265-72
84. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohort. *Lancet Oncol* 2012;13(3):265-74.
85. Joensuu H, Wardelmann Em Sihto H et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial, *JAMA Oncol* 2017;3(5):602-9.
86. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol.* 2002 Nov;3(11):655-64

87. Kameyama H, Kanda T, Tajima Y et al. Management of rectal gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018 ;3:8.
88. Kaneko M, Emoto S, Muroto K et al. Neoadjuvant imatinib therapy in rectal gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today* 2018;31(5):138-145.
89. Kang YK, Ryu MH, You C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1175-82.
90. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomized ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12(9):841-51.
91. Kelley KA, Byrne R, Li KC. Gastrointestinal stromal tumors of the distal gastrointestinal tract. *Clin Colon Rectal Surg* 2018;31(5):295-300.
92. Kemmer K., Corless C., Fletcher J. KIT mutations are common in testicular seminomas. *Am. J. Pathol.* – 2004. - № 164, - P. 305–313.
93. Keung EZ, Raut CP. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am* 2017;97(2):437-52.
94. Khoo CY, Chai X, Queck R et al. Systemic review of current prognostication systems of primary gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Surg Oncol* 2018 44(4):388-394.
95. Kim SG. Interpretation of pathologic margin after endoscopic resection of gastrointestinal stromal tumor. *Clin Endosc* 2016;49(3):229-31
96. Kingham T., DeMatteo R. Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am.* 2009 Feb;89(1):217-33
97. Kubota T. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib. *Int J Clin Oncol* (2006) 11:184-189
98. Kurokawa Y, Yang HK, Cho H et al. Phase II study of neoadjuvant imatinib in large gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Br J Cancer* 2017;117(1):25-32.

99. Langer C, Gunawan B, Schuler P, et al. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472-80.
100. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an open-label multicenter randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):942-949.
101. Le Cesne A., Ray-Coquard I.L., Bui Nguyen B., et al. Time to secondary resistance (TSR) after interruption of imatinib (IM) in advanced GIST: updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long-term survival. *J Clin Oncol* 2011;29:10015
102. Le Gesne A, Blay JY, Bui BN, et al. Phase II study of oral masatinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Eur J Cancer* 2010;46(8): 1344-51.
103. Li K, Cheng H, Li Z et al. Genetic progression in gastrointestinal stromal tumors: mechanisms and molecular interventions. *Oncotarget* 2017;8(36):60589-60604.
104. Lim KT. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: current status and future prospective. *Trans Gastroenterol Hepatol* 2017;2:104
105. Lim RT, Tan KY. Current status and treatment for gastrointestinal stromal tumors. *World Gastroenterol* 2017;23(27):4856-4866.
106. Martin-Broto J, Martinez-Martin V, Serrano C et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP-SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis. *Clin Transl Oncol* 2017;19(5):536-545.
107. Mastailier Monolescu BS, Popp CG, Popsen V et al. Novel perspectives on gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(2):339-350.
108. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:507-519 [PMID 6625048].

109. Mazzeo F., Duck L., Joosens E., et al. Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: the ADAGIO study. *Anticancer Res* 2011;31:1407–09
110. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12 [PMID: 11213830].
111. Miettinen M., Kopczynski J., Maklouf H.R. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum—a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 167 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; -№27; - P.625–641.
112. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*. 2002 Sep;38 Suppl 5:S39-51
113. Mir O, Cropes C, Toulmonde M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomized, multicenter, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):632-41.
114. Motzer RJ, Hutson TE, Crla D, et al. Pazopanib versus imatinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722-31.
115. Mudan S., Conlon K., Woodruff J. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000; -Vol.88, - P.66-74
116. Mulder SF, Bertens D, Desar IM, et al. Impairment of cognitive functioning during sunitinib or sorafenib treatment in cancer patients: a cross sectional study. *BMC Cancer* 2014; 14:219.
117. Mulet-Margalef N, Garcia-Del-Muro X, Sunitinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumor patients selection and perspectives. *Onco Target Ther* 2016;15(9):7573-7582.
118. Niinuma T, Suzuki H, Sugai T. Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:2.

119. Nimeiri H.S., Maki R.G., Kasza K. Activity of sorafenib in patients with imatinib and sunitinib resistant gastrointestinal tumors: A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. 2008. Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract- №7.
120. Nishida T, Goto O, Raut CP et al. Diagnostic and treatment strategy of small gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2016;122(20):3110-3118.
121. Ogata K, Kimura A, Nakazawa N et al. Long-term imatinab treatment for patients with unresectable and recurrent gastrointestinal stromal tumors. *Digestion* 2018;97(1):20-25.
122. Oppelt PJ, Hirbe AC, Van Tine BA. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management: a review. *J Gastrointestinal Oncol* 2017;8(3):466-473.
123. Pauls K., Merkelbach-Bruse S. PDGFRa - and c-kit mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Thal D Histopathology* 2005. – Vol. 46, - P. 166-175.
124. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. / *Eur. J. Cancer* 2002. – Vol. 38. – P. 3–10.
125. Penzel R., Aulmann S, Moock M. The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumors is site and phenotype associated. *J. Clin. Pathol.* 2005; - №58; - P. 634–639
126. Petrikidou A, Chabaund S, Ray-Coquard I, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease of patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomized , phase III trial. *Ann Oncol* 2013;24(4):1087-93.
127. Plank L, Buzalkova V, Szepe P et al. Gastrointestinal stromal tumors after tyrosine kinase inhibition therapy: a review of biopsies of 34 patients with clinically suspected relapse and/or progression of the tumor. *Neoplasma* 2017;64(3):464-473.

128. Platoff RM, Morano WF, Marconcini L et al. Recurrent gastrointestinal stromal tumors in the imatinib mesylate era. Treatment strategies for the incurable disease. *Case Rep Oncol Med* 2017;2017: 8349090.
129. Pogorzelski M, Falkenhorst J, Baner S. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumor requiring specific treatment. *Curr Opin Oncol* 2016;28(4):331-7.
130. Ran L, Sirota I, Cao Z, et al. Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilized ETV1 and suppresses GIST tumor growth. *Cancer Discov* 2015;5(3):304-15.
131. Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2012;23(7):1680-7.
132. Reichardt P, Demetri GD, Gelderblom H, et al. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment – use trial. *BMC Cancer* 2016; 16:22.
133. Rios M., Lencese A., Bui B. et al. French Sarcoma Group. Interruption of imatinib in GIST patients with advanced disease after one year of treatment: updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long term survival. *ASCO 2007*, Abstr. 10016
134. Rossi G, Valli R, Bertolini F, Marchioni A, Cavazza A, Mucciarini C, Migaldi M, Federico M, Trentini GP, Sgambato A. PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology*. 2005 May;46(5):522-31.
135. Rutkowski P, Hompers D. Combined therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(4):735-59.

136. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998 Aug;11(8):728-34
137. Sauchy-Hidalgo JM, Duran-Martiny M, Nolero-Payan et al. Gastrointestinal stromal tumors: a multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol* 2018;24,18:1925-1941.
138. Schaefer IM, Marino-Enriquez A, Fletcher JA. What is new in gastrointestinal stromal tumor? *Adv Anat Oathol* 2017;24(5):259-267.
139. Schoffel N, Groeneberg DA, Kaul T et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) – literature review. *MMW Fortsher Med* 2016;158(3):60-2.
140. Schroeder B, Li Z, Crammer LD et al. Targeting gastrointestinal stromal tumors: the role of regorafenib. *Onco Targets Ther* 2016;20(9):3009-16.
141. Serrano C, George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(3):115-27.
142. Soreide K, Sandvick OM, Soreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cabner Epidemiol* 2016; 40:39-46.
143. Soria JC, Massard C, Magne N, et al. Phase I dose-escalation study of oral tyrosine kinase inhibitor masatinib in advanced and/or metastatic solid cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2333-41.
144. Szues Z, Thway K, Fisher C et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. *Future Oncol* 2017;13(2):93-107.
145. Szues Z, Thway K, Fisher C et al. Promising novel therapeutic approaches in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol* 2017;13(2):185-194.
146. Tan Y, Trent JC, Wilky BA, et al. Current status of immunotherapy for gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Gene Ther* 2017;24(3):130-3.
147. Taniguchi M., Nishida T., Hirota S. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 1999; - №59; - P.4297–4300.

148. Thaugaraju P, Singh H, Chakrabarti A. Regorafenib: a novel tyrosine kinase inhibitor: a brief review of its therapeutic potential in the treatment of metastatic colorectal carcinoma and advanced gastrointestinal stromal tumors. *Indian J cancer* 2015;52(3):257-60.
149. Toulmonde M, Penel N, Adam J, et al. The PD-L1 targeting macrophage infiltration and IDO pathway activation in sarcomas a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):93-7.
150. Tsang J., Rudychev I., Pescatore S.L. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumor patients on imatinib. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 6119
151. Tsuura Y., Hiraki H., Watanabe K. et al. Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study on formalin- fixed, paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch.* 1994;424(2):135-41.
152. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1279-86.
153. Van Glabbeke M. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organization for Research and Treatment of Cancer- Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. / Verweij J, Casali PG // *J. Clin. Oncol.* 2005; - №23; - P.5795–5804
154. Van Oosterom A.T., Judson I.R., Verweij J. et al. Update of phase I study of imatinib (STI 571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group//*Eur. J. Cancer.*-2002.- vol.38 (suppl.5).-p. 83-87.
155. Van Osterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study . *Lancet* 2001;358(9291): 1421-3.

156. Verweij J, Casali PG, Zalcherg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib randomized trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127-34.
157. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumors, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003;39(14): 2006-11.
158. Von Mehren M, Heinrich MC, Joensuu H, et al. Follow-up results after 9 years of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate in patients with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal tumors. *J Clin Oncol* 2011;29:10016
159. Wada R, Arai H, Kyre S et al. "Wild type" GIST: Clinico-pathological features and clinical practice. *Pathol Int* 2016;66(8):431-437
160. Wakai T. Late resistance to imatinib therapy in a metastatic gastrointestinal stromal tumour is associated with second KIT mutation. / Kanda T, Hirota S // *Br. J. Cancer* 2004; - № 90; - P.2059–2061
161. Wardelmann E. c-kit mutations in gastrointestinal stromal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epithelioid cell variant. / Neidt I, Bierhoff E.// *Mod. Pathol.* 2002; - № 15; - P.125–136
162. Wasag B., Debiec-Rychter M., Pauwels P. Differential expression of KIT/PDGFRα mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site. *Mod. Pathol.* 2004; - №17; - P.889–894
163. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005;7(2):129-41.
164. West R.B., Corless C.L, Chen X. et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or

- PDGFRA mutation status. / *Am J. Pathol.* 2004 Jul. - Vol.165, - № 1, - P.107-13.
165. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane I, et al. Regorafenib (BAY 73-4506: a new oral multikinase inhibitor of angiogenic stromal and oncogenic receptor tyrosine kinase with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129(1):245-55.
166. Wozniack A, Gebreyohannes YK, Debiec-Rychter M et al. New targets and therapies for gastrointestinal stromal tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(12):111701129.
167. Yoo C, Ryu MH, Kang BW, 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; 28:1554–9
168. Wu X, Feng L, Lin Q et al. Partial response to imatinib treatment in a patient with unresectable gastrointestinal stromal tumor. A case report and mini literature review. *Exp Ther Med* 2016;12(4):2297-2301.
169. Zalcborg J.R., Verweij J., Casali P.G. et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757
170. Znah W.H. Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing GIST. *ASCO* 2007, Abstr. 10045

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИСО – гастроинтестинальные стромальные опухоли

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

DOG 1 – discovered on gastrointestinal stromal tumours 1

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ESMO – European Society for Medical Oncology

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

STI 571 – signal transduction inhibitor

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

NCI – National Cancer Institute

ISG – International Study Group

AGITG – Australian Gastro-Intestinal Trials Group

РОСТГМУ- Ростовский Государственный Медицинский Университет

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

АлАТ – аланинтрансаминаза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ЭКГ – электрокардиография

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии

ГИСО – Гастроинтестинальные стромальные опухоли

FDA – Food and drug Administration