

Адлейба Сария Темуровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

14.01.12 - Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва- 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Когония Лали Михайловна**

доктор медицинских наук **Сидоров Александр Вячеславович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Орлова Рашида Вахидовна**, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра онкологии, заведующая кафедрой

доктор медицинских наук, профессор **Королева Ирина Альбертовна**, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», кафедра клинической медицины последипломного образования, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 24 » мая 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан « » апреля 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. Несмотря на это, на их долю приходится 80% от всех мезенхимальных опухолей системы пищеварения (Никулин М. П., Сельчук В. Ю., 2010). 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 (Никулин М.П., Архири П.П., Стилиди И.С., Владимирова Л.Ю. и соавт., 2018).

Патогенез ГИСО оказался уникальным: среди солидных новообразований опухолевая прогрессия вызвана одиночной мутацией гена *c-kit* или *PDGFR* – альфа (Boikos S. A., Pappo A. S., Killian J. K., et al, 2016). Наиболее часто ГИСО развивается в желудке (60%) и тонкой кишке (25%). Реже встречается в толстой кишке (8%), прямой кишке (5%) и пищеводе (2%) (Казанцева И.А, 2006).

Терапия пациентов с ГИСО является мультидисциплинарной задачей и включает в себя как хирургическое вмешательство, так и лекарственное лечение. Однако эффективность хирургического подхода ограничена и зависит от локального распространения болезни и радикальности оперативного вмешательства. По данным литературы 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35% до 65% (Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al, 2007, El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thaui H, 2017). Новая эра в терапии ГИСО наступила благодаря таргетному препарату иматиниб, который в настоящее время используется для проведения неoadъювантной, адъювантной терапии и первой линии химиотерапии неоперабельных и/или метастатических ГИСО (Demetri G., 2002).

Стандартной лечебной дозой иматиниба является 400 мг в сутки. Для достижения терапевтического эффекта при проведении таргетной терапии иматинибом пациентов с ГИСО необходима определенная концентрация данного препарата 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, 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: ПА

- больные, принимавшие иматиниб в адьювантном режиме, и ПВ - группа пациентов только с хирургическим лечением с одним хирургическим лечением.

Научная новизна исследования:

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 у пациентов с диссеминированными формами ГИСО. 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 филиала ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского МУЗ ПГКБ г. Подольска Московской области.

Апробация диссертации

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 24 июня 2019 г. на совместном заседании кафедр онкологии с гематологией, клинической фармакологии, фармакологии, фармакогнозии и фармацевтической технологии, терапии педиатрического факультета, оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

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

Объем и структура работы

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

В настоящее исследование были включены 78 пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО. Всем пациентам с ГИСО на первом этапе было выполнено хирургическое лечение. 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 A подгруппу ($n = 27$), в которой им проводилась адъювантная терапия иматинибом после хирургического лечения. В подгруппу II B ($n=21$) вошли пациенты с низким риском прогрессирования, которым было проведено только радикальное хирургическое лечение с последующим динамическим контролем.

Достоверно чаще была выполнена резекция желудка ($p=0,05$) – 46 из 78 (58,9%) пациентов, 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.

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*

Определение концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. Для выполнения настоящей работы был создан совместный научный протокол между ОД №2 г. Москвы и ЯГМУ.

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, pH = 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.

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».

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 инжестируемой пробы. Но такие низкие концентрации не имеют терапевтического значения в этом случае.

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.

Статистические методы анализа.

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

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.

Для оценки качества жизни пациентов использовался опросник Эдмонтской системы оценки симптомов ESAS(The Edmonton Symptom Assesment System).

Результаты исследования.

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. 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). 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 установлено, что у 2 пациентов данной подгруппы имела место мутация в 9 экзоне гена *c-kit*, 2 больных 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 объеме гастрэктомии. У 7 (70,0%) больных с первоначально сниженной концентрацией иматиниба в результате эскалации дозы отмечена эффективность индивидуализации режима лекарственной терапии под контролем мониторинга концентрации иматиниба в плазме крови: в 3-х (42,8%) из 7 случаев зафиксирован частичный эффект в виде уменьшения размеров метастатических очагов, у 4 (57,2%) из 7 больных – стабилизация процесса. Прогрессирование заболевания в виде увеличения числа метастатических очагов в печени имело место у 3 (30,0%) из этих 10 человек. Причиной возникшего прогрессирования явилась некомплаентность пациентов (самостоятельное снижение суточной дозы препарата).

Данные, касающиеся показателей эффективности терапии иматинибом пациентов с диссеминированными формами ГИСО, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Эффективность индивидуализации терапии пациентов с генерализованными формами 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 1, 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 человек. 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. 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 человек. Основным критерием эффективности при проведении лекарственного лечения является показатель продолжительности жизни – показатель общей выживаемости пациентов. Проведена оценка показателей общей и безрецидивной выживаемости. Данные по общей выживаемости представлены в таблице 2.

Таблица 2

Общая выживаемость пациентов с диссеминированными формами ГИСО .

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

В соответствии с полученными данными, представленными в таблице 2, 95% больных с генерализованными формами заболевания прожили 1 год, 75% – пережили 3-летний рубеж наблюдений. Данные по безрецидивной выживаемости представлены в таблице 3.

Таблица 3

Безрецидивная выживаемость пациентов с диссеминированными формами ГИСО.

Безрецидивная выживаемость	Группа I
1 год	78%
3 года	62%

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

II А группа (локализованные формы ГИСО)

Следующей группой пациентов (n=27), включенных в исследование, были больные с локализованными формами ГИСО, которым на 1 этапе было проведено хирургическое лечение. Органосохраняющие операции выполнены большинству пациентов – 81,5%: 18 (66,7%) больным выполнена резекция желудка, 4 (14,8%) - резекция кишечника.

Далее 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 ВЭЖХ-МС/МС.

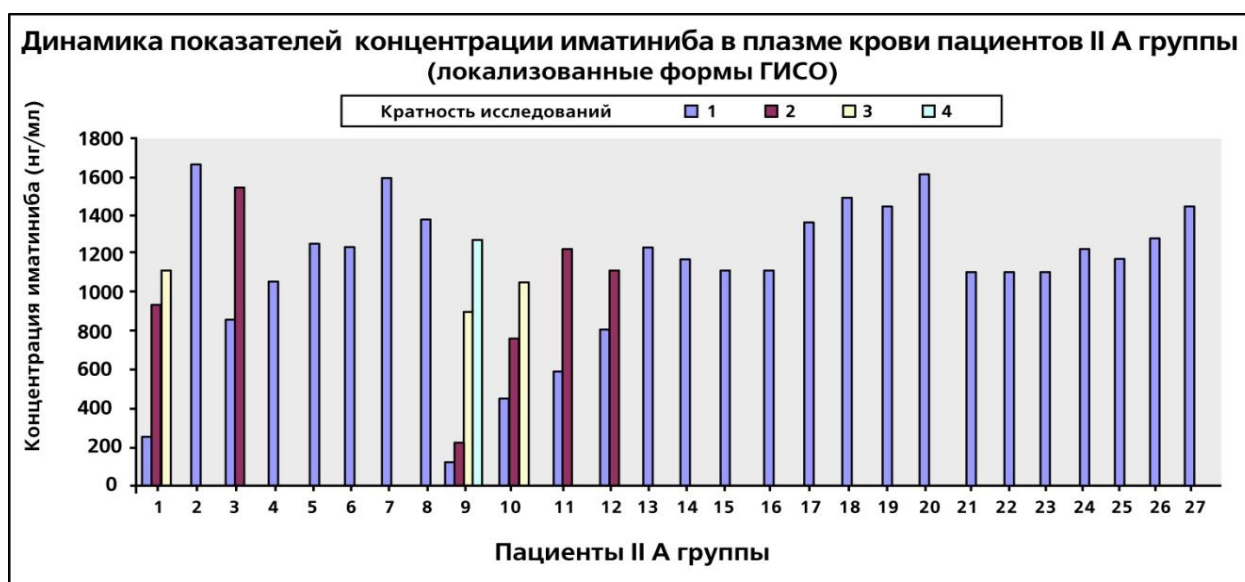


Рис. 1. Показатели концентрации иматиниба в крови пациентов II А подгруппы.

Как показано на рисунке 1 у 21 (77,8%) пациента, принимавшего иматиниб в адьювантном режиме в суточной дозе 400 мг, его концентрация 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).

Выявленный в ходе проведения работы диапазон концентраций активных метаболитов препарата отображен на рисунке 2.

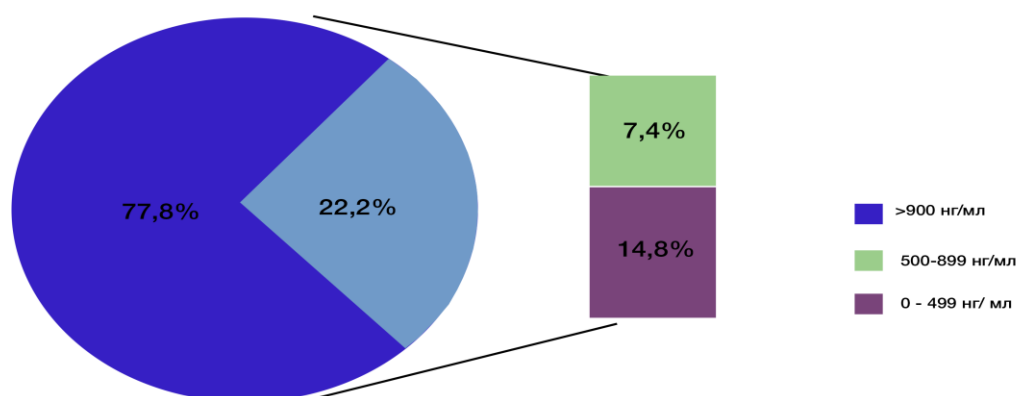


Рис. 2. Распределение пациентов II А группы в зависимости от диапазона концентрации иматиниба в плазме крови

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

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 лекарственного 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.

В подгруппе II Б (n=21) включены больные с локализованными формами ГИСО, которым было проведено только радикальное хирургическое лечение, в последующем эти пациенты находились под динамическим наблюдением. Органосохраняющие операции выполнены большинству пациентов – 80,9%: резекция желудка и резекция кишечника. В подгруппах II А и II Б нами была проведена оценка показателей общей и безрецидивной выживаемости (Таблица 4).

Таблица 4

Общая выживаемость пациентов с локализованными формами ГИСО.

Общая Выживаемость	Группа II	
	Подгруппа II А	Подгруппа II Б
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 Б (рис. 3)

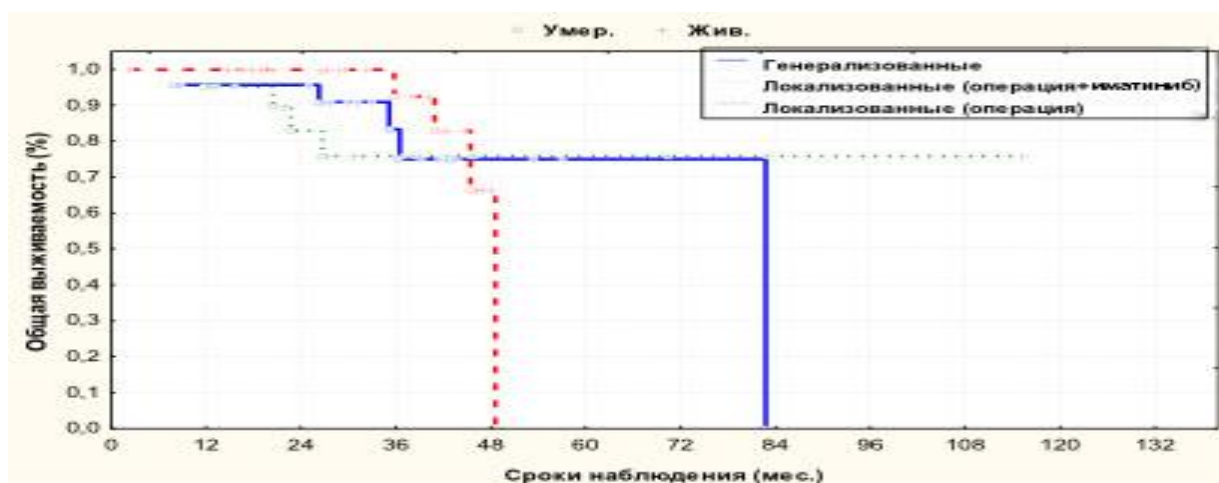


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ГИСО, включенных в исследование.

Была выявлена достоверная разница 1 годичной общей выживаемости при сравнении групп II А (операция + Иматиниб) и II Б (только операция) $p=0,05$.

Также выявлены достоверные различия 3 годичной общей выживаемости при сравнении групп II А (операция + Иматиниб) и II Б (операция) $p=0,05$.

Данные по безрецидивной выживаемости представлены в таблице 5.

Таблица 5

Безрецидивная выживаемость пациентов с локализованными формами ГИСО.

Безрецидивная выживаемость	Группа II	
	Подгруппа II А	Подгруппа II Б
1 год	100%	87%
3 года	85%	65%

В результате анализа полученных данных установлены достоверные различия ($p=0,04$), между подгруппами II А и II Б подгруппами при сравнении 3-летней безрецидивной выживаемости.

Таким образом, группа пациентов с локализованными формами ГИСО, получавшая иматиниб в адьювантном режиме, продемонстрировала лучшие показатели времени без прогрессирования и общей выживаемости в сравнении с группой исторического контроля (только хирургическое лечение).

Исходя из полученных данных настоящего исследования, нами подготовлен алгоритм оптимизации фармакотерапии пациентов с ГИСО (рис. 4).

Таким образом, применение метода ВЭЖХ-МС/МС для определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных с ГИСО, может явиться альтернативой генно – мутационному анализу. 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. Использование данного метода в клинике может стать еще одним шагом для разработки подходов персонифицирующей терапии.

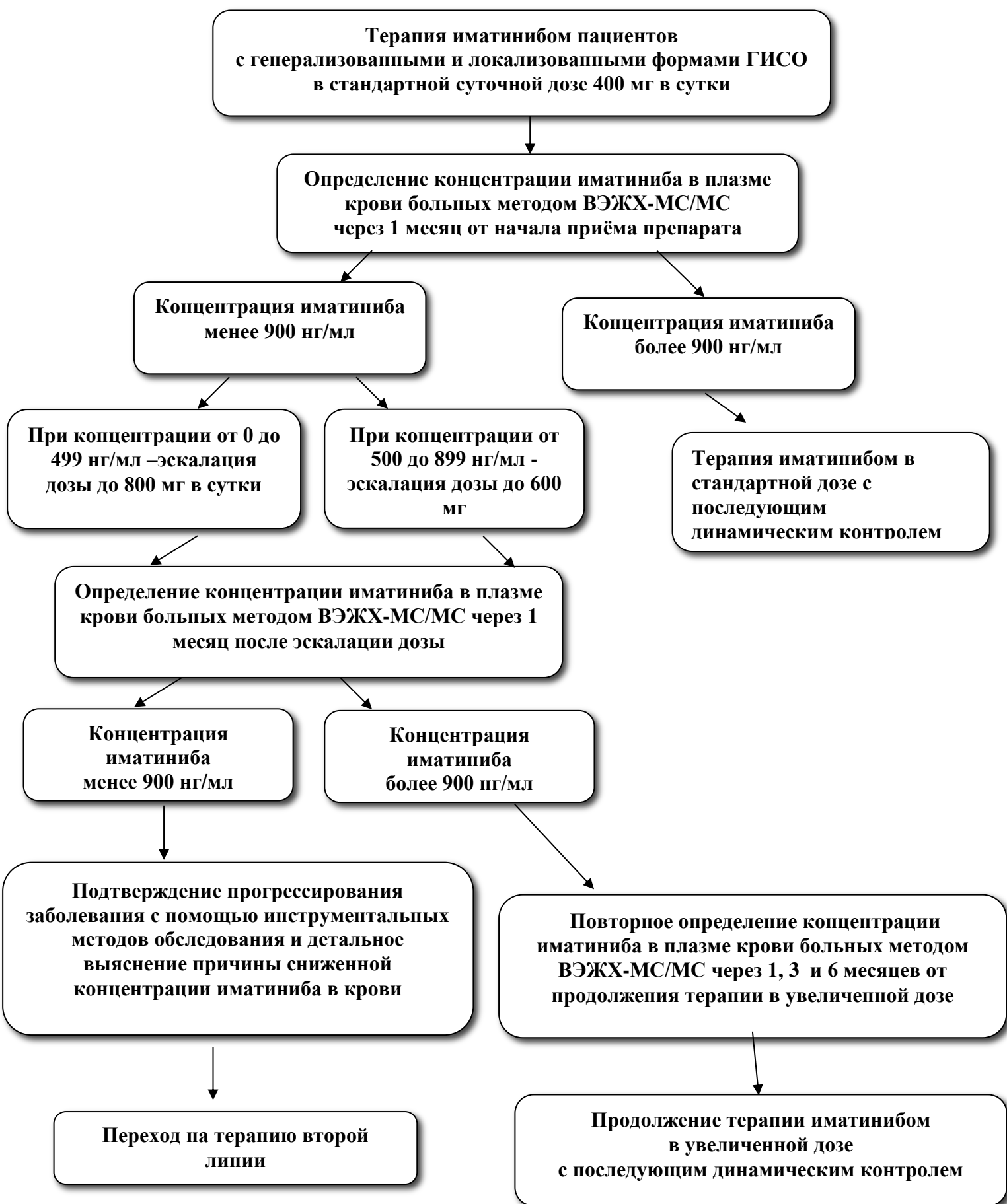


Рис. 4. Алгоритм оптимизации фармакотерапии пациентов с ГИСО.

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 адъювантной 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 адъювантную 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Адлейба С. Т., Когония Л. М., Сидоров А.В. Улучшение качества жизни пациентки с ГИСО на фоне проведения таргетной терапии препаратом - ингибитором рецепторных и нерцепторных тирозинкиназ. //Евразийское научное объединение. 2018. Т 2, №10. С. 83 - 86
2. Адлейба С. Т., Когония Л. М., Сидоров А.В. Способ оптимизации таргетной терапии пациентов с генерализованной формой ГИСО.// Якутский медицинский журнал. 2019. № 1(65). С. 35 – 38.
3. Адлейба С. Т., Когония Л. М., Сидоров А. В. Индивидуализация режима лекарственной терапии у пациентов с ГИСО с учетом определения активных метаболитов препарата (ингибитор тирозинкиназ) в плазме крови. // Медицинский алфавит. 2019. Т.17, № 2.С.38 - 42.
4. Адлейба С. Т., Когония Л. М., Сидоров А.В. Улучшение качества жизни пациентки старческого возраста с ГИСО с помощью индивидуализации режима терапии.// Паллиативная медицина и реабилитация. 2019. №1. С. 11-14.
5. Адлейба С. Т., Когония Л. М., Сидоров А.В. Клинический опыт эффективного использования таргетной терапии у пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли (собственное наблюдение).// Сибирский онкологический журнал. 2019. Т.18, № 3. С.109 - 113.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ –Аланинаминотрансфераза

АсАТ – Аспартатаминотрансфераза

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

ВБЗ – время без прогрессирования

ГИСО – гастроинтестинальные стромальные опухоли

STI 571 - signal transduction inhibitor