

УДК 616.351-006.6-085-089

<http://doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-4-35-42>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТИРОЗИНКИНАЗНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ И ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

^{1,2}Беляк Н.П., ^{1,2}Глузман М.И., ²Смирнова Н.В.

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, gastrointestinal stromal tumor — GIST) — группа редких новообразований желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения. Ключевым механизмом развития опухоли являются мутации в гене *C-KIT* или *PDGFRA*. Выявление данных патогенетических механизмов, а также значительный прогресс в понимании молекулярной биологии гастроинтестинальных стромальных опухолей привели к формированию персонализированного подхода в терапии ГИСО, что оказало значимое влияние на улучшение результатов лечения пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроинтестинальная стромальная опухоль, тирозинкиназные ингибиторы, иматиниб, таргетная терапия

Для цитирования: Беляк Н.П., Глузман М.И., Смирнова Н.В. Клинический случай длительного течения гастроинтестинальной стромальной опухоли сигмовидной кишки на фоне терапии тирозинкиназными ингибиторами и циторедуктивных вмешательств // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 4. С. 35–42, doi: <http://doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-4-35-42>.

Информация об авторах:

Беляк Наталья Петровна — <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Смирнова Наталья Валерьевна✉ — natanem1410@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-3593-3646>

Глузман Марк Игоревич — <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Финансирование: статья подготовлена без спонсорской поддержки.

A CLINICAL CASE OF LONG-TERM GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE SIGMOID COLON DURING TYROSINE KINASE INHIBITORS THERAPY AND CYTOREDUCTIVE INTERVENTIONS

^{1,2}Natalia P. Belyak, ^{1,2}Mark I. Gluzman, ²Natalia V. Smirnova

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

Annotation

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are a group of rare gastrointestinal neoplasms of mesenchymal origin. Mutations in the *C-KIT* or *PDGFRA* genes are key mechanisms for tumor development. The identification of these pathogenetic mechanisms, as well as significant progress in understanding the molecular biology of gastrointestinal stromal tumors, have led to the development of a personalized approach to the treatment of GISTs, which has had a significant impact on improving patient treatment outcomes.

KEYWORDS: gastrointestinal stromal tumor, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, targeted therapy

For citation: Belyak N.P., Gluzman M.I., Smirnova N.V. A clinical case of long-term GIST of the sigmoid colon during TKI therapy and cytoreductive interventions. *Clinical case in oncology*. 2025;3(4):35–42. (In Russ.). doi: <http://doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-4-35-42>.

Information about the authors:

Natalia P. Belyak — <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Natalia V. Smirnova✉ — natanem1410@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-3593-3646>

Mark I. Gluzman — <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Funding: the article was prepared without sponsorship.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли представляют собой редкие злокачественные новообразования ЖКТ (около 1% всех желудочно-кишечных неоплазий), однако при этом являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями [1].

Данные опухоли развиваются из интерстициальных клеток Кахаля, расположенных в мышечной оболочке желудка и кишечника и выполняющих функцию водителя ритма.

В большинстве случаев причиной возникновения данной нозологической формы являются взаимоисключающие активирующие мутации в протоонкогене *KIT* (75–80%) или *PDGFRA* (5–10%), что приводит к конститутивной тирозинкиназной сигнализации и неконтролируемой клеточной пролиферации. Около 10–15% ГИСО не содержат вышеописанных мутаций и считаются ГИСО дикого типа. Многие из этих опухолей имеют мутации генного комплекса сукцинатдегидрогеназы (SDH) (SDH-дефицитные ГИСО), в то время как у меньшинства наблюдаются другие редкие драйверные мутации, такие как *NF1* и *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, или идентифицируемых мутаций не выявляется [1].

Заболеваемость в мире составляет 0,4–2 случая на 100 000 жителей в год. Медиана возраста выявления около 60–65 лет. Крайне редко данные опухоли встречаются у детей [2].

Как правило, ГИСО представляют собой спорадические новообразования, но в ряде случаев могут ассоциироваться с некоторыми наследственными заболеваниями, такими как синдром Карни–Стратакиса (ассоциирован с мутациями в генах сукцинатдегидрогеназы), нейрофиброматоз 1-го типа (обусловлен наличием мутации в гене-онкосупрессоре *NF1*) и аутосомно-доминантными герминативными мутациями в генах *KIT* или *PDGFRA* [1, 2].

Наиболее часто ГИСО расположены в желудке (50–60%), подвздошной и тощей

кишке (20–30%), несколько реже в двенадцатиперстной (3–5%) и прямой кишке (1–4%). Крайне редко данный вариант опухолей встречается в пищеводе, ободочной и сигмовидной кишке, большом сальнике, брыжейке, забрюшинном пространстве.

Диагностика базируется на рентгенологических методах и иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) гистологического материала: большая часть опухолей имеет положительную экспрессию *KIT* (CD117) и *DOG1*, дополнительное значение имеют также экспрессия *CD34*, *SMA*, десмина, *S100* [3].

ГИСО включают в себя несколько морфологических подтипов: эпителиоидный, веретеноклеточный и смешанный типы. Прогностическими факторами прогрессирования заболевания являются следующие характеристики: размер опухоли, митотический индекс (количество митозов в 50 полях зрения), непосредственная локализация опухоли (желудок/внежелудочное расположение) [4].

Опухоли малых размеров, как правило, выявляют случайно во время планового эндоскопического исследования, в то время как ГИСО большего размера зачастую имеют неспецифические клинические проявления (желудочно-кишечное кровотечение, боль в животе, немотивированная потеря веса, чувство быстрого насыщения или пальпируемое образование в брюшной полости) [5].

Для ГИСО характерно преимущественно интраабдоминальное метастазирование, наиболее часто вторичные очаги встречаются в печени, сальнике и брыжейке [6]. В редких случаях ГИСО может метастазировать в другие органы, включая легкие и лимфатические узлы.

Основным методом лечения локализованных и местнораспространенных форм ГИСО является хирургическое лечение.

В случае метастатического процесса ключевую роль в лечении играет таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ).

Основным препаратом для лечения данной группы опухолей при наличии мутаций в генах является иматиниб.

Иматиниб представляет собой дозозависимый низкомолекулярный ингибитор протеин-тирозинкиназы, оказывающий сильное ингибирующее воздействие на активность тирозинкиназы (ТК) кластерного региона точечного разрыва Абельсона (BCR-ABL), а также на несколько рецепторных ТК: Kit (рецептор фактора стволовых клеток, кодируемый протоонкогеном c-Kit), рецепторы с дискоидиновым доменом (DDR1 и DDR2), рецептор колоние-стимулирующего фактора (CSF-1R), а также альфа- и бета-рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR-alpha и PDGFR-beta). В норме эти тирозинкиназы фосфорилируют определенные аминокислоты в белках-субстратах, запуская пути передачи сигналов, которые регулируют ключевые клеточные процессы, такие как миграция клеток, морфогенез, реакция на стресс, рост, дифференцировка, организация цитоскелета и апоптоз. В ситуации мутаций или каких-либо других молекулярно-генетических изменений рецепторов отмечается избыточная киназная активность, приводящая к злокачественной трансформации клеток [7].

Иматиниб блокирует перенос фосфатных групп от аденозинтрифосфата к остаткам тирозина в субстратах, что приводит к нарушению нижележащего сигнального каскада, регулирующего пролиферацию клеток.

Широкий спектр действия препарата обуславливает его активное применение при ряде нозологических форм помимо ГИСО: отдельные формы лейкозов, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, системный мастоцитоз, гиперэозинофильный синдром, протуберантная дерматофибросаркома.

Стандартный режим дозирования препарата предполагает использование минимальной суточной дозы 400 мг/сут с последующей эскалацией дозы до 800 мг/сут в случае прогрессирования заболевания. Эскалация первоначальной дозы препарата до 800 мг/сут не приводила к увеличению показателей общей выживаемости, а только лишь к некоторому увеличению частоты достижения объективного ответа и времени до прогрессирования у пациентов с мутацией в 9 экзоне KIT [8].

Однако при диком типе ГИСО с дефицитом SDH, а также при наличии мутаций в гене *PDGFRA* в 18 экзоне D842V терапия иматинибом неэффективна [4].

Спектр токсичности препарата является дозозависимым, достаточно хорошо контролируемым и крайне редко приводящим к отмене терапии.

Наиболее частые нежелательные явления представлены гематологической токсичностью (нейтропения, тромбоцитопения, анемия), неврологической симптоматикой (головная боль), нарушениями работы пищеварительной системы (диспепсия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе), нарушениями со стороны обмена веществ и питания (отеки, увеличение массы тела), скелетно-мышечными нарушениями (мышечные судороги, скелетно-мышечная боль) и кожной токсичностью.

По результатам недавно опубликованного долгосрочного исследования BFR14 (период наблюдения с 2002 г.), посвященного лечению иматинибом пациентов с распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями, отмечено значимое увеличение показателей выживаемости: 15-летняя общая выживаемость составила 20%, достигнута медиана общей выживаемости (ОВ) в 75,3 мес, тогда как до появления ТКИ медиана ОВ не превышала 12–18 мес. Также отмечено достоверное увеличение показателей выживаемости в группе больных, получивших циторедуктивное вмешательство и продолживших в дальнейшем прием ТКИ [9].

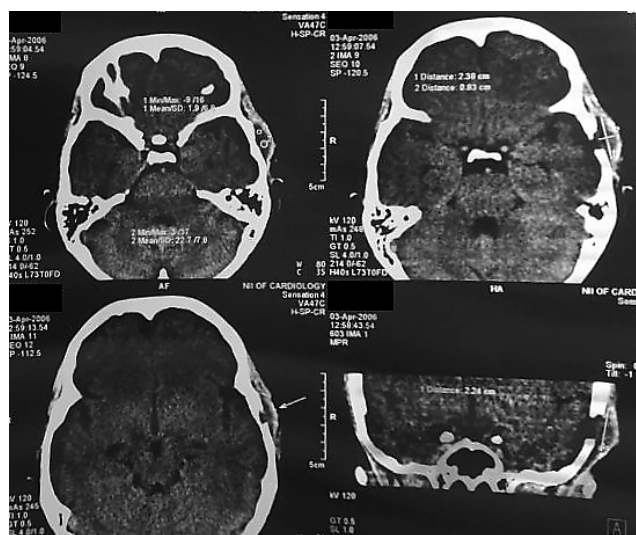


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга 03.04.2006

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain 03.04.2006

Клинический случай

Пациентка Б., 58 лет, 17.03.2005 госпитализирована в дежурный стационар г. Санкт-Петербурга в экстренном порядке с подозрением на образование левого яичника. При

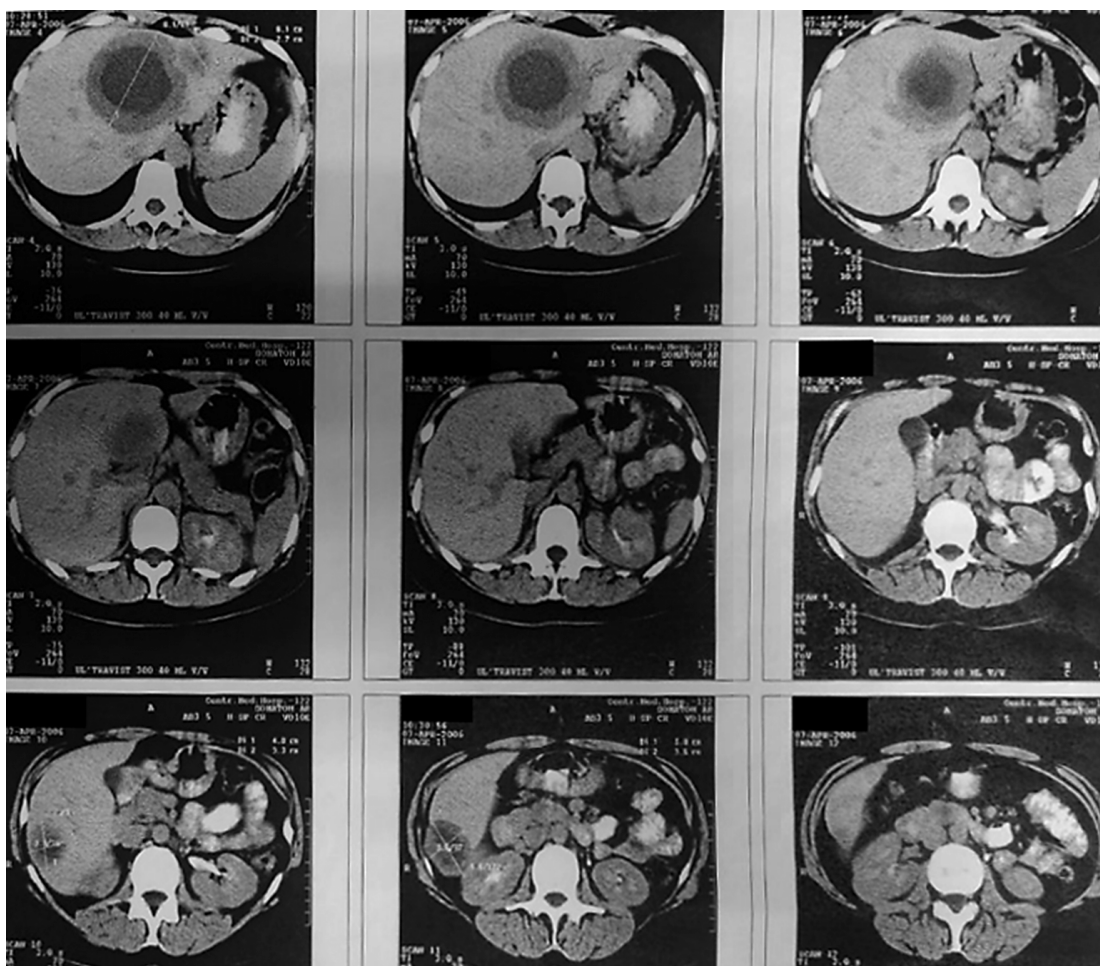


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости 07.04.2006
Fig. 2. Spiral computed tomography of the abdominal organs 07.04.2006

диагностической лапароскопии выявлены образование сигмовидной кишки и миома матки. 23.03.2005 выполнена комбинированная внутрибрюшная резекция сигмовидной кишки и надвлагалищная ампутация матки. При гистологическом исследовании выявлена лейомиосаркома толстой кишки, без опухолевых клеток в краях резекции и лимфатических узлах. В течение года пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В апреле 2006 г. пациентка обнаружила образование мягких тканей височной области слева. По данным МРТ ГМ выявлено мягкотканное образование височной области слева $2,24 \times 2,38 \times 0,83$ см, деструкция чешуи левой височной кости.

По данным КТ ОБП выявлены множественные участки вторичного поражения печени, максимально в SIV до 8 см в диаметре.

Выполнен пересмотр микропрепаратов, диагностирована гастроинтестинальная стромальная опухоль толстой кишки, прорастающая всю ее стенку. По данным ИГХ выявлена положительная экспрессия CD117, CD34, S100; обнаружено 7 митозов на 10 полей зре-

ния, что соответствует ГИСО с неясным злокачественным потенциалом.

Назначена таргетная терапия иматинибом 400 мг/сут. По данным контрольного обследования через 1 месяц — полный регресс мягкотканного образования левой височной области, стабилизация размеров всех очагов в печени (–20% по критериям RECIST 1.0). По данным контрольного обследования спустя 7 месяцев терапии иматинибом — сохраняющийся полный регресс мягкотканного образования височной области, частичный регресс очагов в печени с их кистозной трансформацией. Терапия продолжена в прежнем объеме.

21.11.2007 с диагностической целью выполнена краевая резекция правой доли печени, по данным гистологического исследования без опухолевых клеток. Ввиду отсутствия активной опухолевой ткани в полученном материале, а также с учетом степени распространения процесса и достигнутого эффекта терапии ТКИ, согласно решению мультидисциплинарного консилиума, от дальнейшего циторедуктивного вмешательства принято решение воздержаться; продолжена таргетная

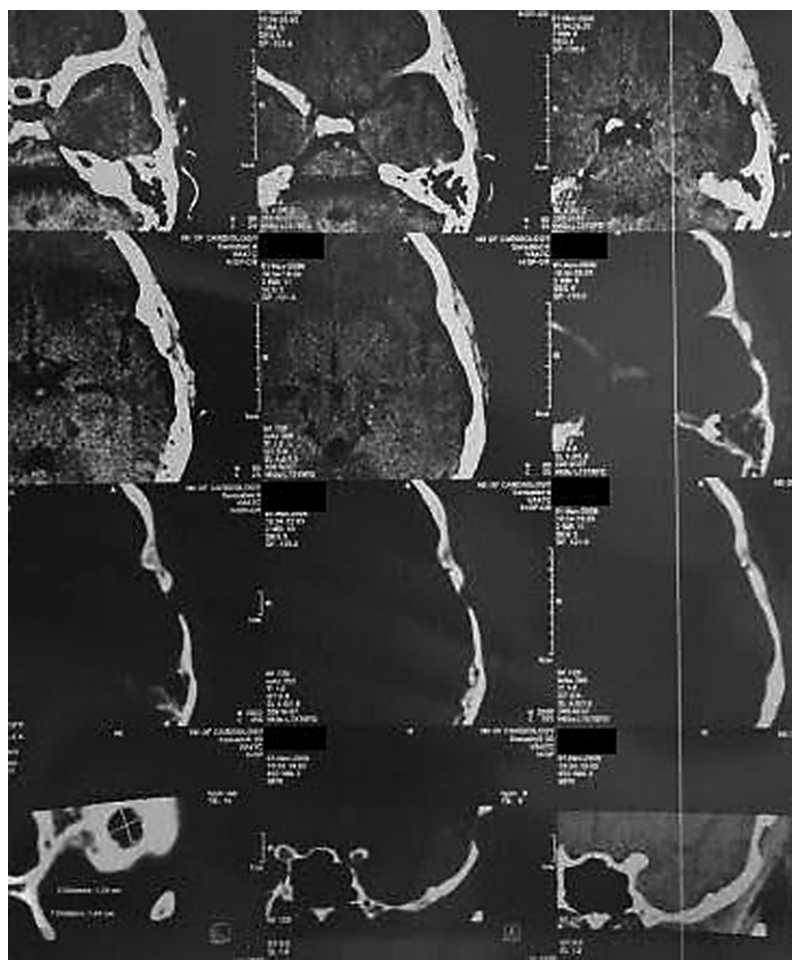


Рис. 3. Спиральная компьютерная томография головного мозга 01.11.2006
Fig. 3. Spiral computed tomography of the brain 01.11.2006

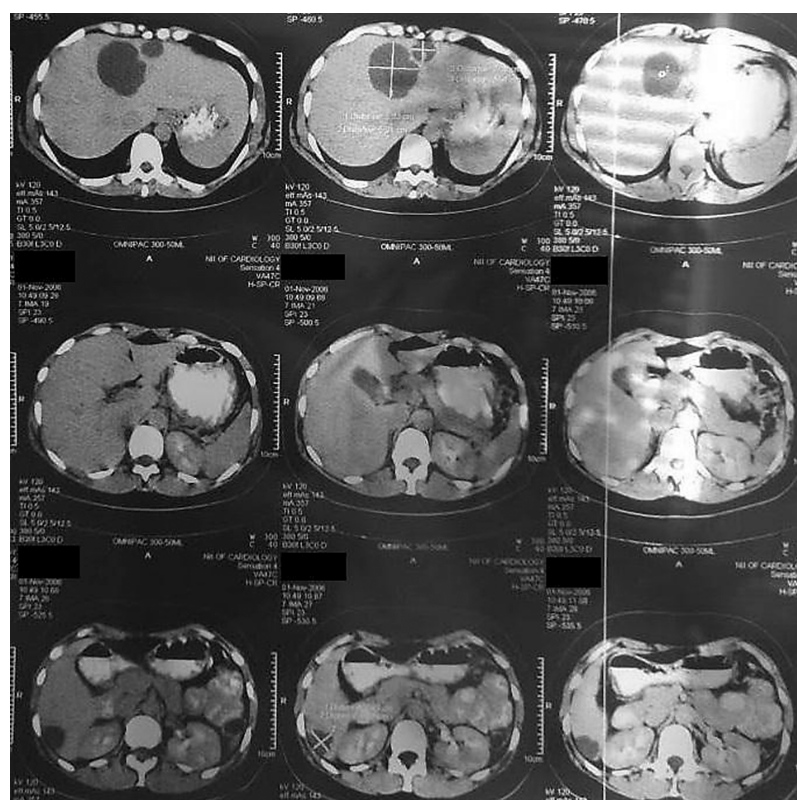


Рис. 4. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости 03.11.2006
Fig. 4. Spiral computed tomography of the abdominal organs 03.11.2006

терапия до прогрессирования процесса или развития непереносимой токсичности.

По данным контрольного обследования от ноября 2008 г. — картина по очагам в печени без динамики, отмечено увеличение головки поджелудочной железы (согласно протоколу КТ головка увеличена до 4,5×3,8 см, контур бугристый), состояние расценено как прогрессирование. Доза иматиниба эскалирована до 600 мг/сут. При контрольном обследовании в январе 2009 г., спустя 2 месяца терапии, очаги в печени без динамики, уменьшение головки поджелудочной железы. Продолжена терапия иматинибом с эффектом частичный регресс.

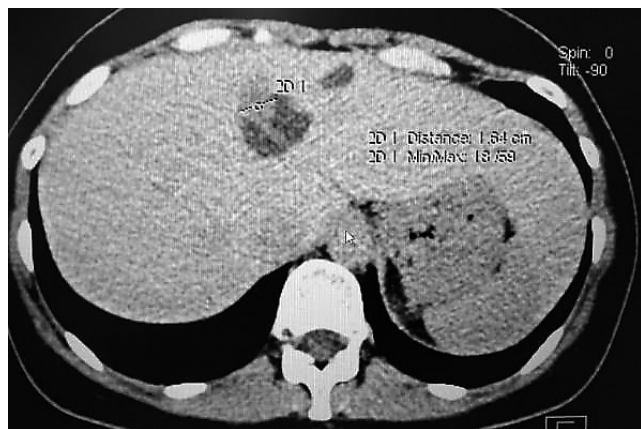


Рис. 5. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости 10.02.2012

Fig. 5. Spiral computed tomography of the abdominal organs 10.02.2012

В декабре 2011 г. отмечена отрицательная динамика в виде появления мягкотканного компонента в структуре кистозного образования SIV печени, нового очага диаметром 0,98 см над данным образованием. Доза иматиниба эскалирована до 800 мг/сут.

В феврале 2012 г. отмечен рост мягкотканного компонента в структуре кистозного образования SIV печени и вышеописанного нового образования на 100%.

С учетом изолированного характера роста выполнена радиочастотная абляция очагов IV сегмента печени. Продолжена терапия иматинибом в течение года в дозе 800 мг/сут.

В октябре 2013 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления нового очага SIV печени. Назначена вторая линия терапии — сунитиниб в дозе 50 мг/сут. По результатам первой оценки эффекта спустя один месяц терапии отмечена стабилизация процесса.

В ноябре 2013 г. выполнена медианная резекция SIVa сегмента печени; согласно гистологическому заключению, в удаленном материале выявлен метастаз ГИСО. Терапия продолжена в прежнем объеме.

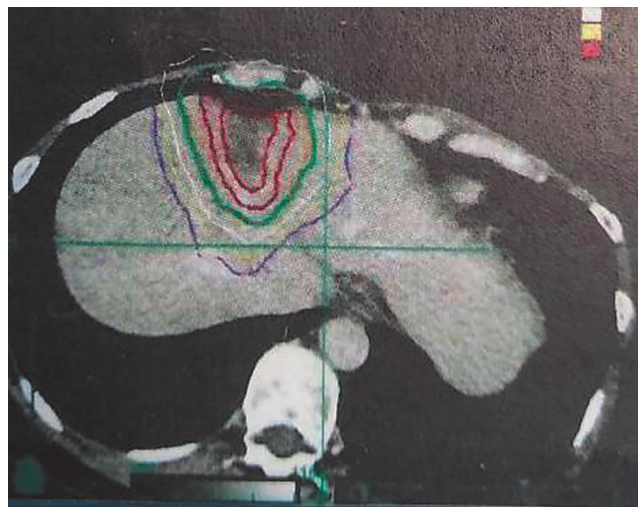


Рис. 6. КТ-планирование SBRT от 26.08.2016

Fig. 6. CT planning of SBRT 26.08.2016

В апреле 2015 г. отмечено появление двух новых очагов в SIV. Принято решение о реиндукции иматиниба в дозе 800 мг/сут с результатом: частичный регресс одного из очагов (–50% по критериям RECIST 1.1), полный регресс второго очага после двух месяцев терапии.

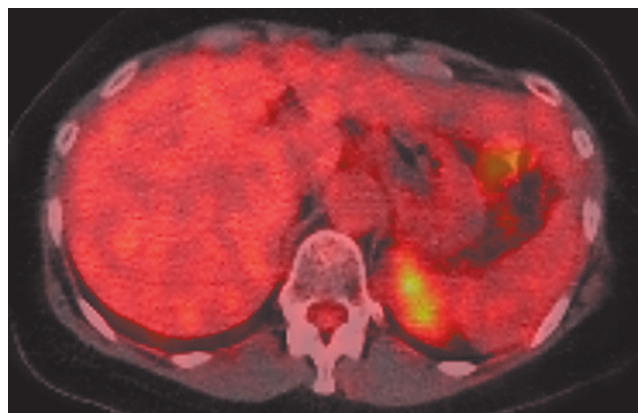


Рис. 7. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография всего тела 21.11.2021

Fig. 7. Positron emission computed tomography of the whole body 21.11.2021

В связи с наличием метастатического очага в SIV печени, сохраняющего активность по данным ПЭТ-КТ с 18-ФДГ от июля 2015 г. (согласно протоколу — образование SIV сегмента печени 3,4×1,7 см, SUV max 5,34) на фоне 3-й линии терапии, в августе 2015 г.



Рис. 8. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости 17.05.2025

Fig. 8. Spiral computed tomography of the abdominal organs 17.05.2025

выполнена стереотаксическая лучевая терапия данного очага.

По результатам контрольного ПЭТ/КТ-исследования от ноября 2016 г. отмечен полный рентгенологический и метаболический регресс очагов. Терапия иматинибом продолжена с ноября 2016 г. по настоящее время (сентябрь 2025 г.) в поддерживающей дозе 400 мг/сут.

Эффект на фоне лечения — сохраняющийся полный регресс.

Период наблюдения за пациенткой составил 20,5 лет.

Выводы

Данный клинический случай наглядно иллюстрирует важность индивидуализированного подхода в терапии ГИСО, высокую чувствительность данной нозологической формы к первичной терапии и последующей реиндукции ТКИ даже в ситуации нетипичного распространения процесса, а также подтверждает значимое увеличение глубины объективного ответа и улучшение показателей выживаемости в реальной клинической практике на фоне использования комбинированного подхода к терапии — сочетанного применения циторедуктивных вмешательств и лекарственного лечения. Несмотря на редкость и неспецифичный по клиническим проявлениям морфологический подтип, ГИСО могут иметь благоприятный прогностический профиль при обеспечении своевременной диагностики и должного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Unk M., Novaković J.B., Novaković S. Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Stromal Tumors and Their Impact on Systemic Therapy Decision // *Cancers (Basel)*. 2023. Feb 27. Vol. 15, No. 5. P. 1498. doi: 10.3390/cancers15051498.
2. Serrano C., Martín-Broto J., Asencio-Pascual J.M. et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2023. Aug 24. Vol. 15 P. 17588359231192388. doi: 10.1177/17588359231192388.
3. Miettinen M., Sobin L., Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical Spectrum of GISTs at Different Sites and Their Differential Diagnosis with a Reference to CD117 (KIT) // *Mod. Pathol.* 2000. Vol. 13(10) P. 1134–1142. doi: 10.1038/modpathol.3880210.
4. Никулин М.П., Архири П.П., Носов Д.А. и др. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 // *Злокачественные опухоли*. 2024. Т. 14 (3s2). С. 416–426. [Nikulin M.P., Arkhiri P.P., Nosov D.A. et al. Gastrointestinal stromal tumors. RUSSCO practical recommendations, part 1.1. *Malignant tumors*, 2024, Vol. 14 (3s2), pp. 416–426 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-416-426.
5. Strauss G., George S. Gastrointestinal Stromal Tumors // *Curr. Oncol. Rep.* 2025. Mar. Vol. 27, No. 3. P. 312–321. doi: 4210.1007/s11912-025-01636-8.
6. Caterino S., Lorenzon L., Petrucciani N. et al. Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients // *World J. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 9. P. 13. doi: 10.1186/1477-7819-9-13.
7. Gvozdeva Y., Georgieva P., Katsarov P. Imatinib in Targeted Therapy: Advances in Biomedical Applications and Drug Delivery Systems // *Hemato*. 2025. Vol. 6, No. 4. P. 40. doi: 10.3390/hemato6040040.
8. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (GISTMETA). 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. Vol. 28, No. 7. P. 1247–1253. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2099.
9. Blay J.Y., Devin Q., Toulmonde M. et al. Twenty-year survival of advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: exploratory long-term follow-up of the BFR14 trial // *Ann. Oncol.* 2025. Sep. Vol. 36, No. 9. P. 1035–1046. doi: 10.1016/j.annonc.2025.05.535.

Вклад авторов

Н. В. Смирнова: сбор и обработка данных по теме статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Н. П. Бемяк: научное консультирование, редактирование статьи.

М. И. Глузман: разработка концепции.

Authors' contributions

Natalia V. Smirnova: data collection and processing, review of relevant publications, article writing.

Natalia P. Belyak: scientific consulting, article editing.

Mark I. Gluzman: concept development.

Конфликт интересов: *Бемяк Н.П.* и *Глузман М.И.* являются членами редакционной коллегии данного журнала и не участвовали в редакционном рецензировании или решении о публикации этой статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interests: *Natalia P. Belyak* and *Mark I. Gluzman* are an Editorial Board Members for this journal and was not involved in the editorial review or the decision to publish this article. The article underwent the journal's peer-review process. The authors declare no other conflicts of interest.

Информация о спонсорстве: при написании данной статьи отсутствуют источники внешнего финансирования.

Sponsorship information: this article was not written with any external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. Patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 01.11.2025 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 10.11.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 23.11.2025 г.