

© С.В. Жеро, 2013

УДК 616.155.392.8–036.12:616.341/345:615.28

С.В. ЖЕРО

*Ужгородський національний університет, Інститут післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра радіології і онкології, Ужгород***ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ІЗ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ: РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА**

Сучасна таргетна терапія хронічної мієлоїдної лейкемії іматиніба мезілатом у першій лінії в значній частині випадків дозволяє досягнути повної та довготривалої цитогенетичної і молекулярної ремісії. Нами проаналізовані випадки метакронного колоректального раку у пацієнтів, які тривалий час спостерігалися з приводу хронічної мієлоїдної лейкемії серед популяції із населенням понад 5,2 млн. осіб протягом десяти років. Частота виникнення другої неоплазії не перевищувала ризик загальної популяції відповідного віку. Лікування таких хворих із приводу колоректального раку за радикальною програмою включає хірургічний етап та, за показами, ад'ювантну хіміотерапію. Показана можливість продовження постійного прийому іматинібу мезілату та одночасного проведення хіміотерапії із приводу колоректального раку без суттєвого підвищення токсичності комбінації препаратів.

Ключові слова: хронічний мієлолейкоз, іматиніба мезілат, колоректальний рак, хіміотерапія

Вступ. Виникнення другої неоплазії у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) є рідкісною подією, зокрема – колоректального раку (КРР) [4]. Описаний лише один випадок КРР у групі із 189 хворих на ХМЛ (0,55%), які одержували таргетну терапію іматиніба мезілатом (Glivec®, Novartis) протягом п'ятирічного періоду спостереження [6]. Існують значні труднощі у виборі стратегії лікування щодо двох конкуруючих захворювань, зокрема, продовження терапії іматиніба мезілатом для підтримки цитогенетичної або молекулярної ремісії ХМЛ і, одночасно, радикального лікування КРР. У випадку припинення постійної терапії іматиніба мезілатом після отримання повної молекулярної ремісії ХМЛ спостерігаються контраверсійні клінічні результати, в тому числі – перехід лейкемічного процесу у фазу акселерації, аж до розвитку баластного кризу, резистентного до першої лінії таргетної терапії при її повторному застосуванні [3].

Мета дослідження. Оцінити частоту колоректального раку у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією, зареєстрованих у інтенсивному промисловому регіоні України з населенням 5,2 млн. жителів (Дніпропетровська та Запорізька області) за 10-річний період – з 2002 по 2011 роки, вивчити зв'язок між частотою колоректального раку і попереднім довготривалим лікуванням з приводу хронічної мієлоїдної лейкемії та ретроспективно оцінити ефективність запровадженої стратегії лікування для пацієнтів із метакронним колоректальним раком.

Матеріали та методи. Нами проаналізовані дані регіональних відділень Національного канцер-реєстру України [5] щодо кількості хворих, взятих на облік з діагнозом ХМЛ (С 92.1 за МКХ-10) протягом 10-річного періоду, а також

відомості про реєстрацію випадків захворювання на колоректальний рак в цій групі пацієнтів. Був оцінений стан хворих на ХМЛ у момент виявлення другої локалізації (КРР) – повна або часткова ремісія (клініко-гематологічна, цитогенетична, молекулярна), фаза акселерації або бластний криз, тактика лікування із приводу ХМЛ, а також інтервал часу від дати реєстрації ХМЛ до моменту виявлення КРР.

Результати досліджень та їх обговорення. За даними регіональних відділень Національного канцер-реєстру України, у період 2002 – 2011 рр. було зафіксовано 3 випадки КРР серед 443 хворих, які перебували на обліку із приводу ХМЛ (0,68%). Захворюваність на КРР у цій групі хворих на ХМЛ корелює із захворюваністю в загальній популяції відповідного віку, і ці дані близькі до результатів Pilot P.R. et al. [2]. Медіана спостереження пацієнтів із дати встановлення діагнозу ХМЛ до виявлення другої локалізації (КРР) склала 24,5 місяця. Тільки один пацієнт із групи хворих на ХМЛ отримав іматинібу мезілат як першу лінію терапії, в результаті якої було досягнуто повної цитогенетичної та молекулярної ремісії. Через 31 міс. з дня підтвердження молекулярної ремісії у хворого виявлений рак сигмоподібної ободової кишки (нижче наведений витяг з історії хвороби).

Хворому С., 1953 р. н., 20 грудня 2006 р. за даними гемограми вперше встановлено діагноз хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), хронічна фаза. Загальних симптомів та вогнищевих змін (поліаденопатії, спленомегалії) не спостерігалося. Цитогенетичне дослідження стернального пунктату від 04 січня 2007 р. виявило наявність філадельфійської (Ph) хромосоми: 46 XY, t(9;22)(q34;q11) в 95% метафаз.

З 1 квітня 2007 р., в першій лінії, була розпочата терапія іматиніба мезілатом (400 мг на добу per os) із швидкою гематологічною ремісією. Цитогенетичне дослідження від 30 жовтня 2007 р. виявило зменшення (Ph+): t (9;22) (q34;q11) до 40%. Цитогенетичне дослідження від 01.12.2008 р. встановило подальше зниження (Ph+): t (9;22) (q34;q11) до 0%, що відповідало повній цитогенетичній ремісії. При PCR 01.12.2008 р. не виявлено транскриптів химерного гена BCR/ABL. При черговому контрольному обстеженні 29.10.2009 р. – в стерильному пунктаті методом FISH виявлена t (9;22) (q34;q11) в 16% клітин. Терапія іматинібу мезілатом (400 мг на день per os) була продовжена.

У травні 2011 р. хворий поскаржився на кишкову дисфункцію (чередування закріпів і проносів, вздуття та відчуття дискомфорту у лівій клубовій ділянці живота). В процесі обстеження при колоноскопії 16.06.2011 р. виявлено колоректальний рак із локалізацією в сигмоподібній ободовій кишці. Ознаки обструкції товстої кишки або кровотечі були відсутні. Проведене планове оперативне втручання – резекція сигмовидної кишки 19.07.2011 р., післяопераційний період не ускладнений. Патоморфологічне дослідження операційного матеріалу № 26184 – 88: аденокарцинома із глибоким проростанням до серозного шару і метастатичним ураженням одного з параколичних лімфовузлів, що відповідає за класифікацією TNM pT3pN1M0G3.

З 29.08.2011 р. по листопад 2011 р. проведено 4 курси ад'ювантної хіміотерапії за схемою клініки Мейо (лейковорин 20 мг/м² + 5-

фторурацил 425 мг/м² в/венно щоденно протягом 5 діб). Терапія іматинібу мезілатом із приводу ХМЛ (400 мг на день per os) не переривалася. Істотних побічних ефектів та ускладнень при одночасному прийомі препаратів не спостерігалось.

Молекулярно-генетичне дослідження 29.11.2011 (RT – PCR): химерний ген BCR/ABL p210 виявлений на рівні 0,025%. При контрольних RT – PCR 15.05.2012 та 27.05.2013 експресії химерного гену BCR/ABL p210 не виявлено, що відповідає повній молекулярній відповіді згідно з критеріями LeukemiaNet [1]. При клініко-інструментальному обстеженні (ФКС, УЗД та КТ черевної порожнини) у березні 2012 р. та жовтні 2013 р. не виявлено даних про пролонгацію КРР. Таким чином, у хворого із 7-річним анамнезом ХМЛ, який перебуває у повній молекулярній ремісії, підтверджена 2,5-річна безрецидивна виживаність після виявлення та радикального лікування другої локалізації злоякісного новоутворення – КРР.

Висновки. Ризик розвитку другої неоплазії – колоректального раку у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію відповідає популяційному ризику колоректального раку в українській популяції відповідного віку. При наявності показань до проведення хіміотерапії (як у ад'ювантному режимі, так і в якості основного метода лікування) із приводу другої локалізації (колоректального раку), прийом іматинібу мезилату може бути продовжений. Рівень токсичності такої поєднаної у часі терапії є прийнятним.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane [et al.] // J. Clin Oncol. — 2009. — Vol. 27, № 35. — P. 6041—6051.
2. Epidemiological analysis of second primary malignancies in more than 9500 patients treated with imatinib / P.R. Pilot, K. Sablinska, S. Owen, A. Hatfield // Leukemia. — 2005. — Vol. 20, № 1. — P. 148.
3. Mauro M.J. Divergent clinical outcome in two CML patients who discontinued imatinib therapy after achieving a molecular remission / M.J. Mauro, B.J. Druker, R.T. Maziarz // Leukemia research. — 2004. — Vol. 28. — P. 71—73.
4. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, S.G. O'Brien, F. Guilhot [et al.]. // Leukemia. — 2009. — Vol. 23, № 6. — P. 1054—1061.
5. Ukrainian Cancer Registry (UCR Main Gate). URL: <http://users.iptelecom.net.ua/~ucr/>
6. Unexpected occurrence of second malignancies in patients treated with interferon followed by imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia / L. Roy, J. Guilhot, G. Martineau [et al.] // Leukemia. — 2005. — Vol. 19, № 9. — P. 1689 — 1692.

S.V. ZHERO

Uzhhorod National University, Institute of Postgraduate and Pre-university Education, Radiology and Oncology Department, Uzhhorod

THE COMBINATION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH COLORECTAL CANCER: SPREAD, DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS

Modern targeted therapy of the chronic myeloid leukemia with imatinib mezilat as a first-line therapy in a large percentage of cases allows to achieve complete and long-term cytogenetic and molecular remission. We have analyzed the cases of metachronous colorectal cancer with patients who were observed on chronic myeloid leukemia among the population over 5.2 million people during the 10 – year period. The incidence of the second neoplasia did not exceed the risk for general population of the corresponding age. Treatment of the patients with colorectal cancer under the radical program includes surgical stage and, in case of indications, adjuvant chemotherapy. We demonstrate the possibility of continuous use of imatinib mezilat and concurrent chemotherapy with colorectal cancer without a significant increase in toxicity of drug combinations.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib mezilat, colorectal cancer, chemotherapy

Стаття надійшла до редакції: 5.11.2013