

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-006.6

© Коллектив авторов, 2020

О.Н. Липатов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев²,
А.А. Измаилов², Ш.И. Мусин², К.Т. Ахметгареева²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, г. Уфа

Рак шейки матки остается одним из распространенных опухолевых заболеваний женщин. В России за 2018 год абсолютное число впервые в жизни установленного диагноза рак шейки матки составило 17766 случаев. Абсолютное число смертей в РФ составило 6404 случая, средний возраст пациенток составил 57,8 года. В Республике Башкортостан зарегистрировано 346 новых случаев данного заболевания, из них 117 случаев выявлены на III–IV стадиях заболевания. Приблизительно 75% инвазивных карцином шейки матки представляют собой плоскоклеточный рак. Для подавляющего большинства пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием химиотерапия представляет собой единственный вариант лечения. Однако успешное применение платиносодержащих схем связано с развитием нежелательных явлений, при которых угнетается росток миелопоэза. Частыми нежелательными явлениями являются анемия, тромбоцитопения, нейтропения. За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области иммунотерапии рака. Пембролизумаб является моноклональным антителом против мембранного белка PD-1, которое связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, тем самым высвобождая путем PD-1 опосредованное ингибирование иммунного ответа, включая противоопухолевый иммунный ответ.

Клинический случай. Пациентка с метастатическим раком шейки матки обратилась за специализированной помощью по поводу жалоб на боли внизу живота. В истории заболевания – пациентка перенесла диатермокоагуляцию шейки матки, химиолучевую терапию, эвисцерацию малого таза с формированием илеоколонита по Брикеру. Перед началом терапии было проведено МРТ органов брюшной полости и малого таза. Выделен один таргетный очаг в правой запирательной ямке конгломерат лимфоузлов. Сумма измеримых очагов составила 38 мм. Определены PDL1-статус $\geq 1\%$ и положительный статус микросателлитной нестабильности (MSI). Пациентка получила 25 курсов anti-PD1/PDL1-терапии: пембролизумаб 200 мг каждые 21 день. По результатам МРТ-исследования органов малого таза – размер измеримого очага составил 15 мм, достигнут частичный ответ по критериям RECIST/iRECIST.

Выводы. В данном клиническом случае применение Anti-PD1/PDL1-терапии позволило достичь частичной или полной ремиссии метастатического рака шейки матки. Улучшение результатов лечения при добавлении пембролизумаба в схему химиотерапии связано с уменьшением размера измеримого очага более чем на 30%, снижением количества нежелательных явлений, улучшением общего состояния пациентки.

Ключевые слова: рак шейки матки, PD-1, моноклональное антитело, иммунотерапия, пембролизумаб.

O.N. Lipatov, K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev,
A.A. Izmailov, Sh.I. Musin, K.T. Akhmetgareeva
**A CLINICAL CASE OF IMMUNOTHERAPY
OF METASTATIC CERVICAL CANCER**

Cervix cancer is the most common tumor disease in women. In Russia, the incidence of cervical cancer in 2018 was 17766 cases. In the Russian Federation, the death absolute numbers was 6,392 cases, with an average age of 57.8 years. In the Republic of Bashkortostan, 346 new cases of the disease were registered, including 117 cases of detection at stage III-IV of the disease. Approximately 75% of invasive cervical carcinomas are squamous cell carcinoma. Chemotherapy is the only one treatment option for the vast majority of patients with recurrent or metastatic disease. However, the successful use of platinum-containing regimens is associated with the development of adverse events; in particular, the sprout of myelopoiesis is inhibited. Frequent adverse effects are anemia, thrombocytopenia, neutropenia. For the last few years success has been achieved in cancer immunotherapy. Pembrolizumab is an anti-PD-1 monoclonal antibody that connects the PD-1 receptor and blocks interaction with PD-L1 and PD-L2, thereby releasing PD-1-mediated inhibition of the immune response, including an antitumor immune response.

Case presentation. A patient with metastatic cervical cancer turned for specialized help complaining of pain in the lower abdomen. In the history of the disease, the patient had diathermoconization of the cervix, chemoradiotherapy, evisceration of the pelvis with the formation of ileoconditis according to Bricker. Before starting therapy, MRI of the abdomen and pelvis was performed. One targeted lesion was isolated, in the right obturator fossa there was a conglomerate of lymph nodes. The sum of measurable foci was 38-mm. PDL1 status $\geq 1\%$, positive status of microsatellite instability (MSI) were determined. The patient received 25 courses of anti-PD1 / PDL1 therapy: pembrolizumab 200 mg every 21 days. According to the results of an MRI scan of the pelvic organs - the size of the measurable lesion is 15 mm; a partial response is achieved according to the RECIST / iRECIST criteria.

Conclusions. In this case anti-PD1 / PDL1 therapy for advanced and metastatic cervical cancer helped to achieve partial or complete remission of the disease. Improvement of treatment results with addition of pembrolizumab into the treatment scheme is connected with a decrease in the size of the measurable lesion by more than 30%, a decrease in the number of adverse events, and an improvement in the general condition of the patient.

Key words: cervical cancer, PD-1, monoclonal antibody, immunotherapy, pembrolizumab.

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из распространенных опухолевых заболеваний женщин. Он составляет 9,8% всех неоплазий у женщин. Выживаемость с дан-

ным диагнозом зависит от стадии распространенности процесса, диагностики и правильного подхода к лечению. В России за 2018 год абсолютное число впервые в жизни установ-

ленного диагноза рак шейки матки составило 17766 случаев. Абсолютное число смертей в РФ составило 6404 случая, средний возраст больного составил 57,8 года. В Республике Башкортостан зарегистрировано 346 новых случаев данного заболевания, из них 117 случаев выявлены на III-IV стадиях [1].

Молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость раком шейки матки связана с эпителиальным трофическим и онкогенным вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2].

Приблизительно 75% инвазивных карцином шейки матки представляют собой плоскоклеточный рак. Гистологически различают три степени дифференцировки плоскоклеточного рака [3]. Для подавляющего большинства пациенток с рецидивирующим или метастатическим заболеванием химиотерапия представляет собой единственный вариант лечения. Комбинация цисплатина и паклитаксела дает более высокую частоту ответа и улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с цисплатином в монорежиме, но не улучшает общую выживаемость (ОВ) [4]. Однако применение платиносодержащих препаратов дает множество нежелательных явлений.

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области иммунотерапии рака, что положило начало новой эре исследований в области онкологии. Путем выявления Т-клеток, которые нацелены на онкопротеины ВПЧ рака шейки матки, а также размножение этих Т-клеток *ex vivo*, предпринимаются попытки разрушить опухоли шейки матки, которые ранее не подвергались иммунотерапевтическому воздействию [5]. Устойчивая инфекция ВПЧ тесно связана с канцерогенезом рака шейки матки. Был проведен механистический анализ взаимосвязи между статусом ВПЧ и экспрессией PD-L1 в солидных опухолях, связанных с ВПЧ, в первую очередь при плоскоклеточном раке головы и шеи и раке шейки матки. В клетках, связанных с ВПЧ головы и шеи, наблюдалась экспрессия PD-L1 на клеточной мембране и активация мРНК IFN- γ . Этот результат указывает на то, что IFN- γ секретировался посредством первоначальной инфекции ВПЧ и впоследствии индуцировал экспрессию PD-L1, [6].

Связывание PD-L1 и PD-L2 с запрограммированным рецептором белка гибели клеток (PD-1) ингибирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. Цитокины, такие как интерферон (IFN) - γ , секретирующиеся опухолевыми антигенспецифическими Т-клетками,

индуцируют тканевую атипию и окружающие макрофаги для экспрессии PD-L1, тем самым подавляя элиминацию рака [7]. Считается, что такая патология присутствует при раке шейки матки, развивающемся в результате заражения ВПЧ, что указывает на то, что препараты, блокирующие этот путь PD-1 / PD-L1, будут эффективны [8]. Пембролизумаб является анти-PD1/PDL1-моноклональным препаратом, который связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, тем самым высвобождая опосредованное путем PD-1 ингибирование иммунного ответа, включая противоопухолевый иммунный ответ. В некоторых опухолях наблюдается повышенная регуляция лигандов PD-1, и передача сигналов по этому пути может способствовать ингибированию активного иммунного контроля за Т-клеточными опухолями [9]. Лечение анти-PD-1 связано с рядом неблагоприятных явлений: гипотиреоз, расстройства желудочно-кишечного тракта, общие симптомы, такие как усталость или миалгия, повышение уровня аминотрансферазы, респираторные расстройства и кожные расстройства [10].

Клинический случай

В сентябре 2016 года 36-летняя женщина обратилась в консультативную поликлинику РКОД с жалобами на боли внизу живота. При осмотре была выявлена экзофитная солидная опухоль с переходом на заднюю стенку влагалища. Цитологическое заключение – плоскоклеточный рак. Пациентке было выполнена диатермоконизация шейки матки с целью определения уровня инвазии и морфологической верификации. Патогистологическое заключение – плоскоклеточная умеренно дифференцированная карцинома G2. В заключении МРТ исследования органов малого таза: шейка матки расширена за счет наличия образования по задней стенке размерами 60×63×60 мм, интимно прилежащего к прямой кишке. Также отмечалась регионарная лимфаденопатия общего подвздошного узла 15×15 мм, наружных подвздошных узлов справа 13×9, слева 11×8. Первичный диагноз – рак шейки матки T2BN2M0 по FIGOIB. Пациентке была проведена дистанционная лучевая терапия СОД 46 Гр, внутриместная лучевая терапия СОД 50 Гр, назначено введение цисплатина 40 мг/м² (50мг) еженедельно. Достигнут полный ответ. Ремиссия до октября 2017 года. В октябре 2017 года у женщины появились жалобы на мажущие выделения из половых путей и боль внизу живота. При КТ-исследовании брюшной полости и органов малого таза было обнаружено объемное образование шейки матки 69×73×81

неоднородной структуры с участками распада и инвазией в параректальную клетчатку, переднюю стенку прямой кишки, тело матки. Также визуализировалась регионарная лимфаденопатия внутренних подвздошных узлов. Произведена эвисцерация малого таза с формированием илеокондуита по Брикеру. Гистология – плоскоклеточный рак. В сентябре 2018 года пациентка вновь обращается в консультативную поликлинику РКОД с жалобами на усиление слабости и боль внизу живота. Заключение результата УЗИ органов малого таза – единственный гипоехогенный лимфоузел в паховой области слева. ПЭТ/КТ от 28.12.2018 – мягкотканый метастатический конгломерат в тазовой брюшине справа размером 26×34×42 мм. Максимальный стандартизированный уровень захвата вещества (SUVmax) 8.5 (рис.1). Определен PDL1-статус $\geq 1\%$, положительный статус микросателлитной нестабильности (MSI). Было принято решение о дальнейшей тактике лечения. Была предложена anti-PD1/PDL1-терапия вместе с химиотерапией.



Рис. 1. ПЭТ/КТ-исследование 18.12.2018 – мягкотканый метастатический конгломерат в тазовой брюшине справа размером 26×34×42 мм. SUVmax 8.5

Результаты

Перед началом терапии было проведено МРТ органов брюшной полости и малого таза. Выделен таргетный очаг – в правой запирающей ямке конгломерат лимфоузлов. Сумма измеримых очагов составила 38 мм (рис. 2,3).

Пациентка получила 27 курсов терапии пембролизумабом по поводу метастатического рака шейки матки. Параллельно она получила 6 курсов химиотерапии в режиме паклитаксел 175 мг/м²+ карбоплатин АУС 5 1 раз в 21 день.

Контроль результатов лечения проводился при МРТ-исследовании органов брюшной полости и малого таза, КТ-исследованием органов грудной клетки каждые 8 недель от начала терапии. После 4-х введений пембролизумаба на плановом МРТ-исследовании отмечено уменьшение таргетного очага до 24мм (рис. 4).



Рис. 2. МРТ-снимок в сагиттальной проекции до начала лечения. Таргетный очаг – 38 мм



Рис. 3. МРТ-снимок во фронтальной проекции до начала лечения. Таргетный очаг – 38мм



Рис. 4. МРТ-снимок в горизонтальной проекции. Частичный ответ после 4-х введений пембролизумаба. 8-я неделя лечения. Таргетный очаг – 24мм

Наилучшим результатом исследований является уменьшение таргетного очага. Сумма измеримого очага составила 15 мм, что является частичным ответом по критериям RECIST/iRECIST (рис. 5).

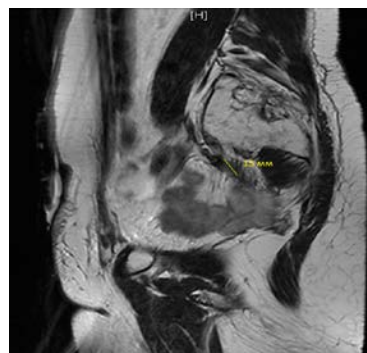


Рис. 5. МРТ-снимок в сагиттальной проекции. Частичный ответ, 54-я неделя лечения. Таргетный очаг – 15мм

Появление новых таргетных и нетаргетных очагов не отмечалось (рис. 6).

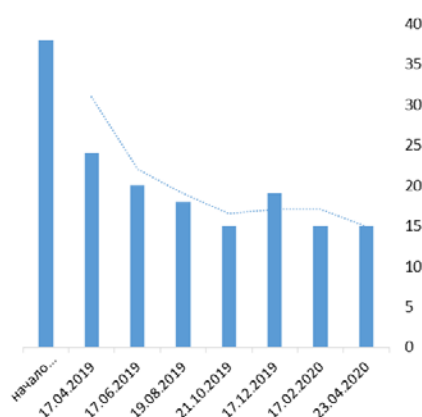


Рис. 6. Изменение размеров таргетного очага во время лечения

Во время проведения комбинированного лечения (пембролизумаб+ химиотерапия) сохранялся статус ECOG 2 балла: больная лечилась амбулаторно, способна к самообслуживанию, но не могла выполнять работу более 50% времени бодрствования проводила активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского). После прекращения введения цитастатилов статус ECOG составил 1 балл, т.е. больная неспособна выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (легкую домашнюю или канцелярскую работу, составляющую 70-80% по шкале Карновского).

На фоне проводимого лечения пациентка отмечала повышенную слабость и тошноту до gr.III. Получала соответствующую терапию нежелательных явлений дексаметазоном и ондансетроном. В клиническом анализе крови отмечалась анемия до gr.III, и тромбоцитопения gr.I. по этому поводу были выполнены

подкожные инъекции дарбопозтина 500 мкг. В настоящее время анемия gr. I сохраняется, уровень гемоглобина корректируется ежедневным приемом железа (III) гидроксид полимальтозата 200 мг в сутки. Все нежелательные явления оценены по критериям CTC/AE (см. таблицу).

Таблица

Наблюдаемые нежелательные явления					
Показатель	Gr.I	Gr.II	Gr.III	Gr.IV	Gr.V
Слабость			✓		
Тошнота			✓		
Рвота	✓				
Анемия			✓		
Тромбоцитопения	✓				
Повышение ALT	✓				
Повышение AST	✓				
Алопеция		✓			

В настоящее время пациентка получает только anti-PD1/PDL1-терапию.

Перед каждым введением препарата осуществлялся забор венозной крови на уровень ТТГ, Т3, Т4. Повышения профиля гормонов щитовидной железы не выявлено.

Продолжение терапии пембролизумабом планируется до прогрессии основного заболевания или появления непереносимой токсичности лечения.

Вывод

В данном клиническом случае применение Anti-PD1/PDL1-терапии позволило достичь регресса метастатического очага рака шейки матки и получить состояние ремиссии. Улучшение результатов лечения при добавлении пембролизумаба в схему химиотерапии связано с уменьшением размера измеримого очага более чем на 30%, снижением количества нежелательных явлений, улучшением общего состояния пациентки.

Сведения об авторах статьи:

Липатов Олег Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lipatovoleg@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8867-504X.

Меньшиков Константин Викторович – к.м.н., доцент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; врач-онколог хирургического отделения №8 ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1. E-mail: kmenshikov80@bk.ru. ORCID: 0000-0003-3734-2779.

Султанбаев Александр Валерьевич – к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1. E-mail: rkodrb@yandex.ru.

Измайлов Адель Альбертович – д.м.н., доцент, главный врач ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1.

Мусин Шамиль Исмаилович – врач-онколог ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1.

Ахметгареева Камила Тагировна – клинический ординатор кафедры онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0773-1239.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)/ А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова.-М.:МНИОИ им.П.А.Герцена-филиал ФГБГ «НМИЦ радиологии», 2019. – 250с.
- The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescents and young women. / Mos-cicki AB [et al.] / J Pediatr. 1998; 132:277–284.
- Cancers of the Cervix, Vulva, and Vagina./AnujaJhingran [et al.] /Jr. N. GYNECOLOGICAL 2019; 1470-1474
- Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. / Moore DH [et al.] / J ClinOncol. 2004; 22:3113-3119.
- HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer / Hinrichs CS [et al.] / J Clin Oncol.2014;32:5s(suppl; abstr LBA3008).

6. PD-L1 (CD274) and PD-L2 (PDCD1LG2) promoter methylation is associated with HPV infection and transcriptional repression in head and neck squamous cell carcinomas. / Franzen A. [et al.] / *Oncotarget*. 2018; 9:641–650.doi: 10.18632/oncotarget.23080.
7. T Cell–Inflamed versus Non-T Cell–Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. / Jonathan A. [et al.] / *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6:990–1000.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Albert Einstein College of Medicine [et al.] Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017;543:378–384.
9. Matthew Stenger. Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer Progressing During or After Chemotherapy/ The ASCO Post / September 25, 2018
10. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma./ Hamid O [et al.] / *N Engl J Med*. 2013;369(2):134–144

REFERENCES

1. Kaprin A.D. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')/ A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova.-M.:MNIOI im.P.A.Gercena-filial FGBG «NMIC radiologii», 2019. – 250s.(In Russ.).
2. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescents and young women. / Mos-cicki AB [et al.] / *J Pediatr*. 1998; 132:277–284.
3. Cancers of the Cervix, Vulva, and Vagina./AnujaJhingran [et al.] / *Jr. H. GYNECOLOGICAL* 2019; 1470-1474
4. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. / Moore DH [et al.] / *J ClinOncol*. 2004; 22:3113-3119.
5. HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer /Hinrichs CS [et al.] / *J Clin Oncol*.2014;32:5s (suppl; abstr LBA3008).
6. PD-L1 (CD274) and PD-L2 (PDCD1LG2) promoter methylation is associated with HPV infection and transcriptional repression in head and neck squamous cell carcinomas. / Franzen A. [et al.] / *Oncotarget*. 2018; 9:641–650.doi: 10.18632/oncotarget.23080.
7. T Cell–Inflamed versus Non-T Cell–Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. / Jonathan A. [et al.] / *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6:990–1000.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Albert Einstein College of Medicine [et al.] Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017;543:378–384.
9. Matthew Stenger. Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer Progressing During or After Chemotherapy/ The ASCO Post / September 25, 2018
10. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma./ Hamid O [et al.] / *N Engl J Med*. 2013;369(2):134–144

УДК 615.035.1

© Коллектив авторов, 2020

Д.В. Пасынков^{1,3}, А.И. Морозов², О.О. Пасынкова³, А.Ю. Зуев^{3,4},
Л.Х. Мухаматгалеева¹, О.А. Павликова¹, С.Е. Кокорина⁵

ВОЗМОЖЕН ЛИ ОТВЕТ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ИМАТИНИБ?

¹ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»

Минздрава Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

²ГБУ «Медико-санитарная часть №1» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

³ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола

⁴ГБУ «Республиканская клиническая больница» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

⁵ГБУ «Поликлиника №4» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

Цель. Дать описание ответа нейроэндокринной опухоли (НЭО) на низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы иматиниб, который нашел свое применение в лечении хронического миелолейкоза и гастроинтестинальных стромальных опухолей благодаря его ингибирующему влиянию на тирозинкиназу BCR-ABL, на тирозинкиназы рецепторов КИТ и рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), однако он не зарегистрирован для использования при НЭО.

Материал и методы. Приводится описание клинического случая достигнутой стабилизации визуализирующихся в течение 33 месяцев при лучевых исследованиях очагов НЭО в печени на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг в сутки с прогрессированием заболевания в течение 10 месяцев после отмены препарата, завершившейся летальным исходом, обусловленным сердечной недостаточностью.

Результаты. Нами обобщены опубликованные случаи лечения иматинибом пациентов с НЭО. По данным литературы у отдельных пациентов, как и в описанном нами случае, удается добиться аномально стойкой ремиссии и/или стабилизации заболевания.

Выводы. Представленные данные свидетельствуют о необходимости идентификации субтипов НЭО, чувствительных к иматинибу, поскольку такая тактика приведет не только к идентификации новых стратегий лечения, но и к выявлению групп пациентов, которые могут извлечь пользу от применения иматиниба.

Ключевые слова: иматиниб, нейроэндокринная опухоль, стабилизация.

D.V. Pasyнков, A.I. Morozov, O.O. Pasynkova, A.Yu. Zuev,
L.Kh. Mukhamatgaleeva, O.A. Pavlikova, S.E. Kokorina
**THE RESPONSE OF NEUROENDOCRINE TUMOR
TO IMATINIB THERAPY: IS IT POSSIBLE?**

Purpose. To describe the case of neuroendocrine tumors (NET) response to low molecular weight tyrosine kinase inhibitor imatinib. The latter is widely used for the treatment of chronic myelogenous leukemia as well as gastrointestinal stromal tumors. It inhibits tyrosine kinase BCR-ABL, tyrosine kinase KIT receptors and platelet-derived growth factor receptors (PDGFR), however it has never been approved for the treatment of NET.

Material and methods. We report the case of NET liver lesion stabilization according to the ultrasound follow-up during the whole imatinib (400 mg daily) therapy period lasting 33 months. 10 months after the imatinib discontinuation the patient developed disease progression that eventually led to the death caused by the congestive heart disease.