

На правах рукописи

**ШВЕЙКИН АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ**

**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКОЕ И  
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ  
СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

14.01.17 – хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» в отделении хирургии пищевода и желудка (Хирургическом I)

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

доктор медицинских наук

Алексей Леонидович Шестаков

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**

доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой госпитальной  
хирургии №2 лечебного факультета  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.  
Пирогова Минздрава России

Сергей Георгиевич Шаповальянц

доктор медицинских наук, доцент  
кафедры хирургии ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России

Михаил Михайлович Тавобилов

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года

В 14 часов на заседании диссертационного ученого совета Д.001.027.02  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»  
по адресу: 119991, ГСП-2, г. Москва, Абрикосовский переулок, д.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского” и на сайте [www.med.ru](http://www.med.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь Диссертационного  
совета Д 001.027.02, доктор  
медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Первое упоминание о гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО) относится к 1983 году, когда М.Т. Mazur и Н.В. Clark впервые ввели этот термин для обозначения отдельной группы мезенхимальных образований, которые отличались по своим морфологическим признакам от ранее известных неэпителиальных опухолей. В 1998 году были открыты патогенетические и молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе развития этих опухолей (Hirota S. et al., 1998), составляющих от 0,1 до 3% от всех злокачественных новообразований (ЗНО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Чаще всего ГИСО поражают желудок (60%) и тонкую кишку (30%), реже - толстую кишку и пищевод, крайне редко располагаются вне ЖКТ (Кригер А.Г. и соавт., 2014; Корнилова А.Г. и соавт., 2015; Miettinen M. et al., 2006).

В большинстве случаев возникновение ГИСО связано с мутацией в гене *KIT* (70-85%), либо в гене *PDGFRA* (3-9%), а также с большим количеством дополнительных хромосомных нарушений в геноме опухоли, которые также могут влиять на патогенез и особенности течения заболевания (Lasota J. et al., 2005; Schneider-Stock R. et al., 2005; Schurr P. et al., 2006). Значение этих генетических нарушений для определения тактики лечения пациентов и прогнозирования течения заболевания до настоящего времени остаётся не до конца ясным и требует дальнейшего активного изучения.

Представляет сложности диагностика ГИСО, что обусловлено отсутствием четкой клинической картины заболевания, появлением неспецифической симптоматики лишь при достижении ГИСО больших размеров, сложностью выявления опухоли при ее преимущественно экстраорганным росте, без инвазии слизистой оболочки поражённого органа. Все это делает насущным разработку универсального алгоритма инструментального обследования пациентов с подозрением на ГИСО.

Основным методом лечения больных ГИСО является хирургический, при этом оперативные вмешательства для ГИСО размером до 10 см достаточно

хорошо отработаны. Наибольшие трудности представляет лечение образований больших размеров, при которых нередко выполняются комбинированные операции, позволяющие добиться хороших отдалённых результатов. Однако отсутствие стандартизованного подхода к лечению таких больных часто приводит к неправильному выбору хирургической тактики и ухудшению результатов лечения. В связи с этим вопросы хирургического лечения ГИСО требуют дальнейшего изучения.

Несмотря на успехи хирургического лечения, приблизительно у 30-50% пациентов, которым были выполнены радикальные оперативные вмешательства по поводу ГИСО, в течение пяти лет диагностируется прогрессирование заболевания (Вашакмадзе Л.А. и соавт., 2011; Reichardt P. et al., 2012). В 2000 году для лечения больных ГИСО впервые был использован таргетный препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ (иматиниб мезилат, “Гливек”), что позволило значительно улучшить отдалённые результаты хирургического лечения (Blanke C.D. et al., 2008; Joensuu H. et al., 2011). В то же время эффективность комплексного лечения ГИСО зависит от риска прогрессирования опухоли, который характеризуется рядом макро- и микроскопических признаков и остаётся неизученным.

Таким образом, вопросы диагностики, хирургического и комплексного лечения ГИСО остаются до конца нерешенными, что делает актуальным настоящее исследование.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов хирургического лечения больных гастроинтестинальными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта за счёт оптимизации предоперационного обследования и усовершенствования методов оперативного и комплексного лечения.

### **Задачи исследования**

1. Оптимизировать предоперационную диагностику гастроинтестинальных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта в зависимости от их органопринадлежности.

2. Оценить эффективность оперативного лечения больных в зависимости от распространённости и локализации гастроинтестинальных стромальных опухолей.
3. Уточнить показания к назначению послеоперационной таргетной терапии в зависимости от биологических характеристик опухоли.
4. Изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения больных гастроинтестинальными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта.

### **Научная новизна и практическая значимость**

На основании результатов лечения значительной группы больных гастроинтестинальными стромальными опухолями чётко сформулирован комплексный алгоритм инструментальной предоперационной диагностики, а также оптимизированы подходы к хирургическому лечению этих больных.

Проведена оценка возможностей и особенностей оперативных вмешательств у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями различного размера и локализации, продемонстрирована их высокая эффективность.

Показана необходимость использования как стандартных, так и дополнительных молекулярно-генетических факторов для оценки прогноза течения заболевания и определения показаний к назначению предоперационной и послеоперационной таргетной терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование стандартизованного комплексного алгоритма лабораторно-инструментальной диагностики увеличивает количество пациентов с доказанным диагнозом «гастроинтестинальная стромальная опухоль» до начала противоопухолевого лечения, что особенно важно при местно-распространённых и диссеминированных опухолях.

2. Хирургическое лечение является методом выбора у больных локализованными и местно-распространёнными опухолями при удовлетворительном общем состоянии пациента.

3. Возможности радикального хирургического лечения больных распространяются на видеоэндоскопические и органосохраняющие методики, в первую очередь при локализации гастроинтестинальных стромальных опухолей в пищеводе и желудке.

4. Стратификация больных гастроинтестинальными стромальными опухолями по группам риска является эффективным инструментом прогнозирования течения заболевания и определения тактики лечения.

5. Повышение эффективности лечения больных гастроинтестинальными стромальными опухолями обеспечивается проведением комплексного лечения, при котором хирургическое вмешательство по показаниям дополняется неoadьювантной и/или адьювантной таргетной терапией.

### **Реализация результатов работы**

Основные положения, результаты и рекомендации диссертации используются в клинической практике при лечении больных гастроинтестинальными стромальными опухолями пищеварительного тракта в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского» (директор - академик РАН, д.м.н., профессор Ю.В. Белов) и ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ (главный врач – к.м.н. Д.Ю. Каннер).

### **Апробация работы**

Результаты проведенных исследований доложены на:

- VIII Всероссийском съезде онкологов «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику» (2013 год, Санкт-Петербург)
- 8-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014» (2014 год, Москва)
- VIII съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (2014 год, Казань)
- IX съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (2016 год, Минск)

- 30-ый Всемирный юбилейный конгресс хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (2018 год, Москва)

Основные положения работы доложены и обсуждены на объединённой научной конференции ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского» 7 марта 2018 года (г. Москва).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 11 в отечественной и 1 в зарубежной печати, в том числе 6 статей в научных медицинских рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Структура и объём диссертации**

Материал диссертационной работы изложен на 120 страницах, проиллюстрирован 52 рисунками и 19 таблицами. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и списка сокращений. В список литературы включены 132 источника, из которых 26 отечественных и 106 иностранных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика клинических наблюдений и методов исследования**

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 97 больных ГИСО пищеварительного тракта в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ с января 2006 года по сентябрь 2016 года. В исследование вошел 31 мужчина (32%) и 66 женщин (68%). Средний возраст составил 61,5 года, в том числе 62,0 года у мужчин (27 - 80 лет) и 61,3 года у женщин (34 - 83 года).

У 54 пациентов (55,7%) ранее выполнялись операции на органах брюшной полости. Спектр выполненных вмешательств включал аппендэктомию (n=26), холецистэктомию (n=8), паховую герниопластику (n=6), нефрэктомию (n=1), простатэктомию (n=1), нефропексию (n=1), резекцию мочевого пузыря (n=1), резекцию желудка (n=2), резекцию тонкой кишки (n=1), экстирпацию или ампутацию матки с придатками (n=15), удаление придатков

матки (n=3), кесарево сечение (n=1), лапаротомию по поводу проникающего ножевого ранения брюшной полости (n=1). У 40 пациентов в анамнезе была одна операция, у 12 пациентов – две и у 2 пациентов – три операций.

Хорошими результатами хирургического лечения считали отсутствие осложнений или развитие осложнений I степени, удовлетворительными - развитие осложнений II и более степени по классификации Clavien-Dindo, неудовлетворительными – летальный исход (Dindo D. et al., 2004).

В изучаемой группе 34 пациента (35%) были направлены на стационарное лечение с предположительным диагнозом ГИСО, ещё у 7 пациентов (7,3%) было подозрение на неэпителиальную опухоль ЖКТ. У 2 больных (2,1%) ГИСО были интраоперационными находками в ходе хирургических вмешательств по поводу других ЗНО. Остальные 54 пациента (55,6%) были госпитализированы с подозрением на различные опухоли брюшной полости или метастазы без выявленного первичного очага.

Всем больным в стационаре проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, что позволило до начала специализированного лечения дополнительно заподозрить или морфологически подтвердить диагноз ГИСО ещё у 21 больного.

Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Распределение больных ГИСО в зависимости от локализации опухоли**

<b>Локализация первичной опухоли</b>	<b>Количество больных</b>	<b>%</b>
Пищевод	6	6,2
Желудок	63	64,9
12-перстная кишка	6	6,2
Тонкая кишка	13	13,4
Ободочная кишка	3	3,1
Прямая кишка	4	4,1
Внеорганный	2	2,1
<b>Всего</b>	<b>97</b>	<b>100,0</b>

Основную часть составили ГИСО желудка (64,9%) и тонкой кишки (13,4%), у 5 пациентов (5,1%) отмечен мультицентрический характер роста первичной опухоли в поражённом органе.

У 82 больных была выявлена локализованная форма опухоли (84,5%), у остальных 15 - первично-диссеминированная (15,5%). Изолированное метастатическое поражение печени было у 9 больных, печени и брюшины у 2, брюшины у 2, большого сальника у 1, печени, брюшины и большого сальника у 1 больного. Поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено у 1 больной ГИСО желудка (1,0%).

Анализ эффективности использованных диагностических методов проводили, исходя из локализации первичной опухоли, разделив больных на три группы: ГИСО желудка (63 больных) и двенадцатиперстной кишки (6 больных), ГИСО тонкой кишки (13 больных) и ГИСО иных локализаций (пищевод, толстая кишка, внеорганные), в которую вошли 15 больных. Объединение в одну группу ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки было обусловлено анатомической близостью органов и едиными подходами к диагностике.

В план обследования больных ГИСО входила полипозиционная функциональная рентгеноскопия желудка, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), эндосонография, тотальная колоноскопия, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с оценкой нативной, артериальной, венозной и отсроченной фаз исследования (МСКТ), а также магнитно-резонансная томография органов брюшной полости для уточнения распространённости первичной опухоли (МРТ).

После хирургического вмешательства весь удалённый препарат подвергался макроскопическому описанию, гистологическому, иммуногистохимическому (ИГХ) и молекулярно-генетическому анализу.

### Распределение ГИСО по группам риска согласно критериям Fletcher

Потенциал злокачественности	Размеры опухоли	Индекс митотической активности (количество митозов в поле зрения)
Очень низкий	менее 2 см	$\leq 5$
Низкий	от 2 до 5 см	$\leq 5$
Промежуточный	менее 5 см	6-10
	от 5 до 10 см	$\leq 5$
Высокий	более 5 см	$> 5$
	более 10 см	любой
	любой	$> 10$

Для проведения гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина. Оценку потенциала злокачественности ГИСО основывали на макро- и микроскопических морфологических критериях (размер первичной опухоли и количество митозов в 50 полях зрения при увеличении 400), предложенных С.Д. Fletcher в 2002 году. Применение данной системы стратификации рисков при ГИСО позволяет разделить их на 4 подгруппы в зависимости от агрессивности течения заболевания. Распределение ГИСО по группам риска в соответствии с критериями С.Д. Fletcher показано в таблице 2.

С целью достоверной постановки диагноза ИГХ методом изучали интенсивность и частоту экспрессии маркёров CD117, CD34 и DOG1. Молекулярно-генетический анализ с целью определения мутации, лежащей в основе возникновения опухоли, проводили, выделяя ДНК и РНК с использованием наборов QIAmp DNA FFPE Tissue Kit и RNeasy FFPE Kit (Qiagen, Германия) или с помощью фенол-хлороформного метода. Для определения мутаций в 9-ом, 11-ом, 13-ом и 17-ом экзонах гена *KIT* и 12-ом, 18-ом экзонах гена *PDGFRA* применяли полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с насыщающим интеркалирующим красителем с высокоразрешающим плавлением и последующим прямым секвенированием по Сэнгеру.

Для 3-й, 9-ой и 13-ой хромосом, на которых оценка гетерозиготности проводилась только в одном маркёрном локусе, низким уровнем считалось отсутствие потери гетерозиготности, а высоким – потеря гетерозиготности в изучаемом локусе. Для 17-ой и 22-ой хромосом, где оценивалась потеря гетерозиготности на нескольких маркёрных локусах, деление пациентов на группы с низким и высоким уровнями микросателлитной нестабильности было следующим: за низкий уровень принято полное отсутствие потери гетерозиготности или её потеря только в одной микросателлитной точке, за высокий – потеря гетерозиготности в двух и более точках.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США) с соблюдением принципов статистического анализа, принятых в биологии и медицине. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал. Различия оценивались как статистически достоверные при  $p < 0,05$ . Для сравнения качественных признаков применялся  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Отдалённые результаты рассчитаны с использованием метода Kaplan-Meier. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась с помощью F-критерия Кокса.

В связи с отсутствием в работе дополнительной группы для проведения дифференциальной диагностики ГИСО с другими злокачественными новообразованиями пищеварительного тракта определялась только чувствительность используемых методов с использованием следующей формулы, которая рутинно применяется для статистической оценки данного показателя в клинических исследованиях.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ДП}}{(\text{ДП} + \text{ЛО})} * 100\%$$

ДП – достоверноположительный диагноз;

ЛО – ложноотрицательный диагноз.

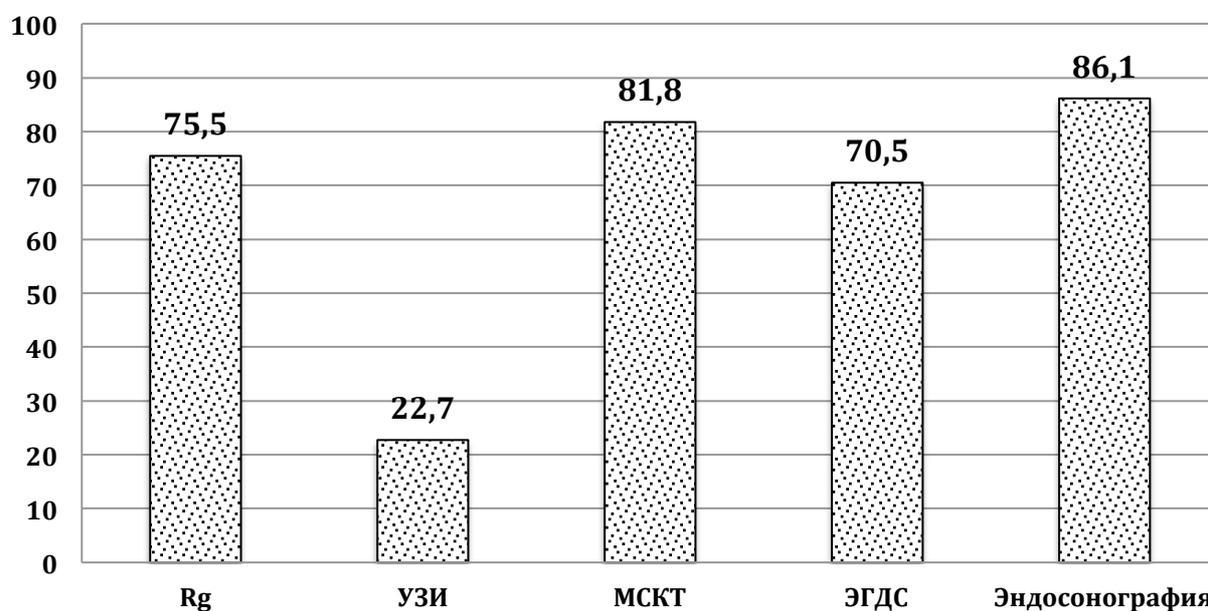
## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Предоперационное обследование больных гастроинтестинальными стромальными опухолями**

У больных с подозрением на ГИСО пищеварительного тракта

необходимо использование комплекса методов лабораторно-инструментальной диагностики, направленных на уточнение природы первичной опухоли, её органопринадлежности и распространённости, исключение первичной множественности злокачественных новообразований, а также оценку функциональных резервов организма.

На рисунке 1 представлены обобщённые результаты чувствительности использованных методов инструментальной диагностики для выявления ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки. Наибольшую диагностическую ценность представляли эндосонография и МСКТ (чувствительность 86,1% и 81,8%, соответственно).



**Рисунок 1.** Чувствительность методов инструментальной диагностики в выявлении ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки

Несмотря на низкий показатель чувствительности УЗИ для выявления ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки (22,7%), опухоль брюшной полости этот метод выявил в 66,7% случаев. Для морфологической диагностики в этой группе использовали ЭГДС с биопсией, эндосонографию с пункцией, трансабдоминальную биопсию опухоли под УЗИ контролем и диагностическую лапароскопию. Сочетание ЭГДС с эндосонографией позволило получить морфологическое подтверждение диагноза у 25 из 34 пациентов (73,5%) без

каких-либо осложнений пункции. Полученные данные свидетельствуют достаточно высокой эффективности эндосонографии с тонкоигольной пункцией для диагностики ГИСО.

Трансабдоминальное УЗИ и МСКТ были наиболее значимы в диагностике ГИСО тонкой кишки (чувствительность методов 46,2% и 50%, соответственно). Практически идентичные результаты чувствительности этих методов, полученные в нашей работе, скорее всего, являются следствием небольшого количества больных данной подгруппы.

Возможности морфологического подтверждения диагноза при ГИСО тонкой кишки зачастую ограничены. Учитывая высокий риск развития осложнений при попытке верификации, лечение таких пациентов нередко начинали с хирургического вмешательства без морфологического подтверждения природы опухолевого процесса.

При ГИСО редких локализаций (пищевод, толстая кишка, внеорганные опухоли) не подлежит сомнению целесообразность обследования больных с помощью стандартного набора лабораторно-инструментальных методов, применяющихся для диагностики любых злокачественных новообразований.

Во всех случаях при подозрении на неэпителиальные опухоли данных локализаций оправдано дополнять проводимое обследование МСКТ с внутривенным контрастированием, что позволяет уточнить распространённость первичной опухоли и уточнить особенности её кровоснабжения.

### **Хирургическое лечение больных гастроинтестинальными стромальными опухолями**

Общепризнанным и единственным методом, позволяющим рассчитывать на излечение больных от ГИСО, является хирургическая операция. Несмотря на высокую эффективность современной таргетной терапии, рассматривать этот метод как полноценную альтернативу операции нет оснований. В настоящем исследовании лишь 6 больных (6,2%) получали таргетную терапию в самостоятельном режиме: в одном случае был отказ пациента от хирургического лечения, в одном у больного были тяжёлые сопутствующие заболевания, у четырёх обнаружены множественные отдалённые метастазы.

Результаты хирургического лечения были рассмотрены в трех основных группах больных: локализованные ГИСО (71 больной, 73,2%), местнораспространённые ГИСО (9 больных, 9,3%) и диссеминированные ГИСО (11 больных, 11,3%). В группу локализованных опухолей были отнесены образования различных размеров без признаков инвазии в окружающие органы по результатам предоперационного обследования. В группу местнораспространённых ГИСО входили опухоли, у которых были выявлены признаки инвазии в соседние органы. В группу диссеминированных ГИСО объединены пациенты с отдалёнными метастазами. Вышеупомянутые формы опухоли и явились основными показаниями к хирургическому лечению ГИСО.

При локализованных формах ГИСО выполнялись экономные органосохраняющие резекции в пределах неизменённой стенки поражённого органа. Так, краевая резекция желудка в открытом или лапароскопическом вариантах была выполнена у 43 из 63 больных (68,3%) с ГИСО желудка. Напротив, при местнораспространённых формах ГИСО и невозможности объективного определения границ распространения новообразования объём оперативного вмешательства расширяли до стандартных субтотальных вариантов резекции или тотального удаления поражённого органа, а также выполняли комбинированные операции.

Независимо от исходной распространённости опухолевого процесса все оперативные вмешательства при ГИСО выполнялись с соблюдением следующих принципов: перевязка кровеносных сосудов до начала мобилизации опухоли, выполнение операции в пределах макро- и микроскопически неизменённых тканей, минимальный контакт с опухолью во время мобилизационного этапа для снижения риска разрыва капсулы опухоли и перитонеальной диссеминации. Оперативные вмешательства не дополняли рутинной лимфодиссекцией в связи с низким потенциалом лимфогенного метастазирования ГИСО. Лишь в одном случае ГИСО желудка сопровождалась метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов.

Малоинвазивные операции, несомненно, обладают рядом преимуществ в

сравнении с открытыми вмешательствами. В нашей группе этот операционный доступ был использован у 12 из 71 пациентов (16,9%) с локализованными формами ГИСО. В связи с небольшим количеством наблюдений и малыми сроками наблюдения сравнительный статистический анализ результатов лечения в этой группе больных не проводили. Однако, оценивая ближайшие послеоперационные результаты, нужно отметить, что послеоперационные осложнения были зарегистрированы только в одном случае. Средний послеоперационный койко-день в группе малоинвазивных операций составил 8,3 суток, в группе открытых операций – 15,2 суток.

В таблице 3 представлены основные сводные результаты хирургического лечения больных ГИСО.

Таблица 3

**Характер оперативных вмешательств, выполненных больным ГИСО**

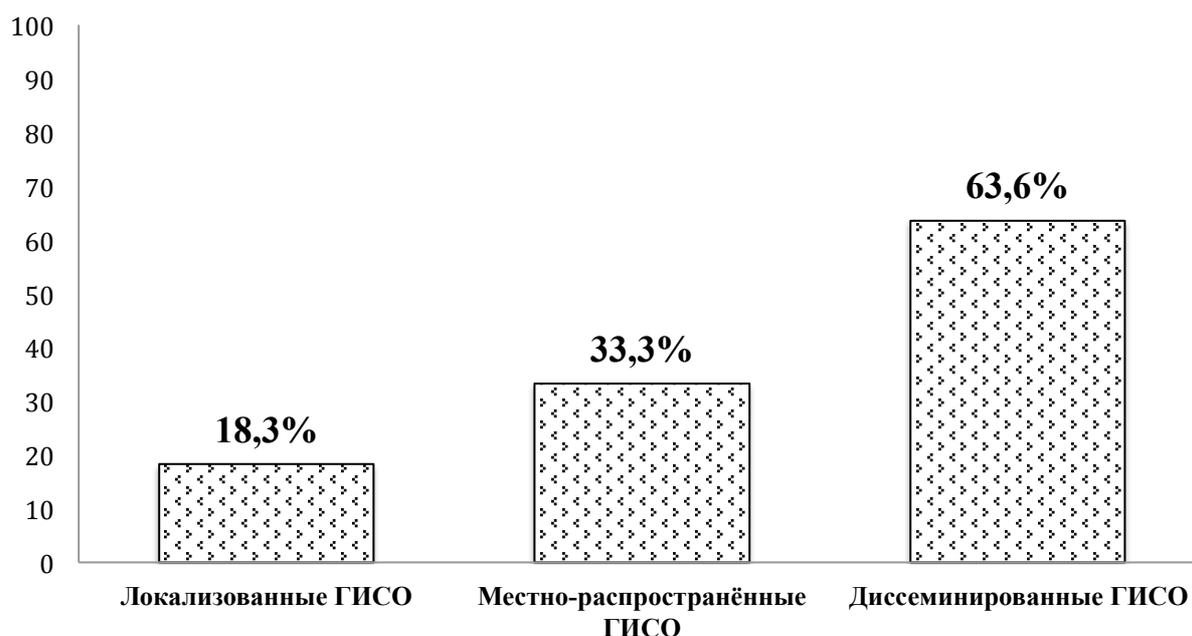
Группа пациентов	Койко-день до операции	Койко-день после операции	Крово-потеря (мл)	Продолжительность операции (мин)
Открытые операции	14,9	15,2	303	110
Малоинвазивные операции	10,6	8,3	179,2	122,9
Комбинированные операции	12,3	14,2	800	167,2
Циторедуктивные операции	15	18,9	564	169,3

Таким образом, в исследовании отмечено увеличение сроков лечения и продолжительности операции по мере увеличения объема и тяжести резекции опухоли. Эти различия особенно заметны при сравнении параметров группы больных, оперированных по поводу локализованных и метастатически-распространенных ГИСО.

Послеоперационные осложнения развились у 20 больных (22%), в том числе у 4 (4,4%) - более одного. В 19 случаях осложнения носили неспецифический характер и были купированы консервативно. У одного

больного после удаления опухоли малого таза, брюшно-анальной резекции прямой кишки и резекции предстательной железы возник забрюшинный мочево́й затёк, что потребовало наложения нефростомы справа. Летальных исходов после хирургического лечения не было.

На рисунке 2 представлена частота развития послеоперационных осложнений в изучаемых группах больных.



**Рисунок 2.** Частота послеоперационных осложнений

Особого внимания заслуживают ГИСО большого размера, в которых могут формироваться полости распада, что, в ряде случаев, на фоне интоксикационного синдрома может приводить к развитию синдрома сдавления внутренних органов. Как правило, тяжёлое состояние подобных больных не позволяет сразу предложить им хирургическое лечение. В таких случаях оправдано наружное дренирование полости распада, что, в комбинации с таргетной терапией, в ряде случаев позволяет добиться улучшения состояния больных и вернуться к возможности хирургического лечения.

### **Отдаленные результаты хирургического лечения больных ГИСО.**

#### **Перспективы комплексной терапии.**

Неoadьювантная таргетная терапия проводилась в 4 случаях.

Адьювантная таргетная терапия, как компонент комплексного лечения, была назначена 47 больным (51,6%). Под динамическим наблюдением без таргетной терапии находилось 44 пациента (48,4%).

В таблице 4 представлено распределение больных по группам риска согласно критериям C.D. Fletcher. Можно видеть, что в исследовании практически отсутствовали опухоли с очень низким потенциалом злокачественности, а на долю пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания приходилось около 50%.

Таблица 4

**Распределение больных ГИСО по группам в зависимости от потенциала злокачественности**

<b>Потенциал злокачественности</b>	<b>Количество больных</b>	<b>%</b>
Очень низкий	6	6,2
Низкий	27	27,8
Промежуточный	18	18,6
Высокий	46	47,4

Деление на группы риска в зависимости от локализации первичной опухоли представлено в таблице 5, преобладали ГИСО с высоким риском прогрессирования и неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Таблица 5

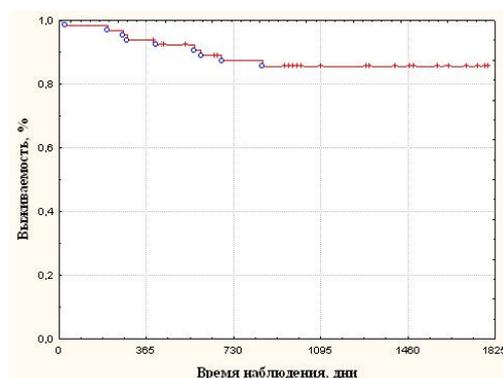
**Распределение пациентов в зависимости от потенциала злокачественности и локализации первичной опухоли**

<b>Группа риска</b>	<b>Локализация первичной опухоли</b>		
	<b>Количество больных (%)</b>		
	ГИСО желудка (63 человека)	ГИСО тонкой кишки (19 человек)	ГИСО других локализаций (15 человек)
Очень низкий	4 (4,1%)	2 (2,05%)	-
Низкий	17 (17,5%)	4 (4,1%)	6 (6,2%)
Промежуточный	14 (14,4%)	3 (3,1%)	1 (1%)
Высокий	28 (28,9%)	10 (10,3%)	8 (8,35%)

Для определения чувствительности опухоли к таргетной терапии проводилось определение мутационного статуса. Большая часть наших пациентов имела активирующую мутацию в 11-ом экзоне гена *KIT* (72,8%). Кроме того, в анализируемой группе оценивали несколько дополнительных факторов неблагоприятного прогноза: инвазия слизистой оболочки, инвазия в соседние органы, наличие делеции в 557/558 кодонах гена *KIT* и потеря гетерозиготности на 3-х и более локусах 22-ой хромосомы. Достоверное влияние на выживаемость нам удалось доказать для делеции в 557/558 кодонах гена *KIT* ( $p=0,03$ ) и инвазии опухоли в соседние органы ( $p=0,019$ ).

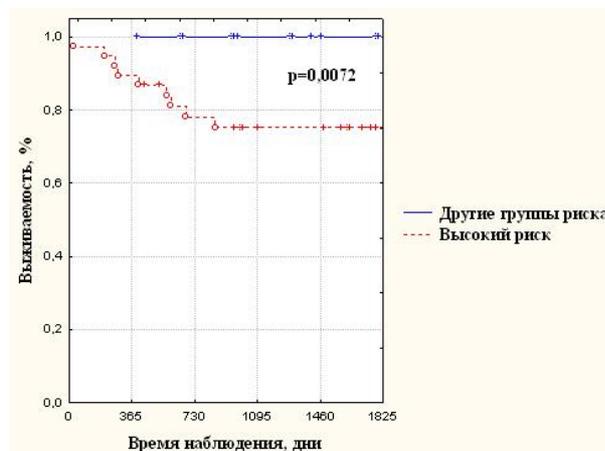
Согласно современным стандартам все больные ГИСО высокого потенциала злокачественности требуют назначения адъювантной таргетной терапии в течение 3-х лет. Пациенты с опухолями, имеющими очень низкий и низкий потенциалы злокачественности, нуждаются лишь в динамическом наблюдении. Для пациентов из промежуточной группы риска в настоящее время нет чётко сформулированных показаний к назначению адъювантного лечения. У больных этой группы нами обязательно оценивались вышеуказанные дополнительные факторы неблагоприятного прогноза и при их наличии назначалась адъювантная таргетная терапия.

Отдалённые результаты прослежены у 65 больных (67%). Из анализа были исключены пациенты с первично-множественным характером опухолевого процесса, умершие по причине сопутствующих неопухолевых заболеваний, а также те, о судьбе которых не было данных на 1-го января 2015 года. Общая 5-летняя выживаемость составила около 85% (рис. 3).



**Рисунок 3.** Выживаемость для общей группы больных ГИСО

В подгруппе ГИСО с очень низким, низким и промежуточным прогностическими рисками не было зарегистрировано прогрессирования заболевания за всё время наблюдения. Минимальная медиана наблюдения в этой подгруппе составила 13,2 месяца, а максимальная – 124,9 месяца.



**Рисунок 4.** Сравнение выживаемости в различных группах ГИСО

В свою очередь анализ отдалённых результатов лечения больных ГИСО высокого риска, куда относились как больные с локализованными формами опухолей, так и с исходно диссеминированными, показал, что 5-летняя выживаемость для них составила около 75%. Полученные различия были статистически достоверны (рис. 4).

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее ценными методами диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка и двенадцатиперстной кишки являются эндосонография с тонкоигльной пункцией для морфологической верификации диагноза и компьютерная томография (чувствительность 86,1% и 81,8% соответственно). Для гастроинтестинальных стромальных опухолей тонкой кишки и других отделов желудочно-кишечного тракта - компьютерная томография.

2. При выявлении по результатам проведенного обследования резектабельной гастроинтестинальной стромальной опухоли показано хирургическое лечение. В случае нерезектабельности опухоли и у соматически отягощённых больных лечение необходимо начинать с таргетной терапии с последующим решением вопроса о перспективах хирургического вмешательства.

3. Больным с высоким риском прогрессирования гастроинтестинальных стромальных опухолей необходимо проведение комплексного лечения с назначением адъювантной таргетной терапии в течение 3-х лет после операции, при условии выявления мутаций, указывающих на чувствительность опухоли к таргетным препаратам. Для больных с низким и очень низким прогностическими рисками течения заболевания назначение адъювантной терапии не оправдано. Адъювантная таргетная терапия у больных с промежуточным прогностическим риском должна быть назначена при наличии дополнительных факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания (инвазия опухоли в слизистую оболочку, инвазия опухоли в соседний орган, потеря гетерозиготности на 3-х и более локусах 22-ой хромосомы, наличие мутации в 557/558 кодонах гена *KIT*).

4. Хорошие непосредственные результаты хирургического лечения были получены у 78% больных гастроинтестинальными стромальными опухолями, в том числе у 81,7% локализованными, у 66,7% местно-распространёнными и у 36,3% диссеминированными формами заболевания. В 95% случаях послеоперационные осложнения носили неспецифический характер и были купированы консервативно.

5. Общая 5-летняя выживаемость составила около 85%, в группах больных высокого прогностического риска - 75%. В подгруппе ГИСО с очень низким, низким и промежуточным прогностическими рисками не было зарегистрировано прогрессирования заболевания за всё время наблюдения. Минимальная медиана наблюдения в этой подгруппе составила 13,2 месяца, а максимальная – 124,9 месяца.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на наличие у пациента опухоли неэпителиальной природы должен быть использован стандартизованный алгоритм комплексной лабораторно-инструментальной диагностики, что позволяет увеличить количество пациентов с доказанным диагнозом «гастроинтестинальная стромальная опухоль» до начала противоопухолевого лечения.
2. Использование классификации C.D. Fletcher в рутинной практике позволяет разделять гастроинтестинальные стромальные опухоли на группы прогностического риска, прогнозировать течение заболевания и определять тактику дальнейшего лечения.
3. При локализованных гастроинтестинальных стромальных опухолях оперативное вмешательство является методом выбора. При технической возможности оправдано выполнение экономной резекции поражённого органа, в том числе с использованием видеозендоскопической техники. При местно-распространённых опухолях показано выполнение стандартной резекции или экстирпации поражённого органа, а также комбинированных вмешательств.
4. У соматически отягощённых пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями большого размера и наличием осложнений, использование таргетной терапией позволяет добиться значительного улучшения состояния больных и даже вернуться к обсуждению возможности хирургического лечения.
5. Комплексная оценка дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (инвазия слизистой оболочки, инвазия в соседние органы, данные молекулярно-генетического исследования) позволяет оценить показания к назначению адъювантной таргетной терапии у больных гастроинтестинальной стромальной опухолью промежуточного риска.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Опыт лечения пациентов с «большими» гастроинтестинальными стромальными опухолями / Забазный Н.П., **Швейкин А.О.** // Сборник научных трудов всероссийского симпозиума молодых учёных (29-30 ноября 2012 г.). – М., 2012. – С. 74-75.
2. О гастроинтестинальных стромальных опухолях / Забазный Н.П., **Швейкин А.О.** // Хирургическая практика. – 2013. - № 3. – С. 21-25.
3. Лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей большого и гигантского размера / Забазный Н.П., **Швейкин А.О.**, Ядыков О.А. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – Т. 2. - № 3. – С. 56-61.
4. Современные подходы к диагностике и лечению больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями / Забазный Н.П., **Швейкин А.О.**, Гриневич В.Н., Демидова И.А., Савёлов Н.А. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – Т. 2. - № 3. – С. 82-87.
5. Диагностика и лечение больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями / Забазный Н.П., **Швейкин А.О.**, Ядыков О.А. // VIII Всероссийский съезд онкологов «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику» (11-13 сентября 2013 г.): тезисы докладов. – СПб., 2013. – С. 941-942.
6. Зависимость степени злокачественности гастроинтестинальных стромальных опухолей от генетического профиля опухоли / Гагарин И.М., Баринов А.А., **Швейкин А.О.**, Цепенщикова Е.О., Савёлов Н.А., Гриневич В.Н., Демидова И.А. // 8-я Всероссийская научно-практическая Конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2014» (18-20 марта 2014г.): тезисы докладов. – М., 2014. – С. 114-115.
7. Dependence of malignancy grade of gastrointestinal stromal tumor from a genetic profile / I. Gagarin, **A. Shveikin**, A. Barinov, E. Tsepenshchikova, N. Savelov, V. Grinevitch, I. Demidova // 23rd Biennial Congress of the European Association for Cancer Research (5–8 July 2014). - Munich, Germany., 2014. – P. 95.

8. Опыт лечения больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта / Забазный Н.П., Демидова И.А., Каннер Д.Ю., Гагарин И.М., **Швейкин А.О.** // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии (16-18 сентября 2014 г.): тезисы докладов. – Казань., 2014. – С. 961.
9. Новые факторы неблагоприятного прогноза при гастроинтестинальных стромальных опухолях / **Швейкин А.О.**, Кононец П.В., Каннер Д.Ю., Ядыков О.А., Азизова З.Э., Ахметшина В.М. // IX съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии (15-17 июня 2016 г.): тезисы докладов. – Минск., 2016. – С. 626.
10. Триада Карнея: клинический случай / Кононец П.В., Каннер Д.Ю., **Швейкин А.О.** // Поволжский онкологический журнал. – 2016. – Т. 27. - № 5. – С. 60-64.
11. Особенности хирургического и комплексного лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями / Шестаков А.Л., Каннер Д.Ю., Кононец П.В., **Швейкин А.О.** // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2017. – Т. – 18. - № 4. – С. 85-91.
12. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: хирургическое лечение и таргетная терапия / Кононец П.В., Каннер Д.Ю., **Швейкин А.О.**, Шестаков А.Л. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. - № 12. – С. 28-35.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИСО	Гастроинтестинальная стромальная опухоль
ЗНО	Злокачественное новообразование
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ИГХ	Иммуногистохимическое исследование
ПЦР	Полимеразная цепная реакция