

УДК 616-006.66

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА

²Киселева К.Е., ^{1,2}Киселев Е.А.

¹ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург,
e-mail: ksenkw@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, e-mail: cood@uralonco.ru

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – по разным данным составляют от 1 до 2% от всех новообразований желудочно-кишечного тракта. Заболеваемость ГИСО составляет 0,70 на 100 000 человек в год в Соединенных Штатах, и ежегодно наблюдается тенденция к росту. Большинство ГИСО образуются в желудке (60%), тонком кишечнике (тощая, подвздошная кишки 30%), двенадцатиперстная кишка 4–5%), реже подвергаются толстая кишка и аппендикс (1–2%), пищевод (1%). ГИСО классифицируются в зависимости от риска развития рецидива. Согласно классификации Joensuu риск рецидива зависит от размера, индекса митотической активности, локализации опухоли и факта разрыва капсулы. Было проведено ретроспективное исследование результатов лечения 248 пациентов с диагнозом ГИСО, наблюдавшихся в ГАУЗ «СОД» с 2000 по 2019 г. Из 248 пациентов к высокому риску рецидива по H. Joensuu были отнесены 63 пациента. Из них мужчин – 26 (41,3%), женщин – 37 (58,7%). Средний возраст составил 61. Послеоперационная летальность составила 1,6% (1 случай). Прогрессирование наблюдалось у 17 пациентов (27,4%), наиболее часто прогрессировали опухоли, локализованные в ДПК. 5-летняя выживаемость 71%.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, иматиниб, высокий риск, отдаленные результаты, 5-летняя выживаемость

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS IN PATIENTS WITH A HIGH RISK OF RECURRENCE

²Kiseleva K.E., ^{1,2}Kiselev E.A.

¹Sverdlovsk Regional Oncology Centre, Yekaterinburg, e-mail: ksenkw@yandex.ru;

²Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, e-mail: cood@uralonco.ru

Gastrointestinal stromal tumors vary from 1% to 2% of all neoplasms of the gastrointestinal tract. The incidence of GIST is 0.70 per 100,000 people per year in the United States and is on an upward trend annually. Most GISTs are formed in the stomach (60%), small intestine (jejunum, ileum 30%, duodenum 4-5% less often the colon and appendix (1-2%), esophagus (1%) are exposed. GISTs are classified depending on According to the Joensuu classification, the risk of relapse depends on the size, index of mitotic activity, tumor localization and the fact of rupture of the capsule. A retrospective study of the results of treatment of 248 patients diagnosed with GIST who were observed at GAUZ SOOD from 2000 to 2019 was carried out. According to H. Joensuu, 63 patients were classified as having a high risk of relapse, of which 26 (41.3%) were men, 37 (58.7%) were women. The mean age was 61. Postoperative mortality was 1.6% (1 Progression was observed in 17 patients (27.4%), most often tumors localized in the duodenum progressed. 5-year survival rate 71%.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, imatinib, high risk, long-term results, 5-year survival

Наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта, по данным литературы, являются гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) и составляют от 1% до 2% от всех новообразований ЖКТ [1].

ГИСО происходят из интерстициальных клеток Кахаля. Согласно статистике, общая заболеваемость ГИСО в Соединенных Штатах составляет 0,70 на 100 000 человек в год, наблюдается тенденция к росту. Наиболее часто ГИСО регистрируются в желудке (60%), тонком кишечнике (тощая, подвздошная кишки 30%, двенадцатиперстная кишка 4–5%), реже подвергаются толстая кишка и аппендикс (1–2%), пищевод (1%),

иногда встречаются и вне желудочно-кишечного тракта [2].

Золотым стандартом лечения ГИСО является оперативное вмешательство, для ГИСО менее 5 см, расположенных в желудке и тонкой кишке, рекомендуется лапароскопическая резекция. Однако, несмотря на радикальную операцию, возможен риск рецидива, что влияет на дальнейшую тактику лечения. Первая система классификации в зависимости от риска рецидива была предложена в 2002 г. Fletcher и его коллегами, в соответствии с ней на риск рецидива влияет размер опухоли и количество митозов, в 2006 г. Miettinen предложил также учитывать и локализацию опухоли.

В 2008 г. Joensuu была предложена модифицированная классификация. В соответствии с ней деление на прогностические группы зависит от размера, индекса митотической активности, локализации опухоли и факта разрыва капсулы. К группам высокого риска относят: размер злокачественного образования более 10 см, индекс митотической активности более 10, опухоли 5–10 см с митотическим индексом 5–10, или локализованные вне желудка с размером 2,1–5 см и индексом митотической активности >5, или локализацией вне желудка и размером более 5,1 см [1].

По данным исследований ГИСО высокого риска имеют риск рецидива опухоли до 66%, а общая 5-летняя выживаемость без применения адьювантной терапии после оперативного вмешательства составляет 35% [3].

ГИСО экспрессируют протоонкоген КИТ. Мутация гена КИТ вызывает стимуляцию роста ГИСО; с-КИТ, также известный как CD117, является белком с рецепторной тирозинкиназой, который регистрируется на поверхности различных типов клеток. Димеризация рецептора и активацию нижестоящих сигнальных путей происходит при связывании фактора стволовых клеток с внеклеточным доменом с-КИТ. В ГИСО, в которых отсутствует экспрессия КИТ, присутствуют мутации, связанные с рецептором фактора роста тромбоцитов, альфа (PDGFRA). В целом мутации КИТ или PDGFRA обнаруживаются в 85 и 5% соответственно [4].

Ингибиторы тирозинкиназы способны блокировать активный центр фермента, таким образом, предотвращать активацию и последующее деление клеток. Это дает возможность целенаправленного лечения ГИСО препаратами данной группы, такими как иматиниб [5].

Иматиниб является пероральным синтетическим низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, нацеленным на белки Kit и PDGFRA. Ряд клинических испытаний продемонстрировали преимущество адьювантной терапии иматинибом у пациентов с прогрессирующим ГИСО и эффективность при неоперабельном или метастатическом процессе. В исследовании группы онкологии Американского колледжа хирургов были прослежены отдаленные результаты у пациентов с высоким риском рецидива, после оперативного лечения с последующей адьювантной терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут в течение 1 года. После 7,7 лет наблюдения общие показатели выживаемости за 1, 3 и 5 лет составили 99, 97 и 83% соответственно, показатели безрецидивной

выживаемости в течение 1 года, 3 и 5 лет составили 96, 60 и 40% соответственно [4].

Цель исследования: изучить отдаленные результаты лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей с высоким риском рецидива.

Материалы и методы исследования

Выполнено ретроспективное исследование результатов лечения 248 пациентов с диагнозом ГИСО, наблюдавшихся в ГАУЗ «СООД» с 2000 по 2019 г. Из 248 пациентов к высокому риску рецидива по Н. Joensuu были отнесены 63 пациента. Из них мужчин – 26 (41,3%), женщин – 37 (58,7%). Средний возраст составил 61, минимальный – 33, максимальный – 78 лет. Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рис. 1.

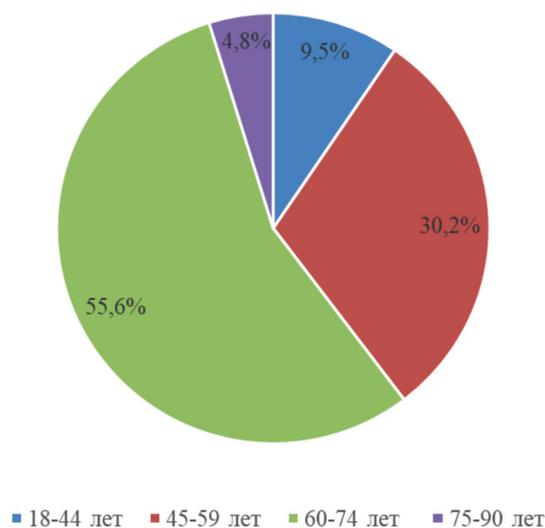


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам

Всем пациентам был выполнен стандартный комплекс диагностических мероприятий: УЗИ брюшной полости, МСКТ. У пациентов с локализацией процесса в желудке была выполнена ФГС, при локализации в толстой кишке – ФКС. Для верификации диагноза проводилось иммуногистохимическое исследование с определением маркеров CD 117, DOG 1, CD 34, индекса митотической активности, KI 67. Локализация опухолевого процесса представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наиболее частой локализацией опухоли являлся желудок (63,5%), на втором месте тонкая кишка (14,3%).

Всем пациентам было проведено радикальное оперативное вмешательство. Объемы операций представлены в табл. 2.

Таблица 1

Локализация опухолевого процесса

Локализация опухолевого процесса	Количество пациентов	%
Желудок	40	63,5
Тонкая кишка	9	14,3
Толстая кишка	5	7,9
Забрюшинное пространство	5	7,9
Двенадцатиперстная кишка	4	6,3
Всего	63	100

Таблица 2

Объёмы оперативных вмешательств

Операция	Количество	%
Атипичная резекция желудка	30	47,6
Резекция желудка	4	6,3
Комбинированная резекция желудка	4	6,3
Резекция тонкой кишки	10	15,9
Комбинированная резекция тонкой кишки	2	3,2
Резекция толстой кишки	4	6,3
Комбинированная резекция толстой кишки	1	1,6
Удаление забрюшинной опухоли	3	4,8
Комбинированное удаление забрюшинной опухоли	1	1,6
Резекция двенадцатиперстной кишки	1	1,6
Панкреатогастродуоденальная резекция	2	3,2
Гастрэктомия	1	1,6
Всего	63	100,0

Таблица 3

Локализация метастатических очагов

Локализация	Количество	%
Печень	11	64,7
Рецидив	1	5,9
Брюшина	4	23,5
Подвздошные лимфоузлы	1	5,9
Всего	17	100

Из табл. 2 видно, что наиболее распространенным оперативным вмешательством являлась атипичная резекция желудка (47,6%). Реже всего встречались комбинированная резекция толстой кишки (1,6%), комбинированное удаление забрюшинной опухоли (1,6%), резекция двенадцатиперстной кишки (1,6%), гастрэктомия (1,6%).

Послеоперационные осложнения наблюдались в 7,9% случаев. Послеоперационная летальность составила 1,6% (1 случай).

Статистическая обработка проводилась в программах Microsoft Excel, и Statistica 6.0. Построение кривых выживаемости проводилось по методу Каплана – Майера.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 62 пациентов адьювантная терапия иматинибом проводилась 43 пациентам (69,35%).

Прогрессирование наблюдалось у 17 пациентов (27,4%), из них адьювантную терапию иматинибом получали 10 (58,8%) пациентов. Локализация метастатических очагов представлена в табл. 3.

Как видно из представленной таблицы, на первом месте встречается метастатическое поражение печени (64,7%), на втором канцероматоз брюшины (23,5%).

Прогрессирование в зависимости от локализации первичного очага представлено в табл. 4.

В представленной таблице можно увидеть, что наиболее часто прогрессировали опухоли, локализованные в ДПК (75%). Для остальных локализаций частота прогрессирования составляла 20–25%.

Отдаленные результаты

Отдаленная выживаемость представлена на рис. 2.

Как видно из графика на рис. 2, 1-летняя выживаемость составила 97%, 3-летняя 85%, 5-летняя выживаемость 71%.

На рис. 3 представлена отдаленная выживаемость в зависимости от проведения адъювантной терапии иматинибом.

Из рис. 3 видно, что во все отрезки времени у пациентов, получавших адъювантную терапию иматинибом, отдаленная выживаемость выше, чем у пациентов, которым проводилось только оперативное вмешательство ($p = 0,039$). У пациентов, получавших адъювантную терапию иматинибом, 1-летняя выживаемость составила 100%, 3-летняя 93%, 5-летняя 75%. У пациентов без адъювантной терапии 1-летняя выживаемость составила 89%, 3-летняя 66%, 5-летняя 57%.

Таблица 4

Прогрессирование в зависимости от локализации процесса

Локализация	Всего	Прогрессирование	% от локализации
Желудок	40	10	25,0
Тонкая кишка	8	2	25,0
Толстая кишка	5	1	20,0
Забрюшинное пространство	5	1	20,0
Двенадцатиперстная кишка	4	3	75,0
Всего	62	17	27,4

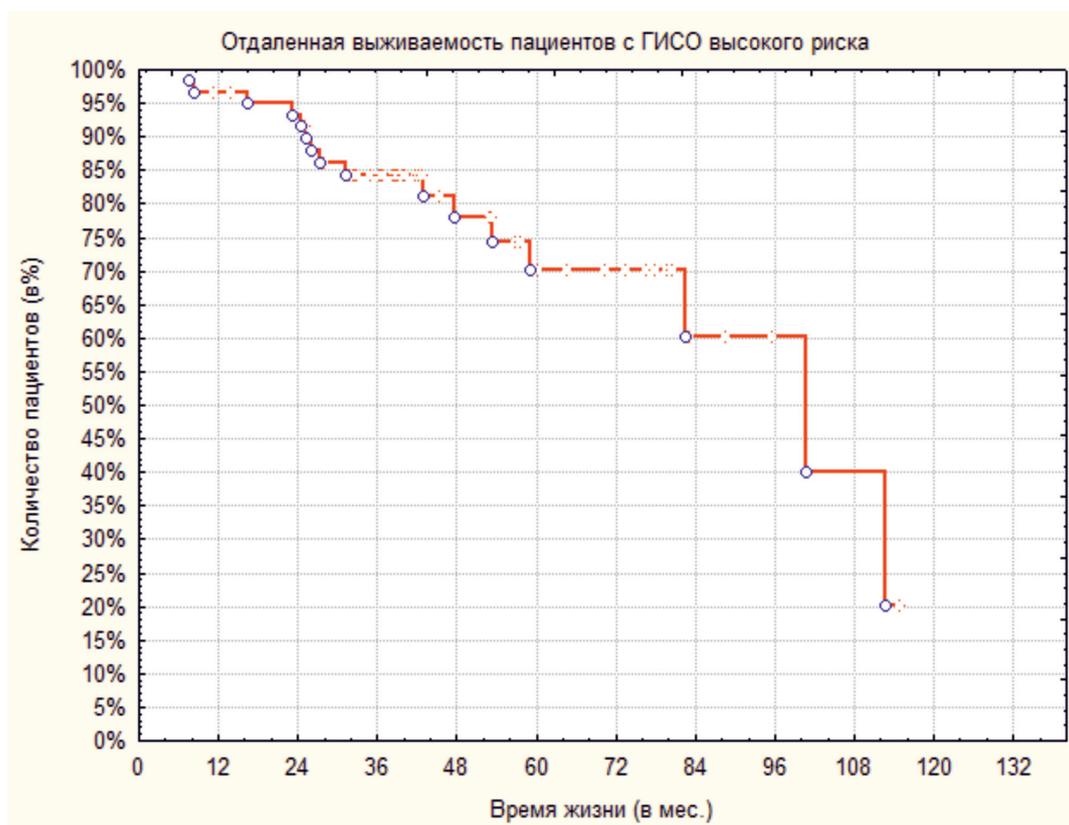


Рис. 2. Отдалённая выживаемость пациентов с ГИСО высокого риска

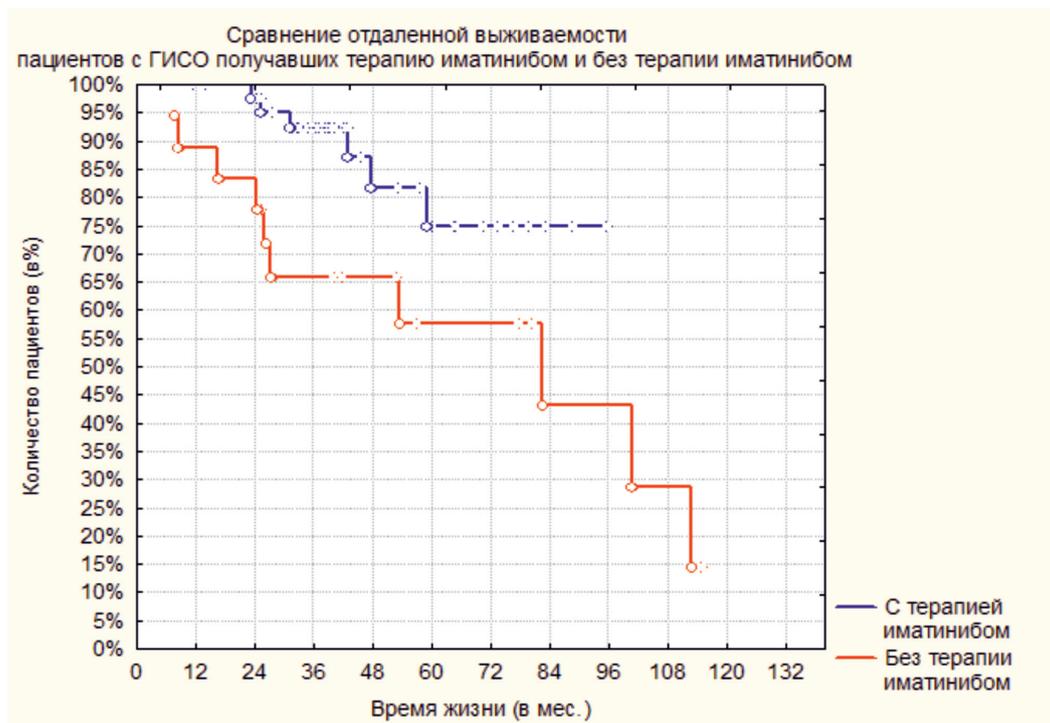


Рис. 3. Сравнение отдаленной выживаемости пациентов с ГИСО, получавших терапию иматинибом и без терапии иматинибом

Заключение

Проведение адъювантной терапии иматинибом у пациентов с ГИСО высокого риска увеличивает отдаленную выживаемость ($p = 0,039$).

Список литературы

1. Parab T.M., DeRogatis M.J., Boaz A.M., Grasso S.A., Issack P.S., Duarte D.A., Urayeneza O., Vahdat S., Qiao J.H., Hinika G.S. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol.* 2019. Vol. 10. № 1. P. 144–154.
2. Zhang H., Liu Q. Prognostic Indicators for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Transl Oncol.* 2020. Vol. 13. № 10. P. 19–22.
3. Beham A.W., Schaefer I.M., Schüler P., Cameron S., Ghadimi B.M. Gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012. Vol. 27. № 6. P. 689–700.
4. Lim K.T., Tan K.Y. Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors. *World. J. Gastroenterol.* 2017. V. 23. № 27. P. 4856–4866.
5. Li Y. S., Li W., Zeng Q.S., Fu W.H. Effect of the imatinib treatment regimen on the postoperative prognosis of patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Onco Targets Ther.* 2019. Vol. 12. P. 4713–4719.