

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Памятка для пациентов
и их родственников

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ
«БОРЬБА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

ONCO-LIFE.RU

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Состав рабочей группы	4
Общие сведения о ГИСО	5
Стадирование ГИСО	9
Составление плана обследования	12
Обзор методов лечения	19
Справочник по методам лечения	25

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

МИ – митотический индекс

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

KIT – рецептор стволового фактора роста

PDGFRA – рецептор A тромбоцитарного фактора роста

SDHB – субъединица B сукцинатдегидрогеназы

UICC – Международный союз по борьбе с раком

WT – дикий тип (wild type)

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Архири П.П., к.м.н., врач-хирург отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Мазуренко Н.Н., профессор, д.м.н., заведующая отделением онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Мещеряков А.А., д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Неред С.Н., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Никулин М.П., к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Носов Д.А., д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва.

Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н., заведующая кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России.

Стилиди И.С., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Филоненко Д.А., к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Цымжитова Н.Ц., к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения отдела лучевой диагностики НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Владимирова Л.Ю., д.м.н. проф., заведующая отделением химиотерапии Ростовского Онкологического Института.

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ГИСО

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (коротко “ГИСО”) представляют собой злокачественные опухоли и относятся к группе сарком. Они развиваются из специальных нейромышечных клеток (клетки Кахала), которые индуцируют автономную перистальтику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (см. рисунок №1).



Рисунок №1. Пищеварительный тракт

Пищеварительный тракт состоит из 6 органов: пищевод, желудок, Двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, толстая и прямая кишки. Основные функции пищеварительного тракта являются пищеварение и всасывание питательных веществ в лимфу и кровь. Непереваренные остатки выделяются из организма в виде каловых масс.

ГИСО растут из стенок пищеварительного тракта, начинающегося пищеводом и заканчивающегося анусом. Чаще всего стромальные опухоли локализуются в желудке (60–70%), реже в тонкой кишке (25–35%), двенадцатиперстной кишке (5%), толстой и прямой кишке (5%), пищеводе (1–5%). В 5% ГИСО не имеют органную принадлежность – внеорганные

ГИСО. Описаны казуистические случаи стромальных опухолей поджелудочной железы, аппендикса, матки, предстательной железы. ГИСО встречаются относительно редко. Заболеваемость в мире составляет 10 – 20 случаев на 1 млн. населения в год. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в возрасте 50 – 60 лет, чаще у мужчин. В педиатрической практике ГИСО встречаются исключительно редко.

Как появляется опухоль

Наш организм состоит из более 30 трлн. клеток. Каждая клетка живет и функционирует по заложенным в нее закодированным инструкциям. Такие закодированные инструкции называются генами. Гены – это небольшие участки ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), образующие сложные структуры, называемые хромосомами. В нормальных клетках происходят нежелательные структурные изменения генов (мутации), которые приводят трансформации нормальной клетки в опухолевую. Причины, приводящие к мутациям в генах, до сих пор являются предметом многочисленных исследований. Существуют три основных признака, которые отличают опухолевые клетки от нормальных: неконтролируемая пролиферация, инвазия (врастание) соседних тканей и распространение в другие органы (метастазирование).

Существуют три основных признака, которые отличают опухолевые клетки от нормальных: неконтролируемая пролиферация, инвазия (врастание) соседних тканей и распространение в другие органы (метастазирование).

При ГИСО в 70 – 80% случаев мутации развиваются в гене кодирующего рецептор фактора роста стволовых клеток (KIT). Реже в 10 – 15% мутации встречаются в гене кодирующего рецептор А фактора роста тромбоцитов (PDGFRA). В норме рецептор связывается с лигандом (рецептор KIT со стволовым фактором роста, рецептор PDGFRA – с тромбоцитарным фактором роста) и таким образом активируется процессы пролиферации, дифференцировки и роста клеток. Мутированный рецептор находится в постоянном активированном состоянии, без связывания с лигандом, что приводит к активации пролиферации, неконтролируемым ростом и нарушении дифференцировки клеток (см. рисунок №2).

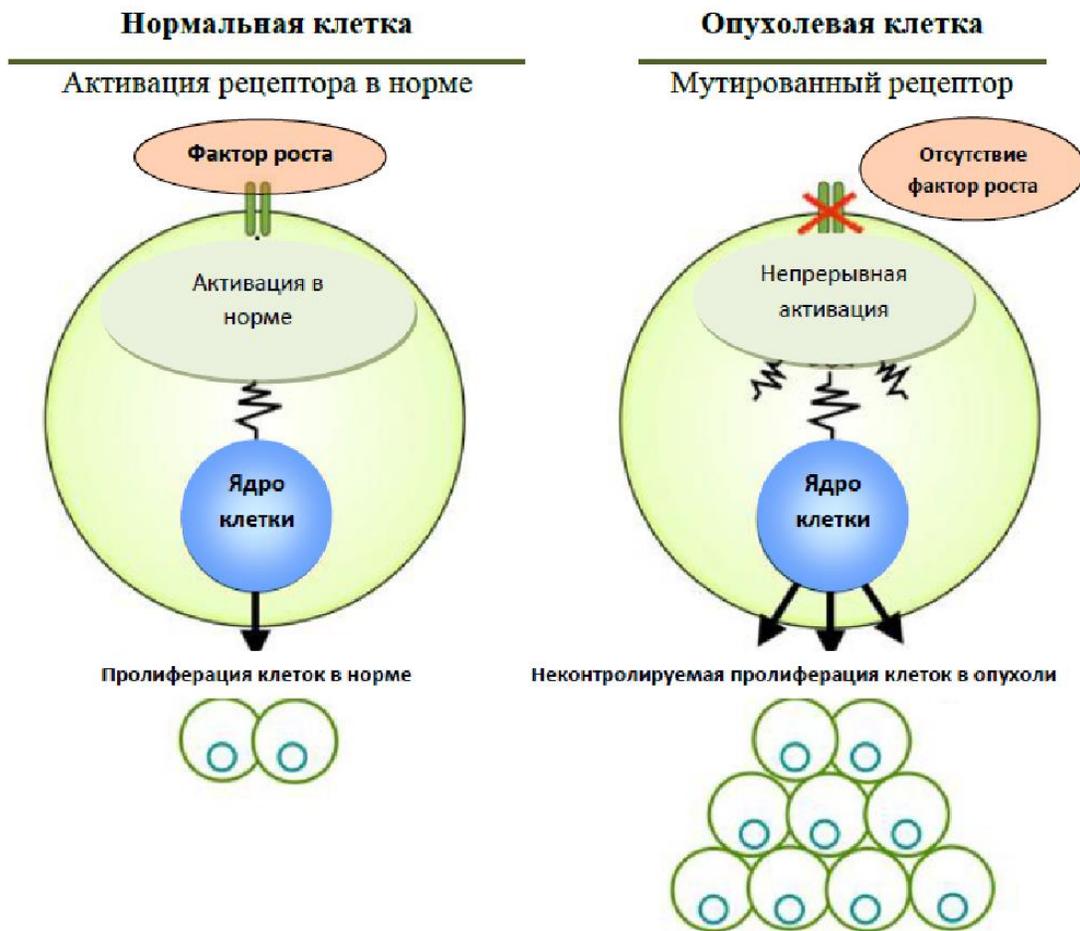


Рисунок №2. Опухолевый патогенез ГИСО

Понимание биологии опухоли позволило пересмотреть подходы к лечению больных с ГИСО. В настоящее время применяются специфические (таргетные) препараты, которые блокируют рецепторы KIT и PDGFRA. Одним из первых ингибиторов рецепторов KIT и PDGFRA, который показал высокую эффективность в лечении пациентов с ГИСО, является препарат иматиниб. Иматиниб связывается с внутриклеточным доменом рецептора и блокирует

передачу внутриклеточного сигнала, тем самым вызывая инактивацию пролиферации и роста опухолевых клеток (см. рисунок №3).

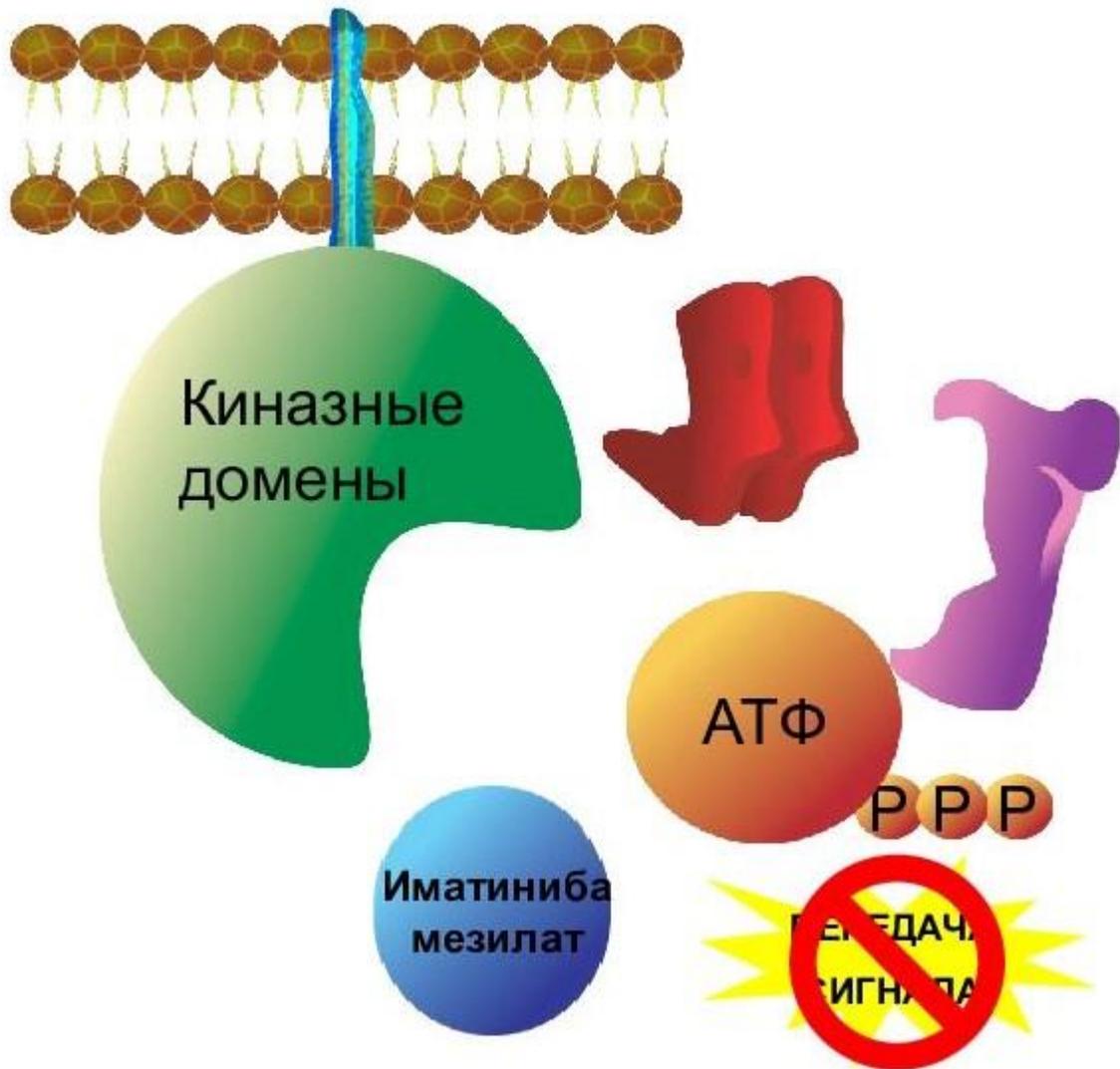


Рисунок №3. Механизм действия иматиниба

Морфологически выделяются три подтипа гастроинтестинальных стромальных опухолей: веретенноклеточный, эпителиоидноклеточный и смешанный.

2. СТАДИРОВАНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Проводя стадирование, врачи оценивают, насколько распространен опухолевый процесс. В основе оценки стадирования опухолевого процесса лежат результаты проведенных диагностических исследований. Врачи выбирают тактику лечения в зависимости от распространения опухолевого процесса. Для стадирования гастроинтестинальных стромальных опухолей применяется TNM классификация предложенная международным противораковым союзом (International Union Against Cancer). Буквы T, N и M используемые в данной классификации оценивают разные критерии опухолевой прогрессии. При оценке стадирования учитываются все установленные значения всех трех критериев T, N и M. Стадирование необходимо для оценки прогноза и выбора оптимального метода лечения больных. Впервые стадирование стромальных опухолей ЖКТ по системе TNM разработана в 7-й версии TNM классификации UICC в 2010г. С 2019 года стадирование планируется проводить по системе TNM 8-го издания. Основными прогностическими факторами при ГИСО являются митотический индекс, размер и локализация опухоли. В основу стадирования ГИСО положены размер опухоли и митотический индекс.

Символ T – опухоль (Tumor) - оценивается в зависимости от размером опухоли:

T1 – опухоль не более 2 см наибольшем измерении

T2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

T3 – опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении

T4 – опухоль более 10 см в наибольшем измерении

Символ N – поражение лимфатических узлов (Nodes) – показывает наличие или отсутствие опухолевого метастазирования в лимфатических узлах.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – есть метастазы в регионарных лимфатических узлах

Символ M – метастазы (Metastases) – показывает наличие опухолевых клеток в другие органы.

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленные метастазы

При определении стадии заболевания при ГИСО, кроме критериев TNM, также учитываются и митотический индекс, и локализацию опухоли. Митотический индекс или пролиферативная активность опухоли оценивается врачом морфологом как высокая и низкая. В связи с более благоприятным прогнозом при локализации опухоли в желудке все

ГИСО разделены на две группы: желудочные и внежелудочные опухоли, а распределение по стадиям проводится отдельно для стромальных опухолей желудка (см. таблицу №1) и остальных локализаций (см. таблицу №2).

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Стадия IA	T1,T2	N0	M0	Низкий
Стадия IB	T3	N0	M0	Низкий
Стадия II	T1,T2	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T3	N0	M0	Высокий
Стадия IIIB	T4	N0	M0	Высокий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой
	Любая T	Любая N	M1	Любой

Таблица 1. Распределение стромальных опухолей желудка по стадиям

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Стадия I	T1,T2	N0	M0	Низкий
Стадия II	T3	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T1	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
Стадия IIIB	T2,T3,T4	N0	M0	Высокий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой
	Любая T	Любая N	M1	Любой

Таблица 2. Распределение стромальных опухолей внежелудочной локализации по стадиям

Помимо NTM классификации и распределение по стадиям при локализованных (при отсутствии отдаленных метастазов) ГИСО оценивается еще один критерий – риск прогрессирования заболевания. Риск прогрессирования заболевания оценивается в зависимости от 4 критериев: локализации, митотической активности, размеров разрыв капсулы опухоли. Существуют разные схемы оценки риска прогрессирования заболевания, но наиболее оптимальные являются схемы предложенные M. Miettinen и J. Lasota в 2006 г (см. таблицу №3) и H. Joensuu в 2008 г (см. таблицу №4).

Опухолевые параметры		Риск прогрессирования заболевания в %			
Размеры	Митотический индекс	Желудок	12 – перстная кишка	Тонкая кишка	Толстая кишка
≤ 2 см	≤ 5 митозов на 50 полей зрения x 400	0	0	0	0
>2 ≤ 5 см		1,9	8,3	4,3	8,5
>5 ≤ 10 см		3,6	}34	24	}57
>10		12		52	
≤ 2 см	> 5 на 50 полей зрения x 400	0	*	50	54
>2, ≤ 5 см		16	50	73	52
>5 ≤ 10 см		55	}86	85	}71
>10 см		86		90	

Таблица 3. Схема оценки риска прогрессирования заболевания в % предложенная М. Miettinen и J. Lasota в 2006 г

Выделенные оранжевым и красным цветами обозначают группы умеренного и высокого риска прогрессирования заболевания, которым необходим комбинированный подход к лечению.

Риск рецидива	Размер опухоли, см	Митотический индекс	Локализация опухоли
Очень низкий	≤2	≤5	Любая
Низкий	2.1–5.0	≤5	Любая
Промежуточный	2.1–5.0	>5	Желудок
	<5.0	6–10	Любая
	5.1–10.0	≤5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	>10	Любой	Любая
	Любой	>10	Любая
	>5	>5	Любая
	2.1–5.0	>5	Вне желудка
5.1–10.0	≤5	Вне желудка	

Таблица 4. Прогностические группы гастроинтестинальных стромальных опухолей (Н. Joensuu, 2008 г.)

3. СОСТАВЛЕНИЕ ПЛАНА ОБСЛЕДОВАНИЯ

В данном разделе описаны мероприятия, которые должны состояться до начала лечения. Для оценки распространенности заболевания и функциональный статус больного с последующим выбором тактики лечения необходимо проходить комплекс обследования. На основании результатов проводимых исследований врачебным мультидисциплинарным консилиумом составляется план лечения.

Диагностические исследования

План обследования составляется врачом в зависимости от локализации первичной опухоли. Перечень диагностических исследований приводится в таблице №5. Эти исследования позволят оценить распространённость опухолевого процесса (клиническую стадию заболевания), общий функциональный статус больного и оценить другие характеристики опухоли, позволяющие персонализировать подход к лечению.

Название исследования	Кому показаны эти исследования
Сбор анамнеза, в том числе семейного	Всем пациентам с любой стадией ГИСО
Физикальный осмотр	Всем пациентам с любой стадией ГИСО
Общий анализ крови	Всем пациентам с любой стадией ГИСО
Биохимический анализ крови	Всем пациентам с любой стадией ГИСО
Эндоскопическое исследование (гастроскопия, колоноскопия)	Только больным с локализацией опухоли в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной и толстой кишок
УЗИ органов брюшной полости и малого таза.	Всем пациентам с любой стадией ГИСО
КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием	КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием
Чрескожная пункционная биопсия опухоли под УЗИ или КТ навигацией	Показана только больным, которым планируется предоперационное лечение иматинибом и с метастатической болезнью
МРТ	Выполняется в основном у пациентов с локализацией опухоли в малом тазу.
ПЭТ КТ	Выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах КТ
Морфологическое подтверждение диагноза	Всем пациентам с любой стадией ГИСО
Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала и/или удаленной опухоли	Всем пациентам с любой стадией ГИСО
Исследование мутационного статуса генов KIT и PDGFRA	Всем пациентам с любой стадией ГИСО

Таблица №5. Перечень необходимых исследований при ГИСО

Анамнез

Тщательный сбор анамнеза позволяет узнать клинические симптомы заболевания, сведения о сопутствующих заболеваниях, сведения о лекарственной переносимости, аллергических реакциях. Собранный информация позволяет врачам оценить возможность хирургического или лекарственного лечения. Необходимо также тщательно собирать семейный анамнез для исключения наследственного синдрома ГИСО.

Медицинский (физикальный) осмотр

Как правило, осуществляется врачом во время сбора анамнеза. Медицинский осмотр заключается в физическом обследовании для выявления признаков заболевания. В результате осмотра врач измеряет температуру, артериальное давление, пульс, частота дыхания, массу тела. Далее врач проводит аускультацию (легких, сердца, кишечника) и пальпацию живота. При ГИСО больших размеров часто пальпируются опухолевые образования, при этом оценивается болезненность, подвижность и контуры опухоли.

Общий анализ крови проводится с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, уровень гемоглобина. В результате желудочно-кишечного кровотечения (самый частый симптом при ГИСО) у больных отмечается снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов.

Биохимический анализ крови

Результаты этого анализа дают важную информацию состоянии функции печени, почек и других органов. В результате проведения биохимического анализа крови определяются уровень трансаминаз (АСТ и АЛТ), мочевины и креатинина, ЩФ, электролитов (калия, натрия, хлоридов, кальция), глюкозы и других показателей.

Эндоскопическая диагностика

Эзофагогастродуоденоскопия – метод позволяет эндоскопом визуализировать верхние отделы пищеварительного тракта (пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка) со стороны слизистой оболочки. Помимо визуализации через эндоскоп возможно выполнение биопсии опухоли. Гистологическое подтверждение диагноза необходимо для правильного выбора тактики лечения. При необходимости выполняется эндоскопическое ультразвуковое исследование. Метод основан на использовании эндоскопа в сочетании с ультразвуковым датчиком на конце (эндосонография) и позволяет оценить размеры и структуру опухоли. Также с помощью эндоскопа с ультразвуковым датчиком возможно выполнение пункционной биопсии опухоли, поскольку чрескожная биопсия противопоказана из-за риска разрыва капсулы опухоли.

Колоноскопия – метод позволяет колоноскопом визуализировать толстую кишку при ГИСО или инвазии ее стенок стромальными опухолями других локализаций. Также через колоноскоп возможна биопсия опухоли или пункционная биопсия под контролем эндосонографии.

В течение одного-трех дней перед процедурой необходимо ограничиться только жидкой пищей. Вечером накануне исследования необходимо принимать слабительное и при необходимости сделать очистительную клизму. После процедуры больной находится в клинике под наблюдением врача еще на час. В любом случае понадобится сопровождение, чтобы отвести домой. При появлении сильной боли, крови в кале или слабости необходимо связаться с врачом.

Лучевая диагностика

Методы лучевой диагностики позволяют оценивать как локальную распространенность опухолевого процесса, так и наличие отдаленных метастазов. В зависимости от стадии заболевания врачи составляют план лечения.

Компьютер томография (КТ) с внутривенным и пероральным контрастированием

Метод является наиболее информативным методом, как при первичных локализованных опухолях, так и при метастатической болезни. КТ с контрастированием – исследование, предполагающее использование рентгеновского излучения в минимальных дозах, а также сопровождающееся введением специального вещества для усиления контрастности здоровых и патологически измененных тканей. Большинство опухолей, особенно, злокачественных, кровоснабжаются лучше, чем здоровые ткани, поэтому контрастное вещество будет накапливаться в них, давая картину отличия от прочих тканей. Кроме того, контраст необходим для изучения кровоснабжения опухоли и оценки опухолевой инвазии сосудов (вен и артерий). На снимках КТ контраст будет выделяться белым цветом, что позволит хорошо изучить этот участок (см. рисунок №4).



Рисунок №4. КТ сканирование

Метод КТ сканирования с внутривенным контрастированием позволяет оценить локализацию, размеры, кровоснабжение, локальную распространённость опухоли и наличие отдаленных метастазов. Также КТ с в/в контрастированием является методом выбора в оценки эффективности лекарственного лечения. Обычно для оценки эффективности лекарственного лечения злокачественных опухолей применяются так называемые критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST от англ. Response evaluation criteria in solid tumours). Это набор стандартизированных критериев, используемых для оценки уменьшения размеров опухоли в ответ на проводимую терапию. При ГИСО применение RECIST критериев неэффективно. В 2004 году специально для ГИСО были разработаны другие критерии оценки эффективности – критерии H. Choi. Критерии Choi практически полностью идентичны RECIST, за исключением наличия дополнительного параметра оценки – средней плотности опухолевой массы. Средняя плотность опухолевой массы измеряется (в единицах Хаунсфилда) на венозной фазе КТ исследования с внутривенным контрастированием. (см. таблицу №6).

Тип ответа	Определение
Полный ответ	- исчезновение всех опухолевых образований - все патологические узлы должны уменьшиться <10 мм по короткой оси в абсолютном значении
Частичный ответ	- $\geq 10\%$ уменьшение размеров опухоли и/или $\geq 15\%$ уменьшение средней плотности опухолевой массы при КТ - нет новых образований
Прогрессирование заболевания	- $\geq 10\%$ увеличение суммы наибольших размеров опухолевых образований - не отвечает критериям частичного ответа со стороны плотности - появление новых узлов или увеличение размеров имеющихся
Стабилизация заболевания	- все прочие случаи

Таблица 6. Критерии оценки ответа на проводимое лечение по Choi

МРТ с в/в контрастированием

Метод МРТ (магнито-резонансная томография) основан на использовании магнитного поля и радиоволн для получения изображений. При ГИСО метод используется редко, как уточняющий метод в основном при ГИСО тазовой локализации (ГИСО прямой кишки и/или метастазов в малом тазу) и метастатического поражения печени.

ПЭТ-КТ

Метод ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) в сочетании с КТ основан на использовании раствора глюкозы с радиоактивной меткой. Раствор вводится пациенту внутривенно с последующим сканированием всего тела пациента. Учитывая более высокий метаболизм, опухолевая ткань лучше накапливает радиофармпрепарат и лучше высвечивается при сканировании. С помощью ПЭТ можно обнаружить очаги даже очень маленьких размеров. При ГИСО метод ПЭТ-КТ рутинно не применяется и выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, или при сомнительных результатах КТ.

Гистологическое исследование

Перед выбором тактики лечения необходимо морфологическое подтверждение диагноза ГИСО. Морфологическое исследование биоптата либо удаленной опухоли проводится опытным врачом-морфологом и в заключительном гистологическом заключении обязательно должны быть указаны размер опухоли, локализация, морфологический подтип (веретеноклеточный, эпителиоидноклеточный и смешанный), митотический индекс (количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении), наличие разрыва капсулы опухоли (если таковое имело место).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)

Иммуногистохимическое исследование рекомендуется всем пациентам, которым при гистологическом исследовании подозревается ГИСО. Ключевой особенностью ГИСО является экспрессия тирозинкиназного рецептора KIT (CD117), которая наблюдается более чем в 95 % случаев. В 5% случаев ГИСО не экспрессируют рецептор KIT и в диагностике используются другие маркеры: DOG1 (экспрессируется до 98% случаев при ГИСО и редко встречается при других опухолях); CD34 (антиген гематопоэтических клеток-предшественников), встречается в 80 - 85% случаев при ГИСО желудка, в 50 % при ГИСО тонкой кишки и в 95 – 100% случаев при ГИСО пищевода и прямой кишки; виментин (до 80%), гладкомышечный актин (до 40%), Н-колдесмон, колпонин и реже десмин (до 5%); в меньшей степени экспрессируют нейрогенные специфические маркеры S-100 протеин (до 5%), хромогранин А, нейронспецифическую энолазу (1-5%), синаптофизин и нейрофиламенты.

При ГИСО, у которых отсутствуют мутации в генах KIT и PDGFRA необходимо ИГХ с определением экспрессии сукцинатдегидрогеназы В (SDHB). Отсутствие экспрессии свидетельствует о нарушении функции гена SDHB. У этих опухолей другой механизм развития и лечение иматинибом этих больных неэффективно.

При CD117 и DOG1 отрицательных опухолях, когда ИГХ исследование не информативно, для диагностики ГИСО необходимо проведение молекулярно-генетическое исследование.

Молекулярно-генетическое исследование

Ключевую роль в патогенезе ГИСО играют мутации в генах KIT (экзоны 9,11, 13, и 17) или PDGFRA (экзоны 12, 14, 18). Впервые KIT мутации в стромальных опухолях ЖКТ были описаны японскими авторами Y. Kitamura и S. Hirota в 1998. По данным литературы, около 85% стромальных опухолей имеют KIT мутации, 3 – 18% - PDGFRA мутации и в 10 - 15% случаев ГИСО не определяются мутации в генах KIT и PDGFRA – нормальный (дикий) тип генов (англ. WT – wild type). Исследование мутационного профиля опухоли имеет огромную прогностическую, диагностическую значение, а также играет важную роль в выборе тактики лечения, поэтому определение мутационного статуса опухоли в ГИСО также является обязательным. В случаях, когда ИГХ неинформативно исследование мутационного профиля помогает установить диагноз ГИСО. Известно, что точечные замены и дупликации (вставки) в 11 экзоне KIT ассоциированы с более благоприятным прогнозом, чем делеции (потеря части гена) в 11 экзоне KIT и дупликации в 9 экзоне KIT.

В мире проведены исследования, в которых показано, что эффективность иматиниба зависит от типа и локализации мутаций. Наиболее высокая эффективность иматиниба отмечается при ГИСО с мутациями в 11 экзоне KIT - частота объективного ответа (ЧОО) достигает 85%. Хуже при 9 экзоне и гене PDGFRA. При мутации D842V (точечная замена аминокислоты аспарагиназа на валин в 842 локусе гена PDGFRA) иматиниб не эффективен. При мутациях в 9 экзоне KIT наиболее высокая эффективность лечения достигается при приеме двойной дозировки иматиниба - 800 мг в день.

Особое внимание представляют ГИСО с диким типом генов KIT и PDGFRA. Это собирательный термин и состоит из несколько подгрупп ГИСО несущие мутации в других генах: SDH, KRAS, NRAS, BRAF, NF1, ROS1. При BRAF и ROS1 мутированных ГИСО рассматривается применение соответствующих таргетных ингибиторов.

Мультидисциплинарный консилиум

Лечением больных с ГИСО занимается целая группа специалистов. Все профильные специалисты собираются и составляют план лечения больных. В группу специалистов, которые участвуют в лечении больных с ГИСО, могут входить:

- врач хирург-онколог – специалист, знающий все особенности хирургического лечения больных с ГИСО;
- врач химиотерапевт – специалист по противоопухолевой лекарственной терапии;
- врач патоморфолог – специалист, который исследует биологические ткани, с целью установки диагноза;
- врач рентгенолог – специалист по расшифровке рентгенологических исследований;
- врач эндоскопист – специалист по эндоскопической диагностике опухолей ЖКТ;
- молекулярный биолог – специалист, который исследует молекулярно-генетические мутации в опухолевой ткани;

- врач лучевой терапевт – специалист по лучевой терапии;
- врач по симптоматической терапии – специалист, который занимается лечением по улучшению качества жизни больных;

Таким образом, на мультидисциплинарном консилиуме в зависимости от стадии, молекулярно-биологических особенностей опухоли составляется индивидуальный план лечения для каждого пациента. Такие же консилиумы собираются и в процессе лечения и по его завершения, для обсуждения достигнутых результатов и составления дальнейшей тактики лечения.

На мультидисциплинарном консилиуме в зависимости от стадии, молекулярно-биологических особенностей опухоли составляется индивидуальный план лечения для каждого пациента.

4. ОБЗОР МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

В этом разделе описаны методы, которые применяются в лечении больных с ГИСО. Для каждого пациента составляется индивидуальный план лечения и поэтому не все методы, перечисленные в данном разделе, будут применяться каждому больному.

Хирургическое лечение

У больных с первичными локализованными опухолями хирургическое удаление опухоли является основным методом лечения. При метастатической болезни основным методом лечения является лекарственный, и хирургическое лечение рассматривается и как опция отдельным пациентам. В отличие от эпителиальных злокачественных опухолей (рака) при ГИСО необходимо рассматривать возможность выполнения экономных (органосохраняющих) резекций (в пределах здоровых тканей) без лимфодиссекции (удалении региональных лимфатических узлов и сосудов). Важно знать, что во время операции нужно предотвратить разрыв капсулы опухоли, потому что нарушение капсулы опухоли может привести к диссеминации опухолевого процесса. Особое внимание представляют ГИСО так называемые сложные локализации (пищевода, пищеводно-желудочного перехода, двенадцатиперстной и прямой кишок). При этих локализациях необходим очень большой объем хирургического вмешательства, приводящий к инвалидизации больных. Поэтому этим больным необходимо расширить показания к проведению предоперационной лекарственной терапии с целью максимально уменьшить размеры опухоли создать условия для выполнения экономных операций. В зависимости от локализации опухоли применяются разные объемы оперативных вмешательств:

- ГИСО пищевода – резекция пищевода с пластикой желудочным стеблем;
- ГИСО желудка - атипичная (клиновидная), дистальная и проксимальная резекции желудка, гастрэктомия;
- ГИСО двенадцатиперстной кишки атипичная, дистальная, дистальная сегментарная и проксимальная резекции двенадцатиперстной кишки, панкреатосохранная дуоденэктомия, гастропанкреатодуоденэктомия (ГПДР).
- ГИСО тонкой кишки – резекция тонкой кишки;
- ГИСО ободочной кишки – колэктомия
- ГИСО прямой кишки – резекция и экстирпация прямой кишки.
- Внеорганные ГИСО – удаление внеорганных опухолей.

При местно-распространенном процессе (локальном врастании опухоли в соседние органы) объем хирургического вмешательства может быть расширен. Хирургическое вмешательство проводится под общим наркозом. Предварительно перед операцией проводится подготовка больного. В день операции больному нельзя есть, проводится очистительная клизма. В зависимости от объема операция может длиться от 2 до 6 часов. В послеоперационном периоде больной находится в стационаре до полной реабилитации.

Методы хирургического вмешательства

Существуют разные методы выполнения хирургических вмешательств: открытый, лапароскопический и роботизированный.

Открытый способ – мобилизация и удаления резецированного органа с опухолью выполняется через большой разрез в области живота. Лапароскопический и роботизированные способы выполняются через небольшие разрезы, через которых специальными инструментами выполняется мобилизация и удаление тканей. Из-за того, что операции выполняются через маленькие разрезы они называются еще и малоинвазивными операциями.

Метастазэктомия

Удаление отдаленных метастазов называется метастазэктомия. Она выполняется или одновременно с первичной опухолью или в разные этапы. Однако не всем пациентам показано выполнение метастазэктомии. Это зависит от многих факторов: количество, локализация и связь с окружающими тканями метастатических узлов.

Побочные эффекты хирургического вмешательства

Как и при любом хирургическом вмешательстве существуют риски развития осложнений, таких как массивная кровопотеря, инфекционные осложнения, инфаркт миокарда, развитие тромбозов и тромбоэмболии легочных артерий. После резекций органов пищеварительного тракта, как правило, формируют соединения для восстановления его непрерывности. В отдельных случаях может развиваться несостоятельность или рубцовые сужения соединений. В таких ситуациях необходимы повторные операции в экстренном порядке. В данном разделе перечислены не все побочные эффекты хирургического лечения. До операции врач хирург проводит беседу с пациентом и описывает все возможные риски в каждом индивидуальном случае.

“

Врачи хирурги проводят профилактическое лечение и принимают все меры для предотвращения всех рисков.

Лекарственное лечение

До внедрения в практику таргетной терапии прогноз больных с ГИСО был очень неблагоприятный, поскольку лучевая и химиотерапия неэффективны. Ключевой особенностью ГИСО является гиперэкспрессия (95%) рецептора CD117, которая связана с развитием мутаций в гене *KIT* (кодирующий рецептор фактора роста стволовых клеток) и *PDGFRA* *KIT* (кодирующий рецептор фактора роста тромбоцитов). Мутированный рецептор находится в постоянном активированном состоянии, без связывания с лигандом (*SCF* – стволовым фактором роста и *PDGF* – тромбоцитарный фактор роста), что приводит к активации пролиферации, неконтролируемым ростом и нарушении дифференцировки клеток (см. рисунок №2). Понимание биологии опухоли позволило использовать специфические (таргетные) препараты, которые блокируют рецепторы *KIT* и *PDGFRA*.

Одним из первых ингибиторов рецепторов *KIT* и *PDGFRA*, который показал высокую эффективность в лечении пациентов с ГИСО, является препарат иматиниб. Иматиниб связывается с внутриклеточным доменом рецептора и блокирует передачу внутриклеточного сигнала, тем самым вызывая инактивацию пролиферации и роста опухолевых клеток и активации программируемой смерти (апоптоза) опухолевых клеток (см. рисунок №3).

Оптимальная дозировка иматиниба является 400 мг (4 таблетки по 100 мг) в сутки. Иматиниб следует принимать внутрь за один прием во время еды (вместе с нежирной пищей), запивая стаканом воды. При локализации мутаций в 9 экзоне *KIT* оптимальная дозировка иматиниба является - 800 мг в сутки. Наиболее высокая эффективность иматиниба отмечена при ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT* с частотой объективного ответа на лечение до 70–85 % случаев. Меньшая эффективность наблюдалась при ГИСО с дупликациями в 9 экзоне *KIT* и диким типом *KIT* и *PDGFRA* с частотой ответов до 48–50 %. Терапевтический ответ иматиниба отсутствует при ГИСО с мутацией D842V в 18 экзоне *PDGFRA*. Также иматиниб неэффективен и при локализации мутаций в 13 и 17 экзоне *KIT*, но эти мутации встречаются крайне редко в первичных опухолях, они развиваются, как правило, на фоне лечения иматинибом (вторичные мутации).

В процессе лечения иматинибом, как правило, развиваются вторичные мутации, которые приводят к развитию резистентности опухоли к препарату. В таких случаях, оптимальнее всего является изучение механизмов развития резистентности и применение таргетных препаратов блокирующие данные механизмы. В настоящее время уже зарегистрированы 3 препарата (3 линии лечения) для лечения больных с ГИСО: иматиниб, сунитиниб и регорафениб. Препараты 2-й и 3-й линии (сунитиниб и регорафениб) имеют более широкий спектр воздействия на различные молекулы, влияющие на пролиферацию и рост опухолевых клеток – мультитаргетные препараты.

Сунитиниб является мультитаргентным препаратом, который показал высокую эффективность во 2-й линии лечения (после развития резистентности опухолевых клеток к

иматинибу). Сунитиниб принимается циклами в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 недель с 2-недельными интервалами (режим 4 недели / 2 недели). Сунитиниб принимается внутрь за один прием независимо от приёма пищи.

При выраженных побочных эффектах допустимо снижение дозы сунитиниба до 37,5 мг/сут. Альтернативным режимом лечения является сунитиниб 37,5 мг ежедневно без перерыва. Данный режим лечения обладает менее выраженной токсичностью при сопоставимой эффективности. Наиболее высокая эффективность сунитиниба отмечается при ГИСО с мутациями в 9-м экзоне KIT и WT, хуже – с мутациями в 11 экзоне KIT. Лечение сунитинибом проводится до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности к препарату.

Регорафениб является мультитаргетным препаратом, который показал высокую эффективность в 3-й линии (у больных симатиниб и сунитиниб резистентными опухолями). Регорафениб применяется циклами в дозе 160 мг/сут. ежедневно в течение 3 недель с перерывами в 1 неделю. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности к препарату.

Клинические исследования

При развитии резистентности и к регорафенибу больному может быть предложено участие в клинических исследованиях новых таргетных препаратов.

Все новые методы диагностики и лечения проходят сначала доклинические, потом клинические исследования, после чего препарат или метод проходит регистрацию. Клинические исследования – научные исследования с участием людей, направленные на изучение новых методов лечения.

В ходе клинических исследований изучают эффективность, токсичность и безопасность новых методов диагностики и лечения. Клинические исследования проводятся в несколько этапов (см. таблицу ниже).

I фаза	На этом этапе проводится оценка переносимости, безопасности, терапевтического эффекта, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата.
II фаза	На этом этапе оценивается эффективность и переносимость препарата при конкретном заболевании, определяются терапевтический уровень дозирования.
III фаза	На этом этапе подтверждается эффективность и безопасность препарата и сравнивается со стандартными существующими методами лечения
IV фаза	На этом этапе продолжается оценка уже зарегистрированных препаратов у больных с различными видами опухолей.

Участие в клинических исследованиях дает ряд преимуществ: доступ к самым передовым противоопухолевым препаратам; исследуемое лечение с большой долей вероятности может принести пользу; больными занимаются врачи экспертного класса. С другой стороны, участие в клинических исследованиях сопряжено с определёнными рисками: проведенное лечение может не принести никакой пользы; лечение может сопровождаться побочными действиями; дополнительное посещение клиники и оформление различных документов. Перед участием в клинических исследованиях необходимо подписать информационное согласие. В данном документе подробно описаны все детали клинического исследования и возможные риски, и потенциальная польза.

В настоящее время проводятся многие клинические исследования по изучению эффективности новых таргетных препаратов. Некоторые из них показали высокую эффективность и в ближайшее время ожидается их регистрация при лечении больных с ГИСО. Также больному может быть предложено повторное назначение иматиниба. Даже при формальной неэффективности, иматиниб может замедлять рост опухоли.

Побочные эффекты таргетной терапии

Побочные эффекты зависят от многих факторов: от типа препарата, дозы, продолжительности лечения и индивидуальных особенностей организма. Побочные действия развиваются не у всех пациентов. У некоторых больных возникают тяжелые нежелательные эффекты, которые могут привести к прекращению лечения, у других лечение проходит гладко, без побочных реакций.

Побочные эффекты лечения связаны с токсическим системным воздействием препаратов на организм. К обычным побочным эффектам относятся: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, диарея, слабость, недомогание. В результате воздействия лекарственных препаратов на систему кроветворения приводит к снижению количества клеток крови (лекоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения). Также может развиваться печеночная, почечная и сердечная недостаточность, отеки (преимущественно периорбитальных областей), кожная сыпь, гиперкератоз (усиленное ороговение) кожи ладоней и подошв и др. При развитии побочных врачом назначается сопроводительная терапия, при необходимости снижается доза препарата до его отмены.

Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия при ГИСО неэффективна. При метастазах в печени может применяться гипофракционная стереотаксическая лучевая терапия. Стереотаксическая лучевая терапия основана на точно рассчитанном воздействии на опухоль высокими дозами фотонного излучения. Курс лечения проводится примерно за пять сеансов. Каждый сеанс может продолжаться до 10 мин. При множественных метастазах в печени может применяться комбинированное применение метастазэктомии и стереотаксической лучевой терапии.

Радиочастотная термоабляция (РЧТА)

Применение РЧТА возможно при небольших метастазах печени. Метод основан на применение радиоволн с высокой энергией для нагрева и уничтожения опухолевых клеток. Специальными пунксионными иглами с радиоволновым датчиком на конце иглы проводится пункция под КТ навигацией и термоабляция метастатического очага в печени. Абляция может применяться как самостоятельный метод лечения, когда операцию невозможно выполнять, или в комбинации с хирургическим лечением.

Эмболизация

Метод представляет разновидность эндоваскулярной терапии. Метод, также применяется для лечения отдельных метастазов в печени. Через бедренную артерию вводится катетер и проводится в артерию питающая метастатический очаг в печени. Когда достигается нужное место, через катетер вводится вещество, закрывающее просвет артерии питающее опухоль. Без притока крови опухолевые клетки погибают. Иногда эмболизацию проводится с использованием вещества, содержащие химиотерапевтические или радиоактивные препараты.

5. СПРАВОЧНИК ПО МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ

Локализованные (неметастатические) ГИСО.

В данном разделе приведена информация по методам лечения больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО. Выбор тактики лечения зависит от степени риска прогрессирования заболевания (схемы оценки риска прогрессирования заболевания приведены в таблицах №3 и №4).

Очень низкий и низкий риск прогрессирования заболевания

У больных с неэпителиальными опухолями менее 2 см с локализацией в желудке и двенадцатиперстной кишке рекомендуется динамическое наблюдение. Большинство таких опухолей представлены ГИСО с низким риском прогрессирования, клиническое значение которых до конца остается неясным. По данным литературы эти опухоли имеют тенденцию к регрессии. При выявлении увеличения опухоли в размерах в процессе динамического наблюдения показано хирургическое лечение. При локализации опухоли в тонкой, толстой или прямой кишок стандартным подходом является лапароскопическое или открытое удаление опухоли, поскольку риск прогрессирования у этих пациентов значительно выше. Всем пациентам с размером опухоли больше 2-х см показано хирургическое лечение. Поскольку чрескожная пункционная биопсия под УЗИ или КТ навигацией противопоказана, и эндоскопическая биопсия затруднительна, этим больным рекомендовано хирургическое лечение без морфологического подтверждения диагноза. Послеоперационное противоопухолевое лекарственное лечение этим больным не показано.

Промежуточный и высокий риск прогрессирования заболевания

Основным методом лечения больных с локализованными ГИСО является хирургический. В отличие от эпителиальных злокачественных опухолей (рака) при ГИСО необходимо рассматривать возможность выполнения экономных (органосохраняющих) резекций (в пределах здоровых тканей). Основным критерием радикальности операции является отсутствие опухолевых клеток по линии резекции. Эуклеация опухоли не является адекватным объемом хирургического вмешательства и не должна применяться при ГИСО. Лимфодиссекция выполняется только при подозрении на метастазы в лимфатических узлах. Лапароскопическое удаление возможно при соблюдении онкологических принципов абластики (предотвращение разрыва капсулы опухоли) и квалифицированной эндоскопической бригадой. При выявлении опухолевых клеток по краю резекции (R1), рекомендуется выполнение повторной операции учитывая весь спектр клинических факторов прогноза. У функционально неоперабельных больных (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного лекарственного лечения либо симптоматической терапии. При осложненных формах заболевания (желудочно-кишечное или внутрибрюшное кровотечение, кишечная непроходимость)

рекомендуется хирургическое лечение по экстренным показаниям. При этом принципы хирургического лечения больных с осложненными формами ГИСО проводятся по стандартам лечения экстренной хирургии.

Учитывая высокий риск прогрессирования заболевания и низкие показатели выживаемости этим больных необходим комбинированный подход к лечению с применением послеоперационной (адьювантной) терапией иматинибом.

Согласно проведенному рандомизированному исследованию (Scandinavian Sarcoma Group – SSGXVIII) адьюадьювантная терапия в течение 3 лет достоверно улучшает показатели выживаемости по сравнению с адьюадьювантной терапией в течение 1-го года у больных с высоким риском прогрессирования заболевания. Поэтому стандартом в настоящее время является терапия иматинибом в дозе 400 мг в сутки в течение 3 лет. В США проведено нерандомизированное исследование PERSIST-5, в которой показано, что адьювантная терапия иматинибом в течение 5 лет улучшает показатели выживаемости по сравнению с трехлетним периодом. Поэтому в настоящее время проводится еще одно рандомизированное исследование SSG XXII в которой будет проведена сравнительная оценка эффективности адьювантной терапии в течении 3-х и 5 лет. Предварительные результаты этого исследования ожидаются к 2023 года.

Местно-распространенный процесс

У больных с местно-распространенным процессом и гигантскими размерами опухоли (размеры более 10 см) показатели выживаемости низкие, а риск прогрессирования заболевания очень высокий, поэтому этим больным необходим комбинированный подход к лечению с применением предоперационной (неoadьювантной) и адьювантной терапией иматинибом. Учитывая высокую эффективность предоперационной терапии иматинибом этим больным допустимо проведение пункционной биопсии с целью подтверждения диагноза и проведения лечения. Неoadьювантная терапия иматинибом направлена на уменьшение размеров и девитализации опухоли, что позволяет увеличить частоту радикальных операций с 50% до 87 % резекции и улучшить показатели выживаемости у этих больных. Хирургическое лечение целесообразно выполнить на максимальном эффекте неoadьювантной терапии, который достигается в среднем через 6–12 месяцев лечения с последующим продолжением лечения не менее 3 лет.

Метастатический процесс

До внедрения в практику таргетной терапии прогноз больных с ГИСО был очень неблагоприятный, поскольку традиционная лучевая и химиотерапия неэффективны. Таргетная терапия высокоэффективна у больных с ГИСО. В настоящее время зарегистрированы уже 3 линии лечения: иматиниб, сунитиниб и регорафениб.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (циторедуктивные операции) больных с метастатической болезнью рассматривается как опция, направленная на удаление опухолевых клонов, в которых развились вторичные мутации резистентные к препарату, тем самым улучшая продолжительность эффективности таргетной терапии и улучшение показателей выживаемости. Хирургическое лечение показано не всем пациентам. Показания к операции зависят от распространенности опухолевого процесса и эффективности таргетной терапии. Хирургическое вмешательство выполняется на момент достижения максимального эффекта таргетной терапии и нужно стремиться к удалению всех метастатических очагов. При неэффективности таргетной терапии оперативное лечение не приводит к улучшению показателей выживаемости. Также циторедуктивные операции показаны при локальном прогрессировании (прогрессирование одного опухолевого очага на фоне эффективности лечения остальных метастатических очагов). В таких случаях основной целью операции является удаление прогрессирующих очагов с максимальным удалением остальных метастазов, которые отвечают на лечение. Но, при этом необходимо выполнить максимально органосохраняющие операции.

При невозможности выполнения полной циторедукции можно рассматривать возможность комбинирования хирургического лечения с методами локальной деструкции опухоли (стереотаксическая лучевая терапия, радиочастотная термоабляция, эмболизация).

Программа наблюдения

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала лечения. Обследование проводится каждые 3–6 месяцев в первые 1–2 года, на сроке 3–5 лет – 1 раз в 6–12 месяцев. После 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб.

Объем обследования:

1. Анамнез и физикальное обследование.
2. ФГДС или колоноскопия при ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки или ободочной и прямой кишки каждые 3–6 мес. в зависимости от риска прогрессирования.
3. УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3–6 мес. в зависимости от риска прогрессирования.
4. Рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.
5. КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием каждые 6–12 мес. в зависимости от риска прогрессирования.