**ГЛАВА 16**

**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ**

**(С15-С20; С48)**

16.1. Основные статистические показатели С15–С20; С48.

Таблица 16.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 33 | 105 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 0,3 | 1,1 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 42,8 | 40,0 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 28,6 | 23,0 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 14,3 | 26,0 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 14,3 | 11,0 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 8,8 | 2,8 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 4 | 21 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 0 | 0,2 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 13,3 | 22,3 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 97 | 318 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 15,5 | 22,3 |

Гастроинтенстинальные стромальные опухоли (ГИСО, gastrointestinal stromal tumors, GIST, М8936/0-1-3) – редкие мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта с частотой встречаемости 10–20 случаев на 1 млн. населения в год. На долю ГИСО приходится 80% мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта, которые имеют особые клинико-морфологические, иммуногистологические и молекулярные характеристики, что предполагает специальную стратегию их лечения. Одинаково часто заболевают мужчины и женщины. Медиана возраста пациентов с ГИСО приходится на 55-65 лет, редко на лиц моложе 40 лет. Могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто встречаются в желудке (60-70%) и тонкой кишке (25-35%), реже – в толстой кишке (5%), двенадцатиперстной кишке (5%), пищеводе (<1%) и аппендиксе (<2%), а также определяют в сальнике, брыжейке кишечника и забрюшинном пространстве. ГИСО составляют до 94% и 83% сарком желудка и тонкой кишки соответственно. ГИСО могут иметь веретеноклеточный, эпителиоидный и смешанный гистологический тип клеток.

Ключевым механизмом развития опухоли является мутация в гене c-Kit (80%) или PDGFRA (10%). Прогрессирование проявляется метастазами в печени и/или по брюшине.

**16.2. Стадирование, оценка степени дифференцировки и риска прогрессирования заболевания.**

Основными прогностическими факторами являются: митотический индекс, размер и локализация опухоли. Основа стадирования – размер опухоли и митотический индекс. Митотический индекс определяется путем подсчета числа митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа, объектив 40х, общая площадь исследуемого материала в 50 полях составляет 5 мм2 (таблица 1).

Дополнительные прогностические факторы – разрыв капсулы, наличие опухолевых клеток по линии резекции.

**16.2.1. Определение степени дифференцировки GIST**

Таблица 16.2

|  |  |
| --- | --- |
| Низкий митотический индекс | Частота митозов 5 и менее в 50 полях зрения |
| Высокий митотический индекс | Частота митозов более 5 в 50 полях зрения |

Для стадирования ГИСО используется TNM классификация (8-ое издание, 2017 г.)(табл. 16.3)

**16.3. Классификация TNM**(8-я редакция, 2017 г.).

**16.3.1.T - первичная опухоль.**

|  |  |
| --- | --- |
| T1 | Опухоль ≤2 см в наибольшем измерении |
| T2 | Опухоль >2 см, но ≤5 см в наибольшем измерении |
| T3 | Опухоль >5 см, но ≤10 см в наибольшем измерении |
| T4 | Опухоль >10 см в наибольшем измерении |

**16.3.2.N - Регионарные лимфатические узлы.**

|  |  |
| --- | --- |
| NX | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов |
| N0 | Отсутствуют метастазы в регионарных лимфоузлах |
| N1 | Метастазы в регионарных лимфатических узлах |

Примечание: Регионарные лимфатические лимфоузлы редко поражаются при GIST, поэтому в случаях, когда состояние лимфоузлов не было оценено (клинически или морфологически), должна выставляться категория N0 вместо NX или pNX.

**16.3.3.M-отдаленные метастазы.**

|  |  |
| --- | --- |
| M0 | Нет отдаленных метастазов |
| M1 | Имеются отдаленные метастазы |

**16.3.4.Группировка по стадиям.**

Таблица 16.3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадия | T | N | M | Митотический индекс |
| GISTжелудка | | | | |
| IA | T1, T2 | 0 | 0 | Низкий митотический индекс |
| IB | T3 | 0 | 0 | Низкий митотический индекс |
| II | T1, T2 | 0 | 0 | Высокий митотический индекс |
|  | T4 | 0 | 0 | Низкий митотический индекс |
| IIIA | T3 | 0 | 0 | Высокий митотический индекс |
| IIIB | T4 | 0 | 0 | Высокий митотический индекс |
| IV | любоезначение | 1 | 0 | Любоезначение |
|  | любоезначение | любоезначение | 1 | Любоезначение |
| GIST тонкого кишечника | | | | |
| I | T1, T2 | 0 | 0 | Низкий митотический индекс |
| II | T3 | 0 | 0 | Низкий митотический индекс |
| IIIA | T1 | 0 | 0 | Высокий митотический индекс |
|  | T4 | 0 | 0 | Низкий митотический индекс |
| IIIB | T2, T3, T4 | 0 | 0 | Высокий митотический индекс |
| IV | любоезначение | 1 | 0 | Любоезначение |
|  | любоезначение | любоезначение | 1 | Любоезначение |

*Примечание: критерии стадирования для опухолей желудка могут применяться у первичных солитарных ГИСО сальника, критерии стадирования для опухолей тонкогокишечника могут применяться при ГИСО пищевода, ободочной, прямой кишки и брыжейки.*

**16.4. Диагностические мероприятия.**

План обследования включает изучение жалоб и анамнеза заболевания, общее физикальное обследование, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога у женщин, стандартные лабораторные тесты (группа крови, резус-фактор, серореакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевина, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты - K, Na, Ca, Cl)), коагулограмма по показанием, функциональные тесты, состав которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИ сосудов (вен нижних конечностей, ультразвуковая допплерография сосудов и т.д.), а также консультация узких специалистов (по показанием с учетом сопутствующей патологии).

Эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта с биопсиейопухоли и морфологическим исследованием материала.При локализации опухоли в желудке эндоскопическая предоперационная биопсия предпочтительнее чрескожной.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с целью определения размеров опухоли, ее структуры, глубины инвазии, состояния регионарных лимфатических узлов является более предпочтительным методом, чем ЭГДС.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.

Чрескожная пункционная биопсия опухоли под контролем УЗИ противопоказана, вследствие повышенного риска развития диссеминации опухоли по брюшине (разрыв капсулы опухоли) и по ходу пункционного канала. Исключение – предоперационное назначение таргетной терапии.

Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с контрастированием (по показанием).

Рентгенография органов грудной клетки.

КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным контрастированием является оптимальным методом диагностики.

Магнито-резонансная томография с/без болюсным контрастированием (МРТ/МРТА) по показанием. Обязательно выполняется при локализации опухоли в малом тазу (опухоли прямой кишки).

ФДГ ПЭТ-КТ выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах компьютерной томографии (по показаниям).

Лапароскопия (по показаниям).

Морфологического исследования биопсийного материала, удаленной опухоли.

Диагноз ГИСО основывается на данных световой микроскопиии иммуногистохимического исследования (95% опухолей CD117 – позитивны, 80% –CD34-позитивны, 85-95% для c-Kit положительных и 30-36% для c-Kit негативных – DOG1-позитивных). Наличие мутации в генах KITи PDGFRA может подтвердить диагноз ГИСО в сложных диагностических случаях (в частности, при подозрении на CD117-негативные ГИСО).

**16.4.1. Алгоритм диагностики ГИСО**

Таблица 16.4

|  |  |
| --- | --- |
| Cветовая микроскопия -подозрение на ГИСО | |
|  | |
| Иммуногистохимия | |
|  | |
| KIT (CD117) | |
| **– +** | Г  И  С  О |
| DOG1 или CD34 |
| **– +** |
| KIT или PDGFRA мутации |
| **– +** |
| ГИСО (–) | |

Анализ мутационного статуса генов KIT (9, 11, 13 и17 экзоны) и PDGFRA (12 и 18 экзоны) имеет чрезвычайно важное значение в оценке эффективности таргентной терапии и прогноза.

Пациенты с точечными мутациями, дупликациями в 11-м экзоне гена KIT и гене PDGFRA (кроме D842V) лучше отвечают на лечение и обладают благоприятным прогнозом.

Патогенез развития стромальных опухолей желудка в составе триады Карнея и синдрома Карнея-Стратакиса связан с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы (SDH). Терапия ингибиторами тирозинкиназ в таких случаях неэффективна. У пациентов с диким типом могут выявляться мутации в генах SDH, KRAS, BRAF, NRAS.

В сложных случаях (трудности в установке морфологического или молекулярно-генетического диагноза, пациенты с триадой Карнея или с диким типом) уточняющую диагностику и лечение целесообразно проводить в специализированных онкологических учреждениях.

**16.5. Лечение локализованных ГИСО.**

Объем диагностических исследований зависит от локализации опухоли и должен соответствовать стандартам обследования пациентов, страдающих раком данной локализации.Хирургическое вмешательство, проведенное как можно раньше, является наилучшим вариантом лечения локализованных стромальных опухолей ЖКТ.

В случае, когда подслизистая опухоль в пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке имеет размер ≤2 см в диаметре и нет клинических проявлений заболевания, проводится динамическое наблюдение: эндоскопическая ультрасонография каждые 6-12 мес. При увеличении опухоли в размерах, пациентам выполняется лапароскопическая/лапаротомическая эксцизия. Альтернативой может стать, принятое совместно с пациентом, решение о выполнении диагностической операции с целью получения гистологического материала и последующей верификацией диагноза. При наличии опухолевых образований >2 см в диаметре стандартным подходом является выполнение биопсии или эксцизии.

При локализации любого размера опухоли в тонкой, толстой или прямой кишке стандартным подходом является выполнение биопсии, лапароскопического или открытогоудаления опухоли.

При наличии патологического образования в брюшной полости, не поддающегося эндоскопической оценке, методом выбора является выполнение лапароскопической/лапаротомической эксцизии.

**16.6. Общие принципы лечения.**

Ведущим методом лечения ГИСО является хирургический. Целью операции является выполнение R0 резекции. Пациентам с ГИСО оправданы выполнение экономных резекций, отступя от макроскопически видимого края опухоли не менее чем на 2 см. Энуклеация опухоли не является адекватным объемом хирургического вмешательства и не должна применяться при ГИСО. При клинически негативных лимфатических узлах лимфодиссекция не производится. Лапароскопическое удаление опухоли возможно при небольших размерах до 5.0 см Случай разрыва опухоли, возникший спонтанно или в процессе хирургической резекции, должен быть зафиксирован, потому что он имеет крайне неблагоприятное прогностическое значение вследствие контаминации брюшной полости. В случаях разрыва опухоли должны быть взяты смывы из брюшной полости.

При выявлении опухолевых клеток по краю резекции (R1) возможно выполнение повторной операции с учетом всех клинических факторов прогноза.

**16.6.1. Лечение первично-резектабельных форм GIST.**

Хирургическая R0 резекция является адекватной.

Пациентам высокой группы риска (III-IV стадии заболевания) показано проведение адъювантной химиотерапии иматинибом (400мг внутрь ежедневно) в течение 1 года.

Если выполнена R1 резекция, то необходимо рассмотреть возможность повторного хирургического вмешательства.

**16.6.2. Лечение первично-нерезектабельных форм GIST.**

При нерезектабельной опухоли и наличии метастазов лечение начинается с химиотерапии иматинибом в дозе 400 мг/сутки. Лечебный эффект по данным КТ/МРТ оценивается каждые 3 месяца. Если опухоль становится резектабельной, рассматривается вопрос о выполнении радикального хирургического вмешательства (R0).

**16.6.3. Лечение нерезектабельных форм GIST.**

Стандартом первой линии химиотерапии является иматиниб в дозе 400 мг/сутки. При прогрессировании процесса дозу лекарственного средства повышают поэтапно до 800 мг/сутки. У пациентов с мутацией в 9 экзоне KIT-гена должна сразу использоваться высокая доза иматиниба (800мг/сутки, по 400мг два раза в день). Обнаружение мутации D842V в 18 экзоне гена *PDGFRA*, является маркером первичной резистентности опухоли к лекарственному средству.Лечение должно быть непрерывным. Непосредственно за прекращением лечения, практически во всех случаях ГИСО, следует относительно быстрая опухолевая прогрессия.

Эффективность лечения у большинства пациентов проявляется в уменьшении размера опухоли, но в некоторых случаях могут происходить только изменения в плотности опухоли по данным КТ-исследования или эти изменения могут предшествовать более позднему сокращению размеров опухоли. Некоторое увеличение размера опухоли может указывать на эффективность терапии, если одновременно с этим плотность опухоли по данным КТ уменьшилась. Внезапное выявление новых образований на КТ может быть связано с тем, что они становятся более визуализируемыми, когда теряют плотность. Следовательно, размер и плотность опухоли (должны рассматриваться как критерии эффективности проводимой терапии.

С другой стороны, опухолевая прогрессия может не сопровождаться изменениями размера опухоли. Некоторое увеличение плотности в пределах опухолевого образования может указывать на прогрессирование заболевания. Типичная картина прогрессирования — «узел в узле», при котором часть образования, ранее «ответившего» на лечение, приобретает повышенную плотность.

При прогрессировании заболевания или у пациентов нечувствительных к иматинибу, стандартом терапии второй линии является сунитиниб (по 50мг внутрь ежедневно в течение 4 недель, интервал между курсами – 2 недели).

При прогрессировании заболевания после 2-х стандартных линий лечения вариантом является применение лекарственного средства регорафениба. Рекомендуемая суточная доза составляет 160 мг (4 таблетки по 40 мг). Лекарственное средство назначается один раз в сутки в течение 3 недель. В последующую неделю (4-я неделя от начала лечения) следует перерыв в приеме лекарственного средства. Период продолжительностью 4 недели от начала приема является одним курсом лечения.

Оперативное лечение может рассматриваться в качестве паллиативной меры у отдельных пациентов при ограниченном характере прогрессирования. Так же могут быть рассмотрены такие методы локального лечения, как, например, абляция и эмболизация.

**16.7.Наблюдение, сроки и объем обследования.**

КТ каждые 3–4 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет, и затем ежегодно. При опухолях с низким риском контрольное обследование осуществляется с помощью КТ каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет.