

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ (ГИСО, GIST)

Коллектив авторов: Никулин М.П., Архири П.П., Владимирова Л.Ю., Жабина А.С., Носов Д.А., Стилиди И.С.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-318-324

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, ГИСО, GIST, CD117, DOG1, мутация KIT, мутация PDGFRA, дикий тип, WT.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – редкие мезенхимальные новообразования с частотой встречаемости 10–15 на 1 млн. Наиболее часто опухоли локализуются в желудке (60%) и тонкой кишке (30%), а также в двенадцатиперстной и прямой кишке. Редкие локализации – пищевод, ободочная кишка, большой сальник, брыжейка, забрюшинное пространство. Ключевым механизмом развития опухоли является мутация в гене *c-Kit* (80%) или *PDGFRA* (10%). Прогрессирование проявляется метастазами в печени и/или по брюшине. Терапия ингибиторами тирозинкиназ – основной метод лечения метастатической болезни, химиотерапия неэффективна.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании:

- клинической картины;
- эндоскопических данных; при этом эндоУЗИ при ЭГДС является более предпочтительным методом, чем ЭГДС, так как позволяет объективнее оценить размеры опухоли и ее структуру; КТ с внутривенным контрастированием;
- результатов морфологического исследования биоптата либо морфологического исследования удаленной опухоли;
- КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием является оптимальным методом диагностики как при первичных опухолях, так и при метастатической болезни; ультразвуковая томография органов брюшной

полости выполняется в качестве минимального объема обследования, однако метод менее информативен по большинству показателей (оценка размеров, плотности, количество очагов, возможность хранения информации).

При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-е издание, 2010 г.).

В окончательном гистологическом заключении указываются:

- размер опухоли;
- локализация;
- морфологический вид;
- митотический индекс (количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении);
- разрыв капсулы опухоли.

Иммуногистохимическое исследование опухоли с определением экспрессии CD 117 и/или DOG1 является необходимым при подтверждении диагноза. Желательно проведение молекулярно-генетического анализа в случае CD117- и DOG1-негативных опухолей (до 3–5% всех опухолей).

При локализации опухоли в желудке эндоскопическая предоперационная биопсия предпочтительнее чрескожной. При невозможности верификации диагноза и убедительных клинических и эндоскопических признаках локализованных форм ГИСО предоперационной морфологической диагностикой можно пренебречь, если не планируется предоперационная терапия иматинибом. При впервые выявленной метастатической болезни необходимо подтверждение диагноза морфологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Магниторезонансная томография выполняется при локализации опухоли в малом тазу (опухоли прямой кишки).

Желательно уточнение мутационного статуса опухоли с определением наличия мутации в генах KIT (экзоны 9, 11), PDGFRA (экзоны 12, 14, 18, D842V) или констатация отсутствия мутации в указанных генах (дикий тип, WT). Патогенез развития стромальных опухолей желудка в составе триады Карнея (Carney triad) и синдрома Карнея-Стратакиса (Carney-Stratakis syndrome) связан с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы (SDH). Терапия ингибиторами тирозинкиназ у таких больных малоэффективна. У больных с диким типом могут выявляться мутации в генах SDH, KRAS, BRAF, NRAS.

Факторы прогноза для гастроинтестинальных стромальных опухолей – размер, локализация, митотический индекс, разрыв капсулы – представлены в табл. 1.

Мутационный статус также обладает прогностическим значением (пациенты с точечными мутациями, дупликациями в 11-м экзоне гена KIT и гене PDGFRA (кроме D842V) лучше отвечают на лечение и обладают благоприятным прогнозом).

Позитронная томография (ПЭТ) выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах компьютерной томографии.

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

Таблица 1. Риск прогрессирования заболевания (по Н. Joensuu, 2008).

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

ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения локализованных и местнораспространенных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей является хирургическое лечение, а при рецидиве или метастатической болезни – таргетная терапия иматинибом.

Лечение локализованных форм

- При небольших размерах опухоли, менее 1–2 см, на основании клинической картины допустимо динамическое наблюдение, однако необходимо принимать во внимание потенциальный риск прогрессирования с учетом результатов морфологического исследования (факторов риска) при отказе от активной хирургической тактики.
- При размерах опухоли более 2 см показано оперативное лечение. Допустимо выполнение экономных резекций при отступлении от края опухоли на 1–2 см. Лимфодиссекция при неувеличенных лимфоузлах не проводится. Лапароскопические операции могут выполняться при небольших размерах опухоли в высокоспециализированных учреждениях при минимальном риске интраоперационного разрыва капсулы. Профилактическая резекция большого сальника как основной локализации перитонеальных метастазов оправдана, однако

рандомизированных исследований по эффективности профилактической оментэктомии не проводилось. Эндоскопические операции при локализации в желудке нецелесообразны в связи с сомнительной возможностью радикального иссечения «ножки» опухоли. При нерадикальной операции (R1, R2) следует рассмотреть вопрос о выполнении повторной операции. При невозможности ее выполнения – динамическое наблюдение или проведение таргетной терапии иматинибом.

- При локализации опухоли в пищеводе, кардиальном отделе желудка, двенадцатиперстной и прямой кишке показана предоперационная терапия с целью уменьшения ее размеров и последующей попытки выполнения органосохранной операции.
- При сомнительной резектабельности опухоли целесообразно предоперационное лечение иматинибом в течение 6–12 месяцев.

После радикальной операции при низком риске прогрессирования показано динамическое наблюдение.

- При промежуточном и высоком риске прогрессирования показана адьювантная терапия иматинибом – три года.
- При назначении адьювантной терапии либо лечению неоперабельных и метастатических опухолей желательно проводить молекулярно-генетическое исследование для исключения ГИСО, резистентных к таргетной терапии (мутация D842V в гене тромбоцитарного фактора роста, встречаемость – менее 5%).
- При рецидиве болезни после адьювантной терапии показано возобновление приема иматиниба.

Лечение нерезектабельных опухолей при рецидиве или метастатической болезни

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

- При нерезектабельных опухолях, рецидиве или метастатической болезни основной метод лечения – таргетная терапия иматинибом 400 мг в сутки.
- При выявлении мутации в 9-м экзоне гена KIT рекомендован иматиниб 800 мг в сутки (достоверно увеличивает время до прогрессирования без статистически значимого улучшения общей выживаемости).
- При прогрессировании на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг в сутки показана эскалация дозы до 800 мг в сутки.
- При исходно нерезектабельных опухолях у больных с эффектом в результате терапии целесообразна оценка возможности радикального хирургического лечения через 6–12 месяцев после начала терапии.
- При изолированном поражении печени возможно выполнение радиочастотной термоабляции либо резекция (R0) печени.

- При мультифокальном прогрессировании хирургическое лечение не улучшает результаты выживаемости по сравнению с лекарственным лечением. При локализованном прогрессировании – увеличении отдельного метастатического очага при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов – консилиумом может быть рассмотрен вопрос о хирургическом удалении очага. Проведение химиотерапии, гормонотерапии или других видов лекарственного лечения считается неэффективным.

Лучевая терапия может быть назначена при костных метастазах с паллиативной целью.

При хирургических осложнениях течения метастатической болезни (разрыве опухоли, кишечной непроходимости, кровотечении) выполняются общепринятые хирургические мероприятия с продолжением таргетной терапии.

ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

- При прогрессировании заболевания на фоне приема иматиниба (после эскалации дозы с 400 до 800 мг), непереносимости иматиниба либо первичной резистентности показана терапия сунитинибом: 50 мг в сутки, 4 недели с двухнедельным перерывом. При выраженных побочных эффектах допустимо снижение дозы до 37,5 мг в сутки. Медиана времени до прогрессирования составляет 6 месяцев по сравнению с плацебо. При локализованном прогрессировании – увеличении отдельного метастатического очага при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов – консилиумом может быть рассмотрен вопрос о хирургическом удалении очага.

ТЕРАПИЯ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ

- При прогрессировании болезни на фоне приема иматиниба и сунитиниба либо их непереносимости показана терапия регорафенибом: 160 мг в сутки, 3 недели с перерывом на одну неделю. Медиана времени до прогрессирования составляет 5 месяцев по сравнению с плацебо. При локализованном прогрессировании – увеличении отдельного метастатического очага при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов – консилиумом может быть рассмотрен вопрос о хирургическом удалении очага.

НАБЛЮДЕНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТА

После радикальных операций для раннего выявления метастазов и для оценки эффективности терапии метастатической болезни должна применяться компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и малого таза.

ГИСО крайне редко метастазируют в легкие, поэтому компьютерная томография грудной клетки нецелесообразна, обзорная рентгенография в прямой и боковой проекции является достаточным методом.

При компьютерной томографии должны быть оценены не только размеры опухолевых очагов, но и их плотность. Формальное увеличение размеров опухоли без оценки плотности не всегда означает прогрессирование.

Ультразвуковое исследование может применяться при невозможности проведения компьютерной томографии для оценки появления новых очагов, но не является надежным методом для мониторинга эффективности терапии метастатической болезни.

При низком риске прогрессирования после радикальных операций компьютерная томография проводится один раз в 6–12 месяцев в течение 5 лет. Компьютерная томография при промежуточном и высоком риске проводится каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет. Окончательные частота и сроки пока не определены.

Позитронная эмиссионная томография выполняется для оценки метаболической активности первичной опухоли или метастазов, но не является рутинным методом.

Рисунок 1. Алгоритм лечения больных операбельными формами GIST.

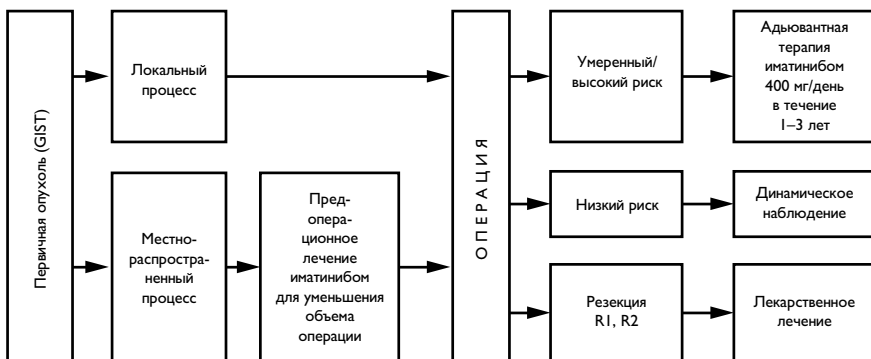


Рисунок 2. Алгоритм лечения больных неоперабельными и метастатическими GIST.
