

АРХИРИ ПЕТР ПЕТРОВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ И КОМБИНИРОВАННОМУ
ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ
ОПУХОЛЯМИ (ГИСО)**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Стилиди Иван Сократович

Официальные оппоненты:

Бойчук Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Израилов Роман Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом инновационной хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Хомяков Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

Защита состоится «19» ноября 2026 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются мезенхимальными злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые развиваются предположительно из клеток Кахала, которые, являясь промежуточными между автономной нервной системой и гладкомышечными клетками, обеспечивают связь между нервными окончаниями и гладкомышечными клетками и регулируют перистальтику желудочно-кишечного тракта.

Этот термин впервые был введен М.Т. Mazur и Н.В. Clark в 1983 г., которые описали группу лейомиом и лейомиосарком, имеющих диморфную структуру и одновременно экспрессирующих специфичные нейрогенные и гладкомышечные маркеры. После открытия в 1998 г. S. Hirota и соавт. мутации в гене *KIT* с гиперэкспрессией клетками опухоли рецептора стволового фактора роста KIT (CD117) термин ГИСО получил современное понимание, и с 2000 г. опухоль выделена в отдельную нозологическую единицу. До 2000 г. эти опухоли диагностировали как лейомиомы или лейомиосаркомы.

ГИСО – наиболее часто встречаемая (~80%) мезенхимальная опухоль ЖКТ. Заболеваемость в мире составляет 10—20 случаев на 1 млн. населения. Средний возраст заболевших – 55-60 лет [4-6]. ГИСО чаще всего локализуются в желудке (60 – 70%), реже - в тонкой кишке (25 – 35%), двенадцатиперстной кишке (5%), толстой и прямой кишках (5%) и пищеводе (1 – 5%). В 5% не удается обнаружить органную принадлежность ГИСО. Описаны единичные случаи стромальных опухолей поджелудочной железы, аппендикса, матки, предстательной железы.

Ключевой особенностью ГИСО является гиперэкспрессия тирозинкиназного рецептора KIT (CD117), которая наблюдается более чем в 95% случаев и связана с мутациями в генах *KIT* и *PDGFRA*. С 2000 г. в лечении больных гастроинтестинальными опухолями успешно применяются тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ), и первым препаратом из них является селективный ингибитор KIT и PDGFRA - иматиниб мезилат. В настоящее время зарегистрированы уже четыре линии таргетной терапии ТКИ: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб. При ГИСО с точечной заменой D842V в 18 экзоне PDGFRA, при которой неэффективны вышеперечисленные препараты, FDA в 2020г зарегистрировала первый эффективный мультитаргетный препарат – авапритиниб.

С применением таргетной терапии показатели выживаемости больных значительно улучшились. Медиана выживаемости у больных с метастатическими ГИСО до эпохи применения ТКИ составляла всего 10-12 месяцев. В настоящее время медиана выживаемости

достигла 76 месяцев, и с расширением списка применяемых препаратов показатели выживаемости улучшаются.

Несмотря на успехи терапии тирозинкиназными ингибиторами, лечение больных с ГИСО представляют собой сложную, до конца не решенную проблему. Основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространенными стромальными опухолями ЖКТ в настоящий момент остается хирургический. Основным критерием радикальности (R0) операции является отсутствие опухолевых клеток по линии резекции, что оправдывает выполнение экономных, функционально сохранных операций этим больным.

Целесообразность повторного хирургического вмешательства при выявлении элементов опухоли по краю резекции (R1) в настоящее время не доказана. Однако в рекомендациях ESMO 2020 года повторное хирургическое лечение рассматривается, как опция у этих больных при условии сохранения функциональности органа. С учетом высокой эффективности ТКИ выбор метода лечения (наблюдение, адьювантная терапия таргетными препаратами, повторная операция) в этой группе больных нуждается в дальнейшем изучении.

Особое внимание представляют больные с так называемыми «трудными локализациями» (двенадцатиперстная кишка, пищевод, кардиоэзофагеальный переход и прямая кишка). Для достижения функционально сохранных операций у этих больных необходимо расширить показания для неоадьювантной терапии иматинибом. Также актуальным и спорным остается вопрос о лапароскопических операциях у этих больных.

При ретроспективном анализе, до эпохи применения ТКИ в лечении больных с ГИСО, общая 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения составляла всего 50–65%, а в группе больных с высоким риском прогрессирования (размером опухоли более 10 см) 5-летняя выживаемость не превышала 20%. Низкие показатели выживаемости у больных с высоким риском прогрессирования заболевания после применения только хирургического лечения свидетельствуют о необходимости комбинированного подхода с использованием неоадьювантной и адьювантной терапии иматинибом.

Актуальным вопросом в настоящее время остается эффективность неоадьювантной терапии. Учитывая, что чрескожная пункционная биопсия у больных с ГИСО противопоказана, рандомизированные исследования по изучению эффективности предоперационной терапии иматинибом в мире не проводились. В мировой литературе данная проблема освещена достаточно скудно. Наиболее значимые исследования (RTOG S-0132, Apollon CSTI571BDE43, BFR14), как правило, были основаны на ретроспективном анализе и включали небольшое количество пациентов с местно-распространенными или гигантскими ГИСО. Эти пациенты рассматриваются как потенциально диссеминированные больные, у которых пункционная биопсия не приводит к ухудшению отдаленных результатов. Во всех этих исследованиях

обнаружено значительное увеличение безрецидивной и общей выживаемости. Также в результате проведения неоадьювантной терапии удастся увеличить частоту радикальных (R0) операций до 83,2%.

Актуальным и нерешенным остается и вопрос об оптимальной продолжительности адьювантной терапии иматинибом. В настоящее время стандартом является адьювантная терапия в течение 3 лет. После отмены адьювантной терапии отмечается быстрое прогрессирование заболевания, что может свидетельствовать о неадекватной продолжительности терапии. Chandrajit P. Raut с соавторами провели нерандомизированное исследование (PERSIST-5) в результате которого общая 5-летняя выживаемость после проведения адьювантного лечения иматинибом в течение 5 лет составила 95%.. Скандинавской группой по лечению сарком в 2018 году было инициировано рандомизированное исследование (протокол SSG XXII), целью которого является сравнительная оценка показателей выживаемости после адьювантной терапии в течение 3 и 5 лет.

В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения больных с метастатической болезнью является таргетная терапия ТКИ. С применением таргетной терапии показатели выживаемости больных значительно улучшились. Медиана выживаемости у больных с метастатическими ГИСО до эпохи применения ТКИ составляла всего 10-12 месяцев, а с применением таргетной терапии медиана выживаемости достигла 76 месяцев. В настоящее время для лечения больных с метастатическими ГИСО уже зарегистрированы четыре линии лечения: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб. В плане лечения больных с ГИСО с мутацией D842V в 18 экзоне PDGFRA в 2020 году зарегистрирован селективный KIT и PDGFRA ингибитор BLU – 285 – авапритиниб.

Еще одним спорным и нерешенным вопросом до настоящего времени остается роль хирургического метода в плане лечения больных с метастатической болезнью. В мировой литературе рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность циторедуктивных операций, нет. Существуют ретроспективные исследования, которые показывают, что хирургическое лечение улучшает отдаленные результаты у больных с эффектом или с очаговой прогрессией на фоне терапии иматинибом.

Решение освещенных выше вопросов позволит оптимизировать подход к комбинированному лечению, что, в свою очередь, позволит улучшить результаты лечения больных, как с локализованными, так и с диссеминированными ГИСО.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения пациентов с локализованными, местно-распространёнными и метастатическими ГИСО путём оптимизации и совершенствования

хирургических, лекарственных и комбинированных методов лечения с учётом клинικο-морфологических и молекулярно-генетических прогностических и предиктивных факторов.

Задачи исследования

1. Провести оценку эффективности хирургических и комбинированных методов лечения у пациентов с локализованными и местно-распространёнными формами ГИСО;
2. Изучить эффективность адьювантой терапии иматинибом и определить ее оптимальную продолжительность у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО;
3. Изучить эффективность неoadьювантой терапии иматинибом и определить показания к ее применению;
4. На основе однофакторного многофакторного анализа оценить прогностическую значимость различных клинικο-морфологических и молекулярно-генетических критериев и выделить группы риска больных для комбинированного лечения;
5. Разработать методику и определить показания к выполнению экономных, органосохранных операций у больных с ГИСО сложных анатомических локализаций.
6. Оценить роль хирургического метода в плане комбинированного лечения больных с рецидивными и метастатическими ГИСО;
7. На основании полученных данных разработать алгоритм лечения больных с локализованными, местно-распространенными и диссеминированными ГИСО.

Методология и методы и исследования

Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе результатов лечения 509 пациентов с локализованными, местно-распространёнными и метастатическими ГИСО. Лечение, включавшее хирургические, лекарственные и комбинированные методы, проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также в других лечебных учреждениях Москвы и Московской области в период с 2001 по 2021 гг.

Среди обследованных пациентов было 284 (55,8%) женщины и 225 (44,2%) мужчин. Средний возраст больных составил 58,3 года, варьируя от 20 до 90 лет. Средний возраст мужчин составил 56,7 года, женщин — 59,2 года.

Молекулярно-генетическое исследование мутаций генов *KIT* и *PDGFRA* выполнено у 260 пациентов. Всем пациентам, которым диагноз ГИСО был установлен в другие ЛПУ РФ проводился пересмотр представленных гистологических препаратов. Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования проводились лабораторией отдела патологической анатомии человека НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Исследование эффективности комбинированного лечения с применением неоадьювантной и адьювантой терапии иматинибом было ретроспективно и частично проспективно у больных с локализованными ГИСО с высоким и умеренным риском прогрессирования заболевания, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России и других ЛПУ Москвы и Московской области. Риск прогрессирования заболевания после хирургического лечения оценивался по схемам предложенные Miettinen and Lasota в 2006 и Н. Jeonsuu в 2008г. Оценка эффективности лекарственного и комбинированного лечения больных с ГИСО проводилось совместно с отделениями противоопухолевой лекарственной терапии №4, отдела лекарственного лечения и рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Статистический анализ данных проведен на основе стандартных математических программ.

Научная новизна

В ходе исследования была изучена эффективность хирургического, лекарственного и комбинированного подходов к лечению пациентов с ГИСО. Проведен сравнительный анализ показателей выживаемости после расширенных и экономных операций, для оценки целесообразности выполнения последних. Оценены и расширены показания к выполнению экономных, функционально сохранных операций, в особенности, у больных с ГИСО сложных анатомических локализаций, к которым относятся: пищевод, кардиоэзофагеальный переход, двенадцатиперстная и прямая кишки. С целью создания технических возможностей для выполнения органосохраняющих операций у данной категории пациентов предложено расширение показаний к применению неоадьювантной терапии иматинибом.

Впервые в России на основании значительного клинического материала проведена оценка эффективности адьювантой терапии иматинибом. Выполнен сравнительный анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов в зависимости от длительности адьювантного лечения (1 год, 3 года и 5 лет), что позволило определить оптимальные сроки проведения терапии.

На собственном материале нами оценена эффективность неоадьювантной терапии иматинибом, определены группы риска, кому допустима чрескожная пункционная биопсия с целью установки диагноза на дооперационном этапе и проведения предоперационного лечения.

У пациентов с локализованными и местно-распространёнными ГИСО изучена прогностическая и предиктивная роль различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов. На основании полученных данных выделены группы риска прогрессирования заболевания, которым необходим комбинированный подход с проведением неоадьювантной и адьювантой терапии.

Изучена эффективность и профиль токсичности терапии иматинибом, сунитинибом и регорафенибом у больных с метастатическими ГИСО. Также у этих больных в плане комбинированного лечения изучена роль циторедуктивных операций и методов локального воздействия (МЛВ) (химиоэмболизация, стереотаксическая лучевая терапия, термоабляция, криодиструкция). Нами проведена оценка прогностической и предиктивной значимости различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов у данной категории больных.

Полученные данные позволили выстроить алгоритм лечения больных с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО с учетом прогностических и предиктивных особенностей.

Полученные результаты будут опубликованы в научных работах, прогностическая модель и алгоритм лечения могут быть широко использованы в клинической практике для выбора тактики лечения пациентов с ГИСО.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенное исследование позволяет рекомендовать к практическому применению современный подход к хирургическому, лекарственному и комбинированному лечению больных с ГИСО. Больным с локализованными ГИСО с высоким и умеренным риском прогрессирования заболевания адъювантная терапия иматинибом в течении 3 лет достоверно улучшает показатели выживаемости. Вместе с тем после прекращения адъювантной терапии иматинибом у части пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания, что может свидетельствовать о недостаточной трёхлетней продолжительности лечения для отдельных категорий больных. Увеличение продолжительности адъювантной терапии до 5 лет у больных с крайне высоким риском (местно-распространенным процессом, разрывом капсулы и гигантскими размерами опухоли) улучшает отдаленные результаты. В связи с этим, необходимо рассматривать эту опцию, как минимум у данной категории больных.

Рандомизированных исследований по оценки эффективности неоадъювантной терапии иматинибом в мире нет. С учетом улучшения показателей выживаемости у больных с местно-распространенным процессом и гигантскими размерами опухоли (более 10 см) допускается проведение пункционной биопсии, и неоадъювантная терапия иматинибом рассматривается как стандартная опция у этих больных.

Основным методом лечения больных с метастатическими ГИСО является таргетная терапия ТКИ. В настоящее время в России уже зарегистрированы 3 линии таргетных препаратов: иматиниб, сунитиниб и регорафениб. ГИСО с точечной заменой D842V в 18 экзоне гена PDGFRA резистентны к существующим стандартным линиям таргетной терапии, однако в мировой литературе описаны единичные случаи эффективности иматиниба у этих больных. В

2020 году FDA в США был зарегистрирован мультитаргетный препарат – рипретиниб в качестве 4-й линии терапии у больных с рефрактерными ГИСО к предыдущим 3 линиям. Также в 2020 году FDA в США и EMEA на основании исследования III фазы NAVIGATOR был зарегистрирован новый мультитаргетный препарат - авапритиниб для лечения в качестве 1 –й линии больных с мутацией D842V, при которых до недавних пор отсутствовали олпции лекарственной терапии. Авапритиниб показал высокую эффективность и при рефрактерных ГИСО с вторичными мутациями в качестве 4-й и последующих линиях.

В настоящее время неясным остается и вопрос об эффективности циторедуктивных операциях в плане комбинированного лечения больных с метастатическими ГИСО. Рандомизированных исследований по оценке эффективности хирургического лечения у этих больных нет. В мировой литературе встречаются работы как подтверждающие, так и отрицающие эффективность циторедуктивных операций.

По результатам проведённого нами сравнительного подгруппового анализа хирургического и комбинированного лечения 509 пациентов с локализованными и метастатическими ГИСО установлена высокая эффективность адьювантой терапии иматинибом в течении 3 лет.

Однако при оценки риска прогрессирования заболевания по принятым в мировой практике номограммах, группа высокого риска включает пациентов с риском прогрессирования от 34% до 100%. Соответственно, это очень разнородная группа, требующая дальнейшего изучения оценки оптимальной продолжительности адьювантой терапии у разных категорий больных, в частности с более высоким риском прогрессирования заболевания. Нами выделена группа крайне высокого риска прогрессирования, включающая больных с местно-распространенным процессом, гигантскими размерами (более 10 см) и разрывом капсулы опухоли. Увеличение продолжительности адьювантой терапии до 5 лет у этих больных приводит к улучшению показателей выживаемости.

Неoadьювантная терапия достоверно улучшает показатели БРВ и ОВ у больных с гигантскими размерами (более 10 см) локализованными и местно-распространёнными ГИСО. Особое значение обретае проведение неoadьювантной терапии у пациентов с ГИСО сложных анатомических локализаций, к которым относятся пищевод, кардиоэзофагеальный переход, двенадцатиперстная и прямая кишка. При стандартном хирургическом подходе опухоли данной локализации нередко требуют выполнения обширных оперативных вмешательств и сложных реконструктивных этапов, сопровождающихся неудовлетворительными функциональными результатами и снижением качества жизни пациентов вплоть до инвалидизации. В связи с этим представляется целесообразным расширение показаний к неoadьювантной терапии иматинибом для создания оптимальных технических условий выполнения органосохраняющих операций.

В проведенном нами исследовании экономные операции у этих больных сопровождались несравненными лучшими функциональными результатами при схожих показателях отдалённых результатов.

Проведенное исследование доказало целесообразность выполнения циторедуктивных операций (R0) на эффекте лечения ТКИ. Важно отметить, что после R0 циторедуктивных операций у больных с рефрактерными ГИСО на фоне лечения 2-й или 3-й линий при реиндукции терапии 1-й и последующих линий у 50% больных отмечен терапевтический ответ с улучшением показателей выживаемости.

Полученные в работе результаты полезны и могут быть применены в клинической практике при выборе тактики лечения у больных с ГИСО.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел анализ и систематизацию научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор самостоятельно осуществлял сбор и статистический анализ данных. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично автором. Клинические наблюдения по большей мере проведены лично автором, осуществлялось участие в обследовании, выработке тактики, разработка и проведении хирургического этапа, а также в пред- и послеоперационном лечении и контрольном обследовании. Отмечен определяющий вклад автора в исследование на всех этапах, как в научном, так и в практическом аспектах.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п.4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение является золотым стандартом лечения больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО. Этим больным оправдано выполнение экономных, органосохранных операций. Однако у пациентов с умеренным и высоким риском прогрессирования заболевания требуется применение комбинированного подхода, включающего неоадьювантную и адьювантную терапию иматинибом. В настоящее время оптимальная продолжительность адьювантного лечения окончательно не определена. Вместе с тем увеличение длительности терапии сопровождается улучшением отдалённых результатов, особенно у больных с крайне высоким риском прогрессирования заболевания.

2. Неоадьювантная терапия показана больным с местно-распространенным процессом или с гигантскими размерами первичной опухоли. Она направлена на девитализацию и уменьшение размеров опухоли, что приводит к повышению резектабельности и улучшению показателей выживаемости больных. Особое значение проведение неоадьювантной терапии приобретает у пациентов с ГИСО сложных анатомических локализаций, к которым относятся пищевод, кардиоэзофагеальный переход, двенадцатиперстная и прямая кишка. При стандартном хирургическом подходе опухоли данной локализации нередко требуют выполнения обширных оперативных вмешательств, сопровождающихся неудовлетворительными функциональными результатами и нередко приводящих к инвалидизации пациентов. В связи с этим расширение показаний к неоадьювантной терапии представляется целесообразным для уменьшения местной инвазии опухоли и создания оптимальных технических условий выполнения органосохраняющих операций.

3. У пациентов с метастатическими формами заболевания основным методом лечения является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ. В настоящее время зарегистрированы четыре линии лекарственного лечения: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб. Хирургическое вмешательство у данной категории больных рассматривается как дополнительный компонент комбинированного лечения на фоне эффективной таргетной терапии. Выполнение операций при прогрессировании заболевания на фоне терапии ТКИ второй и последующих линий целесообразно при возможности достижения полной (R0) циторедукции. Больным с вторичной резистентностью к стандартным линиям ТКИ, которым было достигнуто R0 циторедукция, реиндукция терапии 1-й и последующих линий улучшает ВДП и ОВ при этом частота терапевтического ответа по нашим данным составила 50%.

4. Основными прогностическими факторами у пациентов с локализованными ГИСО являются размеры опухоли, митотическая активность, анатомическая локализация и мутационный статус ГИСО. К признакам благоприятного прогноза относятся небольшие размеры опухоли, низкий митотический индекс, локализация процесса в желудке, отсутствие опухолевых клеток по линии резекции (R0), а также наличие точечных мутаций и дупликаций в 11-м экзоне гена KIT. Факторами неблагоприятного прогноза являются крупные размеры опухоли, высокая митотическая активность, внежелудочная локализация процесса, делеции в 11-м экзоне и дупликации в 9-м экзоне гена KIT. Перечисленные критерии лежат в основе оценки риска прогрессирования заболевания после хирургического лечения пациентов с локализованными ГИСО.

5. У больных с метастатическими ГИСО наиболее значимыми прогностическим критериями являются: эффективность и продолжительность таргетной терапии ТКИ, генетический профиль опухоли, как основной предиктор эффективности таргетной терапии

ТКИ, количество выполненных циторедуктивных операций и распространенность заболевания (количество метастатических очагов).

6. Основным предиктивным критерием при ГИСО является генетический профиль генов *KIT* и *PDGFRA*. Наибольшая эффективность иматиниба отмечается у пациентов с ГИСО, ассоциированными с мутациями в 11-м экзоне гена *KIT*, тогда как при мутациях в 9-м экзоне *KIT* и при опухолях дикого типа (WT) эффективность препарата ниже. Отсутствие терапевтического ответа на иматиниб характерно для опухолей с мутациями в 17-м экзоне гена *KIT*, мутацией D842V гена *PDGFRA* и при SDH-дефицитных ГИСО. В отличие от иматиниба, наибольшая эффективность сунитиниба наблюдается при мутациях в 9-м экзоне *KIT* и при WT-ГИСО, тогда как при мутациях в 11-м экзоне *KIT* эффективность препарата ниже. Предиктивных маркеров эффективности регорафениба и рипретиниба нет.

Внедрение результатов исследования

Полученные в работе инновационные научно-практические результаты хирургического и комбинированного лечения больных с локализованными и метастатическими ГИСО внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Показано улучшение результатов лечения больных, показателей выживаемости и качества жизни данной группы пациентов. Акт внедрения от «14» января 2025 года.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции отделения абдоминальной онкологии №1, абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной онкологии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 14 февраля 2025 года.

Результаты исследования доложены на научных конференциях и съездах: ESSO - European Society of Surgical Oncology (Bordeaux 2010), ASCO - American Society of Clinical Oncology (Chicago, IL. 2012), ASCO - American Society of Clinical Oncology (Chicago, IL. 2016), IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Минск, 2016г), ESMO - European Society For Medical Oncology (Copenhagen, 2016), ASCO - American Society of Clinical Oncology (Chicago, IL. 2017), ISPE (International Society for Pharmaco-epidemiology). Mid-Year Meeting (Toronto, 2018); XXII Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2018), международном

форуме «Инновационная онкология» (г. Москва, 2022) и XXIX Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2025).

Публикации

Архири П.П. является автором 94 научных публикаций. По материалам диссертационного исследования опубликовано 26 публикаций, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, получено 2 патента на изобретение.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 306 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, пять глав, посвящённых результатам собственных исследований, заключение с обсуждением полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический указатель содержит 337 источников, из которых 16 отечественных и 321 зарубежный. Работа иллюстрирована 67 таблицами и 111 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе результатов лечения 509 больных с локализованными, местно-распространёнными и метастатическими ГИСО, которым проводилось хирургическое, лекарственное и комбинированное лечение с 2001 по 2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и других ЛПУ Москвы и Московской области. Среди них было 285 женщин и 224 мужчин, что составило 56,0% и 44,0% соответственно. Возраст больных колебался от 20 до 90 лет, в среднем 58,27 лет. Средний возраст мужчин с ГИСО составил – 58,25 лет и женщин – 58,27 лет.

Исследование генетического профиля генов KIT и PDGFRA проводилось 260 больным.

Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования проводились лабораторией отдела патологической анатомии человека НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Статистический анализ проведен с использованием программ SPSS версии 21 и GraphpadPrism 6. Показатели общей и безрецидивной выживаемости рассчитаны по методу Kaplan-Meier, различия сравнены с помощью Log-Rank. Многофакторный анализ выполнен для факторов, оказавших влияние на ОВ и/или БРВ при однофакторном. Анализ факторов выживаемости проводили методом Сох-регрессии. Качественные признаки сравнены построением Таблиц сопряжения и расчетом статистической значимости различий с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса для Таблиц 2x2. Для сравнения количественных

признаков применен критерий Манна-Уитни. Значение рассматривалось статистически значимым при $p < 0,05$, всегда использовали 2-сторонний p .

Результаты клинико-морфологического и иммуногистохимического исследования ГИСО

Характеристика пациентов: в нашем исследовании включены 509 больных. Из них у 339 (66,6%) больных определялись локализованные ГИСО, у 89 (17,5%) - местно-распространенные и у 81 (15,9%) - первично метастатические. Всем пациентам проводились гистологическое и иммуногистохимическое исследования с использованием панели моноклональных антител, включая: CD117, CD34, SMA, десмин и NSE. С 2010г в диагностике ГИСО стали применять маркер DOG1. Чаще болели женщины 284 (56,8%), чем мужчины 225 (44,2%). Возраст больных варьировался от 20 до 90 лет, с медианой 60 лет (Таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика больных в зависимости от распространенности заболевания

Клинико-морфологический критерий (n= 509)	Локализованные ГИСО (n = 339)	Местно-распространённые (n=89)	Метастатические (n=81)
Пол:			
Муж.	136 (40,1%)	46 (51,7%)	43 (53,1%)
Жен.	203 (59,9%)	43 (48,3%)	38 (46,9%)
Возраст, лет. Медиана (минимум-максимум)	60 (20 – 90)	58 (23 – 86)	61 (26 – 84)
Локализация:			
Пищевод	5 (1,5%)	-	-
Желудок	175 (51,7%)	49 (55,1%)	31 (38,3%)
ДПК	35 (10,3%)	6 (6,7%)	8 (9,9%)
Тонкая кишка	91 (26,8%)	19 (21,4%)	30 (37,0%)
Ободочная кишка	5 (1,5%)	2 (2,2%)	1 (1,2%)
Прямая кишка	17 (5,0%)	5 (5,6%)	3 3,7%)
Внеорганные ГИСО	11 (3,2%)	8 (9,0%)	8 (9,9%)
Митотический индекс*:			
До 5 митозов	117 (34,5%)	14 (15,7%)	13 (16,0%)
6 – 10 митозов	157 (46,3%)	27 (30,3%)	37 (45,7%)
Более 10 митозов	65 (19,2%)	48 (54,0%)	31 (38,3%)
Размеры:			
До 5 см	64 (18,9%)	5 (5,6%)	3 (3,7%)
6 – 10 см	144 (42,5%)	17 (19,2%)	17 (21,0%)
$\leq 10 \leq 15$ см	82 (24,2%)	27 (30,3%)	40 (49,4%)
Более 15 см	49 (14,4%)	40 (44,9%)	21 (25,9%)

Продолжение таблицы 1

Тип клеточного строения:			
Веретенчатый	261 (77,0%)	71 (79,8%)	54 (66,7%)
Эпителиоидный	40 (11,8%)	8 (9,0%)	11 (13,6%)
Смешанный	38 (11,2%)	10 (11,2%)	16 (19,7%)

* - митозы в 50 ПЗБУ х 400

У 7 (1,4%) пациентов были диагностированы редкие формы ГИСО: у 2-х - NF1 ассоциированный синдром, у 3-х - триада Carney, и у 2-х - неполная триада (диада) Carney – Stratakis. Стромальные опухоли чаще всего локализовались в желудке - 255 больных (50,3%). Реже опухоли локализовались в тонкой кишке - 140 (27,5%), в двенадцатиперстной кишке – 49 (9,4%), в ободочной кишке – 8 (1,6%), в прямой кишке – 25 (4,9%) больных, внеорганные – у 27 (5,3%) больных, и у пяти больных (1,0%) - в пищеводе.

По нашим и литературным данным лучшие показатели выживаемости отмечены при стромальных опухолях желудка по сравнению с остальными локализациями. Общая 5-летняя выживаемость у больных с ГИСО желудка составила 80,1%, ГИСО тонкой кишки - 79,6%, ГИСО ободочной кишки – 80,0%, и только при внеорганных ГИСО составила 57,1%.

Общая 10- и 15-летняя выживаемости при ГИСО желудка составляет 63,1% и 47,9%, при ГИСО тонкой кишки - 55,1% и 26,7%, при ГИСО ободочной кишки - 53,5% и 29,7%, и при внеорганных ГИСО - 49,3% и 24,7% соответственно ($p = 0,0223$; $\chi^2 = 5,219$) (Рисунок 1).

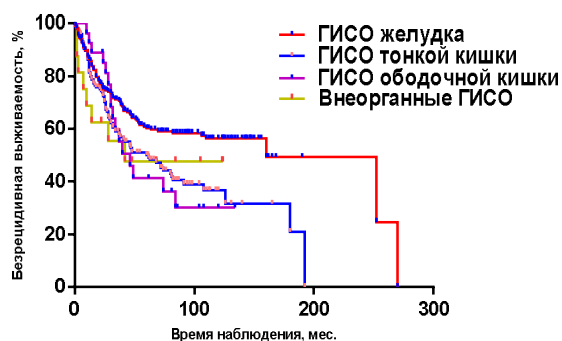
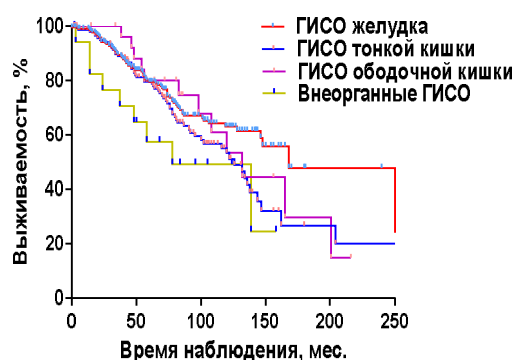


Рисунок 1 — ОВ и БРВ больных с локализованными ГИСО в зависимости от локализации опухоли

Пяти- и десятилетняя БРВ у больных с ГИСО желудка составила 60,9% и 56,4%; ГИСО тонкой кишки – 51,0% и 36,8%; ГИСО ободочной кишки - 41,4% и 30,2%, внеорганные ГИСО – 47,6% соответственно ($p = 0,0033$; $\chi^2 = 8,656$).

В ранние сроки наблюдения показатели ОВ не различаются. Это происходит благодаря комбинированному подходу с применением пред- и послеоперационной терапии иматинибом. Высокая эффективность терапии тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) сглаживает прогностическое значение отдельных критериев в ранние сроки наблюдения. Поэтому с увеличением сроков наблюдения больных кривые выживаемости достоверно расходятся, что подтверждает прогностическую значимость отдельных критериев, в частности и локализация первичной опухоли.

При подгрупповом анализе показателей общей выживаемости у больных с метастатическими ГИСО локализация первичной опухоли не сохраняет свое прогностическое значение ($p = 0,0974$; $\chi^2 = 6,311$).

Веретеночлесточный тип гистологического строения является наиболее частым и наблюдался у 379 (75,5%) пациентов. Эпителиоидночлесточный тип строения встречается у 59 (11,8%) больных и смешанный тип – у 64 (12,7%). При ГИСО эпителиоидного и смешанного строения члесточного строения отмечено корреляция с низкой митотической активностью опухоли, однако несмотря на это показатели выживаемости несколько лучше в группе больных с веретеночлесточными ГИСО. Такая корреляция, возможно, связана с лучшим ответом на терапию ТКИ, при комбинированном лечении.

По данным мировой литературы одним из основных прогностических критериев являются размеры первичной опухоли. В основе TNM классификации, предложенной международным противораковым комитетом (UICC), индекс Т оценивается в зависимости от размеров первичной опухоли.

С увеличением размеров увеличивается и митотический индекс и риск метастазирования первичной опухоли: в группе больных с размерами опухоли более 10 см высокая митотическая активность (более 5 митозов в 50 ПЗБУ) отмечается примерно у 80% больных а отдаленные метастазы отмечены у 72,7%.

С увеличением размеров первичной опухоли достоверно ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 38,10$) ухудшаются и показатели общей и безрецидивной выживаемости. Общая 5- и 10-летняя выживаемости в группе больных с размером опухоли до 5 см составили 91,9% и 81,9% (медиана не достигнута); в группе с размерами $<5 \leq 10$ см – 88,4% и 65,6% (медиана – 146 мес.); $<10 \leq 15$ см – 77,5% и 49,8% (медиана – 116 мес.), и в группе с размерами более 15 см – 55,3% и 40,8% (медиана – 76мес.) соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости также достоверно ухудшаются ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 63,84$) с увеличением размеров первичной опухоли (Рисунок 2).

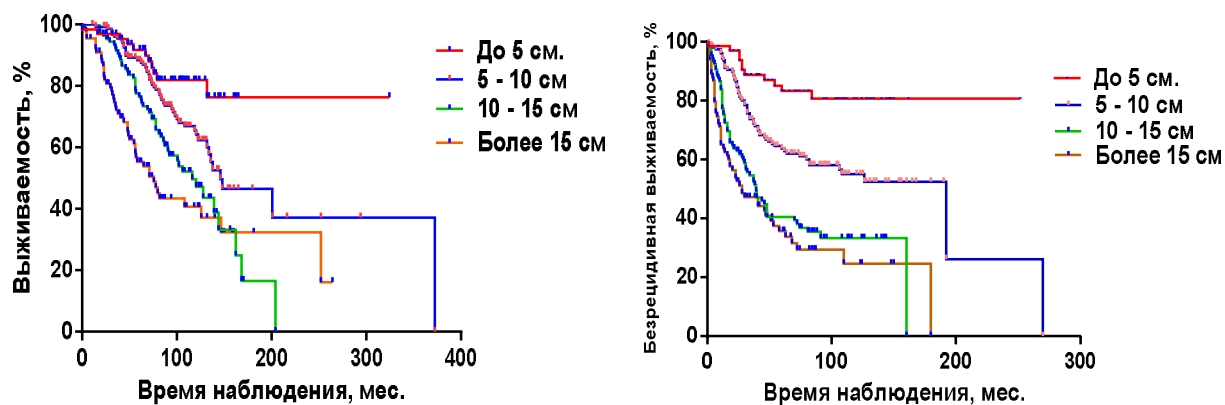


Рисунок 2 – ОВ и БРВ в зависимости от размеров первичной опухоли

Однако у больных с метастатическими ГИСО размер первичной опухоли теряет свою прогностическую значимость. У данных пациентов основной метод лечения, от эффективности которого зависит прогноз, является таргетная терапия ТКИ. Поэтому прогностическое значение приобретают предиктивные критерии эффективности лекарственного лечения.

Наряду с размерами первичной опухоли в числе основных прогностических факторов является митотическая активность опухоли. С увеличением митотической активности опухоли повышается и риск метастазирования: частота метастазирования при ГИСО с низким митотическим индексом составила 33,1% и при ГИСО с промежуточным и высоким МИ - 56,9% и 60,5% соответственно.

Общая 5-летняя и 10-летняя выживаемость у больных с низкой митотической активностью составляет 87,9% и 72,5% соответственно, медиана ОВ составила 162 месяца (Рисунок 3).

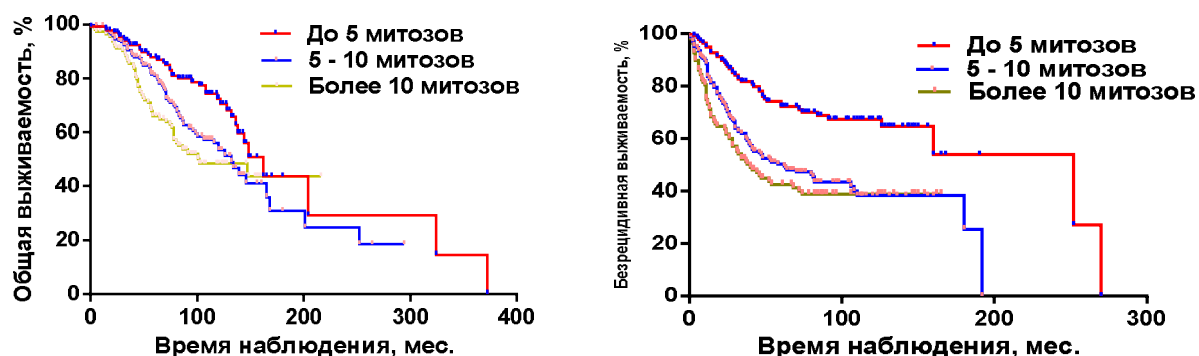


Рисунок 3 – ОВ и БРВ у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от митотического индекса

В группах больных с промежуточным и высоким МИ 5-летняя и 10-летняя выживаемость составили 81,6%/56,1% и 66,0%/48,4%, медиана – 132 и 102 месяца

соответственно ($p = 0,0009$; $\chi^2 = 11,05$). Аналогичная тенденция сохраняется и при анализе БРВ: в группах больных с низким, умеренным и высоким МИ 5- и 10-летняя БРВ составляет 74,1%/67,4%, 50,3%/38,2% и 42,4%/38,7%, а медиана БРВ – 252, 62 и 40 месяцев соответственно ($p < 0,0001$; Chi square = 29,25)

В отличие от остальных клинико-морфологических критериев митотический индекс сохраняет свою прогностическую значимость и у больных с метастатическими ГИСО. Общая 5-летняя выживаемость по группам составила 56,6%, 54,8% и 30,6%, а медиана ОВ – 114, 67 и 47 месяца соответственно ($p = 0,0244$; Chi square = 5,380).

Гастроинтестинальные стромальные опухоли имеют высокий потенциал имплантационного метастазирования по брюшине. ГИСО являются хрупкими, высоко васкуляризированными опухолями и имеют тенденцию к самопроизвольному разрыву капсулы, или разорваться во время операции, при грубой тракции в процессе мобилизации.

Из 428 нами наблюдаемых больных с локализованным и местно-распространенным процессом нарушение целостности капсулы опухоли (НЦКО) зафиксировано у 45 больных, что составило 10,5%. Из них, спонтанный разрыв капсулы опухоли до операции развился у 12 (26,6%), чрескожная пункционная биопсия на этапе обследования выполнена у 25 (55,6%) и интраоперационная травма капсулы – у 8 (17,8%) пациентов.

При анализе отдалённых результатов достоверно лучшая ОВ ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 44,19$) и БРВ ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 60,96$) отмечается в группе больных с локализованными ГИСО по сравнению с местно-распространёнными и случаями когда произошел разрыв капсулы опухоли. Аналогичная тенденция отмечается и при сравнительном анализе показателей БРВ ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 60,96$). Общая 5- и 10-летняя выживаемости у больных с локализованными ГИСО местнораспространенными и с НЦКО составило 88,5%/68,2%, 58,2%/39,7% и 60,4%/27,9% соответственно. При этом, статистически значимые различия как в ОВ ($p < 0,7416$, $\chi^2 = 0,1088$) так и БРВ ($p < 0,8695$, $\chi^2 = 0,02700$) у больных с местно-распространенными ГИСО и НЦКО нами не отмечены.

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз, вследствие нарушения целостности капсулы опухоли чрескожная пункционная биопсия больным с локализованными ГИСО на дооперационном этапе противопоказана. Однако, с учетом схожих результатов, как БРВ, так и ОВ у больных с местно-распространенными (МР) ГИСО и разрывом капсулы опухоли, можно сделать вывод, что пункционная биопсия не влияет на прогноз больных с местно-распространенными стромальными опухолями и этим больным допустимо выполнение чрескожной пункционной биопсии для адекватного морфологического, иммуногистохимического и молекулярного генетического исследований с целью проведения комбинированного лечения с применением предоперационной терапии ТКИ.

Другим прогностически значимым критерием, который можно оценить на дооперационном этапе без проведения биопсии, является размер первичной опухоли. В зависимости от размеров первичной опухоли все пациенты с локализованными ГИСО разделены на 4 прогностические подгруппы: 1-я с размерами первичной опухоли ≤ 5 см; 2-я - $>5 \leq 10$ см; 3-я - $>10 \leq 15$ см, и 4-я - более 15 см.

При сравнительном анализе отмечена статистически значимая лучшая ОВ в первых 2-х группах больных. Показатели 5- и 10 летней ОВ составили 92%/86,6% и 91,4%/69,9% против 85,9%/54,5%, 64,8%/51,9, 58,2%/39,7% и 60,4%/27,9% в группах больных с размерами опухоли $>10 \leq 15$ см, более 15 см, местно-распространёнными (МР) ГИСО и с НЦКО соответственно ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 61,26$). Схожие отдаленные результаты свидетельствуют о том, что нарушение целостности капсулы опухоли теряет свою прогностическую значимость у больных с местно-распространёнными ГИСО и размерами опухоли более 10 см.

Таким образом, у больных с размерами первичной опухоли более 10 см, местно-распространённым процессом и разрывом капсулы опухоли, целесообразно объединить в одну группу крайне неблагоприятного прогноза. Этим больным показана пункционная биопсия с целью морфологической верификации диагноза и проведение комбинированного лечения с предоперационной терапией иматинибом.

Молекулярно-генетические особенности ГИСО. Из 509 нами исследованных больных исследование мутационного статуса проводилось у 260 больных. Из 260 больных, которым проводилось исследование молекулярно-генетического профиля, мутации в гене *KIT* были обнаружены у 182 (70,0%) больных, *PDGFRA* – у 28 (10,8%) и WT – 50 (19,2%) больных.

KIT мутации чаще всего определялись в 11 экзоне 147 (80,7%) и реже в 9, 13 и 17 экзонах, которые составили 15,4%, 2,7% и 1,1% соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение ГИСО в зависимости от типа и локализации мутаций

Локализация мутации		Делеции	Замены	Вставки	Дупликации	Всего
KIT	экзон 9	-	1 (3,6%)	-	27 (96,4%)	28 (10,8%)
	экзон 11*	99 (67,3%)	42 (28,6%)	1 (0,7%)	5 (3,4%)	147 (56,5%)
	экзон 13	-	5 (100%)	-	-	5 (1,9%)
	экзон 17	-	2 (100%)	-	-	2 (0,8%)
PDGFRA	экзон 12	-	5 (83,3%)	1 (16,7%)	-	6 (2,3%)
	экзон 14	-	-	-	-	-
	экзон 18	6 (27,3%)	16 (72,7%)	-	-	22 (8,5%)
WT**		-	-	-	-	50 (19,2%)

Продолжение таблицы 2

Всего	107 (41,2%)	69 (26,5%)	3 (1,2%)	31 (11,9%)	260* (100%)
--------------	-------------	------------	----------	------------	-------------

* - в 1 - случае в 11 экзоне *KIT* обнаружена сложная мутация - сочетание делеции (del 556-573 (1666-1719) и точечной замены p.Y553S (1658 A>C);

** - в данной группе больных обнаружены мутации в других генах: RAS, RAF, SDH, PIK3 CA, NTRK, NF1

PDGFRA мутации чаще всего локализовались в 18 экзоне (78,6%) и реже в 12-м (21,4%). Мутаций в 14 экзоне нами не наблюдалось. Мутации в гене *PDGFRA*, в основном, были представлены точечными заменами: в 18 экзоне – в 72,7 и в 12 экзоне – 83,3%. В 6 (27,3%) случаев были обнаружены делеции в 18 экзоне и 1 (16,7%) вставка в 12 экзоне. В 2 (1,1%) случаях в 11 экзоне *KIT* обнаружены сложные мутации

Наиболее частый тип мутаций в 11 экзоне *KIT* являются делеции, которые определялись у 99 (66,7%) больных из 147. Реже определялись точечные замены, дупликации и вставки (инсерции), которые были обнаружены у 43 (28,5%), 5 (3,4%) и 1 (0,7%) больных соответственно. В одном случае в 11 экзоне *KIT* обнаружена сложная мутация - сочетание делеции (del 556-573 (1666-1719) и точечной замены p.Y553S (1658 A>C).

Мутационный статус чётко коррелирует с локализацией, митотическим индексом и типом клеточного строения первичной опухоли. *KIT* мутации в 78,8% случаев коррелируют с веретенноклеточными ГИСО, тогда как *PDGFRA* и WT чаще ассоциированы с эпителиоидноклеточными ГИСО - 44,5% и 40,7% соответственно. Точечные замены (42,9%), дупликации (60%) в 11 экзоне *KIT* и точечные замены 18 экзона (62,5%) *PDGFRA* чаще ассоциированы с низким митотическим индексом. Дупликации 9 экзона, делеции 11 экзона гена *KIT* и мутации 12 экзона *PDGFRA* сопровождаются с высоким митотическим индексом. *PDGFRA* мутации (92,6% случаев), дупликации (100%) и в меньшей степени точечные замены (45,3%) 11 экзона *KIT* чаще всего локализируются в желудке, тогда как, мутации в 9 (82,1%), 13 (60%) и 17 (100%) экзонах гена *KIT* – в тонкой кишке.

Учитывая высокую корреляцию типа и локализации мутаций с локализацией, типа клеточного строения и митотического индекса первичной опухоли нами проведен сравнительный подгрупповой анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости больных с мутациями в гене *KIT* в зависимости от типа и локализации мутаций: ОБ и БРВ достоверно выше в группах больных с точечными заменами ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 62,7$) и дупликациями 11 экзона *KIT* по сравнению с делециями 11 экзона *KIT* и в 9 экзоне *KIT* ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 42,9$) (Рисунок 4).

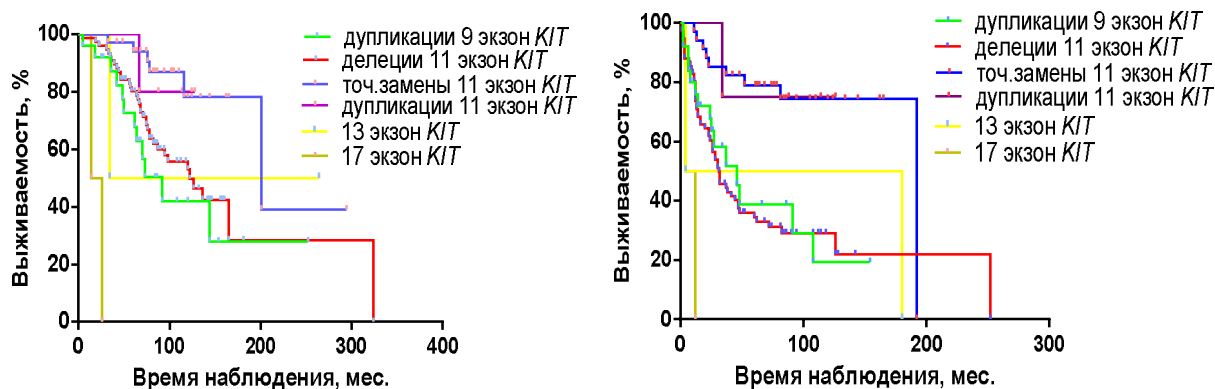


Рисунок 4 – ОВ и БРВ больных с локализованными ГИСО, в зависимости от типа мутаций 11 экзона *KIT*

В группе больных с метастатическим процессом прогноз больных с дубликациями в 9 экзоне достоверно хуже по сравнению с мутациями в 11 экзоне *KIT* ($p=0,0092$; $\chi^2 = 11,52$).

При попарном сравнении, различия ОВ в группах больных с ГИСО желудка и тонкой кишки с одинаковыми мутациями: точечными заменами ($p = 0,6103$; HR (CI 95%) = 0,5602 (0,07776 – 4,476) и делециями ($p = 0,9554$; HR (CI 95%) = 1,019 (0,5155 – 2,019) нами не отмечены. Аналогичная ситуация сохраняется и при сравнительном анализе БРВ в зависимости от локализации с одинаковыми мутациями: точечными заменами ($p = 0,2679$; HR (CI 95%) = 0,4443 (0,08926 – 1,735) и делециями ($p = 0,6757$; HR (CI 95%) = 0,8893 (0,5010 – 1,556).

Мутации в 13 и 17 экзонах *KIT* встречаются крайне редко и составляют не более 2,5% - 3% случаев. Прогноз этих больных, как локализованных, так и диссеминированных ГИСО неблагоприятный.

Наиболее часто встречаемая мутация в гене *PDGFRA* является точечная замена 2664A>T приводящая к замене Asp842Val (D842V) на уровне рецептора. Данная замена нами была выявлена у 14 больных из 28, что составило 50%. ГИСО с мутацией D842 резистентны к терапии традиционными ТКИ.

В 2-х случаях в 18 экзоне было обнаружена точечная замена Tyr849Asn (Y849N). У 6 больных (27,3%) были диагностированы делеции в 18 экзоне *PDGFRA*: в 3-х случаях – HDS845_847del, в остальных 2-х случаях RD841_842del и DIMHD842_846del.

Мутации в 12 экзоне *PDGFRA* выявлены у 6 больных. В 5 случаев обнаружены точечные замены: в 2-х случаях – 1682 T>A (V561D), еще в 2-х – P567P и в 5-м случае R558C. В одном случае выявлена инсерция 556-565ins. Чаще всего стромальные опухоли с *PDGFRA* мутациями локализовались в желудке (89,2%) и реже в пищеводе (3,6%), тонкую (3,6%) и ободочную (3,6%) кишки.

Больные с локализованными и местно-распространенными ГИСО с *PDGFRA* мутациями имеют более благоприятный прогноз, по сравнению с пациентами стромальными опухолями с *KIT* мутациями и WT. Однако необходимо учитывать, что у 50% больных определяется точечная замена D842V, резистентная к традиционным ТКИ зарегистрированные в РФ. Отсутствие терапевтических опций, объясняет неблагоприятный прогноз у этих больных при прогрессировании заболевания.

ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFRA* представляют собирательную гетерогенную группу, которая включает опухоли с мутациями *SDH*, *RAS*, *RAF*, *MEK*, *NF1*, *ROS1*. По нашим данным ГИСО с WT определялся у 50 (19,2%) больных. ИГХ исследование для оценки уровня экспрессии *SDH* проведено у 20 больных. Из них у 13 (65%) больных обнаружено отсутствие экспрессии *SDH* (*SDH-deficient*). В 6 (12%) случаях *SDH* – компетентных ГИСО обнаружены мутации в гене *BRAF* и в 2-х - в гене *NF1*. Во всех 6 случаях мутации гена *BRAF* были представлены типичной точечной заменой V600E. *PIK3 CA* и *NTRK gene fusion* случаи нами не наблюдались.

В группе больных с *SDH-deficient* ГИСО, как правило, не отвечают на терапию иматинибом. Этим больным в первой линии необходимо применить терапию сунитинибом или регорафенибом. По нашим данным достоверно лучше показатели как БРВ (0,0002, $\chi^2=13,61$), так и ОВ ($p=0,0083$; $\chi^2=6,965$) отмечаются у больных с ГИСО желудка. Это связано с высокой корреляцией (84,6%) *SDH-deficient* ГИСО со стромальными опухолями желудка, которые имеют вялотекущее течение и более благоприятный прогноз.

Результаты хирургического и комбинированного лечения больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО. В настоящее время основным методом лечения пациентов с локализованными и местно-распространенными ГИСО остается хирургический. Тем не менее, его эффективность ограничена и зависит от степени местного распространения заболевания и радикальности проведенной операции. До эпохи применения ТКИ 5 – летняя ОВ после хирургического лечения составляла всего лишь 54%, а у пациентов с размерами первичной опухоли более 10 см. не превышала 20%.

Из 428 больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО хирургическое лечение проводилось 415 (96,3%). Из них, радикальные (R0) хирургические вмешательства выполнены у 392 (94,5%) больным, у 14 (3,5%) - обнаружены опухолевые клетки по линии резекции или выполнена энуклеация опухоли (R1), у 6 (1,3%) - выполнены паллиативные (R2) операции и остальным 3 пациентам выполнены эксплоративные оперативные вмешательства.

Доля нерадикальных (R1/R2) и эксплоративных операций существенно выше в группе больных с местно-распространенным процессом и составила 15,6% (21 больной из 134) против 0,7% (2 из 294) в группе больных с локализованными ГИСО.

Из 392 радикально выполненных оперативных вмешательств 125 (31,9%) больным были выполнены экономные операции, остальным 267 (68,1%) – стандартные резекции. При сравнительном анализе показатели ОВ и БРВ достоверно лучше в группе больных, которым выполнены экономные резекции по сравнению с пациентами после стандартных операций. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 92,9% против 78,1% ($p=0,0025$; HR (CI 95%) = 2,248 (1,364 – 3,791) и 79,2% vs 47,3% ($p<0,0001$; HR (CI 95%) = 3,188 (2,127 – 5,415) соответственно (Рисунок 5).

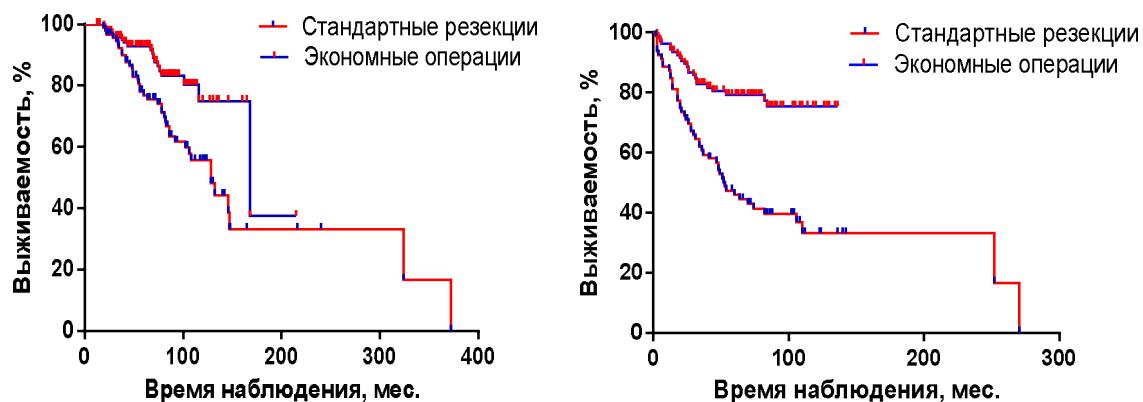


Рисунок 5 - ОВ и БРВ у радикально оперированных больных после экономных и стандартных резекций

Полученные нами лучшие отдаленные результаты у больных, которым проводились экономные операции, вероятнее всего связаны, с включением в данную группу более пациентов с более благоприятным прогнозом. Тем не менее, наши данные не противоречат данным литературы и можно утверждать, что экономные операции оправданы у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО.

Хирургическое вмешательство, осуществляется путем применения различных доступов: открытый, лапароскопический, роботический и эндоскопический, либо их комбинация. В нашей когорте радикально оперированных больных хирургическое вмешательство с применением малоинвазивных технологий проведено у 73 больных (Таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика больных, которым выполнены хирургические вмешательства с применением МИТ

Объём операции (n=73)	Лапароскопические (n= 62)	Роботические (n= 4)	ЭУОТМ (n=4)	Гибридные (n=3)
Атипичная резекция желудка	28	2	-	3
Дистальная резекция желудка	6	-	-	-

Продолжение таблицы 3

Энуклеация опухоли	-	-	4	-
Резекция тонкой кишки	23	2	-	-
Трансанальные резекции прямой кишки	3	-	-	-
Гемиколэктомия справа	1	-	-	-
Резекция сигмовидной кишки	1	-	-	-

При сравнительном подгрупповом анализе достоверных различий в безрецидивной и общей выживаемости у больных с локализованными ГИСО, которым проводились открытые и малоинвазивные операции нами не обнаружены. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 77,4% против 77,3% ($p=0,9119$; HR (CI 95%) = 1,032 (0,5868 – 1,818), ОВ – 92,2% против 93,6% ($p=0,6076$; HR (CI 95%) = 0,8476 (0,4306-1,627) (Рисунок 6).

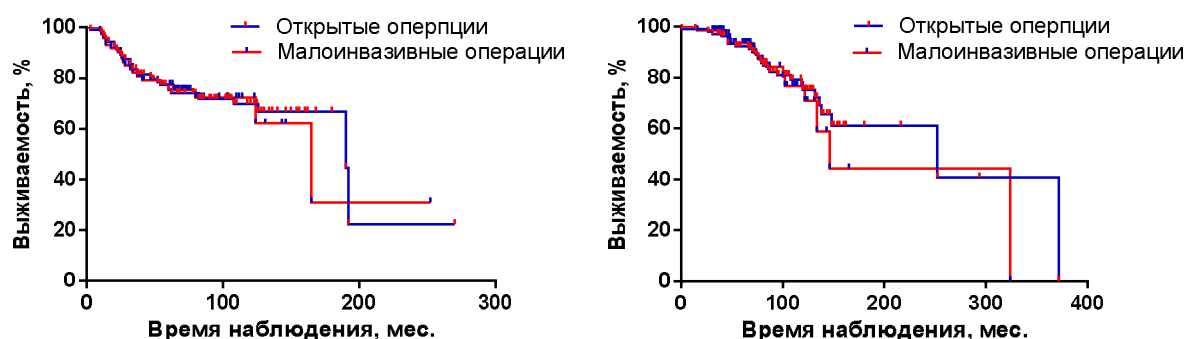


Рисунок 6 – ОВ и БРВ у больных с локализованными ГИСО после открытых и малоинвазивных операций

Из 415 оперированных пациентов с локализованными и местно-распространенными ГИСО комбинированное лечение проводилось 225 (54,2%) больным с высоким и умеренным риском прогрессирования заболевания. Из них: адъювантная терапия проводилась 179 (43,1%) и предоперационное лечение - 46 (11,1%) больным. Из 179 больных у 121 адъювантная терапия проводилась в течении 3 лет, 43 – в течении 1 года и у 15 – в течении 5 лет.

В настоящее время неопределенным остается вопрос об оптимальной продолжительности адъювантой терапии иматинибом. По нашим данным при сравнительном анализе отмечается улучшение отдаленных результатов с увеличением продолжительности адъювантой терапии. Общая 5- и 10-летняя выживаемость в группах больных, которым проводилась адъювантная терапия иматинибом в течении 1 года, 3-х и 5 лет составила 74,3%, 90,5% и 90,9% и 64,7%, 74,1% и 90,9% соответственно против 78,4% и 59,9% в группе хирургического лечения (ХЛ) ($p=0,0291$; $\chi^2=9,014$). При этом при попарном сравнительном

анализе достоверное улучшение ОБ отмечено только в результате проведения адъювантной терапии продолжительностью 3 ($p=0,0156$; HR (CI 95%) = 1,806 (1,128 – 2,632) и 5 лет ($p=0,0828$; HR (CI 95%) = 4,805 (0,9013 – 5,846). Различия в ОБ в группах хирургического лечения и адъювантной терапии в течении 12 месяцев нами не отмечены ($p=0,9813$; HR (CI 95%) = 0,9932 (0,5551 – 1,776) (Рисунок 7).

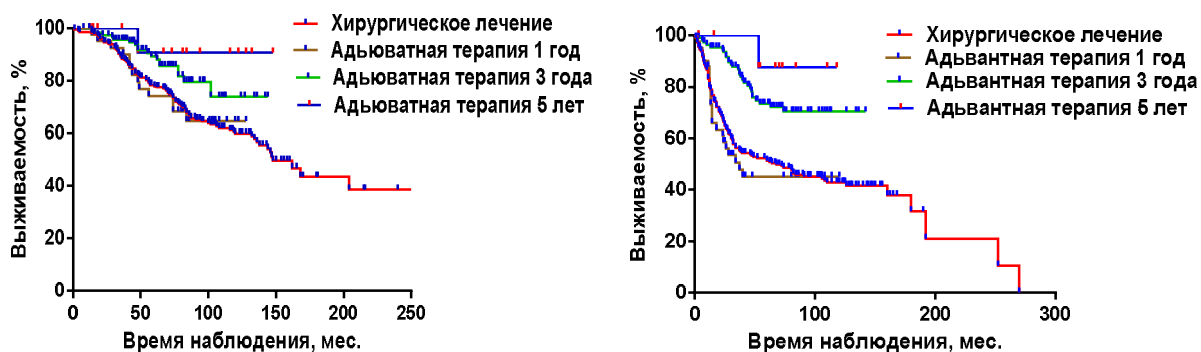


Рисунок 7 – ОБ и БРВ в зависимости от продолжительности адъювантной терапии

При сравнительной попарной оценки БРВ выживаемости нами отмечено аналогичная тенденция: достоверное улучшение безрецидивной выживаемости в группах больных после адъювантной терапии продолжительностью 3 ($p<0,0001$; HR (CI 95%): 2,477 (1,581 – 3,055) и 5 лет ($p=0,0377$; HR (CI 95%) = 6,117 (1,059 – 5,542) и отсутствие различия в БРВ у больных после хирургического лечения и адъювантной терапией иматинибом в течении 1-го года ($p=0,6830$; HR (CI 95%) = 1,107 (0,6872 – 1,778).

Основным предиктивным критерием терапии иматинибом больных с ГИСО является мутационный статус *KIT* и *PDGFRA* опухоли. Из 179 больных, которым проводилась адъювантная терапия иматинибом исследование генетического профиля опухоли проводился 81 пациенту. Чаще всего определялись мутации в гене *KIT* – 54 больных, что составило 66,7%. Реже в гене *PDGFRA* – у 12 (14,8%) больных и WT – у 15 (18,5%) пациентов.

Создается впечатление, что с увеличением продолжительности адъювантной терапии иматинибом улучшаются и отдаленные результаты больных. Однако, статистически достоверная тенденция к улучшению результатов выживаемости с увеличением продолжительности адъювантной терапии отмечается только у больных с мутациями в 11 экзоне. При WT и локализации мутаций в гене *PDGFRA* данная тенденция сохраняется, но статистически не достоверно.

При сравнительном анализе нами не отмечено различия в показателях безрецидивной и общей выживаемости после проведения адъювантной терапии в течении 1-го года и 3-х лет у больных с мутациями в 9 экзоне *KIT* (Рисунок 8).

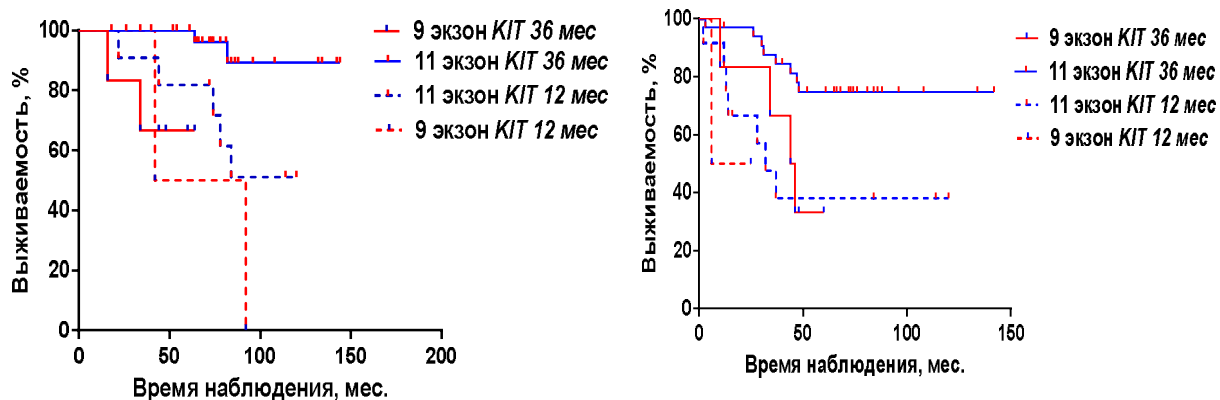


Рисунок 8 – ОВ и БРВ после адъювантной терапии иматинибом продолжительностью 1 и 3 года у больных с мутациями в 9 и 11 экзонах *KIT*

Создается впечатление, что с увеличением продолжительности адъювантной терапии иматинибом улучшаются и отдаленные результаты больных. Однако, статистически достоверная тенденция к улучшению результатов выживаемости с увеличением продолжительности адъювантной терапии отмечается только у больных с мутациями в 11 экзоне. При WT и локализации мутаций в гене *PDGFRA* данная тенденция сохраняется, но статистически не достоверно. При ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT* увеличение длительности адъювантной терапии не приводит к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости. У данных пациентов целесообразно изучать влияние на отдаленные результатов увеличение дозировки иматиниба до 800, как при метастатической болезни.

При остальных мутациях, за исключением точечной замены D842V в 18 экзоне *PDGFRA*, сохраняется статистически недостоверная тенденция к улучшению показателей выживаемости с увеличением продолжительности адъювантной терапии иматинибом.

В настоящее время актуальным и спорным остается вопрос об эффективности предоперационной терапии иматинибом. Плохие отдаленные результаты в группах больных с высоким риском прогрессирования заболевания свидетельствует о необходимости комбинированного подхода к лечению с применением предоперационной и адъювантной терапией ТКИ. Учитывая, что пункционная чрескожная пункционная биопсия больным с локализованными ГИСО противопоказано, рандомизированные исследования по изучению эффективности предоперационной терапии иматинибом в мире не проводились.

В нашей когорте больных предоперационная терапия иматинибом проведена 46 пациентам. Средняя продолжительность предоперационной терапии составила 15 мес (от 2 до 24 месяцев). Оптимальнее всего планировать хирургическое лечение на момент достижения максимального эффекта (стабилизации) лечения иматинибом. После хирургического этапа стандартным подходом является проведение адъювантной терапии иматинибом. Важно отметить, что 27 больным неадъювантная терапия проведена при ГИСО сложных анатомических локализаций: 10 – ДПК, 8 – прямая кишка и 9 – пищевод и кардиоэзофагеальный переход.

Исследование мутационного профиля опухоли проводилось у 23 (50%) больных. Объективный ответ, достигнут у 44 (97,8%) больных, из них у 2 (4,3%) стабилизация заболевания. Прогрессирование заболевания отмечено у 2 больных: у одного в последствии диагностирована точечная замена D842V в 18 экзоне *PDGFRA* у другого – NF1 ассоциированный ГИСО синдром.

При сравнительном анализе общая 5-летняя выживаемость в группах больных, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение с предоперационной и адъювантной терапией иматинибом в течении 1 года, 3-х и 5 лет составила 78,4%, 94,4%, 74,3%, 90,5% и 90,9% соответственно ($p=0,0003$; $\chi^2=13,41$). При попарном подгрупповым сравнительным анализом достоверное улучшение показателей ОБ нами отмечены в результате проведения комбинированного лечения с предоперационной ($p = 0,0092$; HR (CI 95%) = 2,103 (1,263 – 4,824) и адъювантной терапией иматинибом продолжительностью 3 года ($p=0,0156$; HR (CI 95%) = 1,806 (1,128 – 2,632) и 5 лет ($p=0,0828$; HR (CI 95%) = 4,805 (0,9013 – 5,846) (Рисунки 9).

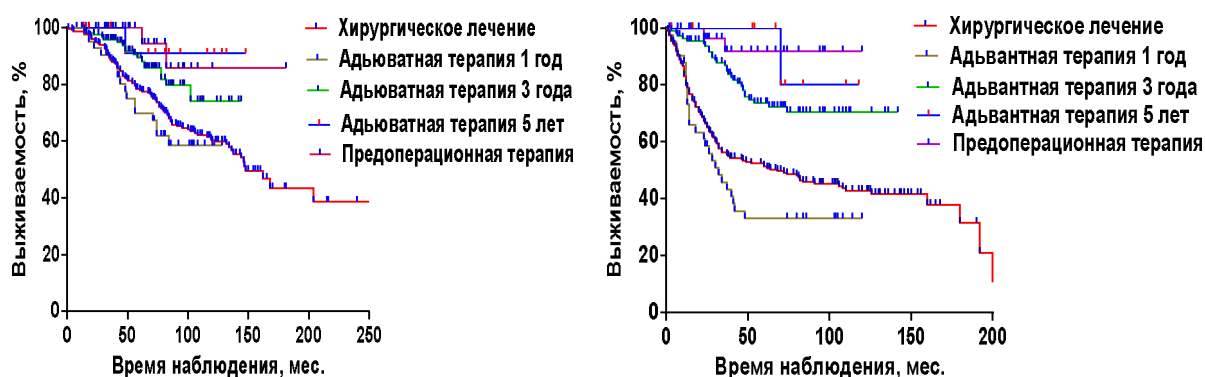


Рисунок 9 – ОБ и БРВ в зависимости от в зависимости от подхода к лечению

При сравнительной оценки БРВ выживаемости нами отмечено аналогичная тенденция: достоверное улучшение безрецидивной выживаемости в группах больных после комбинированного лечения с предоперационной ($p<0,0001$; HR (CI 95%) = 9,676 (1,703 – 4,718)

и адъювантой терапией продолжительностью 3 года ($p < 0,0001$; HR (CI 95%) = 2,477 (1,581 – 3,055) и 5 лет ($p = 0,0377$; HR (CI 95%) = 6,117 (1,059 – 5,542) по сравнению с больными, которым проводилось только хирургическое.

Интересно отметить, что показатели ОВ ($p = 0,9501$; HR (CI 95%) = 0,9264 (0,0865 – 9,932) и БРВ ($p = 0,8048$; HR (CI 95%) = 1,351 (0,108 – 17,65) в группах больных после проведения комбинированного лечения с предоперационной терапией и адъювантой терапией иматинибом в течение 5 лет не различаются, что позволяет предполагать, что на отдаленных результатах влияет не режим, а продолжительность лечения.

Однако, необходимо также учитывать, что предоперационная терапия приводит к повышению резектабельности, что тоже влияет на результаты лечения. По нашим данным частота R0, R1, R2 и эксплоративных операций после проведения предоперационной терапии иматинибом составила 95,6%, 2,2%, 2,2% и 0% против 76,2%, 8,9%, 4,5% и 2,2% у больных с местно-распространенными ГИСО, которым не проводилась неоадъювантная терапия.

Предоперационная терапия иматинибом, также приводит к уменьшению объема хирургических вмешательств. Доля экономных операций после проведения неоадъювантной терапии составила 91,3% против 22,0% в группе остальных больных. Особенно важно расширить показания к предоперационной терапии в случаях с ГИСО сложных анатомических локализаций, при которых, необходимо выполнять объемные, сложные, органуносящие, плохофункциональные хирургические вмешательства.

Лекарственное и комбинированное лечение больных с метастатическими ГИСО. В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения больных с метастатическими ГИСО является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ). В настоящее время в мире зарегистрированы уже четыре линии ТКИ: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб. При ГИСО с точечной заменой D842V в 18 экзоне *PDGFRA*, при которой неэффективны вышеперечисленные препараты в 2020г FDA в США зарегистрировала первый эффективный мультитаргетный препарат – авапритиниб.

С применением таргетной терапии показатели выживаемости больных значительно улучшились. Медиана выживаемости у больных с метастатическими ГИСО до эпохи применения ТКИ составляла всего 10-12 месяцев. В настоящее время медиана выживаемости достигла 76 месяцев, и с расширением списка применяемых препаратов улучшаются и показатели выживаемости.

Эффективность хирургического лечения больных с метастатическими ГИСО на сегодняшний день остается актуальным и спорным вопросом. Рандомизированных исследований, посвященные оценки эффективности циторедуктивных операций на фоне терапии иматинибом до настоящего времени нет. Спорным и актуальным также остается и

вопрос об эффективности циторедуктивных операций на фоне лечения ТКИ 2-й и последующих линиях лечения.

Из 509 первичный метастатический процесс отмечался у 81 (15,9%) пациента. Из 428 больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО прогрессирование заболевания развилось у 193 (45,1%). По нашим данным различия в ОВ в группах больных с первичным и вторичным метастатическим процессом нами не обнаружено: 5-летняя ОВ составила 41,9% и 49,2% ($p=0,3137$; HR (CI 95%) =1,178 (0,8607 – 1,603), что позволило объединить этих больных в одну прогностическую группу.

Из 274 нами исследуемых пациентов с метастатическими ГИСО лечение иматинибом в первой линии проведено 265 (96,7%) больным. Оставшиеся 9 пациентов составили исторического группу, до момента регистрации иматиниба. Этим больным проведены циторедуктивные операции и различные схемы химиотерапии.

Стандартная дозировка иматиниба составила 400 мг в сутки, за исключением ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT*, которым проводилось лечение в режиме 800 мг в сутки. Лечение проводилось длительно непрерывно до прогрессирования заболевания. Эффективность терапии иматинибом оценена у 253 (95,5%) из 265 пациентов.

Объективный ответ (ПР+ЧР) терапии иматинибом составил 45,5%, стабилизация заболевания – 47,4% ($n=38$). Прогрессирование болезни отмечено у 18 больных, что составило 7,1%. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВДП) на фоне терапии иматинибом составила 30,5%, а медиана - 27 месяцев.

Основным предикторным критерием лечения ТКИ является мутационный профиль опухоли. Молекулярно-генетическое исследование выполнен 98 (35,8%) больным из 274. У 72 (73,5%) больных были выявлены мутации в гене *KIT*, у 4 (4,1%) — в гене *PDGFRA*, у 22 (22,4%) — дикий тип (WT). Лучший терапевтический ответ отмечается при локализации мутаций в гене *KIT*: ОО зафиксирован у 39 (54,2%) больных, контроль болезни – у 70 (97,2%), прогрессирование заболевания – у 2 (2,8%) пациентов. При ГИСО с WT *KIT* и *PDGFRA* ОО составил – 31,8% (7), контроль болезни – 72,7% (16) и прогрессирование заболевания – 27,3% (6). При локализации мутаций в гене *PDGFRA* терапевтический ответ составил 25% (1), 50% (2) и 50% (2) соответственно.

При сравнительном анализе, лучшие показатели ВДП отмечаются у больных с мутациями в 11 экзоне *KIT*. Медиана ВДП составила 84 месяца в группе больных с мутациями в 11 экзоне *KIT* по сравнению с 25, 9 и 28 месяца при локализации мутации в 9 экзоне *KIT*, *PDGFRA* и WT соответственно. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования также достоверно лучше ($p = 0,0049$; $\chi^2=12,9$) у больных с мутациями в 11 экзоне *KIT* и составила 52,0%. В группах больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*, *PDGFRA* и WT 5-летняя ВБП составила

27,0%, 0% и 36,9% соответственно ($p=0,744$; $\chi^2=5,196$). Аналогичная тенденция сохраняется и при сравнительной оценке показателей ОБ. Общая 5-летняя выживаемость достоверно лучше в группе больных с мутациями в 11 экзоне *KIT*, по сравнению с локализацией мутаций в 9 экзоне *KIT*, *PDGFRA* и WT, и составила 64,7% против 25,2%, 25,0% и 52,2% ($p = 0,0236$; $\chi^2=9,475$) (Рисунок 10).

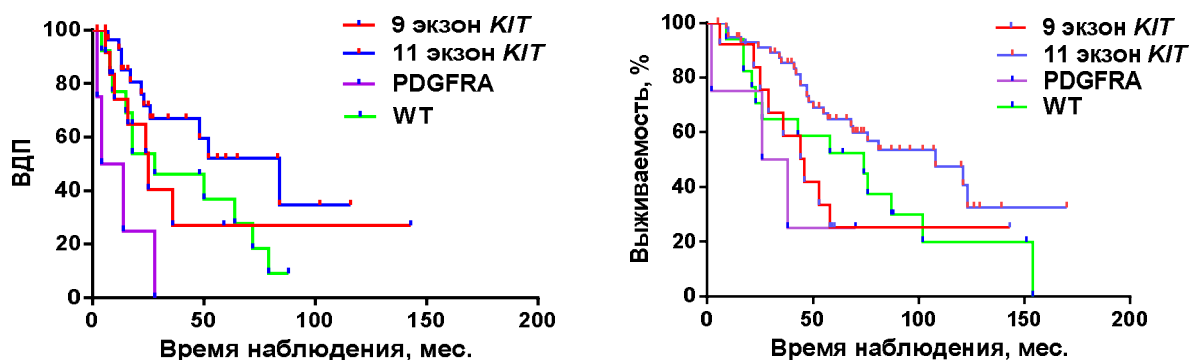


Рисунок 10 - ВДП и ОБ на фоне терапии иматинибом в зависимости от мутационного статуса у больных с метастатическими ГИСО

В нашем исследовании отмечена хорошая переносимость иматиниба. Самым частым побочным эффектом является периорбитальными отёками 1 степени, которые развились у 189 (69,0%) больных. Частота других НЯ составила 9,5% ($n=26$). Отмена препарата в связи с токсичностью потребовалась у 15 (5,4%) больных. Гематологическая токсичность 3-4 степени отмечена у 6 (2,2%), 1-2 степени включала нейтропению 3,6% (10), анемия 1,5% (4) и тромбоцитопения – 0,4% (1). Негематологическая токсичность 3 степени отмечена в 3 (1,1%) случаях в виде пятнисто-папулёзной сыпи. Периферическими отёками 2 степени развились у 17 (6,2%), перикардит с плевритом - у 3 (1,1%), гастроэнтерологическая токсичность (диарею) 1-2 степени - у 16 (5,8%). Реже (по 1 – 2 случая) были отмечены такие НЯ как стоматит - 2 случая, астенический синдром - 1 случай, головокружение – 1, тошнота, рвота.

При развитии вторичной резистентности с прогрессированием заболевания повышение дозировки иматиниба до 800 мг в сутки позволяло на короткое время улучшить показатели ВДП и ОБ. Повышение дозы препарата при развития резистентности нами проводилось у 58 (21,2%) больных. Терапевтический ответ при этом зафиксирован у 28 (48,3%). Из них: ПР – нами не отмечилось, ЧР – отмечено у 6 (10,4%), СБ – у 22 (37,9%). Прогрессирование заболевания отмечено у 30 (51,7%) больных. При этом медиана времени до прогрессирования составила 4 месяца, одногодичная выживаемость без прогрессирования составила 12,9% а 3-летняя - 1,9%.

В нашем исследовании лечение сунитинибом во 2 линии проводилось 51 (18,6%) больному. Циторедуктивные операции на фоне терапии сунитинибом выполнены у 4 (7,8%) больных. Во всех 4 случаях удалось выполнить полную циторедуктивные операции.

Исследование генетического профиля выполнено у 21 (41,2%) больного. Из них у 5 (23,8%) больных обнаружены мутации в 9 экзоне *KIT*, у 13 (61,9%) – в 11 экзоне *KIT* и у 3 (14,3%) – не обнаружены мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* WT. У двух больных с WT обнаружен фенотип dSDHb.

Терапевтический ответ сунитиниба у больных с рефрактерными к иматинибу ГИСО отмечен у 31 (60,8%) больного. Из них полных регрессий нами не наблюдались, ЧР составили 19,6% (10), СБ – 41,2% (21). У 20 (39,2%) на фоне терапии сунитинибом отмечено прогрессирование заболевания.

Показатели 1-годичной и 3-х летней ВДП составили 32,6% и 17,6% в группе больных, которым проводилась терапия сунитинибом против 1,9% и 0% - в группе контроля ($p = 0.0003$, HR (CI 95%) = 1,927 (1,580 – 3,562). Медиана ВДП составила 6 и 3 месяца соответственно.

Основным предиктором эффективности терапии сунитинибом также является локализация мутации в генах *KIT* и *PDGFRA*. Лучший терапевтический ответ отмечен при локализации мутаций в 9 экзоне *KIT* и составил 60% (3 из 5 больных): у 1 больного отмечено ЧР с продолжительностью лечения до прогрессирования в 24 мес., у 2-х – СБ с продолжительностью 5 и 7 месяцев. Медиана ВДП составила 7 месяцев.

При ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT* частота ОО составила 0%, контроль болезни – 38,5% (5 больных из 13) с медианой времени до прогрессирования в 5 мес. При WT ОО составил 33,3% (1 из 3) в виде ЧР. Остальные 2 (66,7%) пациента с фенотипом dSDHb не ответили на терапию сунитинибом. В результате терапии сунитинибом 1-годовалая выживаемость без прогрессирования составляет 40%, 11,5 и 33,3 в группах больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*, 11 экзоне *KIT* и WT.

Лечение регорафенибом в 3 линии проводилось 22 (8,0%) больным. Из них 13 (59,1%) мужчин и 9 (40,9%) женщин. Терапевтический ответ на терапию регорафенибом в режиме 160 мг в сутки в течении 3 недель с перерывом в течении 1 недели отмечен у 13 (59,1%) больных. Полных регрессий нами не наблюдались, ЧР составили 18,2% (4), СБ – 40,9% (9).

Медиана ВДП у больных, которым проводилась терапия регорафенибом составила 6 месяцев против 3 месяцев в группе контроля. Одногодичная выживаемость без прогрессирования составила 36,7% в группе регорафениба против 1,9% в группе контроля ($p = 0,0096$, HR (CI 95%) = 0,4370 (0,2121 – 0,6956).

Исследование генетического профиля проведен у 9 больных. Во всех случаях определялись мутации в гене *KIT*: в 1 случае в 9 экзоне, в остальных 8 в 11 экзоне. Из-за малого

количества больных оценить предиктивную значимость мутационного статуса не представляется возможным.

Из 274 нами наблюдаемых пациентов с метастатическими ГИСО хирургическое лечение проводилось 142 больных. Из них у 8 (6,1%) пациентов (историческая группа, до эпохи применения ТКИ) проводилось только хирургическое лечение, остальным 134 (93,9%) – комбинированное лечение.

При сравнительной оценке, лучшие показатели общей выживаемости отмечены у больных которым проводилось комбинированное лечение. Пятилетняя ОБ у больных после комбинированного лечения составила 51,9% против 36,1% и 0% в группах после лекарственной терапии ТКИ и хирургического лечения соответственно ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 65,82$). Медиана при этом составила 62, 43 и 14 месяцев соответственно.

Из 134 больных, которым проводились циторедуктивные операции 28 пациентам выполнены нерадикальные (R2) операции. Результаты лечения удалось достоверно улучшить только в случаях достижения полной циторедукции. Общая 5-летняя выживаемость у больных перенесших полные циторедуктивные операции составила 59,6% по сравнению 44,6% и 36,1% в группах после R2 циторедукций и лекарственного лечения ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 21,07$).

Выполнение R2 циторедуктивных операций нецелесообразно, за исключение случаев очагового прогрессирования на фоне терапии ТКИ. Поэтому нами проведен дополнительный подгрупповой сравнительный анализ ОБ с выделением в отдельную группу больных с R2 циторедукций на фоне очагового прогрессирования заболевания (Рисунок 11).

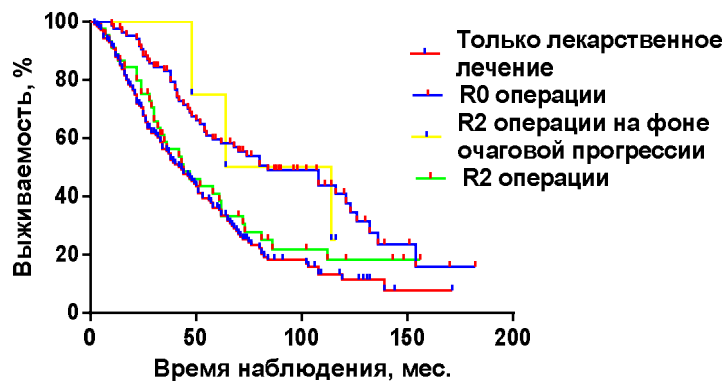


Рисунок 11 - ОБ в зависимости от характера циторедуктивных операций у больных с метастатическими ГИСО

Достоверно лучшая общая 5-летняя выживаемость отмечено у больных перенесших полные циторедуктивные операции и R2 циторедукции на фоне очаговой прогрессии таргетной терапии и составила 59,6% 75% по сравнению с 40,9% и 36,1% в группах после R2

циторедукций и только лекарственное лечение ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 21,79$) Медиана ОВ по группам составила 84, 89, 44 и 43 соответственно. Таким образом хирургическое лечение у диссеминированных больных оправдано только при возможности достижения полной циторедукции. R2 операции оправданы только при развития очагового прогрессирования на фоне терапии ТКИ.

Все больные, которым проводилось комбинированное лечение разделены на 3 подгруппы в зависимости от тактики проведённого лечения: I группа – больные, у которых хирургическое лечение рассматривалось как конкурирующий метод лекарственному и приводилось на первом этапе с последующей адъювантной терапией иматинибом; II группа – пациенты, у которых таргетная терапия ТКИ рассматривался как основной метод лечения, а хирургический метод – как адъювантный и проводился на фоне эффективной терапии ТКИ; III группа – пациенты, которым хирургические вмешательства выполнялись на момент развития вторичной резистентности в отдельных метастатических узлах с развитием очагового прогрессирования заболевания; IV группа – пациенты, которым хирургическое лечение проводилось на фоне развития диффузного прогрессирования заболевания.

При сравнительном анализе, лучшие результаты ОВ отмечены в группах больных, которым хирургические вмешательства выполнялись на эффекте терапии ТКИ или на развития очагового прогрессирования заболевания (II и III группы) по сравнению с пациентами, которым проводилось только лекарственное лечение ($p < 0,0001$). У остальных пациентов (I и IV группы) показатели ОВ не отличаются от больных контрольной группы лекарственного лечения ($p = 0,0890$; $\chi^2 = 4,838$) (Рисунок 12).

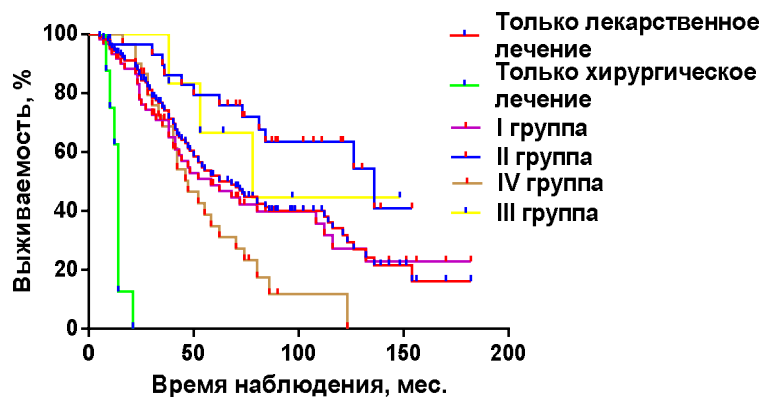


Рисунок 12 - Сравнительная подгрупповая оценка показателей ОВ у больных с митотическими ГИСО

В процессе лекарственного лечения, как основного метода, некоторым пациентам выполнялись несколько хирургических вмешательств: 2 циторедуктивных операций выполнены

у 22 больным, 3 операции – 9 пациентам. При сравнительном анализе, показатели ОВ значительно улучшаются с увеличением количества проведенных циторедуктивных операций. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов перенесших 3, 2 и 1 циторедуктивных операций составила 100%, 62,2% и 48,6% по сравнению с 36,1% в группе больных, которым проводилось только лекарственное лечение ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 25,5$). Медиана ОВ по группам составила 132, 108, 58 и 43 месяца.

Спорным и нерешенным вопросом на сегодняшний также остается и эффективность хирургического лечения на фоне терапии 2-й и последующих линий терапии ТКИ. В нашем исследовании 8 (5,9%) больным из 134 циторедуктивные операции были выполнены на фоне терапии 2-й и последующих линий. Из них: 4 оперированы на фоне терапии сунитинибом (из них 2 на эффекте лечения и 2 на момент диффузного прогрессирования) и 4 - на фоне лечения регорафенибом (1 на эффекте лечения и 3 на момент диффузного прогрессирования). Всем 8 больным были выполнены R0 циторедукции на фоне прогрессирования заболевания. Важно отметить, что после хирургического лечения 6 больным произведена реиндукция терапии 1-й и последующих линий ТКИ, остальные 2 пациента, оперированные на эффекте, продолжили терапию сунитинибом. Терапевтический ответ на фоне реиндукции 1-й линии отмечен у 3 (50%) больных. Из них у 2-х (33,3%) пациентов отмечено СБ на фоне лечения иматинибом и у 1-го (16,7%) - ЧР на фоне терапии сунитинибом. У данного больного отмечено прогрессирование заболевания через 2 месяца после реиндукции терапии иматинибом в виде солитарного метастатического очага в печени. При реиндукции 2-й линии сунитинибом отмечен положительный терапевтический ответ в виде уменьшения размеров метастаза в печени с его кистозной трансформацией.

По существующим стандартам лечения больных с метастатическими ГИСО при развитии диффузного прогрессирования заболевания рекомендовано возврат к терапии 1-й линии иматинибом в режиме 400 мг в сутки. Медиана ОВ при данной опции составляет всего 4-5 месяцев.

Медиана ВДП наблюдаемых нами 6 больных, которым проводили реиндукцию терапию иматинибом после достижения полной (R0) циторедукции, составила 9,5 месяца, при реиндукции терапии сунитинибом – 6 мес., при этом медиана ОВ не достигнута.

Таким образом, хирургическое лечение на фоне терапии ТКИ 2-й и последующих линий оправдано при условии достижения R0 циторедукции. Больным, которым было достигнуто R0 циторедукция, терапевтический ответ на реиндукцию терапии 1-й и последующих линий составил 50%. Данные наблюдения показывают хороших результатов, однако данная опция лечения требует дальнейшего изучения на более широкой когорте больных.

У больных с метастатическими ГИСО эффективность и продолжительность эффективности таргетной терапии ТКИ являются определяющими факторами, влияющими на прогноз и их основными предиктивными критериями являются тип и локализация мутаций. В отличие от локализованных и местно-распространенных форм заболевания, при метастатических ГИСО на фоне лекарственного лечения локализация первичной опухоли, тип клеточного строения и митотический индекс теряют свою прогностическую значимость.

У больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО основными прогностическими факторами являются: локализация первичной опухоли, тип клеточного строения, митотического индекса опухоли и разрыв капсулы опухоли. У больных с метастатическими ГИСО на фоне лекарственного лечения ТКИ вышеописанные критерии теряют свою прогностическую значимость.

Для идентификации наиболее значимых прогностических параметров, влияющих на общую выживаемость, нами проведен однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса.

При одно- и многопараметрическом анализе у больных с метастатическими ГИСО обнаружены следующие благоприятные факторы, влияющие на ОВ: эффективность терапии ТКИ в особенности иматиниба ($p < 0,0001$; HR (95% CI) = 5,29 (3,05-9,19), генетический профиль (мутации в 11 экзоне *KIT*) ($p = 0,050$; HR (95% CI) = 1,48 (1,01-2,19), R0 операции ($p < 0,0001$; HR (95% CI) = 1,93 (1,35-2,77), количество циторедуктивных операций ($p = 0,0006$; HR (95% CI) = 2,15 (1,25-3,68), циторедуктивные операции на эффекте терапии ТКИ ($p = 0,047$; HR (95% CI) = 1,84 (1,01-3,36), количество метастатических очагов до 10 ($p < 0,0001$; HR (95% CI) = 1,82 (1,33-2,51) и размер наибольшего метастатического очага до 10 см 10 ($p = 0,015$; HR (95% CI) = 1,51 (1,08-2,10). К неблагоприятным факторам относятся: мутации в 17 экзоне *KIT* ($p = 0,018$; HR (95% CI) = 0,08 (0,01-0,66), количество метастатических узлов более 10 ($p < 0,0001$; HR (95% CI) = 0,55 (0,40-0,75), синхронная локализация метастазов в печени и на брюшине ($p = 0,0003$; HR (95% CI) = 0,63 (0,47-0,86).

Особенности хирургического и комбинированного лечения больных с ГИСО сложных анатомических локализаций. Хирургический метод имеет крайне важное значение в плане лечения больных с ГИСО: при локализованных стромальных опухолях ЖКТ является основным методом лечения, при метастатических – адьювантый, который достоверно улучшает отдаленные результаты больных с положительным эффектом на терапию ТКИ. В отличие от других злокачественных опухолей, в частности при раке, больным с ГИСО оправданны экономные операции.

Выполнение экономных (полнослойных) резекций с учетом особенностей анатомии отдельных органов ЖКТ технически не всегда возможны. Опухоли данных локализаций

объединены в отдельную подгруппу: ГИСО сложных анатомических локализаций. К стромальным опухолям сложных анатомических локализаций относятся: ГИСО пищевода и кардиоэзофагеального перехода (КЭП), двенадцатиперстной и прямой кишок. В стандартном подходе больным с опухолями данных локализаций выполняются большие и травматичные объёмы хирургических вмешательств, которые сопряжены с высокой послеоперационной морбидностью, летальностью и плохими функциональными характеристиками.

Для предотвращения выполнения стандартных объёмов оперативных вмешательств, этим больным необходим особый подход с расширением показаний к предоперационной терапии иматинибом и разработки новых подходов к хирургическому лечению.

Стромальные опухоли пищевода встречаются очень редко и занимают менее 2% от всех ГИСО. Хирургическое лечение является основным методом лечения у больных с локализованными ГИСО пищевода. Показатели общей выживаемости достоверно лучше в группе больных, перенесших хирургическое лечение. Допустимыми технически выполняемыми объёмами хирургического вмешательства при опухолях пищевода является либо энуклеация опухоли, либо резекция или эзофагэктомия. При чем последние сопряжены с высокой послеоперационной морбидностью и летальностью (частота послеоперационной летальности после операции типа I. Lewis по разным источникам составляет 2 – 12%). Несмотря на то, что R0 резекции являются стандартным подходом при хирургическом лечении больных с локализованными ГИСО, при стромальных опухолях пищевода оптимальный объем резекции еще не определен. Данные мировой литературы относительно хирургического лечения пациентов с ГИСО пищевода противоречивы и, как правило, основаны на небольших когортах больных.

В нашем исследовании включены 5 больных с ГИСО пищевода и 5 больных с ГИСО кардиоэзофагеального перехода. Все пациенты на момент диагностики имели локализованный процесс. Всем пациентам с ГИСО проведено комбинированное лечение: 1 пациенту с адьювантной терапией иматинибом в течении 3 лет; 6 - неоадьювантная терапия иматинибом с последующим хирургическим лечением; остальным 3 – хирургическое лечение с нео- и адьювантной терапией иматинибом. Энуклеация опухоли (ЭО) проведена 10 больным.

Технически выполнение ЭО возможно различными способами: эндоскопический по туннельной методике, торакоскопический или роботассистированный и открытый способы. Эндоскопический способ является наименее травматичный и нами был выполнен 8 больным (4-м с лейомиомами и 4 с ГИСО). Энуклеация опухоли оправдана при небольших опухолях (размерами до 5 см) с низкой митотической активностью (до 5 митозов в 50 ПЗ x 400), без местной инвазии мышечного и слизистого оболочек стенки пищевода. При более крупных опухолях (от 5 до 10 см), с высоким митотическим индексом и/или местной инвазией

необходимо рассматривать опции как экономных, так и стандартных резекций пищевода. Для улучшения условий выполнения экономных органосохранных операций необходимо расширить показания к проведению неоадьювантной терапии иматинибом. При анализе отдаленных результатов случаев прогрессирования заболевания у больных с ГИСО пищевода и КЭП нами не наблюдалось. Медиана времени наблюдения больных составила 7 лет (от 5 до 10 лет).

При опухолях гигантских размеров (более 10 см) с высоким риском прогрессирования необходимо выполнение стандартных резекций в рамках комбинированного лечения. Эффективность и показания к комбинированному лечению с применением нео- и адьювантной терапии иматинибом у больных с ГИСО пищевода остаются неясными. Для разработки четких рекомендаций по оперативному комбинированному лечению необходимы исследования с участием большего количества пациентов и более длительным наблюдением.

Стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки (СО ДПК) встречаются редко и составляют всего 3-5% случаев от всех больных с ГИСО. Чаще всего СО ДПК локализуются в нисходящем сегменте двенадцатиперстной кишки (D2), реже в нижнегоризонтальном (D3), восходящем отделе (D4) и дуодено-еюнальном переходе. В начальном отделе (D1) стромальные опухоли встречаются крайне редко. Учитывая низкую заболеваемость и сложность анатомической зоны, клиническая картина ГИСО двенадцатиперстной кишки очень разнообразна и в мировой литературе имеются ограниченные данные относительно подходов к лечению и прогноза этих больных.

В нашем исследовании включены 50 больных с неэпителиальными опухолями ДПК. Из них у 2-х больных обнаружена лейомиома, у 1-го – лейомиосаркома, и у остальных 47 – стромальные опухоли. Опухоль в двенадцатиперстной кишке чаще всего локализовалась в нисходящей части (D2) – у 24 (51,1%) больных, реже в нижне-горизонтальной части (D3) – 15 (31,9%) и в восходящей части (D4) и дуодено-еюнальном переходе (ДЮП) - 6 (12,7%). В верхней части (D1) опухоль локализовалась у 2 (4,3%) больных. Почти в 90% случаев СО ДПК имели веретенчатый вариант строения. Исследование мутационного профиля *KIT* и *PDGFRA* опухоли выполнено 26 больным. За исключением 2-х больных с ГИСО синдромом, ассоциированным с NF1, во всех случаях определялись мутации в гене *KIT*: у 20 (76,9%) в 11 экзоне; у 4 (15,4%) в 9 экзоне.

С учетом анатомических особенностей ДПК возможны следующие объемы экономных хирургических вмешательств: атипичная резекция (АР) ДПК, резекция верхней части (проксимальная резекция), дистальная сегментарная резекция (ДСР), дистальная резекция (ДР) и панкреатосохранная дуоденэктомия.

Атипичная (клиновидная) резекция – опухоль удаляется с резекцией лоскута стенки ДПК в пределах здоровых тканей (отрицательные края резекции). Данный вид резекции

возможен при локализации опухоли на узком основании по передней, латеральной и задней стенках двенадцатиперстной кишки. Для предотвращения стеноза просвета двенадцатиперстной кишки резекционный и пластический этапы, как правило, выполняется вручную (аппаратные резекции не рекомендуются). Ушивание дефекта стенки кишки выполняется 2-х рядными швами в поперечном направлении относительно вектора кишки для предотвращения развития стеноза ДПК. Ограничительным фактором выполнения атипичной резекции является широкое основание опухоли (при которой необходима резекция обширного лоскута стенки ДПК, что может привести к сужению ее просвета), локализация по медиальной стенке и вблизи Фатерова сосочка.

Нами были выполнены 13 атипичных резекций у больных с неэпителиальными опухолями ДПК. Из них у 11 по поводу ГИСО и у 2-х по поводу лейомиом. Послеоперационные осложнения (1-й ст. по классификации Cl. Dindo) развились у 2-х (15,3%) больных в виде нагноения послеоперационной раны. Качество жизни больных после хирургического вмешательства не пострадало.

При резекции верхней части (проксимальная резекция) ДПК выполняется резекция луковицы (D1) с проксимальным отделом нисходящей части (D2) ДПК. Механический шов на культе ДПК укрывается кисетным швом. Пластический этап выполняется путем формирования гастроэнтеро- и межкишечного анастомозов в различных модификациях. Локализация опухоли в проксимальной части ДПК мы наблюдали всего у 2-х (4,3%) больных. В обоих случаях удалось выполнить экономные резекции луковицы двенадцатиперстной кишки. Ограничение выполнения этого вида операции определяется также расстоянием от дистального края опухоли до Фатерова сосочка.

Дистальная сегментарная резекция (ДСР) – характеризуется циркулярной резекцией дистального восходящего сегмента (D4) ДПК. ДСР выполняется при локализации опухоли в восходящем сегменте ДПК или дуодено-еюнальном переходе. Восстановление непрерывности просвета ДПК выполняется формированием дуоденоеюноанастомоза по типу «бок в бок» или «конец в бок». Анастомоз расположен, как правило, слева от верхнебрыжеечных сосудов или непосредственно под ними.

ГИСО восходящей части (D4) и дуоденоеюнального перехода мы наблюдали у 6 (12,7%) больных. Дистальная сегментарная резекция была выполнена 5 больным. Данный вид хирургического вмешательства также ассоциирован с удовлетворительными показателями послеоперационной морбидности и качеством жизни больных. Послеоперационные осложнения развились только у одного пациента в виде паракаудального абсцесса, который был дренирован под контролем УЗИ.

Дистальная резекция ДПК – в отличие от дистальной сегментарной резекции, выполняется более обширная резекция дистальной части ДПК, включающая восходящий (D4), ниже-горизонтальный (D3) и при необходимости частично нисходящий (D2) сегменты. Дистальная резекция выполняется при локализации опухоли в дистальных отделах нисходящего и ниже-горизонтальном сегментах ДПК. Этап восстановления непрерывности кишечной трубки проводится путем формирования дуоденоюноанастомоза, как правило, по типу «бок-в-бок» между оставшейся частью нисходящего сегмента (D2) ДПК и тощей кишкой. В мировой литературе данный вид операции освещен достаточно скудно, описаны отдельные клинические случаи, без освещения технических ограничений и особенностей.

Нами разработан и запатентован (патент № 2716342) новый способ хирургического лечения больных с опухолевым поражением нисходящей части двенадцатиперстной кишки, свободного от недостатков существующих прототипов.

Предложенный нами способ хирургического лечения больных с опухолевым поражением двенадцатиперстной кишки, заключающийся в дистальной резекции двенадцатиперстной кишки с формированием дуоденоюноанастомоза отличается от существующих способов тем, что мобилизация двенадцатиперстной кишки от ткани поджелудочной железы осуществляется прецизионно с отдельной перевязкой передних и задних коротких дуоденальных сосудов и сохранением передней и задней панкреатодуоденальных сосудистых дуг, а также циркулярной резекцией не только ниже-горизонтального, но и дистальной части нисходящего сегмента двенадцатиперстной кишки, отступя не менее 3 см от фатерова сосочка (Рисунок 13В) с формированием изо- или антиперистальтического дуоденоюноанастомоза по типу «бок в бок» (Рисунок 13).

Техническим преимуществом заявляемого нами способа является возможность более широкого его применения, высокая надежность и функциональность анастомоза.

Дистальную часть тощей кишки оптимальнее всего подводить для формирования анастомоза позадиободно, через окно в брыжейке поперечно-ободочной кишки кпереди от верхнебрыжеечных сосудов (Рисунок 13С). Также при технических сложностях возможно проведение анастомозируемой петли тощей кишки в ложе, удаленных нижегоризонтального и восходящего сегментов ДПК позади верхнебрыжеечных сосудов (Рисунок 13D).

Предлагаемый нами способ отличается от других прототипов возможностью выполнения более обширной резекции ДПК, включающей удаление не только нижегоризонтального сегмента, но частично и нисходящей части, а также анатомически обоснованной методикой мобилизации ДПК, позволяющей уменьшить вероятность повреждения паренхимы поджелудочной железы и частоту панкреатогенных осложнений (панкреатита, панкреонекроза панкреатического свища).

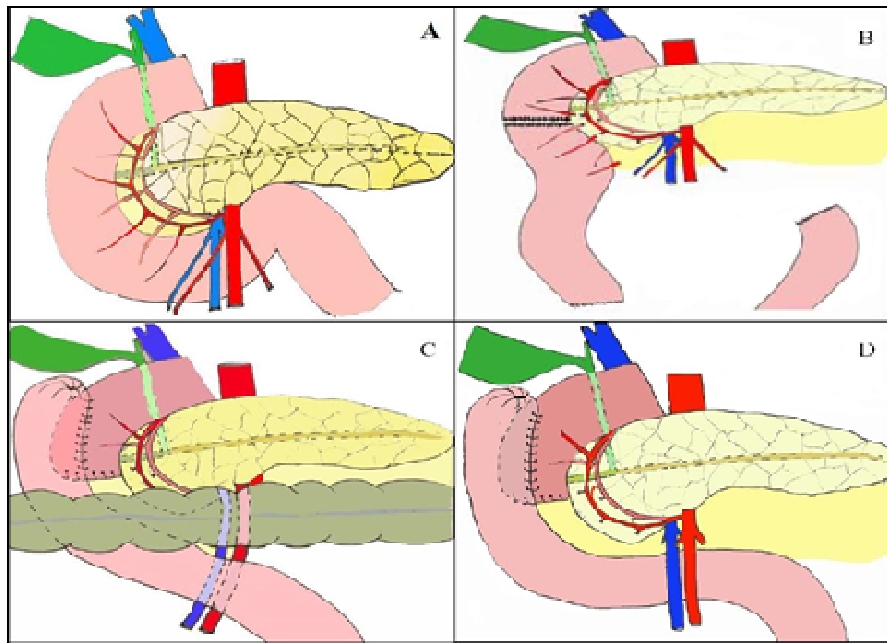


Рисунок 13 - Схема этапов выполнения дистальной резекции ДПК

Дистальные резекции ДПК нами были выполнены 9 больным: одному – по поводу лейомиосаркомы и 8 – по поводу ГИСО ДПК. Послеоперационные осложнения развились всего у 3 больных (у 1-го – 1 ст. и у 2-х 2 ст. по классификации Cl. Dindo), в виде нагноения послеоперационной раны у 1-го (11,1%) и наружных панкреатических свищей А и В типов (по классификации ISGPF) 2-х (22.2%) больных. Нарушения качества жизни больных в послеоперационном периоде нами не наблюдалось.

Панкреатосохранная дуоденэктомия (ПСД) – предполагает выполнение тотальной мобилизации и удаление ДПК. Ограничивающим критерием выполнения экономных резекций ДПК является расстояние от макроскопического края опухоли до Фатерова сосочка. При опухолевом поражении Фатерова сосочка и перипапиллярной области единственным возможным объемом хирургического вмешательства являются ГПДР или панкреатосохранная дуоденэктомия (ПСД). ПСД бывает 2-х видов: типичная, описанная LF Sillin в 1984 году и папиллосокхранная ПСД, при которых сохраняется Фатеров сосочек со сфинктером Одди.

В 2008 году Michael W. Müller с соавторами опубликовали результаты 16 выполненных типичных ПСД, в результате которых не было выявлено преимуществ в послеоперационных осложнениях и функциональном статусе больных по сравнению с ПДР.

В 2017г. Y. Nakayama с соавт. опубликовали опыт выполнения другого вида ПСД – папиллосокхранной панкреатосохранной дуоденэктомии (ППСД). Авторы сравнили непосредственные и функциональные результаты хирургического лечения 66 больных после: ПСД (11 больных), ППСД (10 больных) и ГПДР – (44 больных). Сохранение Фатерова сосочка

приводило к снижению послеоперационной морбидности и улучшению функционального статуса больных в отдаленные сроки после операции.

Недостатком данного способа является перевязка в процессе мобилизации дополнительного панкреатического протока и практически полная деваскуляризация сохраненного Фатерова сосочка. Это может привести к повышению риска развития послеоперационного панкреатита, панкреонекроза и несостоятельности папиллоэюноанастомоза.

При локализации опухоли вне перипапиллярной области нами разработана и запатентована (патент на изобретение № 2779945) новая методика дуоденэктомии с сохранением не только Фатерова сосочка, но и прилежащего перипапиллярного лоскута стенки двенадцатиперстной кишки (Рисунок 14).

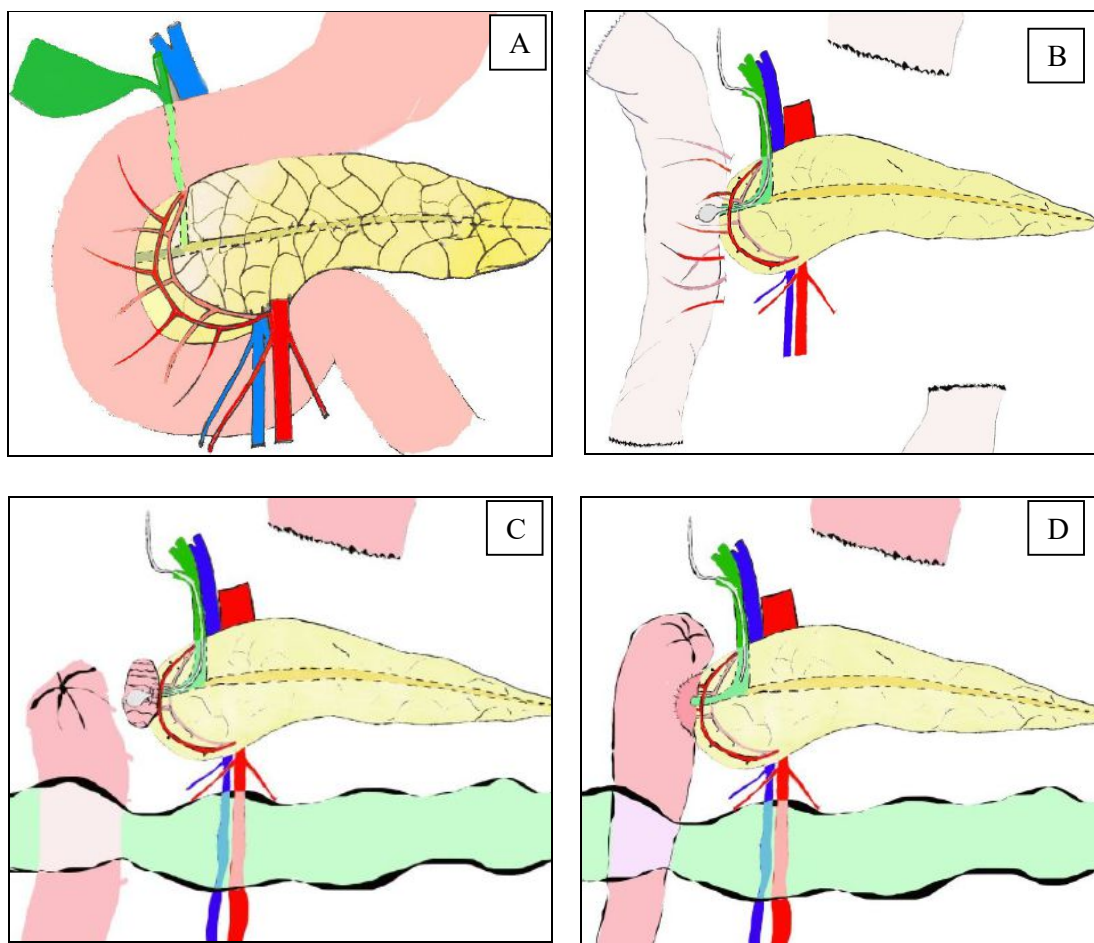


Рисунок 14 - Схема технического выполнения дуоденэктомии с сохранением перипапиллярного лоскута стенки ДПК

Технически способ заключается в анатомически обоснованной дуоденэктомии с сохранением перипапиллярного лоскута стенки двенадцатиперстной кишки и кровоснабжающих его сосудов (Рисунок 14В) и вшиванием его в разрез на боковой стенке тощей кишки (Рисунок 14 С-D).

Дуоденоеюноанастомоз формируется путем вшивания двухрядными узловыми швами сохраненного лоскута стенки ДПК в продольный разрез на противобрыжечном крае тощей кишки. Проведенный ранее катетер Фогарти позволяет избежать захвата в шов Фатерова сосочка (Рисунок 14D).

Разработанная нами методика отличается от существующего способа сохранением перипапиллярного лоскута ДПК с обоими дуоденальными сосочками, меньшим риском развития несостоятельности швов дуоденоеюнального соединения и панкреатогенных осложнений, лучшими функциональными результатами и качеством жизни больных.

Техническим результатом заявляемого способа является возможность более широкого его применения, высокая надежность и функциональность анастомоза.

Следующим этапом восстанавливается непрерывность пищеварительного канала. С нашей точки зрения, и по данным литературы наиболее надежным способом восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта является выполнение гастроэнтеро- и межкишечного анастомоза на отключенной петле по «Roux-en-Y» (Рисунок 15).

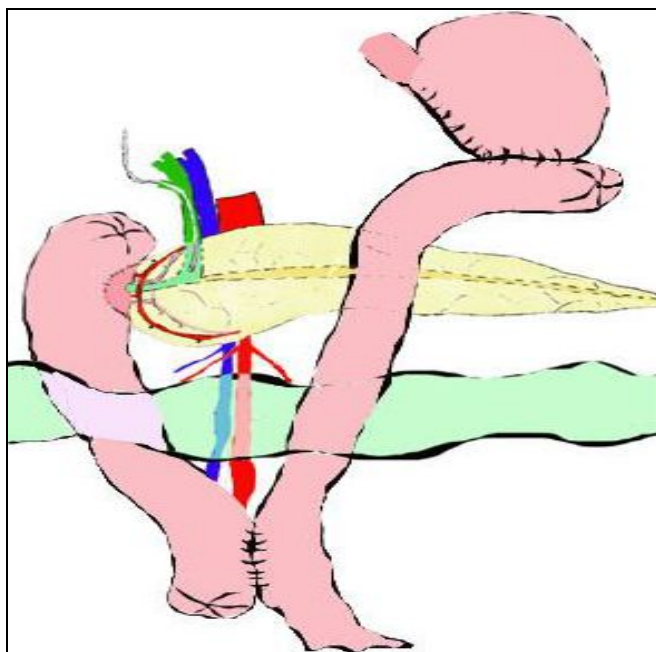


Рисунок 15 - Схема окончательного вида реконструктивного этапа

Предлагаемый способ отличается от прототипа сохранением в процессе мобилизации не только Фатерова сосочка, но и малого дуоденального сосочка с дополнительным панкреатическим протоком Санторини, что приводит к снижению частоты послеоперационных панкреатитов и панкреонекрозов. Вшивание в тощую кишку не Фатерова сосочка, а окружающей его стенки ДПК, исключает его деформацию и нарушение проходимости и обеспечивает большую надежность формируемого шва. Сохранение передних и задних дуоденальных сосудов, кровоснабжающих сохраненный лоскут и Фатеров сосочек, также снижает риск несостоятельности анастомоза.

ПСД с сохранением перипапиллярного лоскута по заявленному нами способу были выполнены 3 больным: одному – по поводу рака пилорического отдела желудка с инвазией нисходящего сегмента ДПК и 1 – по поводу ГИСО ДПК. Послеоперационные осложнения развились у 1 больного (2 ст. по классификации Cl. Dindo в виде панкреатического свища В-типа, который закрылся на фоне консервативного лечения).

Из 37 оперированных нами больных у 25 определялся локализованный и у 12 местнораспространённый процесс. Учитывая, что экономные резекции являются методом выбора хирургического лечения больных с ГИСО ДПК, для достижения максимально удобных технических условий нами рассматривалась возможность расширения показаний к неоадьювантной терапии иматинибом. Неоадьювантная терапия иматинибом проводилась у 10 (27,1%), в результате чего экономные резекции были выполнены у 24 больных из 37 оперированных. Остальным 13 больным были выполнены ГПДР. Послеоперационные осложнения развились у 6 (22,2%) и 8 (61,5%) в группах больных после экономных резекций и ГПДР соответственно. Также и частота тяжелых осложнений (3 ст. по классификации Cl. Dindo) была значительно ниже в группе больных после экономных резекций и составила 4,2% (1/24) против 15,3% (2/13) соответственно. Послеоперационная летальность в обеих группах составила 0%. При анализе показателей отдаленных результатов нами не были обнаружены различия в безрецидивной и общей выживаемости после ГПДР и экономных резекций. Общая 5-летняя выживаемость составила 91% и 70% ($p = 0,5960$; HR (CI 95%) = 2,1602 (0,3660 – 5,888)), а 5-летняя БРВ составила 65% и 70% ($p = 0,6226$; HR (CI 95%) = 1,0287 (0,3768 – 5,159) в группе после ЭО и ПДР соответственно. Локальные рецидивы в обеих группах нами не наблюдались.

Таким образом, учитывая схожие показатели выживаемости, лучшие непосредственные результаты и качество жизни, экономные резекция являются методом выбора хирургического вмешательства у больных с ГИСО ДПК.

Стромальные опухоли прямой кишки (СО ПК) встречаются очень редко и составляют около 0,1% от всех новообразований прямой кишки и около 5% от стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. В нашем исследовании включены 25 больных с ГИСО прямой

кишки. Из них у 3-х на момент установки диагноза определялся метастатический и у 22 – локализованный и местно-распространенный процесс. Из 22 больных с локализованным процессом хирургическое лечение проведено - 10 (45,5%) пациентам и комбинированное - 12 (54,5%). Неоадьювантная терапия проведена 8 (36,4%) больным, 5-ти из них без адьювантного лечения. В основном, предоперационное лечение назначалась, с целью уменьшения размеров и местной инвазии опухоли и создания условий для выполнения экономных операций. Важно отметить, что большинство стандартных операций 8 (80%) были выполнены до 2010г, когда неоадьювантная терапия не рассматривалась, как стандарт лечения или в ЛПУ по месту жительства.

При сравнительном анализе показатели БРВ и ОВ достоверно лучше в группе больных после экономных резекций, по сравнению с пациентами перенесшие стандартные операции. Общая 10-летняя выживаемость составила 100% и 78,7% ($p = 0,3889$; HR (CI 95%) = 4,036 (0,1695 – 9,612); 5-летняя ОВ в обеих группах составила 100%. Пятилетняя БРВ составила 44% и 75% ($p = 0,4926$; HR (CI 95%) = 1,596 (0,4296 – 5,960) в группе после стандартных и ЭР соответственно. Локальные рецидивы в обеих группах нами не наблюдались.

Таким образом, учитывая схожие показатели выживаемости, лучшие непосредственные результаты и качество жизни, экономные резекции у больных с ГИСО ПК также являются методом выбора хирургического вмешательства.

Выводы

1. У больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО основным методом лечения является хирургический. С учетом отсутствия различий в показателях выживаемости после стандартных и экономных резекциях этим больным оправданы органосохраняющие экономные операции.

2. Учитывая отсутствие различий в показателях выживаемости после малоинвазивных и открытых операциях (5-летняя БРВ и ОВ составили 77,4%/93,6% и 77,3%/92,2% соответственно), лучшие показатели послеоперационной морбидности, интраоперационной кровопотери и пребывания в стационаре, хирургические вмешательства с использованием МИТ являются методом выбора у больных с локализованными ГИСО размерами до 10 см.

3. Адьювантная терапия иматинибом достоверно улучшает показатели выживаемости у пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания. С увеличением продолжительности адьювантной терапии улучшаются и отдаленные результаты: показатели 5-летней БРВ и ОВ после адьювантной терапии продолжительностью 1год, 3 и 5 лет, и в группе, получивших только хирургическое лечение, составили 73,5%, 87,6%, 46,6%, 52,3% и 78,4%, 90,5%, 90,9%, 74,3% соответственно ($p=0,0291$; $\chi^2=9,014$).

4. Предоперационная терапия иматинибом способствует повышению резектабельности и увеличению частоты выполнения радикальных операций у пациентов с местнораспространёнными и локализованными ГИСО размерами более 10 см: частота R0, R1, R2 и эксплоративных операций составила 95,7%, 2,2%, 2,2% и 0% против 76,2%, 8,9%, 4,5% и 2,2% в группе больных, получивших на первом этапе хирургическое лечение. Доля экономных операций увеличивается с 22% до 91,3%. Неоадьювантная терапия приводит также к достоверному улучшению и показателей ОВ ($p=0,0003$; $\chi^2=13,41$), и БРВ ($p<0,0001$; $\chi^2=25,2$) в данной группе больных.

5. Особенно оправдано расширение показаний к предоперационной терапии иматинибом у больных с ГИСО сложных анатомических локализаций с целью уменьшения местной инвазии опухоли и улучшения технических условий для выполнения экономных операций.

6. У больных с ГИСО ДПК разработанные нами новые способы экономных операций (патент № 277994, патент № 2716342) позволяют избежать выполнение травматической ГПДР и улучшить непосредственные и функциональные результаты хирургического лечения.

7. Основным методом лечения больных с метастатическими ГИСО является лекарственный. Высокая эффективность таргетной терапии ТКИ позволила улучшить медиану ОВ с 14 до 136 месяцев. Объективный ответ таргетной терапии:

- иматинибом в 1-й линии составил 45,5%, медиана ВДП — 27 месяцев, 3-летняя ВБП — 30,5%.

- сунитинибом во 2-й линии – 19,6%, медиана ВДП – 6 месяцев, 1 и 3-летняя ВБП - 32,6 и 17,6%.

- регорафенибом в 3-й линии - 40,9%, медиана ВДП – 6 месяцев, 1-годичная ВБП – 36,7%.

8. Основным предиктивным фактором эффективности терапии ТКИ является генетический профиль опухоли. Лучший терапевтический ответ:

- иматиниба отмечен при локализации мутаций в 11 экзоне КИТ. Медиана ВДП у этих больных составила 84 месяца против 25, 28 и 9 месяцев в группах больных с мутациями в 9 экзоне КИТ, WT и PDGFRA non-D842V.

- сунитиниба отмечен при локализации мутаций в 9 экзоне КИТ, и составила 40% по сравнению с 33,3% и 11,5% в группах WT и 11 экзона КИТ.

9. Хирургическое лечение у больных с метастатическими ГИСО достоверно улучшает отдаленные результаты в случае выполнения (R0) циторедуктивных операций на эффекте терапии ТКИ или R2 - на фоне локального прогрессирования. Общая 5-летняя выживаемость

составила 79,3%, 66,7% против 30,9% у больных, которым проводилось только лекарственное лечение ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 21,79$).

10. Реиндукция стандартных линий терапии ТКИ после R0 циторедуктивных операций позволяет увеличить показатели выживаемости у больных с рефрактерными метастатическими ГИСО. Медиана ОВ не достигнута, ВДП составила 8,5 месяца.

11. Основными прогностическими факторами у пациентов с локализованными ГИСО являются размеры, локализация, митотический индекс, генетический профиль, сохранение целостности капсулы опухоли, объём и радикальность хирургического вмешательства; у больных с метастатическими ГИСО - генетический профиль опухоли (как основной предиктор эффективности терапии ТКИ), количество метастатических очагов, количество и радикальность циторедуктивных операций.

Практические рекомендации

1. Экономные органосохраняющие операции из мини инвазивного доступа остается методом выбора у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО.

2. Комбинированное лечение с применением адьювантой и неоадьювантной терапии иматинибом достоверно улучшает отдаленные результаты у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО.

3. Оптимальная продолжительность адьювантой терапии иматинибом в настоящее время не определена. Улучшение показателей общей выживаемости отмечается при адьювантой терапии продолжительность более 3 лет.

4. Больным с ГИСО сложных анатомических локализаций необходимо расширить показания к проведению предоперационной терапии иматинибом с целью уменьшения местной инвазии опухоли и улучшения технических условий для выполнения экономных операций.

5. Лечение больных с метастатическими ГИСО необходимо начать с таргетной терапией ТКИ. Генетический профиль KIT и PDGFRA является основным предиктивным критерием таргетной терапии ТКИ.

6. Хирургическое лечение у больных с метастатическими ГИСО рассматривается только на эффекте лечения ТКИ или в случае развития очаговой прогрессии.

7. В отдельных случаях после выполнения полных циторедуктивных операций на фоне диффузного прогрессирования заболевания реиндукция 1-й и последующих стандартных линий терапии ТКИ позволяет улучшить отдаленные результаты у больных с метастатическими ГИСО.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Стратегия лечения больных с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО требует дальнейшей проработки. Полученные результаты настоящего исследования позволяют определить перспективы дальнейшей проработки темы:

- продолжить исследование эффективности более продолжительной адъювантой терапии до 5 – 6 лет, а также режим лечения 800 мг в сутки у больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*.
- необходимо исследовать эффективность неоадъювантной терапии иматинибом у больных с локализованными ГИСО.
- необходимо исследовать эффективность и безопасность новых разработанных прототипов хирургического вмешательства у больных с ГИСО ДПК.
- продолжить исследование эффективности циторедуктивных операций на фоне прогрессии 2- и 3-й линий лечения ТКИ с последующей реиндукцией терапии 1-й линии иматинибом.
- продолжать изучение мутационного статуса с целью выявления новых опухолевых мишеней для таргетных препаратов.
- методом NGS исследование более широких панелей генов, вплоть до WGS, WES и RNA в особенности ГИСО с WT *KIT/PDGFR* с целью выявления новых опухолевых мишеней для таргетных препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абу-Хайдар О.Б. Результаты хирургического лечения больных диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями. / О.Б. Абу-Хайдар, С.Н. Неред, П.П. Архири, М.П. Никулин, И.С. Стилиди // Современная онкология. – 2016. – Т18. - №1. - С 61-66.
2. Архири П.П. Факторы прогноза у больных диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО). / П. П. Архири, И. С. Стилиди, И.В. Поддубная, С.Н. Неред, М. П. Никулин, О.Б. Абу-Хайдар // Современная онкология. – 2016. – Т 18. – №2. – С 67-71.
3. Архири П.П. Эффективность хирургического лечения больных с локализованными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). / П. П. Архири, И. С. Стилиди, И.В. Поддубная, С.Н. Неред, М. П. Никулин, В. Ю. Бохян, О.Б. Абу-Хайдар, И.Н. Перегородиев, С.А. Меликов, Н.Ц. Цымжитова. // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т 21. – № 5. – С 233-237.
4. Стилиди И.С. Дистальная дуоденальная резекция: новый способ хирургического лечения при опухолевом поражении двенадцатиперстной кишки. / И.С. Стилиди, С.Н. Неред.

М.П. Никулин, О.А. Егенов, А.П. Петросян, П.П. Архири. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №9. – С 5-12.

5. Филоненко Д.А.. SDH-deficient-гастроинтестинальные стромальные опухоли: парадоксальный эффект иматиниба. Д.А. Филоненко, А.А. Мещеряков, П.П. Архири, М.П. Никулин, Е.С. Колобанова. // Современная онкология. – 2020. – Т22. – №2. – С133–136.

6. Архири П.П. Особенности хирургического и комбинированного лечения больных стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки. / П.П. Архири, И.С. Стилиди, С.Н. Неред, М.Г. Абгарян, М.П. Никулин, А.А. Мещеряков, Д.А. Филоненко, О.А. Егенов, В.В. Югай, А.Ю. Волков. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2021. – №8. – С 11-19.

7. Мазуренко Н.Н. Молекулярная гетерогенность и анализ отдаленной выживаемости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. / Н.Н. Мазуренко, В.В. Югай, И.В. Цыганова, М.П. Никулин, П.П. Архири, О.А. Анурова, Н.А. Козлов, И.С. Стилиди. Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т 9. – № 2. – С 43-57.

8. Filonenko D. Cytoreductive surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of two Russian cancer centers / D. Filonenko, P. Arkhiri, M. Nikulin, I. Sagaidak, V. Yugai, L. Zhukova, A. Meshcheryakov // Translational gastroenterology and hepatology. – 2024. – Т 9. – №1. – С. 1-6.

9. Патент № 2716342 Российская Федерация, МПК А61В 17/11 (2006.01). Способ хирургического лечения больных с опухолевым поражением двенадцатиперстной кишки : № 2019119091 : заявл. 19.06.2019 : опубл. 11.03.2020 / Стилиди И.С., Неред С.Н., Архири П.П., Никулин М.П. ; - 9 с.: ил. – текст : непосредственный.

10. Патент № 2779945 Российская Федерация, МПК А61В 17/11 (2006.01), А61В 17/00 (2006.01). Дуоденэктомия с сохранением перипапиллярного лоскута новый способ хирургического лечения больных с опухолевым поражением двенадцатиперстной кишки : № 2022103400 : заявл. 10.02.2022 : опубл. 15.09.2022 / Стилиди И.С., Архири П.П., Фанштейн И.А., Неред С.Н., Абгарян М.Г., Сулейманов Э. А., Калинин А.Е., Никулин М.П. ; - 12 с.: ил. – текст : непосредственный.