

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Архири Петр Петрович

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Стилиди Иван Сократович

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТО- ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИСО	18
1.1 Обзор литературы	18
1.2 Анализ собственных данных	23
1.2.1 Клиническое и прогностическое значение локализации ГИСО	26
1.2.2 Клиническое и прогностическое значение клеточного типа строения ГИСО	31
1.2.3 Клиническое и прогностическое значение размеров первичной опухоли	35
1.2.4 Клиническое и прогностическое значение митотического индекса	39
1.2.5 Клиническое и прогностическое значение сохранения целостности капсулы опухоли	45
1.2.6 Иммуногистохимические особенности стромальных опухолей ЖКТ	52
1.2.7 Результаты однопараметрической и многопараметрической регрессии Кокса в исследуемой когорте пациентов с ГИСО	56
1.3 Заключение	59
ГЛАВА 2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИСО	62
2.1 Обзор литературы	62
2.1.1 Значимость секвенирования нового поколения (NGS) в онкологии	64
2.1.2 Особенности гастроинтестинальных стромальных опухолей с <i>KIT</i> мутациями ...	65
2.1.3 Особенности ГИСО с мутациями в гене <i>PDGFRA</i>	67
2.1.4 Особенности стромальных опухолей ЖКТ с WT	68
2.1.4.1 ГИСО SDH-дефицитные ассоциированные синдромы	70
2.1.4.1.1 Триада Carney	70
2.1.4.1.2 Диада Carney – Stratakis	70
2.1.4.2 ГИСО SDH-компетентные ассоциированные синдромы	71
2.1.4.2.1 NF1 ассоциированный ГИСО синдром	71
2.1.4.2.2 ГИСО с мутациями <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i>	71
2.1.4.2.3 ГИСО с мутациями <i>PIK3 CA</i>	72
2.1.4.2.4 ГИСО со слитными генами <i>NTRK</i>	72
2.1.5 Диагностическое, прогностическое и предиктивное значение генетического профиля ГИСО	73
2.1.6 Вторичные <i>KIT</i> и <i>PDGFRA</i> мутации	77

2.2 Анализ собственных данных	78
2.2.1 <i>KIT</i> мутации	87
2.2.1.1 Мутации 11 экзона <i>KIT</i>	88
2.2.1.2 Мутации 9 экзона <i>KIT</i>	96
2.2.1.3 Мутации 13 экзона <i>KIT</i>	99
2.2.1.4 Мутации 17 экзона <i>KIT</i>	100
2.2.2 <i>PDGFRA</i> мутации	100
2.2.3 ГИСО с WT <i>KIT/PDGFRA</i>	104
2.2.4 Результаты однопараметрической и многопараметрической регрессии Кокса в исследуемой когорте пациентов с ГИСО	106
2.3 Заключение	109
ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ГИСО	115
3.1 Обзор литературы	115
3.1.1 Хирургическое лечение больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО	115
3.1.1.1 Хирургическое лечение с использованием малоинвазивных технологий (МИТ).....	117
3.1.2 Комбинированное лечение больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО	119
3.1.2.1 Адьювантная терапия иматинибом	119
3.1.2.2 Неoadьювантная терапия иматинибом	123
3.2 Анализ собственных данных	125
3.2.1 Роль хирургического лечения больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО	127
3.2.1.1 Эффективность радикальных (R0) резекций	128
3.2.1.2 Хирургическое лечение с использованием малоинвазивных технологий	132
3.2.1.3 Эффективность нерадикальных (R1 и R2) операций	137
3.2.2 Эффективность комбинированного лечения	142
3.2.2.1 Адьювантная терапия иматинибом	143
3.2.2.1.1 Препредиктивное значение генетического статуса <i>KIT</i> и <i>PDGFRA</i> в адьювантной терапии иматинибом	148
3.2.2.2 Неoadьювантная терапия иматинибом у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО	154

3.2.3 Результаты однопараметрической и мультипараметрической регрессии Кокса в исследуемой когорте пациентов с ГИСО	160
3.3 Заключение	162
ГЛАВА 4. РОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ГИСО	167
4.1 Обзор литературы	167
4.1.1 Терапия первой линии иматинибом	167
4.1.2 Терапия второй линии сунитинибом	170
4.1.3 Терапия третьей линии регорафенибом	171
4.1.4 Терапевтические опции у больных с иматиниб, сунитиниб и регорафениб резистентными ГИСО	172
4.1.4.1 Рипретиниб в качестве 4-й линии лечения	174
4.1.4.2 Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор в лечении больных с ГИСО.....	175
4.1.5 Комбинированное лечение больных с метастатическими ГИСО	177
4.2 Анализ собственных данных	178
4.2.1 Эффективность иматиниба в качестве 1-й линии терапии больных с диссеминированными ГИСО	181
4.2.2 Терапия второй линии сунитинибом	188
4.2.3 Эффективность регорафениба у больных с иматиниб и сунитиниб резистентными ГИСО	192
4.2.4 Роль циторедуктивных операций у больных с метастатическими ГИСО	193
4.2.4.1 Циторедуктивные операции на фоне 2-й и последующих линий лечения ТКИ, с реиндукцией терапии 1-й линии иматинибом при достижении полной циторедукции	200
4.2.5 Факторы, влияющие на прогноз у больных с метастатическими ГИСО	205
4.2.6 Результаты однопараметрической и мультипараметрической регрессии Кокса у больных с метастатическими ГИСО	209
4.3 Заключение	210
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИСО СЛОЖНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ.....	216
5.1 Введение	216
5.2 Стромальные опухоли пищевода и кардиоэзофагеального перехода	216
5.2.1 Анализ собственных данных	218

5.3 ГИСО двенадцатиперстной кишки	225
5.3.1 Анализ собственных данных	227
5.3.1.1 Хирургическое и комбинированное лечение больных с метастатическими ГИСО ДПК	228
5.3.1.2 Хирургическое и комбинированное лечение больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО ДПК	229
5.3.1.2.1 Атипичная резекция ДПК	229
5.3.1.2.2. Резекция верхней части ДПК	232
5.3.1.2.3 Дистальная сегментарная резекция ДПК	232
5.3.1.2.4 Дистальная резекция ДПК	234
5.3.1.2.5 Панкреатосохранная дуоденэктомия	240
5.3.1.2.6 Анализ отдаленных результатов лечения	247
5.4 ГИСО прямой кишки	249
5.4.1 Анализ собственных данных	250
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ	255
ВЫВОДЫ	271
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	273
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	274
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	275

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) представляют собой злокачественные новообразования мезенхимального происхождения, формирующиеся из интерстициальных клеток Кахала [1]. Эти клетки располагаются на всём протяжении желудочно-кишечного тракта и обладают как нейрогенной, так и гладкомышечной дифференцировкой. Интерстициальные клетки Кахала выполняют функцию водителей ритма автономной моторики ЖКТ, обеспечивая координацию перистальтической активности. Кроме того, они участвуют во взаимодействии между нервными окончаниями и гладкомышечными элементами, способствуя проведению электрических импульсов и регуляции моторной функции пищеварительного тракта [2].

Термин «гастроинтестинальные стромальные опухоли» впервые был предложен в 1983 году Michael T. Mazur и Henry B. Clark. Исследователи описали группу неэпителиальных новообразований желудка, характеризующихся диморфным строением и экспрессией специфических нейрогенных и гладкомышечных маркеров [3].

Однако в тот период данный термин не получил широкого признания. В самостоятельную нозологическую единицу ГИСО были выделены лишь в 2000 году после того, как S. Hirota и соавторы в 1998 году выявили активирующие мутации гена *KIT*, приводящие к гиперэкспрессии рецептора стволового фактора роста КИТ (CD117) опухолевыми клетками [4].

ГИСО относятся к категории редких (орфанных) новообразований. Частота их выявления в мире составляет примерно 1–2 случая на 100 тысяч населения ежегодно. Вместе с тем среди всех мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта именно ГИСО встречаются наиболее часто, составляя около 80% неэпителиальных опухолей ЖКТ. Наиболее подвержены заболеванию лица в возрасте 55–60 лет [4–6].

Наиболее распространённой локализацией стромальных опухолей является желудок, на долю которого приходится 60–70% наблюдений. Значительно реже опухоль обнаруживается в тонкой кишке — в 25–35% случаев, двенадцатиперстной кишке — около 5%, толстой и прямой кишках — примерно 5%, а также пищеводе — от 1 до 5%. Примерно у 5% пациентов установить органную принадлежность ГИСО не представляется возможным [6–8]. В научной литературе также описаны единичные наблюдения стромальных опухолей, локализованных в поджелудочной железе, аппендиксе, матке и предстательной железе [9–13].

Одной из основных характеристик ГИСО является гиперэкспрессия тирозинкиназного рецептора стволового фактора роста КИТ (CD117), вызванная развитием активирующих мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* и выявляется более чем у 95% пациентов [5-7].

Существенный прогресс в терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей был достигнут после внедрения в клиническую практику тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ). Первым препаратом данной группы стал иматиниб — селективный ингибитор внутриклеточных доменов рецепторов стволового фактора роста КИТ и тромбоцитарного фактора роста PDGFRA [7, 8, 14-16].

На сегодняшний день в мире уже зарегистрированы четыре линии терапии тирозинкиназными ингибиторами, включающие иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб [17, 18]. При ГИСО с точечной заменой D842V в 18 экзоне PDGFRA, при которой неэффективны вышеперечисленные препараты, FDA в 2020г зарегистрировала первый эффективный мультитаргетный препарат – авапритиниб [19].

Широкое применение ТКИ привело к существенному улучшению отдаленных результатов больных как с локализованными, так и с метастатическими ГИСО. До внедрения тирозинкиназных ингибиторов медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическими формами ГИСО не превышала 10–12 месяцев [20]. На сегодняшний день, благодаря расширению спектра таргетных препаратов и использованию комплексного подхода к лечению, медиана ОВ у этих больных значительно улучшилась и по данным различных авторов превысила 76 месяцев [21].

Тем не менее, несмотря на существенные достижения таргетной терапии, ряд вопросов, касающихся тактики ведения пациентов с ГИСО, до сих пор остаётся окончательно не решённым. В настоящее время ведущим, основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространёнными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта по-прежнему является хирургическое вмешательство [22-24]. Отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и сохранение целостности капсулы опухоли являются основными критериями радикальности (R0) хирургического вмешательства [22, 24].

Актуальной и нерешенной проблемой в настоящее время остается вопрос о целесообразности повторной резекции после выполнения нерадикальных (R1) операций. Выбор дальнейшей тактики ведения этих больных (динамическое наблюдение, адъювантная терапия, повторные резекции) нуждается в дальнейшем изучении. В рекомендациях ESMO 2020 года повторные операции у этих больных рассматриваются при условии возможности выполнения экономной, функциональной органосохранной резекции органа [25-28].

Особый клинический интерес представляют пациенты с ГИСО, сложных анатомических локализаций, к которым относятся двенадцатиперстная кишка, пищевод, кардиоэзофагеальный переход и прямая кишка. У данной категории больных для выполнения функционально органосохраняющих хирургических вмешательств необходимо более широкое применение неоадьювантной терапии иматинибом. Также актуальным и спорным остается вопрос об операциях с использованием МИТ [28, 29].

Плохие отдаленные результаты пациентов, относящихся к группе высокого риска прогрессирования заболевания после проведения хирургического вмешательства, подтверждает необходимость применения комбинированного лечения. По данным мировой литературы адьювантная и неоадьювантная терапия иматинибом достоверно улучшают показатели выживаемости [22, 30].

Кроме того, на сегодняшний день остается спорным вопрос относительно эффективности неоадьювантной терапии иматинибом у пациентов с локализованными и местно-распространёнными формами ГИСО. Проведение чрескожной пункционной биопсии у этих больных противопоказано, вследствие чего рандомизированные исследования не проводились [31]. В мировой литературе данные об эффективности неоадьювантной терапии противоречивы. Однако в наиболее значимых исследованиях (RTOG S-0132, Apollon CSTI571BDE43, BFR14) неоадьювантная терапия приводило к повышению резектабельности и улучшению отдаленных результатов [29, 32-36].

Актуальным и нерешенным остается и вопрос об оптимальной продолжительности адьювантной терапии иматинибом. В настоящее время стандартом является адьювантная терапия в течении 3 лет [37]. Во всех крупных рандомизированных исследованиях отмена адьювантной терапии иматинибом сопровождалось быстрым прогрессированием заболевания (ACOSOG Z9001, SSG XVIII AIO), в связи с чем в мире были инициированы исследования по изучению более продолжительной адьювантной терапией до 5 и 6 лет. Одним из таких исследований стало нерандомизированное одноцентровое исследование PERSIST-5, результаты которого продемонстрировали, что проведение адьювантной терапии иматинибом на протяжении пяти лет способствует значительному улучшению показателей общей выживаемости. По итогам наблюдения пятилетия общая выживаемость пациентов достигла 95% [38].

В 2016 году Скандинавская группа по изучению и лечению сарком инициировала новое рандомизированное исследование SSG XXII. Основной целью данного исследования является сравнительный анализ показателей выживаемости у пациентов, получающих адьювантную

терапию иматинибом в течение трёх и пяти лет. Ожидается, что предварительные результаты исследования будут представлены в период 2026–2030 гг.

В отличие от локализованных форм заболевания, при метастатических ГИСО основным методом лечения является лекарственный [19]. С применением таргетной терапии показатели выживаемости больных значительно улучшились [39, 40, 41].

Спорным и нерешенным вопросом в лечении больных с метастатическими стромальными опухолями ЖКТ остается эффективность циторедуктивных операций. По разным источникам мировой литературы данные об эффективности хирургического лечения остаются неоднозначными и противоречивыми. На сегодняшний день рандомизированные исследования, посвящённые оценке результативности циторедуктивных операций, отсутствуют. Вместе с тем опубликованы отдельные ретроспективные работы, согласно которым хирургическое вмешательство способно улучшать отдалённые результаты лечения у пациентов с положительным ответом или локальной прогрессией на терапию тирозинкиназными ингибиторами [42-47].

Решение изложенных выше проблем позволит оптимизировать подход к хирургическому, лекарственному и комбинированному лечению у больных с локализованными, местно-распространёнными и метастатическими ГИСО что, позволит в свою очередь, улучшить непосредственные и отдаленные результаты.

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 адъювантой терапии иматинибом и определить ее оптимальную продолжительность у больных с локализованными и местно-распространёнными ГИСО;

3. Изучить эффективность неоадьювантной терапии иматинибом и определить показания к ее применению;
4. На основе однофакторного многофакторного анализа оценить прогностическую значимость различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических критериев и выделить группы риска больных для комбинированного лечения;
5. Разработать методику и определить показания к выполнению экономных, органосохраняющих 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.

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 адьювантной 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 адьювантной 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 адьювантная терапия иматинибом в течении 3 лет достоверно улучшает показатели выживаемости. Вместе с тем после прекращения адьювантной терапии иматинибом у части пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания, что может свидетельствовать о недостаточной трёхлетней продолжительности лечения для отдельных категорий больных. Увеличение продолжительности адьювантной 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 оценке эффективности неоадьювантной 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 неоадьювантная 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 опции 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 проведенного нами сравнительного подгруппового анализа хирургического и комбинированного лечения 509 пациентов с локализованными и метастатическими ГИСО установлена высокая эффективность адьювантной 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 адьювантной 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 адьювантной 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 обретает 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 проведённом 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.

Методология и методы 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 год.

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 КО ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Исследование эффективности комбинированного лечения с применением неоадьювантной и адьювантной 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 [21] и H. Jeonsuu в 2008г [48].

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.

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 неoadьювантной 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 прогностическими 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.

Соответствие диссертации паспорту научной 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».

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты основаны на ретроспективном анализе значительного клинического материала пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Все научные положения, выводы аргументированы, достоверность обоснована результатами обработки материала современными методами математической статистики. Результаты исследования научно обоснованы. Выводы диссертации отражают основные положения, защищаемые автором, и обладают важным научным и практическим значением. Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от «21» января 2025 года.

Полученные в ходе исследования инновационные научно-практические результаты апробированы и внедрены в клиническую практику подразделений НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация диссертационной работы проведена 14 февраля 2025 года на совместной научной конференции отделения абдоминальной онкологии №1, отделения 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. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, а также патологоанатомического отделения

отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Основные положения диссертационного 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 по теме диссертации

Архири П.П. является автором 94 научных публикаций. По материалам диссертационного исследования опубликовано 26 работ, включая 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Кроме того, автором получены 2 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

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.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИСО

1.1 Обзор литературы

Макроскопически ГИСО представлены чётко отграниченными узловыми образованиями или конгломератами узлов, нередко содержащими кистозные полости. В структуре стромальных опухолей могут встречаться веретенообразные, эпителиоидные, плазмоцитоподобные, миксоидные, перстневидные, зернистые и многоядерные клетки. В зависимости от преобладающего клеточного компонента выделяют веретеночлечный (70%), эпителиоидночлечный (20%) и смешанный (10%) варианты опухоли [21].

Для веретеночлечного типа ГИСО характерно сочетание пучковых, палисадообразных и перичитоподобных структур. Опухоль состоит из вытянутых члечек, формирующих пучкообразные и палисадоподобные комплексы, нередко с вакуолизацией цитоплазмы. В строме могут определяться члечечные «гнезда» и альвеолярные структуры, расположенные в гиалинизированном или миксоидном матриксе [49].

Эпителиоидночлечечные ГИСО представлены округлыми или овальными члечечками с эозинофильной либо амфифильной цитоплазмой, формирующими солидно-альвеолярные комплексы и члечечные «гнезда».

По данным М. Miettinen, до 70% стромальных опухолей желудка подразделяются на восемь гистологических подтипов, из которых члечечные относятся к веретеночлечечным и члечечные — к эпителиоидночлечечным [14, 15, 50, 51].

К веретеночлечечным подтипам стромальных опухолей желудка относятся:

- склерозирующие веретеночлечечные опухоли;
- палисадно-вакуолизованные веретеночлечечные опухоли;
- гиперчлечечные веретеночлечечные опухоли;
- саркоматозные веретеночлечечные опухоли.

К эпителиоидночлечечным подтипам стромальных опухолей желудка относятся:

- склерозирующие эпителиоидные опухоли с синцитиальной структурой;
- эпителиоидные опухоли с гнездячим строением;
- гиперчлечечные эпителиоидные стромальные опухоли;
- эпителиоидные саркоматозные опухоли.

Прогностическое значение типа члечечного строения ГИСО остается неясным. Однако по данным литературы отмечается корреляционная связь члечечного подтипа с локализацией и

генетическим статусом опухоли. Эпителиоидноклеточный вариант опухоли приблизительно в 90% наблюдений выявляется при стромальных опухолях желудка и, как правило, характеризуется низкой митотической активностью: почти в 70% случаев определяется менее 5 митозов в 50 полях зрения большого увеличения. В то же время для веретенчатых и смешанных форм ГИСО достоверной взаимосвязи между локализацией новообразования и уровнем митотического индекса не установлено [15].

Ключевыми прогностическими параметрами гастроинтестинальных стромальных опухолей считаются размер образования, его анатомическая локализация и митотическая активность. Оценка митотического индекса при ГИСО проводится путем подсчета числа митозов в 50 полях зрения на площади 5 мм² при использовании объектива ×40 и большого увеличения микроскопа. Указанные показатели положены в основу стратификации риска прогрессирования заболевания, а также TNM-классификации ГИСО [21, 52]. С учетом локализации первичного очага гастроинтестинальные стромальные опухоли подразделяют на две основные прогностические группы: желудочные ГИСО, для которых характерен более благоприятный прогноз, и внежелудочные формы, ассоциированные с менее благоприятным течением заболевания. В связи с этим стадирование отдельно проводится для стромальных опухолей желудка и для опухолей внежелудочной локализации. [48, 53].

Помимо вышеперечисленных факторов прогностическое значение показали и другие прогностические критерии такие как: нарушение целостности капсулы опухоли и наличие опухолевых клеток в край резекции [27, 54, 55]. Данные критерии рассматриваются как факторы крайне неблагоприятного прогноза и ассоциируются с высоким риском прогрессирования заболевания [56].

С учетом большого числа прогностических параметров в клинической практике наряду с TNM-классификацией широко применяются различные номограммы и системы стратификации риска, позволяющие более точно оценивать вероятность прогрессирования заболевания. Наиболее значимыми в мировой клинической практике являются схемы, предложенные M. Miettinen и J. Lasota в 2006г (Таблица 1) [21] и H. Joensuu в 2008г (Таблица 2) [48].

Таблица 1 - Риск прогрессирования заболевания (M. Miettinen, J. Lasota, 2006)

Опухолевые параметры		Риск прогрессирования заболевания в %			
Размеры	Митотический индекс	Желудок	12 – перстная кишка	Тонкая кишка	Толстая кишка
≤ 2 см	≤ 5 митозов на 50 полей зрения х 400	0	0	0	0

>2 ≤ 5 см		1,9	8,3	4,3	8,5
>5 ≤ 10 см		3,6	}34	24	}57
>10		12		52	
≤ 2 см	> 5 на 50 полей зрения х 400	0	-	50	54
>2, ≤ 5 см		16	50	73	52
>5 ≤ 10 см		55	}86	85	}71
>10 см		86		90	

Риск прогрессирования заболевания по классификации М. Miettinen, J. Lasota оценивается в процентах в зависимости от 3-х критериев: размеров, митотической активности и локализации первичной опухоли. В данной схеме можно выделить 3 группы больных: с низким, умеренным (16% и 24% - окрашены оранжевым цветом) и высоким (выше 24% - окрашены красным цветом) риском прогрессирования заболевания.

Таблица 2 - Риск прогрессирования заболевания (Н. Joensuu, 2008)

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

В отличие от предыдущей номограммы, предложенная М. Miettinen и J. Lasota, Н. Joensuu предложил другую схему оценки риска прогрессирования заболевания, которая помимо основных 3 прогностических факторов включает и разрыва капсулы опухоли. В зависимости от митотической активности опухоли выделены 3 прогностические группы: до 5 митозов, 6-10 и более 10 митозов в 50 полях зрения при увеличении ×400. При этом все локализации ГИСО были объединены в две прогностические группы: стромальные опухоли желудка,

характеризующиеся более благоприятным прогнозом, и внежелудочной локализации, ассоциированные с менее благоприятным течением заболевания. Автором выделены 4 группы риска прогрессирования заболевания: I – с очень низким, II - низким, III - промежуточный и IV – высокий.

Таким образом, учитывая прогностическую значимость отдельных морфологических факторов, в гистологическом заключении врача-патологоанатома в обязательном порядке должны быть отражены следующие параметры: локализация и размеры первичной опухоли, тип клеточного строения, митотический индекс, а также состояние линии резекции с указанием наличия или отсутствия опухолевых клеток и оценка целостности опухолевой капсулы [57, 58].

Диагностика гастроинтестинальных стромальных опухолей основывается на иммуногистохимическом исследовании и представляет собой иммуногистохимический диагноз, устанавливаемый по результатам световой микроскопии с обязательным выполнением иммуногистохимического анализа [25, 59]

Одной из наиболее характерных особенностей гастроинтестинальных стромальных опухолей является гиперэкспрессия тирозинкиназного рецептора КИТ (CD117), выявляемая более чем у 95% пациентов. Рецептор КИТ (CD117) относится к трансмембранным белкам, а его лигандом служит стволовой фактор роста (SCF) [60, 61]. По своей структуре рецептор КИТ включает внеклеточный участок, представленный пятью иммуноглобулиноподобными доменами, трансмембранную область, подмембранный сегмент и цитоплазматическую часть, содержащую два тирозинкиназных домена — ТК1 и ТК2 [14].

Гиперэкспрессия рецептора КИТ, как правило, связана с активирующими мутациями в генах *KIT* и/или *PDGFRA* [8]. Однако, гиперэкспрессия рецептора КИТ встречается и при ГИСО с диким типом генов *KIT* и *PDGFRA* [62]. В таких случаях гиперэкспрессия рецептора связана с амплификацией гена, потеря гетерозиготности и др. [63]. Экспрессия КИТ в ГИСО с *PDGFRA* мутациями, как правило, более слабая и неоднородная [64-68]. В норме связывание внеклеточного домена рецептора с соответствующим лигандом вызывает димеризацию рецептора, что сопровождается активацией тирозинкиназных доменов ТК1 и ТК2. В результате запускаются процессы фосфорилирования и активируется внутриклеточный сигнальный каскад *RAF–RAS–MEK*, конечным эффектом которого являются активация транскрипции регуляторных генов, запуск клеточного цикла, а также стимуляция процессов клеточного деления, роста и дифференцировки [69, 70]. При наличии мутации рецептор приобретает способность находиться в постоянно активированном состоянии независимо от взаимодействия с лигандом, что приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, нарушению процессов дифференцировки и подавлению апоптоза [1].

Кроме того, гастроинтестинальные стромальные опухоли в 80–85% случаев экспрессируют и другие, менее специфичные иммуногистохимические маркеры, среди которых наиболее часто выявляются CD34 и виментин [21].

CD34 - состоит из 385 аминокислот и является мембранным белком, молекула межклеточной адгезии, играющая роль на ранних этапах кроветворения. CD34 опосредует связывание стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга или напрямую со стромальными клетками. Гиперэкспрессия CD34 чаще всего встречается в стромальных опухолях пищевода и прямой кишки, где частота его выявления достигает 95–100%. Несколько реже данный маркер экспрессируется при ГИСО желудка — до 80–85% случаев, тогда как для опухолей тонкой кишки этот показатель составляет около 50%. Кроме того, гиперэкспрессия CD34 значительно чаще наблюдается при веретенноклеточном варианте ГИСО — до 90% случаев, тогда как при эпителиоидноклеточном строении она выявляется не более чем у 58% пациентов. Несмотря на преимущественную ассоциацию CD34 с веретенноклеточными ГИСО желудка, его прогностическая ценность на сегодняшний день не подтверждена [71].

С учетом морфологического полиморфизма гастроинтестинальные стромальные опухоли могут в различной степени экспрессировать как гладкомышечные маркеры (гладкомышечный актин, Н-кальдесмон, кальпонин и реже десмин), так и нейрогенные маркеры, включая белок S-100, хромогранин А, нейронспецифическую энолазу и синаптофизин [72, 73]. Однако выраженность экспрессии указанных маркеров отличается значительной вариабельностью и не имеет достоверной прогностической значимости. В связи с этим разделение ГИСО на миогенные и нейрогенные варианты в зависимости от преобладающей экспрессии отдельных иммуногистохимических маркеров не имеет существенного клинического значения [74].

Начиная с 2006 года в диагностике гастроинтестинальных стромальных опухолей стали широко использоваться еще два высокоспецифичных маркера — белок DOG1 и nPKC θ (изоформа протеинкиназы C). Гиперэкспрессия DOG1 выявляется более чем в 98% случаев и не зависит ни от мутационного статуса опухоли, ни от локализации первичного очага. [75].

Клиническая картина у больных стромальными опухолями неспецифична и зависит от локализации и распространенности опухолевого процесса. Для ранних стадий гастроинтестинальных стромальных опухолей, как правило, характерно бессимптомное течение, вследствие чего почти у 47% пациентов заболевание впервые выявляется уже на стадии метастатического процесса [30]. Наиболее частым клиническим проявлением ГИСО является желудочно-кишечное кровотечение, наблюдаемое приблизительно у половины больных. Значительно реже встречаются болевой синдром (20–30% случаев) и кишечная непроходимость, частота которой составляет около 10–20% [76, 77].

Следует отметить, что перечисленные клинические проявления не являются специфичными для ГИСО и могут встречаться при других новообразованиях желудочно-кишечного тракта. В отдельных случаях у пациентов могут наблюдаться и более характерные симптомы, ассоциированные с активацией гена КИТ, такие как гиперпигментация кожи и мастоцитоз [78].

С учетом отсутствия специфических клинических симптомов и редкостью заболевания предоперационная диагностика стромальных опухолей ЖКТ затруднительна. Чаще всего ГИСО диагностируется случайно в процессе обследования по поводу других патологий [57].

Ведущую роль в диагностике стромальных опухолей верхних и нижних отделов ЖКТ занимает эндоскопический метод. Также эндоскопический метод позволяет получить биопсионный материал, поскольку чрескожная пункционная биопсия противопоказана [25, 28, 79, 80].

В случаях больных с ГИСО, недоступные для эндоскопической визуализации, наиболее информативным методом диагностики считается рентгеновская компьютерная томография (РКТ) с внутривенным контрастным усилением. Кроме того, РКТ является основным инструментальным методом оценки эффективности терапии тирозинкиназными ингибиторами [81-83].

Остальные методы обследования используются по определенным показаниям, как уточняющие [84].

1.2 Анализ собственных данных

В наше исследование 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 (Рисунок 1).

Среди 509 включенных в исследование пациентов преобладали женщины — 284 (55,8%) случая, тогда как мужчин было 225 (44,2%). Возраст обследованных варьировал в пределах от 20 до 90 лет, при этом медианный возраст составил 58,3 года.

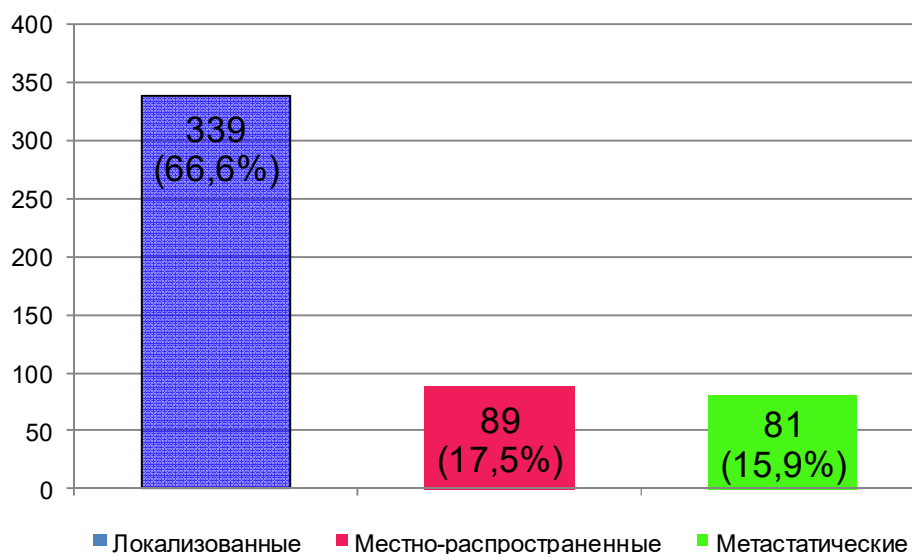


Рисунок 1 - Распределение больных с ГИСО в зависимости от степени распространенности заболевания

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 (Таблица 3).

Таблица 3 - 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%)
≤ 10 ≤ 15 см	82 (24,2%)	27 (30,3%)	40 (49,4%)
Более 15 см	49 (14,4%)	40 (44,9%)	21 (25,9%)
Тип клеточного строения:			
Веретеночлесточный	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 x 400

Морфологические и иммуногистохимические исследования выполнялись в отделе морфологической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Морфологическая оценка основывалась на комплексном анализе макро- и микроскопических характеристик опухоли, включая ее размеры, вариант клеточного строения, уровень митотической активности, состояние опухолевой капсулы, наличие опухолевых клеток по линии резекции, выраженность клеточной и ядерной атипии, присутствие зон некроза, инвазию капсулы и соседних анатомических структур, характер роста, а также степень лечебного патоморфоза у пациентов, получавших терапию тирозинкиназными ингибиторами, и ряд других показателей.

Для гастроинтестинальных стромальных опухолей наиболее характерны гематогенный путь метастазирования в печень и имплантационный - по брюшине. По нашим данным, среди 81 пациента с первично-метастатическим процессом наиболее часто выявлялись метастазы в печени — у 35 (43,2%) больных. Метастатическое поражение брюшины отмечено у 25 (30,9%) пациентов, а одновременное наличие метастазов в печени и на брюшине зарегистрировано у 21 (25,9%) больного (Рисунок 2).

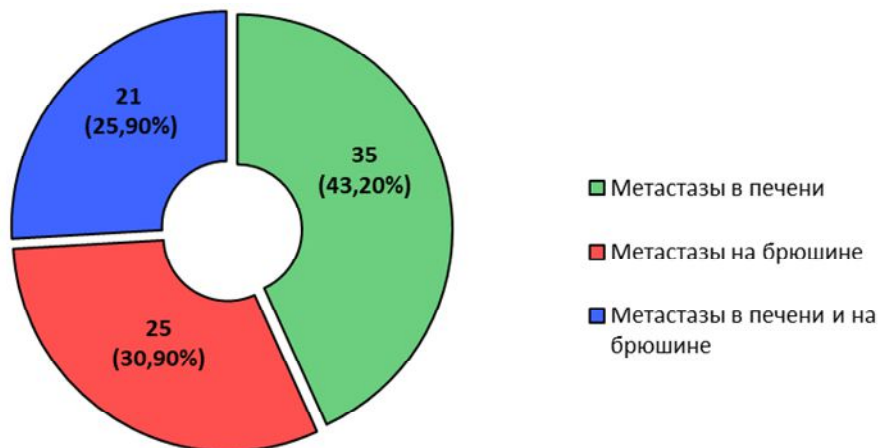


Рисунок 2 - Локализация метастазов у больных с первично метастатическими ГИСО

Иммуногистохимическое исследование, в обязательном порядке, выполнялась всем больным с использованием панели маркеров, включая: CD117, CD34, SMA, десмин и NSE. С 2010г в диагностике гастроинтестинальных стромальных опухолей стали применять маркер DOG1. DOG1 является высокоспецифичным для ГИСО (частота гиперэкспрессии при ГИСО - 96-98%) и редко экспрессируются другими опухолями.

1.2.1 Клиническое и прогностическое значение локализации ГИСО

По нашим данным наиболее частой локализацией гастроинтестинальных стромальных опухолей являлся желудок — 255 случаев (50,3%). Значительно реже опухоли выявлялись в тонкой кишке — у 140 пациентов (27,5%), в двенадцатиперстной кишке – 49 (9,4%), в ободочной кишке – 8 (1,6%), в прямой кишке – 25 (4,9%) больных, внеорганно – у 27 (5,3%) больных, и у пяти больных (1,0%) - в пищеводе (Рисунок 3).

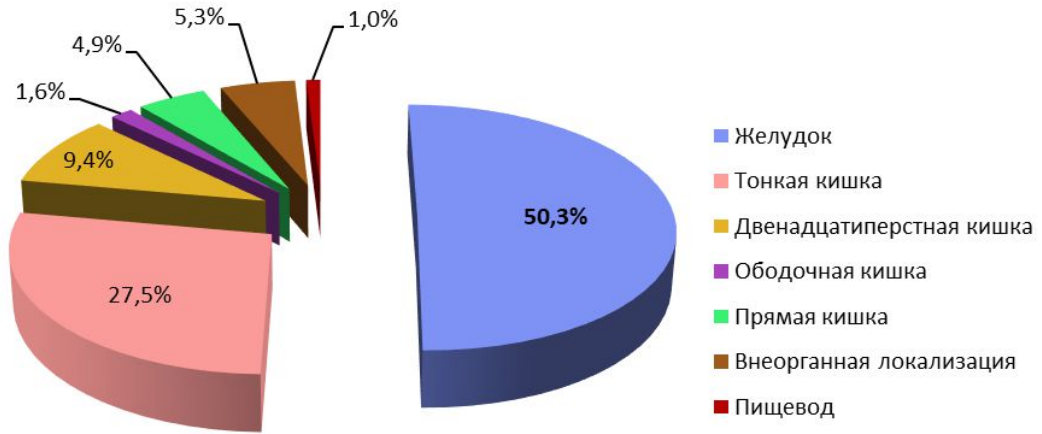
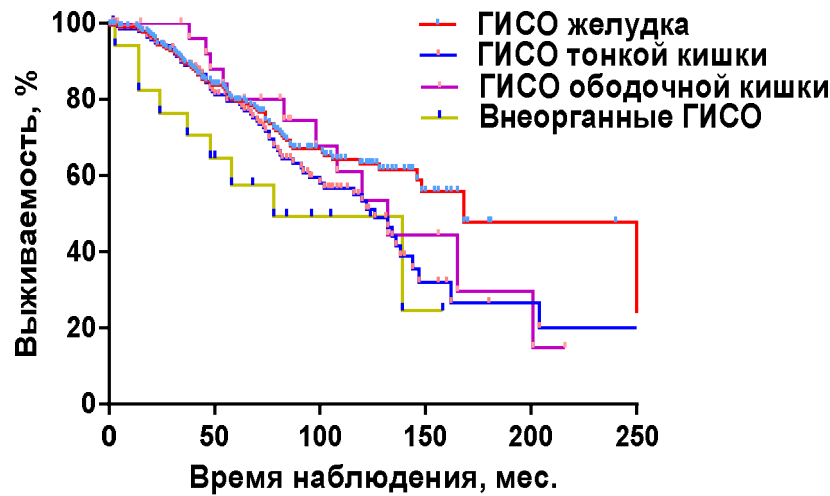


Рисунок 3 - Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли

При проведении сравнительного подгруппового анализа установлено, что наиболее высокие показатели общей выживаемости (ОВ) наблюдались у пациентов со стромальными опухолями желудка по сравнению с больными с ГИСО других локализаций (Рисунок 4).



Локализация	ОВ			
	Желудок	Т.к.	О. к.	Вн. ГИСО
Событие	71/225(31,6%)	61/150(40,7%)	12/29(41,4%)	9/19(47,4%)
Медиана ОВ, мес.	168	126	132	78

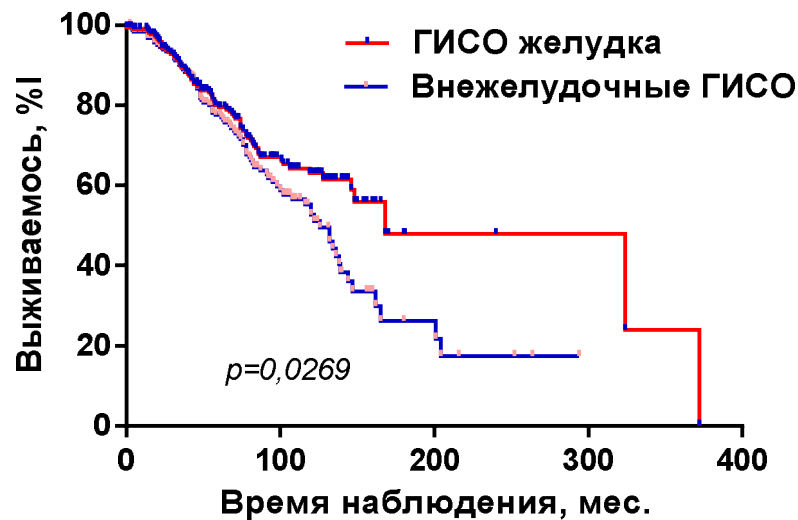
$p = 0,0656$ (сравнение желудка с остальными)
 $p = 0,0223$ (сравнение желудка с тонкой кишкой)
 $p = 1,0000$ (сравнение желудка с ободочной кишкой)

Рисунок 4 - Общая выживаемость больных с локализованными ГИСО в зависимости от локализации опухоли

Как видно на графике, 5-летняя ОВ выживаемость во всех группах практически одинакова. 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%.

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.

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 5).



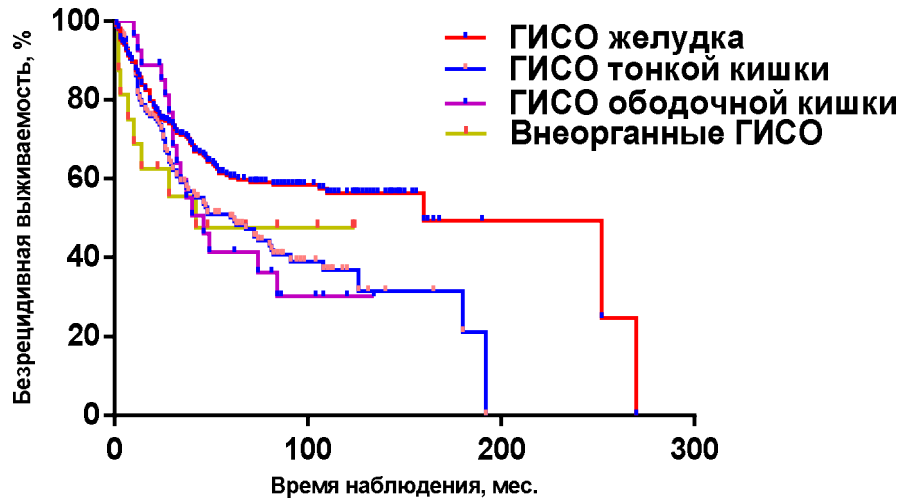
Локализация	ОВ	
	Желудок	Внежелудочные ГИСО
Событие	71/225 (31,6%)	82/198 (41,4%)
Медиана БРВ, мес.	168	126

$p = 0,0269$

Рисунок 5 - Общая выживаемость больных с локализованными ГИСО в зависимости от локализации опухоли

Общая 5-, 10- и 20-летняя выживаемости у больных с ГИСО желудка составила 80,1%, 63,1% и 47,9% против 77,6%, 55,3% и 17,5% при внежелудочных локализациях ($p = 0,0269$; HR (CI 95%) = 0,7023 (0,5057-0,9565)).

Однако, при оценке безрецидивной выживаемости (БРВ) локализация первичной опухоли сохраняет свое прогностическое значение и в ранние сроки наблюдения (Рисунок 6).



Локализация	БРВ			
	Желудок	Т.к.	О. к.	Вн. ГИСО
Событие	90/225(40,0%)	83/150(55,3%)	16/29(55,2%)	8/19(42,1%)
Медиана БРВ, мес	160	62	46	42

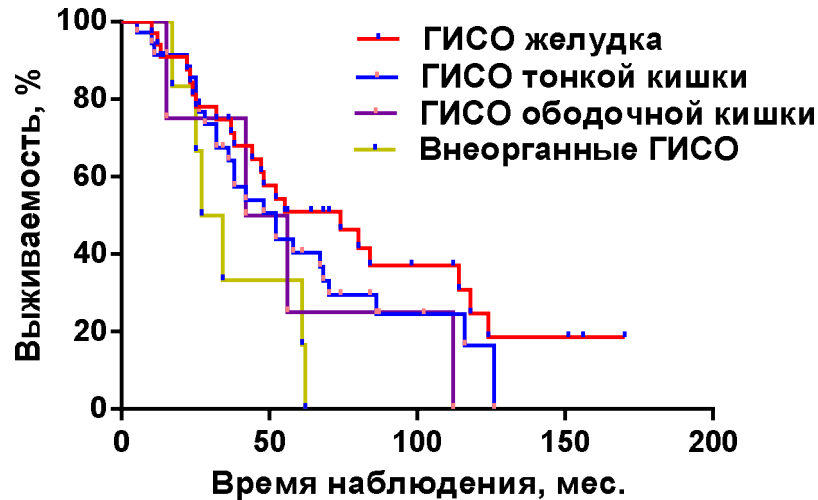
$p = 0,0944$
 $p = 0,0020$ $p = 0,819$ $p = 0,9504$

Рисунок 6 - Безрецидивная выживаемость 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 ($p = 0,0033$; $\chi^2 = 8,656$).

При этом также видно, что графики, как общей, так и безрецидивной выживаемости внежелудочной локализации идут практически одинаково параллельно, поэтому в мировой практике при подсчете риска прогрессирования заболевания для удобства принято объединить все локализации ГИСО в две подгруппы: желудочные и внежелудочные.

При подгрупповом анализе показателей общей выживаемости у больных с метастатическими ГИСО локализация первичной опухоли не сохраняет свое прогностическое значение (Рисунок 7).



Локализация	ОБ			
	Желудок	Т.к.	О. к.	Вн. ГИСО
Событие	21/35 (60,0%)	25/36(69,4%)	4/4(100%)	6/6(100%)
Медиана ОБ, мес.	74	52	49	30,5

$p = 0,2462$ (сравнение всех групп)
 $p = 0,6025$ (сравнение Желудок и Т.к.)
 $p = 0,5085$ (сравнение О. к. и Вн. ГИСО)

Рисунок 7 - Общая выживаемость больных с метастатическими ГИСО в зависимости от локализации первичной опухоли

Наиболее благоприятные показатели общей выживаемости зарегистрированы у пациентов со стромальными опухолями желудка по сравнению с больными с ГИСО внежелудочной локализации. Пятилетняя общая выживаемость составила 50,9% у пациентов с ГИСО желудка, 40,5% — при локализации опухоли в тонкой кишке, 25,0% — при поражении ободочной кишки и 33,3% — у больных с внеорганными стромальными опухолями ($p = 0,0974$; $\chi^2 = 6,311$).

Таким образом, результаты проведенного сравнительного подгруппового анализа общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с локализованными и местно-распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями свидетельствуют о том, что локализация первичной опухоли является значимым прогностическим фактором. При этом стромальные опухоли желудка ассоциируются с более благоприятным прогнозом, тогда как внежелудочные

локализации - с неблагоприятным прогнозом. Также свою прогностическую значимость локализация первичной опухоли сохраняет и у больных с метастатическими ГИСО.

1.2.2 Клиническое и прогностическое значения клеточного типа строения ГИСО

Наиболее распространенным типом клеточного строения является веретенноклеточный, и по нашим данным был обнаружен у 379 пациентов, что составило 75,5%. Веретенноклеточные ГИСО преимущественно ассоциированы стромальными опухолями двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишок, где их доля составляет 89,6%, 84,3% и 87,5% соответственно.

Эпителиоидный смешанный вариант клеточного строения встречается реже, и были диагностированы у 59 (11,8%) и 64 (12,7%) больных соответственно. Эпителиоидноклеточный подтип ГИСО чаще ассоциировался с локализацией опухоли в желудке, ободочной и прямой кишке, а также при внеорганный локализации, где его частота составила 17,6%, 12,5%, 8,0% и 18,5% соответственно. Смешанный вариант клеточного строения наиболее часто выявлялся при локализации стромальных опухолей в желудке, двенадцатиперстной, тонкой и прямой кишке, составляя 15,6%, 8,3%, 12,1% и 8,0% случаев соответственно (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных с ГИСО в зависимости от типа клеточного строения и локализации

Тип кл. строения	Пищевод	Желудок	ДПК	Тонкая кишка	Обод. кишка	Прямая кишка	Внеорг. ГИСО	Всего
Веретеннокл.	5 100%	171 66,8%	44 89,6%	118 84,3%	7 87,5%	21 84,0%	21 77,8%	386 75,8%
Эпителиоиднокл.	-	45 17,6%	1 2,1%	5 3,6%	1 12,5%	2 8,0%	5 18,5%	59 11,6%
Смешанный	-	39 15,6%	4 8,3%	17 12,1%	-	2 8,0%	1 3,7%	64 12,6%
Всего	5 100%	255 100%	49 100%	140 100%	8 100%	25 100%	27 100%	509 100%

Согласно данным литературы, эпителиоидноклеточные гастроинтестинальные стромальные опухоли, как правило, характеризуются более низким метастатическим потенциалом и относительно медленным клиническим течением заболевания [31, 85].

При анализе распределения пациентов в зависимости от варианта клеточного строения и уровня митотической активности нами выявлена взаимосвязь эпителиоидного и смешанного типов ГИСО с более низкими значениями митотического индекса. По нашим данным,

эпителиоидноклеточные стромальные опухоли в большинстве случаев ассоциировались с низкой и умеренной митотической активностью - в 55,9% и 41,2% соответственно, и только в 2,9% случаев – с высокой митотической активностью.

При смешанных ГИСО низкий и умеренный митотические индексы определяются у 27,8% и 58,3% больных. Высокий митотический индекс определяется всего у 13,9% больных. У больных с веретенклеточными стромальными опухолями корреляция с митотической активности опухоли не сохраняется. Аналогичная тенденция сохраняется и у больных с местно-распространёнными и метастатическими ГИСО (Таблица 5).

Таблица 5 - Распределение больных в зависимости от типа клеточного строения и митотического индекса

Тип клеточного строения	Митотический индекс опухоли *			Всего
	≤ 5 митозов	> 5 и ≤10	> 10 митозов	
Веретенклеточный	111 (33,4%)	124 (37,3%)	97(29,3%)	332
Эпителиоклеточный	22 (45,8%)	18 (37,6%)	8 (16,6%)	48
Смешанный	9 (18,8%)	30 (62,4%)	9 (18,8%)	48

* - Митотический индекс определяется количеством митозов в 50 полей зрения без увеличения (ПЗБУ) x 400

При этом корреляционной связи между типом клеточного строения и распространённостью опухолевого процесса нами не обнаружено (Рисунок 8).

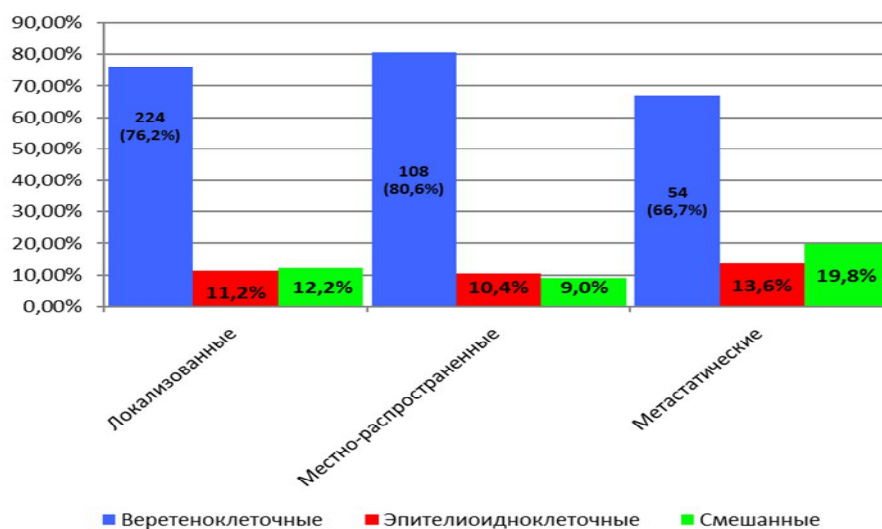


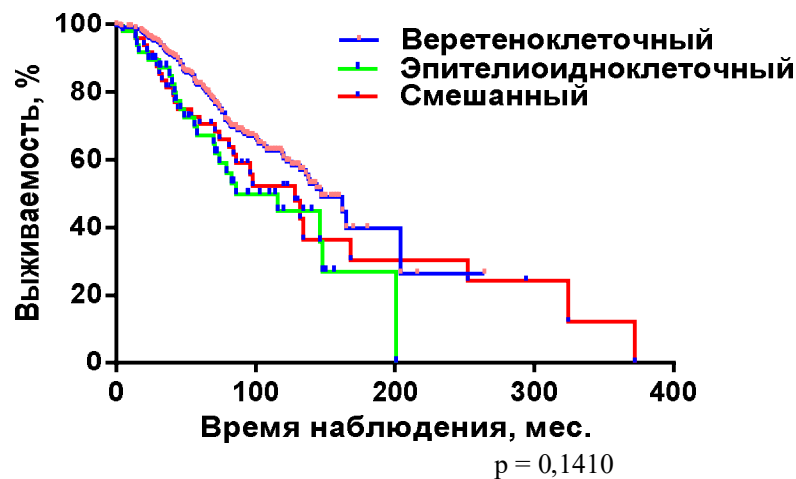
Рисунок 8 - Распределение больных в зависимости от типа клеточного строения и распространённости опухолевого процесса

Нами также не обнаружено достоверной взаимосвязи между вариантом клеточного строения и размерами первичной опухоли у пациентов с локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями (Таблица 6).

Таблица 6 - Распределение больных в зависимости от типа клеточного строения и размерами первичной опухоли у больных с локализованными ГИСО

Тип клеточного строения	Размер первичной опухоли			
	до 5 см	5-10 см	10 – 15 см	более 15 см
Веретеноклеточный	51 (79,7%)	108 (76,6%)	50 (74,6%)	15 (68,2%)
Эпителиоклеточный	11 (17,2%)	14 (9,9%)	6 (8,9%)	3 (13,6%)
Смешанный	2 (3,1%)	19 (13,5%)	11 (16,5%)	4 (18,2%)
Всего	64	141	67	22

При сравнительном анализе, несмотря на более агрессивное течение заболевания, лучшая ОВ отмечена у больных с веретеноклеточными стромальными опухолями (Рисунок 9).



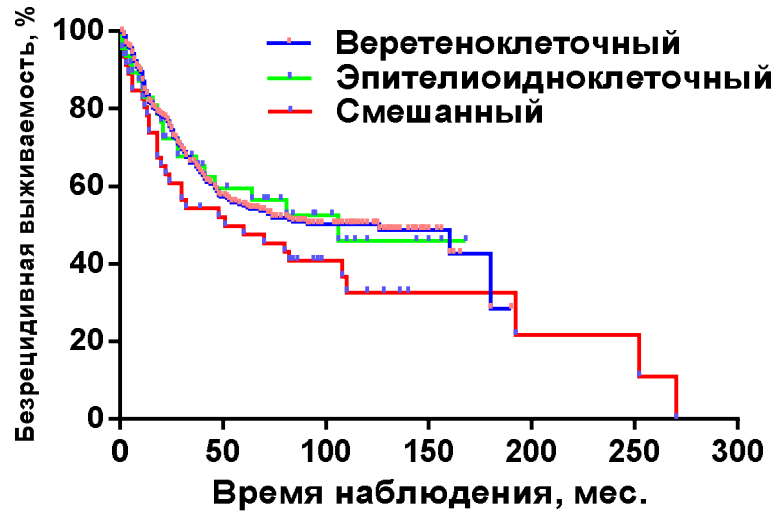
Тип клеточного строения	ОВ		
	Веретено-клеточный	Эпителиоидно-клеточный	Смешанный
Событие	151/332 (45,5%)	32/48 (66,7%)	38/48 (79,2%)
Медиана ОВ, мес.	132	86	51

$p = 0,0137$ $p = 0,4883$

Рисунок 9 - Общая выживаемость больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от типа клеточного строения

Общая 5- и 10-летняя выживаемости больных с веретенчаточными ГИСО составила 82,1% и 61,8% против 67,2%, 44,8% и 70,6%, 52,3% соответственно в группах больных с эпителиоидночклеточными и смешанными ГИСО ($p = 0,0501$; $\chi^2 = 3,839$). Лучшие показатели выживаемости в группе больных с веретенчаточными стромальными опухолями связаны с лучшим ответом на таргетную терапию тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ).

При сравнительном анализе безрецидивной выживаемости достоверные статистические различия нами также не обнаружены (Рисунок 10).



$p = 0,2792$

Тип клеточного строения	БРВ		
	Веретено-клеточный	Эпителиоидно-клеточный	Смешанный
Событие	150/332 (45,2%)	21/48 (43,8%)	32/48 (66,7%)
Медиана БРВ, мес.	126	106	51

$p = 1,0000$

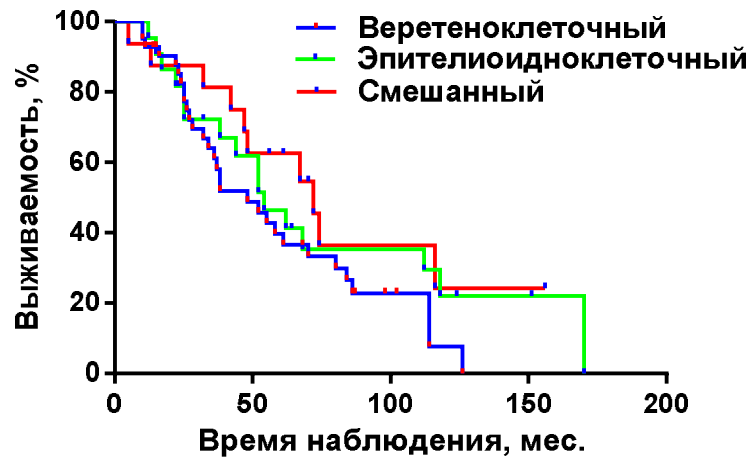
$p = 0,1568$

Рисунок 10 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа клеточного строения

Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 55,4%, 59,5% и 47,6%; 10-летняя - 50,2%, 45,9% и 32,6% у больных с веретенчаточными, эпителиоидночклеточными и смешанными ГИСО соответственно. Результаты статистически незначимы ($p = 0,2729$; $\chi^2 = 2,551$).

При сравнительном анализе общей выживаемости у пациентов с метастатическими ГИСО взаимосвязь между показателями ОВ и вариантом клеточного строения опухоли не

прослеживалась. Как показано на графике, пятилетняя общая выживаемость составила 39,7%, 46,4% и 62,5% соответственно ($p = 0,1568$; $\chi^2 = 2,005$) (Рисунок 11).



$p = 0,1293$

Тип клеточного строения	ОВ		
	Веретено-клеточный	Эпителиоидно-клеточный	Смешанный
Событие	30/43 (69,8%)	16/22 (72,7%)	10/16 (62,5%)
Медиана ОВ, мес.	48	54	72

$p = 0,2761$

$p = 0,6440$

Рисунок 11 - Общая выживаемость больных с метастатическими ГИСО в зависимости от типа клеточного строения

Таким образом, несмотря на выявленную взаимосвязь эпителиоидноклеточного и смешанного вариантов ГИСО с более низким уровнем митотической активности, более благоприятные показатели общей выживаемости отмечены у пациентов с веретеноклеточными стромальными опухолями. Такая корреляция, возможно, связана с лучшим ответом на терапию ТКИ, при комбинированном лечении больных с ГИСО. Однако данная тенденция не сохраняется у больных с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями.

1.2.3 Клиническое и прогностическое значение размеров первичной опухоли

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

С увеличением размеров увеличивается и митотический индекс 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 (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от размеров и митотической активности первичной опухоли

Митотический индекс опухоли*	Размер первичной опухоли			
	до 5 см	5-10 см	10 – 15 см	более 15 см
≤ 5 митозов	44 (68,7%)	51 (35,5%)	18 (22%)	4 (8,2%)
> 5 и ≤ 10 митозов	9 (14,1%)	65 (45,1%)	51 (62,2%)	32 (65,3%)
> 10 митозов	11 (17,2%)	28 (19,4%)	13 (15,8%)	13 (26,5%)
Всего	64 (100%)	144 (100%)	82 (100%)	49 (100%)

* - Размер опухоли оценивается по наибольшему измерению опухоли.

Увеличение размеров первичной опухоли сопровождается возрастанием метастатического потенциала гастроинтестинальных стромальных опухолей. По нашим данным из 64 больных с размерами опухоли менее 5 см прогрессирование заболевания отмечено у 11, что составило 17,2%. Тогда как в группе больных с размером более 15 см прогрессирование заболевания отмечено у 72,7% (Рисунок 12).

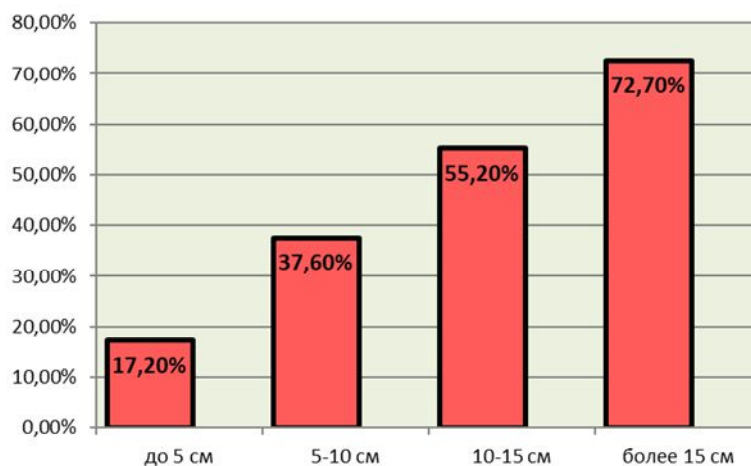


Рисунок 12 - Частота прогрессирования заболевания в зависимости от размеров первичной опухоли

Увеличение размеров первичной опухоли ассоциируется с повышением риска не только метастазирования, но и с повышением вероятности локальной инвазии капсулы опухоли и соседних анатомических структур (Рисунок 13).

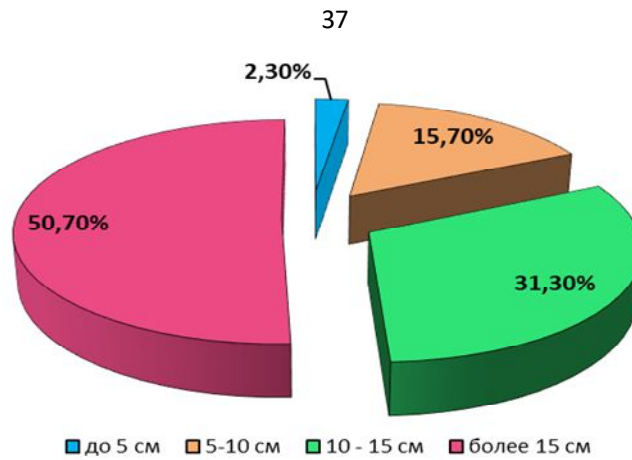
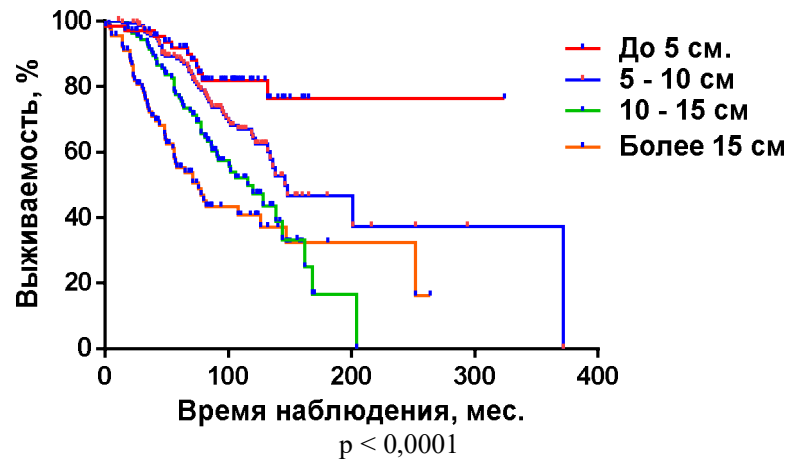


Рисунок 13 - Частота локальной инвазии опухоли в зависимости от ее размеров

В исследуемой когорте местно-распространенный процесс был выявлен у 89 пациентов. Из них, наиболее высокая частота локальной инвазии смежных структур определялась у больных с крупными размерами первичной опухоли. Так, доля местно-распространенных ГИСО среди пациентов с опухолями более 10 см достигала 82%, тогда как при размерах опухоли менее 5 см данный показатель составлял лишь 2,3%.

При проведении сравнительного подгруппового анализа установлена достоверная взаимосвязь между размерами первичной опухоли и показателями выживаемости пациентов. С увеличением размеров первичной опухоли достоверно ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 38,10$) ухудшаются и показатели общей выживаемости. (Рисунок 14).



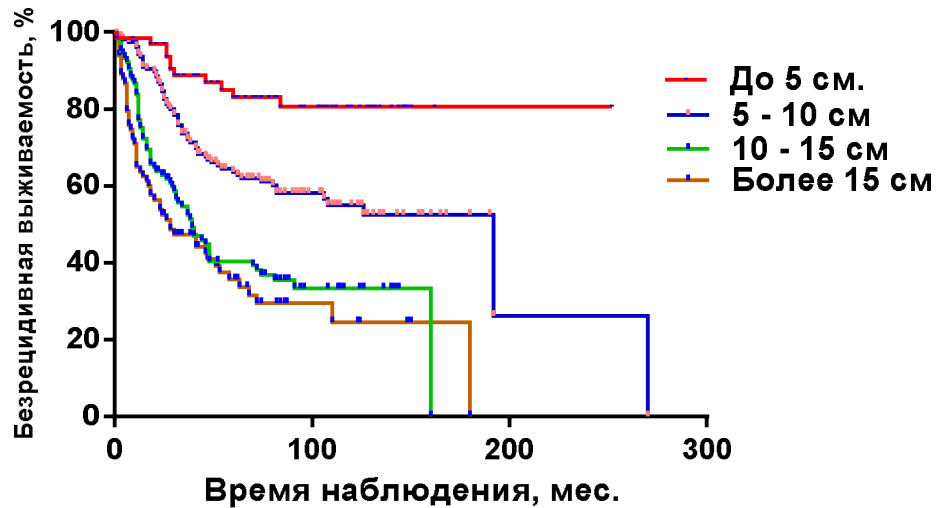
Размер первичной опухоли	ОВ			
	до 5 см.	<5 ≤ 10 см	<10 ≤ 15 см	более 15 см
Событие	11/67;(16,4%)	52/162(32,1%)	51/109(46,8%)	47/90(52,2%)
Медиана ОВ, мес.	Не дост.	146	116	76

$p < 0,0001$ $p < 1.000$

Рисунок 14 - Общая выживаемость в зависимости от размеров первичной опухоли

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 – 76 мес.) соответственно.

Аналогичная тенденция отмечается и при сравнительном подгрупповом анализе показателей безрецидивной выживаемости. Показатели безрецидивной выживаемости достоверно ухудшаются ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 63,84$) с увеличением размеров первичной опухоли (Рисунок 15).



$p < 0,0001$

Размер первичной опухоли	БРВ			
	до 5 см.	$<5 \leq 10$ см	$<10 \leq 15$ см	более 15 см
Событие	11/67 (16,4%)	64/162(39,5%)	66/109(60,6%)	55/90(61,1%)
Медиана БРВ, мес.	Не дост.	192	39	28

$p < 0,0001$

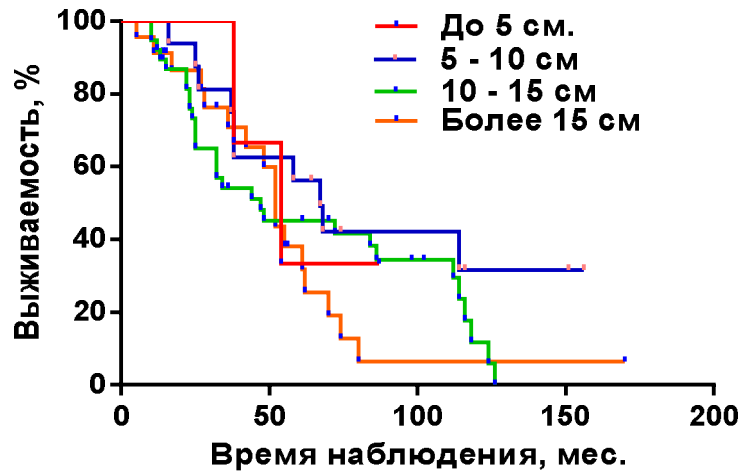
$p = 1.000$

Рисунок 15 - Безрецидивная выживаемость в зависимости от размеров первичной опухоли

В отличие от локализованных ГИСО у больных с метастатическим процессом размеры первичной опухоли теряют свое прогностическое значение. При сравнительном подгрупповом анализе различия в показателях общей выживаемости нами не обнаружено.

Общая 5-летняя выживаемость в группе больных с размером опухоли до 5 см составила 33,3%, медиана – 54 мес.; в группе с размерами $<5 \leq 10$ см – 56,3%, медиана – 67 мес.; $<10 \leq 15$

см – 45,2%, медиана – 47 мес. и в группе с размерами более 15 см – 38,2%, медиана – 52 мес. соответственно ($p = 0,4103$; $\chi^2 = 2,881$) (Рисунок 16).



Размер первичной опухоли	ОБ			
	до 5 см.	<5 ≤ 10 см	<10 ≤ 15 см	более 15 см
Событие	2/3 (66,7%)	10/17(58,8%)	29/38(76,3%)	17/23(73,9%)
Медиана ОБ, мес.	54	67	47	52

$p = 0,1277$

$p = 1.000$

Рисунок 16 - Общая выживаемость в зависимости от размеров первичной опухоли у больных с метастатическими ГИСО

Таким образом, у больных с локализованными гастроинтестинальными опухолями размеры первичной опухоли является независимым фактором и высоко коррелирует с митотической активностью опухоли.

Однако, при диссеминированной болезни в отличие от локализованных ГИСО теряет свою прогностическую значимость. У эжгих больных основной метод лечения, от эффективности которого зависит прогноз, является таргетная терапия ТКИ. Поэтому прогностическое значение приобретают предиктивные критерии эффективности лекарственного лечения.

1.2.4 Клиническое и прогностическое значение митотического индекса

Согласно данным мировой литературы, митотическая активность опухоли является одним из ключевых прогностических факторов у пациентов с локализованными и местно-

распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями. Митотический индекс (МИ) при ГИСО определяется по количеству митозов в 50 полях зрения большого увеличения (общая площадь 5 мм²) при использовании объектива ×40 (50 ПЗБУ ×400). В мировой клинической практике принято делить больных на 3 прогностические группы, в зависимости от уровня митотической активности опухоли: первую группу составляют больные с низким митотическим индексом — до 5 митозов в 50 ПЗБУ ×400; ко второй группе относят пациентов с умеренной митотической активностью — от 6 до 10 митозов в 50 ПЗБУ ×400; третью группу составляют больные с высоким митотическим индексом — более 10 митозов в 50 ПЗБУ ×400. Учитывая прогностическое значение, МИ используется при оценке риска прогрессирования и стадировании заболевания (8-я версия TNM классификация UICC). Однако в большинстве случаев клиницистами в т.ч. для оценки риска прогрессирования заболевания, предложенная М. Miettinen и J. Lasota, принято делить все опухоли на 2 группы, в зависимости от ее митотической активности: с низким митотическим индексом ≤ 5 митозов в 50 ПЗБУ × 400 и с высоким МИ – более 5 митозов в 50 ПЗБУ.

Как было показано в таблице 2, высокая митотическая активность опухоли чаще ассоциируется с веретенклеточными ГИСО, тогда как эпителиоидноклеточные опухоли - с более низким МИ. Также с увеличением размеров первичной опухоли отмечается и увеличение митотической активности (см Таблицу 4).

Аналогичная тенденция ассоциации митотической активности с локализацией первичной опухоли сохраняется и при отдельном подгрупповом распределении больных с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО.

При распределении больных в зависимости от локализации и митотической активности опухоли выявлено, что стромальные опухоли тонкой, прямой кишок и внеорганной локализации ассоциированы с более высокой митотической активностью. Высокий митотический индекс (более 5 митозов в 50 ПЗ × 400) при этих локализациях определяется в 82,1%, 72% и 85,2% соответственно. Наиболее низкий митотический индекс наблюдается при стромальных опухолях пищевода, ободочной кишки, ДПК и желудка – 60%, 50%, 39,6 и 36,8% соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 - Распределение больных в зависимости от локализации и митотического индекса у больных с ГИСО

Митозы в 50 ПЗБУ	Пищевод	Жел.	ДПК	Тонкая кишка	Обод. кишка	Прямая кишка	Внеор. ГИСО	Всего
≤ 5	3 60%	94 36,8%	19 39,6%	25 17,9%	4 50%	6 24%	4 14,8%	155 30,5%

<5 ≤ 10	1 20%	91 35,9%	20 39,6%	70 50%	3 37,5%	12 48%	12 44,4%	209 41,1%
Более 10	1 20%	70 27,3%	10 20,8%	45 32,1%	1 12,5%	7 28%	11 40,8%	145 28,4%
Всего	5 100%	255 100%	49 100%	140 100%	8 100%	25 100%	27 100%	509 100%

Повышение митотической активности опухоли сопровождается увеличением риска метастазирования у пациентов с локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями. При этом частота развития метастазов у больных с низким митотическим индексом составила 33,1% (45 больных из 138); в группе с МИ от 5 до 10 митозов в 50 ПЗ х 400 составил 56,9% (98 из 172 больных), и в группе с МИ более 10 митозов в 50 ПЗ х 400 составил 60,5% (69 из 114 больных). Следует отметить, что риск прогрессирования заболевания у пациентов с митотическим индексом 6–10 митозов и более 10 митозов в 50 полях зрения при увеличении $\times 400$ оказался сопоставимым и составил 56,9% и 60,5% соответственно. С учетом полученных данных представляется обоснованным объединение этих двух групп в одну, которая расценена как высокая митотическая активность (Рисунок 17).

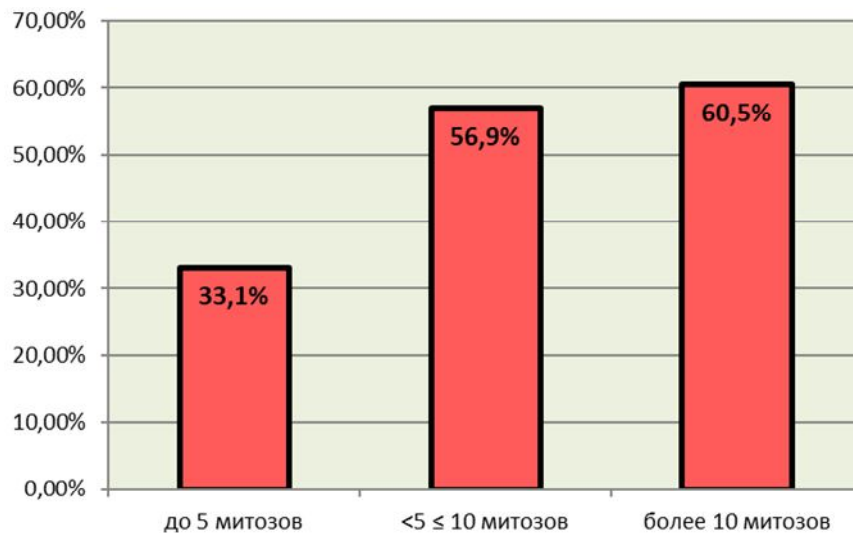


Рисунок 17 - Риск метастазирования в зависимости от митотического индекса опухоли

Повышение митотической активности сопровождается возрастанием риска локальной инвазии опухоли (Рисунок 18).

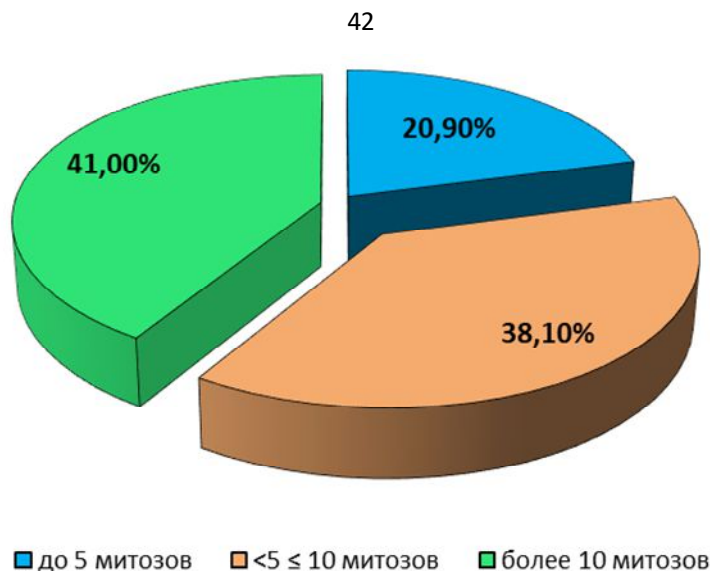
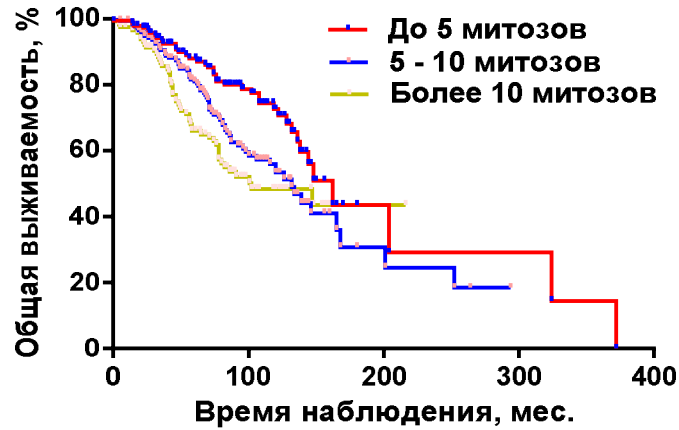


Рисунок 18 - Частота локальной инвазии опухоли в зависимости от митотического индекса

Среди 89 наблюдаемых нами пациентов с местно-распространенными ГИСО локальная инвазия смежных анатомических структур при низком митотическом индексе выявлялась в 20,9% случаев. Частота метастазирования и локальной опухолевой инвазии, примерно одинаково в группах больных с умеренным и высоким МИ и составляет 56,9%/60,5% и 38,1%/41% соответственно, что также оправдывает объединение этих двух групп в одну с высоким МИ.

При сравнительном подгрупповом анализе у больных с локализованными ГИСО достоверно лучшие показатели общей выживаемости отмечаются в группе с низким митотическим индексом. Общая 5-летняя и 10-летняя выживаемость у больных с низкой митотической активностью составляет 87,9% и 72,5% соответственно, медиана при этом составила 162 месяца. 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 ($p = 0,0009$; $\chi^2 = 11,05$) (Рисунок 19).

Тенденция влияния митотического индекса на прогноз сохраняется и при сравнительной оценке БРВ: с увеличением МИ ухудшаются показатели безрецидивной выживаемости. У больных с низким МИ 5- и 10-летняя БРВ составляет 74,1% и 67,4% соответственно, а медиана БРВ – 252 мес. В группах высокого митотического индекса (<5 ≤ 10 и более 10 митозов в 50 ПЗ х 400) 5- и 10-летняя БРВ достоверно ниже по сравнению с группой низкого МИ и составила 50,3%/38,2% и 42,4%/38,7%, медиана при этом составила 62 и 40 месяцев соответственно ($p < 0,0001$; Chi square = 29,25). (Рисунок 20).

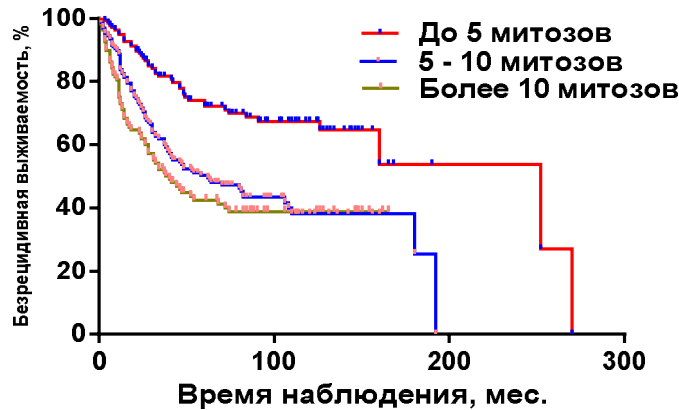


p = 0,0001

Митотический индекс	ОВ		
	до 5 митозов	<5 ≤ 10 митозов	более 10 митозов
Событие	39/142 (27,5%)	72/172(41,9%)	51/114(44,7%)
Медиана ОВ, мес.	162	132	102

p = 0,0107 p = 0,2405

Рисунок 19 - Общая выживаемость у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от митотического индекса



p < 0,0001

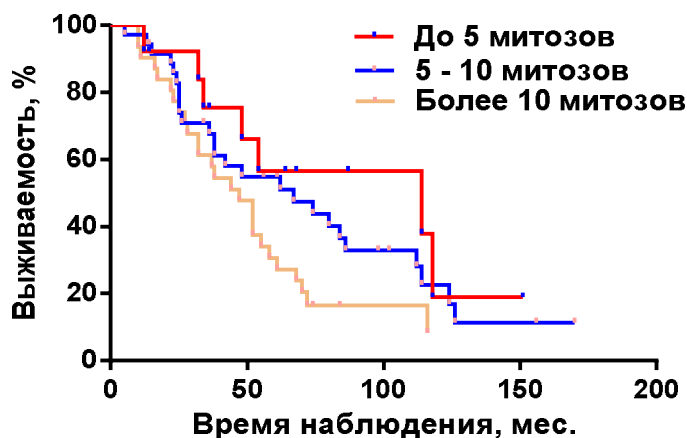
Митотический индекс	БРВ		
	до 5 митозов	<5 ≤ 10 митозов	более 10 митозов
Событие	42/142 (29,6%)	92/172(53,5%)	63/114(55,3%)
Медиана БРВ, мес.	152	62	40

p < 0,0001 p = 0,9998

Рисунок 20 - БРВ у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от МИ

Важно отметить, что достоверного различия как ОБ ($p < 0,9999$; Chi square = 0,0001359) так и БРВ ($p < 0,9998$; Chi square = 0,0003207) в последних двух группах больных с высоким митотическим индексом ($<5 \leq 10$ и более 10 митозов в 50 ПЗ x 400) не выявлено, что позволяет объединить этих больных в одну прогностическую группу.

В отличие от остальных клинико-морфологических критериев митотический индекс сохраняет свою прогностическую значимость и у больных с метастатической болезнью (Рисунок 21).



Митотический индекс	ОБ		
	до 5 митозов	$<5 \leq 10$ митозов	более 10 митозов
Событие	7/13 (53,8%)	25/37(67,6%)	26/31(83,9%)
Медиана ОБ, мес.	114	67	47

$p = 0,0486$ (for comparison between 'до 5 митозов' and 'более 10 митозов')
 $p = 0,4064$ (for comparison between 'до 5 митозов' and ' $<5 \leq 10$ митозов')
 $p = 0,1762$ (for comparison between ' $<5 \leq 10$ митозов' and 'более 10 митозов')

Рисунок 21 - ОБ у больных с метастатическими ГИСО в зависимости от МИ

Показатели общей выживаемости у пациентов с низким митотическим индексом были достоверно выше по сравнению с больными, имеющими высокую митотическую активность опухоли. Пятилетняя общая выживаемость в исследуемых группах составила 56,6%, 54,8% и 30,6% соответственно, а медиана ОБ – 114, 67 и 47 месяца соответственно ($p = 0,0244$; Chi square = 5,380).

Таким образом, митотический индекс опухоли является статистически значимым прогностическим фактором. Он высоко коррелирует с размерами, локализацией и риском, как локального, так и системного прогрессирования заболевания. Митотическая активность опухоли при сравнительном подгрупповом анализе показателей выживаемости сохраняет свою

прогностическую значимость как при локализованных, так и при метастатических ГИСО. Группы с высоким митотическим индексом ($<5 \leq 10$ и более 10 митозов в 50 ПЗ x 400) примерно одинаково коррелируют с частотой метастазирования, локальной инвазии опухоли, показателями общей и безрецидивной выживаемостей, что подтверждает целесообразность объединения этих двух групп в одну – с высоким митотическим индексом, с показателем более 5 митозов в 50 ПЗ x 400.

1.2.5 Клиническое и прогностическое значение сохранения целостности капсулы опухоли

Гастроинтестинальные стромальные опухоли имеют высокий потенциал имплантационного метастазирования по брюшине. ГИСО являются хрупкими, высоко васкуляризованными опухолями и имеют тенденцию к самопроизвольному разрыву капсулы, или разорваться во время операции, при грубой тракции в процессе мобилизации. По данным мировой литературы разрыв капсулы опухоли до- или во время операции происходит относительно редко – примерно в 7% случаев [48]. В большинстве исследований показано, что разрыв капсулы опухоли ассоциирован с очень высоким риском рецидива болезни и является значимым неблагоприятным прогностическим фактором [48].

Однако важно отметить, что разрыв капсулы опухоли, не является независимым прогностическим фактором. Как правило, данный критерий сочетается с другими неблагоприятными прогностическими признаками, включая высокий митотический индекс, крупные размеры опухоли, а также определенные генетические особенности новообразования, в частности дупликации в 9-м экзоне гена *KIT* и делеции в кодонах 557 и 558 11-го экзона *KIT*, и ряд других факторов.

В большинстве случаев описывается спонтанный разрыв капсулы опухоли, однако примерно в 20% случаев разрыв происходит во время операции [48]. Обязательным во время мобилизационного этапа является избежание грубой тракции, для предотвращения разрыва капсулы опухоли.

К основным прогностическим факторам у пациентов с локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями относятся митотический индекс, размеры первичной опухоли и ее локализация [21, 48]. Именно данные критерии лежат в основе стратификации риска прогрессирования заболевания и стадирования опухолевого процесса [53].

Heikki Joensuu в предложенной схеме оценки риска прогрессирования заболевания включил разрыв капсулы опухоли как независимый фактор крайне неблагоприятного прогноза.

Больные у которых развился разрыве капсулы опухоли включены в группу высокого риска и по его данным 5-летняя безрецидивная выживаемость у этих больных составила всего лишь 20% [48].

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз, вследствие нарушения целостности капсулы опухоли чрескожная пункционная биопсия больным с подозрением на ГИСО противопоказана [31]. Однако, пациентам с большими и гигантскими размерами опухоли, у которых высокий риск разрыва капсулы опухоли во время этапа мобилизации и/или выполнения нерадикальных операций (R1/R2) целесообразно проведение неoadъювантной терапии ТКИ. Неoadъювантная терапия направлена на уменьшении размеров и повышении резектабельности опухоли [36].

Рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность неoadъювантной терапии, из-за отсутствия возможности проведения чрескожной пункционной биопсии, в мире не проводилось. Вопрос о целесообразности проведения пункционной биопсии с последующим проведением неoadъювантной терапии до настоящего времени остается открытым. Также в мировых клинических рекомендациях четко не определены критерии кому показано пункционная биопсия с целью проведения неoadъювантной терапии [28].

Из 509 нами наблюдаемых больных локализованный и местно-распространенный процесс определяется у 428 больных. 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. Разрыв капсулы опухоли, как правило, происходит у больных с неблагоприятными факторами прогноза. Чаще всего разрыв опухоли происходил у больных с большими (40%) и гигантскими (33,3%) размерами ГИСО (Таблица 9).

Таблица 9 - Сравнительная характеристика больных в зависимости от распространенности заболевания и нарушения капсулы опухоли

Клинико-морфологический критерий (n=428)	Локализованные ГИСО (n = 339)	Местно-распространённые ГИСО (n=89)	НЦКО (n=45)
Локализация:			
Пищевод	5 (1,5%)	-	-
Желудок	175 (51,7%)	49 (55,1%)	13 (28,9%)
ДПК	35 (10,3%)	6 (6,7%)	3 (6,7%)
Тонкая кишка	91 (26,8%)	19 (21,4%)	24 (53,3%)
Ободочная кишка	5 (1,5%)	2 (2,2%)	1 (2,2%)
Прямая кишка	17 (5,0%)	5 (5,6%)	-

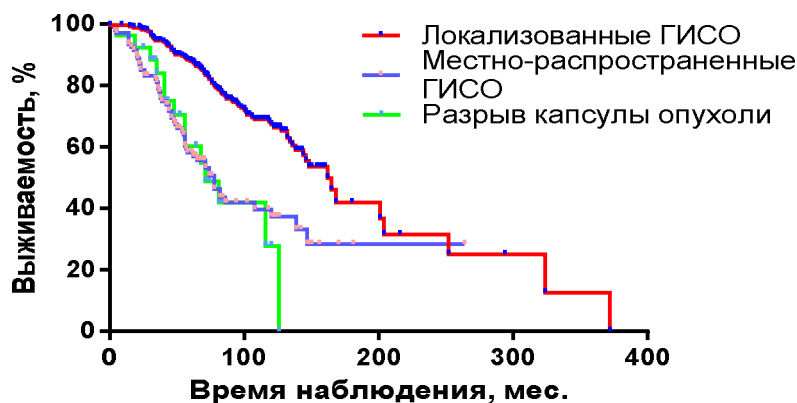
Внеорганные ГИСО	11 (3,2%)	8 (9,0%)	4 (8,9%)
Митотический индекс*			
До 5 митозов	117 (34,5%)	14 (15,7%)	4 (8,9%)
6 – 10 митозов	157 (46,3%)	27 (30,3%)	22 (48,9%)
Более 10 митозов	65 (19,2%)	48 (54,0%)	19 (42,2%)
Размеры:			
До 5 см	64 (18,9%)	5 (5,6%)	3 (6,7%)
6 – 10 см	144 (42,5%)	17 (19,2%)	9 (20,0%)
≤ 10 ≤ 15 см	82 (24,2%)	27 (30,3%)	18 (40,0%)
Более 15 см	49 (14,4%)	40 (44,9%)	15 (33,3%)
Тип клеточного строения:			
Веретенчатый	261 (77,0%)	71 (79,8%)	34 (75,6%)
Эпителиоидный	40 (11,8%)	8 (9,0%)	4 (8,9%)
Смешанный	38 (11,2%)	10 (11,2%)	7 (15,5%)

* - митозы в 50 ПЗБУ х 400

Нами также отмечено высокая ассоциация разрыва капсулы опухоли при ГИСО с высоким МИ (91,1%) и внежелудочной локализации (71,1%). Аналогичная взаимосвязь высокого митотического индекса с внежелудочной локализации и размерами первичной опухоли отмечено и при местно-распространёнными ГИСО. В то же время при локализованных ГИСО отмечается обратная зависимость, характеризующаяся меньшими размерами первичной опухоли и более низкой митотической активностью.

При сравнительном анализе наиболее благоприятные показатели общей выживаемости наблюдались у пациентов с локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями по сравнению с местно-распространёнными и случаями когда произошел разрыв капсулы опухоли ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 44,19$) (Рисунок 22).

У больных с локализованными ГИСО 5- и 10-летняя общая выживаемость составила 88,5% и 68,2% соответственно по сравнению с 58,2%/39,7% и 60,4%/27,9% в группах пациентов с местно-распространенными опухолями и нарушением целостности капсулы опухоли (НЦКО).



Критерий	ОБ		
	Локализованные	Местно-распространенные	НЦКО
Событие	91/321* (28,3%)	46/62** (74,2%)	22/45(48,9%)
Медиана ОБ, мес.	162	78	71

$p < 0,0001$ (between localized and locally advanced GIST)
 $p < 0,0001$ (between localized and capsule rupture)
 $p = 0,7416$ (between locally advanced and NCCO)

* - у 29 больных из 350 с локализованными ГИСО отмечалось НЦКО

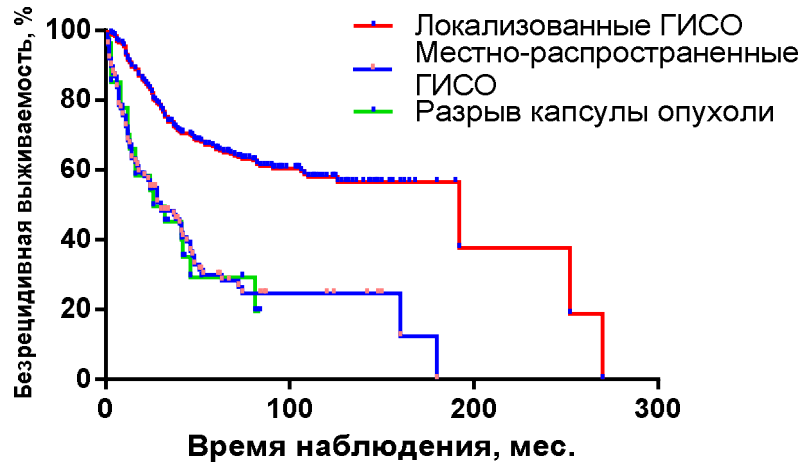
** - у 16 из 78 больных с местно-распространенными ГИСО – НЦКО

Рисунок 22 - Общая выживаемость больных в зависимости от локальной распространенности и НЦКО

Аналогичная тенденция получена и при сравнительном анализе показателей безрецидивной выживаемости. Статистически достоверно лучшая БРВ получена в группе больных с локализованными ГИСО ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 60,96$). Показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости составили 66,8% и 57,9% соответственно (Рисунок 23).

При этом, статистически значимые различия как в ОБ ($p < 0,7416$, $\chi^2 = 0,1088$) так и БРВ ($p < 0,8695$, $\chi^2 = 0,02700$) у больных с местно-распространенными ГИСО и НЦКО нами не отмечены. В данных группах больных 5- и 10-летняя ОБ составили 58,2%/60,4% и 39,7%/27,9% а БРВ - 29,9%/24,6% и 29,3%/19,5% соответственно.

Учитывая статистическое значимое ухудшение показателей, как безрецидивной, так и общей выживаемости в группе больных с нарушением целостности капсулы опухоли, больным с локализованными ГИСО чрескожная пункционная биопсия опухоли на дооперационном этапе противопоказана.



Критерий	БРВ		
	Локализованные	Местно-распространенные	НЦКО
Событие	110/321 (34,3%)	51/62(82,3%)	34/45(45,6%)
Медиана ОВ, мес.	158	30	26

p < 0,0001

p < 0,0001 p = 0,8695

Рисунок 23 - Безрецидивная выживаемость больных с локализованными, местно-распространенными ГИСО и с разрывом капсулы опухоли

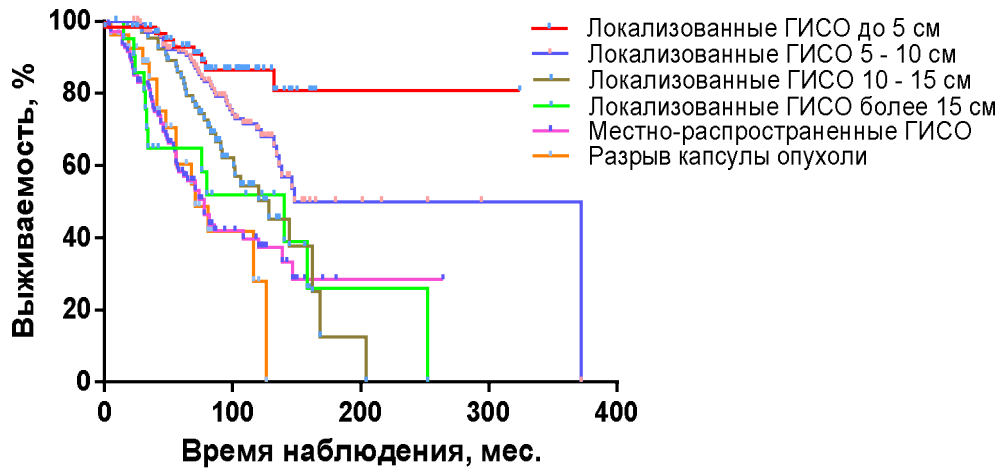
В настоящее время проведение чрескожной пункционной биопсии при подозрении на ГИСО считается противопоказанным. Отсутствие возможности морфологической верификации диагноза на дооперационном этапе существенно затрудняет выбор и адекватное планирование лечебной тактики. Вместе с тем, учитывая сопоставимые показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости у пациентов с местно-распространенными (МР) ГИСО и больных без нарушения целостности капсулы опухоли (НЦКО), можно заключить, что выполнение пункционной биопсии не оказывает отрицательного влияния на прогноз у больных с местно-распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями. Таким образом, больным с местно-распространенными ГИСО допустимо выполнение чрескожной пункционной биопсии для адекватного морфологического, иммуногистохимического и молекулярного генетических 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 подгруппы: 1-я группа 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 общая выживаемость в первых 2-х группах больных с локализованными стромальными опухолями размерами ≤ 5 и $> 5 \leq 10$ см. Показатели 5- и 10 летней общей выживаемости составили 92%/86,6% и 91,4%/69,9% соответственно ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 61,26$).

В группах больных с размерами опухоли $> 10 \leq 15$ см, более 15 см, местно-распространёнными (МР) ГИСО и с НЦКО показатели 5- и 10 летней общей выживаемости примерно одинаковы и составили: 85,9%/54,5%, 64,8%/51,9, 58,2%/39,7% и 60,4%/27,9% соответственно. Результаты статистически недостоверны ($p = 1.0000$, $\chi^2 = 0,0006968$) (Рисунок 24).



$p < 0,0001$

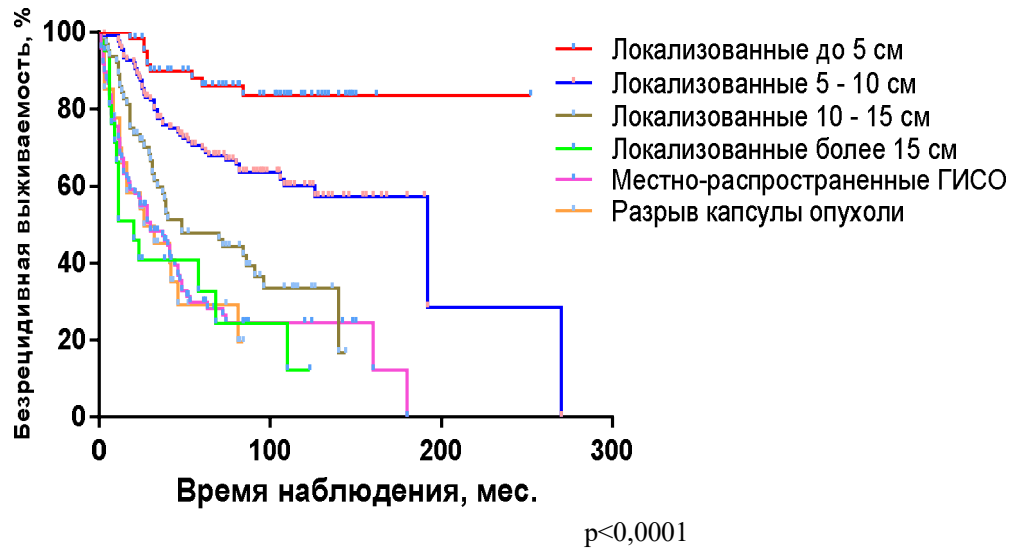
Критерий	Локализованные				МР	НЦКО
	≤ 5 см	$>5 \leq 10$	$>10 \leq 15$	> 15 см		
Событие	8/63 (12,7%)	39/141 (27,7%)	31/67 (46,3%)	12/22 (54,5%)	47/62 (75,8%)	22/45 (48,9%)
Медиана ОВ, мес.	не дост.	372	128	140	78	71

$p = 0,0062$

$p = 1,0000$

Рисунок 24 - Общая выживаемость больных с локализованными, местно-распространёнными ГИСО и с разрывом капсулы опухоли

Аналогичная тенденция сохраняется и при сравнительном анализе безрецидивной выживаемости в таком же подгрупповом формате (Рисунок 25).



Критерий	Локализованные				MP	НЦКО
	≤ 5 см	>5 ≤ 10	>10 ≤ 15	> 15 см		
Событие	9/63 (14,3%)	50/141 (35,5%)	39/67 (58,2%)	15/22 (68,2%)	47/62 (75,8%)	28/45 (62,2%)
Медиана ОВ, мес	не достигн.	192	48	20	30	26

p < 0,0001

p < 0,0001 p = 1.0000

Рисунок 25 - Безрецидивная выживаемость больных с локализованными, местно-распространенными ГИСО и с разрывом капсулы опухоли

Показатели безрецидивной выживаемости у пациентов с локализованными ГИСО размером до 10 см были достоверно выше по сравнению с остальными четырьмя подгруппами, включая больных с опухолями более 10 см в диаметре, местно-распространенными ГИСО и с разрывом капсулы опухоли ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 99,42$). Показатели 5- и 10-летней БРВ по группам составили 88,0%/83,5%, 70,7%/60,2%, 47,9%/33,5%, 32,7%/12,2%, 30,0%/24,6% и 29,3%/19,5% соответственно.

Как показано на рисунках 24 и 25, неблагоприятные результаты как ОВ, так и БРВ в последних 4-х группах свидетельствуют о том, что нарушение целостности капсулы опухоли теряет свою прогностическую значимость, и этим больным выполнение чрескожной пункционной биопсии под УЗИ и/или КТ навигацией не ухудшает прогноз. Таким образом, у больных с локализованными стромальными опухолями ЖКТ, размер первичной опухоли более 10 см является еще одним критерием, для проведения чрескожной пункционной биопсии под УЗИ и/или КТ навигацией с целью морфологического подтверждения диагноза и проведения неoadьювантной терапии ТКИ.

Таким образом, нарушение целостности капсулы опухоли является значимым критерием неблагоприятного прогноза. Однако схожие отдаленные результаты свидетельствуют о том, что нарушение целостности капсулы опухоли теряет свою прогностическую значимость у пациентов с местно-распространенными ГИСО и размерами первичной опухоли более 10 см. В связи с этим проведение чрескожной пункционной биопсии следует считать противопоказанным у больных с локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями размером до 10 см.

С учетом сопоставимые отдаленные результаты у больных с размерами первичной опухоли более 10 см, местно-распространенным процессом и разрывом капсулы опухоли, целесообразно объединить в одну группу неблагоприятного прогноза. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз в этой группе больных, необходимо пересматривать существующие стандартные подходы к лечению. Этим больным необходим комбинированный подход к лечению; выполнение пункционной биопсии для предоперационной верификации диагноза с проведением неoadьювантной и более продолжительной адьювантной терапии иматинибом до 5 или 6 лет, в отличие от существующего стандарта – до 3 лет.

1.2.6 Иммуногистохимические особенности стромальных опухолей ЖКТ

Одной из ключевых особенностей гастроинтестинальных стромальных опухолей является гиперэкспрессия тирозинкиназного рецептора КИТ (CD117), выявляемая более чем в 95% случаев. [73]. Положительная реакция к CD117 является одной из основных определяющих характеристик ГИСО, но не обязательной [72, 86]. Помимо CD117 гастроинтестинальные стромальные опухоли способны экспрессировать и ряд других, менее специфичных иммуногистохимических маркеров, среди которых наиболее часто выявляются CD34 (в 80–85% случаев), виментин (до 80%), гладкомышечный актин (до 40%), Н-кальдесмон, кальпонин, десмин (до 5%), белок S-100 (до 5%), хромогранин А, нейронспецифическая энолаза (1–5%), а также синаптофизин и нейрофиламенты [72, 74, 87]. С 2006 года в диагностике гастроинтестинальных стромальных опухолей также используются два высокоспецифичных маркера — белок DOG1 и pKCSθ (изоформа протеинкиназы С). Экспрессия указанных маркеров определяется более чем в 98% случаев ГИСО и лишь в редких случаях выявляется в других опухолях [75, 88, 89].

Иммуногистохимическое исследование является обязательной в плане диагностики и была выполнена всем пациентам, включенных в наше исследование. В настоящем исследовании использовалась стандартная иммуногистохимическая панель маркеров,

включавшая CD117, CD34, виментин, гладкомышечный актин, десмин, белок S-100, нейронспецифическую энolahу и Ki-67. Начиная с 2007 – 2008гг использовался и белок DOG1.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось методом LSAB с использованием моноклональных антител производства ДАКО. Характеристика применяемых иммуногистохимических маркеров представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Антитела, используемые для проведения иммуногистохимического анализа

Антитела	Клон	Разведение	Производитель
C-KIT (CD 117)	Поликлональные	1:50	DAKO (USA)
CD 34	QBEnd	1:50	DAKO (USA)
Гладкомышечный актин	1A4	1:100	DAKO (USA)
Десмин	D33	1:100	DAKO (USA)
Виментин	3B4	1:200	DAKO (USA)
S100 белок	Поликлональные	1:1000	DAKO (USA)
NSE	BBS/NC/VI-H14	Ready-to-Use	DAKO (USA)
DOG1	EP332	16:100	Epitomics Ink

Оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров проводилась по трехбалльной шкале: слабая (+), умеренная (++) и выраженная (+++). Обязательным условием для верификации диагноза гастроинтестинальной стромальной опухоли являлось выявление экспрессии CD117 (KIT) и/или DOG1. В случаях неоднозначных результатов дополнительно учитывались наличие и степень экспрессии других иммуногистохимических маркеров. В случаях неопределенного иммунофенотипа дополнительно проводилось молекулярно-генетическое исследование. При ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFRA* обязательным является исследование экспрессии белка SDH (A, B, C, D) [90, 91].

Из 509 больных экспрессия рецептора KIT (CD117) обнаружена у 480, что составило 94,3%. Гиперэкспрессия CD34 отмечена у 368 (72,3%), виментина - у 313 (61,5%), гладкомышечного актина – у 213 (41,9%), и в меньшей степени других рецепторов (Рисунок 26).

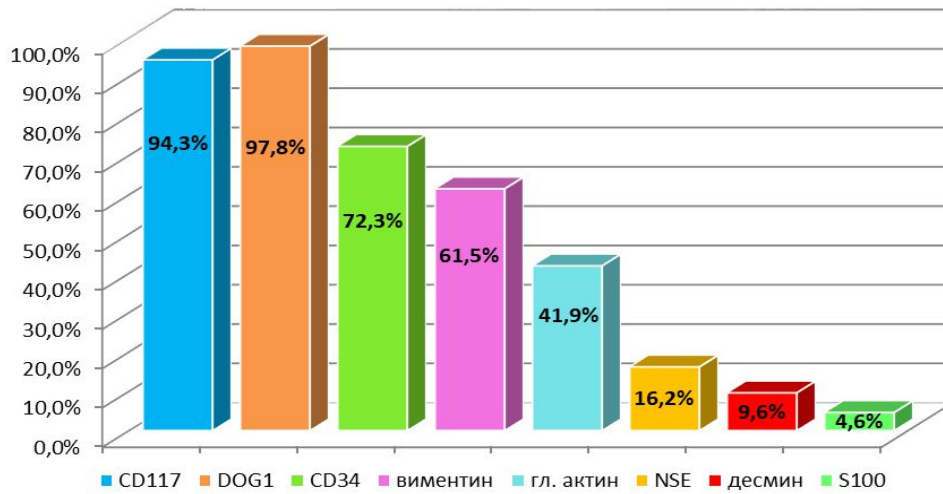


Рисунок 26 – Частота экспрессии различных иммуногистохимических маркеров

Веретенноклеточные гастроинтестинальные стромальные опухоли более интенсивно экспрессировали рецептор КИТ чем эпителиоидноклеточные, где уровень экспрессии ниже и часто имеет очаговый характер. Гиперэкспрессия КИТ в эпителиоидноклеточных ГИСО определялась у 36 (61,0%). Низкий уровень экспрессии КИТ (+) в стромальных опухолях эпителиоидно-клеточного типа отмечался у 16 больных (27,1%), у 17 (28,8%) – (++), у 9 (15,3%) – (+++) и у 17 (28,8%) экспрессия КИТ – отрицательная (Рисунок 27).

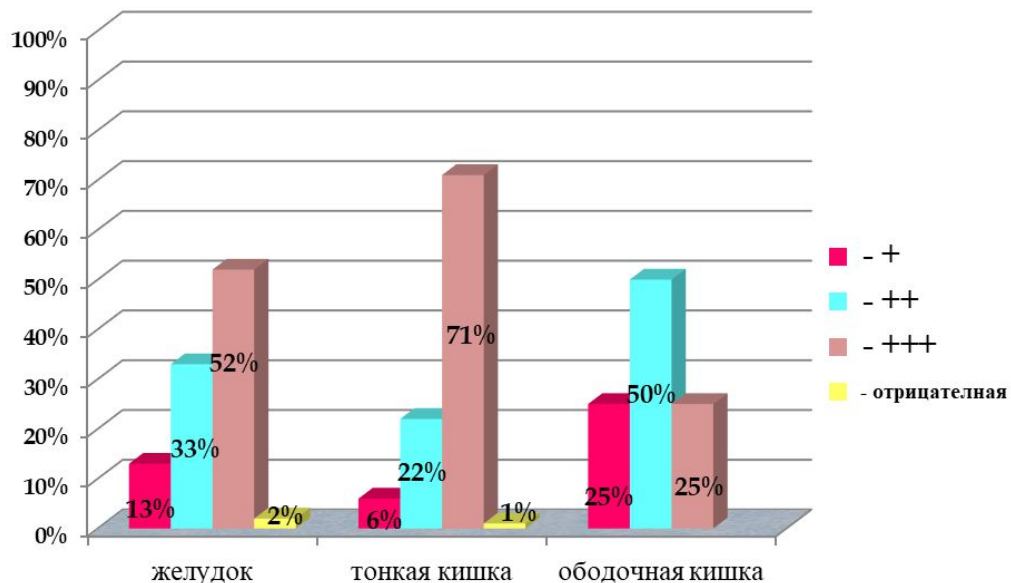


Рисунок 27 - Уровень экспрессии CD117 ГИСО веретенноклеточного строения в зависимости от локализации

При веретеночечном варианте ГИСО наиболее выраженная экспрессия рецептора CD117 отмечалась в стромальных опухолях тонкой кишки, где уровень гиперэкспрессии (++ и +++) выявлялся в 93% случаев, тогда как при ГИСО желудка данный показатель составлял 85%.

При сравнительном подгрупповом анализе у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО различия в ОВ и БРВ в зависимости от уровня экспрессии CD117 нами не обнаружено (Таблица 11).

В нашем исследовании также не выявлено различий в отдаленных результатах лечения и в группе пациентов с метастатическими ГИСО в зависимости от уровня экспрессии рецептора КИТ (Таблица 12).

Таблица 11 - ОВ в зависимости от уровня экспрессии КИТ у больных с локализованными ГИСО

Уровень экспрессии КИТ	5 – летняя выживаемость, %	10 – летняя выживаемость, %	р
Безрецидивная выживаемость			
+	68,1	49,7	0,5987
++	54,4	51,5	0,3235
+++	55,6	47,4	1.0000
Общая выживаемость			
+	68,2	50,3	0,1402
++	76,9	55,2	0,0493
+++	83,7	61,9	1.0000

Таблица 12 - Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии КИТ у больных с метастатическими ГИСО

Уровень экспрессии КИТ	5 – летняя выживаемость, %	10 – летняя выживаемость, %	р
+	40,0	20,0	0,2306
++	25,0	6,2	0,0613
+++	49,1	14,5	0,9978

С 2007 – 2008гг с диагностической целью стали применять DOG1. Как было показано выше (см. Рисунок 26), из 509 больных при иммуногистохимическом исследовании DOG1 использовался у 267 больных. Из них отрицательная экспрессия отмечена у 6 больных, что составило 2.2%.

Относительно экспрессии остальных маркеров различия в ОВ и БРВ у больных как с локализованными, так и метастатическими ГИСО в зависимости от их уровня экспрессии нами не обнаружено.

Также нами не выявлено взаимосвязи между уровнем экспрессии остальных иммуногистохимических маркеров, вариантом клеточного строения и локализацией первичной опухоли.

Заключение. Иммуногистохимическое исследование является обязательным этапом диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей. Одним из ключевых диагностических маркеров ГИСО остается рецептор CD117 (KIT). Наиболее высокая частота и интенсивность экспрессии KIT-рецептора отмечается при ГИСО тонкой кишки, где гиперэкспрессия (++ и +++) выявляется в 93% случаев, а также при веретенклеточном варианте строения опухоли по сравнению со стромальными опухолями других локализаций и эпителиоидноклеточным подтипом. Вместе с тем уровень экспрессии CD117 не зависит от размеров первичной опухоли и митотической активности, а также не оказывает влияния на отдаленные результаты лечения.

Корреляционной связи уровня экспрессии остальных маркеров с локализацией, размерами и митотической активностью опухоли не обнаружено. Прогноз больных также не зависит от уровня экспрессии данных маркеров.

1.2.7 Результаты однопараметрической и многопараметрической регрессии Кокса в исследуемой когорте пациентов с ГИСО

При проведенном монопараметрическом анализе показателей выживаемости у больных с локализованными ГИСО нами выявлен ряд статистически значимых критериев, влияющих на прогноз. К числу наиболее значимых прогностических критериев относятся размеры опухоли, ее локализация, уровень митотической активности, гистологический вариант клеточного строения, степень местного распространения процесса, а также наличие разрыва капсулы первичной опухоли.

Для идентификации наиболее значимых независимых прогностических параметров, влияющих на безрецидивную (Таблица 13) и общую выживаемости (Таблица 14), нами проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализы Кокса.

Таблица 13 - Однофакторный и многофакторный анализы прогностических параметров, влияющих на БРВ при локализованных и местно-распространёнными ГИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	р	HR (95% CI)	р	HR (95% CI)
Пол: муж. жен.	0,309	0,86 (0,64-1,15)	-	-
Возраст (полных лет)	0,587	1,00 (0,99-1,02)	-	-
Локализация: Желудок Внежелудочная	0,002	1,63 (1,20-2,22)	0,006	1,53 (1,13-2,08)
Митотический индекс: ≤ 5 митозов в 50 ПЗ х 400 > 5 митозов в 50 ПЗ х 400	0,008	1,67 (1,14-2,44)	0,004	1,74 (1,19-2,55)
Тип клеточного строения: Веретенноклеточный Эпителиоидноклеточный Смешанный	0,005	1,34 (1,09-1,63)	0,008	1,31 (1,08-1,60)
Размер первичной опухоли: ≤ 5 см. > 5 ≤ 10 см. Более 10 см.	<0,0001	1,88 (1,43-2,46)	<0,0001	1,89 (1,45-2,48)
Разрыв капсулы опухоли: да нет	0,042	0,66 (0,44-0,98)	0,043	0,66 (0,45-0,99)
Локальная распространённость: Локализованные МР	<0,0001	2,16 (1,54-3,03)	<0,0001	1,92 (1,34-2,76)

Таблица 14 - Однофакторный и многофакторный анализы прогностических параметров, влияющих на ОВ при локализованных и местно-распространёнными ГИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	Р	HR (95% CI)	р	HR (95% CI)
Пол: муж. жен.	0,182	0,88 (0,73-1,06)	-	-
Возраст (полных лет)	0,236	1,01; (0,99-1,03)	-	-
Локализация: Желудок Внежелудочная	0,005	1,43 (1,38-2,09)	0,004	1,42 (1,03-1,58)
Митотический индекс: ≤ 5 митозов в 50 ПЗ х 400 > 5 митозов в 50 ПЗ х 400	<0,0001	2,22 (1,42-3,48)	0,025	0,59 (0,37-0,94)

Тип клеточного строения: Веретеноклеточный Эпителиоидноклеточный Смешанный	0,484	1,28 (0,64-2,53)	-	-
Размер первичной опухоли: ≤ 5 см. > 5 ≤ 10 см. Более 10 см.	<0,0001	0,34 (0,23-0,52)	<0,0001	0,40 (0,26-0,62)
Разрыв капсулы опухоли: да нет	<0,0001	0,39 (0,25-0,59)	0,009	0,54 (0,34-0,86)
Локальная распространенность: Локализованные Местно-распространенные	<0,0001	3,58 (2,22-5,80)	0,620	1,30 (0,46-3,63)

При проведении однопараметрического и многопараметрического регрессионного анализа пациентов с локализованными и местно-распространенными ГИСО обнаружены следующие факторы, влияющие на ОВ и БРВ: локализация ($p < 0,0006$; HR (95% CI) = 1,53 (1,13-2,08) и $p = 0,005$; HR (95% CI) = 1,42 (1,03-1,58) соответственно), митотический индекс ($p = 0,004$; HR (95% CI) = 1,74 (1,19-2,55) и $p = 0,025$; HR (95% CI) = 1,30 (0,46-3,63), размер ($p < 0,0001$; HR (95% CI) = 1,89 (1,45-2,48) и $p < 0,0001$; HR (95% CI) = 0,40 (0,26-0,62), локальная распространенность первичной опухоли ($p < 0,0001$; HR (95% CI) = 1,92 (1,34-2,76) и $p = 0,620$; HR (95% CI) = 1,30 (0,46-3,63) и нарушение целостности капсулы опухоли ($p = 0,043$; HR (95% CI) = 0,66 (0,45-0,99) и $p = 0,009$; HR (95% CI) = 0,54 (0,34-0,86). Тип клеточного строения опухоли не влияет на общую выживаемость ($p = 0,448$; HR (95% CI) = 1,28 (0,64-2,53).

У больных с метастатическими ГИСО из всех перечисленных параметров, одно- и многофакторном анализе вышеперечисленные критерии не сохраняют прогностическую значимость (Таблица 15).

Таблица 15 - Однофакторный и многофакторный анализ прогностических параметров ОВ при метастатических ГИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
Пол: муж. жен.	0,277	0,84 (0,63-1,12)	-	-
Возраст (полных лет)	0,228	1,01 (0,99-1,02)	-	-

Локализация: Желудок Внежелудочная	0,265	0,85 (0,64-1,13)	-	-
Митотический индекс: ≤ 5 митозов в 50 ПЗ x 400 > 5 митозов в 50 ПЗ x 400	0,429	1,16 (0,80-1,67)	-	-
Тип клеточного строения: Веретенклеточный Эпителиоидноклеточный Смешанный	0,291	1,32 (0,79-2,23)	-	-
Размер первичной опухоли: ≤ 5 см. > 5 ≤ 10 см. Более 10 см.	0,4103	0,67 (0,48-3,93)	-	-

1.3 Заключение

Ключевыми прогностическими факторами при ГИСО считаются митотический индекс, размеры новообразования и его анатомическая локализация [21, 48]. В настоящее время именно эти показатели используются для определения риска прогрессирования заболевания и оценки стадии опухолевого процесса при гастроинтестинальных стромальных опухолях.

Согласно полученным нами данным, наиболее часто стромальные опухоли выявлялись в желудке — у 255 пациентов (50,3%). Значительно реже поражалась тонкая кишка — у 140 больных (27,5%). Опухоли двенадцатиперстной кишки диагностированы у 49 пациентов (9,4%), ободочной кишки — у 8 (1,6%), прямой кишки — у 25 (4,9%), внеорганой локализации - у 27 больных (5,3%) и пищевода — у 5 пациентов (1,0%).

Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения пациентов с локализованными и местно-распространенными формами ГИСО. Однако у больных с наличием неблагоприятных прогностических признаков изолированное оперативное лечение не обеспечивает достаточной эффективности. В подобных случаях целесообразно проведение комбинированного подхода, включающего применение неоадьювантной и адьювантной терапии ингибиторами тирозинкиназ.

В мировой литературе предложен ряд прогностических моделей, позволяющих выделять группы пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, которым необходимо проведение комбинированного лечения. Одной из первых попыток оценки риска прогрессирования заболевания была предложена Fletcher et al в 2002г [92].

Позже французским национальным противораковым комитетом (FNCLCC) была предложена оценка степени злокачественности в зависимости от размеров, митотического

индекса и наличия некрозов в опухоли [93]. В настоящее время наиболее оптимальными являются модели оценки риска прогрессирования заболевания, предложенные М. Miettinen и J. Lasota в 2006г и Н. Joensuu в 2008г. Однако данные номограммы также имеют ряд недостатков. Во-первых, не учтены все прогностически значимые критерии такие, как мутационный статус опухоли. Во-вторых, группа высокого риска включает очень обширный диапазон риска прогрессирования заболевания - от 34% и более.

Поскольку в мировой литературе вопрос об оптимальной продолжительности адьювантной терапии иматинибом остается окончательно не решенным, в клинической практике возникает необходимость выделения дополнительной группы пациентов с крайне высоким риском прогрессирования заболевания. Для данной категории больных может быть оправдано проведение более длительной адьювантной терапии продолжительностью до 5–6 лет.

По нашим данным при проведенном анализе показателей выживаемости у больных с локализованными ГИСО наиболее значимые прогностические факторы являются: размеры, локализация, митотический индекс, тип клеточного строения, местная распространенность и разрыв капсулы первичной опухоли.

Нарушение целостности капсулы опухоли является значимым критерием неблагоприятного прогноза. Однако схожие отдаленные результаты свидетельствуют о том, что нарушение целостности капсулы опухоли теряет свою прогностическую значимость у больных с местно-распространенными ГИСО и размерами опухоли более 10 см и этих пациентов целесообразно объединить в одну группу неблагоприятного прогноза.

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз в этой группе больных, необходимо пересматривать существующие стандартные подходы к лечению. Этим больным необходим комбинированный подход к лечению; выполнение пункционной биопсии для предоперационной верификации диагноза с проведением неoadьювантной и более продолжительной адьювантной терапии иматинибом до 5 или 6 лет, в отличие от существующего стандарта – до 3 лет.

Ключевой особенностью ГИСО является гиперэкспрессия тирозинкиназного рецептора КИТ (CD117), выявляемая более чем в 95 % случаев и ассоциированная с мутациями генов *KIT* и *PDGFRA* [5,6,7]. Среди 509 обследованных нами пациентов экспрессия рецептора КИТ (CD117) была обнаружена у 480 больных, что составило 94,3 %. Экспрессия CD34 выявлена у 368 (72,3 %) пациентов, виментина — у 313 (61,5 %), гладкомышечного актина — у 213 (41,9 %), и в меньшей степени других маркеров.

Иммуногистохимическое исследование имеет важнейшее значение и является обязательным этапом диагностики ГИСО. Наиболее выраженная и частая экспрессия рецептора КИТ наблюдалась при ГИСО тонкой кишки, где гиперэкспрессия (++ и +++) отмечена в 93 %

случаев, а также при опухолях веретеноклеточного строения по сравнению с новообразованиями других локализаций и эпителиоидноклеточным вариантом. При этом уровень экспрессии КИТ не зависел от размеров первичной опухоли и ее митотической активности, а также не оказывал влияния на отдаленные результаты лечения.

Корреляционной взаимосвязи между уровнем экспрессии других исследованных маркеров и локализацией опухоли, ее размерами, митотической активностью, а также прогнозом заболевания выявлено не было.

ГЛАВА 2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИСО

2.1 Обзор литературы

Основную драйверную роль в патогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей играют мутации в генах *KIT* (экзоны 9, 11, 13, и 17) или *PDGFRA* (экзоны 12, 14, 18) [4, 8, 67]. Оба гена локализируются в области 4q12 четвертой хромосомы и включают соответственно 21 и 22 экзона. Кодлируемые ими рецепторы КИТ (рецептор фактора роста стволовых клеток) и PDGFRA (рецептор тромбоцитарного фактора роста) представляют собой трансмембранные гликопротеины с молекулярной массой 109870 D и 122676 D [94, 95, 96]. В норме взаимодействие внеклеточного участка рецептора с соответствующим лигандом инициирует процесс димеризации, сопровождающийся аутофосфорилированием тирозинкиназных доменов (TK1 и TK2). Это, в свою очередь, приводит к активации ряда внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras/MAP, Rac/Rho-JNK, PI3K/AKT и SFK/STAT (Рисунок 29А) [7, 97-102]. Результатом активации данных рецепторов становится стимуляция клеточной пролиферации и дифференцировки, поддержание жизнеспособности клеток, а также подавление процессов апоптоза [70, 103-106].

В зависимости от локализации относительно кодируемого рецептора все мутации КИТ и PDGFRA подразделяются на две основные группы: мутации регуляторных доменов, включающих внеклеточный (EC) и юкстамембранный (JM) участки, а также мутации тирозинкиназных доменов (TK1 и TK2) [70, 107]. Механизм активации рецептора отличается в данных подтипах мутаций: мутации регуляторных доменов, приводят к активации внутриклеточных сигнальных каскадов путем лиганд-независимой димеризации рецептора, тогда как мутации киназных доменов приводит к активации тирозинкиназных доменов и процессов аутофосфорилирования без димеризации рецептора (Рисунок 28В) [14, 66, 108, 109].

Согласно классификации HGVS (Human Genome Variation Society), мутации генов *KIT* и *PDGFRA* при ГИСО подразделяются на простые и сложные варианты. К простым типам относятся делеции (del), точечные замены — missense-мутации (sub), дупликации (dup) и инсерции (ins). В группу сложных мутаций включают делеции–инсерции (delins), дупликации–инсерции (dupins) и делеции–инверсии (delinv) [110, 111].

Также все *KIT* и *PDGFRA* мутации в зависимости от момента выявления относительно начала лечения тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) делятся на первичные и вторичные. Первичные мутации определяются до начала лечения, и играют ключевую роль в патогенезе

ГИСО. Вторичные мутации развиваются уже в процессе терапии ТКИ и ассоциированы с развитием приобретённой вторичной резистентности к таргетным ТКИ [112, 113].

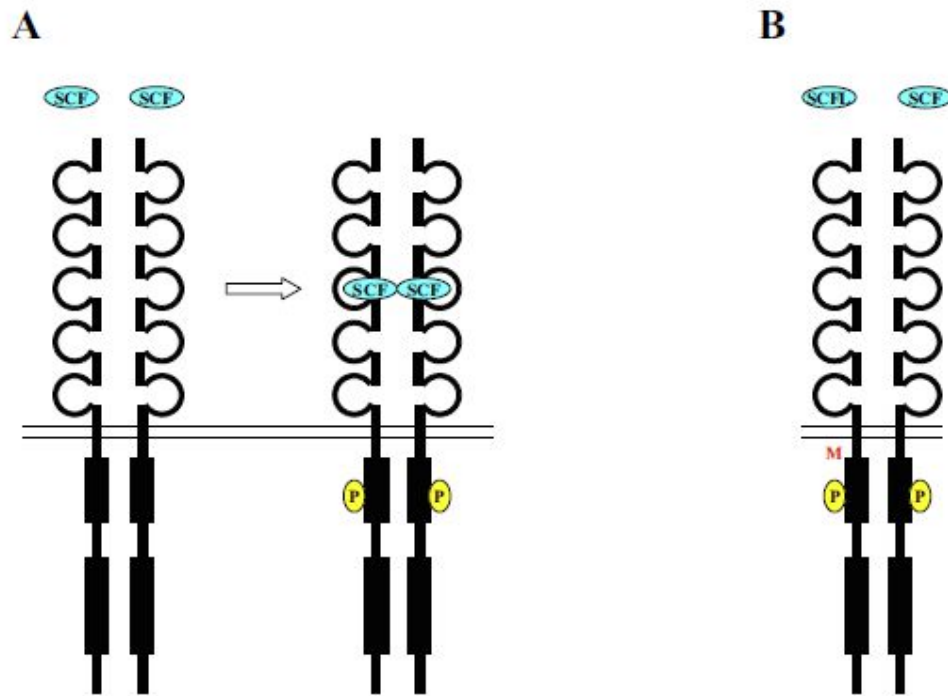


Рисунок 28 - Лиганд-зависимая и лиганд-независимая активация рецептора *KIT* в норме (А) и в результате мутаций (В)

Первичные мутации гена *KIT* преимущественно локализируются в регуляторных доменах рецептора — во внеклеточном домене (экзон 9) [4, 114-117] и юкстамембранной области (экзон 11) [118-120]. Развитие первичных мутаций в тирозинкиназных доменах ТК1 и ТК2 (экзоны 13 и 17) встречается значительно реже [115, 121]. Для первичных мутаций гена *PDGFRA* наиболее характерна локализация в тирозинкиназных доменах ТК1 и ТК2 (экзоны 14 и 18), а реже выявляются в юкстамембранном домене (экзон 12) [68, 122-125].

Вторичные мутации локализируются преимущественно в тирозинкиназных доменах ТК1 и ТК2 — в экзонах 13 и 17 гена *KIT*, а также 14 и 18 гена *PDGFRA*. Кроме того, мутации могут возникать в области киназсвязывающем домене — kinase insert (KI), соответствующего экзонам 15 и 16 гена *KIT* [126, 127].

2.1.1 Значимость секвенирования нового поколения (NGS) в онкологии

Одно из важнейших направлений сегодня в онкологии - развитие прецизионной медицины, где фокус ставится на конкретном пациенте, используя омиксные технологии и методы системной биологии для анализа причины заболевания у конкретного пациента на молекулярном уровне с последующим использованием полученных данных для таргетного лечения заболевания.

Главным толчком, открывшим новые перспективы как в фундаментальных исследованиях, так и в клинических, послужило создание высокопроизводительных методов секвенирования нового поколения (NGS). С приходом данной технологии стало возможно секвенировать целый геном человека в течение нескольких часов с относительно низкой стоимостью. Особый прогресс данная технология привнесла в развитие молекулярной онкологии, что позволяет находить различные мутации генов, вовлеченные в патогенез онкологических заболеваний [128]. Тем самым в дополнение к традиционным гистологическим методам классификации опухолей, на сегодняшний день активно стал использоваться NGS анализ, что позволило исследовать ряд важных показателей: соматические однонуклеотидные вариации (SNV), структурные перестройки, изменение числа копий (CNV), точечные мутации, изменение экспрессионного профиля [129-131]. За последние годы с момента внедрения NGS технологии в научную и клиническую практику, был достигнут значительный прогресс в генетических исследованиях, и совершенствовании терапии в отношении онкологии. Очень важно иметь возможности оценивать SNV, CNV, хромосомные реаранжировки, потерю гетерозиготности, аллель-специфическую амплификацию, статус метилирования, экспрессию различных транскриптов, аберрантный сплайсинг с помощью высокопроизводительных экономически целесообразных платформ [132].

Идентификация опухолей специфических молекулярных изменений, включая сверхэкспрессию белков, мутаций в драйверных генах, хромосомные реаранжировки являются хорошо зарекомендовавшими себя предиктивными биомаркерами ответа на избирательную таргетную терапию. Как известно, выделяются генетические и фенотипические маркеры соответственно существуют различные методики для их идентификации [133]. Так, например, традиционный метод иммунохимии (ИХ) применяется для исследования белковых маркеров в солидных опухолях. В тоже время флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) используется непосредственно для детекции амплификаций генов, делеций, транслокаций и хромосомной нестабильности. С помощью FISH часто определяются амплификации онкогенов сопряженных с неблагоприятным прогнозом, такие как EGFR при раке легкого, а также HER2 при раке

молочной железы [134]. Однако развитие новых технологий постепенно приводит к вытеснению традиционных методов диагностики, таких как FISH/ISH, количественная ПЦР (qPCR), поскольку новые технологии способны к более чувствительному анализу либо обеспечивают анализ множества маркеров одновременно. NGS, цифровая ПЦР (dPCR), NanoString являются современными методами для идентификации генетических маркеров [134].

NGS может быть направлен на целевую панель генов, может быть сфокусирован на кодирующих регионах, так называемом, полноэкзомном секвенировании (WES), а также может включать анализ полного генома, включая области интронов (WGS). Данный метод позволяет с высокой чувствительностью определять SNV, CNV, короткие вставки и делеции, горячие точки с известными мутациями [135, 136].

Внедрение новых молекулярно-генетических технологий привело к революции в открытии биомаркеров и клинических испытаниях. В настоящий момент основополагающей целью использования NGS является не только идентификация мутаций, но главным образом использование NGS для персонализированной медицины [137].

2.1.2 Особенности гастроинтестинальных стромальных опухолей с *KIT* мутациями

Впервые мутации гена *KIT* при гастроинтестинальных стромальных опухолях были описаны в 1998 году японскими исследователями Y. Kitamura и S. Hirota. [6, 138, 139]. В 80% - 85% случаев случаев у больных с ГИСО определяются первичные *KIT* мутации. Из них, мутации чаще всего локализуются в 11 экзоне и составляют 66,9%, реже – в 9 (18,1%), 13 (1,6%) и 17 (1,7%) экзонах) [63, 127, 140, 141].

В ГИСО наиболее частыми мутациями являются делеции в 11-м экзоне гена *KIT* и составляют 60–70% случаев [6, 7, 142]. Как правило, данные мутации вовлекают кодоны Lys550–Glu561 11-го экзона, при этом наиболее часто выявляются делеции кодонов 557 и/или 558 [58, 143-146]. С клинической точки зрения наличие делеций ассоциируется с повышенной митотической активностью опухоли и менее благоприятным прогнозом [141, 147, 148].

Второе место по частоте занимают точечные замены в 11-м экзоне гена *KIT*, которые обнаруживаются приблизительно у 20–30% больных. Missense-мутации преимущественно локализуются в промоторной области 11-го экзона и как правило они локализуются в 4 кодонов - Trp557, Val559, Val560 и Leu576 [145, 149]. Реже встречаются в терминаторной и исключительно редко в центральной зон. Наиболее распространёнными вариантами missense-мутаций являются Val559Asp, Val560Asp, Trp557Arg, Val559Ala, Val559Gly и Leu576Pro [39, 150] (Рисунок 29).

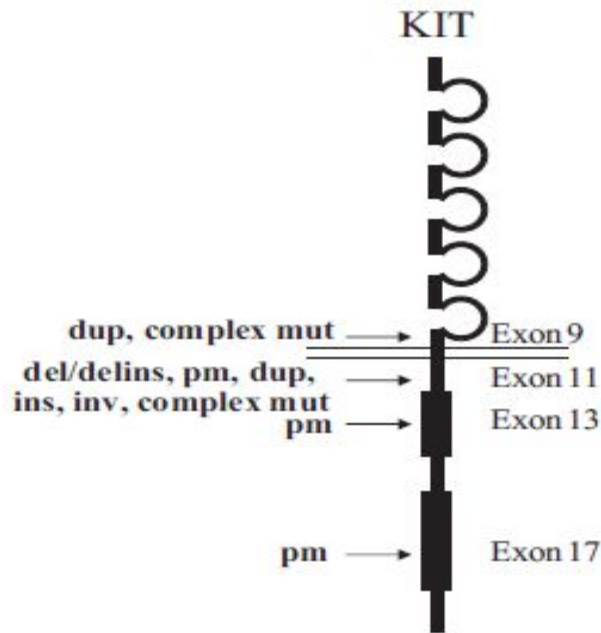


Рисунок 29 - Локализация и тип мутаций в гене *KIT*

ГИСО с точечными заменами в 11-м экзоне *KIT*, как правило, отличается менее агрессивным клиническим течением, сопровождается более низкой митотической активностью и ассоциированы с более благоприятным прогнозом по сравнению с опухолями, несущими делеции в 11-м экзоне *KIT*. Missense-мутации 11-го экзона *KIT* с одинаковой частотой выявляются как при ГИСО желудка, так и тонкой кишки. Согласно данным литературы, прогноз стромальных опухолей желудка и внежелудочной локализации несущие точечные замены в 11-м экзоне *KIT* не различается [141, 145, 149]

Дупликации 11-го экзона *KIT* встречаются значительно реже. Они могут затрагивать от 1 до 12 и более кодонов и преимущественно ассоциируются со стромальными опухолями желудка и с благоприятным прогнозом [141].

Второй по частоте локализацией мутаций при ГИСО является 9-й экзон гена *KIT*, кодирующий дистальную часть внеклеточного домена рецептора. В большинстве случаев выявляются идентичные дупликации шести нуклеотидов, приводящие к кодированию аминокислот Ala502 и Tyr503 [151]. Помимо этого, в литературе описаны редкие варианты дупликации девяти нуклеотидов - Phe506-Ala507-Phe508 (Рисунок 28) [110]. Дупликации в 9-м экзоне *KIT* встречаются приблизительно у 5–13% больных и преимущественно ассоциируются со стромальными опухолями тонкой кишки [152]. Клинически мутации связаны с более агрессивным течением заболевания, высоким митотическим индексом и менее благоприятным прогнозом [153].

Первичные мутации в тирозинкиназных доменах гена *KIT* выявляются относительно редко и в большинстве случаев представлены точечными заменами одного нуклеотида. В 13 и 17 экзонах, как правило, развиваются вторичные мутации, приводящие к вторичной резистентности в процессе терапии тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ).

Мутации в 13 экзоне *KIT*, кодирующего первый каталитический тирозинкиназный домен (TK1), как правило, представлены missense мутацией 1945A→G, приводящая к замене Lys642Glu на уровне рецептора [115, 154]. Первичные мутации в 13 экзоне встречаются редко до 1%-2% случаев, и клинически характеризуются высокой митотической активностью и неблагоприятным прогнозом [121].

Первичные мутации в 17 экзоне *KIT*, как правило, представлены точечной заменой одного нуклеотида 2487T→A, приводящая к замене Asp822Lys на уровне рецептора (Рисунок 28) [155, 156]. Первичные мутации в 17 *KIT* экзоне встречаются редко и, как правило, как правило, характеризуются резистентностью к терапии тирозинкиназными ингибиторами [121, 157].

2.1.3 Особенности ГИСО с мутациями в гене *PDGFRA*

В ГИСО мутации в гене *PDGFRA* в отличие от *KIT* мутаций, выявляются значительно реже — примерно в 10% случаев. Наиболее часто мутации локализируются в 18-м экзоне, кодирующий второй тирозинкиназный каталитический домен (TK2). Значительно реже поражаются 12-й и 14-й экзоны, кодирующие юкстамембранный и первый тирозинкиназный домены (TK1) рецептора соответственно [104, 123, 158]. Мутации в гене *PDGFRA* преимущественно встречаются при стромальных опухолях желудка с эпителиоидноклеточным или смешанным типом строения [67, 102, 140].

В 90% случаев, *PDGFRA* мутации локализируются в 18 экзоне [104, 159]. Из них, примерно в 80% случаев представлены точечной заменой 2664A →T, приводящая к замене Asp842Val (D842V) на уровне рецептора. Стромальные опухоли с точечной заменой (D842V) резистентны к традиционным ТКИ [160, 161]. Однако в настоящее время FDA и EMEA зарегистрировали новый высокоэффективный тирозинкиназный ингибитор при ГИСО с мутацией (D842V). ГИСО с такой мутацией, как правило локализуются в желудке и характеризуются вялотекущим клиническим течением и низкой митотической активностью [162, 163]. В 18 экзоне *PDGFRA* помимо D842V встречаются и другие точечные замены, делеции и комплексные (delins) мутации [123, 145]. Вторые по частоте мутации в 18-м экзоне *PDGFRA* после D842V являются делеции,

затрагивающие также и кодоны с 842 по 845. Опухоли с такими мутациями чувствительны к иматинибу [121, 123] (Рисунок 30).

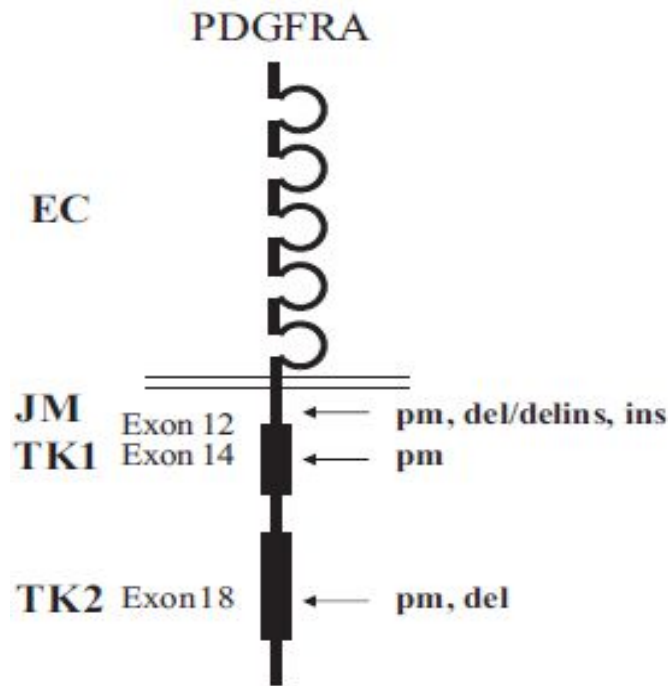


Рисунок 30 - Локализация и тип мутаций в гене PDGFRA

Мутации 12 экзона *PDGFRA*, как правило представлены точечными заменами и наиболее частая из них является 1821 T→A, приводящая к замене Val561Asp на уровне рецептора. Реже встречаются точечные замены Glu556Lys и Glu563Lys (Рисунок 29) [164]. Стромальные опухоли с мутациями в 12 экзоне *PDGFRA* чувствительны к терапии тирозинкиназными ингибиторами.

В 14 экзоне гена *PDGFRA*, как правило встречаются точечные замены одного нуклеотида 2125C →A и 2125C →G, приводящие к замене Asp659Lys на уровне рецептора (Рисунок 29) [122, 145]. ГИСО с мутациями в 14 экзоне встречаются крайне редко и характеризуются благоприятным прогнозом.

2.1.4 Особенности стромальных опухолей ЖКТ с WT

В 10-15% случаев в гастроинтестинальных стромальных опухолях не определяются мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* [40, 165]. ГИСО с “диким типом - WT” генов *KIT* и *PDGFRA* представляют очень разнородную группу, при которой встречаются мутации в других генах: *SDH*, *RAS*, *RAF*, *MEK*, *NF1*, *ROSI* [166-169]. До 80% случаев WT ГИСО драйверным механизмом

является дефицит фермента сукцинатдегидрогеназы (SDH-deficient - dSDH GIST) [170]. SDH фермент состоит из 4 субъединиц: SDHA, SDHB, SDHC и SDHD [167]. Причиной dSDH могут быть как мутации в генах, кодирующие SDH, так и эпигеномные нарушения [166, 171, 172]. На сегодняшний день стандартом в диагностике dSDH является потеря SDHB, которая определяется при иммуногистохимическом исследовании. dSDH приводит к нарушению цикла Кребса (синтеза фумарата из сукцината), что приводит к повышению концентрации сукцината [173]. При dSDH описаны два механизма, которые приводят к развитию и прогрессии ГИСО: 1. повышение концентрации сукцината приводит к ингибированию метилирования промоторов генов супрессоров опухолевого роста, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток; 2. индукция неоангиогенеза. повышенный уровень SDH приводит ингибированию пропил гидроксилазы, которая в свою очередь разрушает индуцируемый гипоксией фактор 1a (HIF1a). Гиперэкспрессия HIF1a стимулирует синтез VEGF, VEGFR1 и VEGFR2, которые индуцируют неоангиогенез [171, 174, 175], [176, 177]. Это объясняет более высокую эффективность сунитиниба (мультитаргентный препарат, включающий VEGFR1 и VEGFR2) при ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFRA* [168]. Недавнее исследование Shi с соавт. выявило также возможную драйверную роль мутаций в гене *FGFR1*, а также химерных генов с участием *FGFR1*. Также известны случаи с химерным геном *ETV6-NTRK3* [178, 179]. У больных с WT ГИСО частота объективного ответа иматиниба составляет около 50% [180]. Предполагается, что терапевтический ответ иматиниба отсутствует у больных с SDH мутациями. В данной группе пациентов необходимо рассматривать применение BRAF, MEK, ROS1 ингибиторов: вемурафениб, биниметиниб, кризотиниб. В настоящее время не существует персонализированного подхода в лечении больных с WT ГИСО как в первой, так и последующих линиях.

SDH-дефицитные стромальные опухоли характеризуются локализацией исключительно в желудке, эпителиоидного или смешанного типа строения, низкой митотической активностью, вялотекущим клиническим течением и многоузловым ростом. Они встречаются в основном у детей и молодых подростков женского пола. SDH-дефицитные ГИСО характеризуются высоким метастатическим потенциалом, в основном, в печень и лимфатические узлы и первичной резистентностью к иматинибу [181]. SDH мутации встречаются в различных эндокринных и нейрогенных патологиях, поэтому у этих больных характерно сочетание с гиперплазией и/или неоплазией гипофиза, надпочечников, а также параганглиомой [182, 183].

2.1.4.1 ГИСО SDH-дефицитные ассоциированные синдромы

SDH-дефицитные гастроинтестинальные стромальные опухоли проявляются как спорадически, так и в рамках ГИСО-ассоциированных синдромов: триады Карнея или диада Карнея-Стратакиса (неполная триада Карнея) [170, 180].

2.1.4.1.1 Триада Carney

Триада Carney характеризуется сочетанием стромальной опухоли желудка, параганглиомой и хондромой легких. Данный синдром впервые был описан в 1977 году. Однако ГИСО желудка в то время классифицировались как «лейомиосаркома желудка». ГИСО в рамках триады Carney проявляется мультицентричным ростом, эпителиоидноклеточного или смешанного строения и низкой митотической активностью. Как правило, этим синдромом болеют женщины молодого возраста. По данным литературы средний возраст больных составляет 18 лет. Чаще всего клинически проявляется стромальные опухоли желудка. Реже первыми проявляются другие новообразования, а стромальные опухоли выявляются в процессе обследования или хирургического вмешательства. [184-186].

2.1.4.1.2 Диада Carney – Stratakis

Синдром Carney - Stratakis впервые был описан в 2002 году как сочетание наследственной ГИСО желудка и параганглиомы [186]. Данный синдром, составляет 30% из всех с SDH-дефицитных ГИСО и связан с развитием инактивирующих герминальных мутаций в генах, кодирующих субъединицы SDH: SDHA, SDHB, SDHC и SDHD. Однако значительно чаще мутации встречаются в субъединице В. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному признаку с неполной пенетрантностью.

Синдром Carney – Stratakis, как правило, наблюдается у женщин молодого возраста. Средний возраст пациенток составляет 35 лет. Клинически ГИСО в рамках данного синдрома проявляется мультицентричным ростом, эпителиоидным или смешанным вариантом клеточного строения, низкой митотической активностью и повышенным потенциалом лимфогенного метастазирования. У этих больных отмечается первичная резистентность к терапии иматинибом [172, 174, 187-190].

2.1.4.2 ГИСО SDH-компетентные ассоциированные синдромы

SDH-компетентные ГИСО включает в себя синдром нейрофиброматоза 1 типа (NF-1) ассоциированные с ГИСО и стромальные опухоли ЖКТ с мутациями *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA* и *ETV6-NTRK3* [179, 191].

2.1.4.2.1 NF1 ассоциированный ГИСО синдром

ГИСО синдром, ассоциированный с Нейрофиброматозом 1 типа, характеризуется сочетанием множественных нейрофибром, феохромоцитомой, нейроэндокринных опухолей и ГИСО. Ген *NF-1* расположен на хромосоме 17q11.2 и является одним из наиболее крупных генов, включающим более 60 экзонов. Инактивирующие мутации гена *NF-1* приводит снижению экспрессии нейрофибролина, имеющий супрессорную функцию на семейство белков RAS. Инактивация нейрофибролина приводит к активации внутриклеточного RAS-RAF-MEK-ERK сигнального пути.

Как правило, стромальные опухоли локализуются в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Для них характерно веретеночлеточное строение с гиперэкспрессией рецептора KIT. При этом взаимосвязи с митотической активностью и размерами опухоли не отмечено. NF-1-ассоциированные ГИСО развиваются в более молодом возрасте (медиана составила 49 лет) и плохо отвечают на терапию иматинибом.

NF-1-ассоциированные стромальные опухоли, как правило, ассоциированы благоприятным прогнозом. По данным Miettinen, M. et al., медиана общей выживаемости у этих больных составила 13,6 лет [192-197].

2.1.4.2.2 ГИСО с мутациями *BRAF*, *KRAS*

Мутации *BRAF* и *KRAS* в ГИСО встречаются крайне редко. Частота встречаемости составляет менее 1% от всех ГИСО и примерно 7-15% от ГИСО с WT. *BRAF* участвует во внутриклеточном сигнальном пути RAS-RAF-MEK-ERK. Типичной для этих больных является точечная замена V600E в 15 экзоне *BRAF* и составляет более 90%.

Клинически *BRAF* мутированные ГИСО характеризуются веретеночлеточным строением опухоли, гиперэкспрессирует рецептор KIT, локализуется в тонкой кишке, коррелирует с высокой митотической активностью, агрессивным клиническим течением и ранним метастазированием.

По данным мировой литературным, чаще всего болеют женщины среднего возраста. *BRAF* мутированные стромальные опухоли, как правило, резистентны к традиционным ТКИ. В лечении этих пациентов успешно применяются *BRAF* ингибиторы такие как дабрафениб, вемурафениб.

Ген *KRAS* является клеточным аналогом онкогена саркомы Кирстена и относится к семейству *RAS*. Данные мировой литературы относительно частоты выявления *KRAS*-мутаций при ГИСО остаются неоднозначными и во многом противоречивыми.

Согласно результатам исследования Miranda и соавт., среди 60 обследованных больных мутации *KRAS* были выявлены в трёх случаях при чем у *KIT/PDGFR*A мутированных ГИСО. Позже Lasota et al., опубликовали результаты исследования 514 больных с ГИСО, в которых мутации в гене *KRAS* не были обнаружены [168, 169, 198-204].

2.1.4.2.3 ГИСО с мутациями *PIK3CA*

В гастроинтестинальных стромальных опухолях мутации *PIK3CA* определяются менее чем в 4% случаев и часто встречаются совместно с мутациями *BRAF* и *KRAS*. По данным Lasota et al., из 529 исследованных больных с ГИСО, мутация *PIK3CA* обнаружена только у 8, что составило 1,5%. Эти опухоли клинически проявляются агрессивным течением, как правило, опухоли больших размеров и высокой митотической активностью. *PIK3CA* мутации у больных с *KIT* или *PDGFR*A мутированными ГИСО может быть причиной первичной резистентности к иматинибу. В настоящее время изучается эффективность ингибиторов *PIK3/mTOR* у больных с ГИСО с мутацией гена *PIK3CA* [168, 205-208].

2.1.4.2.4 ГИСО со слитными генами *NTRK*

Семейство генов *NTRK* (нейротрофической тропомиозин-родственной рецепторной тирозинкиназы) включает три гена — *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, кодирующие тропомиозин-рецепторные киназы *TRKA*, *TRKB* и *TRKC* соответственно. В результате транслокации промоторного конца гена *NTRK* с терминаторным концом гена-партнера вследствие внутривхромосомной или межхромосомной перестройки образуются химерные гены, которые кодируют онкогенные белки активирующие *TRK*-рецепторы. *NTRK* слияния являются драйверами для многих злокачественных опухолей, в том числе и ГИСО.

Первый случай слияния 3'-конца гена *NTRK3* с 5'-концом *ETV6* был описан в 2016 году. Позже в 2021 году Mazen et al., в 2021 описал 8 случаев ГИСО связанные слиянием генов *NTRK1* и *NTRK3*. В мировой литературе при ГИСО встречаются следующие виды транслокаций *NTRK*: *TPM3-NTRK1*, *TPR-NTRK1*, *LMNA-NTRK1*, *ETV6-NTRK* и *SPECCIL-NTRK3*. Клинико-морфологическая картина для этих больных варьируема и различается в зависимости от типа мутации.

В 2018 году FDA в США и в 2022г в России был зарегистрирован высокоэффективный ингибитор NTRK – ларотректиниб для лечения больных с различными ЗНО несущие слитные мутации NTRK. В общую группу препарат показал 75% частоту объективного включая и ГИСО. При ГИСО объективный ответ составил 100%: из 4 пролеченных больных, у 2-х (50%) отмечен полный ответ т 2-х частичный. В июле 2022г ларотректиниб был зарегистрирован и в России [179, 209-212].

2.1.5 Диагностическое, прогностическое и предиктивное значение генетического профиля ГИСО

KIT мутации считаются пусковыми (драйверными) и являются основными предикторами и прогностическими факторами при ГИСО. Около 5% стромальных опухолей не экспрессируют рецептор КИТ, что затруднит диагностику ГИСО [140]. В этих случаях исследование генетического профиля позволяет правильно провести диагностику стромальных опухолей.

Мутации генов *KIT* и *PDGFRA* являются ключевыми драйверными событиями в патогенезе ГИСО, однако для дальнейшего прогрессирования опухоли, вероятно, требуется накопление дополнительных генетических изменений [213]. Косвенным подтверждением данной гипотезы служит высокая частота выявления ГИСО небольших размеров (мини ГИСО) в желудке как случайные находки при ФГДС, во время хирургических вмешательств или на вскрытии [103, 119, 214]. Мини-ГИСО несут те же самые активирующие драйверные *KIT* и *PDGFRA* мутации (считаемся драйверными в спорадических ГИСО), гиперэкспрессируют рецептор КИТ, но не прогрессируют. Даже, наоборот, по данным ряда авторов в мини ГИСО отмечается тенденция к регрессии опухоли [214, 215]. Предположительные причины отсутствия прогрессирования мини ГИСО не известны и они могут заключаться в наличии дополнительных изменений (мутации, изменения копийности, химерные гены) в геномах ГИСО или в супрессорных мутациях (или эпимутациях) в мини-ГИСО. Выявление этих причин может представлять огромное клиническое значение, вплоть до их применения в качестве мишеней для таргетной терапии спорадических ГИСО. При анализе каталога соматических мутаций при

раке (COSMIC) молекулярно-генетический статус описан только в 24 образцах микро-ГИСО и только в генах *KIT* и *PDGFRA*. При анализе наиболее крупных медицинских сайтов: PUBMED и Medline, по ключевым словам, найдено небольшое количество публикаций (14) в которых, также не представлен сравнительный анализ профилирования экзона и генной экспрессии в мини- и спорадических ГИСО.

Мировые данные относительно прогностической значимости локализации мутаций в гене *KIT* противоречивы. Одни авторы считают, что мутации в 11 экзоне *KIT* коррелируют с высокой митотической активностью опухоли, клиническим агрессивным течением и ранним метастазированием [119], другие – не отмечают такой ассоциации [216]. Однако, важно отметить, что многими авторами доказано зависимость прогноза не только от локализации но и от типа мутации. У больных гастроинтестинальными стромальными опухолями с мутациями в 11-м экзоне гена *KIT* точечные замены и дупликации ассоциированы с более благоприятным прогнозом по сравнению с делециями [217]. Также на прогноз влияет и предиктивное значение мутационного профиля опухоли. Наиболее высокая эффективность терапии иматинибом наблюдается у пациентов с ГИСО, несущими мутации в 11-м экзоне *KIT*: полный ответ достигается примерно в 6% случаев, а частичный ответ - в 61%, стабилизация процесса - в 25% случаев [127, 217].

Дупликации в 9 экзоне *KIT* ассоциированы с веретенклеточными стромальными опухолями, высокой митотической активностью и неблагоприятным прогнозом. Плохой прогноз отчасти связан с более худшим терапевтическим ответом иматиниба: полный ответ отмечается в 5% случаев, частичный ответ - 29%, стабилизация болезни - 47%, прогрессирование заболевания - 17% случаев [151].

Согласно данным мировой литературы, многими авторами отмечена взаимосвязь мутационного профиля опухоли с рядом клинико-морфологических характеристик, включая локализацию новообразования, митотический индекс, тип клеточного строения и особенности клинического течения заболевания [52]. Установлено, что в 89,6% случаев ГИСО веретенклеточного строения ассоциированы с мутациями гена *KIT*, тогда как эпителиоидноклеточные стромальные опухоли в 55,6% наблюдений коррелируют с мутациями *PDGFRA*. Мутации 9-го экзона *KIT* практически в 100% случаев выявляются при стромальных опухолях тонкой кишки, в то время как точечные замены и дупликации 11-го экзона *KIT*, а также *PDGFRA* мутации, преимущественно характерны для ГИСО желудка. Делеции 11-го экзона *KIT* встречаются приблизительно с одинаковой частотой вне зависимости от локализации опухоли [141].

Одним из ключевых прогностических факторов при ГИСО считается локализация первичной опухоли. Однако при сравнительном анализе групп больных с различной локализацией опухоли, но одинаковым мутационным статусом (чаще всего при наличии делеций в 11-м экзоне *KIT*), достоверных различий в отдалённых результатах выявлено не было. Это позволяет предположить, что локализация первичной опухоли не является независимым прогностическим фактором, а прогностическое значение связана с его корреляцией с генетическим профилем опухоли. Большинство точечных замен и дупликаций 11-го экзона *KIT*, ассоциированные с более благоприятным прогнозом, преимущественно выявляются при стромальных опухолях желудка. В то же время для ГИСО тонкой кишки более характерны дупликации 9-го экзона и делеции 11-го экзона *KIT*, которые связаны с менее благоприятным прогнозом [148].

Первичные мутации 13-го и 17-го экзонов *KIT* встречаются крайне редко. У больных стромальными опухолями желудка мутации 13-го экзона ассоциированы с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом по сравнению с мутациями 17-го экзона. Вместе с тем при ГИСО тонкой кишки достоверных различий в прогнозе между мутациями 13-го и 17-го экзонов *KIT* не отмечается [121].

PDGFRA мутации чаще всего встречаются в стромальных опухолях желудка, как правило, ассоциированы с низким митотическим индексом, эпителиоидным или смешанным гистологическим подтипом и хорошим прогнозом [104].

ГИСО с WT чаще ассоциирован с желудочной локализацией, эпителиоидным и смешанным гистологическим подтипами, низким митотическим индексом, вялотекущим клиническим течением и благоприятным прогнозом. Объективный ответ терапии иматинибом ниже по сравнению с другими подтипами и составляет 23-40% случаев. Первичная резистентность к иматинибу характерна для ГИСО с мутациями в 17-м экзоне *KIT*, точечной заменой D842V в 18-м экзоне *PDGFRA*, а также для dSDH [104, 115, 161].

Мутационный профиль опухоли имеет важное предиктивное значение и в отношении других тирозинкиназных ингибиторов, применяемых во второй и последующих линиях терапии при иматиниб-резистентных ГИСО. На основании исследования I фазы (NAVIGATOR) в 2018 году FDA зарегистрировало новый эффективный мультитаргетный ТКИ авапритиниб (BLU – 285). В этом исследовании терапевтический ответ авапритиниба отмечен у 88% пациентов с точечной заменой D842V 18 экзона *PDGFRA* (полная регрессия – 9%, частичный ответ – 79%) [218].

Эффективность сунитиниба — мультитаргетного тирозинкиназного ингибитора второй линии — также зависит от мутационного статуса. Наиболее выраженный терапевтический

эффект наблюдается у больных ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT* и WT, хуже – с мутациями в 11 экзоне *KIT* [219, 220].

Таким образом, генетический профиль опухоли имеет огромное диагностическое, прогностическое и предиктивное значение. В случаях CD117 и DOG1 отрицательных ГИСО исследование генетического профиля позволяет установить диагноз и правильно планировать тактику лечения больных. У больных стромальными опухолями ЖКТ с локализацией мутаций 11-м экзоне *KIT* точечные замены и дупликации характеризуются более благоприятным прогнозом по сравнению с делециями. Мутации в 9-м экзоне *KIT* более чем в 90% случаев представлены дупликацией 6 нуклеотидов, кодирующих Ala502 и Tyr503. Они практически в 100% случаев ассоциированы со стромальными опухолями тонкой кишки и ассоциированы с плохим прогнозом. ГИСО с WT и *PDGFRA* мутациями чаще ассоциированы желудочной локализацией, эпителиоидным и смешанным гистологическим подтипами, низким митотическим индексом, вялотекущим клиническим течением и благоприятным прогнозом.

Наиболее выраженный терапевтический эффект иматиниба наблюдается у больных ГИСО с мутациями 11-го экзона *KIT*, где ответ на лечение достигается примерно в 85% случаев. Менее высокая эффективность терапии отмечается при мутациях 9-го (48%) и 13-го экзона *KIT*, а также 12-го и 14-го экзона *PDGFRA* и WT.

С учетом мутационного профиля, в настоящее время можно выделить, более 10 молекулярных подтипов ГИСО (Таблица 16) [138].

Таблица 16 - Классификация ГИСО в зависимости от типа и локализации мутаций

Тип и локализация мутации	Частота	Локализация ГИСО
<i>KIT</i> мутации (частота 75-80%)		
Экзон 9	10%	Тонкая кишка
Экзон 11	67%	Все локализации
Экзон 13	1%	Все локализации
Экзон 17	1%	Все локализации
<i>PDGFRA</i> мутации (частота 5-8%)		
Экзон 12	1%	Все локализации
Экзон 14	< 1%	Желудок
Экзон 18 (D842V)	5%	Желудок
Экзон 18 (non D842V)	1%	Все локализации
Дикий тип (wild-type) <i>KIT PDGFRA</i> (12-15%)		
BRAF	7-15%	

SDHA, SDHB, SDHC и SDHD	2%	Все локализации
HRAS и NRAS	1%	
Педиатрические ГИСО	1%	Желудок
Триада Carney	1%	Желудок
Неполная триада Carney-Stratakis	Менее 1%	Желудок
NF1 ассоциированные ГИСО	редко	Тонкая кишка
PIK3 CA	< 1,5%	Все локализации
NTRK gene fusion	редко	Все локализации

При ГИСО также могут выявляться различные хромосомные аномалии. Наиболее часто описываются потери участков 14q и 22q. Как правило, подобные генетические изменения возникают на этапах прогрессирования опухолевого процесса [221-223].

2.1.6 Вторичные *KIT* и *PDGFRA* мутации

Первичная резистентность к тирозинкиназным ингибиторам наблюдается приблизительно у 14% больных. Отсутствие терапевтического ответа наиболее характерно для ГИСО с мутациями 17-го экзона *KIT*, точечной заменой D842V 18-го экзона *PDGFRA*, а также dSDH. Вторичная резистентность к ТКИ развивается в процессе таргетной терапии ТКИ и, предположительно, обусловлена как *KIT*-зависимыми, так и *KIT*-независимыми механизмами [224-228].

К *KIT*-зависимым механизмам относятся:

- возникновение вторичных мутаций в тирозинкиназных доменах *KIT*;
- геномная амплификация *KIT*, сопровождающаяся гиперэкспрессией CD117.

Среди *KIT*-независимых механизмов выделяют:

- утрату экспрессии *KIT* (CD117);
- активирующие мутации других тирозинкиназных рецепторов;
- накопление дополнительных цитогенетических нарушений, включая делеции хромосомных участков 1p, 9p, 11q, 14q и 22q, а также амплификации 8q и 17q;
- активацию альтернативных внутриклеточных сигнальных путей;
- усиление метаболизма иматиниба.

Медиана продолжительности эффективности терапии иматинибом составляет в среднем 20–24 месяца [228]. На фоне лечения примерно у 90% больных развиваются опухолевые

субклоны, в которых возникают вторичные мутации, приводящие к реактивации внутриклеточных сигнальных путей [229, 230].

Вторичные мутации преимущественно локализируются в тирозинкиназных доменах генов *KIT* и *PDGFRA*. В большинстве случаев они представлены точечными заменами в 13-м и 14-м экзонах (TK1), 15-м и 16-м экзонах (KI), а также 17-м и 18-м экзонах (TK2) генов *KIT* и *PDGFRA* соответственно (Рисунок 31) [231-233].

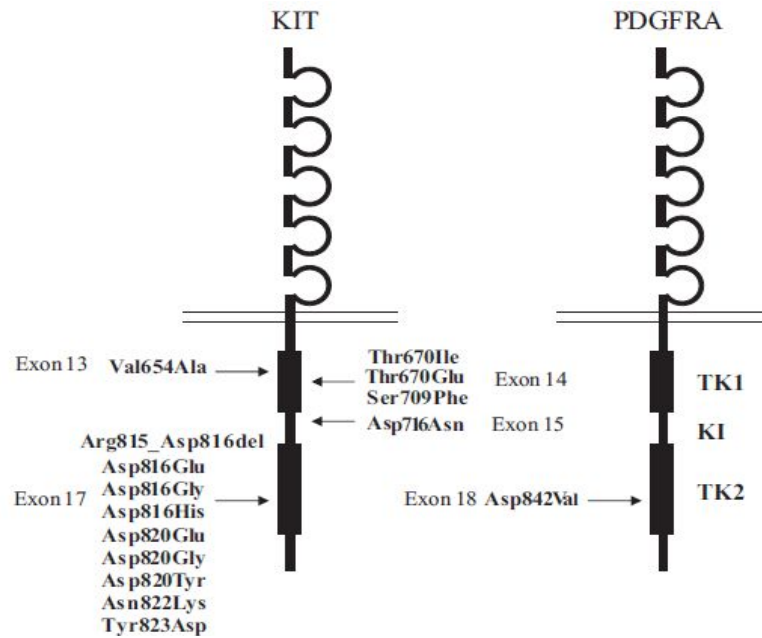


Рисунок 31 – Тип и локализация вторичных *KIT* и *PDGFRA* мутаций

Вторичные мутации, как правило, отличаются от первичных. В процессе лечения формируются единичные или множественные опухолевые субклоны в пределах одного опухолевого узла, каждый из которых несёт собственный спектр специфических мутаций [94, 106, 234-236]. Данный феномен подтверждает теорию поликлонального механизма развития и прогрессирования злокачественных опухолей. Таким образом, на фоне лечения ТКИ у больных ГИСО нередко наблюдается очаговое (локальное) прогрессирование заболевания, которая проявляется прогрессией субклонов в которых развились вторичные мутации, и сохранением эффекта на лечение первичных клонов опухоли [228].

2.2 Анализ собственных данных

Из 509 нами исследованных больных исследование мутационного статуса проводился у 260 больных. На первом этапе исследования проводился анализ генетического профиля генов

KIT (экзоны 9, 11, 13 и 17) и *PDGFRA* (экзоны 12, 14 и 18). Молекулярно-генетические исследования выполнялись в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Первоначально осуществлялось выделение ДНК из образцов тканей ГИСО. В 231 наблюдении ДНК выделяли из опухолевых клеток, полученных со срезов парафиновых блоков методом микродиссекции. Для этого в отделении патологической анатомии из парафинового блока изготавливали 2–3 последовательных среза толщиной 5 мкм, которые затем подвергались депарафинизации и регидратации. Микродиссекция и последующий сбор опухолевых клеток выполнялись под микроскопическим контролем. В качестве ориентира использовали эталонный препарат, окрашенный гематоксилином и эозином и предварительно верифицированный патологоанатомом. Основным преимуществом метода микродиссекции является значительное уменьшение примеси нормальных клеток, ДНК которых может затруднять выявление мутаций. Полученные опухолевые клетки переносили в специально подготовленный буфер, содержащий 0,01 М Tris-HCl, 0,5% Tween 20 и протеиназу К (250 мкг/мл, 18 Ед. акт./мг, Sigma). Инкубацию проводили при температуре 55 °С в течение ночи. После завершения инкубации фермент инактивировали методом термической денатурации при 95 °С на протяжении 10 минут. Количественную оценку концентрации выделенной ДНК выполняли с использованием спектрофотометра NanoDrop (Thermo Fisher Scientific).

В 29 случаях ДНК выделяли из опухолевых клеток свежемороженых образцов тканей. Тканевой материал гомогенизировали до порошкообразного состояния, после чего суспендировали в ТЕ-буфере (50 мМ) с добавлением 0,25% лаурилсаркозила и протеиназы К в концентрации 500 мкг/мл (Хеликон). Полученные образцы инкубировали при температуре +37 °С в течение ночи. Очистку ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции с последующим переосаждением в этаноле с использованием ацетата натрия. Выделенную ДНК растворяли в 50–100 мкл буфера (рН 7,4), содержащего 10 мМ Tris-HCl (рН 7,4) и 1 мМ ЭДТА (рН 8,0).

Определение мутаций проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров к 9, 11, 13 и 17 экзонам гена *KIT*, а также к 12, 14 и 18 экзонам гена *PDGFRA*. Амплификацию выполняли на термоциклах «Терцик-1» (НПФ ДНК-Технология, Россия) или MJ Mini (BioRad, США).

Для оценки результатов амплификации ПЦР-продукты разделяли методом электрофореза в 2% агарозном геле в трис-ацетатном буфере (1×TAE) в течение 30 минут при силе тока 150 мА. Полученные продукты амплификации визуализировали в ультрафиолетовом свете с

использованием системы документирования гелей «Gel Imager» (Россия), после чего изображения обрабатывали в программе Adobe Photoshop 9.0.

Полученные в результате ПЦР продукты перед проведением секвенирования подвергались очистке. Очистку выполняли методом осаждения с использованием 70% этанола и 0,125 М ацетата аммония, предварительно охлаждённого до -20°C . После этого лиофилизированные очищенные ПЦР-продукты направляли на секвенирование в ЦКП «Геном», где использовали набор реагентов ABI PRISM® BigDye™ Terminator v. 3.1. Заключительным этапом являлся анализ полученных продуктов на автоматическом ДНК-секвенаторе ABI PRISM 3100-Avant.

При отсутствии мутаций в 11-м экзоне *KIT* опухоли тонкой кишки дополнительно исследовали на наличие изменений в 9-м экзоне *KIT*. Для опухолей желудка в подобных случаях выполняли анализ мутаций 18-го экзона гена *PDGFRA*.

Параметрические файлы, полученные в результате секвенирования, анализировали с использованием программного комплекса Vector NTI (InfoMax Inc.). Результаты прямого секвенирования представляли собой совокупность параметрических данных последовательностей ПЦР-продуктов нормального и мутантного аллелей. Метод прямого секвенирования позволял выявлять мутации при условии, что доля мутантного аллеля составляла не менее 12–15%. С учётом того, что наиболее часто мутации при ГИСО локализуются в 11-м экзоне *KIT*, исследование опухолевой ДНК первоначально проводили именно на наличие изменений в данном экзоне. При отсутствии мутаций в 11-м экзоне выполняли последовательный анализ 9-го, 13-го и 17-го экзонов *KIT*, а также 18-го, 12-го и 14-го экзонов *PDGFRA*.

В случае отсутствия мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* выполнялось иммуногистохимическое исследование на оценку уровня экспрессии SDH. В случаях SDH компетентных стромальных опухолях выполнялось тестирование на наличие мутаций в генах *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3 CA* и *NTRK*.

Из 260 нами исследованных больных мутации в гене *KIT* были обнаружены у 182 (70,0%) больных, *PDGFRA* – у 28 (10,8%) и WT – 50 (19,2%) больных (Рисунок 32).

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. В 11 экзоне наиболее распространенный тип мутаций является делеции, которые составили 65,3% (96). Реже встречались точечные замены, дупликации и вставки, которые составили 29,2%, 3,4% и 0,7% соответственно. В 9 экзоне *KIT* в 96,4% случаев встречались дупликации 1509_1427GCСТАТ.

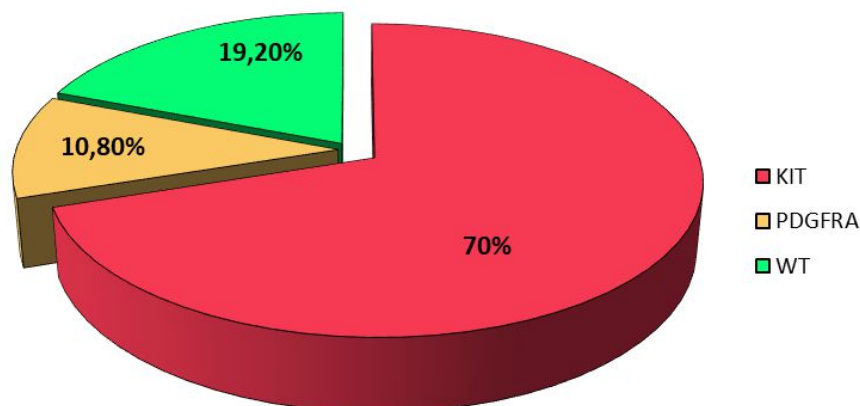


Рисунок 32 - Частота мутаций *KIT* и *PDGFRA* в ГИСО

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 (Таблица17).

Таблица 17 - Распределение ГИСО в зависимости от типа и локализации мутаций

Локализация мутации		Делеции	Замены	Вставки	Дупликации	Всего
<i>KIT</i>	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%)
<i>PDGFRA</i>	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%)
Всего		107 (41,2%)	69 (26,5%)	3 (1,2%)	31 (11,9%)	260* (100%)

* - в одном случае в 11-м экзоне гена *KIT* была выявлена сложная мутация, представляющая собой сочетание делеции del556–573 (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

При распределении больных отмечена четкая корреляция между локализацией мутации и типа клеточного строения. В 78,8% случаев ГИСО веретенноклеточного строения обнаружены *KIT* мутации. Эпителиоидноклеточные ГИСО в 44,5% случаев были ассоциированы с *PDGFRA* мутациями и с в 40,7% случаев - с WT (Рисунок 33).

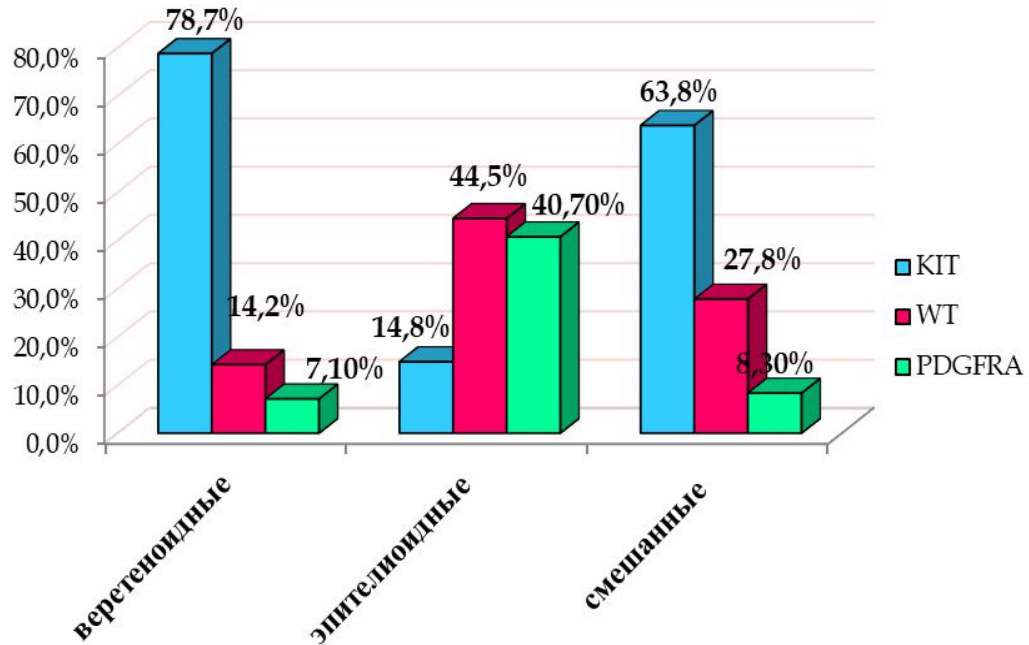


Рисунок 33 - Распределение больных в зависимости от локализации мутаций и типа клеточного строения

По нашим данным низкий митотический индекс чаще коррелирует с точечными заменами (42,9%) и дупликациями (60%) в 11-м экзоне *KIT* и точечными заменами 18 экзона (62,5%) *PDGFRA*. Тогда как, дупликации 9 экзона и делеции 11 экзона гена *KIT* и большинство мутаций 12 экзона *PDGFRA* сопровождаются с высоким митотическим индексом в 74,1%, 83,3% и 83,3% случаев соответственно (Таблица 18).

Таблица 18 - Распределение больных в зависимости от типа, локализации мутаций и митотического индекса ГИСО

Локализация мутации		Митотический индекс			всего
		≤ 5	$>5 \leq 10$	> 10	
<i>KIT</i> 9 экзон	дел.	-	-	-	-
	зам.	-	1 (100%)	-	1 (100%)
	дуп.	7 (26,9%)	13 (48,1%)	7 (26,9%)	27 (100%)

KIT 11 экзон	дел.	17 (17,2%)	41 (41,4%)	41 (41,4%)	99 (100%)
	зам.	18 (42,9%)	14 (33,3%)	10 (23,8%)	42 (100%)
	дуп.	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	5 (100%)
	инс.	1 (100%)	-	-	1 (100%)
KIT 13 экзон	зам.	-	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100%)
	дел.	-	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
KIT 17 экзон	зам	-	2 (100%)	-	2 (100%)
PDGFRA 12 экзон	зам.	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	5 (100%)
	инс.	-	1 (100%)	-	1 (100%)
PDGFRA 18 экзон	дел.	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (50%)	6 (100%)
	зам.	10 (62,5%)	2 (12,5%)	4 (25%)	16 (100%)
WT		17 (34%)	19 (38%)	14 (28%)	50 (100%)
Всего		75 (28,8%)	101 (38,8%)	84 (32,4%)	260 (100%)

Нами также выявлена чёткая взаимосвязь между локализацией первичной опухоли и отдельными типами мутаций генов *KIT* и *PDGFRA*. (Таблица 19).

Таблица 19 - Распределение больных в зависимости от мутационного статуса и локализацией первичной опухоли

Локализация мутации		Локализация первичной опухоли				Всего
		Желудок	Тонкая кишка	Ободочная кишка	Внеорганные ГИСО	
KIT 9 экзон	дел.	-	-	-	-	
	т.з.	-	1 (100%)	-	-	1 (100%)
	дуп.	2 (7,4%)	22 (81,5%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	27 (100%)
KIT 11 экзон	дел.	42 (42,4%)	45(45,5%)*	9 (9,1%)	3 (3,0%)	99(100%)
	т.з.	19 (45,3%)	14 (33,3%)	5 (11,9%)	4 (9,5%)	42(100%)
	дуп.	4 (100%)	-	-	-	4(100%)
	инс.	-	1 (100%)	-	-	1(100%)
KIT 13 экзон	т.з.	1 (20%)	3 (60%)	-	1 (20%)	5(100%)
	дел.	-	-	-	-	-
KIT 17 экзон	т.з.	-	2 (100%)	-	-	2(100%)
PDGFRA 12 экзон	т.з.	4 (80%)	-	1 (20%)	-	5(100%)
	инс.	1 (100%)	-	-	-	1(100%)

PDGFRA 18 экзон	дел.	5 (83,3%)	1 (16,7%)	-	-	6(100%)
	т.з.	15 (100%)	-	-	-	15(100%)
WT		29 (59,2%)	16 (32,6%)	2 (4,1%)	2 (4,1%)	49(100%)
Всего**		122(47,5%)	105(40,9%)	18 (7,0%)	12 (4,6%)	257(100%)

* - в данной группе вошел случай с сочетанием делеции (del 556-573 (1666-1719) и точечной замены р.У553S (1658 А>С); ** - в таблице не представлены 3 пациента с ГИСО пищевода: в одном случае с dup.576-577 в 11 экзоне KIT, во втором – D842V и в третьем – WT

Как видно из таблицы 19 стромальные опухоли желудка высоко коррелируют с *PDGFRA* мутациями (92,6% случаев), дупликациями (100%) и в меньшей степени с точечными заменами (45,3%) 11 экзона *KIT*. ГИСО тонкой кишки чаще всего коррелируют с мутациями в 9 (82,1%), 13 (60%) и 17 (100%) экзонах гена *KIT*. Корреляционной связи остальных локализаций первичной опухоли с генетическим профилем *KIT* и *PDGFRA* опухоли не отмечено.

Локализованный и местно-распространенный процесс определялся у 219 (84,2%) больных. Чаще всего метастатический процесс определялся при ГИСО с мутациями в 11 экзоне и с WT. У всех больных с мутациями в гене *PDGFRA* на момент постановки диагноза определялся локализованный процесс (Таблица 20).

Таблица 20 - Распределение больных в зависимости от локализации мутации и распространенности ГИСО

Локализация мутации		Локализованные	MP	Метастатические	Всего
KIT	экзон 9	14 (50,0%)	11 (39,3%)	3 (10,7%)	28 (10,8%)
	экзон 11	82 (55,8%)	38 (25,8%)	27 (18,4%)	147 (56,5%)
	экзон 13	-	2 (40%)	3 (60%)	5 (1,9%)
	экзон 17	-	2 (100%)	-	2 (0,8%)
PDGFRA	экзон 12	3 (50%)	3 (50%)	-	6 (2,3%)
	экзон 14	-	-	-	-
	экзон 18	16 (72,7%)	6 (27,3%)	-	22 (8,5%)
PDGFRA	экзон 12	3 (50%)	3 (50%)	-	6 (2,3%)
	экзон 14	-	-	-	-
	экзон 18	16 (72,7%)	6 (27,3%)	-	22 (8,5%)
WT**		30 (60%)	12 (24%)	8 (16%)	50 (19,2%)
Всего		145 (55,8%)	74 (28,5%)	41 (15,7%)	260 (100%)

При сравнительной оценке показателей общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от мутационного статуса *KIT* и *PDGFRA* у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО достоверных различий нами не обнаружено (Рисунок 34).

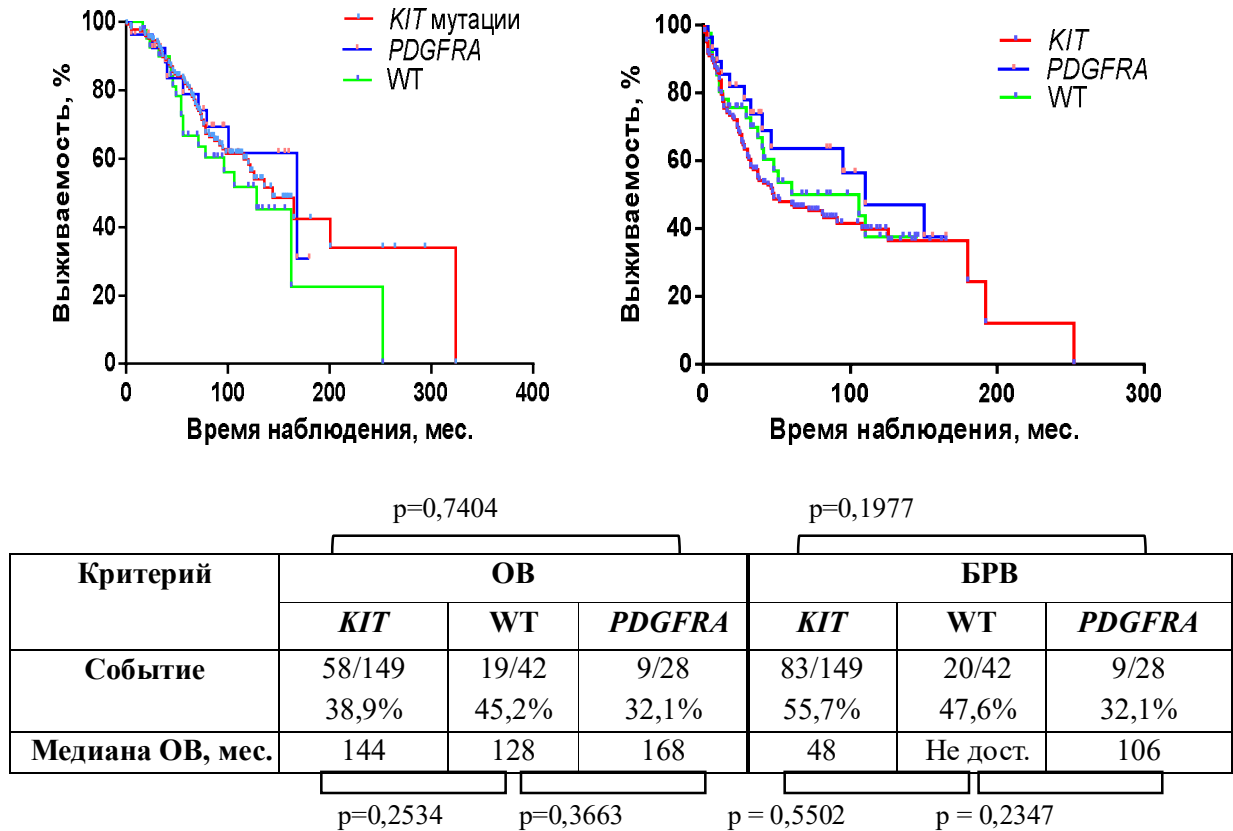
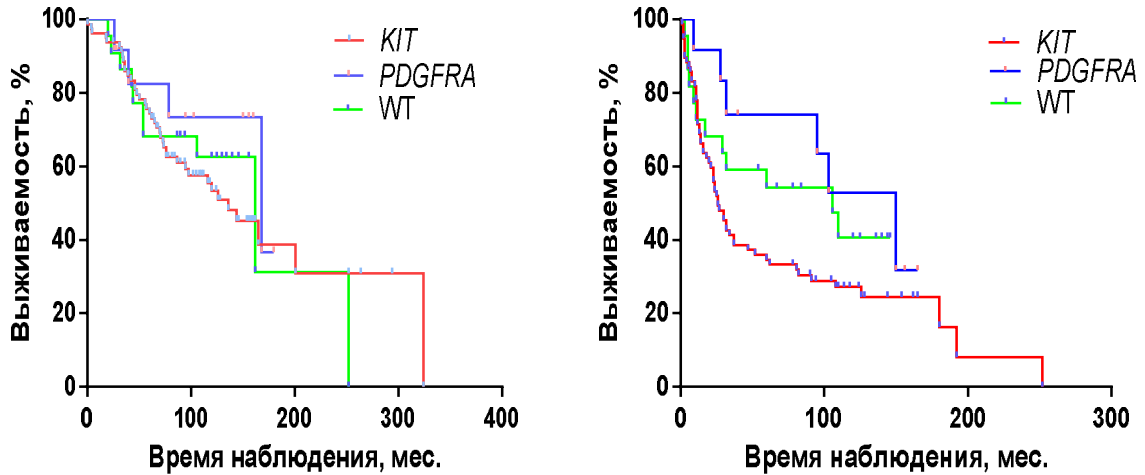


Рисунок 34 - Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от мутационного статуса у больных с локализованными ГИСО

Как видно из представленных графиков, несмотря на связь *KIT*-мутаций с более высоким митотическим индексом и большими размерами первичной опухоли, достоверных различий в отдалённых результатах по сравнению с ГИСО, несущие *PDGFRA* мутации или WT, не было выявлено. Показатели 5-летней ОБ составили 81,9%, 79,1% и 66,7% ($p=0,4530$; $\chi^2 = 1,584$), БРВ - 47,9%, 63,6% и 53,6% ($p=0,4131$; $\chi^2 = 1,768$) соответственно. Это связано, вероятнее всего связано с тем, что большинство пациентов с локализованными и местно-распространенными ГИСО получили комбинированное лечение, в связи, с чем прогностическая значимость генетического профиля опухоли утеряна.

Для оценки прогностического значения мутационного статуса опухоли нами проведен сравнительный анализ показателей выживаемости в группе больных получившие только хирургическое лечение (Рисунок 35).



Критерий	OB			БОВ		
	<i>KIT</i>	WT	<i>PDGFRA</i>	<i>KIT</i>	WT	<i>PDGFRA</i>
Событие	40/79 50,6%	10/22 45,5%	4/12 33,3%	59/79 74,7%	12/22 54,5%	7/12 58,3%
Медиана ОБ, мес.	136	162	168	26	106	150
	p=0,7802		p=0,5634	p=0,1483		p=0,1322

Рисунок 35 - Выживаемость больных с локализованными ГИСО, получившие только хирургическое лечение в зависимости от мутационного статуса

При сравнительном анализе в зависимости от локализации мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* у больных, получивших только хирургическое лечение статистически значимые различия нами получены только при оценке БОВ: 5-летняя БОВ у больных с *KIT* мутациями составило 35,9% против 74,1% ($p=0,0268$; HR (CI 95%) = 0,1733 (0,07918 – 0,3795) и 59,1% ($p=0,1483$; HR (CI 95%) = 1,561 (0,8739 – 2,593) соответственно. Показатели 5-летней ОБ статистически не различаются и составили: 75,7%, 82,5% и 68,2% соответственно ($p=0,6109$; $\chi^2=0,9858$).

Достоверные различия только показателей БОВ при одинаковой ОБ, вероятнее всего, связано с применением таргетной терапии ТКИ больным, при прогрессировании заболевания.

Учитывая малое количество больных с первичными метастатическими ГИСО с *PDGFRA* и WT (всего 8 больных), сравнительная оценка выживаемости в этой группе больных не представляется возможным.

Таким образом, генетический профиль опухоли имеет высокую прогностическую и предиктивную значимость. Мутационный статус чётко коррелирует с локализацией опухоли, митотическим индексом и клеточным вариантом строения ГИСО. Мутации гена *KIT* в 78,8% случаев ассоциированы с ГИСО веретенноклеточного варианта строения, тогда как *PDGFRA* мутации и WT-статус чаще выявляются при эпителиоидноклеточных опухолях — в 44,5% и 40,7% случаев соответственно. Точечные замены и дупликации 11-го экзона *KIT*, а также точечные замены 18-го экзона *PDGFRA* в 42,9%, 60% и 62,5% случаев преимущественно коррелируют с низким митотическим индексом. В то же время дупликации 9-го экзона и делеции 11-го экзона *KIT*, а также мутации 12-го экзона *PDGFRA* ассоциированы с высоким митотическим индексом. В большинстве случаев мутации в гене *PDGFRA* (92,6%), дупликации 11-го экзона *KIT* (100%) и, в меньшей степени, точечные замены 11-го экзона *KIT* (45,3%) преимущественно встречаются в опухолях желудка. Напротив, мутации 9-го (82,1%), 13-го (60%) и 17-го (100%) экзонов *KIT* чаще встречаются в ГИСО тонкой кишки.

Несмотря на то, что *KIT*-мутации чаще ассоциированы с высоким митотическим индексом и более агрессивным клиническим течением заболевания, достоверных различий в показателях общей выживаемости по сравнению с опухолями с *PDGFRA* мутации или WT не выявлено. Однако при анализе выживаемости в группе больных, получивших только хирургическое лечение, мутационный статус проявил себя как статистически значимый прогностический фактор.

2.2.1 *KIT* мутации

Мутации в гене *KIT* встречаются приблизительно у 80–85% больных гастроинтестинальными стромальными опухолями. Чаще всего мутации локализуются в 11 экзоне – до 66,9%. Реже в 9 экзоне – до 18,1% случаев, в 13 экзоне – до 1,6% и 17 экзоне – 1,7% [127].

В нашей когорте больных мутации в гене *KIT* обнаружены у 182 из 260, что составило 70%. Из них у 147 больных обнаружены мутации в 11 экзоне, что составило 80,8%. В 9 экзоне мутации были выявлены у 28 (15,4%) больных, в 13 экзоне – у 5 (2,7%) и в 17 экзоне – у 2 (1,1%) больных (Рисунок 36).

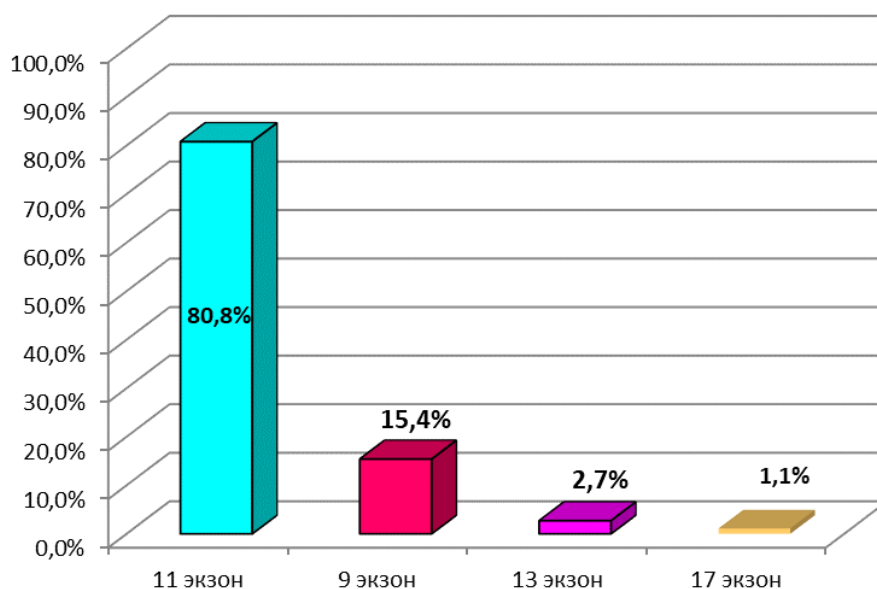


Рисунок 36 - Локализация мутаций в гене *KIT*

2.2.1.1 Мутации 11 экзона *KIT*

Наиболее распространённым типом мутаций в 11-м 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) (Таблица 21).

Таблица 21 - Частота и тип мутаций в 11 экзоне *KIT*

Локализация мутации		Делеции	Замены	Вставки	Дупликации	Всего
<i>KIT</i>	экзон 9	-	1 (3,6%)	1 (3,6%)	26 (92,8%)	28 (100%)
	экзон 11*	99 (67,3%)	42(28,6%)	1 (0,7%)	5 (3,4%)	147(100%)
	экзон 13	2 (40%)	3 (60%)	-	-	5 (100%)
	экзон 17	-	2 (100%)	-	-	2 (100%)

* - в одном случае в 11-м экзоне гена *KIT* была выявлена сложная мутация, представляющая собой сочетание делеции del556–573 (1666–1719) и точечной замены p.Y553S (1658A>C);

Наиболее часто мутации локализовались в начальной части 5` 11-го экзона *KIT* и преимущественно затрагивали участок 1669_1704 (Lys550_Glu561). По нашим данным, мутации в 5` 11-го экзона *KIT* были выявлены у 114 из 146 больных, что составило 78,1%.

В начальной части 11 экзона *KIT* определялись исключительно делеции и точечные замены, которые составили 56,2% (82) и 21,9% (32) соответственно (Таблица 22).

Таблица 22 - Тип и локализация мутаций 11 экзона *KIT*

11 экзоне <i>KIT</i>	Делеции	ТЗ	Дупликации	Инсерции
5` <i>KIT</i> 11	82 (56,2%)	32 (21,9%)	-	-
Центральная часть	10 (6,8%)	-	-	-
3` <i>KIT</i> 11	6 (4,2%)	10 (6,8%)	5 (3,4%)	1 (0,7%)
Всего	98 (67,2%)	42 (28,7%)	5 (3,4%)	1 (0,7%)

Центральная часть 11 экзона встречались значительно реже и, как правило, затрагивали основные сайты аутофосфорилирования между кодонами Y568 - Y570. По нашим данным в центральной части к 11 экзона *KIT* определялись исключительно делеции, обнаруженные у 10 больных, что составило 6,8% случаев. Мутации в терминальной 3`части 11-го экзона *KIT* были диагностированы у 23 пациентов (15,7%). Среди них наиболее часто встречались точечные замены — у 10 из 23 больных (43,5%). Следует также отметить, что дупликации и инсерции локализовались исключительно в 3`-области 11-го экзона *KIT*.

Учитывая высокую корреляцию мутационного профиля генов *KIT* и *PDGFRA* с локализацией, типа клеточного строения и митотической активностью первичной опухоли нами проведен сравнительный подгрупповой анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости больных с мутациями в гене *KIT* в зависимости от типа мутации (Рисунок 37).

Как видно из представленных графиков, показатели общей выживаемости и безрецидивной выживаемости были достоверно выше у больных ГИСО с точечными заменами и дупликациями по сравнению с пациентами с делециями в 11-м экзоне *KIT* ($p=0,007$; $\chi^2=7,265$ и $p<0,0001$; $\chi^2=21,87$ соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ у больных с делециями, точечными заменами и дупликациями 11-го экзона *KIT* составили 80%/97,2%/100% и 36,1%/79,1%/80% соответственно.

В группе больных с метастатическими ГИСО различия в общей выживаемости между пациентами с делециями и точечными заменами (больных с дупликациями 11 экзона *KIT* не было) нами не выявлено. Отсутствие различия в общей выживаемости может быть обусловлено малым количеством пациентов (21/6; всего 27) и эффектом на проведенную таргетную терапию.

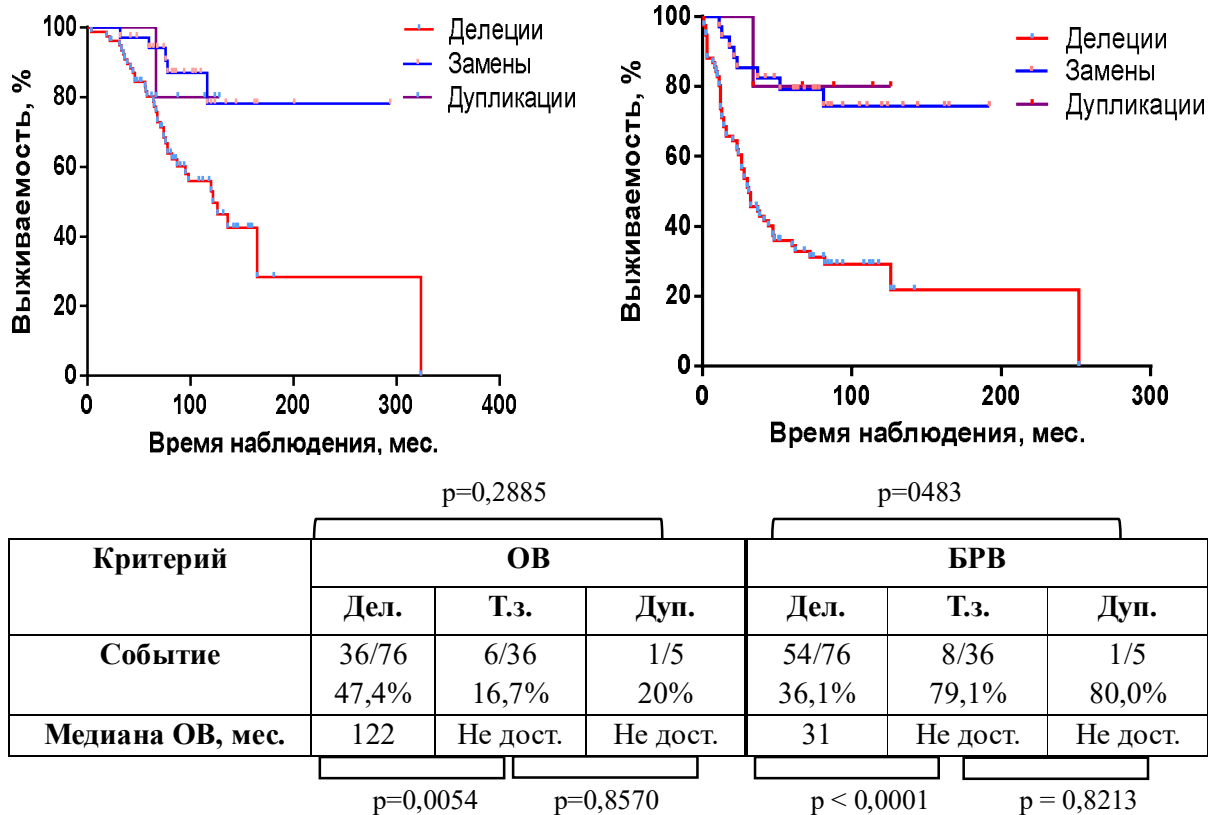


Рисунок 37 - Выживаемость больных с локализованными ГИСО, в зависимости от типа мутаций 11 экзона *KIT*

Делеции являются наиболее часто встречаемый тип мутаций при ГИСО и чаще всего затрагивает кодоны 1690_1695delTGGAAG, что приводит к потере 2-х аминокислот (*p.Trp557_Lys558del*) на уровне рецептора. В нашей когорте больных делеция *p.557Trp-558Lys* обнаружена у 29 больных, что составило 29,8%. Вторая по частоте является делеция *p.K550_K558del*, которая определялась у 18 (18,6%) больных.

Делеции чаще всего затрагивают начальную часть 5' *KIT* 11 экзона, однако определяются и в центральную и концевую концевой части 3' *KIT* 11 экзона. Важно отметить, что начальной части 5' *KIT* 11 экзона чаще всего встречаются делеции 1-3 кодонов (52,4%), тогда как в центральные и концевые части преобладают большие делеции более 4 кодонов – 100% и 66,7% соответственно (Таблица 23).

Таблица 23 - Делеции 11 экзона *KIT*

Тип мутации		Патогенетический вариант	Н больных (%)
Делеции	5' <i>KIT</i> 11 экзона	<i>p.W557_K558del</i>	29 (29,8%)
		<i>p.K550_K558del</i>	18 (18,6%)
		<i>p.P551_V555del</i>	5 (5,1%)
		<i>p.W557_E561del</i>	4 (4,1%)
		<i>p.W557_I563del</i>	4 (4,1%)
		<i>p.E554_V559del</i>	4 (4,1%)
		<i>p.W557del</i>	3 (3,1%)
		<i>p.V559del</i>	2 (2,0%)
		<i>p.V559_V560del</i>	2 (2,0%)
		<i>p.M552_Y553del</i>	2 (2,0%)
		<i>p.K550_M552del</i>	2 (2,0%)
		<i>p.K550_E554</i>	1 (1,0%)
		<i>p.K550_V555del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.M552_E554del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.Q560del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.V555del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.V555_V560del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.W557_V560</i>	1 (1,0%)
	Центральная часть 11 экзона	<i>p.V560_L576del</i>	3 (3,1%)
		<i>p.K558_G565del</i>	2 (2,0%)
		<i>p.W557_P573del</i>	2 (2,0%)
		<i>p.N564_L576del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.Y568_T574del</i>	1 (1,0%)
	3' <i>KIT</i> 11 экзона	<i>p.N567_P573del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.Y570_L576del</i>	2 (2,0%)
		<i>p.Y570_Q575del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.D572_D579del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.D579del</i>	1 (1,0%)
		<i>p.T574del</i>	1 (1,0%)
Всего			98 (100%)

При распределении больных с локализацией делеции в 5' *KIT* 11 экзона нами не обнаружено корреляционной связи между полом и возрастом больных. Почти у половины больных (48,8%) опухоли локализовались в желудке и 80,5% случаев определялась высокая митотическая активность (более 5 митозов в 50 ПЗ x 400).

Делеции, локализованные в промоторной области 11 экзона гена *KIT*, во всех наблюдениях определялись в стромальных опухолях тонкой кишки и в 83,3% случаев (5 из 6) сочетались с высоким уровнем митотической активности. Аналогично, делеции центральной зоны 11 экзона *KIT* также демонстрировали высокую ассоциацию с локализацией опухоли в тонкой кишке (80%) и во всех случаях (100%) с высоким митотическим индексом (Таблица 24).

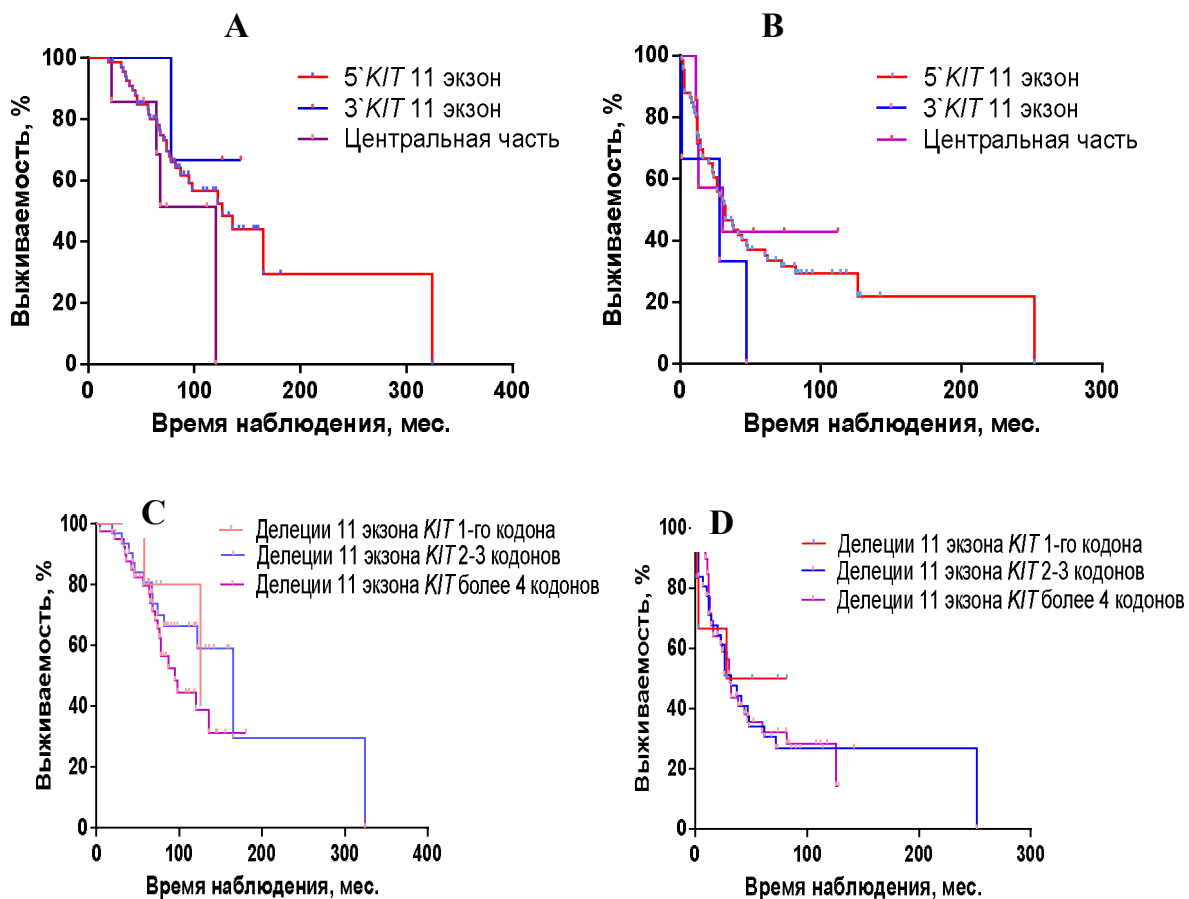
Таблица 24 - Распределение ГИСО с делециями в 11 экзоне *KIT* в зависимости от локализации и митотического индекса опухоли

Локализация в 11 экзоне <i>KIT</i>	5' <i>KIT</i> 11 экзона	Центральная часть	3' <i>KIT</i> 11 экзона
ГИСО желудка	40 (48,8%)	2 (20%)	-
ГИСО Тонкой кишки	30 (36,6%)	8 (80%)	6 (100%)
ГИСО других локализаций	12 (14,6%)	-	-
До 5 митозов	16 (19,5%)	-	1 (16,7%)
Более 5 митозов	66 (80,5%)	10 (100%)	5 (83,3%)
Всего	82 (100%)	10 (100%)	6 (100%)

Для оценки прогностической значимости делеций нами проведен сравнительный подгрупповой анализ ОБ и БРВ в зависимости от локализации делеций в 11 экзоне *KIT* и количество потерянных кодонов.

ОБ и БРВ у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО с делециями в 11 экзоне *KIT* не зависят от локализации ($p = 0,4158$; $\chi^2 = 0,6623$ и $p = 0,4856$; $\chi^2 = 1,445$) и длины делеции ($p = 0,3349$; $\chi^2 = 2,188$ и $p = 0,8503$; $\chi^2 = 0,3243$).

Аналогичная тенденция отмечена и у больных с метастатическими ГИСО (Рисунок 38).



А (ОВ) и В (БРВ) – больных с делециями в зависимости от локализации мутации в 11 экзоне *KIT*; **С (ОВ) и Д (БРВ)** – в зависимости от количества потерянных кодонов 11 экзона *KIT*.

Рисунок 38 - ОВ и БРВ больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО с делециями в зависимости от локализации в 11 экзоне *KIT* и количества потерянных кодонов

Точечные замены (missense mutations) – вторые по частоте мутации в 11 экзоне *KIT* и в ГИСО в целом. По нашим данным точечные замены (ТЗ) были обнаружены у 42 (28,7%) больных. Все ТЗ локализовались исключительно в 5' и 3' 11 экзона *KIT*. Чаще всего ТЗ занимали 559 GTT и 560 GGT кодоны, которые составили 38,1% и 26,1% соответственно (всего 64,2%) от всех точечных замен 11 экзона *KIT*. Реже затрагивали 557 TGG (11,9%) и 576 CTT (11,9%) кодоны, что соответствует данным литературы (Рисунок 39).

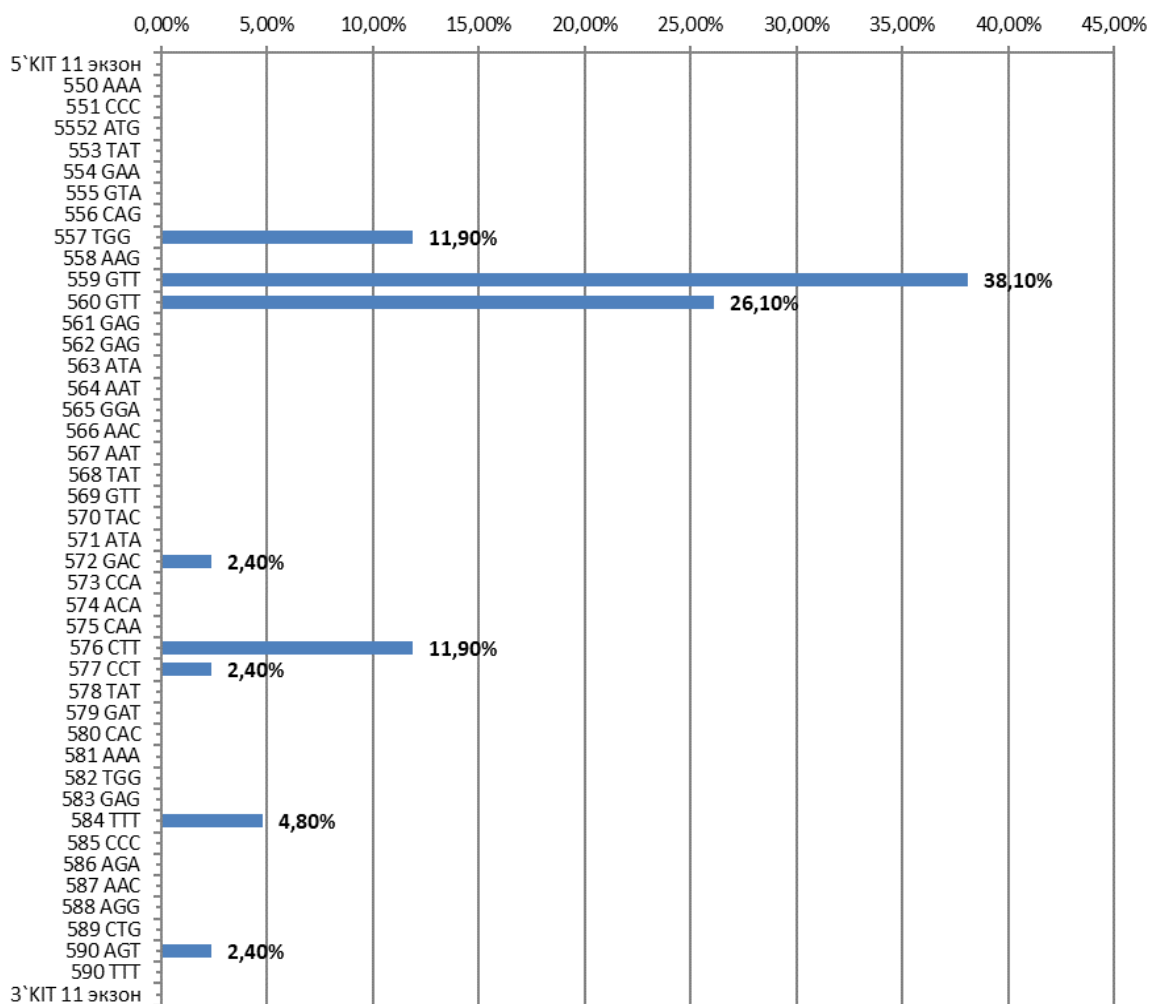


Рисунок 39 - Структура (все 42 кодона) 11 экзона *KIT* с локализацией и частотой точечных замен

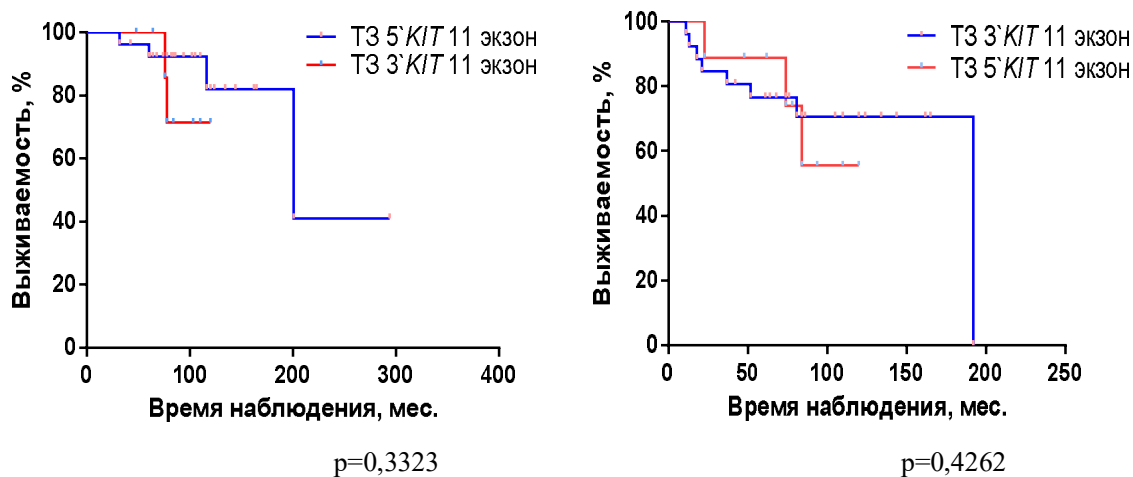
По нашим данным чаще всего встречались точечные замены Val559Gly, Val560Asp и Val559Asp, которые составили 16,7% (7), 16,7% (7) и 14,3% (6) соответственно (Таблица 25).

Таблица 25 - Точечные замены, обнаруженные в 11 экзоне *KIT* в ГИСО

ТЗ 11 экзона <i>KIT</i>	№ случаев	% ТЗ в кодоне	% ТЗ в 11 экзоне
Trp557 кодон	5	100	11,9
Trp557Arg	3	60	7,1
Trp557Gly	2	40	4,8
Val559 – кодон	16	100	38,1
Val559Gly	7	43,8	16,7
Val559Asp	6	37,6	14,3
Val559Ala	3	18,6	7,1

Val560 – кодон	11	100	26,1
Val560Asp	7	63,6	16,7
Val560Gly	3	27,3	7,1
Val560Glu	1	9,1	2,4
Leu576 – кодон	5	100	11,9
Leu576Pro	3	60	7,1
Leu576Phe	2	40	4,8
Phe584Ser	2	100	4,8
Asp572Tyr	1	100	2,4
Ser577Pro	1	100	2,4
Ser577Asn	1	100	2,4

Точечные замены чаще коррелируют с низким митотическим индексом, вялотекущем клиническим течением и более благоприятным прогнозом по сравнению с делециями 11 экзона *KIT*. При сравнительном анализе различия в показателях ОБ ($p = 0,3323$; CI 95%, HR 0,3481 – 2,873) и БРВ ($p = 0,4262$; CI 95%, HR 2,241 – 0,4463) в зависимости от локализации ТЗ (5` и 3` частях) в 11 экзоне *KIT* у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО нами не обнаружены (Рисунок 40).



Критерий	ОБ		БРВ	
	ТЗ 5`/11 экзон	ТЗ 3`/11 экзон	ТЗ 5`/11 экзон	ТЗ 3`/11 экзон
Событие	4/27; 14,8%	2/9; 22,2%	8/27; 29,6%	3/9; 33,3%
Медиана ОБ, мес.	201	Не дост.	192	Не дост.

Рисунок 40 - Выживаемость больных с локализованными ГИСО, в зависимости от типа мутаций 11 экзона *KIT*

Из 42 больных с ТЗ в 11 экзоне *KIT* первичный метастатический процесс наблюдался всего у 6 (14,3%). В этой группе больных явных различий в показатели выживаемости также не наблюдалось.

Дупликации – третья по частоте встречаемости мутация в 11 экзоне *KIT*. По нашим данным дупликации определялись у 5 (3,4%) больных и локализовались исключительно в 3' *KIT* 11 экзона. Размер дупликаций варьировал от 2-х кодонов до 15 кодонов. В 3-х случаях определялась дупликация 2-х кодонов в двух случаях - *p.Y578_579Ddup* и в одном - *p.L576_577Pdup*; в одном случае 6 кодонов – *p.D579_584Fdup* и в одном случае 15 кодонов – *p.Q575_589Ldup*.

Все ГИСО с дупликациями в 11 экзоне локализовались в желудке, имели низкую митотическую активность и характеризуются более благоприятным прогнозом, по сравнению с делециями.

Вставки (инсерции) 11 экзона *KIT* встречаются крайне редко. В нашей когорте больных наблюдался всего один случай с инсерцией *p.H580_584Fins*. У данного пациента опухоль локализовалась в тонкой кишке, имела веретенноклеточный тип строения с высокой митотической активностью.

Таким образом, наиболее частыми мутациями в 11 экзоне *KIT* являются делеции и точечные замены. Точечные замены чаще коррелируют с низким митотическим индексом, вялотекущим клиническим течением и более благоприятным прогнозом.

2.2.1.2 Мутации 9 экзона *KIT*

Мутации в 9 экзоне *KIT* – вторые по частоте встречаемости после 11 экзона и определялись у 28 (10,8%) больных. Почти все мутации 9 экзона (96,4%) представлены дупликацией 3-х нуклеотидов *1525_1530dupGCCTAT*, которая приводит к дупликации *Ala502_Tyr503dup* на уровне рецептора. В одном случае (3,6%) определялась точечная замена *c.1426_1427AG>TT*. В большинстве случаев стромальные опухоли с мутациями в 9 экзоне *KIT* локализовались в тонкой кишке (82,2%), реже в желудке (7,1%), внеоргано (7,1%) и ободочной кишке (3,6%) (Таблица 26).

ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT* характеризуются агрессивным течением и высокой митотической активностью (75%). Из 28 больных локализованный процесс отмечался всего 4 (50%) пациентов, местно-распространенный процесс — у 11 (39,3%) и первично метастатический – у 3 (10,7%).

Таблица 26 - Распределение ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT* в зависимости от типа мутации и локализации первичной опухоли

Локализация Мутации		Митотический индекс			
		Желудок	Тонкая кишка	Ободочная кишка	Внеорганные ГИСО
<i>KIT</i> 9 экзон	дел.	-	-	-	-
	т.з.	-	1 (3,6%)	-	-
	дуп.	2 (7,1%)	22 (78,6%)	1 (3,6%)	2 (7,1%)
Всего		2 (7,1%)	23 (82,2%)	1 (3,6%)	2 (7,1%)

При сравнительном анализе больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО установлено, что показатели общей и безрецидивной выживаемости были статистически значимо выше у пациентов с точечными мутациями ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 62,7$) и дупликациями ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 42,9$) 11 экзона *KIT* (Рисунок 41).

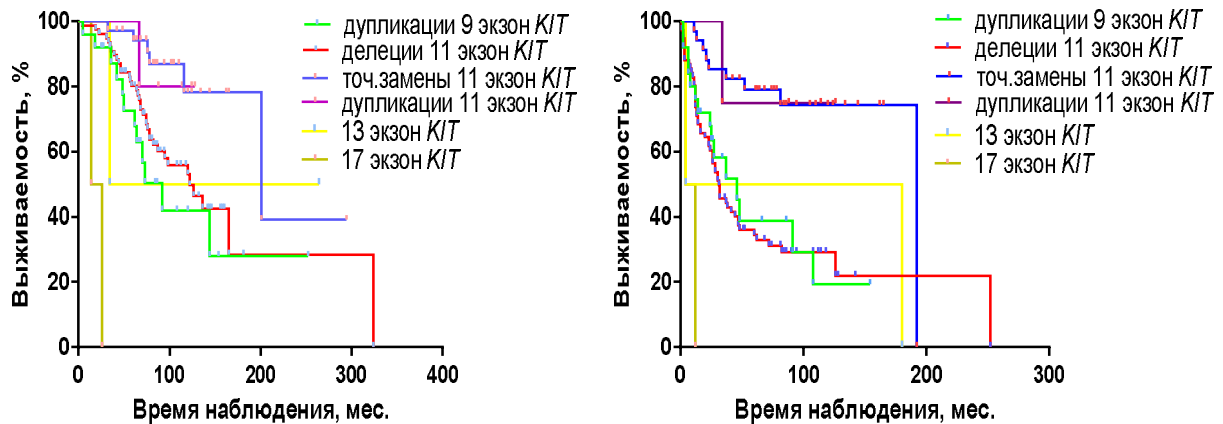
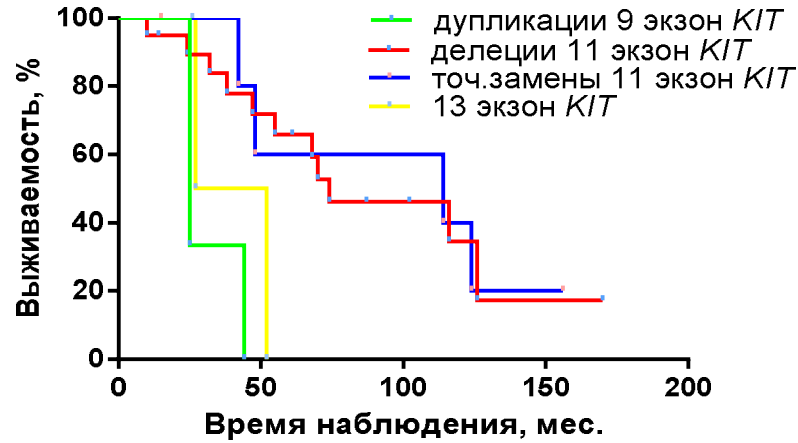


Рисунок 41 – ОВ и БРВ больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от типа и локализации мутаций в гене *KIT*

Согласно представленным графикам, у больных с дупликациями в 9 экзоне гена *KIT* отмечается менее благоприятный прогноз по сравнению с другими исследуемыми подгруппами. ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 65,78$).

Аналогичная тенденция худших показателей ОВ прогноза у больных с мутациями в 9 экзоне сохраняется и у больных с метастатическим процессом по сравнению с мутациями в 11 экзоне *KIT* и у больных с метастатическим процессом ($p = 0,0092$; $\chi^2 = 11,52$) (Рисунок 42).



Критерий	Общая выживаемость			
	ТЗ 11 экзон	Дел. 11 экзон	13 экзон	Дуп. 9 экзон
Событие	4/6; 66,7%	11/20; 55%	2/3; 66,7%	3/3; 100%
Медиана ОВ, мес.	114	74	39,5	25

p=0,0835

Рисунок 42 - Общая выживаемость больных с метастатическими ГИСО в зависимости от типа и локализации мутаций в гене *KIT*

Подобное расхождение кривых обусловлено предиктивной значимостью мутаций в 11 и 9 экзонах гена *KIT*. Наиболее выраженный терапевтический эффект иматиниба наблюдается у больных ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT*, худший - у больных с ГИСО мутациями в 9-м и 13-м экзонах *KIT*, что приводит к ухудшению прогноза последних.

Из всех выявленных мутаций гена *KIT* только делеции и точечные замены 11 экзона встречаются в ГИСО различных локализаций. С целью оценки прогностического значения локализации первичной опухоли проведен сравнительный подгрупповой анализ больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО желудка и тонкой кишки с идентичным генетическим профилем (Рисунок 43).

Как видно на графиках 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).

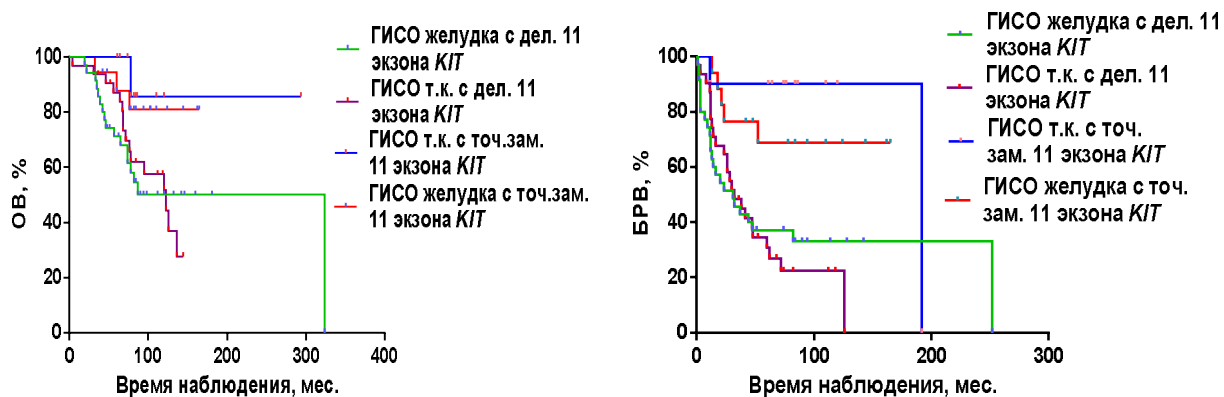


Рисунок 43 - Выживаемость больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО желудка и тонкой кишки делециями и точ. заменами в гене *KIT*

Это косвенно отрицает прогностическую значимость локализации первичной опухоли. Прогностическое значение локализации первичной опухоли приобретает за счет обнаруженной корреляционной связи с мутационным профилем опухоли: ГИСО желудка чаще коррелирует с точечными заменами (45,3%), с дупликациями (100%) 11 экзона *KIT* и с мутациями гена *PDGFRA* (89,3%), для которых характерен более благоприятный прогноз. В то же время ГИСО тонкой кишки преимущественно связаны с мутациями 9 экзона *KIT* (85,2%), делециями 11 экзона *KIT* (45,5%), а также мутациями 13 и 17 экзонов *KIT*, ассоциированными с менее благоприятным прогнозом.

2.2.1.3 Мутации 13 экзона *KIT*

Мутации в 13 экзоне *KIT* встречаются крайне редко и составляют не более 2,5% случаев. По нашим данным мутации в 13 экзоне определялись у 5 больных, что составило 1,9%. В 4-х случаях мутации были представлены точечными заменами 1945A>G, что приводит к замене Lys642Glu на уровне рецептора. В одном случае – T3 Val643Ala 13 экзон *KIT*. Все опухоли с мутациями в 13 экзоне *KIT* имели веретенноклеточный тип строения и высокий митотический индекс. У 3 (60%) больных опухоли локализовались в тонкую кишку, у одного (20%) – в желудке и еще в одном случае (20%) опухоль располагалась внеорганно. Прогноз этих больных, как локализованных, так и диссеминированных неблагоприятный.

2.2.1.4 Мутации 17 экзона *KIT*

Мутации в 17 экзоне *KIT* встречаются крайне редко и чаще всего представлены точечными заменами Asp816Val. Реже встречаются и другие ТЗ такие как Asn822Lys и Asn822His [237]. По нашим данным мутации в 17 экзоне *KIT* были обнаружены у 2 больных, что составило 0,8%. В одном случае обнаружена точечная замена Asp816Val, а в другом N819Y. В обоих случаях, опухоль локализовалась в тонкую кишку и имела высокий митотический индекс. Также важно отметить, что опухоли с мутациями в 17 экзоне резистентны к иматинибу и прогноз этих больных крайне неблагоприятный.

2.2.2 *PDGFRA* мутации

Согласно данным литературы, частота *PDGFRA* мутаций составляет 5–8% случаев [149]. В проведенном нами исследовании мутации *PDGFRA* были выявлены у 28 больных из 260 нами исследованных, что соответствовало 10,8% (Рисунок 31). Из них, у 6 (21,4%) больных обнаружены мутации в 12 экзоне, у остальных 22 (78,6%) в 18 экзоне. Мутаций в 14 экзоне нами не наблюдались (Таблица 27).

Таблица 27 - Тип и локализация мутаций в гене *PDGFRA*

Локализация мутации		Делеции	Замены	Вставки	Дупл.	Всего
<i>PDGFRA</i>	экзон 12	-	5 (83,3%)	1 (16,7%)	-	6 (21,4%)
	экзон 14	-	-	-	-	-
	экзон 18	6 (27,3%)	16 (72,7%)	-	-	22 (78,6%)
Всего		6 (21,4%)	21 (75%)	1 (3,6%)	-	28 (100%)

Как следует из данных таблицы 27, наиболее часто мутации гена *PDGFRA* выявлялись в 18 экзоне. Среди них преобладали точечные замены, обнаруженные у 16 больных. При этом у 14 пациентов (50%) определялась мутация 2664A>T, приводящая к аминокислотной замене Asp842Val (D842V) на уровне рецептора. Примечательно, что по данным литературы ГИСО с мутацией D842 резистентны к терапии традиционными ТКИ. Однако нужно отметить, что в мировой литературе описаны случаи эффективности терапии иматинибом у этих больных. По нашим данным терапевтический ответ иматиниба при ГИСО с D842V отмечали у 2-х больных: в одном случае – в виде длительной стабилизацией (более 2-х лет) у больной с метастатическим ГИСО желудка, во втором случае – в виде частичной регрессии при проведении

неoadьювантной терапии иматинибом у больного с местно-распространённой стромальной опухолью пищевода.

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 (Таблица 28).

Таблица 28 - Распределение ГИСО с *PDGFRA* мутациями в зависимости от типа мутации и локализации первичной опухоли

Локализация мутации		Локализация первичной опухоли				
		Желудок	Т.к.	О.к.	Пищевод	Всего
<i>PDGFRA</i> 12 экзон	т.з.	4 (80%)	-	1 (20%)	-	5 (17,9%)
	инс	1 (100%)	-	-	-	1 (3,6%)
<i>PDGFRA</i> 18 экзон	дел	5 (83,3%)	1 (16,7%)	-	-	6 (21,4%)
	т.з.	15 (93,8%)	-	-	1 (6,2%)	16 (57,1%)
Всего		25 (89,2%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	28 (100%)

Как правило, стромальные опухоли с *PDGFRA* мутациями имеют более вялотекущее клиническое течение и ассоциированы с низкой митотической активностью. По нашим данным низкий митотический индекс определялся всего лишь у 12 (42,8) больных (Таблица 29)

Таблица 29 - Распределение ГИСО с *PDGFRA* мутациями в зависимости от митотической активности опухоли

Локализация мутации		Митотический индекс			Всего
		≤ 5	>5 ≤ 10	> 10	
<i>PDGFRA</i> 12 экзон	зам.	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	5 (17,9%)
	инс.	-	1 (100%)	-	1 (3,6%)
<i>PDGFRA</i> 18 экзон	дел.	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (50%)	6 (21,4%)
	зам.	10 (62,5%)	2 (12,5%)	4 (25%)	16 (57,1%)
Всего		12 (42,8%)	8 (28,6%)	8 (28,6%)	28 (100%)

Все нами наблюдаемые пациенты, ассоциированными с мутациями *PDGFRA*, имели локализованные или местно-распространенные формы заболевания. Первично-диссеминированный опухолевый процесс в данной группе больных не определялись (Таблица 30).

Таблица 30 - Распределение ГИСО с *PDGFRA* мутациями в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Локализация мутации		Локализованные ГИСО	Местно-распространенные ГИСО	Метастатические ГИСО	Всего
<i>PDGFRA</i>	экзон 12	3 (50%)	3 (50%)	-	6 (21,4%)
	экзон 14	-	-	-	-
	экзон 18	16 (72,7%)	6 (27,3%)	-	22 (78,6%)
Всего		19 (67,9%)	9 (32,1%)		28 (100%)

Как видно на графиках 33 и 34 прогноз больных с локализованными ГИСО с *PDGFRA* лучше, по сравнению с остальными группами 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. Из 3-х пациентов, которые запрогрессировали после хирургического лечения у одной отметился длительный эффект на иматиниб, у остальных 2-х медиана ОБ составила всего лишь 26 мес.

С учетом предиктивной значимости, все ГИСО с мутациями в 18 экзоне *PDGFRA* принято разделить на 2 группы: с D842V и non-D842V мутациями. При проведении сравнительного анализа установлено, что показатели общей и безрецидивной выживаемости были выше у больных с мутациями в 18 экзоне по сравнению с пациентами, имевшими мутации в 12 экзоне *PDGFRA* ($p=0,0933$; $\chi^2=2,817$ и $p=0,0269$; $\chi^2=7,230$ соответственно).

При этом различия в ОБ и БРВ у больных с мутациями D842V и nonD842V 18 экзона *PDGFRA* нами не отмечено: 5-летняя ОБ и БРВ составило 80%/87,5% и 72,9%/75% ($p = 0,8455$; HR (CI 95%) = 1,194 (0,2042 – 6,962); $p = 0,9700$; HR (CI 95%) = 1,035 (0,1740 – 6,158) соответственно (Рисунок 44).

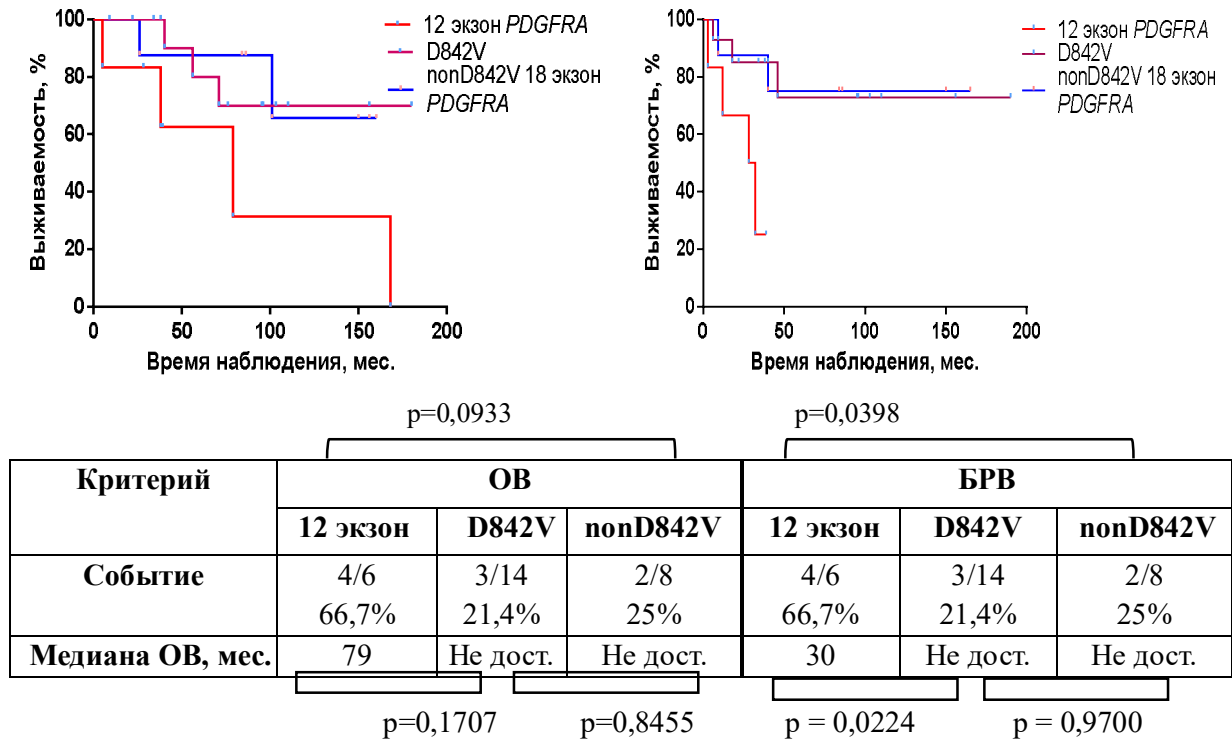


Рисунок 44 - Выживаемость больных с ГИСО в зависимости от типа и локализации мутации в гене *PDGFRA*

Таким образом, частота *PDGFRA* мутаций у больных с ГИСО составляют 10,8%. Из них наиболее часто встречается точечная замена 2664A>T, приводящая к аминокислотной замене Asp842Val (D842V) и составляет 50% случаев от всех *PDGFRA* мутаций. Реже встречаются другие точечные замены и делеции в 12 и 18 экзонах. Согласно данным литературы, ГИСО с мутацией D842V 18 экзона *PDGFRA* характеризуются первичной резистентностью к таргетной терапии ТКИ. Однако в нашем исследовании наблюдались два пациента с положительным ответом на терапию иматинибом. *PDGFRA* мутации преимущественно выявлялись в стромальных опухолях желудка (89,2%), чаще ассоциировались с эпителиоидноклеточным (40,7%) и смешанным (27,8%) гистологическими вариантами строения и отличались относительно благоприятным, медленно прогрессирующим клиническим течением. Наиболее благоприятный прогноз отмечается у больных с мутациями в 18 экзоне *PDGFRA*. При этом различия в показателях выживаемости в зависимости от типа мутации (D842V/nonD842V) нами не отмечено.

2.2.3 ГИСО с WT *KIT/PDGFR*A

ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFR*A 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.

ГИСО с WT чаще всего болеют женщины, чем мужчины (соотношение 64% против 36% соответственно). Из 50 больных с WT *KIT/PDGFR*A у 28 (56%) определялся веретенноклеточный тип строения, у 12 (24%) – эпителиоидноклеточными и у остальных 10 (20%) смешанный тип строения. Чаще всего стромальные опухоли с WT локализовались в желудке – 29 (58%) и реже в тонкой кишке – 13 (26%), двенадцатиперстной кишке – 3 (6%), ободочной кишке – 2 (4%), пищеводе – 1 (2%) и в 2-х случаях (4%) опухоль имела внеоргannую локализацию.

Возраст больных варьировал от 20 лет до 82 лет с медианой 56 лет. У 17 (34%) больных определялось низкая митотическая активность и у 33 (66%) – высокая (более 5 митозов в 50 ПЗ x 400). Локализованный и местно-распространённый процесс определялся у 33 (66%) и 18 (36%) больных, метастатический – у 16 (32%). У 3 больных с *SDH-deficient* ГИСО из 13 определялось триада Carney и у 4 диада Carney-Stratakis. У 2-х больных определялся редкий ГИСО *NF1*-ассоциированный синдром (Таблица 31).

Таблица 31 - Клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики WT ГИСО

Критерий	N	%
Пол:		
Муж.	18	36
Жен.	32	64
Локализация:		
Желудок	29	58
ДПК	3	6
Тонкая кишка	13	26
Ободочная кишка	2	4
Пищевод	1	2
ЭГИСО*	2	4

Тип клеточного строения:		
Веретеноклеточный	28	56
Эпителиоидноклеточный	12	24
Смешанный	10	20
Митотический индекс **		
≤ 5 митозов	17	34
< 5 ≤ 10 митозов	19	38
< 10 митозов	14	24
Распространенность процесса:		
Локализованные	33	66
Местно-распространенные	9	18
Метастатические	8	16
Молекулярно-генетические особенности:		
SDH-deficient	13	65
Триада Carney	3	6
Диада Carney-Stratakis	4	8
BRAF (V600E)	6	12
NF1	2	4

* - экстраорганные ГИСО; ** - митозы в 50 ПЗ x 400.

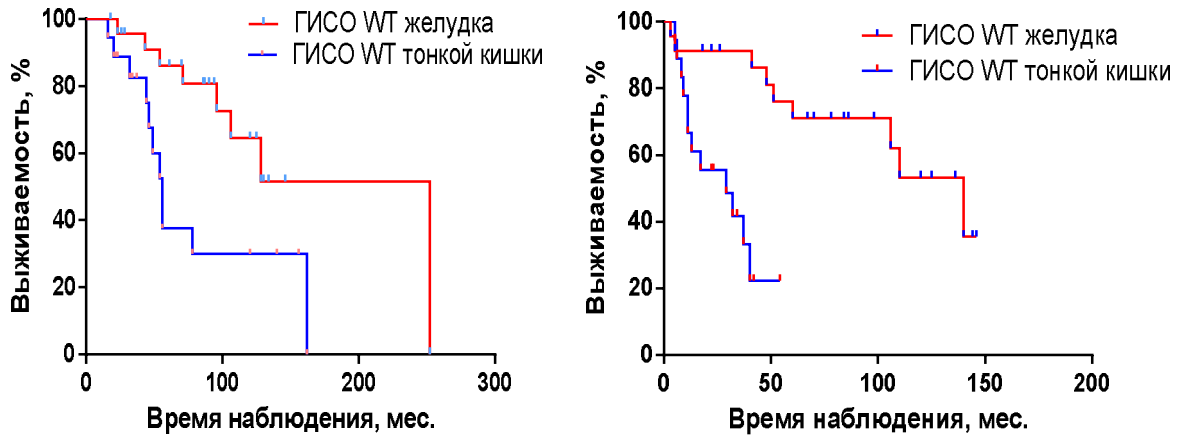
В группе больных с SDH-deficient ГИСО преобладали молодые женщины (11 (84,6%) из 13) с медианой возраста - 32 года. Эти опухоли, как правило, не отвечают на терапию иматинибом. Этим больным в первой линии необходимо применить терапию сунитинибом или регорафенибом. Однако парадоксальный длительный терапевтический ответ иматиниба мы наблюдали у одной пациентки.

SDH-deficient ГИСО характеризуются вялотекущим течением и благоприятным прогнозом. Всем пациентам, включая метастатическую болезнь, проводилось хирургическое лечение. У одной пациентке с триадой Carney полная циторедукция была достигнута комбинацией хирургического вмешательства с последующим 3 этапов РЧТА 8 очагов в печени. После достигнутой полной циторедукции, больная наблюдается по настоящее время - более 10 лет без признаков прогрессирования заболевания.

С целью оценки прогностического значения локализации опухоли нами был проведен сравнительный подгрупповой анализ показателей выживаемости у больных с WT *KIT* и *PDGFRA* (Рисунок 45).

Как видно из представленных графиков, в данной группе пациентов показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости были статистически значимо ($0,0002$, $\chi^2=13,61$ и $p=0,0083$; $\chi^2=6,965$ соответственно) выше у больных с ГИСО желудка по сравнению с

опухолями тонкой кишки. Такие данные связаны с высокой корреляционной связи (84,6%) SDH-deficient ГИСО со стромальными опухолями желудка, которые имеют вялотекущее течение и более благоприятный прогноз.



Критерий	ОВ		БРВ	
	Желудок	Т.к.	Желудок	Т.к.
Событие	8/25; 32%	6/13; 46,2%	9/25; 36%	11/13; 84,6%
Медиана ОВ, мес.	252	56	140	29

Рисунок 45 - Выживаемость больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО WT *KIT/PDGFR* в зависимости от локализации опухоли

2.2.4 Результаты однопараметрической и многопараметрической регрессии Кокса в исследуемой когорте пациентов с ГИСО

Проведенный однофакторный анализ показателей выживаемости у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО показал, что генетический профиль опухоли является статистически значимым прогностическим фактором. Наиболее статистически значимые факторы благоприятного прогноза являются точечные замены и дупликации в 11-м экзоне *KIT*. Критерии, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, являются делеции 11 и мутации в 9-м, 13-м и 17-м экзонах *KIT*, а также мутации в 12-м экзоне *PDGFRA*.

Лучший терапевтический ответ иматиниба отмечается при мутациях в 11 экзоне *KIT*. При чем, различия в общей выживаемости между ГИСО с делециями и точечными заменами в 11 экзоне *KIT* мы не наблюдали. Прогноз больных коррелирует с предиктивными свойствами генетического профиля опухоли.

Для идентификации наиболее значимых прогностических параметров, влияющих на безрецидивной (Таблица 32) и общей (Таблица 33) выживаемости нами проведен однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса.

Таблица 32 - Однофакторный и многофакторный анализы прогностических параметров, влияющих на БРВ при локализованных ГИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	P	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
KIT	0,029	0,55 (0,32-0,94)	0,014	0,51 (0,30-4,87)
- 9 экзон	0,106	0,60 (0,32-1,12)	-	-
- 11 экзон	0,026	0,77 (0,49-1,22)	-	-
- 13 экзон	0,533	20,79 (0,21-1,48)	-	-
- 17 экзон	0,255	0,95(0,37-1,87)	-	-
PDGFRA	0,271	3,13 (1,14-8,59)	-	-
- D842V	0,086	3,42 (0,84-13,94)	-	-
- non D842V	0,257	3,13 (0,43-22,57)	-	-
WT	0,583	1,18 (0,66-2,11)	-	-
- SDH-deficient	0,377	1,46 (0,63-3,37)	-	-
- SDH-положительные	0,856	0,93 (0,45-1,95)	-	-
11 экзон KIT				
- Делеции	0,002	0,481 (0,30-0,76)	-	-
- Дубликации	0,447	0,76 (0,38-1,53)	-	-
- Точечные замены	0,008	2,36 (1,24-4,49)	0,005	2,54 (1,34-4,83)

Таблица 33 - Однофакторный и многофакторный анализы прогностических параметров, влияющих на ОБ при локализованных и местно-распространёнными ГИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
KIT	0,406	0,76 (0,39-1,46)	-	-
- 9 экзон	0,406	0,78 (0,43-1,41)	-	-
- 11 экзон	<0,001	0,07 (0,01-0,09)	<0,001	0,01 (0,02-0,09)
- 13 экзон	0,511	1,22 (0,68-2,20)	-	-
- 17 экзон	0,552	21,99 (0,44-3,39)	-	-
PDGFRA	0,507	1,42 (0,51-3,96)	-	-
- D842V	0,941	0,96 (0,30-3,09)	-	-
- non D842V	0,430	21,34 (0,01-49,22)	-	-

WT	0,667	1,18 (0,55-2,55)	-	-
- SDH-deficient	0,949	1,03 (0,41-2,62)	-	-
- SDH-положительные	0,593	1,38 (0,43-4,55)	-	-
11 экзон KIT				
- Делеции	0,116	0,52 (0,23-1,17)	-	-
- Дубликации	0,250	1,57 (0,73-3,38) 0,43	-	-
- Точечные замены	0,025	(0,21-,0,90)	0,020	0,42 (0,87-2,36)

При одно- и многопараметрическом анализе у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО обнаружены следующие факторы, влияющие на БРВ и ОВ: мутации в 11 экзоне *KIT* ($p < 0,0001$; HR (95% CI) = 0,01 (0,02-0,09). Из-за малого количества больных оценить прогностическую значимость SDH-дефицитных и SDH-компетентных ГИСО с WT *KIT/PDGFR* не представляется возможным.

У больных с метастатическими ГИСО основным методом лечения является таргетная терапия ТКИ. Прогностическая значимость мутационного статуса, обусловлено его предиктивным значением.

При одно- и многопараметрическом анализе у больных с метастатическими ГИСО единственным благоприятным фактором, влияющим на ОВ, являются делеции в 11 экзоне *KIT* ($p = 0,050$; HR (95% CI) = 1,48 (1,01-2,19).

К неблагоприятным факторам прогноза относятся мутации в 9-м, 13-м и 17-м экзонах *KIT* (терапевтический ответ иматиниба хуже при 9 и 13 экзонах и отсутствует при 17 экзоне *KIT*) и мутации 12 экзона *PDGFR* (Таблица 34).

Таблица 34 - Однофакторный и многофакторный анализы прогностических параметров, влияющих на ОВ у больных с метастатическими ГИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
KIT	0,899	0,96 (0,54-1,72)	-	-
- 9 экзон	0,583	0,83 (0,42-1,62)	-	-
- 11 экзон	0,002	1,84 (1,25-2,71)	0,050	1,48 (1,01-2,19)
- 13 экзон	0,696	1,48 (0,21-10,56)	-	-
- 17 экзон	0,018	0,08 (0,01-0,66)	-	-
PDGFR	0,762	1,20 (0,37-3,87)	-	-
- D842V	0,717	1,44 (0,20-10,28)	-	-
- non D842V	0,977	1,03 (0,14-7,36)	-	-

WT	0,241	1,42 (0,79-2,55)	-	-
- SDH-deficient	0,104	0,54 (0,25-1,14)	-	-
- SDH-положительные	0,355	1,55 (0,61-3,92)	-	-
11 экзон KIT				
- Делеции	0,022	0,10 (0,01-0,71)	-	-
- Дупликации	0,535	1,38 (0,50-3,82)	-	-
- Точечные замены	0,587	1,27 (0,54-2,97)	-	-

2.3 Заключение

В ГИСО наиболее частыми мутациями являются делеции в 11-м экзоне гена *KIT* и составляют 60–70% случаев [6, 7, 142]. В большинстве случаев они вовлекают кодоны Lys550–Glu561, при этом наиболее часто выявляются делеции 557 и/или 558 кодонов [58, 143-146]. Клинически они ассоциируется с высоким митотическим индексом опухоли и неблагоприятным прогнозом заболевания [141, 147, 148].

Вторыми по частоте у больных с ГИСО являются точечные мутации 11 экзона гена *KIT*, которые выявляются в 20–30% случаев. Missense-мутации преимущественно локализируются в промоторной области 11 экзона и как правило они локализируются в 4 кодонов - Trp557, Val559, Val560 и Leu576 [145, 149]. Реже встречаются в терминаторной и исключительно редко в центральной зон. Наиболее распространёнными среди них являются мутации Val559Asp, Val560Asp, Trp557Arg, Val559Ala, Val559Gly и Leu576Pro [39, 150]

Клинически missense-мутации ассоциируются с низкой митотической активностью и более благоприятным прогнозом по сравнению с делециями 11 экзона *KIT*. Точечные замены выявляются с одинаковой частотой как при ГИСО желудка, так и тонкой кишки. Согласно данным литературы, различия в показателях выживаемости между стромальными опухолями желудка и тонкой кишки с missense-мутациями 11 экзона *KIT* отсутствуют [141, 145, 149]

Дупликации 11 экзона гена *KIT* встречаются относительно редко. Они могут затрагивать от 1 до 12 и более кодонов и, как правило, ассоциируются со стромальными опухолями желудка и более благоприятным прогнозом заболевания [141].

Второй по частоте локализацией мутаций при ГИСО является 9 экзон гена *KIT*, кодирующий дистальную часть внеклеточного домена рецептора. В большинстве случаев мутации представлены идентичными дупликациями шести нуклеотидов, кодирующих аминокислоты Ala502 и Tyr503 [151]. Кроме того, в мировой литературе также описаны случаи

дупликации девяти нуклеотидов, кодирующих Phe506-Ala507-Phe508 [110]. Дупликации в 9-м экзоне *KIT* встречаются в 5–13% случаев и, как правило, у больных стромальными опухолями тонкой кишки [152]. Клинически гастроинтестинальные стромальные опухоли с дупликациями в 9 экзоне *KIT* характеризуются более агрессивным течением, высоким митотическим индексом и неблагоприятным прогнозом. [153].

Первичные мутации в 13 и 17 экзонах гена *KIT*, кодирующие тирозинкиназные домены рецептора встречаются редко. Как правило они представлены вторичными точечными заменами, приводящие к вторичной резистентности в процессе терапии тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ).

Мутации в 13 экзоне *KIT*, кодирующего первый каталитический тирозинкиназный домен (TK1), как правило, представлены missense мутацией 1945A→G, приводящая к замене Lys642Glu на уровне рецептора [115, 154]. Первичные мутации в 13 экзоне встречаются редко до 1%-2% случаев, и клинически характеризуются высокой митотической активностью и неблагоприятным прогнозом [121].

Первичные мутации в 17 экзоне *KIT*, как правило, представлены точечной заменой одного нуклеотида 2487T→A, приводящая к замене Asp822Lys на уровне рецептора [155, 156]. Первичные мутации в 17 *KIT* экзоне встречаются редко и, как правило, опухоли с такими мутациями резистентны к терапии тирозинкиназными ингибиторами [121, 157].

Многими авторами доказано прогностическая значимость типа и локализации мутаций. Стромальные опухоли с точечными заменами и дупликации ассоциированы с более благоприятным прогнозом по сравнению с ГИСО, ассоциированными с делециями в 11 экзоне *KIT*.

В нашей когорте больных мутации в гене *KIT* обнаружены у 182 из 260, что составило 70%. Из них у 147 больных обнаружены мутации в 11 экзоне, что составило 80,8%. В 9 экзоне мутации были выявлены у 28 (15,4%) больных, в 13 экзоне – у 5 (2,7%) и в 17 экзоне – у 2 (1,1%) больных.

По нашим данным низкий митотический индекс чаще коррелирует с точечными заменами (42,9%) и дупликациями (60%) в 11 экзоне *KIT*, а также с точечными мутациями 18 экзона *PDGFRA* (62,5%). В то же время дупликации 9 экзона и делеции 11 экзона *KIT*, а также большинство мутаций 12 экзона *PDGFRA* сопровождалось высоким митотическим индексом в 74,1%, 83,3% и 83,3% случаев соответственно.

При сравнительном анализе установлено, что показатели общей и безрецидивной выживаемости были статистически значимо выше у больных ГИСО с точечными заменами и дупликациями по сравнению с пациентами, с делециями 11 экзона *KIT* ($p=0,007$, $\chi^2=7,265$ и

$p < 0,0001$, $\chi^2 = 21,87$ соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ в группах больных с делециями, точечными заменами и дупликациями в 11-м экзоне *KIT* составили 80%/97,2%/100% и 36,1%/79,1%/80% соответственно.

В группе больных с метастатическими ГИСО статистически значимых различий в показателях общей выживаемости между пациентами с делециями и точечными заменами выявлено не было. Следует отметить, что больные с дупликациями 11 экзона *KIT* в данной группе отсутствовали.

Мутации в 9 экзоне *KIT* являются вторыми по частоте встречаемости после 11 экзона и определялись у 28 (10,8%) больных. Почти все мутации 9 экзона (96,4%) представлены дупликацией 3-х нуклеотидов 1525_1530dupGCCTAT, которая приводит к дупликации Ala502_Tyr503dup на уровне рецептора. В одном случае (3,6%) определялась точечная замена с.1426_1427AG>TT. В большинстве случаев стромальные опухоли с мутациями в 9 экзоне *KIT* локализовались в тонкой кишке (82,2%), реже в желудке (7,1%), внеоргано (7,1%) и ободочной кишке (3,6%).

PDGFRA мутации, встречаются в основном в стромальных опухолях желудка эпителиоидноклеточного и смешанного строения [67, 102, 140].

Наиболее часто (до 90%), мутации в гене *PDGFRA* локализуются в 18 экзоне. Из них до 80 % мутаций составляет ТЗ одного нуклеотида 2664A→Т (Asp842Val). СО с мутацией D842V резистентны к стандартным ТКИ [160, 161].

Помимо ТЗ D842V в 18 экзоне встречаются и другие мутации такие как: точечные замены, делеции и комплексные мутации (delins) [1,36,39, 60,71, 87,122,125,135]. Вторые по частоте мутации после D842V в 18 экзоне являются делеции, затрагивающие кодоны с 842 по 845 (Рисунок 29). Опухоли с такими мутациями чувствительны к терапии традиционными ТКИ [123, 145]. ГИСО с такими мутациями чувствительны к терапии традиционными ТКИ [121, 123].

В 12 и 14 экзонах *PDGFRA* встречаются крайне редко. В 12 экзоне мутации чаще всего представлены точечными заменами 1821 Т→А (Val561Asp) и реже Glu556Lys и Glu563Lys (Рисунок 29) [164]. В 14 экзоне мутации как правило встречаются точечные замены одого нуклеотида (Рисунок 29) 2125С →А и 2125С→ G (Asp659Lys) [122, 145]. ГИСО с мутациями в 12 и 14 экзонах чувствительны к терапии традиционными ТКИ.

По нашим данным, из 260 нами исследованных больных, *PDGFRA* мутации были обнаружены у 28 больных, что составило 10,8%. У 22-х (78,6%) больных обнаружены мутации в 18 экзоне *PDGFRA*. Из них, у 14 (50%) пациентов обнаружена точечная замена 2664A→Т (D842V). В остальных 8 случаях обнаружены другие nonD842V мутации: у 6 больных (21,4%)

были диагностированы делеции в 18 экзоне *PDGFRA* и в 2-х (7,1%) случаях - точечная замена Tyr849Asn (Y849N).

У 6 (21,4%) больных обнаружены мутации в 12 экзоне. Мутаций в 14 экзоне нами не наблюдались. С учетом предиктивной значимости мутационного статуса, все ГИСО с *PDGFRA* мутациями принято разделить на 2 группы: с точечной заменой D842V (с первичной резистентностью к ТКИ), и nonD842V, чувствительные к таргетной терапии ТКИ.

Согласно данным литературы, ГИСО с мутацией D842V 18 экзона *PDGFRA* обладают резистентностью к терапии ТКИ. Однако в нашем исследовании наблюдались два пациента с положительным ответом на лечение иматинибом. *PDGFRA* мутации чаще встречаются в стромальных опухолях желудка (89,2%), эпителиоидноклеточного (40,7%) или смешанного (27,8%) типа строения и характеризуются вялотекущим клиническим течением. Наиболее благоприятный прогноз отмечается у больных с мутациями в 18 экзоне *PDGFRA*, при этом различия в показателях выживаемости в зависимости от типа мутации (D842V/nonD842V) нами не отмечено.

ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFRA* встречаются 10-15% случаев и представляют собирательную гетерогенную группу, которая включает опухоли с мутациями *SDH*, *RAS*, *RAF*, *MEK*, *NF1*, *ROS1*. В 80% случаев драйверным механизмом в патогенезе WT ГИСО является дефицит фермента сукцинатдегидрогеназы *SDH*.

SDH-компетентные ГИСО включает в себя нейрофиброматоз 1 типа (*NF-1*) ассоциированные ГИСО и стромальные опухоли ЖКТ с мутациями *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA* и *ETV6-NTRK3*. В данной группе пациентов необходимо рассматривать применение *BRAF*, *MEK*, *ROS1*, *PIK3/mTOR*, *NF1*, *ETV6-NTRK3* ингибиторов: вемурафениб, биниметиниб, кризотиниб, ларотректиниб. В настоящее время не существует персонифицированного подхода в лечении больных с WT ГИСО как в первой, так и последующих линиях.

По нашим данным ГИСО с WT определялся у 50 (19,2%) больных. Из 20 больных, которым проведено ИГХ исследование отсутствие экспрессии *SDH* (*SDH-deficient*) отмечено у 13 больных, что составило 65%.

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.

ГИСО с WT чаще всего болеют женщины, чем мужчины (соотношение 64% против 36% соответственно). Из 50 больных с WT *KIT/PDGFRA* у 28 (56%) определялся веретенклеточный тип строения, у 12 (24%) – эпителиоидноклеточными и у остальных 10 (20%) смешанный тип строения. Чаще всего стромальные опухоли с WT локализовались в желудке – 29 (58%) и реже в

тонкой кишке – 13 (26%), двенадцатиперстной кишке – 3 (6%), ободочной кишке – 2 (4%), пищеводе – 1 (2%) и в 2-х случаях (4%) опухоль имела внеоргannую локализацию. У 3 больных с SDH-deficient ГИСО из 13 определялось триада Carney и у 4 диада Carney-Stratakis. У 2-х больных определялся редкий ГИСО NF1-ассоциированный синдром.

В группе больных с SDH-deficient ГИСО преобладали молодые женщины (11 (84,6%) из 13) с медианой возраста - 32 года. Эти пациенты не отвечают терапии иматинибом и им необходимо начать лечение сунитинибом или регорафенибом.

Наиболее выраженный терапевтический эффект иматиниба отмечается у больных ГИСО с мутациями в 11-м экзоне *KIT*, где объективный ответ на лечение достигает 85%. Менее выраженная эффективность терапии наблюдается при мутациях в 9-м и 13-м экзонах *KIT*, 12-м и 14-м экзонах *PDGFRA*, а также при WT. Первичная резистентность к иматинибу отмечается при ГИСО с мутациями в 17-м экзоне *KIT*, D842V в 18 экзоне *PDGFRA* и SDH-дефицитных опухолей.

Предиктивное значение мутационного статуса отмечено и при терапии другими тирозинкиназными ингибиторами. Наибольшая эффективность сунитиниба отмечается у пациентов с мутациями 9 экзона *KIT* и WT.

Предиктивная значимость генетического профиля отмечено и при других ТКИ, применяемые в лечении больных с рефрактерными к иматинибу ГИСО. Лучшая эффективность терапии сунитинибом (мультиаргетный ТКИ 2 линии) отмечено при ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT* и WT, хуже – с мутациями в 11 экзоне *KIT*.

На основании исследования I фазы (NAVIGATOR) в 2018 году FDA зарегистрировало новый эффективный мультиаргетный ТКИ авапритиниб (BLU – 285). В этом исследовании терапевтический ответ авапритиниба отмечен у 88% (полная регрессия – 9%, частичная – 79%) больных с p.D842V мутацией.

По нашим данным, статистически значимых различий в показателях выживаемости больных с локализованными стромальными опухолями желудка и тонкой кишки при одинаковом мутационном статусе (делеции и точечные замены 11 экзона *KIT*) выявлено не было. Аналогичное отсутствие различий в ОБ при стромальных опухолях различных локализаций с одинаковым мутационным профилем отмечено и в группе больных с диссеминированными ГИСО.

Это косвенно отражает зависимость прогностической значимости локализации первичной опухоли от мутационного статуса. Прогностическое значение локализации первичной опухоли приобретает за счет обнаруженной корреляционной связи с мутационным профилем опухоли. Так ГИСО желудка чаще коррелирует с точечными заменами (45,3%), с

дупликациями (100%) 11 экзона *KIT* и с *PDGFRA* мутациями (89,3%), которые характеризуются более благоприятным прогнозом. В то же время ГИСО тонкой кишки преимущественно связаны с мутациями в 9-м экзоне *KIT* (85,2%), делециями в 11-м экзоне *KIT* (45,5%), а также мутациями 13 и 17 экзонов *KIT*, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.

ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ГИСО

3.1 Обзор литературы

Несмотря на существенный прогресс в развитии лекарственной терапии, лечение пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями по-прежнему остается одной из актуальных и окончательно не решенных проблем современной онкологии. На сегодняшний день ведущая роль в терапии локализованных и местно-распространенных форм ГИСО принадлежит хирургическому методу. Вместе с тем возможности оперативного лечения, как способа локального контроля опухолевого процесса, ограничиваются степенью местного распространения новообразования и радикальностью выполненного вмешательства.

До внедрения в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ хирургическое вмешательство являлось фактически единственным эффективным методом лечения больных с ГИСО. Однако даже после радикальных операций отдаленные результаты оставались неудовлетворительными. Так, согласно данным ретроспективного исследования, включавшего 200 пациентов с локализованными и местно-распространенными формами ГИСО, пятилетняя общая выживаемость после хирургического лечения составляла лишь 54%. У больных с первичными опухолями размером свыше 10 см данный показатель не превышал 20%. [23, 30].

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения указывают на необходимость применения комбинированного подхода, особенно у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Высокая клиническая эффективность и удовлетворительная переносимость иматиниба послужили поводом для его применения как в адьювантном, так и в неоадьювантном режимах у больных с локализованными и местно-распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями.

3.1.1 Хирургическое лечение больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО

В настоящее время радикальное хирургическое вмешательство остается ведущим методом лечения пациентов с локализованными и местно-распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями. Основными критериями радикальности операции является отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и сохранение целостности капсулы опухоли [55, 238]. Перитонеальные метастазы у больных с ГИСО чаще всего

локализуются в большом сальнике, поэтому теоритически оправдано выполнение профилактической оментэктомии, однако рандомизированных исследований, подтверждающие его эффективность в мире не проводились [239].

Особое внимание представляет гастроинтестинальные стромальные опухоли размером до 2.0 см, которые объединены в отдельную прогностическую группу – мини-ГИСО. Согласно данным литературы, мини-ГИСО характеризуются наличием тех же мутаций в генах KIT и PDGFRA, что и спорадические формы ГИСО, а также гиперэкспрессией рецептора KIT (CD117). Однако, в отличие от спорадических опухолей, они, как правило, не склонны к прогрессированию; более того, описаны случаи их спонтанной регрессии [201]. В связи с этим у пациентов с мини-ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки предпочтительной тактикой считается динамическое наблюдение. При увеличении размеров образования и/или появлении неоднородности эхоструктуры по данным эндоскопического ультразвукового исследования рекомендуется выполнение хирургического вмешательства. У больных с мини-ГИСО других локализаций, учитывая более высокий риск прогрессирования заболевания, показано оперативное лечение [201].

Выбор объема и хирургического доступа определяются локализацией опухоли и степенью ее местного распространения. По данным опубликованных исследований, показатели выживаемости у радикально оперированных пациентов с локализованными и местнораспространенными ГИСО после стандартных и органосохраняющих резекций существенно не различаются, что подтверждает целесообразность выполнения экономных операций [55, 240, 241].

Наиболее частыми хирургическими осложнениями у больных с ГИСО является кровотечение (желудочно-кишечное и/или внутрибрюшное кровотечение) и реже механическая кишечная непроходимость. При развитии подобных осложнений больным требуется экстренное хирургическое вмешательство. При этом основные принципы выполнения операций в urgentных и плановых условиях существенно не различаются [242].

Согласно данным мировой литературы и результатам наших наблюдений, энуклеация опухоли не может рассматриваться как адекватное радикальное вмешательство и не должна применяться у пациентов с ГИСО независимо от прогностических характеристик опухоли [55]. По нашим данным, среди 5 больных с ГИСО низкого риска прогрессирования (при размере опухоли менее 5 см), которым была выполнена энуклеация новообразования, у 3 пациентов в течение первого года наблюдения отмечен продолженный рост опухоли [55].

По данным различных исследований, частота рецидивирования у пациентов при повреждении капсулы опухоли составляет от 80 до 100%, при этом риск ее интраоперационного

разрыва возрастает по мере увеличения размеров опухоли [242, 243]. В исследовании А.М. Gouveia и соавт., посвященной оценке влияния статуса хирургического края резекции на прогноз заболевания, было продемонстрировано, что частота местных рецидивов после выполнения R0-резекций значительно ниже по сравнению с группой пациентов после R1-резекций — 9,0% и 27,8% соответственно [244]. Однако в другом крупном ретроспективном исследовании, в который включено 819 больных с ГИСО (у 8,8% из них получен микроскопически положительный край резекции R1), различия в безрецидивной выживаемости группах больных после R0 и R1 резекций не было обнаружено, независимо от проведения адьювантной терапии иматинибом при медиане наблюдения в 4 года [245]. Поэтому целесообразность повторных операций после R1 резекций в настоящее время не доказана.

Также до конца не определена тактика лечения у больных с низким риском прогрессирования перенесших R1 резекции. Выбор подхода у этих больных: адьювантная терапия ТКИ, повторная операция или динамическое наблюдение нуждается в дальнейшем изучении [28].

Особую категорию составляют пациенты со стромальными опухолями так называемых «сложных анатомических локализаций», к которым относятся двенадцатиперстная кишка, пищевод, кардиоэзофагеальная зона и прямая кишка. У данной группы больных целесообразно более широкое применение неoadьювантной терапии, направленной на уменьшение размеров опухоли и создание оптимальных технических условий для выполнения органосохраняющих и функционально сохраненных хирургических вмешательств [246]. Актуальным и спорным остается и вопрос о лапароскопических операциях у этих больных [247].

С учетом того, что гастроинтестинальные стромальные опухоли крайне редко метастазируют в регионарные лимфатические узлы (менее чем в 5% случаев), выполнение профилактической лимфодиссекции не рекомендуется. Лимфаденэктомия у больных ГИСО показана лишь при наличии клинически или интраоперационно выявленных увеличенных регионарных лимфатических узлов [248].

3.1.1.1 Хирургическое лечение с использованием малоинвазивных технологий (МИТ)

При выполнении хирургического вмешательства могут использоваться различные доступы — открытый, лапароскопический, робот-ассистированный, эндоскопический, либо их комбинация. Выбор метода оперативного доступа определяется локализацией опухоли, ее размерами и степенью местной инвазии в соседние органы и ткани.

До недавнего времени традиционный открытый (лапаротомный) доступ считался наиболее оптимальным. Основной причиной настороженности хирургов к применению малоинвазивных технологий (МИТ) было высокий риск разрыва капсулы опухоли в процессе мобилизации, что повышает риск диссеминации по брюшине [249, 250]

В последнее время с совершенствованием техники и медицинского инструментария лапароскопическая хирургия стало более широко применяться в лечении больных с ГИСО. При этом принципы выполнения лапароскопических операций не должны отличаться от тех, что и в открытой хирургии. В течение длительного времени ключевым критерием, определяющим выбор хирургического доступа, являлся размер удаляемой опухоли. С учетом высокого риска повреждения капсулы опухоли во время мобилизации, раньше считалось, что лапароскопические операции возможны только у больных с небольшими размерами первичной опухоли (до 5 см.) [251, 252].

При лапароскопических манипуляциях тракция за опухоль зажимом недопустима в связи с риском разрыва ее капсулы. После удаления новообразования из брюшной полости его необходимо помещать в специальный пластиковый контейнер, что позволяет снизить вероятность имплантационного метастазирования. В случаях возникновения сомнений относительно радикальности лапароскопического вмешательства показано выполнение конверсии [249, 253].

В настоящее время немало работ свидетельствует об эффективности и безопасности этого метода для лечения ГИСО желудка. По данным одного из наиболее крупного метаанализа посвященного оценке результативности лапароскопических операций у больных стромальными опухолями желудка выявлены значимые преимущества по сравнению с лапаротомным доступом. В исследовании включены 776 пациентов из 17 исследований. При отсутствии различий в отдаленных результатах в результате лапароскопических операций отмечено снижение порога болевого синдрома, кровопотери и частоты послеоперационных осложнений [254, 255]. Улучшенная визуализация при использовании МИТ обеспечивает более прицеливаемую работу с минимальной травматизацией тканей, что способствует более быструю реабилитацию пациентов и сокращает продолжительность их пребывания в стационаре [253, 256].

Однако, возможности применения малоинвазивных технологий у больных с ГИСО гигантских размеров, с местно-распространенным опухолевым процессом и сложных анатомических локализаций значительно ограничены. Ограничение технических возможностей МИТ повышает риск разрыва капсулы опухоли и R1 резекций у этих больных. Таким образом, по данным мировой литературы достоверное улучшение отдаленных результатов после

операций с использованием МИТ отмечено у пациентов с размером первичной опухоли не более 8 см [257, 258].

Внедрение хирургических робототехнических систем, таких как da Vinci, благодаря усовершенствованной эргономике, высококачественной визуализации с десятикратным увеличением, а также технологию гибких хирургических инструментов EndoWrist позволило преодолеть недостатки лапароскопической хирургии [259-262].

3.1.2 Комбинированное лечение больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО

Неудовлетворительные отдалённые результаты хирургического лечения стали основанием для внедрения комбинированного подхода лечения пациентов с локализованными и местно-распространёнными гастроинтестинальными стромальными опухолями. Учитывая наиболее высокую эффективность, по сравнению с другими ТКИ и хорошую переносимость, иматиниб стал препаратом выбора в адьювантом и неоадьювантном режимах лечения этих больных.

3.1.2.1 Адьювантная терапия иматинибом

С 2001 по 2003 года Американской группой хирургов онкологов (ACOSOG) проведено пилотное рандомизированное исследование в рамках протокола Z 9000, посвященная оценке эффективности адьювантой терапии иматинибом в дозе 400 мг в сутки продолжительностью 1 год. Критерием отбора в этом исследовании был высокий риск прогрессирования заболевания. Показатели 1, 3 и 5-летней общей выживаемости при медиане наблюдения в 7,7 лет составили 99%, 97% и 83%, а 1, 3 и 5 летней БРВ - 96%, 60% и 40% соответственно [263].

В связи со значительным улучшением показателей выживаемости, полученным в ходе исследования, авторы приняли решение о его досрочном завершении и инициировали новое рандомизированное двойное слепое исследование (протокол Z9001). Целью данной работы являлась оценка эффективности адьювантной терапии иматинибом в дозе 400 мг при продолжительности лечения в течение одного года. Критерием отбора в данном исследовании являлся размер первичной опухоли более 3 см. В исследовании включены 644 больных, по 322 в каждую группу. В результате авторами получено статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости в исследуемой группе. При этом статистически значимые различия в общей выживаемости по сравнению с группой плацебо не были получены. Авторами

отмечено, что отмена адъювантной терапии после 1 года в исследуемой группе сопряжена с повышением прогрессирования заболевания [264].

В рамках данного исследования при проведении дополнительного подгруппового анализа в зависимости от степени риска прогрессирования заболевания статистическое достоверное улучшение БРВ отмечено только в группах больных умеренного и высокого риска. Тогда как у больных с низким риском различия в безрецидивной выживаемости не выявлено.

Учитывая полученные данные в этом исследовании в 2008 г, FDA в США и в 2009 г в Европе и России одобрена адъювантная терапия иматинибом у больных с высоким и умеренным риском прогрессирования заболевания продолжительностью 1 год.

Однако резкое ухудшение показателей безрецидивной выживаемости после отмены адъювантной терапии косвенно свидетельствует о возможной недостаточности продолжительности адъювантной терапии. В связи с этим в Европе, примерно одновременно были инициированы 2 рандомизированных исследования целью которых, было сравнительная оценка эффективности адъювантной терапии иматинибом продолжительностью 2 и 3 года.

Европейская ассоциация по исследованию и лечению рака (EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer) инициировано исследование, по сравнительной оценке, эффективности адъювантной терапии у больных с умеренным и высоким риском прогрессирования заболевания в течении 2 лет по сравнению с группой динамического наблюдения. В результате данного исследования также получено улучшение только показателей БРВ, при отсутствии различий в ОБ. И после отмены адъювантной терапии также отмечается резкое ухудшение показателей БРВ [265].

Учитывая недостаточность продолжительности адъювантной терапии продолжительностью 1 год, с февраля 2004г по сентябрь 2008г Скандинавской группой по лечению сарком (Scandinavian Sarcoma Group - SSG) совместно с Германией (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie - AIO) проведено рандомизированное многоцентровое исследование - SSG XVIII/AIO целью которого являлось сравнительное изучение эффективности адъювантной терапии иматинибом продолжительностью 1 и 3 года.

В исследовании включены 358 больных с высоким риском прогрессирования, перенесших радикальное хирургическое вмешательство. В зависимости от продолжительности адъювантной терапии больные были рандомизированы на две группы. В первой группе (группа А) включены 181 больной, которым проводилось адъювантная терапия продолжительностью 1 год. Во второй (группа В) - включены 177 больной, которым проводилось адъювантное лечение продолжительностью 3 года. В результате сравнительного подгруппового анализа отмечено достоверное улучшение как безрецидивной выживаемости, так и общей (HR 0.60, 95% CI 0.44 -

0.81; $P < 0.001$). В данном исследовании с увеличением продолжительности адъювантой терапии впервые отмечено достоверное улучшение показателей общей выживаемости. Общая пятилетняя выживаемость в группе больных после адъювантой терапии иматинибом в течении 3 лет составила 93.4% по сравнению с 86.6% в контрольной группе (HR 0.61, 95% CI 0.38 - 1.00; $P = 0.046$). Учитывая предиктивное значение мутационного статуса авторами проведен подгрупповой анализ при котором достоверное влияние на отдаленных результатов отмечено только у больных с мутациями в 11 экзоне KIT ($p < 0,001$). В остальных случаях результаты статистически недостоверны. [37].

В 2012 году основываясь на результатах данного исследования, трехлетняя продолжительность адъювантой терапии иматинибом была одобрена в качестве стандартного подхода лечения больных после радикального хирургического лечения.

В данном исследовании также было отмечено быстрое прогрессирование заболевания в обеих группах после прекращения приема иматиниба, что косвенно свидетельствовало о недостаточной продолжительности адъювантной терапии.

В 2025 году Chandrajit P. Raut с соавторами инициировали нерандомизированное многоцентровое одноклаассное исследование PERSIST-5, целью которого являлась оценка эффективности адъювантной терапии иматинибом продолжительностью до 5 лет. В качестве первичной и вторичной конечных точек были выбраны показатели безрецидивной и общей выживаемости соответственно. Увеличение длительности адъювантной терапии до 5 лет позволило повысить пятилетнюю безрецидивную выживаемость до 90%, а общую выживаемость — до 95% [38].

Эти данные послужили поводом для инициации других рандомизированных исследований. Одной из них является исследование IMAGIST, целью которой было сравнительная оценка эффективности адъювантой терапии иматинибом в течении 6 лет по сравнению со стандартной продолжительностью до 3 лет. Предварительные данные исследования были представлены на ESMO в 2024г. В исследовании включены 136 больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО с высоким риском прогрессирования.

Увеличение продолжительности адъювантной терапии иматинибом до 6 лет, позволило улучшить безрецидивную выживаемость ($p = 0.008$). Однако различий в показателях общей выживаемости не отмечено, возможно из-за недостаточного времени наблюдения больных [266].

В 2016 году Скандинавская группа по лечению сарком инициировала еще одно рандомизированное многоцентровое исследование — SSG XXII (NCT02413736), целью которого является оценка эффективности пролонгированной адъювантной терапии иматинибом

продолжительностью 5 лет по сравнению со стандартной трехлетней схемой лечения. Предварительные результаты данного исследования ожидаются в период 2026–2030 гг.

Таким образом, анализируя данные всех исследований можно утвердить, что с увеличением продолжительности адьювантной терапии иматинибом отмечается увеличение результатов выживаемости больных (Таблица 35).

Таблица 35 - Объединённые данные исследований по изучению эффективности адьювантной терапии иматинибом у больных с ГИСО

	ACOSOG Z9000 ¹	ACOSOG Z9001 ²	EORTC 62024 ³	SSG XVIII/AIO ⁴	PERSIST-5
Study design	Phase 2 single arm, open-label	Phase 3 double-blind	Phase 3 open-label	Phase 3 open-label	Phase 2 single arm, open-label
Number of patients	106	713	835	397	91
Patient population (risk of recurrence)	High risk	Low, intermediate, or high risk	Intermediate or high risk	High risk	Intermediate or high risk
Duration of IM	1 year	1 year v. 0	2 years v. 0	3 years v. 1 year	5 years
RFS					
1-year	96%	98% v. 83%	---	---	---
3-year	60%		84% v. 66%	87% v. 60%	---
5-year	40%		69% v. 63%	66% v. 48%	90%
Imatinib Failure-Free Survival, 5-year	---	---	87% v. 84%	---	---
OS					
1-year	99%		---	---	---
3-year	97%		---	96% v. 94%	---
5-year	83%		100% v. 99%	92% v. 82%	95%
Early discontinuation	17%	27%	25%	26% v. 13%	49%

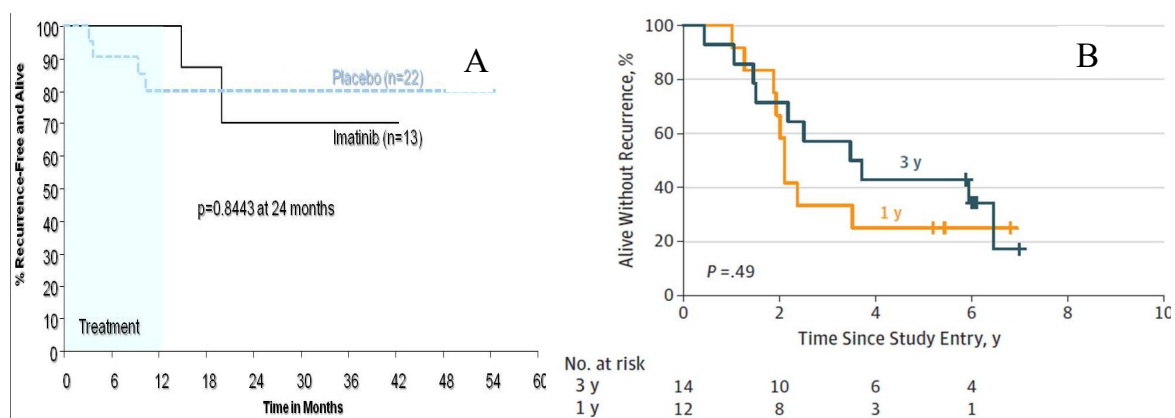


Рисунок 46 - БРВ в зависимости от продолжительности адьювантной терапии у больных с ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT*: А - ACOSOG Z 9001; В - SSGXVIII/AIO

Отдельное внимание представляют пациенты с мутациями в 9 экзоне *KIT*. В обоих рандомизированных исследованиях ACOSOG Z 9001 и SSGXVIII/AIO при сопоставлении

кривых БРВ отмечено, что продолжительность адьювантой терапии у этих больных не влияет на отдаленные результаты (Рисунок 46).

Согласно результатам объединённого анализа исследований III фазы, проведённых группами EORTC/ISG/AGITG и SWOG S0033, рекомендуемая суточная доза иматиниба у пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями составляет 400 мг. У пациентов с мутациями в 9-м экзоне гена *KIT* повышение суточной дозы иматиниба до 800 мг сопровождалось увеличением медианы времени до прогрессирования заболевания до 23,5 месяца по сравнению с 19 месяцами – у тех, кто получал стандартную дозу 400 мг [267].

Учитывая, что у больных с мутациями в 9 экзоне *KIT* увеличение продолжительности адьювантой терапии иматинибом не влияет на показатели выживаемости, теоретически по аналогии с метастатической болезнью, можно предположить, что увеличение суточной дозы препарата до 800 мг, возможно, улучшит отдаленные результаты выживаемости. Но это является предметом для дальнейшего исследования.

3.1.2.2 Неoadьювантная терапия иматинибом

Одной из актуальных проблем в лечении больных с ГИСО остается оценка эффективности неoadьювантной терапии у пациентов с локализованными и местно-распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями. У больных с локализованными формами ГИСО выполнение чрескожной пункционной биопсии противопоказано, в связи с чем проведение полноценных рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности неoadьювантной терапии иматинибом, оказалось затруднительным. Имеющиеся в мировой литературе немногочисленные публикации в основном основаны на ретроспективном анализе и включают ограниченное число пациентов с местно-распространенными или гигантскими гастроинтестинальными стромальными опухолями. У этих больных прогноз крайне неблагоприятный и пункционная биопсия не сопровождается ухудшением отдалённых результатов лечения (Таблица 36).

Таблица 36 - Наиболее крупные исследования в мировой литературе посвященные оценке эффективности неoadьювантной терапии иматинибом

Исследования	N	Режим лечения	Доза иматиниба
RTOG S-0132 [268]	63	Неoadьювантный/адьювантный	600 мг/день
MDACC ID03-0023 [34]	48	Неoadьювантный/адьювантный	600 мг/в день
Apollon CSTI571BDE43	46	Неoadьювантный	400 мг/день

BFR14 нерезектабельные [35]	25	Неoadьювантный/адьювантный	400 мг/день
-----------------------------	----	----------------------------	-------------

В большинстве проведенных мировых исследованиях показано, что неоадьювантная терапия иматинибом приводит к повышению резектабельности, частоты R0 резекций и значительному увеличению показателей выживаемости [34, 35, 268].

Одно из наиболее крупных ретроспективных многоцентровых исследований было проведено Петром Рутковским и соавторами. В данную работу были включены 161 пациент с местно-распространёнными гастроинтестинальными стромальными опухолями из 10 центров EORTC (Европейской организации по исследованию и лечению рака) и STBSG (Группы по изучению сарком мягких тканей и костей). В данном исследовании в результате проведения неоадьювантной терапии иматинибом удалось увеличить частоту R0 резекций до 83,2% и значительно увеличить показатели отдаленных результатов: общая 5-летняя выживаемость составила 95%, а 5-летняя БРВ - 65% [36].

Учитывая высокую эффективность, в 2009 году NCCN, ESMO и в России неоадьювантная терапия иматинибом одобрена больным с местно-распространенными и гигантскими размерами ГИСО [28]. Оптимальным временем для выполнения хирургического вмешательства считается период достижения максимального ответа на проводимую терапию. Оценка эффективности лечения осуществляется с помощью компьютерной томографии с внутривенным контрастированием каждые 3 месяца. В среднем максимальный терапевтический эффект достигается через 6–12 месяцев от начала лечения [36]. У больных со сложными анатомическими локализациями, к которым относятся пищевод, кардиоэзофагеальный переход, двенадцатиперстная и прямая кишка необходимо расширить показания к проведению неоадьювантной терапии. Неоадьювантная терапия направлена на девитализацию, уменьшение размеров и локальной инвазии опухоли, тем самым достигая оптимальные технические условия для выполнения экономных резекций [269].

Больным стромальными опухолями ЖКТ, у которых отмечена первичная резистентность к иматинибу (мутации в 17 экзоне KIT и 18 экзоне (D842V) гена PDGFRA) неоадьювантная терапия противопоказана. Больным с мутациями в 9-м экзоне гена KIT, аналогично лечебному режиму при метастатических формах заболевания, рекомендуется назначение иматиниба в дозе 800 мг в сутки [270].

Больные с SDH дефицитными стромальными опухолями и/или ГИСО ассоциированными синдромами (триада Carney, NF1-ассоциированные ГИСО и педиатрические ГИСО) также не отвечают на терапию иматинибом. Однако с учетом вялотекущего клинического течения, низкой

митотической активностью этим больным оправдано хирургическое лечение даже в нерадикальном (R2) варианте [271].

Таким образом, хирургическое удаление опухоли у больных с локализованными и местно-распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями в настоящее время остается основным методом лечения. Однако неудовлетворительные показатели выживаемости после одного лишь хирургического лечения обуславливают необходимость применения комбинированного подхода, выбор которого определяется степенью риска прогрессирования заболевания.

Больным с умеренным и высоким риском прогрессирования показана адъювантная терапия иматинибом. Оптимальная продолжительность адъювантной терапии не определена. В настоящее время стандартным подходом является адъювантная терапия в течение 3 лет. Однако в последнее время появились исследования, которые показали улучшение отдаленных результатов с увеличением продолжительности адъювантной терапии до 5 и 6 лет.

Рандомизированных исследований оценивающие эффективность неоадъювантной терапии иматинибом в мире нет. Учитывая, что пункционная биопсия больным с гигантскими размерами опухоли и местно-распространенным процессом не приводит к ухудшению прогноза, этим больным показана неоадъювантная терапия иматинибом. Хирургическое лечение этим больным целесообразно выполнять в период достижения максимального ответа на проводимую терапию с последующим продолжением адъювантного лечения длительностью не менее 3 лет. Пациентам с низким риском прогрессирования заболевания проведение комбинированного лечения не показано.

3.2 Анализ собственных данных

Из 509 нами исследованных больных у 339 (66,3%) определялся локализованный, у 89 (17,4%) - местно-распространенный и у 81 (15,9%) – диссеминированный процесс. Из 428 больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО хирургическое лечение проводилось 415 (96,3%). В эту группу вошли первичные больные оперированные, как в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, так и в другие ЛПУ РФ. Из оставшихся 13 пациентов 3 пациента отказались от хирургического вмешательства и 10 остальным - оперативное лечение не проводилось в связи с выраженной сопутствующей патологией. Из 415 оперированных больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО 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. Кроме того, у больных с местно-распространённым процессом отмечались более неблагоприятные морфологические характеристики опухоли: высокая митотическая активность (доля пациентов с митотическим индексом более 5 митозов в 50 полях зрения $\times 400$ составила 79,1% против 61,2% при локализованных ГИСО), а также большие размеры первичной опухоли (доля больных с размером первичной опухоли более 10 см составило 82,0% против 30,3% в группе с локализованными ГИСО) (Таблица 37).

Таблица 37 Характеристика больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО

Критерий (n= 428)	Локализованные (n = 339)	MP (n=89)	Всего n (%)
Пол: Муж.	136 (40,1%)	46 (51,7%)	182 (42,5%)
Жен.	203 (59,9%)	43 (48,3%)	246 (57,5%)
Возраст , лет. Медиана	60 (20 – 90)	58 (23 – 86)	59 (20 – 90)
Локализация:			
Пищевод	5 (1,5%)	-	5 (1,2%)
Желудок	175 (51,7%)	49 (55,1%)	224 (52,3%)
ДПК*	35 (10,3%)	6 (6,7%)	41 (9,6%)
Тонкая кишка	91 (26,8%)	19 (21,4%)	110 (25,7%)
Ободочная кишка	5 (1,5%)	2 (2,2%)	7 (1,6%)
Прямая кишка	17 (5,0%)	5 (5,6%)	22 (5,1%)
Внеорганные ГИСО	11 (3,2%)	8 (9,0%)	19 (4,5%)
Митотический индекс:			
До 5 митозов	117 (34,5%)	14 (15,7%)	131 (30,6%)
6 – 10 митозов	157 (46,3%)	27 (30,3%)	184 (43,0%)
Более 10 митозов	65 (19,2%)	48 (54,0%)	113 (26,4%)
Размеры:			
До 5 см	64 (18,9%)	5 (5,6%)	69 (16,1%)
6 – 10 см	144 (42,5%)	17 (19,2%)	161 (37,6%)
$\leq 10 \leq 15$ см	82 (24,2%)	27 (30,3%)	109 (25,5%)
Более 15 см	49 (14,4%)	40 (44,9%)	89 (20,8%)

Тип клеточного строения:			
Веретеночлесточный	261 (77,0%)	71 (79,8%)	332 (77,6%)
Эпителиоидный	40 (11,8%)	8 (9,0%)	48 (11,2%)
Смешанный	38 (11,2%)	10 (11,2%)	48 (11,2%)
Хирургическое лечение			
R0	322 (95,0%)	70 (76,2%)	392 (94,5%)
R1	12 (3,5%)	2 (8,9%)	14 (3,5%)
R2	2 (0,6%)	4 (4,5%)	6 (1,3%)
Эксплоративные операции	1 (0,3%)	2 (2,2%)	3 (0,7%)
Не проводилось	2 (0,6%)	11 (8,2%)	13 (3,0%)

* - у 2-х больных диагностирован редкий синдром ГИСО ДПК, ассоциированный с нейрофиброматозом типа 1 (NF1).

3.2.1 Роль хирургического лечения у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО

Из 415 оперированных пациентов с локализованными и местно-распространёнными гастроинтестинальными стромальными опухолями радикальные хирургические вмешательства были выполнены у 392 (91,5%) больных (Рисунок 47).

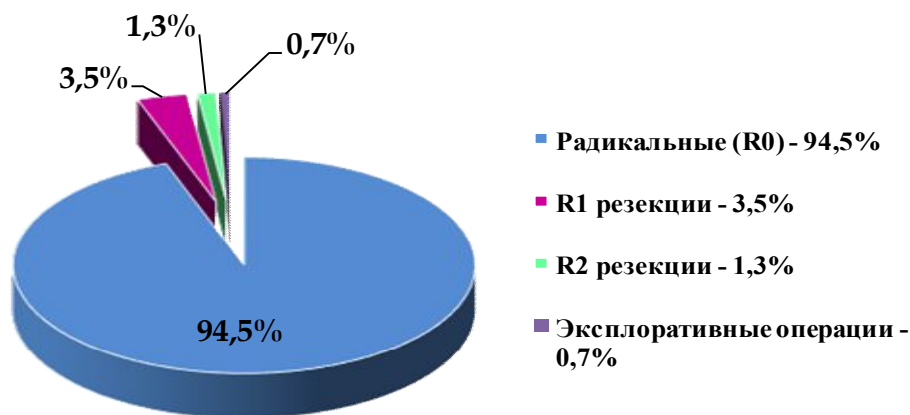


Рисунок 47 - Распределение первичных больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО по характеру операций

У больных после радикального хирургического лечения 5-летняя ОВ и БРВ составили 80,3% и 56,6%, а медиана - 126 и 110 мес. соответственно (Рисунок 48).

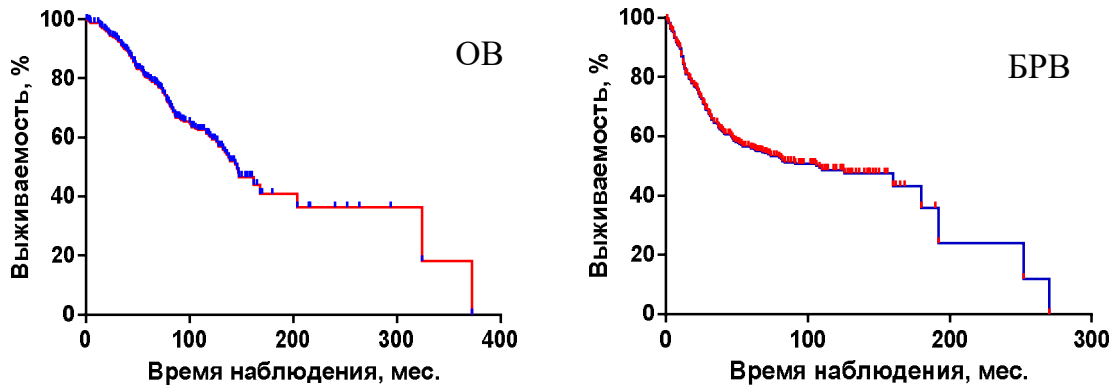


Рисунок 48 - Показатели выживаемости у больных после радикального хирургического лечения

3.2.1.1 Эффективность радикальных (R0) резекций

В настоящее время радикальное хирургическое вмешательство остается основным методом лечения пациентов с локализованными и местно-распространёнными гастроинтестинальными стромальными опухолями. Вместе с тем его эффективность ограничивается степенью местного распространения опухолевого процесса и радикальностью выполненной операции. По данным литературы, при местно-распространённых ГИСО частота рецидивов после радикальных операций (R0) достигает 35%, тогда как после вмешательств с микроскопически положительным краем резекции (R1) данный показатель приближается к 90%.

При сравнительном анализе показатели ОВ и БРВ у больных после радикальных операций достоверно лучше ($p=0,0002$; $\chi^2=22,12$ и $p < 0,0001$; $\chi^2=44,27$ соответственно) по сравнению с пациентами, которым выполнялись нерадикальные (R1/R2 резекции) и эксплоративные операции (Рисунок 49).

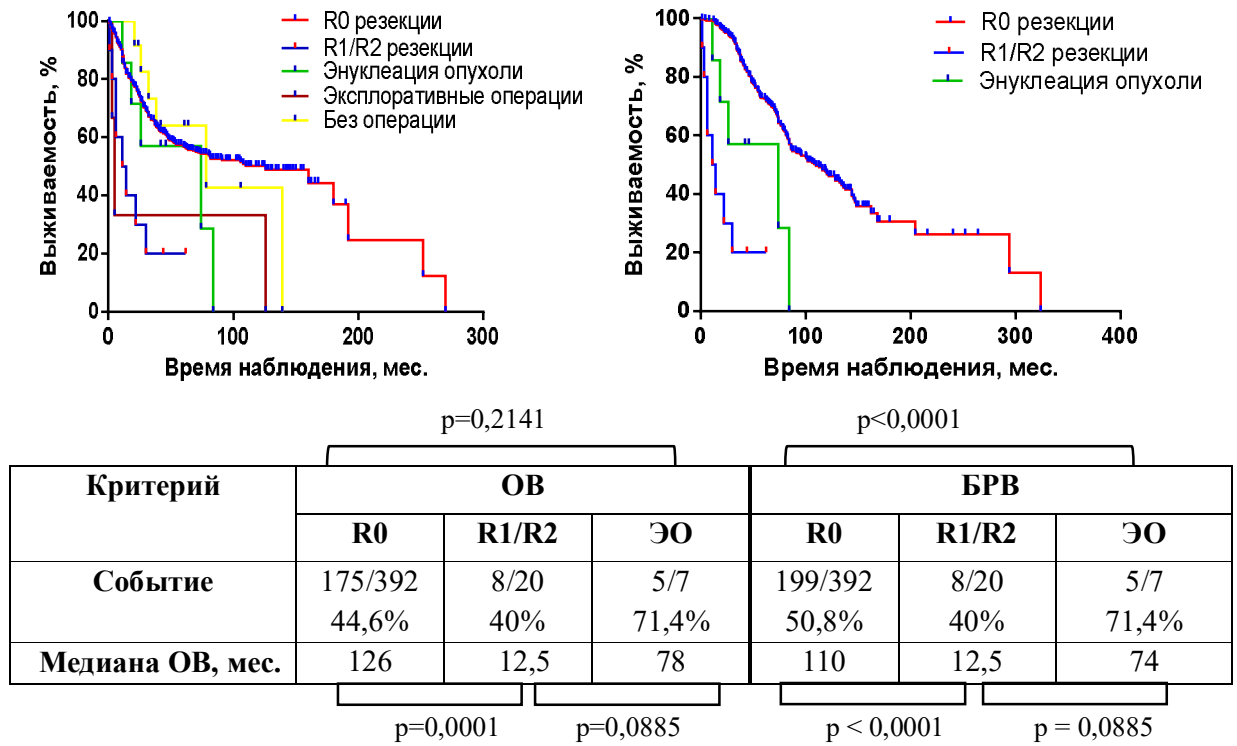


Рисунок 49 - ОБ и БРВ у больных в зависимости от характера хирургического вмешательства

Объём хирургического вмешательства определялся с учётом локализации опухоли, степени её местной инвазии, характера роста и размеров первичного новообразования (Таблица 38).

Таблица 38 - Объём выполненных оперативных вмешательств

Объём оперативного вмешательства	Локализованные	Местно-распространенные
Энуклеация опухоли	6	1
Удаление опухоли пищевода и КЭР* по туннельной методике	4	-
Торакотомия/торакоскопия ЭО пищевода	2	-
Операция типа Льюиса	1	1
Атипичная резекция желудка	97	18
Дистальная или проксимальная резекция желудка	53	9
Гастрэктомия	10	16
Атипичная резекция ДПК	14	-

Дистальная резекция ДПК	9	2
Дистальная сегментарная резекция ДПК	2	1
ГПДР	13	2
Панкреатосохранная дуоденэктомия	-	1
Резекция тонкой кишки	91	12
Гемиколэктомия/резекция сигмовидной кишки	10	-
БАР и БПЭ прямой кишки	10	2
Передние резекции прямой кишки	2	-
Трансанальные резекции прямой кишки	4	-
Удаление внеорганных ГИСО	11	5
Эксплоративная лапаротомия	-	3
Не проводилось	2	11
Всего	339 (100%)	89 (100%)

* - Кардиоэзофагеальный переход

Радикальные (R0) хирургические вмешательства обеспечивает пациентам хорошие показатели выживаемости, тогда как нерадикальные или отказ от операции, наоборот, коррелирует с плохим прогнозом. Это позволяет утверждать, что основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО является хирургический.

Из 392 радикально выполненных оперативных вмешательств 125 (31,9%) больным были выполнены экономные операции, остальным 267 (68,1%) – стандартные резекции (Таблица 39).

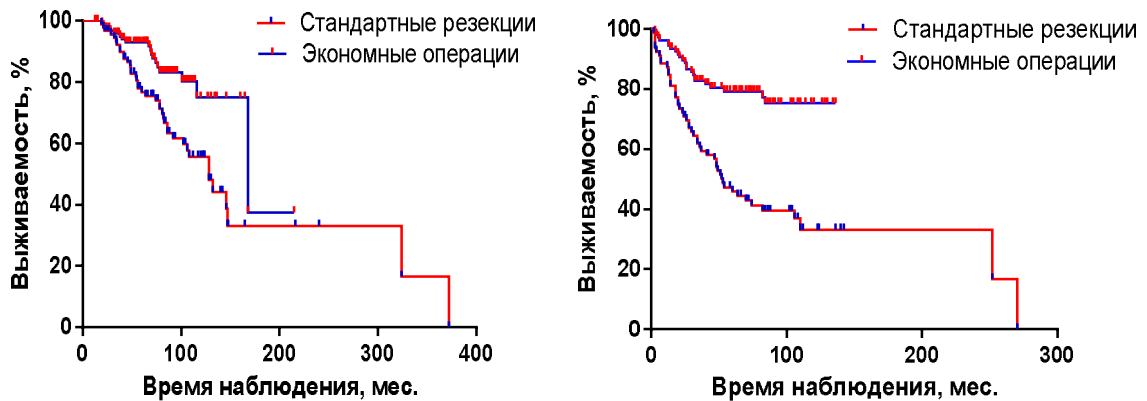
Таблица 39 - Характеристика больных с ГИСО после экономных и стандартных операций

Клинико-морфологические характеристики (n=217)		ЭО (n=125)	СР (n=92)
Пол	муж.	48 (38,4%)	48 (52,2%)
	жен.	77 (61,6%)	44 (47,8)
Возраст	до 50 лет	18 (14,4%)	23 (25,6%)
	более 50 лет	107 (85,6%)	69 (74,4%)
Размер опухоли	до 10 см.	75 (60%)	38 (41,3%)
	≥ 10 ≤ 15 см.	25 (20%)	34 (37%)
	более 15 см.	25 (20%)	20 (21,7%)
Митотический индекс	≤ 5 митозов	51 (40,8%)	26 (28,3%)
	≥ 5 митозов	74 (59,2%)	66 (71,7%)

Распространенность	Локализованные	100 (80%)	62 (67,4%)
	Местно-распространенные	25 (20%)	30 (32,6%)
Всего		125 (100%)	92 (100%)

Технически выполнение экономных операций (ЭО) возможно больным с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок. Из 217 радикально оперированных больных со стромальными опухолями желудка, ДПК и прямой кишки 125 больным выполнены экономные операции, остальным 92 – стандартные резекции (СР).

Для оценки эффективности экономных резекций нами проведен сравнительный анализ показателей ОВ и БРВ больных после экономных и стандартных операций. Как видно на графиках в группе больных, которым были выполнены экономные резекции отмечается статистически достоверно лучшие показатели ОВ и БРВ по сравнению с больными 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 50).



Критерий	p=0,0025		p=<,0001	
	ОВ		БРВ	
	ЭО	СР	ЭО	СР
Событие	18/125; 14,4%	40/92; 43,5%	23/125; 18,4%	50/92; 54,3%
Медиана ОВ, мес.	168	128	Не достиг.	53

Рисунок 50 - 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.

Как было показано ранее (см. Таблицу 39), опухоли у больных после экономных операций ассоциированы с более низким митотическим индексом (низкий митотический индекс ≤ 5 митозов определяется в 40,8% против 28,3 в группе стандартных операций); с меньшими размерами первичной опухоли (размеры до 10 см составили 60% в группе экономных резекций против 41,3% после стандартных операций). Тем не менее, наши данные не противоречат данным литературы и можно утверждать, что экономные операции оправданы у больных с локализованными и местно-распространёнными ГИСО.

3.2.1.2 Хирургическое лечение с использованием малоинвазивных технологий

Хирургическое вмешательство, осуществляется путем применения различных доступов: открытый, лапароскопический, роботический и эндоскопический, либо их комбинация, использование которых зависят от локализации, размеров и инвазии опухоли в соседние органы.

Основной причиной настороженности хирургов к применению малоинвазивных технологий было высокий риск разрыва капсулы опухоли в процессе мобилизации, что повышает риск диссеминации по брюшине.

В настоящее время немало работ свидетельствует об эффективности и безопасности МИТ при хирургическом лечении больных с ГИСО. При лапароскопических манипуляциях тракция за опухоль зажимом недопустима в связи с риском разрыва ее капсулы. После извлечения опухоли из брюшной полости её необходимо помещать в специальный пластиковый контейнер, что позволяет снизить вероятность имплантационного метастазирования. В случаях, когда возникают сомнения в радикальности лапароскопического вмешательства, показано выполнение конверсии к открытому доступу [40-43].

В нашей когорте радикально оперированных больных хирургическое вмешательство с применением малоинвазивных технологий проведено у 73 больных (Таблица 40).

Таблица 40 - 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	-	-	-
Энуклеация опухоли	-	-	4	-
Резекция тонкой кишки	23	2	-	-
Трансанальные резекции прямой кишки	3	-	-	-
Гемиколэктомия справа	1	-	-	-
Резекция сигмовидной кишки	1	-	-	-

Важно отметить, что у 4 больных проведено эндоскопическое удаление опухоли туннельной методикой (ЭУОТМ) (у 3 с ГИСО пищевода и у 1 – кардиоэзофагеального перехода). У 3-х больных выполнена комбинация эндоскопического и лапароскопического методов (Рисунок 51).

Гибридный способ атипичной резекции желудка состоит из 2-х этапов: первый – интраоперационно выполняется эндоскопическое исследование, электрокоагулятором маркируются границы резекции вокруг ножки опухоли в пределах здоровых тканей (Рисунок 51А).

Далее под визуальным контролем лапароскопического хирурга (для предотвращения повреждения соседних органов) начинается эндоскопическая полнослойная резекция стенки желудка (Рисунок 51В). Технически завершить этап резекции эндоскопически не представляется возможным из-за выхода газа из полости желудка; вторым этапом по ранее намеченным эндоскопистом границам завершается лапароскопическая резекция стенки желудка (Рисунок 51С) с последующим ушиванием дефекта, как правило, 2-х рядным швом (Рисунок 51D).

Как правило, гибридный метод применялся у больных с маленькими размерами опухоли и внутрипросветным ростом. В таких ситуациях при лапароскопической интраоперационной ревизии затруднительно обнаружить и определить локализация «ножки» опухоли. По сравнению с методами маркировки локализации опухоли, комбинация эндоскопического и лапароскопического или роботического способов резекции является более прецизионным, что крайне важно в особенности при локализациях опухоли близко к кардиоэзофагеального перехода, в пилорическом отделе или по малой кривизне желудка.

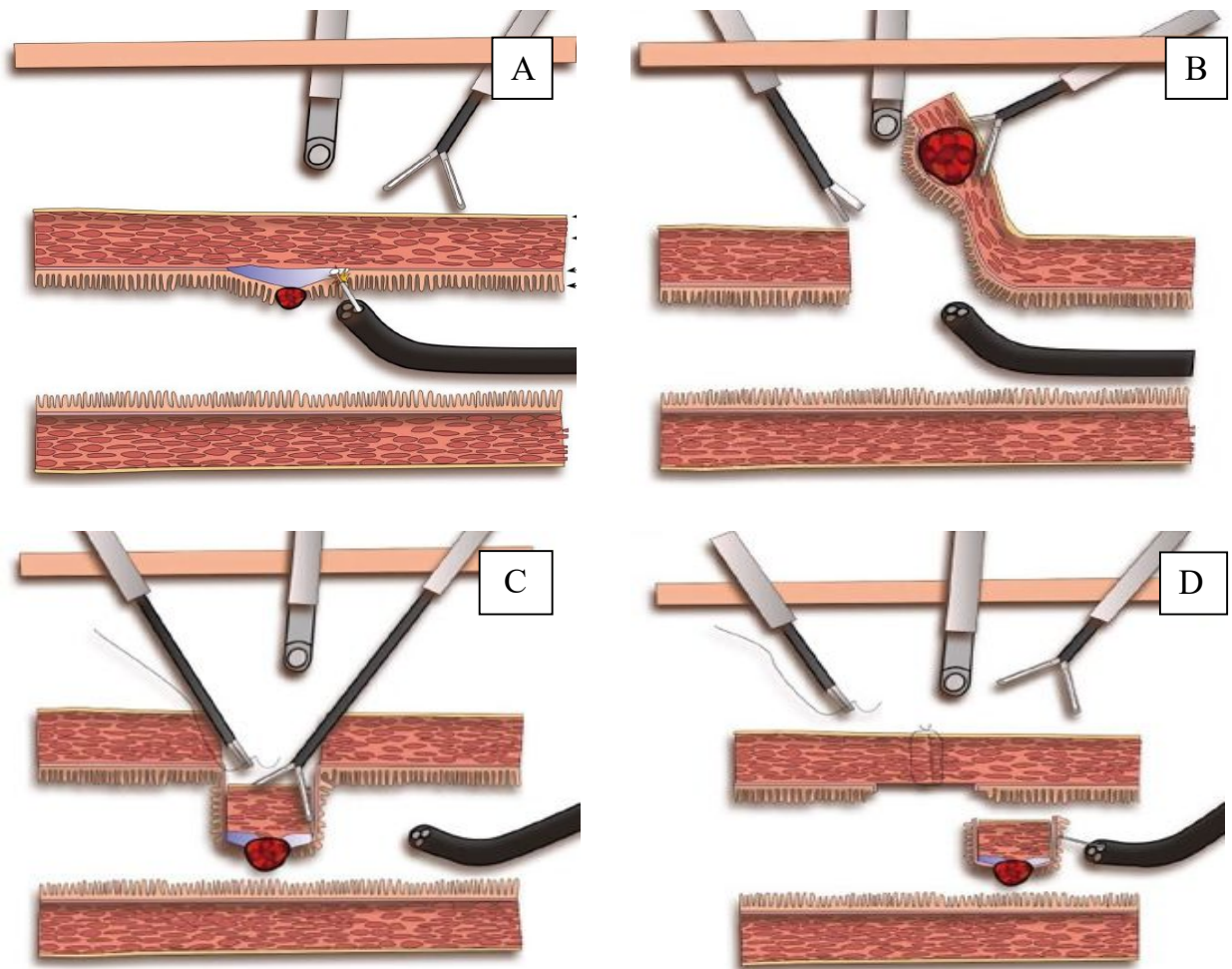


Рисунок 51 - Схематические этапы выполнения гибридной эндоскопической и лапароскопической атипичной резекции желудка

Технически все миниинвазивные хирургические вмешательства выполнимы при локализованных ГИСО размерами до 10 см. Для оценки эффективности операций с использованием МИТ нами отобрана однородная группа больных с локализованными гастроинтестинальными опухолями размерами до 10 см.

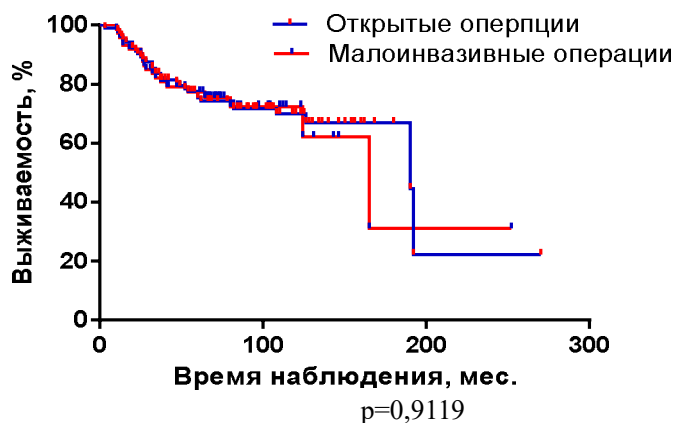
В результате проведенного отбора нами получены 2 примерно однородные группы, что позволяет провести сравнительный анализ показателей выживаемости (Таблица 41).

Таблица 41 - Сравнительная характеристика больных с локализованными ГИСО размерами до 10 см, которым проводились открытые (ОО) и малоинвазивные операции (МО)

Критерий (n=179)	МИТ n= 73	ОО n=106
Размеры		
до 5 см	19 (26,0%)	36 (34,0%)
от 5 до 10 см	54 (74,0%)	70 (66,0%)

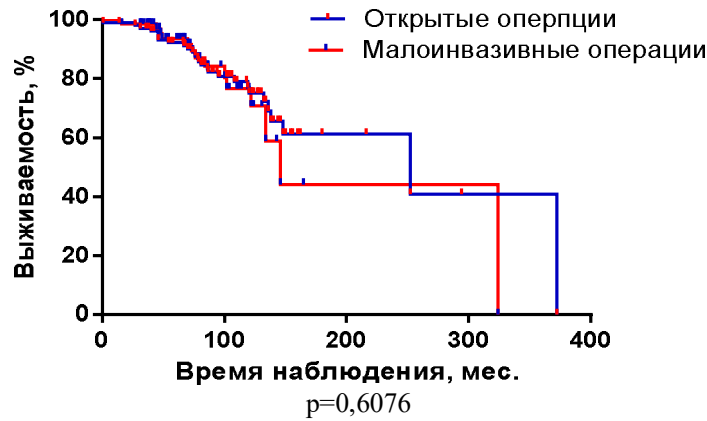
Митотический индекс		
до 5 митозов	35 (47,9%)	45 (42,5%)
более 5 митозов	38 (52,1%)	61 (57,5%)
Локализация		
желудок	39 (53,5%)	59 (55,7%)
тонкая кишка	25 (34,2%)	41 (38,7%)
ободочная кишка	2 (2,7%)	-
прямая кишка	3 (4,1%)	4 (3,8%)
пищевод и КЭП	4 (5,5%)	2 (1,9%)
Объём операции		
Атипичная резекция желудка	33 (45,2%)	37 (34,9%)
Дистальная резекция желудка	6 (8,2%)	22 (20,7%)
Энуклеация опухоли	4 (5,5%)	2 (1,9%)
Резекция тонкой кишки	25 (34,2%)	41 (38,7%)
Трансанальная резекция п.к.	3 (4,1%)	-
Резекция прямой кишки	-	4 (3,8%)
Гемиколэктомия справа	1 (1,4%)	-
Резекция сигмовидной кишки	1 (1,4%)	-

При сравнительном подгрупповом анализе достоверных различий в безрецидивной (Рисунок 52) и общей (Рисунок 53) выживаемости нами не обнаружены.



Критерий	Безрецидивная выживаемость	
	Открытые операции	Малоинвазивные операции
Событие	32/73; 43,8%	38/106; 35,8%
Медиана ОВ, мес.	192	252

Рисунок 52 - БРВ у больных с локализованными ГИСО размерами до 10 см, которым проводились открытые и малоинвазивные операции



Критерий	Общая выживаемость	
	Открытые операции	Малоинвазивные операции
Событие	27/73; 36,0%	24/106; 22,6%
Медиана ОВ, мес.	252	146

Рисунок 53 - ОВ у больных с локализованными ГИСО размерами до 10 см, которым проводились открытые и малоинвазивные операции

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).

При отсутствии различий в показателях ОВ и БРВ, показатели послеоперационной морбидности, интраоперационной кровопотери и пребывания в стационаре существенно ниже у больных после малоинвазивных операций.

Важно отметить, что частота интраоперационного разрыва капсулы опухоли и наличия опухолевых клеток в краях резекции в группе больных, которым выполнялись малоинвазивные операции, несколько выше и составила 2 (2,7%) и 3 (4,5%; 2 – в результате лапароскопической и 1 – роботической резекции) соответственно, суммарно 5 (6,8%). В группе открытых операций отмечался только 1 (0,9%) случай интраоперационного разрыва капсулы опухоли. Учитывая данные обстоятельства малоинвазивные операции должны выполняться опытными хирургами и в узкопрофильных онкологических клиниках (Таблица 42).

Таблица 42 - Сравнительная характеристика непосредственных результатов после малоинвазивных и открытых операций

Критерий (n=179)	МО n= 73	ОО n=106
Количество к/дней в стационаре (среднее число, мин., макс.)	9,5 (3-16)	22 (10 – 34)
Кровопотеря (мл.)	2020 ± 72	420 ± 185
Длительность операции (мин.)	211,2 ± 83	171,8 ± 49,7
Разрыв капсулы опухоли	2 (2,7%)	1 (0,9%)
R1 резекции	3 (4,5%)	-
П/о осложнения (Cl.- Dindo)	2(2,7%)	9 (8,5%)
I	2(2,7%)	6 (5,7%)
II	-	2 (1,9)
III	-	1(0,9%)
IV	-	-
V	-	-

Таким образом, отсутствие различий в отдалённых результатах лечения при более благоприятных показателях послеоперационной морбидности позволяет считать малоинвазивные вмешательства оправданными у пациентов с локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями размером до 10 см.

3.2.1.3 Эффективность нерадикальных (R1 и R2) операций

Из 428 пациентов с локализованными и местно-распространёнными гастроинтестинальными стромальными опухолями радикальное хирургическое лечение было выполнено у 392 (91,5%) больных. Нерадикальные операции (R1/R2 резекции) выполнены 13 (3,1%) пациентам. Из них: R2 резекции выполнены 6 (1,4%) больным и R1 – 7 (1,7%). Учитывая схожие отдаленные результаты проведенного нами анализа из 392 больных, получивших радикальное хирургическое лечение, мы выделили отдельную подгруппу неблагоприятного прогноза из 52 (15,1%) пациентов с условно радикальными резекциями.

В данную подгруппу больных мы включили: 7 (1,8%) пациентов, которым была выполнена энуклеации опухоли (ЭО); 25 (6,4%) – у которых, развился разрыв капсулы опухоли (до операции и/или интраоперационно) и 20 (5,1%) - которым была выполнена чрескожная пункционная биопсия опухоли до операции.

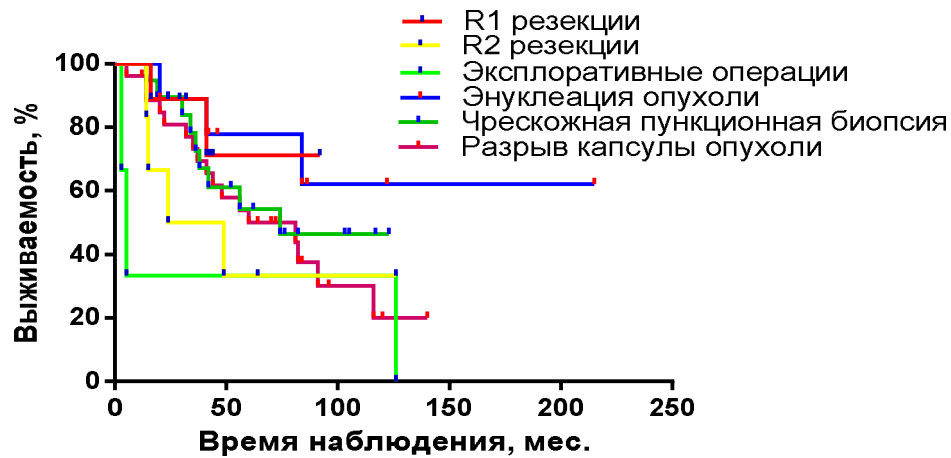
Важно отметить, что эксплоративные операции были выполнены у 3 больных с местно-распространёнными ГИСО (у 2-х ГИСО ДПК и у 1-го ГИСО желудка). Двум пациентам после эксплоративной операции по месту жительства проведена предоперационная терапия

иматинибом с положительным эффектом и на достижения максимального эффекта удалось повторно прооперировать в радикальном объеме (Таблица 43).

Таблица 43 - Распределение больных, которым выполнялись условно радикальные и нерадикальные (R1/R2) операции

Вид операции	Локализованные	Местно-распространенные
Разрыв капсулы опухоли	12 (32,4%)	13 (46,4%)
Чрескожная биопсия опухоли	11 (29,7%)	9 (32,1%)
Энуклеация опухоли	7 (18,9%)	-
R1	5 (13,6%)	2 (7,2%)
R2	2 (5,4%)	4 (14,3%)
Всего	37 (100%)	28 (100%)

При сравнительном анализе общая выживаемость лучше в группе больных, которым проводилась энуклеация опухоли и R1 резекции по сравнению с остальными группами (Рисунок 54).



$p=0,6500$

Критерий	Безрецидивная выживаемость					
	R1	ЭО	ЧПБ	РКО	R2	Экспл. О
Событие	2/7 28,6%	3/7 42,8%	9/20 45,0%	17/25 68,0%	5/6 83,3%	3/3 100%
Медиана ОВ, мес.	Не дост.	Не дост.	74	81	36,5	5

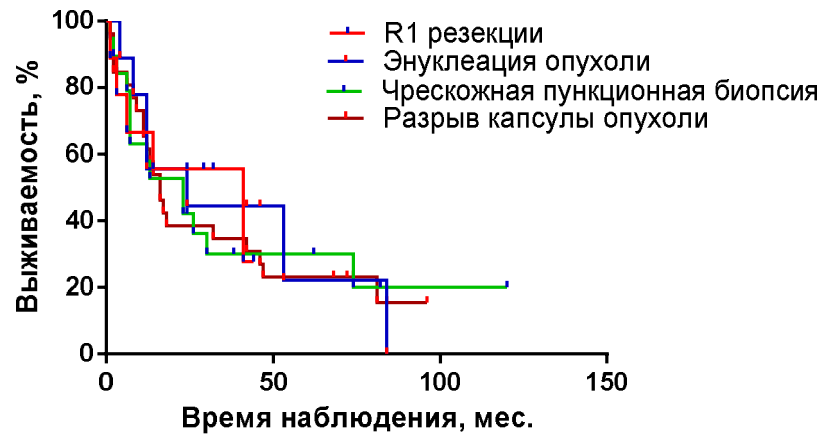
$p=1,0000$

$p=1,0000$

Рисунок 54 - Общая выживаемость у больных, которым выполнены условно радикальные операции

Общая пятилетняя выживаемость по группам составила 71,1%, 33,3%, 33,3%, 77,8%, 54,2% и 53,9% соответственно. Результаты статистически недостоверны ($p=0,6500$; $\chi^2=0,2060$). При этом важно отметить схожие худшие результаты в группах больных, которым проводились R2 и эксплоративные операции, что позволяет объединить этих больных в одну группу неблагоприятного прогноза

При сравнительном анализе показателей безрецидивной выживаемости у больных с условно радикальными операциями различия БРВ нами не выявлено. Пятилетняя безрецидивная выживаемость достоверно не различается и составляет 27,7%, 22,2, 30,1% и 23,1% ($p=0,6611$; $\chi^2=0,1922$) соответственно (Рисунок 55).



Критерий	БРВ			
	R1	ЭО	ЧПБ	РКО
Событие	4/7; 57,1%	5/7; 71,4%	14/20; 70,0%	21/25; 84,0%
Медиана ОВ, мес.	41	24	23	16

$p=0,7994$ (сравнение R1 и ЭО)
 $p=0,8323$ (сравнение ЭО и ЧПБ)
 $p=0,9110$ (сравнение ЧПБ и РКО)

Рисунок 55 - Безрецидивная выживаемость у больных, которым выполнены условно радикальные операции

Отсутствие различия в показателях безрецидивной и общей выживаемости, вероятнее всего, обусловлено различиями в лечебной тактике у отдельных категорий пациентов. Так, у больных после R1-резекций и энуклеации опухоли адьювантная терапия иматинибом не рассматривается в качестве стандартного подхода, тогда как все остальные группы расценены, как больные с высоким риском прогрессирования заболевания и всем проводится адьювантная терапия.

В настоящее время спорным и противоречивым остается вопрос о целесообразности проведения повторных операций и адьювантной терапии иматинибом у больных с низким риском прогрессирования заболевания после R1 резекции и ЭО.

Нами наблюдались 7 больных с положительными краями резекции (1-я группа) и 7 после энуклеации опухоли (2-я группа). В 1-й группе больных прогрессирование заболевания отмечено у 4 (57,1%) больных, из них у 3-х в виде локального рецидива. Во 2-й группе - прогрессирования заболевания отмечено у 5 (71,4%) больных, при чем, у 3 из них в течение 12 месяцев, что свидетельствует о нерадикальности выполненного хирургического вмешательства.

Из 14 больных у 12 (85,7%) R1 резекция была выполнена при низком риске прогрессирования заболевания, причем у 3-х в результате лапароскопической (2 пациента) и роботической (1 пациент) операции

Резекция после нерадикальной (R1) операции была выполнена всего лишь одному больному, однако через 13 месяцев у него отмечено прогрессирования в виде множественных метастазов на брюшине (Таблица 44).

Таблица 44 - Характеристика больных с ГИСО, которым выполнялись R1 резекции и ЭО

Критерий	N	%
Пол:Жен	6	42,9
Муж.	8	57,1
Локализация		
Желудок	9	64,3
ДПК*	2	14,3
Тонкая кишка	1	7,1
Прямая кишка	2	14,3
Локализованные	10	71,4
Местно-распространенные	4	28,6
Тактика ведения после операции:		
- рerezекция	1	7,1
- наблюдение	9	64,3
- адьювантная терапия	4	28,6
Прогрессирование заболевания:		
- без прогрессирования	4	28,6
- локальный рецидив	4	28,6
- системное прогрессирование	6	42,8
Всего	14	100

*- двенадцатиперстная кишка

По нашим данным 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость в данной группе больных составила 54,3% и 20,8% соответственно, медиана ОВ и БРВ составила 60 и 12 месяцев соответственно (Рисунок 56).

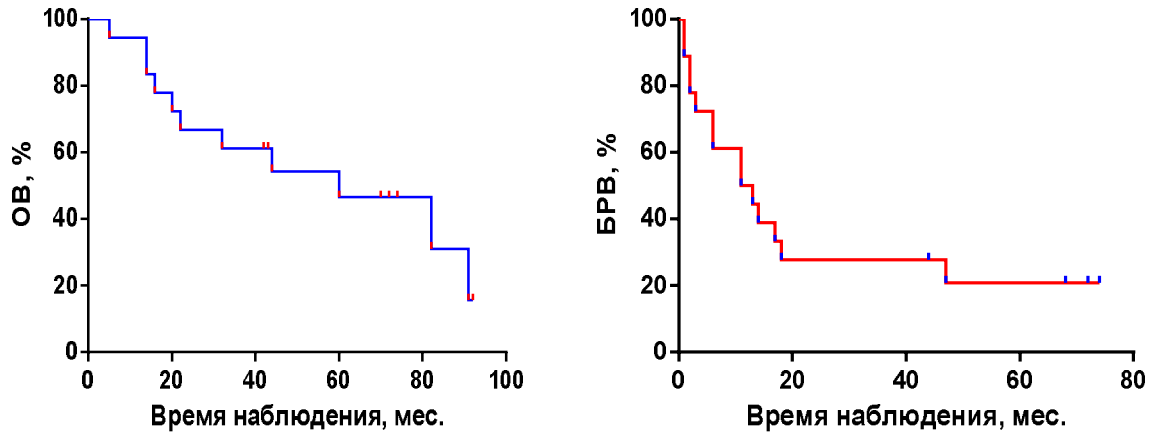
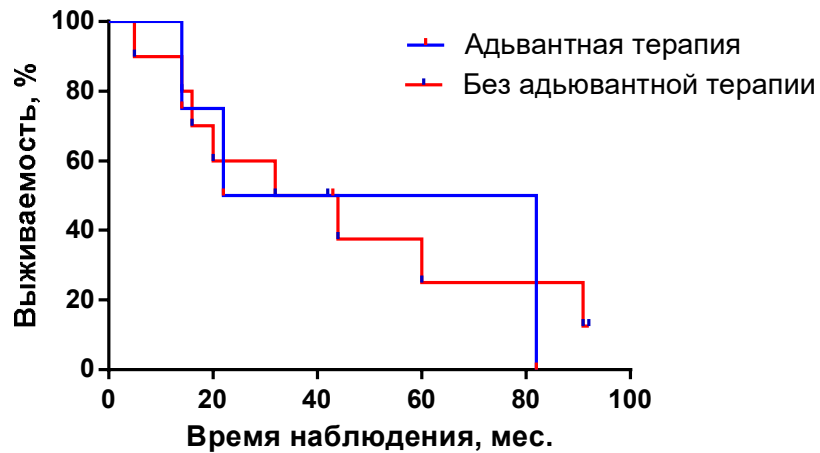


Рисунок 56 - Показатели выживаемости у больных после R1 резекций

Важным и спорным вопросом остается эффективность адьювантной терапии в группе больных с низким риском прогрессирования, которым проводились R1 резекции (Рисунок 57).



Критерий	ОВ	
	Адьювантная терапия	Без адьювантной терапии
Событие	3/4; 75%	8/10; 80%
Медиана ОВ, мес.	52	38

Рисунок 57 - ОВ у больных после R1 резекций в зависимости от проведения адьювантной терапии иматинибом

Нами наблюдалось 12 больных с R1 резекциями и низким риском прогрессирования заболевания. Из них: 5 – с положительными краями резекции и 7 – после энуклеации опухоли (Таблица 44). Адьювантная терапия проведена всего у 4-х больных. При сравнительном анализе 5-летняя ОВ несколько лучше в результате проведения адьювантой терапии и составила 50% против 37,5% соответственно. Результаты статистически незначимые ($p=0,9422$; HR (CI 95%) = 1,077 (0,2809 – 4,182))

Таким образом, только радикальное хирургическое лечение позволяет получить хорошие показатели выживаемости. Энуклеация опухоли сопряжено с высокой частотой прогрессирования заболевания и не должна рассматриваться как стандарт радикального хирургического вмешательства. R1 резекции также сопряжены с плохими показателями выживаемости, при этом ререзекция и адьювантная терапия не привело к улучшению показателей выживаемости. Однако утвердить данное положение из-за малого количества больных не представляется возможным.

3.2.2 Эффективность комбинированного лечения

Из 415 оперированных пациентов с локализованными и местно-распространенными ГИСО комбинированное лечение проводилось 225 (54,2%) больным с высоким и умеренным риском прогрессирования заболевания.

Риск прогрессирования заболевания оценивался по схемам, предложенные М. Miettinen и J. Lasota в 2006г и Н. Joensuu в 2008г.

Из них: адьювантная терапия проводилось 179 (43,1%) и предоперационное лечение - 46 (11,1%) больным с (за исключением ГИСО с генетическим профилем рефрактерные к иматинибу: точечная замена D842V 18 экзона гена PDGFRA и SDH-defitient) (Таблица 45).

Таблица 45 - Характеристика больных, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение

Критерий	ХЛ (n = 222)	АТ (n=179)	Нео АТ (n 46)*
Пол: Муж.	90 (40,5%)	76 (42,5%)	21 (45,7%)
Жен.	132 (59,5%)	103 (57,5%)	25 (54,3%)
Возраст, лет. Медиана (минимум-максимум)	60 (20 – 90)	58 (23 – 86)	59 (26 – 86)

Локализация:			
Пищевод	-	3 (1,7%)	4 (8,7%)
Желудок	122 (54,9%)	89 (49,7%)	17 (36,9%)
ДПК	17 (7,7%)	23 (12,8%)	12 (26,1%)
Тонкая кишка	62 (27,9%)	45 (25,2%)	4 (8,7%)
Ободочная кишка	3 (1,4%)	4 (2,2%)	-
Прямая кишка	10 (4,5%)	7 (3,9%)	8 (17,4%)
Внеорганные ГИСО	8 (3,6%)	8 (4,5%)	1 (2,2%)
Митотический индекс (МИ):			
До 5 митозов	78 (35,1%)	47 (26,3%)	17 (36,9%)
6 – 10 митозов	89 (40,1%)	80 (44,6%)	14 (30,4%)
Более 10 митозов	55 (24,8%)	52 (29,1%)	15 (32,7%)
Размеры:			
До 5 см	53 (23,9%)	13 (7,3%)	7 (15,3%)
6 – 10 см	89 (40,1%)	62 (34,6%)	14 (30,4%)
≤ 10 ≤ 15 см	44 (19,8%)	58 (32,4%)	11 (23,9%)
Более 15 см	36 (16,2%)	46 (25,7%)	14 (30,4%)
Тип клеточного строения:			
Веретенчатый	161 (72,5%)	147 (82,1%)	44 (95,6%)
Эпителиоидный	34 (15,3%)	14 (7,8%)	-
Смешанный	27 (12,2%)	18 (10,1%)	2 (4,4%)
Хирургическое лечение			
R0	211 (95,0%)	175 (97,8%)	44 (95,6%)
R1	9 (4,1%)	4 (2,2%)	1 (2,2%)
R2	2 (0,9%)	-	1 (2,2%)

*- у 32 больных из 46 проводилось комбинированное лечение с предоперационной и адьювантной терапией.

3.2.2.1 Адьювантная терапия иматинибом

Стандартным подходом лечения у больных с локализованными ГИСО высокого и умеренного риска прогрессирования заболевания является радикальное хирургическое лечение с адьювантной терапией иматинибом в режиме 400 мг в сутки в течении 3 лет. Однако до настоящего времени остается открытым нерешенными вопросы об оптимальной продолжительности адьювантной терапии и режим дозирования у больных с ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT*. Концепция оптимальной продолжительности в разные периоды

времени отличалось. С 2007 по 2012гг на основании данных рандомизированного исследования ACOSOG Z 9001 стандартной продолжительностью считалось 12 мес. С 2012г по настоящее время стандартным подходом является адъювантная терапия в течении 3 лет. Однако в мировой литературе опубликованы данные исследования, которые показывают, что с увеличением продолжительности адъювантной терапии до 5 лет (PERCIST 5) и до 6 лет (IMAGIST) приводит к улучшению показателей выживаемости.

Адъювантная терапия проводилась только пациентам с высоким и умеренным риском прогрессирования заболевания после хирургического лечения.

Из 406 (после R0 и R1 резекций) оперированных больных, адъювантная проводилось 179 (41,8%). Из них у 121 адъювантная терапия проводилось в течении 3 лет, 43 – в течении 1 года и у 15 – в течении 5 лет (Таблица 46).

Таблица 46 - Характеристика больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО, которым проводилась адъювантная терапия

Клинико-морфологический критерий (n= 179)	1 год (n = 43)	3 года (n=121)	5 лет n (15)
Пол:			
Муж.	17 (40,1%)	53 (43,8%)	6 (40 %)
Жен.	26 (59,9%)	68 (56,2%)	9 (60%)
Возраст, лет. Медиана (минимум-максимум)	61 (27 – 74)	57 (23 – 82)	54 (24 – 85)
Локализация:			
Пищевод	1 (2,3%)	2 (1,7%)	-
Желудок	20 (46,5%)	57 (47,1%)	12 (80%)
ДПК	6 (14%)	15 (12,4%)	2 (13,3%)
Тонкая кишка	12 (27,9%)	32 (26,3%)	1 (6,7%)
Ободочная кишка	1 (2,3%)	3 (2,5%)	-
Прямая кишка	1 (2,3%)	6 (5,0%)	-
Внеорганные ГИСО	2 (4,7%)	6 (5,0%)	-
Митотический индекс			
До 5 митозов	11 (25,6%)	35 (28,9%)	1 (6,7%)
6 – 10 митозов	19 (44,2%)	53 (43,8%)	8 (53,3%)
Более 10 митозов	13 (30,2%)	33 (27,3%)	6 (40%)

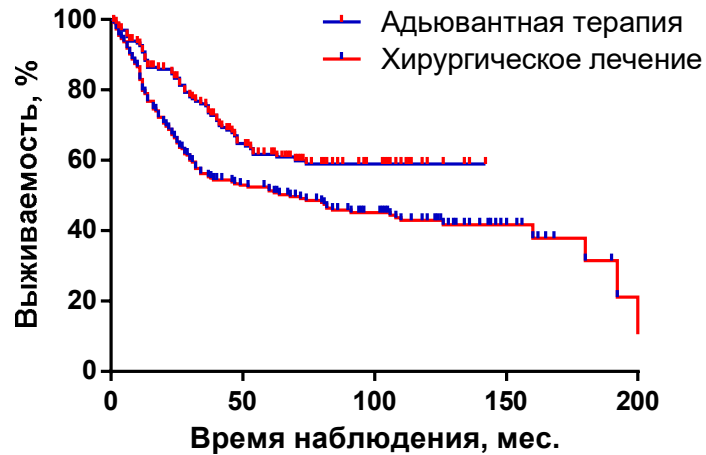
Размеры:			
До 5 см	2 (4,7%)	10 (8,3%)	1 (6,7%)
6 – 10 см	18 (41,9%)	42 (34,7%)	2 (13,3%)
≤ 10 ≤ 15 см	16 (37,2%)	40 (33,0%)	2 (13,3%)
Более 15 см	7 (16,3%)	29 (24,0%)	10 (66,7%)
Тип клеточного строения:			
Веретенклеточный	34 (79,1%)	102 (84,3%)	11 (73,3%)
Эпителиоидный	4 (9,3%)	9 (7,4%)	1 (6,7%)
Смешанный	5 (11,6%)	10 (8,3%)	3 (20%)
Хирургическое лечение			
R0	42 (97,7%)	119 (98,3%)	15 (100%)
R1	1 (2,3%)	3 (2,5%)	-

При сравнительном подгрупповом анализе нами отмечено, что адьювантная терапия приводит к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости (Рисунок 58), при этом не влияет на ОВ (Рисунок 59).

По нашим данным 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных, которым проводилась адьювантная терапия иматинибом независимо от ее продолжительности составила 61,7% против 52,3% в группе больных, которым проводилось только хирургическое лечение ($p=0,0026$; HR (CI 95%) 0,6341 (0,4751 – 0,8481)).

Как видно на графике, отмечается более резкое снижение кривых БРВ больных, в 2-х временных интервалах: после 12 и 36 месяцев, что соответствует отмене адьювантной терапии иматинибом. Быстрое прогрессирование заболевания после отмены адьювантной терапии после 12 и 36 месяцев косвенно свидетельствует о возможной недостаточной продолжительности лечения.

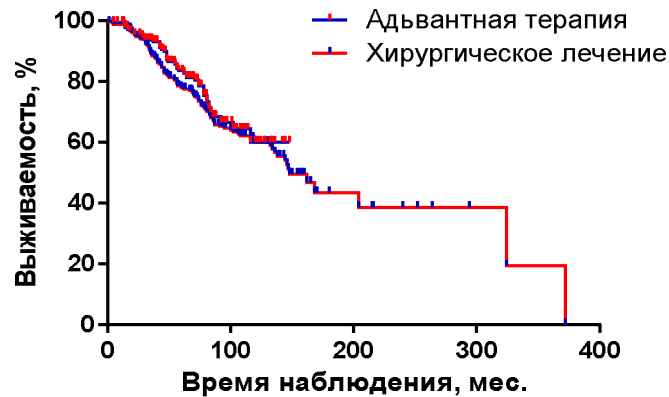
Общая 5-летняя выживаемость по группам составила 85,9% против 78,4%. Результаты статистически недостоверны ($p=0,5581$; HR (CI 95%) = 0,9025 (0,6304 – 1,274)).



$p=0,0026$

Критерий	БРВ	
	Адьювантная терапия	Хирургическое лечение
Событие	61/179; 34,1%	127/222; 57,2%
Медиана ОВ, мес.	Не достигнута	68

Рисунок 58 - БРВ у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от проведения адьювантной терапии иматинибом

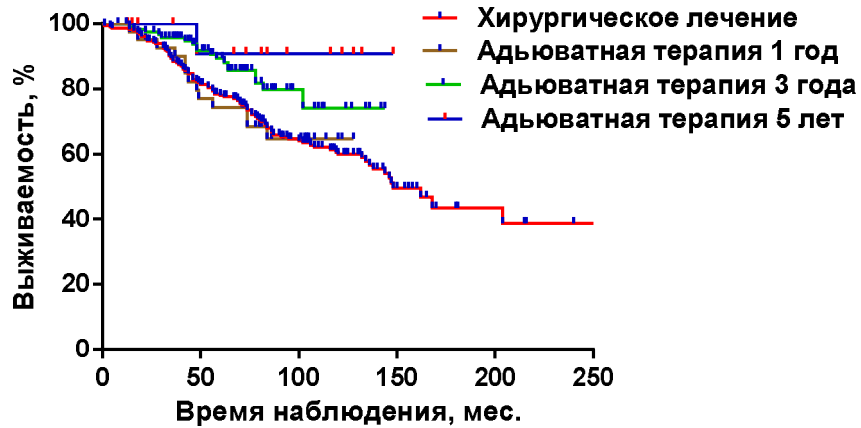


$p=0,5581$

Критерий	ОВ	
	Адьювантная терапия	Хирургическое лечение
Событие	44/179; 24,6%	94/222; 42,3%
Медиана ОВ, мес.	Не достигнута	128

Рисунок 59 - ОВ у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от проведения адьювантной терапии иматинибом

Для оценки влияния продолжительности адъювантной терапии на отдаленные результаты нами проведен сравнительный анализ показателей ОВ и БРВ (Рисунок 60).



Критерий	ОВ			
	1 год	3 года	5 лет	ХЛ
Событие	20/43; 46,5%	23/121; 19,0%	1/15; 6,7%	94/222; 42,3%
Медиана ОВ, мес.	Не дост.	Не дост.	Не дост.	128

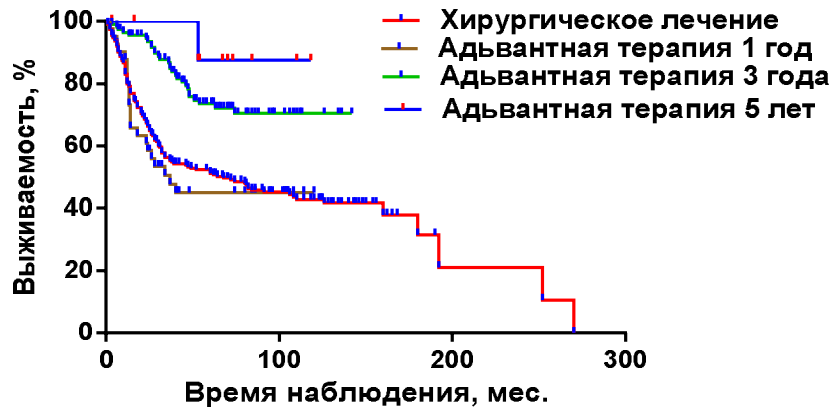
$p=0,0156$ (between 3/5 years adjuvant and surgical)
 $p=0,9813$ (between 1 year adjuvant and surgical)
 $p=0,0828$ (between 3/5 years adjuvant and 1 year adjuvant)

Рисунок 60 - ОВ в зависимости от продолжительности адъювантной терапии иматинибом

Общая 5- и 10-летняя выживаемость в группах больных, которым проводилось 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 ОВ 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 ОВ 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).

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) (Рисунок 61).



Критерий	БРВ			
	1 год	3 года	5 лет	ХЛ
Событие	29/43; 67,4%	31/121; 25,6%	1/15; 6,7%	127/222; 7,2%
Медиана ОВ, мес.	48	Не дост.	Не дост.	68

$p < 0,0001$ (над таблицей, охватывающей все группы адъювантной терапии)
 $p = 0,6830$ (под таблицей, охватывающей группы 1 год и 3 года)
 $p = 0,0377$ (под таблицей, охватывающей группы 3 года и 5 лет)

Рисунок 61 - БРВ в зависимости от продолжительности адъювантной терапии иматинибом

Пятилетняя БРВ составила 46,6%, 73,5%, 87,6% соответственно против 52,3% в группе хирургического лечения ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 25,20$).

Таким образом, достоверное улучшение показателей выживаемости у больных с умеренным и высоким риском прогрессирования заболевания отмечены только в результате проведения адъювантной терапии иматинибом продолжительностью 3 и 5 лет. Адъювантная терапия в течении 1-го года не приводит к улучшению показателей БРВ и ОВ. С увеличением продолжительности адъювантной терапии улучшаются и показатели выживаемости больных.

3.2.2.1.1 Препредиктивное значение генетического статуса *KIT* и *PDGFRA* в адъювантной терапии иматинибом

Основным предиктивным фактором лечения ТКИ у больных с стромальными опухолями ЖКТ, является мутационный генетический профиль опухоли. Из 179 больных, которым

проводилась адьювантная 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

В группе больных после хирургического лечения исследование мутационного статуса проведен 79 больных из 222. Для оценки прогностической значимости мутационного статуса у больных, которым проводилась адьювантная терапия, нами проведен сравнительный анализ выживаемости в зависимости от типа и локализации мутаций. Поскольку, по нашим данным, проведение адьювантной терапии иматинибом продолжительностью 1 год не оказало существенного влияния на прогноз пациентов с локализованными и местно-распространёнными гастроинтестинальными стромальными опухолями, данная категория больных была исключена из последующего анализа отдалённых результатов лечения (Таблица 47).

Таблица 47 - Мутационный статус ГИСО у больных, которым проводилась адьювантная терапия иматинибом

Клинико-морфологический критерий (n= 81)	1 год (n = 21)	3 года (n=54)	5 лет n (6)
Пол: Муж.	9 (42,9%)	26 (48,1%)	2 (33,3 %)
Жен.	12 (57,1%)	28 (51,9%)	4 (66,7%)
Возраст, лет. Медиана (минимум-максимум)	62 (27 – 74)	57 (23 – 82)	54 (24 – 85)
Локализация:			
Пищевод	1 (4,8%)	-	-
Желудок	9 (42,9%)	28 (51,9%)	5 (83,3%)
ДПК	4 (19,1%)	5 (9,2%)	1 (16,7%)
Тонкая кишка	6 (28,4%)	13 (24,1%)	-
Ободочная кишка	1 (4,8%)	-	-
Прямая кишка	-	6 (11,1%)	-
Внеорганные ГИСО	-	2 (3,7%)	-
Митотический индекс (МИ):			
До 5 митозов	5 (23,8%)	15 (27,8%)	1 (16,7%)
6 – 10 митозов	9 (42,9%)	22 (40,7%)	3 (50,0%)
Более 10 митозов	7 (33,3%)	17 (31,5%)	2 (33,3%)

Размеры:			
До 5 см	1 (4,8%)	2 (3,7%)	-
6 – 10 см	7 (33,3%)	23 (42,6%)	-
≤ 10 ≤ 15 см	8 (38,1%)	19 (35,2%)	1 (16,7%)
Более 15 см	5 (23,8%)	10 (18,5%)	5 (83,7%)
<i>KIT</i> мутации	14 (66,7%)	37 (68,5%)	3 (50,0%)
9 экзон	2 (14,3%)	5 (13,5%)	1 (33,3%)
11 экзон	12 (85,7%)	32 (86,5%)	2 (66,7%)
<i>PDGFRA</i> мутации*	3 (14,2%)	6 (11,1%)	3 (50,0%)
D842V	2 (66,7%)	4 (66,7%)	-
non D842V	1 (33,3%)	2 (33,3%)	3 (100%)
WT <i>KIT</i> и <i>PDGFRA</i>	4 (19,1%)	11 (20,4%)	-

* - все *PDGFRA* мутации для удобства разделены на 2 группы: D842V резистентные к иматинибу и non D842V чувствительные к терапии иматинибом.

При сравнительном подгрупповом анализе проведение адьювантной терапии статистически достоверно улучшает только показатели БРВ у больных с мутациями в гене *KIT* ($p = 0,0094$; HR (CI 95%) = 2,296 (1,217 – 3,650)). При оценке БРВ с локализацией мутаций в гене *PDGFRA* и WT и ОБ отдаленные результаты противоречивы, возможно из-за малого количества больных (Рисунок 62).

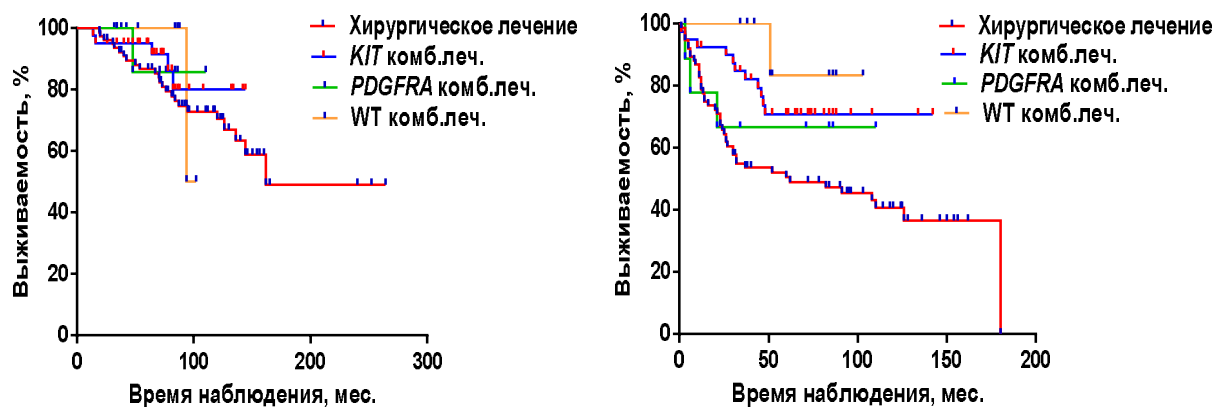
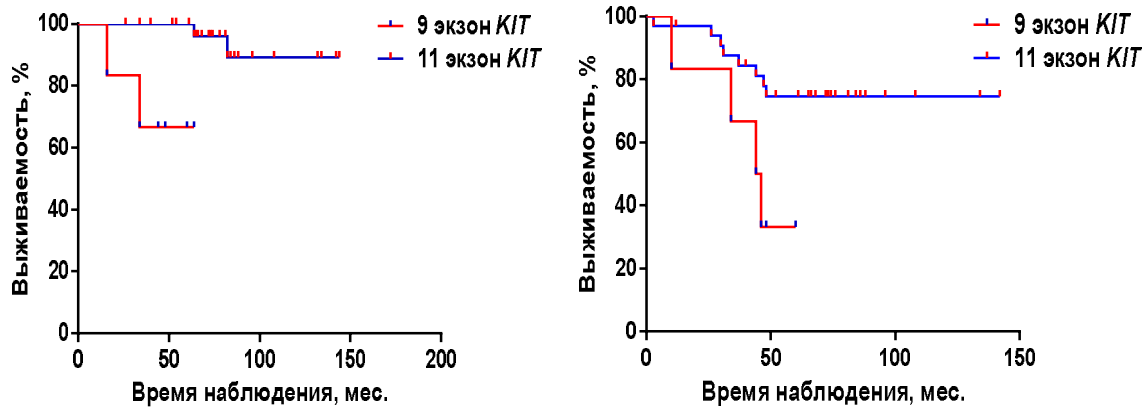


Рисунок 62 - ОБ и БРВ больных после хирургического и комбинированного лечения в зависимости от локализации мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*

По данным литературы эффективность терапии иматинибом и прогноз лучше у больных с мутациями в 11 экзоне по сравнению с 9 экзоном гена *KIT*. Для оценки прогностической

значимости локализации мутаций в гене *KIT* нами проведен сравнительный анализ результатов комбинированного лечения (Рисунок 63).



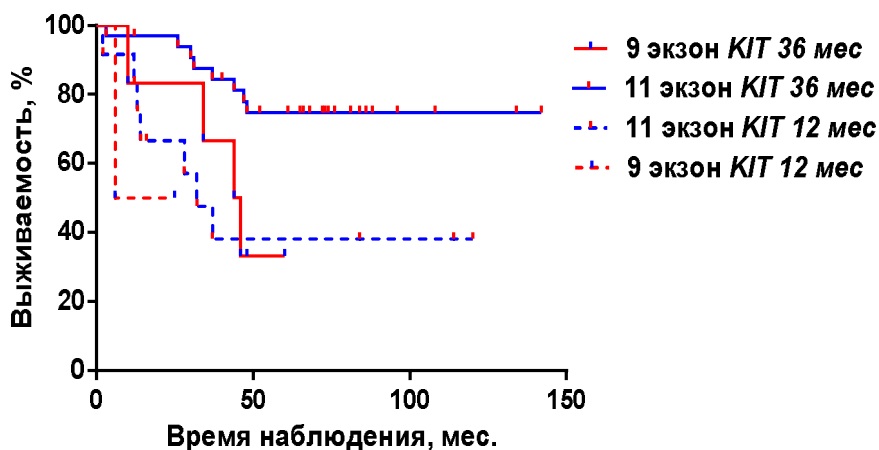
Критерий	OV		БРВ	
	9 экзон	11 экзон	9 экзон	11 экзон
Событие	2/8; 25%	2/46; 4,3%	4/8; 50%	8/46; 17,4%
Медиана OV, мес.	Не дост.	Не дост.	45	Не дост.

Рисунок 63 - OV и БРВ после адьювантной терапии иматинибом у больных с мутациями в 9 и 11 экзонах *KIT*

Достоверно лучшие OV и БРВ отмечены у пациентов с локализацией мутаций в 11 экзоне по сравнению с 9 экзоном гена *KIT*. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 96,2% против 81,8% ($p = 0,0019$; HR (CI 95%) = 10,98 (9,368 – 11,206) и 66,7% против 33,3% ($p = 0,0328$; HR (CI 95%) = 3,391 (1,175 – 34,58) соответственно.

В настоящее время актуальным и спорным остается вопрос об оптимальной продолжительности адьювантной терапии иматинибом. Создается впечатление, что с увеличением продолжительности адьювантной терапии иматинибом улучшаются и отдаленные результаты больных. Однако статистически достоверная тенденция к улучшению результатов выживаемости с увеличением продолжительности адьювантной 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 (Рисунок 64) и общей (Рисунок 65) выживаемости после проведения адьювантной терапии в течении 1-го года и 3-х лет у больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*.



Критерий	БРВ			
	9 экзон 36 мес.	9 экзон 12 мес	11 экзон 36 мес	11 экзон 12 мес
Событие	4/6; 66,7%	1/2; 50,0%	8/32; 25,0%	7/12; 58,3%
Медиана ОВ, мес.	45	32	Не дост.	74

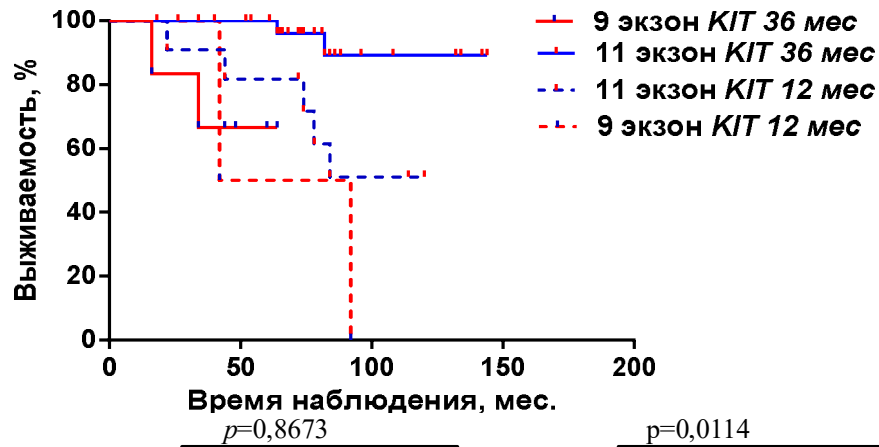
Statistical significance: $p=0,2755$ (comparing 9 exon groups), $p=0,0058$ (comparing 11 exon groups).

Рисунок 64 - БРВ после адьювантной терапии иматинибом продолжительностью 1 и 3 года у больных с мутациями в 9 и 11 экзонах *KIT*

Увеличение продолжительности адьювантной терапии приводит к достоверному улучшению БРВ только у больных с мутациями в 11 экзоне *KIT*.

Пятилетняя БРВ составила 74,7% у больных с адьювантной терапией иматинибом в течении 3 лет, против 38,1% - продолжительностью 1 год ($p = 0,0058$; HR (CI 95%) = 0,2677 (0,04408 – 0,5824)).

В группе больных с мутациями в 9 экзоне различия в безрецидивной выживаемости нами не отмечено. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 33,3% против 50,0% ($p = 0,2755$; HR (CI 95%) = 0,3411 (0,005426 – 3,665) соответственно).



Критерий	ОВ			
	9 экзон, 36 мес.	9 экзон, 12 мес	11 экзон, 36 мес	11 экзон, 12 мес
Событие	2/6; 33,3%	2/2; 100%	2/32; 6,3%	5/12; 41,7%
Медиана ОВ, мес.	Не дост.	64	Не дост.	Не дост.

Рисунок 65 - ОВ после адьювантной терапии иматинибом продолжительностью 1 и 3 года у больных с мутациями в 9 и 11 экзонах *KIT*

Аналогичная ситуация сохраняется и при сравнительной оценке общей выживаемости. У больных с мутациями в 11 экзоне *KIT* 5-летняя ОВ составила 96,2% против 81,8% после адьювантной терапией иматинибом в течении 3 лет и 1 год ($p = 0,0114$; HR (CI 95%) = 0,1584 (0,02309 – 0,6177)). В группе больных с мутациями в 9 экзоне *KIT* 5-летняя общая выживаемость составила 66,7% против 50% ($p = 0,8673$; HR (CI 95%) = 0,8771 (0,1133 – 5,760) соответственно.

Таким образом, адьювантная терапия иматинибом приводит к улучшению отдаленных результатов больных с локализованными и местно-распространёнными ГИСО. Достоверное улучшение показателей ОВ и БРВ отмечено только в результате проведения адьювантной терапии продолжительностью 3 и 5 лет. Адьювантная терапия продолжительностью 1 год не приводила к улучшению отделенных результатов. С увеличением продолжительности адьювантной терапии иматинибом отмечается и улучшение результатов выживаемости. Однако, статистически достоверное улучшение показателей выживаемости с увеличением продолжительности адьювантной терапии отмечается только при ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT*.

При ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT* увеличение длительности адьювантной 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 адьювантной терапии иматинибом.

3.2.2.2 Неoadьювантная терапия иматинибом у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО

В настоящее время вопрос эффективности предоперационной терапии иматинибом остаётся актуальным и дискуссионным. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения у пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания свидетельствуют о необходимости применения комбинированного подхода, включающего неoadьювантную и адьювантную терапию ингибиторами тирозинкиназ. Следует отметить, что в мировой литературе отсутствуют рандомизированные исследования, посвящённые оценке эффективности неoadьювантной терапии иматинибом.

Предоперационная терапия иматинибом проведена 46 больным. Из них 21 мужчина и 25 женщин, средний возраст составил 59 (26 – 86). Оптимальнее всего планировать хирургическое лечение на момент достижения максимального эффекта (стабилизации) лечения иматинибом. Средняя продолжительность предоперационной терапии составила 15 мес (от 2 до 24 месяцев) (Таблица 48).

Таблица 48 - Характеристика больных, которым проводилось предоперационная терапия иматинибом

Критерий	n = 46	%
Объективный ответ:		
Полный ответ	-	-
Частичная регрессия	42	91,4
Стабилизация процесса	2	4,3
Прогрессирование заболевания	2	4,3
Мутационный статус (n = 23)*		
<i>KIT</i>	16	69,7
9 экзон	4	17,4
11 экзон	12	52,2
<i>PDGFRA</i>	3	13,0
D842V	2	8,7
Non D842V	1	4,3
WT	4	17,4

Продолжительность (мес)		
До 3 мес	3	6,5
От 3 до 12 мес	19	41,3
Более 12 мес	24	52,2
Адьювантная терапия иматинибом	32	69,6
Сложные анатомические локализации	27	58,7
Пищевод	4	14,8
Кардиоэзофагеальный переход	5	18,6
ДПК	10	37,0
Прямая кишка	8	29,6
Хирургическое лечение		
Экономные операции	42	91,3
Стандартные операции	4	8,7

* - мутационный статус *KIT* и *PDGFRA* исследован только у 23 больных

После хирургического этапа стандартным подходом является проведение адьювантной терапии иматинибом. Важно отметить, что 27 больным неоадьювантная терапия проведена при ГИСО сложных анатомических локализаций: 10 – ДПК, 8 - прямая кишка и 9 – пищевод и кардиоэзофагеальный переход. Из них, 5 больным (3 - с ГИСО прямой кишки и 2 – пищевода) в связи с низким риском прогрессирования заболевания проводилось только предоперационная терапия.

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.

В нашей когорте больных наблюдался клинический случай пациента со стромальной опухолью пищевода с точечной заменой D842V в 18 экзоне *PDGFRA* с парадоксальным ответом на предоперационную терапию иматинибом:

Больной К., 58 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с жалобами на затруднение прохождения пищи по пищеводу (дисфагия 2-3 степени). Ранее при обследовании по месту жительства обнаружено неэпителиальная опухоль средней трети грудного отдела пищевода. При эндоскопической пункционной биопсии опухоли с последующим гистологическим исследованием диагностировано стромальная опухоль, веретенчатого типа строения, с 12 митозами в 50 ПЗ x 400, с наличием очагов некроза,

размерами 15,4x9,6x11,5 см. При ИГХ исследовании опухоль экспрессирует CD117 (+++), виментин (++), DOG1 (++).

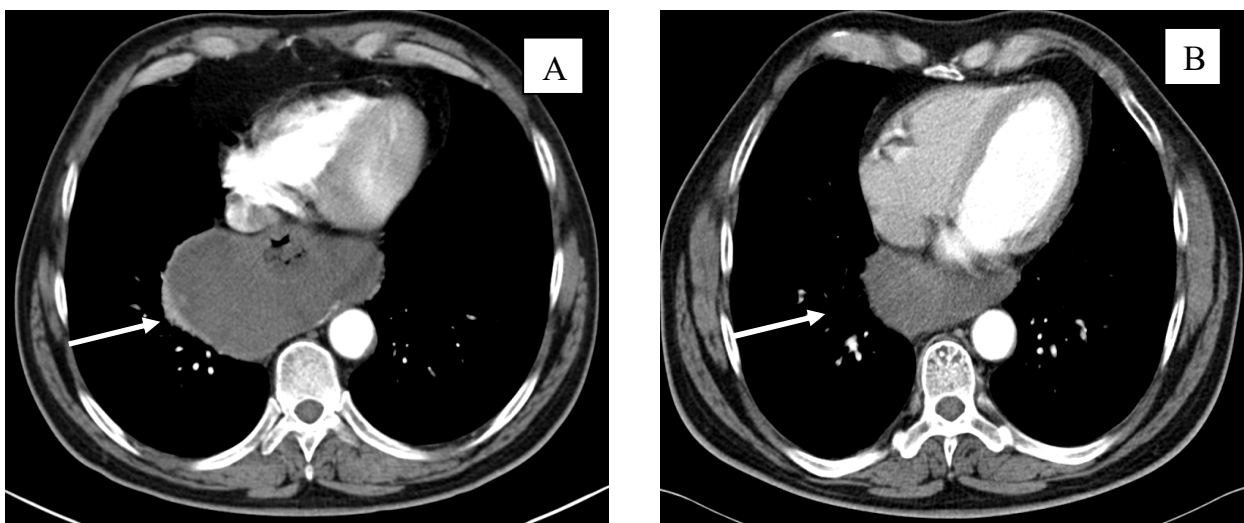
От предложенного хирургического лечения по месту жительства больной отказался и обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

По данным обследования: КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием – на уровне с/3 грудного отдела пищевода, несколько ниже бифуркации трахеи определяется экзотичное опухолевое образование, с четкими контурами, исходящая из задней стенки пищевода, поражая около $\frac{1}{2}$ его полуокружности. Других проявлений опухолевого процесса не обнаружено; ФГДС на уровне 32 см от резцов определяется опухолевая инфильтрация, суживающая просвет пищевода до щелевидный. Выше определяется супрастенотическое расширение просвета пищевода. При ультразвуковом сканировании определяется неэпителиальное образование размерами более 10 см, исходящая из мышечного слоя задней стенки пищевода. При пересмотре представленных гистологических препаратов подтвержден ГИСО, веретенноклеточного варианта строения с высокой митотической активностью.

Больной обсужден на мультидисциплинарном консилиуме по лечению больных с ГИСО – учитывая, симптомное течение (дисфагия 2-3 ст.), веретенноклеточный вариант строения, высокую митотическую активность опухоли принято решение о проведении предоперационной терапии иматинибом 400 мг в сутки.

При исследовании генетического профиля опухоли точечная замена D842V в 18 экзоне *PDGFRA*. Необходимо отметить, что в процессе лечения отмечено улучшение общего состояния больного и уменьшения дисфагии. С учётом молекулярно-генетического профиля опухоли, клинического течения на фоне лечения, решено выполнить КТ с в/в контрастированием лечения, для оценки эффективности терапии иматинибом.

По данным повторного КТ исследования через 1 месяц после начала терапии иматинибом отмечено уменьшение в размерах первичной опухоли с 15,4x11,5 до 12,5 x 8,5 см. С учетом положительной динамики, решено продолжить терапию иматинибом в прежнем режиме до достижения максимального эффекта, который был достигнут через 5 месяцев терапии в виде уменьшения размеров первичной опухоли до 5,4 x 3,8 см (Рисунок 66).



* А – до начала лечения; В – на максимальном эффекте

Рисунок 66 - КТ грудной клетки с в/в усилением больного К

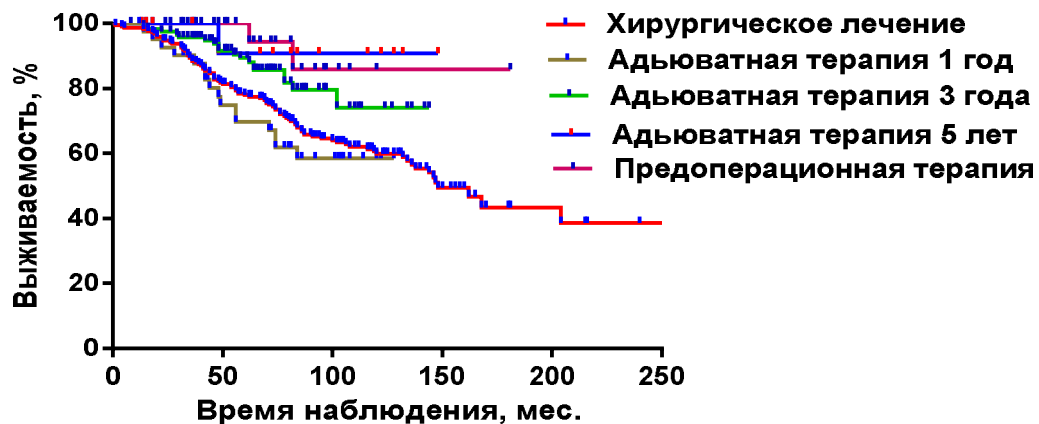
Таким образом, в результате проведения предоперационной терапии иматинибом удалось достичь клинически значимый положительный эффект. Пациент повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме и принято решение о выполнении хирургического этапа. Больному выполнена дистальная резекция грудного отдела пищевода с одномоментной пластикой широким желудочным стеблем из комбинированного лапаротомного и торакотомного доступа. Послеоперационное течение протекло без осложнений. При гистологическом исследовании удаленной опухоли выявлено ГИСО пищевода, веретенноклеточного варианта строения, с выраженным лечебным патоморфозом.

Учитывая положительный эффект на проведенную предоперационную терапию иматинибом, размеры и высокую митотическую активность первичной опухоли до начала лечения, несмотря на молекулярно-генетический статус опухоли, больной повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме и рекомендована адъювантная терапия иматинибом 400 мг в сутки продолжительностью до 3 лет. В настоящее время (1,5 года после хирургического вмешательства) больной наблюдается без признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Описанный клинический случай помимо парадоксального ответа на проведенное лечение иматинибом при точечной замене D842V 18 экзона *PDGFRA*, показывает роль предоперационной терапии в повышении возможности выполнения R0 резекций и органосохранных операций, в особенности в случаях ГИСО сложных анатомических локализаций.

Для оценки влияния предоперационной терапии иматинибом на отдалённые результаты лечения нами был проведён сравнительный анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших неоадьювантную терапию, в сопоставлении с больными после хирургического и комбинированного лечения с последующей адьювантной терапией продолжительностью 1, 3 и 5 лет.

Общая 5-летняя выживаемость в группах больных, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение с предоперационной и адьювантной 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 ОВ нами отмечены в результате проведения комбинированного лечения с предоперационной ($p = 0,0092$; HR (CI 95%) = 2,103 (1,263 – 4,824) и адьювантной 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 67).



$p=0,0828$

Критерий	ОВ				
	1 год	3 года	5 лет	НеоАТ	ХЛ
Событие	20/43 46,5%	23/121 19,0%	1/15 6,7%	2/40 5%	94/222 42,3%
Медиана ОВ, мес.	Не дост.	Не дост.	Не дост.	Не дост.	148

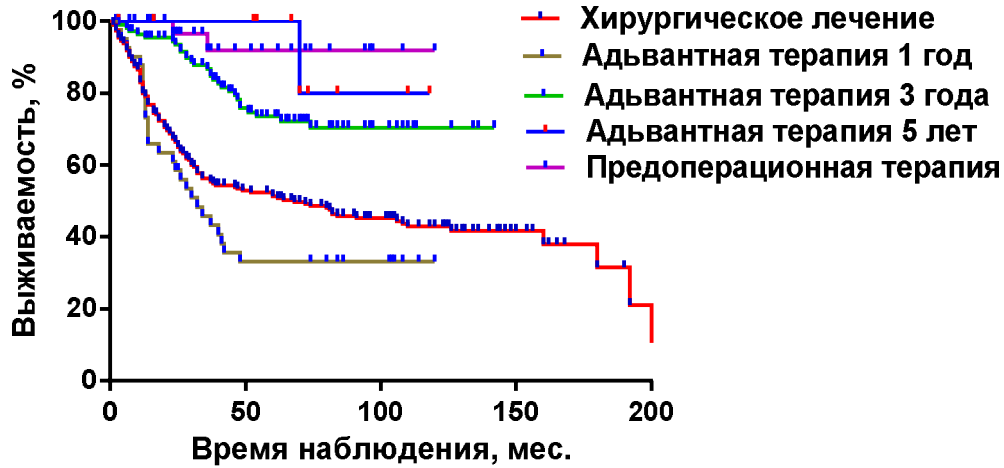
$p=0,0156$

$p=0,0092$

Рисунок 67 - ОВ у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО в зависимости от подхода к лечению

При сравнительной оценке 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 адьювантной 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 (Рисунок 68).



Критерий	БРВ				
	1 год	3 года	5 лет	НеоАТ	ХЛ
Событие	29/43 67,4%	31/121 25,6%	1/15 6,7%	2/40 4,3%	127/222 57,2%
Медиана ОВ, мес.	48	Не дост.	Не дост.	Не дост.	68

$p = 0,0828$ (above the table)
 $p < 0,0001$ (under the 1-year, 3-year, 5-year, and NeoAT columns)
 $p < 0,0001$ (under the NeoAT and ХЛ columns)

Рисунок 68 - БРВ в зависимости от в зависимости от подхода к лечению

Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группах больных, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение с предоперационной и адьювантной терапией иматинибом в течении 1 года, 3-х и 5 лет составила 52,3%, 100%, 46,6%, 73,5% и 91,8% соответственно ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 25,2$).

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 адьювантной терапией иматинибом в течение 5 лет не различаются. При схожих показателях ОВ и БРВ в группах больных после комбинированного лечения с предоперационной и адьювантной терапией иматинибом продолжительностью до 5 лет можно предполагать, что на отдаленных результатах влияет не режим, а продолжительность лечения. Однако, необходимо также учитывать, что

предоперационная терапия приводит и к повышению резектабельности, что тоже влияет на результаты лечения.

Таким образом, проведение предоперационной терапии иматинибом способствует повышению резектабельности у пациентов с локализованными и местно-распространёнными гастроинтестинальными стромальными опухолями. Частота выполнения операций в объёме R0, R1, R2 и эксплоративных вмешательств после неоадьювантной терапии составила 95,6%, 2,2%, 2,2% и 0% соответственно против 76,2%, 8,9%, 4,5% и 2,2% у больных с местно-распространёнными ГИСО, которым не проводилась неоадьювантная терапия.

Предоперационная терапия иматинибом, также способствует уменьшению объёма хирургических вмешательств. Так, доля экономных операций после неоадьювантного лечения составила 91,3%, тогда как в группе пациентов, не получавших предоперационную терапию, данный показатель не превышал 22,0%. Особенно важно расширить показания к предоперационной терапии в случаях с ГИСО сложных анатомических локализаций, при которых, необходимо выполнять объёмные, сложные, органуносящие, плохофункциональные хирургические вмешательства.

Помимо повышения резектабельности и частоты выполнения экономных операций, предоперационная терапия иматинибом приводит к улучшению показателей выживаемости.

3.2.3 Результаты однопараметрической и мультипараметрической регрессии Кокса в исследуемой когорте пациентов с ГИСО

Для выявления наиболее значимых прогностических критериев, влияющих на БРВ и ОВ нами проведен одно- и многопараметрический анализ с использованием регрессионной модели Кокса.

При однофакторном анализе наиболее значимое влияние на показателях БРВ (Таблица 49) и ОВ (Таблица 50) у больных с локализованными и местно-распространёнными гастроинтестинальными опухолями оказали: радикальное (R0) хирургическое лечение ($p=0,025$; HR (95% CI) = 9,69(1,32-71,06), комбинированное лечение с предоперационной ($p=0,006$; HR (95% CI) = 7,21 (1,77-29,38) и адьювантной терапией иматинибом продолжительностью адьювантной 3 года ($p<0,0001$; HR (95% CI) = 0,42 (0,27-0,65). Критерии, коррелирующие с неблагоприятным прогнозом, являются: нерадикальное хирургическое лечение (R1/R2) ($p=0,0002$; HR (95% CI) = 27,28 (3,31-224,61) и эксплоративные операции ($p=0,001$; HR (95% CI) = 0,29 (0,14-0,59), отказ от хирургического вмешательства ($p=0,001$; HR (95% CI) = 0,29 (0,14-0,59) и разрыв капсулы опухоли ($p=0,026$; HR (95% CI) = 0,59 (0,37-0,94).

Таблица 49 - Однофакторный и многофакторный анализ прогностических параметров БРВ при локализованных и местно-распространённых ГИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	P	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
Хирургическое лечение	0,017	2,28 (1,16-4,46)	0,024	0,21 (0,05-0,81)
- R0 резекции	<0,0001	3,21 (2,35-4,38)	<0,0001	56,73 (6,97-461,40)
- R1/R2 резекции	<0,0001	0,32 (0,23-0,44)	0,002	27,28 (3,31-224,61)
- энуклеация опухоли	0,130	0,53 (0,24-1,20)	-	-
- эксплоративные опер.	<0,0001	0,23 (0,13-0,44)	0,003	0,15 (0,04-0,52)
- без операции	<0,0001	0,24 (0,13-0,44)	-	-
Объем операции				
- экономные резекции	<0,0001	3,36 (2,19-5,15)	<0,0001	3,11 (2,01-4,81)
- стандартные резекции	<0,0001	0,30 (0,19-0,46)	-	-
Хирургический доступ				
- открытые операции	<0,0001	0,33 (0,20-0,54)	0,016	0,52 (0,31-0,88)
- МИТ	<0,0001	3,08 (1,84-5,13)	-	-
НЦКО	<0,0001	0,33 (0,22-0,49)	0,001	0,50 (0,33-0,76)
Адьювантная терапия	<0,0001	2,16 (1,58-2,95)	0,001	2,32 (1,61-3,34)
- 1 год	0,238	1,71 (0,70-4,15)	-	-
- 3 года	0,006	0,58 (0,39-0,85)	0,001	0,32 (0,20-0,50)
- 5 лет	<0,0001	2,55 (1,80-3,61)	-	-
Неоадьювантная терапия	0,001	11,18 (2,78-45,03)	0,006	7,21 (1,77-29,38)

Таблица 50 - Однофакторный и многофакторный анализ прогностических параметров ОВ при локализованных и местно-распространёнными ГИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
Хирургическое лечение	0,016	2,75 (1,20-6,30)	-	-
- R0 резекции	<0,0001	2,47 (1,72-3,55)	0,025	9,69(1,32-71,06)
- R1/R2 резекции	<0,0001	0,42 (0,30-0,60)	0,095	5,52 (0,74-41,05)
- энуклеация опухоли	0,825	1,14 (0,36-3,58)	-	-
- эксплоративные операции	0,001	0,29 (0,14-0,59)	-	-
- без операции	0,001	0,29 (0,14-0,59)	-	-
Объем операции				
- экономные резекции	<0,0001	2,77 (1,71-4,48)	<0,0001	2,55 (1,56-4,15)
- стандартные резекции	<0,0001	0,36 (0,22-0,58)		-

Хирургический доступ				
- открытые операции	0,004	0,42 (0,23-0,76)	0,023	0,50 (0,27-0,91)
- МИТ	0,004	2,39 (1,32-4,31)	-	-
Разрыв капсулы опухоли	<0,0001	0,45 (0,29-0,71)	0,026	0,59 (0,37-0,94)
Адьювантная терапия	0,151	1,30 (0,91-1,87)	-	-
- 1 год	0,841	0,92 (0,41-2,08)	-	-
- 3 года	0,001	0,48 (0,31-0,75)	<0,0001	0,42 (0,27-0,65)
- 5 лет	0,068	1,44 (0,97-2,13)		-
Неoadьювантная терапия	0,050	2,68 (1,01-7,25)	0,077	2,46 (0,91-6,68)

3.3 Заключение

В настоящее время хирургическое вмешательство остается основным методом лечения пациентов с локализованными и местно-распространёнными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Однако его эффективность ограничивается степенью местного распространения опухолевого процесса и радикальностью выполненной операции.

У больных с умеренным и высоким риском прогрессирования заболевания, с учетом неудовлетворительных результатов хирургического лечения необходим комбинированный подход к лечению. Высокая эффективность иматиниба и хорошая переносимость при лечении больных с метастатическими ГИСО оправдывает его применение в адьювантом и неoadьювантном режимах.

Отдельную прогностическую группу представляют больные с размерами первичной опухоли менее 2,0 см. По данным мировой литературы мини ГИСО не прогрессируют, даже наоборот имеют тенденцию к регрессии, при этом имеют аналогичный мутационный профиль *KIT* и *PDGFRA* что и спорадические ГИСО [8]. С учетом этих особенностей пациентам с мини-ГИСО желудка и ДПК показано динамическое наблюдение. В случаях когда при обследовании отмечается неоднородная эхо-структур по данным эндо-УЗИ, активного накопления контрастного препарата при КТ исследования и/или увеличении опухоли в размерах в динамике показано хирургическое лечение. Пациентам с мини-ГИСО тонкой и прямой кишки, учитывая более высокий риск прогрессирования заболевания, показано хирургическое лечение [214]

Выбор объема оперативного вмешательства у больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями определяется локализацией и степенью местного распространения опухолевого процесса. Данные мировой литературы и результаты наших наблюдений свидетельствуют о том, что энуклеация опухоли не может рассматриваться как радикальный

метод лечения и не должна применяться у пациентов с ГИСО независимо от их прогностических характеристик. [1, 273].

По данным мировой литературы прогноз больных после экономных и стандартных резекций не отличаются, что оправдывает выполнение экономных органосохраняющих операций [1]. По нашим данным показатели выживаемости после экономных операций достоверно лучше, чем после стандартных резекций. Полученные нами лучшие отдаленные результаты после экономных операций, вероятнее всего связаны, с включением в данную группу 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-распространёнными ГИСО.

Хирургическое лечение может выполняться с использованием различных доступов — открытого, лапароскопического, робот-ассистированного, эндоскопического, а также их комбинированных вариантов. Выбор оперативного доступа определяется локализацией опухоли, её размерами и степенью местной инвазии в соседние органы и ткани. По нашим данным при сравнительном анализе различия в показателях общей и безрецидивной выживаемости не отмечено. По нашим данным, при сравнительном анализе достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между различными хирургическими подходами выявлено не было. Вместе с тем у пациентов, перенесших операции с применением малоинвазивных технологий, отмечались значительно более низкие показатели послеоперационной морбидности, интраоперационной кровопотери и длительности пребывания в стационаре. Показатели послеоперационной летальности в сравниваемых группах существенно не различались. Отсутствие различия в отдаленных результатах оправдывает выполнение малоинвазивных операций больным с локализованными ГИСО и размерами до 10 см.

Однако следует отметить, что в группе пациентов, перенесших малоинвазивные вмешательства, несколько чаще наблюдались интраоперационный разрыв капсулы опухоли и наличие опухолевых клеток по линии резекции. Частота данных осложнений составила 2,7% (2 случая) и 4,5% (3 случая) соответственно, а их суммарная частота достигала 6,8% (5 наблюдений). После открытых операций отмечается только 1 (0,9%) случай интраоперационного разрыва капсулы опухоли. Учитывая данные обстоятельства малоинвазивные операции должны выполняться опытными хирургами и в узкопрофильных онкологических клиниках.

Неудовлетворительные показатели выживаемости после радикальных хирургических вмешательств у пациентов с умеренным и высоким риском прогрессирования заболевания

свидетельствуют о необходимости применения комбинированного подхода к лечению, включающего предоперационную и послеоперационную терапию иматинибом.

До настоящего времени остается открытым вопрос об оптимальной продолжительности адьювантной терапии. По нашим данным достоверное улучшение показателей ОВ и БРВ отмечено только в результате проведения адьювантной терапии продолжительностью 3 и 5 лет. Улучшение показателей ОВ у больных получивших адьювантную терапию в течение 12 месяцев нами не отмечены.

Основным предикторным критерием терапии иматинибом больных с ГИСО является мутационный статус *KIT* и *PDGFRA* опухоли. По нашим данным отмечено сохранение предиктивной значимости при проведении адьювантной терапии иматинибом. Статистически достоверное улучшение показателей выживаемости с увеличением продолжительности адьювантной терапии отмечается только при ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT*. При мутациях в 9 экзоне *KIT* увеличение продолжительности адьювантной терапии не приводит к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости. У данных пациентов целесообразно изучать влияние адьювантной терапии на отдаленных результатов в режиме 800 мг в сутки, как при метастатической болезни. При остальных мутациях, за исключением точечной замены D842V в 18 экзоне *PDGFRA*, сохраняется статистическая недостоверная тенденция к улучшению показателей выживаемости с увеличением продолжительности адьювантной терапии иматинибом.

В настоящее время актуальным и спорным остается вопрос об эффективности предоперационной терапии иматинибом. Низкие показатели выживаемости и высокая частота нерадикальных вмешательств (R1/R2) у пациентов с местно-распространёнными и гигантскими гастроинтестинальными стромальными опухолями свидетельствуют о необходимости проведения предоперационной терапии иматинибом.

По нашим данным, применение неоадьювантной терапии иматинибом способствует повышению резектабельности опухолей и улучшению показателей выживаемости. У пациентов с гигантскими и местно-распространёнными ГИСО после проведения предоперационного лечения частота R0, R1, R2 и эксплоративных оперативных вмешательств составила 95,7%, 2,2%, 2,2% и 0% против 76,2%, 8,9%, 4,5% и 2,2% соответственно у больных, которым не проводилось предоперационное лечение ТКИ. Кроме того, в группе пациентов, получавших неоадьювантную терапию иматинибом, значительно чаще выполнялись экономные хирургические вмешательства — 91,3% против 22,0% у больных без предоперационного лечения. Особенно важным представляется расширение показаний к неоадьювантной терапии при ГИСО сложных анатомических локализаций, когда выполнение радикальной операции без

предварительного лечения требует выполнение обширных, технически сложных, оргауноносящих и плохифункциональных, инвалидизирующих хирургических вмешательств. Пятилетняя общая выживаемость в группах пациентов, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение с применением предоперационной и адьювантной терапии иматинибом продолжительностью 1 год, 3 года и 5 лет, составила 78,4%, 94,4%, 74,3%, 90,5% и 90,9% соответственно.

Аналогичные данные получены и при сравнительном анализе БРВ.

Таким образом, на основании полученных данных нами составлен алгоритм лечения больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО.

Пациентам с локализованными ГИСО размерами первичной опухоли до 10 см показано хирургическое лечение (за исключением больных с ГИСО сложных анатомических локализаций). Пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования заболевания после хирургического лечения показано проведение адьювантной терапии иматинибом в режиме 400 мг в сутки продолжительностью 3 или 5 лет.

При низком риске прогрессирования заболевания показано динамическое наблюдение.

Больным с локализованными ГИСО сложных анатомических локализаций, размерами опухоли более 10 см и местно-распространенным процессом показана неоадьювантная терапия иматинибом. Стандартной дозировкой иматиниба, как и в лечебном режиме является 400 мг в сутки за исключением больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*, которым показано лечение в режиме 800 мг в сутки. У пациентов с мутациями в 17-м экзоне гена *KIT* и точечной заменой D842V в 18-м экзоне гена *PDGFRA* отмечается первичная резистентность к тирозинкиназным ингибиторам, в связи с чем проведение предоперационной терапии у данной категории больных не показано. При ГИСО с недостаточностью SDH возможно проведение неоадьювантной терапии тирозинкиназными ингибиторами 2-й и 3-й линий – сунитинибом и регорафенибом соответственно.

При достижении максимального ответа на предоперационную терапию иматинибом проводится хирургическое лечение с последующей адьювантной терапии в режиме 400 мг в сутки продолжительностью 3 года или 5 лет.

Исключением являются больные с ГИСО сложных анатомических локализаций с низким риском прогрессирования заболевания, которым проводилась неоадьювантная терапия с целью уменьшения распространённости опухоли и достижения технических условий для выполнения экономных, органосохранных операций.

Алгоритм лечения больных локализованными и местно-распространенными ГИСО представлен на рисунке 69.



Рисунок 69 - Алгоритм лечения больных локализованными и местно-распространенными ГИСО

ГЛАВА 4. РОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ГИСО

4.1 Обзор литературы

В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами. ГИСО характеризуются устойчивостью к традиционной химиотерапии и лучевому лечению и революционным моментом в лечении этих больных стало применение тирозинкиназных ингибиторов в 2001 году. В настоящее время в мировой клинической практике зарегистрированы четыре линии тирозинкиназных ингибиторов: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб. Основным предиктивным критерием эффективности таргетной терапии является мутационный профиль опухоли. У больных с мутацией D842V в 18 экзоне PDGFRA стандартные линии ТКИ неэффективны. В 2020г FDA в США зарегистрировала первый эффективный мультитаргетный препарат – авапритиниб для лечения данных больных.

До внедрения таргетной терапии прогноз у пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями оставался крайне неблагоприятным: медиана общей выживаемости составляла лишь 10–12 месяцев [30]. В настоящее время благодаря широкому применению ингибиторов тирозинкиназ показатели выживаемости у этих больных существенно улучшились, а медиана общей выживаемости достигла 76 месяцев. [19].

В настоящее время у больных с диссеминированными ГИСО неясным остается вопрос об эффективности хирургического лечения. На сегодняшний день в мировой литературе отсутствуют рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности циторедуктивных хирургических вмешательств. В литературе существуют отдельные публикации с противоречивыми данными, которые, как подтверждают, так и отрицают эффективность хирургического лечения. Спорным и актуальным также остается и вопрос об эффективности циторедуктивных операций на фоне лечения ТКИ 2-й и последующих линиях лечения.

4.1.1 Терапия первой линии иматинибом

На сегодняшний день иматиниб является препаратом первой линии в лечении больных с метастатическими ГИСО. Иматиниб является селективным ингибитором рецепторов КИТ и

PDGFRA. Механизм действия препарата основан на его конкурентном связывании со вторым тирозинкиназным доменом рецептора, что приводит к блокированию процессов аутофосфорилирования и активации внутриклеточных сигнальных каскадов, в конечном итоге индуцируя апоптоз опухолевых клеток. Иматиниб изначально применялся для лечения хронического миелолейкоза. Гиперэкспрессия рецептора CD117, вызванная активирующими KIT и PDGFRA мутациями, послужило поводом для изучения эффективности препарата и при ГИСО. С 2001 года иматиниб успешно применяется в лечении больных гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Основным предиктором терапии иматинибом является мутационный статус опухоли. Наиболее выраженный терапевтический ответ (ТО) иматиниба наблюдается у больных с мутациями в 11-м экзоне гена *KIT*, где его частота достигает 70–85%. При этом объективный ответ (ОО) отмечается у 68% пациентов, стабилизация болезни (СБ) — у 16%, а медиана выживаемости без прогрессирования (БВП) составляет 20–24 месяца [12, 13]. Менее выраженный ТО отмечается при мутациях в 9-м экзоне гена *KIT*, а также при WT *KIT* и *PDGFRA*, где частота ответа составляет лишь 48–50%. Первичная резистентность к терапии иматинибом характерна для опухолей с мутациями в 17-м экзоне гена *KIT*, точечной заменой D842V в 18-м экзоне гена *PDGFRA*, а также для SDH-дефицитных ГИСО [6, 104, 107].

В исследованиях III фазы SWOG S0033 и EORTC/ISG/AGITG была проведена сравнительная оценка эффективности различных доз иматиниба — 400, 600 и 800 мг в сутки. Полученные результаты показали, что увеличение дозы препарата до 600 и 800 мг в общей группе пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями не приводит к достоверному улучшению отдалённых результатов лечения [267, 274].

Однако подгрупповой анализ продемонстрировал, что у больных с мутациями в 9-м экзоне гена *KIT* повышение дозы иматиниба до 800 мг в сутки достоверно улучшает показатели безрецидивной выживаемости. Кроме того, в данной группе пациентов отмечено и увеличение частоты ОО до 59% по сравнению с 17% при стандартном режиме приема препарата - 400 мг в сутки [236, 275, 276]. Таким образом, на основании результатов указанных исследований стандартной дозой иматиниба считается 400 мг в сутки, тогда как у пациентов с мутациями в 9-м экзоне *KIT* рекомендованная суточная доза составляет 800 мг. [39, 275, 277, 278].

В другом исследовании III фазы BFR14 оценивалась оптимальная продолжительность терапии иматинибом [35, 279]. Все пациенты, у которых был достигнут ответ на лечение, были рандомизированы на три группы: в первой группе терапия иматинибом прекращалась через 1 год, во второй — через 3 года, а в третьей — через 5 лет лечения. Результаты исследования продемонстрировали, что отмена иматиниба независимо от продолжительности

предшествующей терапии сопровождается быстрым прогрессированием заболевания во всех группах. Медиана времени без прогрессирования составила 5,7, 6,3 и 12,2 месяца соответственно. Таким образом, у пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями терапия иматинибом должна проводиться непрерывно вплоть до прогрессирования заболевания, включая больных после выполнения полных циторедуктивных операций [280].

Терапия иматинибом, как правило, характеризуется хорошей переносимостью, и лишь у 2–5% пациентов развиваются тяжёлые гематологические и негематологические побочные реакции, требующие коррекции дозы препарата или его отмены [236, 281].

Основным диагностическим методом, который используется для оценки эффективности терапии тирозинкиназными ингибиторами при ГИСО является компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Обычные RECIST критерии оценки эффективности таргетной терапии ТКИ неэффективны. При ГИСО необходимо учитывать не только размеры и количество опухолевых очагов, но и их плотность по данным компьютерной томографии. При ГИСО необходимо учитывать не только размеры и количество опухолевых очагов, но и их плотность по данным компьютерной томографии. Особенностью ответа ГИСО на терапию тирозинкиназными ингибиторами является то, что на фоне лечения опухоль может увеличиваться в размерах, однако одновременно отмечаются снижение её плотности и/или кистозная трансформация, что расценивается как признак эффективности лечения. Напротив, повышение плотности опухолевого очага при отсутствии изменения его размеров может свидетельствовать о прогрессировании заболевания. С момента введения в клиническую практику RECIST 1.1 стали ясны важные ограничения этих критериев при ряде заболеваний. При ГИСО новые возможности таргетной терапии ТКИ потребовало иных подходов к анализу результатов лечения [282].

В разработанных специально для оценки эффективности таргетной терапии больных с ГИСО критериях H. Choi основной акцент приходится на качественные характеристики узла: размеры, плотность и степень контрастирования опухолевого узла (Таблица 51) [283, 284].

Учитывая риск развития вторичной резистентности и прогрессирование заболевания, таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами должна сопровождаться тщательным мониторингом на всем протяжении лечения [28].

Таблица 51 - Критерии H. Choi для оценки эффективности терапии ТКИ при ГИСО

Степень ответа лечения	Критерии оценки эффективности лечения
Полный ответ; (Complete Response - CR)	Исчезновение всех очагов
Частичный ответ (Partial Response - PR)	- Уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 10% - Снижение плотности опухоли не менее чем на 15 % - Нет новых очагов
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)	- Увеличение на 10% и более суммы диаметров основных очагов - Появление внутриопухолевого узла - Увеличение в размерах внутри опухолевого узла (до этого выявленный)
Стабилизация заболевания (Stable Disease - SD)	- Ни одно из вышеперечисленного

Другим методом исследования, который показал высокую эффективность в раннюю оценку терапевтического ответа является ПЭТ КТ с ФДГ. По данным литературы плотность накопления РФП может снижаться через несколько часов после начала терапии ТКИ. ПЭТ исследование в оценки эффективности терапии ТКИ рутинно не применяется и, как правило, используется в ситуациях, когда требуется ранняя оценка терапевтического ответа, например при проведении предоперационной терапии, а также в диагностически сомнительных случаях [29].

Таким образом, терапия иматинибом пациентов гастроинтестинальными стромальными опухолями продемонстрировало высокую эффективность, что привело к значительному улучшению показателей выживаемости как у больных с локализованными формами заболевания, так и при метастатическом процессе.

4.1.2 Терапия второй линии сунитинибом

При первичной или развитии вторичной резистентности на фоне терапии иматинибом стандартом второй линии лечения является сунитиниб. Сунитиниб является пероральным мультикиназным ингибитором KIT, PDGFR α и β , рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста 1-го, 2 и 3-го типов (VEGFR 1, 2, 3) и ряда других рецепторов, обладающих как противоопухолевой, так и антиангиогенной активностью [285].

В исследовании III фазы (NCT 00075218 Clinical Trials.gov) медиана ВДП терапии сунитинибом в режиме 50 мг в сутки 4 недели с перерывом в течение 2 недель, у больных с

рефрактерными к иматинибу ГИСО составила 27,3 недели против 6,4 недель в группе плацебо. При медиане наблюдения, равной 41,7 мес., медиана общей выживаемости составила 72,7 против 64,6 недель.

В отличие от иматиниба лучший терапевтический ответ сунитиниба отмечен при ГИСО с WT и с мутациями в 9 экзоне *KIT*. Частота объективного ответа на терапию сунитинибом больных с WT и с мутациями в 9 и 11 экзонах *KIT* составили 56%, 42% и 36%, при этом медиана ВДП и ОВ составила – 19/30,5мес., 19,4/26,9 мес. и 5,1/12,3 месяца[219].

В рамках данного исследования изучался генетический профиль в опухолях, резистентные к иматинибу. Вторичные мутации были обнаружены в 50% случаев. Наибольшую эффективность сунитиниба отмечена при локализации вторичных в 13,14 экзонах *KIT*, по сравнению с 17 экзоном *KIT* и 18 экзоном *PDGFRA*. Частота ОО составила 61 и 15%, медиана ВДП – 7,8 и 2,3 месяца и ОВ 13 и 4 месяца соответственно.

В исследовании II фазы изучалось эффективность сунитиниба в режиме 37,5 мг в сутки непрерывно. Медиана ВДП и ОВ составили 8,5 и 28 месяцев соответственно. Таким образом, этот режим лечения, при схожих показателях эффективности является менее токсичным и может применяться при высокой токсичности основного режима [150, 286].

Следует учитывать, что эффективность и токсичность сунитиниба, так же как и иматиниба, могут существенно изменяться при одновременном применении с ингибиторами или индукторами цитохрома CYP3A4. В случаях необходимости совместного назначения сунитиниба с препаратами, влияющими на активность фермента CYP3A4, требуется соответствующая коррекция дозы [150].

4.1.3 Терапия третьей линии регорафенибом

У больных с иматиниб и сунитиниб рефрактерными ГИСО в качестве терапии 3-й линии зарегистрирован новый пероральный мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор, (охватывающий широкий спектр мишеней KIT, VEGFR 1,-2,-3,RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{v600E}, PDGFR, FGFR) – регорафениб.

В исследовании 2 фазы препарат показал высокую эффективность при иматиниб и сунитиниб рефрактерными ГИСО. Медиана ВДП и ОВ составила 13,2 и 25 месяцев. В данном исследовании регорафениб оказался наиболее эффективен при ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT* и при дефиците SDH [287]. Высокая эффективность регорафениба в том числе у больных с дефицитом SDH послужило поводом инициации исследования III фазы –GRID (GIST – Regorafenib In Progressive Disease).

В данном исследовании применение регорафениба в режиме 160 мг в сутки в течение 3 недель с последующим недельным перерывом достоверно увеличил ВВП до 4.8 месяцев против 0,9 мес в группе плацебо ($p < 0.0001$) [288, 289]. Регорафениб показал высокую эффективность и у больных с вторичными мутациями, в частности, в 17 экзоне [290].

Основные нежелательные явления (НЯ) 3 степени и выше были представлены повышением АД у 23%, ЛПС у 20%, диареей у 5%. В 2013 году FDA США зарегистрировало регорафениб в качестве препарата третьей линии терапии у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, резистентными к иматинибу и сунитинибу. В России препарат был одобрен в 2016 году.

4.1.4 Терапевтические опции у больных с иматиниб, сунитиниб и регорафениб резистентными ГИСО

В процессе терапии тирозинкиназными ингибиторами, как правило, развиваются вторичные мутации в гене *KIT* и значительно реже — в гене *PDGFRA*, что приводит к развитию вторичной резистентности опухоли к проводимому лечению [228].

Механизмы развития вторичной резистентности у больных с ГИСО до конца не изучены. В связи с этим, персонализированного подхода к выбору 2-й и последующих линий терапии нет. Основным известным механизмом приводящий к вторичной резистентности к иматинибу является развитие вторичных мутаций в тирозинкиназных доменах *KIT*, однако неизвестно возникают ли они де ново в процессе лечения или находятся в опухоли изначально за счет опухолевого полиморфизма [229]. Также не всегда в рефрактерных к иматинибу опухолях определяются вторичные мутации и отличаются ли механизмы развития резистентности в различных подтипах ГИСО. По данным литературы новые вторичные мутации, приводящие к вторичной резистентности, развиваются до 80% случаев [291].

В настоящее время проходят различные доклинические и клинические исследования по изучению эффективности различных таргетных препаратов и их комбинации (Таблица 52).

Таблица 52 - Текущие активные клинические исследования по изучению эффективности различных таргетных препаратов при рефрактерных ГИСО

Препарат	Фаза иссл.	Идентификатор clinical trials.gov
Авапритиниб; регорафениб	3	NCT03465722 (активно, нет набора пациентов)
DCC-2618 (рипретиниб)	3	NCT03353753 (активно, нет набора пациентов)

DCC-2618 (рипретиниб); сунитиниб	3	NCT03673501 (набор пациентов)
Иматиниб; регорафениб	2	NCT02365441 (набор пациентов)
Понатиниб	2	NCT03171389 (набор пациентов)
Авапритиниб	1	NCT02508532 (активно, нет набора пациентов)
HQR1351	1	NCT03594422 (набор пациентов)
Кабозантиниб	2	NCT02216578 (активно, нет набора пациентов)
Регорафениб	2	NCT02638766 (набор пациентов)
Сунитиниб; регорафениб	1b	NCT02164240 (активно, нет набора пациентов)
Ленватиниб	2	NCT04193553 (ещё не начался набор пациентов)
Креноланиб	3	NCT02847429 (набор пациентов)
Анлотиниб	2	NCT04106024 (набор пациентов)
Иматиниб MEK162 (биниметиниб)	1b/2	NCT01991379 (набор пациентов)
MEK162 (биниметиниб); пексидартиниб	1	NCT03158103 (активно, нет набора пациентов)

При развитии вторичной резистентности к иматинибу в качестве терапии второй и третьей линии применяются сунитиниб и регорафениб соответственно. Сунитиниб обладает наибольшей противоопухолевой активностью при развитии вторичных мутаций в 13,14 экзонах *KIT* [292], тогда как регорафениб – при локализации мутаций в 17 экзоне *KIT* и 18 *PDGFRA* (Рисунок 70) [287].

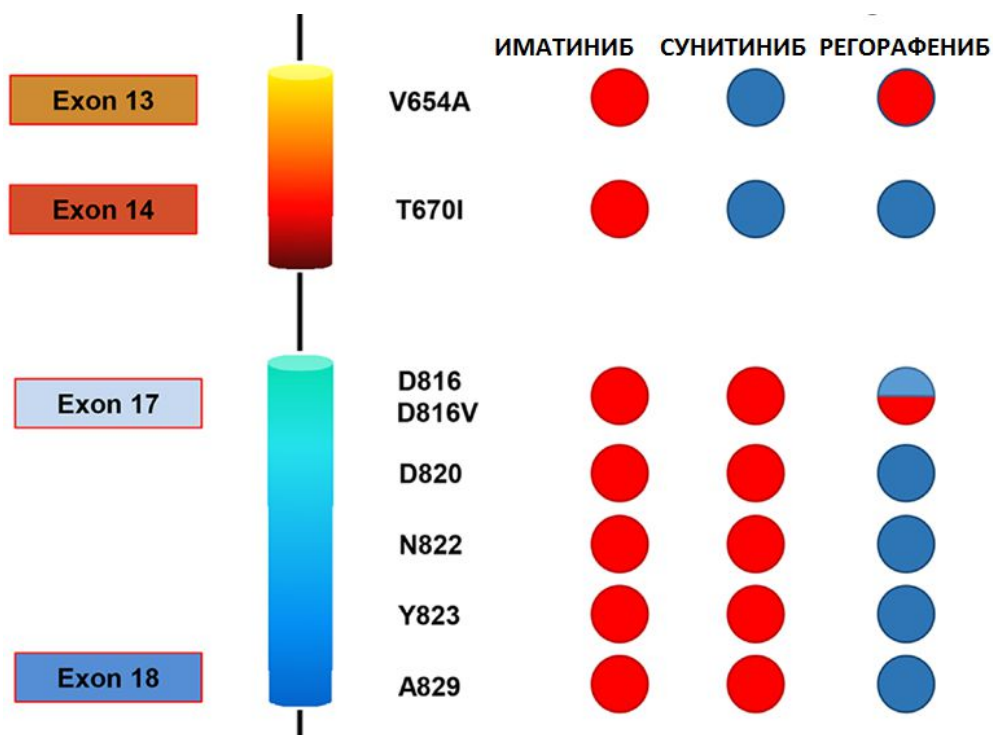


Рисунок 70 - Предиктивная значимость вторичных мутаций *KIT* для первых 3-х линий лечения

Сунитиниб и регорафениб блокируют только часть вторичных мутаций. Важно отметить, что при развитии вторичной точечной заменой D816V в 17 экзоне гена *KIT* ни один из зарегистрированных 3 препаратов не обладает противоопухолевой активностью. Также лекарственные опции отсутствуют и при ГИСО с первичной или вторичной мутацией D842V в 18 экзоне *PDGFRA*.

4.1.4.1 Рипретиниб в качестве 4-й линии лечения

Высокую эффективность в лечении больных с ГИСО, резистентные к препаратам первых 3 линий, показал препарат рипретиниб. В настоящее время доступны результаты исследований I и III фаз по изучению рипретиниба при метастатических ГИСО [293].

В исследовании I фазы изучалась эффективность рипретиниба в различных режимах дозирования: 20, 30, 50, 100, 150 и 200 мг два раза в сутки, а также 100, 150 и 250 мг один раз в сутки. В исследование были включены 178 пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями. По результатам исследования рекомендуемая доза рипретиниба составила 150 мг один раз в сутки.

При сопоставлении данных результатов лечения во второй линии сунитиниба и рипретиниба, эффективность рипретиниба существенно выше. Медиана ВВП терапии рипретинибом во 2-й линии составила 42 недели. По данным регистрационного исследования терапии сунитинибом медиана ВВП составила 27,3 недели, частота ОО – 18 и 7% соответственно. Полученные данные послужили поводом инициации исследования III фазы по сравнению эффективности рипретиниба и сунитиниба во второй линии лечения (исследование INTRIGUE, DCC-2618-03-002, NCT03673501) [294].

Аналогичная тенденция отмечена и при сопоставлении с данными исследования GRID. Медиана ВВП составила 40 против 19,2 недели, частота ОО - 24 и 5 % соответственно для рипретиниба и регорафениба. Однако для окончательных выводов необходимо проведение исследования III фазы.

Наиболее значимыми являются данные исследования III фазы – INVICTUS по изучению рипретиниба в качестве 4-й линии у больных с ГИСО, резидентные к предшествующим 3 линиям. Это многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование, по сравнительной оценке, эффективности рипретиниба и плацебо в соотношении 2:1. В исследование включено 120 пациентов.

Медиана ВВП и ОВ в группе рипретиниба составила 6,3 и 15,1 месяца против 1 и 6,6 месяца - в группе плацебо. Объективный ответ достигнут у 8 (9,4%) больных. НЯ отмечены у 99% больных, в том числе 3 и 4 степени – в 49% случаях. Наиболее частыми НЯ были аллопатия, слабость, тошнота, боли в животе, запоры, мышечные боли и диарея [295].

Учитывая высокую эффективность, в 2021г рипретиниб зарегистрирован FDA и EMEA. В РФ препарат еще не зарегистрирован.

4.1.4.2 Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор в лечении больных с ГИСО

В январе 2020 FDA в США одобрила еще один новый препарат для лечения больных с метастатическими ГИСО с мутациями D842V в 18 экзоне *PDGFRA* - авапритиниб. Мутации в гене *PDGFRA* встречаются примерно в 10% случаев. Из них, до 90% всех мутаций локализируются в 18 экзоне *PDGFRA*. Точечная замена D842V составляет 2/3 от всех мутаций 18 экзона *PDGFRA* [104].

Авапритиниб (AYVAKIT, BLU-285) - новый селективный тирозинкиназный ингибитор *PDGFRA* и *KIT*. Основные мишени для авапритиниба являются мутации D816V в 17 экзоне *KIT* и D842V в 18 экзоне *PDGFRA*, которые, как известно резистентны к стандартной терапии ТКИ.

Эффективность и безопасность авапритиниба изучались в клиническом исследовании I фазы NAVIGATOR (BLU-285-1101), где оценивались результаты лечения пациентов с мутациями 18-го экзона *PDGFRA*, и с другими мутациями в поздних линиях лечения. В исследование включено 250 пациентов [296-299].

Частота объективного ответа у больных с мутациями в 18 экзоне *PDGFRA* составил 83,7%, контроль болезни - 95,3%. При медиане наблюдения 10,8 месяцев медиана ВДП и медиана длительности ответа не достигнуты. Следует отметить, что 61% получали терапию авапритинибом более 6 месяцев.

В группе больных с другими мутациями в качестве 4-й линии лечения частота ОО авапритиниба составила 19%, контроль болезни - 38%. При медиане наблюдения 10,8 месяцев, медиана ВДП и длительности ответа составила 3,7 и 10,2 месяца.

Исследование NAVIGATOR демонстрирует высокую эффективность авапритиниба у больных с метастатическими ГИСО в поздних линиях, что послужило поводом к инициации исследования III фазы VOYAGER (BLU-285 -130), в котором сравнивается эффективность авапритиниба и регорафениба в 3-й линии лечения [300].

В исследование было включено 476 пациентов, из которых 240 больных получали авапритиниб, а 236 — регорафениб. При сравнительном анализе медианы времени до прогрессирования заболевания более высокие показатели продемонстрировал регорафениб — 5,6 месяца против 4,2 месяца при применении авапритиниба. Вместе с тем частота объективного ответа оказалась выше в группе авапритиниба и составила 17%, тогда как в группе регорафениба данный показатель не превышал 7%.

С учетом полученных результатов и выраженной противоопухолевой активности препарата планируется проведение исследования COMPASS, в котором будет выполнено сравнение эффективности авапритиниба и сунитиниба во второй линии терапии.

Наиболее часто на фоне лечения авапритинибом наблюдались такие нежелательные явления, как отечный синдром, тошнота, утомляемость, астения, когнитивные расстройства, рвота, снижение аппетита, диарея, изменение окраски волос, слезотечение, боли в животе, запоры и кожная сыпь. Среди токсических реакций III–IV степени преобладали анемия, выраженная слабость, абдоминальный болевой синдром и гипербилирубинемия.

По итогам исследования NAVIGATOR препарат авапритиниб был включен в рекомендации NCCN в качестве терапии первой линии у пациентов с ГИСО, ассоциированными с мутацией D842V в 18-м экзоне *PDGFRA* [301]. В РФ препарат не зарегистрирован.

4.1.5 Комбинированное лечение больных с метастатическими ГИСО

В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения больных с метастатической болезнью является таргетная терапия ТКИ [28]. Эффективность и продолжительность эффекта таргетной терапии являются определяющими факторами, влияющими на прогноз больных с метастатическими ГИСО.

В мировой литературе вопрос об эффективности циторедуктивных операций у больных с метастатическими ГИСО остается спорным и противоречивым. Рандомизированных исследований, оценивающих роль циторедуктивных операций в плане комбинированного лечения, нет. Существуют работы, как подтверждающие, так и отрицающие эффективность хирургического лечения.

В рамках исследования III фазы BFR 14, целью которой являлось оценка возможности прекращения терапии иматиниба при достижении длительного контроля болезни, авторами также проведен анализ оценки эффективности комбинированного подхода к лечению в сравнении с таргетной терапией тирозинкиназными ингибиторами. В рамках комбинированного подхода циторедуктивные хирургические вмешательства были выполнены у 100 пациентов. Проведенный сравнительный подгрупповой анализ не продемонстрировал достоверных различий в отдалённых результатах между больными, получавшими комбинированное лечение, и пациентами, которым проводилась только лекарственная терапия. Более того, авторы установили, что болезнь одинаково быстро прогрессирует после прекращения терапии иматинибом независимо от радикальности операции: R0 или R1/R2 [280].

Однако, нужно отметить, что авторы в данном исследовании рассматривали хирургическое лечение, как конкурирующий метод лекарственному. Циторедуктивные операции проводились на первом этапе лечения с последующей таргетной терапией.

По данным ряда других исследований комбинированное лечение улучшает показатели выживаемости в тех случаях, когда хирургическое лечение, рассматривается как адъювантный метод и проводится на фоне таргетной терапии ТКИ. Хирургическое лечение направлено на удаление опухолевых клонов, в которых предположительно развились вторичные мутации, приводящие к вторичной резистентности на проводимую линию терапии ТКИ [43, 44].

Хирургическое лечение способствует улучшению показателей выживаемости у пациентов, отвечающих на таргетную терапию. Наиболее целесообразным считается выполнение циторедуктивных операций в период достижения максимального противоопухолевого эффекта, который обычно наблюдается через 6–12 месяцев после начала терапии [302-304].

Оперативное лечение также оправдано и у больных с локальной прогрессией на фоне терапии тирозинкиназными ингибиторами. Обязательным условием в этом случае является удаление прогрессирующих метастатических узлов с одномоментной максимальной возможной циторедукцией остальных очагов. После выполнения хирургического вмешательства лекарственную терапию необходимо возобновлять в максимально короткие сроки [46, 305].

Проведение циторедуктивных операций у пациентов с диффузным прогрессированием заболевания не приводит к улучшению прогноза [44, 303, 306]. В подобных ситуациях более оправданным считается изменение линии системной терапии либо повышение дозы иматиниба до 800 мг в сутки [43].

На сегодняшний день вопрос о целесообразности выполнения циторедуктивных вмешательств на фоне терапии второй и последующих линий остается окончательно не решённым.

В качестве альтернативы хирургическому лечению могут использоваться методы локального воздействия, включая термоабляцию, криодеструкцию, химиоэмболизацию и стереотаксическую лучевую терапию. В определенных случаях для достижения R0 циторедукции допустимо комбинация МЛВ и хирургического лечения.

4.2 Анализ собственных данных

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%).

Из них у 13 в виде локального рецидива, у остальных 180 в виде метастазов на брюшине и в печени. У 5 (2,8%) больных помимо метастазов на брюшине и в печени были обнаружены метастазы в легких и на плевре – у 2-х (1,1%), у 1-го (0,6%) в кости и у 2-х (1,1%) во внутрибрюшных лимфоузлах.

Возраст пациентов, включённых в исследование, варьировал от 23 до 86 лет. Средний возраст мужчин составил 57 лет, женщин — 61 год. Отдалённые результаты лечения удалось оценить у всех больных. К моменту завершения наблюдения умерли 73 пациента (52,1%), тогда как 67 больных (47,9%) оставались живы. Медиана периода наблюдения составила 44,5 месяца.

Циторедуктивные операции проведены 142 больных: 55 (67,9%) – из 81 первично-диссеминированных и 87 (45,1%) - из 193 вторично диссеминированных больных (Таблица 53).

Таблица 53 - Характеристика больных диссеминированными ГИСО

Критерий (n = 274)	Первичные МТС (n = 81)	Вторичные МТС (n = 193)
Желудок	32 (39,5%)	86 (44,6%)
ДПК	7 (8,6%)	10 (5,1%)
тонкая кишка	30 (37,1%)	75 (38,9%)
ободочная кишка	1 (1,2%)	6 (3,1%)
прямая кишка	3 (3,7%)	9 (4,7%)
экстраорганный ГИСО	8 (9,9%)	7 (3,6%)
Количество узлов*		
один узел	8 (9,9%)	33 (17,1%)
2 – 5 узлов	19 (23,5%)	26 (13,5%)
6 - 10 узлов	3 (3,7%)	114 (59,1%)
Более 10 узлов	51 (62,9%)	20 (10,3%)
Размер наибольшего узла		
менее 5 см	27 (33,3%)	83 (43,0%)
более 5 см	54 (66,7%)	110 (57,0%)
Локализация метастазов		
брюшина	21 (25,9%)	75 (38,9%)
печень	34 (42,0%)	27 (13,9%)
печень и Брюшина	26 (32,1%)	86 (44,6%)
другие локализации	-	5 (2,6%)
Характер операции (n = 142)	55	87
R1/R0	34 (61,8%)	80 (92,0%)
R2	21 (38,2%)	7 (8,0%)
Количество операций	55	87
1	41 (74,5%)	59 (67,8%)
2	9 (16,5%)	13 (14,9%)
3	2 (3,6%)	7 (8,0%)
МЛВ*	1 (1,8%)	3 (3,5%)
операция + МЛВ	2 (3,6%)	5 (5,8%)
1 линия иматинибом 400 мг	80 (98,8%)	185 (95,9%)
1 линия иматинибом 800 мг	17 (21,0%)	41 (21,2%)
2 линия сунитинибом	19 (23,5%)	32 (16,6%)
3 линия регорафенибом	9 (11,1%)	13 (6,7%)
3 линии + другие ТКИ	12 (14,8%)	6 (3,1%)

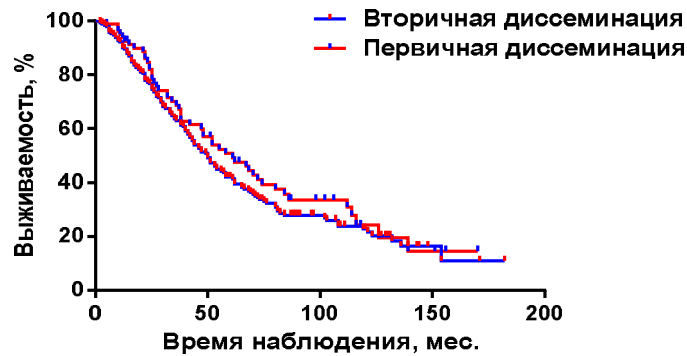
* - методы локального воздействия

Молекулярно-генетическое тестирование проведено 98 больных. Мутации гена *KIT* обнаружены у 72 больных (73,5%), изменения в гене *PDGFRA* — у 4 пациентов (4,1%). У 22 больных (22,4%) мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* выявлено не было, что соответствовало дикому типу опухоли (wild type, WT) (Таблица 54).

Таблица 54 - Молекулярно-генетическая характеристика больных

Локализация мутации (n = 98)	Число больных (%)	Локализация первичной опухоли			
		Желудок	Тонкая кишка	Ободочная кишка	Экстра-органная
<i>KIT</i>	72 (73,5%)				
11 экзон	57 (79,1%)	24(33,3%)	27 (37,5%)	2 (2,7%)	4 (6,9%)
Делеции	43 (76,7%)	11(26,2%)	27(62,7%)	1 (2,4%)	4 (9,5%)
Замены	12 (20,7%)	11(91,7%)	-	1 (8,3%)	-
Дупликации	2 (3,4%)	2 (100%)	-	-	-
9экзон (дупликации)	13 (17,8%)	1 (7,7%)	10 (76,9%)	-	2 (15,4%)
13 экзон					
точечная замена	1 (1,4%)	1 (100%)	-	-	-
17 экзон	1 (1,4%)	-	1 (100%)	-	-
<i>PDGFRA</i>	4 (1,1%)				
18 экзон					
D842V	2 (50%)	2 (100%)	-	-	-
Non D842V	2 (50%)	1 (50%)	-	1 (50%)	-
Дикий тип (WT)	22 (%)	11(50%)	8 (36,4%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)

По нашим данным различия в ОБ в группах больных с первичным и вторичным метастатическим процессом нами не обнаружено: 5-летняя ОБ составила 41,9% и 49,2% ($p=0,3137$; HR (CI 95%) =1,178 (0,8607 – 1,603) (Рисунок 71).



p=0,3137

Критерий	ОВ	
	Первичные метастатические	Вторичные метастатические
Событие	51/81; 63,0%	136/193; 70,5%
Медиана ОВ, мес.	61	50

Рисунок 71 - ОВ больных с первичными и вторичными метастатическими ГИСО

Учитывая отсутствие различий в показателях ОВ, возможно объединение этих больных в одну прогностическую группу.

4.2.1 Эффективность иматиниба в качестве 1-й линии терапии больных с диссеминированными ГИСО

Из 274 пациентов с метастатическими ГИСО, включённых в исследование, терапию иматинибом в первой линии получили 265 больных (96,7%). В большинстве случаев препарат назначался в стандартной дозе 400 мг в сутки. Исключение составили пациенты с мутациями в 9-м экзоне гена КИТ, которым лечение проводилось в повышенной дозировке — 800 мг в сутки. Лечение проводилось длительно непрерывно до прогрессирования заболевания. Однако, у 25 (9,9%) лечение по разным причинам прерывалась: у 3-х по месту жительства при достижении полного ответа; у 7 также по месту жительства при достижении длительной стабилизации (более 2-х лет); у остальных 15 – прерывание лечения связана с разбитием выраженных побочных реакций.

Важно отметить, что после отмены терапии иматинибом, у всех больных (100%) отмечено прогрессирование заболевания в сроках от 3 до 7 месяцев, что подтверждает факт о необходимости непрерывного лечения. На разных этапах лечения рассматривался вопрос о циторедуктивных операциях.

Остальные 9 (3,3%) больных составили исторического группы, до момента регистрации иматиниба. Этим больным проведены циторедуктивные операции и различные схемы химиотерапии.

Оценка эффективности терапии иматинибом была проведена у 253 из 265 пациентов, что составило 95,5% (Таблица 55).

Таблица 55 - Эффективность терапии иматинибом у больных диссеминированными ГИСО

Показатель эффективности терапии иматинибом	n = 253 (100%)
Полная регрессия опухоли (ПР)	7 (2,8%)
Частичная регрессия (ЧР)	108 (42,7%)
Объективный ответ (ПР+ЧР)	115 (45,5%)
Стабилизация болезни (СБ)	120 (47,4%)
Контроль над болезнью	235 (92,9%)
Прогрессирование болезни (ПБ)	18 (7,1%)

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%.

На фоне терапии иматинибом 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 30,5%, а медиана - 27 месяцев (Рисунок 72).

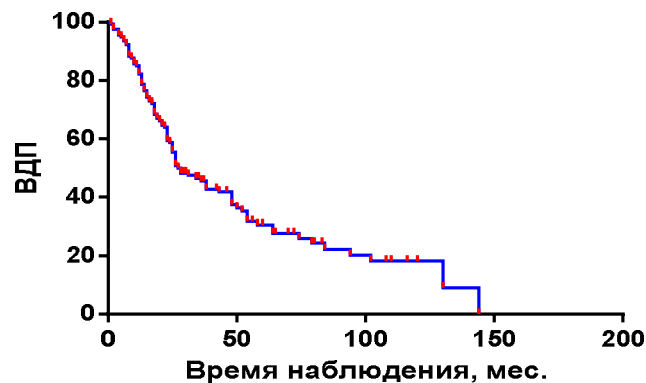
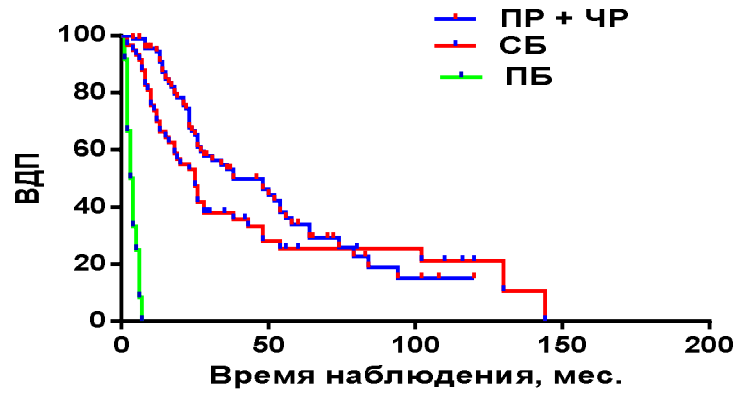


Рисунок 72 - ВДП на фоне терапии иматинибом больных с метастатическими ГИСО

При сравнительном анализе установлено, что показатели ВДП и ОВ были достоверно выше в группе больных, у которых отмечен объективный ответ на лечение иматинибом (Рисунок 73).



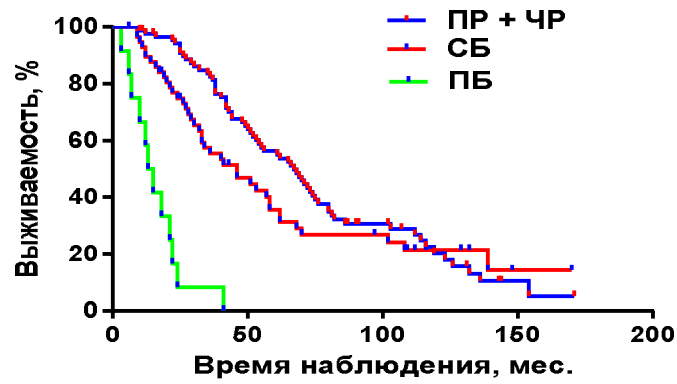
Критерий	ВДП		
	ПР + ЧР	СБ	ПБ
Событие	66/115 (54,4%)	76/120 (63,3%)	18/18 (100)%
Медиана ОВ, мес.	38	25	3,5

$p=0,0001$ (above the table)
 $p=0,0033$ (between PR+CR and SB)
 $p=0,0001$ (between SB and PB)

Рисунок 73 - ВДП в зависимости от эффекта терапии иматинибом у больных с метастатическими ГИСО

Прогноз больных зависит от ответа на лечение иматингибом. Лучшая медиана ВДП отмечена у больных с объективным ответом и составила 38 месяцев. В группах больных, у которых отмечено СБ и ПБ медиана ВДП составила 25 и 3,5 месяца. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 33,9%, 25,5% и 0% в группах больных с ОО, СБ и ПБ соответственно ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 16,53$).

Аналогичная тенденция отмечена и при сравнительном анализе общей выживаемости в зависимости от эффекта на терапию иматинибом. Достоверно лучшие показатели ОВ отмечены у больных с объективным ответом по сравнению с СБ и ПБ ($p = 0,0001$; $\chi^2 = 26,8$). Общая 5-летняя выживаемость составила 56,3%, 42,4 и 0%, медиана ОВ при этом составила 67, 46 и 14 месяцев в группах больных с ОО, СБ и ПБ соответственно (Рисунок 74).



Критерий	ОВ		
	ПР + ЧР	СБ	ПБ
Событие	81/115 (70,4%)	87/120 (72,5%)	18/18 (100)%
Медиана ОВ, мес.	67	46	14

p=0,0047

p = 0,0001

Рисунок 74 - ОВ в зависимости от терапевтического ответа иматиниба

Основным предикторным критерием лечения ТКИ является мутационный профиль опухоли. Молекулярно-генетическое исследование выполнено 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%) — диккий 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* объективный ответ составил 25% (1), СБ - 25% (1) и ПБ - 50% (2) соответственно (Таблица 56).

Таблица 56 - Терапевтический ответ иматиниба в зависимости от мутационного статуса опухоли

Критерий	<i>KIT</i> *		<i>PDGFRA</i>		WT	
	9 экзон	11 экзон	D842V	nonD842V	SDH «-»	SDH «+»
ПР	-	1 (1,8%)	-	-	-	-
ЧР	6(46,2%)	32(56,1%)	1(50%)**	-	-	7(46,7%)
ОО	6(46,2%)	33(57,9%)	1 (50%)	-	-	7(46,7%)
СБ	7(53,8%)	24(42,1%)	-	1 (50%)	1(14,3%)	8(53,3%)
КБ	13(100%)	57(100%)	1 (50%)	1 (50%)	1(14,3%)	15(100%)

ПБ	-	-	1 (50%)	1 (50%)	6(85,7%)	-
Всего	13(100%)	57(100%)	2 (100%)	2 (100%)	7(100%)	15(100%)

* - у 2-х больных обнаружены мутации в 13 и 17 экзонах *KIT*. Оба пациента не ответили на терапию иматинибом

** - у 1-го больного с мутацией D842V отмечен парадоксальный эффект (ЧР) на терапию иматинибом

При этом важно отметить, что у двух пациентов с мутационным профилем с первичной резистентностью к иматинибу зафиксирован парадоксальный терапевтический ответ: в одном случае - у больного с точечной заменой D842V в 18 экзоне гена *PDGFRA* отмечена частичная регрессия, в другом – СБ при SDH-дефицитной ГИСО.

В мировой литературе описаны случаи эффективности иматиниба при ГИСО с молекулярно-генетическим профилем, известный как резистентный к иматинибу. Shiema Farag с соавторами описали терапевтический ответ у 5 (31,3%) больных из 16 с точечной заменой D842V 18 экзона *PDGFRA* на терапию иматинибом. Из них: у 2-х (12,5%) – частичная регрессия, у 3-х (18,8%) – стабилизация заболевания. Отсутствие терапевтического ответа отмечено у 9 (56,3%) больных. У 2-х пациентов терапевтический ответ не был оценен [307].

При SDH-deficient ГИСО терапевтический ответ иматиниба в литературе описан значительно реже. S. Voikos и соавт. опубликовали результаты лечения иматинибом 49 больных dSDH ГИСО, и только 1 (2,2%) больной ответил на терапию иматинибом [166].

По нашим данным при сравнительном подгрупповом анализе лучшие показатели выживаемости на фоне терапии иматинибом отмечаются у больных с локализацией мутаций в 11 экзоне *KIT*. Пятилетняя ВБП 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 ($p=0,744$; $\chi^2=5,196$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 84 месяца у пациентов с мутациями в 11-м экзоне гена *KIT*, 25 месяцев — при мутациях в 9-м экзоне *KIT*, 9 месяцев — при мутациях *PDGFRA* и 28 месяцев — у больных с WT (Рисунок 75).

Аналогичная тенденция сохраняется и при сравнительной оценке показателей ОВ.

Общая 5-летняя выживаемость также достоверно лучше в группе больных с мутациями в 11 экзоне *KIT*, по сравнению с мутациями 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 76).

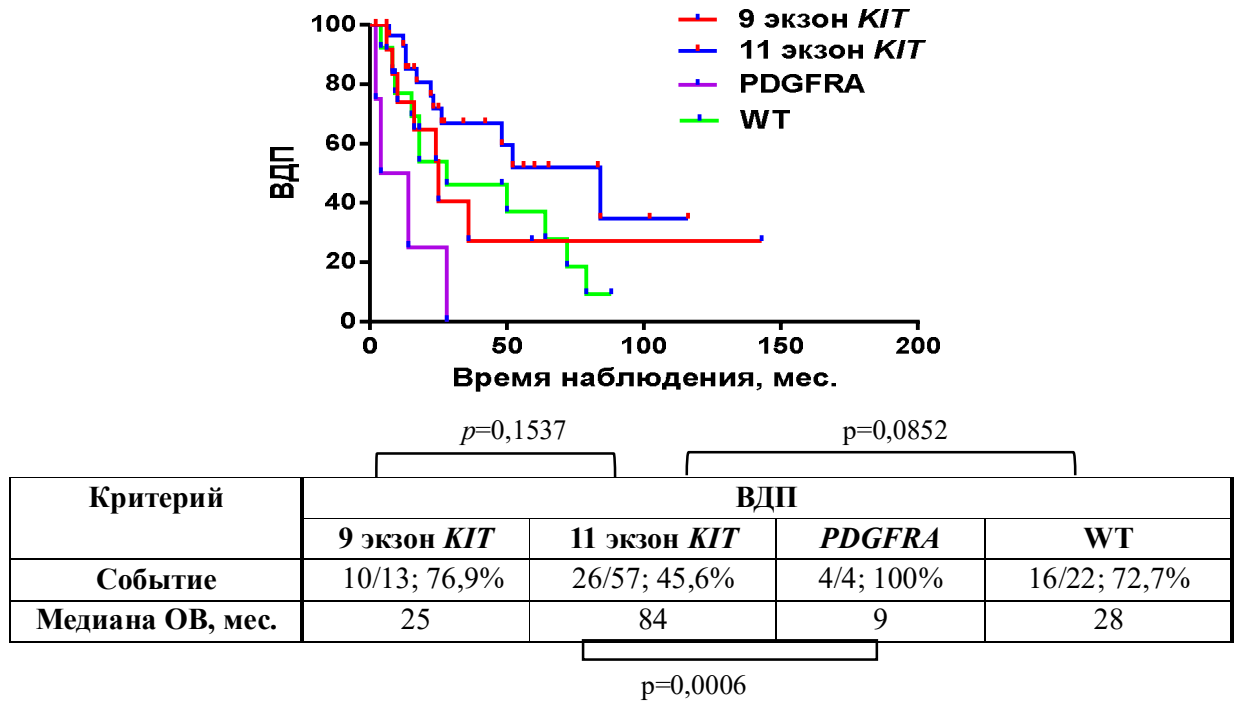


Рисунок 75 - ВДП на фоне терапии иматинибом в зависимости от мутационного статуса у больных с метастатическими ГИСО

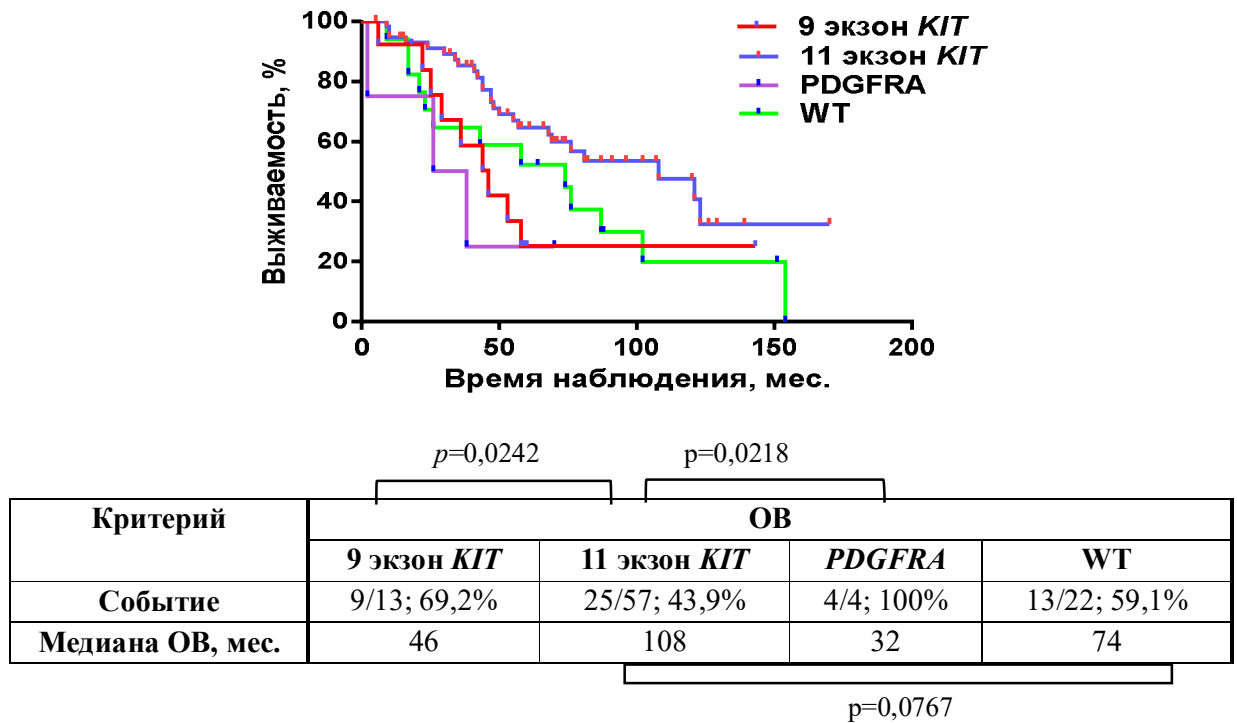


Рисунок 76 - ОВ на фоне терапии иматинибом в зависимости от мутационного статуса у больных с метастатическими ГИСО

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). Гематологическая токсичность развилась у 21 больного. Из них нейтропения 3-4 степени развилась у 6 (2,2%) пациентов, нейтропения 1-2 степени – у 10 (3,6%), анемия – у 4 (1,5%) и тромбоцитопения – у 1 (0,4%). Негематологическая токсичность 3 степени в виде кожной сыпи и подошвенно-ладонного синдрома отмечена у 3 (1,1%) пациентов. 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. Тяжелые побочные явления, требующие отмены терапии развились у 15 (5,4%) больных.

При прогрессировании заболевания увеличение дозы иматиниба до 800 мг в сутки позволяло на короткое время улучшить показатели ВДП и ОВ. Повышение дозы препарата при развитии резистентности нами проводилось у 58 (21,2%) больных. При этом, терапевтический ответ зафиксирован у 28 (48,3%). Из них: ПР – нами не отмечилось, ЧР – отмечено у 6 (10,4%), СБ – у 22 (37,9%) и ПБ - у 30 (51,7%) больных (Таблица 57).

Таблица 57 – Терапевтический ответ при увеличении дозы иматиниба до 800 мг

Показатель эффективности терапии иматинибом 800 мг	n = 58 (100%)
Полная регрессия опухоли (ПР)	-
Частичная регрессия (ЧР)	4 (6,9%)
Объективный ответ (ПР+ЧР)	4 (6,9%)
Стабилизация болезни (СБ)	24 (41,4%)
Контроль над болезнью	28 (48,3%)
Прогрессирование болезни (ПБ)	30 (51,7%)

Одногодичная выживаемость без прогрессирования по нашим данным составила 12,9% а 3-летняя - 1,9%. При этом медиана ВВП составила 4 месяца (Рисунок 77).

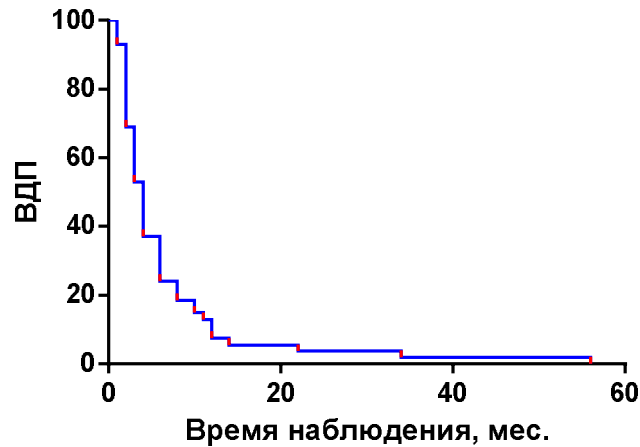


Рисунок 77 - ВДП у больных с вторичной резистентностью к иматинибу при повышении дозы препарата до 800 мг

Таким образом, иматиниб хорошо переносится и показал высокую эффективность в первой линии с медианой ВДП в 27 месяцев. Основным предиктивным критерием терапии иматинибом является молекулярно-генетический профиль опухоли. Наиболее выраженный терапевтический эффект иматиниба наблюдается у пациентов с ГИСО, ассоциированными с мутациями в 11-м экзоне гена *KIT*. При развитии вторичной резистентности повышении дозировки иматиниба до 800 мг в сутки позволяет незначительно улучшить показатели терапевтического ответа и ВДП. В результате повышения дозы иматиниба контроль над болезнью получено у 48,3% случаев с медианой ВДП - 4 месяца, 1-годичная выживаемость без прогрессирования составила 12,9%.

4.2.2 Терапия второй линии сунитинибом

В нашем исследовании лечение сунитинибом во 2-й линии проводилось 51 (18,6%) больному. Из них 26 (51%) мужчин и 25 (49%) женщин. Средний возраст больных составил 56 лет (от 26 до 76 лет) (Таблица 58).

Таблица 58 - Характеристика больных, которым проводилась 2-я линия терапии сунитинибом

Критерий	n = 51	%
Пол: мужской	26	51
Женский	25	49

Возраст, лет. Медиана	56 (26 – 76)	
Локализация перв. опухоли		
желудок	18	35,3
ДПК	1	1,9
тонкая кишка	23	45,2
ободочная кишка	2	3,9
прямая кишка	1	1,9
экстраорганный ГИСО	6	11,8
Количество узлов		
один узел	8	15,7
2 – 5 узлов	8	15,7
6 - 10 узлов	1	1,9
Более 10 узлов	34	66,7
Размер наибольшего узла		
менее 5 см	18	35,3
более 5 см	33	64,7
Локализация метастазов		
брюшина	17	33,3
печень	11	21,6
печень и Брюшина	23	45,1
другие локализации	-	-
Хирургическое лечение		
R1/R0	4	7,8
R2	4	7,8
	-	-
Мутационный статус		
9 экзон <i>KIT</i>	21	41,2
11 экзон <i>KIT</i>	5	23,8
WT*	13	61,9
	3	14,3

* - у 2 больных обнаружен фенотип dSDHb

Циторедуктивные операции на фоне терапии сунитинибом выполнены у 4 (7,8%) больных. Во всех 4 случаях удалось выполнить полную циторедукцию.

Исследование генетического профиля выполнено у 21 (41,2%) больного. Из них у 5 больных (23,8%) были выявлены мутации в 9-м экзоне гена *KIT*, у 13 пациентов (61,9%) — мутации в 11-м экзоне *KIT*, и у 3 больных (14,3%) - WT. У двух пациентов с WT определялся 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 (Таблица 59).

Таблица 59 - Эффективность терапии сунитинибом у больных с резистентными к иматинибу ГИСО

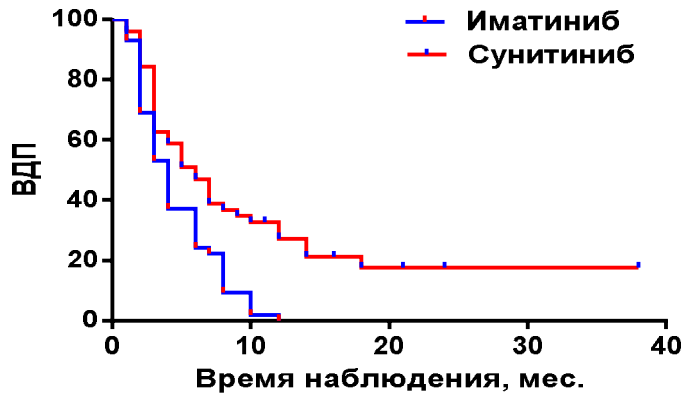
Показатель эффективности терапии сунитинибом	n = 51 (100%)
Полная регрессия опухоли (ПР)	-
Частичная регрессия (ЧР)	10 (19,6%)
Объективный ответ (ПР+ЧР)	10 (19,6%)
Стабилизация болезни (СБ)	21 (41,2%)
Контроль над болезнью	31 (60,8%)
Прогрессирование болезни (ПБ)	20 (39,2%)

При сравнительном анализе установлено, что терапия сунитинибом достоверно улучшала показатели выживаемости до прогрессирования (ВДП) по сравнению с пациентами, у которых сохранялась терапия иматинибом либо проводилось только динамическое наблюдение.

В результате проведения 2-й линии терапии сунитинибом одногодичная и 3-х летняя ВДП значительно улучшилось и составило 32,6% и 17,6% 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 (Рисунок 78).

Предиктивным фактором эффективности лечения сунитинибом также является молекулярно-генетический профиль опухоли. Наиболее высокая эффективность сунитиниба отмечается при ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT*. В этой группе больных терапевтический ответ составил 60% (3 из 5 больных). Из них, 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.

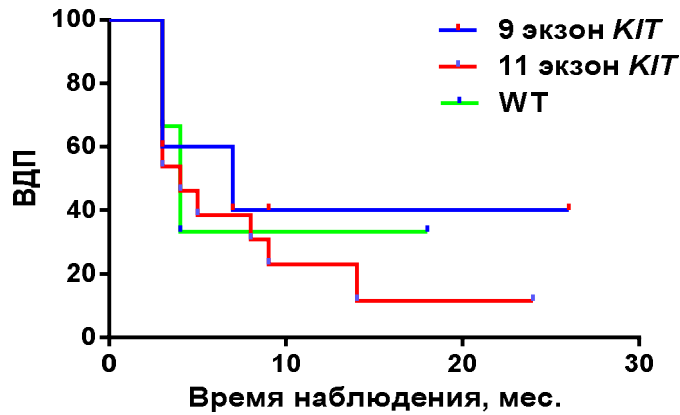
При ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT* частота ОО составила 0%, контроль болезни – 38,5% (5 больных из 13) с медианой времени до прогрессирования в 5 мес. При WT ОО составил 33,3% (1 из 3) в виде ЧР. Остальные 2 (66,7%) пациента с фенотипом dSDHB не ответили на терапию сунитинибом (Рисунок 79).



p=0,0003

Критерий	ВДП	
	Сунитиниб	Иматиниб
Событие	39/51; 76,5%	58/58; 100%
Медиана ВДП, мес.	6	3

Рисунок 78 - ВДП больных диссеминированными ГИСО, получившие терапию сунитинибом во 2-й линии



p=0,8156

Критерий	ВДП		
	9 экзон <i>KIT</i>	11 экзон <i>KIT</i>	WT
Событие	3/5 (60%)	11/13 (84,2%)	2/3 (66,7)%
Медиана ВДП, мес.	7	5	4

p=0,4313

p = 0,6339

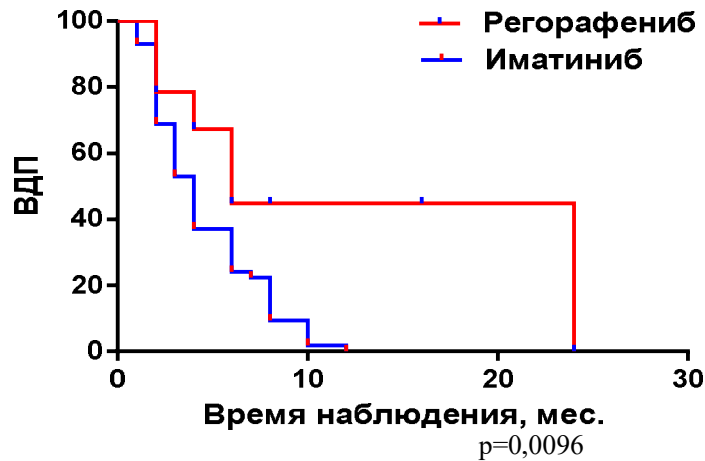
Рисунок 79 - ВДП терапии сунитинибом во 2-й линии, в зависимости от мутационного статуса

В результате терапии сунитинибом 1-годичная выживаемость без прогрессирования составляет 40%, 11,5 и 33,3 в группах больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*, 11 экзоне *KIT* и WT. Из-за малого количества больных результаты статистически не достоверны ($p = 0,7043$, $\chi^2=0,7012$).

Таким образом, сунитиниб показал высокую эффективность у больных с иматиниб резистентными ГИСО. Основными предиктивными факторами эффективности терапии сунитиниба является мутационный статус ГИСО. Лучший терапевтический ответ, в отличии от терапии иматинибом, отмечен у больных с мутациями в 9 экзоне *KIT* и WT по сравнению с 11 экзоном *KIT*.

4.2.3 Эффективность регорафениба у больных с иматиниб и сунитиниб резистентными ГИСО

Лечение регорафенибом в 3 линии проводилось 22 (8,0%) больным. Из них 13 (59,1%) мужчин и 9 (40,9%) женщин. Средний возраст составил 56 лет (от 38 до 68 лет). При сравнительном анализе, терапия регорафенибом достоверно улучшает ВДП по сравнению с пациентами с иматиниб и/или сунитиниб рефрактерными ГИСО, которым назначался иматиниб динамический контроль (Рисунок 80).



Критерий	ВДП	
	Регорафениб	Иматиниб
Событие	14/22; 63,6%	58/58; 100%
Медиана ВДП, мес.	6	3

Рисунок 80 - ВДП терапии регорафенибом у больных с иматиниб и сунитиниб резистентными ГИСО

Из 22 больных 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)).

Из 22 больных, получавших регорафениб, мутации определены 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.

4.2.4 Роль циторедуктивных операций у больных с метастатическими ГИСО

Из 274 нами наблюдаемых пациентов с метастатическими ГИСО хирургическое лечение проводилось 142 больным. Из них, у 8 (6.1%) пациентов (историческая группа, до эпохи применения ТКИ) проводилось только хирургическое лечение, и 134 (93,9%) – комбинированное лечение. Остальным 132 больным проводилось только лекарственное лечение ТКИ. При сравнительной оценке характеристик больных, отмечено относительное однородность групп, за исключением критериев оценивающие распространенность заболевания. В группе больных, которым проводилось комбинированное лечение отмечается более низкая частота случаев с количеством метастатических очагов более 5 и с синхронной локализацией метастазов в печени и на брюшине. Доля пациентов с синхронным метастатическим поражением печени и брюшины, а также с количеством метастатических очагов более пяти, в группе комбинированного лечения составила 28,4% и 35,8% соответственно. В группе больных, получавших исключительно лекарственную терапию, аналогичные показатели были выше и достигали 51,5% и 52,3% соответственно (Таблица 60).

Таблица 60 - Сравнительная характеристика в зависимости от подходов к лечению больных с диссеминированными ГИСО

Критерий	Только терапия ТКИ (n = 132)	Комбинированное лечение (n = 134)
Пол: мужской	70 (53%)	54 (40,3%)
Женский	62 (47%)	80 (59,7%)

Возраст, лет. Медиана	56 (23 – 86)	58 (24 – 84)
Локализация перв. опухоли		
желудок	62 (47%)	48 (35,8%)
ДПК	10 (7,6%)	6 (4,5%)
тонкая кишка	47 (35,5%)	59 (44%)
ободочная кишка	3 (2,3%)	4 (3%)
прямая кишка	3 (2,3%)	9 (6,7%)
экстраорганный ГИСО	7 (5,3%)	8 (6%)
Количество узлов*		
один узел	12 (9,1%)	29 (21,6%)
2 – 5 узлов	14 (10,6%)	31 (23,1%)
6 - 10 узлов	69 (52,3%)	48 (35,8%)
Более 10 узлов	37 (28%)	26 (19,5%)
Размер наибольшего узла		
менее 5 см	56 (42,4%)	54 (40,3%)
более 5 см	76 (57,6%)	80 (59,7%)
Локализация метастазов		
брюшина	39 (29,4%)	55 (41%)
печень	20 (15,2%)	39 (29,1%)
печень и Брюшина	68 (51,5%)	38 (28,4%)
другие локализации	5 (3,8%)	2 (1,5%)
Характер операции (n = 134)	-	134
R1/R0	-	106 (79,1%)
R2	-	28 (20,9%)
Количество операций	-	
1	-	92 (68,7%)
2	-	22 (16,4%)
3	-	9 (6,7%)
МЛВ	-	4 (3%)
операция + МЛВ	-	7 (5,2%)
Терапия ТКИ		
1 линия иматинибом 400 мг	132 (100%)	134 (100%)
1 линия иматинибом 800 мг	31 (23,5%)	27 (20,1%)
2 линия сунитинибом	18 (13,6%)	33 (24,6%)
3 линия регорафенибом	9 (6,8%)	13 (9,7%)
3 линии + другие ТКИ	12 (9,1%)	6 (4,5%)

Таким образом, создается впечатление о несколько большей распространенности заболевания в группе больных, которым хирургическое лечение не проводилось.

При сравнительном погрупповом анализе, лучшие отдаленные результаты определяются в группе больных, которым проводилось комбинированное лечение. Общая 5-летняя

выживаемость в группе 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 (Рисунок 81).



Критерий	ОБ		
	ХЛ	Терапия ТКИ	Терапия ТКИ + ХЛ
Событие	8/8; 100%	101/132; 76,5%	75/134; 55,9%
Медиана ОБ, мес.	14	43	62

$p < 0,0001$

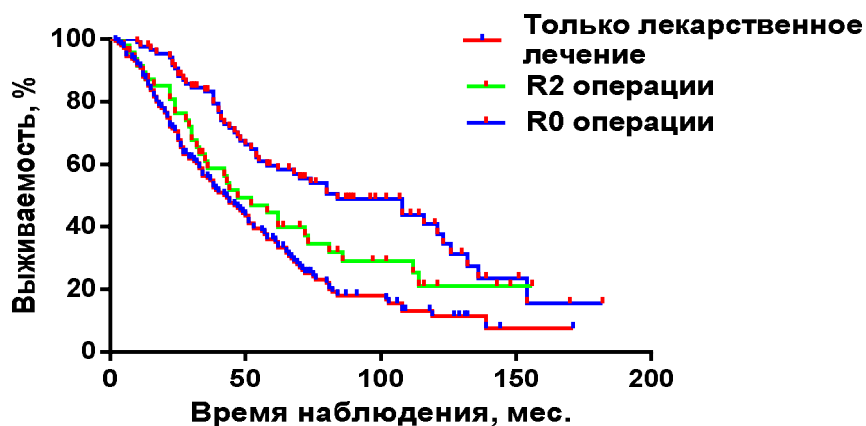
$p < 0,0001$

Рисунок 81 - ОБ в зависимости от подхода к лечению у больных с метастатическими ГИСО

Из 134 больных, которым проводились циторедуктивные операции 28 пациентам выполнены нерадикальные (R2) операции. Результаты лечения удалось достоверно улучшить только в случаях достижения полной циторедукции (Рисунок 82).

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 ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 21,07$).

Медиана ОБ по группам составила 84, 47 и 43 соответственно.



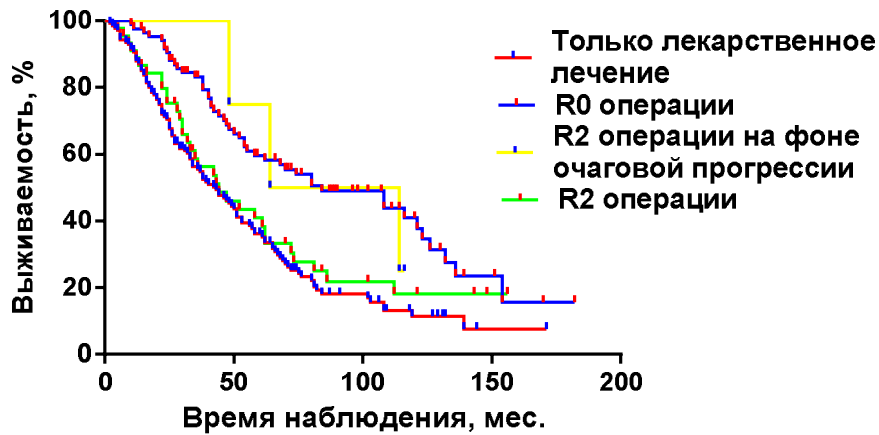
Критерий	ОБ		
	Лечение ТКИ	R2 операции	R0 операции
Событие	101/132; 76,5%	23/28; 82,1%	52/106; 49,1%
Медиана ОБ, мес.	43	47	84

$p = 0,1136$

Рисунок 82 - ОБ в зависимости от характера циторедуктивных операций у больных с метастатическими ГИСО

Учитывая задачи хирургического лечения у больных с метастатическими ГИСО, выполнение R2 циторедуктивных операций нецелесообразно, за исключением 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 83).

Достоверно лучшая общая 5-летняя выживаемость отмечено у больных перенесших полные циторедуктивные операции и R2 циторедукции на фоне очагового прогрессирования и составила 59,6% 75% по сравнению с 40,9% и 36,1% в группах после нерадикальных (R2) операций и только лекарственного лечения ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 21,79$) Медиана ОБ 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 развитии очагового прогрессирования на фоне терапии ТКИ.



Критерий	ОБ			
	Лечение ТКИ	R2 операции	R2 на фоне очаговой пр.	R0 операции
Событие	101/132; 76,5%	21/24; 87,5%	2/4; 50%	52/106; 49,1%
Медиана ОБ, мес.	43	44	89	84

$p < 0,0001$

$p < 1.0000$

Рисунок 83 - ОБ в зависимости от характера циторедуктивных операций у больных с метастатическими ГИСО

При сравнительной оценке характеристик больных явных различий нами не обнаружено, что свидетельствует об однородности групп (Таблица 61).

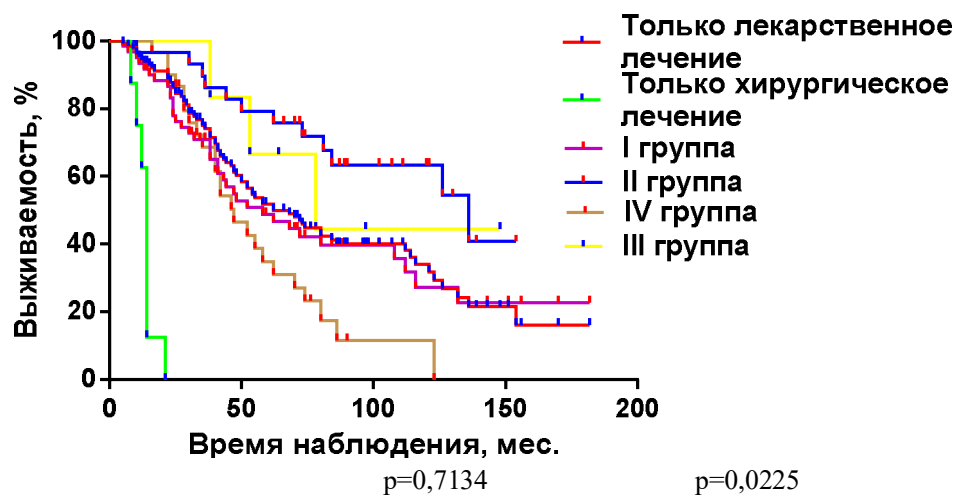
Таблица 61 - Сравнительная характеристика больных с метастатическими ГИСО, которым проводилось комбинированное лечение

Критерий	I группа (n = 64)	II группа (n = 35)	III группа (n = 6)	IV группа (n = 29)
Пол:				
мужской	27 (42,2%)	20 (57,1%)	3 (50%)	16 (55,2%)
женский	37 (57,8%)	15 (42,9%)	3 (50%)	13 (44,8%)
Локализация:				
желудок	23 (35,9%)	17 (48,6%)	1 (16,7%)	7 (24,2%)
ДПК	2 (3,1%)	1 (2,9%)	1 (16,7%)	2 (6,9%)
тонкая кишка	30 (46,9%)	11 (31,3%)	2 (33,2%)	16 (55,2%)
обод. кишка	-	1 (2,9%)	1 (16,7%)	2 (6,9%)
прямая кишка	4 (6,3%)	4 (11,4%)	-	1 (3,4%)
ЭГИСО	5 (7,8%)	1 (2,9%)	1 (16,7%)	1 (3,4%)

Количество узлов				
до 5 узлов	27 (42,2%)	20 (57,1%)	2 (33,2%)	13 (44,8%)
более 5 узлов	37 (57,8%)	15 (42,9%)	4 (66,8%)	16 (55,2%)
Размер наибольшего узла				
менее 5 см	24 (37,5%)	16 (45,7%)	4 (66,8%)	11 (37,9%)
более 5 см	40 (62,5%)	19 (54,3%)	2 (33,2%)	18 (62,1%)
Локализация метастазов				
брюшина	24 (37,5%)	20 (57,1%)	3 (50%)	12 (41,4%)
печень	21 (32,8%)	6 (17,1%)	2 (33,3%)	4 (13,8%)
печень/брюшина	19 (29,7%)	9 (25,8%)	1 (16,7%)	13 (44,8%)

Все больные, которым проводилось комбинированное лечение, разделены на 4 подгруппы: I группа – больные, у которых хирургическое лечение рассматривалось как конкурирующий метод лекарственному и приводилось на первом этапе с последующей адьювантной терапией иматинибом; II группа - пациенты, у которых таргетная терапия ТКИ рассматривалась как основной метод лечения, а хирургический – как адьювантный и проводился на эффекте терапии тирозинкиназными ингибиторами; 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 установлено, что наиболее высокие показатели общей выживаемости наблюдались у пациентов II и III групп, которым хирургические вмешательства выполнялись на фоне эффекта от терапии ТКИ либо при развитии очагового прогрессирования заболевания, по сравнению с больными, получавшими исключительно 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 84).



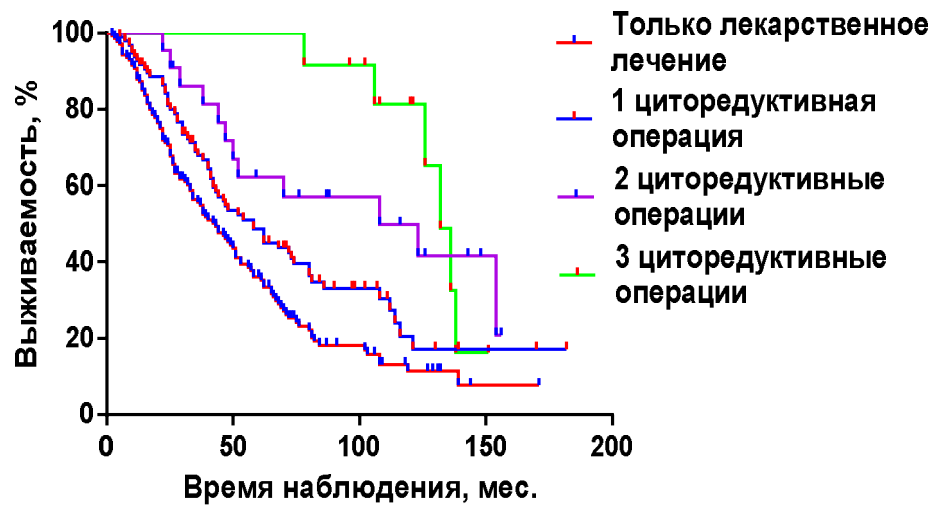
Критерий	ОБ				
	I группа	II группа	III группа	IV группа	Терапия ТКИ
Событие	36/64 56,3%	12/35 34,3%	3/6 50%	24/29 82,8%	101/132 76,5%
Медиана ОБ, мес.	58	136	47	78	43

$p=0,7134$ (I vs II, III, IV, TKI)
 $p=0,0225$ (III vs IV, TKI)
 $p<0,0001$ (I vs II, III, IV)
 $p<0,0001$ (II vs III, IV, TKI)

Рисунок 84 - Сравнительная подгрупповая оценка показателей ОБ у больных с митотическими ГИСО

Общая 5-летняя выживаемость в I, II, III, и IV группах больных комбинированного лечения составила 48,7%, 79,3%, 66,7% и 30,9% против 51,9% после таргетной терапии ТКИ ($p<0,0001$; $\chi^2=113,8$). Медиана ОБ составила 58, 136, 78 и 47 месяцев против 62 месяца соответственно

В процессе лечения отдельным пациентам выполнялись по несколько циторедуктивных операций: 22 больным нами были выполнены по 2 оперативных вмешательства и 9 пациентам - 3 циторедуктивных операций. При сравнительном анализе, показатели ОБ 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 ОБ по группам составила 132, 108, 58 и 43 месяца (Рисунок 85).



Критерий	ОБ			
	Лечение ТКИ	1 операция	2 операции	3 операции
Событие	101/132; 76,5%	62/92; 67,4%	10/22; 45,5%	6/12; 50%
Медиана ОБ, мес.	43	58	108	132

p=0,0011 p=0,0002

p=0,0096

Рисунок 85 - ОБ в зависимости от количества проведенных циторедуктивных операций

Таким образом, хирургическое лечение приводит к улучшению отдаленных результатов только в случаях, когда оперативные вмешательства выполняются на эффекте, либо когда развивается локальное прогрессирование на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами, как основной метод лечения. Опцию хирургического лечения необходимо рассматривать на всем протяжении лекарственного лечения больных, поскольку показатели выживаемости лучше у больных, перенесших 2 и более циторедуктивных операций.

4.2.4.1 Циторедуктивные операции на фоне 2-й и последующих линий лечения ТКИ, с реиндукцией терапии 1-й линии иматинибом при достижении полной циторедукции

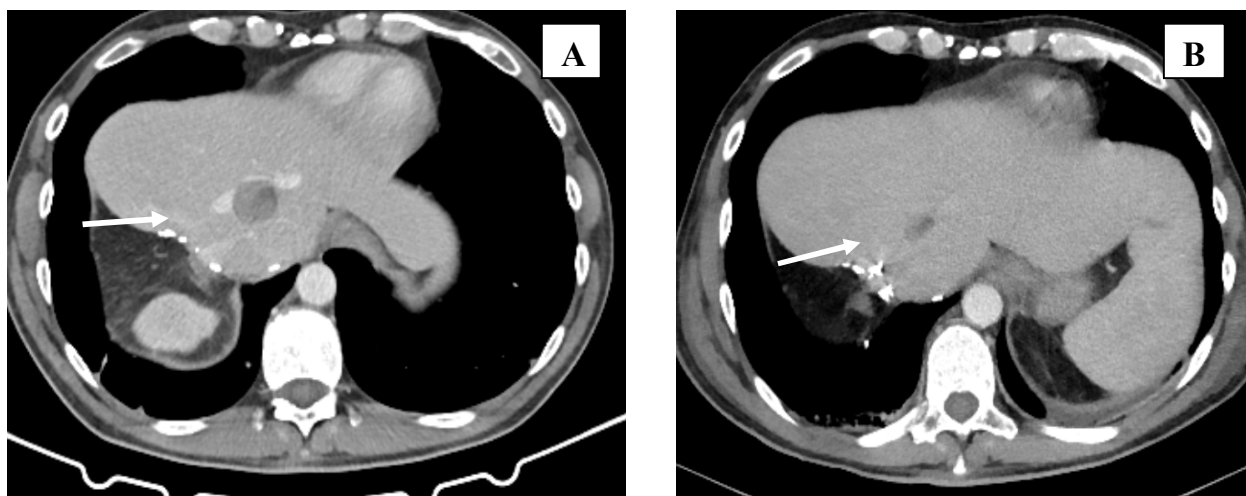
На сегодняшний день дискуссионным и окончательно не решённым остаётся вопрос эффективности хирургического лечения у пациентов на фоне терапии 2-й и последующих линий терапии ТКИ. В нашем исследовании хирургические вмешательства на фоне 2-й и последующих линий лекарственной терапии были выполнены у 8 из 134 больных, что составило 5,9%. Из них: 4 пациента были оперированы на фоне 2-й линии лечения сунитинибом: 2 из них на эффекте лечения и 2 - на фоне диффузного прогрессирования.

Остальным 4 больным хирургические вмешательства выполнены на фоне 3-й линии лечения регорафенибом: 1 из них - 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 50 мг в сутки 4/2 отмечен положительный терапевтический ответ в виде уменьшения размеров метастаза в печени с его кистозной трансформацией. Данный клинический случай подробно представлен ниже:

Клинический случай пациента В, 57 лет с диагнозом ГИСО тонкой кишки рТ3N0M0. В 2012 году больному было проведено комбинированное лечение, включавшее резекцию тонкой кишки с последующей адьювантной терапией продолжительностью 3 года. В 2017 году у больного развилось прогрессированием заболевания в виде 2-х множественных метастазов в печени и по брюшине. В одной из клиник Германии выполнена R0 циторедуктивная операция в объеме правосторонняя гемигепатэктомия и удаление метастазов на брюшине. С 2017 по 2021 года проведена терапия иматинибом в режиме 400 мг в сутки. В 2021г на фоне терапии иматинибом при очередном контрольном обследовании по данным КТ отмечено прогрессирование заболевания в виде солитарного метастатического очага на брюшине. В ноябре 2021 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» минздрава России больному выполнена повторная (2-я) циторедуктивная операция (R0) в объёме удаление метастазов на брюшине (всего 3 метастатических очага; при интраоперационной ревизии обнаружены еще 2 метастатических очагов до 1.0 см. на брюшине) с продолжением терапии иматинибом в прежнем режиме. В январе 2022г. отмечено прогрессирование заболевания в виде метастазов на брюшине. С февраля 2022 по январь 2023 года терапия 2-й линии сунитинибом в режиме 50 мг в сутки 4/2 со СБ. В январе 2023 года отмечено прогрессирование заболевания в виде увеличения в размерах метастатических очагов на брюшине. С февраля 2023г по апрель 2023 года проводилась терапия 3-й линии регорафенибом в режиме 160 мг в сутки 3/1 без эффекта. В апреле 2023 года выполнена повторная 3-я (R0) циторедуктивная операция на фоне прогрессирования терапии регорафенибом в объёме удаления метастазов на брюшине с последующей реиндукцией терапии иматинибом в режиме 400 мг в сутки. При контрольном

обследовании (КТ с в/в контрастированием) в июне 2023г отмечено прогрессирование заболевания в виде солитарного метастаза в печени. С учетом отсутствия лекарственных опций с сентября 2023 по июль 2024 года проведена реиндукция терапии сунитинибом в режиме 50 мг в сутки 4/2 с частичной регрессией в виде уменьшения размеров метастаза в печени и его кистозной трансформацией. Продолжительность времени до прогрессирования после реиндукции терапии сунитинибом составила 10 месяцев (Рисунок 86).



* А – до начала лечения; В – на максимальном эффекте

Рисунок 86 - Клинический случай пациента В: КТ брюшной полости с в/в контрастированием

В настоящее время проводится реиндукция терапии регорафенибом. Терапевтический ответ регорафениба еще не оценен.

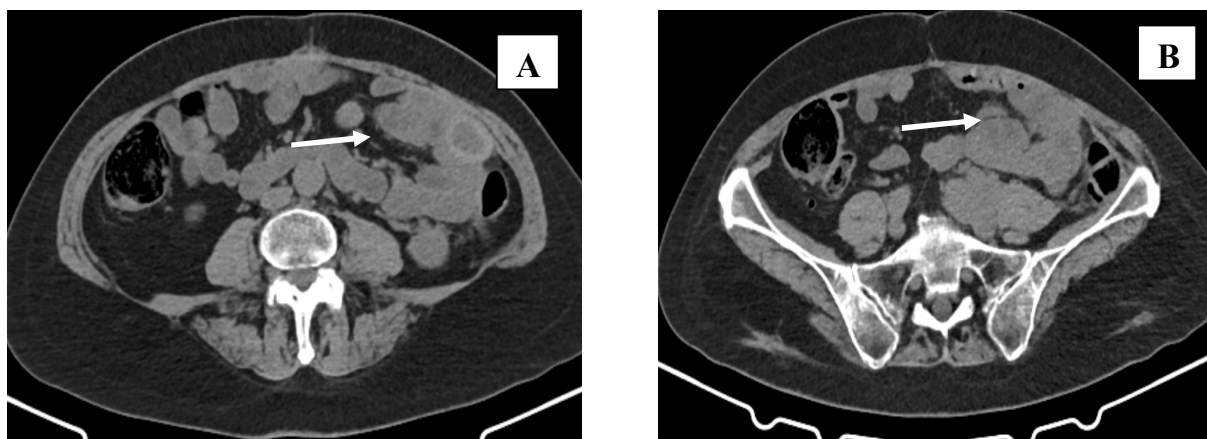
В другом случае нами проведена 3 - кратная реиндукция терапии иматинибом и последующих линий после достижения полных циторедуктивных операций (R0) на фоне прогрессирования заболевания: 2 раза на фоне прогрессирования терапии сунитинибом и 1 раз на фоне терапии регорафенибом. Описание данного клинического случая подробно представлено ниже:

Клинический случай пациентка К. 66 лет с диагнозом внеорганный ГИСО pT3N0M1 (метастазы на брюшине). В сентябре 2006 года в гинекологическом отделении в ЛПУ общей практики по месту жительства выполнено - экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. При интраоперационной ревизии обнаружены множественные метастазы по брюшине. На тот момент полная циторедукция не была достигнута (R2): остаточная опухоль по представленному протоколу операции - в виде множественных метастазов на брюшине в левом латеральном канале размерами до 1,4x1,1см., в правой подвздошной области – до 3,5x3,5см, в

мезогастральной области - до 2,2x1,8 см. При гистологическом исследовании обнаружено ГИСО, смешанного типа строения, с 6 митозами в 50 ПЗ x 400. При ИГХ исследовании определяется гиперэкспрессия CD117 (+++), гладкомышечный актин (+), виментин (+++). При генетическом исследовании обнаружено точечная замена V560G в 11 экзоне *KIT*.

С ноября 2006 по декабрь 2014 года проводилось терапия иматинибом 400 мг в сутки (в течении 8 лет) с полным эффектом. При контрольном КТ исследовании в декабре 2014 года отмечено прогрессирование заболевания в виде появления множественных метастазов на брюшине максимальным размером до 5,5 см. С января 2015 года начат приём иматиниба в режиме 800мг/сутки без эффекта. С февраля 2015 г. по апрель 2015г проведена терапия сунитинибом 50мг в сутки в режиме 2/1 без эффекта.

В апреле 2015г на фоне прогрессирования терапией сунитинибом выполнена циторедуктивная операция (R0) с последующей (1-й) реиндукцией терапии иматинибом 400 мг в сутки (важно отметить, что на тот момент регорафениб в России еще не был зарегистрирован). С апреля 2015 по июнь 2016г проведена терапия иматинибом 400 мг в сутки со СБ. В июне 2016г отмечено прогрессирование заболевания в виде появления множественных метастазов на брюшине. С июля 2016 по ноябрь 2016 проведена терапия иматинибом 800 мг в сутки со СБ. С декабря 2016 по ноябрь 2018 года проведена (1-я) реиндукция терапии сунитинибом в режиме 50 мг в сутки 2/1 со СБ. В ноябре 2018 года при контрольном обследовании отмечено прогрессирование заболевания в виде увеличения старых и появление новых метастатических очагов на брюшине. В ноябре 2018 повторная (3-я) циторедуктивная операция (R0) на фоне прогрессирования заболевания с последующей (2-й) реиндукцией терапии 1-й линии иматинибом в режиме 400 мг в сутки с ноября 2018 по октябрь 2019 года со СБ. В октябрь 2019г отмечено прогрессирование заболевания в виде появления множественных метастазов на брюшине. С ноября 2019 по январь 2020 года – реиндукция (2-я) терапии сунитинибом в режиме 50 мг в сутки 2/1 со СБ. В январе 2020 года развилось прогрессирование заболевания в виде увеличения в размерах и появление новых метастазов на брюшине. С января 2020 по август 2024г проводилась терапия регорафенибом в режиме 160 мг в сутки 3/1 с ЧР. В 2023г на фоне терапия регорафенибом развился инфаркт миокарда в связи с чем произведена эскалация дозировки по 80 мг в сутки 3/1. В августе 2024г отмечено прогрессирование заболевания в виде роста старых и появление новых очагов на брюшине (Рисунок 87).



* А – до начала лечения; В – на максимальном эффекте

** - Исследование выполнено без в/в контрастного усиления из-за наличия аллергической реакции у пациентки на йодсодержащих препаратов

Рисунок 87 - Клинический случай пациентки К: КТ брюшной полости и малого таза

В сентябре 2024 года выполнена повторная (4-я) циторедуктивная (R0) операция на фоне прогрессирования терапии регорафенибом. В октябре 2024г - повторная (3-я) реиндукция терапии 1-й линии иматинибом в режиме 400 мг в сутки по настоящее время со СБ.

В итоге у данной пациентки благодаря 3-х кратного хирургического лечения на фоне прогрессирования заболевания с последующей 3-кратной реиндукцией терапии 1-й и последующих линий лечения ТКИ нами удалось улучшить выживаемость на 9 лет (с 2015г).

По существующим стандартам лечения больных с метастатическими ГИСО при развития 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.

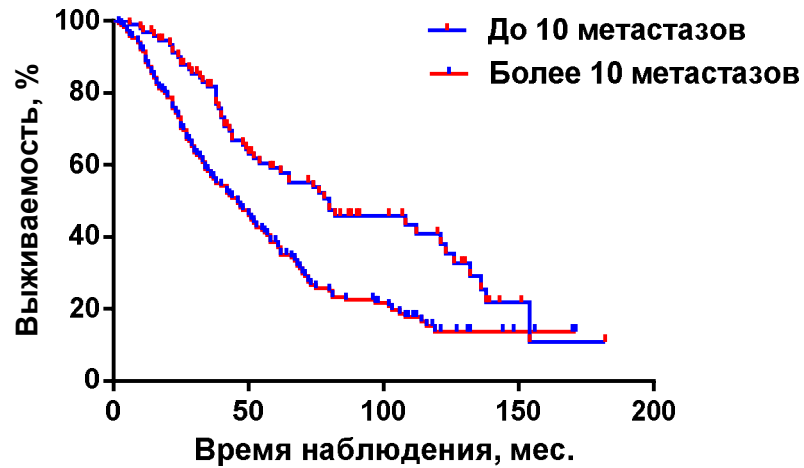
4.2.5 Факторы, влияющие на прогноз у больных с метастатическими ГИСО

Таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами у больных с метастатическими ГИСО в настоящее время является основным методом лечения. К основным прогностическим факторам у пациентов с локализованными ГИСО относятся локализация первичной опухоли, вариант клеточного строения, митотическая активность и нарушение целостности капсулы опухоли. У больных с метастатическими ГИСО на фоне лекарственного лечения ТКИ вышеописанные критерии теряют свою прогностическую значимость. Таким образом, наиболее значимые прогностическими факторами у этих больных является эффективность и продолжительность эффекта лекарственного лечения основным предиктором которых, является генетический профиль опухоли.

Для оценки прогностической значимости различных критериев у больных с метастатическими ГИСО нами проведен сравнительный анализ ОВ в зависимости от распространённости заболевания (количество и размеров наибольшего метастатического узла) и локализация метастатических очагов. По нашим данным у 86 (31,3%) больных из 274 отмечался олигометастатический процесс (до 5 метастатических очагов). Из них у 41 (14,9%) больного определялся солитарные метастазы и 45 (16,4%) – от 2-х до 5 метастатических узлов. У остальных 180 больных определялся более распространенный процесс: у 117 (42,%) – от 6 до 10 очагов, и у 63 (22,9%) более 10 метастатических узлов (Таблица 60).

При сравнительном анализе нами не были выявлены статистические различия ОВ в первых 3-х группах больных с количеством митотических очагов до 10. Общая 5-летняя выживаемость в группах больных с 1 метастатическим очагом, с 2 до 5 и с 6 до 10 составила 60,4%, 54,1 и 46,8% соответственно ($p=0,1147$; $\chi^2=4,331$). С учетом этого, все пациенты с метастатическими ГИСО в зависимости от количества метастатических узлов нами разделены на 2 прогностические подгруппы: I группа – до 10 метастатических очагов и II группа – более 10 очагов.

При сравнительном анализе 5-летняя общая выживаемость достоверно ниже в I группе и составляет 59,1% против 38,5% - во II группе ($p<0,0001$; HR (CI 95%) = 0,5426 (0,4143 – 0,7497)). Медиана ОВ составила 80 и 46 месяцев соответственно (Рисунок 88).



$p < 0,0001$

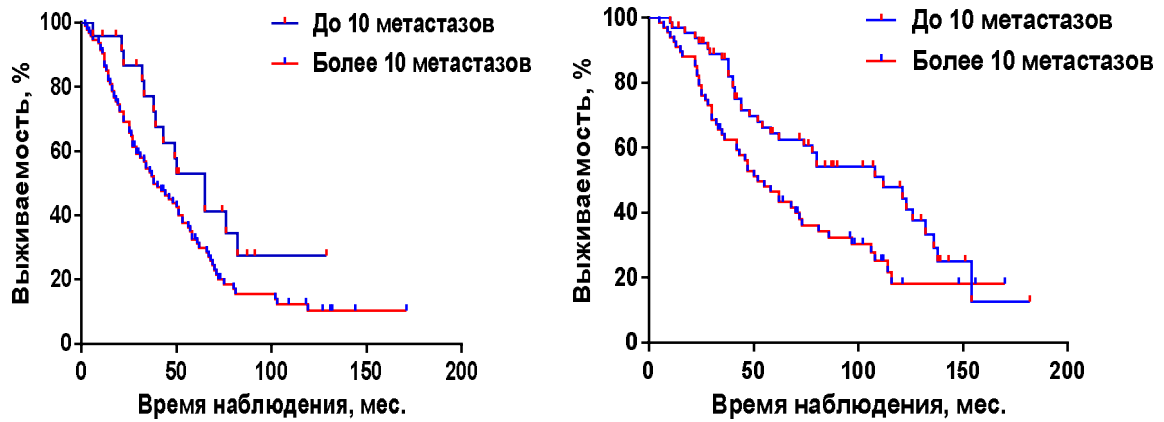
Критерий	ОВ	
	до 10	Более 10
Событие	126/211; 59,7%	52/63; 82,5%
Медиана ВДП, мес.	80	46

Рисунок 88 - ОВ у больных с метастатическими ГИСО в зависимости от количества метастатических узлов

Для более достоверной оценке прогностической значимости количества метастатических очагов нами проведен сравнительный подгрупповой анализ ОВ в зависимости от подхода к лечению больных.

При сравнительном анализе количество метастатических очагов, как критерий, оценивающий распространенность заболевания, сохраняет свою прогностическую значимость в группах как лекарственного ($p = 0,0403$; HR (CI 95%) = 0,5900 (0,3867 – 1,023), так и комбинированного лечения ($p = 0,0088$; HR (CI 95%) = 0,5675 (0,3599 – 0,8568).

В меньшей степени на прогноз больных с диссеминированными ГИСО влияет размер наибольшего метастатического узла и локализация метастатических узлов (Рисунок 89).



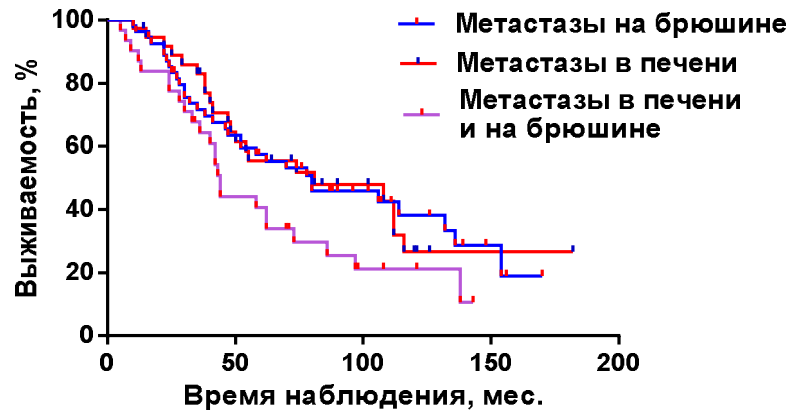
Критерий	Лечение ТКИ		Комбинированное лечение	
	до 10	более 10	до 10	более 10
Событие	61/95; 64,2%	29/37; 78,4%	57/108; 52,8%	18/26; 62,2%
Медиана ОВ, мес.	65	38	112	52

Рисунок 89 - ОВ у больных после лекарственного и комбинированного лечения в зависимости от количества метастатических узлов

При попарном сравнительном анализе статистически значимых различий в показателях общей выживаемости (ОВ) между пациентами с изолированным метастатическим поражением печени и брюшины выявлено не было ($p=0,9991$; HR (95% ДИ)=0,9997 (0,5765–1,733)). При этом, прогноз больных с синхронными метастазами в печени и на брюшине хуже, по сравнению с пациентами с изолированной локализацией метастатических очагов либо на брюшине, либо в печени.

Общая 5-летняя выживаемость в группах больных с локализацией метастазов на брюшине, в печени и одновременно в печени и на брюшине составила 57,4%, 55,4% и 40,6%. Результаты статистически не достоверны ($p = 0,0763$; $\chi^2=3,141$). Медиана ОВ составила 80, 81 и 44 месяца соответственно (Рисунок 90).

Аналогичная тенденция наблюдается и при сравнительном анализе показателей ОВ в зависимости от размеров наибольшего метастатического очага. Все пациенты в зависимости от размеров наибольшего метастатического узла нами были разделены на 3 группы: 1-я группа – с размерами до 5 см; 2-я группа – от 5 до 10 см и 3-я группа – более 10 см. При подгрупповом анализе достоверных различий в ОВ нами не выявлены ($p=0,1040$; $\chi^2=4,042$). Общая 5-летняя выживаемость в 1-ю, 2-ю, и 3-ю групп составила 47,8%, 47,1% и 31,2%. Медиана ОВ – 58, 57 и 38 месяца соответственно (Рисунок 91).



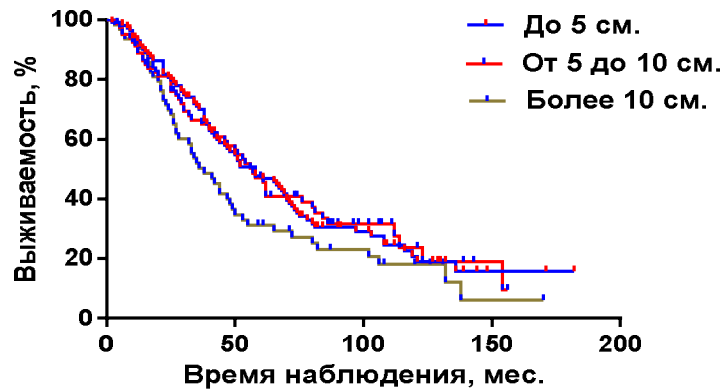
p=0,0592

p=0,0784

Критерий	ОБ		
	Метастазы на брюшине	Метастазы в печени	В печени и на брюшине
Событие	32/54; 59,3%	21/38; 55,3%	34/42; 80,9%
Медиана ОБ, мес.	80	81	44

p = 0,9991

Рисунок 90 - ОБ у больных с метастатическими ГИСО в зависимости от локализации метастатических узлов



p=0,0667

Критерий	ОБ		
	До 5 см	5-10 см	Более 10 см
Событие	78/112; 69,6%	58/91; 63,7%	56/71; 78,9%
Медиана ОБ, мес.	80	81	44

p = 0,9480

p=0,0871

Рисунок 91 - ОБ у больных с метастатическими ГИСО в зависимости от размеров наибольшего метастатического узла

4.2.6 Результаты однопараметрической и мультипараметрической регрессии Кокса у больных с метастатическими ГИСО.

У больных с метастатическими ГИСО определяющими факторами, влияющими на прогноз, являются эффективность и продолжительность эффективности таргетной терапии ТКИ. Основными предиктивными факторами эффективности таргетной терапии являются тип и локализация мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*. В отличие от локализованных форм заболевания, при метастатических ГИСО на фоне лекарственного лечения локализация первичной опухоли, тип клеточного строения и митотический индекс теряют свою прогностическую значимость.

Хирургическое лечение улучшает отдаленные результаты только в случаях выполнения циторедуктивных операций на эффекте или на момент развития очагового прогрессирования заболевания терапии ТКИ. В процессе терапии ТКИ у отдельных пациентов выполнялись по несколько хирургических вмешательств. С увеличением количества циторедуктивных операций, увеличиваются и показатели ОБ.

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

При одно- и мультипараметрическом анализе у больных с метастатическими ГИСО обнаружены следующие благоприятные факторы, влияющие на ОБ: 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) (Таблица 62).

Таблица 62 - Однофакторный и многофакторный анализ прогностических параметров ОВ при метастатических ИСО

Параметр	Однофакторный		Многофакторный	
	P	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
Первичный/вторичный метастатический процесс	0,281	1,19 (0,86-1,65)	-	-
Эффективность иматиниба	<0,0001	4,70 (2,82-7,84)	<0,0001	5,29 (3,05-9,19)
Генетический профиль				
- 11 экзон <i>KIT</i>	0,002	1,84 (1,25-2,71)	0,050	1,48 (1,01-2,19)
- 9 экзон <i>KIT</i>	0,583	0,83 (0,42-1,62)	-	-
- 13 экзон <i>KIT</i>	0,696	1,48 (0,21-10,56)	-	-
- 17 экзон <i>KIT</i>	0,018	0,08 (0,01-0,66)	-	-
- <i>D842V PDGFRA</i>	0,717	1,44 (0,20-10,28)	-	-
- <i>nonD842V PDGFRA</i>	0,977	1,03 (0,14-7,36)	-	-
- <i>WT</i>	0,241	1,42 (0,79-2,55)	-	-
Эффективность сунитиниба	0,278	1,26 (0,82-1,93)	-	-
Эффективность регорафениба	0,002	8,80 (2,18-35,53)	0,017	5,61 (1,36-23,14)
- R0 резекции	<0,0001	1,93 (1,35-2,77)	-	-
- R1/R2 резекции	0,911	0,98 (0,68-1,41)	-	-
- без операции	0,002	0,62 (0,46-0,84)	-	-
- количество операций	<0,0001	2,58 (1,57-4,21)	0,006	2,15 (1,25-3,68)
ХЛ на эффекте	<0,0001	3,04 (1,69-5,47)	0,047	1,84 (1,01-3,36)
ХЛ на очаговой прогрессии	0,207	2,45 (0,61-9,90)	-	-
ХЛ на диффузной прогр.	0,546	0,88 (0,58-1,34)	-	-
К-во метастатических узлов				
- до 10 метастазов	<0,0001	1,82 (1,33-2,51)	-	-
- более 10 метастазов	<0,0001	0,55 (0,40-0,75)	-	-
Локализация метастазов				
- на брюшине	0,196	1,23 (0,90-1,69)	-	-
- в печени	0,189	1,27 (0,89-1,82)	-	-
- в печени и на брюшине	<0,0001	0,58 (0,43-0,77)	0,003	0,63 (0,47-0,86)
Размер наибольшего метастатического узла				
- до 10 см	0,068	1,35 (0,98-1,87)	0,015	1,51 (1,08-2,10)
- более 10 см	0,068	0,74 (0,53-1,02)	-	-

4.3 Заключение

Основным методом лечения пациентов с метастатическими ГИСО является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ). На сегодняшний день в мировой клинической практике зарегистрированы уже четыре линии таргетной терапии: иматиниб, сунитиниб,

регорафениб и рипретиниб. В 2020г FDA зарегистрировала первый эффективный муллитаргетный препарат – авапритиниб для лечения больных с ГИСО с точечной заменой D842V в 18 экзоне PDGFRA, при которой неэффективны вышеперечисленные препараты.

В нашем исследовании включены 274 пациентов с первичным и вторичным метастатическим процессом. Лечение иматинибом в первой линии проведено 265 (96,7%) больным. Оставшиеся 9 пациентов составили исторического группу, до момента регистрации иматиниба. Лечение проводилось длительно непрерывно до прогрессирования заболевания. У 25 (9,9%) лечение по разным причинам прерывалась. Важно отметить, что после отмены терапии иматинибом, у всех больных (100%) отмечено прогрессирование заболевания в сроках от 3 до 7 месяцев, что подтверждает факт о необходимости непрерывного лечения.

Эффективность терапии иматинибом оценена у 253 (95,5%) из 265 пациентов. Объективный ответ (ПР+ЧР) терапии иматинибом составил 45,5%, стабилизация заболевания – 47,4%. Прогрессирование заболевания отмечено у 18 больных, что составило 7,1%. Медиана ВВП составила 27 месяцев, 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 30,5%.

При сравнительном анализе, показатели ВДП и ОВ достоверно лучше в группе больных, у которых отмечен объективный ответ на лечение иматинибом. Пятилетняя ОВ и ВВП в группах больных с ОО, СБ и ПБ составили 56,3%, 42,4, 0% и 33,9%, 25,5%, 0%.

Основным предикторным критерием лечения ТКИ является мутационный профиль опухоли. В нашем исследовании молекулярно-генетическое исследование выполнено 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* ОО составил – 31,8% (7), контроль болезни – 72,7% (16) и прогрессирование заболевания – 27,3% (6). При локализации мутаций в гене *PDGFRA* ОО составил 25%(1), терапевтический ответ - 50% (2) и прогрессирование заболевания - 50% (2) соответственно.

При прогрессировании заболевания повышение дозировки иматиниба до 800 мг в сутки позволяло на короткое время улучшить показатели ВДП: годовая ВДП составила 12,9% а 3-летняя - 1,9%.

Стандартным подходом при развитии вторичной резистентности к иматинибу является терапия второй линии сунитинибом.

По данным мировой литературы медиана ВДП и ОВ терапии сунитинибом составила 27,3 и 72,7 недели соответственно [219]. Основным предикторным фактором эффективности сунитиниба, также является молекулярно-генетический профиль опухоли. В отличии от

иматиниба показатели ВДП и ОВ оказались выше у больных с WT и с дупликациями в 9 экзоне *KIT*.

В нашем исследовании лечение сунитинибом во 2 линии проводилось 51 (18,6%) больному. 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) и ПБ - 39,2% (20). Показатели 1-годичной и 3-х летней ВДП составили 32,6% и 17,6% в группе больных, которым проводилось терапия сунитинибом против 1,9% и 0% - в группе контроля ($p = 0.0003$). Медиана ВДП составила 6 и 3 месяца соответственно.

Лучший терапевтический ответ сунитиниба нами отмечен при локализации мутаций в 9 экзоне *KIT* и составил 60%. Медиана ВДП составила 7 месяцев. Одногодичная ВБП составляет 40%, 11,5 и 33,3 в группах больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*, 11 экзоне *KIT* и WT ($p = 0,7043$).

Стандартом терапии 3-й линии больных с ГИСО, резистентные к предыдущим 2 линиям является регорафениб (BAU 73-4506). Регорафениб является пероральным мультитаргетным ингибитором включая *KIT*, VEGFR 1,-2,-3,RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{v600E}, PDGFR, FGFR.

По данным исследования III фазы GRID регорафениб достоверно улучшает ВДП до 4.8 месяцев против 0,9 мес. в группе плацебо ($p < 0.0001$) [23, 27]. Регорафениб показал высокую эффективность и у больных с вторичными мутациями, в частности, в 17 экзоне *KIT*.

В нашем исследовании лечение регорафенибом проводилось 22 (8,0%) больным. ОО ответ составил 18,2%. Полных регрессий нами не наблюдались, ЧР составили 18,2% (4), СБ – 40,9% (9). Терапия регорафенибом достоверно улучшает ВДП у больных с иматиниб и сунитиниб резистентными ГИСО по сравнению с пациентами, которые получили иматиниб или динамический контроль Медиана ВДП в результате терапии регорафенибом составила 6 месяцев против 3 месяцев, а 1-годичная ВБП – 36,7% против 1,9% соответственно ($p = 0,0096$).

В настоящее время актуальным и спорным вопросом остается роль циторедуктивных операций в плане лечения больных с метастатическими ГИСО. В мировой литературе существуют работы, как подтверждающие, так и отрицающие эффективность хирургического лечения. Хирургическое лечение направлено на удаление метастатических очагов, в которых предположительно развиваются вторичные мутации на фоне терапии ТКИ [43, 44]. Хирургическое лечение улучшает показатели выживаемости больных, у которых отмечается положительный эффект на таргетную терапию. Считается, что оперативное лечение оптимальнее всего проводить на максимальном эффекте лечения, который достигается в течение 6-12 мес. [302-304].

Хирургическое лечение также оправдано и больным, у которых на фоне терапии тирозинкиназными ингибиторами отмечается локальное прогрессирование. Обязательным условием хирургического вмешательства у этих больных является удаление прогрессирующих очагов [46, 305]. В случае диффузного прогрессирования заболевания на фоне лекарственного лечения циторедуктивные операции не оправданы [44, 303, 306].

В нашем исследовании хирургическое лечение проводилось 142 (51,8%) из 274 нами наблюдаемых пациентов с метастатическими ГИСО. Улучшение отдаленных результатов нами отмечено при выполнении циторедуктивных операций на эффекте или при развитии очагового прогрессирования терапии ТКИ. Пятилетняя ОВ у больных, перенесшие хирургическое лечение на эффекте и при развитии очагового прогрессирования составило 79,3% и 66,7% по сравнению с 30,9% и 51,9% в группах после циторедукций на фоне диффузного прогрессирования и только лекарственного лечения ($p < 0,0001$).

В процессе лекарственного лечения, 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 ($p < 0,0001$). Медиана ОВ по группам составило 132, 108, 58 и 43 месяца.

Анализ отдалённых результатов у пациентов с метастатическими ГИСО показал, что основными прогностическими факторами являются мутационный статус опухоли, распространённость заболевания (количество метастатических узлов), количество и радикальность выполненных циторедуктивных операций.

Таким образом, внедрение тирозинкиназных ингибиторов и применение комбинированного подхода к лечению позволили существенно улучшить показатели выживаемости больных с метастатическими ГИСО. По нашим данным медиана ОВ после комбинированного лечения составляет 84 месяца против с 14 месяцев в группе исторического контроля.

На основании полученных данных нами составлен алгоритм лечения больных с метастатическими ГИСО. Лекарственная терапия тирозинкиназными ингибиторами является основным лечением этих больных. Препаратом первой линии терапии при метастатических ГИСО является иматиниб. Препарат назначается в режиме 400 мг в сутки, за исключением больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*. У этих больных стандартная доза является 800 мг в сутки.

Первичная резистентность к иматинибу отмечается у больных с мутациями в 17 экзоне *KIT*, D842V 18 экзона *PDGFRA* и dSDH.

Пациентам с D842V 18 экзона *PDGFRA* в настоящее время в России лекарственные опции отсутствуют. В качестве альтернативы возможно применение других ТКИ – дазатиниб. Пациентам с дефицитом SDH WT иматиниб также неэффективен в связи с чем в качестве первой линии лечения данной категории больных рекомендуется применение сунитиниба или регорафениба.

При прогрессировании заболевания повышение дозы иматиниба до 800 мг/сутки позволяет улучшить ВДП на 4 мес. Препаратом второй линии у пациентов с иматиниб-рефрактерными ГИСО является мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор сунитиниб. Существуют два стандартных режима его применения: первый — по 50 мг в сутки в течение 4 недель с последующим двухнедельным перерывом, второй — непрерывный приём препарата в дозе 37,5 мг в сутки. При прогрессировании заболевания в качестве терапии третьей линии назначается регорафениб в дозе 160 мг в сутки по схеме: 3 недели приёма с последующим недельным перерывом.

На всем протяжении лечения необходимо рассматривать возможность выполнения циторедуктивных операций. Оптимальнее всего выполнить циторедуктивную операцию на эффекте лечения ТКИ. Хирургическое лечение также возможно и на фоне локального (очагового) прогрессирования. В качестве альтернативы хирургическому методу возможно рассматривать применение методов локального воздействия. Для достижения R0 циторедукции в отдельных случаях возможно рассмотреть комбинацию хирургического лечения с МЛТ.

У больных с иматиниб, сунитиниб и регорафениб рефрактерными ГИСО необходимо рассмотреть возможность выполнения полной (R0) циторедуктивной операции с последующей реиндукцией терапии 1-й и последующих линий лечения.

При отсутствии возможности выполнения R0 циторедуктивных операций этим больным рекомендуются альтернативные методы лечения: исследование на наличии транслокаций генов NTRK и в случае их обнаружения возможно назначение ларотректиниба 100 мг × 2 раза в сутки ежедневно либо энтрактиниба 600 мг в сутки ежедневно; при выявлении мутации V600E в гене BRAF возможно назначение BRAF ингибиторов (вемурафениба или дабрафениба) или комбинация с ингибиторами MEK (кобиметинибом или траметинибом); возможно применение комбинации иматиниба 600 мг/сутки с эверолимусом 2,5 мг/сутки; методом NGS возможно исследование широких панелей генов (вплоть до WES или WGS) и при обнаружении мутаций чувствительные к другим таргетным препаратам (сорафениб, пазопаниб, дазатиниб, нилотиниб,

понатиниб, кабозантиниб) возможно их назначение; при отсутствии других лекарственных опций возможно рассмотреть возврат к терапии иматинибом в дозе 400 мг/сутки (Рисунок 92).

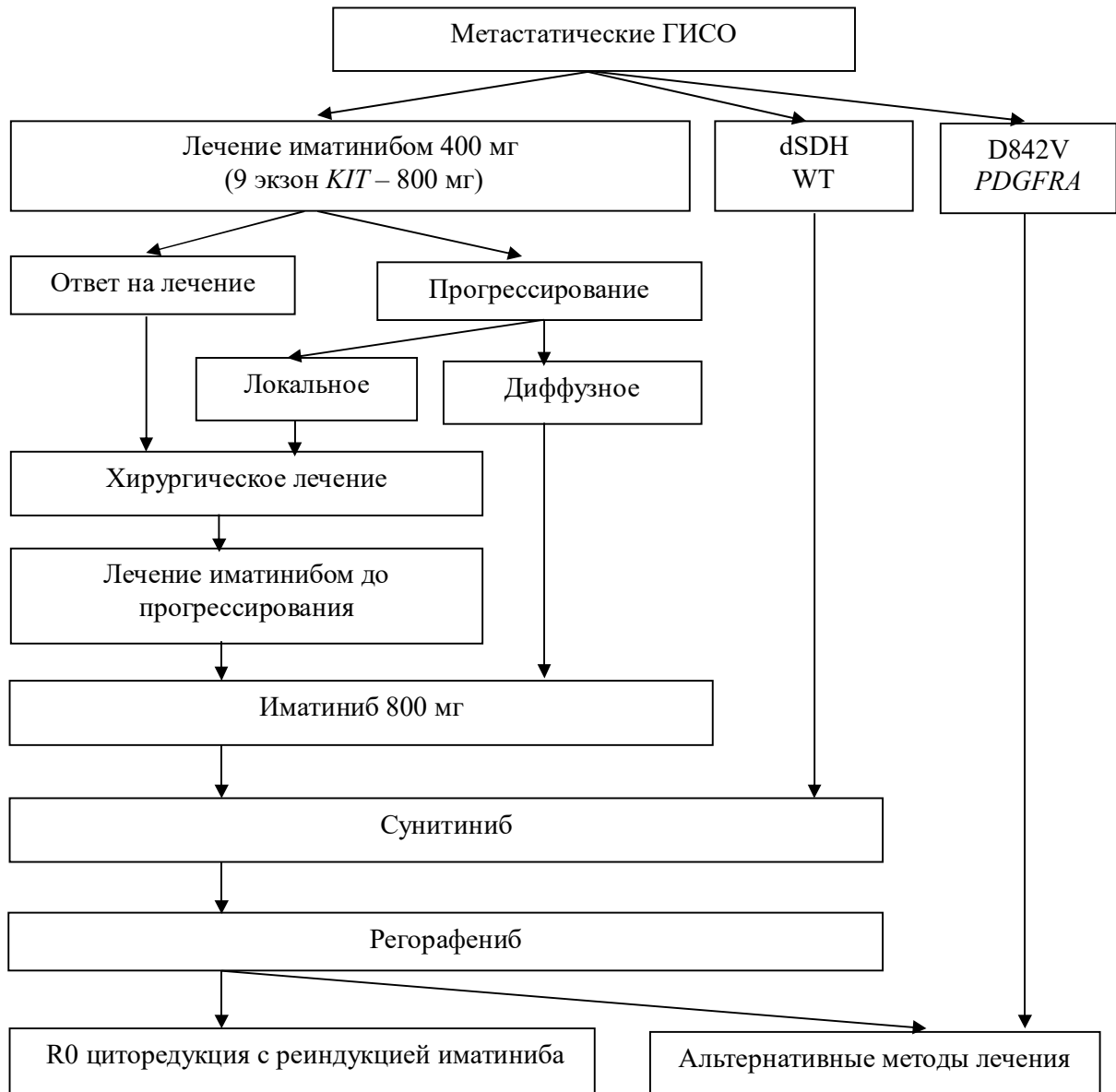


Рисунок 92 - Алгоритм лечения больных с метастатическими ГИСО

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИСО СЛОЖНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

5.1 Введение

Хирургический метод имеет крайне важное значение в плане лечения больных с ГИСО: при локализованных стромальных опухолей ЖКТ является основным методом лечения, при метастатических – адьювантный, 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 оправданы экономные операции. Основными критериями радикальности хирургического вмешательства является отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и сохранение целостности капсулы опухоли.

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 объемы хирургических вмешательств, которые сопряжены с высокой послеоперационной morbidity, летальностью и плохими функциональными характеристиками.

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

5.2 Стромальные опухоли пищевода и кардиоэзофагеального перехода

Стромальные опухоли пищевода встречаются очень редко и занимают менее 2% от всех ГИСО [308-310]. В отличие от остальных локализаций ЖКТ наиболее частыми мезенхимальными опухолями пищевода являются лейомиомы. Частота встречаемости лейомиом в пищеводе составляют до 75%, а ГИСО всего 17-25% [311]. По сравнению с другими локализациями ЖКТ доля ГИСО в структуре мезенхимальных опухолей составляет до 80%, лимфопролиферативных заболеваний – 19%, лейомиом и других сарком – менее 1%. Учитывая редкость заболевания, клиническое течение, прогноз, подходы к хирургическому и комбинированному лечению в мировой литературе мало изучены.

У больных стромальными опухолями пищевода хирургическое удаление опухоли является основным методом лечения. По данным литературы отдаленные результаты больных, перенесших хирургическое лечение, достоверно лучше по сравнению с группой пациентов, в котором проводилось только лекарственное лечение [312].

Стандартным подходом хирургического лечения больных с ГИСО является радикальная (R0) резекция в пределах здоровых тканей. Однако показатели послеоперационной морбидности и летальности после выполнения стандартных резекций пищевода остаются очень высокими. Частота послеоперационной летальности после дистальной субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем (операции типа I. Lewis) по разным источникам достигает 2 – 12% [313]. 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.

По данным Matthew G. Blum с соавторами у пациентов, перенесших энуклеацию опухоли, признаков рецидива заболевания не наблюдалось, при этом размеры опухоли были менее 10 см в диаметре, с низкой митотической активностью (до 5 митозов в 50 ПЗ x 400). В группе пациентов, перенёсших стандартные резекции пищевода, напротив, отмечались достоверно более низкие показатели выживаемости. В данную группу вошли больные с опухолями размером более 10 см, высокой митотической активностью (более 5 митозов в 50 полях зрения при увеличении $\times 400$), а также с прорастанием мышечного и/или слизистого слоя пищевода.

Основные прогностические критерии при локализованных стромальных опухолях вне пищеводной локализации являются размер, митотический индекс и сохранение целостности капсулы опухоли. При стромальных опухолях пищевода, помимо перечисленных критериев важен способ хирургического вмешательства (энуклеация опухоли или резекция пищевода) [312].

Энуклеация опухоли оправдана при инкапсулированных опухолях с четкими контурами, без признаков инвазии мышечного и слизистого слоев стенки пищевода размерами до 5 см. При этом технически энуклеация возможно различными способами: видеоассистированный торакоскопический (VATS), роботассистированный и эндоскопический (туннельной методикой).

Из-за небольшого количества пациентов, оценить прогностическую значимость размера и митотического индекса опухоли не представилось возможным. При более крупных опухолях (от 5 до 10 см) и/или с инвазией слизистой и мышечной оболочек, следует рассматривать и

опцию стандартной радикальной резекции. Пациентам с большими, агрессивными опухолями диаметром более 10 см необходимо рассматривать выполнение стандартной резекции. Важным техническим моментом при хирургическом лечении больных с ГИСО пищевода является сохранение целостности капсулы (боковых краев) опухоли и отрицательные края резекции, которые подтверждаются гистологическим исследованием.

В мировой литературе остается неясным и вопрос об эффективности комбинированного лечения больных с локализованными ГИСО пищевода. Расширение показаний к неоадьювантной терапии иматинибом способствует уменьшению размеров опухоли и степени её местного распространения, что, в свою очередь, создаёт более благоприятные условия для выполнения экономных, органосохраняющих и возможно улучшению показателей выживаемости. Больным с гигантскими размерами и высокой митотической активности опухоли целесообразно проведение адьювантной терапии иматинибом. Однако, для оценки эффективности комбинированного лечения необходимы дальнейшие клинические исследования.

5.2.1 Анализ собственных данных

В нашем исследовании включены 5 больных с ГИСО пищевода и 5 больных с ГИСО кардиоэзофагеального перехода. Все пациенты на момент диагностики имели локализованный процесс. Дополнительно мы включили еще 6 больных с лейомиомами пищевода и КЭП для оценки эффективности, безопасности и непосредственных результатов эндоскопического удаления опухоли по туннельной методике.

Всем пациентам с ГИСО было проведено комбинированное лечение. У одного больного после хирургического вмешательства выполнялась адьювантная терапия иматинибом в течение 3 лет. Шести пациентам проведена неоадьювантная терапия иматинибом с последующим хирургическим лечением. Остальным трём пациентам проведено хирургическое лечение с неоадьювантной и адьювантной терапией иматинибом (Таблица 63).

Таблица 63 - Сравнительная характеристика больных с ГИСО и лейомиомами пищевода и КЭП

Критерий	n = 16	%
Пол: муж.	9	56,2
жен.	7	43,8

Гистологические подтипы опухоли:		
ГИСО	10	62,5
Лейомиома	6	37,5
Локализация опухоли		
пищевод	9	56,2
КЭП	7	43,8
Размеры первичной опухоли:		
До 5 см	13	81,2
6 – 10 см	2	12,5
≤ 10 ≤ 15 см	1	6,3
Митотический индекс:		
до 5 митозов	8	80
6 – 10 митозов	1	10
более 10 митозов	1	10
Мутационный статус (n = 7)*		
<i>KIT</i>	6	70%
9 экзон	1	14,3
11 экзон	5	71,4
<i>PDGFRA</i>	1	14,3
D842V	1	14,3
Non D842V	-	-
WT	-	-
Вид лечения:		
только хирургическое лечение	6	37,5
хирур. + адьювантная терапия	1	6,3
неoadьювантная тер. + хир. + адьювантная тер.	7	43,7
неoadьювантная тер. + хир.	2	12,5
Объём хирургического вмешательства:		
экономные резекции	12	75
стандартные резекции	4	25

* - исследование мутационного статуса выполнено у 7 (70%) из 10 больных с ГИСО

Энуклеация опухоли (ЭО) проведена 10 больным. Технически выполнение ЭО возможно различными способами: эндоскопический по туннельной методике, торакокопический или роботассистированный и открытый способы.

Эндоскопический способ является наименее травматичный и нами был выполнен 8 больным (4-м с лейомиомами и 4 с ГИСО) (Рисунок 93).

Технически эндоскопический способ удаления (энуклеации) опухоли состоит из нескольких этапов. На первом этапе рассекается слизистая оболочка пищевода проксимальнее локализации опухоли (Рисунок 93А). Следующим этапом в подслизистом слое стенки пищевода

формируется туннель до уровня верхнего полюса опухоли (Рисунок 93В). Далее выполняется мобилизация опухоли (Рисунок 93С). После мобилизации опухоль удаляется и осуществляется гемостаз (Рисунок 93D). Операция завершается закрытием (путем клипирования) технического отверстия слизистой пищевода (Рисунок 93Е).

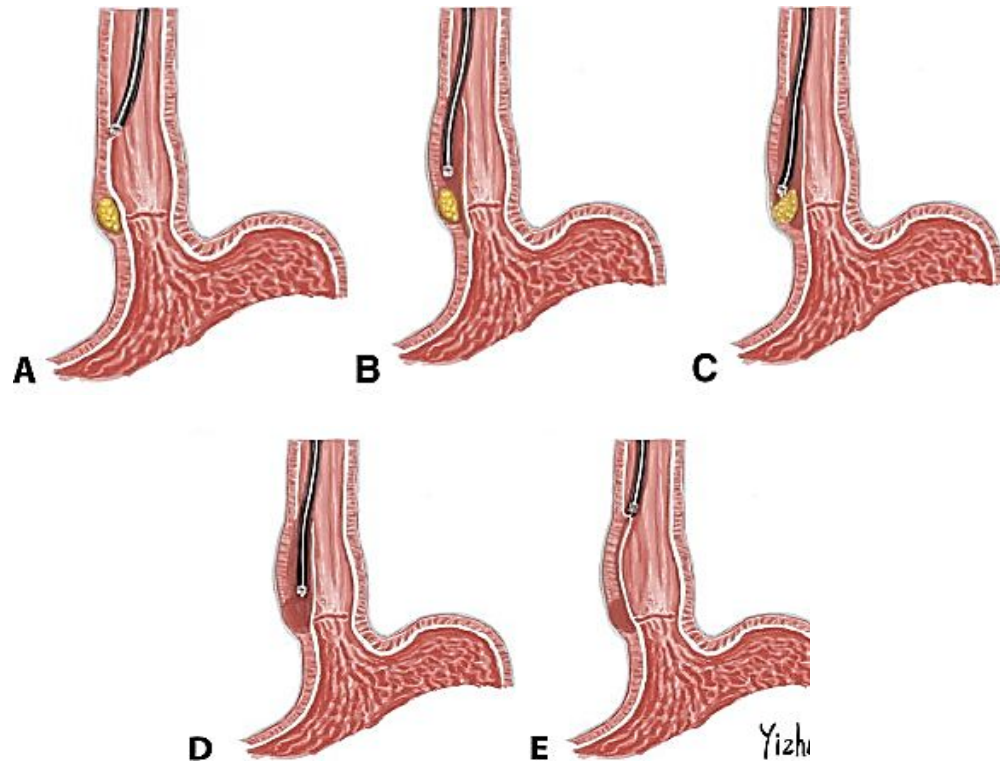


Рисунок 93 - Этапы выполнения эндоскопического удаления опухоли по туннельной методике

В нашей когорте больных наблюдали клинический случай пациента со стромальной опухолью с/3 грудного отдела пищевода с подозрением на местную инвазию мышечного слоя стенки пищевода, которому успешно выполнено эндоскопическое удаление опухоли туннельной методикой после проведения неоадьювантной терапии иматинибом с положительным эффектом.

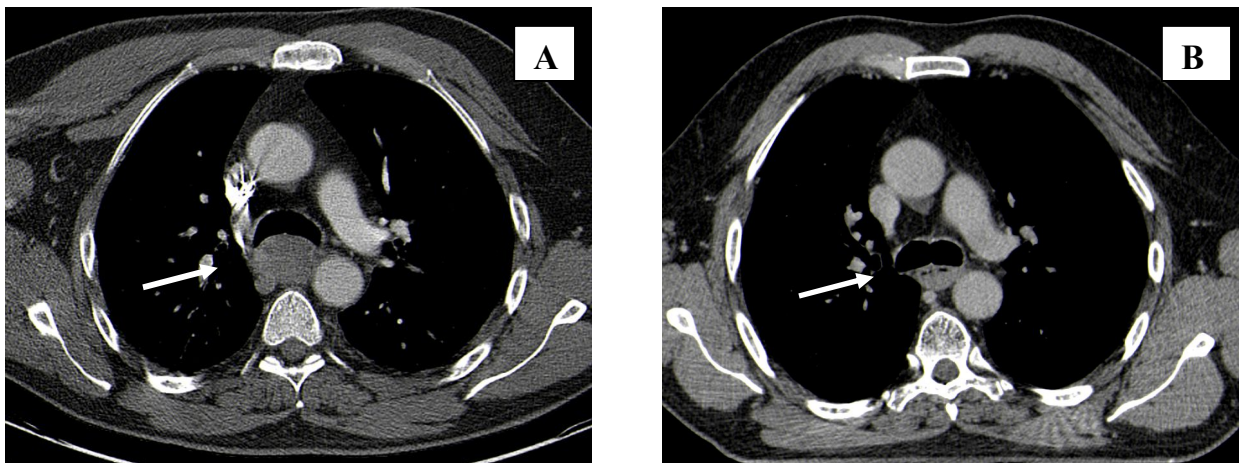
Больной М., 61 года поступил в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с жалобами на дискомфорт при прохождении твердой пищи по пищеводу (дисфагия 1 степени). Ранее при обследовании по месту установлен диагноз рак с/3 грудного отдела пищевода, по поводу чего проведено химиолучевая терапия без эффекта. Для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения больной направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.

Блохина». При эндоскопическом исследовании с пункционной биопсии опухоли под эндо-УЗИ навигацией диагностировано стромальная опухоль пищевода, веретенноклеточного типа строения, с 3 митозами в 50 ПЗ x 400. При ИГХ исследовании опухоль экспрессирует CD117 (+++), DOG1 (+++).

По данным обследования: КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием – на уровне с/3 грудного отдела пищевода, на уровне бифуркации трахеи определяется экзофитное опухолевое образование, с четкими контурами, исходящая из задней стенки пищевода, поражая более половины его задней полуокружности. Других проявлений опухолевого процесса не обнаружено; ФГДС на уровне 31 см от резцов определяется сдавление слизистой оболочки, пищевода извне, без признаков ее врастания. При ультразвуковом сканировании определяется неэпителиальное образование размерами до 6,0 см, исходящая из мышечного слоя задней стенки пищевода.

Больной обсуждён на мультидисциплинарном консилиуме по лечению больных с ГИСО – с целью уменьшения размеров и девитализации опухоли со снижением риска диссеминации опухоли и создания условий для выполнения экономной органосохранной операции принято решения о проведении предоперационной терапии иматинибом 400 мг в сутки. Больному проведена предоперационная терапия иматинибом 400 мг в сутки в течении 6 месяцев с частичной регрессией опухоли.

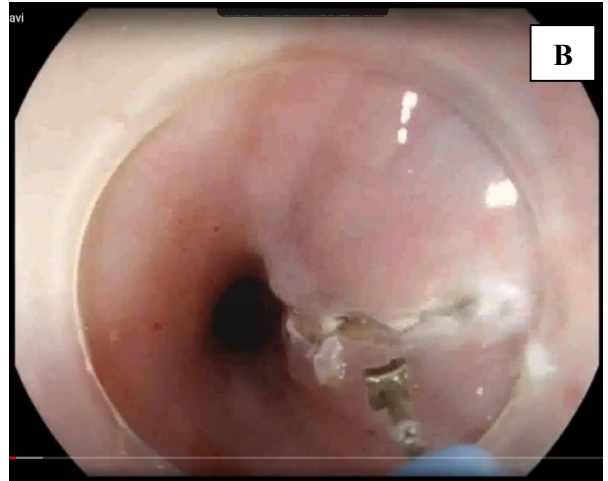
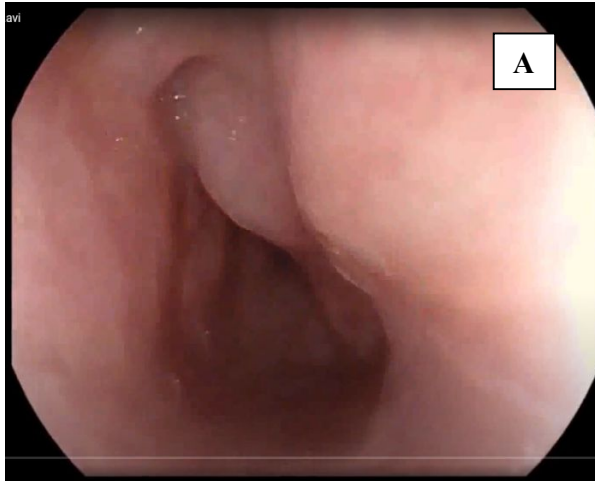
По данным повторного КТ исследования в динамике отмечено положительная динамика в виде уменьшения в размерах первичной опухоли с 6,5 x 4,5 см до 4,3 x 3,8 см. (Рисунок 94).

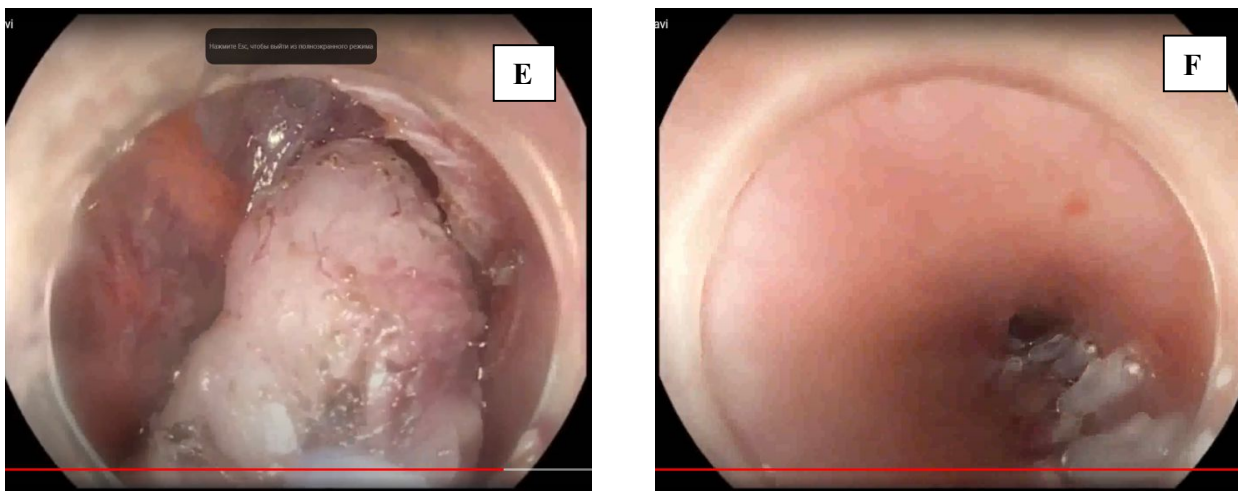


* - А до начала лечения; В – на максимальном эффекте

Рисунок 94 - КТ грудной клетки с в/в усилением больного М

Таким образом, неоадьювантная терапия иматинибом привело к уменьшению размеров и локальной инвазии опухоли, и тем самым созданию технических условия для выполнения экономной органосохранной хирургического вмешательства. В ноябре 2020г выполнено эндоскопическое удаление опухоли по туннельной методике. Этапы эндоскопического вмешательства представлены на рисунке 95.





А – вид зоны опухоли при эндоскопическом исследовании; В – иссечение слизистой оболочки пищевода выше опухоли; С – формирование туннеля в подслизистом слое стенки пищевода; D – мобилизация опухоли; E – удаление опухоли с гемостазом; F – клипирование технического отверстия слизистой оболочке пищевода

Рисунок 95 - Этапы выполнения эндоскопической энуклеации опухоли пищевода туннельной методикой больному М

Послеоперационное течение протекло без осложнений. Больной начал питаться на 3-е сутки и выписан из стационара 4-е сутки после операции.

Учитывая положительный эффект на проведенную предоперационную терапию иматинибом и размеры первичной опухоли до начала лечения, больной повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме и рекомендована адъювантная терапия иматинибом 400 мг в сутки продолжительностью до 3 лет. В настоящее время больной наблюдается без признаков прогрессирования заболевания. Описанный клинический случай показывает роль предоперационной терапии в повышении возможности выполнения органосохранных операций, в особенности в случаях ГИСО сложных анатомических локализаций.

Энуклеация опухоли выполнено 8 больным. Удаление опухоли эндоскопической туннельной методикой нами выполнено 6 (75%) больным. Остальным 2-м пациентам удаление опухоли выполнено: 1-му - открытым лапаротомным трансхиатальным доступом (опухоль локализовалось в области наддиафрагмального сегмента пищевода), второму – торакоскопическим доступом.

Из 6 больных с лейомиомами у 4-х опухоль локализовалось в пищеводе и у 2-х в субкардиальном отделе желудка. Всем 4-м больным с лейомиомами пищевода выполнено энуклеация опухоли. В общей сложности, атипичная резекция субкардиального отдела желудка выполнена у 4 больных: у 2-х по поводу лейомиомы и у 2 – по поводу ГИСО. Дефект стенки желудка ушивался 2-х рядными узловыми швами. Важно отметить, что для предотвращения

сужения и деформации кардии ушивание и моделирование шва проводилось вручную, механические аппаратные швы исключались (Таблица 64).

Таблица 64 - Объёмы хирургического вмешательства, выполненные больным с ГИСО и лейомиомами пищевода и КЭП

Критерий	Пищевод (n = 9)	КЭП (n = 7)
Гистологические подтипы опухоли:		
ГИСО	5 (55,6%)	5 (71,2%)
лейомиома	4 (44,4%)	2 (28,8%)
Объём хирургического вмешательства:		
энуклеация туннельной методикой	5 (55,6%)	1 (14,3%)
торакоскопическая энуклеация	1 (11,1%)	-
открытая энуклеация	1 (11,1%)	-
атипичная резекция	-	4 (57,2%)
проксимальная резекция желудка	-	2 (28,5%)
операция типа I. Lewis	2 (22,2%)	-

При анализе отдаленных результатов случаев прогрессирования заболевания у больных с ГИСО и лейомиомой пищевода и КЭП нами не наблюдалось. Медиана времени наблюдения больных составила 7 лет (от 5 до 10 лет).

Таким образом, ГИСО пищевода является редкое заболевание, в связи с чем отсутствует доказательной базы преимущества тех или иных подходов к лечению. Основным методом лечения у больных с локализованными ГИСО пищевода является хирургический. 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 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.

5.3 ГИСО двенадцатиперстной кишки

Стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки составляют лишь 3–5% среди всех гастроинтестинальных стромальных опухолей [314]. Наиболее часто данные новообразования располагаются в нисходящей части двенадцатиперстной кишки (D2), значительно реже — в нижнегоризонтальном сегменте (D3), восходящем отделе (D4) и области дуоденоюнального перехода. Локализация опухоли в проксимальном сегменте кишки (D1) наблюдается крайне редко [315]. Учитывая низкую заболеваемость и сложность анатомической зоны, подходы к лечению и прогноз больных с ГИСО ДПК в мировой литературе отражены скудно. Клинические проявления стромальных опухолей данной локализации не имеют специфических особенностей, а во многих случаях заболевание длительное время протекает бессимптомно. Наиболее распространёнными симптомами, как и при ГИСО других локализаций, являются абдоминальная боль и желудочно-кишечные кровотечения. Развитие механической желтухи наблюдается крайне редко [316, 317].

Морфологически стромальные опухоли ДПК, в отличие от ГИСО желудка чаще ассоциированы с веретенноклеточным вариантом строения и с более высоким митотическим индексом. Молекулярногенетический профиль ГИСО ДПК характеризуется более высокой частотой *KIT* мутаций и чаще всего встречаются делеции в 11 экзоне и дупликации в 9 экзоне гена *KIT* [316, 318]. В отличие от стромальных опухолей желудка точечные замены в 11 экзоне *KIT*, *PDGFRA* мутации и WT встречаются редко. Таким образом, стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом и в номограммах оценки риска прогрессирования заболевания входят в группу локализаций с неблагоприятным прогнозом [15, 319].

Принципы подхода к лечению больных стромальными опухолями ДПК не отличаются от других локализаций. При метастатических ГИСО таргетная терапия ТКИ является основным методом лечения, а хирургический метод рассматривается как адъювантная опция на фоне эффективного лекарственного лечения.[44, 320]. При локализованных ГИСО хирургическое удаление опухоли является основным методом лечения, тогда как лекарственная терапия рассматривается в адъювантом и/или неoadъювантном режимах.

С учётом сложных анатомо-топографических особенностей двенадцатиперстной кишки стандартным вариантом хирургического лечения при её опухолевом поражении традиционно считается гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР). Однако данное вмешательство относится к числу высоко травматичных операций и сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, летальностью и неудовлетворительными функциональными

результатами, нередко приводящими к стойкому снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. Согласно данным литературы, выполнение ГПДР ассоциировано с высоким риском послеоперационных осложнений, частота которых варьирует от 30 до 70%, тогда как показатели летальности составляют от 3 до 12%. Наиболее распространёнными осложнениями являются несостоятельность панкреатоюноанастомоза и билиодигестивного анастомоза, частота развития которых достигает 30% и 9% соответственно [321, 322].

По данным мировой литературы у больных стромальными опухолями ДПК выполнение экономных резекций, так же как и при ГИСО других локализаций, не сопровождается ухудшением показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с расширенными оперативными вмешательствами. Вместе с тем органосохраняющие операции обеспечивают достоверно лучшие непосредственные результаты лечения, способствуют сохранению функционального статуса и повышению качества жизни больных [323, 324, 325]. Обязательными требованиями при выполнении оперативного вмешательства являются достижение отрицательных краёв резекции (R0) и сохранение целостности капсулы опухоли. Учитывая сопоставимые отдаленные результаты при значительно лучших послеоперационных и функциональных показателях, экономные операции следует рассматривать как метод выбора у больных стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки.

Принципы комбинированного лечения больных ГИСО двенадцатиперстной кишки в целом соответствуют подходам, применяемым при других локализациях заболевания. Пациентам с умеренным и высоким риском прогрессирования показано проведение адьювантной и/или неoadьювантной терапии иматинибом [33, 37]. Однако при данной локализации целесообразно более широкое применение неoadьювантной терапии, в том числе вне зависимости от степени риска прогрессирования, что обусловлено необходимостью создания оптимальных технических условий для выполнения органосохраняющих операций. Расширение показаний к неoadьювантной терапии иматинибом способствует девитализации опухоли, уменьшению размеров и местной распространённости опухоли, что приводит к повышению резектабельности, частоты R0 резекций и улучшению условий для выполнения экономных операций.

Таким образом, основным методом лечения больных с метастатическими ГИСО ДПК является таргетная терапия ТКИ, тогда как при локализованных формах заболевания основным методом остаётся хирургическое лечение. Гастропанкреатодуоденальная резекция характеризуется высокой травматичностью и ассоциирована со значительной частотой послеоперационных осложнений, летальности и неудовлетворительными функциональными результатами. При этом выполнение экономных резекций, по сравнению с расширенными

оперативными вмешательствами, не сопровождается ухудшением показателей общей и безрецидивной выживаемости. Вместе с тем экономные операции достоверно улучшают непосредственные результаты, функциональный статус и качество жизни пациентов. Учитывая сопоставимые показатели общей и безрецидивной выживаемости при значительно более благоприятных послеоперационных и функциональных результатах, экономные хирургические вмешательства следует рассматривать как метод выбора у больных стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки.

5.3.1 Анализ собственных данных

В нашем исследовании включены 50 больных с неэпителиальными опухолями ДПК. Из них ГИСО обнаружены у 47 больных. У остальных 3 пациентов диагностированы: у 2-х – лейомиома и у 1-го – лейомиосаркома ДПК (Таблица 65).

Таблица 65 - Характеристика больных с ГИСО ДПК

Критерий	Н больных (47)	%
Пол: Муж.	18	38,3
Жен.	29	61,7
Распространенность:		
Локализованный	26	55,3
Местно-распространенный	13	27,7
Диссеминированный	6	12,8
NF 1 синдром	2	4,2
Возраст, медиана (лет)	58,2	
Локализация опухоли:		
Верхняя часть (D1)	2	4,3
Нисходящая часть (D2)	24	51,1
Нижне-горизонтальный отдел (D3)	15	31,9
Восходящий отдел (D4)	1	2,1
Дуодено-еюнальный переход	5	10,6
Гистологический подтип опухоли:		
Веретенноклеточный	42	89,4
Эпителиоидноклеточный	1	2,1
Смешанный	4	8,5
Генетический профиль (n = 26)		
11 экзон KIT	20	76,9
9 экзон KIT	4	15,4

WT (NF1)	2	7,7
Риск прогрессирования* (39 больных)		
Низкий	6	15,4
Умеренный	4	10,3
Высокий	29	74,3

* - риск прогрессирования заболевания оценивался по модифицированной схеме NIH (National Institutes of Health)

Из 47 пациентов с ГИСО у 39 (83%) определялся локализованный и местно-распространенный процесс и у 6 (12,8%) – метастатический. У 2-х больных диагностирован ГИСО - ассоциированный синдром с NF1. Среди них 29 женщин и 18 мужчин. Средний возраст больных составил 58,2 лет. У 24 (51,1%) больных опухоль локализовалась в вертикальном (нисходящем) сегменте ДПК (D2), у 15 (31,9%) – в нижне-горизонтальном (D3) и восходящем сегментах (D4) и у 6 (12,7%) - в дуодено-еюнальном переходе (ДЮП). В верхнем сегменте (D1) опухоль локализовалась всего лишь у 2 (4,3%) больных. Веретенчатый тип определялся у 42 больных, что составило 89,4%. Исследование генетического профиля проведен 26 больным. Из них у 20 (76,9%) больных определялись мутации в 11 экзоне и у 4 (15,4%) - в 9 экзоне *KIT* и у 2-х (7,7%) – NF1 - ассоциированный синдром.

5.3.1.1 Хирургическое и комбинированное лечение больных с метастатическими ГИСО ДПК

В нашей когорте больных метастатический процесс определялся у 6 больных, что составило 12,8%. Всем 6 больным в первой линии проводилось лечение иматинибом. У пяти пациентов терапия иматинибом проводилась в стандартной дозировке 400 мг в сутки и одному больному, в связи с выявленной мутацией в 9-м экзоне гена *KIT*, препарат назначался в дозе 800 мг в сутки. Терапевтический ответ отмечен у всех больных: у четырех больных отмечена частичная регрессия, ещё у двух — стабилизация заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 21 месяц, а показатель 5-летней общей выживаемости достиг 40%. В процессе наблюдения прогрессирование заболевания зарегистрировано у четырех пациентов. Двое больных продолжают лечение иматинибом с сохраняющимся клиническим эффектом по настоящее время. У двух пациентов при развитии прогрессирования заболевания увеличение дозы иматиниба до 800 мг в сутки не сопровождалось клиническим ответом. Терапия сунитинибом в качестве второй линии лечения в режиме 50 мг в сутки в течение 4 недель с последующим двухнедельным перерывом проведена 2-м больным. В обоих случаях отмечен

терапевтический ответ в виде стабилизации заболевания: у одного больного стабилизация сохранялась на протяжении 8 месяцев, у второго — в течение 2 месяцев, при этом лечение продолжается до настоящего времени. Хирургическое вмешательство на фоне эффекта от терапии иматинибом выполнено четырём пациентам. Из них двум больным были проведены повторные циторедуктивные операции.

5.3.1.2 Хирургическое и комбинированное лечение больных с локализованными и местно-распространёнными ГИСО ДПК

Из 39 пациентов с локализованными и местно-распространёнными формами заболевания хирургическое лечение было выполнено 37 больным. Два пациента от оперативного вмешательства отказались.

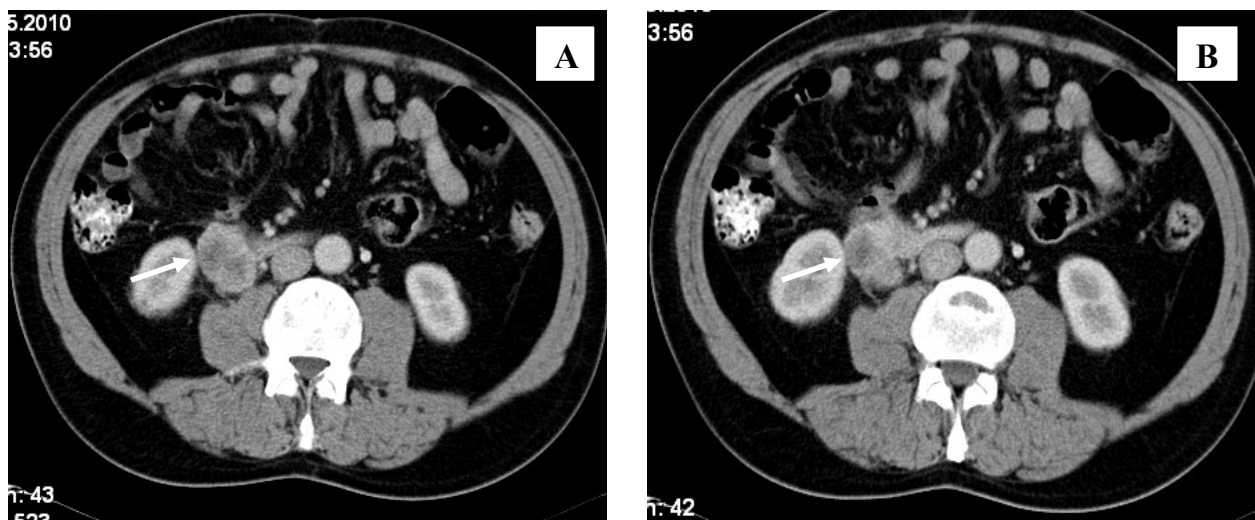
С учётом анатомо-топографических особенностей двенадцатиперстной кишки при выполнении органосохраняющих операций технически возможны различные варианты экономных резекций, включая атипичную резекцию (АР), проксимальную резекцию (ПР) верхне-горизонтального отдела двенадцатиперстной кишки, дистальную сегментарную резекцию (ДСР), дистальную резекцию (ДР), а также панкреатосохраняющую дуоденэктомию. Из 37 оперированных больных атипичные резекции выполнены 11 (29,7%) больным, ДСР – 5 (13,5%), ДР – 8 (21,6%) и ГПДР – 13 (35,2%) пациентам.

5.3.1.2.1 Атипичная резекция ДПК

Атипичная (клиновидная) резекция представляет собой органосохраняющее вмешательство, при котором выполняется иссечение участка стенки двенадцатиперстной кишки с опухолью в пределах неизменённых тканей. Данный вариант операции технически осуществим при расположении новообразования на узком основании по передней, латеральной или задней стенке двенадцатиперстной кишки.

Для улучшения условий выполнения экономных операций, больным проводится предоперационная терапия иматинибом и на достижения максимального эффекта лечения выполняется хирургическое вмешательство.

Нами представлен клинический случай пациента **К**, 57 лет. с диагнозом ГИСО нижнегоризонтального отдела ДПК. По данным КТ брюшной полости опухоль располагается в области нижнего угла ДПК размерами 5,5 x 4.0 см (Рисунок 96А).



А – до начала лечения; В – на максимальном эффекте

Рисунок 96 - КТ брюшной полости с в/в усилением больного К

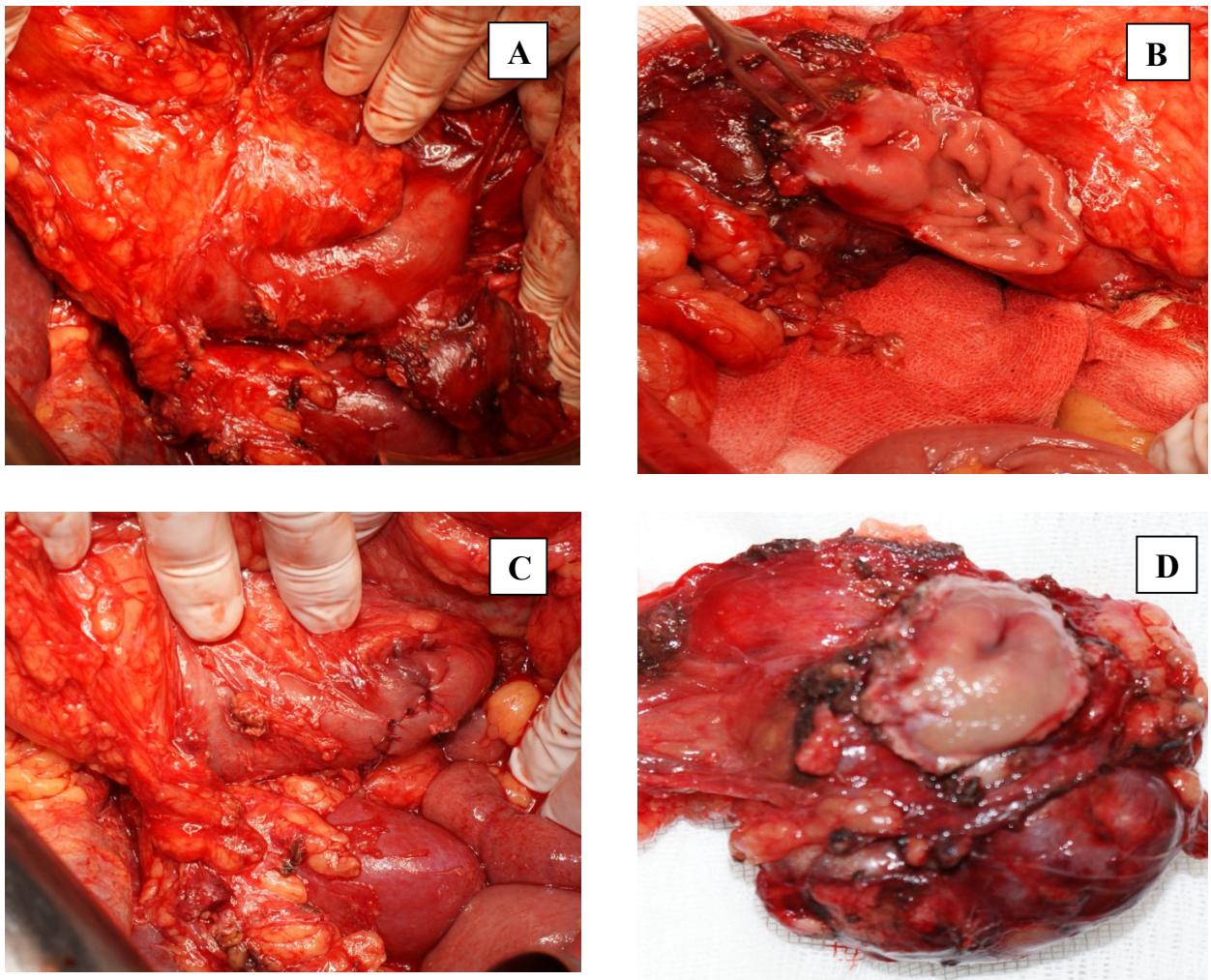
С целью верификации диагноза больному выполнена трансдуоденальная пункционная биопсия опухоли под эндо-УЗИ навигацией. При гистологическом исследовании – ГИСО веретенноклеточный вариант строения, CD117 (++), 2 митоза в 50 ПЗх400.

В период с апреля по июль 2010 года пациенту проводилась неoadьювантная терапия иматинибом в дозе 400 мг в сутки на протяжении 4 месяцев. По данным контрольной компьютерной томографии отмечен частичный ответ на лечение, проявившийся уменьшением размеров опухоли до 4,5 × 3,5 см (Рисунок 96В).

В июне 2010г, при достижении максимального эффекта предоперационной терапии, больному выполнена атипичная резекция ДПК. Недостатком данного варианта хирургического вмешательства является высокая вероятность развития стеноза просвета кишки. Техническое выполнение клиновидной резекции возможно преимущественно при опухолях небольших размеров либо в случаях, когда новообразование исходит из стенки кишки на узком основании («тонкой ножке»). AP недопустима при опухолевом поражении большой площади стенки ДПК.

Для предотвращения развития стеноза просвета двенадцатиперстной кишки резекционный и пластический этапы, как правило, выполняется вручную (аппаратные резекции не рекомендуются). Ушивание дефекта стенки кишки выполняется 2-х рядными узловыми швами в поперечном или косом направлении относительно вектора кишки.

Ограничивающими факторами выполнения клиновидной резекции является широкое основание опухоли, локализация по медиальной стенке и вблизи Фатерова сосочка (Рисунок 97).



А – опухоль нижнегоризонтального отдела ДПК, интраоперационная ревизия; В – резекционный этап; С – этап ушивания дефекта стенки ДПК; D – удаленный макропрепарат

Рисунок 97 - Атипичная резекция нижнегоризонтального отдела ДПК. Клинический случай

При гистологическом исследовании операционного материала, опухоль веретенноклеточного типа строения, с лечебным патоморфозом 2 ст, в краях резекции без элементов опухолевого роста.

В послеоперационном периоде с июля 2010 по июль 2011г проведена адьювантная терапия иматинибом 400 мг/сутки. Больной наблюдается по настоящее время без признаков прогрессирования заболевания. Функциональных расстройств не зафиксированы.

Нами были выполнены 13 атипичных резекций ДПК, из которых в 11 случаях операции проводились по поводу ГИСО и в 2 — по поводу лейомиом. Послеоперационные осложнения в виде нагноения послеоперационной раны были отмечены у 2 (15,3%) пациентов, что

соответствовали I степени по классификации Clavien–Dindo. Качество жизни больных после хирургического вмешательства не пострадало.

5.3.1.2.2 Резекция верхней части ДПК

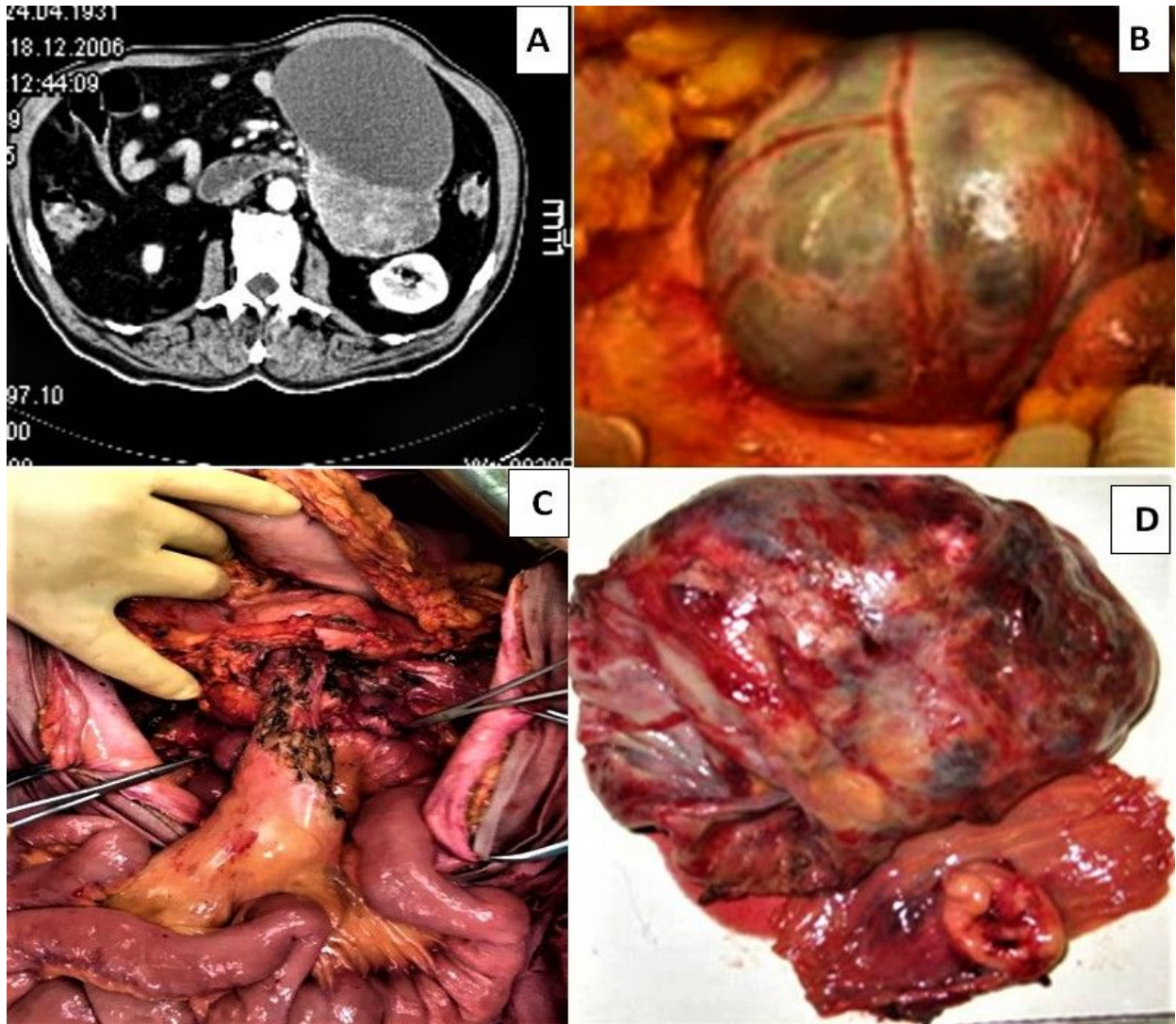
Технически проксимальная резекция двенадцатиперстной кишки предусматривает удаление луковицы (D1) и проксимального отдела нисходящей части (D2) двенадцатиперстной кишки. Реконструктивный этап операции осуществляется посредством формирования гастроинтестинального и межкишечного анастомозов в различных модификациях. Локализация опухоли в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки отмечена нами лишь у 2 (4,3%) пациентов. В обоих случаях удалось выполнить органосохраняющие резекции луковицы двенадцатиперстной кишки. Существенных технических трудностей или особенностей при выполнении данного объема хирургического вмешательства выявлено не было. Основным ограничивающим фактором для выполнения проксимальной резекции является расстояние от макроскопической границы опухоли до фатерова сосочка.

5.3.1.2.3 Дистальная сегментарная резекция ДПК

Дистальная сегментарная резекция (ДСР) технически выполнима при локализации опухоли в восходящем сегменте (D4) двенадцатиперстной кишки или в области дуоденоюнального перехода. Данный объем вмешательства предусматривает резекцию дистального отдела четвертого сегмента двенадцатиперстной кишки вместе с начальным отделом тощей кишки. Реконструктивный этап операции включает формирование дуоденоюноанастомоза по типу «бок в бок» либо «конец в бок». Как правило, анастомоз располагается слева от верхнебрыжеечных сосудов или непосредственно под ними.

Нами представлен клинический случай пациента П, 64 лет. с диагнозом ГИСО дуоденоюнального перехода. По данным КТ брюшной полости опухоль, солиднокистозной структуры размерами до 12 см в диаметре располагается в дуоденоюнального перехода (Рисунок 96А). В декабре 2006 г. больному выполнена дистальная сегментарная резекция ДПК с последующим формированием дуоденоюноанастомоза по типу «бок-в-бок», расположенный под верхнебрыжеечными сосудами (Рисунок 98).

Послеоперационный период без осложнений, функциональных нарушений не зафиксировано. При гистологическом исследовании – ГИСО веретенклеточный вариант строения, CD117 (+++), 12 митозов в 50 ПЗх400.



А – КТ брюшной полости с в/в контрастированием, где определяется ГИСО, солиднокистозного строения дуоденоеюнального перехода; В – Интраоперационная ревизия; С – этап завершения формирования дуоденоеюноанастомоза расположенный под корнем брыжейки; D – удаленный макропрепарат

Рисунок 98 - Клинический случай: этапы выполнения дистальной сегментарной резекции ДПК

В исследуемой нами группе пациентов стромальные опухоли локализовались в восходящем отделе (D4) двенадцатиперстной кишки и области дуоденоеюнального перехода у 6 (12,7%) больных. Из них, хирургическое лечение в объеме ДСР выполнено только 5 больным. У 1-го больного послеоперационный период осложнился развитием парапанкреатическим абсцессом, который был наружно дренирован под УЗИ навигацией. Функциональный статус и качество жизни оперированных больных не пострадали.

5.3.1.2.4 Дистальная резекция ДПК

Дистальная резекция двенадцатиперстной кишки, в отличие от дистальной сегментарной резекции, предусматривает более широкий объём хирургического вмешательства с удалением нескольких сегментов дистальной сати двенадцатиперстной кишки: восходящий сегмент (D4), ниже-горизонтальный (D3) и при необходимости дистальная часть вертикального сегмента (D2). Дистальная резекция выполняется при локализации опухоли в дистальных отделах нисходящего и нижегоризонтального сегментов двенадцатиперстной кишки. Заключительный этап операции направлен на восстановление непрерывности пищеварительного тракта посредством формирования дуоденоюноанастомоза. С нашей точки зрения, наиболее безопасным и функционально выгодным вариантом реконструкции является формирование анастомоза по типу «бок в бок» между сохранённой частью нисходящего сегмента (D2) двенадцатиперстной кишки 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 новый способ хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (патент № 2716342), позволяющий устранить ряд недостатков, характерных для существующих прототипов.

Предложенный нами способ хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением двенадцатиперстной кишки, предусматривающий выполнение дистальной резекции с формированием дуоденоюноанастомоза, отличается от существующих методик рядом технических особенностей. В отличие от существующих способов, технически выполняется циркулярная резекция не только нижегоризонтального сегмента, но и дистальной части нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки с отступом не менее 3 см от фатерова сосочка. Реконструктивный этап включает формирование изо- или антиперистальтического дуоденоюноанастомоза по типу «бок в бок». Мобилизация двенадцатиперстной кишки осуществляется посредством отдельной прецизионной перевязки передних и задних коротких дуоденальных сосудов при обязательном сохранении передней и задней панкреатодуоденальных артериальных дуг.

Преимуществом предложенного нами способа резекции двенадцатиперстной кишки является возможность более широкого его применения, высокая надежность, безопасность и функциональность анастомоза.

Для выполнения дистальной резекции двенадцатиперстной кишки применяется срединный лапаротомный доступ. Этап мобилизации начинается с рассечением брюшины от

уровня гепатодуоденальной связки вдоль правого латерального канала до купола слепой кишки. Затем разрез продолжают влево и краниально до уровня связки Трейтца с мобилизацией правых отделов ободочной кишки и всей тонкой кишки вместе с брыжейкой, которые смещают влево и кверху (манёвр Cattell–Braasch). Выполнение данного приёма обеспечивает визуализацию двенадцатиперстной кишки на всём её протяжении.

Следующим этапом выполняют мобилизацию нижнегоризонтального и нисходящего отделов двенадцатиперстной кишки, а также области дуоденоеюнального перехода с пересечением брыжейки и питающих сосудов. После завершения мобилизации выделенный участок тощей кишки проводят справа от брыжейки тонкой кишки (Рисунок 99В).

Наиболее технически сложным этапом вмешательства является мобилизация нижнегоризонтального угла и дистальных отделов вертикального сегмента двенадцатиперстной кишки. Мобилизация вышеперечисленных сегментов от поджелудочной железы осуществляется путем прецизионной раздельной перевязки коротких дуоденальных сосудов обязательным сохранением передних и задних панкреатодуоденальных артериальных дуг. Двенадцатиперстная кишка и начальный отдел тощей кишки пересекаются с использованием линейного сшивающего степлерного аппарата (Рисунок 99В). Механический шов на культе тощей кишки погружается в кيسетный шов. В связи с ограниченным расстоянием до фатерова сосочка линию механического шва на культе нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки укрепляют отдельными узловыми серозно-мышечными швами (Рисунок 99С). Завершающим этапом операции является формирование дуодено-еюно анастомоза. Из существующих способов наиболее надежным, безопасным и функциональным с нашей точки зрения, является анастомоз по типу «бок-в-бок» (Рисунок 99С). Технически возможно формирование как изоперистальтических, так и антиперистальтических анастомозов.

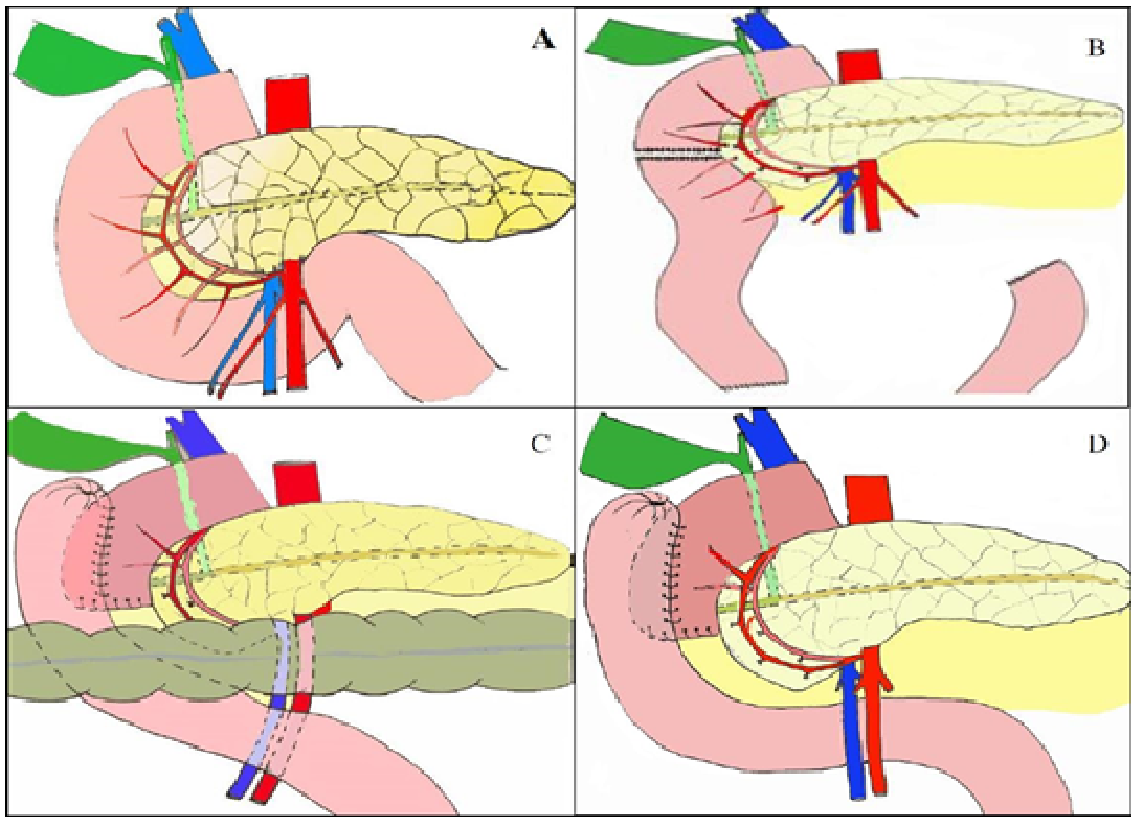


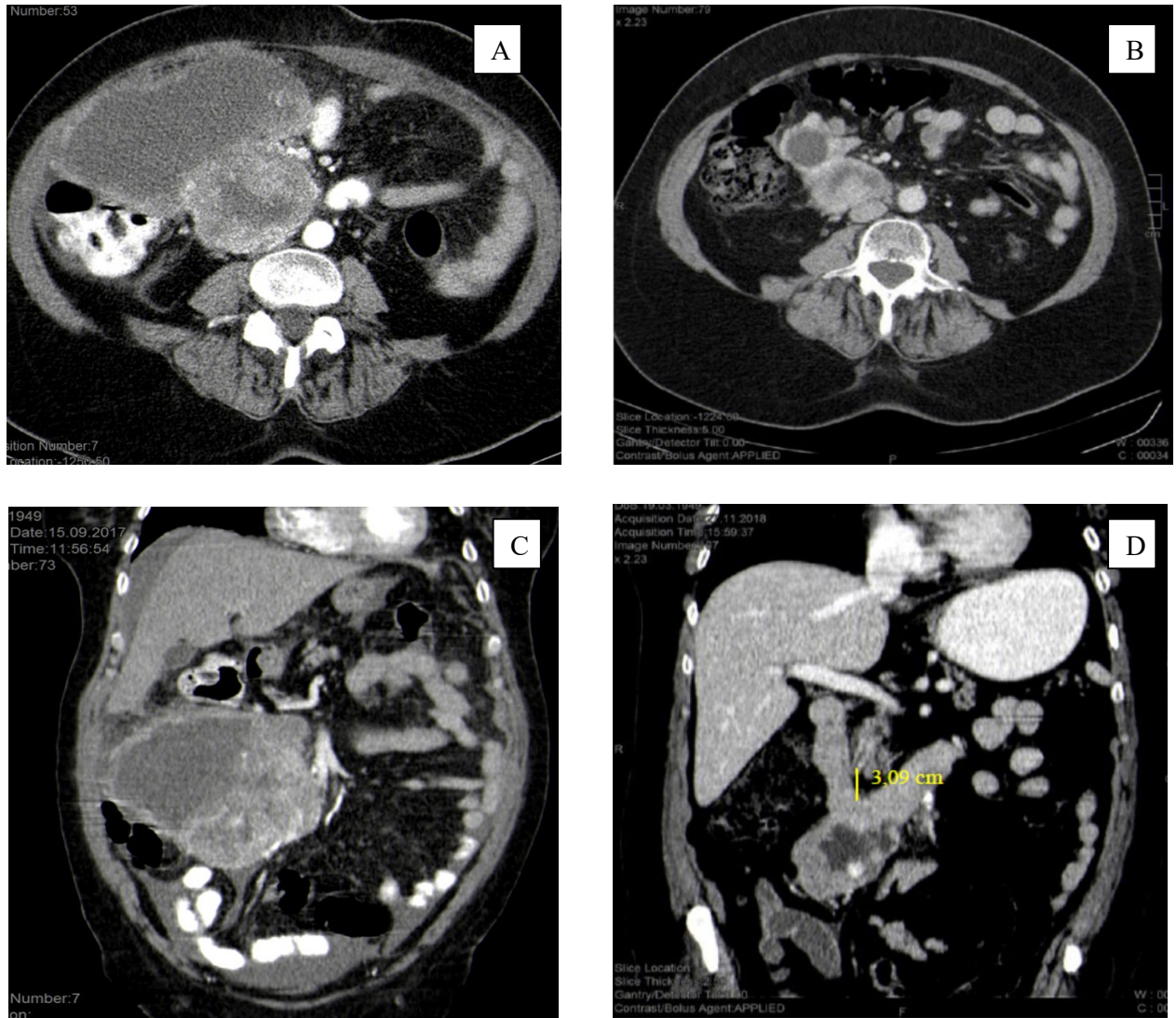
Рисунок 99 - Схема этапов выполнения дистальной резекции ДПК

Существуют два способа подведения проксимальной части тощей кишки к оставшемуся вертикальному сегменту ДПК для формирования анастомоза: наиболее оптимальным является способ проведения кпереди от верхнебрыжеечных сосудов и позадиободно, через окно в брыжейке поперечно-ободочной кишки (Рисунок 99С); при возникновении технических трудностей возможно проведение петли тощей кишки в ложе удалённых нижнегоризонтального и восходящего сегментов ДПК позади верхнебрыжеечных сосудов (Рисунок 99D).

Предлагаемый нами способ отличается от других прототипов возможностью выполнения более обширной резекции ДПК, включающей удаление не только нижнегоризонтального сегмента, но и дистальных отделов вертикального сегмента ДПК, а также прецизионной мобилизацией двенадцатиперстной кишки, позволяющей уменьшить вероятность повреждения паренхимы поджелудочной железы и частоту панкреатогенных осложнений (панкреатита, панкреонекроза панкреатического свища).

Нами представлен клинический случай пациентки Б. 69 лет с диагнозом диагноз: ГИСО дистальной части нисходящего (D2) сегмента двенадцатиперстной кишки рТ4N0M0. По данным КТ у больной солиднокистозная опухоль нисходящего сегмента ДПК, врастающая в корень

брыжейки, печеночном изгибе ободочной кишки размерами до 15 см в диаметре. Опухоль тесно прилежит к верхнебрыжеечным сосудам, без четких границ с последними. (Рисунок 100 А, С).



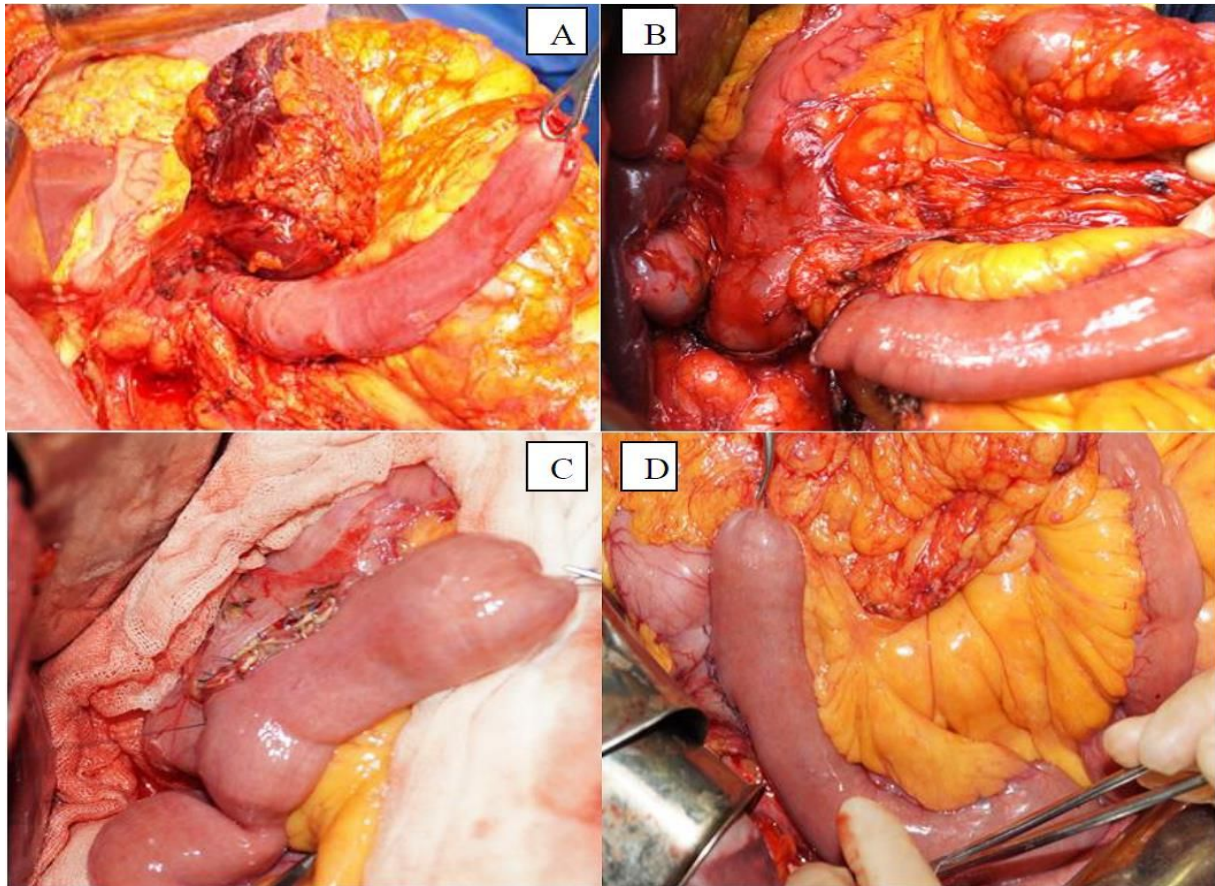
А и С– КТ брюшной полости до начала лечения; В и D – на максимальном эффекте

Рисунок 100 - КТ брюшной полости с в/в усилением больного Б

Учитывая размеры и местная инвазии опухоли больной выполнено трансдуоденальная эндоскопическая пункционная биопсия опухоли под эндо-УЗИ навигацией. При гистологическом исследовании диагностирована стромальная опухоль двенадцатиперстной кишки, веретеноклеточного типа строения, с высоким митотическим индексом (15 митозов в 50 ПЗ x 400).

В период с августа 2017 года по октябрь 2018 года пациентке проводилась неоадьювантная терапия иматинибом в дозе 400 мг в сутки. По данным контрольной компьютерной томографии отмечен положительный эффект лечения в виде уменьшения размеров опухоли с 15,5 до 7,5 см (Рисунок 100 В). Расстояние от проксимального края опухоли до фатерова сосочка равно 3 см (Рисунок 100 D).

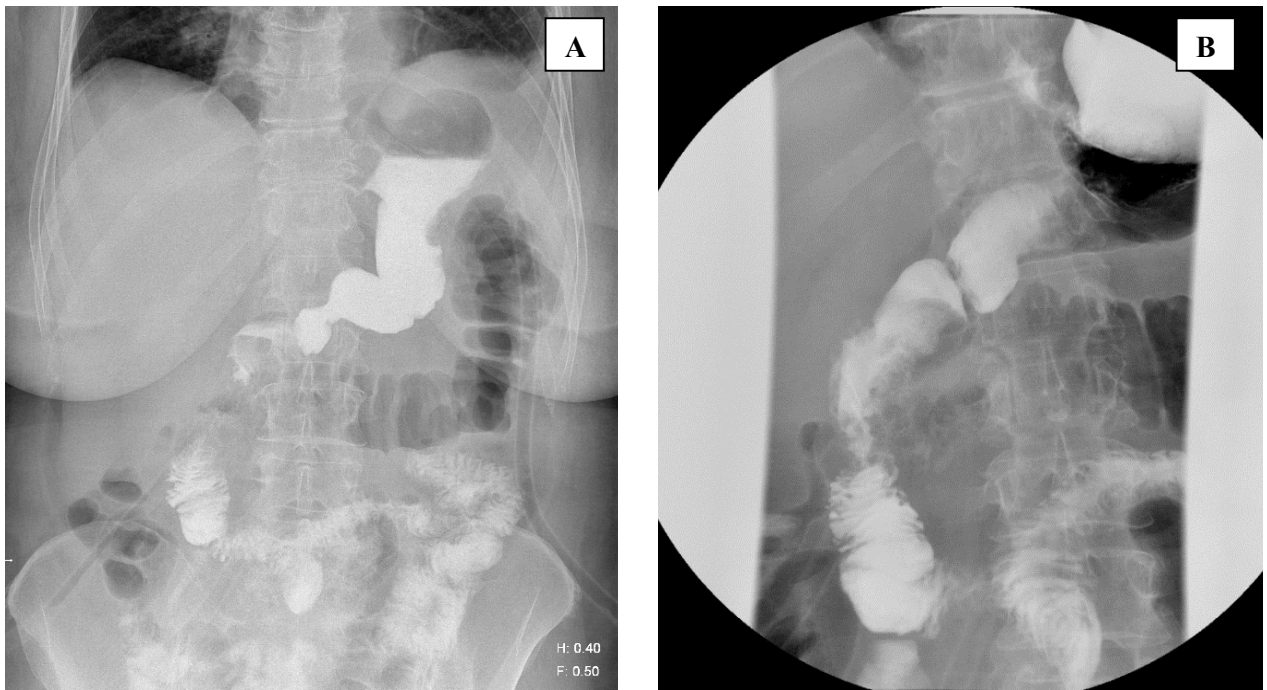
В ноябре 2018г нами выполнена дистальная резекция ДПК по заявленному способу (Рисунок 101).



А – мобилизация дистальных отделов ДПК; В – этап дистальной резекции ДПК; С – этап формирования дуоденојеюноанастомоза; D – окончательный вид реконструктивного этапа

Рисунок 101 - Дистальная резекция ДПК: клинический случай пациентки Б

Послеоперационное течение гладкое. При рентгенологическом исследовании анастомоза на 6 сутки послеоперационного периода с Ва-взвесью, признаков несостоятельности не отмечено, анастомоз функционирует удовлетворительно (Рисунок 102).



А – рентгенологическое исследование прямая проекция; В – прецизионное исследование зоны анастомоза

Рисунок 102 - Рентгенография дуоденоеюноанастомоза после дистальной резекции ДПК

Клинически функциональных нарушений больная не отметила. После операции больной проведена адьювантная терапия иматинибом 400 мг в сутки в течение 3 лет. В настоящее время пациентка наблюдается без признаков прогрессирования заболевания.

Ограничивающим фактором выполнения дистальной резекции ДПК является расстояние от макроскопической границы опухоли до фатерова сосочка. Минимальное расстояние, при котором нам удалось выполнить радикальную дистальную резекцию двенадцатиперстной кишки у пациентки с ГИСО, составило 3 см. При распространении опухолевой инфильтрации преимущественно по наружному контуру двенадцатиперстной кишки возможно пересечение кишки в косом направлении, что позволяет расширить показания к выполнению дистальной резекции даже при расположении опухоли менее чем в 3 см от фатерова сосочка. У данной категории пациентов целесообразно более широкое применение неоадьювантной терапии, направленной на уменьшение размеров опухоли и степени локальной инвазии. Это способствует улучшению технических условий для выполнения экономных органосохраняющих хирургических вмешательств.

В нашем исследовании дистальные резекции двенадцатиперстной кишки были выполнены 9 пациентам. Из них, одному больному дистальная резекция двенадцатиперстной кишки была выполнена по поводу лейомиосаркомы, тогда как в остальных 8 случаях операция

проводилась по поводу ГИСО. Послеоперационные осложнения развились у 3 (33,3%) пациентов: у одного больного осложнение соответствовало I степени, у двух — II степени по классификации Clavien–Dindo. В структуре осложнений отмечены нагноение послеоперационной раны у 1 (11,1%) пациента, а также наружные панкреатические свищи типов А и В (по классификации ISGPF) у 2 (22,2%) больных. Функциональный статус больных не пострадал.

5.3.1.2.5 Панкреатосохранная дуоденэктомия

Панкреатосохранная дуоденэктомия (ПСД) – технически возможна при локализации опухоли в перипапиллярной области (расстояние от Фатерова сосочка менее чем 3 см) и заключается в выполнении тотальной прецизионной мобилизации двенадцатиперстной кишки с последующим ее удалением. Одним из наиболее значимым ограничивающим фактором выполнения экономных операций у больных с ГИСО ДПК является расстояние от края опухоли до Фатерова сосочка [326, 327]. В мировой литературе описываются 2 вида панкреатосохранных дуоденэктомий: типичная и папиллосохранная. Впервые в мире панкреатосохранная дуоденэктомия была выполнена американским хирургом LF Sillin в 1984 году. Операция заключалась в тотальной мобилизации и удалении ДПК с Фатеровым сосочком и с последующим формированием билиодигестивного анастомоза между гепатопанкреатической ампулой и тощей кишкой по типу «конец-в-бок» [328]. Однако по данным литературы типичные ПСД не приводят к улучшению непосредственных результатов и качества жизни больных по сравнению с панкреатодуоденальными резекциями [330].

Папиллосохранная панкреатосохранная дуоденэктомия (ППСД) предполагает тотальную мобилизацию и удаление ДПК, при этом сохраняя Фатеров сосочек [329]. В 2017г. Y. Nakayama с соавторами опубликовали результаты исследования, в которой оценивались непосредственные и функциональные результаты ППСД. В исследовании включено 65 пациентов. Из них, ППСД выполнены 10 больным, типичные ПСД – 11 больным и ГПДР – 44 пациентам. При сравнительной оценки сохранение Фатерова сосочка приводило к значительному снижению послеоперационных осложнений, летальности и улучшению качества жизни больных [329].

Существенным недостатком папило-панкреатосохранной дуоденэктомии является перевязка добавочного протока Санторини в процессе мобилизации, что может привести к развитию послеоперационного панкреатита и панкреонекроза. А также в процессе мобилизации происходит деваскуляризация сохраненного Фатерова сосочка, что повышает риск развития несостоятельности папиллоэуноанастомоза.

При локализации опухоли вне перипапиллярной зоны нами разработан и запатентован новый способ панкреатосохраняющей дуоденэктомии (патент на изобретение № 2779945), предусматривающий сохранение не только фатерова сосочка, но и небольшого лоскута стенки двенадцатиперстной кишки перипапиллярной зоны.

Технически способ заключается в анатомически обоснованной дуоденэктомии с сохранением перипапиллярного лоскута стенки двенадцатиперстной кишки и кровоснабжающих его сосудов и вшиванием его в разрез на боковой стенке тощей кишки. Разработанная нами методика отличается от существующего способа сохранением перипапиллярного лоскута ДПК с обоими дуоденальными сосочками, меньшим риском развития несостоятельности швов дуоденоюнального соединения и панкреатогенных осложнений, лучшими функциональными результатами и качеством жизни больных.

Преимущество предложенной нами методики высокая надежность, безопасность и функциональность анастомоза.

Как и в других случаях при выполнении ПСД с сохранением перипапиллярного лоскута стенки ДПК применяется срединный лапаротомный доступ. Мобилизационный этап начинается с рассечения желудочно-ободочной связки и мобилизации желудка по большой и малой кривизне. После этого выделяют, пересекают и перевязывают правые желудочные и правые желудочно-сальниковые сосуды.

Как и при ДР ДПК применяется прием Cattel-Braash. Рассекается брюшина от уровня гепатодуоденальной связки по ходу правого латерального канала огибая купол слепой кишки до уровня связки Трейтца. Мобилизуется правые отделы ободочной кишки и тонкой кишки с брыжейкой и смещаются влево и кверху.

Перед началом мобилизации ДПК для предотвращения травмы и лигирования гепатопанкреатической ампулы необходимо определить уровень Фатерова сосочка. С этой целью выполняется холецистэктомия, после чего через пузырный проток в просвет двенадцатиперстной кишки проводится зонд Фогарти. При надувании манжеты зонда Фогарти определяются уровень расположения Фатерова сосочка и намечаются границы перипапиллярного лоскута, которого необходимо сохранить.

Далее выполняется мобилизация начального отдела тощей кишки и дуоденоюнального перехода с пересечением брыжейки с питающими сосудами. Линейным сшивающим степлерным аппаратом в ранее намеченные границы пересекаются желудок и тощая кишка. Механический шов на культи тощей кишки погружается в кيسетный шов.

Далее выполняется тотальная мобилизация двенадцатиперстной кишки с прецизионной перевязкой коротких дуоденальных сосудов и сохранением панкреатодуоденальных

артериальных дуг. При этом сохраняются короткие дуоденальные сосуды, питающие ранее намеченный сохраняемый перипапиллярный лоскут стенки ДПК. (Рисунок 103А-В). Разрезом, окаймляющим сохраняемый лоскут пересекается стенка двенадцатиперстной кишки. Макропрепарат, включающий ДПК с опухолью, фрагмент проксимальной части тощей кишки и дистальные отделы желудка удаляется. В итоге, сохраняется перипапиллярный лоскут стенки двенадцатиперстной кишки с сохранением передних и задних дуоденальных сосудов, кровоснабжающих лоскут диаметром до 3-5 см в котором расположены большой и малый дуоденальные сосочки (Рисунок 103В).

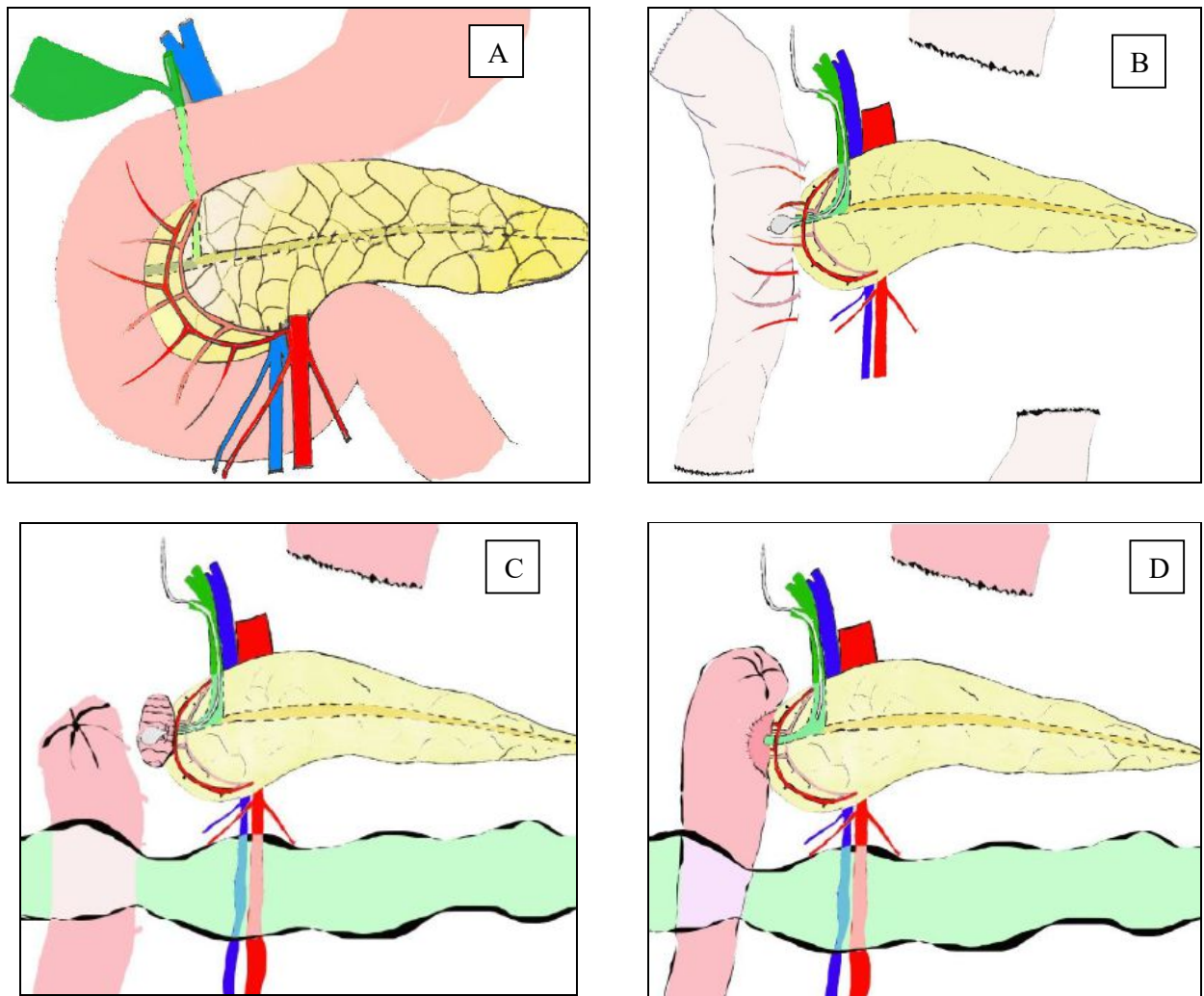


Рисунок 103 - Схема технического выполнения дуоденэктомии с сохранением перипапиллярного лоскута стенки ДПК

Как и при ДР ДПК существуют два способа подведения проксимальной части тощей кишки к сохраненному перипапиллярному лоскуту стенки ДПК для формирования анастомоза:

наиболее оптимальным является способ проведения кпереди от верхнебрыжеечных сосудов и позадиободно, через окно в брыжейке поперечно-ободочной кишки (Рисунок 103С); при возникновении технических трудностей возможно проведение петли тощей кишки в ложе удалённой двенадцатиперстной кишки позади верхнебрыжеечных сосудов.

Следующим этапом операции является формированием дуоденоюноанастомоза между подведенной тощей кишкой и сохраненным перипапиллярным лоскутом стенки двенадцатиперстной кишки. Технически наиболее надежным и безопасным, с нашей точки зрения, является двухрядный анастомоз отдельными узловыми швами. В процессе формирования анастомоза, проведенный ранее катетер Фогарти позволяет контролировать и избежать захвата в шов Фатерова сосочка (Рисунок 103D).

Следующим шагом реконструктивного этапа является восстановление непрерывности кишечного тракта. Наиболее надежным и функциональным способом считается формирование гастроэнтероанастомоза на отключенной петле по «Roux-en-Y» (Рисунок 104).

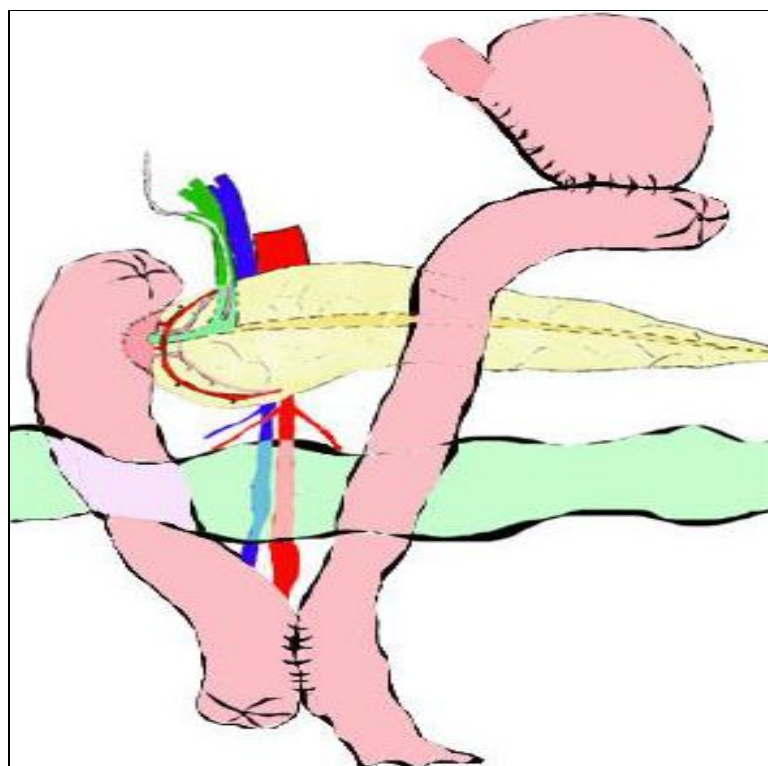


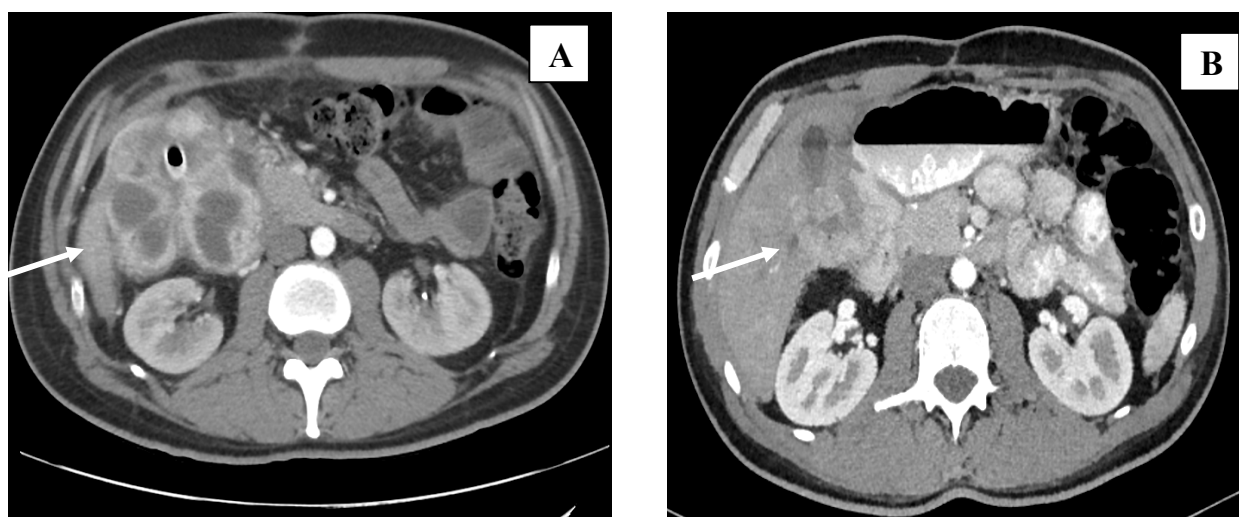
Рисунок 104 - Схема окончательного вида реконструктивного этапа

Отступив 30–40 см от ранее сформированного дуоденоюноанастомоза, тощую кишку пересекают с использованием линейного сшивающего аппарата. Линии механических швов на культих тощей кишки дополнительно погружают кисетными швами. Завершающим этапом

является формирование двухрядными швами гастроэнтеро- и межкишечный анастомоз по Брауну.

Для разгрузки дуоденоеюноанастомоза и улучшения условия его заживления выполняется наружное дренирование общего желчного протока через пузырный проток по Пиковскому (см. Рисунок 103D и Рисунок 104).

Нами представлен клинический случай пациента В. 32 лет с диагнозом диагноз: ГИСО нисходящего (D2) сегмента двенадцатиперстной кишки рТ4N0M0. По данным КТ исследования в правой эпигастральной области определяется массивная солидно-кистозная опухоль размерами до 17 см, врастающая в висцеральную поверхность печени и передней брюшной стенки (Рисунок 105 А).



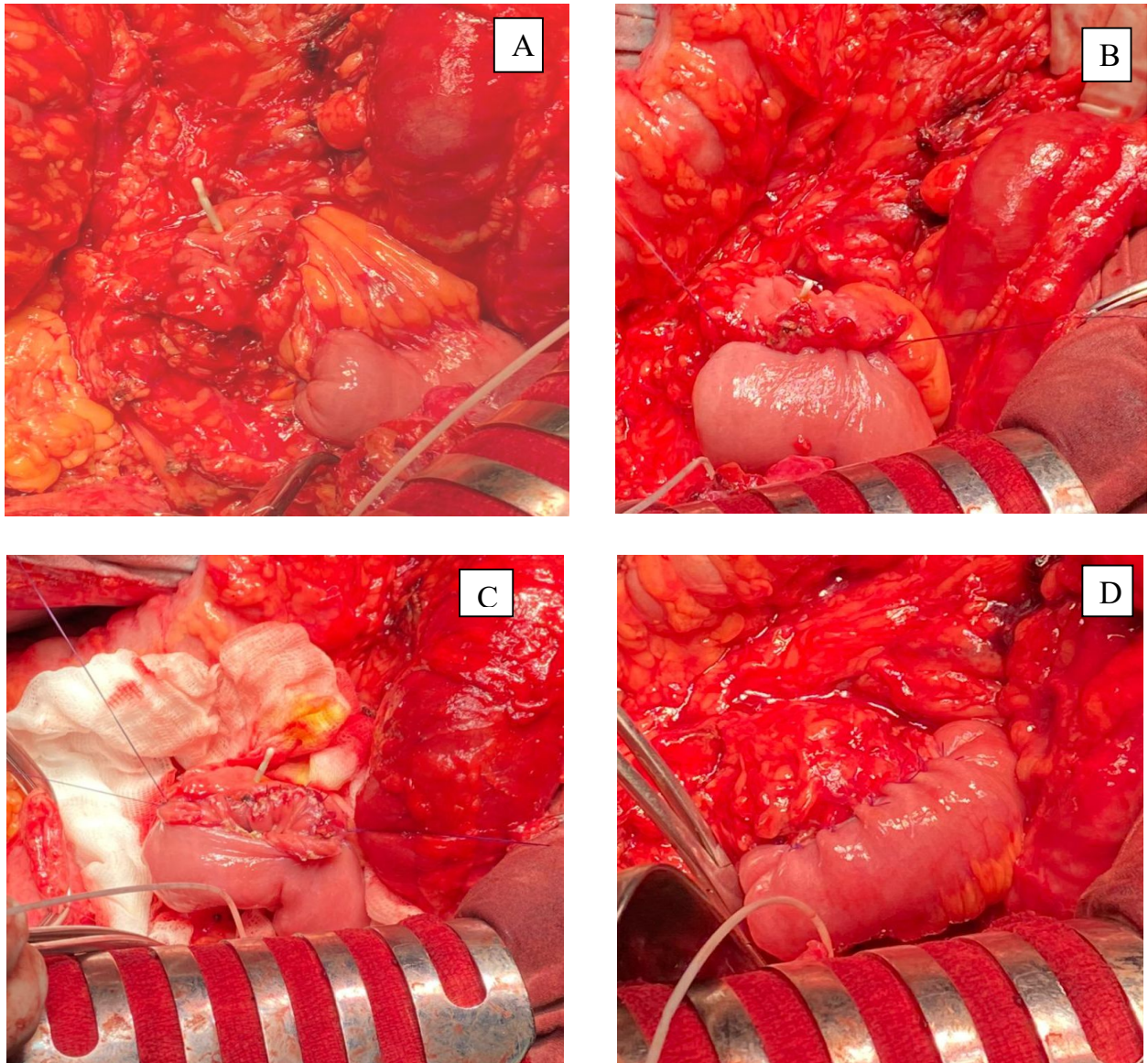
А – до начала лечения; В – на максимальном эффекте

Рисунок 105 - КТ брюшной полости с в/в усилением больного В

В феврале 2022г. по месту жительства выполнена эксплоративная лапаротомия, биопсия и дренирование кистозного компонента опухоли. Больной обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в тяжелом состоянии (ECOG 2-3) для решения вопроса о дальнейшие тактики лечения.

При пересмотре гистологических препаратов диагностировано ГИСО смешанного типа строения, 4 митоза в 50 ПЗ x 400. При исследовании генетического профиля мутаций в генах *KIT*, *PDGFRA*, (WT), *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *ROS1* и *NTRK* не обнаружены. При ИГХ - SDH компетентная ГИСО. Больному проведена терапия иматинибом 400 мг в сутки с положительным эффектом в виде уменьшения опухоли и закрытия наружного опухолевого свища (Рисунок 105 В).

В июне 2023г больному выполнена панкреатосохраняющая дуоденэктомия с сохранением перипапиллярного лоскута стенки ДПК, холецистэктомия, резекция передней брюшной стенки, наружное дренирование наружных желчных протоков по Пиковскому (Рисунок 106).



А – интраоперационный вид после завершения резекционного этапа; В и С – этапы формирования анастомоза; D – окончательный вид анастомоза

Рисунок 106 - Интраоперационные фотографии отдельных этапов выполнения дуоденэктомии с сохранением перипапиллярного лоскута стенки ДПК

На 7-е сутки послеоперационного периода через наружный дренаж Пиковского была выполнена фистулография, по результатам которой признаков несостоятельности анастомоза

выявлено не было (Рисунок 107). Послеоперационный период осложнился формированием панкреатического свища, который закрылся на фоне проводимой консервативной терапии.



Рисунок 107 - Фистулография на 7-е сутки после операции

Предлагаемый нами прототип отличается от существующих способов рядом преимуществ: помимо Фатерова соска сохраняется и дополнительный проток Санторини, что снижает риск развития послеоперационного панкреатита и панкреонекроза; формирование анастомоза не с Фатеровым сосочком, а с хорошо кровоснабжающимся перипапиллярным лоскутом стенки кишки снижает риск развития деформации и несостоятельности анастомоза, тем самым обеспечивая высокую надежность и функциональность.

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 2 – по поводу ГИСО. Послеоперационные осложнения развились у 1 больного (2 ст. по классификации Cl. Dindo в виде панкреатического свища В-типа, который закрылся на фоне консервативного лечения).

Функциональных нарушений не зафиксированы. Пациент начал питаться и на 11-е сутки выписан из стационара. В послеоперационном периоде, учитывая крайне высокий риск прогрессирования заболевания, пациенту была назначена адьювантная терапия иматинибом в дозе 400 мг в сутки продолжительностью до 5 лет. В настоящее время пациент наблюдается без признаков прогрессирования заболевания.

5.3.1.2.6 Анализ отдаленных результатов лечения

Из 39 пациентов с локализованными и местно-распространёнными стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки хирургическое лечение было выполнено 37 больным. Из них, локализованный процесс определялся у 25 больных, у остальных 12 пациентам - местно-распространённый. Методом выбора хирургического лечения больных с ГИСО является выполнение экономных операций. Больным с ГИСО сложных анатомических локализаций целесообразно расширение показаний к проведению неоадьювантной терапии иматинибом с целью улучшения технических условий для выполнения экономных хирургических вмешательств.

В нашей когорте больных предоперационная терапия проведена у 10 (27,1%) пациентов. Из 37 больных экономные операции удалось выполнить 24 (64,9%), остальным 13 (35,1%) пациентам была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. Частота послеоперационных осложнений после выполнения экономных операций была существенно ниже по сравнению с гастропанкреатодуоденальных резекций и составила 22,2% (n=6) против 61,5% (n=8) соответственно. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении тяжёлых осложнений III степени по классификации Clavien–Dindo, которые после органосохраняющих вмешательств развивались значительно реже — в 4,2% (1/24) случаев против 15,3% (2/13) у пациентов после ГПДР. Случаи послеоперационной летальности в обеих группах нами не наблюдались (Таблица 66).

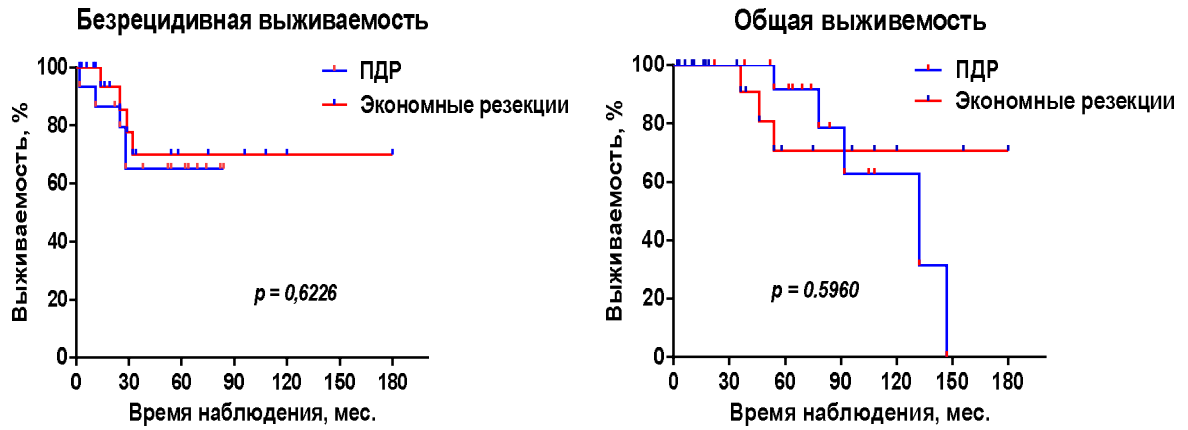
Таблица 66 - Характеристика больных с локализованными и местно-распространёнными ГИСО ДПК, перенесших хирургическое лечение

Всего n=40	AP (n=13)	ДСР (n=5)	ДР (n=9)	ПДР (n=13)
Лейомиосаркома n=1	-	-	1	-
Лейомиома n=2	2	-	-	-
Всего ГИСО 37	(n= 11)	(n=5)	(n=8)	(n=13)
Распространенность:				

Локализованный (n=25)	10	4	2	9
Местно-распространенный (n=12)	1	1	6	4
Митотический индекс				
≤ 5 митозов в 50 полей зрения х 400	5	2	4	4
≥ 5 митозов в 50 полей зрения х 400	6	3	3	9
Вид лечения				
Хирургический (n=17)	3	4	4	6
Адьювантная терапия (n= 10)	3	1	1	6
Нео- и адьювантная терапия (n=10)	5	-	3	1
П/о осложнения (Cl.- Dindo)	2(15,3%)	1(20%)	3(33,3%)	8(61,5%)
I	2(15,3%)	-	1(11,1%)	3(23,1%)
II	-	-	2(22,2%)	3(23,1%)
III	-	1(20%)	-	-
IV	-	-	-	2(15,3%)
V	-	-	-	-
П/о панкреатические свищи				
A	1(7,7%)	-	1(12,5%)	3(23,1%)
B	-	-	1(12,5%)	2(15,4%)
C	-	-	-	1(7,7%)

При сравнительном подгрупповом анализе нами не обнаружено различия в отдаленных результатов после выполнения экономных операций и ПДР у больных с ГИСО ДПК: 5-летняя ОВ составило 70% и 91% ($p = 0,5960$; HR (CI 95%) = 2,1602 (0,3660 – 5,888); 5-летняя БРВ - 70% и 65% ($p = 0,6226$; HR (CI 95%) = 1,0287 (0,3768 – 5,159) соответственно. Локальные рецидивы в обеих группах нами не наблюдались. (Рисунок 108).

Таким образом, с учётом лучших непосредственных результатов лечения, более благоприятного функционального статуса и качества жизни пациентов при сопоставимых показателях общей и безрецидивной выживаемости, экономные резекции следует рассматривать как метод выбора хирургического лечения больных со стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки.



Критерий	БРВ		ОВ	
	ПДР	ЭО	ПДР	ЭО
Событие	4/13; 30,8%	4/24; 16,7%	5/15; 38,5%	3/24 12,5%
Медиана ОВ, мес.	Не достиг.	Не достиг.	132	Не достиг.

Рисунок 108 - БРВ и ОВ после экономных резекций и ПДР у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО ДПК

5.4 ГИСО прямой кишки

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 [331]. ГИСО прямой кишки чаще коррелирует с высокой митотической активностью, делециями в 11 экзоне и мутациями в 9 экзоне *KIT*. В номограммах по оценке риска прогрессирования заболевания и в TNM классификации ГИСО прямой кишки входят в группу неблагоприятного прогноза наряду с другими локализациями внежелудочной локализации.

Основным методом лечения больных с метастатическими ГИСО является таргетная терапия ТКИ. Хирургическое лечение рассматривается как адъювантный метод на фоне эффективной лекарственной терапии. Основными факторами, влияющими на прогноз, являются эффективность и продолжительность таргетной терапии ТКИ (мутационный статус является основным предиктором эффективности лекарственной терапии).

У больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО прямой кишки основным методом лечения является хирургический. Стандартные объемы операций при опухолях данной локализации, включая брюшно-промежностную экстирпацию и брюшно-анальную резекцию, сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений и

неудовлетворительными функциональными результатами, которые приводят к инвалидизации пациентов.

Как и при других локализациях при ГИСО прямой кишки оправданы экономные резекции и критериями радикальности операции являются отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и сохранение целостности капсулы опухоли [238]. Экономные операции с применением МИТ (лапароскопические, роботассистированные, трансанальные) характеризуются меньшей травматичностью, кровопотери и пребывания в стационар, при этом показатели ОВ и БРВ не отличаются от открытых операций [332-334].

Общие принципы лечения больных с ГИСО прямой кишки с промежуточным и высоким риском прогрессирования соответствуют подходам, применяемым при опухолях других локализаций. Данной категории больных показан комбинированный подход с использованием неоадьювантной и адьювантной терапии иматинибом [33, 37, 335]. Однако, как и при ГИСО других анатомически сложных локализаций, целесообразно расширение показаний к предоперационной терапии иматинибом независимо от степени риска прогрессирования заболевания. Такой подход позволяет повысить резектабельность опухоли и создать оптимальные условия для выполнения экономных, органосохраняющих хирургических вмешательств [24, 332, 336, 337].

Таким образом, у больных с метастатическими ГИСО основным методом лечения является терапия тирозинкиназными ингибиторами, тогда как при локализованных формах заболевания ведущая роль принадлежит хирургическому лечению. Стандартные объёмы операций сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений и неудовлетворительными функциональными результатами. С учётом лучших непосредственных и функциональных результатов при сопоставимых отдалённых показателях выживаемости экономные резекции следует рассматривать как метод выбора при хирургическом лечении больных стромальными опухолями прямой кишки.

5.4.1 Анализ собственных данных

В нашем исследовании включены 25 больных с стромальными опухолями 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 (Таблица 67).

Таблица 67 - Характеристика больных с ГИСО прямой кишки

Критерий	Н больных (25)	%
Пол:		
Муж.	15	60
Жен.	10	40
Распространенность:		
Локализованный	17	68
Местно-распространенный	5	20
Диссеминированный	3	12
Вид лечения (n = 22)		
Вид лечения (n = 22)		
Хирургическое	10	45,5
Хир + Адьювантная терапия	4	18,2
Неоадьюв + Хир + адьювантная терапия	5	22,7
Неоадьюв + Хир	3	13,6
Объём хирургического вмешательства (n=22)		
Трансанальные резекции	4	18,2
Передние резекции	2	9,1
БАР и БПЭ	10	45,5
Другие*	6	27,2
Генетический профиль (n = 10)		
11 экзон КИТ	8	80
9 экзон КИТ	1	10
WT (NF1)	1	10

*- в представленных протоколах операции, выполненных в другие ЛПУ по м.ж. указывался объём удаления опухоли малого таза – у 2 больных и у 4-х – удаление опухоли малого таза с атипичной резекцией прямой кишки.

Нами представлен клинический случай пациента П. 56 лет с диагнозом диагноз: ГИСО прямой кишки рТ3N0M0. По данным МРТ исследования в полости малого таза определяется опухолевое образование неоднородной структуры с очагами некроза, исходящая из передней стенки прямой кишки размерами до 8,5 см в диаметре. Опухоль оттесняет кпереди

предстательную железу и мочевой пузырь (на отдельных участках без четких границ с последними), инфильтрирует леваторные мышцы.

Учитывая местную инвазию, для предотвращения выполнения комбинированной брюшнопромежностной экстирпации прямой кишки больному рекомендовано предоперационная терапия иматинибом. В июле 2019г больному выполнена трансректальная пункционная биопсия опухоли под УЗИ навигацией. При гистологическом исследовании диагностировано ГИСО смешанного варианта строения с 6 митозами в 50 ПЗ x 400. При исследовании генетического профиля мутаций в генах *KIT*, *PDGFRA*, (*WT*), *BRAF*, *KRAS*, и *ROS1* не обнаружены. При ИГХ SDH (+).

В период с июля 2019 года по октябрь 2020 года пациенту проводилась терапия иматинибом в дозе 400 мг в сутки. На фоне лечения отмечен положительный эффект в виде уменьшения размеров опухоли с 8,5 см (Рисунок 109А) до 4.0 см (Рисунок 109В) и отсутствия местной опухолевой инвазии.



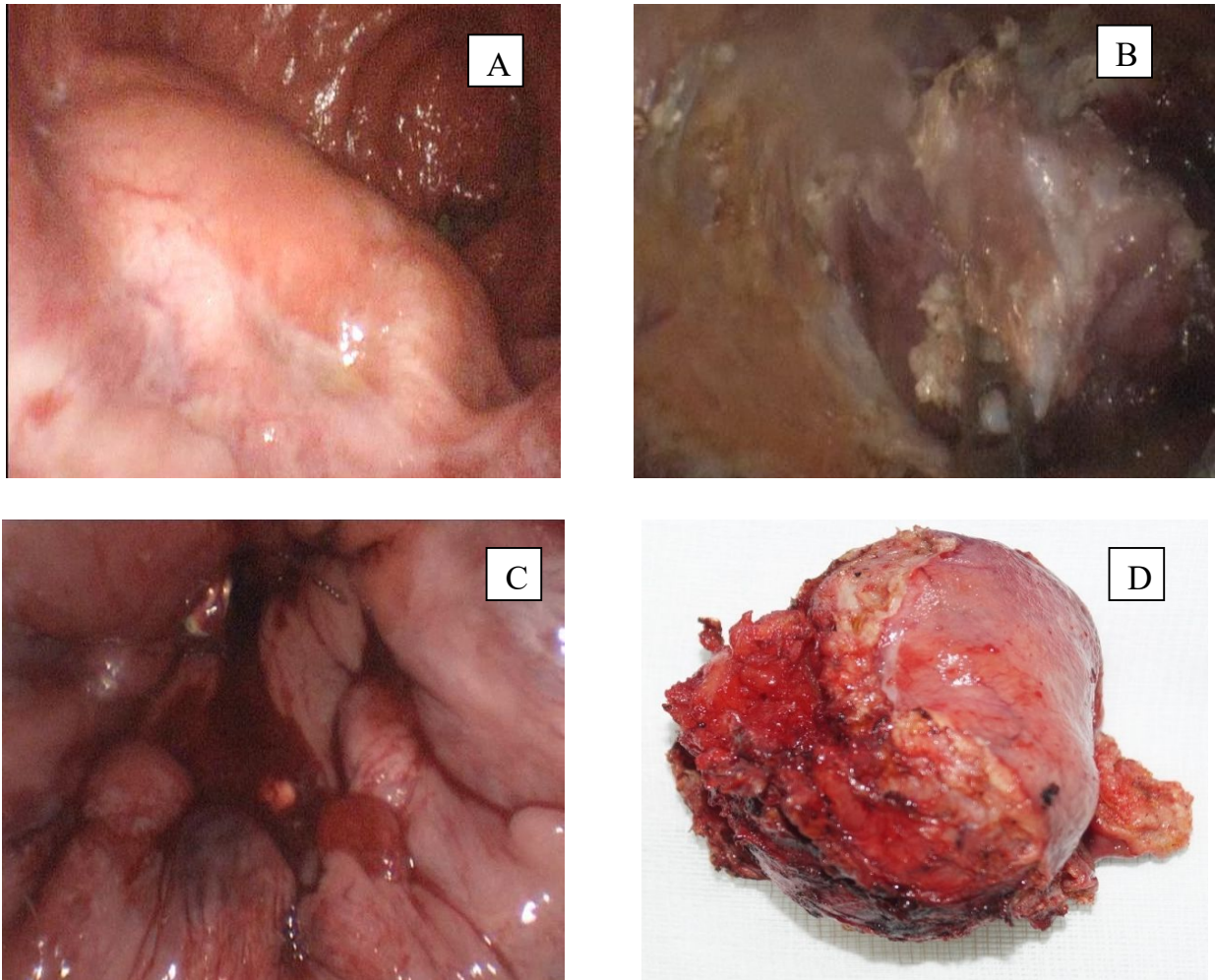
А – до начала лечения; В – на максимальном эффекте

Рисунок 109 - Клинический случай пациента П: МРТ малого таза

Учитывая выраженный положительный эффект предоперационного лечения и отсутствие местной инвазии в октябре 2020 года больному выполнена трансанальная резекция прямой кишки (Рисунок 110).

Технически важными моментами операции являются: предотвращение разрыва капсулы опухоли, радикальная полнослойная резекция в пределах здоровых тканей (R0) и ушивание дефекта стенки кишки в поперечном направлении относительно вектора кишки для предотвращения развития стеноза просвета ПК.

При гистологическом исследовании удаленной опухоли края резекции без элементов опухолевого роста. Послеоперационный период без осложнений. Больной выписан из стационара на 3-е сутки после операции. Функциональных нарушений пациент не отмечает. С учетом высокого риска прогрессирования заболевания больному проведена адьювантная терапия иматинибом в течении 3 лет. В настоящее время пациент наблюдается без признаков прогрессирования заболевания.

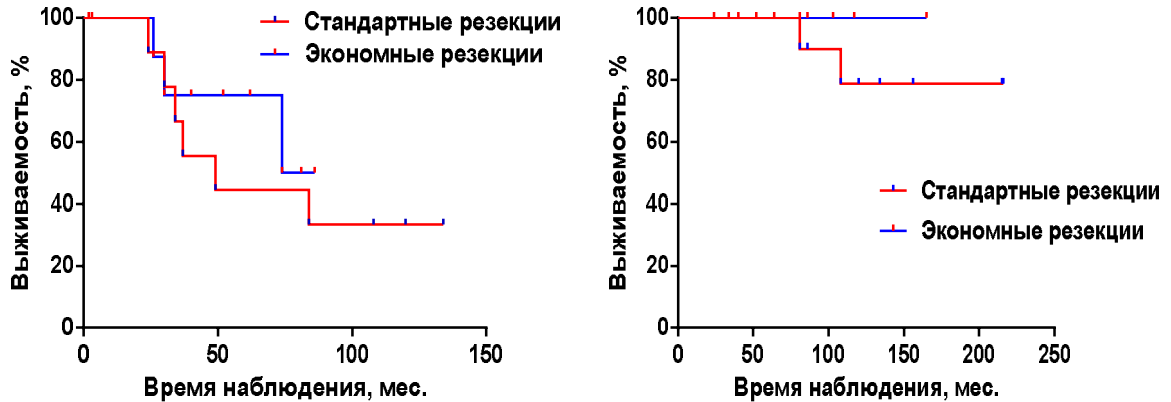


А – вид зоны опухоли при эндоскопическом исследовании; В – этап мобилизации опухоли; С – завершающий этап ушивания дефекта стенки прямой кишки; D – удаленный макропрепарат.

Рисунок 110 - Этапы выполнения трансанальной полнослойной резекции прямой кишки больному П

При сравнительном анализе показатели БРВ и ОВ достоверно лучше в группе больных после экономных резекций, по сравнению с пациентами перенесшие стандартные операции: 5-

летняя ОВ в обеих группах составила 100%; 10-летняя по группам составила 100% и 78,7% ($p = 0,3889$; HR (CI 95%) = 4,036 (0,1695 – 9,612); 5-летняя БРВ - 44% и 75% ($p = 0,4926$; HR (CI 95%) = 1,596 (0,4296 – 5,960) соответственно. В отдаленные сроки прогрессирование заболевания в виде локального рецидива в обеих группах нами не наблюдалось (Рисунок 111).



Критерий	БРВ		ОВ	
	СО	ЭО	СО	ЭО
Событие	6/14; 42,9%	3/8; 37,5%	2/14; 14,3%	0/8; 0%
Медиана ОВ, мес.	49	104	Не достиг.	Не достиг.

Рисунок 111 - БРВ и ОВ больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО ПК в зависимости от объема выполненной операции

Таким образом, с учётом сопоставимых показателей выживаемости при более благоприятных непосредственных результатах и существенно лучшем качестве жизни пациентов, экономные резекции следует рассматривать как метод выбора хирургического лечения у больных с ГИСО прямой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли относятся к редким (орфанным) новообразованиям, а их заболеваемость в мире составляет 1–2 случая на 100 тысяч населения в год. Наиболее часто ГИСО локализуются в желудке (60–70%), реже — в тонкой кишке (25–35%), двенадцатиперстной кишке (около 5%), толстой и прямой кишках (до 5%), пищеводе (1–5%), и внеорганный локализации (5%) [6,7,8].

Гистологически, в зависимости от клеточного строения опухоли, выделяют 3 подтипа ГИСО: веретенклеточные (70%), эпителиоидноклеточные (20%) и смешанные (10%). Важной особенностью СО ЖКТ является гиперэкспрессия в 95 % случаев рецептора CD117 (KIT), которая связана, как правило, с развитием активирующих соматических мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* [5,6,7]. Рецептор KIT является основной мишенью для тирозинкиназных ингибиторов, однако уровень экспрессии рецептора не играет предиктивное значение для ТКИ. По нашим данным гиперэкспрессия CD117 (++ и +++) отмечалась в 93% случаев. Уровень экспрессии KIT не зависит от размеров и митотической активности опухоли, не является предиктивным фактором терапии ТКИ и не влияет на прогноз больных. Таким образом, гиперэкспрессия рецептора KIT, независимо от ее интенсивности имеет только диагностическое значение.

Взаимосвязь гиперэкспрессии других типичных для ГИСО рецепторов с локализацией, митотическим индексом и прогнозом также не выявлена.

Основными факторами влияющие на прогноз при локализованных ГИСО являются: митотический индекс, размер и локализация опухоли [21, 48]. В настоящее время эти факторы положены в основу оценки риска прогрессирования заболевания и TNM классификации.

Нарушение целостности капсулы опухоли является достоверным независимым неблагоприятным фактором прогноза. Поэтому чрескожная пункционная биопсия опухоли под УЗИ/КТ навигацией противопоказана. У больных с местно-распространенными ГИСО и размерами первичной опухоли более 10 см. нарушение капсулы опухоли не приводит к ухудшению показателей выживаемости. Схожие отдаленные результаты свидетельствуют о том, что этих больных целесообразно объединить в одну группу неблагоприятного прогноза.

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз в этой группе больных, необходимо пересматривать существующие стандарты подходов к лечению. Этим пациентам необходим комбинированный подход к лечению, выполнение пункционной биопсии для предоперационной верификации диагноза с проведением неoadьювантной и более продолжительной адьювантной терапии иматинибом до 5 или 6 лет, в отличие от существующего стандарта – до 3 лет.

Ключевую роль в патогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей играют соматические активирующие мутации в генах *KIT* (экзоны 9, 11, 13 и 17) и *PDGFRA* (экзоны 12, 14 и 18) [4, 8, 67].

В физиологических условиях связывание внеклеточного домена рецептора с соответствующим лигандом — рецептора *KIT* с фактором роста стволовых клеток (SCF) [97] а *PDGFRA* с тромбоцитарным фактором роста (PDGF) — инициирует димеризацию рецепторов, аутофосфорилирование тирозинкиназных доменов и последующую активацию внутриклеточных сигнальных каскадов, включая Ras/MAP, Rac/Rho-JNK, PI3K/AKT и SFK/STAT [7, 98-102]. Активация данных путей приводит к стимуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, а также подавлению процессов апоптоза [70, 103-106].

При наличии мутаций рецепторы приобретают способность находиться в постоянно активированном состоянии независимо от взаимодействия с лигандом. Мутации, локализующиеся во внеклеточных доменах рецептора, способствуют его лиганд-независимой димеризации и, как следствие, постоянной активации внутриклеточных сигнальных путей. Мутации в тирозинкиназных доменов приводят к активации рецептора без его димеризации.

В нашей когорте больных мутации в гене *KIT* обнаружены у 182 из 260, что составило 70%. Из них у 147 больных обнаружены мутации в 11 экзоне, что составило 80,8%. В 9 экзоне мутации были выявлены у 28 (15,4%) больных, в 13 экзоне — у 5 (2,7%) и в 17 экзоне — у 2 (1,1%) больных.

Наиболее частыми мутациями в 11 экзоне являются делеции. Они выявляются в 60–70% случаев [6, 7, 142]. Как правило, они локализуются в области Lys550–Glu561, при этом наиболее распространёнными являются делеции 557–558 кодонов. Делеции чаще всего ассоциируются с высокой митотической активностью и с плохим прогнозом [58, 141, 143-148].

Точечные замены (ТЗ) встречаются реже, чем делеции и занимают исключительно 4 кодона: Trp557, Val559, Val560 и Leu576 [145, 149]. Самыми распространёнными ТЗ являются Val559Asp, Val560Asp, Trp557Arg, Val559Ala, Val559Gly и Leu576Pro [39, 150]. Точечные замены, в отличие от делеций связаны с более благоприятным прогнозом.

Дупликации в 11-м экзоне гена *KIT* выявляются относительно редко. Они могут затрагивать от 1 до 12 и более кодонов и, как правило, ассоциируются со стромальными опухолями желудка и более благоприятным прогнозом заболевания [141].

Вторыми по частоте являются мутации 9-го экзона *KIT*. Наиболее часто они представлены дупликацией шести нуклеотидов, кодирующих Ala502 и Tyr503 [151]. Вместе с тем описаны и дупликации девяти нуклеотидов, кодирующих Phe506-Ala507-Phe508 [110]. Дупликации в 9-м экзоне *KIT* встречаются в 5–13% случаев и преимущественно характерны для

стромальных опухолей тонкой кишки [152]. Клинически ГИСО с дупликациями 9-го экзона *KIT* отличаются более агрессивным течением, высоким митотическим индексом и неблагоприятным прогнозом [153].

Первичные мутации тирозинкиназных доменов гена *KIT* встречаются редко и обычно представлены точечными заменами одного нуклеотида. Они ассоциируются с высокой митотической активностью и неблагоприятным прогнозом заболевания. В 13 и 17 экзонах, как правило, развиваются вторичные мутации, возникающие в процессе терапии тирозинкиназными ингибиторами и приводящие к развитию вторичной резистентности [115, 121, 154, 157].

По нашим данным, низкий митотический индекс чаще коррелировал с точечными заменами (42,9%) и дупликациями (60%) в 11-м экзоне *KIT*, а также с точечными заменами 18-го экзона *PDGFRA* (62,5%). В то же время дупликации 9-го экзона и делеции 11-го экзона *KIT*, а также большинство мутаций 12-го экзона *PDGFRA* сопровождалось высоким митотическим индексом в 74,1%, 83,3% и 83,3% случаев соответственно. ОБ и БРВ достоверно выше у больных с точечными заменами и дупликациями, по сравнению с делециями в 11 экзоне *KIT* ($p=0,007$, $\chi^2=7,265$ и $p<0,0001$, $\chi^2=21,87$ соответственно). Пятилетняя ОБ и БРВ у пациентов с делециями, точечными заменами и дупликациями 11-го экзона *KIT* составили 80%/97,2%/100% и 36,1%/79,1%/80% соответственно.

Следует отметить, что статистически значимых различий в выживаемости между больными с локализованными стромальными опухолями желудка и тонкой кишки, ассоциированными с точечными заменами и делециями 11-го экзона *KIT*, выявлено не было [141, 145, 149].

В группе больных с метастатическими ГИСО различия в общей выживаемости между пациентами с делециями и точечными заменами (дупликации в 11 экзоне *KIT* не обнаружены) нами не выявлено.

Мутации в 9 экзоне *KIT* диагностированы у 28 (10,8%) больных. Почти все мутации 9 экзона (96,4%) представлены дупликацией 6-х нуклеотидов 1525_1530dupGCCTAT, которая приводит к дупликации аминокислот Ala502_Tyr503dup на уровне рецептора. В одном случае (3,6%) определялась точечная замена с.1426_1427AG>TT. В большинстве случаев стромальные опухоли с мутациями в 9 экзоне *KIT* локализовались в тонкой кишке (82,2%), реже в желудке (7,1%), внеоргано (7,1%) и ободочной кишке (3,6%).

PDGFRA мутации встречаются редко (до 10% случаев) в основном в стромальных опухолях желудка эпителиоидноклеточного и смешанного строения [67, 102, 140]. Наиболее

часто они локализируются в 12, 14 и 18 экзонах, кодирующих соответственно подмембранный, тирозинкиназный 1 (ТК1) и тирозинкиназный 2 (ТК2) домены рецептора. [104, 123, 158].

До 90% мутаций гена *PDGFRA* локализируются в 18-м экзоне, при этом наиболее распространённой из них (до 80% случаев) является точечная замена одного нуклеотида 2664А→Т (Asp842Val). ГИСО с точечной заменой D842V 18 экзона *PDGFRA* резистентны к стандартной терапии ТКИ [160, 161]. В 18 экзоне *PDGFRA* встречаются и другие точечные замены, а также делеции и комплексные мутации (delins) [1,36,39, 60,71, 87,122,125,135].

Помимо ТЗ D842V в 18 экзоне встречаются и другие мутации такие как: точечные замены, делеции и комплексные мутации (delins) [1,36,39, 60,71, 87,122,125,135]. Вторыми по частоте мутациями являются делеции и, как правило занимают кодоны с 842 по 845. Опухоли с такими мутациями чувствительны к терапии традиционными ТКИ [123, 145].

Мутации в 12 и 14 экзонах *PDGFRA* встречаются крайне редко и представлены в основном точечными заменами [122, 145,164]. ГИСО с мутациями в 12 и 14 экзонах *PDGFRA* чувствительны к традиционным ТКИ.

По нашим данным из 260 нами исследованных больных *PDGFRA* мутации были обнаружены у 28 больных, что составило 10,8%. У 22-х (78,6%) больных обнаружены мутации в 18 экзоне *PDGFRA*. Из них у 14 (63,6%) пациентов обнаружена точечная замена 2664А→Т (D842V). В остальных 8 (36,4%) случаях обнаружены другие nonD842V мутации: у 6 больных (21,4%) были диагностированы делеции в 18 экзоне *PDGFRA*, и в 2-х (7,1%) случаях - точечная замена Tyr849Asn (Y849N).

У 6 (21,4%) больных обнаружены мутации в 12 экзоне. Мутаций в 14 экзоне не наблюдалось. С учетом предиктивной значимости мутационного статуса, все *PDGFRA* мутации принято разделить на 2 группы: ГИСО с точечной заменой D842V, резистентные к терапии ТКИ, и nonD842V мутациями, чувствительные к традиционным таргетным препаратам.

По данным литературы ГИСО с мутацией D842V 18 экзона *PDGFRA* резистентны к таргетной терапии ТКИ, однако в нашем исследовании наблюдались два пациента с данной мутацией, у которых на фоне терапии иматинибом был достигнут парадоксальный положительный клинический эффект. *PDGFRA* мутации чаще встречаются при стромальных опухолях желудка (89,2%), преимущественно эпителиоидноклеточного (40,7%) и смешанного (27,8%) строения, и характеризуются относительно благоприятным, медленно прогрессирующим клиническим течением. Наиболее благоприятный прогноз отмечен у пациентов с мутациями 18-го экзона *PDGFRA*. При этом различия в показателях выживаемости в зависимости от типа мутации (D842V/nonD842V) нами не отмечено.

ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFRA* встречаются 10-15% случаев и представляют собирательную гетерогенную группу, которая включает опухоли с мутациями *SDH*, *RAS*, *RAF*, *MEK*, *NF1*, *ROS1*. Чаще всего (~ 80%) WT ГИСО связаны с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы (*SDH*). *SDH*-дефицитные гастроинтестинальные стромальные опухоли встречаются как спорадически, так и в составе синдромов - триады Карнея и диады Карнея-Стратакиса.

SDH-компетентные ГИСО включает в себя нейрофиброматоз 1 типа *NF1*-ассоциированные ГИСО, *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA* и *ETV6-NTRK3*. В данной группе пациентов необходимо рассматривать применение *BRAF*, *MEK*, *ROS1*, *PIK3/mTOR*, *ETV6-NTRK3* ингибиторов: вемурафениб, биниметиниб, кризотиниб, ларотректиниб. В настоящее время не существует персонифицированного подхода в лечении больных с WT ГИСО как в первой, так и последующих линиях.

По нашим данным ГИСО с WT определялся у 50 (19,2%) больных. Из 20 больных, которым проведено ИГХ исследование, отсутствие экспрессии *SDH* (*SDH-deficient*) отмечено у 13 больных, что составило 65%.

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.

ГИСО с WT чаще всего болеют женщины, чем мужчины (соотношение 64% против 36% соответственно). Из 50 больных с WT у 28 (56%) определялся веретеночлечный тип строения, у 12 (24%) – эпителиоидноклеточными, и у остальных 10 (20%) - смешанный тип строения. Чаще всего стромальные опухоли с WT локализовались в желудке – 29 (58%) и реже в тонкой кишке – 13 (26%), двенадцатиперстной кишке – 3 (6%), ободочной кишке – 2 (4%), пищеводе – 1 (2%), и в 2-х случаях (4%) опухоль имела внеоргannую локализацию. У 3 больных с *SDH-deficient* ГИСО из 13 определялось триада Carney, и у 4 - диада Carney-Stratakis.

В группе больных с *SDH-deficient* ГИСО преобладали молодые женщины (11 (84,6%) из 13) с медианой возраста 32 года. Эти опухоли, как правило, резистентны к терапии иматинибом, поэтому у этих больных в первой линии лечения применяется сунитиниб или регорафениб. Однако в нашей когорте больных у одной больной отметили длительный парадоксальный терапевтический ответ на терапию иматинибом.

По данным литературы и нашим данным генетический профиль опухоли играет значимую диагностическую, прогностическую и предиктивную роль. В сомнительных случаях *CD117* и *DOG1* отрицательных ГИСО, исследование генетического профиля позволяет установить диагноз и правильно планировать тактику лечения больных.

Точечные замены и дупликации в 11-м экзоне гена *KIT* ассоциируются с более благоприятным прогнозом заболевания, тогда как делеции в 11-м экзоне и мутации 9-го экзона *KIT* характеризуются менее благоприятным течением и худшими показателями выживаемости. Наиболее высокая эффективность терапии иматинибом наблюдается у пациентов с мутациями в 11-м экзоне *KIT*. ТО иматиниба у этих больных составляет более 90%: полный ответ отмечается у 6% больных, частичный ответ - у 61% и стабилизация болезни - у 25% пациентов.

Многими авторами также отмечена прямая корреляция генетического статуса опухоли с митотическим индексом, типом клеточного строения, локализацией первичной опухоли и особенностями клинического течения заболевания. По нашим данным, мутации гена *KIT* в 89,9% случаев ассоциируются с ГИСО веретенноклеточного строения, тогда как мутации *PDGFRA* в 55,6% наблюдений выявляются при эпителиоидноклеточных опухолях. Высокая корреляция отмечена также между мутационным профилем и локализацией первичной опухоли. Мутации 9-го экзона *KIT* практически в 100% случаев связаны с внежелудочной локализацией ГИСО. В то же время точечные замены и дупликации 11-го экзона *KIT*, а также *PDGFRA* мутации наиболее часто встречаются при стромальных опухолях желудка. Делеции 11-го экзона *KIT* выявляются приблизительно с одинаковой частотой при всех локализациях опухоли.

Локализация первичной опухоли является значимым прогностическим критерием у больных с локализованными ГИСО и применяется при оценке риска прогрессирования и стадировании заболевания. Однако при сравнительном анализе нами не выявлено достоверных различий в отдалённых результатах лечения между ГИСО желудка и тонкой кишки при одинаковом генетическом профиле опухоли. Аналогично, в группе пациентов с метастатическими ГИСО различия в показателях общей выживаемости при различных локализациях опухоли и идентичном мутационном статусе также отсутствовали.

Это косвенно подтверждает факт, что прогностическое значение локализации первичной опухоли приобретает за счет корреляции с мутационным профилем опухоли: ГИСО желудка чаще ассоциируются с точечными заменами (45,3%) и дупликациями (100%) в 11-м экзоне *KIT*, а также с мутациями гена *PDGFRA* (89,3%), которые характеризуются более благоприятным прогнозом заболевания. В то же время для ГИСО тонкой кишки более характерны делеции 11-го экзона *KIT* (45,5%), мутации 9-го экзона (85,2%), а также мутации 13-го и 17-го экзонов *KIT*, ассоциированные с менее благоприятным клиническим течением.

Основным методом лечения пациентов с локализованными и местно-распространёнными ГИСО остаётся радикальное хирургическое удаление опухоли. Однако показатели выживаемости после одного лишь хирургического лечения остаются неудовлетворительными, что свидетельствует о необходимости применения комбинированного подхода. Общая 5-летняя

выживаемость пациентов в общую группу составляла лишь 54%, а в группе высокого риска не превышала 20%.

Особое внимание представляет гастроинтестинальные стромальные опухоли размером до 2.0 см, которые объединены в отдельную прогностическую группу – мини-ГИСО. Они имеют одинаковый генетический статус и иммунофенотип, что и спорадические ГИСО, однако, в отличие от них они не прогрессируют, даже наоборот описана тенденция к регрессии опухоли [8, 201]. С учетом этого тактикой выбора у больных с мини-ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки является динамический контроль. В случае увеличения размеров и/или появление неоднородности эхо-структуры опухоли при эндо-УЗИ этим больным показано хирургическое лечение. У больных с мини-ГИСО других локализаций, учитывая повышенный риск прогрессирования, показано хирургическое лечение [214]

Выбор объема и доступа хирургического вмешательства зависит от локализации и локальной распространенности опухоли.

Согласно данным мировой литературы и результатам нашего исследования, хирургическое лечение в объеме энуклеации опухоли не является адекватным радикальным вмешательством и не должно применяться у больных с ГИСО независимо от прогностических характеристик опухоли [1]. По нашим данным, из 5 пациентов, которым была выполнена энуклеация опухоли, у 3 в течение первого года наблюдения был выявлен продолженный рост опухоли (локальный рецидив). Следует отметить, что во всех этих случаях размеры новообразований не превышали 5 см.

По данным литературы, показатели отдаленных результатов у радикально оперированных пациентов с локализованными и местно-распространенными ГИСО после выполнения стандартных и экономных резекций статистически не различаются [55, 240, 241]. По нашим данным 5-летняя ОВ и БРВ после экономных и стандартных резекций составили 92,9% против 78,1% ($p=0,0025$) и 79,2% против 47,3 ($p=0,0001$) соответственно. Полученные нами достоверно лучшие результаты выживаемости у больных, перенесших экономные резекции вероятнее всего связаны с включением в данную группу 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.

Учитывая крайне низкую частоту метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при ГИСО (менее 5%), профилактическая лимфодиссекция не показана. Выполнение лимфаденэктомии рекомендуется только при наличии подозрения на метастатическое поражение лимфатических узлов.

До недавнего времени малоинвазивные хирургические вмешательства при ГИСО применялись ограниченно, что было связано с высоким риском интраоперационного повреждения капсулы опухоли во время её мобилизации и, как следствие, повышенной вероятностью перитонеальной диссеминации.

По нашим данным, при сравнительном анализе статистически значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между пациентами после открытых и малоинвазивных операций выявлено не было. Вместе с тем у больных, перенёвших вмешательства с использованием малоинвазивных технологий, отмечены существенно более низкие показатели послеоперационной морбидности, интраоперационной кровопотери и продолжительности госпитализации. Показатели послеоперационной летальности в обеих группах не различались. Отсутствие различий в отдалённых онкологических результатах свидетельствует об оправданности выполнения малоинвазивных операций у пациентов с локализованными ГИСО размерами до 10 см. Однако важно отметить, что частота интраоперационного разрыва капсулы опухоли и наличия опухолевых клеток в краях резекции в группе больных, которым выполнялись малоинвазивные операции, несколько выше, и составила 6,8%(5) по сравнению с 0,9%(1) после открытых операций. Учитывая данные обстоятельства малоинвазивные операции должны выполняться опытными хирургами и в узкопрофильных онкологических клиниках.

До настоящего времени остается открытым вопрос об оптимальной продолжительности адьювантной терапии. С 2007 по 2012гг на основании данных рандомизированного исследования ACOSOG Z 9001 стандартной продолжительностью считалось 12 мес. С 2012г по настоящее время стандартным подходом является адьювантная терапия в течении 3 лет. Однако в мировой литературе опубликованы данные исследования, которые показывают, что увеличение продолжительности адьювантной терапии до 5 лет (PERCIST 5) и до 6 лет (IMAGIST) приводит к улучшению показателей выживаемости.

По нашим данным достоверное улучшение показателей ОВ отмечено только в результате проведения адьювантной терапии продолжительностью 3 и 5 лет. Различия в ОВ в группах хирургического лечения адьювантной терапии в течении 12 месяцев нами не отмечены, что соответствует данным литературы. Общая 5-летняя выживаемость составила 74,3%, 90,5% и 90,9% у больных, которым проводилось адьювантная терапия иматинибом в течении 1 года, 3-х и 5 лет соответственно против 78,4% в группе хирургического лечения. Аналогичная тенденция отмечена и при сравнительной оценке БРВ.

Основным предиктивным критерием эффективности терапии иматинибом является мутационный статус *KIT* и *PDGFRA* опухоли. По нашим данным отмечено сохранение предиктивной значимости при проведении адьювантной терапии иматинибом.

Статистически достоверное улучшение отдаленных результатов с увеличением продолжительности адьювантной терапии отмечается только при ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT*. При мутациях в 9 экзоне *KIT* увеличение длительности адьювантной терапии не приводит к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости. У данных пациентов целесообразно изучать влияние на отдалённые результаты увеличения дозировки иматиниба до 800, как при метастатической болезни. При остальных мутациях, за исключением точечной замены D842V в 18 экзоне *PDGFRA*, сохраняется статистическая недостоверная тенденция к улучшению показателей выживаемости с увеличением продолжительности адьювантной терапии иматинибом.

В настоящее время вопрос эффективности предоперационной терапии иматинибом остаётся актуальным и дискуссионным. Неудовлетворительные отдалённые результаты лечения, а также высокая частота нерадикальных операций (R1/R2) у пациентов с местно-распространёнными и гигантскими первичными опухолями свидетельствуют о целесообразности проведения неoadьювантной терапии иматинибом. Следует отметить, что у больных с локализованными ГИСО выполнение чрескожной пункционной биопсии противопоказано, в связи с чем проведение рандомизированных исследований, посвящённых оценке эффективности неoadьювантной терапии иматинибом, в мире не проводились.

По нашим данным предоперационная терапия иматинибом приводит к повышению резектабельности и улучшению показателей выживаемости. Частота R0, R1, R2 и эксплоративных операций после проведения предоперационной терапии иматинибом составила 95,7%, 2,2%, 2,2% и 0%, по сравнению с 76,2%, 8,9%, 4,5% и 2,2% у больных, которым не проводилась неoadьювантная терапия. Также неoadьювантная терапия иматинибом приводит к повышению частоты экономных операций. По нашим данным частота ЭО после неoadьювантной терапии составила 91,3% против 22,0% в группе хирургического лечения.

Особое значение обретает проведение неoadьювантной терапии у больных с ГИСО сложных анатомических локализаций. В стандартных подходах, хирургическое лечение при этих локализациях включает большие объёмы хирургического вмешательства и сложные этапы реконструкции с последующими плохими функциональными характеристиками, что приводит к инвалидизации пациентов. Для достижения оптимальных технических условий для выполнения экономных операций при этих локализациях необходимо расширить показания к неoadьювантной терапии.

Помимо повышения резектабельности и частоты выполнения экономных операций, неоадьювантная терапия приводит и к улучшению отдаленных результатов. Пятилетняя ОВ у больных, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение с применением предоперационной и адьювантной терапии иматинибом продолжительностью 1, 3 и 5 лет составила 78,4%, 94,4%, 74,3%, 90,5% и 90,9% соответственно. Аналогичные закономерности были получены и при сравнительном анализе показателей безрецидивной выживаемости.

В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения пациентов с метастатическими ГИСО является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами. В настоящее время в мировой клинической практике зарегистрированы четыре линии ТКИ: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб.

Основным предиктивным критерием эффективности таргетной терапии является мутационный профиль опухоли. У больных с мутацией D842V в 18 экзоне PDGFRA стандартные линии ТКИ неэффективны. В 2020г FDA в США зарегистрировала первый эффективный мультитаргетный препарат – авапритиниб для лечения данных больных.

На сегодняшний день иматиниб является препаратом первой линии в лечении больных с метастатическими ГИСО. Иматиниб является селективным ингибитором рецепторов KIT и PDGFRA. Механизм действия иматиниба основан на его конкурентном связывании со вторым тирозинкиназным доменом рецептора, что приводит к блокированию процессов аутофосфорилирования и последующей активации внутриклеточных сигнальных путей. В конечном итоге это индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Изначально препарат применялся для лечения хронического миелолейкоза. Обнаружение гиперэкспрессии рецептора CD117, обусловленной активирующими мутациями *KIT* и *PDGFRA*, послужило основанием для изучения эффективности иматиниба при ГИСО, и с 2001 года препарат успешно используется в лечении пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается у больных с мутациями 11-го экзона *KIT*, где частота ответа достигает 70–85%. При этом объективный ответ (ОО) составляет около 68%, стабилизация заболевания (СБ) — 16%, а медиана выживаемости без прогрессирования — 20–24 месяца [12, 13]. Менее выраженный эффект терапии отмечается у пациентов с мутациями 9-го экзона *KIT* и при опухолях дикого типа (WT), где частота ответа не превышает 48–50%. Первичная резистентность к терапии иматиниом отмечается при локализации мутаций в 17 экзоне *KIT*, 18 экзоне (D842V) *PDGFRA* и SDH-дефицитных ГИСО [6, 104, 107]

Согласно результатам исследований III фазы SWOG S0033 и EORTC/ISG/AGITG, стандартным режимом терапии иматинибом у пациентов с метастатическими ГИСО является непрерывный приём препарата в дозе 400 мг в сутки до прогрессирования заболевания. Увеличение дозы до 600–800 мг в сутки в целом не оказывает существенного влияния на отдалённые результаты, за исключением пациентов с мутациями 9-го экзона *KIT* [267, 274]. У данной категории больных применение иматиниба в дозе 800 мг в сутки достоверно повышает показатели безрецидивной выживаемости и увеличивает частоту объективного ответа до 59% по сравнению с 17% при стандартном режиме 400 мг/сут [236, 275, 276].

С учетом риска развития вторичной резистенции, мониторинг терапевтического ответа необходимо проводить на протяжении всего периода лечения [284]. Стандартным диагностическим методом оценки эффективности лечения является компьютерная томография с внутривенным усилением. Н. Choi с соавторами разработали специфическую схему оценки эффективности таргетной терапии для больных с ГИСО. Основной акцент в оценке эффективности ТКИ приходится на качественные характеристики узла: размеры, плотность и степень контрастирования опухолевого узла. Это особенно важно, так как при ГИСО возможно выявить прогрессирование заболевания при сохранении и даже уменьшении анатомических размеров очагов [283].

В наше исследование включены 274 пациентов с первичным и вторичным метастатическим процессом. Лечение иматинибом в первой линии проведено 265 (96,7%) больным. Лечение проводилось длительно непрерывно до прогрессирования заболевания. Однако, у 25 (9,9%) лечение по разным причинам прерывалось. Важно отметить, что после отмены терапии иматинибом, у всех больных (100%) отмечено прогрессирование заболевания в сроках от 3 до 7 месяцев, что подтверждает факт о необходимости непрерывного лечения. На разных этапах лечения рассматривался вопрос о циторедуктивных операциях.

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 – 7,1% (n=18). Медиана и 5-летняя ВБП составили 27 месяцев и 30,5%.

При сравнительном анализе, показатели ВДП и ОВ достоверно лучше в группе больных, у которых отмечен объективный ответ на лечение иматинибом. Пятилетняя ОВ и ВБП в группах больных с ОО, СБ и ПБ составили 56,3%, 42,4, 0% и 33,9%, 25,5%, 0%. Медиана ОВ и ВДП по группам составила 67, 46, 14 и 38, 25 и 3,5 месяцев соответственно.

Основным предиктивным критерием терапии иматинибом является мутационный профиль опухоли. В нашем исследовании молекулярно-генетическое исследование выполнено

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* ОО составил 25% (1), КБ - 50% (2) и ПБ - 50% (2) соответственно.

В группе больных с мутациями в гене *KIT* лучшие результаты лечения отмечены при ГИСО с мутациями в 11 экзоне по сравнению с 9 экзоном *KIT*. Пятилетняя ОВ и ВДП у больных с мутациями в 11 экзоне *KIT*, 9 экзоне *KIT*, в гене *PDGFRA* и WT составили 64,7%, 25,2%, 25,0%, 52,2% и 52, %, 27, %, 0%, 336,9%. Медиана ОВ и ВДП при этом составила 108, 46, 32, 74 и 84, 25, 9 и 28 месяца соответственно.

При развитии вторичной резистентности повышение дозировки иматиниба до 800 мг може продлить терапевтический ответ препарата. ВДП и ОВ. Повышение дозы препарата при развитии резистентности нами проводилось у 58 (21,2%) больных. Терапевтический ответ зафиксирован у 28 (48,3%): ПР – нами не отмечилось, ЧР – у 6 (10,4%), СБ – у 22 (37,9%). У остальных 30 (51,7%) больных отмечено прогрессирование заболевания. Медиана, 1-годичная и 3-летняя ВДП составили 4 месяца, 12,9% и - 1,9% соответственно.

Стандартным подходом при развитии вторичной резистентности к иматинибу является терапия второй линии сунитинибом. Сунитиниб является мультитаргетным ингибитором рецепторов KIT, PDGFR α и β , сосудистого эндотелиального фактора роста 1-го, 2 и 3-го типов (VEGFR 1, 2, 3) и ряда других рецепторов, обладающих как противоопухолевой, так и антиангиогенной активностью.

В исследование III фазы (NCT 00075218 Clinical Trials.gov) медиана ВДП и ОВ терапии сунитинибом составила 27,3 недели против 6,4 и 72,7 против 64,6 недель в группе плацебо [219]. Основным предикторным фактором эффективности сунитиниба также является молекулярно-генетический профиль опухоли. В отличие от иматиниба лучший терапевтический ответ сунитиниба отмечается у больных с WT и с мутациями в 9 экзоне *KIT*.

В нашем исследовании лечение сунитинибом во 2 линии проводилось 51 (18,6%) больному. 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) и ПБ - 39,2% (20). Показатели 1-годичной и 3-х летней ВДП составили 32,6% и 17,6% в группе больных, которым проводилось терапия сунитинибом,

против 1,9% и 0% - в группе контроля ($p = 0.0003$). Медиана ВДП составила 6 и 3 месяца соответственно.

Лучший терапевтический ответ сунитиниба нами отмечен при локализации мутаций в 9 экзоне *KIT* и составил 60%. Медиана ВДП составила 7 месяцев. Одногодичная ВБП составляет 40%, 11,5 и 33,3 в группах больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*, 11 экзоне *KIT* и WT ($p = 0,7043$).

Стандартом терапии 3-й линии больных с ГИСО, резистентные к предыдущим 2 линиям является регорафениб (BAU 73-4506). Регорафениб является пероральным мультитаргетным ингибитором включая *KIT*, *VEGFR 1,2,-3*, *RET*, *RAF-1*, *BRAF*, *BRAF^{v600E}*, *PDGFR* и *FGFR*.

По данным исследования III фазы GRID регорафениб достоверно улучшает ВДП до 4,8 месяцев против 0,9 мес. в группе плацебо ($p < 0.0001$).

В исследовании III фазы GRID (*GIST – Regorafenib In Progressive Disease*) применение регорафениба в дозе 160 мг ежедневно в течение 3 недель с последующим недельным перерывом достоверно улучшало медиану ВБП заболевания до 4,8 месяца по сравнению с 0,9 месяца в группе плацебо ($p < 0,0001$) [23, 27]. Регорафениб показал высокую эффективность и у больных со вторичными мутациями, в частности, в 17 экзоне *KIT*.

В нашем исследовании лечение регорафенибом проводилось 22 (8,0%) больным. ОО ответ составил 18,2%. Полных регрессий нами не наблюдались, ЧР составили 18,2% (4), СБ – 40,9% (9). Терапия регорафенибом достоверно улучшает ВДП у больных с иматиниб и сунитиниб резистентными ГИСО, по сравнению с пациентами, которым проводилась реиндукция терапии иматинибом или динамический контроль. Медиана и 1-годичная ВДП составили 6 месяцев (против 3 месяцев) и 36,7% (против 1,9%) соответственно ($p = 0,0096$).

В настоящее время FDA и EMEA зарегистрировали еще 2 тирозинкиназных ингибитора при иматиниб, сунитиниб и регорафениб рефрактерными ГИСО: рипретиниб и авапритиниб. Рипретиниб показал высокую эффективность в качестве 4-й линии лечения больных с ГИСО резистентные к препаратам первых 3-х линий. По данным исследования III фазы (*INVICTUS*) медиана ВБП и ОВ составила 6,3, 15,1 месяца 1, 6,6 месяца в группе рипретиниба и в группе плацебо соответственно.

Авапритиниб (AYVAKIT, BLU-285) - новый селективный тирозинкиназный ингибитор *PDGFRA* и *KIT* мутаций, зарегистрированный в качестве 1-й линии лечения больных с ГИСО с мутацией D842V. Основные мишени препарата являются мутации D816V в 17 экзоне *KIT* и D842V в 18 экзоне *PDGFRA*, которые, как известно резистентны к стандартным ТКИ. По данным исследования I фазы *NAVIGATOR* (BLU-285-1101) у больных с D842V мутированными ГИСО частота терапевтического ответа составила 95,3% а ОО - 83,7%. В РФ рипретиниб и авапритиниб не зарегистрированы.

До настоящего времени спорным и нерешенным вопросом остается эффективность циторедуктивных операций у больных с метастатическими ГИСО. Рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности циторедуктивных операций, в мировой практике отсутствуют. В литературе представлены работы, как подтверждающие, так и отрицающие эффективность хирургического лечения.

Так, J. Vlaу и соавт. в исследовании III фазы BFR14 [280] не обнаружили достоверных различий в показателях выживаемости между пациентами, получавшими комбинированное лечение, включающая циторедуктивные операции, и больными, которым проводилась только лекарственная терапия. Более того, авторы установили, что болезнь одинаково быстро прогрессирует после прекращения терапии Иманигибом независимо от радикальности операции: R0 или R1/R2.

Однако, нужно отметить, что авторы в данном исследовании рассматривали хирургическое лечение, как конкурирующий метод лекарственному. Циторедуктивные операции проводились на первом этапе лечения с последующей таргетной терапией.

Ряд других авторов показали улучшение показателей выживаемости в результате комбинированного лечения с применением хирургического метода на фоне эффективного лечения ТКИ. Предполагается, что хирургическое лечение способствует удалению опухолевых клонов, в которых развились вторичные мутации, обуславливающие формирование резистентности к проводимой линии лечения [43, 44]. Хирургическое лечение улучшает показатели выживаемости пациентов с терапевтическим ответом на таргетную терапию. Оптимальным сроком выполнения циторедуктивных операций считается период достижения максимального эффекта лечения, который, как правило, наступает через 6–12 месяцев после начала терапии [302-304].

Хирургическое вмешательство также может быть оправдано у больных с локальным прогрессированием заболевания на фоне терапии тирозинкиназными ингибиторами. В подобных случаях обязательным условием является удаление прогрессирующих метастатических очагов с одновременным максимально возможным удалением остальных метастатических узлов [46, 305]. После оперативного вмешательства лекарственная терапия должна быть возобновлена в максимально короткие сроки. Выполнение циторедуктивных операций при диффузном прогрессировании заболевания не приводит к улучшению отдаленных результатов [44, 303, 306]. Этим пациентам показана смена линии таргетной терапии либо увеличение дозы иманигиба до 800 мг в сутки [43].

В нашем исследовании хирургическое лечение проводилось 142 (51,8%) из 274 нами наблюдаемых пациентов с метастатическими ГИСО. Из них 8 (6,1%) пациентам (историческая

группа, до эпохи применения ТКИ) проводилось только хирургическое лечение, остальным 134 (93,9%) – в плане комбинированного лечения. Пятилетняя ОВ у больных после комбинированного лечения составила 51,9% против 36,1% и 0% в группах после лекарственной терапии и исторической группе. Медиана при этом составила 62, 43 и 14 месяцев соответственно.

Из 134 пациентов, перенёвших циторедуктивные хирургические вмешательства, у 28 были выполнены неполные циторедуктивные операции (R2). С учётом целей хирургического лечения при метастатических ГИСО выполнение R2-резекций в большинстве случаев представляется нецелесообразным, за исключением ситуаций очагового прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии ТКИ. Общая 5-летняя выживаемость в группах больных после R0 циторедукций на эффекте лечения, R2 на фоне очаговой прогрессии, R2 на фоне диффузной прогрессии и лекарственного лечения составили 75%, 59,6%, 40,9% и 36,1% соответственно.

В процессе лекарственного лечения, как основного метода, некоторым пациентам выполнялись несколько хирургических вмешательств: 2 циторедуктивных операции выполнены у 22 больных, 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 циторедуктивные операции, составила 100%, 62,2% и 48,6% по сравнению с 36,1% в группе больных, которым проводилось только лекарственное лечение ($p < 0,0001$). Медиана ОВ по группам составила 132, 108, 58 и 43 месяца.

На всем протяжении лечения необходимо рассматривать возможность выполнения циторедуктивных операций. В качестве альтернативы хирургическому методу возможно рассматривать применение методов локального воздействия. Для достижения R0 циторедукции в отдельных случаях возможно рассмотреть комбинацию хирургического лечения с МЛТ.

При развитии вторичной резистентности на все 3 линии необходимо рассмотреть возможность выполнения полной (R0) циторедуктивной операции с последующей реиндукцией терапии 1-й и последующих линий лечения.

Основными прогностическими факторами больных с метастатическими ГИСО являются генетический статус опухоли, как основной предиктивный критерий терапии ТКИ, распространенность опухолевого процесса (количество метастатических очагов) и количество выполненных циторедуктивных операций.

При отсутствии возможности выполнения R0 циторедуктивных операций этим больным рекомендуются альтернативные методы лечения: исследование на наличии транслокаций генов

NTRK, и в их случае возможно назначение ларотректиниба 100 мг × 2 раза в сутки ежедневно, либо энтректиниба 600 мг в сутки ежедневно; при выявлении мутации V600E в гене BRAF возможно назначение BRAF ингибиторов (вемурафениба или дабрафениба) или комбинации с ингибиторами MEK (кобиметинибом или траметинибом); возможно применение комбинации иматиниба 600 мг/сутки с эверолимусом 2,5 мг/сутки; методом NGS возможно исследование широких панелей генов (вплоть до WES или WGS) и при обнаружении вторичных мутаций чувствительные к другим таргетным препаратам (сорафениб, пазопаниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, кабозантиниб); возможно рассмотреть возврат к терапии иматинибом в дозе 400 мг/сутки

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 1 год, 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 местно-распространенными 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%. Неoadьювантная 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 *KIT*. Медиана ВДП у этих больных составила 84 месяца против 25, 28 и 9 месяцев в группах больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*, *WT* и *PDGFRA* non-D842V.

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

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 оргнасохраняющие операции из миниинвазивного доступа остается методом выбора у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО.
2. Комбинированное лечение с применением адьювантной и неоадьювантной терапии иматинибом достоверно улучшает отдаленные результаты у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО.
3. Оптимальная продолжительность адьювантной терапии иматинибом в настоящее время не определена. Улучшение показателей общей выживаемости отмечается при адьювантной 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.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГИСО – Гастроинтестинальные стромальные опухоли
ГИСО – Гастроинтестинальные стромальные опухоли
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЭТ - позитронная эмиссионная томография
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
ТКИ – тирозинкиназный ингибитор
dSDH - недостаточность сукцинатдегидрогеназы (SDH-deficient)
EORTC - европейская организация по изучению и лечению рака
KIT – рецептор стволового фактора роста
NF1 – нейрофиброматоз тип 1
NF1 – нейрофиброматоз тип 1
NSE – нейронспецифическая энолаза
PDGFRA – рецептор α тромбоцитарного фактора роста
SCF – фактор роста стволовых клеток
SDH – сукцинатдегидрогеназа
STBSG – группа по изучению сарком мягких тканей и костей
VGFR - рецептор эндovasкулярного фактора роста
WT – дикий тип (wild type)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics / M. Miettinen, J. Lasota // *Polish Journal of Pathology*. – 2003. – Vol. 54. – № 1. – P. 03-24.
2. Min, K. W. Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths / K. W. Min, M. Leabu // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2006. – Vol. 10. – № 4. – P. 995-1013.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis / *American Journal of Surgical Pathology*. – 1983. – Vol. 7. – № 6. – P. 507-519.
4. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours / S. Hirota, T. Nishida, K. Isozaki [et all.] // *Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 193. – № 4. – P. 505-510.
5. Dematteo, RP. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571 / R. P. Dematteo, M. C. Heinrich, W. M. El-Rifai, G. Demetri // *Human Pathology*. – 2002. – Vol. 33. – № 5. – P. 466-477.
6. Corless, C. L. Biology of gastrointestinal stromal tumors / C. L. Corless, J. A. Fletcher, M. C. Heinrich // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 18. – P. 3813-3825.
7. Fletcher, J. A. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins / J. A. Fletcher // *Seminars in Oncology*. – 2004. – Vol. 31. – № 2. – Suppl. 6. – P. 4-11.
8. Lasota, J. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) / J. Lasota, M. Miettinen // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2006. – Vol. 23. – № 2. – P. 91-102.
9. GIST of pancreas / Z. Krska, M. Pesková, C. Povýsil [et all.] // *Prague Medical Report*. – 2005. – Vol. 106. – № 2. – P. 201-208.
10. Chun, J. M. Gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix mimicking Meckel's diverticulum: Case report with literature review / J. M. Chun, K. H. Lim // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2016. – Vol. 21. – P. 20-22.
11. Appendiceal GIST: report of an exceptional case and review of the literature / M. Bouassida, M. F. Chtourou, E. Chalbi [et all.] // *Pan African Medical Journal*. – 2013. – Vol. 15. – P. 85.
12. Gastrointestinal stromal tumor of the prostate: a case report and literature review / C. H. Lee, Y. H. Lin, H. Y. Lin [et all.] // *Human Pathology*. – 2006. – Vol. 37. – № 10. – P. 1361-1365.
13. Uterine gastrointestinal stromal tumour (GIST) / C. B. Wingen, P. A. Pauwels, M. Debiec-Rychter [et all.] // *Gynecologic Oncology*. – 2005. – Vol. 97. – № 3. – P. 970-972.

14. Lasota, J. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours / J. Lasota, M. Miettinen // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 53. – № 3. – P. 245-266.

15. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis / M. Miettinen, J. Lasota // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2006. – Vol. 130. – № 10. – P. 1466-1478.

16. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study / A. T. van Oosterom, I. Judson, J. Verweij [et all.]; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – № 9291. – P. 1421-1423.

17. English version of Japanese Clinical Practice Guidelines 2022 for gastrointestinal stromal tumor (GIST) issued by the Japan Society of Clinical Oncology / S. Hirota, U. Tateishi, Y. Nakamoto [et all.]; Members of the Systematic Review Team of the Present Guidelines // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 29. – № 6. – P. 647-680.

18. Zalcborg, J. R. Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor / J. R. Zalcborg // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2021. Apr 15:14:17562848211008177.

19. Kelly, C. M. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics / C. M. Kelly, L. Gutierrez Sainz, P. Chi // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2021. – Vol. 14. – № 1. – P. 2.

20. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison / B. M. Clary, R. P. DeMatteo, J. J. Lewis [et all.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2001. – Vol. 8. – № 4. – P. 290-299.

21. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites / M. Miettinen, J. Lasota // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2006. – Vol. 23. – № 2. – P. 70-83.

22. Efficacy of surgical treatment of patients with localized gastrointestinal stromal tumors / P. P. Arkhiri, I. S. Stilidi, I. V. Poddubnaya, S. N. Nered, M. P. Nikulin, V. Y. Bokhyan, O. B. Abukhaydar, I. N. Peregorodiev, S. A. Melikov, N. T. Tsymzhitova // *Russian Journal of Oncology*. – 2016. – Vol. 21. – № 5. – P. 233-237.

23. Fujimoto Y. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients / Y. Fujimoto, Y. Nakanishi, K. Yoshimura, T. Shimoda // *Gastric Cancer*. – 2003. – Vol. 6. – № 1. – P. 39-48.

24. Eisenberg, B. L. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy / B. L. Eisenberg, I. Judson // *Annals of Surgical Oncology*. – 2004. – Vol. 11. – № 5. – P. 465-475.

25. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. G. Casali, J. Y. Blay, N. Abecassis [et all.]; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 20-33.

26. Comparison of Prognosis Between Microscopically Positive and Negative Surgical Margins for Primary Gastrointestinal Stromal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Liu, Y. Zhang, H. Yin [et all.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – V. 12. – P. 679115.

27. Relationship between R1 resection, tumour rupture and recurrence in resected gastrointestinal stromal tumour / T. Hølmekjær, B. Bjerkehagen, I. Hompland [et all.] // *British Journal of Surgery*. – 2019. – Vol. 106. – № 4. – P. 419-426.

28. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / P. G. Casali, L. Jost, P. Reichardt [et all.]; ESMO Guidelines Working Group // *Annals of Oncology*. – 2009. – Vol. 20. – Suppl. 4. – P. 64-67.

29. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines / G. D. Demetri, R. S. Benjamin, C. D. Blanke [et all.]; NCCN Task Force // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2007. – Vol. 5. – Suppl. 2. – P. S1-29. – Quiz S30.

30. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival / R. P. DeMatteo, J. J. Lewis, D. Leung [et all.] // *Annals of Surgery*. – 2000. – Vol. 231. – № 1. – P. 51-58.

31. Needle tract seeding and abdominal recurrence following pre-treatment biopsy of gastrointestinal stromal tumors (GIST): results of a systematic review / J. Jakob, R. Salameh, D. Wichmann [et all.] // *BMC Surgery*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 202.

32. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665 / B. L. Eisenberg, J. Harris, C. D. Blanke [et all.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2009. – Vol. 99. – № 1. – P. 42-47.

33. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132 / D. Wang, Q. Zhang, C. D. Blanke [et all.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 19. – № 4. – P. 1074-1080.

34. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis / J. C. McAuliffe, K. K. Hunt, A. J. Lazar [et all.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2009. – Vol. 16. – № 4. – P. 910-919.

35. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial / A. Blesius, P.A. Cassier, F. Bertucci [et all.] // *BMC Cancer*. – 2011. – Vol. 11. – P. 72.

36. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience / P. Rutkowski, A. Gronchi, P. Hohenberger [et all.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 20. – № 9. – P. 2937-2043.

37. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial / H. Joensuu, M. Eriksson, K. Sundby Hall [et all.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307. – № 12. – P. 1265-1272.

38. Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate- or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor: The PERSIST-5 Clinical Trial / C. P. Raut, N. J. Espat, R. G. Maki [et all.] // *JAMA Oncology*. – 2018. – Vol. 4. – № 12. – P. e184060.

39. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours / M. Debiec-Rychter, R. Sciot, A. Le Cesne [et all.]; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group // *European Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 42. – № 8. – P. 1093-1103.

40. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group / M. C. Heinrich, K. Owzar, C. L. Corless [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 33. – P. 5360-5367.

41. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: The French Sarcoma Group / J.Y. Blay, A. Le Cesne, I. Ray-Coquard [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 9. – P. 1107-1113.

42. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib / S. Bauer, J. T. Hartmann, M. de Wit [et all.] // *International Journal of Cancer*. – 2005. – Vol. 117. – № 2. – P. 316-325.

43. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors / C.P. Raut, M. Posner, J. Desai [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 15. – P. 2325-2331.
44. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate / P. Rutkowski, Z. Nowecki, P. Nyckowski [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 4. – P. 304-311.
45. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib / R.H. Andtbacka, C. S. Ng, C. L. Scaife [et all.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol. 14. – № 1. – P. 14-24.
46. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST / A. Gronchi, M. Fiore, F. Miselli [et all.] // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 245. – № 3. – P. 341-346.
47. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor / R. P. DeMatteo, R. G. Maki, S. Singer [et all.] // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 245. – № 3. – P. 347-352.
48. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts / H. Joensuu, A. Vehtari, J. Riihimäki [et all.] // *Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13. – № 3. – P. 265-274.
49. Hemmings, C. The changing face of GIST: implications for pathologists / C. Hemmings, D. Yip // *Pathology*. – 2014. – Vol. 46. – № 2. – P. 141-148.
50. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up / M. Miettinen, L. H. Sobin, J. Lasota // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2005. – Vol. 29. – № 1. – P. 52-68.
51. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases / M. Miettinen, J. Kopczynski, H. R. Makhoulf [et all.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2003. – Vol. 27. – № 5. – P. 625-641.
52. Miettinen, M. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review / M. Miettinen, W. El-Rifai, H. L. Sobin, J. Lasota // *Human Pathology*. – 2002. – Vol. 33. – № 5. – P. 478-483.
53. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra [et all.]; WHO Classification of Tumours Editorial Board // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 76. – № 2. – P. 182-188.

54. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor / H. Ohtani, K. Maeda, E. Noda [et all.] // *Anticancer Research*. – 2013. – Vol. 33. – № 11. – P. 5031-5041.
55. Архири, П.П. Хирургическое лечение и факторы прогноза у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта : специальность 14.01.12 "Онкология" диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Архири Пётр Петрович; Учреждение "РАМН РОНЦ им. Н.Н. Блохина" РАМН. – Москва, 2010. – 151 с. - Текст непосредственный.
56. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022 / M. von Mehren, J. M. Kane, R. F. Riedel [et all.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2022. – Vol. 20. – № 11. – P. 1204-1214.
57. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor / B. P. Rubin, C. D. Blanke, G. D. Demetri [et all.]; Cancer Committee, College of American Pathologists // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2010. – Vol. 134. – № 2. – P. 165-170.
58. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence / H. Joensuu, P. Rutkowski, T. Nishida [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – № 6. – P. 634-642.
59. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M. von Mehren, J. M. Kane, M. Agulnik [et all.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2022. – Vol. 20. – № 7. – P. 815-833.
60. de Silva, C. M. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib / C.M. de Silva, R. Reid // *Pathology and Oncology Research*. – 2003. – Vol. 9. – № 1. – P. 13-19.
61. Клинико-морфологические характеристики пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью с дефицитом сукцинатдегидрогеназы / В. В. Югай, М. П. Никулин, Н. А. Козлов, Н. Н. Мазуренко, П. П. Архири, Д. А. Филоненко, О. Б. Абу-Хайдар, И. С. Стилиди // *Вопросы онкологии*. – 2022. – Т. 68. – С. 614-621.
62. Miettinen, M. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation / M. Miettinen, J. Lasota // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2005. – Vol. 13. – № 3. – P. 205-220.
63. KIT mutations and expression: current knowledge and new insights for overcoming IM resistance in GIST / S. Zhou, O. Abdihamid, F. Tan [et all.] // *Journal of Cell Communication and Signaling*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 153.

64. PDGFRalpha- and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features / K. Pauls, S. Merkelbach-Bruse, D. Thal [et all.] // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 46. – № 2. – P. 166-175.
65. Inhibition of spontaneous receptor phosphorylation by residues in a putative alpha-helix in the KIT intracellular juxtamembrane region / Y. Ma, M.E. Cunningham, X. Wang [et all.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – Vol. 274. – № 19. – P. 13399-13402.
66. Immunohistochemical and genetic features of gastric and metastatic liver gastrointestinal stromal tumors: sequential analyses / H. Kikuchi, K. Yamashita, T. Kawabata [et all.] // *Cancer Science*. – 2006. – Vol. 97. – № 2. – P. 127-132.
67. Correlation of KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gene activation and expression profiles in gastrointestinal stromal tumors / H. J. Kang, S. W. Nam, H. [et all.] // *Oncogene*. – 2005. – Vol. 24. – № 6. – P. 1066-1074.
68. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors / S. Hirota, A. Ohashi, T. Nishida [et all.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – № 3. – P. 660-667.
69. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumors--a review / H. Joensuu, L. G. Kindblom // *Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum*. – 2004. – Vol. 75. – № 311. – P. 62-71.
70. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs) / A. Duensing, F. Medeiros, B. McConarty [et all.] // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – № 22. – P. 3999-4006.
71. Стилиди, И. С. Клинико-морфологические факторы прогноза у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта / И. С. Стилиди, П. П. Архири, М. П. Никулин, Н. Н. Мазуренко, О. А. Анурова, Б. М. Медведева // *Фарматека*. – 2010. – Т. 6. – № 200. – С. 50-55.
72. Анурова, О.А. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика гастроинтестинальных опухолей ЖКТ / О.А. Анурова // *Современная онкология*. 2007. – Экстра выпуск. – С. 79-99.
73. Морфологические характеристики стромальных опухолей ЖКТ / О. А. Анурова, В. Ю. Сельчук, П. В. Снигур, Н. А. Филиппова // *Архив патологии*. – 2006. – Т. 268. – № 1. – С. 10-13.
74. Казанцева, И.А. Морфологические особенности ГИСО / И.А. Казанцева // *Современная онкология*. 2007. – Экстра выпуск. – С. 50-79.

75. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status / R. B. West, C. L. Corless, X. Chen [et all.] // *American Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 165. – № 1. – P. 107-113.
76. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Диагностика, лечение и факторы прогноза: учебное пособие / П. П. Архири, И. В. Поддубная, С. Н. Неред [и др]. – Москва, ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, 2015. – С. 45.
77. Снигур, П.В. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (клинико-морфологический анализ и особенности дифференциальной диагностики) : специальность 14.00.14 : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Снигур Пётр Владимирович; Гос. учр-е "Российский онкологический научный центр". – Москва, 2004. – 156 с.: ил. – Текст непосредственный.
78. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm / B. J. Longley, L. Tyrrell, S. Z. Lu [et all.] // *Natural Genetics*. – 1996. – Vol. 12. – № 3. – P. 312-314.
79. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / P. H. Deprez, L. M. G. Moons, D. O'Toole [et all.] // *Endoscopy*. – 2022. – Vol. 54. – № 4. – P. 412-429.
80. Voiosu, T. Endoscopy: possibilities and limitations in the management of GIST of the upper GI tract / T. Voiosu, A. Voiosu, M. Rimbaş, R. Voiosu // *Romanian Journal of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 50. – № 1. – P. 7-11.
81. The benefit of using CT-perfusion imaging for reliable response monitoring in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) undergoing treatment with novel targeted agents / M. Betz, H. G. Kopp, D. Spira [et all.] // *Acta Radiology*. – 2013. – Vol. 54. – № 7. – P. 117-121.
82. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a proposal of a "CT-based predictive model of Miettinen index" in predicting the risk of malignancy / M. A. Mazzei, N. Cioffi Squitieri, C. Vindigni [et all.] // *Abdominal Radiology (NY)*. – 2020. – Vol. 45. – № 10. – P. 2989-2996.
83. CT features combined with RECIST 1.1 criteria improve progression assessments of sunitinib-treated gastrointestinal stromal tumors / J. Li, S. Huang, H. Zhu [et all.] // *European Radiology*. – 2024. – Vol. 34. – № 6. – P. 3659-3670.
84. Early Evaluation of Response Using ¹⁸F-FDG PET Influences Management in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Treated with Neoadjuvant Imatinib / S. Farag, L. F. Geus-Oei, W.T. van der Graaf [et all.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2018. – Vol. 59. – № 2. – P. 194-196.
85. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) / H. Joensuu // *Annals of Oncology*. – 2006. – Vol. 17. – Suppl. 10. – P. 280-286.

86. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines / T. Nishida, J. Y. Blay, S. Hirota [et all.] // *Gastric Cancer*. – 2016. – Vol. 19. – № 1. – P. 3-14.
87. A CD117 and CD34 immunoreactive sarcoma masquerading as a gastrointestinal stromal tumor: diagnostic pitfalls of ancillary studies in sarcoma / N. D. Riddle, R. J. Gonzalez, J. A. Bridge, S. Antonia, M. M. Bui // *Cancer Control*. – 2011. – Vol. 18. – № 3. – P. 152-159.
88. Miettinen, M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT) / M. Miettinen, L. H. Sobin, M. Sarlomo-Rikala. // *Modern Pathology*. – 2000. – Vol. 13. – № 10. – P. 1134-1142.
89. Histopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumors and the Contribution of DOG1 Expression to the Diagnosis / B. Güler, F. Özyılmaz, B. Tokuç [et all.] // *Balkan Medical Journal*. – 2015. – Vol. 32. – № 4. – P. 388-396.
90. Integrated genomic study of quadruple-WT GIST (KIT/PDGFR α /SDH/RAS pathway wild-type GIST) / M. Nannini, A. Astolfi, M. Urbini [et all.] // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14. – P. 388-396.
91. Schaefer, I. M. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor? / I. M. Schaefer, A. Mariño-Enríquez, J. A. Fletcher // *Advances in Anatomic Pathology*. – 2017. – Vol. 24. – № 5. – P. 259-267.
92. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors / S. Singer, B. P. Rubin, M. L. Lux [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20. – № 18. – P. 3898-3905.
93. Petersen, I. Grading von Weichgewebe- und Knochensarkomen [Grading of soft tissue and bone sarcomas] / I. Petersen, E. Wardelmann // *Pathologe*. – 2016. – Vol. 37. – № 4. – P. 320-327.
94. Structure of a c-kit product complex reveals the basis for kinase transactivation / C. D. Mol, K. B. Lim, V. Sridhar [et all.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – № 34. – P. 31461-31464.
95. Pathania, S. A holistic view on c-Kit in cancer: Structure, signaling, pathophysiology and its inhibitors / S. Pathania, O. T. Pentikäinen, P. K. Singh // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. – 2021. – Vol. 1876. – № 2. – P. 188631.
96. Lemmon, M. A. A new twist in the transmembrane signaling tool-kit / M. A. Lemmon, K. M. Ferguson // *Cell*. – 2007. – Vol. 130. – № 2. – P. 213-215.
97. Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor / K. M. Zsebo, D. A. Williams, E. N. Geissler [et all.] // *Cell*. – 1990. – Vol. 63. – № 1. – P. 213-224.

98. Identification of a ligand for the c-kit proto-oncogene / D. E. Williams, J. Eisenman, A. Baird [et all.] // *Cell*. – 1990. – Vol. 63. – № 1. – P. 167-174.
99. Pawson, T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases / T. Pawson // *European Journal of Cancer*. – 2002. – Vol. 38. – Suppl. 5. – P. S3-10.
100. The C-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases / J. Liang, Y. L. Wu, B. J. Chen [et all.] // *International Journal of Biological Sciences*. – 2013. – Vol. 9. – № 5. – P. 435-443.
101. Lennartsson, J. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications / J. Lennartsson, L. Rönnstrand // *Physiological Reviews*. – 2012. – Vol. 92. – № 4. – P. 1619-1649.
102. Blay, J. Y. Gastrointestinal stromal tumours / J. Y. Blay, Y. K. Kang, T. Nishida, M. von Mehren // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 22.
103. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size / C. L. Corless, L. McGreevey, A. Haley [et all.] // *American Journal of Pathology*. – 2002. – Vol. 160. – № 5. – P. 1567-1572.
104. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib / C. L. Corless, A. Schroeder, D. Griffith [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 23. – P. 5357-5364.
105. Expression and mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors / F. Feng, X. H. Liu, Q. Xie [et all.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 9. – № 11. – P. 2548-2551.
106. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase / C. D. Mol, D. R. Dougan, T. R. Schneider [et all.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279. – № 30. – P. 31655-31663.
107. Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group / M. Debiec-Rychter, H. Dumez, I. Judson [et all.]; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *European Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 40. – № 5. – P. 689-695.
108. PDGFRA and KIT Mutation Status and Its Association With Clinicopathological Properties, Including DOG1 / Y. Baskin, G. C. Kocal, B. B. Kucukzeybek [et all.] // *Oncology Research*. – 2016. – Vol. 24. – № 1. – P. 41-53.
109. Tzen, C. Y. Spectrum and prognostication of KIT and PDGFRA mutation in gastrointestinal stromal tumors / C. Y. Tzen, M. N. Wang, B. L. Mau // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 34. – № 5. – P. 563-568.

110. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors / J. Andersson, H. Sjögren, J. M. Meis-Kindblom [et all.] // *American Journal of Pathology*. – 2002. – Vol. 160. – № 1. – P. 15-22.

111. The location of KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated / R. Penzel, S. Aulmann, M. Moock [et all.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2005. – Vol. 58. – № 6. – P. 634-639.

112. c-Kit/PDGFRA gene status alterations possibly related to primary imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors / F. C. Miselli, P. Casieri, T. Negri [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2007. – Vol. 13. – № 8. – P. 2369-2377.

113. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors / M.L. Lux, B.P. Rubin, T.L. Biase [et all.] // *American Journal of Pathology*. – 2000. – Vol. 156. – № 3. – P. 791-795.

114. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up / M. Miettinen, H. Makhlof, L. H. Sobin, J. Lasota // *American Journal of Pathology*. – 2006. – Vol. 30. – № 4. – P. 477-489.

115. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases / J. Lasota, A. Wozniak, M. Sarlomo-Rikala [et all.] // *American Journal of Pathology*. – 2000. – Vol. 157. – № 4. – P. 1091-1095.

116. Detection of a new mutation in KIT exon 9 in a gastrointestinal stromal tumor / I. Hostein, M. Longy, B. Gastaldello [et all.] // *International Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 118. – № 8. – P. 2089-2091.

117. [c-kit and PDGFRA mutations in 60 cases of gastrointestinal stromal tumors (GISTs)] / H. Y. He, Y. N. Xiang, Li Y [et all.] // *Beijing Da Xue Xue Bao*. – 2005. – Vol. 37. – № 3. – P. 320-324.

118. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) / J. Martín, A. Poveda, A. Llombart-Bosch [et all.]; Spanish Group for Sarcoma Research // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 25. – P. 6190-6198.

119. Lasota, J. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas / J. Lasota, M. Jasinski, M. Sarlomo-Rikala, M. Miettinen // *American Journal of Pathology*. – 1999. – Vol. 154. – № 1. – P. 53-60.

120. Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable

course / J. Lasota, A. Dansonka-Mieszkowska, T. Stachura [et all.] // *Modern Pathology*. – 2003. – Vol. 16. – № 12. – P. 1257-1264.

121. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases / J. Lasota, C. L. Corless, M. C. Heinrich [et all.] // *Modern Pathology*. – 2008. – Vol. 21. – № 4. – P. 476-484.

122. Lasota, J. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology / J. Lasota, J. Stachura, M. Miettinen // *Laboratory Investigation*. – 2006. – Vol. 86. – № 1. – P. 94-100.

123. Lasota, J. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential / J. Lasota, A. Dansonka-Mieszkowska, L. H. Sobin, M. Miettinen // *Laboratory Investigation*. – 2004. – Vol. 84. – № 7. – P. 874-883.

124. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors / M. C. Heinrich, C. L. Corless, A. Duensing [et all.] // *Science*. 2003. – Vol. 299. – № 5607. – P. 708-710.

125. Site-dependent differential KIT and PDGFRA expression in gastric and intestinal gastrointestinal stromal tumors / F. Haller, N. Happel, H. J. Schulten [et all.] // *Modern Pathology*. – 2007. – Vol. 20. – № 10. – P. 1103-1111.

126. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors / M. C. Heinrich, C. L. Corless, C. D. Blanke [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 29. – P. 4764-4774.

127. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor / M. C. Heinrich, C. L. Corless, G. D. Demetri [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 23. – P. 4342-4349.

128. Comprehensive targeted next-generation sequencing approach in the molecular diagnosis of gastrointestinal stromal tumor / I. Vanden Bempt, S. Vander Borgh, R. Sciot [et all.] // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2021. – Vol. 60. – № 4. – P. 239-249.

129. Kotelnikova, E. A. Practical aspects of NGS-based pathways analysis for personalized cancer science and medicine / M. Pyatnitskiy, A. Paleeva, O. Kremenetskaya, D. Vinogradov // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 32. – P. 52493-52516.

130. Evaluation of CNV detection tools for NGS panel data in genetic diagnostics / J. M. Moreno-Cabrera, J. Del Valle, E. Castellanos [et all.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2020. – Vol. 28. – № 12. – P. 1645-1655.

131. Comparison of Next-Generation Sequencing Technologies for Comprehensive Assessment of Full-Length Hepatitis C Viral Genomes / E. Thomson, C. L. Ip, A. Badhan [et all.];

STOP-HCV Consortium; E. Barnes, P. Simmonds // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2016. – Vol. 54. – № 10. – P. 2470-2484.

132. The Role of Next-Generation Sequencing in Precision Medicine: A Review of Outcomes in Oncology / M. Morash, H. Mitchell, H. Beltran [et all.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. 30.

133. An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality Survival Outcome Analytics / J. Liu, T. Lichtenberg, K. A. Hoadley [et all.]; Cancer Genome Atlas Research Network; H. Hu // *Cell*. – 2018. – Vol. 173. – № 2. – P. 400-416.

134. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types / R. Bonneville, M. A. Krook, E. A. Kautto [et all.] // *JCO Precision Oncology*. – 2017.

135. Leinonen, R. The sequence read archive / R. Leinonen, H. Sugawara, M. Shumway; International Nucleotide Sequence Database Collaboration // *Nucleic Acids Research*. – P. 19-21.

136. International Cancer Genome Consortium Data Portal--a one-stop shop for cancer genomics data / J. Zhang J. Baran, A. Cros [et all.] // *Database (Oxford)*. – 2011.

137. Genomic and transcriptomic comparison of post-radiation versus sporadic sarcomas / T. Lesluyes, J. Baud, G. Pérot [et all.] // *Modern Pathology*. – 2019. – Vol. 32. – № 12. – P. 1786-1794.

138. Corless, C.L. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology / C. L. Corless, C. M. Barnett, M. C. Heinrich // *Nature Reviews Cancer*. – 2011. – Vol. 11. – № 12. – P. 865-878.

139. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors / S. Hirota, K. Isozaki, Y. Moriyama [et all.] // *Science*. – 1998. – Vol. 279. – № 5350. – P. 577-580.

140. Corless, C. L. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas / C. L. Corless, M. C. Heinrich // *Annual Review of Pathology*. – 2008. – Vol. 3. – P. 557-586.

141. Клиническое и прогностическое значение мутационного статуса у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями / П. П. Архири, Н. Ц. Цымжитова, И. С. Стилиди, И. В. Поддубная, М. П. Никулин, И. В. Цыганова, О. А. Анурова, Н. Н. Мазуренко // *Саркомы мягких тканей*. – 2013. – Т. 1. – С. 42-46.

142. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors / T. W. Kim, H. Lee, Y. K. Kang [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – Vol. 10. – № 9. – P. 3076-3081.

143. Hornick, J. L. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors / J. L. Hornick, C. D. Fletcher // *Human Pathology*. – 2007. – Vol. 38. – № 5. – P. 679-687.

144. Szucs Z. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications / Thway K, Fisher C [et all.] // *Future Oncology*. – 2017. – Vol. 13. – № 1. – P. 93-107.
145. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST / A. Wozniak, P. Rutkowski, P. Schöffski [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2014. – Vol. 20. – № 23. – P. 6105-6116.
146. Zhang, H. Prognostic Indicators for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review / H. Zhang, Q. Liu // *Translational Oncology*. – 2020. – Vol. 13. – № 10. – P. 100812.
147. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial / H. Joensuu, E. Wardelmann, H. Sihto [et all.] // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3. – № 5. – P. 602-609.
148. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis / J. Andersson, P. Bümming, J. M. Meis-Kindblom [et all.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – № 6. – P. 1573-1581.
149. Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience / A. Wozniak, P. Rutkowski, A. Piskorz [et all.]; Polish Clinical GIST Registry // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – № 2. – P. 353-360.
150. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor / M. C. Heinrich, R. G. Maki, C. L. Corless [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – № 33. – P. 5352-5359.
151. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors / C. R. Antonescu, G. Sommer, L. Sarran [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2003. – Vol. 9. – № 9. – P. 3329-3337.
152. Clinicopathological significance of c-KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis / L. Yan, L. Zou, W. Zhao [et all.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 13718.
153. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 9 mutations: Update on genotype-phenotype correlation and validation of a high-resolution melting assay for mutational testing / H. Künstlinger, S. Huss, S. Merkelbach-Bruse [et all.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2013. – Vol. 37. – № 11. – P. 1648-1659.

154. Huang, K. Two new KIT exon 13 mutations in one gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) / K. Huang, Z. Chen, X. Zhang // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2017. – Vol. 10. – № 8. – P. 8863-8867.
155. Oppelt, P. J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review / P. J. Oppelt, A. C. Hirbe, B. A. Van Tine // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2017. – Vol. 8. – № 3. – P. 466-473.
156. KIT mutations are common in testicular seminomas / K. Kemmer, C. L. Corless, J. A. Fletcher [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 164. – № 1. – P. 305-313.
157. Significance of KIT exon 17 mutation depends on mutant level rather than positivity in core-binding factor acute myeloid leukemia / W. Jang, J. H. Yoon, J. Park [et al.] // *Blood Cancer Journal*. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. e387.
158. Sun, Y. An overview of agents and treatments for PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors / Y. Sun, L. Yue, P. Xu, W. Hu // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12.
159. Corless, C. L. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? / C. L. Corless // *Modern Pathology*. – 2014. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P. S1-16.
160. Efficacy of Imatinib in Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors / C. Yoo, M. H. Ryu, J. Jo [et al.] // *Cancer Research and Treatment*. – 2016. – Vol. 48. – № 2. – P. 546-552.
161. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era / P. A. Cassier, E. Fumagalli, P. Rutkowski [et al.]; European Organisation for Research and Treatment of Cancer // *Clinical Cancer Research*. – 2012. – Vol. 18. – № 16. – P. 4458-4464.
162. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP-SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis / J. Martin-Broto, V. Martinez-Marín, C. Serrano [et al.] // *Clinical and Translational Oncology*. – 2017. – Vol. 19. – № 5. – P. 536-545.
163. Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: molecular genetic and histologic analysis of 60 cases of gastric gastrointestinal stromal tumors / O. Daum, P. Grossmann, T. Vanecek [et al.] // *Annals of Diagnostic Pathology*. – 2007. – Vol. 11. – № 1. – P. 27-33.
164. Brohl, A. S. Response to sunitinib of a gastrointestinal stromal tumor with a rare exon 12 PDGFRA mutation / A. S. Brohl, E. G. Demicco, K. Mourtzikos, R. G. Maki // *Clinical Sarcoma Research*. – 2015. – Vol. 5. – P. 21.

165. Mutations in gastrointestinal stromal tumors--a population-based study from Northern Norway / S. E. Steigen, T. J. Eide, B. Wasag [et all.] // *APMIS*. – 2007. – Vol. 115. – № 4. – P. 289-298.
166. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic / S. A. Boikos, A. S. Pappo, J. K. Killian [et all.] // *JAMA Oncology*. – 2016. – Vol. 2. – № 7. – P. 922-928.
167. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations / K.A. Janeway, S.Y. Kim, M. Lodish [et all.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 108. – № 1. – P. 314-318.
168. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors / C. Miranda, M. Nucifora, F. Molinari [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2012. – Vol. 18. – № 6. – P. 1769-1776.
169. No KRAS mutations found in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): molecular genetic study of 514 cases / J. Lasota, L. Xi, T. Coates [et all.] // *Modern Pathology*. – 2013. – Vol. 26. – № 11. – P. 1488-1491.
170. "Wild type" GIST: Clinicopathological features and clinical practice / R. Wada, H. Arai, S. Kure [et all.] // *Pathology International*. – 2016. – Vol. 66. – № 8. – P. 431-437.
171. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad / F. Haller, E. A. Moskalev, F. R. Faucz [et all.] // *Endocrine-Related Cancer*. – 2014. – Vol. 21. – № 4. – P. 567-577.
172. Miettinen M. Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation / M. Miettinen, J. K. Killian, Z. F. Wang [et all.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2013. – Vol. 37. – № 2. – P. 234-240.
173. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types / A. J. Gill, A. Chou, R. Vilain [et all.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2010. – Vol. 34. – № 5. – P. 636-644.
174. Loss of SDHA expression identifies SDHA mutations in succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors / T. Dwight, D. E. Benn, A. Clarkson [et all.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2013. – Vol. 37. – № 2. – P. 226-233.
175. Surgical Management of Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Pediatric and Wildtype GIST Clinic / C. B. Weldon, A. L. Madenci, S. A. Boikos [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 5. – P. 523-528.

176. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer / E. Dalla Pozza, I. Dando, R. Pacchiana [et all.] // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 98. – P. 4-14.
177. Eijkelenkamp, K. Clinical implications of the oncometabolite succinate in SDHx-mutation carriers / K. Eijkelenkamp, T. E. Osinga, T. P. Links, A. N. A. van der Horst-Schrivers // *Clinical Genetics*. – 2020. – Vol. 97. – № 1. – P. 39-53.
178. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-Type" gastrointestinal stromal tumors / E. Shi, J. Chmielecki, C. M. Tang [et all.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 339.
179. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST / M. Brenca, S. Rossi, M. Polano [et all.] // *Journal of Pathology*. – 2016. – Vol. 238. – № 4. – P. 543-549.
180. Patel, S. Long-term efficacy of imatinib for treatment of metastatic GIST / S. Patel // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2013. – Vol. 72. – № 2. – P. 277-286.
181. Belinsky, M. G. Succinate dehydrogenase deficiency in pediatric and adult gastrointestinal stromal tumors / M.G. Belinsky, L. Rink, M. von Mehren // *Frontiers in Oncology*. 2013. – Vol. 3. – P. 117.
182. Boikos, S. A. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors / S. A. Boikos, L. J. Helman, C. A. Stratakis; Pediatric and Wildtype GIST Clinic at the National Institutes of Health // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371. – № 1. – P. 85-86.
183. Carney triad can be (rarely) associated with germline succinate dehydrogenase defects / S. A. Boikos, P. Xekouki, E. Fumagalli [et all.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2016. – Vol. 24. – № 4. – P. 569-573.
184. Carney, J. A. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma / J. A. Carney, S. G. Sheps, V. L. Go, H. Gordon // *New England Journal of Medicine*. – 1977. – Vol. 296. – № 26. – P. 1517-1518.
185. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases / L. Zhang, T. C. Smyrk, W. F. Young Jr [et all.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2010. – Vol. 34. – № 1. – P. 53-64.
186. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors / J. Gaal, C. A. Stratakis, J. A. Carney [et all.] // *Modern Pathology*. – 2011. – Vol. 24. – № 1. – P. 147-151.

187. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes / D. E. Benn, A. P. Gimenez-Roqueplo, J. R. Reilly [et all.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2006. – Vol. 91. – № 3. – P. 827-836.
188. Carney, J. A. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad / J. A. Carney, C. A. Stratakis // *American Journal of Medical Genetics*. – 2002. – Vol. 108. – № 2. – P. 132-139.
189. Good survival outcome of metastatic SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors harboring SDHA mutations / M. A. Pantaleo, C. Lolli, M. Nannini [et all.] // *Genetics in Medicine*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 391-395.
190. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD / B. Pasini, S. R. McWhinney, T. Bei [et all.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 16. – № 1. – P. 79-88.
191. Quadruple-Negative GIST Is a Sentinel for Unrecognized Neurofibromatosis Type 1 Syndrome / D. Gasparotto, S. Rossi, M. Polano [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Vol. 23. – № 1. – P. 273-282.
192. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases / M. Miettinen, J. F. Fetsch, L. H. Sobin, J. Lasota // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2006. – Vol. 30. – № 1. – P. 90-96.
193. Neurofibromatosis type 1 / D. H. Gutmann, R. E. Ferner, R. H. Listernick [et all.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol. 3. – P. 17004.
194. Somatic loss of function mutations in neurofibromin 1 and MYC associated factor X genes identified by exome-wide sequencing in a wild-type GIST case / M. G. Belinsky, L. Rink, K. Q. Cai [et all.] // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – P. 887.
195. Response to imatinib in KIT- and PDGFRA-wild type gastrointestinal stromal associated with neurofibromatosis type 1 / J. L. Lee, J. Y. Kim, M. H. Ryu [et all.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2006. – Vol. 51. – № 6. – P. 1043-1046.
196. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1 / C. Mussi, H. U. Schildhaus, A. Gronchi [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2008. – Vol. 14. – № 14. – P. 4550-4555.
197. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population / M. E. Zöller, B. Rembeck, A. Odén [et all.] // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – № 11. – P. 2125-2131.

198. Classification of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumors: implications for therapy / S. Huss, S. Elges, M. Trautmann [et all.] // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2015. – Vol. 15. – № 6. – P. 623-628.
199. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors / N. P. Agaram, G. C. Wong, T. Guo [et all.] // *Genes, Chromosomes and Cancer*. – 2008. – Vol. 47. – № 10. – P. 853-859.
200. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors / I. Hostein, N. Faur, C. Primois [et all.] // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2010. – Vol. 133. – № 1. – P. 141-148.
201. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumours / A. Agaimy, L. M. Terracciano, S. Dirnhofer [et all.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2009. – Vol. 62. – № 7. – P. 613-616.
202. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance / G. S. Falchook, J. C. Trent, M. C. Heinrich [et all.] // *Oncotarget*. – 2013. – Vol. 4. – № 2. – P. 310-315.
203. Parada, L. F. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene / L. F. Parada, C. J. Tabin, C. Shih, R. A. Weinberg // *Nature*. – 1982. – Vol. 297. – № 5866. – P. 474-478.
204. Der, C.J. Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses / C. J. Der, T. G. Krontiris, G. M. Cooper // *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. – 1982. – Vol. 79. – № 11. – P. 3637-3640.
205. PIK3CA mutations frequently coexist with RAS and BRAF mutations in patients with advanced cancers / F. Janku, J. J. Lee, A. M. Tsimberidou [et all.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – № 7. – P. e22769.
206. KRAS and KIT Gatekeeper Mutations Confer Polyclonal Primary Imatinib Resistance in GI Stromal Tumors: Relevance of Concomitant Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT Dysregulation / C. Serrano, Y. Wang, A. Mariño-Enríquez [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – № 22. – P. e93-6.
207. Frequency and clinicopathologic profile of PIK3CA mutant GISTs: molecular genetic study of 529 cases / J. Lasota, A. Felisiak-Golabek, B. Wasag [et all.] // *Modern Pathology*. – 2016. – Vol. 29. – № 3. – P. 275-282.
208. PIK3CA mutation H1047R is associated with response to PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in early-phase clinical trials / F. Janku, J. J. Wheler, A. Naing [et all.] // *Cancer Research*. – 2013. – Vol. 73. – № 1. – P. 276-284.

209. Kheder, E. S. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins / E. S. Kheder, D. S. Hong // *Clinical Cancer Research*. – 2018. – Vol. 24. – № 23. – P. 5807-5814.
210. Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in Young Adult (18-40 Years) Patients: A Report from the Dutch GIST Registry / N. S. IJzerman, C. Drabbe, D. den Hollander [et all.] // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12. – № 3. – P. 730.
211. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with NTRK rearrangements: a clinicopathological, immunophenotypic, and molecular study of eight cases, emphasizing their distinction from gastrointestinal stromal tumor (GIST) / M. A. Atiq, J. L. Davis, J. L. Hornick [et all.] // *Modern Pathology*. – 2021. – Vol. 34. – № 1. – P. 95-103.
212. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network / G. D. Demetri, C. R. Antonescu, B. Bjerkehaugen [et all.] // *Annals of Oncology*. – 2020. – Vol. 31. – № 11. – P. 1506-1517.
213. Yamamoto, H. Gastrointestinal stromal tumor: recent advances in pathology and genetics / H. Yamamoto, Y. Oda // *Pathology International*. – 2015. – Vol. 65. – № 1. – P. 9-18.
214. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations / A. Agaimy, P. H. Wünsch, F. Hofstaedter [et all.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2007. – Vol. 31. – № 1. – P. 113-120.
215. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach / K. Kawanowa, Y. Sakuma, S. Sakurai [et all.] // *Human Pathology*. – 2006. – Vol. 37. – № 12. – P. 1527-1535.
216. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors / M. Taniguchi, T. Nishida, S. Hirota [et all.] // *Cancer Research*. – 1999. – Vol. 59. – № 17. – P. 4297-4300.
217. Correlation of Long-term Results of Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033 / M. C. Heinrich, C. Rankin, C. D. Blanke [et all.] // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3. – № 7. – P. 944-952.
218. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial / R. L. Jones, C. Serrano, M. von Mehren [et all.] // *European Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 145. – P. 132-142.
219. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial / G. D. Demetri, A. T. van Oosterom, C. R. Garrett [et all.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – № 9544. – P. 1329-1338.

220. Hopkins, T. G. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs) / T. G. Hopkins, M. Marples, D. Stark // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 34. – № 8. – P. 844-850.
221. Allelic loss of 14q and 22q, NF2 mutation, and genetic instability occur independently of c-kit mutation in gastrointestinal stromal tumor / T. Fukasawa, J. M. Chong, S. Sakurai [et all.] // *Japan Journal of Cancer Research*. – 2000. – Vol. 91. – № 12. – P. 1241-1249.
222. Loss of 14q and 22q in gastrointestinal stromal tumors (pacemaker cell tumors) / J. A. Breiner, J. Meis-Kindblom, L. G. Kindblom [et all.] // *Cancer Genetics and Cytogenetics*. – 2000. – Vol. 120. – № 2. – P. 111-116.
223. Genetic aberrations of gastrointestinal stromal tumors / J. Yang, X. Du, A. J. Lazar [et all.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113. – № 7. – P. 1532-1543.
224. Bauer, S. KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor: PI3-kinase/AKT is a crucial survival pathway / S. Bauer, A. Duensing, G. D. Demetri, J. A. Fletcher // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26. – № 54. – P. 7560-7568.
225. Mechanisms of resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor / W. L. Wang, A. Conley, D. Reynoso [et all.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2011. – Vol. 67. – Suppl. 1. – P. S15-24.
226. The multifaceted landscape behind imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): A lesson from ripretinib / A. Di Vito, G. Ravegnini, F. Gorini [et all.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2023. – Vol. 248. – P. 108475.
227. Establishment of the prediction model and biological mechanism exploration for secondary imatinib-resistant in gastrointestinal stromal tumor / C. Wang, Z. Shen, K. Jiang [et all.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 57. – № 11. – P. 1334-1343.
228. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation / C. R. Antonescu, P. Besmer, T. Guo [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – Vol. 11. – № 11. – P. 4182-4190.
229. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants / M. Debiec-Rychter, J. Cools, H. Dumez [et all.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – № 2. – P. 270-279.
230. A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient / E. Tamborini, L. Bonadiman, A. Greco [et all.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127. – № 1. – P. 294-299.

231. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumours caused by multiple KIT mutations / E. Wardelmann, N. Thomas, S. Merkelbach-Bruse [et all.] // *Lancet Oncology*. – 2005. – Vol. 6. – № 4. – P. 249-251.
232. Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor / M. C. Heinrich, C. L. Corless, G. D. Demetri [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 31. – P. 4829-4836.
233. Rubin, B. P. Gastrointestinal stromal tumour / B. P. Rubin, M. C. Heinrich, C. L. Corless // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – № 9574. – P. 1731-1741.
234. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients / K. S. Gajiwala, J. C. Wu, J. Christensen [et all.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. – 2009. – Vol. 106. – № 5. – P. 1542-1547.
235. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors / G. D. Demetri, M. von Mehren, C. D. Blanke [et all.] // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 347. – № 7. – P. 472-480.
236. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial / J. Verweij, P. G. Casali, J. Zalcberg [et all.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – № 9440. – P. 1127-1134.
237. C-kit gene mutation at exon 17 or 13 is very rare in sporadic gastrointestinal stromal tumors / K. Kinoshita, K. Isozaki, S. Hirota [et all.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2003. – Vol. 18. – № 2. – P. 147-151.
238. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence / M. D. McCarter, C. R. Antonescu, K. V. Ballman [et all.]; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant Gist Study Team // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2012. – Vol. 215. – № 1. – P. 53-59; discussion 59-60.
239. Surgical treatment of GIST--an institutional experience of a high-volume center / K. Schwameis, A. Fochtmann, M. Schwameis [et all.] // *International Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 11. – № 9. – P. 801-806.
240. Outcome of 1000 Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Treated by Surgery in the Pre- and Post-imatinib Eras / M. J. Cavnar, K. Seier, C. Curtin [et all.] // *Annals of Surgery*. – 2021. – Vol. 273. – № 1. – P. 128-138.
241. Vetto, J. T. Role of imatinib in the management of early, operable, and advanced GI stromal tumors (GISTs) / J. T. Vetto // *Onco Targets and Therapy*. – 2009. – Vol. 2. – P. 151-159.

242. Dematteo, R. P. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571 / R. P. Dematteo, M. C. Heinrich, W. M. El-Rifai, G. Demetri // *Human Pathology*. – 2002. – Vol. 33. – № 5. – P. 466-477.
243. Prognostic role of microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis / X. Zhi, B. Jiang, J. Yu [et all.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 21541.
244. Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumor / A. M. Gouveia, A. P. Pimenta, A. F. Capelinha [et all.] // *World Journal of Surgery*. – 2008. – Vol. 32. – № 11. – P. 2375-2382.
245. Rutkowski, P. Is the Surgical Margin in Gastrointestinal Stromal Tumors Different? / P. Rutkowski, J. Skoczylas, P. Wisniewski // *Visceral Medicine*. – 2018. – Vol. 34. – № 5. – P. 347-352.
246. 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.
247. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / P. G. Casali, L. Jost, S. Sleijfer [et all.] // *Annals of Oncology*. – 2008. – Vol. 19. – Suppl. 2. – P. ii89-93.
248. Prognostic factors for primary gastrointestinal stromal tumours: are they the same in the multidisciplinary treatment era? / F. C. Cananzi, B. Lorenzi, A. Belgaumkar [et all.] // *Langenbecks Annals of Surgery*. – 2014. – Vol. 399. – № 3. – P. 323-332.
249. Laparoscopic approaches to resection of suspected gastric gastrointestinal stromal tumors based on tumor location / A. Privette, L. McCahill, E. Borrazzo [et all.] // *Surgical Endoscopy*. – 2008. – Vol. 22. – № 2. – P. 487-494.
250. Lai, I. R. Yu, Minimally invasive surgery for gastric stromal cell tumors: intermediate follow-up results / I. R. Lai, W. J. Lee, S. C. Yu. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – Vol. 10. – № 4. – P. 563-566.
251. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors / G. D. Demetri, M. von Mehren, C. R. Antonescu [et all.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2010. – Vol. 8. – Suppl. 2. – P. S1-41; quiz S42-44.
252. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria / B. K. Goh, P. K. Chow, W. M. Yap [et all.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 15. – № 8. – P. 2153-2163.

253. Laparoscopic wedge resection for suspected large (≥ 5 cm) gastric gastrointestinal stromal tumors / C. Y. Khoo, B. K. P. Goh, A. K. H. Eng [et all.] // *Surgical Endoscopy*. – 2017. – Vol. 31. – № 5. – P. 2271-2279.
254. Comparison between laparoscopic and open surgery for large gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis / J. X. Cui, Y. H. Gao, H. Q. Xi [et all.] // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2018. – Vol. 10. – № 1. – P. 48-55.
255. Laparoscopic versus open gastric resections for gastric gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis / J. W. Liang, Z. C. Zheng, J. J. Zhang [et all.] // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. – 2013. – Vol. 23. – № 4. – P. 378-387.
256. Surgical strategy for the gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) larger than 5 cm: laparoscopic surgery is feasible, safe, and oncologically acceptable / T. Takahashi, K. Nakajima, Y. Miyazaki [et all.] // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. – 2015. – Vol. 25. – № 2. – P. 114-118.
257. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison / G. C. Karakousis, S. Singer, J. Zheng [et all.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 18. – № 6. – P. 1599-1605.
258. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors (GIST) / P. Loureiro Mde R. A. Almeida, C. M. Claus [et all.] // *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva*. – 2016. – Vol. 29. – № 1. – P. 1-4.
259. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach / K. Chen, Y. C. Zhou, Y. P. Mou [et all.] // *Surgical Endoscopy*. – 2015. – Vol. 29. – № 2. – P. 355-367.
260. Robotic gastric resection of large gastrointestinal stromal tumors / J. Desiderio, S. Trastulli, R. Cirocchi [et all.] // *International Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 11. – № 2. – P. 191-196.
261. Robot-assisted oncologic resection for large gastric gastrointestinal stromal tumor: a preliminary case series / N. C. Buchs, P. Bucher, F. Pugin [et all.] // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, part A*. – 2010. – Vol. 20. – № 5. – P. 411-415.
262. Robot-assisted laparoscopic resection for gastric gastrointestinal stromal tumor / H. Moriyama, N. Ishikawa, M. Kawaguchi [et all.] // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. – 2012. – Vol. 22. – № 3. – P. e155-6.
263. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial / R. P. DeMatteo, K. V. Ballman, C. R. Antonescu [et all.]; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)

Intergroup Adjuvant GIST Study Team for the Alliance for Clinical Trials in Oncology // *Annals of Surgery*. – 2013. – Vol. 258. – № 3. – P. 422-429.

264. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / R. P. Dematteo, K. V. Ballman, C. R. Antonescu [et al.]; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – № 9669. – P. 1097-1104.

265. Final analysis of the randomized trial on imatinib as an adjuvant in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG), the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), UNICANCER, French Sarcoma Group (FSG), Italian Sarcoma Group (ISG), and Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS)[☆] / P. G. Casali, A. Le Cesne, A. P. Velasco [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32. – № 4. – P. 533-541.

266. A randomized study of 6 versus 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse / J. Y. Blay, C. Schiffler, O. Bouché [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2024.

267. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients / Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 7. – P. 1247-1253.

268. ACRIN 6665/RTOG 0132 phase II trial of neoadjuvant imatinib mesylate for operable malignant gastrointestinal stromal tumor: monitoring with 18F-FDG PET and correlation with genotype and GLUT4 expression / AD. Van den Abbeele, C. Gatsonis, D. J. de Vries [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2012. – Vol. 53. – № 4. – P. 567-574.

269. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST) / M. Fiore, E. Palassini, E. Fumagalli [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2009. – Vol. 35. – № 7. – P. 739-745.

270. Balachandran, V. P. Gastrointestinal stromal tumors: who should get imatinib and for how long? / V. P. Balachandran, R. P. DeMatteo // *Advances in Surgery*. – 2014. – Vol. 48. – № 1. – P. 165-183.

271. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics / J. Andersson, H. Sihto, J. M. Meis-Kindblom [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2005. – Vol. 29. – № 9. – P. 1170-1176.

272. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database / J. A. Crosby, C. N. Catton, A. Davis [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2001. – Vol. 8. – № 8. – P. 50-59.

273. Стилиди, И. С. Хирургическое лечение больных с первичными локализованными и местнораспространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями / И. С. Стилиди, П. П. Архири, М. П. Никулин // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – С. 77 - 82.

274. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group / A. T. van Oosterom, I. R. Judson, J. Verweij [et all.]; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // European Journal of Cancer. – 2002. – Vol. 38. – Suppl. 5. – P. S83-87.

275. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT / C. D. Blanke, G. D. Demetri, M. von Mehren [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26. – № 4. – P. 620-625.

276. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor / H. Joensuu, P. J. Roberts, M. Sarlomo-Rikala [et all.] // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344. – № 14. – P. 1052-1056.

277. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033 / C. D. Blanke, C. Rankin, G. D. Demetri [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26. – № 4. – P. 626-632.

278. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients / Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28. – № 7. – P. 1247-1253.

279. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial / A. Patrikidou, S. Chabaud, I. Ray-Coquard [et all.]; French Sarcoma Group // Annals of Oncology. – 2013. – Vol. 24. – № 4. – P. 1087-1093.

280. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial / A. Le Cesne, I. Ray-Coquard, B. N. Bui [et all.]; French Sarcoma Group // Lancet Oncology. – 2010. – Vol. 11. – № 10. – P. 942-949.

281. Demetri, G. D. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571) / G. D. Demetri // *European Journal of Cancer*. – 2002. – Vol. 38. – Suppl. 5. – P. S52-59.
282. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee / L. H. Schwartz, S. Litière, E. de Vries [et all.] // *European Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 62. – P. 132-137.
283. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria / T. Tirkes, M. A. Hollar, M. Tann [et all.] // *Radiographics*. – 2013. – Vol. 33. – № 5. – P. 1323-1341.
284. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria / H. Choi, C. Charnsangavej, S. C. Faria [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 13. – P. 1753-1459.
285. SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) / G. D. Demetri, J. Desai, J. A. Fletcher [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – №14.
286. Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status / M. C. Heinrich, R. G. Maki, C. L. Corless [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 18.
287. A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17 / C. N. Yeh, M. H. Chen, Y. Y. Chen [et all.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 27. – P. 44121-44130.
288. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial / G. D. Demetri, P. Reichardt, Y. K. Kang [et all.]; GRID study investigators // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – № 9863. – P. 295-302.
289. Results from a phase III trial (GRID) evaluating regorafenib in metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST): subgroup analysis of outcomes based on pretreatment characteristics / S. Bauer, H. Joensuu, P. Casali [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 15.
290. Grellety, T. Clinical activity of regorafenib in PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumor / T. Grellety, M. Kind, J. M. Coindre, A. Italiano // *Future Science OA*. – 2015. – Vol. 1. – № 4. – P. FSO33.

291. Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors / J. Desai, S. Shankar, M. C. Heinrich [et all.] // *Clinical Cancer Research*. – 2007. – Vol. 13 (18 Pt 1). – P. 5398-5405.
292. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial / P. Reichardt, G. D. Demetri, H. Gelderblom [et all.] // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – P. 22
293. Initial results of phase I study of DCC-2618, a broad-spectrum KIT and PDGFRA inhibitor, in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumor (GIST) by number of prior regimens / S. George, M. Heinrich, P. Chi [et all.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – P. 576-577.
294. Intrigue: Phase III study of ripretinib versus sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib / J. Nemunaitis, S. Bauer, J. Y. Blay [et all.] // *Future Oncology*. – 2020. – Vol. 16. – № 1. – P. 4251-4264.
295. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial / J. Y. Blay, C. Serrano, M. C. Heinrich [et all.] // *Lancet Oncology*. – 2020. – Vol. 21. – № 7. – P. 923-934.
296. Avapritinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Following at Least Three Prior Lines of Therapy / S. George, R. L. Jones, S. Bauer [et all.] // *Oncologist*. – 2021. – Vol. 26. – № 4. – P. e639-e649.
297. Filonenko, D. A. Avapritinib: A new tyrosine kinase inhibitor for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. The literature review and clinical case / D.A. Filonenko // *Journal of Modern Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 4. – P. 96-100.
298. Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study / J. Li, X. Zhang, Y. Deng [et all.] // *Oncologist*. – 2023. – Vol. 28. – № 2. – P. 187-e114.
299. Jones RL. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial / Serrano C, von Mehren M [et all.] // *European Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 145. – P. 132-142.
300. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study / Y. K. Kang, S. George, R. L. Jones [et all.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39. – № 28. – P. 3128-3139.
301. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021 / M. von Mehren, J. M. Kane, M. M. Bui [et all.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2020. – Vol. 18. – № 12. – P. 1604-1612.

302. Arkhiri, P.P. Surgical and combined treatment of patients with duodenal stromal tumors / P. P. Arkhiri, I. S. Stilidi, S. N. Nered [et all.] // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2021. – Vol. 8. – № 12. – P. 11-19.
303. Архири, П. П. Факторы прогноза у больных с диссеминированными гастроинтестинальными стромальными / 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.
304. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China / C. Y. Du, Y. Zhou, C. Song [et all.] // *European Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 50. – № 10. – P. 1772-1778.
305. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment / C. N. Yeh, T. W. Chen, J. H. Tseng [et all.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 102. – № 6. – P. 599-603.
306. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection / S. S. Mudan, K. C. Conlon, J. M. Woodruff [et all.] // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88. – № 1. – P. 66-74.
307. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients / S. Farag, N. Somaiah, H. Choi [et all.] // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 76. – P. 76-83.
308. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists / G. Monges, S. Bisot-Locard, J. Y. Blay [et all.] // *Bulletin du Cancer*. – 2010. – Vol. 97. – № 3. – P. E16-22.
309. Hihara, J. Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: current issues of diagnosis, surgery and drug therapy / J. Hihara, H. Mukaida, N. Hirabayashi // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 3. – P. 6.
310. Diagnosis and surgical treatment of esophageal gastrointestinal stromal tumors / F. B. Zhang, H. C. Shi, Y. S. Shu [et all.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – № 18. – P. 5630-5634.
311. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies / K. Søreide, O. M. Sandvik, J. A. Søreide [et all.] // *Cancer Epidemiology*. – 2016. – Vol. 40. – P. 39-46.
312. Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors / M. G. Blum, K. Y. Bilimoria, J. D. Wayne [et all.] // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 84. – № 5. – P. 1717-1723.

313. The influence of minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy on postoperative pulmonary function in esophageal cancer patients: a meta-analysis / J. Su, S. Li, Q. Sui, G. Wang // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 139.
314. Management and outcome of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum / J. C. Chung, C. W. Chu, G. S. Cho [et all.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – Vol. 14. – № 5. – P. 880-883.
315. Goh, B. K. Gastrointestinal stromal tumor involving the second and third portion of the duodenum: treatment by partial duodenectomy and Roux-en-Y duodenojejunostomy / B. K. Goh, P. K. Chow, H. S. Ong, W. K. Wong / *Journal of Surgical Oncology*. – 2005. – Vol. 91. – № 4. – P. 273-275.
316. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum / R. D. Winfield, S. N. Hochwald, S. B. Vogel [et all.] // *American Surgeon*. – 2006. – Vol. 72. – № 8. – P. 719-722; discussion 722-723.
317. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis / W. L. Yang, J. R. Yu, Y. J. Wu [et all.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2009. – Vol. 100. – № 7. – P. 606-610.
318. Архири, П. П. Клиническое и прогностическое значение мутационного статуса у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями / П. П. Архири, Н. Ц. Цымжитова, И. С. Стилиди, И. В. Поддубная, М. П. Никулин, И. В. Цыганова, О. А. Анурова, Н. Н. Мазуренко // *Саркомы мягких тканей*. – 2013. – Т. 1. – С. 42-46.
319. Joensuu, H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor / H. Joensuu // *Human Pathology*. – 2008. – Vol. 39. – № 10. – P. 1411-1419.
320. Stilidi, I. S. Surgical treatment of patients with recurrent and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTS) / I. S. Stilidi, P. P. Arhiri, M. P. Nikulin, V. J. Bokhyan // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 9. – № 36. – P. 927.
321. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy / M. L. DeOliveira, J. M. Winter, M. Schafer [et all.] // *Annals of Surgery*. – 2006. – Vol. 244. – № 6. – P. 931-937; discussion 937-939.
322. Patyutko, Yu. I. N.K.E.K.A.G. Various types of pancreatodigestive anastomosis in pancreatoduodenectomy / Yu. I. Patyutko // *Annals of Surgical Hepatology*. – 2013. – Vol. 18. – № 3. – P. 9-14.
323. Pancreaticoduodenectomy versus local resection in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum / B. Zhou, M. Zhang, J. Wu [et all.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 11. – P. 196.

324. Chung, J. C. Limited resections for duodenal gastrointestinal stromal tumors and their oncologic outcomes / J. C. Chung, H. C. Kim, S. M. Hur // *Surgery Today*. – 2016. – Vol. 46. – № 1. – P. 110-116.
325. Stilidi, I. S. Distal duodenectomy: a new option of surgical treatment for duodenal tumors / I. S. Stilidi, S. N. Nered, M. P. Nikulin, O. A. Egenov, A. P. Petrosyan, P. P. Arkhiri // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2019. – № 9. – P. 5-12.
326. Adenocarcinoma of the third and fourth portions of the duodenum: results of surgical treatment / A. Tocchi, G. Mazzone, F. Puma [et al.] // *Archives of Surgery*. – 2003. – Vol. 138. – № 1. – P. 80-85.
327. Surgical treatment of primary duodenal adenocarcinoma / J. X. Hu, X.Y. Miao, D. W. Zhong [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2006. – Vol. 53. – № 72. – P. 858-862.
328. Pancreas-sparing duodenectomy for duodenal polyposis / J.M. Sarmiento, G. B. Thompson, D. M. Nagorney [et al.] // *Archives of Surgery*. 2002. – Vol. 137. – № 5. – P. 557-562; discussion 562-563.
329. Comparison of postoperative early and late complications between pancreas-sparing duodenectomy and pancreatoduodenectomy / Y. Nakayama, M. Konishi, N. Gotohda [et al.] // *Surgery Today*. – 2017. – Vol. 47. – № 6. – P. 705-711.
330. Is there an advantage in performing a pancreas-preserving total duodenectomy in duodenal adenomatosis? / M. W. Müller, R. Dahmen, J. Königer [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2008. – Vol. 195. – № 6. – P. 741-748.
331. Tran, T. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000 / T. Tran, J. A. Davila, H.B. El-Serag // *American Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 100. – № 1. – P. 162-168.
332. Laparoscopic sphincter-preserving surgery (intersphincteric resection) after neoadjuvant imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the rectum / Y. Fujimoto, T. Akiyoshi, T. Konishi [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2014. – Vol. 29. – № 1. – P. 111-116.
333. Laparoscopic local excision and rectoanal anastomosis for rectal gastrointestinal stromal tumor: modified laparoscopic intersphincteric resection technique / T. Akiyoshi, M. Ueno, Y. Fukunaga [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2014. – Vol. 57. – № 7. – P. 900-904.
334. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum resected by laparoscopic surgery: report of a case / T. Nakamura, A. Ihara, H. Mitomi [et al.] // *Surgery Today*. – 2007. – Vol. 37. – № 11. – P. 1004-1008.

335. Local excision with adjuvant imatinib therapy for anorectal gastrointestinal stromal tumors / D. Centonze, E. Pulvirenti, A. D'Urso [et all.] // *Techniques in Coloproctology*. – 2013. – Vol. 17. – № 5. – P. 571-574.

336. Neoadjuvant imatinib treatment and laparoscopic anus-preserving surgery for a large gastrointestinal stromal tumor of the rectum / K. Kyo, M. Azuma, K. Okamoto [et all.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 14. – P. 68.

337. Matsushima, K. Transsacral approach to resect a gastrointestinal stromal tumor in the rectum: report of two cases / K. Matsushima, M. Kayo // *Surgery Today*. – 2007. – Vol. 37. – № 8. – P. 698-701.