

*Иван Сократович Стилиди¹, Петр Петрович Архири²,
Максим Петрович Никулин³*

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

¹ Член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор, заведующий, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Аспирант, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К.м.н., старший научный сотрудник, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН (115448, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН, абдоминальное отделение торакоабдоминального отдела, Архири Петр Петрович; e-mail: arhiri@mail.ru

Основным методом лечения больных с первичными локализованными и местнораспространенными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта в настоящее время является хирургический. Однако его эффективность ограничена и определяется степенью распространенности болезни и радикальностью операции. В исследование включены 74 больных с локализованными и местнораспространенными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта, которым проводилось хирургическое лечение в РОНЦ им Н. Н. Блохина с января 2001 г. по ноябрь 2006 г. Выживаемость у больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта после комбинированных операций хуже, чем после операций без резекций смежных органов. Этим больным целесообразна предоперационная терапия иматинибом. Энуклеация опухоли у больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта не является адекватным объемом хирургического вмешательства, в то же время экономные резекции являются правомерным видом операции.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, КИТ, иматиниб.

Распространенность стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), или гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), составляет всего 10—20 случаев на 1 млн населения в год. Эти опухоли мезенхимального происхождения, по данным литературы, составляют 0,1—3% всех новообразований ЖКТ [1—7]. Стромальные опухоли чаще всего локализуются в желудке (60—70%), тонкой кишке (25—35%), двенадцатиперстной кишке — ДПК (5%), толстой и прямой кишке (5%), пищеводе (1—5%); в 5% случаев определить органную принадлежность опухоли не удается [5; 8; 9].

Ключевой особенностью ГИСО является гиперэкспрессия трансмембранного рецептора КИТ (в 95% случаев). Широкое применение ингибиторов тирозинкиназы при лечении больных с ГИСО позволило значительно повысить выживаемость у этих пациентов.

Основным методом лечения больных с локализованными и местнораспространенными стромальными опухолями ЖКТ в настоящий момент является хирургический. Однако его эффективность ограничена и определяется степенью распространенности болезни и радикальностью операции [10—12].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении основных факторов, влияющих на прогноз, а также в оценке роли хирургического метода в лечении больных с локализованными и местнораспространенными ГИСО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе результатов лечения 74 больных с локализованными и местнораспространенными ГИСО, которым проводилось хирургическое лечение в РОНЦ им. Н. Н. Блохина с января 2001 г. по ноябрь 2006 г. Среди них 43 (55,4%) женщины и 31 мужчина (44,6%) в возрасте от 33 до 78 лет (в среднем 58,2 года).

Средний возраст мужчин составил 55 лет, женщин — 60 лет. Умерли 27 больных, живы 47 (табл. 1).

В экстренном порядке по поводу желудочно-кишечного кровотечения были оперированы 2 больных. Объем вмешательства выбирали в зависимости от локализации, размеров, характера роста и местного распространения опухоли. Опухоль удаляли в пределах здоровых тканей без повреждения капсулы, отступая от края резекции не менее чем на 2 см. В 94,4% случаев применяли стандартный срединный чрезбрюшинный доступ, в 3 (3,4%) случаях операции были выполнены лапароскопически и в 2 (2,2%) — из комбинированного торакоабдоминального доступа: в одном случае по поводу стромальной опухоли большого сальника гигантских размеров (почти 50 см в максимальном измерении), в другом — по поводу стромальной опухоли проксимального отдела желудка (размером менее 30 см), прорастающей диафрагму и распространяющейся в заднее средостение.

Больным, которым проводились комбинированные операции, наиболее часто выполняли резекции поджелудочной железы — у 7 (41,1%), селезенки — у 6 (35,2%), тонкой и ободочной кишки — у 3 и 2 (17,6 и 11,7% соответственно) и реже печени — у 2 (11,7%), диафрагмы — у 2 (11,7%), мочевого пузыря — у одного (5,8%) больного со стромальной опухолью подвздошной кишки. Спленэктомия в основном не носила принципиальный характер, и ее осуществляли при дистальной резекции поджелудочной железы. В одном (5,8%) случае выполнена экстирпация матки с придатками у больной со стромальной опухолью желудка (размером менее 35 см) с распространением на матку.

Большинство операций по поводу первичных местнораспространенных ГИСО проходили без технических трудностей и, как правило, не сопровождались интраоперационными осложнениями. В послеоперационном периоде осложнения развились у 10 (13,5%) больных.

В результате комбинированных операций послеоперационные осложнения развились у 4 из 19 (21,1%) больных, после некомбинированных операций — у 6 из 55 (10,9%). Самыми частыми хирургическими осложнениями были гнойно-септические (60%; у 6 из 10 больных): панкреатит (30%; 3 из 10), панкреонекроз (10%; 1 из 10), внутрибрюшной абсцесс (10%; 1 из 10), сепсис (10%; 1 из 10), нагноение послеоперационной раны (20%; 2 из 10).

Кровотеря при выполнении комбинированных операций в среднем составляла 1,5 л, при некомбинированных была незначительной.

Летальность после хирургического лечения больных с первичными локализованными и местнораспространенными стромальными опухолями ЖКТ составила 1,3% (умер один больной из 74). Причиной смерти была тромбоэмболия легочных артерий на 3-и сутки послеоперационного периода.

Лечение иматинибом проводили только у больных с рецидивом заболевания и после паллиативных операций. Пред- и послеоперационная терапия иматинибом у радикально оперированных больных не проводилась. Лечение ингибиторами тирозинкиназы проводили только у больных после паллиативных операций и в случае рецидива заболевания.

Таблица 1

Характеристика больных со стромальными опухолями ЖКТ (n = 74)

Клинико-морфологические характеристики	Число больных	
	абс.	%
Пол		
мужской	31	41,8
женский	43	58,2
Локализация первичной опухоли		
желудок	46	62,2
ДПК	3	4,1
тонкая кишка	19	25,5
ободочная и прямая кишка	3	4,1
внеорганные ГИСО	3	4,1
Размер первичной опухоли, см		
менее 5	7	9,4
5—10	32	43,2
более 10	35	47,4
Тип клеточного строения		
веретенноклеточный	53	71,6
эпителиоидно-клеточный	13	17,6
смешанный	8	10,8
Количество митозов ^a		
менее 5	25	33,8
5—10	27	36,5
более 10	22	29,7
Объем операции		
энуклеация опухоли	5	6,8
атипичная резекции желудка	16	21,6
дистальная или проксимальная резекция желудка	15	20,3

Таблица 1 (окончание)

Клинико-морфологические характеристики	Число больных	
	абс.	%
гастрэктомия	10	13,5
ГПДР	1	1,4
резекция ДПК	2	2,8
резекция тонкой кишки	19	25,3
гемиколэктомия	2	2,8
брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	1	1,4
удаление неорганных ГИСО	3	4,1
Характер операций		
некомбинированные	55	74,3
комбинированные	19	25,7
Радикальность операций		
R0 ^б	63	85,1
R1 / R2 ^в	11	14,9
Послеоперационные осложнения	10	13,5

ГПДР — гастропанкреатодуоденальная резекция.

^а Количество митозов в 50 полях зрения, $\times 400$.

^б Радикальные операции.

^в Нерадикальные операции.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Период наблюдения за больными после хирургического лечения составил от 3 до 9 лет. Общая 5-летняя выживаемость достигла $59,3 \pm 6,6\%$, медиана выживаемости не достигнута (рис. 1). Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила $47,9 \pm 6,2\%$. Медиана безрецидивной продолжительности жизни достигла 50 мес (рис. 2).

Из 74 наблюдаемых нами больных с локализованными и местнораспространенными ГИСО 63 были выполнены радикальные и 11 — паллиативные операции. Из 63 радикальных операций 51 осуществлена без резекции смежных органов и 12 были комбинированными.

При сравнительном анализе отдаленных результатов в зависимости от характера хирургического вмешательства выявлено, что выживаемость достоверно выше у больных после радикальных операций (рис. 3) и хирургических вмешательств без резекции смежных органов (рис. 4).

Согласно приведенным данным, 5-летняя выживаемость после радикальных операций составила 66,8%,

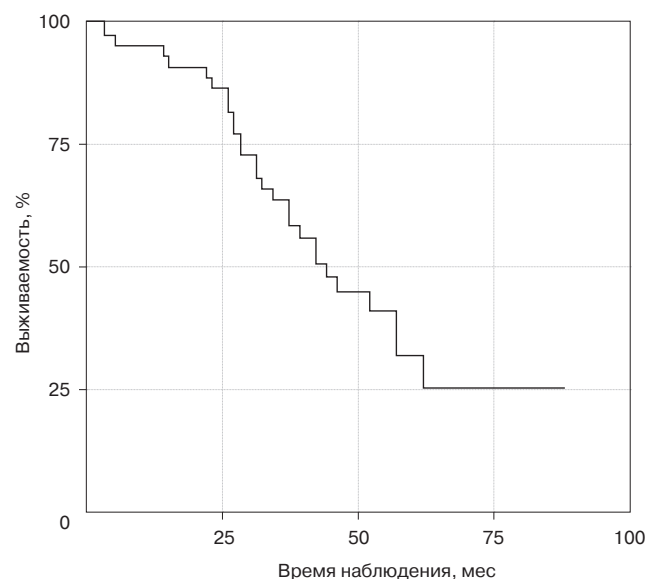


Рисунок 1. Общая выживаемость больных ГИСО (n = 74).

после паллиативных — 36,4%. В группе больных после операций без резекции смежных органов 5-летняя выживаемость составила 67,4% против 39,3% после комбинированных операций.

Рецидив заболевания после комбинированных операций возник у 11 (91,7%) из 12 больных против 13 (25,5%) из 51 в группе больных после хирургических вмешательств без резекции соседних органов.

Более низкая выживаемость у больных после комбинированных операций, вероятнее всего, связана с тем, что стромальные опухоли у этих больных, как правило, были больших размеров — опухоль более 10 см определялась у 75% (9 из 12) против 35,3% (18 из 51) в группе боль-

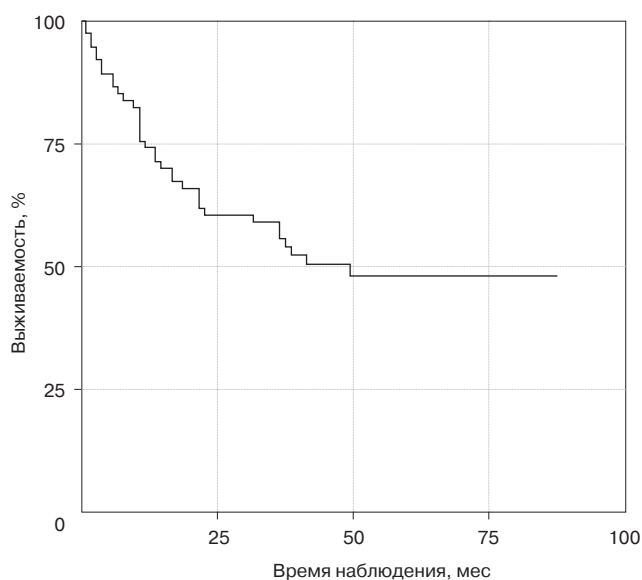


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных ГИСО (n = 63).

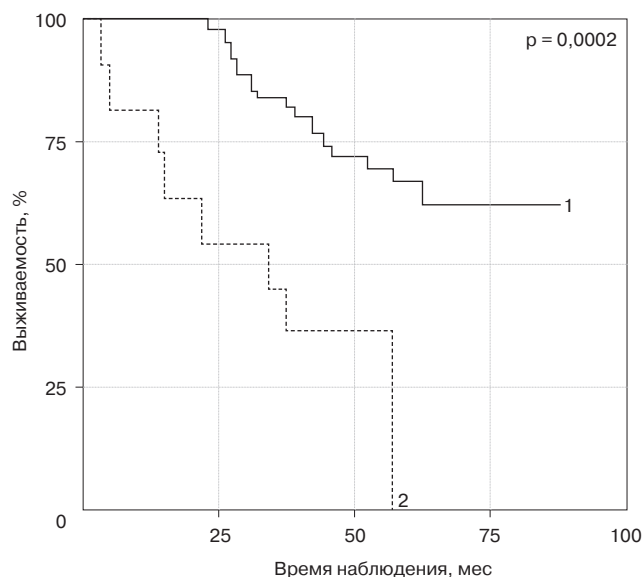


Рисунок 3. Выживаемость больных ГИСО в зависимости от радикальности операции. 1 — после радикальных операций (n = 63); 2 — после паллиативных операций (n = 11).

ных после некомбинированных операций — и с высоким митотическим индексом — более 5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа — 58,3% (7 из 12) против 33,3% (17 из 51) в группе после некомбинированных операций.

Объем операции выбирали в зависимости от размеров, местного распространения и локализации опухоли. Из 63 радикальных операций экономные резекции (удаление опухоли в пределах здоровых тканей, отступая от края опу-

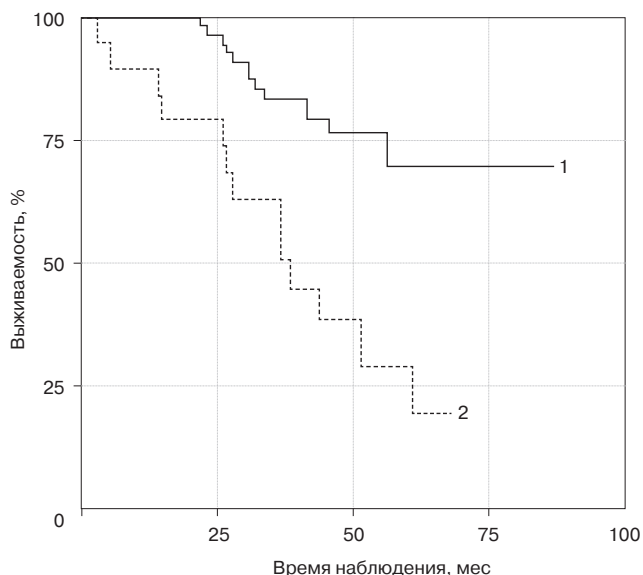


Рисунок 4. Выживаемость больных ГИСО в зависимости от вида операции. 1 — после операций без резекции смежных органов (n = 51); 2 — после комбинированных операций (n = 12).

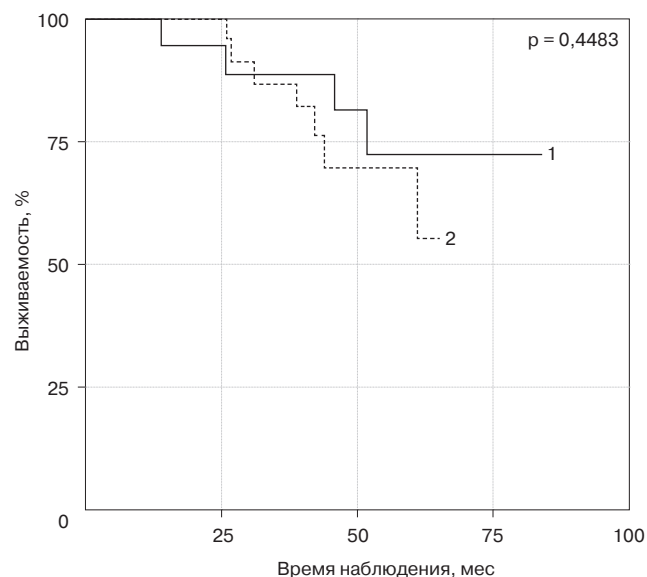


Рисунок 5. Выживаемость радикально оперированных больных со стромальными опухолями желудка и ДПК в зависимости от объема операции. 1 — после экономных резекций (n = 18); 2 — после стандартных резекций (n = 22).

холи не менее чем на 2 см) были выполнены 18 больным, стандартные резекции — 40 и энуклеация опухоли — 5.

Экономные резекции выполняли при локализации опухоли в желудке и в ДПК, поэтому для оценки эффективности экономных резекций сравнительный анализ проведен только у радикально оперированных больных со стромальными опухолями желудка и ДПК. В этой группе больных были выполнены 18 экономных и 22 стандартных резекций (табл. 2).

Рецидив заболевания в группе радикально оперированных больных после экономных резекций развился в 27,8% случаев (5 из 18), после стандартных резекций — в 31,8% (7 из 22). В обеих группах продолженного роста нами не отмечено. При сравнительном анализе отдаленных результатов в зависимости от объема операции выживаемость оказалась практически одинаковой в обеих группах больных (рис. 5).

Пяти- и 3-летняя выживаемость в группе больных после экономных резекций составила 72,4 и 88,9% соответственно против 69,3 и 87,0% после стандартных резекций ($p = 0,4483$; $\chi^2 = 0,5750$). Учитывая сходные показатели выживаемости в обеих группах больных, можно судить о правомерности выполнения экономных резекций.

Следует отметить, что из 5 больных, которым проводилась энуклеация опухоли, у 2 развились рецидивы заболевания в течение 1-го года в виде множественных метастазов по брюшине и в печени, а в одном случае отмечен продолженный рост опухоли через 1,5 мес после операции. При этом размеры опухоли во всех случаях были менее 10 см. Ввиду высокой частоты рецидивов при относительно низком риске прогрессирования заболевания энуклеация опухоли не является адекватным объемом, обеспечивающим радикальность (R0) хирургического вмешательства.

Таблица 2

Сравнительная характеристика радикально оперированных больных со стромальными опухолями желудка и ДПК в зависимости от объема операции, абс.

Клинико-морфологические характеристики	Экономные резекции	Стандартные резекции
Пол		
мужской	5	7
женский	13	15
Возраст, годы		
моложе 50	3	5
старше 50	15	17
Размер опухоли, см		
менее 10	9	10
10—20	5	9
более 20	3	3
Митотический индекс		
≤ 5 митозов	9	8
≥ 5 митозов	9	14
Вид операции		
комбинированные	4	6
без резекции смежных органов	14	16
Всего	18	22

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До эпохи применения ингибиторов тирозинкиназы при лечении больных с ГИСО хирургическое удаление опухоли (резекция R0) считалось единственным эффективным методом лечения, поскольку стромальные опухоли резистентны к химиолучевой терапии. По данным литературы, 5-летняя выживаемость после хирургического лечения варьировала от 28 до 43%, а медиана продолжительности жизни больных с рецидивными и метастатическими формами заболевания составляла всего 9—16 мес [2; 5; 9; 10].

В настоящее время с началом применения ингибиторов тирозинкиназы при лечении больных с ГИСО выживаемость значительно повысилась и, по нашим данным,

общая 5-летняя выживаемость составила 59,3%, при этом медиана выживаемости не достигнута.

В нашей работе при сравнительном анализе отдаленных результатов после радикальных хирургических вмешательств худшие показатели выживаемости отмечаются у больных, которым проводились комбинированные операции. Таким образом, у больных, которым планируется выполнение комбинированных операций, целесообразна предоперационная терапия ингибиторами тирозинкиназы [16—22]. Такая терапия у условно операбельных больных направлена на уменьшение размеров опухолевых узлов и жизнеспособности опухолевых клеток, что, возможно, может улучшить как выживаемость больных, так и условия для выполнения хирургического вмешательства [18; 19].

Энуклеация опухоли у больных с ГИСО не является адекватным объемом хирургического вмешательства, в то же время экономные резекции — правомерный вид операции. Улучшение результатов хирургического лечения больных с ГИСО заключается в комбинировании хирургического метода с терапией ингибиторами тирозинкиназы в периоперационном периоде [24; 25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis // Virchow's Archiv. — 2001. — Vol. 438. — P. 1—12.
2. De Matteo R. P., Heinrich M. C., El-Rifai W. M. Clinical management of gastro-intestinal stromal tumors: before and after STI-571 // Hum. Pathol. — 1999. — Vol. 30. — P. 1213—1220.
3. Fujimoto Y., Nakanishi Y., Yoshimura K. 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 // Gastric Cancer. — 2003. — Vol. 6. — P. 39—48.
4. Miettinen M., Sobin L. H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach—a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1756 cases with long-term follow-up // Am. J. Surg. Pathol. — 2005. — Vol. 29. — P. 52—68.
5. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival / De Matteo R. P., Lewis J. J., Leung D., Mudan S. S., Woodruff J. M., Brennan M. F. // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 231. — P. 51—58.
6. Снигур П. В. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Клиника, диагностика, лечение: Дис... канд. мед. наук. — М.: 2004. — P. 156.
7. Никулин М. П., Стилиди И. С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). Эпидемиология, диагностика, современные подходы к лечению // Совр. онкол. — 2007. — Доп. выпуск. — С. 3—50.
8. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors / Pierie J. P., Choudry U., Muzikansky A., Yeap B. Y., Souba W. W., Ott M. // J. Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136. — P. 383—389.
9. Gupta M., Sheppard B. C., Corless C. L. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10, N 8. — P. 1099—1105.
10. Neuhaus S. J., Clark M. A., Hayes A. J. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era // ANZ J. Surg. — 2005. — Vol. 75. — P. 165—172.
11. Scaife C. L., Hunt K. K., Patel S. R. Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? // Am. J. Surg. — 2003. — Vol. 186. — P. 665—669.
12. Crosby J. A., Catton C. N., Davis A. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database // Ann. Surg. Oncol. — 2001. — Vol. 8. — P. 50—59.
13. Aparicio T., Boige V., Sabourin J. C. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours // Eur. J.

Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 30. — P. 1098—1103.

14. Bonvalot S. Surgical treatment of GISTs in the era of Gleevec // Ann. Chir. — 2005. — Vol. 130. — P. 144—151.

15. Gronchi A., Fiore M., Bertulli R. Surgery of residual disease following imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 24, N 3. — P. 341—346.

16. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors / Raut C. P., Posner M., Desai J., Morgan J. A., George S., Zahrieh D., Fletcher C. D., Demetri G. D., Bertagnoli M. M. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 15. — P. 2325—2331.

17. Haller F., Detken S., Schulten H. J. Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations // Ann. Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 14. — P. 526—532.

18. Andtbacka R. H., Ng C. S., Scaife C. L. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib // Ann. Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 14. — P. 14—24.

19. Bauer S., Hartmann J. T., Lang H. Imatinib may enable complete resection in previously unresectable or metastatic GIST // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 23. — P. 819.

20. Demetri G. D. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571) // Eur. J. Cancer. — 2002. — Vol. 38. — P. 52—59.

21. Rutkowski P., Nowecki Z., Nyskowski P. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate // J. Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 93. — P. 304—311.

22. Eisenberg B. L., Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy // Ann. Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 11. — P. 465—475.

23. Pawlik T. M., Vauthey J. N., Abdalla E. K. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver // Arch. Surg. — 2006. — Vol. 141. — P. 537—543.

24. Eisenberg B. L. Combining imatinib mesylate with surgery for patients with gastrointestinal stromal tumors: Rationale and ongoing trials // Monographs in Gastrointestinal Stromal Tumors. — 2004. — Vol. 1. — P. 1—2, 9—14.

Поступила 11.11.2009

Ivan Sokratovich Stilidi¹, Petr Petrovich Arkhiri², Maxim Petrovich Nikulin³

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY LOCALIZED OR LOCALLY ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

¹ MD, PhD, Associated Member of RAMS, Professor, Head, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

² Postgraduate Student, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Arkhiri Petr Petrovich, Surgical Abdominal Oncology Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: arhiri@mail.ru

Surgery is currently the principal treatment modality in patients with primary localized or locally advanced gastrointestinal stromal tumors. However its efficacy is limited and depends on disease advance and surgery definitiveness. This study was performed in a series of 74 patients with localized or locally advanced gastrointestinal stromal tumors receiving surgical treatment at the N. N. Blokhin RCRC during January 2001 through November 2006. Survival of patients with gastrointestinal stromal tumors after combined surgery was poorer as compared with that after surgery without resection of adjacent organs. These patients should receive preoperative therapy with imatinib. Tumor enucleation is not adequate in cases with gastrointestinal stromal tumors, though economical resections may sometimes be reasonable.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, KIT, imatinib.