

МНОГОЭТАПНОЕ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.В. Кочатков, А.Г. Кригер

Отделение абдоминальной хирургии № 1 Института хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) желудочно-кишечного тракта еще недавно расценивались как доброкачественные. Согласно современной концепции, все ГИСО следует считать потенциально злокачественными, и определение тактики их лечения должно основываться на мультидисциплинарном подходе. Рассматриваются два клинических случая ГИСО (двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки), при которых успешно применялся комплексный подход, включавший хирургическое вмешательство и лечение иматинибом. Обсуждаются критерии RECIST, используемые при оценке опухолевого ответа ГИСО на проводимую терапию.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), желудочно-кишечный тракт, критерии RECIST, иматиниб

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО; англ. GastroIntestinal Stromal Tumours – GIST) – новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеющие веретенчатое, эпителиоидно-клеточное или смешанное строение, экспрессирующие маркер CD117 (C-kit), а также CD34 с различной частотой, антигены гладкомышечной и/или нейрогенной дифференцировки [1, 2]. Еще недавно эти опухоли расценивались как доброкачественные новообразования стенки ЖКТ. В 1983 г. Mazur M.T. и Clark H.B. [3] выделили их в отдельную группу опухолей, которые иммуногистохимически не окрашиваются на маркеры шванновских клеток и не обладают ультраструктурными характеристиками гладко-

мышечных клеток. Kindblom L.G. и соавт. [4] предположили, что эти опухоли могут развиваться из клеток Кахала. Современная концепция заключается в том, что все ГИСО следует расценивать как потенциально злокачественные и определение тактики их лечения должно основываться на мультидисциплинарном подходе. Только активное сотрудничество врачей разных специальностей позволяет добиться хороших отдаленных результатов лечения [5].

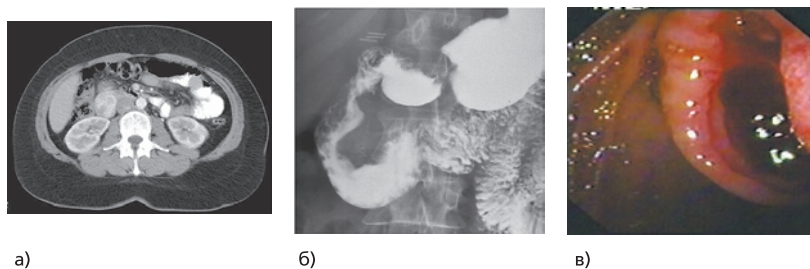
Ниже мы приводим историю лечения двух пациентов с ГИСО, которые были оперированы в Институте хирургии им. А.В. Вишневского.

Больная А. 42 лет госпитализирована 18.07.2005 в Институт хирургии им. А.В. Вишневского с диагнозами “лейомиосаркома двенадцатиперст-

ной кишки” (ДПК), “железодефицитная анемия”.

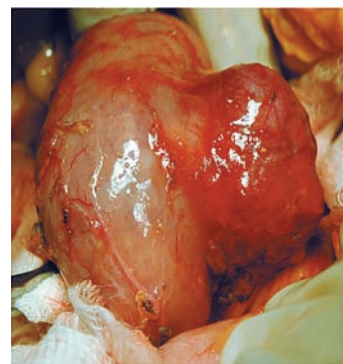
При поступлении предъявила жалобы на неинтенсивные боли в эпигастриальной области, быструю утомляемость, слабость. Из анамнеза известно, что в апреле 2005 г. при лапароскопической холецистэктомии в одной из больниц Москвы обнаружено опухолевидное образование в проекции нисходящего отдела ДПК. При поступлении состояние больной удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски. При аускультации дыхание в легких везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, пульс – 74 в минуту, артериальное давление – 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Опухолевидные обра-

Рис. 1. Гастроинтестинальная стромальная опухоль двенадцатиперстной кишки больной А.



- а) компьютерная томография органов брюшной полости (отсроченная фаза);
б) при рентгенологическом исследовании верхних отделов ЖКТ;
в) визуализация опухоли при эзофагогастродуоденоскопии

Рис. 2. Интраоперационный вид опухоли больной А.



зования при пальпации не определяются. Физиологические отправления в норме.

При компьютерной томографии органов брюшной полости в области нисходящей части ДПК визуализируется объемное образование 60×30 мм мягкотканной плотности с очагом некроза в центре (рис. 1а). Крупные сосуды брюшной полости не вовлечены в опухолевый процесс. Отдаленных метастазов не выявлено. Желчные и главный панкреатический протоки не расширены. При рентгенологическом исследовании верхних отделов ЖКТ с бариевой взвесью (рис. 1б) по медиальной стенке нисходящего отдела ДПК определяется дефект наполнения 15 мм протяженностью до 50 мм с нишей в центре глубиной до 5 мм. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) визуализируется опухоль ДПК, распространявшаяся от бульбо-дуоденального перехода до нижней горизонтальной ветви с изъязвлением в центре (рис. 1в).

Таким образом, признаки нерезектабельности опухоли не были выявлены и 27.07.2005 произведено оперативное вмешательство в объеме панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника. На операции: вертикальная ветвь ДПК и начальный отдел горизонтальной ветви заняты бугристой, плотноэластичной опухолью, прорастающей в головку поджелудочной железы (рис. 2). Мобилизация панкреатодуоденального комплекса произведена без технических трудностей. После проведения панкреатодуоденальной резекции с пересечением ДПК на 15 мм ниже привратника позадиободочно сформированы последовательно конце-боковой панкреатоеюно-, гепатикоеюноанастомоз (с наружным дренированием общего печеночного протока через отводящую петлю кишки по Фелкеру), а также впередиободочный концевой дуоденоэнтероанастомоз однорядным непрерывным швом. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана в удовлетворительном состоянии на 18-е сутки после операции. При плановом гистологическом исследовании установлен диагноз ГИСО.

В отдаленном периоде проведено плановое контрольное обследование. Через 10 месяцев после вмешательства диагностированы два метастаза в правой доле печени (рис. 3а). В связи с прогрессированием заболевания после консультации онколога больной была назначена таргетная терапия иматинибом (Гливеком) в стандартной дозировке 400 мг/сут. После проведения курса терапии при контрольном обследовании отмечено увеличение размеров очагов при уменьшении их плотности (рис. 3б).

С учетом моноклональности поражения и опухолевого ответа на лечение принято решение о проведении правосторонней гемигепатэктомии, что и было выполнено. Послеоперационный период протекал без осложнений. В настоящее время больная чувствует себя удовлетворительно. Продолжена терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут, осуществляется дальнейшее наблюдение.

Больной И. 53 лет госпитализирован в Институт хирургии им. А.В. Вишневского 16.06.2008 с клиническими диагнозами “неэпителиальная опухоль подвздошной кишки”, “состояние после кишечного кровотечения”. ИБС: постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения III функционального класса. Постоянная форма мерцательной аритмии. Хроническая аневризма левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии. Хронический калькулезный холецистит.

При поступлении предъявил жалобы на периодические ноющие боли в правой подвздошной области, одышку

при умеренной физической нагрузке. Из анамнеза заболевания известно, что в мае 2005 г. госпитализирован по поводу желудочно-кишечного кровотечения в хирургическое отделение одной из больниц Москвы. При ЭГДС и колоноскопии источника кровотечения выявлено не было. Однако при ультразвуковом исследовании обнаружено опухолевидное образование в брюшной полости. В последующем больной отмечал эпизоды появления крови в кале, но к врачам не обращался. При ультразвуковом контроле в мае 2008 г. отмечен рост образования до 110 мм. В анамнезе также ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения), мерцательная аритмия, хроническая аневризма левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность IIa стадии. Наблюдается у кардиолога по месту жительства.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Кожа естественной окраски, чистая, движения в суставах сохранены, безболезненны. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Частота дыханий — 17 в минуту. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца аритмичные, звучные. АД — 110/70 мм рт. ст. Пульс — 72–90 в минуту, аритмичный, дефицит пульса — 50 в минуту. Отеков нет. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, слегка болезненный в правой подвздошной области. Перкуторно: скопления жидкости в отлогах местах не определяются, печень по краю реберной дуги. Стул регулярный, кал обычной окрас-

Рис. 3. Компьютерная томография больной А.



а) при верификации метастатического поражения печени;
б) после проведения курса терапии иматинибом

Рис. 4. Больной И.: компьютерная томография органов брюшной полости (отсроченная фаза), определяется опухоль тонкой кишки



Рис. 5. Больной И.: резекция тонкой кишки, интраоперационный вид опухоли



ски. Дизурических симптомов нет. Очаговой неврологической симптоматики нет.

При компьютерной томографии брюшной полости рентгенологическая картина образования малого таза, вероятнее всего исходящего из стенки тонкой кишки: в малом тазу определяется мягкотканное образование неправильной формы с неровными контурами размером 79×73 мм (рис. 4). По переднему контуру образования в структуре определяется петля тонкой кишки. Правый мочеточник прилежит к образованию, проходим. Мочевой пузырь не граничит с образованием. Параректальная клетчатка не инфильтрирована.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости также визуализировано образование малого таза, смещающееся вместе со стенкой тонкой кишки, размером 69×73 мм. При дуплексном сканировании подвздошных сосудов гемодинамических нарушений не выявлено.

ЭКГ: мерцательная аритмия (частота сердечных сокращений – 77–140

в минуту), блокада левой передней ножки пучка Гиса, рубцовые изменения миокарда передней зоны левого желудочка. ЭХО-КГ: левые камеры сердца увеличены, преимущественно желудочек, concentрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, акинезия переднеперегородочных сегментов на всем протяжении, верхушка дискинетична с небольшой мешотчатой аневризмой, клапаны интактны, сбросов крови нет, сократительная функция левого желудочка значительно снижена. Холтеровское мониторирование: желудочковая эктопическая многофокусная активность, пауз не зарегистрировано. При коронарографии: акинезия передней стенки левого желудочка, стеноз проксимальной трети (60 %) и средней трети (70 %) передней межжелудочковой ветви, гипокинезия задней стенки.

После предоперационной терапевтической подготовки состояние больного улучшилось, дефицит пульса уменьшился до 20 в минуту. На фоне этого 04.07.2008 больной был оперирован. Выполнены лапаротомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки, эксцизионная биопсия печени. Интраоперационный вид опухолевого поражения тонкой кишки представлен на рис. 5.

При гистологическом исследовании: ГИСО тонкой кишки, состоящая из пучков веретенообразных клеток с наличием участков воспаления и некроза; ткань печени с метастазом опухоли, построенным из пучков аналогичных веретенообразных клеток; реакция на CD117 положительная в обоих случаях.

Послеоперационный период протекал гладко. В удовлетворительном состоянии больной выписан под наблюдение онколога и кардиолога по месту жительства. В последующем больному назначен иматиниб (Гливек) в дозе 400 мг/сут. При контрольном осмотре в поликлинике института и при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости признаков рецидива заболевания нет.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в химиотерапии ГИСО, хирургическое лечение остается важной частью мультидисциплинарно-

го лечебного подхода. Проведенные исследования показали эффективность радикального хирургического удаления опухолей и метастазов ГИСО, включая расширенные резекции печени [6]. Доказано улучшение отдаленных результатов лечения больных с нерезектабельными и/или метастатическими ГИСО при лечении ингибитором тирозинкиназы иматинибом (Гливек) [7]. В то же время известно, что у 71 % больных, оперированных по поводу метастатического поражения печени ГИСО, выявляется рецидив болезни [6, 8–10]. Для оценки опухолевого ответа ГИСО на химиотерапию компьютерная и магнитно-резонансная томографии рассматриваются как наиболее информативные методы инструментальной визуализации. Для систематизации выявляемых изменений были разработаны критерии RECIST (от англ. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии оценки ответа солидных опухолей), согласно которым, полная ремиссия определяется как исчезновение всех целевых опухолевых очагов, подтвержденное более чем через 4 недели. Под частичной ремиссией подразумевают уменьшение суммы всех максимальных размеров целевых образований более чем на 30 % по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное более чем через 4 недели. Стабилизация заболевания характеризуется отсутствием частичной ремиссии и прогрессирования заболевания, которое в свою очередь определяется как увеличение более чем на 20 % суммы максимальных размеров целевых очагов либо появление новых [11].

В 2008 г. Choi Н. предложила “усовершенствованные” критерии RECIST при оценке опухолевого ответа ГИСО на проводимую терапию [12]. Было отмечено, что в процессе лечения иматинибом ГИСО могут увеличиваться в размерах, становясь при этом более гомогенными и менее плотными в результате внутриопухолевых кровоизлияний, некроза опухолевой ткани и миксоидной дегенерации. Показано, что уменьшение денситометрической плотности опухолевой ткани на 15 % или уменьшение максимального раз-



Эффективность Гливек в лечении стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST)

Оптимальный ответ
на терапию Гливеком

84%*



гливек®
иматиниб

Мишень-молекула. Цель-возвращение к жизни.

Гливек® (иматиниб) зарегистрирован для лечения неоперабельных и/или метастатических злокачественных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) у взрослых пациентов

* **Литература:** Heintz D, Wehrle E. Open, randomized phase II study of Glivec in patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit and a 4-year extension to the above study interim analysis: 64 month data. May 26, 2006. Basel, Switzerland: Novartis Pharma AG; Charles D. Blanke, George D. Demetri, Margaret von Mehren et al. 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. J Clin Oncol. 2008 Feb 1; 26 (4): 620-5.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить
в представительстве Новartis Фарма Сервисез Инк.:
115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270. Факс: (495) 967 1268. www.novartis.ru

мера очага на 10 % являются признаками опухолевого ответа на проводимую терапию.

В первом приведенном нами клиническом наблюдении именно опухолевый ответ, проявляющийся уменьшением денситометрической плотности метастазов, и стал основанием к выполнению расширенной анатомической резекции печени. Прогрессирование заболевания на

фоне таргетной терапии иматинибом (Гливек) должно рассматриваться, по мнению ряда авторов, как противопоказание к хирургическому лечению [8, 9].

Завершая описание клинических наблюдений, хотелось бы подчеркнуть, что ГИСО должны рассматриваться как злокачественные новообразования. Больные должны быть информированы о необходимости

консультации онколога и регулярного медицинского обследования с целью раннего выявления рецидива заболевания. При оценке результатов терапии иматинибом следует руководствоваться “уточненными” критериями RECIST. В выборе тактики лечения пациентов с ГИСО необходим мультидисциплинарный подход при тесном сотрудничестве онколога-химиотерапевта и хирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анунова О.А., Снигур П.В., Филиппова Н.А. и др. Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта // Архив патологий. 2006. Т. 68. № 1. С. 10–13.
2. Hamilton SR, Altonen LA. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon 2002:314.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumours. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507–19.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259–69.
5. Bucher P, Villiger P, Egger JF, et al. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004;134:145–53.
6. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51–58.
7. Blanke CD, Demetri GD, Mehren M, et al. 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. *J Clin Oncol* 2008;26:620–25.
8. Shima Y, Horimi T, Ishikawa T, et al. Aggressive surgery for liver metastases from gastrointestinal stromal tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:77–80.
9. Chen H, Pruitt A, Nicol TL, et al. Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival. *J Gastrointest Surg* 1998;2:151–55.
10. Lang H, Nussbaum KT, Kaudel P, et al. Hepatic metastases from leiomyosarcoma: a single-center experience with 34 liver resections during a 15-year period. *Ann Surg* 2000;231:500–05.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
12. Choi H. Response Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors. *The Oncologist* 2008;13(Suppl. 2):4–7.