

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-477-485

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, CD117, DOG1, мутация KIT, мутация PDGFRA, дикий тип, ингибиторы тирозинкиназ

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование ГИСО должно проводиться по системе TNM (7-е издание, 2010 г.). С 2019 г. стадирование планируется проводить по системе TNM 8-го издания. Основными прогностическими факторами являются митотический индекс, размер и локализация опухоли. В основу стадирования ГИСО положены размер опухоли и митотический индекс.

T, первичная опухоль:

TX — первичная опухоль не может быть оценена

T0 — первичная опухоль отсутствует

T1 — опухоль не более 2 см на наибольшем измерении

Цитирование: Никулин М.П., Архири П.П., Владимирова Л.Ю., Жабина А.С., Мещеряков А.А., Носов Д.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 477–485.

T2 — опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

T3 — опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении

T4 — опухоль более 10 см в наибольшем измерении

N, регионарные лимфатические узлы

NX — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены¹

N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 — есть метастазы в регионарных лимфатических узлах

M, отдаленные метастазы

M0 — нет отдаленных метастазов

M1 — есть отдаленные метастазы

Митотический индекс

Низкий митотический индекс — не более 5 митозов в 50 полях зрения

Высокий митотический индекс — более 5 митозов в 50 полях зрения

Митотический индекс для ГИСО определяют по количеству митозов в 50 полях зрения (на общей площади 5 мм²) при большом увеличении микроскопа, используя объектив ×40.

В связи с более благоприятным прогнозом при локализации опухоли в желудке все ГИСО разделены на две группы: желудочные и внежелудочные опухоли, а распределение по стадиям проводится отдельно для стромальных опухолей желудка и остальных локализаций. Группировка по стадиям представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Группировка по стадиям гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка²

| Стадия | T | N | M | Митотический индекс |
|-------------|---------|---------|----|---------------------|
| Стадия IA | T1, T2 | N0 | M0 | Низкий |
| Стадия IB | T3 | N0 | M0 | Низкий |
| Стадия II | T1, T2 | N0 | M0 | Высокий |
| | T4 | N0 | M0 | Низкий |
| Стадия IIIA | T3 | N0 | M0 | Высокий |
| Стадия IIIB | T4 | N0 | M0 | Высокий |
| Стадия IV | Любая T | N1 | M0 | Любой |
| | Любая T | Любая N | M1 | Любой |

¹ При ГИСО метастазы в регионарных лимфоузлах встречаются редко, поэтому случаи, когда статус лимфоузлов не может быть оценен клинически и морфологически, рассматривают как N0 вместо Nx или pNx.

² Критерии стадирования опухолей желудка можно применить для первичных ГИСО сальника.

Таблица 2. Распределение по стадиям гастроинтестинальных стромальных опухолей внежелудочной локализации¹

| Стадия | T | N | M | Митотический индекс |
|-------------|------------|---------|----|---------------------|
| Стадия I | T1, T2 | N0 | M0 | Низкий |
| Стадия II | T3 | N0 | M0 | Низкий |
| Стадия IIIA | T1 | N0 | M0 | Высокий |
| | T4 | N0 | M0 | Низкий |
| Стадия IIIB | T2, T3, T4 | N0 | M0 | Высокий |
| Стадия IV | Любая T | N1 | M0 | Любой |
| | Любая T | Любая N | M1 | Любой |

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании данных осмотра, результатов инструментальных методов обследования и патоморфологического заключения. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, уровень гемоглобина;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ, кальция, глюкозы;
- эндоскопическое обследование: ЭГДС; эндоУЗИ при ЭГДС является предпочтительным, т.к. позволяет объективнее оценить размеры опухоли и ее структуру;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза. КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием является оптимальным методом как при первичных опухолях, так и при метастатической болезни; УЗИ органов брюшной полости менее информативно по большинству показателей (оценка размеров, плотности, количества очагов; возможность хранения информации) и выполняется в качестве минимального объема обследования;
- морфологическое исследование биоптата либо удаленной опухоли; в заключительном гистологическом заключении должны быть указаны размер опухоли, локализация, морфологический вид, митотический индекс (количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении), наличие разрыва капсулы опухоли (если таковое имело место);
- ИГХ исследование с определением экспрессии CD117 и /или DOG1 является необходимым при подтверждении диагноза; при отсутствии мутации в гене

¹ Критерии стадирования опухолей тонкой кишки можно применить для первичных ГИСО остальных внежелудочных локализаций.

- KIT или PDGFRA (дикий тип) целесообразно выполнение ИГХ исследования с определением экспрессии сукцинатдегидрогеназы В (SDHB), отсутствие экспрессии свидетельствует о нарушении функции гена;
- молекулярно-генетический анализ может помочь в случае CD117 и DOG1 негативных опухолей (до 3–5% всех опухолей);
 - при локализации опухоли в желудке эндоскопическая предоперационная биопсия предпочтительнее чрескожной;
 - при невозможности верификации диагноза и убедительных клинических и эндоскопических признаках локализованных форм ГИСО предоперационной морфологической диагностикой можно пренебречь, если не планируется предоперационная терапия иматинибом;
 - УЗИ малого таза при локализации опухоли в малом тазу (опухоли прямой кишки). МРТ органов малого таза с в/в контрастированием является оптимальным и более точным методом диагностики;
 - ПЭТ выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах КТ;
 - определение мутаций в генах KIT (экзоны 9, 11), PDGFRA (экзоны 12, 14, 18, D842V) или констатация их отсутствия в указанных генах (дикий тип). Патогенез развития стромальных опухолей желудка в составе триады Карнея и синдрома Карнея-Стратакиса связан с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы. Терапия ингибиторами тирозинкиназ у таких больных малоэффективна. У больных с диким типом могут выявляться мутации в генах сукцинатдегидрогеназы, KRAS, BRAF, NRAS.

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

Деление ГИСО на прогностические группы в зависимости от размера, локализации, митотического индекса и факта разрыва капсулы представлено в табл. 3.

Таблица 3. Прогностические группы гастроинтестинальных стромальных опухолей (по H. Joensuu, 2008 г.)

| Риск рецидива | Размер опухоли, см | Митотический индекс | Локализация опухоли |
|---------------|--|---|---|
| Очень низкий | ≤2 | ≤5 | Любая |
| Низкий | 2,1–5,0 | ≤5 | Любая |
| Промежуточный | 2,1–5,0 <5,0 5,1–10,0 | >5 6–10 ≤5 | Желудок Любая Желудок |
| Высокий | Любой >10 Любой >5 2,1–5,0 5,1–10,0 | Любой Любой >10 >5 >5 ≤5 | Разрыв опухоли Любая Любая Любая Вне желудка Вне желудка |

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения локализованных и местнораспространенных форм ГИСО является хирургическое лечение, а при рецидиве или метастатической болезни — таргетная терапия иматинибом.

3.1. Локализованные формы

- 3.1.1.** При небольших размерах опухоли, менее 1–2 см, на основании клинической картины допустимо динамическое наблюдение, однако необходимо принимать во внимание потенциальный риск прогрессирования с учетом результатов морфологического исследования (факторов риска) при отказе от активной хирургической тактики.
- 3.1.2.** При размерах опухоли более 2 см показано оперативное лечение. Допустимо выполнение экономных резекций с отступлением от края опухоли на 1–2 см. Лимфодиссекция при не увеличенных лимфоузлах не проводится. Лапароскопические операции могут выполняться при небольших размерах опухоли в высокоспециализированных учреждениях при минимальном риске интраоперационного разрыва капсулы. Профилактическая резекция большого сальника как основной локализации перитонеальных метастазов оправдана, однако рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности профилактической оментэктомии, не проводилось. Эндоскопические операции при локализации в желудке нецелесообразны в связи с сомнительной возможностью радикального иссечения «ножки» опухоли. При нерадикальной операции (R1, R2) следует рассмотреть вопрос

о выполнении повторной операции. При невозможности ее выполнения показано динамическое наблюдение или проведение таргетной терапии иматинибом.

- 3.1.3.** При локализации опухоли в пищеводе, кардиальном отделе желудка, двенадцатиперстной и прямой кишке показана предоперационная терапия с целью уменьшения ее размеров и последующей попытки выполнения органосохраняющей операции.
- 3.1.4.** При сомнительной резектабельности опухоли целесообразно предоперационное лечение иматинибом в течение 6–12 мес.
- 3.1.5.** После радикальной операции:
- при низком риске прогрессирования показано динамическое наблюдение;
 - при промежуточном и высоком риске прогрессирования показана адьювантная терапия иматинибом в течение 3 лет.

При назначении адьювантной терапии или лечении неоперабельных и метастатических опухолей целесообразно проводить молекулярно-генетическое исследование для исключения ГИСО, резистентных к таргетной терапии (мутация D842V в гене тромбоцитарного фактора роста, встречающаяся менее чем в 5% случаев). При выявлении мутаций в гене SDHB адьювантная терапия иматинибом нецелесообразна.

При рецидиве болезни после адьювантной терапии показано возобновление приема иматиниба. Алгоритм лечения локализованных ГИСО представлен на рис. 1.

3.2. Нерезектабельные опухоли, рецидивы, метастатическая болезнь

3.2.1. I линия терапии

- При нерезектабельных опухолях, рецидиве или метастатической болезни основной метод лечения — таргетная терапия иматинибом 400 мг/сут. до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
- При мутации в 9-м экзоне гена KIT рекомендован иматиниб 800 мг/сут. (статистически значимо увеличивает время до прогрессирования без существенного улучшения общей выживаемости).
- При прогрессировании на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг/сут. показана эскалация дозы до 800 мг/сут.
- При исходно не резектабельных опухолях у больных с эффектом в результате терапии целесообразна оценка возможности радикального хирургического лечения через 6–12 мес. после начала терапии.
- При изолированном поражении печени возможно выполнение РЧА либо резекция (R0) печени.
- При мультифокальном прогрессировании хирургическое лечение не улучшает результаты выживаемости по сравнению с лекарственным лечением.

- При локализованном прогрессировании (увеличение отдельного метастатического очага при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов) консилиумом может быть рассмотрен вопрос о его хирургическом удалении.
- ХТ, ГТ, а также другие виды лекарственного лечения неэффективны.
- ЛТ может быть назначена при метастазах в костях с паллиативной целью.
- При хирургических осложнениях течения метастатической болезни (разрыве опухоли, кишечной непроходимости, кровотечении) выполняются общепринятые хирургические мероприятия с продолжением таргетной терапии.

3.2.2. II линия терапии

- При прогрессировании на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг/сут. показана эскалация дозы препарата до 800 мг/сут., лечение — до прогрессирования или неприемлемой токсичности.
- При непереносимости иматиниба или первичной резистентности показана терапия сунитинибом 50 мг/сутки ежедневно в течение 4 недель, 2 недели перерыв, альтернативный режим приёма — 37,5 мг/сутки ежедневно без перерыва, лечение — до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При выраженных побочных эффектах допустимо снижение дозы сунитиниба до 37,5 мг/сутки, 4 недели, 2 недели перерыв, следующий дозовый уровень — 25 мг/сутки 4 недели, 2 недели перерыв. Медиана времени до прогрессирования при таком варианте лечения составляет 6 мес.
- При локализованном прогрессировании (увеличение отдельного метастатического очага при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов) консилиумом может быть рассмотрен вопрос о его хирургическом удалении

3.2.3. III линия терапии

- При прогрессировании болезни на фоне приема иматиниба и сунитиниба либо их непереносимости показана терапия регорафенибом 160 мг/сут. ежедневно в течение 3 нед., перерыв — 1 нед., лечение — до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составляет 5 мес.
- При локализованном прогрессировании (увеличение отдельного метастатического очага при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов) консилиумом может быть рассмотрен вопрос о его хирургическом удалении.

3.2.4. Дополнительные лекарственные препараты для лечения метастатической формы ГИСО

Возникновение резистентности к стандартным противоопухолевым лекарственным препаратам обусловлено появлением вторичных мутаций, в свою очередь чувствительных к другим таргетным препаратам (сорафениб, дазатиниб, nilотиниб, понатиниб, кабозантиниб).

Алгоритм лечения неоперабельных и метастатических форм ГИСО представлен на рис. 2.

4. НАБЛЮДЕНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТА

После радикальных операций с целью раннего выявления метастазов и оценки эффективности терапии метастатической болезни необходимо выполнение УЗИ брюшной полости/малого таза. Оптимальным является использование КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием. УЗИ может применяться для оценки появления новых очагов при невозможности выполнения КТ, но не является надежным методом мониторинга эффективности терапии метастатической болезни. При КТ должны быть оценены не только размеры опухолевых очагов, но и их плотность: формальное увеличение размеров опухоли без оценки плотности не всегда означает прогрессирование.

ГИСО крайне редко метастазируют в легкие, поэтому КТ грудной клетки нецелесообразна, обзорная R-графия в прямой и боковой проекциях является достаточным методом.

Частота обследования (КТ) после радикальных операций зависит от группы риска:

- при низком риске прогрессирования — 1 раз в 6–12 мес. в течение 5 лет;
- при промежуточном и высоком риске прогрессирования — каждые 6 мес. на протяжении 5 лет.

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

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С учетом редкой встречаемости ГИСО не проводятся.

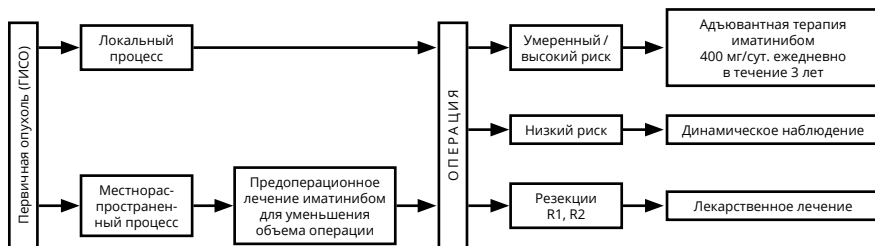


Рисунок 1. Алгоритм лечения операбельных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей.

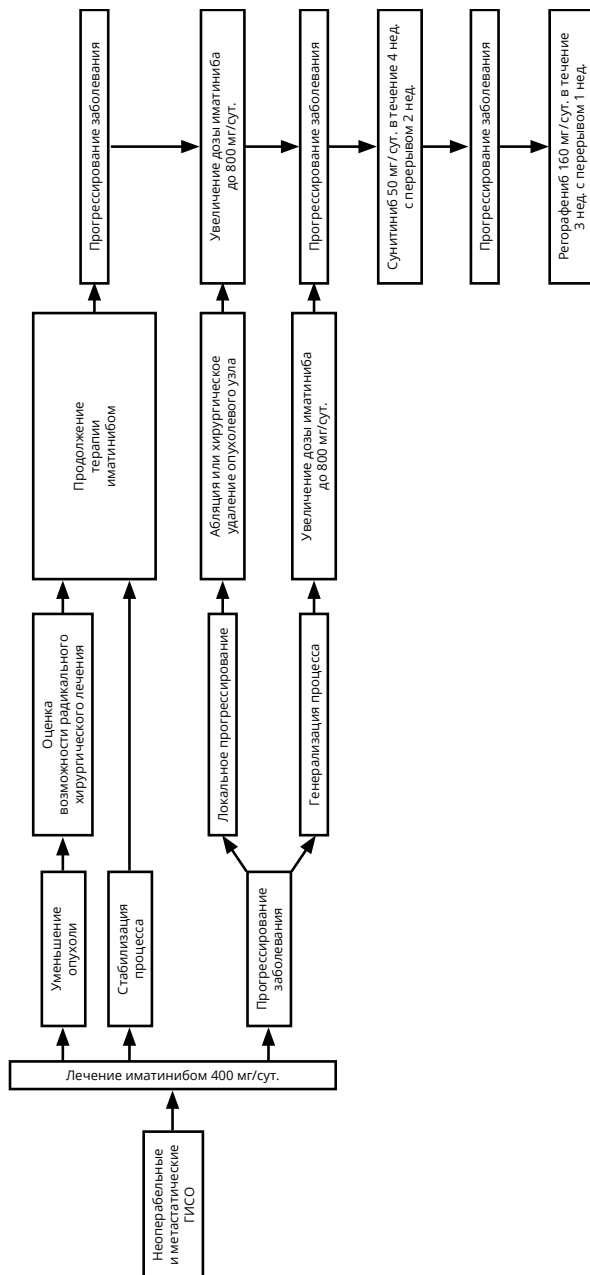


Рисунок 2. Алгоритм лечения неоперабельных и метастатических форм гастроинтестинальных стромальных опухолей.