

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПОГОСОВ

Николай Владимирович

**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ
ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА:
ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА**

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Крайнюков Павел Евгеньевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Саржевский Владислав Олегович

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Эволюция нозологической единицы	9
1.2 Эпидемиологическая оценка ГИСО	11
1.3 Локализация и клиническая картина	13
1.4 От особенностей диагностики до постановки диагноза ГИСО	16
1.5 Особенности лечения ГИСО	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Характеристика клинического наблюдения	30
2.2 Общая характеристика больных	31
2.2.1 Физикальное исследование.....	38
2.2.2 Лабораторная диагностика	38
2.2.3 Лучевая диагностика	38
2.2.3.1 Ультразвуковое исследование	38
2.2.3.2 Компьютерная томография	40
2.2.3.3 Магнитно-резонансная томография	41
2.3 Статистическая обработка данных	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ ГИСО	45
3.1 Клиническая диагностика	45
3.2 Инструментальная диагностика	47
3.3 Иммуногистохимическая картина ГИСО.....	53
3.4 Морфологическая картина ГИСО	58
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ ГИСО	67
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИСО	71
5.1 Оценка результатов хирургического лечения	71
5.2 Сравнительный анализ хирургического лечения	78
5.3 Сравнительная оценка послеоперационных осложнений	82
5.4 Ближайшие и отдалённые результаты лечения	86
5.5 Алгоритм лечения ГИСО	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114
ПРИЛОЖЕНИЕ №1	146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИСО	гастроинтестинальная стромальная опухоль
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦВД	центральное венозное давление
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ASCO	American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии
ESMO	European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии
NCCN	National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть
PDGFRA	Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha – α -рецептор фактора роста тромбоцитов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) в последнее время вызывают наибольший интерес среди опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения. В большинстве развитых стран заболеваемость превышает 14 диагнозов на 1 млн. населения, и примерно в половине случаев речь идет о злокачественных новообразованиях [1–4]. По данным статистики, ежегодная заболеваемость в России – 14 больных на 1 млн жителей, что в среднем составляет около 2000 больных в год, в США регистрируется от 3000 до 4000 больных в год [5–7]. Начиная с 2007 года, в нашей стране началось создание единого реестра заболеваемости ГИСО [8; 9].

ГИСО могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, однако наиболее частыми локализациями являются желудок и тонкая кишка [10; 11].

В мировой литературе встречается большое количество работ, посвященных вопросам диагностики и лечения данной категории больных. При этом, несмотря на объем выполняемых исследований и проводимых работ, остается недостаточно освещенным ряд вопросов. После оценки зарубежной и отечественной литературы, не нашли ответов на такие вопросы: что является «золотым стандартом» в диагностике, который определит подход в лечении и оценит прогноз развития заболевания.

Полное отсутствие специфической клинической картины ГИСО значительно усложняет диагностику и делает её одновременно очень интересной для исследователей [12; 13].

Понимание гистогенеза ГИСО является основой при определении тактики лечения. Окончательное заключение морфологов формируется на основании гистологического и иммуногистохимического исследования полученного материала. Определяющим важным моментом является значимость клиноморфологических и иммуногистохимических факторов,

определяющих прогноз и выбор тактики лечения больных[14–16].

Хирургическое лечение больных ГИСО является основной и не вызывает никаких сомнений. Но несмотря на это, остается много спорных вопросов о выборе оптимального характера и объема хирургического лечения при локализованных и местнораспространенных формах[17; 18].

В литературе, отсутствует единая концепция об объеме хирургических вмешательств при опухолях желудка и двенадцатиперстной кишки [19–22]. Возникают вопросы о целесообразности проведения органосберегающих операций[23–28]. Так же, в связи с ростом миниинвазивных методов хирургического лечения остается непонятной роль данных методик в лечении этой группы больных[29–31].

Таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ, как иматиниб мезилат, является методом выбора у больных с неоперабельными местнораспространенными и/или метастатическими ГИСО [32–36].

Поскольку, несмотря на радикальное лечение местнораспространенных форм ГИСО частота рецидивов после радикальных операций приближается к 35% [37–40], остается актуальным вопрос о комплексном подходе в лечение данной категории больных.

Цель исследования:

Улучшить результаты лечения пациентов с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок, путем дифференцированного подхода к диагностике и выбору оперативного вмешательства.

Задачи исследования:

1. Оценить информативность методов дифференциальной диагностики ГИСО верхних отделов ЖКТ
2. Проанализировать непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ.
3. Сравнить безопасность лапароскопического и традиционного хирургического подходов в лечении пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ.

4. Выявить прогностически неблагоприятные факторы у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу ГИСО верхних отделов ЖКТ.
5. Разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ.

Научная новизна

Сформулирован лечебно-диагностический алгоритм по оптимизации хирургической тактики у пациентов с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок. Выявлены и описаны характерные признаки для ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки, обнаруженные при различных методах инструментальной диагностики.

В зависимости от результатов периоперационной диагностики у пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ сформулированы факторы неблагоприятного течения заболевания после проведенного хирургического лечения.

Практическая значимость

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм позволяет оптимизировать подход и, тем самым, улучшить результаты лечения пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ. Показано, что данный алгоритм позволяет получить более успешные результаты лечения пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ. Так же в зависимости от морфологического типа опухоли, обоснован метод и объем хирургического вмешательства для ГИСО различных локализаций.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Комплексный инструментально-диагностический подход к пациентам с подозрением на наличие ГИСО верхних отделов ЖКТ позволяет увеличить выявляемость данной нозологии и, таким образом, избрать оптимальную тактику лечения.

2. Хирургическое лечение, являясь методом выбора у пациентов с ГИСО, в сочетании с химиотерапевтическим воздействием на опухолевый

процесс позволяет значительно улучшить прогноз заболевания.

3. Традиционные и лапароскопические хирургические вмешательства у пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ сопоставимы по уровню периоперационного риска, с предпочтительным применением последних ввиду более короткого реабилитационного периода. Критериями, определяющими выбор метода хирургического лечения ГИСО, являются размер опухоли и подозрение на прорастание капсулы.

4. Комплексная оценка факторов риска у пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ позволяет определять тактику лечения и эффективно прогнозировать течение заболевания.

5. Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать подход и улучшить результаты хирургического лечения пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ.

Реализация результатов исследования

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм ведения больных с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок внедрен в клиническую практику клинических баз кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ГОУ ВПО «Московского Государственного Медико-Стоматологического Университета» (Городская клиническая больница № 50 г. Москвы), Городская клиническая больница № 67 г. Москвы и ГБУЗ МО Московский областной онкологический диспансер г. Балашиха и кафедры хирургии с курсом онкологии ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна) и Центрального военного клинического госпиталя им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации. Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре хирургических болезней и клинической ангиологии ГОУ ВПО «МГМСУ» и на кафедре хирургии с курсом онкологии ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна.

Апробация диссертации

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на

VIII Всероссийском съезде онкологов «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику» (Санкт-Петербург, 2013 год), 8-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014» (2014 год, Москва), VIII съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (2014 год, Казань), IX съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (2016 год, Минск), Всероссийском съезде колопроктологов с международным участием «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациентов» и объединённый каспийский и байкальский форум по проблемам ВЗК (2016 г., Астрахань) и 30-й Всемирный юбилейный конгресс хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (2018 год, Москва).

Публикации

По теме диссертации опубликовано **3 печатных работы**, из них **3 – в центральной печати**. Так же по теме диссертации поданы в центральную печать **NN печатных работ** (сроки выхода статей IV квартал 2020 года, справки №677-П).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 201 источника (12 отечественных и 189 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 21 таблицей и 52 рисунками (в том числе 1 схемой и 28 диаграммами) и Приложением №1.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эволюция нозологической единицы

Развитие учения о гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО) условно разделяют на два этапа: теоретическая и практическая часть до 1998 года и молекулярная часть – после 1998 года. Однако необходимо отметить, что интерес к данным опухолям появился уже в XVIII веке и не утихает и по сей день.

В 1762 году в своих трудах Morgani одним из первых описал гладкомышечную опухоль желудка. В дальнейшем в трудах L. Bruch встречается описание саркомы желудка, а в 1863 г. R. Virchow в своей работе выделил отдельную группу мезенхимальных злокачественных опухолей.

В 1960 г. J. Martin и соавторы представили работу, в которой сообщалось о 6 случаях наблюдения «интрамуральных мышечных опухолей» желудка, и предположили мышечное происхождение подобных образований [41].

В 1962 году A. Stout, описывая группу «странных» опухолей желудка миогенного генеза, ввел понятие «лейомиобластома» [42].

В 90-ые годы в зарубежной литературе всё чаще встречается термин «опухоли из интерстициальных клеток Кахала» [43]. Пейсмекерные клетки кишечника, отвечающие за связь между интрамуральным нервным сплетением и гладкомышечными клетками, генерируют медленноволновую электрическую активность, тем самым непосредственно влияют на моторику желудочно-кишечного тракта [44; 45]. Именно с предшественниками этих клеток принято связывать гистогенез ГИСО, которые в последствие стали называться интерстициальными клетками Кахала [46; 47].

В 1983 году M. Mazur и H. Clark первыми предложили ввести термин «гастроинтестинальная стромальная опухоль», который использовался для описания опухолей с ясной дифференцировкой [48].

В фенотипе подобных опухолей можно было выделить как

гладкомышечный, так и нейрогенный компоненты, и подобная двойственность являлась характерной особенностью ГИСО[49]. Дальнейшее понимание гистогенеза данной группы опухолей связано с развитием молекулярной онкологии.

В журнале Science в 1998 году S. Hirota и K. Isozaki опубликовали свою работу, в которой были описаны C-kit-позитивные клетки, находящиеся в мышечной оболочке желудочно-кишечного тракта мышей [50]. Эти клетки по локализации совпадали с интерстициальными клетками Кахала и были расположены в области интрамуральных сплетений. Описанные клетки, точно так же, как и клетки ГИСО, в 90% случаев имели положительную реакцию на C-kit (CD 117). CD117 представляет собой трансмембранный белок, один фрагмент которого функционирует как рецептор к фактору роста стволовых клеток, а второй регулирует фосфорилирование сигнальных внутриклеточных молекул, которые влияют на клеточное деление. Авторы работы сделали вывод, что мутация протоонкогена C-kit может приводить к постоянной стимуляции рецептора CD117. Это запускает сложный комплекс внутриклеточных сигналов и механизмов, результатом действия которого становится стимуляция митотической активности и пролиферации клеток [51].

S. Hirota в своей работе показал, что в большинстве случаев (79%) ГИСО экспрессируют КИТ, при этом не являясь ни шванномами ни лейомиомами[52]. Кроме того, на основании молекулярно-генетического анализа было продемонстрировано, что в 83% рассматриваемых ГИСО наблюдаются мутации в гене C-kit [52–54]. Следовательно, из мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта была выделена отдельная группа опухолей, позитивных по CD-117, которые и получили название ГИСО.

Также в литературе упоминаются ГИСО, встречающиеся в 3-4% случаев и имеющие характерную клинико-морфологическую и цитогенетическую картину, но не экспрессирующие CD-117, при этом они

также содержат мутацию PDGFRA или KIT и могут быть чувствительными к иматинибу. В настоящее время CD-117 – негативные ГИСО активно изучаются с целью уточнения данных по прогнозу и таргетному лечению[55].

Подведя итоги, можно сказать, что ГИСО – это опухоли в большинстве своем экспрессирующие трансмембранный белок CD-117, имеющие характерную морфологическую и иммуногистохимическую картину, отличающую от других наличие гладкомышечных и нейрогенных компонентов. В связи с этим, с 2000 года ГИСО выделили как самостоятельную нозологическую единицу [56; 56–59].

Проанализировав мировую литературу, представление о гастроинтестинальных стромальных опухолях прошло долгий путь эволюции, начиная с XVIII века. С каждым годом, интерес к данным опухолям только растет, увеличивается количество публикаций как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Однако, несмотря на развитие медицины, остается много вопросов в отношении диагностики и лечения, что и привлекает внимание многих исследователей.

1.2. Эпидемиологическая оценка ГИСО

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) – достаточно редкая опухоль в популяции, являющаяся, однако, самой распространённой саркомой желудочно-кишечного тракта [60–62].

Эпидемиологическая оценка ГИСО впервые была проведена в странах Скандинавии. По данным мониторинга оказалось, что в среднем в год на 1 млн. жителей регистрируется около 13 диагнозов ГИСО [63; 64].

С 1993 по 2000 годы шведские ученые провели крупное исследование, в котором рассмотрели отчетность 4 госпиталей на западе Швеции, обслуживающих в общей сложности от 1,3 до 1,6 млн. человек. В итоге, у 1460 пациентов с различными мягкоткаными образованиями желудочно-кишечного тракта, у 288 пациентов были диагностированы ГИСО, что составляет почти 20% [3].

В Исландии ретроспективно оценили истории болезни за период с 1990 по 2003 годы, где ГИСО было выявлено у 57 из 114 больных с различными мягкоткаными образованиями желудочно-кишечного тракта, что составляет 50%. Для справки, население Исландии 304 тыс. человек. Тем самым, заболеваемость составила 1,1 на 100 тыс. населения [65].

Похожее исследование было выполнено в северной части Норвегии. С 1974 по 2003 годы выполнен ретроспективный анализ, где заболеваемость ГИСО составила 19 на 1 млн. населения северного побережья Норвегии. Тем самым, заболеваемость в Норвегии оказалась выше, чем в Швеции и Исландии [66].

При анализе национального канцер-регистра в период с 1995 по 2003 годы в Голландии, отмечено увеличение частоты встречаемости ГИСО с 2,1 до 12,7 на 1 млн. населения. Однако, частота схожих с ГИСО образований, в основном лейомиом и лейомиосарком, сократилась с 18,7 до 12,7 на 1 млн. населения. Авторы объясняют это улучшением диагностики и пониманием гистогенеза ГИСО [2].

В период с января 1987 по декабрь 2003 года в Великобритании по данным ретроспективного анализа выявлено 185 пациентов с диагнозом ГИСО. В итоге заболеваемость составила 13,2 случая на 1 млн населения [67].

При анализе базы данных канцер-регистра в Италии в период с 1991 по 2004 годы диагностировано 137 случаев, из них 124 включены в исследование. Заболеваемость составила 1,42 случая на 100 тыс. населения [68].

В Испании с помощью регионального канцер-регистра проанализирован материал за период с 1994 по 2001 годы, в котором после иммуногистохимического исследования диагноз ГИСО установлен у 46 больных. Заболеваемость составила 1,09 на 100 тыс. населения [69].

Самый крупный эпидемиологический анализ выполнен в Северной Америке на основе данных с 1992 по 2005 годы регистра SEER (Surveillance,

Epidemiology and End Results database) и регистра Флориды (Florida Cancer Data System) за 1984 - 2005 годы. В ходе исследования установили, что в 1994 году 93% опухолей диагностировались как гладкомышечные и только 6% – как ГИСО. К 2002 году ситуация кардинально изменяется и 82% опухолей составляют ГИСО и только 17% – гладкомышечные опухоли. Таким образом, за 10 лет с 1992 года, заболеваемость ГИСО увеличилась в 25 раз: с 0,028 до 0,688 на 100 тыс. населения. Среди результатов исследования было отмечено, что заболеваемость ГИСО у белого населения практически в 2 раза ниже, чем у афроамериканского населения [4].

Подводя итоги, отметим, что в большинстве развитых стран заболеваемость ГИСО составляет не менее 1 случая на 100 тыс. населения. Исходя из полученных данных, можно предположить, что при населении России в 144 млн. человек, ежегодно должно регистрироваться около 1400 – 2800 больных ГИСО.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли редко развиваются у лиц моложе 40 лет и чаще всего встречаются в среднем или пожилом возрасте[58]. По литературным данным, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 63 года, а исходя из данных популяционных исследований – от 66 до 69 лет [15]. У детей и подростков ГИСО встречается в 2% случаев [70; 71].

По данным большинства работ, заболеваемость ГИСО у мужчин и женщин схожа, хотя по данным некоторых исследований можно предположить более высокую предрасположенность у мужчин [47; 59].

Подводя итоги, можно сказать, что ГИСО достаточно редко встречается в популяции по сравнению с другими опухолями, однако является самой распространённой саркомой желудочно-кишечного тракта. Более правильное понимание природы ГИСО позволит улучшить качество оказываемой помощи и добиться хороших онкологических результатов.

1.3. Локализация и клиническая картина

Согласно данным мировой литературы, гастроинтестинальные стромальные опухоли могут развиваться в любом из отделов желудочно-кишечного тракта.

Самая распространенная локализация ГИСО – тело и антральный отдел желудка, до 60—70% случаев, что показано как для европейских, так и для азиатских пациентов [72]. Основываясь на гистологическом строении и анализе митотической активности, многие авторы высказывают мнение, что большинство опухолей данной локализации имеют низкий и средний риск малигнизации [73]. Тем не менее, известны как случаи, когда гистологически благоприятная опухоль рано метастазирует в печень, так и обратная картина, когда опухоль с высоким риском малигнизации остается клинически более благоприятной [11].

Тонкая кишка является второй по распространенности локализацией ГИСО [74–78]. Такие опухоли встречаются в 20 – 30% случаев и характеризуются более агрессивным течением, более половины из них являются злокачественными [10].

ГИСО толстой и прямой кишки занимают третье место по распространенности (около 5% выявленных случаев). Такие опухоли по гистологической и иммуногистохимической картине очень сходны с ГИСО тонкой кишки [79–84].

Пищевод представляет собой крайне редкую локализацию ГИСО и встречается всего в 1,5% от общего числа наблюдений, однако такие опухоли чаще всего оказываются злокачественными. Очень часто именно в пищеводе выявляются истинные миогенные опухоли. Они сходны с опухолями желудка по гистологическому строению, но для ГИСО пищевода характерно более агрессивное течение заболевания [85–89].

В литературе встречаются редкие описания наблюдений ГИСО брыжейки кишки, червеобразного отростка, желчного и мочевого пузырей, сальника, поджелудочной и предстательной желез, селезенки. В 5% описанных случаев определить органную принадлежность ГИСО не удастся

[71; 90–93].

В некоторых случаях гастроинтестинальные стромальные опухоли ассоциируются с семейным ГИСО синдромом, триадой Карнея (Carney) или нейрофиброматозом типа 1 (NF1) [94; 95].

Семейный ГИСО синдром характерен для лиц молодого возраста. Как правило, это множественные опухоли, в которых наряду с поликлональной гиперплазией клеток наблюдается присутствие моноклональных стромальных опухолевых узлов [96].

Около 10% гастроинтестинальных стромальных опухолей в педиатрической практике представляют собой ГИСО желудка совместно с параганглиомой и/или хондромой легких, образуя так называемую триаду Карнея [97]. Как правило, у таких больных благоприятное течение заболевания, и несмотря на наличие метастазов отмечается высокая выживаемость. Только в 13% наблюдений летальность была связана с прогрессированием основного заболевания [59].

Симптомы ГИСО не специфичны, зависят от локализации и размеров опухоли, а клиническая картина крайне разнообразна. В 10-30% случаев ГИСО протекают бессимптомно, и являются случайной находкой при эндоскопических и лучевых методах диагностики [98].

Наряду с общей симптоматикой – тошнотой, рвотой, болью в животе, потерей массы тела, могут встречаться и местные симптомы, которые являются характерными для любых опухолей желудочно-кишечного тракта [12; 13].

Для ГИСО можно выделить два пути метастазирования – гематогенный в печень (почти в 54% случаев) и имплантационный по брюшине (почти в 31% случаев) [99]. Лимфогенное метастазирование встречается крайне редко – только в 6 – 8% случаев. На основании этого, показанием к лимфодиссекции являются увеличенные лимфоузлы [100]. Крайне редко можно встретить метастазы в лёгкие, плевру и кости [86]. Так же в литературе описаны случаи метастазирования в головной мозг [101]. Однако,

следует не забывать, что данные случаи встречаются крайне редко. Метастазирование может происходить как в ближайшем, так и в сильно отсроченном периоде [102; 103].

Оценив данные литературы, можно сказать, что ГИСО – это весьма интересная опухоль, у которой отсутствует четкая клиническая картина и которая может встретиться в любом отделе желудочно-кишечного тракта. Правильное понимание течения заболевания поможет в диагностике и лечении данных опухолей.

1.4. От особенностей диагностики до постановки диагноза ГИСО

На сегодняшний день в арсенале врачей имеется огромное количество методов лабораторной и инструментальной диагностики, но всё равно вопрос о выборе метода диагностики остается открытым.

Изучив клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при ГИСО, можно сделать вывод, что основу составляют инструментальные методы исследования: компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковые исследования, эндоскопическая диагностика, рентгенологические исследования желудочно-кишечного тракта, а также позитронно-эмиссионная томография [104; 105]. Последняя в основном применяется с целью оценки эффекта терапии, методом выбора для выявления отдалённых метастазов и при подозрении на рецидив.

Компьютерная томография представляет из себя наиболее чувствительный метод определения локализации, размеров и степени инвазии опухоли, наличия или отсутствия метастазов [106–108]. Применение болюсного контрастирования позволяет лучше визуализировать опухоли. При этом, небольшие ГИСО выглядят однородными, четко очерченными гиперваскулярными интрамуральными образованиями с гомогенным ослаблением. Для ГИСО больших размеров характерна неоднородность центральной зоны, которая соответствует участку некроза и имеет неправильную форму [109; 110]. Живая ткань опухоли большого размера

представлена усиленной периферической областью. В основном все опухоли имеют четкие очертания, однако при наличии инвазии в соседние структуры определяет их злокачественность. Данный метод наиболее информативен для выявления метастазов, которые характеризуются гетерогенным усилением после внутривенного введения контрастного вещества. Выявленные очаги могут быть и гипо- и гипervasкулярными, в основном это характерно для метастазов в печени. Крупные же очаги в большинстве случаев имеют центральную гиподенсную зону, за счет наличия участка некроза в центре. Наличие метастазов в лимфоузлах в совокупности с большой опухолью в брюшной полости с большой долей вероятности позволяет предположить лимфому или рак, но совсем не обязательно является признаком ГИСО. В связи с тем, что лимфоузлы поражаются в 6 – 8% случаев, наличие метастазов в них при большой опухоли брюшной полости с большей долей вероятности позволяет предположить лимфому или рак, но никак не ГИСО. Не стоит забывать и о метастазах в костях [111; 112] и легких [113; 114], а также таких явлениях, как кишечная непроходимость и инвазия в магистральные сосуды, хотя эти явления и встречаются крайне редко, даже при опухоли большого размера [115; 116].

Что касается магнитно-резонансной томографии, то она может использоваться в качестве дополнительного уточняющего метода исследования у больных с опухолевым поражением желудка и прямой кишки. В отношении оценки опухолевого поражения тонкой кишки и для выявления метастазов в брыжейку и сальник МРТ малоинформативна. В целом, характеристика образований при МРТ аналогична таковой при КТ [105; 117–119].

УЗИ чаще всего является первым методом исследования опухоли в силу сочетания доступности и информативности. Опухоль в большинстве случаев имеет четкие контуры и округлую форму. ГИСО имеет несколько сниженную эхогенность и часто обладает неоднородной структурой за счет участков некроза в центре. При учащенном дыхании и оценке перистальтики,

можно обратить внимание на связь образования с петлей кишки. Дуплексное сканирование помогает определить в опухоли единичные или множественные интра- и перинодулярные сосуды, в основном с артериальным кровотоком [1; 91; 120].

При эндоскопическом исследовании ГИСО представлена в виде образований округлой или овоидной формы. Если образование имеет небольшую форму, то видна неизменная слизистая, а в ряде случаев выявляются изъязвления над опухолью. Последнее часто говорит о злокачественности образования и является прогностически неблагоприятным фактором. Именно в данном случае велика вероятность развития желудочно-кишечного кровотечения, что служит поводом для обращения к врачу [12]. Эндосонографическое исследование визуализирует гастроинтестинальную стромальную опухоль как гипоэхогенное образование, которое имеет гомогенную или гетерогенную структуру в зависимости от степени злокачественности. Чаще всего такая ГИСО исходит из мышечной пластинки слизистой или мышечного слоя стенки органа [121].

ПЭТ или ПЭТ/КТ с использованием фтордезоксиглюкозы является основным методом выбора при подозрении на метастазирующую опухоль или в качестве оценки ответа на химиотерапию [1; 122; 123] [124].

Хотя большинство авторов сходятся во мнении, что для достоверной оценки гистологического варианта опухоли недостаточно данных, полученных в результате одного только ультразвукового исследования, такие попытки неоднократно предпринимались [125]. В ходе УЗИ можно определить структуру, размер и контуры образования, а исходя из этих сведений пытаться оценить степень злокачественности опухоли [126].

В 2000 году L. Palazzo и соавторы, а позже в 2002 году E. Shen и соавторы предложили оценивать злокачественный потенциал ГИСО на основании ультразвуковых признаков. Так, размер более 4 см и неровный контур образования, наличие внутренних фокусов повышенной эхогенности или кист, а также стремительный рост при наблюдении в динамике дают

основания для неблагоприятного прогноза, связанного с высокой вероятностью злокачественности опухоли [127; 128].

В 2005 году М. Miettinen и соавторы представили анализ данных более 1700 пациентов, где пришли к выводу, что у больных с ГИСО малых размеров – в диаметре до 2 см, не было выявлено метастазов. Вышеуказанные данные позволяют считать малый размер опухоли прогностически благоприятным фактором [71].

L. Palazzo с соавторами для более удобной оценки степени злокачественности опухоли предложили выделить 3 основных параметра: неровный контур опухоли, присутствие в ней анэхогенных зон и увеличенный размер регионарных лимфоузлов. Следует отметить, что последний критерий не актуален в свете рассмотрения ГИСО. Авторы утверждают, что чувствительность и специфичность каждого из этих критериев составляет 91% и 88% соответственно и достигают 100% при наличии двух критериев из трех [128].

В большинстве случаев для окончательного определения гистогенеза, несмотря на широкий выбор диагностических средств, до сих пор необходимо получение ткани самой опухоли.

До сих пор открытым остается вопрос о биопсии опухоли так как в случае подслизистых образований возможности щипцовой биопсии весьма ограничены, а резекция части опухоли чревата возможными осложнениями, среди которых диссеминация процесса и кровотечение из опухоли. Чрескожная биопсия также является затруднительной при небольших размерах образования и может привести к диссеминации процесса. Такую процедуру следует выполнять только с целью подбора химиотерапии в случае крупной опухоли, резекция которой затруднена [91].

Новые возможности открывает аспирационная биопсия подслизистых новообразований желудочно-кишечного тракта под контролем эндоскопического УЗИ [129; 130]. Подобный подход позволяет получить материал для гистологического и иммуногистохимического анализа в 70%

наблюдений [131, С. 60].

В 2007 году К. Arahoshi с соавторами опубликовали исследование, в котором поделились собственным опытом выполнения биопсии. В описанной работе первичное микроскопическое исследование проводилось непосредственно в операционной, а в случае недостаточного количества материала прибегали к повторной аспирационной биопсии. Такой подход позволил достигнуть 100% эффективности манипуляции [132].

P. Chatzipantelis и соавт. в своей работе применили такой же подход к биопсии и по их данным верификация диагноза при анализе мазка непосредственно в операционной достигнута лишь 82,4% наблюдений. В остальных (17,6%) случаях требовалось лабораторное иммуногистохимическое исследование фиксированного материала [133].

Диагностическая точность аспирационной биопсии под контролем эндосонографии является очень высокой и по разным литературным данным колеблется в пределах 91%-100% [132; 134; 135].

В проспективном исследовании проводился поиск специфичных для ГИСО маркеров в периферической крови: оценивалась возможность определения специфичных мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК с использованием ПЦР. Авторы показали возможность использования цоДНК для определения активности заболевания [136].

Особое место стоит уделить дифференциальной диагностике гастроинтестинальных стромальных опухолей. В одном ряду с ГИСО представлены мезенхимальные опухоли и другие образования ЖКТ, покрытые неизменной слизистой. Чаще всего приходится проводить дифференциальную диагностику с истинными гладкомышечными опухолями, шванномой, липомой, нейроэндокринной опухолью, эктопированной поджелудочной железой. Такие образования как нейрофиброма, воспалительный фиброзный полип, воспалительная миофибробластическая опухоль, гранулярно-клеточные опухоли, сосудистые опухоли и метастазы в стенке желудочно-кишечного тракта, встречаются

очень редко и поэтому в их клиническое значение в практической дифференциальной диагностике невелико [1; 137].

Макроскопические препараты ГИСО в основном представляют из себя ограниченные узлы или конгломераты узлов, с консистенцией плотно-эластичной ткани, обладающей кистозными полостями. Относительно характера роста опухоли – рост может быть как внутриорганный, внеорганный, так и смешанный. На разрезе опухолевая ткань имеет беловатую желтоватую окраску или коричнево-красную с участками некроза и кровоизлияний [56; 57; 71].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли представлены 7-и типами клеток: веретенообразные, плазмочитоидные, эпителиоидные, зернистые, миксоидные, перстневидные и многоядерные [57; 120]. В зависимости от представленного типа клеток можно выделить следующие гистологические варианты ГИСО: веретеночлеточные (встречаются в 70% случаев), эпителиоидночлеточные (встречаются в 20% случаев) и смешанные (встречаются в 10% случаев) [57; 138].

Основным методом диагностики ГИСО является иммуногистохимический метод исследования [139–141]. У ГИСО в 95% наблюдений отмечается экспрессия тирозинкиназного рецептора КИТ (CD 117), что и является отличительной чертой от других мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта [71]. Менее специфичным для ГИСО является рецептор кроветворных стволовых клеток и эндотелиоцитов – антиген CD34. Встречается в 80% наблюдений в желудке, в 50% - в тонкой кишке и в 95% в пищеводе и прямой кишке. Так же при различных локализациях отмечается экспрессия виментина, почти в 80% наблюдений, и гладкомышечных маркеров, чаще актина – в 40% наблюдений, и в меньшей степени десмина – до 5% наблюдений. Почти в 5% наблюдений отмечается экспрессия нейрогенного специфического маркера S-100 протеина [59; 71; 138].

Однако, стоит отметить ещё пару высокоспецифичных маркеров ГИСО

– белок DOG-1 [14; 142–144] и маркер пролиферативной активности клеток (Ki-67). Экспрессия первого белка отмечается в 98% случаев вне зависимости от CD 117 и достаточно редко встречается в других опухолях, что делает данный белок весьма специфичным маркером. Экспрессия маркера Ki-67 увеличивается вместе с ростом «степени риска злокачественности» ГИСО и обычно применяется для оценки злокачественности и прогноза заболевания [145].

В 2002 году М. Miettinen опубликовал данные рандомизированного исследования, где отметил наличие прямой связи типа и локализации мутации в опухоли с её митотической активностью, степенью злокачественности и общим клиническим течением заболевания [146]. KIT мутации в экзонах 9, 11, 13 и 17 встречаются в 85% наблюдений. Так же в 3 – 18% наблюдений мутации в киназных доменах гена тромбоцитарного фактора роста PDGFRA в основном экзонах 12, 14 и 18. Почти в 12 – 15% наблюдений не удается выявить мутации в генах KIT и PDGFRA [147–149]. При рассмотрении KIT мутаций стоит отметить, что в 13 и 17 экзонах они встречаются весьма редко, причем первый случай связан с более агрессивным течением заболевания [120]. PDGFRA мутации связаны с низкой митотической активностью и более благоприятным клиническим течением – подобные опухоли наиболее часто локализованы в желудке [150]. Особенно важным моментом в диагностике и лечении ГИСО является определение мутационного статуса, что позволяет достичь лучшего терапевтического эффекта.

По рекомендациям Российского общества онкологов RUSSCO, ESMO и ASCO, основанием для постановки диагноза ГИСО могут служить: клиническая картина, эндоскопические данные, результаты компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, а также результаты морфологического исследования биоптата или удаленной опухоли.

Стадия заболевания выставляется при использовании системы TNM и классификации ГИСО Международного союза против рака (UICC).

Также существует схема оценки степени риска, основанная на размерах опухоли и количества митозов. Выделяют 4 степени риска метастазирования стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (таблица 1).

Таблица 1. Риск метастазирования ГИСО по М. Miettinen

Риск метастазирования	Размер опухоли см	Число митозов на 50 п/зр
Очень низкий риск	<2	<5
Низкий риск	2-5	<5
Средний риск	<5	6-10
То же	5-10	<5
Высокий риск	>5	>5
То же	<10	любое
»	Любой	>10

Но наиболее приемлема классификация, отражающая локализацию, размер и митотического индексе опухоли, предложенная Н.В. Rubin et al. в 2007г (таблица 2).

Таблица 2. Риск прогрессирования заболевания в зависимости от локализации, размера, митотического индекса опухоли

Митотический индекс (в 50 полях зрения)	Размер (см.)	Риск рецидива заболевания, в %			
		Желудок	Тонкая кишка	12 п.к.	Прямая кишка
<5	<2	0	0	0	0
	>2 <5	1,9	8,3	4,3	8,5
	>5 <10	3,6	*	24	*
	> 10	10	34	52	57
>5	<2	*	*	*	54
	>2 <5	16	50	73	52
	>5 <10	55	*	85	*
	> 10	86	86	90	71

* - нет данных

С целью разработки прогностических шкал риска, оцениваются клиничко-патологические показатели, влияющие на прогноз пациентов с метастическим и рецидивирующим течением [151; 152].

Изучив данные литературы, можно сказать, что «золотого стандарта» в диагностике ГИСО на данный момент нет. Только использование совокупности методов исследования позволяет более точно поставить диагноз, оценить степень злокачественности, определить прогноз заболевания и выбрать наиболее оптимальный объем оказываемой помощи.

1.5. Особенности лечения ГИСО

В лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей основная роль отводится к формированию мультидисциплинарного комплексного подхода к данной группе больных. Комплексный характер включает в себя хирургическое лечение, химиотерапию, как адъювантную так и неoadъювантную, и лучевую терапию. Хирургическое лечение является методом выбора при отсутствии признаков диссеминации процесса.

Оптимальной хирургической тактикой является радикальное удаление опухоли единым блоком с морфологически негативными краями резекции

отступя от опухоли не менее чем 2 см [46]. При выявлении опухолевых клеток в краях резекции показано выполнение ререзекции [153]. Опухолевый конгломерат необходимо удалить единым блоком в пределах здоровой ткани [154]. При выполнении оперативного вмешательства разрыв капсулы и структуры опухоли повышает риск рецидива [155] и возникновению имплантационных метастазов [33; 156]. Особенностью во время оперативного вмешательства являются данные тщательной ревизии органов брюшной полости, если в ходе которой имеются хоть малейшие подозрения на инвазию в соседние структуры, необходимо расширить объем оперативного вмешательства и выполнить комбинированную резекцию соседних структур в пределах здоровых тканей. Так же, учитывая, что ГИСО крайне редко метастазируют в регионарные лимфоузлы, порядка 5% случаев, выполнять лимфодиссекцию не рекомендуется. Исключением является наличие увеличенных лимфоузлов, которые подлежат удалению [157; 158].

Оперативный объем зависит, как правило, от локализации опухоли характера её роста [74][25] и размеров [153]. При локализации в желудке операциями выбора являются атипичная резекция желудка, дистальная или проксимальная резекция желудка, гастрэктомия, гастропанкреатодуоденальная резекция. При локализации в тонкой кишке – панкреатодуоденальная резекция, резекция участка тонкой кишки, в толстой кишке – гемиколэктомия или резекция поперечно-ободочной кишки. При локализации опухоли в прямой кишке необходимо учитывать возможность выполнения сфинктерсохраняющей операции [75; 92; 107; 159–161].

В литературе остается открытым вопрос о целесообразности удаления большого сальника. В 2010 году П. П. Архири в своей работе, проводимой на базе РОНЦ им. Н. Н. Блохина, выражает мнение, что экстирпация большого сальника является необходимым компонентом при оперативном вмешательстве по поводу ГИСО независимо от локализации опухоли [162]. Однако необходимо отметить, что в рекомендациях ESMO и NCCN, достаточный объем оперативного вмешательства определен как удаление

видимой опухоли при отсутствии в краях резекции опухолевых клеток, что соответствует оптимальному объему с негативными краями резекции. При нарушении целостности опухоли во время операции и/или наличии признаков прорастания опухоли за пределы капсулы значительно повышается вероятность имплантационного метастазирования, в связи с чем показана экстирпация большого сальника [163–165].

Частота рецидивов при местнораспространенном варианте ГИСО, несмотря на проведенное радикальное оперативное вмешательство, приблизительно возникает в 35% наблюдений. 5-летняя медиана выживаемости больных после радикального хирургического лечения составляет в среднем 50 – 65%. Однако, у больных с опухолями более 10 см 5-летняя медиана выживаемости составляет уже всего 20% [152, С. 142; 166–169].

В 2000 году R. P. Dematteo и соавторы опубликовали данные своей работы, в которой проанализировали результаты лечения 200 пациентов с ГИСО у которых в более чем в 50% наблюдений отмечалась локализация опухоли в желудке. Первично выявленная опухоль была у 93 пациентов, у 80 из них выполнена радикальная операция, при дальнейшем наблюдении выживаемость составила 54 % [92]. Спустя 3 года Y. Fujimoto и соавторы представили опыт 140 пациентов, которым было выполнено радикальное оперативное вмешательство по поводу ГИСО желудка. При дальнейшем наблюдении 129 пациентов 5- и 10-летняя выживаемость составила 93% и 88%, соответственно [170].

Согласно рекомендациям ESMO 2017 года за больными с неэпителиальными опухолями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, размеры которых меньше 2 см показано динамическое наблюдение. Динамика оценивается по данным лучевых и эндоскопических методов диагностики в интервале 6 – 12 месяцев. При прогрессировании заболевания – увеличение роста в период динамического наблюдения показано хирургическое лечение. При опухолях размером более 5 см, крайне похожие

на ГИСО, показано хирургическое лечение.

Согласно рекомендациям NCCN 2017 года, лапароскопические операции не являются стандартными и могут быть выполнены больным с опухолями менее 2 см. Однако, в последние годы роль лапароскопической хирургии стабильно растет. Все чаще в литературе встречаются описания лапароскопических и лапароскопически-ассистированных резекций, поднимаются вопросы эффективности и онкологической безопасности при удалении крупных опухолей лапароскопическим доступом, сохранив принципы радикализма и абластики. Например, в 2006 году Y. W. Novitsky и соавторы доложили опыт выполнения 50 лапароскопических резекций при локализации опухоли в желудке. Средние размеры опухоли составили 4.4 см, от 1.0 до 8.5 см. Всем больным было выполнено радикальное хирургическое лечение. Средний срок наблюдения составил 1.5 года, выживаемость за этот период составила 92%, данных за рецидив заболевания нет [74; 146; 171–176].

Оптимальное лечение ГИСО прямой кишки остается спорным из-за крайне низкого уровня заболеваемости [177]. В 2020 году опубликованы результаты ретроспективного исследования P. Shu и соавт. У 71 пациента с ГИСО прямой кишки проведено местное иссечение опухоли или сегментарная резекция кишки, по результатам сделан вывод, что выбор хирургического метода не оказывает влияния на прогноз пациента, при этом местное иссечение является предпочтительным из-за меньшего количества травматических поражений и более короткого срока пребывания в стационаре [178].

Как первая линия лекарственной терапии в лечении ГИСО применяется таргетная терапия иматинибом мезилатом [179; 180]. Стандартная лечебная доза препарата составляет 400 мг в сутки. Препарат связывается и ингибирует рецепторы c-kit, в конечном итоге, тормозит механизм опухолевого роста. Эффективность данной терапии доказана на основании анализа большого числа наблюдений, которые довольно часто встречаются в

литературе, что подтверждает клиническую значимость данного вида терапии [166; 181–184].

У больных с локализацией мутации в 11 экзоне КИТ терапевтический ответ отмечается в 85%, а с мутацией в 9 экзоне – 48% случаев [185]. Первичная резистентность в свою очередь связана с локализацией мутации в 17 экзоне КИТ и 18 экзоне PDGFRA. Во время лечения Иматинибом развиваются также вторичные мутации, резистентные к препарату. В таких случаях в качестве тирозинкиназного ингибитора и второй линии терапии, следует применять Сунитиниб малат [160; 186], в том числе у детей [187]. Разрабатываются и другие протоколы лечения пациентов с устойчивостью к Иматинибу учетом патофизиологических особенностей [187; 188].

Вторичные мутации приводят к высокой меж- и внутриопухолевой гетерогенности. Ингибирование убиквитин-протеасомного механизма с помощью бортезомиба оказывается эффективным за счет двойного механизма подавления транскрипции Kit и активизации проапоптотического гистона H2AX. Клиническое применение этой группы препаратов долгое время оставалось проблематичным ввиду побочных эффектов. Ингибиторы протеасомы 20S второго поколения (деланзомиб, карфилзомиб, иксазомиб) продемонстрировали свою высокоэффективность *in vitro* и *in vivo*, в том числе на моделях, устойчивых к Иматинибу. Напротив, b-AP15 и MLN4924 были эффективны только в высоких концентрациях или имели в основном цитостатические эффекты. Тем не менее, ингибиторы протеасомы 20S являются многообещающей стратегией в лечении ГИСО для преодоления резистентности к Иматинибу [189].

Комбинация биниметиниба, селективного ингибитора MEK, и пексидартиниба (PLX3397), ингибитора рецептора колониестимулирующего фактора-1(CSF-1 R), КИТ и FLT3, продемонстрировала хорошую переносимость и значимую клиническую активность в 1 фазе исследования у пациентов, устойчивых к иматинибу. PLX9486 ингибирует первичные мутации КИТ и мутации экзонов 17 и 18, однако, в отличие от Сунитиниба, он

не имеет активности при мутации в экзонах 13 и 14 [190].

Разрабатываются и изучаются модели дозирования различных ингибиторов тирозинкиназ и других препаратов с точки зрения их эффективности, безопасности и экономической целесообразности у пациентов разной этнической принадлежности с ГИСО [191; 192]. Таргетная терапия Иматинибом остается «золотым стандартом» лечения больных с неоперабельными местнораспространенными и/или метастатическими ГИСО [193].

Возникающие в ходе лечения осложнения в основном зависят от локализации и размера опухоли. Наиболее частое осложнение – желудочно-кишечное кровотечение, встречается почти в 50% наблюдений [194–198]. Также при распаде опухоли может развиваться клиническая картина перитонита. При внутрипросветном росте опухоли может развиться тонко- или толстокишечная непроходимость за счет обтурации просвета кишки. В подобных случаях показано экстренное хирургическое вмешательство, принципы выполнения которого не должны отличаться от применимых в плановых операциях. Когда выполнение радикального оперативного вмешательства невозможно, либо есть высокие риски травматичности рекомендовано выполнить минимальный объем хирургического вмешательства с дальнейшим проведением неоадьювантной терапии. Спустя 6 – 12 месяцев, достигается максимальный терапевтический эффект, после чего показано радикальное хирургическое лечение [199–201].

Подводя итоги вышесказанного, можно заключить, что ГИСО представляют собой опухоли, в лечении которых необходим мультидисциплинарный персонифицированный подход. Своевременное выявление, правильная постановка диагноза и совместная работа специалистов с каждым больным помогает оказать адекватную онкологическую помощь в полном объеме и добиться хороших результатов лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинического наблюдения

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Диссертационная работа выполнена в ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации. В основу работы положены результаты обследования и лечения 68 пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ различных возрастных групп, наблюдавшихся с 2012 по 2018 гг.

В исследование включены пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению по поводу ГИСО верхних отделов ЖКТ в указанных учреждениях в период с 2012 по 2018 гг. Перед включением в выборку у всех пациентов было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Работа выполнена в виде проспективного двухцентрового рандомизированного исследования с оценкой результатов диагностики и лечения больных. Рандомизация по виду хирургического вмешательства была выполнена методом конвертов.

Во всех случаях диагноз подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследования удаленной опухоли.

В результате проведенной рандомизации пациенты были разделены на 2 группы:

- группа I (сравнения) – 33 пациента, которым выполнялось традиционное хирургическое оперативное вмешательство;

- группа II (основная) – 35 пациентов, которым выполнялось лапароскопическое оперативное вмешательство.

2.2 Общая характеристика больных

При оценке больных относительно пола были получены следующие данные. Мужчины – 26 (38,2%), женщины – 42 (61,8%) (Таблица 3).

Таблица 3. Распределение больных в группах по половому признаку

	Мужчины		Женщины	
Группа I	12	36,3%	21	63,7%
Группа II	14	40%	21	60%
Общее кол-во больных	26	38,2%	42	61,8%

Распределение больных как мужского, так и женского пола относительно равнозначно во всех группах. В группе I соотношение мужского и женского пола 1:1,75, а в группе II 1:1,5, соответственно.

При возрастной оценке использовалась общепринятая возрастная классификация ВОЗ [], согласно которой от 25 до 44 лет – молодой возраст, от 45 до 59 лет средний возраст, от 60 до 74 лет – пожилой возраст, от 75 до 89 лет – старческий возраст и от 90 и более – долгожители.

При оценке распределения больных ГИСО согласно возрастным группам видно, что среди них максимальная доля лиц среднего возраста – 30 (44,1%), пожилого возраста – 15 (22%), молодого возраста – 14 (20,5%) и старческого возраста – 9 (13,4%). Средний возраст больных составил 56,9 лет со средним отклонением $\pm 14,55$. Вышеуказанные данные представлены в таблице 4 и на рисунке 1.

На основании этих данных, можно сделать вывод, что, больные в группах относительно возрастных групп и медианы отклонения распределились относительно равнозначно.

Все больные с подозрением на наличие ГИСО, подвергались комплексному клиническому и инструментальному обследованию. Диагноз,

установленный на амбулаторном этапе, соответствовал окончательному у 61 (89,7%) больного. В 7 (10,3%) случаях ГИСО явилось находкой при дообследовании по поводу другого заболевания.

	Молодой возраст (от 25 до 44 лет)		Средний возраст (от 45 до 59 лет)		Пожилой возраст (от 60 до 74 лет)		Старческий возраст (от 75 до 89 лет)		Медиана возраста
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	
Группа I	7	21,2%	14	42,4%	7	21,2%	5	15,2%	55,8 ± 13,67
Группа II	7	20,0%	16	45,7%	8	22,9%	4	11,4%	56,4 ± 14,42
Общее кол-во больных	14	20,5%	30	44,1%	15	22,0%	9	13,4%	56,9 лет ± 14,55

Таблица 4. Распределение больных по возрастным группам согласно классификации ВОЗ, медиана возраста со средним отклонением.

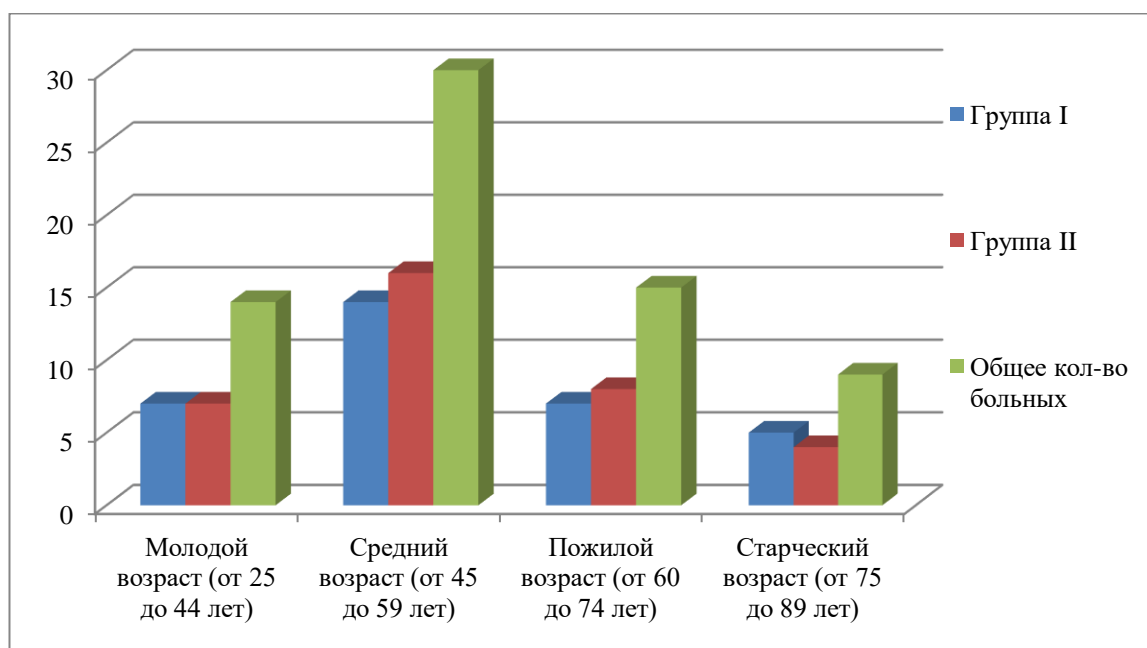


Рис. 1. Распределение больных по возрастным группам согласно классификации ВОЗ по группам.

На этапе обследования сопутствующие болезни выявлены у 60 (88,2%) больных. Превалирующей явилась сердечно-сосудистая патология. Так, у 49 (72,0%) больных была гипертоническая болезнь, у 42 (61,7%) больных – ишемическая болезнь сердца и у 9 (13,2%) больных – постоянная форма мерцательной аритмии. Второе место – это патология со стороны эндокринной системы: сахарный диабет – 28 (41,2%) больных, состояния после тиреоидэктомии, больные, постоянно принимающие L-тироксин – 3 (4,4%) случая. Третье место – это сопутствующая патология пищеварительного тракта: хронический панкреатит – 14 (20,6%) случаев, желчнокаменная болезнь – 7 (10,3%) случаев и дивертикулярная болезнь – 5 (7,3%) случаев. Сопутствующая патология со стороны других систем: хронический пиелонефрит – 3 (4,4%) случая, мешотчатая аневризма селезеночной артерии – 1 (1,5%) случай, хроническая венозная недостаточность вен нижних конечностей – 12 (17,6%) случаев и мочекаменная болезнь – 3 (4,4%) случая. Таким образом, от 2 до 4 сопутствующих заболеваний было у 24 (35,3%) больных. Распределение больных в группах относительно наличия сопутствующей патологии формировалось относительно равнозначно.

Наличие сопутствующей патологии потребовало использования дополнительных методов лабораторной и инструментальной диагностики с последующей медикаментозной коррекцией состояния больных с целью профилактики послеоперационных осложнений.

После оценки общего состояния пациентов проводился анализ локализации патологического процесса. Так, из 68 пациентов ГИСО опухоль локализовалась в желудке в 49 случаях (72,0%), двенадцатиперстной кишке – 12 (17,7%) и тонкой кишке – 7 (10,3%) (Рис. 2).

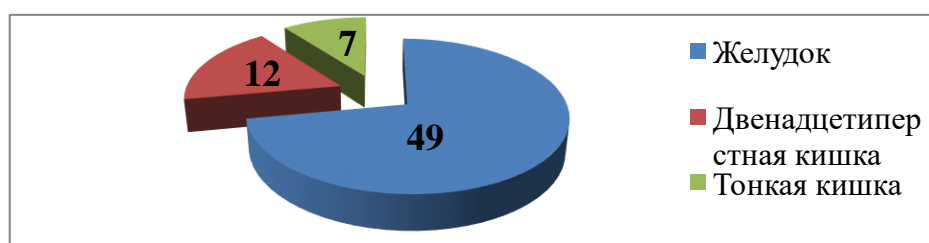


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от локализации ГИСО.

Таблица 5. Распределение больных в группах относительно локализации опухолевого процесса

	Желудок (кол-во больных, %)		Двенадцатиперстн ая кишка (кол-во больных, %)		Тонкая кишка (кол-во больных, %)	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Группа I	22	66,7%	8	24,2%	3	9,1%
Группа II	27	77,2%	4	11,4%	4	11,4%
Общее кол-во	49	72,0%	12	17,7%	7	10,3%

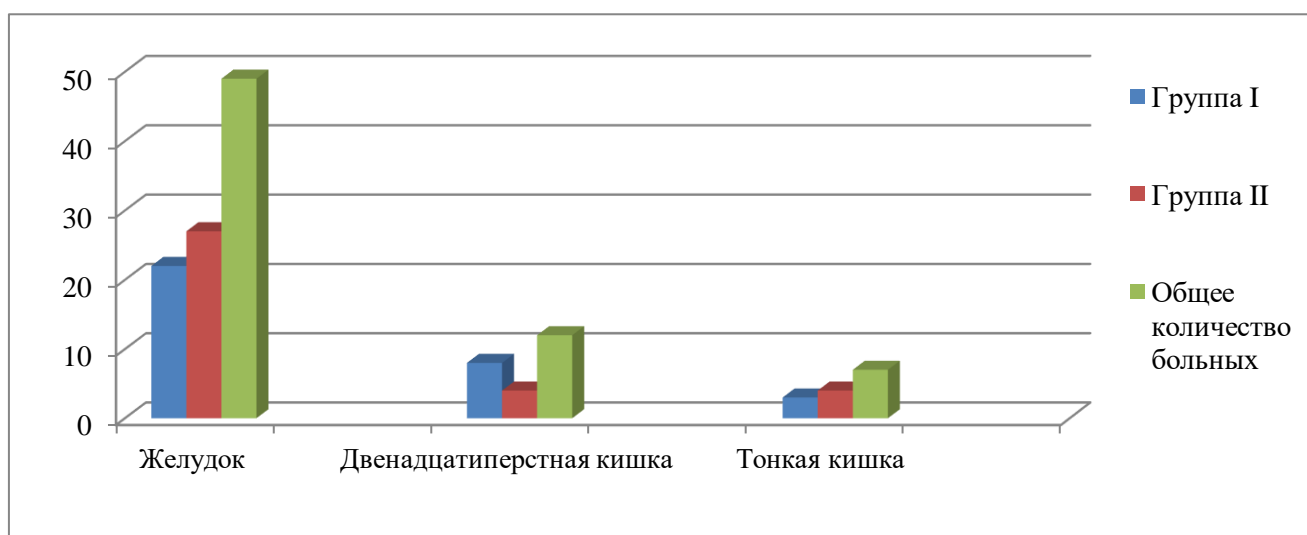


Рис. 3. Распределение больных в группах в зависимости от локализации опухолевого процесса.

На основании вышеизложенных данных, видно, что больные в группах распределились неравномерно. В группе I количество больных относительно локализации опухолевого процесса в двенадцатиперстной кишке по сравнению с группой II больше в 2 раза, несмотря на то что данные не являются статистически достоверными.

После выявления патологического процесса и определения локализации оценивали размеры опухоли. Размеры варьируют от 1,5 см до 22,0 см, составляя в среднем $7,8 \text{ см} \pm 2,5$ (Рис. 4).

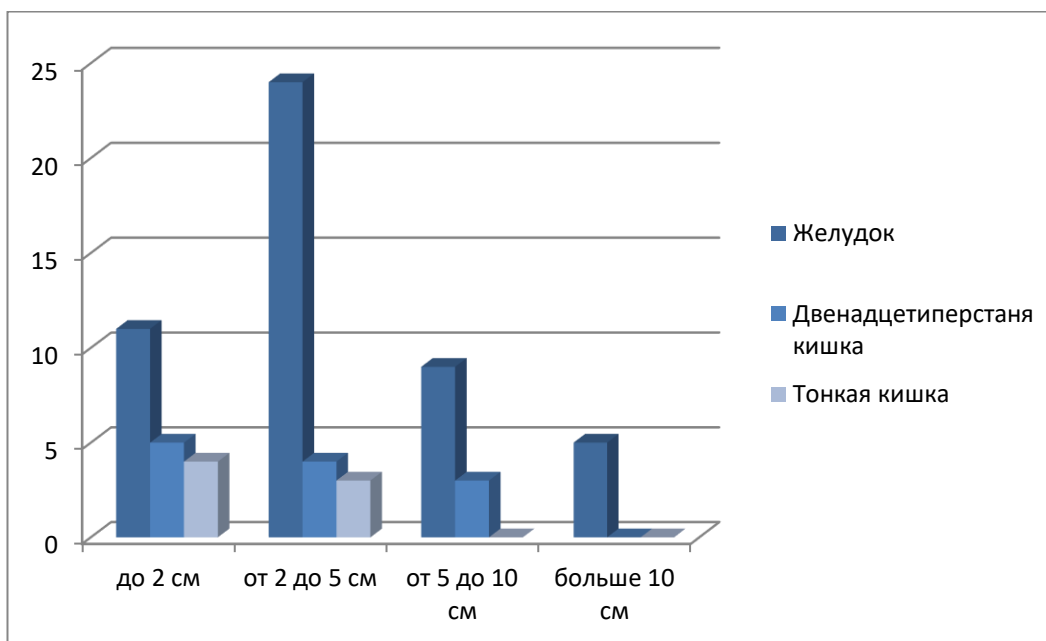


Рис. 4. Распределение больных согласно локализации и размерам ГИСО.

Таким образом, от 2,0 до 5,0 см в желудке – 24 случая, в двенадцатиперстной кишке – 4 случая и в тонкой кишке 3, в итоге выявлено у 31 больного – 45,6% от общего числа больных. До 2 см в желудке – 11 случаев, в двенадцатиперстной кишке – 5 случаев и в тонкой кишке 4, в итоге выявлено у 20 больных – 29,4% от общего числа больных. От 5,0 до 10,0 см в желудке – 9 случаев и в двенадцатиперстной кишке 3, в итоге выявлено у 12 больных – 17,6% от общего числа больных. И, размером больше 10,0 см опухоль локализовалась в желудке у 5 больных, что составило – 7,4% от общего числа случаев (Таблица 6).

Таблица 6. Распределение больных в группах относительно размеров и локализации опухолевого процесса

Размеры опухоли и локализация		Группа I		Группа II		Общее количество больных	
До 2 см	Желудок	5	15,1%	6	17,1%	11	16,2%
	ДПК	3	9,1%	2	5,7%	5	7,3%
	Тонкая кишка	2	6,1%	2	5,7%	4	5,9%
от 2,0 до 5,0 см	Желудок	10	30,3%	14	40,0%	24	35,3%
	ДПК	3	9,1%	1	2,9%	4	5,9%
	Тонкая кишка	1	3,0%	2	5,7%	3	4,4%
от 5,0 до 10,0 см	Желудок	4	12,1%	5	14,3%	9	13,3%
	ДПК	2	6,1%	1	2,9%	3	4,4%
	Тонкая кишка	-	-	-	-	-	-
Больше 10 см	Желудок	3	9,1%	2	5,7%	5	7,3%
	ДПК	-	-	-	-	-	-
	Тонкая кишка	-	-	-	-	-	-

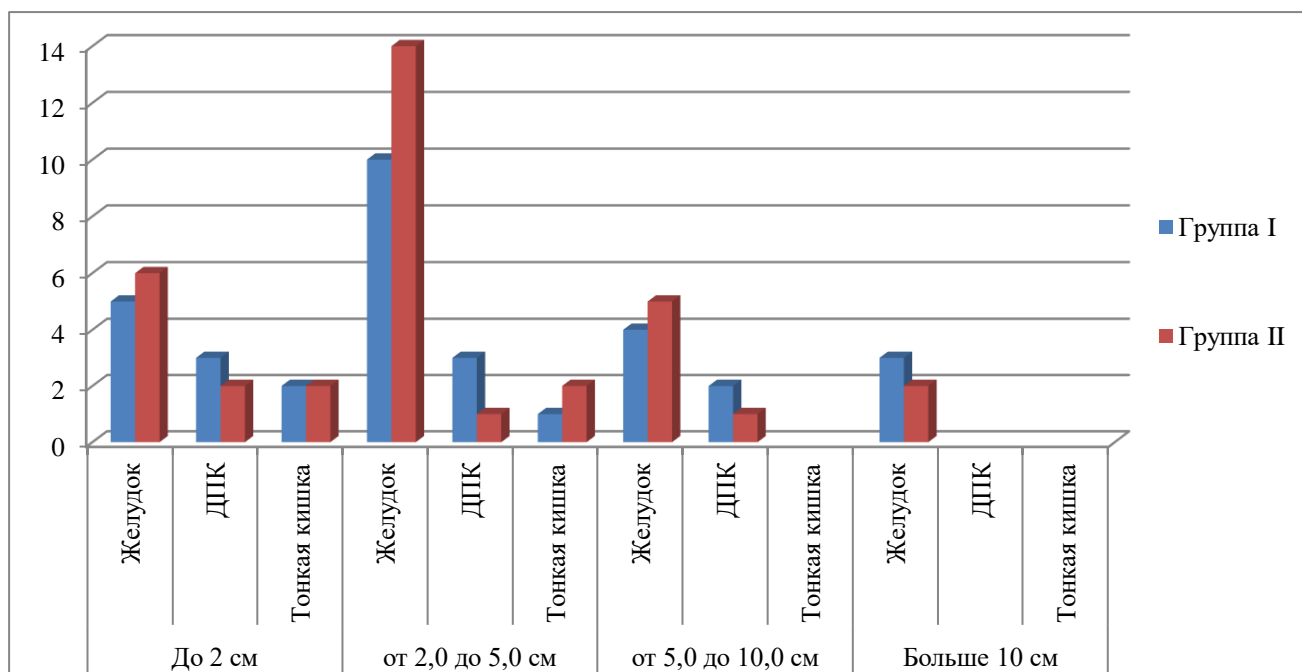


Рис. 5. Распределение больных в группах относительно размеров и локализации опухолевого процесса.

При оценке распределения больных в группах в зависимости от локализации и размера опухолевого процесса выявлено, что в группе I лидирующую позицию занимали опухоли желудка размером от 2 до 5 см – 10 случаев (30,3%), а замыкающую позицию - опухоль тонкой кишки размером 4,6 см в 1 случае (3,0%). В группе II отмечается идентичная картина в 40,0% случаев опухоль желудка размерами от 2 до 5 см, и 2 случая – опухоли двенадцатиперстной кишки размерами от 2 до 5 см и от 5 до 10 см – 3,5 см и 7,4 см соответственно.

После выполнялось полное клиническое и комплексное лабораторно-инструментальное обследование.

После поступления в стационар выполнялся полный комплекс лабораторно-инструментального обследования больных. Выполнялся набор клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, использующийся в ФКУ «Центральном военном клиническом госпитале им. П. В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации.

2.2.1 Физикальное исследование

Клинический осмотр включал оценку жалоб больного, сбор данных анамнеза и осмотр по органам и системам. При сборе анамнеза особое внимание уделялось длительности течения заболевания, характеру нарастания жалоб, наличию или отсутствию снижения массы тела, учитывались сопутствующие заболевания, ранее выполненные оперативные вмешательства, семейный анамнез, наличие аллергии к лекарственным препаратам.

2.2.2 Лабораторная диагностика

Из лабораторных методов исследования выполнялись клинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, проведенные по общепринятым методикам.

2.2.3 Лучевая диагностика

После выполнялся общепринятый перечень инструментальных обследований, включающий в себя эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерную и магнитно-резонансную томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование.

2.2.3.1 Ультразвуковая диагностика

Изначально выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости с дуплексным сканированием артерий и вен брюшной полости и забрюшинного пространства, с оценкой кровотока в патологическом процессе, при помощи аппарата GE Voluson E8 BT 13,5 с мультисекторным датчиком (Рис. 6).



Рис. 6. Аппарат УЗИ GE Voluson E8 ВТ 13,5.

При выполнении исследования выявляли опухоль, оценивали локализацию, размеры, контуры, эхогенность, структуру и распространённость на соседние органы и ткани. Далее, с использованием доплеровского сканирования, выполнялась оценка кровотока. На основании этого, делались выводы, о степени васкуляризации опухоли, наличие или отсутствии инвазии в сосуды за счет изменения ламинарного кровотока на турбулентный, оценку гемодинамических нарушений при условии сдавления и инвазии магистрального сосуда.

Затем выполнялось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки на аппарате SonoScape 220 чреспищеводным датчиком МРТЭЕ (Рис. 7).

Уделялось внимание кардиоэзофагальному переходу, характеру желудочного содержимого, состоянию слизистой. Оценивалась опухоль, признаки сдавления извне желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие изъязвлений, оценивались косвенные признаки гастростаза.



Рис. 7. Аппарат SonoScape 220 с чреспищеводным датчиком.

Задачи данного инструментального исследования включали определение локализации опухолевого процесса, размеров, структуры, наличие инвазии в магистральные сосуды и окружающие ткани.

2.2.3.2 Компьютерная томография

Следующим этапом диагностической оценки выполнялась компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости на аппарате Toshiba Aquilion Multi 64 с получением 5 мм срезов и шаге томографирования 10 мм в аксиальной проекции с контрастным усилением по стандартной методике (Рис. 8).



Рис. 8. Аппарат Toshiba Aquilion Multi 64.

Оценка изображений выполнялась в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы исследования. Данные, полученные при КТ исследовании, позволили получить изображение пораженного органа, дифференцировать и установить локализацию, распространённость патологического процесса. Оценивали локализацию, размеры, форму, структуру, контуры, наличие или отсутствие капсулы, наличие инвазии в магистральные сосуды, а также в окружающие ткани, наличие или отсутствие увеличенных лимфоузлов.

2.2.3.3 Магнитно-резонансная томография

В качестве альтернативы КТ, для пациентов с нарушением функции почек и непереносимости йодсодержащих контрастных препаратов, выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости на аппарате Toshiba Vantage Titan 1.5T (Рис. 9).



Рис. 9. Аппарат Toshiba Vantage Titan 1.5T.

Оценивались те же самые критерии, которые рассматривались на КТ. МР-критерием диагностики ГИСО являлось наличие гипоинтенсивного образования в T1-режиме, усиление интенсивности сигнала на SPAIR-последовательностях по сравнению с T2-взвешенными изображениями.

После проведения диагностического поиска, устанавливался предварительный диагноз, после которого больному в плановом порядке выполнялось оперативное вмешательство. Выбор оперативного вмешательства определялся путем рандомизации больных слепым методом. Далее выполнялась морфологическая оценка гистопрепарата.

Морфологическое исследование проводилось как срочное (интраоперационно), так и плановое. При срочном гистологическом исследовании оценивали наиболее важный критерий – наличие опухолевых клеток в краях резекции. При плановом гистологическом исследовании

выполнялась оценка гистологической структуры опухоли, степень дифференцировки и злокачественности.

После фиксации микропрепарата, гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином (по Ван-Гизону), резорцин-фуксином (по Харту), импрегнировались азотнокислым серебром (по Гордону-Свитсу), далее изучали в режиме световой микроскопии при различных увеличениях.

Дифференциальная диагностика ГИСО проводилась путем иммуногистохимического исследования гистологических полученных препаратов опухолей с набором антител к CD117, CD34, DOG1, гладкомышечному актину.

2.3 Статистическая обработка данных

Обработка и хранение материалов диссертации проводились на персональном компьютере Intel Core i5, использован текстовый редактор Microsoft Word из пакета офисных программ Microsoft Office 2010, для статистической обработки использован пакет офисных программ Statistica 6.0 («StatSoft», USA) и Microsoft Excel 2010 из пакета офисных программ Microsoft Office 2010 («Microsoft», USA).

Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического, средней ошибки среднего значения, среднеквадратичного отклонения – для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями.

Характер распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. Сопоставление групп по изучаемым параметрам проводили, используя критерии: U-критерий Манна—Уитни, точный Фишера, критерий Вальда—Вольфовица. Для анализа сопряженности применялся критерий χ^2 Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами – t-критерий, а для множественного сравнения использовались F-критерий и критерий Ньюмена-Кейлса. Для исследования статистической значимости

различий показателей между двумя группами, имеющими нормальное распределение, использовали критерий Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$).

Отдаленные результаты оценивали по методу Каплана-Майера с построением кривых выживаемости.

ГЛАВА 3. Результаты диагностики ГИСО

3.1. Клиническая диагностика

ГИСО – это особый вид опухоли, которая в большинстве случаев не имеет специфичных симптомов.

Основными характерными симптомами являются: боли в животе, чувство общей слабости, дискомфорта, тяжести в эпигастрии, наличие признаков желудочного или кишечного кровотечения.

Превалирующая жалоба для всех больных – болевой синдром. Постепенно боли в животе усиливаются, носят ноющий неинтенсивный характер, в основном локализуются в эпигастрии. Наличие болевого синдрома отмечали в 29 случаях (42,6%). Наличие постоянных болей, ноющего характера, с наличием субфебрильной температуры встретилось в 4 случаях (5,9%) и объяснялось размерами опухолевого процесса, наличием распада паренхимы опухоли и перифокальным воспалением.

Помимо превалирующего болевого синдрома, можно отметить наличие таких неспецифических жалоб, как общая слабость в 25 случаях (36,7%), чувство дискомфорта в верхних отделах живота в 18 случаях (26,5%), чувство тяжести в эпигастрии в 11 случаях (16,2%) и снижение массы тела в 10 случаях (14,7%) (Таблица 7).

Наличие признаков желудочного или кишечного кровотечения, обусловленные изъязвлением опухоли, встретились в 9 случаях (13,2%), размеры опухоли составили от 2 до 8 см. Необходимо отметить, что наличие кровотечения не коррелирует с размером опухоли. Признаки хронической постгеморрагической анемии обнаружены у 7 (10,3%) больных.

Только в 2-х случаях отмечена клиническая картина высокой хронической тонкокишечной непроходимости при размерах опухоли 19 и 22 см.

Таблица 7. Основные проявления ГИСО

Симптомы	Кол-во больных
Болевой синдром	29 (42,6%).
Общая слабость	25 (36,7%)
Чувство дискомфорта	18 (26,5%)
Чувство тяжести	11 (16,2%)
Снижение массы тела	11 (16,2%)
Желудочное/кишечное кровотечение	9 (13,2%)
Хроническая анемия	7 (10,3%)
Тонкокишечная непроходимость	2 (2,9%)

После изучения анамнестических данных переходили к осмотру больных. При физикальном обследовании у 29 (42,6%) больных отмечали наличие болевого синдрома в эпигастрии при пальпации. При пальпации оценивалась болезненность и наличие опухолевого конгломерата. У 17 больных (25%) была возможность пропальпировать опухоль, при этом оценивались размеры, плотность и подвижность. При аускультации органов брюшной полости выявляли усиленные кишечные шумы – в 2 (2,9%) случаях, «шум плеска» - в 2 (2,9%) случаях.

На основании полученных данных (жалоб, анамнеза и осмотра) пришли к выводу, что у больных с ГИСО нет специфических симптомов, которые позволили бы заподозрить эту патологию.

После выполнялась оценка лабораторных показателей. Стоит отметить, что у большинства больных имелись симптомы общей интоксикации (38 случаев), что свидетельствовало о дегидратации и гиповолемии, приводящей к гемоконцентрации и увеличению гематокрита. Если при ГИСО размерами

до 5 см отмечали увеличение Ht на $14,1\% \pm 0,46$ ($p \leq 0,05$), то при ГИСО более 5 см – на $25,2\% \pm 0,48$ ($p \leq 0,05$). Концентрация гемоглобина и количества эритроцитов особенно у больных с ГИСО больше 5 см составило $136,4 \pm 4,5$ г/л и $4,02 \pm 0,24 \times 10^{12}$ кл/л, соответственно. Что в принципе носит относительный характер, так как было обусловлено гиповолемией и гемоконцентрацией. При дальнейшем изучении данных анализа крови отметили, что лейкоцитоз наиболее выражен у больных с ГИСО более 5 см ($10,4 \pm 0,8 \times 10^9$ кл/л) и имел относительный характер. Рассмотрение других компонентов гемограммы не выявило значимых различий.

При рассмотрении биохимических показателей не выявили значимых различий. В отношении количества общего белка и уровня альбумина отметили снижение данных показателей до $60,1 \pm 1,8$ г/л и $31,2 \pm 1,4$ г/л ($p \leq 0,05$), соответственно, в основном у больных с ГИСО больше 5 см. Так же у всех больных отмечается статистически значимое снижение уровня сывороточного железа до $9,8 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p \leq 0,05$).

Подводя итог клинико-лабораторной части, можно сказать, что тщательный сбор жалоб, анамнеза в сочетании с физикальными объективными методами обследования и минимальными лабораторными данными не позволяют поставить предварительный диагноз и предположить локализацию опухолевого процесса.

3.2. Инструментальная диагностика

Основной арсенал в диагностике ГИСО – это УЗИ, эндосонография, ЭГДС, КТ с внутривенным контрастированием и МРТ.

Всем больным с ГИСО выполнялся полный перечень исследований с целью определения наиболее чувствительного метода.

По данным УЗИ органов брюшной полости заподозрить наличие опухоли получилось в 53 случаях (77,9%). Выявить опухоль менее 20 мм не

удалось ни в одном случае. Тем самым чувствительность данного метода составила 0,78 ($p \leq 0,05$).

Основным характерным УЗ-критерием является наличие округлого образования с четкими ровными контурами средней эхогенности, смещаемого при дыхании (Рис.10). С целью диагностической точности при УЗИ исследованиях, необходимо более тщательно осматривать зону эпигастрия, левого подреберья и мезогастрия, в проекции желудка и тонкой кишки.

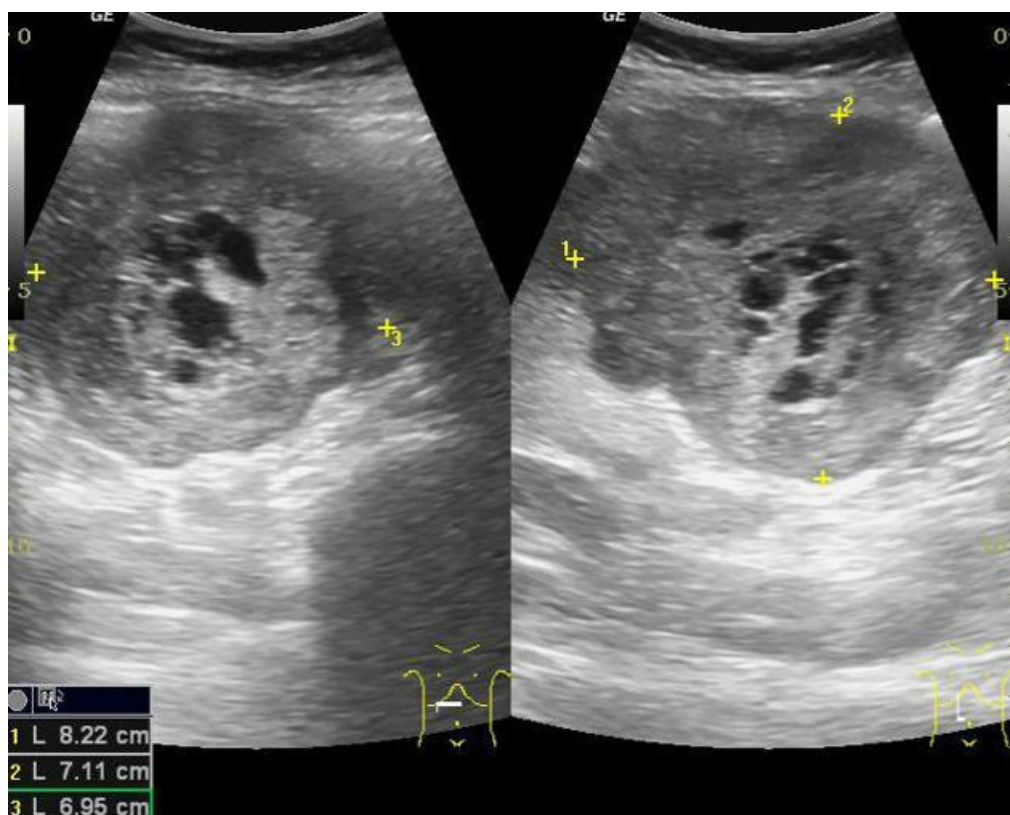


Рис.10. УЗИ картина ГИСО желудка.

Таким образом, можно утверждать, что трансабдоминальное УЗИ может являться скрининговым методом только при ГИСО размером более 20 мм.

По данным эндоУЗИ заподозрить наличие опухоли получилось в 56 случаях (82,3%). Тем самым чувствительность данного метода составила 0,82 ($p \leq 0,05$).

Характерным критерием ГИСО являлась наличие гипоэхогенной неоднородной структуры с неровным контуром, расположенной в мышечном слое стенки полого органа (Рис. 11). Прицельно оценивалось распространение за пределы капсулы, наличие увеличенных лимфоузлов.

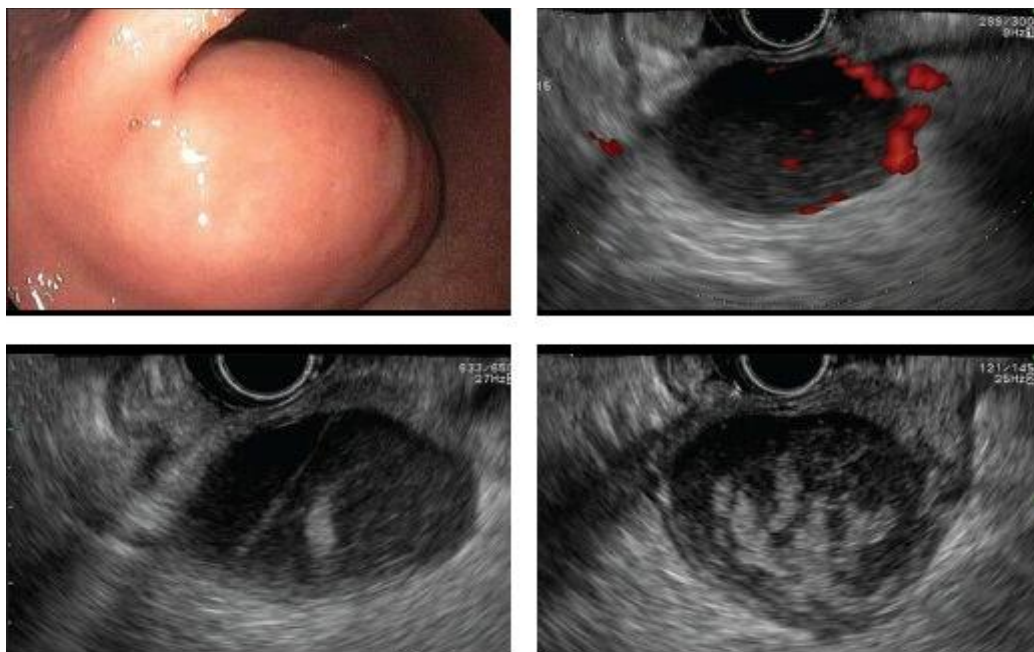


Рис. 11. ЭндоУЗИ картина ГИСО желудка.

Следовательно, данная методика является одним из современных методов диагностики ГИСО, обладающим высокой информативностью. Она дает возможность поставить предположительный диагноз, определить характер образования и его локализацию относительно слоев стенки полого органа, на основании этого можно уже судить о характере поражения.

По данным компьютерной диагностики заподозрить наличие опухоли получилось в 63 случаях (92,6%). Тем самым чувствительность данного метода составила 0,92 ($p \leq 0,05$).

На исследовании небольшие опухоли определялись как однородные, четко очерченные гипervasкулярные интрамуральные образования с гомогенным ослаблением контрастирования, подобным таковому для мышечной ткани, и средней степенью накопления контрастного вещества (Рис. 12).



Рис. 12. КТ картина ГИСО желудка до 5 см.

Большие опухоли представляли гетерогенный массы неправильной формы с неоднородной центральной зоной и усиленной периферической областью. В центре, как правило, были некротические массы, по периферии живые ткани опухоли. Наличие инвазии в соседние органы и метастазы заставляли подозревать их злокачественность. Максимальное контрастирование опухоли отмечалось в артериальную фазу (Рис. 13).



Рис.13. КТ картина ГИСО желудка более 10 см.

Таким образом, КТ брюшной полости является наиболее информативным методом инструментальной диагностики при ГИСО, позволяющим с высокой точностью определить локализацию опухоли, ее характеристики, а также, в большинстве случаев, и предположительный морфологический тип опухоли. Так же, данная методика позволяет, оценить распространённость опухолевого процесса – наличие увеличенных лимфоузлов, отдаленных метастазов. Метастазы в печени представляют собой очаги пониженной плотности с признаками слабого периферического контрастирования в артериальную фазу. Метастатическое поражение печени выявлено в 5 случаях (7,3%) у наблюдаемых больных после операции (Рис. 14).



Рис. 14. КТ картина метастаза ГИСО в печень.

Помимо получения информации о характере самой опухоли, по данным КТ брюшной полости оценивается вовлечение в опухолевый процесс окружающих органов и тканей, что имеет важное клиническое значение в определении дальнейшей тактики.

Магнитно-резонансная томография выполнена у 5 больных (7,4%), наличие опухоли подтвердилось во всех случаях. Данная процедура использовалась, как уточняющий метод исследования у пациентов с опухолевым поражением желудка и малоинформативна в отношении оценки опухолевого процесса тонкой кишки и при выявлении метастатического

поражения брыжейки и сальника. Картина образования при МРТ соответствует таковой при КТ (Рис. 15).

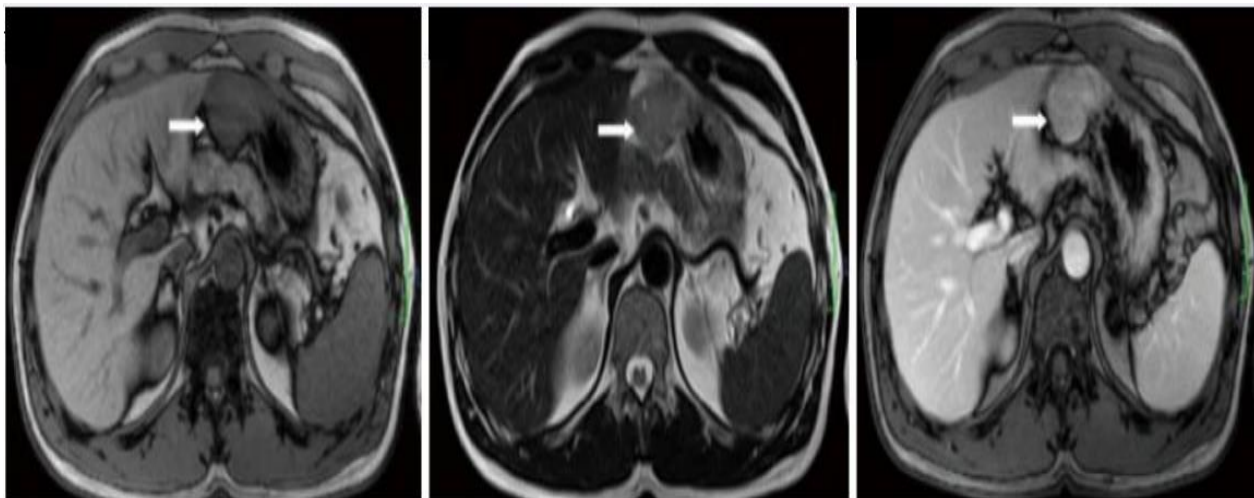


Рис. 15. МР-картина ГИСО желудка.

По данным эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки заподозрить наличие опухоли получилось в 52 случаях (76,4%). Тем самым чувствительность данного метода составила 0,76 ($p \leq 0,05$).

ГИСО при ЭГДС определялись в виде образований округлой или овоидной формы. Небольшие (не более 2 см) образования были покрыты неизменной слизистой. Наличие изъязвления над опухолью позволяло судить об относительности злокачественности образования и возможности желудочно-кишечного кровотечения (Рис. 16).



Рис. 16. Эндоскопическая картина ГИСО желудка.

Диаграмма, представленная на рисунке 17, иллюстрирует сравнение методов инструментальной диагностики ГИСО. Ни один из приемов не позволил выявить все случаи заболевания, каждый из них имеет собственные ограничения. Это говорит о необходимости использовать комплексный подход для постановки точного диагноза.

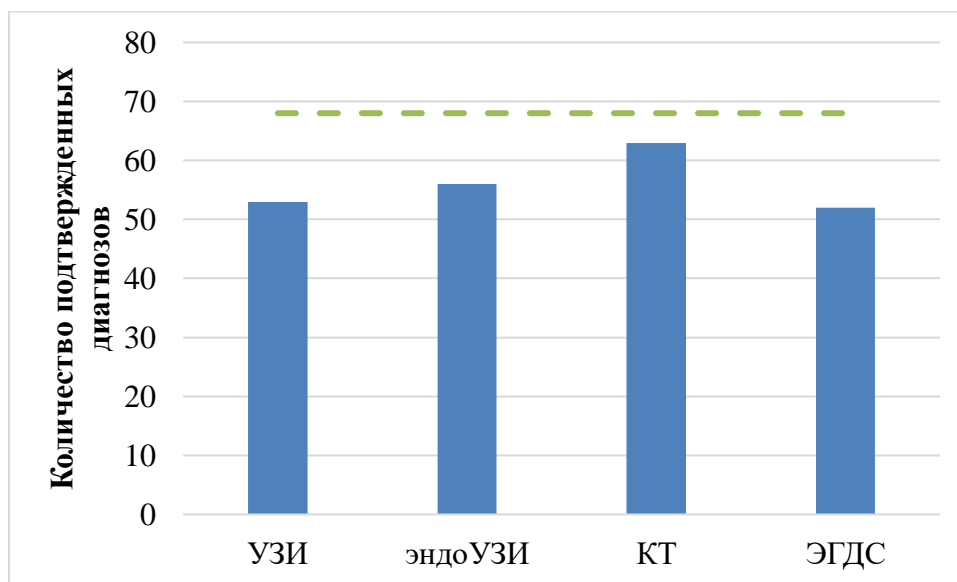


Рис. 17. Сравнение различных методов инструментальной диагностики ГИСО.

Таким образом, проведенный анализ клинических проявлений ГИСО показал отсутствие специфических и, тем более, патогномоничных симптомов, характерных для данной опухоли. Учитывая отсутствие специфической клинической симптоматики, основная роль в дооперационной диагностике принадлежит инструментальным методам исследования. Только комплексный инструментальный подход позволяет правильно оценить клинический случай и определить наиболее оптимальную тактику лечения.

3.3. Иммуногистохимическая картина ГИСО

Одно из ведущих мест в диагностике ГИСО занимает иммуногистохимический анализ. Отличительной чертой мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта является экспрессия CD117 (KIT).

Проведен анализ экспрессии CD117, DOG1, CD 34 и гладкомышечного актина.

Получили, что экспрессия маркера CD117 (Рис. 18) наблюдалась в 66 (97%) случаях. При этом выраженная реакция (+++) наблюдается в 31 (45,6%) случаях, умеренно-выраженная (++) – в 28 (41,2%) случаях и слабая (+) – в 7(10,3%) случаях (Рис. 19).

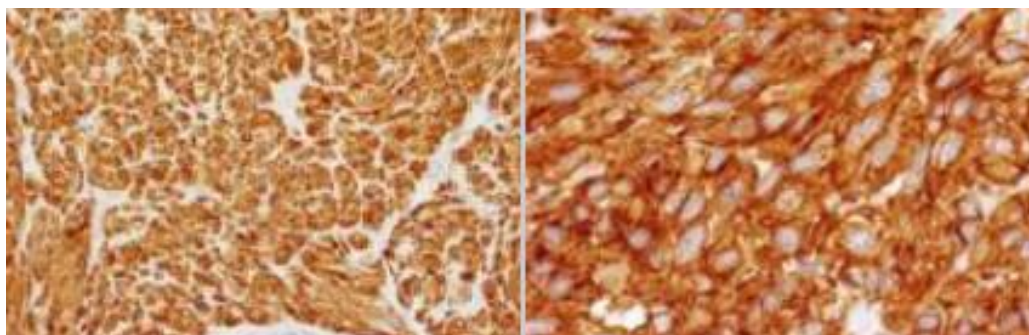


Рис. 18. ГИСО желудка, CD 117 (+++).

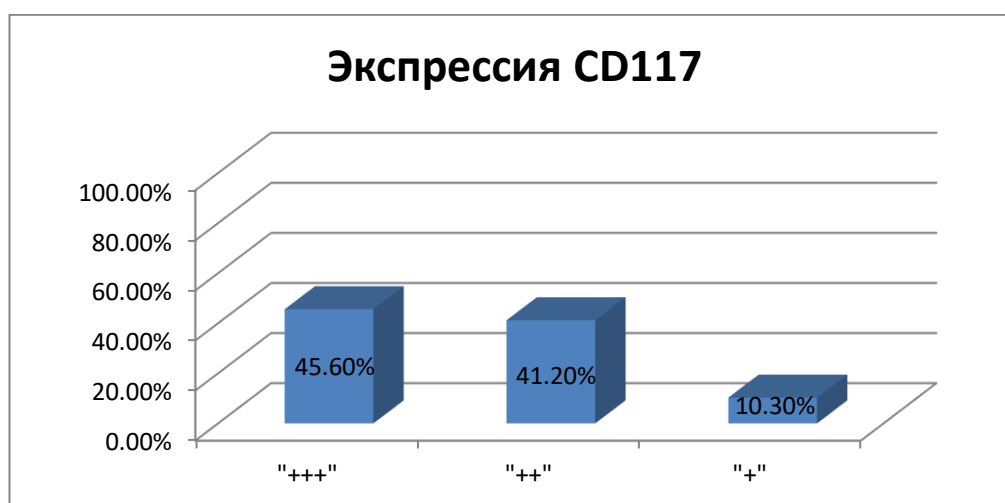


Рис. 19. Экспрессия CD117 у больных с ГИСО.

При определении экспрессии маркера DOG1 (Рис. 20), наблюдалась в 68 (100%) случаях. При этом выраженная реакция (+++) наблюдается в 38 (55,9%) случаях, умеренно-выраженная (++) – в 24 (35,3%) случаях и слабая (+) – в 6 (8,8%) случаях (Рис. 21).

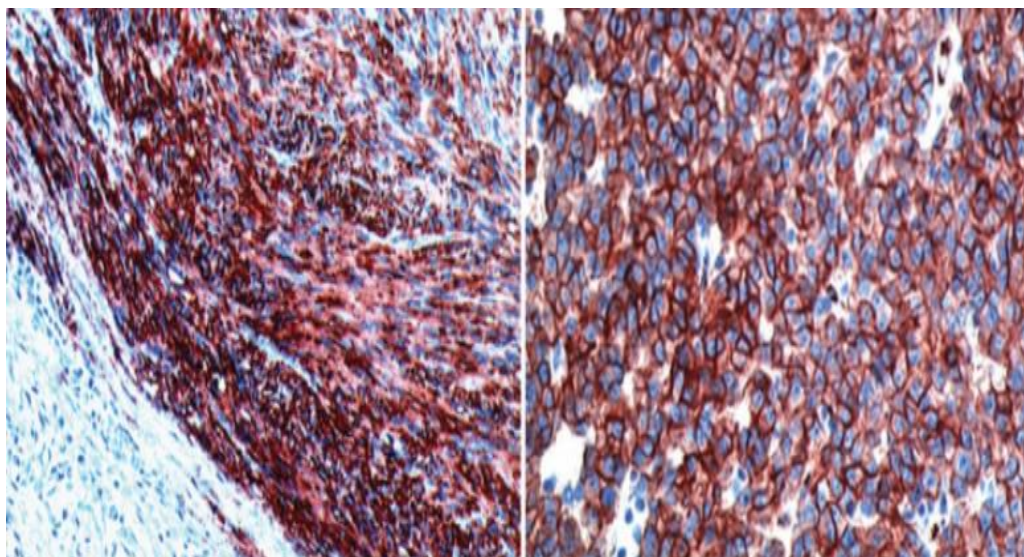


Рис. 20. ГИСО желудка, DOG1 (+++).

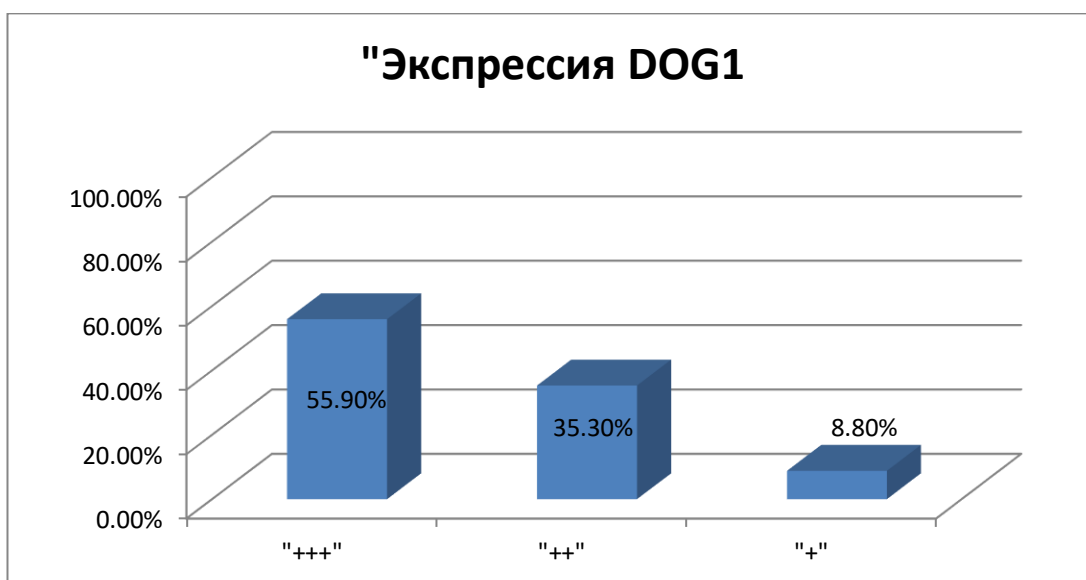


Рис. 21. Экспрессия DOG1 у больных с ГИСО.

При определении экспрессии маркера CD34 (Рис. 22) наблюдалась в 61(89,7%) случаях. При этом выраженная реакция (+++) наблюдается в 24(35,3%) случаях, умеренно-выраженная (++) – в 16 (23,5%) случаях и слабая (+) – в 21(30,9%) случаях (Рис. 23).

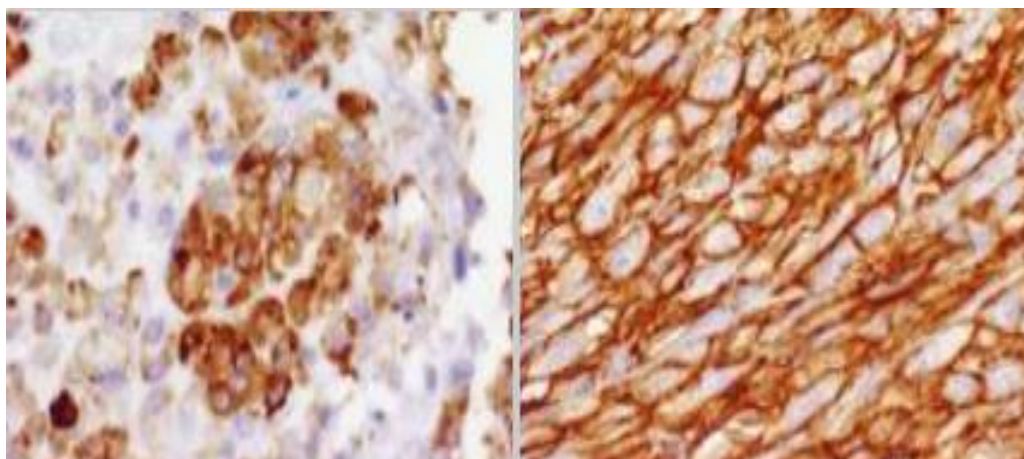


Рис.22. ГИСО желудка, CD34 слева (+), справа (+++).

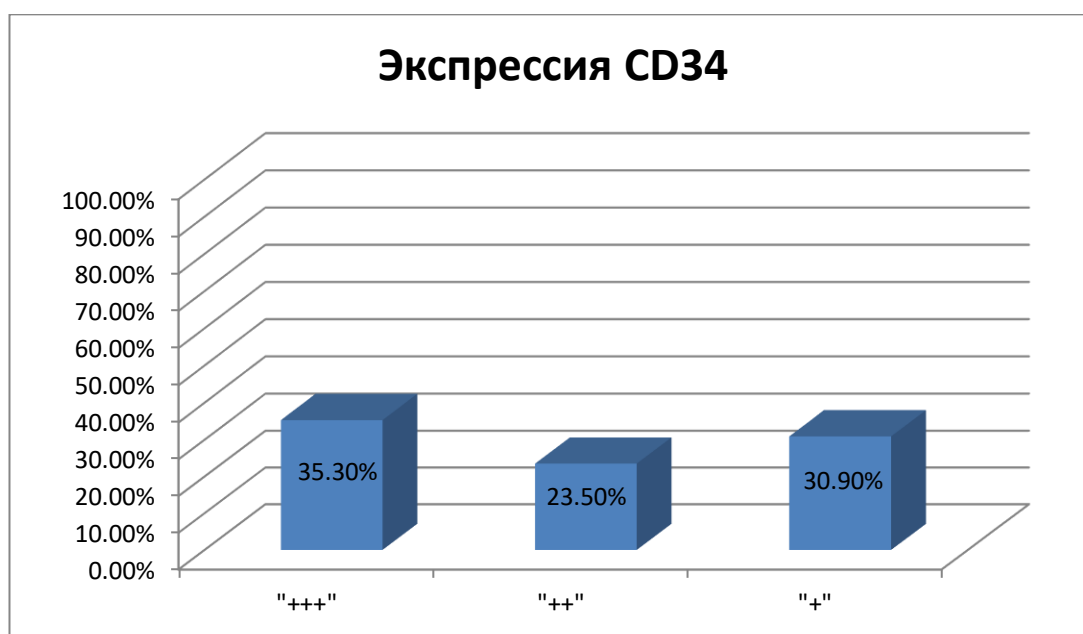


Рис. 23. Экспрессия CD34 у больных с ГИСО.

Далее, выполнена оценка экспрессии гладкомышечного актина. Реакция (Рис. 24) наблюдалась в 48 (70,6%) случаях. При этом выраженная реакция (+++) наблюдается в 11 (16,2%) случаях, умеренно-выраженная (++) – в 14 (20,6%) случаях и слабая (+) – в 23 (33,8%) случаях (Рис. 25).

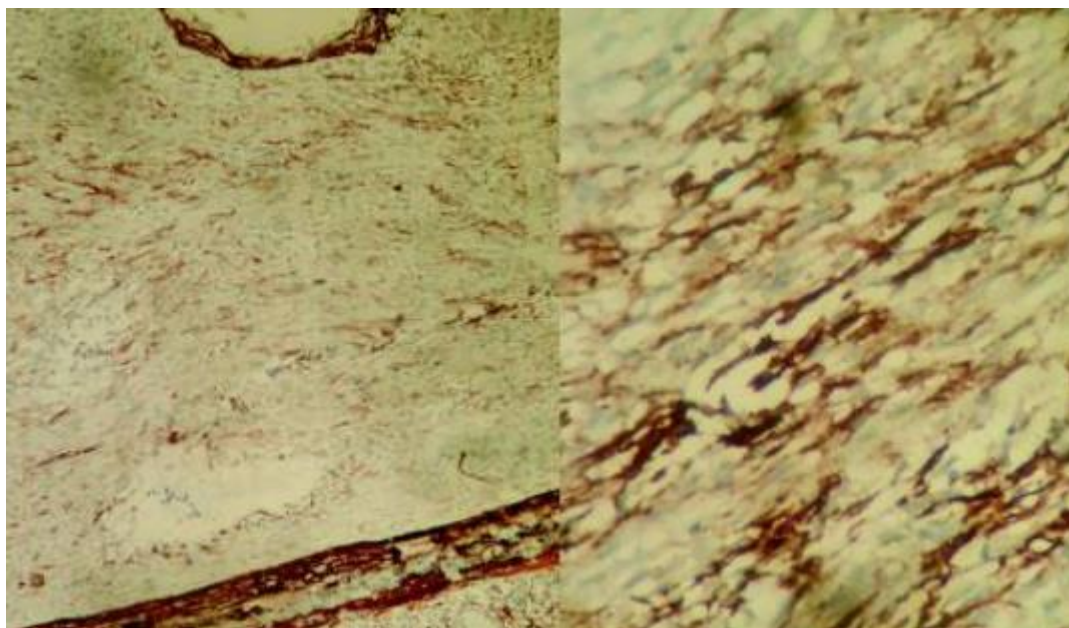


Рис. 24. ГИСО желудка, ГМА слева (+), справа (+++).

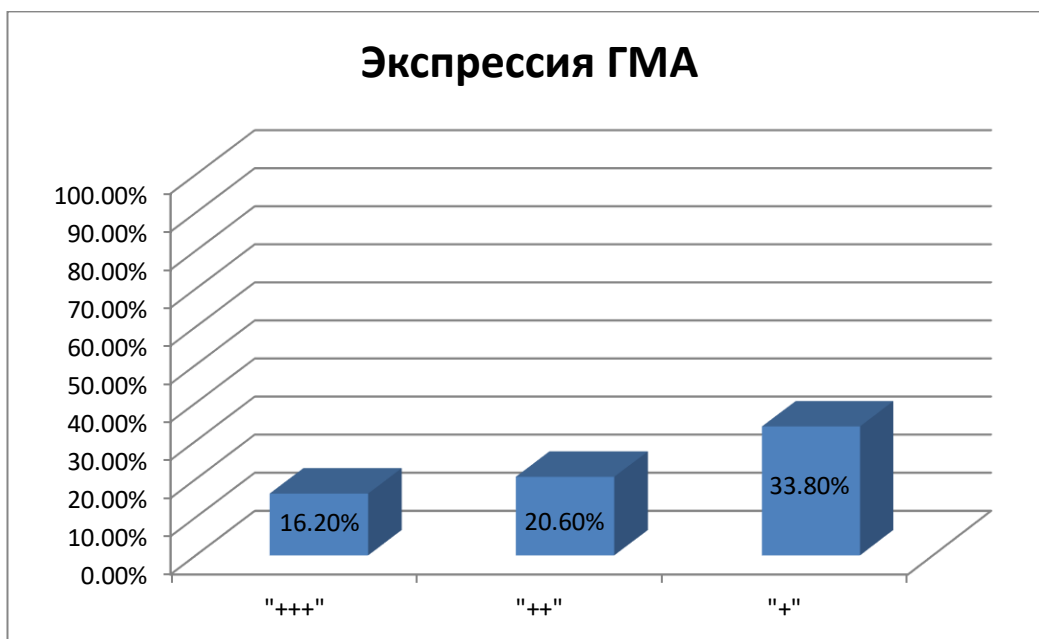


Рис. 25. Экспрессия ГМА у больных с ГИСО.

На диаграмме (Рис. 26) представлено сравнение количества различных реакций в зависимости от рассматриваемого маркера. Исходя из полученных данных, можно утверждать, что наиболее выраженная реакция встречается при исследовании маркеров CD117 и DOG1, маркер CD34 дает в средний уровень реакции, а экспрессия гладкомышечного актина при ГИСО является слабой в большинстве случаев.

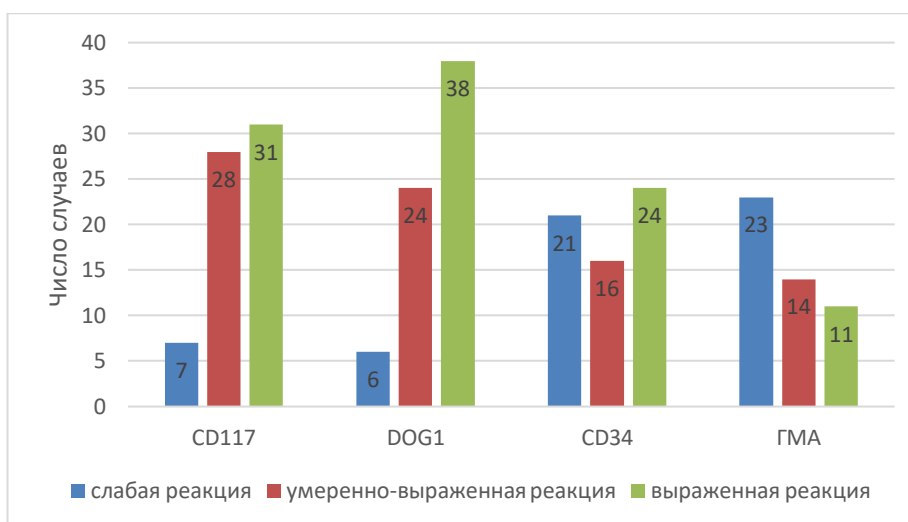


Рис. 26. Уровни экспрессии различных маркеров при диагностике ГИСО.

3.4 Морфологическая картина ГИСО

После оперативного вмешательства удаленный макроскопический препарат отправлялся на морфологическое и иммуногистохимическое исследование.

Первоначально оценивалась макроскопическая картина препарата.

Препарат ГИСО представлял собой хорошо отграниченной, лишенной истинной капсулы опухоль, в виде одного или множества узлов, сливающихся в единый конгломерат. В мышечной оболочке органа определяется рост опухоли. Рост опухоли относительно стенки органа встречался как внутриорганно, так и внеорганно (Рис. 27).



Рис. 27. Внеорганный рост ГИСО тонкой кишки.

Опухоль обычно покрыта слизистой оболочкой, которая может быть изменена или иметь изъязвления, что косвенно говорит о злокачественности ГИСО.

При разрезе ткани опухоль представлена массами серого, розового или коричневого цвета, может иметь некрозы и кровоизлияния. При больших размерах ГИСО может происходить кистозная дегенерация опухоли, приобретая вид многокамерной кисты (Рис. 28).

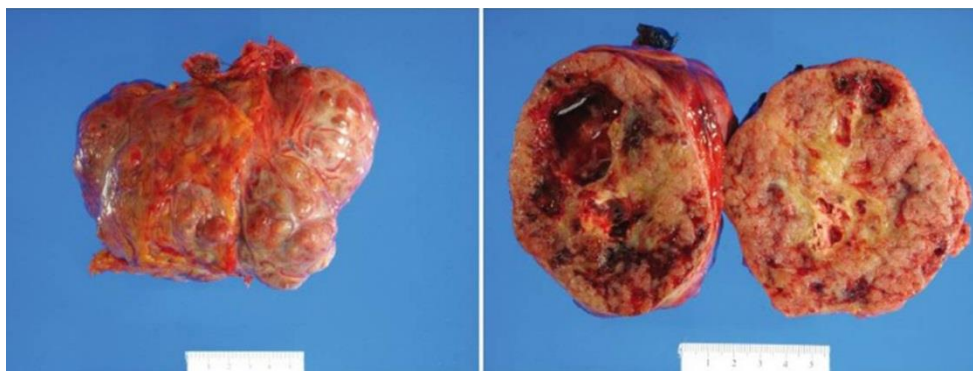


Рис. 28. Опухолевый узел ГИСО на разрезе.

После переходили ко второму этапу и выполняли микроскопическую оценку препарата.

Микроскопическая картина ГИСО подразделяется на 3 типа. Так, веретеноклеточный тип строения выявлен в 61 (89,7%) случае, эпителиоидно-клеточный - в 7 (10,3%) случаях (Рис. 29 и 30). Смешанного варианта строения не отмечали ни у одного больного (Таблица 8).

Согласно данным М. Miettinen (2002 г.), одним из факторов прогноза ГИСО является митотический индекс, который определяется по количеству делящихся клеток в 50 полях зрения (ПЗ) при 400-кратном увеличении.

Таблица 8. Различные типы строения ГИСО в зависимости от локализации

Гистологический тип строения ГИСО	Локализация		
	Желудок	ДПК	Тонкая кишка
Веретеноклеточный	46 (67,6%)	10 (14,7%)	5 (7,4%)
Эпителиоидно-клеточный	3 (4,5%)	2 (2,9%)	2 (2,9%)

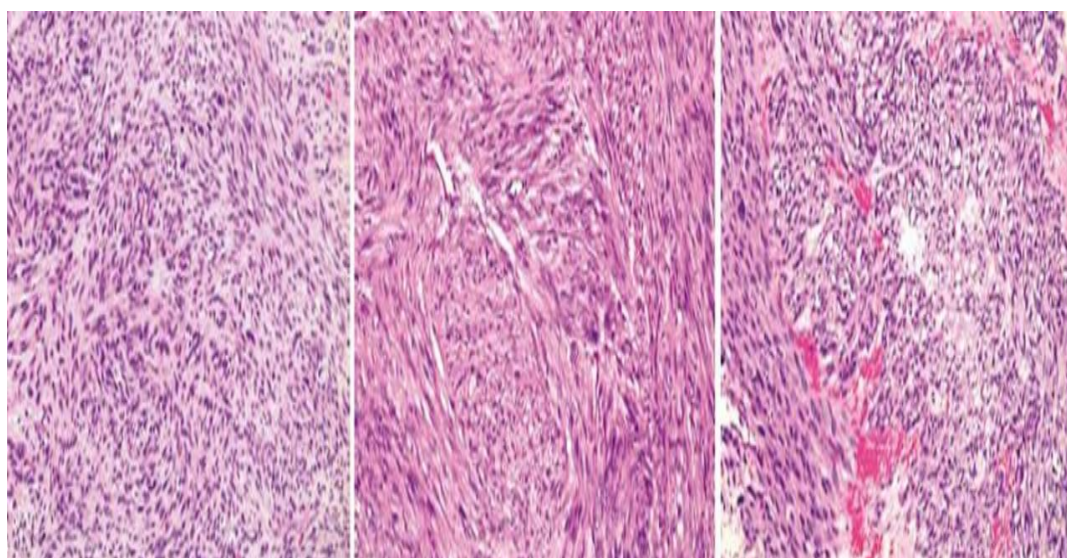


Рис. 29. Веретеноклеточный тип ГИСО желудка.

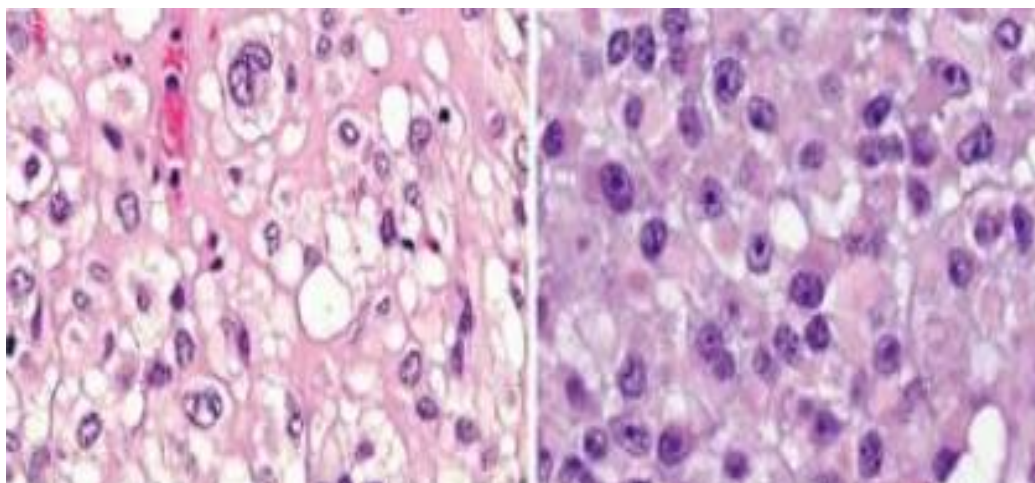


Рис. 30. Эпителиоидно-клеточный тип ГИСО желудка.

Используя данные М. Miettinen (2002 г.), разделили больных в каждой группе на 2 подгруппы (Рис. 31):

- подгруппа А – больные, у которых митотический индекс $<5/50$;
- подгруппа В – больные, у которых митотический индекс $>5/50$.

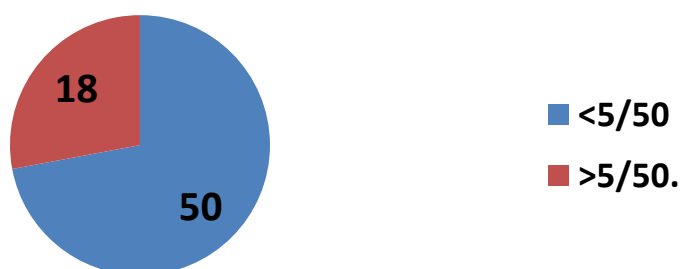


Рис. 31. Распределение больных по подгруппам в зависимости от количества митозов.

Таблица 9. Распределение больных в подгруппах в зависимости от размера и локализации опухолевого процесса

Группы/подгруппы		Локализация	Размеры опухоли, см				Всего:	
			до 2,0	от 2,0 до 5,0	от 5,0 до 10,0	от 10,0 и больше		
Группа I	А	Желудок	5	10	-	1	16	24
		ДПК	3	2	-	-	5	
		Тонкая кишка	2	1	-	-	3	
	В	Желудок	-	-	4	2	6	9
		ДПК	-	1	2	-	3	
		Тонкая кишка	-	-	-	-	-	
Группа II	А	Желудок	6	13	1	-	20	26
		ДПК	2	1	-	-	3	
		Тонкая кишка	2	1	-	-	3	
	В	Желудок	-	5	-	2	7	9
		ДПК	-	-	1	-	1	
		Тонкая кишка	-	1	0	-	1	
Всего:			20	35	8	5	68	

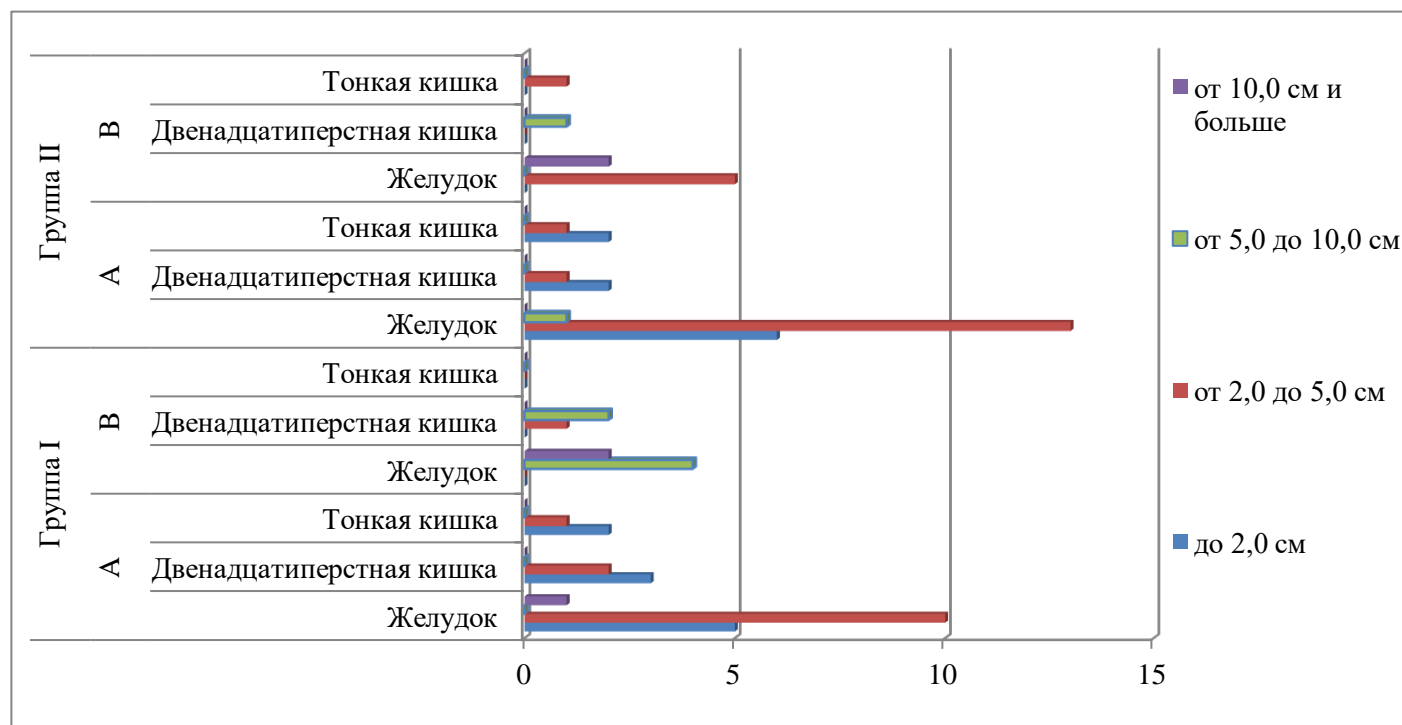


Рис. 32. Распределение больных в подгруппах в зависимости от размера и локализации опухолевого процесса.

Таким образом, больные с низкой митотической активностью выявлены в 50 (73,5%) случаях, а с высокой – 18 (26,5%) случаев. Высокая

митотическая активность выявлена у больных с ГИСО желудка, у которых размеры опухоли составили от 5,0 до 10,0 см – в 4 случаях, больше 10,0 см – в 4 случаях и от 2,0 до 5,0 см – 5 случаев. Больных с ГИСО двенадцатиперстной кишки, у которых размеры опухоли составили от 5,0 до 10,0 см – 3 случая и в одном случае от 2,0 до 5,0 см (4,8 см), а также у одного больного ГИСО тонкой кишки, размеры опухоли составили 3,8 см.

Далее, согласно критериям диагностики «риска агрессивности», разработанных С. Fletcher и М. Miettinen, разделили больных относительно рискам злокачественности (Таблица 10).

Таблица 10. Критерии диагностики категорий «риска агрессивности» (С. Fletcher, 2002; М. Miettinen, 2002, 2005)

Степень риска злокачественности	Размеры опухоли, см	Митотический индекс (число митозов в 50 полях зрения при увеличении x400)
Очень низкий риск	< 2	< 5
Низкий риск	2 – 5	< 5
Средний риск	< 5	6 – 10
	5 – 10	< 5
Высокий риск	> 5	> 5
	> 10	любой
	Любой	> 10

Применяя данные критерии, получили следующие данные (Таблица 12).

Таблица 11. Риск злокачественности у больных ГИСО в зависимости от локализации по M. Miettinen, 2005

Риск злокачественности	Желудок (n = 49)	Двенадцатиперстная кишка (n = 12)	Тонкая кишка(n = 7)
Очень низкий	11	5	4
Низкий	23	3	2
Средний	6	1	1
Высокий	9	3	0

Таблица 12. Распределение больных в группах/подгруппах в зависимости от риска злокачественности и локализации опухолевого процесса

Группа/подгруппа		Локализация	Критерий злокачественности				Всего:	
			Очень низкий	Низкий	Средний	Высокий		
Группа I	А	Желудок	5	10	-	1	16	24
		ДПК	3	2	-	-	5	
		Тонкая кишка	2	1	-	-	3	
	В	Желудок	-	-	-	6	6	9
		ДПК	-	-	1	2	3	
		Тонкая кишка	-	-	-	-	-	
Группа II	А	Желудок	6	13	1	-	20	26
		ДПК	2	1	-	-	3	
		Тонкая кишка	2	1	-	-	3	
	В	Желудок	-	-	5	2	7	9
		ДПК	-	-	-	1	1	
		Тонкая кишка	-	-	1	-	1	
Всего:			20	28	8	12	68	

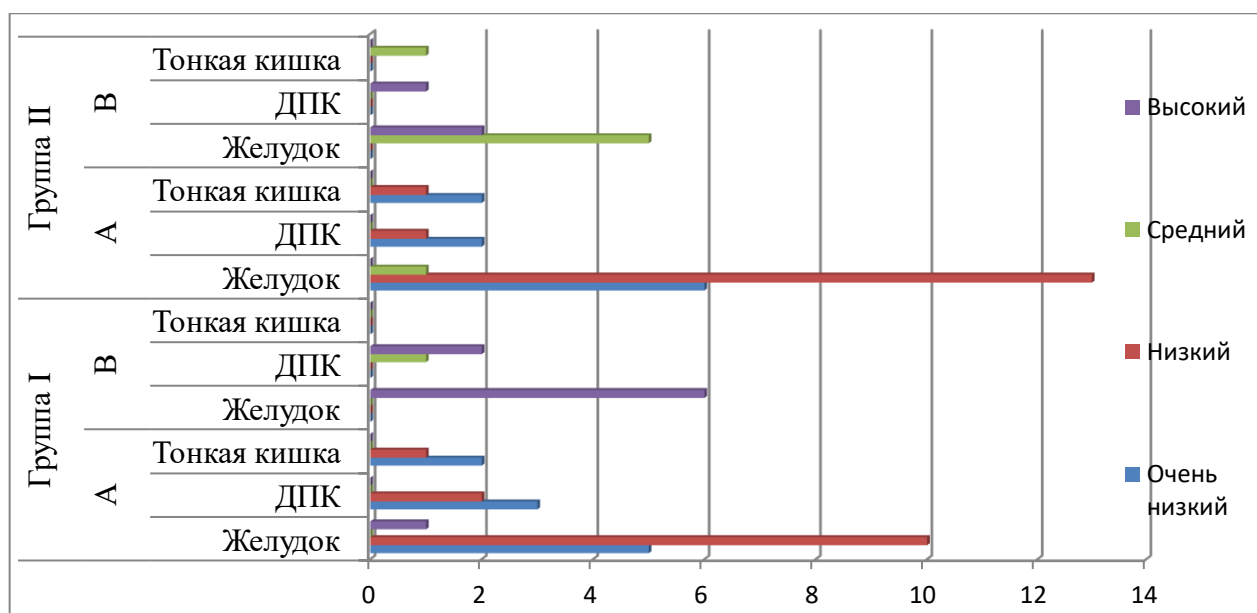


Рис. 33. Распределение больных в группах/подгруппах в зависимости от риска злокачественности и локализации опухолевого процесса.

Таким образом, больные в группах распределились равномерно в зависимости от митотической активности. При сравнении подгрупп разных групп получили, что группа IB к группе IB 1:1, а группа IA к группе IA 1:1,1. При анализе «риска агрессивности», данные указаны в таблице 13 и на рисунке 34, получили, что в группе I выявлено 9 случаев с высоким риском злокачественности, что составляет 13,2% от общего числа больных, 27,3% от числа больных в группе, а также в 3 раза больше по сравнению с группой II. В остальном, больные с очень низким, низким и средними рисками в группах распределились достаточно равномерно.

Таблица 13. Распределение больных в группах/подгруппах в зависимости от риска злокачественности опухолевого процесса

Группа/подгруппа		Очень низкий	Низкий	Средний	Высокий
Группа I	A	10	13	-	1
	B	-	-	1	8
Группа II	A	10	15	1	-
	B	-	-	-	3

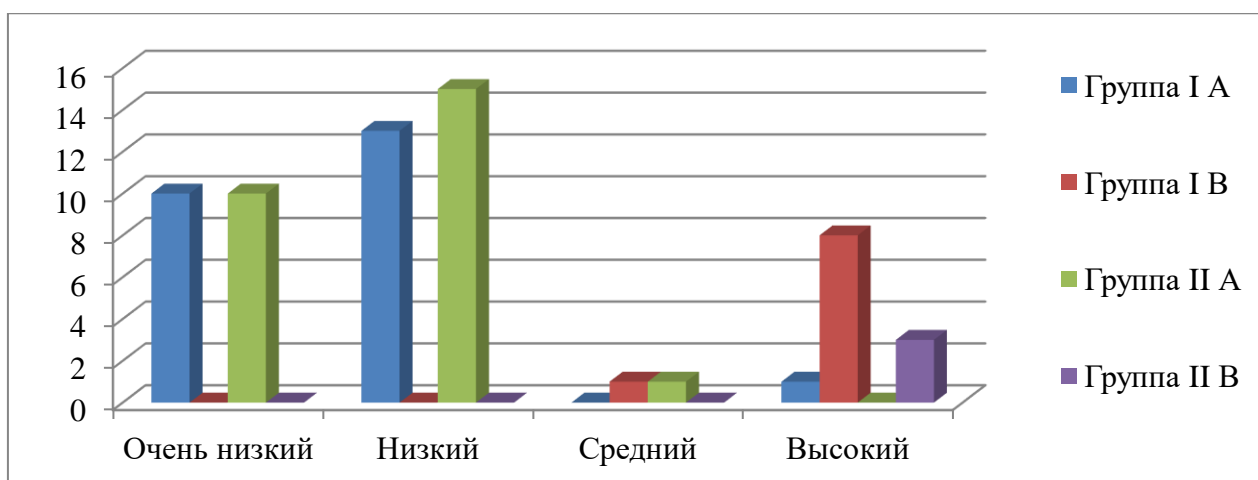


Рис. 34. Распределение больных в группах/подгруппах в зависимости от риска злокачественности опухолевого процесса.

Таким образом, проведенный анализ показал, что при морфологическом и иммуногистохимическом заключении необходимо указывать размер опухоли, локализацию, морфологический вид и митотический индекс опухоли, на основании чего можно будет судить о степени злокачественности, тем самым определиться с наиболее оптимальной тактикой лечения. Так же, при анализе экспрессии маркеров не получили достоверных отличий в зависимости от локализации ГИСО.

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ ГИСО

По итогам проведенного диагностического поиска, устанавливался предварительный диагноз, после которого больному в плановом порядке выполнялось оперативное вмешательство. В результате проведенной рандомизации открытые традиционные оперативные вмешательства выполнены в 33 случаях, а лапароскопические – в 35 случаях. Тем самым закрытые операции составили 51,5%, а открытые – 48,5% (Таблица 14).

После оперативного вмешательства все гистопрепараты отправлялись на морфологическое исследование.

Таблица 14. Выполненные оперативные вмешательства в зависимости от локализации

	Вид оперативного вмешательства	Локализация опухоли			Итого:
		Желудок	ДПК	Тонкая кишка	
Группа I	Атипичная резекция желудка	18	-	-	18
	Резекция кишки	-	7	3	10
	Панкреато-дуоденальная резекция	4	1	-	5
Группа II	Лапароскопическая атипичная резекция желудка	25	-	-	25
	Лапароскопическая резекция кишки	-	3	4	7
	Лапароскопическая панкреато-дуоденальная резекция	2	1	-	3



Рис. 35. Распределение больных в группах в зависимости от объема оперативного вмешательства и локализации опухолевого процесса.

При ГИСО желудка в группе I выполнено 18 атипичных резекций желудка и 4 панкреатодуоденальных резекции, что в 1,4 раза меньше и в 2 раза больше, чем в группе II соответственно.

При ГИСО двенадцетиперстной кишки в группе I выполнено 7 циркулярных резекций кишки, что в 2,3 раза больше, чем в группе II. Количество панкреатодуоденальных резекции при данной локализации было выполнено в равном количестве.

При ГИСО тонкой кишки в группе II выполнено 4 циркулярных резекций кишки, что в 1,3 раза больше, чем в группе I.

В обеих группах во время оперативного вмешательства оценивалась локализация опухоли и её размеры, формы, контуры, консистенция, подвижность, наличие или отсутствие капсулы. Далее определялись признаки отдаленного метастазирования, наличие увеличенных лимфоузлов.

Радикальность выполненного оперативного вмешательства оценивалась по данным срочного и планового гистологического исследования. В 95,6% случаев (65) ГИСО оперативные вмешательства выполнены в объеме R0 (отсутствие макро- и микроскопических признаков

«остающейся» опухоли), а в 4,4% случаев (3) ГИСО – R1 (наличие в срезе микроскопических признаков опухолевого процесса).

Послеоперационные осложнения оценивались по шкале Clavien-Dindo (Приложение 1).

Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 38 (55,88%) больных в различные сроки после оперативного вмешательства от 3 до 60 месяцев. С 30 больными связаться не удалось. Оценка результатов выполнялась на основании данных инструментальных исследований, выполненных в ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации или по месту жительства больного.

В послеоперационном периоде больным проводилось лечение в условиях отделения интенсивной терапии. Выполнялась коррекция нарушений центральной гемодинамики и периферического кровообращения с поддержанием адекватной оксигенации крови и тканей, нормализации кислотно-основного состояния и электролитов крови.

Инфузионная терапия проводилась под контролем ЦВД и диуреза (50 мл в минуту) с учётом основных потерь жидкости. Коррекцию водно-электролитных нарушений проводили переливанием глюкозы, электролитных и плазмозамещающих (HAES) растворов, реополиглюкина. Особое внимание уделяли коррекции сопутствующей патологии. В лечении белковых расстройств использовали концентрированные интралипид 10%, липофундин 10%, Аминостерил KE 10%, Аминоплазмаль 10%.

В качестве профилактики гнойно-септических осложнений применяли цефалоспорины III поколения (цефотаксим 1-2 г через 6 часов, цефтриаксон 1-2 г 1 раз в сутки) или комбинацию аминогликозидов (гентамицин или тобрамицин 1,5 мг/кг каждые 8 часов внутривенно) с метранидазолом 500 мг 3 раза в день.

Назогастральный зонд в качестве декомпрессии верхних отделов ЖКТ использовался и в послеоперационном периоде. Медикаментозная стимуляция сократимости кишечника проводилась введением антихолинэстеразных препаратов прозерин 0,05% - 1 мл и прокинетики церукал – 2 мл.

После восстановления перистальтики, на 3 – 5 сутки больных полностью переводили на зондовое питание сбалансированными смесями в зависимости от потребности.

ГЛАВА 5. Результаты лечения ГИСО

5.1. Оценка результатов хирургического лечения

По итогам проведенного диагностического поиска устанавливался предварительный диагноз, после которого больному в плановом порядке выполнялось оперативное вмешательство. Хирургическая тактика определялась в зависимости от выборки, в которую попал больной. Таким образом, открытые традиционные оперативные вмешательства выполнены в 33 случаях, а миниинвазивные лапароскопические – в 35 случаях. Тем самым закрытые операции составили 51,5%, а открытые – 48,5% (Таблица 15).

Таблица 15. Виды оперативных вмешательств в группах в зависимости от локализации опухолевого процесса

	Локализация опухоли			Итого:	
	Желудок	ДПК	Тонкая кишка		
Группа I	18	-	-	18	33
	-	7	3	10	
	4	1	-	5	
Группа II	25	-	-	25	35
	-	3	4	7	
	2	1	-	3	

«Слепым» методом выполнялось распределение больных по группам, в которых определялась хирургическая тактика. После оперативного вмешательства все гистопрепараты отправлялись на морфологическое исследование. Согласно, этим данным в 3 случаях – граница резекции R1 (4,4%), в остальных случаях R0 (95,6%).

При оценке оперативных вмешательств в группе I получили следующие данные (Таблица 16).

Таблица 16. Виды оперативных вмешательств в группе I

Вид оперативного вмешательства	Локализация опухоли			Итого:
	Желудок	ДПК	Тонкая кишка	
Атипичная резекция желудка	18	-	-	18
Резекция кишки	-	7	3	10
Панкреато-дуоденальная резекция	4	1	-	5

Тем самым объем оперативных вмешательств в группе I составил 48,5%.

Больным с ГИСО желудка выполнено 22 операции:

- 18 атипичных резекций желудка,
- 4 панкреато-дуоденальных резекции.

В основном размер опухоли составил от 1,5 до 22,0 см. Среднее значение составило $5,7 \pm 5,01$ см.

Больным с ГИСО двенадцетиперстной кишки выполнено 8 операций:

- 5 циркулярных резекций кишки,
- 1 панкреато-дуоденальная резекция.

В основном размер опухоли составил от 1,5 до 7,6 см. Среднее значение составило $3,6 \pm 2,2$ см.

И больным с ГИСО тонкой кишки - 3 циркулярных резекций кишки. Размер опухоли составил от 1,6 до 4,6 см. Среднее значение составило $2,7 \pm 1,6$ см.

Клиническое наблюдение. Больной Н., 52 лет госпитализирован в Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации 12.05.2014 г. с жалобами на боли в эпигастрии, тошноту, рвоту, субфебрильную температуру. Указанные жалобы беспокоят около года и постепенно нарастают. По месту жительства выполнено УЗИ, при котором выявлена опухоль в проекции головки поджелудочной железы. При дообследовании на компьютерной томограмме обнаружена опухоль желудка с распространением за пределы органа, размерами до 28,0 см. Выполнена пункционная биопсия опухоли – морфологическое и иммуногистохимическое заключение – эпителиоидный вариант ГИСО (CD-117 положительный). Больной направлен в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна, где выполнено 3 курса таргетной терапии (Сунитиниб 50 мг/сутки). В результате проведенной терапии размеры опухоли уменьшились до 22,0 см. Направлен в Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации для хирургического лечения.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Ранее в 2009 году оперирован по поводу ЖКБ. При осмотре кожные покровы обычного цвета. Органы дыхания и кровообращения без отклонений от нормы. Живот правильной формы, при пальпации незначительная болезненность в эпигастрии с переходом на мезогастрий, пальпируется опухоль, не подвижна. При компьютерной томографии установлено, что из стенки дистальной части желудка исходит гипervasкулярная опухоль с бугристыми неровными контурами размерами 218x184x176мм, которая располагается экстраорганно с внутриспросветным компонентом (зона некроза).

Плотность солидного компонента образования в нативную фазу 34 ед. При болюсном контрастном усилении интенсивное неоднородное накопление контрастного препарата мягкотканым компонентом до 90 – 120

ед. измененные участки плотность не повышают (12 ед.), гиподенсны относительно мягкотканого компонента во все фазы исследования. В венозную фазу контрастирования структура солидного компонента становится более однородной 66 – 88 ед. В отсроченную фазу плотность составляет 64 – 68 ед. Справа к образованию прилежат I, II и III сегменты печени. Сзади сдавливает нижнюю полую вену. Слева опухоль прилежит к воротам селезенки, вовлекает двенадцатиперстную кишку и головку поджелудочной железы, а спереди контактирует с поперечно-ободочной толстой кишкой.

20.05.2014 больному выполнена расширенная панкреатодуоденальная резекция. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства с рекомендацией продолжения адьювантной таргетной терапии. Контрольное обследование проведено через 6 месяцев после операции. На момент повторной госпитализации с целью оценки отдаленных результатов лечения. По данным контрольного КТ органов брюшной полости – состояние после хирургического лечения. Данных за рецидив нет. На повторный осмотр через 6 месяцев больной не явился.

При оценке минимально инвазивных оперативных вмешательств получили следующие данные (Таблица 17).

Таблица 17. Виды оперативных вмешательств в группе II

Вид оперативного вмешательства	Локализация опухоли			Итого:
	Желудок	ДПК	Тонкая кишка	
Лапароскопическая атипичная резекция желудка	25	-	-	25
Лапароскопическая резекция кишки	-	3	4	7
Лапароскопическая панкреато-дуоденальная резекция	2	1	-	3

По сравнению с группой I в группе II оперативных вмешательств выполнено больше в 1,06 раза и составило 51,5%.

Больным с ГИСО желудка выполнено 27 операций:

- 25 лапароскопических атипичных резекций желудка,
- 2 панкреато-дуоденальных резекции.

В основном размер опухоли составил от 1,5 до 14,3 см. Среднее значение составило $4,5 \pm 3,2$ см.

Больным с ГИСО двенадцетиперстной кишки выполнено 4 операции:

- 3 лапароскопических циркулярных резекций кишки,
- 1 панкреато-дуоденальная резекция.

В основном размер опухоли составил от 1,6 до 7,4 см. Среднее значение составило $3,5 \pm 2,6$ см.

И больным с ГИСО тонкой кишки 4 лапароскопических циркулярных резекций кишки. Размер опухоли составил от 1,5 до 4,5 см. Среднее значение составило $2,8 \pm 1,4$ см.

Клиническое наблюдение. Больная А., 42 лет госпитализирована в Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации 03.12.2015 г. с целью дообследования. При ЭГДС в области тела желудка отмечается наличие изъязвления, размерами 2.5 х 3.5 см. Выполнена биопсия опухоли – морфологическое и иммуногистохимическое заключение – эпителиоидный вариант ГИСО (CD-117 положительный). Госпитализирована в хирургическое отделение Центрального военного клинического госпиталя им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации для хирургического лечения.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Операций в анамнезе не было. При осмотре кожные покровы обычного цвета. Органы дыхания и кровообращения без отклонений от нормы. Живот правильной формы, при пальпации безболезненный, патологические образования не пальпируются. При компьютерной томографии установлено, что в стенке желудка в области угла определяется опухоль, размерами до 4 см в диаметре.

17.12.2015 больная оперирована в плановом порядке. Выполнена лапароскопическая атипичная резекция желудка. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства с рекомендацией динамического наблюдения. Контрольное обследование проведено через 6 и 12 месяцев после операции. По данным контрольных КТ органов брюшной полости – состояние после хирургического лечения. Данных за рецидив нет.

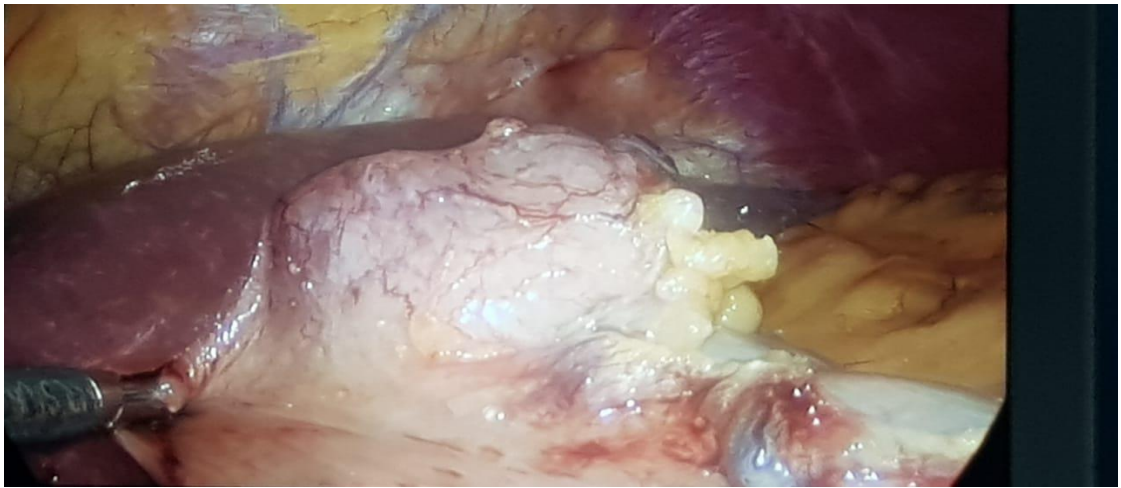


Рис. 36. ГИСО желудка при ревизии.



Рис. 37. После резекции ГИСО желудка.



Рис. 38. Послеоперационный препарат.

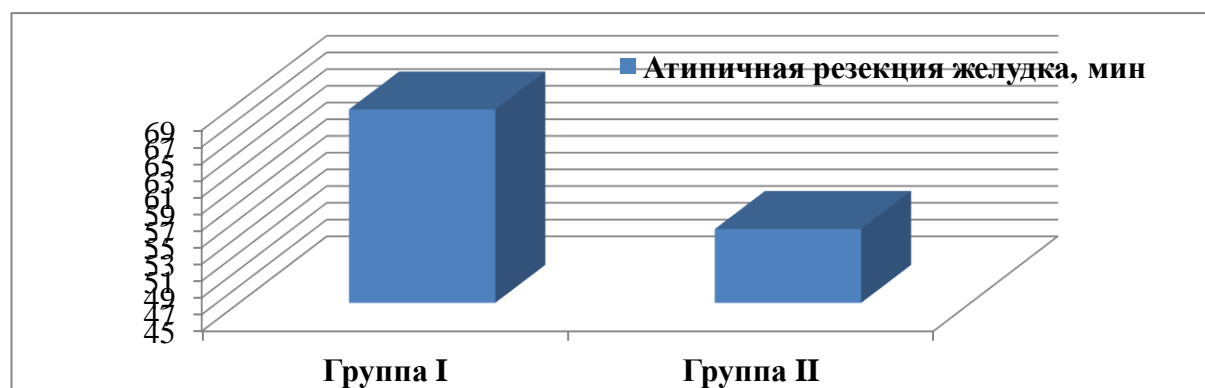
Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 38 (55,88%) больных в различные сроки после оперативного вмешательства от 3 до 60 месяцев. С 30 больными связаться не удалось. Оценка результатов выполнялась на основании данных инструментальных исследований, выполненных в Центральном военном клиническом госпитале им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации или по месту жительства больного.

5.2 Сравнительный анализ результатов хирургического лечения

В ходе выполнения данной работы к больным ГИСО различной локализации применялись разные подходы хирургического лечения. Основная идея анализа – улучшить результаты хирургического лечения данных больных.

Согласно общей характеристике больных, изложенной в главе «Материалы и методы» показали, что выделенные группы, распределенные «слепым» методом, однородны и имеют ряд схожих критериев.

Учитывая, что в группах выполнялись разные объемы оперативных вмешательств сравнили их в зависимости от объема. Так, атипичная резекция желудка в группе I и в группе II выполнены 18 и 25 раз, соответственно. В группе II атипичных резекций было выполнено больше в 1,4 раза. При



оценке

Рис. 1. Распределение больных в группах в зависимости от времени выполнения атипичной резекции желудка.

времени оперативного вмешательства получили следующие данные. Так, среднее время операции составило в группе I – $68,1 \pm 7,1$ мин., а в группе II – $53,8 \pm 8,4$ мин. Атипичная резекция желудка в группе I выполнялась в 1,3 раза дольше по сравнению с группой II, что является статистически значимым отличием ($t=3,45$; $p \leq 0,05$) (Рис. 39).

При сравнении выполненных резекций кишечника в группах, получили следующие данные – в группе I и в группе II выполнено 10 и 7 операций соответственно. В группе I резекций кишки выполнено больше в 1,4 раза, чем в группе II. При оценке времени оперативного вмешательства получили следующие данные. Так среднее время операции в группе I составило $57,0 \pm 6,3$ мин., а в группе II – $51,3 \pm 6,1$ мин. Резекция кишки в группе I выполнялась в 1,1 раза дольше по сравнению с группой II и эта разница не является статистически достоверной ($t=1,973$; $p \leq 0,05$) (Рис. 40).

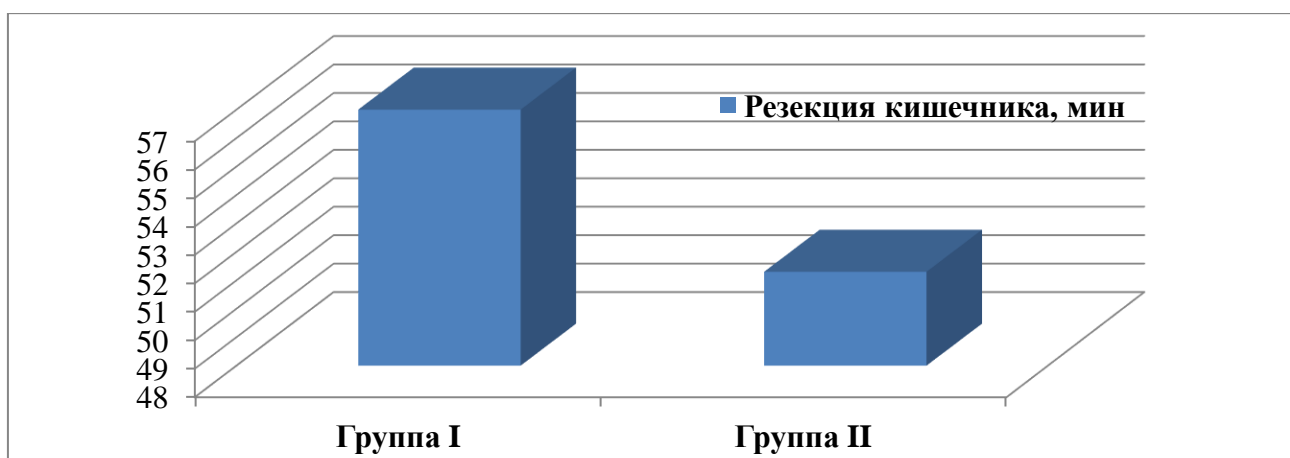


Рис. 40. Распределение больных в группах в зависимости от времени выполнения резекции кишечника.

При сравнении выполненных панкреато-дуоденальных резекций, получили следующие данные – в группе I и в группе II выполнено 5 и 3 операции, соответственно. В группе I резекций ПДР выполнено больше в 1,7 раза, чем в группе II. При оценке времени оперативного вмешательства получили следующие данные. Так среднее время операции в группе I составило $285,0 \pm 21,8$ мин., а в группе II – $356,7 \pm 8,5$ мин. ПДР в группе I

выполнялась в 1,25 раза быстрее по сравнению с группой II, что не является достоверно значимым отличием ($t=2,09$; $p \leq 0,05$) (Рис. 41).

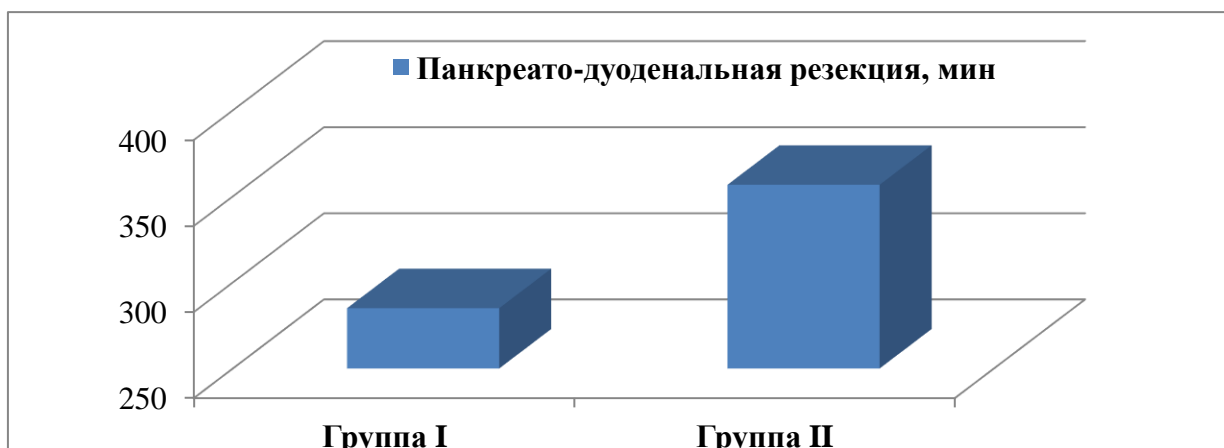


Рис. 41. Распределение больных в группах в зависимости от времени выполнения панкреато-дуоденальной резекции.

Подводя итог, относительно времени выполнения оперативного вмешательства в группах получили весьма интересные данные. Так, при выполнении атипичной резекции желудка и резекции кишечника в группе II наблюдаются лучшие результаты – в 1,3 и 1,1 раз быстрее, соответственно. Однако при выполнении панкреато-дуоденальных резекций в группе I результаты лучше, чем в группе II – быстрее в 1,25 раза (Рис. 42).

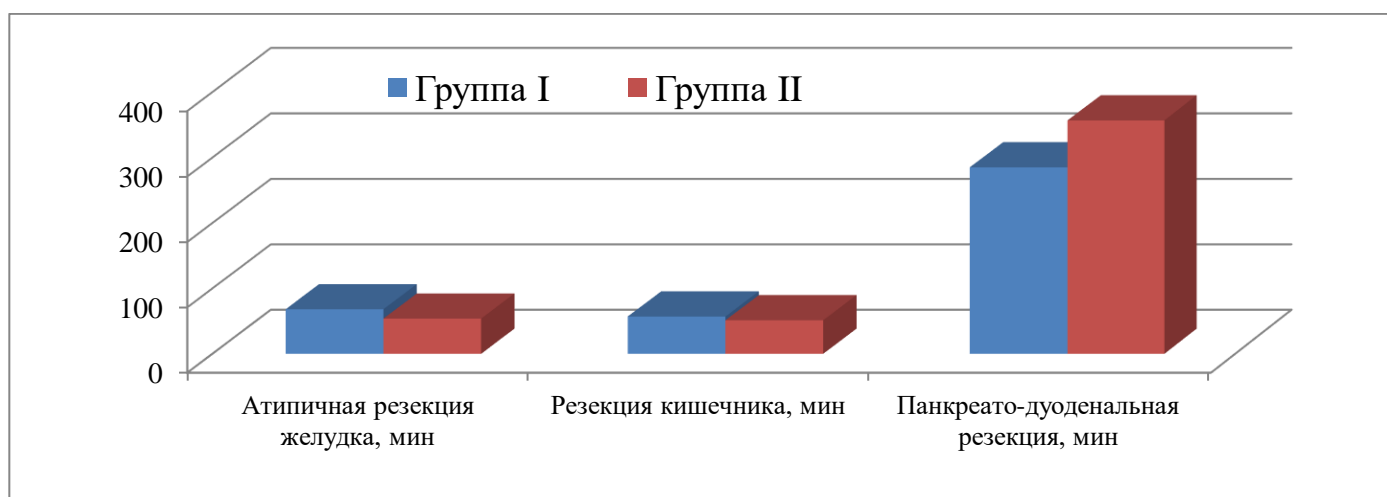


Рис. 42. Распределение больных в группах в зависимости от времени выполнения оперативных вмешательств.

При оценке объема общей кровопотери во время оперативных вмешательств получили следующие данные. Так в группе I общий объем

кровопотери составил $379,2 \pm 351,9$ мл, а в группе II – $232,0 \pm 346,4$ мл. Объем кровопотери в группе I в 1,6 раза больше, чем в группе II ($t=4,39$; $p \leq 0,05$) (Рис. 43).

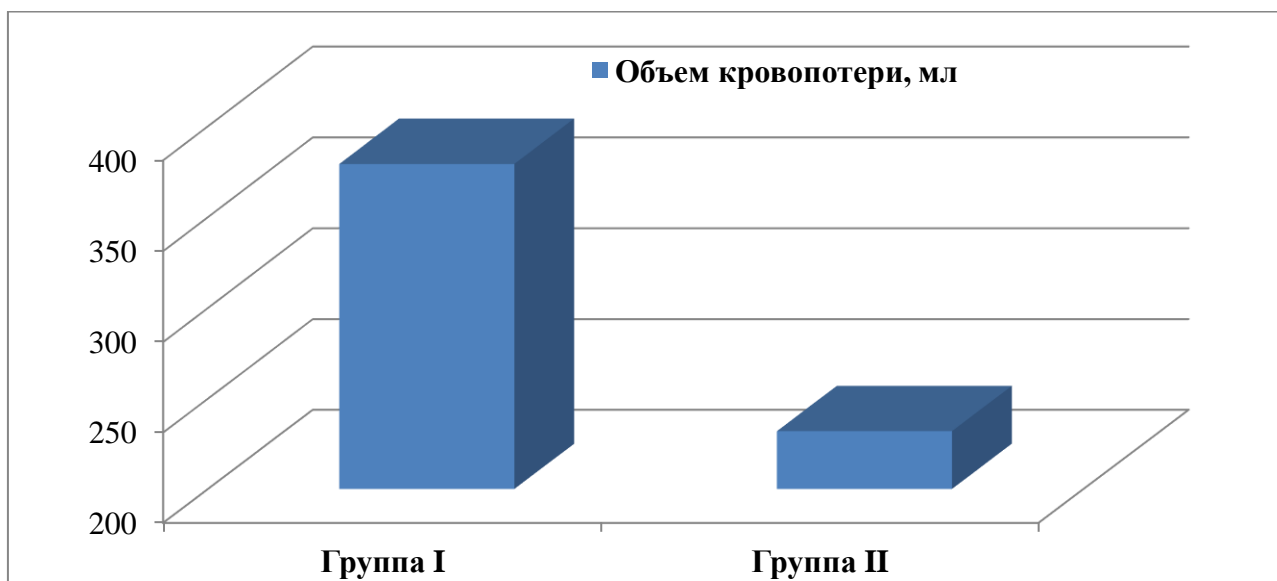


Рис.43. Распределение больных в группах в зависимости от объема кровопотери во время выполнения оперативного вмешательства.

При оценке гистопрепарата получили 3 случая (4,4%) с границей резекции R1. В группе I у больного с опухолью желудка размером 14,8 см и в 2 случаях в группе II – ГИСО желудка 12,5 см и ГИСО двенадцатиперстной кишки 7,4 см. Все «положительные» границы резекции R1 получены после панкреато-дуоденальных резекций. Достоверных статистических значимых отличий не выявлено.

Далее оценили среднее время пребывания в стационаре после оперативных вмешательств. Получили следующие данные, так в группе I средний койко-день составил $15,4 \pm 8$, а в группе II – $9,0 \pm 6,1$ койко-дней. Соответственно, среднее время пребывания в стационаре больных в группе II в 1,7 раза меньше, чем в группе I, что является статистически значимым отличием ($t=3,24$; $p \leq 0,05$) (Рис. 44).

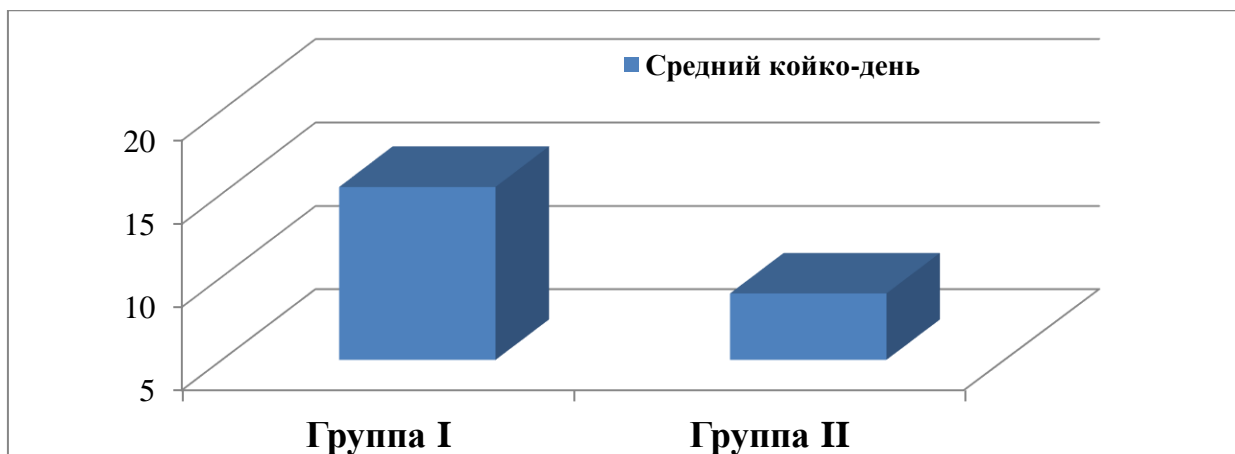


Рис. 44. Распределение больных в группах в зависимости от времени пребывания в стационаре.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что результаты хирургического лечения в группе II лучше по сравнению с группой I. В группе II достоверно отмечается уменьшение времени оперативного вмешательства, объема кровопотери во время операции и также сокращения койко-дня, что приводит к уменьшению анестезиологических рисков и экономической целесообразности.

5.3. Сравнительная оценка послеоперационных осложнений

После выполненных оперативных вмешательств оценивали осложнения, возникшие в раннем и позднем послеоперационном периоде. Оценка послеоперационные осложнения проводилась по шкале Clavien-Dindo (Приложение 1).

При сравнении осложнений в группе I и группе II получили следующие данные (таблица 18, рис. 45).

Таблица 18. Виды послеоперационных осложнений

Характер осложнений	Кол-во	Степень по шкале Clavien-Dindo
Несостоятельность панкреатоеюноанастомоза	3	IIIb
Внутрибрюшное кровотечение	2	IIIb

Абсцесс брюшной полости	1	IIIb
Серома послеоперационной раны	2	I

При несостоятельности анастомоза проводилось дополнительное дренирование органов брюшной полости, при внутрибрюшных кровотечениях и абсцессе брюшной полости выполнены оперативные вмешательства по экстренным показаниям. Далее, провели анализ послеоперационных осложнений в группах – так в группе I отмечается 4 (12,1%) осложнения IIIb степени по шкале Clavien-Dindo и 2 (6,0%) осложнение I степени по шкале Clavien-Dindo (общая доля осложнений составила 18,1%), а в группе II отмечается всего 2(5,7%) осложнения IIIb степени по шкале Clavien-Dindo (Таблица 19).

Таблица 19. Виды послеоперационных осложнений в группах

Характер осложнений	Группа I	Группа II
Несостоятельность панкреатоеюноанастомоза	2	1
Внутрибрюшное кровотечение	1	1
Абсцесс брюшной полости	1	-
Серома послеоперационной раны	2	-

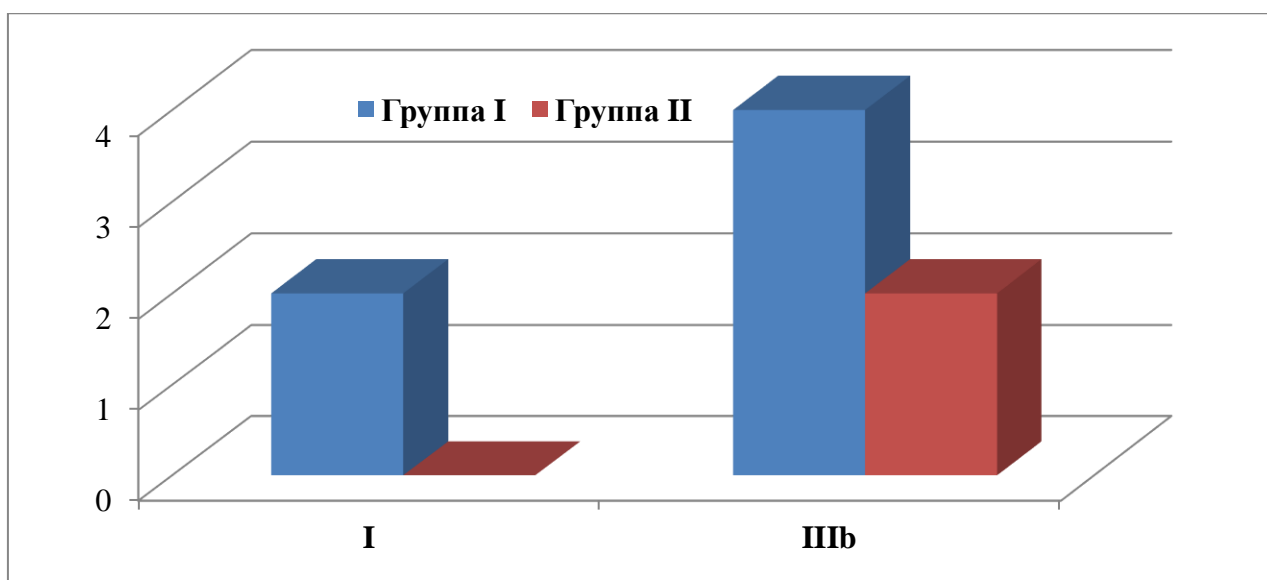


Рис. 45. Распределение больных в группах в зависимости от послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo.

Летальных исходов в группах I и II не было.

Для сравнения вероятности появления осложнений был сделан расчет относительного риска проведения традиционного хирургического вмешательства по сравнению с лапароскопической операцией (таблица 20).

Таблица 1. Относительный риск осложнений после традиционного хирургического вмешательства по сравнению с лапароскопической операцией

Абсолютный риск в I группе (EER)	0,182
Абсолютный риск во II группе (CER)	0,057
Относительный риск (RR)	3,182
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,780
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,690
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	14,665
Снижение относительного риска (RRR)	2,182
Разность рисков (RD)	0,125

Так как найденное значение относительного риска больше единицы, можно сделать вывод о прямой связи между выбором лапароскопического вмешательства и уменьшением числа послеоперационных осложнений по

сравнению с традиционной хирургией. Однако, с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$ эта связь не является статистически значимой так как доверительный интервал включает в себя единицу.

Дополнительно была проведена оценка значимости различий количества выявленных осложнений в группах, а также оценена сила связи между этим количеством и выбором оперативного вмешательства (таблица 21).

Таблица 21. Различия количеств осложнений и корреляционный анализ II и I групп

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	2,543	$p > 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	1,484	$p > 0,05$
Точный критерий Фишера	0,1444	$p > 0,05$
Критерий Чупрова	0,193	Связь слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,190	Связь слабая

Значения критерия Хи-квадрат оказалось меньше критического (3,841 для $p=0,05$), что не дает оснований признать зависимость числа послеоперационных осложнений статистически значимой. Значения коэффициентов сопряженности Пирсона и Чупрова говорят о слабой связи между количеством выявленных осложнений и выбором оперативного вмешательства.

Таким образом, при оценке послеоперационных осложнений доказали, что в группе II осложнений I и IIIb степени по шкале Clavien-Dindo в 2 раза меньше, чем в группе I, говоря о преимуществе миниинвазивного хирургического подхода.

5.4. Ближайшие и отдалённые результаты лечения

Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 38 (55,88%) больных в различные сроки после оперативного вмешательства от 3 до 60 месяцев. С 30 больными связаться не удалось. Оценка результатов выполнялась на основании данных инструментальных исследований, выполненных в Центральном военном клиническом госпитале им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации или по месту жительства больного.

Общий срок наблюдений в зависимости от локализаций составил 18 [10; 38] месяцев для группы с традиционным хирургическим вмешательством, и 14 [12; 35] месяцев (указаны медиана и квартили) для группы, в которой была выполнена лапароскопическая операция (Рис. 46).

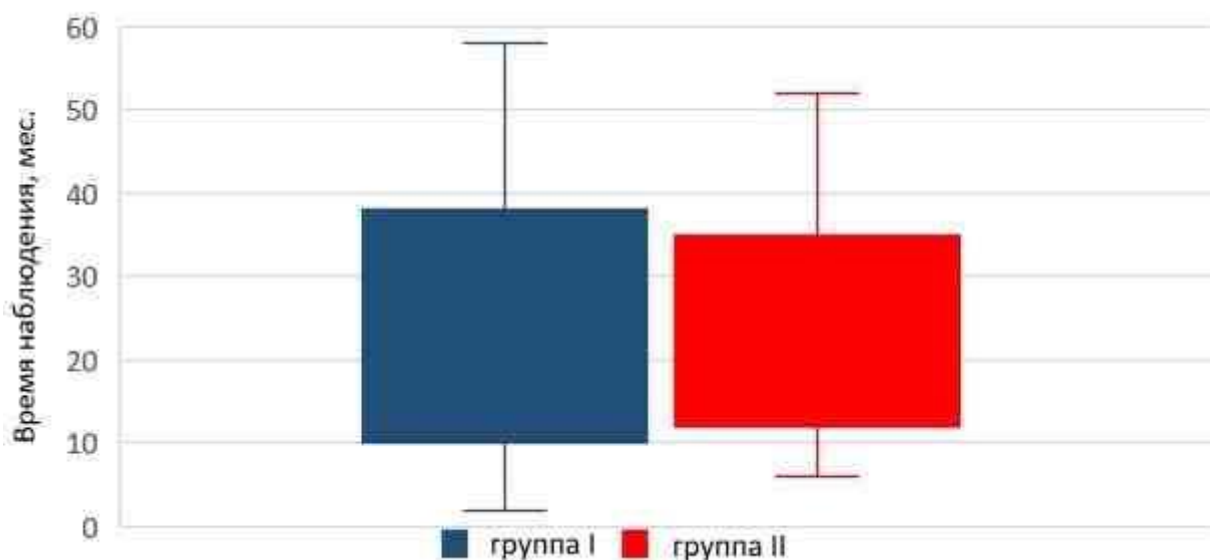


Рис. 46. Сроки наблюдения в зависимости от локализации ГИСО.

При оценке выживаемости установили, что 8 больных умерло, 30 живы, тем самым доля выживших составила 78,9% (Рис. 47).

От прогрессирования заболевания умерло 6 (8,8%) больных. Четирем из них было проведено традиционное хирургическое вмешательство, а 2 – лапароскопическое. У троих больных из первой и одного из второй группы

до этого было выполнено оперативное вмешательство по поводу ГИСО желудка размером больше 15 см с высоким митотическим индексом и высоким риском злокачественности. У 2-х других, по одному из каждой группы, больных выполнено оперативное вмешательство по поводу ГИСО ДПК размером 7,8 см и 9,4 см с высоким митотическим индексом и высоким риском злокачественности (один через 12 месяцев, второй через 15 месяцев).

Ещё 2-е больных умерло в связи с декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии, не связанной с основным заболеванием.

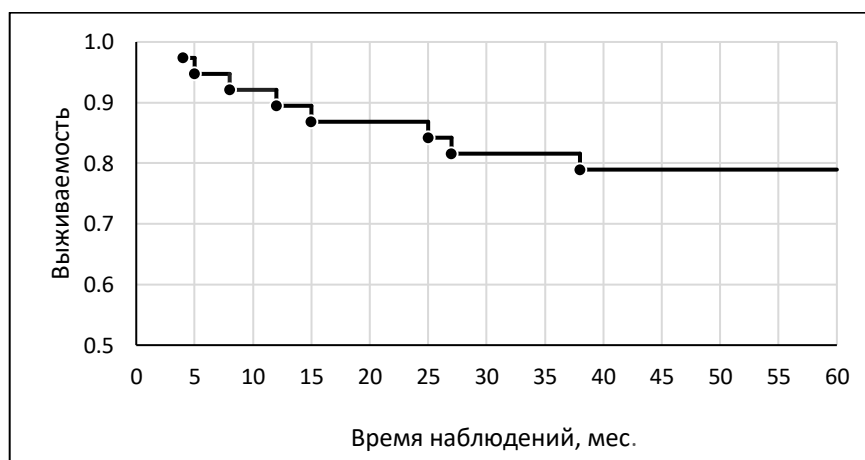


Рис. 47. Общая выживаемость больных ГИСО.

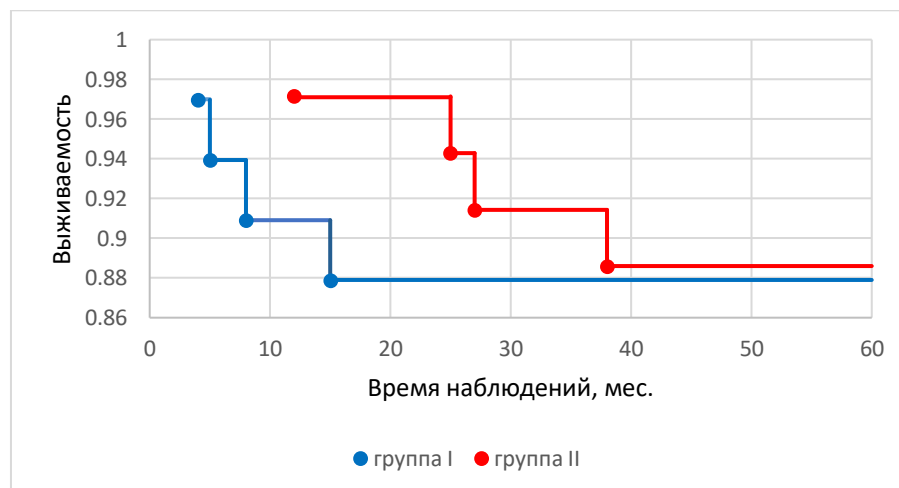


Рис. 48. Выживаемость больных ГИСО по группам.

По данным инструментальных методов обследования прогрессирование заболевания отмечается в 6 (8,8%) случаях в виде появления метастазов в печени.

В первый год от прогрессирования заболевания умерло 3-е больных из первой группы. В срок от года до трех лет – трое из второй группы и один из первой, а по истечении 3 лет был выявлен только один летальный случай, относящийся к лапароскопическому вмешательству (Рис. 49). Таким образом, одногодичная летальность составила 7,9%, а общая выживаемость за этот период составила 92,1%.

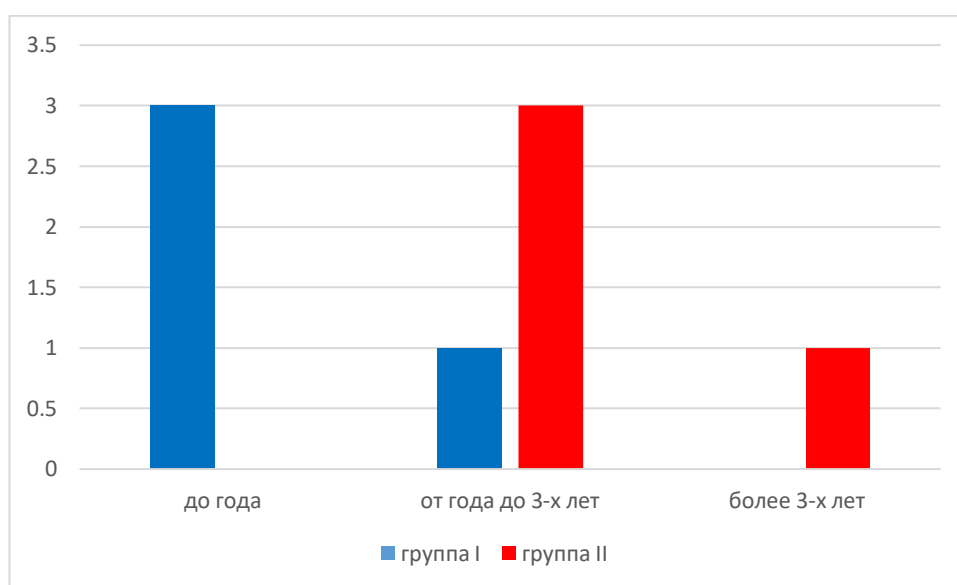


Рис. 49. Летальность в послеоперационном периоде.

При оценке выживаемости больных ГИСО в зависимости от размеров опухоли, получили, что при опухоли больше 5,0 см составляет 79,1%, а при опухоли меньше 5,0 см – 93,3% (Рис. 50).

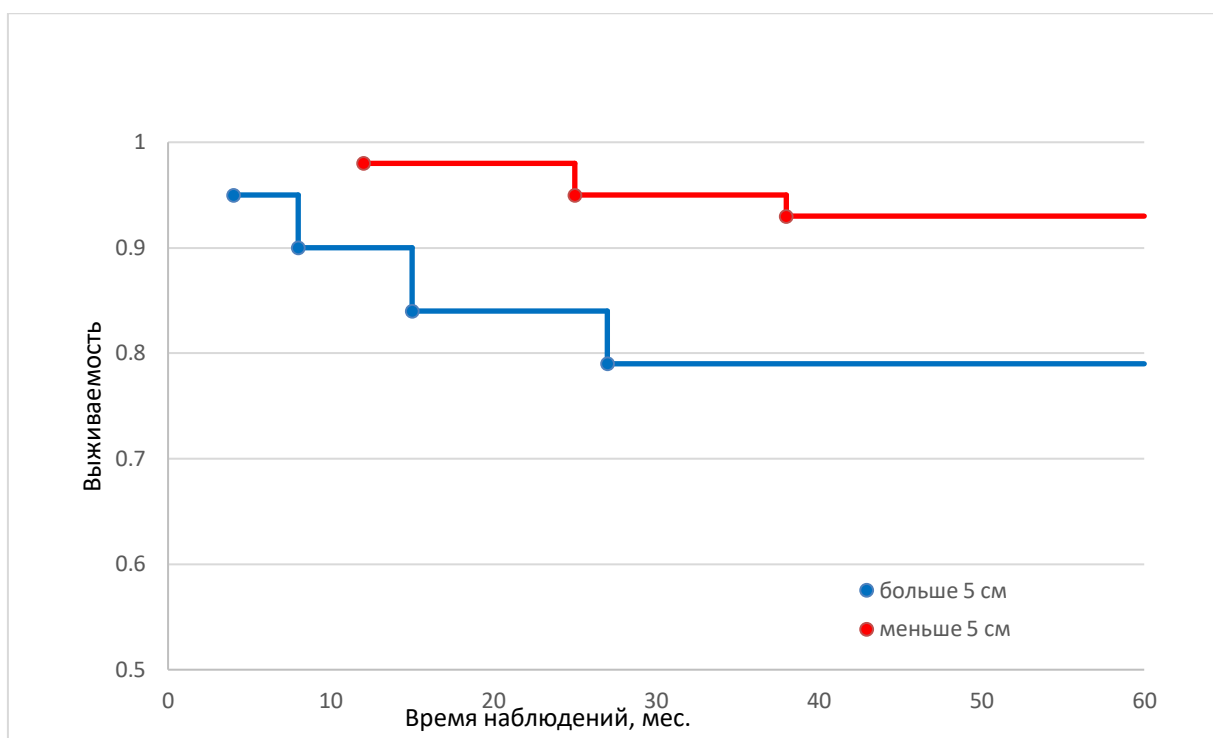


Рис. 50. Выживаемость больных ГИСО в зависимости от размеров опухоли.

При статистическом анализе отдаленных результатов хирургического лечения первичных больных ГИСО в зависимости от размеров получили, что показатели выживаемости значительно лучше у больных с размерами опухоли до 5,0 см в максимальном измерении.

В зависимости от степени злокачественности ГИСО, выявлено, что больные с опухолью желудка размерами до 5,0 см имели низкую и среднюю митотическую активность (до 5 митозов в 50 ПЗ) в 36 наблюдениях, а у больных ГИСО двенадцатиперстной кишки и тонкой кишок высокая митотическая активность (более 5 митозов в 50 ПЗ) отмечалась в 5 случаях. Таким образом, опухоли высокого риска при ГИСО желудка отмечали у 13 больных с размером опухоли от 5,0 до 10,0 см и двенадцатиперстной кишки — у 3 больных. Выживаемость у данных больных составила 31,5%, а безрецидивная выживаемость - 23,1%.

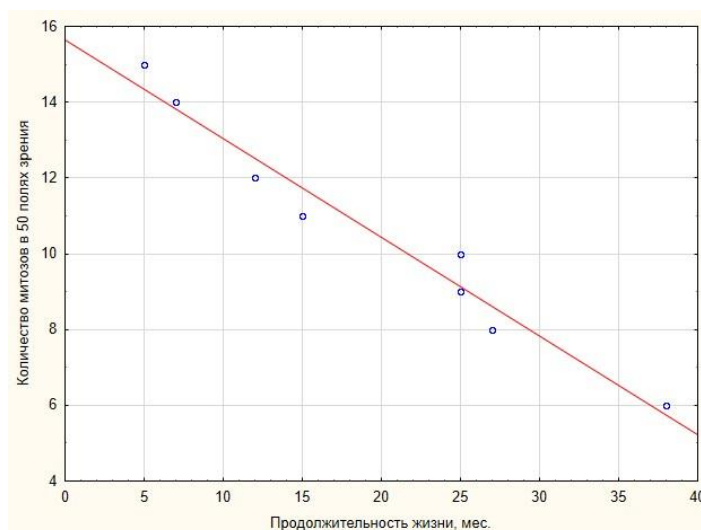


Рис. 51. Отрицательная корреляционная связь между митотической активностью и продолжительностью жизни.

При оценке неблагоприятных исходов отдаленных результатов хирургического лечения ГИСО было произведено сопоставление между продолжительностью жизни и величиной индекса митотической активности. Miettinen M. с соавторами в 2005-2006 гг. на основе результатов лечения 1765 пациентов с ГИСО различной локализации показали необходимость учитывать митотический индекс и величину опухоли в прогнозировании течения заболевания в послеоперационном периоде. Так, при оценке прогноза течения заболевания больных с опухолью <2 см и МИ <5 прогрессирования опухоли после операции не отмечалось, но у больных с опухолью 2-5 см МИ <5 прогрессирование отмечено у 4 %; и при размере опухоли 5-10 см и МИ <5 частота прогрессирования составила 24 % (при GIST желудка — 3 %). При размере опухоли > 10 см и МИ <5 частота прогрессирования составила 52 % (при GIST желудка — 11 %), а при размере опухоли 2-5 см и МИ >5 отмечена частота прогрессирования 73 % (GIST желудка — 16 %).

В настоящей работе выявлена сильная отрицательная корреляционная связь ($r = - 0,98$) между величиной митотического индекса и продолжительностью жизни (Рис. 51).

5.5. Алгоритм лечения ГИСО

В руководстве National Comprehensive Cancer Network подчеркивается, что опухолевые очаги при ГИСО могут быть мягкими и легко травмируемыми, в связи с чем биопсия нежелательна, т. к. может вызвать кровотечение и увеличить риск диссеминации опухоли [36]. Большинство морфологов не ставят точный диагноз ГИСО на основании материала, полученного при аспирационной биопсии. Но даже материал, полученный при обычной открытой биопсии, может оказаться неинформативным, если его большая часть представлена зоной некроза или кровоизлияния. Несомненно, изучение послеоперационного материала является лучшим путем для постановки диагноза ГИСО. Главными, необходимыми принципами хирургического лечения ГИСО являются выполнение полного удаления опухоли, сохранение

целостности псевдокапсулы опухоли и достижение отсутствия опухолевых клеток по линии резекции. Тщательная и бережная ревизия брюшной полости с целью выявления метастазов является обязательным компонентом хирургического вмешательства. Хирург должен минимально травмировать опухоль для предотвращения ее диссеминации. Для ГИСО характерным является рост без инвазии окружающих органов. При проведении компьютерной томографии, несмотря на устрашающий вид опухоли, обычно можно проследить границу между опухолью и соседним органом. Отсюда становится понятным нецелесообразность расширенных операций, которые не приносят очевидной пользы. В профилактической лимфаденэктомии обычно также нет необходимости, потому что ГИСО редко метастазирует в лимфатические узлы [11]. Для ГИСО больших размеров (более 10 см) не определено значение отсутствия микрометастазов по линии резекции [18, 129]. На сегодняшний день не существует доказательств, что пациент после полного удаления всех опухолевых образований при выявлении микрометастазов по линии резекции нуждается в повторной операции. В

данной ситуации тактика должна быть обсуждена мультидисциплинарной группой. Необходимо оценить риск и пользу от повторной операции и должна быть выбрана тактика: повторная операция, наблюдение или адьювантная таргетная терапия [35-38].

Всё чаще проводятся резекции ГИСО с использованием лапароскопического доступа. При этом применяются те же принципы, что и при лапаротомии: полное удаление всех видимых очагов, избегание разрыва опухоли [29]. Отдаленные результаты хирургического лечения ГИСО являются удовлетворительными по сравнению с другими саркомами брюшной полости. С 1983 по 1997 гг. в Memorial Sloan Kettering Cancer Center были прооперированы 200 больных с ГИСО, диагноз был поставлен на основе гистологических данных и клинического течения. Из 93 больных, у которых была выявлена первичная опухоль без отдаленных метастазов, удалось выполнить радикальную резекцию первичной опухоли 80 (86 %) больным. В этой группе из 80 больных 5-летняя выживаемость составила 54 %, медиана выживаемости — 66 месяцев [31]. Важнейшей задачей является наблюдение за больными после выполнения радикальной операции. Оптимальным считается выполнение компьютерной томографии брюшной полости и полости таза каждые 3-6 месяцев, однако у больных с минимальным риском рецидива компьютерная томография может выполняться реже [27]. В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании диссеминированного / неоперабельного процесса медиана выживаемости не превышает 10-20 мес. [15]. Хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению выживаемости больных. По данным S. Mudan с соавторами, медиана выживаемости больных после повторной операции составила всего лишь 15 месяцев [120]. Основным препаратом для терапии диссеминированного ГИСО — иматиниб, который является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (c-Kit, PDGFR α) и нерцепторных тирозинкиназ (Abl, Vcr-Abl). Конкурируя с АТФ

за АТФ-связывающий домен рецептора c-Kit, препарат предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя передачу сигнала к ядру клетки. Результаты клинических исследований I и II фазы, представленные в 2001 году, произвели переворот в терапии GIST. В первом исследовании изучались дозовые режимы иматиниба 400-1000 мг / сутки у 40 больных с прогрессирующими саркомами, в том числе

у 35 больных с ГИСО [45]. Частичная регрессия была зафиксирована у 19 (54 %) из 35 пациентов с ГИСО. Еще у 13 (37 %) больных отмечена стабилизация процесса. В итоге клиническое улучшение было зарегистрировано у 91 % больных. При минимальном времени наблюдения (10 месяцев) частичный эффект и стабилизация сохраняются соответственно у 18 (51 %) и 11 (31 %) больных [83].

На основе анализа мирового опыта диагностики и лечения ГИСО, а также собственного опыта лечения 68 больных ГИСО, анализе лабораторных и инструментальных методов обследований, морфологической и иммуногистохимической картины, оперативной техники с оценкой осложнений и отдаленных результатов разработан алгоритм диагностики и лечения больных ГИСО, который позволяет определить наиболее оптимальную тактику для каждого пациента с наиболее благоприятным клиническим ответом (Рис. 52).

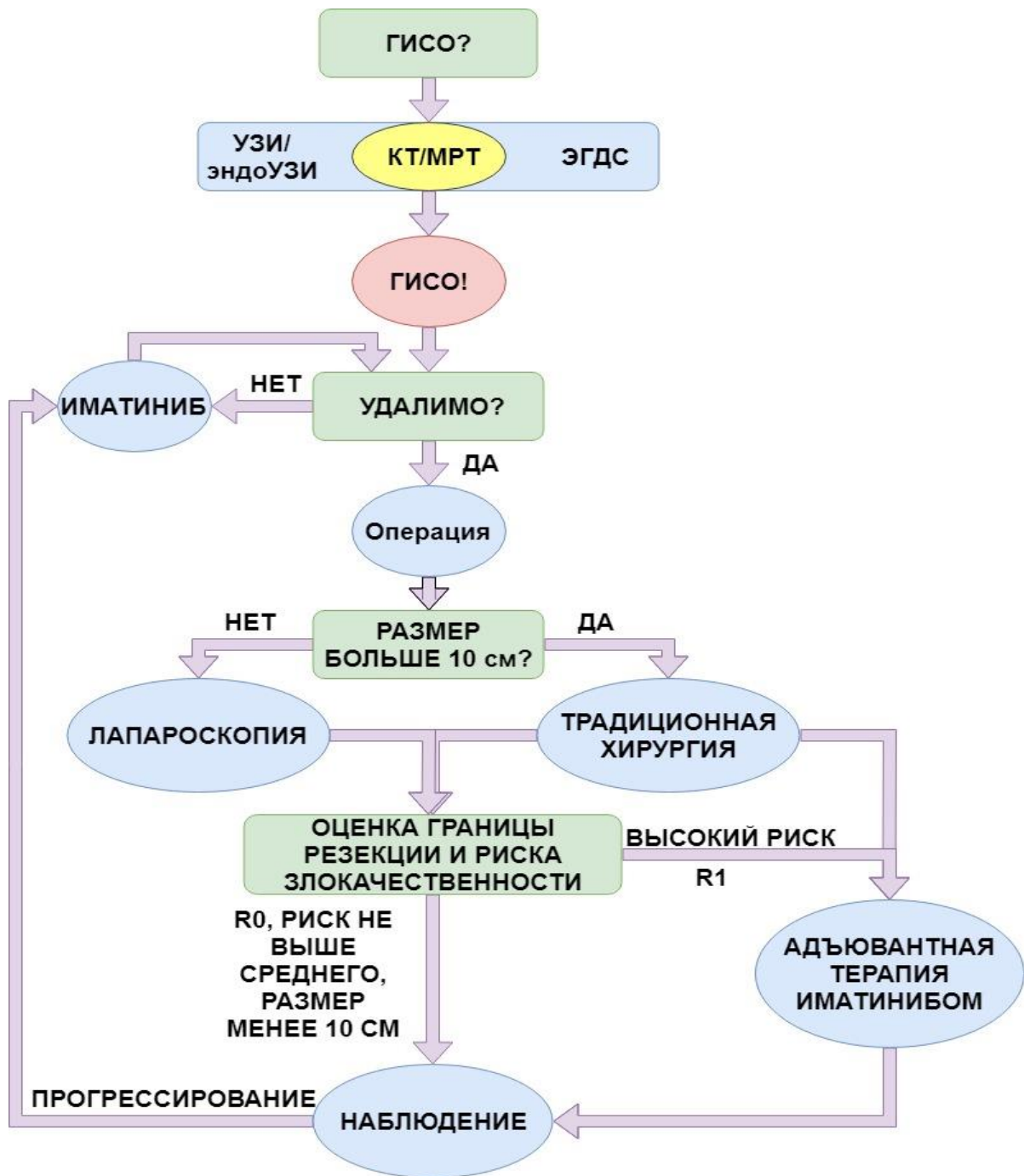


Рис. 52. Схема лечебно-диагностического алгоритма при ГИСО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли в последнее время вызывают наибольший интерес среди опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения. В большинстве развитых стран заболеваемость составляет не менее 14 случаев на 1 млн. населения, при этом около половины этих опухолей являются злокачественными [34, 38, 77, 82]. По данным статистики, ежегодная заболеваемость в России составляет 14 больных на 1 млн жителей, что в среднем составляет около 2000 больных в год, в США регистрируется от 3000 до 4000 больных в год [5, 6, 57]. Начиная с 2007 года, в нашей стране началось создание единого реестра заболеваемости ГИСО.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто встречаются в желудке и тонкой кишке [40, 41].

В мировой литературе встречается большое количество работ, посвященных вопросам диагностики и лечения данной категории больных. Но несмотря на объем выполняемых исследований и проводимых работ, остается недостаточно освещенными ряд вопросов. После оценки зарубежной и отечественной литературы, не нашли ответов на такие вопросы: что является «золотым стандартом» в диагностике, который определит подход в лечении и оценит прогноз развития заболевания.

Полное отсутствие специфической клинической картины ГИСО значительно усложняет диагностику и делает её одновременно очень интересной для исследователей [37, 81].

Понимание гистогенеза ГИСО является основой при определении тактики лечения. Окончательное заключение морфологов формируется на основании гистологического и иммуногистохимического исследования полученного материала. Определяющим важным моментом является значимость клиноморфологических и иммуногистохимических факторов,

определяющих прогноз и выбор тактики лечения больных.

Хирургическое лечение больных ГИСО является основной и не вызывает никаких сомнений. Но несмотря на это, остается много спорных вопросов о выборе оптимального характера и объема хирургического лечения при локализованных и местнораспространенных формах.

В литературе, отсутствует единая концепция об объеме хирургических вмешательств при опухолях желудка и двенадцатиперстной кишки. Возникают вопросы о целесообразности проведения органосберегающих операций. Так же, в связи с ростом миниинвазивных методов хирургического лечения остается не понятной роль данных методик в лечении этой группы больных.

Таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ, как иматиниб мезилат, является методом выбора у больных с неоперабельными местнораспространенными и/или метастатическими ГИСО.

Поскольку, несмотря на радикальное лечение местнораспространенных форм ГИСО частота рецидивов после радикальных операций приближается к 35%, остается актуальным вопрос о комплексном подходе в лечение данной категории больных.

В основу работы положены результаты обследования и лечения 68 больных ГИСО различных возрастных групп, наблюдавшихся с 2012 по 2018 гг. Больные находились на стационарном лечении в хирургических отделениях в ФКУ «Центральном военном клиническом госпитале им. П. В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации. Во всех случаях диагноз подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследования удаленной опухоли. Пациентов разделили на 2 группы, в зависимости от выбора оперативной тактики лечения:

- группа I (сравнения) – 33 пациента, которым выполнялось традиционное хирургическое оперативное вмешательство;

- группа II (основная) – 35 пациентов, которым выполнялось лапароскопическое оперативное вмешательство.

Проведено рандомизированное проспективное исследование с оценкой результатов диагностики и лечения больных.

В исследование вошли больные обеих половых и различных возрастных групп, в возрасте от 29 до 86 лет. При оценке больных относительно пола были получены следующие данные. Мужчины – 26 (38,2%), женщины – 42 (61,8%). Распределение больных как мужского, так и женского пола относительно равнозначно во всех группах. В группе I соотношение мужского и женского пола 1:1,75, а в группе II 1:1,5 соответственно. При оценке распределения больных ГИСО согласно возрастным группам видно, что среди них максимальная доля лиц среднего возраста – 30 (44,1%), пожилого возраста – 15 (22%), молодого возраста – 14 (20,5%) и старческого возраста – 9 (13,4%). Средний возраст больных составил 56,9 лет со средним отклонением $\pm 14,55$.

Все больные с подозрением на наличие ГИСО, подвергались комплексному клиническому и инструментальному обследованию. Диагноз, установленный на амбулаторном этапе, соответствовал окончательному у 61 (89,7%) больного. В 7 (10,3%) случаях ГИСО явилось находкой при дообследовании по поводу другого заболевания.

На этапе обследования, сопутствующие болезни выявлены у 60 (88,2%) больных. Превалирующей явилась сердечно-сосудистая патология. Так у 49 (72,0%) больных – гипертоническая болезнь, у 42 (61,7%) больных – ишемическая болезнь сердца и у 9 (13,2%) больных – постоянная форма мерцательной аритмии. Второе место – это патология со стороны эндокринной системы: сахарный диабет – 28 (41,2%) больных, состояния после тиреоидэктомии, больные, постоянно принимающие L-тироксин – 3 (4,4%) случая. Третье место – это сопутствующая патология пищеварительного тракта: хронический панкреатит – 14 (20,6%) случаев,

желчнокаменная болезнь – 7 (10,3%) случаев и дивертикулярная болезнь – 5 (7,3%) случаев. Так же другая сопутствующая патология со стороны разных систем: хронический пиелонефрит – 3 (4,4%) случая, мешотчатая аневризма селезеночной артерии – 1 (1,5%) случай, хроническая венозная недостаточность вен нижних конечностей – 12 (17,6%) случаев и мочекаменная болезнь – 3 (4,4%) случая. Таким образом, от 2 до 4 сопутствующих заболеваний было у 24 (35,3%) больных. Распределение больных в группах относительно наличие сопутствующей патологии распределились относительно равнозначно.

После оценки общего состояния больных, выполнялся анализ относительно локализации патологического процесса. Так из 68 больных ГИСО опухоль локализовалась в желудке у 49 больных (72,0%), двенадцатиперстной кишке – 12 (17,7%) и тонкой кишке – 7 (10,3%).

При анализе больных в группах, в зависимости от локализации патологического процесса, получили следующие данные, что больные в группах распределились не равномерно. В группе I количество больных относительно локализации опухолевого процесса в двенадцатиперстной кишке по сравнению с группой II больше в 2 раза, несмотря на то, что данные не являются статистически достоверными. После выявления патологического процесса и определения локализации оценивали размеры опухоли. Размеры варьируют от 1,5 см до 22,0 см, составляя в среднем 7,8 см ± 2,5. Таким образом, от 2,0 до 5,0 см в желудке – 24 случая, в двенадцатиперстной кишке – 4 случая и в тонкой кишке 3, в итоге выявлено у 31 больного – 45,6% от общего числа больных. До 2 см в желудке – 11 случаев, в двенадцатиперстной кишке – 5 случаев и в тонкой кишке 4, в итоге выявлено у 20 больных – 29,4% от общего числа больных. От 5,0 до 10,0 см в желудке – 9 случаев и в двенадцатиперстной кишке 3, в итоге выявлено у 12 больных – 17,6% от общего числа больных. И, размером больше 10,0 см опухоль локализовалась в желудке у 5 больных, что составило – 7,4% от

общего числа случаев. Так, в группе I лидирующую позицию занимают опухоли желудка размером от 2 до 5 см – 10 случаев (30,3%), а замыкающую позицию занимает опухоль тонкой кишки размером 4,6 см в 1 случае (3,0%). В группе II отмечается идентичная картина в 40,0% случаев опухоль желудка размерами от 2 до 5 см, и 2 случая – опухоли двенадциперстной кишки размерами от 2 до 5 см и от 5 до 10 см – 3,5 см и 7,4 см соответственно.

Далее выполнялся анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных. Превалирующая жалоба для всех больных – болевой синдром. Постепенно боли в животе усиливаются, носят ноющий неинтенсивный характер, в основном локализуются в эпигастрии. Наличие болевого синдрома отмечали в 29 случаях (42,6%). Наличие постоянных болей, ноющего характера, с наличием субфебрильной температуры встретилось в 4 случаях (5,9%). Объясняется размерами процесса, наличием распада паренхимы опухоли и перифокальным воспалением.

Помимо превалирующего болевого синдрома, можно отметить наличие таких неспецифических жалоб, как общая слабость в 25 случаях (36,7%), чувство дискомфорта в верхних отделах живота в 18 случаях (26,5%), чувство тяжести в эпигастрии в 11 случаях (16,2%) и снижение массы тела в 10 случаях (14,7%) (Таблица 8).

Наличие признаков желудочного или кишечного кровотечения, обусловленные изъязвлением опухоли, встретились в 9 случаях (13,2%), размеры опухоли составили от 2 до 8 см. При этом, необходимо отметить, что наличие кровотечения не коррелирует с размером опухоли. Признаки хронической постгеморрагической анемии встречается у 7 (10,3%) больных.

При физикальном обследовании у 29 (42,6%) больных отмечали наличие болевого синдрома в эпигастрии при пальпации. При пальпации оценивалась болезненность и наличие опухолевого конгломерата. У 17 больных (25%) была возможность пропальпировать опухоль, при этом оценивались размеры, плотность и подвижность. При аускультации органов

брюшной полости выявляли усиленные кишечные шумы – в 2 (2,9%) случаях, «шум плеска» - в 2 (2,9%) случаях.

На основании полученных данных жалоб, анамнеза и осмотра пришли к выводу, что у больных с ГИСО нет специфических симптомов, которые позволили бы заподозрить данный процесс.

Выполнили оценку лабораторных показателей. Стоит отметить, что у большинства больных имелись симптомы общей интоксикации (38 случаев), что свидетельствовало о дегидратации и гиповолемии, приводящей к гемоконцентрации и увеличению гематокритного числа в крови пациентов. Если при ГИСО размерами до 5,0 см отмечали увеличение Ht на $14,1\% \pm 0,46$ ($p \leq 0,05$), то при ГИСО более 5,0 см – на $25,2\% \pm 0,48$ ($p \leq 0,05$). Концентрация гемоглобина и количества эритроцитов особенно у больных с ГИСО больше 5,0 см составило $136,4 \pm 4,5$ г/л и $4,02 \pm 0,24 \times 10^{12}$ кл/л соответственно. Что в принципе носит относительный характер, так как было обусловлено гиповолемией и гемоконцентрацией. При дальнейшем изучении данных анализа крови, отметили, что лейкоцитоз наиболее выражен у больных с ГИСО более 5,0 см ($10,4 \pm 0,8 \times 10^9$ кл/л) и имел относительный характер. Рассмотрение других компонентов гемограммы не выявило значимых различий.

При рассмотрении биохимических показателей не выявили значимых различий. В отношении количества общего белка и уровня альбумина отметили снижение данных показателей до $60,1 \pm 1,8$ г/л и $31,2 \pm 1,4$ г/л ($p \leq 0,05$) соответственно, в основном у больных с ГИСО больше 5,0 см. Так же у всех больных отмечается статистически значимое снижение уровня сывороточного железа до $9,8 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p \leq 0,05$).

Основной арсенал в диагностики ГИСО – это УЗИ, эндосонография, ЭГДС, КТ с внутривенным контрастированием и МРТ.

По данным УЗИ органов брюшной полости заподозрить наличие опухоли получилось в 53 случаях (77,9%). Выявить опухоль менее 20 мм не удалось ни в одном случае. Тем самым чувствительность данного метода составила 0,78 ($p \leq 0,05$).

По данным эндоУЗИ заподозрить наличие опухоли получилось в 56 случаях (82,3%). Тем самым чувствительность данного метода составила 0,82 ($p \leq 0,05$).

По данным компьютерной диагностики заподозрить наличие опухоли получилось в 63 случаях (92,6%). Тем самым чувствительность данного метода составила 0,92 ($p \leq 0,05$).

Таким образом, КТ брюшной полости является наиболее информативным методом инструментальной диагностики при ГИСО, позволяющим с высокой точностью определить локализацию опухоли, ее характеристики, а также, в большинстве случаев, и предположительный морфологический тип опухоли. Так же, данная методика позволяет, оценить распространённость опухолевого процесса – наличие увеличенных лимфоузлов, отдаленных метастазов. Метастазы в печени представляют собой очаги пониженной плотности с признаками слабого периферического контрастирования в артериальную фазу. Метастатическое поражение печени выявлено в 5 случаях (7,3%) у наблюдаемых больных после операции.

Магнитно-резонансная томография выполнена у 5 больных (7,4%), наличие опухоли подтвердилось во всех случаях. Данная процедура использовалась, как уточняющий метод исследования у пациентов с опухолевым поражением желудка. Мало информативно в отношении оценки опухолевого процесса тонкой кишки и при выявлении метастатического поражения брыжейки и сальника. Картина образования при МРТ соответствует таковой при КТ.

По данным эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки заподозрить наличие опухоли получилось в 52 случаях (76,4%). Тем самым чувствительность данного метода составила 0,76 ($p \leq 0,05$).

Ни один из приемов не позволил выявить все случаи заболевания, каждый из них имеет собственные ограничения. Это говорит о необходимости использовать комплексный подход для постановки точного диагноза. Таким образом, на основании вышесказанного, проведенный анализ клинических проявлений ГИСО показал отсутствие специфических и, тем более, патогномоничных симптомов характерных для данной опухоли. Учитывая отсутствие специфической клинической симптоматики, основная роль в дооперационной диагностике принадлежит инструментальным методам исследования. Только комплексный инструментальный подход позволяет правильно оценить клинический случай и определить наиболее оптимальную тактику лечения.

После оперативного вмешательства удаленный макроскопический препарат отправлялся на морфологическое и иммуногистохимическое исследование.

Микроскопическая картина ГИСО подразделяется на 3-и типа. Так веретеночлечный тип строения выявлен в 61 (89,7%) случае, эпителиоидно-клеточный в 7 (10,3%) случаях. Смешанного варианта строения не отмечали ни у одного больного.

Используя данные М. Miettinen (2002 г.), разделили больных в каждой группе на 2 подгруппы:

- подгруппа А – больные, у которых митотический индекс $< 5/50$;
- подгруппа В – больные, у которых митотический индекс $> 5/50$.

Таким образом, больные с низкой митотической активностью выявлены в 50 (73,5%) случаях, а с высокой – 18 (26,5%) случаев. Высокая

митотическая активность выявлена у больных ГИСО желудка, у которых размеры опухоли составили от 5,0 до 10,0 см – в 4 случаях, больше 10,0 см – в 4 случаях и от 2,0 до 5,0 см – 5 случаев. Больных ГИСО двенадциперстной кишки, у которых размеры опухоли составили от 5,0 до 10,0 см – 3 случая и в одном случае от 2,0 до 5,0 см(4,8 см), а так же у одного больного ГИСО тонкой кишки, размеры опухоли составили 3,8 см.

Далее, согласно критериям диагностики «риска агрессивности», разработанных С. Fletcher и М. Miettinen, разделили больных относительно рискам злокачественности. Получили весьма интересные данные – больные в группах распределились достаточно равномерно в зависимости от митотической активности. При сравнении подгрупп разных групп получили, что группа IV к группе IIV 1:1, а группа IA к группе IIA 1:1,1. При анализе «риска агрессивности», данные указаны в таблице 14 и на рисунке 26, получили, что в группе I выявлено 9 случаев с высоким риском злокачественности, что составляет 13,2% от общего числа больных, 27,3% от числа больных в группе, а также в 3 раза больше по сравнению с группой II. В остальном, больные с очень низким, низким и средними рисками в группах распределились достаточно равномерно.

Одно из ведущих мест в диагностике ГИСО твердо занимает иммуногистохимический анализ. Отличительной чертой мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта является экспрессия CD117 (KIT). Провели анализ экспрессии CD117, DOG1, CD 34 и гладкомышечного актина.

Экспрессия маркера CD117 наблюдалась в 66 (97%) случаях. При этом выраженная реакция (+++) наблюдается в 31 (45,6%) случаях, умеренно-выраженная (++) – в 28 (41,2%) случаях и слабая (+) – в 7(10,3%) случаях.

Экспрессия маркера DOG1 наблюдалась в 68 (100%) случаях. При этом выраженная реакция (+++) наблюдается в 38 (55,9%) случаях, умеренно-выраженная (++) – в 24 (35,3%) случаях и слабая (+) – в 6 (8,8%) случаях.

Экспрессия маркера CD34 наблюдалась в 61(89,7%) случаях. При этом выраженная реакция (+++) наблюдается в 24(35,3%) случаях, умеренно-выраженная (++) – в 16 (23,5%) случаях и слабая (+) – в 21(30,9%) случаях.

Экспрессия гладкомышечного актина наблюдалась в 48 (70,6%) случаях. При этом выраженная реакция (+++) наблюдается в 11 (16,2%) случаях, умеренно-выраженная (++) – в 14 (20,6%) случаях и слабая (+) – в 23 (33,8%) случаях.

Сравнили количества различных реакций в зависимости от рассматриваемого маркера. Исходя из полученных данных, можно утверждать, что наиболее выраженная реакция встречается при исследовании маркеров CD117 и DOG1, маркер CD34 дает в средний уровень реакции, а экспрессия гладкомышечного актина при ГИСО является слабой в большинстве случаев.

Статистический анализ показал, что при морфологическом и иммуногистохимическим заключении необходимо указывать размер опухоли, локализацию, морфологический вид и митотический индекс опухоли, на основании чего можно будет судить о степени злокачественности, тем самым определиться с наиболее оптимальной тактикой лечения. Так же, при анализе экспрессии маркеров не получили достоверных отличий в зависимости от локализации ГИСО.

По итогам проведенного диагностического поиска, устанавливался предварительный диагноз, после которого больному в плановом порядке выполнялось оперативное вмешательство. Хирургическая тактика определялась в зависимости от выборки, в которую попал больной. Таким образом, открытые традиционные оперативные вмешательства выполнены в 33 случаях, а миниинвазивные лапароскопические – в 35 случаях. Тем самым закрытые операции составили 51,5%, а открытые – 48,5%

Оперативные вмешательства в группе I распределились следующим образом:

Больным с ГИСО желудка выполнено 22 операции:

- 18 атипичных резекций желудка,
- 4 панкреато-дуоденальных резекции.

В основном размер опухоли составил от 1,5 до 22,0 см. Среднее значение составило $5,7 \pm 5,01$ см.

Больным с ГИСО двенадцетиперстной кишки выполнено 8 операций:

- 5 циркулярных резекций кишки,
- 1 панкреато-дуоденальная резекция.

В основном размер опухоли составил от 1,5 до 7,6 см. Среднее значение составило $3,6 \pm 2,2$ см.

И больным с ГИСО тонкой кишки 3 циркулярных резекций кишки. Размер опухоли составил от 1,6 до 4,6 см. Среднее значение составило $2,7 \pm 1,6$ см.

Оперативные вмешательства в группе II распределились следующим образом:

Больным с ГИСО желудка выполнено 27 операций:

- 25 лапароскопических атипичных резекций желудка,
- 2 панкреато-дуоденальных резекции.

В основном размер опухоли составил от 1,5 до 14,3 см. Среднее значение составило $4,5 \pm 3,2$ см.

Больным с ГИСО двенадцетиперстной кишки выполнено 4 операции:

- 3 лапароскопических циркулярных резекций кишки,
- 1 панкреато-дуоденальная резекция.

В основном размер опухоли составил от 1,6 до 7,4 см. Среднее значение составило $3,5 \pm 2,6$ см.

И больным с ГИСО тонкой кишки 4 лапароскопических циркулярных резекций кишки. Размер опухоли составил от 1,5 до 4,5 см. Среднее значение составило $2,8 \pm 1,4$ см.

По сравнению с группой I в группе II оперативных вмешательств выполнено больше в 1,06 раза.

Учитывая, что в группах выполнялись разные объемы оперативных вмешательств сравнили их в зависимости от объема.

Так атипичная резекция желудка в группе I и в группе II выполнены 18 и 25 раз соответственно. В группе II атипичных резекций было выполнено больше в 1,4 раза. При оценке времени оперативного вмешательства получили следующие данные. Так среднее время операции составило в группе I – $68,1 \pm 7,1$ мин, а в группе II – $53,8 \pm 8,4$ мин. Атипичная резекция желудка в группе I выполнялась в 1,3 раза дольше по сравнению с группой II, что является статистически значимым отличием ($t=3,45$; $p \leq 0,05$).

При сравнении выполненных резекций кишечника в группах, получили следующие данные – в группе I и в группе II выполнено 10 и 7 операций соответственно. В группе I резекций кишки выполнено больше в 1,4 раза, чем в группе II. При оценке времени оперативного вмешательства получили следующие данные. Так среднее время операции в группе I составило $57,0 \pm 6,3$ мин, а в группе II – $51,3 \pm 6,1$ мин. Резекция кишки в группе I выполнялась в 1,1 раза дольше по сравнению с группой II и эта разница не является статистически достоверной ($t=1,973$; $p \leq 0,05$).

При сравнении выполненных панкреато-дуоденальных резекций, получили следующие данные – в группе I и в группе II выполнено 5 и 3 операций соответственно. В группе I резекций ПДР выполнено больше в 1,7 раза, чем в группе II. При оценке времени оперативного вмешательства

получили следующие данные. Так среднее время операции в группе I составило $285,0 \pm 21,8$ мин, а в группе II – $356,7 \pm 8,5$ мин. ПДР в группе I выполнялась в 1,25 раза быстрее по сравнению с группой II, что не является достоверно значимым отличием ($t=2,09$; $p \leq 0,05$).

Подводя итог, относительно времени выполнения оперативного вмешательства в группах получили весьма интересные данные. Так при выполнении атипичной резекции желудка и резекции кишечника в группе II наблюдаются лучшие результаты – в 1,3 и 1,1 раз быстрее соответственно. Однако при выполнении панкреато-дуоденальных резекций в группе I результаты лучше, чем в группе II – быстрее в 1,25 раза.

При оценке объема общей кровопотери во время оперативных вмешательств получили следующие данные. Так в группе I общий объем кровопотери составил $379,2 \pm 351,9$ мл, а в группе II – $232,0 \pm 346,4$ мл. Объем кровопотери в группе I в 1,6 раза больше, чем в группе II ($t=4,39$; $p \leq 0,05$).

При оценке гистопрепарата получили 3 случая (4,4%) с границей резекции R1. В группе I у больного с опухолью желудка размером 14,8 см и в 2 случаях в группе II – ГИСО желудка 12,5 см и ГИСО двенадцетиперстной кишки 7,4 см. Все «положительные» границы резекции R1 получены после панкреато-дуоденальных резекций. Достоверных статистических значимых отличий не выявлено.

Далее оценили среднее время пребывания в стационаре после оперативных вмешательств. Получили следующие данные, так в группе I средний койко-день составил $15,4 \pm 8$ койко-дней, а в группе II – $9,0 \pm 6,1$ койко-дней. Соответственно среднее время пребывания в стационаре больных в группе II в 1,7 раза меньше, чем в группе I, что является статистически значимым отличием ($t=3,24$; $p \leq 0,05$).

Результаты хирургического лечения в группе II лучше по сравнению с группой I. В группе II достоверно отмечается уменьшение времени оперативного вмешательства, объема кровопотери во время операции и также сокращения койко-дня, что приводит к уменьшению анестезиологических рисков и экономической целесообразности.

После выполненных оперативных вмешательств оценивали осложнения, возникшие в раннем и позднем послеоперационном периоде. Оценка послеоперационных осложнений проводилась по шкале Clavien-Dindo.

При несостоятельности анастомоза проводилось дополнительное дренирование органов брюшной полости, при аррозивных кровотечениях и абсцессе брюшной полости выполнены оперативные вмешательства по экстренным показаниям. Далее, провели анализ послеоперационных осложнений в группах – так в группе I отмечается 4 (12,1%) осложнения IIIb степени по шкале Clavien-Dindo и 2 (6,0%) осложнение I степени по шкале Clavien-Dindo (общая доля осложнений составила 18,1%), а в группе II отмечается всего 2 (5,7%) осложнения IIIb степени по шкале Clavien-Dindo.

Летальных исходов в группе I и группе II не наблюдалось.

Для сравнения вероятности появления осложнений был сделан расчет относительного риска проведения традиционного хирургического вмешательства по сравнению с лапароскопической операцией. Так как найденное значение относительного риска больше единицы, можно сделать вывод о прямой связи между выбором лапароскопического вмешательства и уменьшением числа послеоперационных осложнений по сравнению с традиционной хирургией. Однако, с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$ эта связь не является статистически значимой так как доверительный интервал включает в себя единицу. Дополнительно была проведена оценка значимости различий количества выявленных осложнений в группах, а также оценена сила связи между этим количеством и выбором оперативного вмешательства.

Значения критерия Хи-квадрат оказалось меньше критического (3,841 для $p=0,05$), что не дает оснований признать зависимость числа послеоперационных осложнений статистически значимой. Значения коэффициентов сопряженности Пирсона и Чупрова говорят о слабой связи между количеством выявленных осложнений и выбором оперативного вмешательства.

Таким образом, при оценке послеоперационных осложнений доказали, что в группе II осложнений I и IIb степени по шкале Clavien-Dindo в 2 раза меньше, чем в группе I, говоря о преимуществе миниинвазивного хирургического подхода.

Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 38 (55,88%) больных в различные сроки после оперативного вмешательства от 3 до 60 месяцев. С 30 больными связаться не удалось. Оценка результатов выполнялась на основании данных инструментальных исследований, выполненных в Центральном военном клиническом госпитале им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации или по месту жительства больного.

Общий срок наблюдений в зависимости от локализаций составил 18 [10; 38] месяцев для группы с традиционным хирургическим вмешательством, и 14 [12; 35] месяцев (указаны медиана и квартили) для группы, в которой была выполнена лапароскопическая операция.

При оценке выживаемости, установили, что 8 больных умерло, 30 живо, тем самым объем выживших составил 78,9%. От прогрессирования заболевания умерло 6 (8,8%) больных. Четирем из них было проведено традиционное хирургическое вмешательство, а 2 – лапароскопическое. У троих больных из первой и одного из второй группы до этого было выполнено оперативное вмешательство по поводу ГИСО желудка размером больше 15 см с высоким митотическим индексом и высоким риском злокачественности. У 2-х других, по одному из каждой группы, больных

выполнено оперативное вмешательство по поводу ГИСО ДПК размером 7,8 см и 9,4 см с высоким митотическим индексом и высоким риском злокачественности (один через 12 месяцев, второй через 15 месяцев).

Ещё 2-е больных умерло в связи с декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии, не связано с основным заболеванием.

По данным инструментальных методов обследования прогрессирование заболевания отмечается в 6(8,8%) случаях в виде появления метастазов в печени.

В первый год от прогрессирования заболевания умерло 3-е больных из первой группы. в срок от года до трех лет – трое из второй группы и один из первой, а по истечении 3 лет был выявлен только один летальный случай, относящийся к лапароскопическому вмешательству (Рисунок 49). Таким образом, одногодичная летальность составила 7,9%, а общая выживаемость за этот период составила 92,1%. При оценке выживаемости больных ГИСО в зависимости от размеров опухоли, получили, что при опухоли больше 5,0 см составляет 79,1%, а при опухоли меньше 5,0 см – 93,3%.

При статистическом анализе отдаленных результатов хирургического лечения первичных больных ГИСО в зависимости от размеров получили, что показатели выживаемости значительно лучше у больных с размерами опухоли до 5,0 см в максимальном измерении.

Так же провели анализ больных ГИСО в зависимости от степени злокачественности. Получили, что больные с опухолью желудка размерами до 5,0 см имели низкую и среднюю митотическую активность (до 5 митозов в 50 ПЗ) в 36 наблюдениях, а у больных ГИСО двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки высокая митотическая активность (более 5 митозов в 50 ПЗ) отмечалась в 5 случаях. Таким образом, опухоли высокого риска при ГИСО желудка отмечали у 13 больных с размером опухоли от 5,0 до 10,0 см и

двенадцатиперстной кишки — у 3 больных. Выживаемость у данных больных составила 31,5%, а безрецидивная выживаемость 23,1%.

На основе полученных данных лечения 68 больных ГИСО, анализе лабораторных и инструментальных методов обследований, морфологической и иммуногистохимической картины, оперативной техники с оценкой осложнений и отдаленных результатов разработан алгоритм диагностики и лечения больных ГИСО, который позволит определить наиболее оптимальную тактику для каждого больного с наиболее благоприятным клиническим ответом.

ВЫВОДЫ

1. Учитывая отсутствие специфической клинической симптоматики, основная роль в дооперационной диагностике принадлежит инструментальным методам исследования. Только комплексный инструментальный подход, включающий в себя УЗИ, эндоУЗИ, КТ/МРТ, позволяет правильно поставить клинический диагноз, а морфологическое исследование и иммуногистохимический анализ – подтвердить его.
2. Мини-инвазивные хирургические вмешательства при ГИСО верхних отделов ЖКТ сопряжены с меньшим временем оперативного вмешательства, объемом кровопотери во время операции и сокращением пребывания пациента в стационаре, однако достоверно не отличаются от традиционных операций по количеству осложнений и выживаемости больных.
3. Лапароскопический и традиционный хирургический подход в лечении пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ имеют сопоставимый уровень периоперационного риска и послеоперационных осложнений, что позволяет говорить об их равнозначной применимости у пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ, однако при размерах опухоли более 10 см с подозрением на прорастание капсулы следует отдавать предпочтение открытой хирургии.
4. Размер первичной опухоли (> 10 см) и величина индекса митотической активности являются факторами неблагоприятного прогноза у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу ГИСО верхних отделов ЖКТ.
5. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм курации пациентов с не-метастатическим ГИСО верхних отделов ЖКТ, позволяет рационализировать хирургическую тактику в отношении данной группы больных и, в сочетании с химиотерапией, как неотъемлемого компонента в комплексном лечении подобного типа опухолей, позволяет добиваться удовлетворительных клинических результатов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1.** При подозрении на наличие у пациента ГИСО должен быть использован стандартизованный алгоритм комплексной лабораторно-инструментальной диагностики, что позволяет увеличить количество пациентов с доказанным диагнозом до начала противоопухолевого лечения.
- 2.** При локализованных гастроинтестинальных стромальных опухолях оперативное вмешательство является методом выбора. При технической возможности оправдано выполнение экономной резекции поражённого органа, в том числе с использованием видеоэндоскопической техники. При местнораспространённых опухолях показано выполнение стандартной резекции или экстирпации поражённого органа, а также комбинированных вмешательств.
- 3.** У соматически отягощённых пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями большого размера и наличием осложнений, использование таргетной терапией позволяет добиться значительного улучшения состояния больных и даже вернуться к обсуждению возможности хирургического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fletcher C.D.M., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H., Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach//Human Pathology, 2002, Т. 33, Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, N 5, С. 459-465.
2. Goettsch W.G., Bos S.D., Breekveldt-Postma N., Casparie M., Herings R.M.C., Hogendoorn P.C.W. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study//European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990), 2005, Т. 41, Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated, N 18, С. 2868-2872.
3. Nilsson B., Bümning P., Meis-Kindblom J.M., Odén A., Dortok A., Gustavsson B., Sablinska K., Kindblom L.-G. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era//Cancer, 2005, Vol. 103, Gastrointestinal stromal tumors, No. 4, P. 821-829.
4. Perez E.A., Livingstone A.S., Franceschi D., Rocha-Lima C., Lee D.J., Hodgson N., Jorda M., Koniaris L.G. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors//Journal of the American College of Surgeons, 2006, Т. 202, N 4, С. 623-629.
5. Никулин М.П., Стилиди И.С. Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт. : Современная онкология. – Москва: ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2009.
6. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R., Maki R.G., Pisters P.W.T., Demetri G.D., Blackstein M.E., Blanke C.D., Mehren M. von, Brennan M.F., Patel S., McCarter M.D., Polikoff J.A., Tan B.R., Owzar K., American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tu-

mour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial//Lancet (London, England), 2009, T. 373, Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour, N 9669, C. 1097-1104.

7. Laurini J.A., Carter J.E. Gastrointestinal stromal tumors: a review of the literature//Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2010, T. 134, Gastrointestinal stromal tumors, N 1, C. 134-141.

8. Корнилова А.Г., Когония Л.М., Мазурин В.С., Морданов С.В., Оксенюк О.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: что нового в терапии?//Сибирский онкологический журнал, 2015, Гастроинтестинальные стромальные опухоли, N 2.

9. Юричев И.Н., Бурдюков М.С., Нечипай А.М. Чистякова О.В. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: проблемы диагностики и лечения (обзор литературы)//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2012, Гастроинтестинальные стромальные опухоли, N 9.

10. Goldblum J.R., Appelman H.D. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases//The American Journal of Surgical Pathology, 1995, T. 19, N 1, C. 71-80.

11. Greenson J.K. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut//Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2003, T. 16, N 4, C. 366-375.

12. Gluszek S. Gastrointestinal stromal tumors // Gastroenterol Pol, T. 11, C. 17-21.

13. Perego M., Strada E., Alvisi C., Ascari E. [Gastrointestinal stromal tumor as the cause of intestinal hemorrhage: description of a clinical case]//Annali Italiani Di Medicina Interna: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Medicina Interna,

1998, T. 13, [Gastrointestinal stromal tumor as the cause of intestinal hemorrhage, N 2, C. 125-127.

14. Kou Y.-W., Zhang Y., Fu Y.-P., Wang Z. KIT and platelet-derived growth factor receptor α wild-type gastrointestinal stromal tumor associated with neurofibromatosis type 1: Two case reports//World Journal of Clinical Cases, 2019, T. 7, KIT and platelet-derived growth factor receptor α wild-type gastrointestinal stromal tumor associated with neurofibromatosis type 1, N 24, C. 4398-4406.

15. Tran T., Davila J.A., El-Serag H.B. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000//The American Journal of Gastroenterology, 2005, T. 100, The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors, N 1, C. 162-168.

16. Catalano O., De Lutio di Castelguidone E., Nunziata A., De Rosa V., Siani A. Gastrointestinal stromal tumours: Pictorial review//La Radiologia Medica, 2005, T. 110, Gastrointestinal stromal tumours, N 5-6, C. 484-491.

17. El-Menyar A., Mekkodathil A., Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review//Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2017, T. 13, Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors, N 6, C. 889-900.

18. IJzerman N.S., Mohammadi M., Tzanis D., Gelderblom H., Fiore M., Fumagalli E., Rutkowski P., Bylina E., Zavrakidis I., Steeghs N., Bonenkamp H.J., Eten B. van, Grünhagen D.J., Rasheed S., Tekkis P., Honoré C., Houdt W. van, Hage J. van der, Bonvalot S., Schrage Y., Smith M. Quality of treatment and surgical approach for rectal gastrointestinal stromal tumour (GIST) in a large European cohort//European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 2020.

19. Çaynak M., Özcan B. Laparoscopic Transgastric Resection of a Gastrointestinal Stromal Tumor and Concomitant Sleeve Gastrectomy: a Case Report//Obesity

Surgery, 2020, T. 30, Laparoscopic Transgastric Resection of a Gastrointestinal Stromal Tumor and Concomitant Sleeve Gastrectomy, N 4, C. 1596-1599.

20. Mazer L., Worth P., Visser B. Minimally invasive options for gastrointestinal stromal tumors of the stomach//Surgical Endoscopy, 2020.

21. Pih G.Y., Ahn J.Y., Choi J.Y., Na H.K., Lee J.H., Jung K.W., Kim D.H., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Jung H.-Y. Clinical outcomes of tumor bleeding in duodenal gastrointestinal stromal tumors: a 20-year single-center experience//Surgical Endoscopy, 2020, Clinical outcomes of tumor bleeding in duodenal gastrointestinal stromal tumors.

22. Rajravelu R.K., Ginsberg G.G. Management of gastric GI stromal tumors: getting the GIST of it//Gastrointestinal Endoscopy, 2020, T. 91, Management of gastric GI stromal tumors, N 4, C. 823-825.

23. Inaba C.S., Dosch A., Koh C.Y., Sujatha-Bhaskar S., Pejcinovska M., Smith B.R., Nguyen N.T. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors: survival outcomes from the NCDB//Surgical Endoscopy, 2019, T. 33, Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors, N 3, C. 923-932.

24. MacArthur K.M., Baumann B.C., Nicholl M.B. Laparoscopic Versus Open Resection for Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)//Journal of Gastrointestinal Cancer, 2017, T. 48, N 1, C. 20-24.

25. Mendes J.T., Wilson C., Schammel C.M.G., Scott J.D., Schammel D.P., Trocha S.D. GIST identified during bariatric surgery: to treat or not to treat?//Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery, 2020, T. 16, GIST identified during bariatric surgery, N 2, C. 282-287.

26. Ntourakis D., Michalinos A., Schizas D. Hybrid Laparoscopic and Endoscopic

Partial Gastrectomy for Ulcerated GIST: Surgical Technique with Video//World Journal of Surgery, 2020, T. 44, Hybrid Laparoscopic and Endoscopic Partial Gastrectomy for Ulcerated GIST, N 1, C. 202-206.

27. Tao K.X., Wan W.Z., Chen J.H., Yang W.C., Cai M., Shuai X.M., Cai K.L., Gao J.B., Wang G.B., Zhang P. [Laparoscopic versus open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors in unfavorable location: a propensity score-matching analysis]//Zhonghua Wai Ke Za Zhi [Chinese Journal of Surgery], 2019, T. 57, [Laparoscopic versus open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors in unfavorable location, N 8, C. 585-590.

28. Yasuda T., Eto K., Yoshida N., Iwagami S., Hiyoshi Y., Nagai Y., Iwatsuki M., Ishimoto T., Baba Y., Miyamoto Y., Shiota T., Mikami Y., Baba H. Multiple heterochronic gastrointestinal stromal tumors in the stomach detected 6 years after resection: a case report//Surgical Case Reports, 2020, T. 6, Multiple heterochronic gastrointestinal stromal tumors in the stomach detected 6 years after resection, N 1, C. 48.

29. Kriger A.G., Gorin D.S., Panteleev V.I., Kaldarov A.R. [Diagnosis and surgical treatment of duodenal tumors]//Khirurgiia, 2019, N 1, C. 5-13.

30. Kim B.J., Milgrom D.P., Feizpour C., Kays J.K., Koniaris L.G. Role for targeted resection in the multidisciplinary treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumor//Translational Gastroenterology and Hepatology, 2019, T. 4, C. 26.

31. Theiss L., Contreras C.M. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach and Esophagus//The Surgical Clinics of North America, 2019, T. 99, N 3, C. 543-553.

32. Comandone A., Boglione A. [The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST]//Recenti Progressi in Medicina, 2015, T. 106, N 1, C. 17-22.

33. Gold J.S., Dematteo R.P. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model//Annals of Surgery, 2006, T. 244, Combined surgical and molecular therapy, N 2, C. 176-184.
34. Hamacher R., Falkenhorst J., Treckmann J., Bauer S. [Imatinib and beyond-what is important for surgery?]/Der Chirurg; Zeitschrift Fur Alle Gebiete Der Operativen Medizin, 2019, T. 90, [Imatinib and beyond-what is important for surgery?], N 6, C. 462-469.
35. Li G.Z., Raut C.P. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: drug resistance, mechanisms, and treatment strategies//OncoTargets and Therapy, 2019, T. 12, Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors, C. 5123-5133.
36. Lopes L.F., Bacchi C.E. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST)//Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2010, T. 14, N 1-2, C. 42-50.
37. Belfiori G., Sartelli M., Cardinali L., Tranà C., Bracci R., Gesuita R., Marmorale C. Risk stratification systems for surgically treated localized primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Review of literature and comparison of the three prognostic criteria: MSKCC Nomogramm, NIH-Fletcher and AFIP-Miettinen//Annali Italiani Di Chirurgia, 2015, T. 86, Risk stratification systems for surgically treated localized primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Review of literature and comparison of the three prognostic criteria, N 3, C. 219-227.
38. Joensuu H., Martin-Broto J., Nishida T., Reichardt P., Schöffski P., Maki R.G. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery//European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990), 2015, T. 51, N 12, C. 1611-1617.
39. Kameyama H., Kanda T., Tajima Y., Shimada Y., Ichikawa H., Hanyu T.,

- Ishikawa T., Wakai T. Management of rectal gastrointestinal stromal tumor//*Translational Gastroenterology and Hepatology*, 2018, T. 3, C. 8.
40. Khoo C.Y., Chai X., Quek R., Teo M.C.C., Goh B.K.P. Systematic review of current prognostication systems for primary gastrointestinal stromal tumors//*European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2018, T. 44, N 4, C. 388-394.
41. Martin J.F., Basin P. Tumeurs myoïdes intramurales de l'estomac; considérations microscopiques a propos de 6 cas // *Ann Anat Patol*, T. 5, C. 484—497.
42. Stout A.P. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach//*Cancer*, 1962, T. 15, C. 400-409.
43. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal//*The American Journal of Pathology*, 1998, T. 152, Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT), N 5, C. 1259-1269.
44. Drumm B.T., Rembetski B.E., Messersmith K., Manierka M.S., Baker S.A., Sanders K.M. Pacemaker function and neural responsiveness of subserosal interstitial cells of Cajal in the mouse colon//*The Journal of Physiology*, 2020, T. 598, N 4, C. 651-681.
45. Marín-Gabriel J.C., Romito R., Guarner-Argente C., Santiago-García J., Rodríguez-Sánchez J., Toyonaga T. Use of electro-surgical units in the endoscopic resection of gastrointestinal tumors//*Gastroenterologia Y Hepatologia*, 2019, T. 42, N 8, C. 512-523.
46. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites//*Seminars in Diagnostic Pathology*, 2006, T. 23, Gastrointes-

tinal stromal tumors, N 2, C. 70-83.

47. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up//The American Journal of Surgical Pathology, 2005, T. 29, Gastrointestinal stromal tumors of the stomach, N 1, C. 52-68.

48. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis//The American Journal of Surgical Pathology, 1983, T. 7, N 6, C. 507-519.

49. Jeng Y.M., Mao T.L., Hsu W.M., Huang S.F., Hsu H.C. Congenital interstitial cell of cajal hyperplasia with neuronal intestinal dysplasia//The American Journal of Surgical Pathology, 2000, T. 24, N 11, C. 1568-1572.

50. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors//Science (New York, N.Y.), 1998, T. 279, N 5350, C. 577-580.

51. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis//Virchows Archiv: An International Journal of Pathology, 2001, T. 438, N 1, C. 1-12.

52. Wu C.-E., Tzen C.-Y., Wang S.-Y., Yeh C.-N. Clinical Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): From the Molecular Genetic Point of View//Cancers, 2019, T. 11, Clinical Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), N 5.

53. Wada R., Arai H., Kure S., Peng W.-X., Naito Z. «Wild type» GIST: Clinicopathological features and clinical practice//Pathology International, 2016, T. 66, «Wild type» GIST, N 8, C. 431-437.

54. Napolitano A., Vincenzi B. Secondary KIT mutations: the GIST of drug resistance and sensitivity//British Journal of Cancer, 2019, Т. 120, Secondary KIT mutations, N 6, С. 577-578.
55. Zhao Q., Li J. [To improve the understanding of CD117-negative gastrointestinal stromal tumor]//Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2019, Т. 22, N 9, С. 831-834.
56. Кравцов В.Г. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика и критерии прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей / В.Г. Кравцов. – Москва, 2010.
57. Казанцева И.А. Морфологические особенности ГИСО // Современная онкология, 2007, С. 57-79.
58. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology//Human Pathology, 1999, Т. 30, Gastrointestinal stromal tumors, N 10, С. 1213-1220.
59. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis//Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2006, Т. 130, Gastrointestinal stromal tumors, N 10, С. 1466-1478.
60. Florindez J., Trent J. Low Frequency of Mutation Testing in the United States: An Analysis of 3866 GIST Patients//American Journal of Clinical Oncology, 2020, Т. 43, Low Frequency of Mutation Testing in the United States, N 4, С. 270-278.
61. Nishida T., Blay J.-Y., Hirota S., Kitagawa Y., Kang Y.-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines//Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 2016, Т. 19, N 1, С. 3-14.

62. Stratakis C.A. And the GIST is: When one has a GIST, think of an association!//Cancer, 2015, Vol. 121, And the GIST is, No. 17, P. 2871-2873.
63. Søreide K., Sandvik O.M., Søreide J.A., Giljaca V., Jureckova A., Bulusu V.R. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies//Cancer Epidemiology, 2016, T. 40, Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST), C. 39-46.
64. Cioffi A., Maki R.G. GI Stromal Tumors: 15 Years of Lessons From a Rare Cancer//Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015, T. 33, GI Stromal Tumors, N 16, C. 1849-1854.
65. Tryggvason G., Gíslason H.G., Magnússon M.K., Jónasson J.G. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study//International Journal of Cancer, 2005, T. 117, Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003, N 2, C. 289-293.
66. Steigen S.E., Eide T.J. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway//APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica, 2006, T. 114, N 3, C. 192-200.
67. Ahmed I., Welch N.T., Parsons S.L. Gastrointestinal stromal tumours (GIST) - 17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom)//European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 2008, T. 34, N 4, C. 445-449.
68. Mucciarini C., Rossi G., Bertolini F., Valli R., Cirilli C., Rashid I., Marcheselli L., Luppi G., Federico M. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study//BMC cancer, 2007, T. 7, C. 230.
69. Rubió J., Marcos-Gragera R., Ortiz M.R., Miró J., Vilardell L., Gironès J.,

Hernandez-Yagüe X., Codina-Cazador A., Bernadó L., Izquierdo A., Colomer R. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain//European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990), 2007, T. 43, N 1, C. 144-148.

70. Prakash S., Sarran L., Socci N., DeMatteo R., Eisenstat J., Greco A., Maki R., Wexler L., Laquaglia M., Besmer P., Antonescu C. Gastrointestinal Stromal Tumors in Children and Young Adults: A Clinicopathologic, Molecular, and Genomic Study of 15 Cases and Review of the Literature//Journal of pediatric hematology/oncology, 2005, T. 27, Gastrointestinal Stromal Tumors in Children and Young Adults, C. 179-87.

71. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature//The American Journal of Surgical Pathology, 2005, T. 29, Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults, N 10, C. 1373-1381.

72. Minhas S., Bhalla S., Jauhri M., Ganvir M., Aggarwal S. Clinico-Pathological Characteristics and Mutational Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors from India: A Single Institution Experience//Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2019, T. 20, Clinico-Pathological Characteristics and Mutational Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors from India, N 10, C. 3051-3055.

73. Fu J., Fang M.-J., Dong D., Li J., Sun Y.-S., Tian J., Tang L. Heterogeneity of metastatic gastrointestinal stromal tumor on texture analysis: DWI texture as potential biomarker of overall survival//European Journal of Radiology, 2020, T. 125, Heterogeneity of metastatic gastrointestinal stromal tumor on texture analysis, C. 108825.

74. Boonstra P.A., Steeghs N., Farag S., Coevorden F. van, Gelderblom H.,

Grunhagen D.J., Desar I.M.E., Graaf W.T.A. van der, Bonenkamp J.J., Reyners A.K.L., Etten B. van Surgical and medical management of small bowel gastrointestinal stromal tumors: A report of the Dutch GIST registry//European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 2019, T. 45, Surgical and medical management of small bowel gastrointestinal stromal tumors, N 3, C. 410-415.

75. Crosby J.A., Catton C.N., Davis A., Couture J., O'Sullivan B., Kandel R., Swallow C.J. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database//Annals of Surgical Oncology, 2001, T. 8, Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine, N 1, C. 50-59.

76. Guller U., Tarantino I., Cerny T., Ulrich A., Schmied B.M., Warschkow R. Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis//Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 2017, T. 20, Revisiting a dogma, N 1, C. 49-60.

77. Khuri S., Gilshtein H., Darawshy A.-A., Bahouth H., Kluger Y. Primary Small Bowel GIST Presenting as a Life-Threatening Emergency: A Report of Two Cases//Case Reports in Surgery, 2017, T. 2017, Primary Small Bowel GIST Presenting as a Life-Threatening Emergency, C. 1814254.

78. Knab L.M., Yang A. Gastric and Small Bowel Tumors//Cancer Treatment and Research, 2016, T. 168, C. 1-16.

79. Ikoma N., Roland C.L., Cormier J.N., Chiang Y.-J., Torres K.E., Hunt K.K., You Y.N., Feig B.W. Nongastrointestinal Stromal Tumor Spindle Cell Sarcomas of the Colon or Rectum//The American Surgeon, 2018, T. 84, N 4, C. 570-575.

80. Kane W.J., Friel C.M. Diagnosis and Treatment of Rectal Gastrointestinal Stromal Tumors//Diseases of the Colon and Rectum, 2019, T. 62, N 5, C. 537-

540.

81. Svatoň R., Kala Z., Kysela P., Procházka V., Eid M., Andrašina T., Poredská K., Strenková J., Chloupková R., Kunovsky L. Gastrointestinal Stromal Tumours of the Rectum - Evaluating the National Registry Data with Respect to its Use in Clinical Practice//Klinicka Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti, 2019, T. 32, N 2, C. 117-123.

82. Tulina I., Kitsenko Y., Lukyano A., Bergamaschi R., Tsarkov P. Transperineal Excision of Rectal Gastrointestinal Stromal Tumor//Surgical Technology International, 2019, T. 34, C. 195-198.

83. Wejih D.M., Leila G.E., Ali C.M., Ramzi N., Ibtissem B., Chadli D. Rectal stromal tumor with an exceptional liver and bone metastatic locations//The Pan African Medical Journal, 2019, T. 32, C. 133.

84. Zanwar S., Ostwal V., Sahu A., Jain D., Ramaswamy A., Saklani A., Ramadwar M., Shetty N., Shrikande S.V. Rectal GIST-Outcomes and viewpoint from a tertiary cancer center//Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology, 2016, T. 35, N 6, C. 445-449.

85. Hihara J., Mukaida H., Hirabayashi N. Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: current issues of diagnosis, surgery and drug therapy//Translational Gastroenterology and Hepatology, 2018, T. 3, Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus, C. 6.

86. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Sobin L.H., Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas//The American Journal of Surgical Pathology, 2000, T. 24, Esophageal stromal tumors, N 2, C. 211-222.

87. Nishida Y., Takeda S., Kanekiyo S., Shindo Y., Matsukuma S., Matsui H., To-

kumitsu Y., Tomochika S., Iida M., Suzuki N., Yoshino S., Hazama S., Ueno T., Nagano H. [A Case of Surgical Resection of an Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor after Neoadjuvant Therapy with Imatinib]//Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy, 2019, T. 46, N 13, C. 2449-2451.

88. Pence K., Correa A.M., Chan E., Khaitan P., Hofstetter W., Kim M.P. Management of esophageal gastrointestinal stromal tumor: review of one hundred seven patients//Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus, 2017, T. 30, Management of esophageal gastrointestinal stromal tumor, N 12, C. 1-5.

89. Xue F., Wang W., Shi N., Ma X.-B., Liu C.-X. Endoscopic resection of giant gastrointestinal stromal tumor at the esophagogastric junction: a case report//BMC gastroenterology, 2019, T. 19, Endoscopic resection of giant gastrointestinal stromal tumor at the esophagogastric junction, N 1, C. 227.

90. Ashoor A.A., Barefah G. Unusual presentation of a large GIST in an extraintestinal site: a challenging diagnosis dilemma//BMJ case reports, 2020, T. 13, Unusual presentation of a large GIST in an extraintestinal site, N 2.

91. Connolly E.M., Gaffney E., Reynolds J.V. Gastrointestinal stromal tumours//The British Journal of Surgery, 2003, T. 90, N 10, C. 1178-1186.

92. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival//Annals of Surgery, 2000, T. 231, Two hundred gastrointestinal stromal tumors, N 1, C. 51-58.

93. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics//Polish Journal of Pathology: Official Journal of the Polish Society of Pathologists, 2003, T. 54, Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), N 1, C. 3-24.

94. Boccon-Gibod L., Boman F., Boudjemaa S., Fabre M., Leverger G., Carney A.J. Separate occurrence of extra-adrenal paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor in monozygotic twins: probable familial Carney syndrome//Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society, 2004, T. 7, Separate occurrence of extra-adrenal paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor in monozygotic twins, N 4, C. 380-384.
95. Yantiss R.K., Rosenberg A.E., Sarran L., Besmer P., Antonescu C.R. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study//Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2005, T. 18, Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis, N 4, C. 475-484.
96. Isozaki K., Terris B., Belghiti J., Schiffmann S., Hirota S., Vanderwinden J.M. Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors//The American Journal of Pathology, 2000, T. 157, N 5, C. 1581-1585.
97. Otto C., Agaimy A., Braun A., Rådecke J., Hoepfner J., Illerhaus G., Werner M., Kontny U., Haller F. Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: A comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad//Diagnostic Pathology, 2011, T. 6, Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults, C. 52.
98. Kim H.-C., Lee J.M., Kim S.H., Kim K.W., Lee M., Kim Y.J., Han J.K., Choi B.I. Primary Gastrointestinal Stromal Tumors in the Omentum and Mesentery: CT Findings and Pathologic Correlations//American Journal of Roentgenology, 2004, T. 182, Primary Gastrointestinal Stromal Tumors in the Omentum and Mesentery, N 6, C. 1463-1467.

99. Cichoz-Lach H., Kasztelan-Szczerbińska B., Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment//Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2008, T. 118, Gastrointestinal stromal tumors, N 4, C. 216-221.
100. Ruka W., Rulkowski P. Misaki podscieliskowc przewodu pokarmowego (GIST) - zalccnia postpowania diagnostyczno tcrapeutycznego//Rcjestr Kliniczny GIST, 2010, C. 34-45.
101. Mehren M. von, Watson J.C. Gastrointestinal stromal tumors//Hematology/Oncology Clinics of North America, 2005, T. 19, N 3, C. 547-564, vii.
102. Kikuchi H., Yamamoto M., Hiramatsu Y., Baba M., Ohta M., Kamiya K., Tanaka T., Suzuki S., Sugimura H., Konno H. [Manifestation of liver metastasis 13 years after gastrectomy for gastric GIST]//Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi = The Japanese Journal of Gastro-Enterology, 2006, T. 103, N 9, C. 1055-1060.
103. Kishi Y., Takaki S., Fukuhara T., Mori N., Okanobu H., Tsuji K., Maeda T., Fujiwara M., Nagai K., Furukawa Y. [A case of liver metastasis 11 years after resection of a gastrointestinal stromal tumor of the duodenum]//Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi = The Japanese Journal of Gastro-Enterology, 2019, T. 116, N 12, C. 1030-1038.
104. Dimitrakopoulou-Strauss A., Ronellenfitsch U., Cheng C., Pan L., Sachpekidis C., Hohenberger P., Henzler T. Imaging therapy response of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with FDG PET, CT and MRI: a systematic review//Clinical and Translational Imaging, 2017, T. 5, Imaging therapy response of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with FDG PET, CT and MRI, N 3, C. 183-197.
105. Wei K., Pan B., Yang H., Lu C., Ge L., Cao N. F-18 FDG PET, CT, and MRI for detecting the malignant potential in patients with gastrointestinal stromal tumors: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy

cy//Medicine, 2018, T. 97, F-18 FDG PET, CT, and MRI for detecting the malignant potential in patients with gastrointestinal stromal tumors, N 16, C. e0389.

106. Li J.Z., Tang L. [Advances in radiological studies of gastrointestinal stromal tumors]//Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2019, T. 22, N 9, C. 891-895.

107. DE Simone B., Ansaloni L., Sartelli M., Coccolini F., DI Saverio S., Pantaleo M.A., Saponara M., Nannini M., Abongwa H.K., Napoli J.A., Catena F. What is changing in the surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors after multidisciplinary approach? A comprehensive literature's review//Minerva Chirurgica, 2017, T. 72, What is changing in the surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors after multidisciplinary approach?, N 3, C. 219-236.

108. Herzberg M., Beer M., Anupindi S., Vollert K., Kröncke T. Imaging pediatric gastrointestinal stromal tumor (GIST)//Journal of Pediatric Surgery, 2018, T. 53, N 9, C. 1862-1870.

109. Chen T., Xu L., Dong X., Li Y., Yu J., Xiong W., Li G. The roles of CT and EUS in the preoperative evaluation of gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 2 cm//European Radiology, 2019, T. 29, N 5, C. 2481-2489.

110. Nishida T., Goto O., Raut C.P., Yahagi N. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors//Cancer, 2016, T. 122, N 20, C. 3110-3118.

111. Kosemehmetoglu K., Kaygusuz G., Fritchie K., Aydin O., Yapicier O., Coskun O., Karatayli E., Boyacigil S., Guler G., Dervisoglu S., Kuzu I. Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumor (GIST) metastatic to bone//Virchows Archiv: An International Journal of Pathology, 2017, T. 471, N 1, C. 77-90.

112. Yang J., Yan J., Zeng M., Wan W., Liu T., Xiao J.-R. Bone Metastases of

Gastrointestinal Stromal Tumor: A Review of Published Literature//Cancer Management and Research, 2020, Т. 12, Bone Metastases of Gastrointestinal Stromal Tumor, С. 1411-1417.

113. Mathew R.P., Xavier J.V., Babukumar S.M., Basti R.S., Suresh H.B. Clinico-pathological and morphological spectrum of gastrointestinal stromal tumours on multi-detector computed tomography//Polish Journal of Radiology, 2018, Т. 83, С. e545-e553.

114. Xu D., Lin X., Qiu X. The epithelioid gastrointestinal stromal tumor with pulmonary metastasis: A rare case report and literature review//Medicine, 2020, Т. 99, The epithelioid gastrointestinal stromal tumor with pulmonary metastasis, N 9, С. e19346.

115. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г. Гастроинтестинальные стромальные опухоли : 11. Т. 1. – Лучевая диагностика заболеваний кишки. – Москва: Под ред. чл-корр. РАМП Л.С. Кокова., . – 48-71 с.

116. Ghanem N., Althoefer C., Furtwängler A., Winterer J., Schäfer O., Springer O., Kotter E., Langer M. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors//European Radiology, 2003, Т. 13, N 7, С. 1669-1678.

117. Hirota S., Okazaki T., Kitamura Y., O'Brien P., Kapusta L., Dardick I. Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the c-kit gene//The American Journal of Surgical Pathology, 2000, Т. 24, N 2, С. 326-327.

118. Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment//Current Opinion in Gastroenterology, 2019, Т. 35, Gastrointestinal stromal tumor, N 6, С. 555-559.

119. Tang L., Li J., Li Z.-Y., Li X.-T., Gong J.-F., Ji J.-F., Sun Y.-S., Shen L. MRI in predicting the response of gastrointestinal stromal tumor to targeted therapy: a

patient-based multi-parameter study//BMC cancer, 2018, Т. 18, MRI in predicting the response of gastrointestinal stromal tumor to targeted therapy, N 1, С. 811.

120. Снигур П.В. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Клиника, диагностика, лечение: Дис. канд. мед. наук / П.В. Снигур. – Москва, 2004.

121. Hawcs R.H., Fockens P. Endosonography. – Saunders Elsevier, 2006. – 99-103 с.

122. Albano D., Mattia B., Giubbini R., Bertagna F. Role of 18F-FDG PET/CT in restaging and follow-up of patients with GIST//Abdominal Radiology (New York), 2020, Т. 45, N 3, С. 644-651.

123. Akin E.A., Qazi Z.N., Osman M., Zeman R.K. Clinical impact of FDG PET/CT in alimentary tract malignancies: an updated review//Abdominal Radiology (New York), 2020, Clinical impact of FDG PET/CT in alimentary tract malignancies.

124. Hess S., Bjerring O.S., Pfeiffer P., Høilund-Carlsen P.F. Personalized Clinical Decision Making in Gastrointestinal Malignancies: The Role of PET//PET clinics, 2016, Т. 11, Personalized Clinical Decision Making in Gastrointestinal Malignancies, N 3, С. 273-283.

125. Arantes V., Logroño R., Faruqi S., Ahmed I., Waxman I., Bhutani M.S. Endoscopic sonographically guided fine-needle aspiration yield in submucosal tumors of the gastrointestinal tract//Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine, 2004, Т. 23, N 9, С. 1141-1150.

126. Sotoudehmanesh R., Ghafoori A., Mikaeli J., Tavangar S.M., Moghaddam H.M. Esophageal leiomyomatosis diagnosed by endoscopic ultra-

sound//Endoscopy, 2005, T. 37, N 3, C. 281.

127. Shen E.F., Arnott I.D.R., Plevris J., Penman I.D. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of suspected upper gastrointestinal submucosal tumours//The British Journal of Surgery, 2002, T. 89, N 2, C. 231-235.

128. Palazzo L., Landi B., Cellier C., Cuillerier E., Roseau G., Barbier J. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours//Gut, 2000, T. 46, N 1, C. 88-92.

129. Sandoh K., Ishida M., Okano K., Miyasaka C., Mori S., Tokuhara M., Suzuki R., Okazaki T., Nakamura N., Tsuta K. Utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in rapid on-site evaluation for the diagnosis of gastric submucosal tumors: Retrospective analysis of a single-center experience//Diagnostic Cytopathology, 2019, T. 47, Utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in rapid on-site evaluation for the diagnosis of gastric submucosal tumors, N 9, C. 869-875.

130. Osoegawa T., Minoda Y., Ihara E., Komori K., Aso A., Goto A., Itaba S., Ogino H., Nakamura K., Harada N., Makihara K., Tsuruta S., Yamamoto H., Ogawa Y. Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a rapid on-site evaluation for gastric subepithelial lesions: A randomized cross-over study//Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society, 2019, T. 31, Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a rapid on-site evaluation for gastric subepithelial lesions, N 4, C. 413-421.

131. Varas M.J., Miquel J.M., Abad R., Espinós J.C., Cañas M.A., Fabra R., Bargalló D. [Interventionist endoscopic ultrasonography. A retrospective analysis of 60 procedures]//Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva, 2007, T. 99, N 3, C. 138-144.

132. Akahoshi K., Sumida Y., Matsui N., Oya M., Akinaga R., Kubokawa M., Mo-

tomura Y., Honda K., Watanabe M., Nagaie T. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration//World Journal of Gastroenterology, 2007, T. 13, N 14, C. 2077-2082.

133. Okubo K., Yamao K., Nakamura T., Tajika M., Sawaki A., Hara K., Kawai H., Yamamura Y., Mochizuki Y., Koshikawa T., Inada K.-I. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach//Journal of Gastroenterology, 2004, T. 39, N 8, C. 747-753.

134. Ando N., Goto H., Niwa Y., Hirooka Y., Ohmiya N., Nagasaka T., Hayakawa T. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis//Gastrointestinal Endoscopy, 2002, T. 55, N 1, C. 37-43.

135. Kuraoka K., Nakayama H., Kagawa T., Ichikawa T., Yasui W. Adenocarcinoma arising from a gastric duplication cyst with invasion to the stomach: a case report with literature review//Journal of Clinical Pathology, 2004, T. 57, Adenocarcinoma arising from a gastric duplication cyst with invasion to the stomach, N 4, C. 428-431.

136. Jilg S., Rassner M., Maier J., Waldeck S., Kehl V., Follo M., Philipp U., Sauter A., Specht K., Mitschke J., Lange T., Bauer S., Jost P.J., Peschel C., Duyster J., Gaiser T., Hohenberger P., Bubnoff N. von Circulating cKIT and PDGFRA DNA indicates disease activity in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)//International Journal of Cancer, 2019, T. 145, N 8, C. 2292-2303.

137. Старков Ю.Г. Подслизистые новообразования желудочно-кишечного тракта в эндоскопической практике // Хирургия, 2010, Т. 2, С. 10-15.

138. Анурова О.А. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика гастроинтестинальных опухолей ЖКТ//Современная онкология, 2007, N Экстравыпуск, С. 79-99.

139. Huss S., Pasternack H., Ihle M.A., Merkelbach-Bruse S., Heitkötter B., Hartmann W., Trautmann M., Gevensleben H., Büttner R., Schildhaus H.-U., Wardelmann E. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFR α wild-type GISTs are rare events//Human Pathology, 2017, T. 62, Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature, C. 206-214.

140. Miettinen M., Felisiak-Golabek A., Wang Z., Inaguma S., Lasota J. GIST Manifesting as a Retroperitoneal Tumor: Clinicopathologic Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 112 Cases//The American Journal of Surgical Pathology, 2017, T. 41, GIST Manifesting as a Retroperitoneal Tumor, N 5, C. 577-585.

141. Varshney V.K., Gupta R.K., Saluja S.S., Tyagi I., Mishra P.K., Batra V.V. Analysis of clinicopathological and immunohistochemical parameters and correlation of outcomes in gastrointestinal stromal tumors//Indian Journal of Cancer, 2019, T. 56, N 2, C. 135-143.

142. Kiśluk J., Zińczuk J., Kemoná A., Guzińska-Ustymowicz K., Żurawska J., Kędra B. Expression of CD117, DOG-1, and IGF-1R in gastrointestinal stromal tumours - an analysis of 70 cases from 2004 to 2010//Przegląd Gastroenterologiczny, 2016, T. 11, N 2, C. 115-122.

143. Landi B., Blay J.-Y., Bonvalot S., Brasseur M., Coindre J.M., Emile J.F., Hautefeuille V., Honore C., Lartigau E., Manton G., Pracht M., Le Cesne A., Ducreux M., Bouche O., «Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)» (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre les Cancers (UNICANCER), Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), Société Nationale Française de Gastroen-

térologie (SNFGE) Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO)//Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 2019, T. 51, Gastrointestinal stromal tumours (GISTs), N 9, C. 1223-1231.

144. Toshiyama R., Hoshino H., Kimura T., Murakami M., Koma Y., Watanabe S., Tanigawa T. [A Case of Laparoscopic Gastric Local Resection for Dedifferentiated Gastric Liposarcoma]//Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy, 2019, T. 46, N 13, C. 2204-2206.

145. West R.B., Corless C.L., Chen X., Rubin B.P., Subramanian S., Montgomery K., Zhu S., Ball C.A., Nielsen T.O., Patel R., Goldblum J.R., Brown P.O., Heinrich M.C., Rijn M. van de The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status//The American Journal of Pathology, 2004, T. 165, N 1, C. 107-113.

146. Melo C., Canhoto C., Manata F., Bernardes A. Surgical treatment of giant gist with acute gastrointestinal bleeding: Case report//International Journal of Surgery Case Reports, 2018, T. 53, Surgical treatment of giant gist with acute gastrointestinal bleeding, C. 354-357.

147. Сельчук В.Ю., Анурова О.А., Цыганова И.В., Беляков И.С., Мазуренко Н.Н, Снигур П.В. // Мутации генов C-KIT и PDGFRA и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта // Вопросы онкологии, 2007, Т. 53, N 6, С. 677-81.

148. Duensing A., Medeiros F., McConarty B., Joseph N.E., Panigrahy D., Singer S., Fletcher C.D.M., Demetri G.D., Fletcher J.A. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs)//Oncogene, 2004, T. 23, N 22, C. 3999-4006.

149. Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)//Seminars in Diagnostic Pathology, 2006, T. 23, N 2, C. 91-102.

150. Daum O., Grossmann P., Vanecek T., Sima R., Mukensnabl P., Michal M. Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: molecular genetic and histologic analysis of 60 cases of gastric gastrointestinal stromal tumors//Annals of Diagnostic Pathology, 2007, T. 11, Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors, N 1, C. 27-33.

151. Di Vita M., Zanghì A., Cavallaro A., Cardì F., Uhlig M., Ursi P., Lo Menzo E., Panebianco V., Cappellani A. Gastric GIST and prognostic models. Which is the best to predict survival after surgery?//Annali Italiani Di Chirurgia, 2019, T. 90, C. 31-40.

152. Li Y., Tan B., Wu H., Xin H., Fan L., Zhao Q., Ma Z., Liu Y. The risk factors about prognosis of 142 GIST patients with recurrence or metastasis: A retrospective study of single centre in Northern China//Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology, 2018, T. 23, The risk factors about prognosis of 142 GIST patients with recurrence or metastasis, N 6, C. 1855-1861.

153. Zhi X., Jiang B., Yu J., Røe O.D., Qin J., Ni Q., Sun L., Xu M., Zhu J., Ma L. Prognostic role of microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis//Scientific Reports, 2016, T. 6, Prognostic role of microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors, C. 21541.

154. Zhou Y., Wang X., Si X., Wang S., Cai Z. Surgery for duodenal gastrointestinal stromal tumor: A systematic review and meta-analysis of pancreaticoduodenectomy versus local resection//Asian Journal of Surgery, 2020, Vol. 43, Surgery for duodenal gastrointestinal stromal tumor, No. 1, P. 1-8.

155. Shen C., Yin Y., Chen H., Wang R., Yin X., Cai Z., Zhang B., Chen Z., Zhou Z. Secreted protein acidic and rich in cysteine-like 1 suppresses metastasis in gastric stromal tumors//BMC gastroenterology, 2018, T. 18, N 1, C. 105.
156. Lasota J., Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours//Histopathology, 2008, T. 53, N 3, C. 245-266.
157. Demetri G.D., Mehren M. von, Antonescu C.R., DeMatteo R.P., Ganjoo K.N., Maki R.G., Pisters P.W.T., Raut C.P., Riedel R.F., Schuetze S., Sundar H.M., Trent J.C., Wayne J.D. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors//Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 2010, T. 8 Suppl 2, NCCN Task Force report, C. S1-41; quiz S42-44.
158. Miettinen M., Kopczynski J., Makhlouf H.R., Sarlomo-Rikala M., Gyorffy H., Burke A., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases//The American Journal of Surgical Pathology, 2003, T. 27, Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum, N 5, C. 625-641.
159. Li F., Gao C. Effectiveness of laparoscopic surgery in patients with large gastric GIST (diameter > 5cm)//Journal of Clinical Oncology, 2019, T. 37, N 4_suppl, C. 35-35.
160. Hopkins T.G., Marples M., Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs)//European Journal of Surgical Oncology, 2008, T. 34, N 8, C. 844-850.
161. Poveda A., García Del Muro X., López-Guerrero J.A., Cubedo R., Martínez V., Romero I., Serrano C., Valverde C., Martín-Broto J., GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas/Spanish Group for Sarcoma Research) GEIS guidelines

for gastrointestinal sarcomas (GIST)//Cancer Treatment Reviews, 2017, T. 55, C. 107-119.

162. Архири П.П. Хирургическое лечение и факторы прогноза у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта / П.П. Архири. – Москва, 2010.

163. Danti G., Addeo G., Cozzi D., Maggialetti N., Lanzetta M.M., Frezzetti G., Masserelli A., Pradella S., Giovagnoni A., Miele V. Relationship between diagnostic imaging features and prognostic outcomes in gastrointestinal stromal tumors (GIST)//Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis, 2019, T. 90, N 5-S, C. 9-19.

164. Kishibe S., Fujimoto T., Satake M., Hattori A., Usui T., Yamaguchi K., Shiozawa S., Yoshimatsu K., Shimakawa T., Katsube T., Hattori T., Naritaka Y. [A Case of Giant GIST Originating from the Greater Omentum]//Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy, 2018, T. 45, N 13, C. 2318-2320.

165. Sawaki A. Rare gastrointestinal stromal tumors (GIST): omentum and retroperitoneum//Translational Gastroenterology and Hepatology, 2017, T. 2, Rare gastrointestinal stromal tumors (GIST), C. 116.

166. Boselli C., Ciocchi R., Gemini A., Barberini F., Grassi V., Avenia S., Polistena A., Sanguinetti A., Pironi D., Santoro A., Tabola R., Avenia N. Urgency surgical treatment for duodenal GISTs: analysis of aged patients and review of the literature//Aging Clinical and Experimental Research, 2017, T. 29, Urgency surgical treatment for duodenal GISTs, N Suppl 1, C. 1-6.

167. Dematteo R.P., Heinrich M.C., El-Rifai W.M., Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571//Human Pathology, 2002, T. 33, Clinical management of gastrointestinal stromal tumors, N 5, C. 466-477.

168. Storm A., Sawas T., Higgins T., Bruining D., Leggett C., Buttar N., Song L.,

Abu Dayyeh B. Step-by-step use of hemostatic powder: treatment of a bleeding GI stromal tumor//VideoGIE, 2018, T. 4, Step-by-step use of hemostatic powder.

169. Gupta M., Sheppard B.C., Corless C.L., MacDonell K.R., Blanke C.D., Billingsley K.G. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors//Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 2006, T. 10, N 8, C. 1099-1105.

170. Fujimoto Y., Nakanishi Y., Yoshimura K., Shimoda T. 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: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 2003, T. 6, Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors, N 1, C. 39-48.

171. Costache M.F., Filip B., Scripcariu D.V., Danilă N., Scripcariu V. Management of Gastric Stromal Tumour - Multicenter Observational Study//Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990), 2018, T. 113, N 6, C. 780-788.

172. Novitsky Y.W., Kercher K.W., Sing R.F., Heniford B.T. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors//Annals of Surgery, 2006, T. 243, N 6, C. 738-745; discussion 745-747.

173. Popivanov G., Tabakov M., Mantese G., Cirocchi R., Piccinini I., D'Andrea V., Covarelli P., Boselli C., Barberini F., Tabola R., Pietro U., Cavaliere D. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a literature review//Translational Gastroenterology and Hepatology, 2018, T. 3, Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum.

174. Ronellenfitsch U., Hohenberger P. Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumors: State of the Art of Laparoscopic Resection and Surgery for M1 Tumors//Visceral Medicine, 2018, T. 34, Surgery for Gastrointestinal Stromal Tu-

mors, N 5, C. 367-374.

175. Rutkowski P., Skoczylas J., Wisniewski P. Is the Surgical Margin in Gastrointestinal Stromal Tumors Different//Visceral Medicine, 2018, T. 34, N 5, C. 347-352.

176. Tu L., Hohenberger P., Allgayer H., Cao H. Standard Approach to Gastrointestinal Stromal Tumors - Differences between China and Europe//Visceral Medicine, 2018, T. 34, N 5, C. 353-358.

177. Lee C.M., Park S. Laparoscopic techniques and strategies for gastrointestinal GISTs//Journal of Visualized Surgery, 2017, T. 3, C. 62.

178. Shu P., Sun X.F., Fang Y., Gao X.D., Hou Y.Y., Shen K.T., Qin J., Sun Y.H., Qin X.Y., Xue A.W., Fu M. Clinical outcomes of different therapeutic modalities for rectal gastrointestinal stromal tumor: Summary of 14-year clinical experience in a single center//International Journal of Surgery (London, England), 2020, T. 77, Clinical outcomes of different therapeutic modalities for rectal gastrointestinal stromal tumor, C. 1-7.

179. Zhang Q., Xu J., Qian Y., Chen L., Li Q., Xu K., Chen M., Sun L., He Z., Yang L., Zhang D., Wang L., Sun X., Wang Y., Xu H., Xu Z. Association of Imatinib Plasma Concentration and Single-nucleotide Polymorphisms with Adverse Drug Reactions in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors//Molecular Cancer Therapeutics, 2018, T. 17, N 12, C. 2780-2787.

180. Raut C.P., Espat N.J., Maki R.G., Araujo D.M., Trent J., Williams T.F., Purkayastha D.D., DeMatteo R.P. 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//JAMA oncology, 2018, T. 4, Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate- or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor, N 12, C. e184060.

181. Raccach E., Merimsky O., Kuten A., Apter S., Catane R. [Imatinib mesylate (glivec) as a treatment for gastrointestinal stromal tumor (GIST)--long term follow-up]//Harefuah, 2007, T. 146, N 5, C. 329-334, 408.
182. Iwatsuki M., Harada K., Iwagami S., Eto K., Ishimoto T., Baba Y., Yoshida N., Ajani J.A., Baba H. Neoadjuvant and adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors//Annals of Gastroenterological Surgery, 2018, T. 3, N 1, C. 43-49.
183. Farag S., Verheijen R.B., Martijn Kerst J., Cats A., Huitema A.D.R., Steeghs N. Imatinib Pharmacokinetics in a Large Observational Cohort of Gastrointestinal Stromal Tumour Patients//Clinical Pharmacokinetics, 2017, T. 56, N 3, C. 287-292.
184. Essat M., Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review//International Journal of Cancer, 2011, Vol. 128, Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors, No. 9, P. 2202-2214.
185. Kang Y.-K., Kang B.W., Im S.-A., Lee J.-L., Park S.R., Kang W.K., Chang H.M., Kim T.W., Oh D.-Y., Jung K.H., Ryu M.-H. Two-year adjuvant imatinib mesylate after complete resection of localized, high-risk GIST with KIT exon 11 mutation//Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2013, T. 71, N 1, C. 43-51.
186. Nie Y., Sun W., Xiao Z., Ye S. Complete response to sunitinib for more than three years in a patient with a jejunum gastrointestinal stromal tumor//Medicine, 2019, T. 98, N 3.
187. Verschuur A.C., Bajčiová V., Mascarenhas L., Khosravan R., Lin X., In-grosso A., Janeway K.A. Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial//Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2019, T. 84, Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor, N 1, C. 41-50.

188. Shimomura A., Yamamoto N., Kondo S., Fujiwara Y., Suzuki S., Yanagitani N., Horiike A., Kitazono S., Ohyanagi F., Doi T., Kuboki Y., Kawazoe A., Shitara K., Ohno I., Banerji U., Sundar R., Ohkubo S., Calleja E.M., Nishio M. First-in-Human Phase I Study of an Oral HSP90 Inhibitor, TAS-116, in Patients with Advanced Solid Tumors//Molecular Cancer Therapeutics, 2019, T. 18, N 3, C. 531-540.
189. Rausch J.L., Ali A.A., Lee D.M., Gebreyohannes Y.K., Mehalek K.R., Agha A., Patil S.S., Tolstov Y., Wellens J., Dhillon H.S., Makielski K.R., Debiec-Rychter M., Schöffski P., Wozniak A., Duensing A. Differential antitumor activity of compounds targeting the ubiquitin-proteasome machinery in gastrointestinal stromal tumor (GIST) cells//Scientific Reports, 2020, T. 10, N 1, C. 5178.
190. Gebreyohannes Y.K., Burton E.A., Wozniak A., Matusow B., Habets G., Wellens J., Cornillie J., Lin J., Nespi M., Wu G., Zhang C., Bollag G., Debiec-Rychter M., Sciot R., Schöffski P. PLX9486 shows anti-tumor efficacy in patient-derived, tyrosine kinase inhibitor-resistant KIT-mutant xenograft models of gastrointestinal stromal tumors//Clinical and Experimental Medicine, 2019, T. 19, N 2, C. 201-210.
191. Centanni M., Friberg L.E. Model-Based Biomarker Selection for Dose Individualization of Tyrosine-Kinase Inhibitors//Frontiers in Pharmacology, 2020, T. 11, C. 316.
192. Saif M.W., Purvey S., Kaley K., Wasif N., Carmel A., Rodriguez T., Miller K.B. Ethnic Differences in Hematologic Toxicity from Imatinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Cell Tumor (GIST): Coincidence or a Real Phenomenon//Eurasian Journal of Medicine and Oncology, 2019, T. 3, Ethnic Differences in Hematologic Toxicity from Imatinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Cell Tumor (GIST), N 3, C. 182-185.
193. Arshad J., Ahmed J., Subhawong T., Trent J.C. Progress in determining re-

sponse to treatment in gastrointestinal stromal tumor//Expert Review of Anticancer Therapy, 2020.

194. Furuya K., Kitahara M., Kondo J., Maeda Y., Somura H., Nagashima Y., Yahara N., Abe T., Hayashi H. [A Case of Laparoscopic Gastric Local Resection for Simultaneous Multiple Gastric GIST Discovered Owing to Gastrointestinal Bleeding]//Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy, 2019, T. 46, N 13, C. 2380-2382.

195. Hasegawa H., Hu Q., Takada K., Kitagawa D., Kishihara F., Funahashi S., Kitamura M. [A Case Report of Gastrointestinal Bleeding with Difficulty in Diagnosis]//Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy, 2019, T. 46, N 13, C. 2134-2136.

196. Kim M.S., Woo I.T., Jo Y.M., Lee J.H., Park B.S. Life-threatening bleeding with intussusception due to gastrointestinal stromal tumor: a case report//Surgical Case Reports, 2019, T. 5, Life-threatening bleeding with intussusception due to gastrointestinal stromal tumor, N 1, C. 154.

197. Li K., Tjhoi W., Shou C., Yang W., Zhang Q., Liu X., Yu J. Multiple gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinicopathologic characteristics and prognosis of 20 patients//Cancer Management and Research, 2019, T. 11, Multiple gastrointestinal stromal tumors, C. 7031-7038.

198. Mohanaraj T., Hanif H., Zainal A.A. Bleeding Jejunal GIST: An uncommon cause of Gastrointestinal Bleeding//The Medical Journal of Malaysia, 2015, T. 70, Bleeding Jejunal GIST, N 1, C. 31-32.

199. Bachmann R., Strohäker J., Kraume J., Königsrainer A., Ladurner R. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumours combined with imatinib treatment: a retrospective cohort analysis//Translational Gastroenterology and Hepatology, 2018, T. 3, Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumours combined with imatinib treatment, C. 108.

200. Aparicio T., Boige V., Sabourin J.-C., Crenn P., Ducreux M., Le Cesne A., Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours//European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 2004, T. 30, N 10, C. 1098-1103.

201. Andtbacka R.H.I., Ng C.S., Scaife C.L., Cormier J.N., Hunt K.K., Pisters P.W.T., Pollock R.E., Benjamin R.S., Burgess M.A., Chen L.L., Trent J., Patel S.R., Raymond K., Feig B.W. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib//Annals of Surgical Oncology, 2007, T. 14, N 1, C. 14-24.

Приложение №1

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
III a	Вмешательство без общего обезболивания.
III b	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IV a	Недостаточность одного органа.
IV b	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

* Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки.