

Българско хирургическо дружество



Втора национална конференция  
по хирургия и онкология

РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНИ  
И РЕДКИ  
АБДОМИНАЛНИ  
ТУМОРИ

28 – 30 април 2011 г. – Шумен

ДОКЛАДИ

София – 2011 г.

## АЛГОРИТЪМ ЗА ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

Д. Дамянов, П. Куртев

УМБАЛ „Царица Иоанна – ИСУЛ“, МУ – София, СБАЛО - ЕАД

**Епидемиология.** ГИТ са мезенхимални тумори на стомашно чревния тракт, като годишната заболеваемост е приблизително 1.5 на 100000 человека. Заболяването засяга предимно възрастта между 50-70 години и има еднакво разпределение между мъже и жени. ГИСТ произхождат от клетките на Cajal, като техни прекурсори. Това са невро-мускулни пейсмейкърни клетки на ГИ тракт. Откриват се в plexus myentericus.

Най-честата локализация на ГИСТ е стомахът, приблизително 65%. Други по честотата локализации са тънки черва 25%, следвани от колон, хранопровод, ректум и перитонеум. Далечните метастази най-често се разполагат интраперitoneално и в черния дроб. Други локализации са белия дроб, лимфните възли, подкожието, и костите, но метастазите в тези локализации са по-малко от 5% от всички случаи и се наблюдават при много напреднало заболяване.

**Патогенеза.** Разбирането за патогенезата на ГИСТ се промени съществено от 1990 година. Основното откритие беше, че 90% от ГИСТ показват свръхекспресия на KIT рецептор, наричан още CD117 или stem cell фактор рецептор. KIT – Рецептор на стволово-клетъчния фактор.

Това откритие подтикна към по-нататъшни изследвания за ролята на KIT, които разкриха, че ГИСТ притежават мутации в с-KIT гена. В нормалните клетки активирането на рецептора настъпва само след свързването на съответния лиганд-стволово-клетъчния фактор в случая с-KIT, докато мутациите довеждат до активен рецептор без да се изиска свързването с лиганда. Активирането предизвиква стимулиране на многобройни сигнални пътища включващи RAS/RAF/ERK, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR, както и SRC киназни връзки водещи до малигнитет. Функционалните мутации настъпват в различни зони на с-KIT гена. Екзон 11 мутира в 70% от случаите. Други мутации се срещат в екзоните 9, 13 и 17 в честота от 1-15%. Различните с-KIT мутации не са произволно разпределени в гастроинтестиналния тракт, а зависят от органната локализацията. Туморите в стомаха са с мутации на екзон 11, докато тези в екзон 9 са характерни за туморите на тънките черва. Не всички ГИТ експресират с-KIT мутации. Тези които не експресират с-KIT мутации, активират мутации в PDGFRA гена. PDGF – Получен от тромбоцитите растежен фактор. Общо от 3-5% от ГИТ са с мутации в PDGFRA гена, които предизвикват появата на същите каскадни пътища както при с-KIT мутациите. В 5-10% не се наблюдават мутации в с-KIT и PDGFRA, но се наблюдава фосфорилиране на KIT. Очевидно е че други не установени кинази са замесени в туморогенезата.

**Анатомична локализация. Диагноза.** Две трети от ГИТ произхождат от стомаха, 25% от тънките черва и 10% от колоректалните региони. Всеобщо е прието че биологичния характер на тумора зависи от неговата локализация.

**Хранопровод.** Лейомиомите са най-често срещаните мезенхимални тумори на хранопровода. Те са клинично безсимптомно протичащи и засягат по-младото поколение. Лейомиосаркомите нарастват бързо и достигат до големи размери, злокачествени и експресират гладкомускулноклетъчни маркери без CD117. ГИСТ се характеризира с експресия на CD117 и CD34, както и случайни експресии на alfa-SMA и desmin. За хранопровода се съобщава, че мутациите се установяват в екзон 11 на c-kit гена.

**Стомах.** Мезенхималните тумори на стомаха най-често са лейомиоматозни. Напоследък все по-често се установява нарастваща честота на ГИСТ в стомаха. Разпределение то на ГИСТ в стомаха се осъществява по следния начин:

средна част, 40%; антрум, 25%; пилор, 20%; субмукоза, 60%; субсероза, 30%; интраму рално, 10%. ГИСТ на стомаха по размер варира от няколко милиметра до 15 см. Факторите водещи до понижаване на преживяемостта са големина на тумора над 8 см, брой на митози над 3 /HPF, позитивни резекционни линии или нерезектабилност на тумора, грейдинг II или по-висок. Хирургичната резекция с негативни резекционни линии засега остава най-добрата терапия. Понякога се допуска и палиативна резекция с оглед удължаване на преживяемостта.

**Тънко черво.** Въпреки, че тънкото черво съдържа 75% от дължината и 90% от мукозната повърхност на гастроинтестиналния тракт само 1-2 % от злокачествените тумори се установяват в този участък. Диагнозата на туморите е трудна, тъй като симптомите са неопределени, неясни и неспецифични. Метастазите се установяват по време на диагнозата. Най-често туморите се установяват в илеума, но ГИСТ са много редки за тази локализация. Доброкаществените дуоденални ГИСТ са по-малки от 4.5 см и показват нисък целурият от вретеновидни клетки и органоидна архитектоника и 2 или по-малко митози/50HPF. Малигнените тумори от друга страна са по-големи от 4.5 см. и имат над 2 и повече митози/50HPF. В йеюнума и илеума лезии над 4.5 см. се приемат като малигнени. Броя на митозите определящи малигненост остава все още противоречив. Накои автори предлагат 1 митоза/10HPF като гранична стойнос за малигненост.

**Колон и ректум.** В колона лезии по-малки от 2 см. и честота на митозите под 1/HPF са индикатори за доброкачественост. Лезии над 5 см. и митотичен индекс над 5/10 се приемат за злокачествени. ГИСТ на ректума са изключително редки.

#### Терапевтични възможности.

- Хирургия – предпочитания метод за лечение на ГИСТ. Препоръчва се обширна резекция с остраняване на целия тумор и тъканта около него.
- Лъчетерапия - ГИСТ е резистентен и необходимата доза би превишила нивото на толеранс на околните тъкани
- Химиотерапия – ГИСТ е високо резистентен към химиотерапия

#### Тирозин-киназни инхибитори

Преживяемостта при авансирало заболяване, преди въвеждането на лекарствата – сираци възлиза на 14-19 месеци.

- Иматиниб е първата молекула, получила статус на лекарство –сирак в лечението на тази болест, която довежда до увеличаване на средната преживяемост до 57 месеца
- Сунитиниб получава статус на лекарство-сирак като втора линия на терапия при авансирал ГИСТ и довежда до сигнificantно увеличение на свободната от прогресия преживяемост до 24 седмици в сравнение с 6 седмици при плацебо.
- Нилотиниб е със статут на лекарство сирак от 26.06.2006, изследван в областта на ГИСТ

**Лечение на локализирано заболяване.** В най-общ аспект всички ГИСТ трябва да се считат за малигнени, независимо от големината на тумора и митотичния индекс. При локализираният процес радикалната хирургична интервенция е основния принцип на лечение, въпреки че приблизително 50% от лекуваните хирургично болни рецидивират след пет години. От факторите имащи значение за рецидивите основни са големината на тумора и митотичния индекс. Благодарение на тези фактори беше създадена система за класификация на болните според степента от риск за рецидив. Други фактори които участват за оценка степента от риск за рецидив са локализацията на тумора, наличието на с-KIT мутации и точковата мутация. На таблицата са дадени основните прогностични фактори за малигненост при ГИСТ.

### Основни прогностични фактори за малигненост

	Риск от малигненост	
	Нисък	Висок
Размер на тумора	<5 см	>5 см
Степен на целуларност	Ниска	Висока
Брой митози	<5/ 50 HPF	>5/50 HPF
Характер на туморната формация	Без инфильтрация	Инвазия към съседните структури
C-kit мутация	липсва	Често налична

**Диагноза на заболяването.** При тумори под 2 см ендоскопската биопсия е трудна. Тези тумори са с нисък малигнен потенциал. Препоръчва се лапароскопия или лапаротомия за взимане на материал и доказване на заболяването. В съображение влиза и ендоскопска ехография и проследяване, а при нарастване на тумора електроексцизия.

При тумори над 2 см и тумори в ректовагиналната област биопсия с ексцизия на тумора е стандарт на поведение.

Ако заболяването е напреднало и изиска мултиорганна резекция се препоръчва също биопсия за хистологично доказване на лезиите.

Диагнозата се поставя хистологично. Пробите се поставят във формалин. Замразени пробы биха направили възможно молекулярно изследване за индивидуализиране на лечението.

#### Хистологична диагноза на ГИСТ

- Морфология
- CD117
- Анализ на мутациите на c-kit и pdgfra гени се използва за потвърждаване на диагнозата.

Стадият на заболяването се уточнява с CT или MRI с контрастно изследване на абдомен и таз. За ГИСТ на ректума MRI е по-точен метод за предоперативно уточняване, докато за ефекта от лечението се препоръчва PET или PET + CT/MRI.

Риска от рецидив на заболяването зависи от :

Митотичния индекс - висок

Размер на тумора- над 10 см.

Локализация на тумора – туморите на стомаха са по-малко злокачествени от тези на тънките черва и ректума

Резекционна линия

Руптура на тумора – най-честата причина за рецидиви

Планът за комплексното лечение се изготвя от патолог, радиолог, хирург, химиотерапевт.

При ограничено заболяване целта на хирургичната ексцизия е постигане на R0 резекция. При R1 ексцизия процедурата може да се повтори за радикалност, но при запазване функцията на органа. При случаи на R0 ексцизия , но причиняваща нарушаване на функцията се взима общо решение с пациента за R1 резекция при ниско рискови лезии. При случаи когато не може да се постигне R0 резекция се препоръчва imatinib в неoadjuвантен план на лечение.

Индикации за хирургично лечение

1. Локализиран туморен процес в определен орган. Оперативната интервенция не трябва да води до мутлиращ процес
2. Неоперабилен първичен тумор или метастатично заболяване, което е отговорило максимално на лекарствена терапия
3. Метастатично заболяване с локализирана прогресия вследствие на лекарствена терапия
4. Метастатично заболяване с генерализация въпреки проведеното лечение
5. Перфорации на тънко черво
6. Кървене от гастроинтестиналния тракт
7. Туморни абсцеси
8. Туморни абсцеси с наличие на фистула

**Преживяемост.** При радикална операция пет годишната преживяемост е от 48-64%. Средната преживяемост при напреднато метастазирано заболяване е 20 месеца. При локален рецидив средната преживяемост от 9-12 месеца. Рецидивите варират от 5% при радикални хирургични резекции до 90% при напреднато заболяване.

На този етап няма доказало своя ефект адjuvantno лечение, но все повече проучвания поставят imatinib в тази позиция. Основната цел на адjuvantното лечение е да намали пропорцията на болните с рецидив, а от тук да увеличи общата преживяемост на тези пациенти

#### Автори

- Mazur MT., Clark HB., Gastric stromal tumors. Reappraisal of histiogenesis. Am J Surg Pathol 1983;7:507  
 Golden T., Stout AP., Smooth muscle tumors of gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. Gynecol Obstet. 1941;73:784  
 Stout AP : Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. Cancer 1962; 15:400  
 Herrera GA, Pinto de Moraes et al. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma) . Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasma. Dig Dis Sci 1984; 29:275  
 Metinen M., Virolinen M. Gastrointestinal stromal tumors- value of CD 34 antigen in their identification and separation from true leiomomas and schwannomas. J. Surg. Pathol, 1995, 19,207  
 M.Monihan, JM, Sarloma Ricata M. Gastrintestinal stromal tumours, smooth muscle tumors ( GISTs) primary in the omentum and mesentery , clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am Surg Pathol 1999 23:1109  
 Newman PL., Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. J.Pathol1991;164:107  
 Herlihan J., Gardiol D., Gastrointestinal stromal tumors – immunohistochemical study of 165 cases Histopathology 1991;19: 311  
 Pice AM., Lloyd RV., Appelman HD. Cell markers in gastrointestinal stromal tumors Hum Pathol 1988; 19:207  
 Peretz-Atayde AR., Shamberger AC., Kozauewich HW. Neuroectodermal differentiation of gastrointestinal tumors in the Carney triad . An ultrastructural and immunohistochemical study . Am J Surg Pathol 1998; 17:706  
 Kinblom LG., Remotti HE., Aldenborg F. Gastrintestinal pacemaker cell tumor ; gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. Am J Pathol 1998;152; 1250  
 Ng FH., Pollock RE., Munsell MF: Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomiosarcomas. Implications for surgical management and staging. Ann Surg 1992;215:68  
 De Mateo RP., Lewis JJ., Leung D: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2002; 231:51  
 Goss GA., Merriam Manola : Clinical and pathological characteristics of GIST Proc Am Soc Clin Oncol 19;2000  
 Demetri GD., von Mehren M., Blanke CD : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced GIST N England J med 2002;347:472  
 Eilber FC., Rosen G., Forscher C: Recurrent gastrointestinal stromal tumors. Surg Oncol 2000, 9;71