

DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.2.26-35

УДК: 616-006.39

© Крайнюков П.Е., Чиников М.А., Погосов Н.В., Гончаров Н.А., 2020

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ ДВУХЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КРАЙНЮКОВ П.Е.^{1,3}, **ЧИНИКОВ М.А.**^{3,4}, **ПОГОСОВ Н.В.**^{1,2}, **ГОНЧАРОВ Н.А.**¹

¹ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» МО РФ, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

³ ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва

⁴ Центральная клиническая больница Российской Академии наук, г. Москва

Резюме:

Обоснование: Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) в последнее время вызывают наибольший интерес среди опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения ввиду полного отсутствия специфической клинической картины. Хирургическая тактика в лечении больных ГИСО является основной и не вызывает никаких сомнений, но, несмотря на это, остается много спорных вопросов в выборе оптимального характера и объема хирургического лечения при локализованных и местно-распространенных формах ГИСО.

Цель: оценить и сравнить результаты лечения пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ методами открытой и лапароскопической хирургии.

Методы: В основу работы положены результаты обследования и лечения 68 больных ГИСО различных возрастных групп, наблюдавшихся с 2012 по 2018 гг. Исследование выполнено в виде проспективного двухцентрового рандомизированного с оценкой результатов диагностики и лечения больных.

Первую группу составили 33 пациента, которым выполнялось традиционное хирургическое оперативное вмешательство, вторую – 35 пациентов, которым выполнялось лапароскопическое оперативное вмешательство. Послеоперационные осложнения оценивались по шкале Clavien-Dindo.

Результаты: Летальных исходов в группе I и группе II не наблюдалось. При оценке послеоперационных осложнений выявлено, что в группе II осложнений I и III b степени по шкале Clavien-Dindo в 2 раза меньше, чем в группе I. В группе I отмечено 4 (12,1%) осложнения III b степени по шкале Clavien-Dindo и 2 (6,0%) осложнения I степени по шкале Clavien-Dindo (общая доля осложнений составила 18,1%), а в группе II выявлено всего 2 (5,7%) осложнения III b степени по шкале Clavien-Dindo. Время выполнения атипичной резекции желудка и резекции кишечника в группе II по сравнению с группой I – в 1,3 и 1,1 раза меньше соответственно, однако при выполнении панкреатодуоденальных резекций в группе I результаты лучше, чем в группе II в 1,25 раза.

Заключение. Минимально инвазивные хирургические вмешательства при ГИСО верхних отделов ЖКТ сопряжены с меньшим временем оперативного вмешательства, объемом кровопотери во время операции и сокращением времени пребывания пациента в стационаре.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка.

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT SURGERY: PROSPECTIVE TWO-CENTER RANDOMIZED TRIAL

KRAYNUKOV P.E.^{1,3}, **CHINIKOV M.A.**^{3,4}, **POGOSOV N.V.**^{1,2}, **GONCHAROV N.A.**¹

¹Central military clinical hospital named after P.V. Madryka of Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow

²Pirogov National Medical and Surgical Center, Russian Federation, Moscow

³Peoples' Friendship University of Russia, Russian Federation, Moscow

⁴Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Moscow

Abstract:

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) have recently been of the greatest interest among tumors of the gastrointestinal tract of mesenchymal origin due to the complete absence of a specific clinical picture. Surgical tactics in the treatment of GISO patients is the main one and does not raise any doubts, but, despite this, there are many controversial issues in choosing the optimal nature and scope of surgical treatment for localized and locally common forms of GIST.

Aim: is to evaluate and compare the results of treatment of patients with GIST of the upper gastrointestinal tract using open and laparoscopic surgery.

Materials and methods: The basis of the work is the results of the examination and treatment of 68 GIS patients of various age groups observed from 2012 to 2018. The study was performed in the form of a prospective two-center randomized patient with an assessment of the results of diagnosis and treatment.

The first group consisted of 33 patients who underwent traditional surgical surgery, the second - 35 patients who underwent laparoscopic surgery. Postoperative complications were evaluated on a Clavien-Dindo scale.

Results: Lethal outcomes in group I and group II were not observed. When assessing postoperative complications, it was revealed that in group II complications of the I and III b degree on the Clavien-Dindo scale are 2 times less than in group I. In group I, 4 (12.1%) complications of the IIIb degree on the Clavien-Dindo scale and 2 (6.0%) complication of the first degree on the Clavien-Dindo scale (the total share of complications was 18.1%), and in group II only 2 (5.7%) complications of the III b degree on the Clavien-Dindo scale were revealed. The time for performing atypical gastric and bowel resection in group II compared with group I is 1,3 and 1,1 times less, respectively, but when performing pancreato-duodenal resections in group I, the results are better than in group II - in 1,25 times.

Conclusions. Minimally invasive surgical interventions for GIST of the upper gastrointestinal tract are associated with a shorter time of surgical intervention, the amount of blood loss during surgery and a reduction in the patient's hospital stay.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, stomach, duodenum, small intestine.

Обоснование

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, 2, 3, 4]. 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, 7]. Начиная с 2007 года, в нашей стране началось создание единого реестра заболеваемости ГИСО.

ГИСО могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, однако наиболее частыми локализациями являются желудок и тонкий кишечник [8, 9].

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 такой вопрос: 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 [10].

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 клинико-морфологических и иммуногистохимических факторов, определяющих выбор тактики лечения больных и прогноз.

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

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

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.

Цель

Оценить и сравнить результаты лечения пациентов с ГИСО верхних отделов ЖКТ методами открытой и лапароскопической хирургии.

Дизайн исследования

Работа выполнена в Центральном военном клиническом госпитале им. П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации и Центральной клинической больнице Российской Академии наук.

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 указанных учреждений.

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

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.

Критерии соответствия

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.

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

Статистический анализ

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.

Результаты

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 мини-инвазивные лапароскопические – в 35 случаях. Тем самым закрытые операции составили 51,5%, а открытые – 48,5% (Таблица 1).

«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%).

Таблица 1

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	

При оценке оперативных вмешательств в группе I получили следующие данные (Таблица 2).

Таблица 2

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 двенадцатиперстной 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.

Таблица 3

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% (Таблица 3).

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 двенадцатиперстной 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.

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.

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

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 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 ($t=2,09$; $p \leq 0,05$).

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 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 – $9,0 \pm 6,1$. Соответственно среднее время пребывания в стационаре больных в группе II в 1,7 раза меньше, чем в группе I, что является статистически значимым отличием ($t=3,24$; $p \leq 0,05$).

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 повышению экономической целесообразности.

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

При сравнении осложнений в группе I и группе II получили следующие данные (Таблица 4).

Таблица 4

Виды послеоперационных осложнений

Характер осложнений	Кол-во	Степень по шкале Clavien-Dindo
Несостоятельность панкреато-юноанастомоза	3	III b
Аррозивное внутрибрюшное кровотечение	2	III b
Абсцесс брюшной полости	1	III b
Серома послеоперационной раны	2	I

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 III b 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 III b степени по шкале Clavien-Dindo (Таблица 5).

Таблица 5

Виды послеоперационных осложнений в группах

Характер осложнений	Группа I	Группа II
Несостоятельность панкреато-юноанастомоза	2	1
Аррозивное внутрибрюшное кровотечение	1	1
Абсцесс брюшной полости	1	-
Серома послеоперационной раны	2	-

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 (Таблица 6).

Таблица 6

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 7).

Таблица 7

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 III b степени по шкале Clavien-Dindo в 2 раза меньше, чем в группе I, говоря о преимуществе мини-инвазивного 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 (Рис. 1).

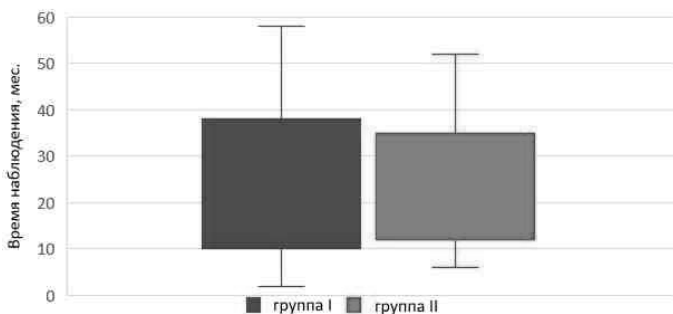


Рис. 1. Сроки наблюдения в зависимости от локализации ГИСО

При оценке выживаемости, установили, что 8 больных умерло, 30 живо, тем самым объем выживших составил 78,9% (Рис. 2-3).

От прогрессирования заболевания умерло 6 (8,8%) больных. Четырем из них было проведено традиционное хирургическое вмешательство, а 2 – лапароскопическое. У трех 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, несвязанной с основным заболеванием.

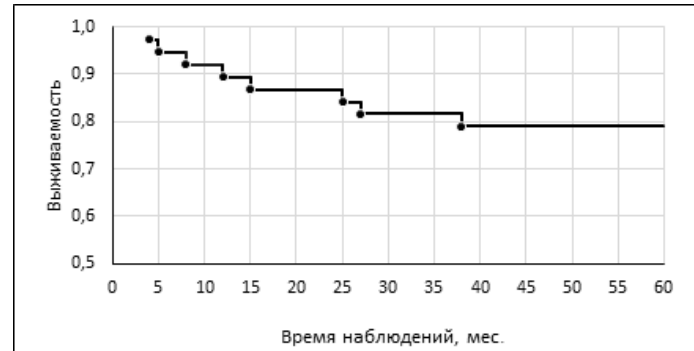


Рис. 2. Общая выживаемость больных ГИСО

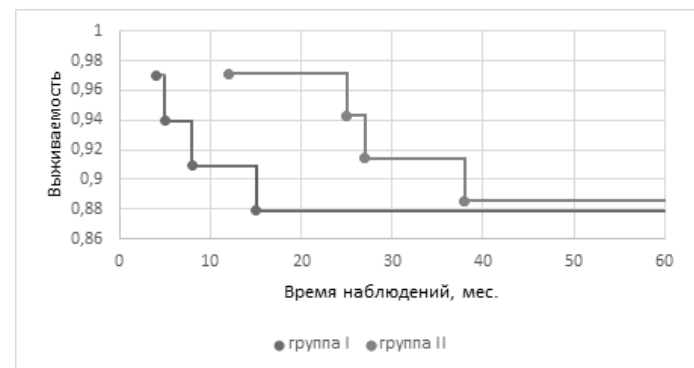


Рис. 3. Выживаемость больных ГИСО по группам

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. 4). Таким образом годовичная 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% (Рис. 5).

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%.

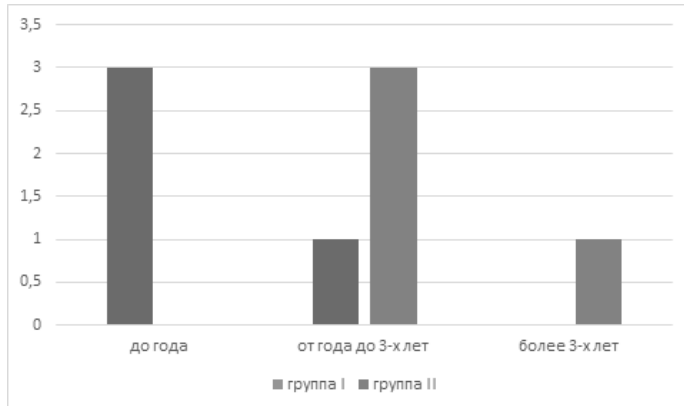


Рис. 4. Летальность в послеоперационном периоде

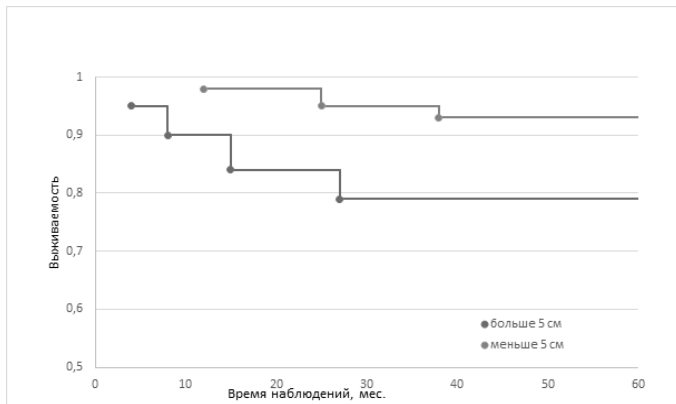


Рис. 5. Выживаемость больных ГИСО в зависимости от размеров опухоли

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 %).

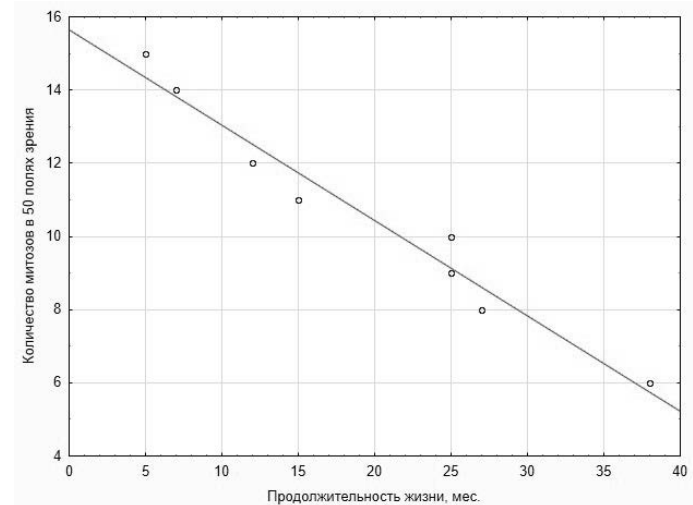


Рис. 6. Отрицательная корреляционная связь между митотической активностью и продолжительностью жизни

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

Обсуждение

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 [7]. 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 стано-

вится понятным нецелесообразность расширенных операций, которые не приносят очевидной пользы. В профилактической лимфаденэктомии обычно также нет необходимости, потому что ГИСО редко метастазирует в лимфатические узлы [1, 8]. Для ГИСО больших размеров (более 10 см) не определено значение отсутствия микрометастазов по линии резекции [5]. 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 адъювантная таргетная терапия [6].

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 [3]. Отдаленные результаты хирургического лечения ГИСО являются удовлетворительными по сравнению с другими саркомами брюшной полости. С 1983 по 1997 год 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 [11]. Важнейшей задачей является наблюдение за больными после выполнения радикальной операции. Оптимально выполнение компьютерной томографии брюшной полости и полости таза каждые 3-6 месяцев, однако у больных с минимальным риском рецидива компьютерная томография может выполняться реже [4]. В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании диссеминированного / неоперабельного процесса медиана выживаемости не превышает 10-20 мес. [10]. 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 [2]. Основной препарат для терапии диссеминированного ГИСО — иматиниб, который является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (c-Kit, PDGFR α) и нерцепторных тирозинкиназ (Abl, Bcr-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 [9]. 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 [9].

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. 7).

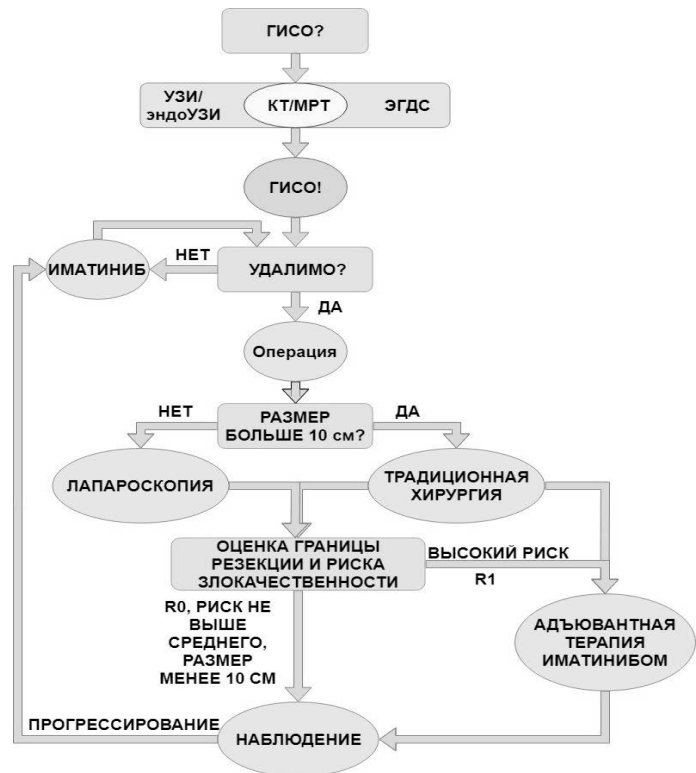


Рис. 7. Схема лечебно-диагностического алгоритма ГИСО

Заключение

Минимально 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. 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. 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. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм курации пациентов с неметастатическим 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.

Источник финансирования. Отсутствуют.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Список литературы:

1. Никулин М.П., Стилиди И.С. Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей, Регистр в России: первый опыт. // Современная онкология. 2009. № 2. С. 50-53.
2. 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, № 231(1), pp. 51-58.
DOI: 10.1097/00000658-200001000-00008
3. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B J. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.*, 2002, № 10, pp. 81-89.
DOI: 10.1053/hupa.2002.123545
4. Gluszek S., Karcz W., Matykiewicz J., Kot M., Urbaniak A. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterologia Polska*, 2004, № 11, pp. 17-21.
5. Goldblum J.R., Appelman H.D. Stromal tumors of the duodenum: ahistologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am. J. Pathol.*, 1995, № 19(1), pp. 71-80
DOI: 10.1097/00000478-199501000-00009
6. Greenson J.K. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Modern Pathology*, 2003, № 16, pp. 65-72.
DOI: 10.1097/01.MP.0000062860.60390.C7
7. Lopes L.F., Bacchi C.E. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2010, 14(1-2), pp. 42-50.
DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00983.x

8. 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. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, № 42 (8), pp. 512-523.

DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.04.003

9. Nilsson B., Bummig P, Meis-Kindblom J.M., Odén A., Dörtok A., Gustavsson B. et al. Gastrointestinal Stromal tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course, and Prognostication in the Prcimatiniib Mesylate Era - A Population-Based Study in Western Sweden . *Cancer*, 2005, № 103 (4), pp. 821-829.

DOI: 10.1002/cncr.20862

10. Perego M., Strada E., Alvisi C., Ascari E. Gastrointestinal stromal tumor as the cause of intestinal hemorrhage: description of a clinical case // *Ann Ital Med Int.*, 1998, № 13(2), pp.125-127.

PMID: 9734146

11. Theiss L., Contreras C.M. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach and Esophagus. *The Surgical Clinics of North America*, 2019, № 99(3), pp. 543-553.

DOI: 10.1016/j.suc.2019.02.012

References:

1. Nikulin M.P., Stilidi I.S. Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors, Register in Russia: First Experience. *Modern Oncology*, 2009, No 2, pp.50-53. (In Russ)
2. 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, № 231(1), pp. 51-58.
DOI: 10.1097/00000658-200001000-00008
3. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B J. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.*, 2002, № 10, pp. 81-89.
DOI: 10.1053/hupa.2002.123545
4. Gluszek S., Karcz W., Matykiewicz J., Kot M., Urbaniak A. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterologia Polska*, 2004, № 11, pp. 17-21.
5. Goldblum J.R., Appelman H.D. Stromal tumors of the duodenum: ahistologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am. J. Pathol.*, 1995, № 19(1), pp. 71-80
DOI: 10.1097/00000478-199501000-00009
6. Greenson J.K. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Modern Pathology*, 2003, № 16, pp. 65-72.
DOI: 10.1097/01.MP.0000062860.60390.C7
7. Lopes L.F., Bacchi C.E. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2010, № 14(1-2), pp. 42-50.
DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00983.x
8. 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. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, № 42 (8), pp.512-523.
DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.04.003

9. Nilsson B., Bumming P, Meis-Kindblom J.M., Odén A., Dortok A., Gustavsson B. et al. Gastrointestinal Stromal tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course, and Prognostication in the Primitinib Mesylate Era - A Population-Based Study in Western Sweden. *Cancer*, 2005; № 103 (4), pp. 821-829.

DOI: 10.1002/cncr.20862

10. Perego M., Strada E., Alvisi C., Ascari E. Gastrointestinal stromal tumor as the cause of intestinal hemorrhage: description of a clinical case. *Ann Ital Med Int.*, 1998, № 13(2), pp.125-127.

PMID: 9734146

11. Theiss L., Contreras C.M. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach and Esophagus. *The Surgical Clinics of North America*, 2019, № 99(3), pp. 543-553.

DOI: 10.1016/j.suc.2019.02.012

Сведения об авторах:

Крайнюков Павел Евгеньевич – начальник ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» МО РФ, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГАОУ ВО Российского Университета Дружбы Народов, Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка МО РФ 107014 г. Москва, Б. Оленья ул., владение 8 А., Российский университет Дружбы Народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Чиников Максим Алексеевич – доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГАОУ ВО Российского Университета Дружбы Народов (Центральная клиническая больница Российской Академии наук), доктор медицинских наук, Российский университет Дружбы Народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, chinikovma@gmail.com.

Погосов Николай Владимирович – начальник 1-го хирургического отделения ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» МО РФ, соискатель Кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка МО РФ 107014 г. Москва, Б. Оленья ул., владение 8 А.

Гончаров Николай Александрович – врач-травматолог-ортопед травматологического отделения ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» МО РФ, кандидат медицинских наук, Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка МО РФ 107014 г. Москва, Б. Оленья ул., владение 8 А.

Authors:

Kraynyukov Pavel Evgenievich - doctor of Medical sciences, Head of «The Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka» Ministry of Defense of the Russian Federation, associate professor at

the Department of hospital surgery with the course of pediatric surgery of Peoples' Friendship University of Russia, Central military clinical hospital named after P. V. mandryk of the Ministry of defense of the Russian Federation 107014 Moscow, B. Olenya str., possession 8 A., Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.

Chinikov Maxim Alekseevich - associate professor at the Department of hospital surgery with the course of pediatric surgery of Peoples' Friendship University of Russia (Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences), doctor of Medical sciences, Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6, chinikovma@gmail.com.

Pogosov Nikolay Vladimirovich - Head of the 1st Surgical Department of «Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, applicant for the Department of Surgery with courses in traumatology, orthopedics and surgical endocrinology of the Institute for Advanced Medical Studies of the «Pirogov National Medical and Surgical Center», Central military clinical hospital named after P. V. mandryk of the Ministry of defense of the Russian Federation 107014 Moscow, B. Olenya str., possession 8 A.

Goncharov Nikolay Aleksandrovich - candidate of Medicine, traumatologist-orthopedist of the traumatological department of «Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka» Ministry of Defense of the Russian Federation, Central military clinical hospital named after P. V. mandryk of the Ministry of defense of the Russian Federation 107014 Moscow, B. Olenya str., possession 8 A.