

Глава 40. Гастроинтестинальные стромальные опухоли

Указатель описаний АС

Противоопухолевые препараты
Таргетные препараты
Имунитет
Супплетив
• Сулит
Антирафенд*

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — редкие мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерная особенность которых заключается в экспрессии мутированного гена *c-Kit*. ГИСО происходят из клеток Кавали, отвечающих за моторику ЖКТ, о чем свидетельствуют экспрессии *c-Kit* и схожее гистологическое строение. Ранее большинство ГИСО принимали за лейомиосаркомы.

Изучение механизмов патогенеза и внедрение таргетной терапии препаратами иматинибом и сунитинибом привело практически к трехкратному улучшению выживаемости больных с метастатической болезнью. Адекватная терапия после радикальных операций также значительно улучшила прогноз.

Эпидемиология

Первые исследования по эпидемиологии ГИСО были проведены в Скандинавских странах.

В Швеции заболеваемость составила 14,5, в Норвегии — 19 на 1 000 000 населения. В 41% случаев опухоли были доброкачественными, в 42% — злокачественными или потенциально злокачественными. Наиболее важными в прогнозе были размер и индекс пролиферации: при увеличении опухоли на 1 см риск смерти повышался на 5%, а при значении митотического индекса более 5 — увеличивался в 4 раза. Пятилетняя общая выживаемость составила 33,1%.

Точных данных по заболеваемости в России нет. Исходя из приблизительных расчетов, в России должно регистрироваться около 2000 пациентов в год.

Средний возраст на момент диагностики — 60 лет. В редких случаях заболевание регистрируют у детей. Одна из отличительных особенностей педиатрических ГИСО — дикий тип гена. Встречаются ГИСО у пациентов с нейрофиброматозом I типа. Описаны семейные формы. Выделяют ГИСО в составе триады Карни: заболевают молодые женщины в возрасте до 30–35 лет с множественными зондами легких и висцеральными паранеоплазмами.

Классификация

Для стадирования гастроинтестинальных стромальных опухолей используют 7-е издание классификации по системе TNM. В основу стадирования положены размер опухоли и митотический индекс.

- T — первичная опухоль.
 - T₀ — первичную опухоль нельзя оценить.
 - T_x — отсутствие данных о первичной опухоли.
 - T₁ — опухоль не более 2 см.
 - T₂ — опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении.
 - T₃ — опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении.
 - T₄ — опухоль более 10 см в наибольшем измерении.

- N — региональные лимфатические узлы (при ГИСО региональные лимфатические узлы вовлекаются редко, поэтому те случаи, когда статус лимфатических узлов не может быть оценен клинически или морфологически, рассматривают как N₀ вместо N₁ или pN₁).

- N₁ — региональные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- N₀ — нет метастазов в региональных лимфатических узлах.
- N₁ — есть метастазы в региональных лимфатических узлах.

- M — отдаленные метастазы.
 - M₀ — нет отдаленных метастазов.
 - M₁ — есть отдаленные метастазы.

Патоморфологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. Гистологическая классификация

Границы ГИСО зависят от значений митотического индекса. Митотический индекс для ГИСО определяют как количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (ПЗБУ) микроскопа, используя объектив ×40 (общая площадь — 5 мм² в 50 полях).

- Низкий митотический индекс — не более 5 в 50 ПЗБУ.

- Высокий митотический индекс — более 5 в 50 ПЗБУ.

Группировка по стадиям представлена в табл. 40.1.

Таблица 40.1. Стадирование гастроинтестинальных стромальных опухолей

Стадия	TNM	Митотический индекс
Желудок		
IA	T ₁ -N ₀ M ₀	Низкий
IB	T ₂ -N ₀ M ₀	Низкий
II	T ₁ -N ₁ M ₀	Высокий
	T ₂ -N ₀ M ₀	Низкий
IIA	T ₂ -N ₁ M ₀	Высокий
IIIB	T ₃ -N ₀ M ₀	Высокий
IV	T _{any} -N _{any} M ₁	Любой
	T _{any} -N _{any} M ₀	Любой
Тонкая кишка		
I	T ₁ -N ₀ M ₀	Низкий
II	T ₂ -N ₀ M ₀	Низкий
IIA	T ₁ -N ₁ M ₀	Высокий
	T ₂ -N ₀ M ₀	Низкий
IIIB	T ₃ -N ₀ M ₀	Высокий
IV	T _{any} -N _{any} M ₁	Любой
	T _{any} -N _{any} M ₀	Любой

Примечание. Критерии стадирования опухолей желудка можно применять для первичных одиночных гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка, а опухолей тонкой кишки — для новообразований более редких локализаций (подвздошной, толстой кишки, прямой кишки и брыжеек).

Этиология и патогенез

Основной механизм развития ГИСО — мутация гена *c-Kit*. Продукт гена, белок семейства тирозинкиназ, при ГИСО активируется независимо от наличия лиганда. Мутации чаще происходят в 11, 9 (10%), 13 и 17-м экзонах (1–2%). В 5–10% случаев встречается мутация в гене тромбозинного фактора роста, который также начинает активироваться при отсутствии лиганда.

В 10–15% случаев ГИСО не удается выявить указанные мутации (дикий тип генов). При таком типе обнаруживают повышенную экспрессию рецептора инсулиноподобного фактора роста, мутации в гене *RAF*, характерные для меланомы и рака щитовидной железы, а также мутации в гене сукцинатдегидрогеназы, повышающие риск развития не только ГИСО, но и синхронных паранеоплазм (синдром Карни–Стратакиса).

Клинические признаки и симптомы

ГИСО опухоли чаще всего встречаются в желудке (60%), тонкой кишке (30%), двенадцатиперстной кишке (5%), толстой и прямой кишке (4%), очень редко в пищеводе.

Опухоли могут не иметь связи с органом и располагаться в саленке, брыжееке или забрюшинно. В этом случае их называют неорганными.

Чаще (70%) заболевание протекает с наличием симптомов, реже (20%) наблюдается бессимптомное течение; в 10% случаев опухоль обнаруживают на аутопсии.

Симптомы ГИСО неспецифичны, обусловлены локализацией и появляются по мере роста опухоли, поэтому на ранних стадиях заболевание чаще протекает бессимптомно. Возможны боли в животе, слабость, чувство быстрого насыщения, вздутие живота, симптомы кишечной непроходимости (10–30%). Кровотечение — самый частый симптом (50–60%), при этом изъязвление слизистой оболочки органа может приводить либо к длительному, незаметному для больного кровотечению и хронической анемии, либо к массивному желудочному или кишечному кровотечению. Разрыв капсулы опухоли вызывает угрожающее жизни внутрибрюшное кровотечение.

К моменту обращения за медицинской помощью у 47% больных есть метастазы. ГИСО метастазируют чаще всего гематогенно в печень и имплантационно по брыжееке. Реже встречается метастазы в легкие, кости, казуистически редки случаи метастазирования в головной мозг. Лимфогенные метастазы встречаются редко (1–5%). Иногда метастазы диагностируют через 10–15 лет после удаления первичной опухоли.