



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по диагностике, лечению
и наблюдению гастро-интестинальных стромальных
опухолей (ГИСО):**

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**О.Б. Абу-Хайдар, О.А. Анурова, П.П. Архири, Н.Н. Мазуренко, А.А. Мещеряков,
М.П. Никулин, Д.А. Носов, И.В. Поддубная, И.С. Стилиди, Д.А. Филоненко, Н.Ц.
Цымжитова**

Москва 2014

Заболеваемость

- ГИСО являются редкими опухолями. Средний показатель заболеваемости в мире составляет 1.0 - 1,5 случая на 100 тысяч человек в год. Заболеваемость в России не известна.

Диагностика

- У больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта размером ≤ 2 см эндоскопическая биопсия затруднительна. При этом удаление опухоли является единственным методом морфологической верификации диагноза. Большинство таких опухолей представлены ГИСО с низким риском прогрессирования или незлокачественными новообразованиями, клиническое значение которых до конца остается неясным. При опухолях менее 2 см с локализацией опухоли в желудке и двенадцатиперстной кишке допустимо динамическое наблюдение. При локализации опухоли в тонкой, толстой или прямой кишке стандартным подходом является лапароскопическое или открытое удаление опухоли, поскольку риск прогрессирования у этих пациентов значительно выше. В остальных случаях (размеры опухоли более 2-х см) хирургическое или лапароскопическое удаление является стандартным подходом.

- Чрескожная пункционная биопсия (core-биопсия) опухоли под контролем УЗИ противопоказана, потому что она может привести к разрыву капсулы опухоли и диссеминации по брюшине и по ходу пункционного канала. Однако у больных с гигантскими размерами опухоли и/или местно-распространенным процессом core-биопсия допустима для гистологической верификации диагноза с целью определения показаний к предоперационной терапии иматинибом.

- Патоморфологический диагноз устанавливается на основании гистологического и обязательного иммуногистохимического исследования (CD117 и/или DOG1) биоптата или хирургически удаленной опухоли.

- В CD117 и/или DOG1 негативных опухолях анализ мутационного статуса генов KIT (экзоны 9,11,13 и 17) и PDGFRA (12, 14 и 18) может подтвердить диагноз ГИСО. Учитывая, что анализ мутационного статуса имеет чрезвычайно важное значение в оценке эффективности таргетной терапии и прогноза, генетическое исследование должно являться стандартом обследования больных с ГИСО.

- В гистологическом заключении обязательно указываются размер, локализация, тип клеточного строения, и митотический индекс опухоли (количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении).

- Предоперационное обследование включает клинические, рентгенологические и эндоскопические методы обследования. Основными инструментальными методами в диагностике ГИСО являются эндоскопическое исследование и компьютерная томография (КТ) с в/в контрастированием. Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется как уточняющий метод у пациентов с опухолевым поражением желудка или прямой кишки, а также для

определения объема поражения печени (в частности, у больных с противопоказаниями к использованию рентгеноконтрастных препаратов).

- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах компьютерной томографии.

Стадирование и оценка риска прогрессирования заболевания

Основными прогностическими факторами являются: митотический индекс, размер и локализация опухоли. В основу стадирования включены размер опухоли и митотический индекс. Примечание: митотический индекс для ГИСО определяют как количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа (общая площадь 5 мм²), используя объектив 40х. Для стадирования гастроинтестинальных стромальных опухолей используется TNM классификация с последующей группировкой по стадиям (7-е издание 2010 г.) (табл. 1 и 2)

T – первичная опухоль

TX – первичная опухоль не может быть оценена

T0 – 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

NX – региональные лимфоузлы 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

Таблица №1. Распределение по стадиям ГИСО желудка

	Митотический индекс
--	---------------------

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

Таблица №2 Распределение по стадиям ГИСО тонкой кишки

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

Дополнительными факторами, влияющими на прогноз, являются наличие опухолевых клеток по линии резекции и разрыв капсулы опухоли. Эти критерии необходимо учитывать как крайне неблагоприятные факторы прогноза.

Для решения вопроса о применении адьювантной терапии иматинибом могут использоваться классификации, предложенные Н. Joensuu в 2008г или Miettinen M. и Lasota J. в 2006. (табл.№3 и 4).

Таблица №3. Риск прогрессирования заболевания (по Н. Joensuu 2008)

Риск	Размер опухоли, см.	Митотический индекс	Локализация опухоли
Очень низкий	≤2	≤5	Любая
Низкий	2.1-5.0	≤5	Любая
Промежуточный	2.1-5.0	>5	Желудок
	<5.0	6-10	Любая

	5.1-10.0	≤5	Желудок
Высокий	Любой >10	Любой Любой	Разрыв опухоли Любая Любая Любая
	Любой >5	>10 >5	Вне желудка
	2.1-5.0	>5	Вне желудка
	5.1-10.0	≤5	Вне желудка

Таблица №4. Риск прогрессирования болезни после хирургического лечения у больных с резектабельными ГИСО (по Miettinen, 2006)

группа	Параметры опухоли		Риск прогрессирования болезни			
	Размер опухоли	Митотический индекс	Опухоли желудка	Опухоли тонкой кишки	Опухоли 12-ПК	Опухоли прямой кишки
1	≤2см	≤5 в 50 ПЗ	0% (нет риска)	0% (нет риска)	0% (нет)	0% (нет)
2	>2≤5	≤5 в 50 ПЗ	1,9% (очень низкий)	4,3% (низкий)	8,3% (низкий)	8,5% (низкий)
3a	>5≤10	≤5 в 50 ПЗ	3,6% (низкий)	24% (промежуточный)	34% (высокий)	57% (высокий)
3b	>10см	≤5 в 50 ПЗ	12% (промежуточный)	52% (высокий)		
4	≤2см	>5 в 50 ПЗ	0% (нет)	50% (высокий)	a)	54% (высокий)
5	>2≤5	>5 в 50 ПЗ	16% (промежуточный)	73% (высокий)	50% (высокий)	52% (высокий)
6a	>5≤10	>5 в 50 ПЗ	55% (высокий)	85% (высокий)	86% (высокий)	71% (высокий)
6b	>10см	>5 в 50 ПЗ	86% (высокий)	90% (высокий)		

а) риск не известен, тем не менее, опухоли тонкой кишки характеризуются плохим прогнозом

б) разрыв опухоли является фактором высокого риска и требует назначения адьювантной терапии

Лечение локализованных ГИСО

- При небольших размеров опухоли желудка и двенадцатиперстной кишки менее 2-х см, возможно динамическое наблюдение. При выявлении увеличения опухоли в размерах показано хирургическое лечение.

- Стандартом лечения локализованных форм ГИСО является радикальное хирургическое удаление опухоли. Больным с ГИСО оправданы выполнение экономных резекций отступя от макроскопически видимого края опухоли не

менее чем на 2 см. Энуклеация опухоли не является адекватным объемом хирургического вмешательства и не должна применяться при ГИСО. Лимфодиссекция выполняется только при подозрении на метастазы в лимфатических узлах. Лапароскопическое удаление возможно при небольших размерах опухоли до 5.0 см. квалифицированной эндоскопической бригадой с соблюдением онкологических принципов абластики. Профилактическая резекция большого сальника, как основной локализации перитонеальных метастазов оправдана, однако рандомизированных исследований, оценивающих его эффективность, не проводилось.

- При выявлении опухолевых клеток по краю резекции (R1) возможно выполнение повторной операции с учетом всех клинических факторов прогноза.

- Согласно рандомизированному исследованию (Scandinavian Sarcoma Group - SSGXVIII) адьювантная терапия в течение 3 лет достоверно улучшила безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с адьювантной терапией в течение 1-го года у больных с высоким риском прогрессирования заболевания.

- Таким образом, адьювантная терапия показана больным с высоким и промежуточным риском прогрессирования в течение 3 лет.

- Больным с низким и очень низким риском прогрессирования заболевания адьювантная терапия не показана.

- При локализации опухоли в пищеводе, области кардии, двенадцатиперстной и прямой кишок возможна предоперационная терапия иматинибом для уменьшения размеров опухоли и выполнения органосохранной операции.

- При сомнительной резектабельности опухоли и местно-распространенном процессе рекомендована предоперационная терапия иматинибом. Хирургическое лечение целесообразно выполнить на максимальном эффекте, который обычно достигается через 6-12 месяцев лечения с последующим продолжением лечения в течение 3 лет.

Наблюдение

- В течение первых 3 лет после хирургического лечения рекомендуется КТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием каждые 3-6 месяцев при высоком и промежуточном риске (на фоне проведения адьювантной терапии); в течение 4-5 лет наблюдения каждые 6 месяцев, далее ежегодно
- При низком риске прогрессирования в течение первых 5 лет после операции - каждые 6-12 месяцев. При очень низком риске прогрессирования в наблюдении не нуждаются.

Лечение метастатических ГИСО

Лекарственная терапия

Иматиниб

- Стандартом первой линии лечения метастатических ГИСО является иматиниб 400 мг ежедневно.
- При выявлении дупликаций в 9 экзоне *C-KIT* показана терапия иматинибом 800 мг ежедневно.
- Иматиниб необходимо применять до убедительных признаков прогрессирования опухоли (особенности оценки эффективности представлены в разделе “Оценка эффективности терапии”).
- При прогрессирования на фоне иматиниба в дозе 400 мг/сутки, увеличение дозы препарата до 800 мг/сутки может быть эффективным. В таком случае режим приема препарата составляет по 400 мг 2 раза в день.
- Следует учитывать, что эффективность/токсичность иматиниба может существенно изменяться при совместном применении с индукторами/ингибиторами фермента CYP3A4. Таким образом, неэффективность иматиниба может быть вызвана длительным совместным приемом с индукторами CYP3A4.
- Обычно иматиниб хорошо переносится и серьезные побочные эффекты развиваются редко. Тем не менее, коррекция дозы препарата может потребоваться при гематологической и негематологической токсичности. Прием иматиниба следует прекратить при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Возобновление приема возможно при абсолютном числе нейтрофилов $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $75 \times 10^9/\text{л}$ в прежних дозах. В случае повторного эпизода гематологической токсичности необходима редукция дозы иматиниба на 25%: с 400 мг/сутки до 300 мг/сутки и с 800 мг/сутки до 600 мг/сутки в зависимости от принимаемой дозы. При 3-кратном увеличении билирубина (от верхней границы нормы) или 5-кратном увеличении трансаминаз прием иматиниба также следует прекратить. Возобновление приема возможно при снижении уровня билирубина до менее чем 1,5 норм (от верхней границы нормы), печёночных ферментов до менее чем 2,5 норм с редукцией дозы иматиниба на 25%: с 400 мг/сутки до 300 мг/сутки и с 800 мг/сутки до 600 мг/сутки в зависимости от принимаемой дозы.

- Иматиниб следует принимать внутрь за один прием во время еды (вместе с нежирной пищей), запивая стаканом воды

Сунитиниб

- Стандартом второй линии лечения метастатических ГИСО является сунитиниб 50 мг ежедневно в течение 4-х недель с 2-хнедельными интервалами (режим 4 недели/2 недели) или 37,5 мг ежедневно без перерыва. Ежедневный приём сунитиниба обладает менее выраженной токсичностью при сопоставимой эффективности.
- Следует учитывать, что эффективность/токсичность сунитиниба, также как и у иматиниба, может существенно изменяться при совместном применении с индукторами/ингибиторами фермента СYP3A4. При необходимости совместного приема сунитиниба с ингибиторами или индукторами фермента СYP3A4, может проводиться уменьшение или увеличение дозы препарата.
- Сунитиниб принимается внутрь за один прием независимо от приёма пищи.

Последующая терапия (после 2-х стандартных линий лечения)

- В настоящее время FDA и EMEA одобрен новый таргетный препарат – регорафениб после иматиниба и сунитиниба.
- При прогрессировании опухоли на иматинибе и сунитинибе пациентам рекомендуется участие в клинических исследованиях новых таргетных препаратов
- Возможно повторное назначение иматиниба, если не доступны какие-либо другие методы лечения (в качестве последней линии лечения). Даже при формальной неэффективности, иматиниб может замедлять рост опухоли.

Оценка эффективности терапии

- Оценка эффективности должна проводиться врачом лучевой диагностики, имеющим опыт оценки эффективности таргетной терапии.
- Оценка эффективности таргетной терапии проводится каждые 3-6 месяцев.

- Наиболее информативным методом оценки эффективности лечения ГИСО является компьютерная томография с в/в контрастированием.
- У большинства пациентов проявлениями эффекта является уменьшение размеров опухолевых очагов. Однако, у части пациентов первые признаки эффективности проявляется только уменьшением плотности очагов.
- Увеличение размеров очагов с одновременным уменьшением их плотности является проявлением эффективности лечения.
- В начале терапии могут обнаруживаться новые низкоплотные очаги, что также может быть проявлением эффективного лечения.
- Длительная стабилизация болезни при лечении ГИСО расценивается как эффективное лечение.
- ПЭТ показала высокую чувствительность в ранней оценке эффективности лечения и может быть полезна, например, при предоперационной циторедуктивной терапии.
- Проявлениями прогрессирования опухоли может быть увеличение плотности очагов без увеличения размеров, например, прогрессирование по типу «узел в узле».

Хирургическое лечение метастатических ГИСО

- Имеются предварительные данные об эффективности удаления всех опухолевых очагов на фоне эффекта у больных с метастатическими ГИСО. Обычно операции выполняются через 6-12 месяцев от начала терапии иматинибом. После выполнения циторедуктивных операций рекомендовано возобновить приём иматиниба. При решении вопроса о длительности приема иматиниба, следует исходить из того, что, несмотря на отсутствие проявлений болезни, пациенты имеют диссеминированную болезнь.
- При локальном прогрессировании (рост отдельных очагов), возможно выполнение циторедуктивных операций с целью их удаления с дальнейшим продолжением терапии иматинибом.
- При развитии генерализованного прогрессирования на фоне терапии иматинибом, выполнение циторедуктивных операций не рекомендуется.