

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.331.34-006.04-089

Архири П.П.^{1,2}, Стилиди И.С.^{1,2}, Поддубная И.В.², Неред С.Н.^{1,2}, Никулин М.П.¹, Бохян В.Ю.¹,
Абу-Хайдар О.Б.¹, Перегородиев И.Н.¹, Меликов С.А.¹, Цымжитова Н.Ц.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;
² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия

Основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространенными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в настоящее время остается хирургический, однако эффективность его ограничена и определяется степенью локальной распространенности болезни и радикальностью операции. До эпохи применения тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ) в лечении больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) общая 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения в группе больных с размером опухоли более 10 см не превышала 20%. В настоящее время при комбинированном подходе к лечению показатели выживаемости у этих больных значительно улучшились. Общая 5-летняя выживаемость в группе больных с высоким риском прогрессирования заболевания достигает 93%. Наиболее значимыми прогностическими факторами у больных с первичными локализованными ГИСО являются размер первичной опухоли, митотический индекс, локализация опухоли, мутационный статус и морфологический вариант клеточного строения ГИСО.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли; иматиниб; гены *KIT*, *PDGFRA*; *WT*.

Для цитирования: Архири П.П., Стилиди И.С., Поддубная И.В., Неред С.Н., Никулин М.П., Бохян В.Ю. и др. Эффективность хирургического лечения больных с локализованными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(5): 233-237. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-233-237>

Для корреспонденции: Архири Петр Петрович, канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии¹; E-mail: arhiri@mail.ru.

Arkhiri P.P.^{1,2}, Stilidi I.S.^{1,2}, Poddubnaya I.V.², Nered S.N.^{1,2}, Nikulin M.P.¹, Bokhyan V. Yu.¹, Abu-Khaydar O.B.¹, Peregorodiev I.N.¹, Melikov S.A.¹, Tsymzhitova N. Ts.¹

EFFICACY OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALIZED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Russian, Moscow, 125993, Russian Federation

The main method of the treatment of patients with localized and locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) currently remains to be surgical, but its effectiveness is limited and determined by the degree of local expansion of the disease and radicality of the surgery. Before the era of the use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in the treatment of GIST patients the overall 5-year survival after radical surgery in the group of patients with size of the tumor larger than 10 cm failed to exceed 20%. For the time present with the comprehensive approach to the treatment indices of survival in these patients have significantly improved. Overall 5-year survival in patients with a high risk of disease progression reaches 93%. The most important prognostic factors in patients with primary localized GIST are: the size of the primary tumor; mitotic index, tumor location, mutation status and the morphological variant of the cellular structure of GIST.

Keywords: GIST; imatinib; KIT; PDGFRA; WT.

For citation: Arkhiri P.P., Stilidi I.S., Poddubnaya I.V., Nered S.N., Nikulin M.P., Bokhyan V. Yu., Abu-Khaydar O.B., Peregorodiev I.N., Melikov S.A., Tsymzhitova N. Ts. Efficacy of surgical treatment of patients with localized gastrointestinal stromal tumors. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(5): 233-237. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-233-237>

For correspondence: Petr P. Arkhiri, MD, PhD, Doctor of the Surgical Abdominal Oncology Unit of the Thoracoabdominal Department of the Research Institute of Clinical Oncology¹; Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: arhiri@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 23 June 2016

Accepted 28 July 2016

Несмотря на успехи таргетной терапии, лечение больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) представляет собой сложную, до конца не решенную проблему. Основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространенными стромальными опухолями ЖКТ в настоящий момент остается хирургический, однако эффективность его ограничена и определяется степенью локальной распространенности болезни и радикальностью операции [1, 2].

По данным литературы, различия в выживаемости у больных, которым проводились радикальные экономные и стандартные резекции, не выявлены. Это позволило сформировать мнение о том, что больным с ГИСО оправданно выполнение экономных резекций с отступлением от макроскопически видимого края опухоли не менее чем на 2 см [3, 4]. Опыт мировой хирургии и наш собственный опыт показали, что еще меньший объем операции – энуклеация опухоли не является адекватным радикальным объемом хирургического вмешательства и не должен применяться у больных с ГИСО независимо от их прогностических характеристик [1].

Учитывая, что стромальные опухоли редко метастазируют в регионарные лимфоузлы (менее 5%), профилактическая лимфодиссекция не рекомендована. Лимфодиссекцию следует проводить только при обнаружении увеличенных лимфоузлов [3].

Больным с осложненными формами стромальных опухолей ЖКТ показано экстренное хирургическое вмешательство. Самым частым осложнением при ГИСО является желудочно-кишечное и/или внутрибрюшное кровотечение, реже – кишечная непроходимость. Принципы хирургической техники при экстренных операциях не отличаются от тех, которые применяются при плановых вмешательствах [3].

При ретроспективном анализе выявлено, что до эпохи применения тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ) в лечении больных с ГИСО общая 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения составляла всего 50–65%. В группе больных с размером опухоли более 10 см 5-летняя выживаемость не превышала 20% [5, 6].

Эффективность хирургического лечения зависит от различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов. Наиболее значимыми прогностическими факторами у больных с первичными локализованными ГИСО являются размер первичной опухоли, митотический индекс, локализация опухоли, мутационный статус и морфологический вариант клеточного строения ГИСО [7–10].

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов лечения 360 больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и в онкологических диспансерах г. Москвы и Московской области в 2001–2015 гг.: у 292 больных были диагностированы локализованные стромальные опухоли, а у 68 – местно-распространенный процесс (табл. 1).

Возраст больных колебался в интервале 20–90 лет. Средний возраст мужчин составил 56 лет, женщин – 61 год. Отдаленные результаты прослежены у всех больных. Умерли 96 (26,7%) больных и 264

Таблица 1

Характеристика больных с локализованными и местно-распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями

| Показатель | Число больных | |
|---|---------------|------|
| | абс. | % |
| <i>Пол:</i> | | |
| мужской | 156 | 43,3 |
| женский | 204 | 56,7 |
| <i>Локализация опухоли:</i> | | |
| желудок | 190 | 52,8 |
| двенадцатиперстная кишка | 21 | 5,8 |
| тонкая кишка | 106 | 29,4 |
| ободочная кишка | 6 | 1,7 |
| прямая кишка | 17 | 4,7 |
| экстраорганные ГИСО (ЭГИСО) | 19 | 5,3 |
| пищевод | 1 | 0,3 |
| <i>Размер опухоли:</i> | | |
| до 5 см | 52 | 14,4 |
| 5–10 см | 127 | 35,3 |
| более 10 см | 181 | 50,3 |
| <i>Количество митозов в 50 полях зрения, ×400*:</i> | | |
| до 5 митозов | 93 | 27,8 |
| 5–10 митозов | 125 | 37,4 |
| более 10 митозов | 116 | 34,8 |
| <i>Вариант клеточного строения**:</i> | | |
| веретенноклеточный | 250 | 73,9 |
| эпителиоидноклеточный | 44 | 12,9 |
| смешанный | 45 | 13,2 |
| <i>Объем хирургического вмешательства***:</i> | | |
| энуклеация опухоли | 5 | 1,5 |
| атипичная резекция желудка | 78 | 23,7 |
| дистальная/проксимальная резекция желудка | 68 | 20,7 |
| гастрэктомия | 24 | 7,4 |
| атипичная резекция двенадцатиперстной кишки | 10 | 3 |
| ГПДР**** | 9 | 2,7 |
| резекция тонкой кишки | 100 | 30,4 |
| гемиколэктомия | 6 | 1,8 |
| резекция прямой кишки | 13 | 3,9 |
| удаление ЭГИСО | 16 | 4,9 |
| <i>Радикальность операции:</i> | | |
| R0 | 303 | 92,1 |
| R1 | 13 | 4 |
| эксплоративная | 27 | 2,1 |
| лапаротомия | 6 | 1,8 |
| <i>Характер операции:</i> | | |
| без резекции смежных органов | 261 | 79,3 |
| комбинированные | 68 | 20,7 |

Примечание. * – количество митозов определено у 334 больных; ** – морфологический тип клеточного строения оценен у 339 больных; *** – хирургическое лечение проведено 329 больным; **** – гастропанкреатоудуоденальная резекция.

Мутационный статус гастроинтестинальных стромальных опухолей

| Локализация мутации | Число больных | Локализация первичной опухоли | | | |
|---------------------|---------------|-------------------------------|--------------|---------------|----------------|
| | | желудок | тонкая кишка | толстая кишка | экстраорганный |
| <i>KIT</i> | 82 (66,1) | 36 (43,9) | 37 (45,2) | 8 (9,7) | 1 (1,2) |
| 11-й экзон | 67 (81,7) | 35 (52,3) | 23 (34,3) | 8 (11,9) | 1 (1,5) |
| Делеции | 43 (64,2) | 23 (53,5) | 16 (37,2) | 4 (9,3) | – |
| Замены | 22 (32,8) | 10 (45,5) | 7 (31,8) | 4 (18,2) | 1 (4,5) |
| Дубликации | 2 (3,0) | 2 (100) | – | – | – |
| 9-й экзон* | 14 (17,1) | 1 (7,1) | 13 (92,9) | – | – |
| 17-й экзон | 1 (1,2) | – | 1 (100) | – | – |
| <i>PDGFRA</i> | 15 (12,1) | 13 (86,6) | 1 (6,7) | – | 1 (6,7) |
| 18-й экзон (D842V) | 8 (53,3) | 7 (87,5) | – | – | 1 (12,5) |
| Non (D842V) | 7 (46,7) | 6 (85,7) | 1 (14,3) | – | – |
| Дикий тип (WT) | 27 (21,8) | 17 (62,9) | 10 (37,1) | – | – |

Примечание. * – практически все мутации в 9-м экзоне *KIT* были представлены дубликациями и только в 1-м случае – инсерцией 2 нуклеотидов (1509 ins. GCCTAT); в скобках – процент.

(73,3%) больных живы. Медиана наблюдения составила 52,5 мес.

Анализ мутационного статуса опухоли выполнен у 124 больных: у 82 (66,1%) больных выявлены мутации в гене *KIT*, у 15 (12,1%) – в гене *PDGFRA*, у 27 (21,8%) больных мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* не выявлено – дикий тип (WT) (табл. 2).

При распределении больных в зависимости от локализации опухоли и типа и локализации мутации нами выявлена высокая степень корреляции (92,9%) между ГИСО тонкой кишки и дубликациями в 9-м экзоне *KIT*. Остальные мутации примерно одинаково распределялись в зависимости от локализации опухоли.

Результаты лечения

Из 360 пациентов хирургическое лечение проведено только 329 больным. Из них 131 больному с высоким и умеренным риском прогрессирования заболевания выполнена адьювантная терапия иматинибом 400 мг/сут: в течение 1 года – 40 больным; 3 лет – 84; 5 лет – 7 больным. У 17 больных с местнораспространенным процессом проведено комбинированное лечение с применением неоадьювантной и адьювантной терапии иматинибом. Остальным больным ($n = 31$) из-за сопутствующей патологии хирургическое лечение было противопоказано, и этим пациентам выполнялась только таргетная терапия ТКИ. При сравнительном анализе лучшие показатели выживаемости отмечены в группах больных, которым проводилось комбинированное лечение с нео- и адьювантной терапией иматинибом (рис. 1, см. вклейку).

Общая 5-летняя выживаемость во всех группах больных, получивших хирургическое лечение, оказалась несопоставимо выше и составила 70,7% против 27,2% в группе больных, которым проводилось только лекарственное лечение ТКИ ($p = 0,0001$).

Из 5 больных, которым выполнена энуклеация опухоли по поводу ГИСО, у трех был отмечен ло-

кальный рецидив опухоли (у 1 – продолженный рост в течение 1 года).

Технически экономные (клиновидные) резекции возможны только при локализации опухоли в желудке и двенадцатиперстной кишке, поэтому сравнительный анализ выживаемости нами проведен только в группе больных с ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 2, см. вклейку).

Статистически значимых различий в группах больных после стандартных и экономных резекций не выявлено, что оправдывает выполнение последних.

Для оценки прогностической значимости отдельных характеристик опухоли мы провели анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от размера первичной опухоли, митотического индекса, локализации опухоли, мутационного статуса и морфологического варианта клеточного строения ГИСО.

При сравнительном анализе не выявлено достоверных различий в выживаемости в зависимости от морфологического варианта клеточного строения опухоли (рис. 3, см. вклейку).

Общая 5-летняя выживаемость составила 73,5, 68,6 и 66,9% в группах больных с веретеноклеточными, эпителиоидноклеточными и смешанными ГИСО соответственно. Медианы выживаемости при этом не различаются.

Статистически недостоверную тенденцию к улучшению показателей выживаемости можно проследить в группе больных с ГИСО с мутациями в гене *KIT* по сравнению со стромальными опухолями с *PDGFRA* и WT. Общая 5-летняя выживаемость составила 81,3, 74,3 и 64,3% в группах больных с мутациями в генах *KIT*, *PDGFRA* и WT соответственно (рис. 4, см. вклейку).

Достоверные различия в общей выживаемости нами выявлены в зависимости от размеров ($p = 0,0001$), локализации и митотического индекса опухоли ($p = 0,0017$). С увеличением размеров и митотического индекса первичной опухоли пропорциональ-

но ухудшаются и показатели выживаемости (рис. 5, 6, см. вклейку).

Статистически достоверно лучшая выживаемость отмечается у пациентов со стромальными опухолями желудка по сравнению с остальными локализациями ГИСО (рис. 7, см. вклейку).

Общая 5-летняя выживаемость составляет 75,4; 70,7%; 56,3 и 70,8% в группах больных с ГИСО желудка, тонкой и двенадцатиперстной кишки, ЭГИСО и ГИСО ободочной и прямой кишки соответственно.

Обсуждение

На основании данных зарубежных авторов и в соответствии с нашими собственными наблюдениями основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО остается хирургический. Показатели выживаемости в группах больных, получивших хирургическое лечение, несопоставимо выше по сравнению с пациентами, лечившимися только медикаментозно (5-летняя выживаемость составила 70,7% против 27,2% соответственно), что подтверждает значимость хирургического лечения у этих больных. Выбор объема операции при ГИСО желудка зависит от характера роста и локализации новообразования. Нами не отмечено различий в выживаемости у больных, которым проводились стандартные и экономные резекции, что оправдывает выполнение последних. Эти прогностические факторы применяются в классификации TNM и в современных схемах оценки риска прогрессирования заболевания. Однако энуклеация опухоли не является адекватным радикальным объемом операции и не должна применяться у этих больных.

Комбинированный подход с применением адьювантной и неоадьювантной терапии иматинибом значительно улучшает отдаленные результаты по сравнению только с хирургическим лечением [11–14]. Однако в группах больных с низким риском прогрессирования заболевания (размеры опухоли до 5 см и митотический индекс до 5 митозов в 50 полях зрения \times 400) показатели выживаемости практически одинаковы с таковыми у пациентов после комбинированного лечения, что говорит о неэффективности комбинированного лечения у этих больных.

Наиболее значимыми критериями, влияющими на прогноз у больных с локализованными и местно-распространенными стромальными опухолями ЖКТ, по нашим данным, являются размер, локализация и митотический индекс опухоли. Стромальные опухоли желудка ассоциированы с более благоприятным прогнозом по сравнению с ГИСО других локализаций. Статистических различий в выживаемости между группами больных со стромальными опухолями внеорганный локализации, тонкой и ободочной кишки нами не выявлено. С учетом этого в настоящее время в современных схемах оценки риска прогрессирования заболевания и в распределении по стадиям (классификация TNM, UICC, 7 версия) все больные в зависимости от локализации опухоли разделены на 2 группы: желудочные и внежелудочные локализации.

Таким образом, основным методом лечения у больных с локализованными стромальными опухолями остается хирургический. Отдаленные результаты не различаются после стандартных и экономных резекций, что оправдывает выполнение последних. Низкие показатели выживаемости после примене-

ния только хирургического лечения свидетельствуют о необходимости комбинированного подхода в лечении больных, в особенности в группах с высоким риском прогрессирования заболевания. Наиболее значимыми прогностическими критериями являются размер, локализация и митотический индекс опухоли. На этих критериях основаны международная классификация TNM и схемы оценки риска прогрессирования заболевания для решения вопроса о комбинированном лечении [15–18].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П. Хирургическое лечение больных с первичными локализованными и местно-распространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010; 21(1): 77–82.
2. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П. Роль экономных резекций в плане хирургического лечения больных с локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО). В кн.: *Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы: материалы Международного конгресса, посвященного 90-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР и ТАССР, профессора М.З. Сигала*. Казань; 2010: 228–9.
3. Стилиди И.С., Никулин М.П., Сельчук В.Ю., Архири П.П. Оперативное лечение больных с первичными гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Русский медицинский журнал*. 2010; 1(2): 25–9.
4. Casali P.G., Jost L., Reichardt P., Schlemmer M., Blay J.Y. 2008 ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19 Suppl. 2: 35–8.
5. De Matteo R.P., Heinrich M.C., El-Rifai W.M. Clinical management of gastro-intestinal stromal tumors: before end after STI-571. *Hum. Pathol.* 1999; (30): 1213–20.
6. De Matteo 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. *Ann. Surg.* 2000; 231(1): 51–8.
7. Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23(2): 91–102.
8. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1466–76.
9. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C., Blanke C.D., Blackstein M.E., Demetri G.D. et al. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15; Suppl.: ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)): Abstr. 10006.
10. Анурова О.А., Архири П.П., Мазуренко Н.Н., Мещеряков А.А., Никулин М.П., Носов Д.А. и др. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). В кн.: *Онкология: Клинические рекомендации* / Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ; 2015: 178–83.
11. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C.R., Kolesnikova V., Maki R.G., Pisters P.W. et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(15): 1563–70.

12. Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K., Hartmann J.T., Pink D., Schütte J. et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(18, Suppl.: ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)): Abstr. LBA1.
13. Arkhiri P., Stilidi I.S., Poddubnaya I., Nered S.N., Bokhian V.Yu., Peregorodiev I.N. et al. The role and optimal duration of adjuvant imatinib therapy in primary GIST patients. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(15: ASCO Annual Meeting).
14. Rutkowski P., Gronchi A., Hohenberger P., Bonvalot S., Schöffski P., Bauer S. et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The EORTC STBSG experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20: 2937–43.
15. Demetri G.D., Benjamin R., Blanke C.D., Blay J.Y., Casali P., Choi H. et al. NCCN Task Force report: management of patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J. Natl. Compr. Conc. Netw.* 2007; 5 (Suppl. 2): S1-S29.
16. Joensuu Heikki. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum. Pathol.* 2008; 39: 1411–9.
17. 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; 33 (5): 459–65.
18. Aparicio T., Boige V., Sabourin J.C. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004; 30: 1098–103.
- recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000; 231(1): 51–8.
7. Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23 (2): 91–102.
8. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1466–76.
9. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C., Blanke C.D., Blackstein M.E., Demetri G.D. et al. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15; Suppl.: ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)): Abstr. 10006.
10. Anurova O.A., Arkhiri P.P., Mazurenko N.N., Meshcheryakov A.A., Nikulin M.P., Nosov D.A. et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). In: *Oncology. Clinical Recommendations* / Ed. M.I. Davydov. Moscow; 2015: 178–83. (in Russian)
11. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C.R., Kolesnikova V., Maki R.G., Pisters P.W. et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(15): 1563–70.
12. Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K., Hartmann J.T., Pink D., Schutte J. et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(18, Suppl.: ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)): Abstr. LBA1.
13. Arkhiri P., Stilidi I.S., Poddubnaya I., Nered S.N., Bokhian V.Yu., Peregorodiev I.N. et al. The role and optimal duration of adjuvant imatinib therapy in primary GIST patients. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(15: ASCO Annual Meeting).
14. Rutkowski P., Gronchi A., Hohenberger P., Bonvalot S., Schöffski P., Bauer S. et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The EORTC STBSG experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20: 2937–43.
15. Demetri G.D., Benjamin R., Blanke C.D., Blay J.Y., Casali P., Choi H. et al. NCCN Task Force report: management of patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J. Natl. Compr. Conc. Netw.* 2007; 5 (Suppl. 2): S1-S29.
16. Joensuu Heikki. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum. Pathol.* 2008; 39: 1411–9.
17. 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; 33 (5): 459–65.
18. Aparicio T., Boige V., Sabourin J.C. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004; 30: 1098–103.

REFERENCES

1. Stilidi I.S., Arkhiri P.P., Nikulin M.P. Surgical treatment of patients with primary localized and locally advanced gastrointestinal stromal tumors. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2010; 21(1): 77–82. (in Russian)
2. Stilidi I.S., Arkhiri P.P., Nikulin M.P. The role of organ-sparing resections in patients with primary localized gastrointestinal stromal tumors (GIST). In: *Diagnosis and Treatment of Oncological Diseases of the Digestive System: materials of the International congress devoted to the 90 anniversary since the birth of the honored worker of science of RSFSR and TASSR professor M.Z. Segal.* Kazan; 2010: 228–9. (in Russian)
3. Stilidi I.S., Sel'chuk V.Yu., Arkhiri P.P., Nikulin M.P. Surgical treatment of patients with primary gastrointestinal stromal tumors. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 1(2): 25–9. (in Russian)
4. Casali P.G., Jost L., Reichardt P., Schlemmer M., Blay J.Y. 2008 ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl. 2): 35–8.
5. De Matteo R.P., Heinrich M.C., El-Rifai W.M. Clinical management of gastro-intestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum. Pathol.* 1999; (30): 1213–20.
6. De Matteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Two hundred gastrointestinal stromal tumors:

Поступила 23.06.16
Принята к печати 28.07.16

К ст. П.П. Архири и соавт.

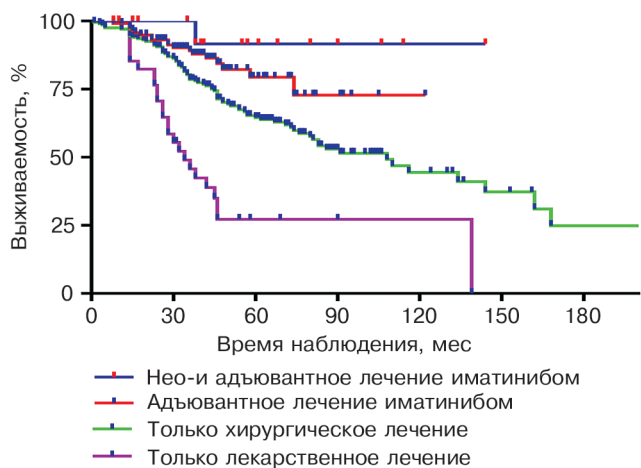


Рис. 1. Выживаемость в зависимости от вида лечения.

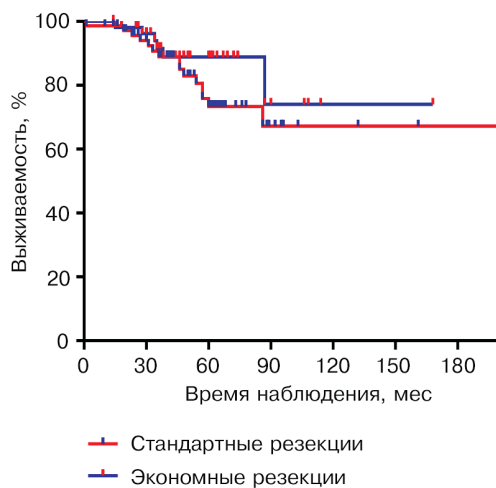


Рис. 2. Выживаемость в зависимости от объема хирургического вмешательства.

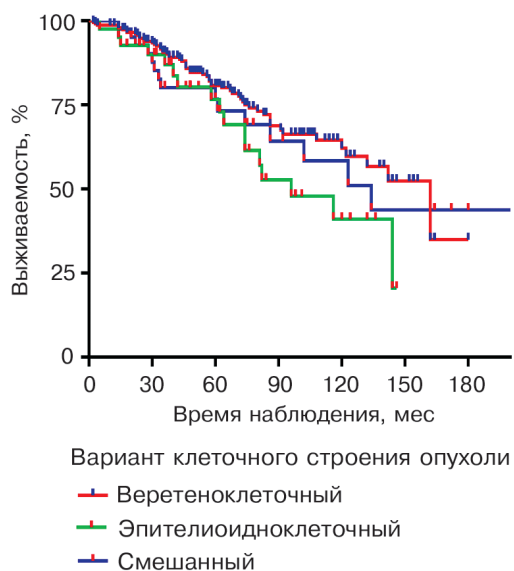


Рис. 3. Выживаемость в зависимости от варианта клеточного строения опухоли.

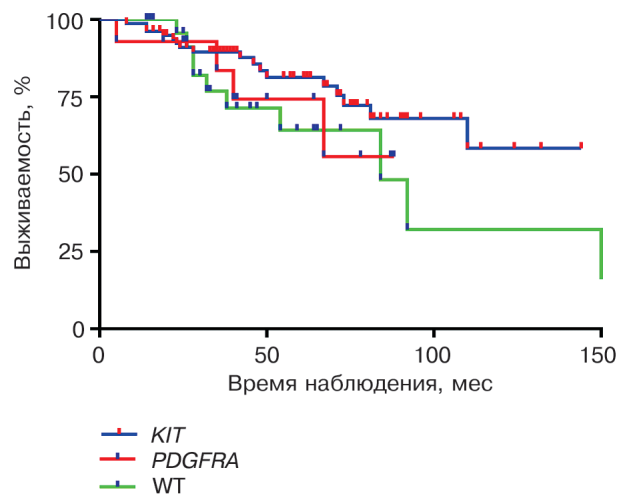


Рис. 4. Выживаемость в зависимости от мутационного статуса ГИСО.

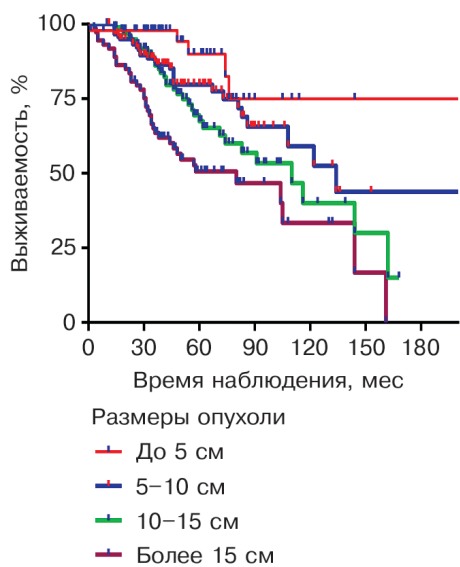


Рис. 5. Выживаемость в зависимости от размеров опухоли.

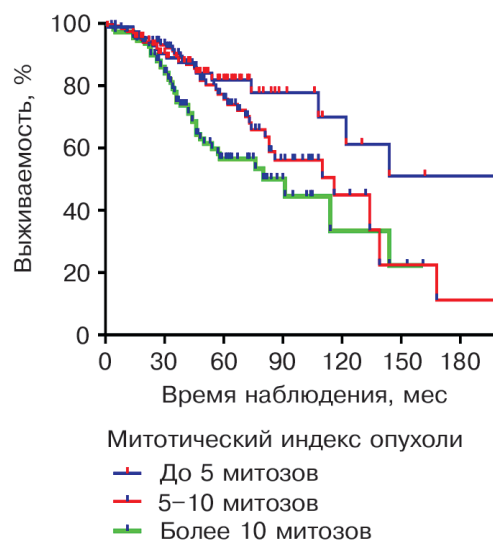


Рис. 6. Выживаемость в зависимости от митотического индекса опухоли.

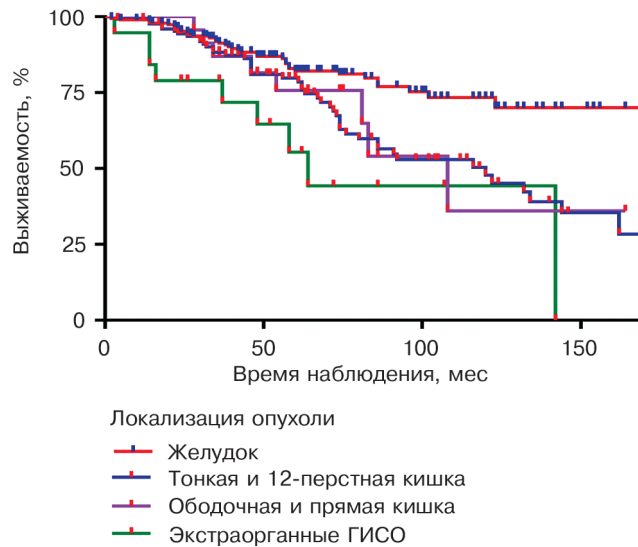


Рис. 7. Выживаемость в зависимости от локализации опухоли.

К ст. А.Ф. Лазарева и соавт.

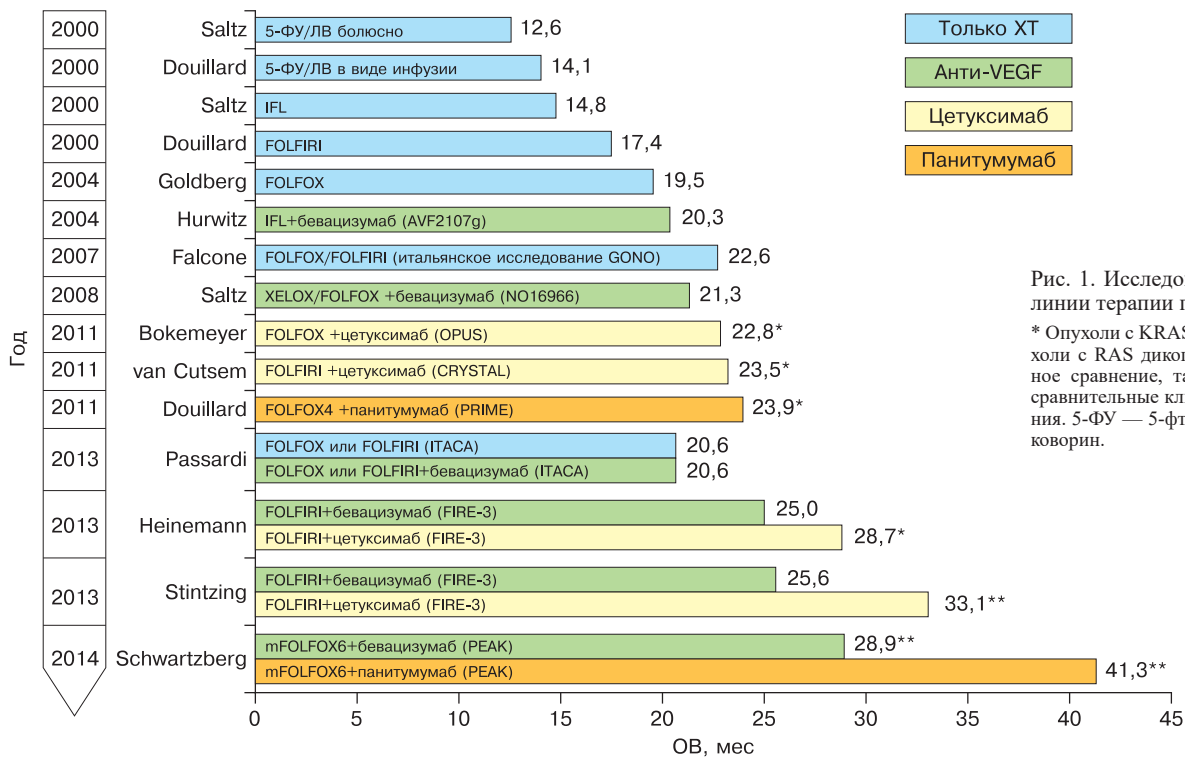


Рис. 1. Исследование режимов 1-й линии терапии при МКРП.

* Опухоли с KRAS дикого типа; ** опухоли с RAS дикого типа. Неофициальное сравнение, так как это не прямые сравнительные клинические исследования. 5-ФУ — 5-фторурацил, ЛВ — лейковорин.

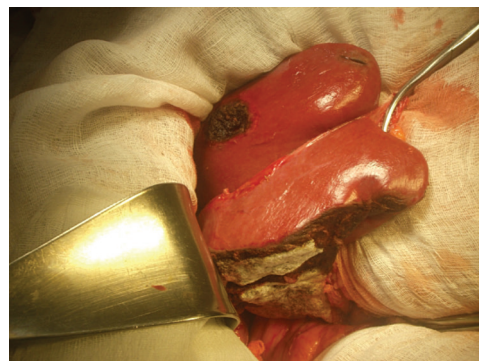


Рис. 3. Оставшаяся левая доля с периопухолевой резекцией двух сегментов печени.