

**Ключові слова:** GIST, лікування, хірургічний метод, іматиніб.

## ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СТРОМАЛЬНІ (GIST) ПУХЛИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ

**Резюме.** Приведені ретроспективні дані про результати лікування 94 хворих на стромальні пухлини товстої кишки. Обговорюється роль та місце хірургічного лікування, хіміотерапії та променевої терапії. Викладені сучасні уявлення щодо патогенетичного підходу у лікуванні GIST. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів після радикального хірургічного лікування становила 48%. Стадія захворювання та можливість виконання радикальної хірургічної резекції є визначальними для прогнозу виживаності хворих з GIST. Використання променевої терапії та системної хіміотерапії — малоєфективне. Препарат іматиніб (Глівек® «Novartis Pharma») — високоефективний патогенетичний засіб для лікування метастатичних форм GIST.

### ВСТУП

В останні роки відзначають стабільне зростання захворюваності злоякісними пухлинами товстої кишки, серед яких злоякісні неепітеліальні пухлини, найчастіше — стромальні пухлини, що становлять 4–10% [1–3]. Завдяки дослідженням останніх 5 років стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (ШКТ) об'єднані в окрему нозологічну одиницю — GIST (gastrointestinal stromal tumors). GIST — гетерогенна група c-Kit-позитивних мезенхімальних (стромальних чи сполучнотканинних) пухлин із специфічними гістологічними характеристиками, що уражають ШКТ. Присутність білка c-Kit (також відомого як CD117 поверхневого клітинного антигена) — імуногістохімічний критерій, який на даний час визначає GIST. Більшість GIST-пухлин характеризуються високим ступенем злоякісності [4–7]. Лікування цих пухлин значно ускладнене у зв'язку з високою резистентністю до хіміо- та променевої терапії (ХТ, ПТ). Виконання широких або обмежених за об'ємом оперативних втручань, як правило, пов'язане з вірогідністю виникнення місцевого рецидиву пухлини [5, 8].

Незважаючи на низький рівень терапевтичної відповіді, більшості пацієнтів з метастатичними GIST проводять численні курси ХТ через відсутність інших методів лікування. Існують різноманітні схеми ХТ (що включають доксорубіцин, дакарбазин, інші хіміопрепарати, інтерферон альфа-2b), але у цілому результати мінімальні або негативні. Незважаючи на застосування найбільш агресивних схем системної ХТ, середній термін виживаності неоперабельних хворих і за наявності метастазів залишається меншим ніж 2 роки [10–12]. Актуальні проблеми — визначення пацієнтів з GIST, яким потрібна чи непотрібна агресивна терапія після первинної хірургічної резекції, а також, якою повинна бути паліативна терапія.

Особливий інтерес до GIST виник у зв'язку з тим, що з'явилась можливість їх патогенетичного лікування за допомогою селективного інгібітора

c-Kit-тирозинкінази іматинібу (Глівек® «Novartis Pharma»).

Мета дослідження — підвищення ефективності лікування хворих на стромальні пухлини товстої кишки (СПТК) шляхом розробки оптимальної тактики лікування.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота базується на ретроспективних даних клінічного спостереження та результатах лікування 94 хворих на СПТК. У дослідження увійшли 40 чоловіків (42,6%), жінок — 54 (57,4%); середній вік хворих — 55 ± 12 років. У 43 (46,0%) хворих пухлини локалізовані в ободовій кишці, у 51 (54,0%) — у прямій, у 33 — у ділянці нижньо-ампулярного відділу. Гістологічно лейоміосаркому діагностовано у 80, ангіосаркому — у 6, шваному — у 5, фібросаркому — у 3 випадках. Імуногістохімічну позитивну експресію c-Kit у пухлині мали 80 (85,0%) хворих. Розподіл пацієнтів за стадіями захворювання наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на СПТК залежно від стадії

Стадія	Система GTNM*	Кількість хворих	
		абс. число	%
IA	G1 T1N0M0	42	44,7
IB	G2 T2N0M0	15	16,0
II	G1-2 T1-2N1M0	21	22,3
III	G1-2 T1-2N0-1M1	16	17,0
Усього:		94	100,0

\*G1 — низький ризик злоякісності, G2 — високий ризик злоякісності; T1 — розмір пухлини < 5 см, T2 — розмір пухлини > 5 см.

Як наведено у табл. 1, у 60,7% випадків СПТК мали локалізований характер, наявність метастатичного процесу зареєстрована у 39,3%. Наявність метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів відзначали у 22% випадків.

Методи, що застосовували для лікування хворих на СПТК, наведено у табл. 2.

Найчастіше застосовували хірургічний метод: у 84 з 94 хворих (89,4%), у тому числі комбіновані та комплексні методи лікування — у 29 з 84 (34,9%) випадків. У комбінованому лікуванні ХТ застосовано у 16 з 84 (19,0%) хворих, ПТ — у 10 з 84 (11,9%). У 81,0% ви-

падків у схемах ХТ використовували доксорубіцин (як монотерапію), у 10–18% — цисплатин, вінкрис-тин, циклофосфамід. У 16 хворих застосовували схему САРО з повторенням циклу кожні 3–4 тиж. У 5 хворих — селективну внутрішньоартеріальну ХТ (ВАХТ) на первинну пухлину (при місцево-поширеному процесі), у 2 — внутрішньоартеріальну хіміємболізацію метастазів пухлини у печінці. У 1 хворого у комбінації використовували ендолімфатичну ХТ, у 5 — внутрішньочеревну ХТ (доксорубіцин).

Таблиця 2

## Методи лікування хворих на СПТК

Метод лікування	Кількість хворих	
	абс. число	%
Хірургічний	53	56,4
Хірургічний + ХТ	16	17,0
Хірургічний + ПТ	10	10,6
Хірургічний + ПТ + ХТ	3	3,2
ПТ	2	2,1
ПТ + ХТ	1	1,1
Симптоматичне лікування (у т. ч. пробна лапаротомія)	9 (2)	9,6
Усього:	94	100,0

Радикальне лікування проведено у 67 з 94 (71,3%) хворих з I–II стадією СПТК, паліативне — у 18 з 94 (19,1%), симптоматичне — у 9 з 94 (9,6%) хворих. Паліативне лікування включало в основному, циторедуктивні операції — у 15 з 18 (83,3%) випадків, з подальшою ХТ або ПТ. У 5 пацієнтів із метастатичними СПТК (GIST) застосовано патогенетичну терапію препаратом іматиніб (Глівек®). Симптоматичне лікування проводили 9 хворим, в основному у зв'язку із загальними протипоказаннями до лікування. У пацієнтів з III стадією захворювання паліативне лікування варіювало від локального хірургічного висічення пухлини до відсутності лікування.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хірургічне втручання було основним методом лікування хворих на СПТК. Радикальні оперативні втручання в об'ємі анатомічної резекції виконано у 32 пацієнтів з пухлинами ободової кишки і у 35 — з пухлинами прямої кишки. Післяопераційна летальність становила 7,1%, що в 3 рази вище ніж у хворих на РТК. Види операцій, що застосовували, наведено у табл. 3.

Таблиця 3

## Види хірургічного лікування хворих на СПТК

Вид хірургічного лікування	Кількість хворих	
	Абс. число	%
Апендектомія	1	1,2
Правобічна геміколектомія (у т. ч. комбінована)	17 (4)	20,1
Резекція поперечно-ободової кишки	4	4,8
Лівобічна геміколектомія (у т. ч. комбінована)	3 (2)	3,6
Резекція сигмоподібної кишки (у т. ч. комбінована)	8 (1)	9,5
Операція Гартмана (у т. ч. комбінована)	8 (2)	9,5
Передня резекція прямої кишки	1	1,2
Черевно-анальна резекція прямої кишки (у т. ч. комбінована)	8	9,5
Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки (у т. ч. комбінована)	15	17,9
Локальне висічення	(2)	
Колостомія	15	17,9
Пробна лапаротомія	2	2,4
Усього (у т. ч. комбінованих):	2	2,4
	84 (12)	100 (14,3)

Комбіновані оперативні втручання у зв'язку з місцево-деструктивним ростом пухлини виконано у 8,5% пацієнтів з СПТК, що значно перевищує кількість у хворих на рак товстої кишки (РТК). Локальні рецидиви пухлини виникли у 30,0% радикально оперованих пацієнтів (що в середньому у 3 рази вище ніж у хворих на РТК), при цьому у подальшому хворим переважно виконували повторні оперативні втручання.

Загально визнано, що хірургічне лікування — основне у лікуванні хворих на СПТК. Однак на даний час не існує його певних стандартів при СПТК, на відміну при РТК. На думку деяких дослідників, немає необхідності виконання лімфаденектомії при хірургічному лікуванні хворих на СПТК [13]. Обґрунтування такого підходу вважають рідкісне метастазування цих пухлин у регіонарні лімфатичні вузли черевної порожнини. Безумовно, через рідкісність даної патології та невеликий досвід лікування важко провести які-небудь порівняльні дослідження щодо відношення до методики оперативних втручань.

Нами проведено аналіз виживаності хворих на СПТК після виконання стандартних і комбінованих оперативних втручань (табл. 4).

Таблиця 4

## Виникнення локальних рецидивів у хворих на СПТК залежно від об'єму оперативного лікування

Метод лікування	Рецидиви, (%)	Медіана виживаності, міс
Анатомічна резекція (n = 68*)	16 (24,6)	38,6 ± 2,9
Комбінована операція (n = 12)	1 (8,3)	13,1 ± 1,8

\*Виключено пробні та симптоматичні операції.

Кількість рецидивів після комбінованих оперативних втручань значно менша ніж при звичайному оперативному лікуванні, у той же час медіана виживаності у 3 рази нижча. Пацієнти переважно вмирали не від місцевого рецидиву пухлини, а внаслідок гематогенного метастазування у печінку та легені. Ймовірно, у хворих з місцево-поширеним пухлинним процесом уже були наявні субклінічні метастази. У той же час відмовлятися від комбінованих і паліативних оперативних втручань було б неправильним, оскільки у більшості випадків вони покращували якість життя хворих.

Результати аналізу причин виникнення рецидивів показали, що рецидиви виникли у 12 з 15 (80,0%) випадків після трансректального висічення пухлини, а також у 5 пацієнтів з місцево-поширеними пухлинами (2 — після операції Гартмана, 1 — правобічної геміколектомії, 1 — резекції поперечно-ободової кишки, 1 — резекції сигми). Дані про середній термін виникнення рецидивів широко варіюють (від 7 міс до 2 років) [10, 11], а результати нещодавно проведених ретроспективних досліджень показали, що середній час виникнення рецидивів становить 19 міс [11].

На високу кількість рецидивів (до 64,0%) після локального висічення сарком анальної області вказують й інші дослідники [18]. Зрозуміле бажання хірурга за наявності невеликої рухомої пухлини

у дистальних відділах прямої кишки провести її локальне висічення. Однак, враховуючи особливість пухлинного росту (розповсюдження у м'язовому шарі) СПТК, вважаємо безперспективним такий вид оперативного втручання. Онкологічна ефективність сфінктерзберігаючих операцій при дистальному раку прямої кишки (РПК) сьогодні вже не викликає сумнівів. Рівень розташування пухлини над краєм анального каналу — найважливіший чинник, що дозволяє відбирати пацієнтів для сфінктерзберігаючих резекцій. За загальними даними кількість виконуваних черевно-промежних екстирпацій останніми роками зменшилась з 40,0 до 25,0% [14]. Вітчизняні дослідники [15] повідомляють про можливість виконання сфінктерзберігаючих операцій у 95,0% пацієнтів з дистальним РПК, у тому числі й у пацієнтів з анальним раком. Проте, не завжди є можливість виконання таких операцій при розташуванні пухлин у ділянці анального каналу та при місцево-поширених і рецидивних пухлинних процесах. Враховуючи характер поширення пухлини при СПТК, виконання черевно-промежної екстирпації прямої кишки — необхідна умова радикального оперативного втручання. Ця проблема актуальна для СПТК, оскільки більш ніж у половини хворих пухлина розташовується у нижньо-ампулярному відділі прямої кишки.

Результати гістологічних досліджень показали, що локальні рецидиви пухлин у хворих на РПК часто виникають внаслідок неадекватності резекції пухлини, що поширюється переважно латерально у мезоректум і перевищує поширення у стінку прямої кишки: менше ніж у 2,0% пацієнтів виявлене інтрамуральне розповсюдження пухлини більше ніж 2 см [17]. Відомо, що злоякісні карциноми прямої кишки розповсюджуються у проксимальному і радіальному напрямках і вкрай рідко — у дистальному: у 76,0% дистальне внутрішньостінкове поширення пухлин прямої кишки відсутнє, у 14,0% — становило менше 1 см і перевищувало 1 см лише у 10,0% випадків, при цьому всі ці пухлини були низькодиференційованими [17].

Оскільки наше дослідження ретроспективне, ми мали нагоду визначити межі резекції у 7 хворих на СПТК. У 3 випадках пухлинні клітини виявляли на відстані 3 і 5 см від видимої межі пухлини. Про поширення пухлини як в проксимальному, так і в дистальному напрямках не менше ніж на 7–10 см свідчать і результати проведених нами діагностичних (зокрема морфологічних і ангиографічних досліджень) досліджень СПТК. При гістологічному дослідженні видалених макропрепаратів, ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів виявлено у 22,0% випадків, що значно вище більшості наведених у літературі даних [2]. Однак, окремі автори повідомляють про 24,0–41,0% ураження метастазами регіонарних лімфовузлів у хворих на саркоми прямої кишки й анальної зони [18]. Це свідчить про необ-

хідність включення лімфаденектомії до стандарту хірургічного лікування хворих на СПТК.

Таким чином ми дотримуємося думки тих дослідників [18, 19], які вважають стандартним підходом до оперативного лікування при СПТК дотримання достатньої дистанції (до 7–10 см) при виконанні резекції єдиним блоком із регіонарною лімфаденектомією. При місцево-поширених пухлинах ободової кишки вважаємо необхідним доповнювати оперативне втручання резекцією великого сальника (ізолюване метастатичне ураження великого сальника виявляли у 17,0% випадків). Дотримання достатньої дистанції при виконанні резекції єдиним блоком з регіонарною лімфаденектомією дозволить звести до мінімуму імовірність розвинення рецидиву.

Віддалені результати виживаності хворих на СПТК залежно від стадії, локалізації, ступеня злоякісності пухлини, статі наведені у табл. 5.

Таблиця 5  
Виживаність хворих на СПТК залежно від стадії, локалізації, ступеня злоякісності пухлини, статі хворих

Параметр	Кількість хворих	Медіана виживаності, міс	5-річна виживаність, %
I стадія СПТК	57	Не виз.	57,6 ± 6,2
II стадія СПТК	21	22,9 ± 1,8	29,6 ± 8,7
III стадія СПТК	16	10,3 ± 1,6	0
Ободова кишка	43	Не виз.	57,4 ± 8,4*
Пряма кишка	51	31,6 ± 1,4	33,6 ± 7,2*
Низький ступінь злоякісності пухлини	29	Не виз.	75,4 ± 6,4**
Високий ступінь злоякісності пухлини	65	16,8 ± 3,8	19,4 ± 5,6**
Чоловіки	40	47,6 ± 1,8	38,5 ± 9,2
Жінки	54	44,9 ± 2,2	49,5 ± 7,6
Усього:	94	32,4 ± 1,9	43,2 ± 5,5

\*, \*\*Різниця між позначеними показниками (у межах параметра) статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Як наведено з табл. 5, загальна 5-річна виживаність хворих на СПТК становила 43,2%. Показники виживаності закономірно залежать від стадії захворювання. При локальному пухлинному процесі виживаність становила 57,6%, при ураженні метастазами регіонарних лімфовузлів визначали зниження виживаності у 2 рази. Половина хворих із дисемінованим метастатичним процесом померла у термін до 10 міс. Виживаність у хворих на СПТК з локалізацією новоутворень у прямій кишці достовірно нижчі ( $p < 0,05$ ), ніж при локалізації пухлин в ободовій кишці. Найбільш значущим для прогнозу є ступінь злоякісності, що підтверджується даними інших авторів [20, 21] — виживаність при порівнянні за цим параметром відрізняється більше, ніж в 3 рази ( $p < 0,05$ ). Необхідно зазначити, що у 65/94 (69,1%) пацієнтів — пухлини високозлоякісні. Результати аналізу загальної 5-річної виживаності хворих на СПТК засвідчили також, що у пацієнтів із різними гістологічними типами вона, у цілому, відрізнялася незначно, за винятком медіани виживаності хворих на ангіосаркоми. Остання виявилась на 7 міс меншою, ніж у хворих на лейоміосаркоми ( $30,3 \pm 2,7$  і  $37,2 \pm 2,7$  міс відповідно). У MDACC із 197 пацієнтів, що спостерігають з 1957–1997 рр., тільки 99 було проведено резекцію, при цьому 5-річна виживаність

становила 48,0%, а в інших дослідженнях — варіювала від 35,0 до 65,0% [20, 22, 23].

Одним із шляхів підвищення ефективності лікування хворих на РТК є використання комбінованих і комплексних методів. Проведено аналіз використання комбінованих методів лікування хворих на СПТК. Результати наведено у табл. 6.

Таблиця 6

5-річна виживаність хворих на СПТК залежно від методу радикального лікування

Метод лікування	Медіана виживаності, міс	5-річна виживаність, %
Хірургічне лікування (n = 46)	54,6 ± 2,2*	60,9 ± 7,7
Комбіноване лікування (n = 21)	33,5 ± 1,3	50,8 ± 10,6
Пряма кишка:		
хірургічне лікування (n = 25)	50,8 ± 1,8*	49,1 ± 9,6
комбіноване лікування (n = 14)	32,0 ± 1,1	25,2 ± 12,5

\*Різниця вірогідна порівняно з комбінованим лікуванням (p < 0,05).

Ми не одержали даних, що свідчили б про перевагу комбінованих методів лікування хворих на СПТК. Навпаки, медіана виживаності у групі комбінованих методів лікування була значно нижчою, ніж при тільки хірургічному лікуванні. Ймовірно, за рахунок низької вибіркової активності ХТ при достатньо високій системній токсичності схем із включенням доксорубіцину. Виключення становили пацієнти з II стадією захворювання: медіана виживаності становила 26,4 ± 0,9 і 25,0 ± 1,2 міс відповідно. При вивченні цих двох груп хворих відзначено зменшення кількості рецидивів захворювання у перші 12 міс після операції. Однак, на загальне виживання це не вплинуло. Таким чином слід зазначити, що хірургічне лікування залишається стандартом у лікуванні СПТК, комбіноване лікування з використанням стандартних схем ХТ та ПТ не ефективно. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів із СПТК після радикального хірургічного лікування із застосуванням лімфодисекції становить 60,9%, що співпадає з даними інших авторів. При відмові від лімфодисекції виживаність становить 35,0–48,0% [10, 22, 24].

Застосування у паліативному лікуванні хворих на СПТК методів регіонарної ХТ дозволяє досягати високих концентрацій хіміопрепаратів у пухлині із зниженням загальнотоксичної дії. Особливе місце в цьому ряду займають методи регіонарної ВАХТ місцево-поширених злоякісних пухлин товстої кишки і метод внутрішньоартеріальної селективної хіміо-емболізації пухлинних метастазів у печінці. Використання ВАХТ і внутрішньоочеревинної ХТ зменшувало кількість рецидивів СПТК і сприяло зростанню загальної виживаності. Невелика кількість спостережень поки не дає можливості зробити статистично достовірні висновки. Однак проведені дослідження вказують, що застосування цих методів ХТ сприяє більш якісному життю хворих, ніж при проведенні системної ХТ.

Використання неoad'ювантної ПТ у 8 хворих на стромальні пухлини прямої кишки було мало ефективним, рецидиви захворювання виникли у 6 пацієнтів. Половина хворих померла протягом 12 міс.

Після паліативної післяопераційної ПТ у 3 хворих тривалість життя становила 3, 9 і 15 міс.

За даними більшості авторів у випадках нерезектабельних пухлин середній термін виживаності пацієнтів короткий і становить від 10 до 21 міс. Імовірність виникнення рецидивів досягає 100% після повторних операцій із приводу метастазів пухлини з медіаною прогресії менше 4 міс [9, 11, 21, 24].

Як вже зазначалось, пацієнти з GIST мали обмежені можливості лікування, але, нещодавно несприятливий прогноз для них змінився у зв'язку з можливістю використання препарату Глівек® (Glivec, «Novartis Pharma», STI571, imatinib) [4, 7, 25]. Перший досвід лікування пацієнтів з розповсюдженими GIST показав виняткову терапевтичну активність цього препарату, а результати II фази клінічного багатоцентрового рандомізованого дослідження, що почалося у липні 2000 р. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), підтвердили його високу толерантність і ефективність [26]. Об'єктивна відповідь на імаїніб оцінювалась за стандартними критеріями. Впродовж 9 міс у 82,0% пацієнтів прогресування захворювання не відзначали. Часткова ремісія (зменшення пухлини у розмірі від 50,0 до 99,0%) була зафіксована у 79 з 147 (54,0%) пацієнтів; у 41 (28,0%) відзначали стабілізацію захворювання. У більшості випадків відповідь на терапію була довгостроковою — більш ніж 46 тиж (медіана 24 тиж). Однорічна виживаність становила 88,0%. Відзначали невелику групу (біля 14,0%) пацієнтів з первинною резистентністю до імаїнібу. У цілому, результати цього багатоцентрового дослідження свідчать, що імаїніб індукував значну відповідь на лікування у половини пацієнтів з неоперабельними чи метастатичними GIST. Не було статистично достовірної різниці між двома застосованими дозами імаїніба (400 і 600 мг) [27]. Додаткова інформація про оптимальні дози і терміни лікування імаїнібом буде отримана за закінченням III фази рандомізованих досліджень, що розпочалися у березні 2001 р. у 56 медичних центрах Європи й Австралії при координації EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group [28].

У цьому дослідженні патогенетичне лікування проведено 5 хворим на СПТК. Препарат Глівек® призначали після оперативного лікування на фоні прогресування захворювання (метастази у печінці, канцероматоз) у дозі 400 мг/сут протягом 3–5 міс. У 4 випадках у хворих відзначали ремісію захворювання з регресією метастазів на 50%, що підтверджено даними комп'ютерної томографії. У 1 випадку мала місце повна регресія метастазів у печінці. Термін спостереження за хворим становить 26 міс. На сьогодні усі пацієнти знаходяться під спостереженням. Отже, терапія імаїнібом — це перша (і на даний час єдина) ефективна системна терапія у пацієнтів із неоперабельними GIST. Хоча резистентність пухлин при терапії одним агентом — важлива проблема онкології, довгострокова чутливість до імаїнібу

тинібу при GIST подає надію, а аналіз потенційних механізмів резистентності приведе до поліпшення способів терапії у майбутньому. Є всі підстави вважати, що цей препарат має добрі перспективи для лікування метастатичних форм GIST [25, 26].

Таким чином, вибір адекватного лікування хворих на СПТК значною мірою ґрунтується на об'єктивній оцінці поширеності пухлинного процесу і можливості виконання радикальної резекції. Найбільш складне питання — визначення резектабельності пухлин, локалізованих у ділянці прямої кишки. Ми вважаємо, що критерії нерезектабельності для даної категорії хворих відповідають таким при РПК і підтримуємо думку більшості дослідників [16, 29], котрі виділяють наступні фактори: інвазія пухлиною спинного каналу, двостороння пухлинна інвазія у стінки малого таза, інвазія області біфуркації аорти/клубових судин, інвазія S1-S2 (кістки/нерви), двосторонній гідронефроз, високий хірургічний ризик (ASA IV-V). У випадку діагностування у хворих резектабельної СПТК, рекомендуємо виконання радикальної операції з широкими межами резекції, адекватною лімфаденектомією і резекцією сальника.

У пацієнтів з метастазами у регіонарні лімфатичні вузли і наявністю пухлини з високим ступенем злоякісності існує високий ризик виникнення рецидивів захворювання. Тому у цій категорії пацієнтів доцільно хірургічне лікування доповнювати проведенням ад'ювантної терапії (при необхідності патогенетичними лікарськими засобами), спрямованої на знищення мікрометастазів з метою збільшення безрецидивного періоду і підвищення загальної виживаності хворих. У хворих на резектабельні СПТК I стадії, питання про проведення ад'ювантної терапії вирішується індивідуально. При високозлоякісних с-Kit-позитивних пухлинах можливе проведення ад'ювантної патогенетичної терапії, застосування ХТ і ПТ не ефективне. В усіх хворих з II стадією ад'ювантне лікування обов'язкове. Застосування іматинібу рекомендоване при с-Kit-позитивних пухлинах, у інших випадках доцільним є використання методів регіонарної ХТ. У деяких випадках у хворих на СПТК III стадії можливе виконання комбінованих оперативних втручань (з видаленням ізольованих метастазів пухлини у печінці) з наступним ад'ювантним лікуванням у відповідності до експресії с-Kit.

У випадках діагностики нерезектабельних СПТК стратегією лікування є спроба перевести новоутворення у резектабельну форму, досягти регресії пухлини через використання патогенетичної терапії у пацієнтів з позитивною с-Kit експресією і методів регіонарної ХТ у пацієнтів з негативною с-Kit експресією (GIST). В усіх цих випадках у пацієнтів з II і III стадіями захворювання обов'язковим є проведення ад'ювантного лікування.

Враховуючи дані рандомізованих досліджень, рекомендована тривалість прийому іматинібу у се-

редньому становить 6 міс. Середня добова доза — 400 мг на добу. За аналогією з рекомендаціями для хворих на РТК, у випадках, коли загальний стан пацієнтів перевищує 2 по шкалі ВООЗ, рекомендуємо симптоматичне лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Більшість злоякісних неепітеліальних пухлин товстої кишки мають стромальну гістологічну структуру, у 85% випадках — з позитивною експресією с-Kit, що дає змогу класифікувати їх як GIST.

2. Загальна 5-річна виживаність хворих на СПТК становить  $43,2 \pm 5,5\%$ ; у 60% випадків виявляють пухлини з високим ступенем злоякісності. Розмір пухлини — прогностично значущий показник у хворих на СПТК: при розмірі  $> 5$  см 5-річна виживаність становить 37,1, при розмірі  $\leq 5$  см — 56,7% ( $p < 0,05$ ).

3. Основний ефективний методом лікування — хірургічний, що забезпечує 5-річну виживаність 59,6% пацієнтам. Стандартний підхід до оперативного лікування хворих на СПТК — адекватний об'єм резекції з обов'язковою лімфодисекцією, при місцево-поширених пухлинах ободової кишки — резекція сальника.

4. Використання ПТ і ХТ у хворих на СПТК не збільшує термін життя. Перспективним напрямком лікування хворих з метастатичними і місцево-поширеними СПТК є використання патогенетичного лікарського засобу — іматинібу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and practice of Oncology. Lippincott-Raven ed., 1997. 1128 p.
2. Hatch KF, Blanchard DK, Hatch GF, et al. Tumors of the rectum and anal canal. World J Surg 2000; 24 (4): 437–43.
3. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ та ін. Рак в Україні, 2000–2001. Київ, 2005. 78 с.
4. Glivec. Clinical Monograph. Novartis Pharma, AG, 2002. 45 p.
5. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006; 244 (2): 176–84.
6. Roberts PJ, Eisenberg E. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable diseases. Eur J Cancer 2002; 3 (Suppl. 5): S37–8.
7. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347 (3): 472–80.
8. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors: distribution, imaging, features and pattern of metastatic spread. Radiology 2003; 22 (6): 527–32.
9. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol 2000; 7: 705–12.
10. Schirru A, Cavaliere D, Cosce U, et al. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors: personal cases. Tumori 2003; 89 (Suppl. 4): 141–2.
11. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. Arch Surg 2001; 136 (4): 383–9.
12. Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metas-

tatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; **344** (9): 1052–6.

13. **Edmonson JH, Marks RS, Buckner SC, et al.** Contrast of response of dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin plus GM-CSF between patients with advanced GIST. *Cancer Invest* 2002; **20** (5–6): 605–12.

14. **Van de Velde CJH.** Surgical aspects of colorectal cancer. *Ann. Oncol* 2003; **14** (3): 40–1.

15. **Бондарь ГВ, Башеев ВХ.** Перспективы хирургии рака прямой кишки. *Журн АМН України* 2003; **2** (4): 644–55.

16. **Milson JM, Cho HJ.** Restorative Procedures. *Modern management of cancer of the rectum* /ed. R.A. Audisio, J.G. Geraghty, W.E. Longo/ London: Springer, 2001: 63–78.

17. **Williams NS.** The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br J Surg* 1984; **71** (5): 575–81.

18. **Кныш ВИ, Тимофеев ЮМ.** Злокачественные опухоли анального канала. М.: Медицина, 1997. 304 с.

19. **Фернандес-Триго В, Шугабейкер ПХ.** Саркомы, вовлекающие брюшную полость и полость малого таза. Хирургия сарком мягких тканей и костей: Пер. с англ. / Под ред. П.Х. Шугабейкера, М.М. Малауэра/ М.: Медицина, 1996: 384–432.

20. **Miettinen M, Majiadi M, Lasota J.** Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *EJC* 2002; **38** (5): 39–50.

21. **Demetri GD.** Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin. Oncol* 2001; **28** (1): 19–26.

22. **De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al.** Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; **231** (1): 51–8.

23. **Kubota T.** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib. *Int J Clin Oncol* 2006; **11** (3): 184–9.

24. **Casper ES.** Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2000; **1** (3): 267–73.

25. **Casali P, Garretti C, Blackstein M, et al.** A phase III trial of sunitinib in GIST patients following failure of imatinib mesylate: Updays trials results. 8<sup>th</sup> World Congress on Gastrointestinal cancer (28 June–1 July). 2006. Abstr.11.

26. **Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y.** Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001; **25** (7): 571–6.

27. **Verweij J, Casali PG, Zalberg J, et al.** Progression-free survival in gastrointestinal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; **364** (9440): 1127–34.

28. **EORTC protocol 62005.** Phase III randomised, intergroup, international trial assessing the clinical activity of STI-571 at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST) expressing the KIT receptor tyrosine kinase (GDI17). Available at: <http://www.eortc.be/protocol/details.asp?protocol=62005>. Accessed 26 July 2002.

29. **Wong WD.** Surgical management of complicated or recurrent colon cancer. *Dis Colon and Rectum* 2001; **44** (2): 250–9.

## TREATMENT OF PATIENTS WITH STROMAL TUMORS OF THE COLON (GIST)

*O.O. Kolesnik*

**Summary.** *Results of treatment of 94 patients with stromal tumors of the colon where reported. The role and place of surgical treatment, radio- and chemotherapy are discussing. Modern conceptions of GIST, treatment based on pathogenesis, are presented. The general five-year survival of patients after radical surgical treatment was 48%. The stage of disease and the possibility of radical resection performance are determinative for prediction of patient survival. Systemic chemotherapy and radiotherapy are ineffective. Imatinib is highly effective during the treatment of metastatic forms of GIST.*

**Key Words:** GIST, treatment, surgery, imatinib.

**Адреса для листування:**

Колесник О.О.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Інститут онкології АМН України