

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>were in advanced stage of the diseases. All patients investigated have conducted surgical treatment during the first year of diagnosis, and in 6 of them chemotherapy was administered. Study in university hospitals in Sofia showed that of a total of 61 cases with malignant GIST only 44 (72%) were available in the database of the NCR. The main reasons for underregistration of the patients with malignant GIST are a failure of regulation and lack of control, the absence of right codes for classification of the tumors, insufficient number of qualified staff in clinical pathology and others.</p> <p>GIST, coding, stage, reasons for hyporegistration</p> <p><i>Assoc. prof. Zdravka Valerianova, National Cancer Registry, Specialized Oncological Hospital, 6, Plovdivsko pole Str., Bg – 1756 Sofia, tel./fax: +359 2 8706258, e-mail: bncr_zdravka@netbg.com</i></p>
--------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Гастроинтестиналните стромални тумори (ГИСТ) са най-честите мезенхимни тумори на гастроинтестиналния тракт [9, 11]. Първото им описание е направено от Golden и Stoot през 1941 г. [5]. През последните 30 години учени от различни страни хвърлят светлина върху разкриването и дефинирането на тяхната номенклатура, клетъчен произход, разпространение, диагностика, лечение и прогноза [1, 3, 4, 10, 13, 14, 15, 16]. Преди установяване на генната мутация в с-KIT протоонкогена през 1998 г. от Hirota и кол., повечето ГИСТ са определяни като тумори, произхождащи от гладката мускулатура или нервите, и са класифицирани като лейомиом, лейомиосарком или шваном. Откритията на молекулярната биология през последните години дават научни доказателства, че интерстициалните клетки на Cajal, експресиращи тирозинкиназния рецептор KIT или тромбоцитния растежен фактор-алфа (platelet-derived growth factor receptor alpha), са предшественици на ГИСТ. Клетките на ГИСТ имат сходни фенотипни характеристики с интерстициалните клетки на Cajal [7, 16]. Понастоящем ГИСТ се дефинират хистопатологично като вретеновидноклетъчни, епителоидни или понякога плеоморфни мезенхимни тумори на гастроинтестиналния тракт, които експресират с-KIT протеин (CD-117). Тези открития водят до значими постижения в областта на таргетната лекарствена терапия на ГИСТ. Чрез нея се постига инхибиране на активирания тирозин-киназен рецептор KIT и се осигурява ефективно лечение на пациентите със злокачествени ГИСТ [6, 8]. Преди въвеждането на таргетната терапия пациентите имаха ограничени терапевтични възможности и нисък отговор към лечението (по-малко от 10%) с методите на конвенционалната химиотерапия. При болни с метастази от злокачествени ГИСТ се прилагаше предимно хирургично лечение, често заболяването персистираще и средната преживяемост беше 12-18 месеца. Днес различни автори съобщават за релативна петгодишна преживяемост между 35% и 75%, в зависимост от

размера на тумора, митотичния индекс и локализацията на процеса [4, 12, 15]. Обект на научни изследвания през последните години е определянето на с-KIT негативните ГИСТ [3].

Въпреки значимия напредък в разкриването на молекулярната патогенеза на ГИСТ, все още са оскъдни епидемиологичните данни на популационно ниво за действителното разпространение на тези тумори. Съобщава се, че във Финландия заболяемостта от ГИСТ е 10-20 на 1 млн. население на година [9]. Публикуваните данни за Западна Швеция показват годишна заболяемост 14.5 на 1 млн. население през периода 1983-2000 г. [10], а в Холандия заболяемостта е нараснала от 2.1 през 1995 г. на 12.7 през 2003 г. на 1 млн. население [4]. Според други автори годишната заболяемост в САЩ за периода 1992-2000 г. е 0.68 (национален стандарт) на 100 000 население [15], в Исландия е 1.1 (световен стандарт) на 100 000 население за периода 1990-2003 г. [16] и в Гирона, Испания е 0.9 (европейски стандарт) и 0.65 (световен стандарт) на 100 000 население за периода 1994-2001 г. [13].

Като рискови фактори за смъртността от злокачествени ГИСТ се сочат напредналата възраст, черната раса, късният стадий на заболяването и липсата на адекватно лечение [15].

ЦЕЛ

Настоящото проучване цели да оцени състоянието на новодиагностицираните случаи със злокачествени ГИСТ в България за периода 1993-2008 г. и да посочи по-важните възможни причини за тяхната хипорегистрация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

От базата данни на Националния раков регистър са установени новорегистрираните случаи с лейомиосарком в страната за периода 1993-2006 г. Използвани са кодовете на Международната класификация на болестите – 10-а ревизия (МКБ-10), въведена официално от 01.01.2005 г. Поради липса на специален код в класификацията на болестите злокачествените ГИСТ са кодирани като

лейомиосаркоми 88 903. В специалното, трето, издание на Международната класификация на болестите по онкология от 2000 г. има отделен код за морфологичната диагноза на ГИСТ, който е 8936/1, когато заболяването е с неопределен характер; 8936/0 при доброкачествено заболяване и 8936/3 при злокачествен тумор. Тази класификация все още не е въведена в България.

За да се установи приблизителният брой на регистрираните случаи със злокачествени ГИСТ в страната, НРР проведе специално проучване за новодиагностицираните с такива тумори за 2005 г. и 2006 г. в диспансерите за онкологични заболявания. Избраха се тези години, за които се смята, че е въведен и се използва в цялата страна имунохистохимичният метод за доказване на злокачествени ГИСТ в лабораториите по клинична патология. В проучването се включиха само тези болни, които имаха сигурна хистологична верификация и имунохистохимично изследване за злокачествен ГИСТ. Установено е разпределението на случаите със злокачествени ГИСТ по диспансери, локализация на тумора, възраст, стадий и вид на проведеното лечение през първата година от диагностициране на заболяването. Групирането по стадии е направено според TNM класификацията на злокачествените тумори, 6-о издание на UICC от 2002 г.

За установяване на своевременността на регистрацията и точността на информацията при отделните пациенти със злокачествен ГИСТ НРР събра допълнителни данни от клиниките по клинична патология на УМБАЛ „Александровска“, УМБАЛСП „Пирогов“, ВМА – София, и УМБАЛ „Царица Йоанна“ за всички болни с доказана с имунохистохимично изследване диагноза за периода 2005-2008 г.

При статистическата обработка на материала е използван софтуерният продукт SPSS for Windows (version 11.0.1; SPSS Inc., 1989-2001).

РЕЗУЛТАТИ

За периода 1993-2006 г. в НРР са регистрирани 176 случая с лейомиосарком на гастроинтестиналния тракт. Те представляват 0.04% от всички злокачествени новообразувания за периода [2].

Само за изследваните години (2005 и 2006) в НРР са регистрирани 36 болни с лейомиосарком на стомаха (С16), тънките черва (С17), дебелото черво (С18), ректосигмоидалната област (С19), правото черво (С20) и с неточно определена локализация на храносмилателните органи (С26).

Поради липсата на код за класифициране на злокачествените ГИСТ в МКБ-10 се проведе проучване в диспансерите на страната за намиране на приблизителния брой на болните с тези заболявания за 2005 г. и 2006 г. От проведеното проучване се установи, че само при 14 (39%) от 36

болни с лейомиосарком имаше сигурна хистологична диагноза и имунохистохимично изследване за злокачествен ГИСТ. От случаите 5 болни са регистрирани през 2005 г. и 9 – през 2006 г. От тях 4 са мъже (28,6%) и 10 са жени. Изследваните пациенти са от 24 до 78 год., като средната възраст на заболяването е 54 год. Тяжното разпределение по диспансери за онкологични заболявания е представено на табл. 1. Най-голям е относителният дял (над 70%) на локализираните злокачествени ГИСТ в тънките черва и стомаха (табл. 2).

Таблица 1. Разпределение на болните с доказани злокачествени ГИСТ по диспансери в страната за 2005 г. и 2006 г.

Диспансер	Брой
Бургас	1
Варна	2
Велико Търново	3
Пловдив	2
Русе	2
София град	3
София окръг	1
Общо	14

Таблица 2. Разпределение на случаите със злокачествени ГИСТ по локализация на процеса за 2005 г. и 2006 г.

Локализация	Брой	Процент
Стомах	3	21,44
Тънки черва	7	50,00
Дебело черво	1	7,14
Ректосигмоидална област	1	7,14
Право черво	1	7,14
Неточно определена локализация	1	7,14
Общо	14	100,00

Почти една трета от случаите са регистрирани в първи и втори стадий, а 50% от тях са в напреднал стадий на заболяването (табл. 3).

Таблица 3. Разпределение на случаите със злокачествени ГИСТ по стадии за 2005 г. и 2006 г.

Стадий	Брой	Процент
Първи	1	7,14
Втори	3	21,43
Трети	3	21,43
Четвърти	4	28,57
Без стадий	3	21,43
Общо	14	100,00

Всички изследвани болни са провели хирургично лечение през първата година от диагностициране на заболяването. При 6 от тях е приложена химиотерапия (всички пациенти са в напреднал стадий), а двама са предложени за лекарствено лечение, но не са го провели през първата година от диагностициране на заболяването. От всичките 14 наблюдавани пациенти, проследени до края на юни 2009 г., 2-ма са по-

чинали. И двамата са живели 9 месеца след установяване на диагнозата.

От проведеното проучване в четири университетски болници в гр. София за периода 2005-2008 г. се установи, че от общо 61 случая със злокачествен ГИСТ, доказани имунохистохимично, за 44 (72%) има налична информация в раковия регистър (табл. 4 и табл. 5). При двама от изследваните болни се намери разминаване на диагнозата – вместо с локализация на тумора в тънките черва, първоначалната диагноза в НРР беше хранопровод. За по-голяма пълнота на данните за почти 30% от случаите се изиска допълнително медицинска документация (епикриза) от съответното лечебно заведение.

ОБСЪЖДАНЕ

Сравнително оскъдната доскоро информация за тези тумори в световен мащаб ни даде

основание да представим някои данни за България. Обработката на материала е извършена въз основа на съобщените и допълнително активно установени случаи със злокачествени ГИСТ в НРР. Липсата на точни кодове за тези тумори в използваната МКБ-10 изключително много затрудни събирането и анализа на наличната информация. Откритията на молекулярната биология за клетъчния произход на злокачествените ГИСТ и въведените имунохистохимични методи за тяхното откриване доведоха до таргетното приложение на нови лекарствени продукти и до подобряване на прогнозата при голяма част от пациентите. Това ни даде основание да потърсим допълнителна информация за случаите с такъв вид тумори от лабораториите по клинична патология в страната и някои университетски болници в гр. София и по този начин да допълним наличните данни.

Таблица 4. Характеристика на установените случаи със злокачествени ГИСТ в УМБАЛ “Александровска” и УМБАЛСП “Пирогов” за периода 2006-2008 г.

Година	УМБАЛ “Александровска”	УМБАЛСП “Пирогов”
2006	Изследвани са 11 болни, като за 4 от тях, лекувани във II хирургия, липсваше информация в НРР. От изследваните 8 са мъже и 3 жени, на възраст между 46 и 79 год. При 8 пациенти туморът е локализиран в стомаха, при 1 болен в тънкото черво, при 1 в правото черво и при 1 в ретроперитонеума.	
2007	Намерени са 9 болни, от които 3 не са регистрирани в НРР (лекувани в I хирургия). 2-ма от изследваните са мъже и 7 са жени, на възраст между 42 и 84 години. Локализацията на тумора при 5 от пациентите е в стомаха и при 4 в тънкото черво.	
2008	Изследвани са 9 болни, от които 3 не бяха регистрирани в НРР. От тях 4 са мъже и 5 жени, на възраст между 57 и 73 год. Локализацията на тумора при 5 от пациентите е в стомаха и при 4 в ретроперитонеума.	Изследвани са 18 болни, като за 3 от тях липсва информация в НРР. От тях 7 са мъже и 11 жени, на възраст между 25 и 87 год. 8 от случаите са с локализация на тумора в стомаха, 4 в тънкото черво, 1 в дебелото черво и 5 са с неточно определена локализация на стомашно-чревния тракт. При 9 от пациентите е установена висока степен на малигненост, а 4 тумора са с умерен малигнен потенциал. При 17 болни е проведено имунохистохимично изследване със CD-117, CD-34, Desmin, Vimentin и S-100 (предвид възрастта 1 болен не е изследван). Силно изразена експресия за CD-117 над 80% от туморните клетки има при 10 болни.

Таблица 5. Характеристика на установените случаи със злокачествени ГИСТ в УМБАЛ “Царица Йоанна” и ВМА – София, за периода 2005-2008 г.

Година	УМБАЛ “Царица Йоанна”	ВМА – София
2005	Изследвани са 3-ма болни. И тримата са мъже, на възраст 48, 64 и 77 год. При два от случаите локализацията е в ретроперитонеума и при един в стомаха.	
2006	Изследвани са 5 болни, като за 3 от тях липсваше информация в НРР. От изследваните 3-ма са мъже и 2 са жени, на възраст между 52 и 65 год. При 2 туморът е локализиран в тънкото черво, при 1 болен в стомаха, при 1 в правото черво и при 1 в ретроперитонеума.	
2007	Намерени са 3 болни, от които 1 не е регистриран в НРР. 1 от изследваните е мъж и 2 са жени, на възраст 18, 55 и 80 год. Локализацията на тумора при 2-ма от пациентите е в тънкото черво и при 1 в ретроперитонеума.	За периода юни-декември 2007 г. е получена информация за 2-ма изследвани, мъж и жена, съответно на 64 и 54 год. При единия от тях локализацията е в стомаха, а при другия в оментума.
2008	Изследвана е 1 жена на 47 год. с локализация на тумора в стомаха.	

От проведеното проучване се установи, че освен липсата на съответни кодове, друга основна причина за отсъствието на своевременна, точна и пълна информация за болните със злокачествени ГИСТ е неспазването на нормативната уредба от лечебните заведения в страната, включително и от университетските болници в гр. София. Все по-трудно става събирането и обработката на информацията за случаите със злокачествени новообразувания, особено от хирургичните звена на университетските, многопрофилните и специализираните болници.

Голяма част от причините за хипорегистрация на злокачествените новообразувания са свързани със следното: липса на изградена и функционираща болнична информационна система в някои от лечебните заведения; формално отношение и несвоевременно активно изпращане на информация (бързо известие или епикриза) към съответните диспансери за онкологични заболявания; остаряла нормативна уредба за задължително съобщаване на случаите с рак в страната и липсата на контрол от съответните органи за нейното спазване; оскъдните понякога данни в медицинската документация за личността на дадения болен (ЕГН, възраст, постоянно местоживееене) и липсата на подробно описание за разпространението на процеса с неговите характеристики; липсата на въведен медицински стандарт по онкология; липсата на задължително изучаване на специалността „медицинска онкология“ от студентите по медицина; неадекватното финансиране от НЗОК и др.

С не по-малко значение е въвеждането и използването на Международната класификация на болестите по онкология, въпрос, който все по-често се поставя от медицински професионалисти с различни специалности (онколози, хематолози, патолози, хирурзи, педиатри и др.).

Наличието на достатъчен брой квалифицирани кадри по клинична патология става все по-голям проблем в страната. Не по-маловажно е съвременното информационно оборудване на патоморфологичните клиники и лаборатории, особено в университетските болници в София. Попълването на всички необходими данни за пациента в искането за цитологично или хистопатологично изследване ще улесни в голяма степен своевременното регистриране на случаите.

В заключение би трябвало да се отбележи, че напредъкът в развитието на различни клонове от науката и неговото приложение в медицинската практика изискват задълбочени познания за правилното определяне, диагностициране и лечение на заболяванията, включително и

на злокачествените ГИСТ. Това в значителна степен ще улесни подбора на пациентите, подлежащи на таргетна терапия в адювантен аспект и ще удължи тяхната преживяемост. Не е без значение и фактът, че наличието на пълна и точна информация за всички случаи със злокачествени заболявания на национално ниво ще бъде основа за провеждане на задълбочени епидемиологични изследвания.

Библиография

1. Бетова, Т., С. Поповска, А. Димитрова и др. Гастроинтестинални стромални тумори. МЕДИНФО, 2009, 11, 5-6.
2. Валерианова, З., М. Вуков и Н. Димитрова. Заболяемостта от рак в България, 1997. Том XVIII, С., АВИС-24, 2009, 100.
3. Chan, K. H. et al. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. – *World J. Gastroenterol.*, **12**, 2006, № 14, 2223-2228.
4. Goettsch, W. G. et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: Results of a nation-wide study. – *Eur. J. Cancer*, **41**, 2005, 2868-2872.
5. Golden, T. et A. P. Stoot. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissue. – *Surg. Gynecol. Obstet.*, **73**, 1941, 784-810.
6. Heinrich, M. C. et al. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. – *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2002, 1692-1703.
7. Hirota, S. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. – *Science*, **279**, 1998, 577-580.
8. Joensuu, H. et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. – *Lancet Oncol.*, **3**, 2002, 655-664.
9. Miettinen, M. et J. Lasota. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. – *Virchows. Arch.*, **438**, 2001, № 1, 1-12.
10. Nilsson, B. et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the imatinib mesylate era. – *Cancer*, **103**, 2005, 821-829.
11. Nishida, T. et S. Hirota. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. – *Histol. Histopathol.*, **15**, 2000, № 4, 1293-1301.
12. Roberts, P. J. et B. Eisenberg. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. – *Eur. J. Cancer*, **38**, 2002, Suppl. 5, S37-S38.
13. Rubio, J. et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. – *Eur. J. Cancer*, **43**, 2007, 144-148.
14. Suster, S. Gastrointestinal stromal tumors. – *Semin. Diagn. Pathol.*, **13**, 1996, 784-810.
15. Tran, Th., J. Davila et H. B. El-Serag. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. – *Am. J. Gastroenterol.*, **100**, 2005, 162-168.
16. Tryggvason, G. et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. – *Int. J. Cancer*, **117**, 2005, 289-293.