МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА”

СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ И МЯСТОТО НА ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИТЕ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

Д-р Иванка Танева Станчева

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Д-р В. Димитрова д.м.н.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 1
ВЪВЕДЕНИЕ 1
ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ 2
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ 3
ГЕНЕТИКА НА ГИСТ 7
КЛИНИЧНА КАРТИНА 10
ДИАГНОЗА 11
СТАДИРАНЕ 19
TNM класификация на ГИСТ (TNM на ГИСТ) 19
ЛЕЧЕНИЕ 21
ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ 22
КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ 39
УСЛОЖНЕНИЯ 40
ПРОГНОЗА 40
ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТ НАПРАВЕНИЯ ОБЗОР 42
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 44
ЦЕЛ 44
ЗАДАЧИ 44
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 45
ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МАТЕРИАЛ 45
ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ 45
Предоперативна диагностика и стадиране 45
Оперативни методи 46
Биопсично изследване – анализ на биопсични фишове 46
Статистически методи 46
IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ 47
ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО 47
АНАМНЕСТИЧНИ И ДИАГНОСТИЧНИ ДАННИ 48
ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА 52
КЛИНИКО МОРФОЛОГИЧНИ ДАННИ 53
Локализация на тумора. 53
Размер на тумора 54

ХИСТОЛОГИЧНА И ИМУНОХИСТОХИМИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ТУМОРИТЕ 55
СТАДИРАНЕ, СЪОБРАЗНО TNM-СИСТЕМА ЗА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ГИСТ 59
ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ 60
Оперативни интервенции при стомашна локализация на тумора 61
Оперативни интервенции при дуоденална локализация на тумора 64
Оперативни интервенции при чревна локализация на тумора 65
Оперативни интервенции при екстраперитонеална локализация на ГИСТ 67
СИНХРОННО РАЗВИВАЩ СЕ ГИСТ С ДРУГИ ПЪРВИЧНИ НЕОПЛАЗМИ 71
СЛЕДОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ: 73
БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ 74
ПРЕЖИВЯЕМОСТ 74
V. ОБСЪЖДАНЕ 88
VI. ИЗВОДИ 106
VII. ПРИНОСИ 108
VIII. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА 109
IX. БИБЛИОГРАФИЯ 110
X. Разрешение за използване на изследователски материал 127

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ГИСТ	гастроинтестинални стромални тумори
ГИТ	гастроинтестинален тракт
ДХПЕ	дуоденохемипанкреатектомия
КОЧПХ	Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия
КТ (CT)	компютърна томография
ТАБ	тънкоиглена аспирационна биопсия
УЗИ	ултразвуково изследване
ФГС	фибро-гастродуоденоскопия
ФКС	фиброколоноскопия
AJCC	Американски обединен комитет за карциноми
MRI	магнитно резонансна томография
PET/CT	позитрон емисионна томография / компютърна томография
PDGFR	тромбоцитен растежен фактор

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

ВЪВЕДЕНИЕ

Гастроинтестиналните стромални тумори (ГИСТ) са редки тумори – заемат трето място сред неоплазмите след аденокарциномите и лимфомите.

Те са най-често срещащия се мезенхимен тумор, който възниква предимно в гастроинтестиналния тракт. Между слоевете на стената на съответния орган има свързваща тъкан наречена строма и в нея са пръснати клетките, които свързват автономната нервна система и гладките мускули. Установено е, че ГИСТ е възможно да произлизат от тези клетки. Наречени са интерстициални клетки на Cajal, на името на испанския патолог и хистолог Santiago Ramón y Cajal**.** Тези клетки не са част от паренхима на даден орган, а имат отношение по-скоро към поддържащата съединителна тъкан. Така ГИСТ се определят като саркоми на меките тъкани, развиващи се в гастро-интестиналният тракт.

Мезенхимните тумори в гастроинтестиналния тракт представляват неепителни тумори с хетерогенна хистогенеза в посока на мезенхимни клетки – невроектодермални (като Швановите клетки), гломусни тумори, грануларни клетъчни тумори, лейомиоми, фибромиксоми, възпалителни миофибробластни тумори, съдови тумори и др. Хистологичната им картина често подсказва гладкомускулен произход, поради което в миналото често са определяни като саркоми. Саркомите са над 70 вида, но са само около 1% от всички злокачествени тумори. Те проявяват значителна хетерогенност в биологичното си поведение и отговор при системна терапия. Саркомите се разпространяват главно по хематогенен път, като при някои видове се наблюдава и лимфогенна дисеминация.

С напредване на възможностите за изследване на тъкани чрез имунохистохимични методи и електронна микроскопия[53] се налага предефиниране на категорията сарком в ГИТ, въвежда понятието ГИСТ и се установява, че може да има гладкомускулна характеристика, неврални компоненти, съчетание от двете или може да липсва диференциация. Въведено бе и понятието стомашни тумори на вегетативната нервна система (GANT), за да се опишат саркомите с ултраструктурна диференциация от вегетативната нервна система, тези тумори сега се приемат като вариант на ГИСТ.

Развитието на медицината по отношение на ГИСТ през последните години поставя нов етап в развитието на онкологичните заболявания. Изяснена е етиологията на заболяването на генетично ниво, което позволи създаване на ефективна терапия. Познаването на това заболяване и адекватното лечение ще позволят постигане на по-добра преживяемост сравнено с други онкологични заболявания.

ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ

През 1940 г. Stout и колектив описват „стромалните тумори" на гастроинтестиналният тракт, произхождащи от гладкомускулните клетки като лейомиоми, лейомиосаркоми, лейомиобластоми и др.

За пръв път терминът Гастроинтестинални стромални тумори е представен през 1983 г. от Mazur и Clarck[115], които установяват, че ГИСТ нямат ултраструктурната и имунохистохимична характеристика на гладкомускулните компоненти на лейомиомите и лейомиосаркомите.

Kindblom и колектив[94] установяват през 1998 г., че ГИСТ произхождат от плурипотентните мезенхимни стволови клетки, диференциращи се в

последствие в интерстициалните клетки на Cajal. Тези клетки инициират и координират гастроинтестиналният перисталтичен ритъм.

През 1998 г. Hirota и колектив[75] установяват експресията на c-kit протоонкоген на тези клетки. При имунохистохимично изследване, независимо от локализацията и поведението на тумора се установява в 72-94% експресия на мембранния рецептор за тирозин киназа (CD117), познат още като c-kit рецептор. В 70-78% от случаите се позитивира CD34 антигена, който е протеин хемопоетичен предшественик, характерен за различни мезенхимни тумори[17, 104,144,145].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Счита се, че случаите на ГИСТ се увеличават, поради по-голямата осведоменост и подобрения в хистологичните методи. По-рано класифицирани като лейомиоми или лейомиосаркоми тези тумори, придобиват хистологична индивидуалност с идентифициране на мутация в трансмембранната тирозин рецепторна киназа.

Случаите на ГИСТ са предмет на проучване от страна на патолози, хирурзи, онколози.

Тези тумори представляват 5-6% от всички видове саркоми,[41] по-малко от 3% от всички неоплазми на гастроинтестиналния тракт, 80% от всички мезенхимни тумори[135] и засягат най-често пациенти между 40 и 70 години[41].

ГИСТ може да засегне целият гастроинтестинален тракт[55]. Но може да се наблюдават и екстра гастро-интестинални локализации. Те са субмукозни лезии, които най-често са с ендофитен (вътрелуменен) растеж. ГИСТ могат да се манифестират и с екзофитен растеж. В повечето случаи се развиват сублигавично или в мускуларис проприя. Над тумора лигавицата може да е разязвена. ГИСТ са

добре обособени, но могат да бъдат и мултинодуларни. При по-големи тумори може да се наблюдава прорастване в съседни органи.

Локализацията на тези тумори е най-често в стомаха (39-70%), следват тънко черво (20-32%)[27, 90], ректум (10%), дебело черво (5%), интраабдоминални (5%), мезентериални (2%), оментум (1%), хранопровод (1-5%), диафрагма (0,5%)[26,41,120]. Има докладвани редки случаи на ГИСТ в дуоденума[161], апендикса[128], жлъчния мехур и пикочния мехур[102]. В случаите, когато ГИСТ е извън стомашно чревния тракт, туморите са известни като екстра гастро-интестинални стромални тумори[120].

Размерите им могат да бъдат от милиметри до над 30 см в диаметър[44, 106, 144]. Около 10-30% от тези тумори имат поведение на злокачествени неоплазми[41, 135]. По световни данни малигнените ГИСТ дават метастази по кръвен и лимфен път в 41-47% от случаите[41, 120, 142, 145]. Основните локализации на вторичните лезии са черен дроб 50-65%, перитонеум 21-43%, лимфни възли под 10%, кости 6-10%, бял дроб 2%[41, 106, 120, 145].

Приблизително 10-30% от ГИСТ са със злокачествено поведение[123, 125].

По съвременни данни честотата на ГИСТ е 10-20 случая на 1 млн и е сходна във всички континенти. Случаите на злокачествен ГИСТ са 20-30%[91, 58, 167].

Многобройни ретроспективни проучвания, проведени с използване на CD117 имунореактивност като диагностичен критерий, показват, че ГИСТ се диагностицират все по-често. При преразглеждането на 102 случая на вече диагностицирани тумори, 47% са диагностицирани като ГИСТ. За сравнение, преди това само 22% са идентифицирани като такива[93]. При проучването със CD117 на друга поредица от случаи, 72% са диагностицирани като ГИСТ, а по-рано са били класифицирани като други тумори[19, 35].

Въз основа на проучване на случаи на ГИСТ в Исландия за периода 1990-2003 година, годишната честота се оценява на 1.1 на 100 000[167]. Със същото това проучване се установява, че ГИСТ с извънстомашна локализация има по-висок риск от злокачественост, отколкото ГИСТ със стомашна локализация.

В изследване на населението в Западна Швеция от 1.3-1.6 млн. души са диагностицирани 288 случая на първичен ГИСТ в периода между 1983-2000 г., с годишна честота 14.5 на милион[133]. В това проучване се обръща внимание, че клиничната агресивност, заболеваемост и болестност от ГИСТ са исторически недооценени.

В Обединеното кралство годишната честота се оценява на около 15 на милион, което се равнява на около 900 нови случая годишно[95].

В САЩ всяка година се диагностицират 3000-5000 нови случаи[61, 101].

За периода 2005-2008 г., в българския НРР (Национален Раков Регистър) са вписани 176 нови случая с лейомиосарком на гастроинтестиналния тракт. Само при 14 (39%) от 36 пациенти с лейомиосарком за 2005-2006 г. се установява сигурна хистологична диагноза и имунохистохимично изследване за злокачествен ГИСТ. Средната възраст на заболелите е 54 г. Като най-голям е относителният дял (над 70%) на злокачествените ГИСТ в тънките черва и стомаха. От регистрираните случаи 50% са в напреднал стадий.

Проучването в университетските болници на гр. София показва, че от общо 61 случая със злокачествен ГИСТ само за 44 (72%) има налична информация в НРР.

ГИСТ обикновено се развива във възрастта между 60 и 70 години. Те са рядкост при възраст под 40 години и се срещат много рядко при деца. Само около 5% от пациентите с ГИСТ са под 30 годишна възраст[119]. Диагностицират се на

всяко ниво на гастроинтестиналният тракт, като най-голяма е честотата в стомаха (60%) и тънките черва (25%). По-голямата част на ГИСТ са спорадични. Наследствени случаи, характеризиращи се с герминативната линия мутации (PDGFRA) са рядкост. ГИСТ се срещат и при определени синдроми – Неврофиброматоза тип 1 (наследствен) и триада на Карни (ненаследствен). Почти една трета от ГИСТ са открити като случайна находка в хода на други операции[7].

Друго проучване за оценка на SEER база данни за случаите диагностицирани между 1992 и 2000 година определя съобразена с възрастта годишна честота от 0.68 на сто хиляди[165]. Средната възраст на диагностицираните пациенти е 63-65.8 години, а някои проучвания показват повишена честота на ГИСТ при мъжете[42, 120, 127].

SEER анализът на базата данни също така предлага по-висока честота сред чернокожи. При други проучвания няма разлика на честотата в зависимост от пола и расата. Над 90% от ГИСТ се проявяват при пациенти над 40 години, като средната възраст е 63 години. Честотата на ГИСТ при различните полове е една и съща, въпреки че има проучвания,[91] които съобщават и за лек превес на мъжете.

По-голямата част от туморите са спорадични в природата, макар че съществуват доклади за семейни тумори, свързани с герминативната линия мутация KIT[79,73, 111, 134, 163]. Тези проучвания показват по-ранна възраст на поява на заболяването, която се наблюдава при спорадичната заболеваемост, понякога в края на пубертета. Описани са случаи на множествен ГИСТ или ГИСТ, свързан с хиперплазия на интерстициалните клетки на Cajal. При някои пациенти с фамилен ГИСТ са наблюдавани хиперпигментация на кожата, пигментни петна и/или мастоцитоза. Други фамилии са представени с множество автономни нервни тумори, както и невроналната хиперплазия на тънкочревни тумори се

оказва KIT положителна и свързана с мутация на KIT. Има тумори, които се проявяват в по-млада възрастова група, но това не значи, че са наследствени.

Интерес представлява синхронното развитие на ГИСТ с други първични неоплазми. Няма сигнификантни разлики в имунохистохимичните и молекулярни профили на самостоятелния ГИСТ и ГИСТ, съчетан с други тумори. Не се откриват и мутационни корелации между ГИСТ и други тумори с различна хистогенеза относно KIT и PDGFRA гените[12]. Известни са различни комбинации на ГИСТ с друг тумор – в триадата на Carney епителоиден стомашен ГИСТ се асоциира с екстраадренален параганглиом и белодробен хондром, а при синдрома на Carney Stratakis съчетанието е между фамилен параганглиом и стомашен стромален сарком[8]. Описан е и ГИСТ на Мекелов дивертикул в съчетание с ректосигмоидален карцином[98], както и стомашен ГИСТ, асоцииран с първичен хепатоцелуларен карцином[54]. ГИСТ е диагностициран и при пациенти с неврофиброматоза[32]. Синхронните тумори са в различни комбинации, но за тях няма точна статистика, тъй като се срещат по-рядко в медицинската практика.

ГЕНЕТИКА НА ГИСТ

През 1998 г. Hirota и колектив[74] установяват, че ГИСТ имат повишена експресия на KIT протеина (c-kit, CD 117), както и че при повечето ГИСТ KIT протеина е мутантен, което води до високо ниво на стимулация към растеж в туморните клетки. C-kit генът кодира трансмембранен рецептор за растежния фактор scf (stem cell factor). C-kit (CD 117) се експресира в интерстициалните клетки на Cajal, както и в костномозъчни клетки, в мастоцити, в меланоцити и др. Молекулата на KIT рецептора се състои от дълъг екстрацелуларен домен, трансмембранен домен и вътреклетъчен домен. Мутациите най-често са в 11 екзон на гена, който кодира вътреклетъчния домен с тирозинкиназна активност

и участва в активирането на други ензими. За развитието на ГИСТ е необходимо наличието на множество мутации, като c-kit мутацията е първата, която задвижва този процес.

През 2003 г. е установено, че една част от ГИСТ имат мутация в друг ген – PDGFR α (Platelet derived growth factor receptor α), който също кодира рецептор с тирозинкиназна активност[66]. Това внася поне отчасти яснота в етиологията на ГИСТ, при които не са доказани мутации в c-kit.

Мутациите на c-kit и PDGFR α, които се откриват при ГИСТ са в определени екзони (при c-kit – екзони 8, 9, 11, 13 или 17, а при PDGFR α екзони 12, 14 или 18) [146,68].

В 98% ГИСТ с мутации в екзон 9 на c-kit туморът е локализиран в тънкото или дебелото черво, а мутации в PDGFR α гена засягат стомаха. Мутациите в екзон 11 на c-kit се срещат във всички отдели на гастроинтестиналния тракт[10, 38, 67, 172].

Мутациите в c-kit и PDGFR α гените са взаимно изключващи се – не е наблюдаван тумор, който да съдържа и двете мутации[68, 146].

Класификацията на ГИСТ в зависимост от мутационния статус на тумора (по Heinrich-Corless) е представена на таблица № 1.

Таблица № 1
Класификация на ГИСТ в зависимост от мутационния статус на тумора (по Heinrich-Corless)

Генетичен вариант	**Относителна честота %**	**Локализация в ГИТ**	**Фамилни случаи**
c-kit мутации	80%		
Екзон 8	Редки	Тънки черва	Да
Екзон 9	10%	Тънки черва, колон	Не
Екзон 11	67%	По целият ГИТ	Да
Екзон 13	1%	По целият ГИТ	Да

Таблица № 1
Класификация на ГИСТ в зависимост от мутационния статус на тумора (по Heinrich-Corless)

Генетичен вариант	Относителна честота %	Локализация в ГИТ	Фамилни случаи
Екзон 17	1%	По целият ГИТ	Да
PDGFRA	5-8%		
Екзон 12	1%	По целият ГИТ	Да
Екзон 14	<1%	Стомах	Не
Екзон 18 D842V	5%	Стомах, мезентериум, оментум	Не
Екзон 18 други	1%	По целият ГИТ	Да
Див тип ГИСТ	12-15% при възрастни >90% при деца	По целият ГИТ	Не
Триада на Carney	Редки	Стомах	Не
NF 1	Редки	Тънки черва	Да

Съществуват и фамилни форми на ГИСТ, при които се засягат повече от един родственик. Заболяването се унаследява автозомно-доминантно с висока пенетрантност. При тях се установяват герминативни мутации в гените *c-kit* и *PDGFR α*, като по-чести са в *c-kit*.

През последните години, в някои от проучванията се съобщава, че мутациите на ГИСТ могат да послужат за прогноза за рецидив на заболяването. Проучванията на Emile и колектив[52] и Martin и колектив[112] посочват примери на специфични мутации в екзон 11 на *c-kit* гена, които се асоциират с повишен риск за метастазиране на заболяването или персонализиране на дозовия режим при прицелна терапия. Отчитайки последните достижения на генетиката по отношение на етиологията и биологичното поведение на ГИСТ, с голяма степен на вероятност може да се предположи, че по-нататъшните усилия на учените ще бъдат насочени към откриването на нови начини за лечение на тези тумори.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Симптоматиката на ГИСТ е неспецифична. Някои от оплакванията на пациентите могат да бъдат свързани с местоположението на първичния тумор [41, 144, 33,117].

Най-честите симптоми при ГИСТ са абдоминална болка 20-50%, гастроинтестинално кървене 50%, гастроинтестинална обструкция 10-30% и асимптоматично протичане при 20%[149].

Лезии, разположени в тесни области на стомашно-чревния тракт, като гастроезофагеалната връзка или пилора, могат да причинят запушване на лумена, независимо от малките си размери[133].

Често пъти, преди да достигнат по-големи размери, ГИСТ протичат безсимптомно или без клинична изява. Прояват се с кървене или руптура на туморната формация. До 25% от пациентите се представят с остър кръвоизлив от страна на чревния тракт или в перитонеалната кухина, дължаща се на руптура на тумора[40]. Дисфагията е симптом при локализация на туморите в хранопровода, а често при ГИСТ в стомаха и тънките черва са налице неясни симптоми, което налага използването на образна диагностика, гастроскопия или други диагностични методи. При локализация в дванадесетопръстника ГИСТ често пъти притискат и инфилтрират панкреаса. Колоректалният ГИСТ може да се прояви с болка, гастроинтестинална обструкция и кръвоизлив от долния гастро-интестинален тракт[175].

В проучване на Braghetto I и колектив се разглежда материал от 15 пациенти на средна възраст 66 г., лекувани в периода 1999-2005 г. При тях симптомите се представят с мелена в 40%, хематемеза 20%, коремна болка 60%, анемия 13%. Само при един пациент туморът е случайна находка[21].

Системни симптоми като повишена температура, нощно изпотяване и загуба на тегло са чести при ГИСТ и много редки при други саркоми. Пациенти с по-големи тумори могат да изпитват коремен дискомфорт или да имат палпираща се през коремната стена туморна формация[42].

Усложненията при по-големите тумори могат да се манифестират с картината на хеморагичен шок, обструктивен илеус, перфорация, абсцес или симптоми на перитонит.

ДИАГНОЗА

Поради липсата на специфични симптоми, диагностицирането на ГИСТ е в стадий на метастазирал процес при около 50% от пациентите, в около 20% протича асимптоматично, а в 10% е диагностициран при аутопсия[66, 90].

За диагностиката на ГИСТ се използват лабораторни, инструментални и имунохистохимични изследвания.

Лабораторната находка е неспецифична. В отделни случаи може да се установи понижение на формените елементи на кръвта при ПКК, отклонение от нормалните стойности на СУЕ, раздвижване на чернодробните ензими, нарушение в коагулацията и понижение на албумините.

Рутинните **рентгенологични изследвания**, които се прилагат също са неспецифични. Обзорната рентгенография на корем може да покаже наличието на хидроаерични сенки при обструктивните процеси и газ при перфоративните, но това се вижда при настъпване на усложненията.

Ехографията има своето място в диагнозата на ГИСТ. Ултразвуковите методи използвани за диагностика на стомашно-чревната патология са:

- Конвенционална абдоминална ехография:

- Хидрогастро, хидроентеро и хидроколонна ехография с приемане на течност през устата или въвеждане чрез клизма
- Doppler ехография
- Контрастно усилена ехография
- Трансперинеална ехография

- Ендоскопска ехография: горноендоскопска ехография, ендоректална ехография, ендовагинална ехография, изследване с минисонда, въведена през работния канал на конвенционален ендоскоп
  - Тънкоиглена биопсия (ТАБ) под ехографски или ендоехографски контрол
  - Еластография – за диференциране на бенигнени от малигнени лезии
  - Три и четириизмерна ехография

При абдоминалната ехография стромалният тумор се представя като хомогенна хипоехогенна зона, свързана с гастроинтестиналната стена, хиперваскуларизирана при доплеровото изследване. В по-големите тумори има различна степен на хетерогенност с аехогенни участъци, израз на некроза, кистични промени и хеморагии[5].

Ендоскопската ехография е важен и полезен метод за диагнозата и предоперативната оценка на ГИСТ, особено в случаите, когато диагнозата или локализацията са несигурни. Дава възможност за определяне на размера, границите на тумора и характеристиката му. ГИСТ се визуализира като хипоехогенна маса в muscularis propria. Като хипоехогенна маса се представят и други тумори като липом, лейомиом, невроендокринни тумори. Малигнен ГИСТ се подозира при по-голям размер на тумора – над 5 см, неясни очертания, екстралуменен растеж и хетерогенна структура, особено при наличие на кистични участъци. Ендоскопската ехография подпомага предоперативната

диагноза и диференциална диагноза предимно на стомашните ГИСТ и тези в хранопровода. Ендоскопската ехография дава възможност и за извършване на биопсия на тумора под ендоскопски контрол[1, 139].

През 1997 г. Chak и колектив[23] описват туморите с големина над 4 см като формации с хетерогенна ехогенност, с кистични зони и екстралуменен растеж.

През 2002 г. Belloni и колектив използват данните от КТ и ендоскопската ехография, за да отдиференцират доброкачествените от злокачествените ГИСТ[17]. Те установявят, че ендоскопската ехография дава по-точни данни за отдиференциране на бенигненост-малигненост, а КТ дава по-точни данни за размера на тумора и отношението спрямо околните тъкани. Според тях, двата метода се допълват взаимно при предоперативната диагностика.

Компютърната томография може да се използва за локализиране на множествени тумори, както и за диагностициране на метастатични лезии.

През 2003 г. Ганем и колектив[57] представят проучване основано на компютърно сканиране при пациенти с първично диагностициран (20 случая) и вторично диагностициран (16 случая) ГИСТ. Те описват скенографските характеристики на ГИСТ, разделяйки ги на:

- малки – с размери под 5 см
- средни – с размери 5-10 см
- големи – с размери над 10 см.

Малките ГИСТ са неясно демаркирани хомогенни структури. Средните се характеризират с неясни очертания и хетерогенна структура, интра- и екстралуменно развитие. Големите тумори са с хетерогенна структура и с наличие на метастази – органни и перитонеални.

Ролята на **магнитно резонансната томография** (MRI) като диагностичен метод за ГИСТ не е добре проучена и не намира такова място в диагностиката на ГИСТ както КТ.

Позитрон емисионната томография (18 F-FDG PET/CT) е комбиниран метод за образна диагностика, съчетаващ нуклеарно-медицинско изследване (позитрон-емисионна томография) и рентгеново изследване (компютърна томография). Методът е свързан с инжектиране на малки активности радиофармацевтик – 18 F-FDG-дезоксиглюкоза, белязана с радиоактивен флуор. Като краен резултат се визуализират три образа – функционален (PET), морфологичен (CT) и софтуерно генериран хибриден образ, съчетаващ функционалните и морфологични образи. Гликолизата е основен енергиен процес, гарантиращ пролиферацията на туморите. Тази "зависимост" на туморните клетки от глюкоза, обуславя високата чувствителност на метода при търсене на метаболитно активни тумори, метастатични лезии и ранно откриване на рецидиви[3, 83, 170].

Тя може да бъде проведена, когато данните за метастази са неясни или при провеждане на клинични проучвания[20]. Проучване на 32 пациенти установява ролята на 18 F-FDG PET/CT при първичното стадиране и ранната оценка на отговор към провежданото таргетно лечение при болни с верифициран ГИСТ. ПЕТ дава много добра информация за метаболитната активност за новооткрити и вече известни формации, както и възможност за ранна оценка на отговора към таргетно лечение с imatinib mesylate 2-3 месеца по-рано в сравнение с конвенционалните методи[3].

Ендоскопската диференциална диагноза на ГИСТ включва на първо място аденокарциномите на гастроинтестиналния тракт. Важно е и отдиференцирането от другите доброкачествени и злокачествени

гастроинтестинални мезенхимни тумори като лейомиоми, шваноми, липоми, хемангиоми и саркоми, както и други редки субмукозни малигнени тумори – лимфоми и невроендокринни тумори. Ендоскопията е изключително полезна при кървене от гастроинтестиналния тракт – лезиите се представят като разязвена туморна маса или ерозии по лигавицата, предизвикани от притискане от тумора[1]. Тя има по-висока диагностична стойност при мукозни лезии. С ендоскопското изследване се установява гладка деформация на мукозата, която може да се прояви с улцерация или кървене[144].

Капсулната ендоскопия се прилага при пациенти с вторични анемии и окултно кървене. При прилагането на този метод за изследване на 5129 пациенти е установено, че най-често срещаният тумор е ГИСТ (в 32% от случаите)[51]. Използването на този вид изследване при тънкочревната локализация на ГИСТ има три основни недостатъка: не е възможна биопсия, трудно се определя местоположението на тумора в тънките черва, съществува риск от неточна диагностика при лезии с екстралуменен растеж.

Биопсия. Няма консенсус относно необходимостта от перкутанна биопсия за предоперативна диагноза. Много важно при извършване на биопсията е да не се допусне дисеминиране на процеса, освен ако вече не са установени множествени метастази. При ендоскопска ехография се използва насочена тънкоиглена или режеща биопсия[1, 158]. При лапаротомия предпочитан метод е ексцизионната биопсия[20, 61]. В над 80% от случаите биопсията осигурява правилна хистологична диагноза. Тънкоиглената биопсия при ГИСТ трябва да се избягва, поради риск от туморна дисеминация, тъй като туморите са добре васкуларизирани и трошливи[31]. Биопсията е необходима при планирането на неоадювантна химиотерапия, тъй като терапевтичната стратегия зависи от хистологичната находка.

Окончателната диагноза се поставя след хирургичното лечение и хистологичната верификация. Хистологичната картина е различна. В зависимост от локализацията на ГИСТ, Miettinen и Lasota определят следните хистологични варианти:

- Стомах:
  - Склерозиращ вретеновидно клетъчен
  - Хиперцелуларен вретеновидно клетъчен
  - palisaded-vacuolated вретеновидно клетъчен
  - Саркоматозен вретеновидно клетъчен
- Тънкочревен:
  - Със скеноидни фибри
  - С богатство на клетъчни израстъци
  - Саркоматозен вретеновидноклетъчен
  - Плеоморфен
  - Саркоматозен
- Смесен
  - Склерозиращ епителоиден със синцитиален растеж
  - Епителоиден с дискохезивен растеж
  - Хиперцелуларен епителоиден
  - Саркоматозен епителоиден

Хистологичните варианти са свързани и с други характеристики на тумора като размер, участъци на некроза (разязвяване), инфилтрация в лигавицата, митотична активност.

Диагнозата се поставя имунохистохимично чрез туморните антигени c-kit и CD34. В панела от маркери за имунохистохимично изследване се включват още DOG1, S-100 protein, SMA, Desmin, Vimentin, Ki 67[41]. Независимо от локализацията и поведението на тумора, в 72-94% от случаите се установява експресия на мембранния рецептор за тирозин киназа CD117, известен още като c-kit рецептор. В 70-78% се позитивира CD34 антигенът, който е хемопоетичен

протеин предшественик и е характерен за различни други мезенхимни тумори[55, 104, 144, 145].

Важно е да се уточни, че експресия на KIT не се наблюдава само при ГИСТ. Интерстициалните клетки и мастоцитите са зависими от KIT за нормалния растеж и развитие. Някои други тумори, като мекотъканни саркоми, сарком на Ewing, ангиосарком, мастоцитом, невробластом, миелоидна левкемия, някои лимфоми, също експресират KIT[30, 76].

Локализация на гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ) извън стомашно-чревният тракт е изключително рядко събитие.

Диференциалната диагноза на ГИСТ и други подобни тумори е предизвикателство. ГИСТ обикновено метастазират в черния дроб и белите дробове, но в специализираната литература се съобщава и за вътречерепни метастази от перисакрален ГИСТ[86].

Интерес представлява и публикация на случай с двустранни метастази в мускулите и подкожието в седалищната област. Пациентката е с предшестваща хистеректомия по повод на туморна маса, диагностицирана като лейомиосарком, вследствие на което провежда лъчетерапия и химиотерапия (Гемцитабин и доцетаксел). Една година по-късно е диагностицирана метастаза в белия дроб, която е третирана чрез лобектомия. След провеждане на имунохистохимично изследване на CD117 се поставя диагнозата ГИСТ и се провежда терапия с имитаниб[48].

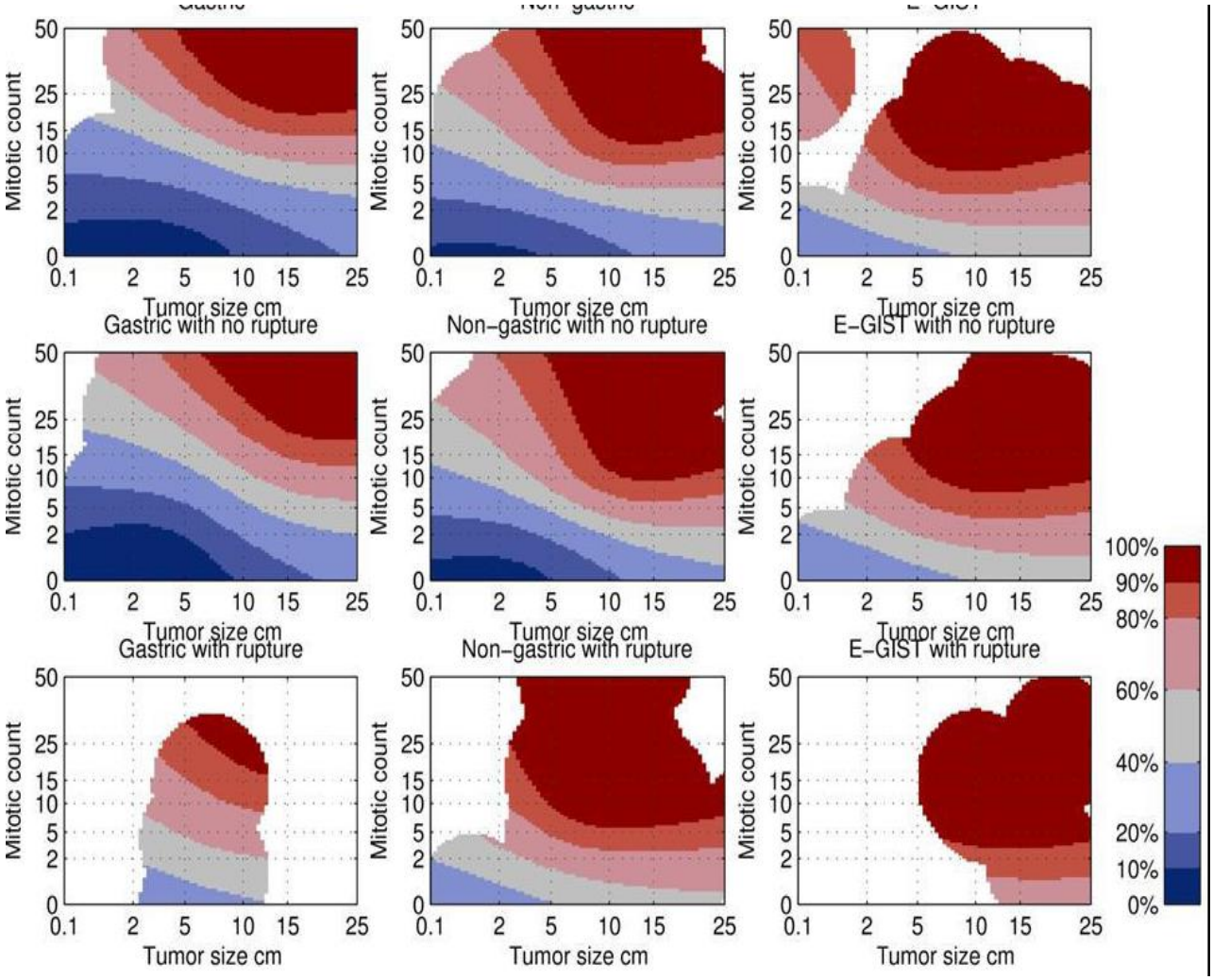
През годините към диагностичният процес са се добавяли нови критерии. Съвременната диагностика залага на имунохистохимията и на изследването на генетичните мутации като основа за развитието на таргетната терапия. Съвременните критерии са представени на табл. № 2 и фиг. №1.

Таблица № 2

Съвременни критерии за диагностика

Автор	Критерии
De Matteo	Размер
Fletcher	Размер + митози
Miettinen	Размер + митози + локализация
Joensuu	Размер + митози + локализация + руптура
2013 +	Размер + митози + локализация + руптура + мутация

Фиг. № 1: **Съвременни критерии за диагностика**



СТАДИРАНЕ

За определяне степента на развитие на карциномите, както и прогнозата за развитие на заболяването се използва класификацията TNM на AJCC (Американски обединен комитет за карциноми). Наскоро AJCC разработи TNM система за класификация на ГИСТ – 2010 г., VII-мо издание. Тази система съдържа 4 основни части:

- **T** описва размерите на тумора, измерени в см, както и дали туморът е преминал и в други съседни органи:
  - **Tx**: основният тумор не може да бъде оценен;
  - **T1**: туморът е 2 см или с по-малък по размер;
  - **T2**: туморът е по-голям от 2 см, но не по-голям от 5 см;
  - **T3**: туморът е по-голям от 5 см, но не по-голям от 10 см;
  - **T4**: туморът е по-голям от 10 см.
- **N** описва степента на засягане на регионалните лимфни възли:
  - **Nx**: регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени;
  - **N0**: регионалните лимфни възли не са засегнати;
  - **N1**: процесът се е разпространил в регионалните лимфни възли.
- **M** показва дали туморът е метастазирал в други отдалечени органи:
  - **M0:** – туморът не е разпространен в други органи;
  - **M1:** – туморът се е разпространил в други органи;
- **Митотичният индекс** показва скоростта на нарастване и делене на туморните клетки:
  - Нисък митотичен индекс;
  - Висок митотичен индекс.

TNM класификация на ГИСТ (TNM на ГИСТ)

Използва се за определяне на възможностите за лечение и перспективите за преживяване. Стадирането на ГИСТ е в зависимост от органната локализация на тумора.

TNM на ГИСТ в стомах и оментум

ГИСТ, локализиран в стомаха и оментума	
Стадий	Описание
Стадий I A	T 1 или T 2, N 0, M 0, нисък митотичен индекс. Туморът е не по-голям от 5 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази.
Стадий I B	T 3, N 0, M 0, нисък митотичен индекс. Туморът е по-голям от 5 см, но не по-голям от 10 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
Стадий II или	T 1 или T 2, N 0, M 0, висок митотичен индекс. Туморът е не по-голям от 5 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази T 4, N 0, M 0, нисък митотичен индекс. Туморът е по-голям от 10 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
Стадий III A	T 3, N 0, M 0, висок митотичен индекс. Туморът е по-голям от 5 см, но не по-голям от 10 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
Стадий III B	T4, N0, M0, висок митотичен индекс. Туморът е по-голям от 10 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
Стадий IV или	Всяко T, N 1, M 0, нисък/висок митотичен индекс. Туморът може да е всякакъв размер, регионалните лимфни възли са засегнати, но няма далечни метастази Всяко T, всяко N, M 1, нисък/висок митотичен индекс. Туморът може да е всякакъв размер, регионалните лимфни възли може да не са или да са ангажирани, но са налице и далечни метастази

TNM на ГИСТ в хранопровод, тънко черво, дебело черво, ректум и перитонеум

ГИСТ в хранопровод, тънко черво, дебело черво, ректум и перитонеум	
Стадий	Описание
Стадий I	T 1 или T 2, N 0, M 0, нисък митотичен индекс. Туморът е не по-голям от 5 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
Стадий II	T 3, N 0, M 0, нисък митотичен индекс. Туморът е по-голям от 5 см, но не по-голям от 10 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
Стадий III A	T 1, N 0, M 0, висок митотичен индекс. Туморът е 2 см или по-малък по размер, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
или	T 4, N 0, M 0, нисък митотичен индекс. Туморът е по-голям от 10 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
Стадий III B	T 2 или T 4, N 0, M 0, висок митотичен индекс. Туморът е по-голям от 2 см, регионалните лимфни възли не са засегнати и няма далечни метастази
Стадий IV	Всяко T, N 1, M 0, нисък/висок митотичен индекс. Туморът може да е всякакъв размер, регионалните лимфни възли са засегнати, но няма далечни метастази
или	Всяко T, всяко N, M 1, нисък/висок митотичен индекс. Туморът може да е всякакъв размер, регионалните лимфни възли може да не са или да са ангажирани, но са налице и далечни метастази

ЛЕЧЕНИЕ

Според международен мултидисциплинарен консенсус лечението е основно хирургично. Разбира се, един мултимодален подход, който комбинира експертната оценка на патолога, радиологичното наблюдение, и селективното използване на помощни инхибитори на тирозин киназата е необходим за постигане на оптимални дългосрочни резултати[120].

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Хирургията е в основата на лечението на ГИСТ[40], то все още е „златен стандарт", който позволява да се достигне до кумулативна 3-5 годишна преживяемост при 35-50% от пациентите[41,116,166].

Въпреки развитието на ново химиотерапевтично средство - Иматиниб мезилат, хирургията остава единственото лечебно средство за неметастазирал ГИСТ[129].

Хирургичните подходи варират в зависимост от локализацията на тумора и принципите на онкологичната резекция[96].

Предоперативната диагностика на локализацията на тумора е по- важна от размера на тумора за вземане на решение за оптимална хирургична намеса, включително размера на стомашната резекция[147].

Обемът на операцията при ГИСТ не е като при карциномите. Тези тумори имат специфични характеристики, които влияят върху избора на оперативна интервенция. Така например, метастазите на ГИСТ често се развиват в черния дроб и по перитонеума, но са изключително редки в локорегионалните лимфни възли[81]. ГИСТ обикновено показват тенденция да растат в посока към коремната кухина. И дори когато са злокачествени, те имат склонност да притискат и изместват, но не и да инфилтрират околните органи. И тъй като те са меки, крехки, късливи тумори, нарушаването на целостта им по време на операция, крие значителен риск от последваща перитонеална дисеминация. Целта на операцията е да се постигне пълна резекция с чисти резекционни линии, потвърдени хистологично. Въпреки това, най-важната особеност в хирургичното лечение на ГИСТ е, че за разлика от операции за стомашно-чревни аденокарциноми, лимфната дисекция не е задължителна. Процедури, като например разширена лимфна дисекция (D2) и мезоректална ексцизия за

стомашни и ректални карциноми съответно са неподходящи за лечение на ГИСТ, произхождащи от стомаха и ректума. По същият начин, обширни резекции на дванадесетопръстника може успешно да се заменят с по-консервативни, панкреас-съхраняващи процедури. Екстралуменният растеж на тези тумори и локализацията повишава възможността за тяхното лечение с минимално инвазивни техники.

Въпреки че има доклади за използването на лапароскопска хирургия за резекция на ГИСТ[138, 152], в момента такъв подход не се счита за стандарт, защото туморите са васкуларизирани, трошливи, с тънка капсула и потенциално се увеличава риска от интраабдоминална дисеминация.

Доклад на работна група[43] на NCCN посочва, че лапароскопската или лапароскопски асистираната резекция може да се използва за малки /до 2 см/ ГИСТ, когато рискът от туморна дисеминация е сведен до минимум. Друг доклад на Европейското дружество по медицинска онкология /ESMO/[20] препоръчва да се избягва лапароскопската хирургия при ГИСТ, поради по-голяма опасност от руптура на туморната капсула и перитонеална дисеминация.

В Япония и някои други азиатски страни асимптомните случаи на ГИСТ се диагностицират при скрининг на населението[100, 138] и в такива случаи при малки лезии в съображение идва лапароскопската техника, като минимално инвазивна.

Целта на операцията е пълна хирургична резекция на първичния тумор. Предвид ниската честота на метастази в регионалните лимфни възли, не се изисква лимфна дисекция[41,82]. Такава се препоръчва само при авансирали процеси с ангажиране на лимфните възли. Тъй като черният дроб е един от органите на метастазиране, щателната му инспекция е задължителна.

Неадювантната терапия с Иматиниб се препоръчва при пациенти с големи първични тумори. Когато липсва отговор, трябва да се премине към резекция на тумора преди прогресия на заболяването и преминаването му в иноперабилен стадий[43]. Данните за ефикасността на операцията естествено са ретроспективни след диагностицирането на ГИСТ[41,144]. Проучванията показват, че пълните резекции във всички стадии на болестта – първичен тумор, локален рецидив, метастатично заболяване води до по-голяма преживяемост в сравнение с пациенти, които имат непълни резекции. В 50% от случаите туморът рецидивира. Въпреки това при прилагане на сегашната система за определяне на риска, използвайки размера и митотичния индекс, случаите с неблагоприятен изход се увеличават при пациенти с висок риск и метастатично заболяване, но не и в други рискови групи.

При малките интрамурални тумори е препоръчителна резекция – клиновидна резекция при стомашна локализация, сегментна резекция при чревна локализация, при невъзможност за такава се извършва радикална резекция на органа. При инфилтриране на съседни органи се извършва резекция en bloc с тумора, за да се избегне интраабдоминалната дисеминация.

Хирургични интервенции при стомашен ГИСТ

Лапароскопската хирургия при рак на стомаха намира широко приложение в редица страни – Япония, Корея, Китай, Италия, САЩ и др. Макар, че лапароскопските интервенции при ГИСТ представляват само една малка част от общия обем на оперативните намеси са публикувани редица проучвания от водещи специалисти[22, 138].

Според различни доклади лапароскопската хирургия на ГИСТ се препоръчва само за случаи с много малък размер на тумора, поради риск от дисеминация на туморните клетки в перитонеалната кухина.

Лапароскопската резекция трябва да следва принципите на онкологията. Като цяло се използва при малки тумори, разположени основно по голямата кривина[28, 143]. Интраоперативната ехография или ендоскопия може да подпомогне лапароскопската интервенция.

Експертните групи в Европа[20] и САЩ[44] предполагат, че лапароскопска резекция на стомашен ГИСТ следва да се ограничава до тумори по-малки от 2 см, разположени в стената на органа и по този начин се ограничава опасността от разкъсване и последваща перитонеална дисеминация. При тези малки, субмукозни ГИСТ може да се приложи двоен лапароскопски-ендоскопски подход, интраоперативна ендоскопия (с или без ендоскопска ехография) улеснява точната локализация на тумора и периферната дисекция на мукозата и субмукозата около лезията[71, 173].

Лапароскопска енуклеация на тумора от стомаха се препоръчва само при субмукозно разположена лезия. Въпреки това, предоперативната диагностична точност на стомашният субмукозен тумор е незадоволителна и е възможно нарушаване на целостта на тумора, което да доведе до перитонеална дисеминация. [109]

Aparicio и колектив[11] съобщават, че перитуморната резекция крие висок риск от локален рецидив и трябва да се избягва, затова препоръчва сегментна резекция на органа при локализирани, резектабилни тумори, както и частична или тотална гастректомия, тънкочревна резекция, операция на Whipple, предна резекция на ректума.

Yoshihide Otani и Masaki Kitajima представят 60 случая на стомашен ГИСТ за периода 1993-2003 г. Средният размер на изследваните тумори е 42.5 мм. Обемът на оперативните намеси е 35 случая на лапароскопска резекция, три

случая на лапароскопски асистирана операция и 22 случая на конвенционална операция. Пациентите са проследени за период от 53 месеца и не са регистрирани рецидиви или метастази[175].

Bedard EL и колектив публикуват ретроспективен анализ на лапароскопско проведено лечение за периода септември 1997 г.-юли 2004 г. От 14 пациенти с 15 тумора има еволюция при 5 пациента с локализация на тумора високо по голямата кривина. Установяват, че лезии локализирани във фундуса и голямата кривина се резецират по-лесно със стаплер, а лезиите по малка кривина са значително по-трудни за преценка и при тях е удачен комбиниран подход, както и гастректомия[16].

В проучване на S.-M. Chois и колектив за лапароскопска клиновидна резекция при стомашен ГИСТ се разглежда материал, обхващащ периода януари 1998 г. – август 2005 г. В него са участвали 51 пациенти, като при 23 от тях е бил потвърден стомашен ГИСТ от имунохистохимията (CD 117). В него разглеждат преживяемостта и резултатите от лапароскопската клиновидна резекция при стомашен ГИСТ, въпреки че броят на обхванатите пациенти не е особено висок. Смятат, че в момента лапароскопският подход в лечението на стомашен ГИСТ е средство на избор. Освен това, развитието на лапароскопската техника и инструментариум прави лапароскопската клиновидна резекция привлекателна алтернатива на конвенционалната отворена хирургия[78]. В случаи на ранен стадий, използването на лапароскопска дистална гастректомия води до по-бързо следоперативно възстановяване, намаляване на изискването за допълнително обезболяване, както и по-малък размер на раната. Единственият му известен недостатък е увеличената продължителност на операцията[92, 162].

Според проучване на екип от Mayo Clinic[89], за периода от 1 април 2000 г. до 1 април 2006, тридесет и трима пациенти са подложени на лапароскопска

резекция на стомаха по повод на ГИСТ. 31 от тези операции са приключени лапароскопски. В разглежданата група броят на мъжете (N = 15) и жените (N = 18) е приблизително равен, а средната възраст на пациентите е 68 години (възрастов диапазон 35-86 години). Повечето пациенти – 16 (49%), са с безсимптомно протичане на заболяването и туморите са случайна находка. Първоначалните симптоми включват болка при 7 пациенти (21%), гастроезофагеален рефлукс в 6 пациенти (18%), диспепсия при 2 пациенти (6%), дисфагия при 1 пациент (3%), кървене от стомашно-чревният тракт при 1 пациент (3%). При 12 от 16 пациенти с асимптомно протичане на заболяването е диагностициран ГИСТ чрез компютърна томография (СТ) извършена по друг повод. При 2 от пациентите, включени в изследването, това става чрез езофагогастродуоденоскопия. Два тумора са открити по време на лапароскопска операция за параезофагеална херния, при което е извършена едновременна резекция на тумора. Най-често използваният диагностичен метод предоперативно е КТ - от 33 пациенти, 28 са диагностицирани с КТ. Най-малкият диагностициран тумор е 1,6 см. Езофагогастродуоденоскопия е извършена на 28 пациенти. Езофагогастродуоденоскопия с биопсия е извършена при 15 пациенти, а положителна диагноза стомашен ГИСТ е получена при 3 пациенти (20%). Предоперативна ендоскопска ехография е проведена при 24 пациенти (73%), като промени в стомашната стена са намерени при всички. Тънкоиглена аспирация под ендоскопска ехография е проведена при всеки от тези 24 пациенти и при 13 (54%) е поставена диагнозата ГИСТ. Магнитен резонанс е извършен при 3 пациенти. По време на операцията, 5 тумора се намират проксимално спрямо гастроезофагеалната връзка или кардията, 24 тумора на тялото на стомаха и 4 тумора в антрума и пилора. В 24 от описаните случаи туморът е разположен в тялото на стомаха, като 5 тях са локализирани на задната стена и се отстраняват

с помощта на трансгастрален подход. Средното оперативно време е 124 минути (диапазон 30-253 минути), и няма значителна разлика при пациенти, с предхождаща коремна операция и без интервенции (115 срещу 149 минута, P = 0.08). Средното време на оперативните интервенции при стомашен ГИСТ с размери 5см или по-големи не са били значително по-дълги от тези с по-малки тумори (143 срещу 118 минута, P = 0.30). Комбинирана ендоскопска-лапароскопска операция е използвана при 11 пациенти. При двама от 33 пациенти (6%) се налага конверсия на лапароскопската интервенция. При един от пациентите, резекцията стеснява лумена на стомаха, и се налага отворена реконструкция. При другият пациент, лезията не може да бъде намерена лапароскопски, въпреки използването на интраоперативна езофагогастроскопия, което налага конверсия. Не е регистрирана смъртност. Средният болничен престой е 3 дни (1-40 дни). Трима пациенти (9%) са имали усложнения, включително 1 инфекция на рана и 2 случая на кървене от горен ГИТ - единият е с кървене от стомашна язва, а другият с кървене и стомашна обструкция след резекция на антрален тумор. Това налага лапароскопска гастройеюностомия и води до продължителен болничен престой от 40 дни. В разгледаната серия не са регистрирани рецидиви по време на проследяването - средно от тринадесет месеца (3-64 месеца); 5 пациенти не са проследявани.

В проучване на Mayo Clinic от 191 резекции на ГИСТ между 1978 г. и 2004 г.,една трета от туморите са локализирани по голямата кривина[65]. Лапароскопската клиновидна резекция на туморите при тази локализация е най-често извършваната процедура.

При средно проследяване от 36 месеца, Новицки[137] съвместно със сътрудници отчита 92% преживяемост без рецидив при 50 пациенти, оперирани чрез лапароскопска стомашна резекция. По същия начин, при 5-годишно

проследяване, Choi и колектив[28] не съобщават за рецидиви или чернодробни метастази при 23 пациенти, на които е извършена клиновидна резекция.

Средното време за появата на рецидив след операция на ГИСТ е 12-24 месеца[77, 101]. Това повишава възможността за адекватна оценка на резултатите в тези серии.

Според други изследвания лапароскопската клиновидна резекция на стомаха при субмукозни тумори, включително стомашни ГИСТ, дава отлични следоперативни резултати, например: времетраене на операцията (78.3-180 мин.), минимален процент на конверсия (0-23.3%), кратък болничен престой (5-7 дни), малък процент усложнения (2.9-25.0%) и минимална кръвозагуба (0-196 мл) [29, 72, 129, 138].

В сравнително проучване на отворена и лапароскопска операция за стомашен ГИСТ размерът на тумора, продължителността на хирургичната интервенция и очакваната кръвозагуба не показват значителни разлики, въпреки че лапароскопската група има по-кратък болничен престой[114].

Въпросът за традиционната срещу лапароскопска операция е от второстепенно значение при условие, че се спазват стриктно онкологичните принципи. Конверсия се налага, когато се попадне на къслив и с опасност от кървене тумор[136].

Интерес представляват и две публикации на случаи на порт-сайт метастази след диагностична[37] и терапевтична[34] лапароскопия за стомашен ГИСТ.

Конвенционалната хирургия идва в съображение при големи тумори, при тумори инфилтриращи съседни органи, при лапароскопски интервенции, при които съществува риск от кървене или дисеминация на процеса.

В зависимост от локализацията на тумора и неговата големина се извършват различни по обем операции – частични резекции, гастректомия, блокови резекции, при които целта е чисти резекционни линии[20, 61, 80].

В серия от 111 пациенти със стомашен ГИСТ, An и колеги[9] отчитат 42% локален рецидив за тумори, разположени в горната част на стомаха. В тази специфична локализация, лапароскопските клиновидни резекции, въпреки че са възможни[16, 156], не винаги са желани поради близостта на долния езофагеален сфинктер. Много хирурзи в Западна Европа подхождат към тези тумори чрез лапаротомия или пристъпват към конверсия след лапароскопска експлорация[132, 154]. Ограничената резекция, когато е възможна, е предпочитаната хирургична процедура за отстраняване на тумора и възстановяване на целостта на органа при запазване на проходимостта на гастро-езофагеалната връзка. Този подход може да се окаже неефективен за по-големи тумори, които могат да изискват проксимална стомашна резекция и реконструкция с тънкото черво[113, 157]. Обширните резекции (езофагогастректомия), прилагани за карцином на стомаха и на хранопровода, са препоръчителни в малка част от случаите с локално напреднал ГИСТ на гастро-езофагеалната връзка. Такива пациенти могат да бъдат лекувани чрез неоадювантна терапия с Иматиниб. Това позволява да се намали туморният обем, като по този начин пълната резекция е по-лесна и по-безопасна.

В проучване на 1765 пациенти с ГИСТ[127], представени най-често със стомашно-чревно кървене, прогнозата е добра. Общата смъртност за групата е 17%, но за тумори до 10 см е по-малка от 2%. Дори при тумори над 10 см и нисък брой на митози рискът от развитие на последваща метастатична болест е по-нисък (12%). Според авторите на цитираното изследване, пациентите с ГИСТ на стомаха рядко развиват локорегионален рецидив, който на практика позволява

ограничена стомашна резекция с ясни граници. Въпреки това, трябва да се внимава и да се избягва нарушаване целостта на тумора, което е еквивалентно на прогностични условия за непълна хирургична резекция[69].

Хирургични интервенции при дуоденален ГИСТ

Макар и рядко са наблюдавани случаи на локализация на ГИСТ в дуоденума[85, 161]. Дуоденалният ГИСТ представлява едва 4.5% от всички локализации[119, 144] и създава сериозен хирургичен проблем. Едно от най-големите проучвания е публикувано от Miettinen и обхваща 156 случая на дуоденален ГИСТ[119]. Допълнителна информация за дуоденален ГИСТ е публикувана в други съобщения за изследвания обхващащи по-малки серии[99, 153]. Но специално за тази локализация на ГИСТ съществуват спорове за оптималното хирургично лечение. Туморите на дванадесетопръстника са разположени предимно в десцендентната му част[119]. Често пъти са в непосредствена близост до Ampula Vateri, което определя обема на хирургичното лечение. Когато туморът е разположен субсерозно и не е диагностициран ендоскопски може да имитира туморна лезия на главата на панкреаса[99, 168]. Някои автори твърдят, че дуоденохемипанкреатектомията осигурява по-добър онкологичен контрол, други селективно използват ограничената резекция на дванадесетопръстника, за да се сведе до минимум оперативната заболеваемост и смъртност[59].

В проучването на Miettinen около 20% от пациентите са били подложени на дуоденохемипанкреатектомия, при 45% е проведена сегментна резекция, а при 20% - клиновидна резекция[119]. При Uehara на практика по-голям дял от пациентите – 40% са лекувани чрез дуоденохемипанкреатектомия[169]. В серия от 21 пациенти с дуоденален ГИСТ, Yang и колектив съобщават за 12 пациенти

лекувани чрез локална резекция и девет пациенти с дуоденохемипанкреатектомия[174].

Все още е дискутабилен въпросът уместна ли е клиновидната резекция при дуоденална локализация на ГИСТ след като Aparicio[11] отчита, че рискът от локален рецидив е по-висок при перитуморни резекции. Въпреки, че все още не е определена адекватна граница от тумора до резекционната линия се приема, че сегментната резекция превъзхожда клиновидната резекция.

Възможността за клиновидна резекция на ГИСТ при дванадесетопръстника е свързано главно с размера на тумора и от разстоянието от Ampula Vateri. Големите тумори, произлизащи от десцендентната част на дванадесетопръстника и с участието на Ampula Vateri, се лекуват най-добре чрез дуоденохемипанкреатектомия, но голяма част от пациентите могат да бъдат подложени на неоадювантна терапия с Иматиниб мезилат, за да се намали размера на тумора и да се ограничи приложението на дуоденопанкреатичната резекция. В проучване при 14 пациенти с дуоденален ГИСТ Goh[59] доказва, че резултатите от сегментната резекция на дуоденума и дуоденохемипанкреатектомията са сравними като преживяемост и липса на местни рецидиви. Наличните данни показват, че сегментните резекции на дуоденума предлагат съпоставими онкологични резултати като при дуоденохемипанкреатектомията. Дори когато туморът се намира в непосредствена близост до Ampula Vateri, не се налага дуоденохемипанкреатектомия, ако е възможна анастомоза под нея. Други автори извършват папилопластика, като временно стентират папилата, за да се избегне стеноза, когато анастомозата се намира в непосредствена близост с нея[153].

Когато се извършват сегментни резекции и полученият дефект е твърде голям, за да се възстанови първично дуоденума, се препоръчват реконструктивни интервенции като дуодено-йеюноанастомоза по Rouxen- Y[13, 60].

Хирургични интервенции при тънкочревен ГИСТ:

Тънките черва представляват второто най-често място за локализация на ГИСТ - 20% от случаите. Както и при други локализации, клиниката се представя или с кървене, или с обструкция. В сравнение със стомашната локализация на ГИСТ, пациентите с тънкочревни тумори имат по-лоша прогноза, независимо от размера на тумора и митотичния индекс[122].

В голяма серия от 906 пациенти с йеюнален и илеален ГИСТ, Miettinen и колектив[124] съобщават за 39% смъртност, която е два пъти по-висока от тази при стомашни ГИСТ. Две проучвания от САЩ[39] и Испания[112] показват, че произходът на тумора от тънките черва е независим предиктор за лош изход, позовавайки се на мултивариететни анализи. Въпреки противоречиви данни след въвеждането на Иматиниб[88], стомашният и тънкочревният ГИСТ с подобни размери и митотичен индекс имат поразително различна прогноза. Например при тумори, по-големи от 10 см, с до пет митози на 50 с висока мощност зрителни полета тумор-свързани смъртност е 49% при тънкочревна локализация и 11% когато туморът е разположен в стомаха[122].

Преди да започне използването на Иматиниб при локализация на ГИСТ в тънките черва процентът на 1-годишна преживяемост е 59%, при 3-годишна 24%, а 5 годишната е 18%[33].

Тънкочревната локализация е трудна за диагностициране. Въпреки възможните технически трудности и относителен риск от усложнения, допустимо е използването на капсулна ендоскопия[107].

Лечението обикновено се състои в сегментни резекции на засегнатата част на червата с резекционни линии, свободни от туморна инфилтрация, последвано от първична анастомоза. Когато условията позволяват, това може да се извърши и лапароскопски.

Затруднение в хода на оперативната интервенция може да има при голям тумор, разположен в близост до големите мезентериални съдове и lig. Treitzi.

Хирургични интервенции при ГИСТ локализиран в колона и ректума

И в тези случаи обемът на операциите трябва да бъде съобразен с принципите на онкологията, големината на тумора и митотичната му активност.

Според групата на Miettinen, ректумът е третата по честота локализация на ГИСТ и се среща в приблизително 5-10% от всички тумори[118]. Симптомите при ректална локализация на ГИСТ обикновено са кървене или перинеална болка и дискомфорт. Поради тяхното местоположение ректалните ГИСТ са предизвикателство дори и за специалисти. При пациенти с ректална локализация има риск от непълна резекция (38% от пациентите в Memorial Sloan-Kettering) и локорегионален рецидив, независимо от последващи интервенции като абдоминоперинеална резекция и тазова екзантерация[14, 39].

Отчитайки резултатите от редица проучвания при аноректална локализация на ГИСТ не съществува стандартизиран подход за хирургично лечение. Повечето пациенти се лекуват чрез местна ексцизия, която включва трансанална или трансвагинална ексцизия[6, 24, 25, 47, 64, 108, 118, 141].

Оперативните интервенции са подобни на тези при тънкочревните тумори. Резекцията се извършва с първична анастомоза, ако е възможно. В случаите на перфорация се извършва проксимална колостомия.

При ГИСТ на дебелото черво се извършват сегментни колектомии. Тези тумори избутват и притискат, но рядко инфилтрират съседните органи или коремната стена. Прогнозата е лоша, особено за тумори с висок митотичен индекс. Преди да се въведе използването на Иматиниб, повече от 80% от пациентите с тумори по-големи от 1 см и висок митотичен индекс са починали от болестта си и са със средна преживяемост само 15 месеца[126].

Данните от Мауо Клиника в Тайван показват, че около 70% от дебелочревните ГИСТ са злокачествени и съществува риск за поява на далечни метастази. Локалните рецидиви са редки[25, 64].

В изследване на Sloan-Kettering Memorial Cancer Center, пациенти с колоректални лезии имат най-лоша прогноза сред засегнатите от ГИСТ. Само 20% от лекуваните пациенти не са развили рецидив за 6-годишно следоперативно проследяване[39].

Ретроспективно проучване на Chen CW[25] и колектив представят материал от 17 пациента с коло-ректален ГИСТ за периода 1995-2005 г. Средната възраст на пациентите е 64 г., а локализацията на тумора при 7 е била в колона и при 10 в ректума. Пациентите са били разделени в четири групи в зависимост от малигнения потенциал на тумора, като високо рискови, със среден риск, с нисък риск и с много нисък риск. Оперативните интервенции, които са проведени са били в различен обем – радикални, трансанални и колоноскопска ексцизия. Наблюдаван е рецидив само в трима пациенти, които са от групата на високо рисковите. Налага се мнението, че трансаналната ексцизия на невисокорисковите пациенти с ГИСТ може да се приеме за радикално лечение. Абдоминоперианалната резекция се препоръчва само при пациенти с високорисков ГИСТ.

Оперативни интервенции при метастатичен ГИСТ

Близо 40% от пациентите след резекция на първичен тумор в крайна сметка развиват метастатична болест, локализирана най-вече в черния дроб и перитонеума. Преди прилагането на Иматиниб, средната преживяемост на тези пациенти е 19 месеца, а 25% имат 5-годишна преживяемост[62]. В проучване върху 60 пациенти, претърпели операция за рецидивиращ или метастатичен ГИСТ между 1982 и 1995 г. [130] резултатите са разочароващи, защото средната преживяемост е до 15 месеца.

Imatinib мезилат се превръща в стандарт за лечение при метастатичен ГИСТ от 2002 г. насам, тъй като лечението води до впечатляващо първоначално повлияване на големината на тумора[45]. Съществено ограничение на тази терапия обаче е развитието на вторична туморна резистентност, свързана с придобиването на допълнителна ckit мутация. Нито хирургичната намеса сама по себе си, нито приложението само на Иматиниб имат възможност за подобряване на резултатите драстично, което предполага необходимостта от мултимодален подход на лечение[50].

Над 80% от метастазите се намират в черния дроб и оментума[41]. Оперативните намеси при метастатичен ГИСТ може да намалят риска от развитие на резистентни клонове при употреба на Иматиниб[18, 176]. Ето защо в случай на частичен отговор или стабилно заболяване, които са настъпили след адекватна продължителност на терапията с имитаниб /средно 4-12 месеца/ се препоръчва резекция на остатъчния тумор. Няколко ретроспективни проучвания сочат, че резекцията на остатъчни лезии би могла да удължи преживяемостта без прогресия. Това би могло да се получи, ако операцията се извърши, докато туморът е под контрола на лечение с имитаниб[148, 160].

Pejman Radkani и колектив[140] публикуват случай на метастатична чернодробна болест след тънкочревна резекция по повод на ГИСТ. В него се разглежда мултидисциплинарния подход в лечението на болестта. След верифициране на метастазата в черния дроб с образни средства се започва лечение с Имитаниб за срок от 6 месеца. След което пациентът е подложен на портална венозна емболизация с цел хипертрофия на десния чернодробен дял и редукция на туморната маса в левия чернодробен дял. По-късно е извършена лява чернодробна лобектомия.

Преди въвеждането на Иматиниб, пациентите с авансирал ГИСТ са изправени пред тежка заболеваемост и кратка продължителност на живота. Процентите на рецидив варират от 5% за пълни резекции до 90% при локално авансирало заболяване[36]. Тъй като няма ясни доказателства за ползите от първоначалната операция при напреднали случаи[46], тя не се препоръчва, освен ако е налице непосредствена опсност за живота на пациента, като например да се преодолее обструкция или да се овладее кървене. Въпреки това, въпросът за това дали има полза от оперативно лечение на заболяването при пациенти, които са отговорили на Иматиниб в момента е предмет на бъдещо рандомизирано проучване (EORTC 62063), което се провежда от EORTC. Лечението на неоперабилни перитонеални и чернодробни метастази от ГИСТ е било предизвикателство, тъй като в миналото, злокачественият ГИСТ е изключително рефрактерен на конвенционалната цитотоксични химиотерапия[51]. Оценка на различни моно- или полихимиотерапии, са постигнали нисък процент на отговор от лечението[97].

Резекцията на чернодробни метастази от ГИСТ може да бъде лечебно, когато се отстрани първичното огнище. Резекцията може да се предприеме само ако оставащият паренхим е достатъчен. За успешното лечение на големи

метастатични лезии може да се използва мултидисциплинарен подход. Следоперативно се препоръчва всички пациенти да се проследяват в специализирани центрове. Наблюдението е стандарт в лечението след пълно отстраняване на първичния тумор[40]. Честотата на наблюдение следва да се определя от рисковата група, в която е пациента и се оценява от консенсуса за лечение. Предполага се, че след клинична оценка, туморите с много нисък риска не се нуждаят от провеждане на чести КТ. Туморите с нисък риск трябва да имат един КТ на изходно ниво (3 месеца след операцията), след клинична оценка и без допълнителни сканирания, ако не е наложително. Туморите с междинен риск трябва да имат КТ на изходно ниво (3 месеца след операцията), на всеки 6 месеца за 2 години, а след това всяка година до 5 години след операцията. Туморите с висок риск трябва имат КТ в началото (3 месеца след операцията), последвани от КТ на всеки 3 месеца за 2 години, а след това на всеки 6 месеца в продължение на 2 години и от този момент нататък те трябва да бъдат сканирани веднъж годишно. Пациентите, които получават адювантна терапия с Иматиниб трябва да имат компютърна томография на 3 месеца след операцията (изходно ниво), след това на всеки 6 месеца за 2 години, след което всяка година до 5 години (според междинната рисковата група) след операцията. Въпреки, че КТ е основният метод за откриване на рецидиви, MRI може да се прилага за годишни сканирания с цел намаляване на радиационната доза в периода на наблюдение. При съмнение за рецидив, пациентите трябва да имат пълна оценка включително контрастно усилена КТ. Независимо от рисковата група, клиничният преглед е безсрочен, като тези тумори могат да рецидивират след няколко години, независимо от радикалната резекция[40].

КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Химиотерапия

През 1996 г Drucker, Talpaz и колектив[49] установяват добър отговор на селективен тирозинкиназен инхибитор – Imatinib mesilate (Gleevec R), срещу мутантни клетъчни тирозинкинази c-kit. Иматиниб е протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно инхибира Bcr-Abl тирозин киназата като избирателно инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в Bcr-Abl положителни клетъчни линии. Имитаниб е също инхибитор за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и стволовоклетъчния фактор (SCF), c-Kit и така инхибира медиираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. По този начин предизвиква апоптоза в клетките на гастро-интестиналните стромални тумори, които експресират kit мутация.

Ефективността на Имитаниб се основава на цялостния хематологичен и цитогенетичен отговор, както и преживяемостта без да се регистрира прогресия на заболяването, като при прилагането му на практика се достига до над 90% положителен клиничен отговор.

Терапията с Imatinib е съвременен метод при нерезектабилни и нерадикално резектабилни ГИСТ, чието прилагане трябва да започне максимално рано.

Неоадювантна терапия с Иматиниб мезилат се предприема при пациенти с големи първични тумори, които не подлежат на оперативно лечение.

Радиотерапия

Тъй като тези тумори възникват в стомашно-чревния тракт, лъчетерапията може да нанесе сериозни поражения на коремните органи и поради това се използва само при ректална локализация на ГИСТ, за да се предотврати локален рецидив [97, 142, 155].

УСЛОЖНЕНИЯ

В литературата усложненията на ГИСТ се делят на предоперативни и следоперативни. Най-честите предоперативни усложнения са кръвотечение, обструкция, волвулус, перфорация с перитонит. Следоперативните усложнения са типичните за голямата коремна хирургия – инфекции, инсуфициенции, уринарни инфекции, ателектази, пневмонии, стенози на анастомозите, интраабдоминални абсцеси, дъмпинг синдром, аритмии и др.

ПРОГНОЗА

Прогнозата при ГИСТ е по-добра, отколкото при карциномите. Едногодишната преживяемост е 88%, тригодишната – 65%, а петгодишната е 54%[41]. Средната преживяемост на пациентите с радикална резекция е 66 месеца, а на тези без постигната радикалност е 22 месеца[41].

Мултивариететни анализи установяват, че рецидиви се наблюдават най-често при тумори над 10 см, т.е. размерът на тумора е фактор, оказващ негативно влияние върху преживяемостта[41].

Изследване на Luiji Boni и колектив [110] потвърждават, че размерът на тумора, както и митотичния индекс, са свързани с прогнозата: пациенти с тумори по-малки от 5 см са със значително по-голяма преживяемост от тези с по-голям тумор. При тумор по-малък от 5 см преживяемостта е 126+/-23 месеца. При тумори между 5 и 10 см преживяемостта е 43+/-12 месеца. Сходни са публикациите и на други автори[41].

Изработено е консенсусно становище за прогностичните фактори, определящи преживяемостта и риска от рецидив на заболяването. То се основава размера на тумора, локализацията на тумора и броя на митозите/50 HPF.

Рискът от рецидив е представен в таблица № 3.

Таблица № 3

Риск от рецидив (адаптиран от Miettinen и Lasota) [121]

размер cm	митози/ 50HPF*	стомах	йеюнум/ илеум	дуоденум	ректум
≤2	≤5	Много нисък (0%)	Много нисък (0%)	Много нисък (0%)	Много нисък (0%)
>2≤5	≤5	Много нисък	нисък (4.3%)	нисък (8.3%)	Нисък (8.5%)
>5≤10	≤5	нисък (3.6%)	среден	-	-
>10	≤5	среден (12%)	висок (52%)	висок (34%)	висок (57%)
≤2	>5	Много нисък	висок (50%)	-	висок (54%)
>2≤5	>5	среден (16%)	висок (73%)	висок (50%)	висок (52%)
>5≤10	>5	висок (55%)	висок (85%)	-	-
>10	>5	висок (86%)	висок (90%)	висок (86%)	висок (71%)

Към консенсусната класификация Joensuu добавя като фактор руптура на капсулата на тумора. Измененията са представени в таблица № 4

Таблица № 4

Изменения към консенсусна класификация (по Joensuu) [84]

Рискова категория	**Размер на тумора (cm)**	**Брой митози (на 50 HPFs)**	**Локализация на тумора**
Много нисък риск	<2.0	≤5	Всяка локализация
Нисък риск	2.1-5.0	≤5	Всяка локализация
Междинен	2.1-5.0	>5	стомах
	<5.0	6-10	Всяка локализация
	5.1-10.0	≤5	стомах
Висок риск	Всеки размер	Всеки брой	Руптура на капсулата
	>10	Всеки брой	Всяка локализация
	Всеки размер	>10	Всяка локализация
	>5.0	>5	Всяка локализация
	2.1-5.0	>5	Извън стомаха
	5.1-10.0	≤5	Извън стомаха

ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТ НАПРАВЕНИЯ ОБЗОР

ГИСТ представляват 1% от всички гастроинтестинални тумори и са най-честата мезенхимна неоплазма на стомашно-чревния тракт, макар че истинската честота все още остава неизвестна. Отчасти защото туморите не са изследвани с диагностичните маркери c-KIT и PDGFRA (тромбоцитен растежен фактор - алфа) и отчасти за това, че малките тумори с размери от няколко милиметра са често срещани в общата популация, но не дават оплаквания, не се диагностицират и не попадат в регистрите на раковите заболявания.

Диагнозата на тези тумори, поради липсата на специфични симптоми е в стадий на метастазирал процес при около 50% от пациентите, в около 20% протича асимптомно, а в 10% се диагностицира при аутопсия. През годините към диагностичния процес се добавят нови критерии. Като основа на развитието на таргетната терапия, съвременната диагностика залага на имунохистохимичните изследвания и на генетичните мутации. Клиничната картина, както и лабораторните изследвания са неспецифични. Когато заболяването бъде диагностицирано в по-ранен етап, това дава възможност да бъде извършена органо съхраняваща оперативна интервенция. Това от своя страна намалява дискомфорта и повишава качеството на живот в следоперативния период. При напреднали тумори, когато е наложително се извършват и блокови резекции. Изборът на оперативна техника – лапароскопска или конвенционална хирургия зависи от размера на тумора, местоположението, ангажираността му към съседни органи, общото състояние на пациента. Преживяемостта значително се повишава при пациенти с тумори под 5 см. Прогнозата при ГИСТ е по-добра, отколкото при карциномите. Едногодишната преживяемост е 88%, тригодишната – 65%, а пет годишната е 54%. ГИСТ подлежи на лечение с таргетна терапия – Имитаниб.

При прилагане на Имитаниб на практика се достига до над 90% положителен клиничен отговор, без да се регистрира прогресия на заболяването.

От всичко казано до сега се вижда, че ГИСТ са социално значимо заболяване. Те представляват 5-6% от всички видове саркоми на гастроинтестиналния тракт и 80% от всички мезенхимни тумори и засягат най-често пациенти между 40 и 70 години. Мултимодалният подход на лечение допринася значително за увеличаване на преживяемостта.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се проучи опита на Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия и Клиниката по хирургия към УМБАЛ „Александровска” – София в лечението на гастроинтестиналните стромални тумори, сравнявайки го с данните от съвременната литература.

Да се оптимизира диагностично-лечебния алгоритъм и да се определи избора на оперативна интервенция спрямо локализацията на ГИСТ, за да се подобрят резултатите по отношение на качеството на живота и преживяемостта.

ЗАДАЧИ

1. Да се анализира честотата на ГИСТ спрямо другите неоплазми в ГИТ за периода 2005-2013 г.
2. Да се анализират възможностите за адекватна предоперативна диагностика при пациентите с ГИСТ.
3. Да се определят критериите за прилагане на хирургично лечение при пациенти с ГИСТ.
4. Да се анализират показанията за извършване на различните хирургични техники според локализацията и разпространението на туморите.
5. Да се анализират следоперативните усложнения.
6. Да се анализира преживяемостта на пациентите.
7. Да се анализира качеството на живот на пациентите след приложените оперативни техники.
8. Да се предложи единна стратегия в хирургичното лечение на пациенти с ГИСТ.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МАТЕРИАЛ

За периода 2005-2013 г. в КОЧПХ към УМБАЛ ”Александровска”, Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ-София са оперирани 35 пациенти. В материала са включени и 15 пациенти от Клиника по хирургия към УМБАЛ”Александровска”, Катедра по хирургия, МУ-София. Тези пациенти са разгледани по пол, възраст, локализация на тумора, размер на тумора и хистологична характеристика на тумора. Пациентите са диагностицирани и стадирани предоперативно според приетия и стандартизиран в КОЧПХ “Диагностично-лечебен алгоритъм за злокачествени заболявания”. Извършени са 34 радикални оперативни намеси.

Пациентите са проследени проспективно и ретроспективно по отношение на демографските данни, анамнезата, статуса, данните от лабораторните изследвания, типа на извършената оперативна интервенция, следоперативната морбидност и леталитет, предоперативния и следоперативния болничен престой, хистологичната верификация.

Преживяемостта е проследена чрез редовни контролни прегледи и според официалните данни от Националния раков регистър и ЕСГРАО.

ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

Предоперативна диагностика и стадиране

- анамнеза
- физикален преглед
- лабораторни изследвания
- ултразвуково изследване (УЗИ)
- компютърна томография (КТ)

- магнитно резонансна томография (MRI)
- позитрон емисионна томография (PET/CT)
- фибро-гастродуоденоскопия (ФГС)
- фиброколоноскопия (ФКС)
- рентгеноконтрастно изследване
- рентгенография на гръден кош
- ангиография
- тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ)

Оперативни методи

- радикални оперативни намеси
- циторедуктивни оперативни намеси
- експлоративна лапаротомия

Биопсично изследване – анализ на биопсични фишове

Статистически методи

Данните бяха обработени със статистическия пакет SPSS 19.0.1. Установените различия се приемат за достоверни при ниво на статистическата значимост $p<0.05$.

- вариационен анализ на количествени променливи
- честотен анализ на качествени променливи
- графични изображения
- анализ на преживяемост – метод на Kaplan-Meier
- Log Rank тест

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Честотата на пациентите с ГИСТ, оперирани през разгледания период и съотношението с оперирани пациенти с неоплазми е представено на таблица №5.

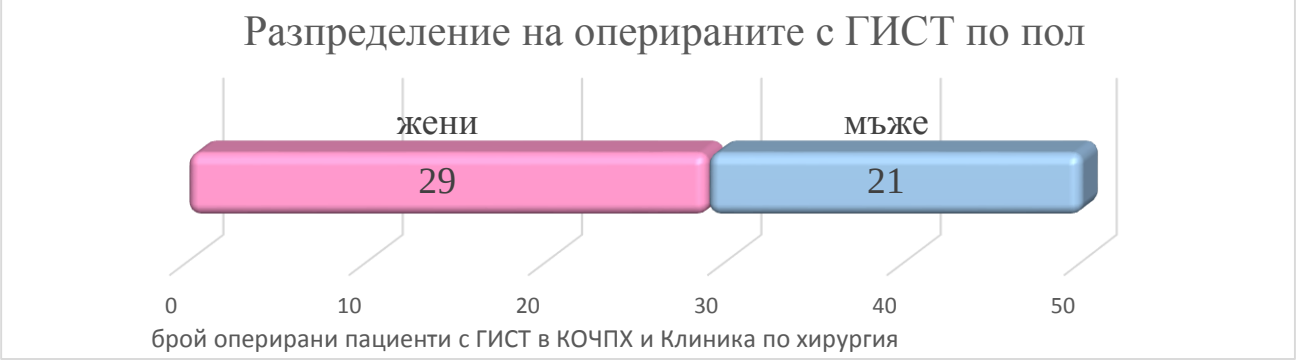
Таблица № 5
Разпределение през годините на пациентите с неоплазми, оперирани в КОЧПХ и дял на оперираните с ГИСТ

Година	Оперирани паценти		Дял на оперираните с ГИСТ
	с неоплазми	с ГИСТ	
2005	419	6	1,43%
2006	550	5	0,91%
2007	389	7	1,80%
2008	358	4	1,12%
2009	343	3	0,87%
2010	307	2	0,65%
2011	315	3	0,95%
2012	309	1	0,32%
2013	373	3	0,80%
Общо	**3363**	**34**	**1,01%**

ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО

От оперираните в КОЧПХ и Клиника по хирургия 50 пациенти с ГИСТ, 62.1% са жени и 42.9% са мъже. Съотношението мъже-жени – (1:1.38) е представено в следващата графика.

Фиг. № 2: Съотношение мъже – жени



В повечето случаи, заболеваемостта между двата пола е еднаква, въпреки че проучвания съобщават за лек превес при мъжете[91].

Възрастовият диапазон на разглежданите пациенти е между 31 и 84 години, като средната възраст е около 62 г. (сравни с таблица № 6, по-долу). Разпределението на пациентите по възраст е представено на фиг. 3.

Фиг. № 3: **Разпределение на оперираните пациенти по възраст**

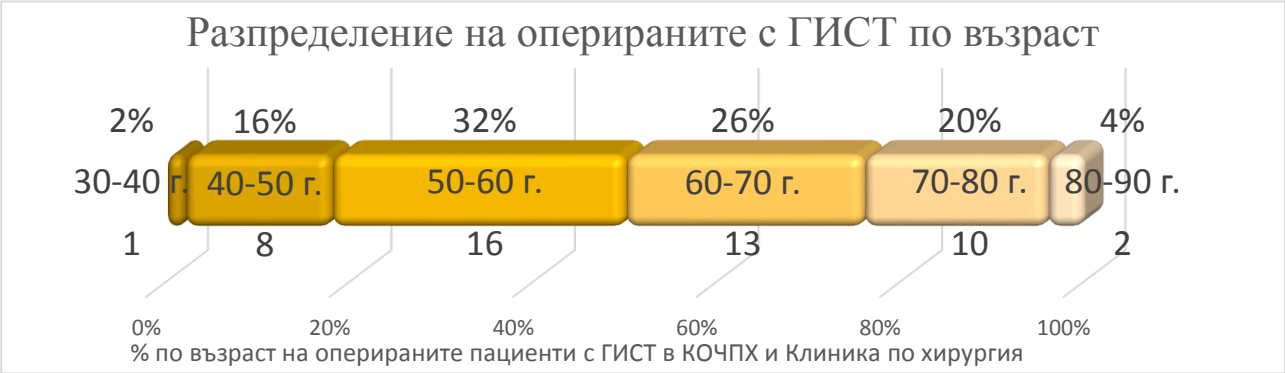


Таблица № 6
Разпределение на пациентите пол и възраст

пол	брой	възраст	средна възраст
мъже	21	48-79 г.	61.04 г.
жени	29	31-84 г.	62.69 г.

ГИСТ обикновено се развива във възрастта между 60 и 70 години. В нашето проучване преобладават случаите във възрастта между 50 и 60 години, което се разминава с повечето данни от съвременните литературни източници [42, 119, 127, 120].

АНАМНЕСТИЧНИ И ДИАГНОСТИЧНИ ДАННИ

Клиничната картина е неспецифична. Оплакванията са в зависимост от локализацията на тумора и отношението му към околните структури. Най-честите симптоми са представени във фиг. № 4.

Фиг. № 4: Най-често срещани симптоми при проследените пациенти

Най-честият симптом, който се наблюдава е болката – 61.76%. Тя е водеща при стомашна (29.41%), екстраперитонеална (11.76%), тънкочревна (8.82%) и дуоденална (5.88%) локализация на тумора.

Други неспецифични симптоми са отпадналост и лесна уморяемост, които са установени съответно 26.47% и 23.57% от проучените от нас пациенти.

Като случайна находка, диагностицирани в хода на друго заболяване са 5.88% от случаите.

На контролен преглед, без да има симптоматика са диагностицирани 11.76% от туморите.

Независимо, че симптоматиката е неспецифична, локализацията на тумора е определяща в клиничната картина. В разглеждания материал в 8.82% има кръв в изпражненията, а тумора в тези случаи е с локализация в ректума.

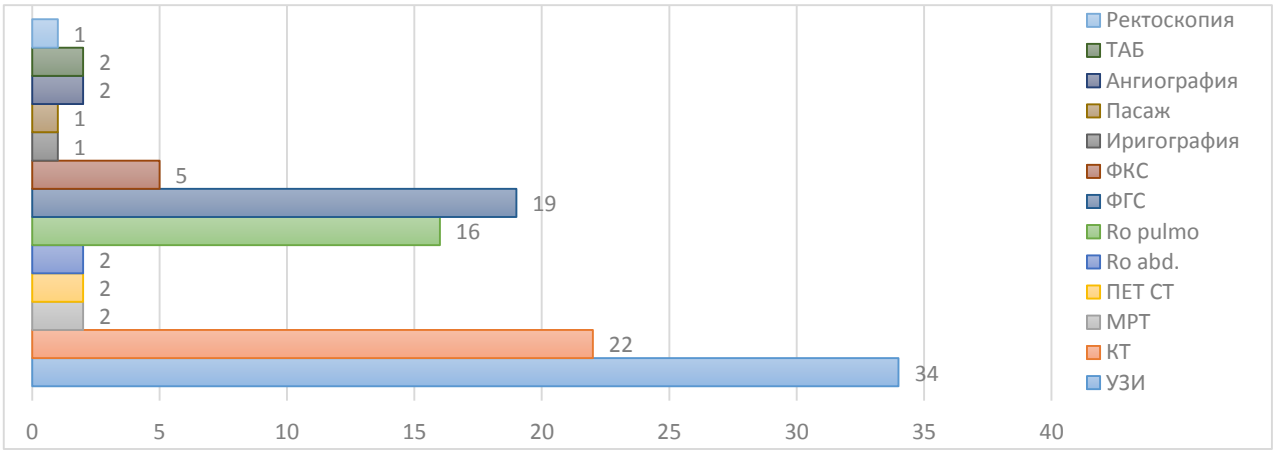
За предоперативната диагностика са използвани лабораторни и инструментални изследвания.

Лабораторната находка е неспецифична. В 20 от изследваните случаи има понижен хемоглобин. Делът на тези случаи от общия брой на изследваните е представен във фиг. № 5.

Фиг. № 5: **Процентен дял на пациентите с анемия**

В предоперативните диагностични образни изследвания са включени ултразвуково изследване (УЗИ), компютърна томография на коремни органи (КТ), фиброгастроскопия (ФГС), фиброколоноскопия (ФКС), магнитно резонансна томография (МРТ), позитрон емисионна томография (ПЕТ СТ) иригография, тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ), ангиография. Разпределението на използваните образно-диагностични методи е представено във фиг. № 6.

Фиг. № 6: Използвани образно-диагностични методи



Видно е, че най-често използваният метод е ултразвуковото изследване. То е достъпно, лесно изпълнимо, но е доста субективно, тъй като съществуват

редица трудности при изследването на ГИТ – наличие на неспецифични находки, метеоризъм, обезитас, различна интерпретация на образите, невъзможност да се прецизира отношението на тумора към съседни органи. Това е причината да се използват и други инструментални изследвания за подкрепа на диагнозата.

Ендоскопските изследвания, използвани за диагностициране на лезиите са били информативни само при пациенти с мукозни лезии. С ендоскопското изследване се установява гладка деформация на мукозата, при която може да се наблюдава разязвяване на туморната формация или ерозии. В нашият материал ендоскопското изследване е използвано при 70.59% от пациентите.

Най-точна информация за пространство заемащия процес, големината и локализацията на туморната формация, както и отношението му към околните органи предоперативно е получена от компютърната томография. Тя е проведена в 64.70% от пациентите. Информативността на метода е виден от следното наблюдение:

При пациентката С. О. Т., 80 г, ИЗ № 27300/2007 г. заключението от ФГС е Улкус вентрикули регио субдиафрагмалис. Описанието от КТ абдомен е за голяма хетероденсна Ту формация с неравни очертания, която инфилтрира стомаха по голямата кривина и обхваща опашката на панкреаса. Находката на КТ е потвърдена интраоперативно.

PET CT е проведен при две пациентки, които са оперирани и лекувани консервативно за ГИСТ. На контролен преглед без наличие на субективни оплаквания е установен рецидив на заболяването.

Предоперативна тънкоиглена аспирационна биопсия е проведена при един пациент с чернодробна метастаза. Пациентът С. К. М., 59 г., ИЗ № 19927/2007 г., е опериран три години по-рано по повод на тънкочревен тумор. Хистологичното

изследване диагностицира доброкачествен стромален тумор (кистичен неврином - шваном) на стената на тънкото черво и мезентериума. Резултатът от ТАБ е метастаза от сарком, като характеристиката е сходна с лейомиосарком и в ДД – ГИСТ. В клиниката е извършена чернодробна резекция и хистологично материалът отговаря на метастаза от ГИСТ. Имунохистохимично туморните клетки са c-kit позитивни и CD 34 негативни. От проведено генетично изследване е установена мутация в екзон 11. Пациентът е подложен на терапия с Imitanib. Следоперативно пациентът е проследяван чрез PET CT. През 2012 г. на фона на консервативната терапия е диагностицирана нова метастаза. От проведения PET CT е установено, че лезията не е биологично активна, но тъй като има динамика в размера й от 17 мм нараства до 43 мм и през м. февруари 2014 г. е подложен на оперативно лечение в друга клиника – извършена е дясна хемихепатектомия. Хистологичният резултат е метастаза от ГИСТ. Но от проведения генетичен анализ се установява нова мутация - в екзон 13.

ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА

Предоперативната подготовка на пациентите включва задължително ЕКГ, рентгенография на бял дроб и сърце, консултация с кардиолог и анестезиолог и при нужда корекция на хематологичните показатели. Предоперативната подготовка е от изключително значение като се има предвид, че 60.61% от тях постъпват с анемичен синдром, нуждаещ се от корекция.

Коморбидитетът в разглеждания материал е висок. Водещи са сърдечно-съдовите заболявания.

При определяне на преданестезиологичния риск по ASA, само 3.33% попадат в ASA I – пациенти, без органични съпътстващи заболявания. 16.67% са пациентите определени с ASA II – наличие на органично заболяване, което не

влияе върху основните функции. 60% са пациентите в ASA III, които са със значими заболявания, а 20% са в ASA IV – категория със животозастрашаващи придружаващи заболявания.

С фиг. № 7 е представено разпределението на пациентите по ASA класификацията.

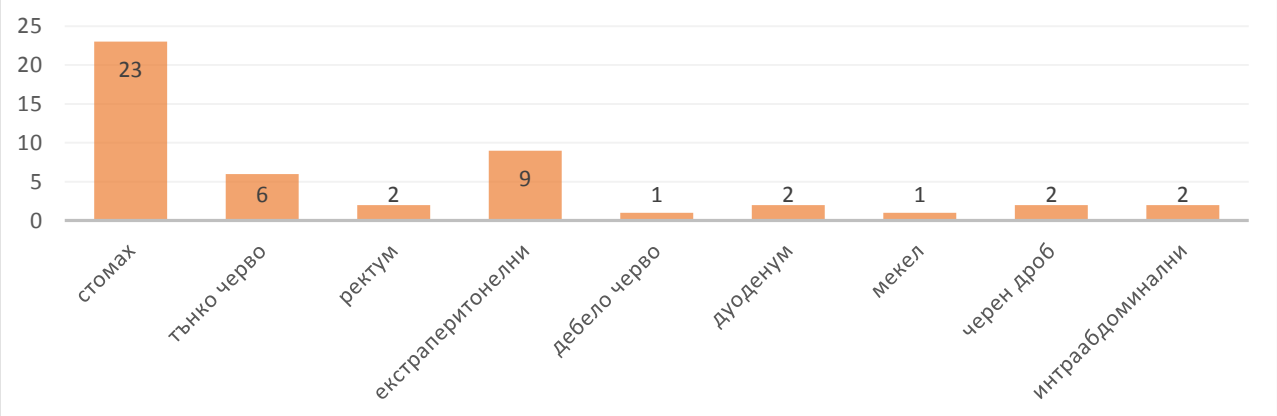
Фиг. № 7: Разпределение на пациентите по ASA

КЛИНИКО МОРФОЛОГИЧНИ ДАННИ

Локализация на тумора.

Фигура 8 представя локализацията на тумора при пациентите, оперирани в КОЧПХ и Клиниката по хирургия.

Фиг. № 8: Локализация на тумора при оперираните пациенти



От графиката е видно, че най-голям е броят на туморите, локализирани в стомаха – 47.92%, следван от туморите с екстраперитонеална локализация – 18.75%, тънко черво – 12.5%, дуоденум, ректум и интраабдоминална локализация – 4.17%, мекелов дивертикул и дебело черво – 2.08%.

В разглежданият материал се потвърждават данните от съвременните литературни съобщения за най-честата локализация на ГИСТ – стомашната. По литературни данни тя е 39-70%, следват тънко черво - 20-32%, ректум - 10%, дебело черво - 5%, интраабдоминални - 5% и мезентериални - 2%. [26, 27, 41, 90, 120]

Големината на туморната формация със стомашна локализация варира от 1.5 см до 20 см.

Най-малкият размер на ГИСТ със стомашна локализация – 1.5 см в проследения от нас материал е при пациентката Р. Л. В., 75 г. ИЗ № 24612/2005 г. Туморът е случайна находка, диагностициран по време на оперативна интервенция по повод на обострен хроничен холецистит. Туморната формация е разположена субсерозно, по голямата стомашна кривина в областта на антрума. Хистологично туморът отговаря на малък, субсерозно разположен бенигнен гастроинтестинален стромален тумор с обширни калцификати.

Най-голямата формация, разположена в стомаха е при пациентката З. И. К., 73 г., ИЗ № 23860/2008 г. Туморната формация е с полиморфна структура и размери 20/30 см, изхождаща от тялото и антрума на стомаха, с рязка граница между нея и останалата стомашна стена. Имунохистохимично туморните клетки експресират c-kit (CD 117) и (CD 34). Находката съответства на ГИСТ, смесен хистологичен вариант.

Размер на тумора

Размерите на туморите в разглеждания от нас материал варират в широк диапазон – от 0.5 см до 50 см, като средният размер на тумора е 10.50 см.

При разпределението на пациентите по групи, съобразно TNM класификацията на СЗО се установява, че най-голям е броя на пациентите с големина на тумора Т3 и Т4.

В групата с размер на тумора Т1 (туморът е 2 см или по-малък по размер) попадат 6 пациенти.

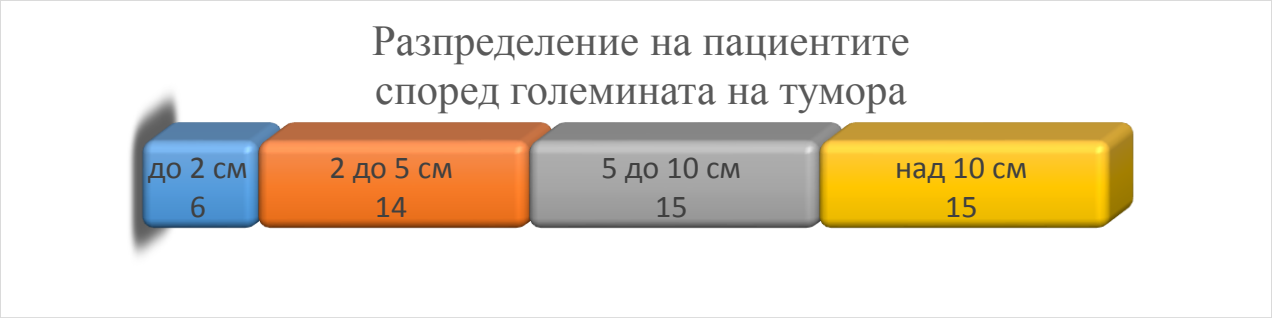
В групата с размер на тумора Т2 (туморът е по-голям от 2 см, но не по-голям от 5 см) са 14 пациенти.

Т3 (туморът е по-голям от 5 см, но не по-голям от 10 см) се установи при 15 пациенти.

При 15 пациенти размерът на тумора съответства на Т4 (туморът е по-голям от 10 см). В тази група размерите варират от 11 см до 50 см.

Разпределението на пациентите по групи в зависимост от големината на туморната формация (според класификацията на СЗО) е представено на фиг. №9.

Фиг. № 9: Разпределение на пациентите по групи според големината на туморната формация (по класификацията на СЗО)



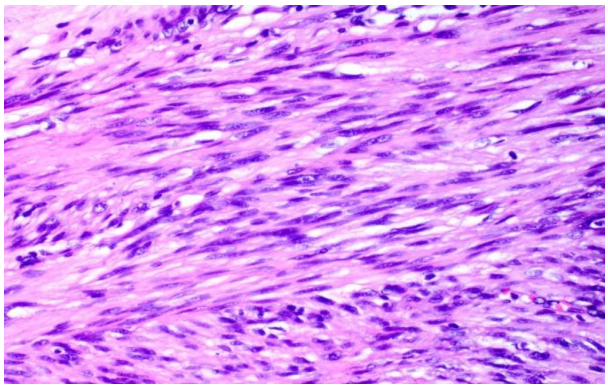
ХИСТОЛОГИЧНА И ИМУНОХИСТОХИМИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ТУМОРИТЕ

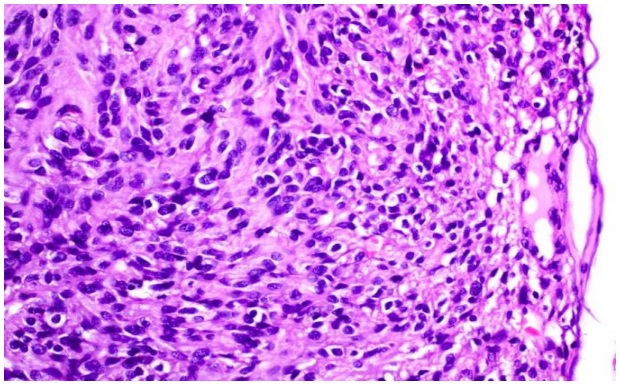
Оперативният материал е обработен в Клиниката по обща и клинична патология на УМБАЛ „Александровска“ за рутинно биопсичното изследване. В анализираните биопсични фишове има информация по следните компоненти:

- От макроскопското изследване
  - Локализация
  - Размер
  - Резекционни линии – ангажиране
- От хистологичното изследване при рутинно оцветяване с хематоксилин § еозин /H§E/
  - Хистологичен вариант в трите основни типа – епителоидоклетъчен, вретеновидноклетъчен и смесен;
  - Брой митози на 50 полета на високо зрително увеличение
- От имунохистохимичното изследване
  - c-kit /CD 117/ – за верификация на диагнозата при всички диагностицирани ГИСТ;
  - и различни комбинации от CD 34, DOG1, S-100 protein, SMA, Desmin, Vimentin, Ki 67
- Заключение, включващо оценка на риск от агресивно биологично поведение на заболяването
- Стадирането на пациентите, извършено според TNM системата за класификация на ГИСТ, разработена от AJCC (Американски обединен комитет за карциноми).

Хистологичната находка при ГИСТ е доста разнообразна. Туморната тъкан е съставена най-често от източени вретеновидни клетки или от епителоидни клетки, кръгли понякога със светла цитоплазма. Много често се намират и двете компоненти, поради което са определени като смесени (Фигура № 10).

Фиг. № 10: **Вретеновидноклетъчен и епителоидоклетъчен хистологичен вид на ГИСТ, оцветяване H§E, увеличение x40**



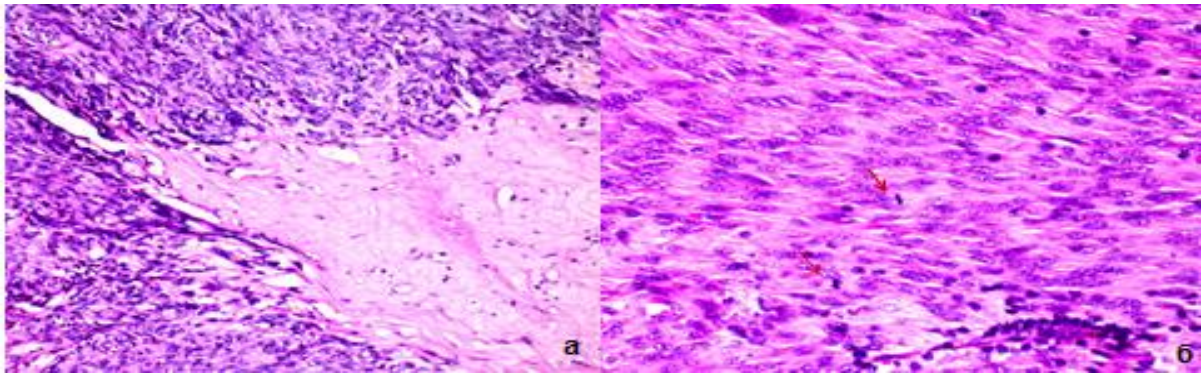


В разпределението на хистологичните варианти, без да се отчита локализацията, преобладават смесените варианти, следвани от вретеновидноклетъчните и епителоидоклетъчните. което не е в пълно съответствие с резултатите на други автори, където преобладават вретеновидноклетъчните. Това вероятно се дължи на факта, че в част от биопсичничните отговори вариантът не е отбелязан поради липсата на ясно определено онкологично значение. Разпределението на случаите съобразно хистологичния вариант е представено на Фигура № 11.

Фиг. № 11: **Разпределение на пациентите съобразно хистологичната находка**

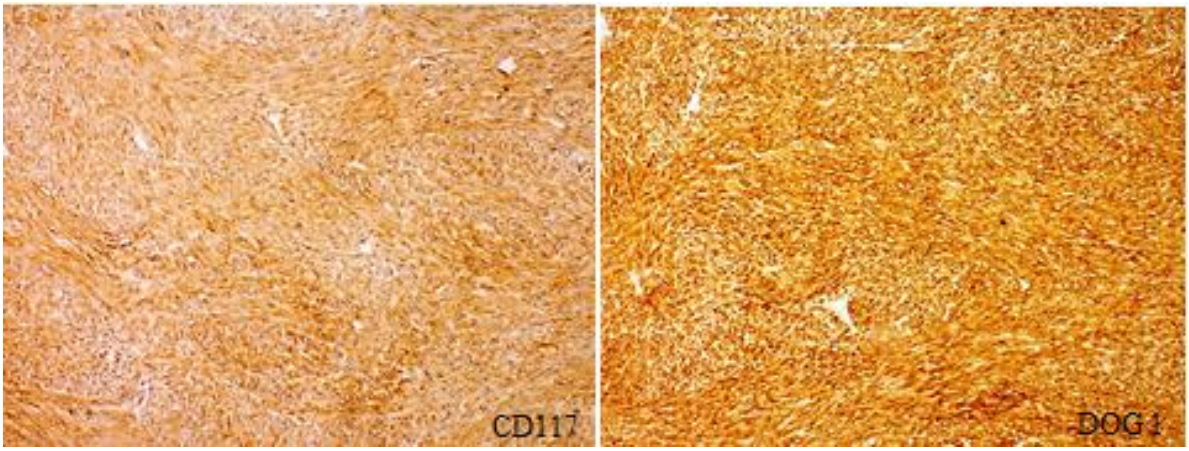
Ядреният и клетъчен полиморфизъм са изразени в различна степен, както и вторичните кистични дегенерации и/или некрози. На хистологично ниво за определяне на прогнозата е важен броят на митотичните фигури.

Фиг. № 12: **Малигнени ГИСТ с: а) вторични дегенеративни промени и б) чести митотични фигури**



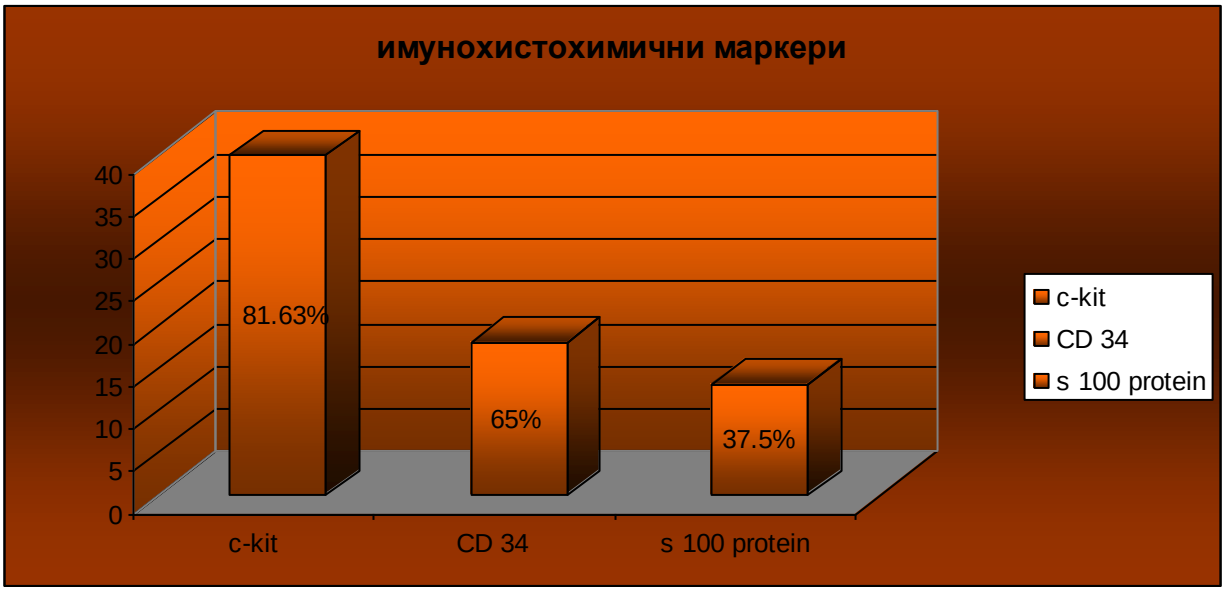
За хистологичната диагноза, съгласно приетите критерии е задължително ИХХ изследване със CD 117 /c-kit/ и / или DOG 1.

Фиг. № 13: Имунохистохимична реакция за CD 117 и DOG 1



В разглеждания материал c-kit е позитивен в 81.63% от случаите, CD е диагностициран при 37.5%, а S-100 protein в 65%. Съотношението на най-често използваните имунохистохимични маркери е представено на фиг. № 14.

Фиг. № 14: Най-често използвани имунохистохимични маркери



СТАДИРАНЕ, СЪОБРАЗНО TNM-СИСТЕМА ЗА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ГИСТ

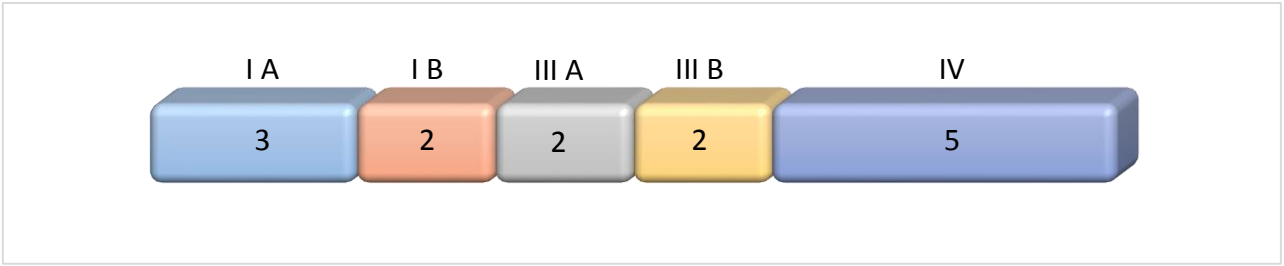
Стадирането на пациентите е извършено според TNM системата за класификация на ГИСТ, разработена от AJCC (Американски обединен комитет за карциноми). За определяне на стадия се използват 4 основни аспекта – големината на тумора, засягането на лимфни възли, наличието на метастази и митотичния индекс. Стадирането на ГИСТ е в зависимост от органната локализация на тумора.

Разпределението на пациентите по TNM класификацията на ГИСТ, локализиран в стомах и оментум е представено в табл. № 7 и фиг. № 15.

Таблица № 7
Разпределение на пациентите със стомашна локализация на ГИСТ по TNM класификацията

Брой пациенти от всички	TNM	Митотичен индекс	Стадий
7/24	T1N0M0 T2N0M0	Нисък митотичен индекс	I A
4/24	T3N0M0	Нисък митотичен индекс	I B
2/24	T3N0M0	Висок митотичен индекс	III A
4/24	T4N0M0	Висок митотичен индекс	III B
7/24	T3N1M0 T3N1M1 T4N0M1	Нисък / висок митотичен индекс	IV

Фиг. № 15: Процентно съотношение на стадия на заболяването при стомашна локализация на ГИСТ (24 случая)

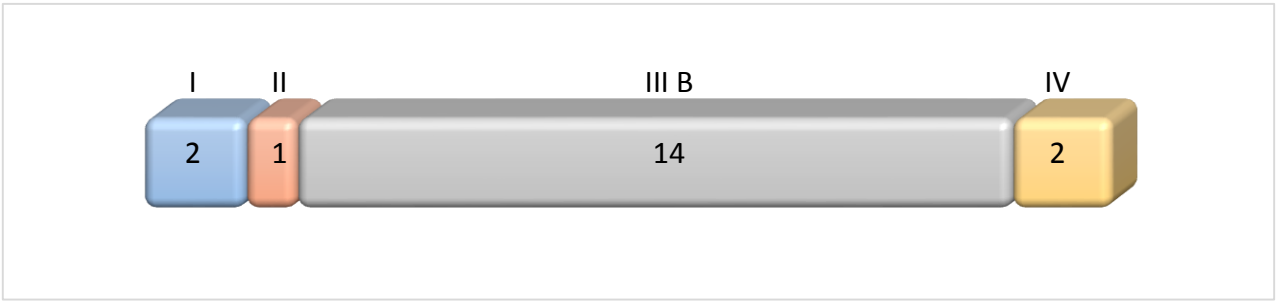


Разпределението на пациентите с чревна и екстраперитонеална локализация на ГИСТ по TNM класификацията е представено в табл. № 8 и фиг. № 16.

Таблица № 8
Разпределение на пациентите с чревна и екстраперитонеална локализация на ГИСТ по TNM класификацията

Брой пациенти от всички	TNM	Митотичен индекс	Стадий
3/24	T1N0M0 T2N0M0	Нисък митотичен индекс	I
1/24	T3N0M0	Нисък митотичен индекс	II
17/24	T2N0M0 T3N0M0 T3N0M0 T4N0M0	Висок митотичен индекс	III B
3/24	T2N1M0 T4N0M1	Нисък/висок митотичен индекс	IV

Фиг. № 16: Процентно съотношение на стадия на заболяването при чревна и екстраперитонеална локализация на ГИСТ (24 случая)



ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ

За периода 2005-2013 г. в Клиниката по обща и чернодробно панкреатична хирургия и Клиниката по хирургия на УМБАЛ ”Александровска”са оперирани 50 пациенти. Извършени са 48 радикални оперативни намеси и две експлоративни лапаротомии с биопсия.

Оперативни интервенции при стомашна локализация на тумора

Най-голям е броят на пациентите с ГИСТ със стомашна локализация. Изборът на оперативна намеса е в зависимост от големината на туморната формация и отношението й към съседните органи.От извършените оперативни намеси при стомашна локализация на тумора 23 са радикални, една е ограничена в рамките на експлоративна лапаротомия с биопсия. При 11 пациенти е извършена стомашна резекция: парциална резекция при 5 пациенти и 2/3 резекция с възстановяване по Billroth I или Billroth II при 6 пациенти. При 6 пациенти е направена гастректомия, а при 6 се е наложила блокова резекция, включваща панкреатична или чернодробна резекция. Оперативните намеси при стомашна локализация са представени в следващата таблица.

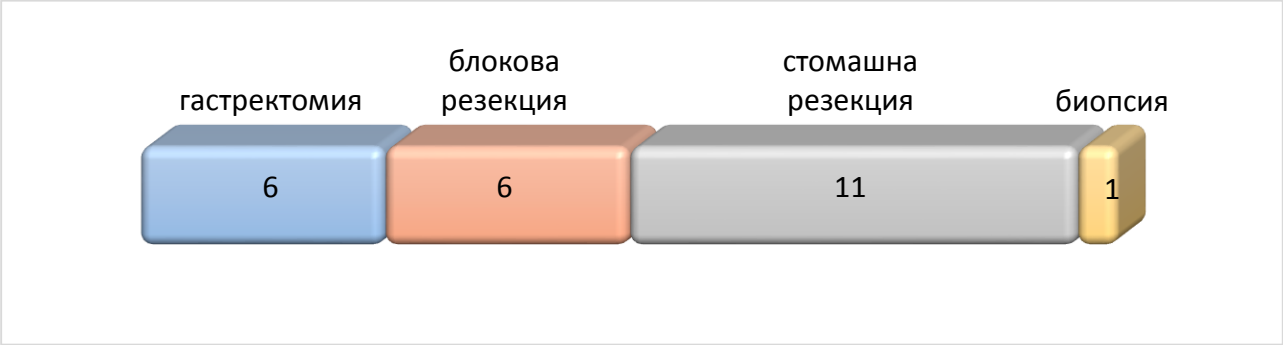
Таблица № 9

Разпределение на оперативните намеси при стомашна локализация на тумора

локализация	обем на оперативната интервенция	брой
Стомах	Gastrectomia, Splenectomia, Omentectomia	6
Стомах	Gastrectomia, Splenectomia, Omentectomia Res. caudae pancreatis	2
Стомах	Gastrectomia. Resectio hepatis atypical	2
Стомах	Ext. Tu. Gastrectomia, Splenectomia, Omentectomia. Hemiresectio pancreatis sin.	1
Стомах	Resectio ventr. partialis, Biopsia hepatis.	2
Стомах	Resectio ventr. BII, Splenectomia, Res. Pancreatis sin., Ext. Tu retroperitonealis	1
Стомах	Gastrectomia, Splenectomia, Omentectomia. Res. caudae pancreatis Lobectomia sin. hepatis et ext. metastases hepatis	1
Стомах	Resectio ventr. partialis. Res. caudae pancreatis. Splenectomia	1
Стомах	Resectio ventr. partialis. Cystoresectio hepatis.	1
Стомах	Resectio ventr. B I et Resectio ventr. B II	5
Стомах	Extirpatio Tu ventriculi	1
Стомах	Laparotomia explorativa. Biopsia.	1

Целта на оперативните намеси е R0 резекция. Когато размерът на туморната формация и локализацията ѝ позволяват ограничена резекция, същата е предпочитаната хирургична процедура за отстраняване на тумора и възстановяване на целостта на стомашно-чревния пасаж, като по този начин се осигурява максимален следоперативен комфорт и бързо възстановяване. Този подход, обаче е неефективен за по-големи, локално авансирали тумори, които изискват разширени резекции. На Фиг. № 17 е представено разпределението на пациентите със стомашни операции по групи.

Фиг. № 17: Разпределение на пациентите със стомашни операции (24) по групи



Като пример за агресивно оперативно поведение е пациентката М. Г. Ш., 42 г., ИЗ № 14274/2007 г. Тя постъпва в клиниката с оплаквания от непостоянни тъпи болки в горна коремна половина, без гадене и повръщане. От проведените лабораторни изследвания се установява леко занижена стойност на хемоглобина, туморните маркери са в референтни стойности. От проведената ФГС – данни за зачервена и оточна лигавица с множество разнокалибрени полипи с размери от 0,5 до 2,5 см по целия стомах. УЗИ – масивна туморна формация в епигастралната област на проекционното място глава-тяло на панкреаса и колон трансверзум с размери 6,5/6,5 см. Множество хипоехогенни зони в двата чернодробни дяла. КТ абдомен – черен дроб с множество огнищни лезии във всички сегменти. Във втори сегмент – голяма овална лезия с размери 65/43/53 мм. В областта на прехода тяло-опашка по предната повърхност се открива

налобена формация, компримираща панкреасния паренхим. Вентрално достига до стомаха, като ангажира стената и проминира към лумена в областта на задна стена към малка кривина, оформяйки полипоиден дефект с размери 4 см/д. Подобни нодуларни лезии с по-малки размери се откриват по целия стомах. Увеличени лимфни възли паравентрикуларно до 13 мм. Пациентката е предложена за оперативно лечение с диагноза Tu ventriculi. Metastases hepatis. Lymphadenomegalia. Интраоперативно се установява: Ту формация, разположена в тяло-антрум на стомаха, проминираща над серозата с неравна, налобена повърхност, без данни за разязвяване. При транссекцията на панкреаса се установиха множество големи и малки полипообразни формации с неравна повърхност, покрита с лигавица без релеф. Най-голямата с размери 8/9 см, друга с размери 4/5 см. Множество увеличени лимфни възли по голяма и малка кривина и лигаментум гастроколикум. Черен дроб – лав лоб с проминираща диафрагмално формация с налобена повърхност и размери 5-6 см и няколко сателитни с размери до 1,5 см, всички с характеристика на вторични лезии. В десен лоб - множество малки лезии с размери от 0,5 до 1 см. Извърши се Gastrectomia. Splenectomia. Omentectomia. Lymphodisectio. Resectio caudae pancreatis. Lobectomia sin. hepatis. Termoablatio et excisio metastases hepatis. Хистологичното изследване е: туморна тъкан с предимно солиден растеж и малки кистични участъци с минимални огнища на некроза. Имунохистохимично тези туморни клетки са слабо позитивни за гладкомускулен актин. Показват слаба експресия на NSE и S-100 протеин при негативност за GFAP (невронална диференциация). Имунохистохимично всички клетки са силно CD 34 позитивни и показват умерена по интензитет мембранна и по-слаба цитоплазмена експресия на c-kit (CD 117). Черния дроб е с една обширна и множество малки метастази от същия тумор. Метастазите са без инфилтративен разтеж по отношение на

околния паренхим. От 13 броя лимфни възли в 5 се намират метастази от същия тумор. Заключението от хистологичното и имунохистохимичното изследване е Малигнен ГИСТ. Пациентката е изписана на 13 следоперативен ден, без ранни следоперативни усложнения. Независимо от напредналия стадий при диагностицирането, чрез агресивното хирургично лечение е осигурена преживяемост от 53 месеца.

Оперативни интервенции при дуоденална локализация на тумора

В клиниката са оперирани 2 пациенти с дуоденален ГИСТ. По литературни данни честотата му е изключително малка 4.5%. Проблемът при тези пациенти е, че понякога туморната формация е в непосредствена близост до Papilla Vateri, което определя обема на оперативната интервенция.

При пациентката Л. Г. С., 72 г, ИЗ № 13312/2013 г. туморната формация е диагностицирана предоперативно чрез КТ на коремни органи. Установени данни за солиден пространство заемащ процес, изхождащ от латералната стена в областта на долното коляно на дуоденума с размери 3 см и малки калциеви отлагания в него. Поради отстояние на тумора на 4 см от Папила Фатери се извърши ексцизия на тумора в здраво. Хистологично находката съответства на ГИСТ, смесен хистологичен вариант с висок риск от агресивно поведение – прогностична група 5 (по Miettinen et al.2006). Имунохистохимично клетките експресират CD 117(c-kit). Лимфните възли – без метастази. Следоперативно пациентката провежда консервативно лечение с Imitanib. Проследена е за период от 18 месеца следоперативно – без рецидив на заболяването.

Пациентката Г. Н. К. 58 г, ИЗ № 14963/2011 г. е диагностицирана предоперативно с тумор на главата на панкреаса. От проведен КТ на коремни органи се установява капсулирана лезия с размери 8 см с хетерогенна структура, разположена в областта между главата на панкреаса, жлъчния мехур и

дуоденума. От ФГС – в средната част на дуоденума – дълбока улцерация с размери 20/15 мм, добре кръвоснабдена и с неравен ръб. Интраоперативно се намира добре отграничена Ту формация с гладки очертания и размери около 10 см, с мековата консистенция, разположена в главата на панкреаса и ангажираща процесус унцинатус, разпространяваща се каудално и краниално, без да прораства в дълбочина, така че подлежащите съдове не са инфилтрирани. Извършена е ДХПЕ a modo Whipple. Хистологично находката съответства на ГИСТ, вретеновидноклетъчен вариант от стената на дванадесетопръстника с инфилтрация в главата на панкреаса. От биопсичното изследване големината на тумора е измерена приблизително 12 см, митотичната активност е над 5 митози и съответства на висок малигнен потенциал. Лимфните възли – без метастази. Следоперативно пациентката е проследена за период от 37 месеца. Провежда терапия с Imitanib и е без рецидив на заболяването.

Оперативни интервенции при чревна локализация на тумора

Оперативните намеси извършени в КОЧПХ при чревна локализация на тумора са сегментни тънкочревни резекции, резекция на сигма и ампутация на ректум, поради ниското разположение на тумора и невъзможността за органосъхраняваща резекция. На Табл. № 10 е представено разпределението на оперативните намеси при чревна локализация на тумора.

Таблица № 10

Разпределение на оперативните намеси при чревна локализация на тумора

локализация	обем на оперативната интервенция	брой
Тънко черво	Resectio int. Tenuae	2
Тънко черво	Resectio int. tenuae. Ext. Tu.	2
Тънко черво	Resectio int. tenuae. Res. ves. urinariae partialis.	1
Дебело черво	Resectio sigmae	1
Ректум	Amputatio recti a modo Miles	2

Интерес представлява пациента И. Г. К., 74 г., ИЗ № 9019/2007 г. Пациентът е диагностициран през 2006 г. и е с полип на широка основа 15 мм, отстоящ на 5-6 см от ЛАР. Извършена е трансанална ексцизия. През 2007 г. постъпва в Клиниката по повод на установена Ту формация след аналния канал, ангажираща ¼ от циркумференцията на червото с некротична повърхност и сангвинираща при допир. Интраоперативно е установена туморна формация с неравна, разязвена повърхност и размери около 4 см, ангажираща цялата дебелина на ректума, без да засяга околни структури и органи. Извършена е Amputatio recti a modo Milles. Биопсичният отговор е ГИСТ вретеновидноклетъчен тип с нисък риск за агресивно поведение (по-малко от 5 митози на 50 зрителни полета голямо увеличение, CD 34 в около 95% от туморните клетки, c-kit слаба по интензитет).

Независимо, че е извършена радикална оперативна намеса и туморът е с нисък риск за прогресия, през 2008 г. е установен рецидив на заболяването. Започва прием на Imitanib (Gleevec). На проведен PET CT през месец октомври 2010 г. липсват данни за рецидив. През 2013 г. на фона на лечение с Imitanib (Gleevec) при пациента отново е установен рецидив. Подложен е на радиохирургия с кибернож.. Променена е и схемата на консервативно лечение- Imitanib (Gleevec) е заместен със Sunitinib (Sotenta). Независимо че е извършена радикална оперативна интервенция, а туморът е с нисък митотичен индекс, той е с агресивно поведение, което показва, че е възможно да са настъпили генетични мутации, познаването на които е в основата на таргетната терапия. Пациентът е проследен за период от 88 месеца след операцията.

В световен мащаб хирургията на ректалната локализация на ГИСТ е предизвикателство, тъй като непълната R1 резекция води до локорегионален рецидив, независимо от последващи интервенции, като абдоминоперинеална резекция или тазова екзантерация.

Оперативни интервенции при екстраперитонеална локализация на ГИСТ

Оперативните интервенции, извършени при екстра гастро-интестиналната локализация на туморите в по-голямата си част включват блокови резекции и само в един от случаите е извършена парциална резекция на туморната формация. Това е така, поради големите размери на туморите и късното диагностициране. В нашата серия на проследените пациенти размерите на туморите с екстра гастро-интестинална локализация са от 3.5 см до 50 см. На Табл. № 11 е представено разпределението на оперативните намеси при екстрагастроинтестинална локализация на тумора.

Таблица № 11
Разпределение на оперативните намеси при екстрагастроинтестинална локализация на тумора

локализация	обем на оперативната интервенция	брой
ЕГИСТ Ретроперитонеална ф-ия	Extirpatio Tu	4
ЕГИСТ Ретроперитонеална ф-ия	Extirpatio Tu. Omentectomia.	1
ЕГИСТ Ретроперитонеална ф-ия	Extirpatio Tu. Res. hepatis atypica. Res. ventriculi partialis. Splenectomia.	1
ЕГИСТ Ретроперитонеална ф-ия	Extirpatio Tu. Splenectomia. Omentectomia. Hemiresectio pancreatis sin.	1
ЕГИСТ Ретроперитонеална ф-ия	Extirpatio Tu. Suprarenalectomia sin. Res. pancreatic sin. Splenectomia. Omentectomia.	1
ЕГИСТ Ретроперитонеална ф-ия	Resectio partialis Tu retroperitonealis	1

В разглеждания материал по-голямата част от туморите са с големи размери, които инфилтрират няколко органа и се налага извършването на блокови резекции. За съжаление не всички тумори са отстранени без нарушаване на капсулата.

Пациентката Р. М. В., 75 г., ИЗ № 5889/2013 г. постъпва в Клиниката по повод на болка в горна коремна половина с давност от около седмица. От

лабораторните изследвания е установена анемия, ускорено СУЕ, а туморните маркери са в норма. От КТ на коремни органи се установява голяма Ту формация със солидни и кистични зони с размери 133/129 мм, разположена в ляво под тялото на стомаха и е стенодопирна до панкреаса. В левия надбъбрек се установява аденом с размер 21 мм. Интраоперативно се установява туморна формация с наличие на кистични зони и солидна компонента в разпад с размери около 20 см в диаметър, заемаща цялото ляво субдиафрагмално пространство, избутваща надолу Мезоколон трансверзум и достигаща до пъпната хоризонтала. След отварянето на Бурса оменталис се установява, че формацията най-вероятно изхожда от лявата надбъбречна жлеза, инфилтрира и унищожава лявата половина на панкреаса и плътно прираства към задната стомашна стена, слезката и лиеналната флексура. Поради некротичният разпад на туморната тъкан се налага формацията да се екстирпира на части. По-голямата й част се екстирпира ен блок с лявата надбъбречна жлеза и лявата половина на панкреаса.

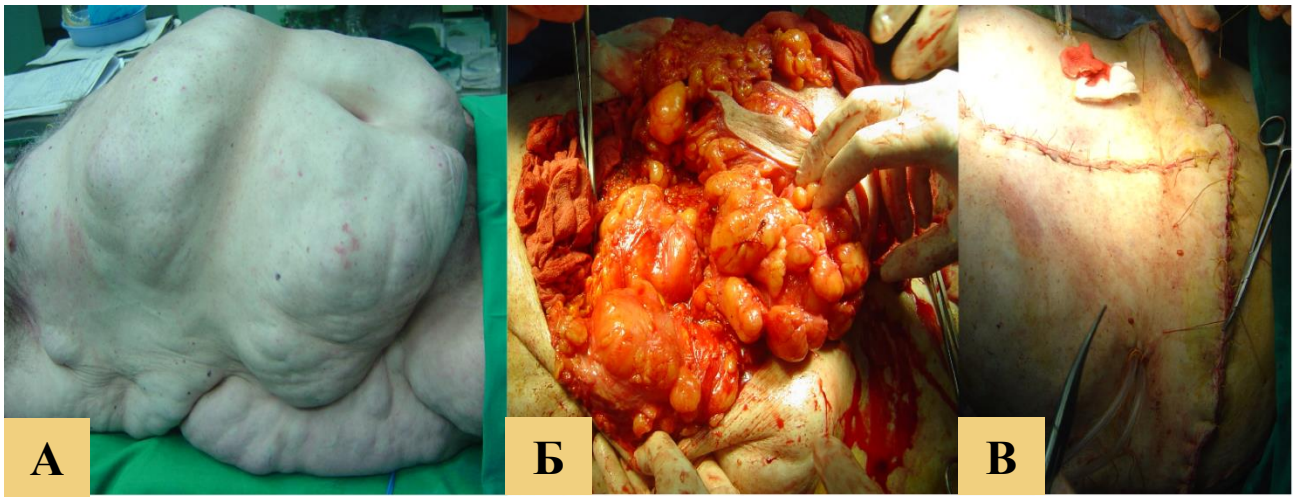
Интерес представлява пациентът С. Б. О., 63 г., ИЗ № 16524/2011 г., който е с фамилна мултипленна липоматоза и ГИСТ. Той постъпва в клиниката по повод силна отпадналост и умора, тежест в корема, гадене, без повръщане, субфебрилитет. Въпреки дългогодишното си затлъстяване през последните няколко месеца отслабнал с около 20 кг (теглото му при постъпването е около 160 кг), но обиколката на корема му продължавала да расте. От статуса се установява, че коремът е над нивото на гръдния кош с три палпиращи се формации с мековата на места по-плътна, налобена структура, разположени в горния коремен етаж с размери около 60-70 см. Под пъпа в двете коремни половини са разположени почти симетрично мековати формации със същата характеристика и размери 30-40 см, които са подвижни. По горните крайници се палпират множество разнокалибрени липоми. От лабораторните изследвания се

установява анемия, ускорено СУЕ, а туморните маркери са в норма. КТ на коремни органи установява вляво, субдиафрагмално между стомаха и слезката – мекотъканна формация с нееднородна структура, водеща до компресия на посочените органи. Дуоденумът е компримиран, силно избутана е трансверзалната част на колона напред, с обширни зони на некрози при контрастиране, богата колатерална мрежа по предната повърхност на формацията. Панкреас – главата е непроменена, останалата част не се визуализира.

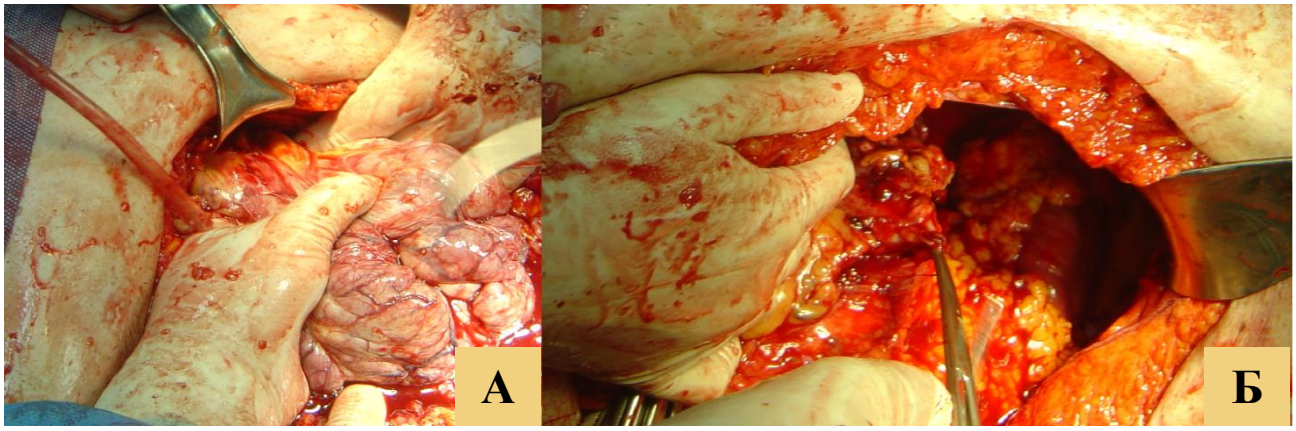
Интраоперативно се установи окръглена туморна формация, започваща от диафрагмата, избутваща напред стомаха като обхваща обаче серозата на задната му стена. Туморната формация се подпъхва Колон трансверзум и лежи над мезентериума на тънките черва, като достига до входа тазовото дъно. В горния коремен етаж туморът се подпъхва зад стомаха и обхваща малкото було, в ляво достига до хилуса на слезката. Общият размер на тумора е около 50 см. Консистенцията на тумора е мековата с течна компонента на места. Прецени се, че туморът не може да се екстирпира ен блок, не може да се определи и от кой орган произхожда. Реши се да бъде отстранен на части – с нарушаване на целостта на туморната капсула. Отвори се капсулата и се попадна в кухина, от която се аспирираха повече от 12 литра мътно кръвенист секрет, смесен с отпадни детритни материи. Постепенно се идентифицира границата на съседните органи и след отстраняване на още около 10-12 кг разпадни туморни маси се достигна до пълното отстраняване на тумора. По-солидна туморна маса с по-твърда консистенция беше частта от тумора, намираща се над, пред и зад слезката. След отстраняване на всички материи се установи, че част от тялото на панкреаса е унищожено, а е налице част от тялото в ляво и опашката на панкреаса. Тази част от панкреаса, заедно със слезката и голямото було с обща

маса около 3-4 кг се отстрани. От биопсичното изследване – малигнен гастро интестинален стромален тумор с висок риск за прогресия: екстралуменна локализация, размер>10 см с кистична дегенерация и некрози, смесен хистологичен строеж /епителоидни и източени клетки/, митотична активност >5/50 зрителни полета на голямо увеличение. ИХХ профил: c-kit и CD 34 позитивен.

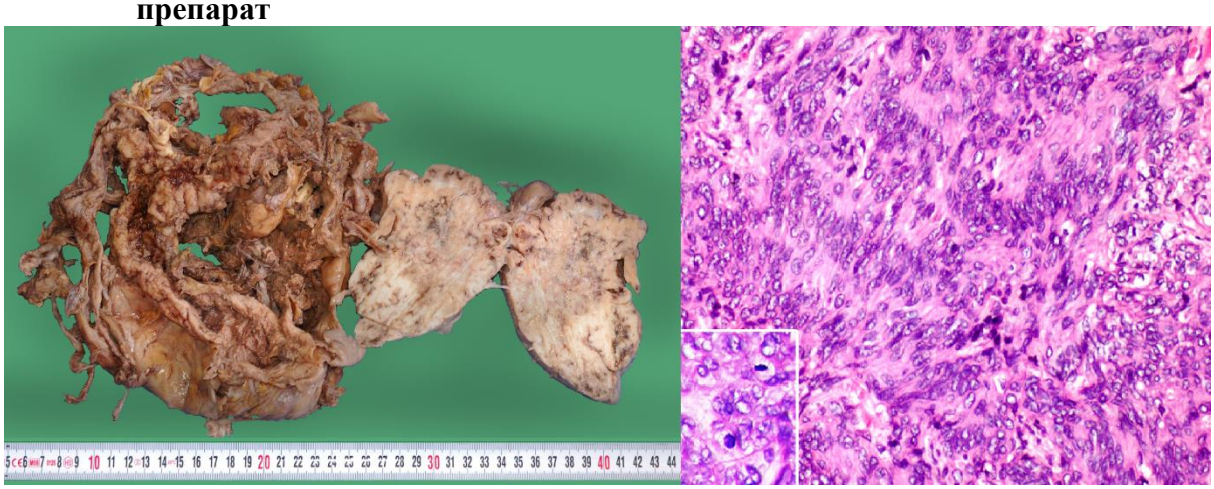
Фиг. № 18: А. Мултиплени подкожни лезии по гръдния кош и корема
Б. Интраоперативен изглед на подкожните липоми
В. Същият пациент след отстраняване на липомите и абдоминоплостиката



Фиг. № 19: А. Интраоперативен изглед на солидната част от тумора
Б. Изглед на коремната кухина след радикалната екстирпация на тумора



Фиг. № 20: Макроскопски и микроскопски вид на тумора – патолого-анатомичен препарат



СИНХРОННО РАЗВИВАЩ СЕ ГИСТ С ДРУГИ ПЪРВИЧНИ НЕОПЛАЗМИ

В нашия материал има пациенти със синхронно развиващ се ГИСТ с друга първична неоплазма.

Пациентката Е. В. Г, 70 г., ИЗ № 10717/2007 г., постъпва в Клиниката с оплаквания от болка и тежест в долната част на корема, редуване на запек и диария и кръв в изпражненията. От проведена ФКС се установява стенотичен участък в средна трета на сигмата. Интраоперативно се установява Ту формация с големина около 5 см в Колон сигмоидеум и Мекелов дивертикул с малка формация около 0,5 см. Хистологично тумора от дебелото черво отговаря на умерено диференциран аденокарцином. Туморът от Мекеловия дивертикул хистологично отговаря на ГИСТ предимно епителоиден вариант. Имунохистохимечно 80% от туморните клетки показват dot-like цитоплазмена и мембранна реакция за c-kit, около 50% са позитивни за CD 34 и негативна експресия за NSE и SMA. Открива се 1 митоза на 50 зрителни полета. Туморът се определя с бенигнен ход на развитие, тъй като размерът е под 2 см и е с 1 митоза.

Интерес представлява пациентката И. С. Д., 60 год., ИЗ № 9765/2008 г. Пациентката постъпва в Клиниката, след като по повод на мелена е била хоспитализирана и диагностично уточнена в друга болница. От проведен КТ на коремната област е установена хетероденсна Ту формация, разположена ретроперитонеално, субхепатално, с гладки и резки очертания и размер около 70 мм, без данни за инфилтрация на околните структури. В областта на таза се визуализира голяма Ту формация с подобна хетероденсна структура, с гладки и резки очертания и размер 143/124 мм. Зад нея се намира матката, в която се визуализира вкалцен миоматозен възел. От ФГС – данни за рефлукс езофагит и хиатална херния. Интраоперативно се установи: Туморна формация на предна стена на стомаха в пилоро-антралната област с плътно-еластична консистенция и размери около 3-4 см. Ретропилорно се установи ретроперитонеална туморна формация с плътно-еластична консистенция и диаметър около 8 см. Формацията бе стенодопирна до дуоденума, пилора и главата на панкреаса, без да ги инфилтрира. След отваряне на бурса оменталис се установи туморна формация на опашката на панкреаса с плътно-еластична консистенция и размери около 3/4 см. Матка с увеличени размери, ангажирана от огромен миоматозен възел с размери 15/15 см. Тъй, като формацията не е с макроскопска характеристика на карцином се извърши резекция на стомаха по Billroth II. Формацията на панкреаса също не бе с макроскопска характеристика на карцином, но се прецени, че е възможно да е сарком и е показана за радикална намеса – извърши се лява резекция на панкреаса със спленектомия. Поради компресията на органите в малкия таз се прецени, че е удачно извършване на хистеректомия. Биопсичният отговор е: стомашен тумор – предимно епителоидноклетъчен вариант на стомашен ГИСТ – имунохистохимичното изследване показва перинуклеарна dot-like експресия на c-kit (CD 117) в пръснати по единично

клетки, а основната туморна маса е негативна. При насочено търсене не се намират митотични фигури, което се потвърждава и от имунохистохимичното изследване с Ki-67 за оценка на пролиферативна активност. Туморът от панкреаса е високодиференциран невроендокринен тумор. Имунохистохимично туморните клетки показват ко-експресия на Chromogranin и интензивна ядрена експресия в 1 до 2% от туморните клетки. Маточният тумор е лейомиом. При пациентката на втория следоперативен ден се появи кървене от контактните дренажи, което се овладя с кръвоспиращи медикаменти, хемо- и пазмотрансфузии.

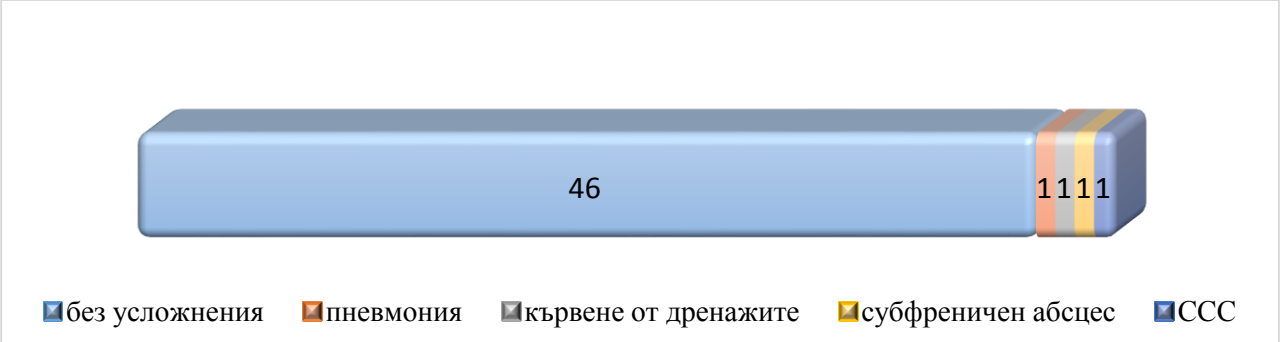
СЛЕДОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ:

В следоперативния период усложнения са наблюдавани в 8% от случаите, като в 4% те са хирургични.

- един случай на пневмония
- един случай на активно кървене от контактните дренажи появило се на 2-рия следоперативен ден
- един случай на гноевидна секреция от контактен дрен, появила се на 7-мия следоперативен ден, което наложи релапаротомия и дренаж на субфреничен абсцес
- един случай на усложнения от страна на сърдечно съдовата система
- един случай на ранен следоперативен леталитет (пациентът е с висок коморбидитет)

Следоперативните усложнения са представени на фиг. № 21.

Фиг. № 21: Вид и честота на следоперативните усложнения



БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ

Средният болничен престой на пациентите е 17,55 дни в интервала между 5 и 85 дни, като средният предоперативен престой е 4,44 дни, а следоперативният - 13,51 дни.

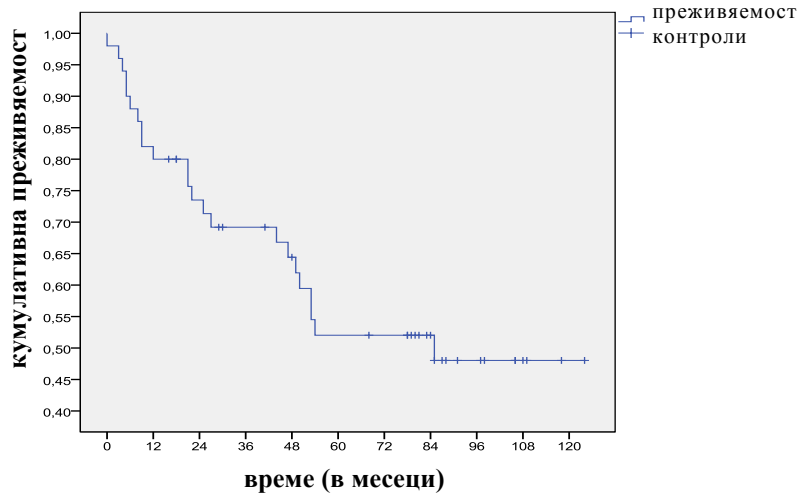
ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Преживяемостта на пациентите е проследена за целият период от 2005 г. до 2014 г. Изчислена е и е представена по метода на Каплан-Майер. Средната преживяемост на пациентите в разглежданият материал е 75.27 месеца при 95% доверителен интервал 60.707-89.837 месеца. Средната и медианната преживяемост е представена в таблица № 12.

Таблица № 12
Преживяемост на оперираните пациенти

Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал		изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал	
		долна граница	горна граница			долна граница	горна граница
75.272	7.431	60.707	89.837	85.000	-	-	-

Фиг. № 22 Преживяемост (обща)



Фигура № 22 илюстрира общата преживяемост на оперираните пациенти с ГИСТ.

Прави впечатление разликата в преживяемостта при пациентите със стомашна и извънстомашна локализация. Пациентите със стомашна локализация на тумора имат средна преживяемост 95 месеца при 95% доверителен интервал 77,934 –

113,742 месеца. Преживяемостта при локализация извън стомаха е 46 месеца при 95% доверителен интервал 31,488 – 60,937 месеца. За оценка на статистическото влияние на локализацията на тумора и преживяемостта се използваха методите на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware. И трите теста показаха статистическа значимост на локализацията на тумора за преживяемостта, съответно (p=0,005; p=0,008 и p=0,005). Средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от локализацията (стомашна и извънстомашна) е представена в таблица № 13.

Таблица № 13
Средна и медианна преживяемост на пациентите в зависимост от локализацията (стомашна и извънстомашна)

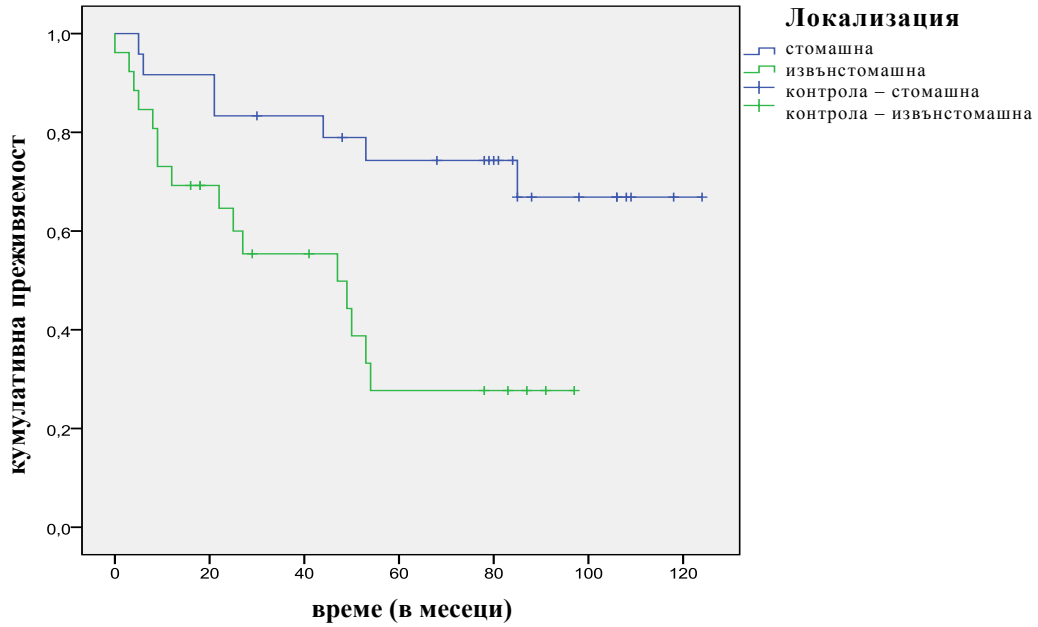
локализация	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал		изчислена	статистическа грешка	95% доверителен интервал	
			долна граница	горна граница			долна граница	Горна граница
стомашна	95,838	9,135	77,934	113,742	-	-	-	-
извън стомашна	46,212	7,513	31,488	60,937	47,000	20,971	5,897	88,103
Общо	**75,272**	**7,431**	**60,707**	**89,837**	**85,000**	-	-	-

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,064	1	**,005**
Breslow (Generalized Wilcoxon)	7,126	1	**,008**
Tarone-Ware	7,726	1	**,005**

Зависимостта на преживяемостта от локализацията на тумора е представена във фиг. № 23.

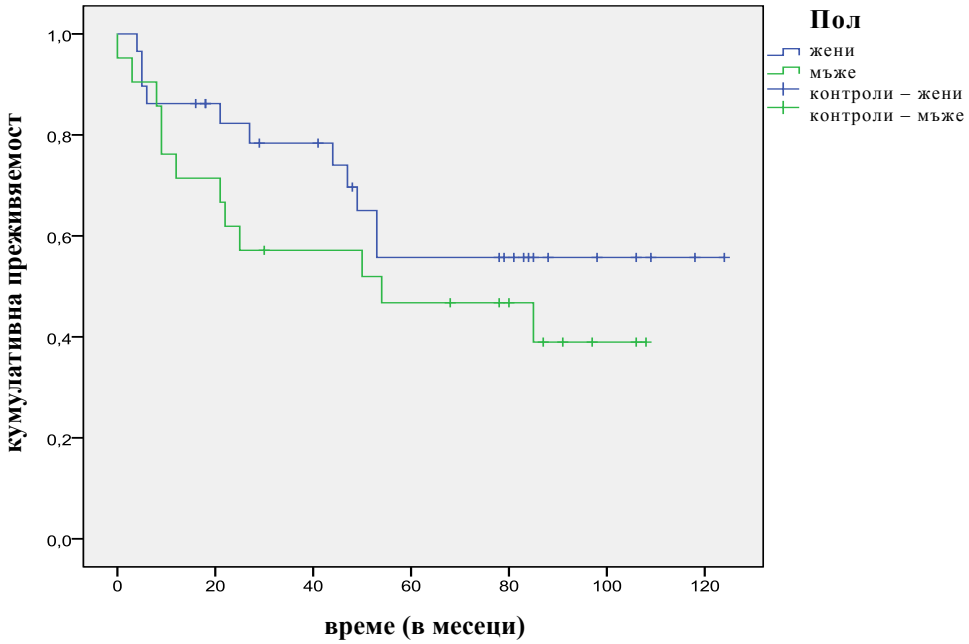
Фиг. № 23 Преживяемост (по локализация)



По отношение на пола не се наблюдава значима разлика в преживяемостта (p=0,278). При жените средната преживяемост е 82,83 месеца, а при мъжете е 59,29 месеца.

Кумулативната преживяемост по отношение на пола при пациенти с ГИСТ е представена на фиг. № 24.

Фиг. № 24 Преживяемост (по пол)



За установяване на прогностичните фактори отнасящи се до преживяемостта се анализираха редица фактори.

Големината на тумора е статистически значим показател. При пациенти с големина на тумора под 5 см, средната преживяемост е 72,547 месеца при 95% доверителен интервал 55,053 – 90,041. При размер на тумора над 20 см средната преживяемост е 5,833 месеца при 95% доверителен интервал 2,423 – 9,244. Приложените тестове Log Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware за оценка на влиянието на размера на тумора за преживяемостта са сигнификантни (p = 0,000).

Средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от размера на тумора е представена на табл. № 14.

Таблица № 14

Средна и медианна преживяемост на пациентите в зависимост от размера на тумора

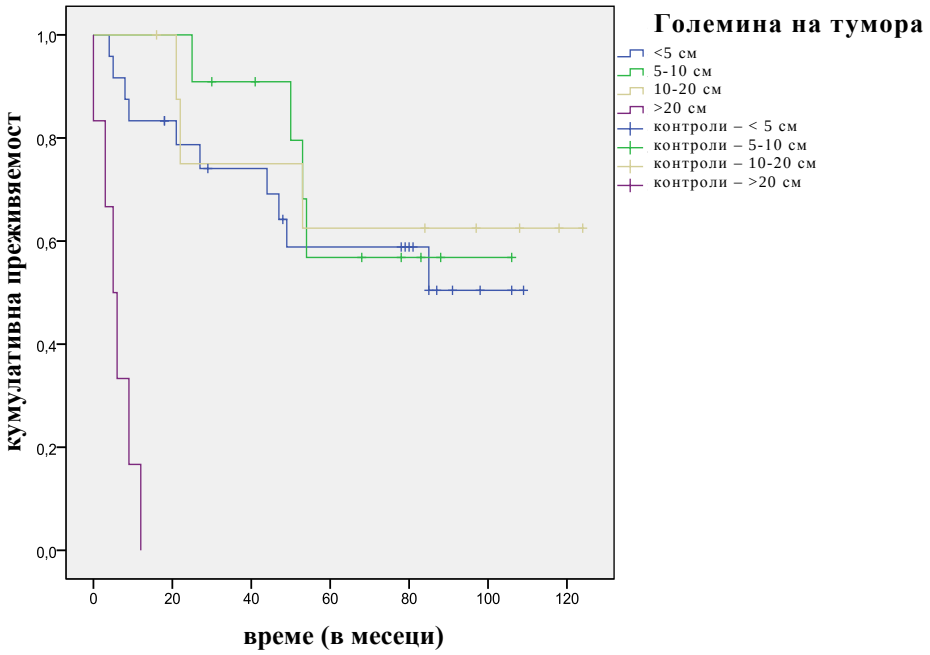
Групи по размер на тумора	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал		изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал	
			долна граница	горна граница			долна граница	горна граница
<5cm	72,547	8,925	55,053	90,041	-	-	-	-
5-10cm	80,341	9,884	60,969	99,713	-	-	-	-
10-20cm	89,500	16,072	57,999	121,001	-	-	-	-
>20cm	5,833	1,740	2,423	9,244	5,000	1,837	1,399	8,601
Общо	**75,272**	**7,431**	**60,707**	**89,837**	**85,000**	-	-	-

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	44,126	3	**,000**
Breslow (Generalized Wilcoxon)	42,398	3	**,000**
Tarone-Ware	43,247	3	**,000**

Средната и медианнат преживяемост на пациентите в зависимост от размера на тумора е представена графично на фиг. № 25.

Фиг. № 25 Преживяемост (по големина)



Инфилтрацията на тумора към съседни органи е значим прогностичен фактор. Приложените тестове Log Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware за оценка на влиянието на размера на тумора за преживяемостта са сигнификантни – съответно 0,003, 0.018 и 0,008. Средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от инфилтрацията на тумора е представена в табл. № 15.

Таблица № 15
Средна и медианна преживяемост на пациентите в зависимост от инфилтрацията на тумора към съседни органи

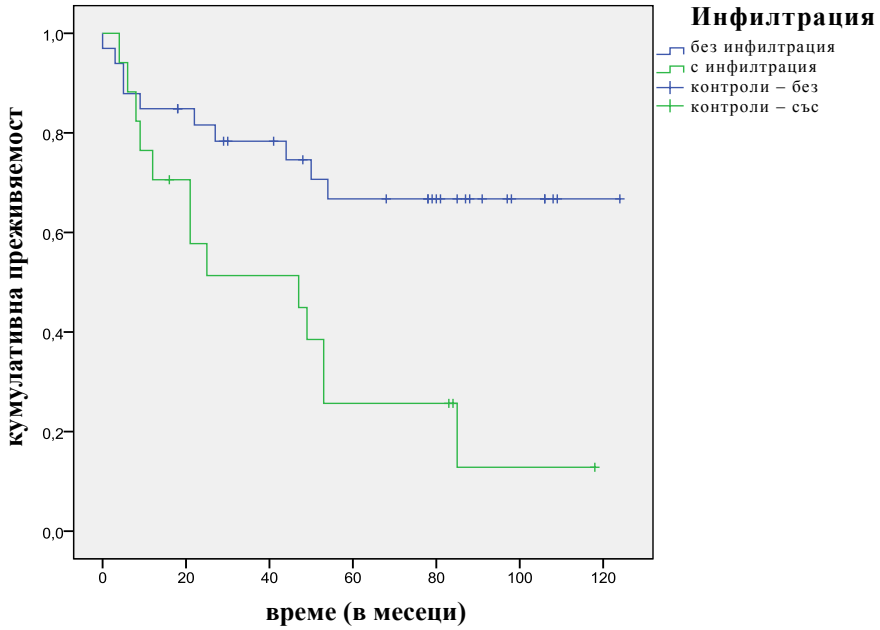
Инфил-трация	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал		изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал	
			долна граница	горна граница			долна граница	горна граница
Без инфилтрация	90,748	8,778	73,544	107,952	-	-	-	
С инфилтрация	45,610	9,570	26,852	64,367	47,000	25,162	,000	96,318
Общо	**75,272**	**7,431**	**60,707**	**89,837**	**85,000**	-	-	-

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,733	1	**,003**
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,577	1	**,018**
Tarone-Ware	7,024	1	**,008**

Фиг. № 26 представя графично средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от инфилтрацията на тумора към съседни органи.

Фиг. № 26 Преживяемост (инфилтрация)



Анализирахме данните за броя митози на едно зрително поле на голямо увеличение, като фактор на преживяемостта. За тази цел пациентите бяха разделени на две групи – под 5 митози на зрително поле и над 5 митози на зрително поле като взехме под внимание и размера на тумора. Туморите бяха разделени по размер в четири групи – до 2 см, от 2-5 см, 5-10 см и над 10 см.

От анализа на резултатите установихме, че в първата група с брой митози под 5 резултатите нямат статистическа значимост. Във втората група пациенти с митози над 5 и при трите теста Log Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware

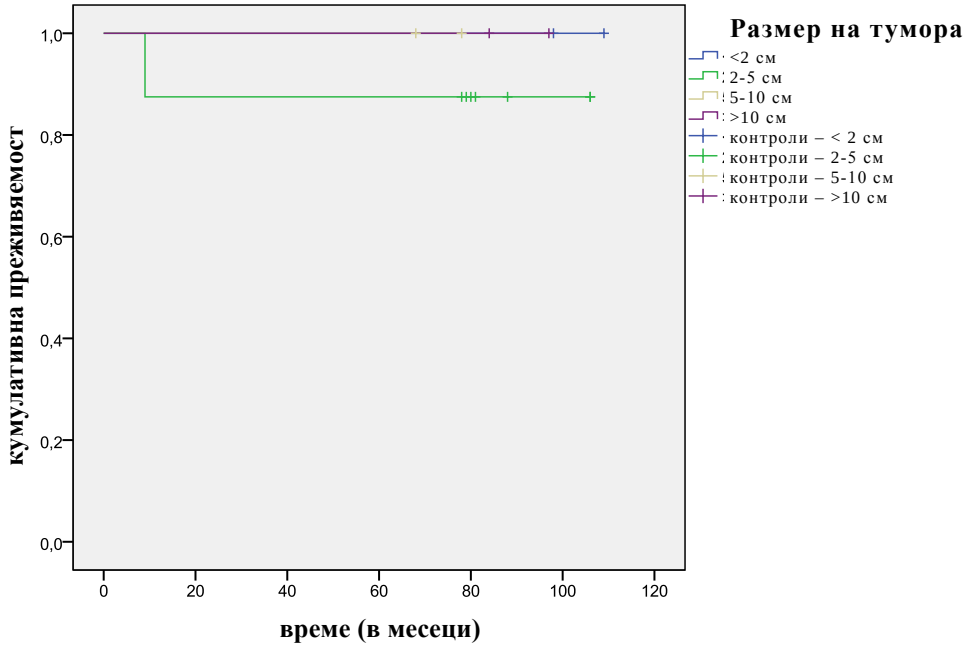
резултатите показват статистическа значимост, съответно p = 0,013; 0,002 и 0,003. (табл. 16).

Таблица № 16: Резултати от сравнението между групите пациенти с под 5 и над 5 митози на зрително поле на голямо увеличение

Митози		Chi-Square	df	Sig.
<5	Log Rank (Mantel-Cox)	,750	3	**,861**
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	,750	3	**,861**
	Tarone-Ware	,750	3	**,861**
>5	Log Rank (Mantel-Cox)	10,701	3	**,013**
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	14,734	3	**,002**
	Tarone-Ware	13,647	3	**,003**

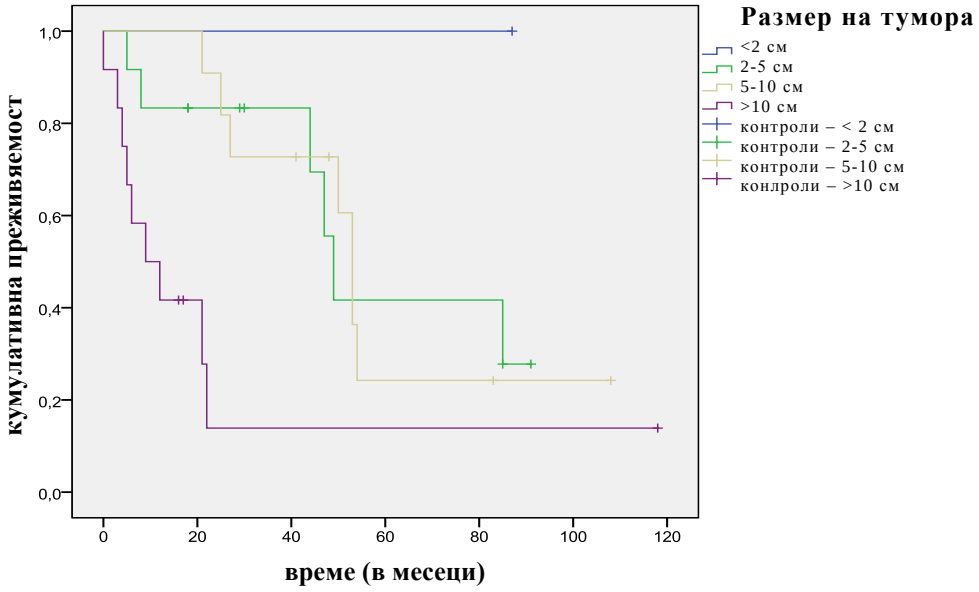
Преживяемостта на групата пациенти с по-малко от 5 митози на зрително поле, в зависимост от размера на тумора е представена на фиг. № 27.

Фиг. № 27 Преживяемост (митози =< 5 – по размер)



Преживяемостта на групата пациенти с повече от 5 митози на зрително поле, в зависимост от размера на тумора е представена на фиг. № 28.

Фиг. № 28 Преживяемост (митози > 5 – по размер)



По отношение на броя митози прави впечатление разликата в преживяемостта при пациентите с под 5 митози и над 5 митози на зрително поле. Пациентите с под 5 митози имат средна преживяемост 101,857 месеца при 95% доверителен интервал 88,366 – 115,348 месеца. Преживяемостта при пациенти с повече от 5 митози е 53,150 месеца при 95% доверителен интервал 37,806 – 68,495 месеца. За оценка на статистическото влияние на броя митози и преживяемостта се използваха методите на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware. И трите теста показаха статистическа значимост на броя митози за преживяемостта, съответно (p=0,000; p=0,002 и p=0,001). Средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от броя митози е представена в табл. № 17.

Таблица № 17: Средна и медианна преживяемост на пациентите в зависимост от броя митози на едно зрително поле на голямо увеличение

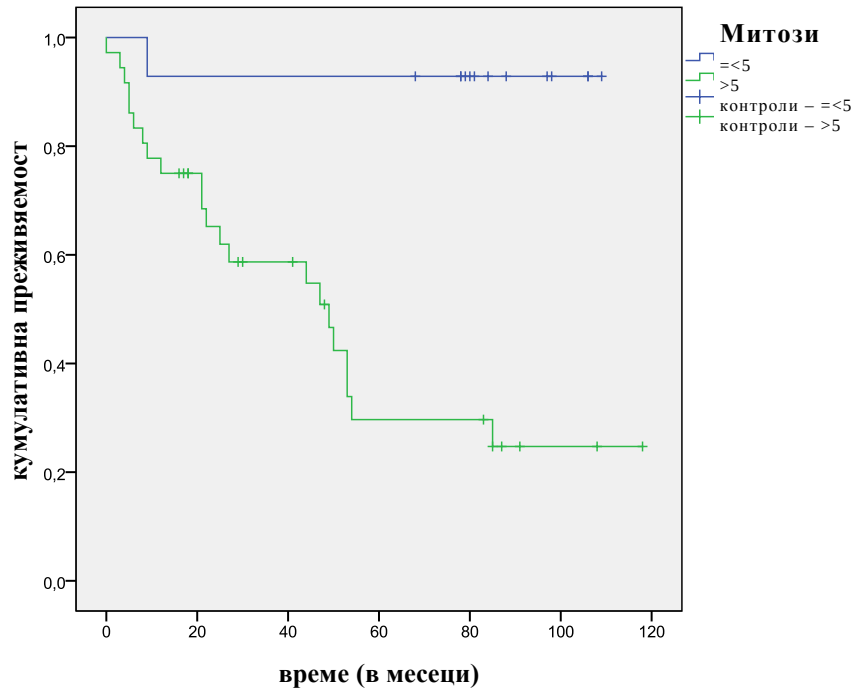
митози	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал		изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал	
			долна граница	горна граница			долна граница	Горна граница
<5	101.857	6.883	88.366	115.348	-	-	-	-
>5	53.150	7.829	37.806	68.495	49.000	13.019	23.484	74.516
Overall	**71.643**	**7.044**	**57.836**	**85.449**	**85.000**	-	-	-

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,936	1	**,000**
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,775	1	**,002**
Tarone-Ware	11,418	1	**,001**

Фиг. № 29 представя графично средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от броя митози на едно зрително поле при голямо увеличение.

Фиг. № 29 **Преживяемост (митози)**



Един от изключително важните прогностични фактори за преживяемостта е руптурата на туморната капсула. При анализа на резултатите веднага прави впечатление средната преживяемост на пациентите, при които не е нарушена целостта на туморната капсула и тези, при които туморът е отстранен с нарушаване на целостта му. Средната преживяемост при п циентите с капсулна руптура е 23,635 месеца при 95% доверителен интервал 4,224-43,046 месеца, а при пациентите без нарушаване на туморната капсула е 82,645 месеца при 95% доверителен интервал 70,443-94,848 месеца.За да се оцени статистическото влияние на нарушаването на туморната капсула върху преживяемостта се използваха методите на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware. И трите теста показаха, че нарушаването на туморната капсула е значим прогностичен фактор за преживяемостта (p=0,000). Резултатите за средната и медианна преживяемост на пациентите в зависимост от целостта на туморната капсула са представени на табл. № 18.

Таблица № 18: Средна и медианна преживяемост на пациентите в зависимост от целостта на туморната капсула

Капсулна руптура	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал		изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал	
			долна граница	горна граница			долна граница	горна граница
С капсулна руптура	23,635	9,904	4,224	43,046	9,000	4,194	,780	17,220
Без капсулна руптура	82,645	6,226	70,443	94,848	-	-	-	-
общо	**71,643**	**7,044**	**57,836**	**85,449**	**85,000**	-	-	-

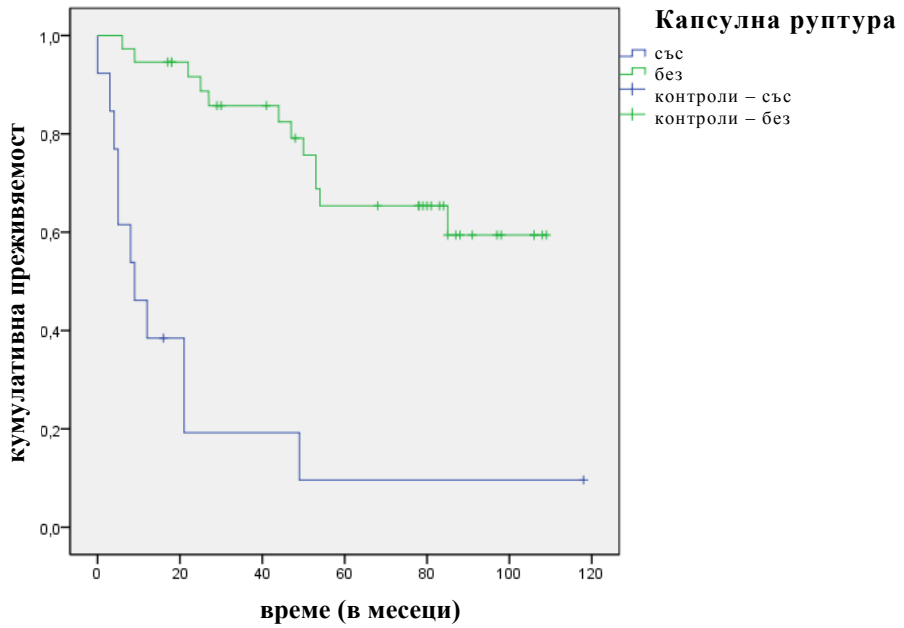
Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	27,701	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	30,294	1	,000
Tarone-Ware	29,689	1	,000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Capsule rupture.

Фиг. № 30 представя графично средната и медианната преживяемост на пациентите в зависимост от целостта на туморната капсула.

Фиг. № 30 **Преживяемост**



Определихме и преживяемостта на базата на предшестваща биопсия или наличието на предходна оперативна интервенция. Средната преживяемост на пациентите без предоперативна биопсия е 81,660 месеца при 95% доверителен интервал 64,715-98,605 месеца. При пациенти с предоперативна биопсия или предшестваща операция средната преживяемост е 49,440 месеца при 95% доверителен интервал 32,963-65,917 месеца. И трите теста на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware показаха, показаха че има статистическа значимост за преживяемостта наличието или отсъствието на предоперативна биопсия, както и наличието на предшестваща операция (p=0,060; 0,051; 0,057). Резултатите от средната и медианна преживяемост при пациентите без предоперативна биопсия и пациенти с предоперативна биопсия или предшестваща операция са представени на таблица № 19.

Таблица № 19: Средна и медианна преживяемост на пациентите без предоперативна биопсия и пациенти с предоперативна биопсия или предшестваща операция

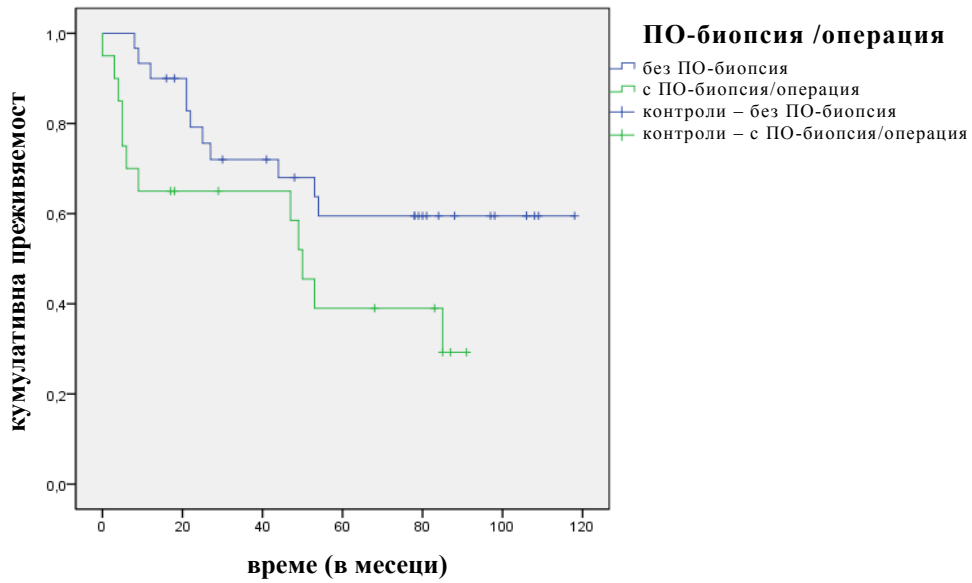
Група пациенти	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал		изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал	
			долна граница	горна граница			долна граница	горна граница
Без предоперативна биопсия	81,660	8,645	64,715	98,605	-	-	-	-
Предоперативна биопсия или предшестваща операция	49,440	8,407	32,963	65,917	50,000	3,698	42,751	57,249
общо	**71,643**	**7,044**	**57,836**	**85,449**	**85,000**	-	-	-

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,534	1	**,060**
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,821	1	**,051**
Tarone-Ware	3,627	1	**,057**

На Фиг. № 31 е прдставена графично средната и медианната преживяемост на пациентите без предоперативна биопсия и пациенти с предоперативна биопсия или предшестваша операция.

Фиг. № 31 **Преживяемост**



Сравнихме и преживяемостта на пациентите, които са оперирани без да се наруши целостта на тумора интраоперативно и без да е налице предоперативна биопсия с пациенти, при които е нарушена капсулата и имат предоперативна биопсия. Прави впечатление, че при първата група средната преживяемост е 88,183 месеца при доверителен интервал 73,952-102,414 месеца за 95% от тях. При пациенти с капсулна руптура и предоперативна биопсия преживяемостта е 52,170 месеца при 95% доверителен интервал 33,591-70,750 месеца. И трите теста на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware показаха, че наличието на капсулна руптура и предоперативна биопсия и запазване на целостта на туморната капсула и отсъствието на предоперативна биопсия имат статистическа значимост за преживяемостта (p=0,002; 0,001; 0,002). В таблица № 20 са представени резултатите за средната и медианна преживяемост на пациентите с капсулна руптура/предоперативна биопсия и пациентите без капсулна руптура и предоперативна биопсия.

Таблица № 20: Средна и медианна преживяемост на пациентите с капсулна руптура / предоперативна биопсия и пациентите без капсулна руптура и предоперативна биопсия

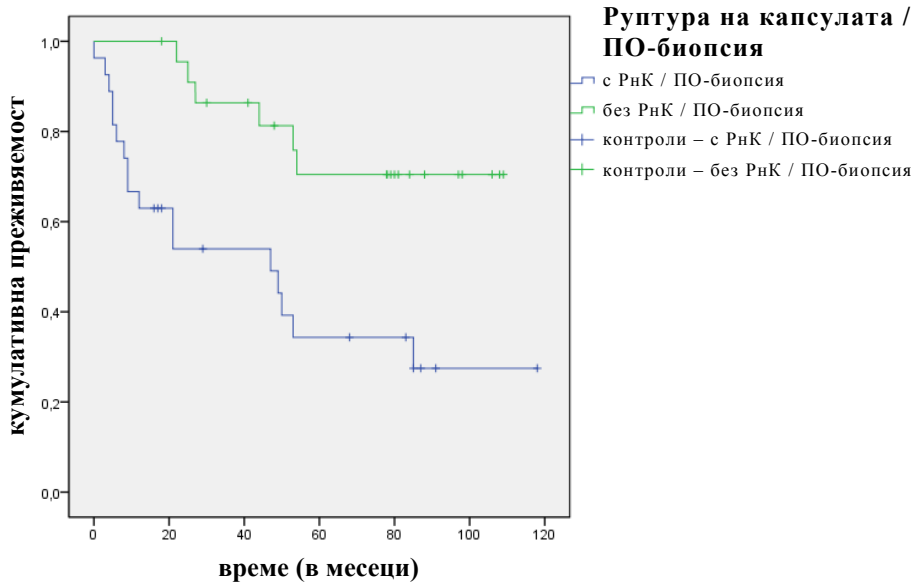
Група пациенти	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал		изчис-лена	статис-тическа грешка	95% доверителен интервал	
			долна граница	горна граница			долна граница	горна граница
С капсулна руптура / предоперативна биопсия	52,170	9,479	33,591	70,750	47,000	19,964	7,870	86,130
Без капсулна руптура или предоперативна биопсия	88,183	7,261	73,952	102,414	-	-	-	-
Общо	**71,643**	**7,044**	**57,836**	**85,449**	**85,000**	-	-	-

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,366	1	**,002**
Breslow (Generalized Wilcoxon)	10,398	1	**,001**
Tarone-Ware	10,013	1	**,002**

Фиг. № 32 представя графично средната и медианната преживяемост пациентите с капсулна руптура/предоперативна биопсия и пациентите без капсулна руптура и предоперативна биопсия.

Фиг. № 32 Преживяемост



V. ОБСЪЖДАНЕ

Гастроинтестиналните стромални тумори бележат нов етап в онкологията на солидните тумори след 1998 год. Той се характеризира с бурно развитие на молекулярната патология на този вид тумори, тяхното значение за диагностиката и насоченото търсене на патологията, от което следва и създаването на ефективна терапия, селективно потискаща абнормните пътища на туморната генеза. Това доведе до значимо подобряване на резултатите от лечението на болните. Рядко в медицината преди се е наблюдавало такова бързо развитие на определени клонове в науката, водещи до толкова ефективно лечение на това животозастрашаващо заболяване[131].

В България само при 14 (39%) от 36 болни с лейомиосаркоми за 2005-2006 г. се установява сигурна хистологична диагноза и имунохистохимично изследване за злокачествен ГИСТ.

Отношението на пациентите с ГИСТ, диагностицирани и лекувани в КОЧПХ за периода 2005-2013 г. отнесени към пациентите с неоплазми е 1.011%, което потвърждава становището на повечето автори за редкостта на случаите на ГИСТ в световен мащаб.

Приема се, че случаите на ГИСТ се увеличават, като част от причините са по-голямата осведоменост, генетичните достижения и имунохистохимичната диагностика.

По литературни данни заболеваемостта в двата пола е една и съща, въпреки че някои проучвания съобщават, че има лек превес на мъжете[91].

От оперираните в КОЧПХ и Клиника по хирургия 50 пациенти с ГИСТ 29 (62.1%) са жени и 21 (42.9%) са мъже. Съотношението жени : мъже е 1.45:1, без това да е статистически значима разлика.

ГИСТ обикновено се развива във възрастта между 60 и 70 години[119]. Възрастовият диапазон на пациентите в нашето проучване е от 31 г. до 84 г., като средната възраст е 62 г. Пикът е в петата декада 32%. 26% са във възрастта между 60-70 год., а най-малък е процентът във възрастовия диапазон 30-40 г. Тези резултати потвърждават данните от световната литература – ГИСТ са рядкост във възрастта под 40 г. [119]

Най-честата локализация в нашето проучване е стомахът 47.92%, следват тези с екстраперитонеална локализация – 18.75%, тънко черво – 12.5%, дуоденума, ректума и интраабдоминалната локализация – 4.17%, Мекеловия дивертикул и дебелото черво – 2.08%. Тези резултати потвърждават литературните данни за най-честата локализация на ГИСТ – стомашната. По литературни данни тя е 39-70%, следват тънкото черво - 20-32%, ректума – 10%, дебелото черво – 5%, интраабдоминалните локализации – 5% и мезентериалните – 2%[26, 27, 90, 120].

Големината на туморната формация със стомашна локализация варира от 1.5 см до 20 см. Най-голямата формация с екстраперитонеална локализация е 50 см. Разпределението на пациентите, съобразно големината на туморната формация е както следва – 12% с големина до 2 см, 28% с размери от 2 см до 5 см и по 30% са случаите с големина от 5 см до 10 см и на 10 см. По литературни данни размерите на туморите могат да варират от милиметри до над 30 см в диаметър[44, 106, 144].

Клиничната картина е неспецифична. Симптомите са в зависимост от местоположението на туморната формация. Те се проявяват най-често, когато туморната формация е нарастнала твърде много и ангажира околни органи. В анализа на проследените пациенти в съответствие със съвременните литературни данни най-честият симптом е абдоминалната болка. Наблюдава се в 61,76%. Тя

е водеща при стомашна (29,41%), екстраперитонеална (11,76%), тънкочревна (8,82%) и дуоденална (5,88%) локализация на тумора. Други неспецифични симптоми са отпадналост и лесна уморяемост, които са съответно 26,47% и 23,57%. Като случайна находка, диагностицирана в хода на друго заболяване са 5,88% от случаите. На контролен преглед, без да има симптоматика са диагностицирани 11,76% от туморите. Независимо, че симптоматиката е неспецифична, локализацията на тумора е определяща в клиничната картина. В разглеждания материал в 8,82% има кръв в изпражненията, а тумора в тези случаи е с локализация в ректума[175].

Лабораторните данни не показват специфичност по отношение на диагнозата. Биохимичните показатели, хемостазните показатели, туморните маркери CA 19-9, CEA, AFP са в референтни граници. Като отклонение се установи наличието на анемичен синдром в 58,82% от случаите, който се дължи на авансиране на заболяването. Анемичният синдром не може да бъде приет като определящ, тъй като се наблюдава и при други неоплазмени или хематологични заболявания.

Образните изследвания са в основата на предоперативната диагностика, поради липсата на специфични клинични данни и лабораторни изследвания.

Най-често използваният метод е ултразвуковото изследване, провежда се при 100% от пациентите. То е лесно изпълнимо, достъпно, но е доста субективно по отношение на информацията, която предоставя, тъй като неспецифичните находки, метеоризма, дебелината на коремната стена могат да променят интерпретацията на образите. По-голяма информативна стойност има ендоскопската ехография. Тя дава възможност за определяне на размера и границите на тумора, както и извършване на биопсия под ендоскопски контрол, тъй като тя може да бъде полезна за избора на по-нататъшно лечение. Такова е

отношението към тези диагностични методи и на почти всички съвременни автори[1, 139]. При пациенти с локално авансирал или метастатичен ГИСТ тези диагностични методи се явяват задължителна стъпка в лечението, тъй като чрез биопсията може да се започне таргетно лечение с тирозинкиназни инхибитори, за намаляване на размерите на тумора и възможност за последващо оперативно лечение.

Ендоскопското изследване в нашия материал е използвано при 70,59% от пациентите. Но то не е информативно за по-голямата част от случаите, тъй като е с диагностична стойност само при мукозни лезии.

Мненията за извършване на ендоскопска биопсия предоперативно в случаите, когато е възможна резекция на тумора са противоречиви. Ендоскопистът трябва да прецени ползата и риска от ендоскопската биопсия. Биопсия за потвърждаване на диагнозата (хистология и имунохистохимия) преди започване на лечението се препоръчва при:

- съмнение за друг субмукозен тумор
- ГИСТ с метастази
- провеждане на неадювантна терапия
- при пациенти с висок оперативен риск
- за установяване на естеството на субмукозния тумор, особено при нетипични белези от ендоскопията или ендоскопската ехография.

Ендоскопското изследване е включено и в алгоритъма за проследяване на пациентите, поради риск от потенциална малигненост на всички ГИСТ. Повечето случаи рецидивират през първите 2-5 години и се препоръчва интензивен контрол за този период от време. Гастроинтестинална ендоскопия трябва да бъде извършена на 6-ия и 12-ия месец след операцията, а след това на всеки две години[1].

С най-голяма диагностична стойност е компютърната томография. Използвана е в 64,70% от пациентите. Тя дава най-точна информация за големината и локализацията на туморната формация, за характеристиката на формацията, за инфилтрацията на съдове и съседни органи. КТ е метод, който предоперативно прецизно определя резектабилността на процеса, наличието на метастази и последващото терапевтично поведение. Компютърната томография е стандартен диагностичен метод, който се използва и в следоперативния период за проследяване на пациентите и отговора към тирозинкиназната терапия. Такова е становището на повечето съвременни автори.

Позитрон емисионната томография (PET/CT) има много висока чувствителност при намиране на туморни формации с висок глюкозен метаболизъм, но не е специфична при поставяне на диагнозата ГИСТ. PET/CT има роля в стадирането при първоначално представяне на пациенти с ГИСТ. Макар стадирането на пациенти с ГИСТ чрез PET/CT да не е стандарт, в много случаи може да промени стадия на заболяването, поради откриването на неустановени с конвенционалните образни методи зони на дисеминиране. Следоперативно PET/CT дава възможност за оценка на разпространението на ГИСТ и необходимостта от лечение с тирозин-киназен инхибитор. Всички ангажирани с проблема ГИСТ имат еднакво отношение към PET/CT[3, 45].

В нашия материал двама пациенти са подложени на оперативно лечение, след проследяване чрез PET/CT с оглед оценка отговора на лечението с тирозинкиназен инхибитор. И при двамата пациенти находката е диагностицирана без да има клинична симптоматика. При един от пациентите, оперирани в клиниката, следоперативно е диагностицирана метастаза, която на фона на лечение с Imatinib не дава биологична активност. При друг пациент в следоперативния период се наблюдава рецидив на заболяването, което налага

радиохирургия с кибернож и смяна на консервативното лечение от Imatinib (Gleevec) със Sunitinib (Sotenta).

Нашите данни, макар и скромни потвърждават данните от съвременните публикации за възможността от ранна оценка на отговора към таргетното лечение с Imatinib.

PET/CT позволява установяване на по-голям брой неустановени до момента метастази, ранно потвърждение на ефекта от терапията с тирозин-киназни инхибитори, освен това за разлика от морфологичните образни методики носи прогностична информация. Възможността за метаболитно проследяване чрез PET/CT се използва за установяване на вторична резистентност към Imatinib, която се обуславя от втора мутация. Това може да бъде диагностицирано чрез PET/CT много по-рано, отколкото с останалите образни методики[50].

PET-CT може да бъде полезна за наблюдение отговора към терапията, появата на резистентност и там, където има неточност на КТ, но не може да замести контрастно усилената КТ.

Всички образни изследвания трябва да бъдат представени в стандартен и последователен формат и да се разглеждат и обсъждат с мисъл за ГИСТ. Интерпретирането на образните резултати в тази посока и проследяването на пациентите ще улесни значително диагностиката и предоперативното поведение.

Окончателната диагноза ГИСТ се поставя след хистологично и имунохистохимично изследване. В нашия материал, в разпределението на хистологичните варианти, без да се отчита локализацията преобладават смесените варианти (31%), следвани от вретеновидноклетъчните (20%) и епителоидните (18,37%), което не е в пълно съответствие с резултатите на други

автори, където преобладават вретеновидноклетъчните. Това вероятно се дължи на факта, че в част от биопсичните отговори (31%) вариантът не е отбелязан.

Хирургичното лечение е в основата на лечението на ГИСТ. Изборът на оперативна намеса се базира на предоперативните образни изследвания, но изборът на окончателното решение за вида на оперативната намеса се взема интраоперативно. Целта на операцията е пълно отстраняване на тумора, без да се наруши неговата цялост, за да се избегне дисеминацията на процеса в коремната кухина. Това са основни и общоприети постулати за всички, занимаващи се с ГИСТ, към които се придържаме и ние[2, 149].

Лимфна дисекция не се изисква предвид ниската честота на метастази в регионалните лимфни възли[41, 82]. Тя се препоръчва само при авансирали процеси с ангажиране на лимфните възли. Независимо, че ГИСТ рядко метастазират по лимфен път, при макроскопски увеличени лимфни възли в клиниката се извършва лимфна дисекция. В два от случаите на стомашна локализация на първичния тумор се установява наличие на метастази в лимфни възли. Това определя по-агресивния подход и извършването на операция, съобразена с онкологичните принципи. Т. е. нашият опит не е съвсем солидарен със становището на редица автори и ние се придържаме към по-щателните регионални лимфни дисекции.

При анализа на материала установихме, че от всички оперирани пациенти в КОЧПХ и КХ в 96% оперативните интервенции са радикални и само при 4% е извършена експлоративна лапаротомия с биопсия на туморната формация. В КОЧПХ и в Клиника по хирургия оперативните намеси са изключително агресивни с цел отстраняване на туморната формация, за да се подобри преживяемостта и да се даде шанс на следоперативното консервативно лечение с тирозинкиназни инхибитори. Това поведение е съобразено със световните

тенденции в хирургичното лечение. В съвременната литература се препоръчва широка локална резекция за отстраняване на целия тумор и постигане на R0 резекция[31, 149]. Приема се за абластична границата, отстояща на 2 см от тумора, но това не винаги е възможно. Стремежът е да се запази функцията на органа, но не за сметка на R0 резекцията. В случаите, когато са засегнати съседни органи се препоръчва резекция en bloc, когато това е възможно[31].

Изборът на оперативна интервенция се определя от големината на туморната формация, локализацията й и инфилтрацията й към съседни органи и съдове.

В разглеждания материал най-голям е броят на стомашните операции – 23 радикални и 1 една експлоративна лапаротомия с биопсия. Когато бе възможно се предпочиташе ограничена резекция и възстановяване целостта на стомашно чревния пасаж, като по този начин се осигурява максимален следоперативен комфорт и бързо възстановяване. Това е възможно тогава, когато големината на туморната формация е по-малка. В един от случаите ГИСТ е случайна находка в хода на оперативната интервенция по повод на остър холецистит. В друг случай, независимо от големите размери – 10 см, ГИСТ е разположен по голямата кривина и позволява парциална резекция, което корелира с данните от световната литература. При 21,73% от пациентите със стомашна локализация на тумора е извършена стомашна резекция и възстановяване по Billroth I или Billroth II, което е в обем, позволяващ радикално оперативно лечение и осигуряващ по-добро качество на живот в следоперативния период. При шест пациенти (26,08%) е извършена гастректомия, спленектомия и оментектомия. В 13% гастректомията е съчетана с панкреатична резекция, поради инфилтрация. Този подход обаче е неефективен при локално авансирали тумори. Такъв е и случай от нашия материал, при който се установява лимфогенна и хематогенна дисеминация. Това

налага извършване на блокова резекция – гастректомия, спленектомия, оментектомия, резекция на опашката на панкреаса, лява лобектомия на черния дроб, екстирпация и термоаблация на чернодробни лезии. Такива пациенти могат да бъдат подложени на неадювантна химиотерапия с Imatinib, за да се намали туморният обем, като по този начин пълната резекция е по-лесна и по-безопасна. Това обаче е възможно, ако предоперативно е проведена тънкоиглена биопсия и е извършено имунохистохимично изследване за потвърждаване на диагнозата ГИСТ. В нашия материал тънкоиглена биопсия е проведена в един случай на метастатична лезия, като диагнозата не е била категорична. Такива са и литературните данни – в проучване на Mayo Clinic[89] в 54% от случаите на тънкоиглена аспирационна биопсия е поставена диагнозата ГИСТ. При тях в зависимост от инфилтрацията на съседни органи са извършени различни по обем блокови резекции. Целта им е да се отстрани изцяло туморния процес и да се даде възможност за последващо лечение.

Тънкочревните и дебелочревни резекции са извършени в необходимия обем по стандартите за абластичност. В 25% е извършена тънкочревна сегментна резекция, при 25% е екстирпирана туморна формация с тънкочревна резекция. При един от пациентите се е наложило, освен чревна резекция и резекция на пикочния мехур, поради инфилтрация. В случаите с ректална локализация е извършена ампутация на ректума. Проблем при пациентите с тънкочревна локализация е диагностиката на тези тумори и лошата прогноза. Множество проучвания[39, 88, 112, 122, 124] съобщават за по-ниска преживяемост при тънкочревната локализация, оспрямо тази при стомашната локализация. По литературни данни в около 70% от пациентите с коло-ректален ГИСТ те са злокачествени и съществува риск от далечни метастази, но локорегионалният рецидив е рядък. Двама от нашите пациенти с дебелочревна локализация, на

които е извършена радикална операция, в периода на проучването развиват локален рецидив на фона на консервативно лечение с Imatinib.

Интерес представляват случаите на дуоденален ГИСТ, тъй като по литературни данни ГИСТ на дуоденума е рядка локализация – едва 4,5%[85, 119, 144, 161]. За тази локализация съществуват спорове за оптималното хирургично лечение. Както в редица проучвания[59, 119, 169, 174], така и в нашия материал обемът на оперативната интервенция – сегментна резекция или дуоденохемипанкреатична резекция, се определя от локализацията на туморния процес. При субсерозно разположени тумори, които не са диагностицирани ендоскопски, може да се имитира туморна лезия на панкреаса. Големите тумори, разположени в десцендентната част на дуоденума и с участието на Papilla Vateri се лекуват чрез дуоденохемипанкреатектомия. Дискутабилен е въпросът уместно ли е използването на клиновидната резекция при дуоденална локализация на тумора, тъй като вероятността от рецидив е много по-голяма. Приема се, че сегментната резекция е за предпочитане пред клиновидната[11]. По литературни данни[59, 119, 169] сегментната резекция на дуоденума и дуоденохемипанкреатектомията са сравними като преживяемост, при липса на местни рецидиви. В нашия материал са разгледани два случая с ГИСТ на дуоденума– единият е с предоперативна диагноза тумор на главата на панкреаса, а интраоперативно е установена туморна формация с големина 8 см, ангажираща главата на панкреаса и процесус унцинатус, което налага извършване на дуоденохемипанкреатична резекция. В другия случай лезията е с големина 3 см и изхожда от D3 на дуоденума и позволява сегментна резекция. И двете пациентки в следоперативния период са без рецидив на заболяването. Независимо от предпочитанията целта е да се осигури добър онкологичен контрол и да се сведе до минимум оперативната заболеваемост и смъртност.

Предизвикателство в нашия материал представляват пациентите с екстрагастроинтестинална локализация. Това е така, поради големите размери на туморите от 3,5 см до 50 см. Те дават симптоматика, когато достигнат големи размери и започнат да притискат и инфилтрират съседни органи. Това е причината да се налагат различни по обем блокови резекции. В разгледаната серия подходът е изключително индивидуален. В един от случаите, поради размерите и инфилтрацията на съдове и съседни органи е извършена циторедукция. В 44,44% от случате, поради това, че туморът е добре отграничен се оказа възможно да бъде екстирпиран без да се нарушава целостта му. Като пример за радикалния оперативен подход, възприет в клиниката, когато това е възможно, са блоковите резекции, извършени при останалите пациенти. В единия случай, освен екстирпация на тумора е извършена парциална стомашна резекция, спленектомия и атипична чернодробна резекция. В другия случай е екстирпирана туморната формация и е извършена спленектомия, оментектомия и лява хемирезекция на панкреаса. В трети случай е екстирпирана туморната формация, извършена е оментектомия, спленектомия, лява резекция на панкреаса и лява супрареналектомия. От анализа на резултатите се вижда, че обемът на оперативната интервенция се определя от големината, разположението и отношението на тумора към околните структури. Не на последно място е и общото състояние на пациента и възможността да преодолее оперативната травма. Стремежът е да се подобри качеството на живот на пациента, да се отстрани интоксикацията и да се даде шанс за консервативна терапия.

В близо 40% от пациентите след резекция на първичния тумор се развива метастатична болест, а над 80% от метастазите се развиват в черния дроб и оментума[41]. Чернодробните резекции могат да намалят риска от развитие на

резистентни клонове при употреба на Imatinib[18, 176]. Резекциите на чернодробните лезии удължават преживяемостта без прогресия на заболяването, но тя се предприема само, ако оставащият паренхим е достатъчен. В подкрепа на това представяме пациент от нашата серия, опериран през 2004 г. по повод на тънкочревен тумор, който първоначално е диагностициран, като кистичен неврином-шваном. През 2007 г. по повод на метастатична лезия се извърши чернодробна резекция и се постави диагноза ГИСТ. От 2007 г. до момента е на терапия с Imatinib. На фона на консервативното лечение отново развива метастатична лезия и претърпява нова чернодробна резекция през 2014 год.

В клиниката са извършени чернодробни резекции на метастази и едновременни резекции на първичното огнище и на чернодробните метастази.

Обемът на извършените оперативни намеси в проследената от нас серия пациентие изключително разнообразен. В зависимост от големината и разположението са предпочетени органо съхраняващи резекции или, когато това не е възможно, се отстранява органът в необходимия онкологичен обем. При инфилтрация на процеса към съседни органи са извършвани блокови резекции с цел подобряване качеството на живот без туморна интоксикация, както и осигуряване на възможност за консервативно лечение. Подходът към всеки пациент е бил изключително индивидуален, съобразен от една страна с интраоперативната находка, а от друга страна - с общото състояние на пациента, придружаващата патология и възможността да понесе определен обем оперативна намеса.

Когато е диагностициран ГИСТ (доказан имунохистохимично) с големи размери и инфилтриране на съседни органи е уместно започване на терапия с Imatinib. При проследяване на пациента чрез PET/CT и максимален отговор от терапията за период 4-6 месеца може да бъде извършена оперативна

интервенция. По този начин се намалява обема на оперативната намеса, съответно и оперативната травма за пациента е сведена до минимум. Ето защо е необходимо предоперативно да бъде прецизно диагностициран, за да се избере подходящата стратегия.

При анализиране на резултатите по отношение на стадирането на пациентите по TNM класификацията установихме, че 54,16% от пациентите със стомашна локализация са в III и IV стадий. От пациентите с ретроперитонеална локализация 83,33% са в III и IV стадий. И в двете групи пациенти е видно, че по-голямата част са диагностицирани и оперирани в напреднал стадий. Това е така, защото ГИСТ нямат специфична симптоматика, няма специфични лабораторни изследвания, които да насочват в тази посока, туморните маркери не са специфични за тях. Симптоматиката се появява при авансиране на процеса. В световен мащаб данните са сходни – в 50% от случаите ГИСТ е в стадий на метастазирал процес, а 20% от заболелите протичат асимптоматично[66, 90].

Интерес представлява синхронното развитие на ГИСТ с други първични неоплазми. Едни от най-известните комбинации на ГИСТ с друг тумор са: триадата на Carney - епителоиден стомашен ГИСТ се асоциира с екстраадренален параганглиом и белодробен хондром, а при синдрома на Carney Stratakis съчетанието е между фамилен параганглиом и стомашен стромален сарком[8]. Описан е и ГИСТ на Мекелов дивертикул в съчетание с ректосигмоидален карцином[98], както и стомашен ГИСТ асоцииран с първичен хепатоцелуларен карцином[54]. При пациенти с неврофиброматоза също са били диагностицирани ГИСТ[32].

Интерес в нашата серия, независимо от ограничения брой пациенти, които са включени в нея представляват и асоциираните с ГИСТ други заболявания. Те представляват 6% от оперираните пациенти. В единия случай ГИСТ на мекелов

дивертикул е асоцииран с аденокарцином на сигмата. В друг случай екстрагастроинтестинална локализация на ГИСТ се изявява с фамилна мултипленна липоматоза. Третият случай е представен от стомашен ГИСТ, панкреатичен НЕТ и лейомиом на матката. Тези случаи представляват интерес не само в диагностично отношение и в избора на оперативно лечение, но и в периода на последващото консервативно лечение и наблюдение на пациента.

В ранния следоперативен период усложнения се наблюдаваха в 8% от пациентите, като от тях само 4% са от хирургично естество, което отговаря на данните от съвременната медицинска литературата[89]. Наблюдаваната ранна следоперативна смъртност в нашия материал е 2%, като тя е свързана с нехирургични усложнения.

В проведеното от нас проучване средната преживяемост на пациентите е 75,27 месеца при 95% доверителен интервал 60,707 - 89,837 месеца.

За установяване на прогностичните фактори за преживяемостта анализирахме редица фактори. От статистическата обработка на резултатите прави впечатление разликата в преживяемостта при пациентите с различна локализация на туморния процес. Пациентите със стомашна локализация на тумора имат средна преживяемост 95 месеца при 95% доверителен интервал 77,934 – 113,742 месеца. Преживяемостта при локализация извън стомаха е 46 месеца при 95% доверителен интервал 31,488 – 60,937 месеца. За оценка на статистическото влияние на локализацията на тумора и преживяемостта се използваха методите на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware. И трите теста показаха статистическа значимост на локализацията на тумора за преживяемостта, съответно ($p = 0,005$; $p = 0,008$ и $p = 0,005$).

Един от прогностичните фактори, който е статистически значим показател е големината на туморната формация. При пациенти с големина на тумора под 5 см средната преживяемост е 72,547 месеца. При размер на тумора над 20 см средната преживяемост е 5,833 месеца. Приложените тестове за оценка на влиянието на размера на тумора за преживяемостта са сигнификантни (p = 0,000).

Статистически значим прогностичен фактор е и инфилтрацията на тумора към съседни органи. Изчислената средна обща преживяемост без инфилтрация на тумора към съседни органи е 90,748 месеца при 95% доверителен интервал. Преживяемостта при инфилтрация е 45,610 месеца при 95% доверителен интервал. Приложените тестове Log Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware за оценка на влиянието на размера на тумора за преживяемостта са сигнификантни – съответно p = 0,003, 0.018 и 0,008.

Прогностичните критерии през годините с напредването на познанията за патогенезата на ГИСТ на молекулярно ниво са претърпели развитие. Към предложения от De Matteo критерий „размер“ Fletcher добавя броя митози, Miettinen предлага като критерий и локализацията на туморната формация. Joensuu към известните до този момент критерии добавя и капсулната руптура, като лош прогностичен маркер. Така се достига до наши дни, когато през 2013 год. прогностичните критерии включват размера и локализацията на туморната формация, капсулната руптура, броят на митозите и настъпилите мутации.

Стремежът в клиниката е да се работи по този консенсус. Целта на оперативните намеси е не само да се отстрани тумора, но да се отстрани без нарушаване на туморната капсула, за да се избегне дисеминацията в коремната кухина, което само по себе си е лош прогностичен белег. Тогава, когато това не е възможно, пациентите, независимо от останалите показатели се третират, като високо рискови за развитие на рецидив или далечни метастази.

При анализа на резултатите по отношение нарушаването на туморната капсула се установи, че средната преживяемост при пациентите с капсулна руптура е 23,635 месеца, а при пациентите без нарушаване на туморната капсула е 82,645 месеца. Приложените тестове Log Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware за оценка на влиянието на нарушаването на целостта на туморната капсула за преживяемостта са сигнификантни – p=0,000.

Дискутабилен е въпросът за диагностичната стойност на предоперативната биопсия от туморната формация. Ние сравнихме преживяемостта на пациентите, които са оперирани без да се наруши целостта на тумора интраоперативно и без да е налице предоперативна биопсия с пациенти при които е нарушена капсулата и имат предоперативна биопсия. Прави впечатление, че при първата група средната преживяемост е 88,183 месеца. При пациенти с капсулна руптура и предоперативна биопсия преживяемостта е 52,170. И трите теста на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware показаха статистическа значимост за преживяемостта (p=0,002; 0,001; 0,002).

По отношение на пола като прогностичен фактор не се наблюдава сигнификантна разлика в преживяемостта (p = 0,278).

При анализ на резултатите от броя митози, като фактор на преживяемостта се установи чувствителна разлика в преживяемостта при пациентите с под 5 митози и пациенти с повече от 5 митози.

Пациентите с под 5 митози имат средна преживяемост 101,857 месеца. Преживяемостта при пациенти с повече от 5 митози е 53,150 месеца. Приложените тестове на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware показаха статистическа значимост на броя митози за преживяемостта, съответно (p=0,000; p=0,002 и p=0,001).

Данните показват значението на екзактните хистологични и имунохистохимични изследвания за лечение на заболелите от ГИСТ, както и за продължителността на техния живот след операцията.

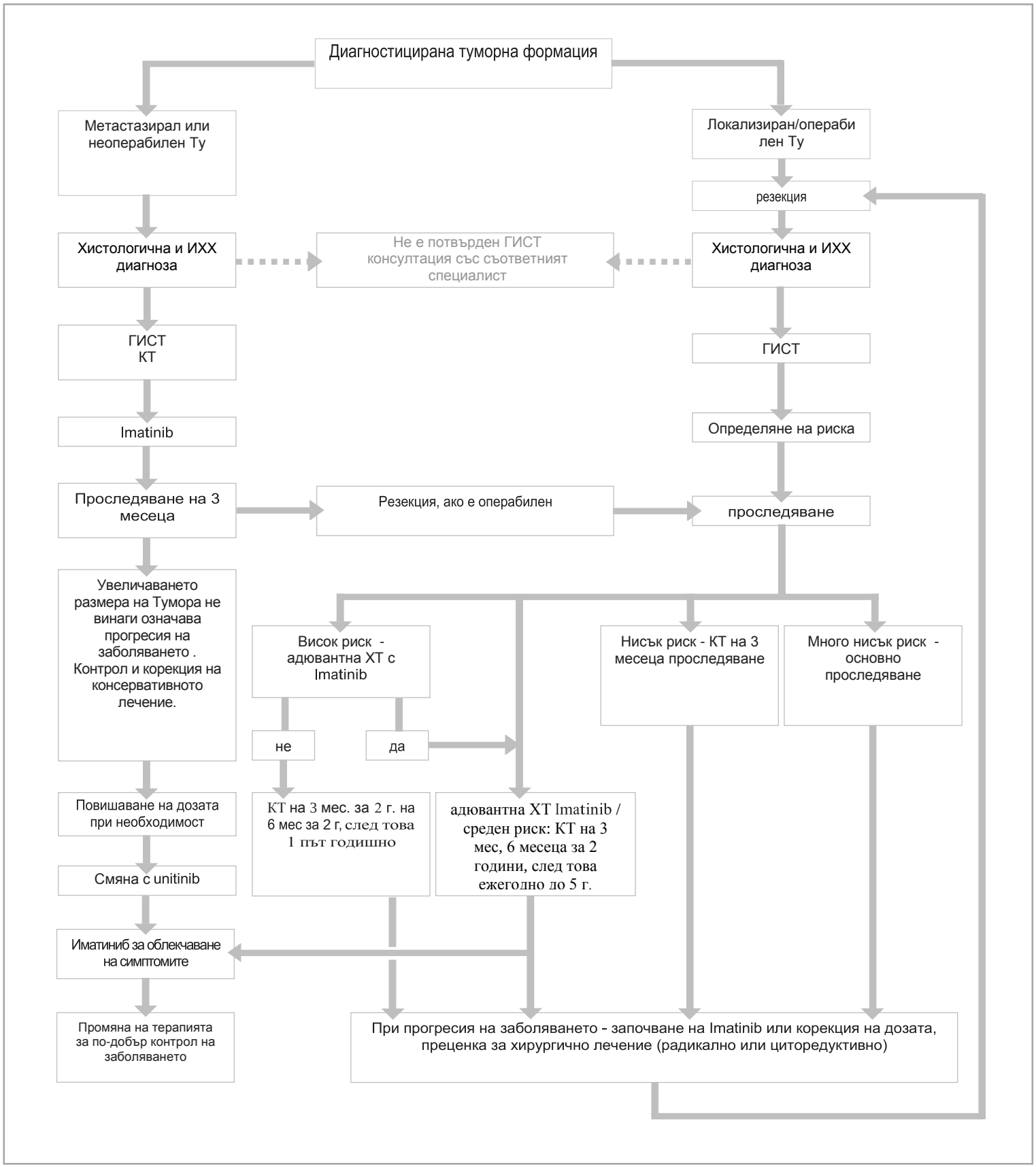
В **ЗАКЛЮЧЕНИЕ** можем да отбележим, че ГИСТ са сериозно предизвикателство за изследователите. Макар че са само около 1% от злокачествените заболявания, социалната им значимост е също голяма. Диагностицирането им на по-ранен етап от развитието на болестта позволява радикалната оперативна интервенция да бъде минимална по обем.

Лечението на пациентите трябва да протича при спазване на определени стандарти, които са представени в диагностично-терапевтичния алгоритъм от Фиг. № 33. Те допринасят за повишаване на преживяемостта сред пациентите и подобряване качеството на живота им в следоперативния период.

При подозрение за ГИСТ, пациентите трябва да бъдат третирани по подходящ начин, като се избягват ненужни пункционни и ексцизионни биопсии, а оперативното лечение трябва да е максимално радикално без да се нарушава целостта на туморната капсула. Евентуалната лимфна дисекция трябва да е съобразена със спецификата на интраоперативната находка.

Диагностицирането на ГИСТ трябва да става чрез имунохистохимично изследване, резултатите от което да послужат за определяне на таргетното лечение.

Фиг. № 33: Диагностично – терапевтичен алгоритъм при пациенти с ГИСТ.



VI. ИЗВОДИ

1. Гастроинтестиналните стромални тумори са рядко срещано заболяване, което често пъти остава недиагностицирано предоперативно и води до летален изход. Добрата предоперативна диагностика и стадиране на ГИСТ е резултат от прилагане на мултидисциплинарен подход, който ще позволи ранна диагностика и по-добри хирургични резултати.

2. Изборът на оперативна намеса трябва да бъде индивидуализиран и зависи от проявените симптоми, локализацията и напредналостта на процеса, общото състояние и придружаващата патология на пациента във връзка с възможността му да понесе оперативната травма, както и очакваната преживяемост на фона на гореописаните фактори.

3. Агресивното хирургично поведение осигурява най-добри следоперативни резултати и значимо удължава живота на оперираните.

4. Отношението към лимфната дисекция трябва да бъде индивидуализирано в зависимост от напредналостта на процеса и състоянието на лимфо-нодалния статус.

5. ГИСТ са социално значимо заболяване. То е животозастрашаващо, но подлежи на ефективно хирургично и таргетно лечение, с което може да се постигне добър контрол на заболяването, заради което е нужно да се спазва определен лечебен алгоритъм.

6. При добра предоперативна подготовка, независимо от стадия на заболяването, придружаващия коморбидитет и големите по обем оперативни интервенции следоперативните усложнения са сведени до минимум.

7. На базата на проведеното от нас проучване установихме, че значими фактори за преживяемостта са локализацията, размерът и инфилтрацията на туморната формация, както и броя митози.

8. Необходимо е планиране на мултидисциплинарно лечение, включващо патолог, рентгенолог, хирург и онколог-химиотерапевт по начина, по който това се извършва в специализираните центрове за лечение на саркоми и ГИСТ за споделяне на мултидисциплинарен експертен опит и лечение.

VII. ПРИНОСИ

1. Проучен е материал от хирургичните клиники на УМБАЛ „Александровска” за периода 2005-2013 г. за заболяване, което е социално значимо, поради злокачественото му развитие в повечето случаи и добрия контрол, който се получава след проведеното лечение.

2. Анализирано е мястото на хирургичното лечение в комплексното лечение на ГИСТ.

3. Анализирани са и е доказано значението на факторите: локализация, големина, инфилтрация, брой митози, нарушаване на туморната капсула, за подобряване на преживяемостта, след хирургично лечение.

4. Проучени са проблемите, свързани с диагностиката, стадирането и лечението на ГИСТ.

5. Предложен е актуален алгоритъм за диагностика и предоперативна подготовка при пациенти с ГИСТ.

6. Посочено е значението на генетичните маркери и тяхната роля за диагностика, терапевтично поведение и проследяване на пациенти с ГИСТ.

7. Отбелязани са проблемите свързани с диагностиката и лечението на ГИСТ в България. Проучени са факторите, повлияващи предоперативната диагностика и тяхното значение за адекватен избор на лечение.

8. Проучено е значението на биологията, размера и разпространението на тумора за избора на диагностичен и лечебен метод.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

1. **Танева И.**, А. Йонков, Д. Буланов, Е. Живков, А. Влахова, Т.Диков, С.Христова, В.Димитрова, Гастро-интестинални стромални тумори – оперативно лечение. Списание българско онкологично дружество, 5, 2009, N2, с 4-8.

2. **Танева И.**, В. Димитрова, Гастроинтестинални стромални тумори, обзор, списание Хирургия, бр. 1, 2011,

3. Христова Св., Т. Диков, Ал. Влахова, **И. Танева**, Ат. Йонков, В. Димитрова. Гастро-интестинални стромални тумори (ГИСТ). Съвременни аспекти на хистологичната характеристика и патоморфологична диагностика. 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология.

4. Ivanova Vesela, Milen Karaivanov, **Ivanka Taneva**, Alexandrina Vlahova, Petjio Tokov Medical University, Sofia,Malignant multiple extra-gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases with clinico-pathologic consideration, TRAKIA JOURNAL OF SCIENCES, 2, 2012, 287-292.

5. **Танева И.**, П. Токов, А. Йонков, Н. Кандиларов, В. Солункин, Т. Франгов, А. Влахова, Д. Кьосева, Т. Диков, С. Христова, В. Димитрова, Мястото на хирургичното лечение при Гастроинтестиналните стромални тумори, XIV национален конгрес по хирургия с международно участие, София, 2014

IX. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Владимиров Б., Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ). Възможности за ендоскопска диагностика и лечение. 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология, 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология.

2. Данчева Ж., А. Клисарова, П. Бочев, Б. Чаушев, Възможности на функционалното изобразяване с ПЕТ/КТ при ГИСТ, 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология.

3. Иванов К., А. Клисарова, В. Игнатов, Н. Колев, А. Тонев, Ж. Данчева, А. Златаров, Роля на позитрон-емисионната томография при първична диагностика и проследяване на гастро-интестинални стромални тумори, 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология

4. Куртев П., Гастроинтестинални стромални тумори. Диагноза и лечение. 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология, 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология.

5. Танкова Л., Ехографска диагностика при GIST. 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология, 2011, Втора национална конференция по хирургия и онкология.

6. Abbas Agaimy, Nikolaos Vassos, Bruno Märkl, Norbert Meidenbauer, Jens Köhler, Johann Spatz, Werner Hohenberger, FlorianHaller, Roland S. Croner, Regine Schneider-Stock, Klaus Matzel: Anorectal gastrointestinal stromal tumors: a retrospective multicenter analysis of 15 cases emphasizing their high local recurrence rate and the need for standardized therapeutic approach, Abstract, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

7. Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, et al. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. Semin Diagn Pathol 2006;23:120-9.

8. Alrashdi I, Bano G, Maher ER, Hodgson SV, Fam Cancer. 2010, Jan 30

9. An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kang WK, Park CK, et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 1030–1035.

10. Antonescu CR, Besmer P Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, Leversha MA, Jeffrey PD, Desantis D, Singer S, Brennan MF, Maki RG, DeMatteo RP: Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation, Clin. Cancer Res. 11:4182-4190,2005

11. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. Eur J Surg Oncol 2004;30:1098–103.

12. Arnogiannaki N, Martzoukou I, Kountourakis P, Dimitriadis E, Papathanasaki A, Nastoulis E, Gazalidou M, Fida A, Apostolikas N, Agnantis NJ., In Vivo, 2010 Jan-Feb;24(1):109-15

13. Asakawa M, Sakamoto Y, Kajiwara T, Nara S, Esaki M, Shimada K et al. Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Langenbecks Arch Surg 2008; 393: 605–609.

14. Baik SH, Kim NK, Lee CH, Lee KY, Sohn SK, Cho CH et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: an analysis of seven cases. Surg Today 2007; 37: 455–459.

15. Bay JY, Bonvalot S, Casali P et al: Consensus meeting of gastrointestinal stromal tumors. Report of GIST consensus conference of 20-21 march 2004. Anof Oncol 2005, 16: 566-578.

16. Bedard EL, Mammaza J, Schlachta CM, Poulin EC, Surg Endosc. 2006 Mar;20(3):500-3. Epub 2006 Jan 25.

17. Belloni M, De Fiori E, Mazzarol G, Curti A, Crosta C, Endoscopic ultrasound and Computed Tomography by stromal tumours. Radiol Med (Torino). Jan-Feb 2002;103(1-2):65-73

18. Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, et al: Management of gastrointestinal stromal tumor in the imatinib era: select case studies. Oncologist 2006; 11:9-20.

19. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. Hum Pathol 2001;32:578-582.

20. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumor. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the anspices of ESMO. Ann Oncol. 2005; 16:566-78.

21. Braghetto I, Parada FJ, Cardemil G, Csendes A, Fernandez E, Korn O, Ramirez M, Carreno L, Smok G, Molina JC, Lembach H., Rev Med Chil. 2007 May;135(5):551-7. Epub 2007 Jul 9.

22. Carboni F, Carlini M, Scardamaglia F, Santoro E, Boscheto A, Castelli M, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach. A ten-year surgical experience. J Exp Clin Cancer Res 2003; 22:379-84

23. Chak A, Canto MI, Rosch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, et al. Endosonographic differentiation of benign from malignant stromal cell tumors. Gastrointest Endosc. Jun 1997; 45(6):468-73.

24. Changchien CR, Wu MC, Tasi WS et al (2004) Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. Dis Colon Rectum 47:1922–1929

25. Chen CW,Wu CC, Hsiao CW, Fang FC, Lee TY, Che FC et al. Surgical management and clinical outcome of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum. Z Gastroenterol 2008; 46(8): 760–765.

26. Cheol K, Jeong ML, Se HK, Primary Gastrointestinal Stromal Tumors in the Omentum and Mesentery: CT Findings and Pathologic Correlations, AJR 2004; 182:1463-1467.

27. Cho MY, Sohn JH, Kim JM, Kim KM, Park YS, Kim WH, et al. Currenttrend in the epidemiological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004. J Korean Med Sci. 2010; 25:853-62.

28. Choi SM, Kim MC, JungGJ, Kim HH, Kwon HC, Choi SR et al. Laparoscopic wedge resection for gastric GIST: long-term follow-up result. Eur J Surg Oncol. 2007;33;444-7.

29. Choi YB, Oh ST. Laparoscopy in the management of gastric submucosal tumors. Surg Endosc 2000; 14:741–5.

30. Coffin CM., Dehner LP, Meis Kindblom JM: Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. Semin Diagn Pathol 1998; 15:102

31. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. Br J Surg 2003;90:1178–86.

32. Coreless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2004; 15: 3813–25.

33. Crosby JA, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. Ann Surg Oncol 2001; 8(1): 50–9.

34. Cunningham SC, Shibata D, Volpe C. Isolated abdominal wound metastases from a gastrointestinal stromal tumor. Int J Gastrointest Cancer 2003; 33: 129–132.

35. Data on File. Novartis Pharmaceutical Corporation, East Hanover NJ, USA.

36. Date R, Stylianides N, Pursnani K et al. Management of gastrointestinal stromal tumours in the imatinib era: a surgeon's perspective. World J Surg Oncol 2008;6:77.

37. Davies AR, Ahmed W, Purkiss SF. Port site metastasis following diagnostic laparoscopy for a malignant gastro-intestinal stromal tumor. World J Surg Oncol 2008; 6:55.

38. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B, Verweij J, Brown M, Dimitrijevic S, Sciot R, Stul M, Vranck H, Scurr M, Hagemeijer A, van Glabbeke M, Van Oosterom AT: Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur. J Cancer 40:689-695, 2004

39. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, GËonen M, Liau KH, Maki RG et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Cancer 2008; 112:608–615.

40. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum Pathol 2002; 33:466-77

41. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al, Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Reccurence, patterns and prognostic factors for survival, An Surg 2000, vol. 231,51-58.

42. DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571). Ann Surg Oncol 2002;9:831-839.

43. Demetri G, et al. Optimal management of patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), expansion and update of NCCN clinical practice guidelines, 2004. J Natl Compr Cancer Netw 2004; 2(Suppl.): S1–26.

44. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, 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 Canc Netw 2007; 5 Suppl 2: S1–29.

45. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl JMed 2002; 347: 472–480.

46. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST:experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). Eur J Cancer 2002;38(Suppl5):S52-59.

47. Dong C, Jun-Hui C, Xiao-Jun Y et al (2007) Gastrointestinal stromal tumors of the rectum: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics and prognostic analysis. Scand J Gastroenterol 42:1221–1229

48. Dritan Pasku, Apostolos Karantanas, Elpida Giannikaki, Maria Tzardi, Emmanouil Velivassakis, Pavlos Katonis: Bilateral gluteal metastases from a misdiagnosed intrapelvic gastrointestinal stromal tumor. Case report. World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:139 doi:10.1186/1477-7819-6-139

49. Drucker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al: Effects of a selective inhibitor of the Abl positive cells. Nat Med 1996 May; 2(5): 561-6.

50. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2004; 11:465–475.

51. Eisenberg BL. Combining imatinib mesylate with surgery for patients with gastrointestinal stromal tumors: rationale and ongoing trials. Monographs in Gastrointestinal Stromal Tumors 2003;1:9-14.

52. Emile JF, Tabone-Eglinger S, Theou-Anton N, Lemoine A (2006) Prognostic value of KIT exon 11 deletions in GISTs. Gastroenterology 131:976-977

53. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by alactron microscopy and immunohistochemistry. Ultrastruct Pathol 1996; 20:373-393.

54. Felekouras E, Athanasios P, Vgenopoulou S, Papaconstantinou I, Prassas E, Giannopoulos A, Griniatsos J., South Med J. 2008 Sep; 101(9):948-51

55. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002; 33:459

56. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D.(Едс.): WHO Classification of Tumors of the Digestive System, IARC: Lyon, 2010.

57. Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A, Winterer J, Schafer O, Springer O, et al. Computed tomography gastrointestinal stromal tumors. Eur Radiol. Jul 2003; 13(7):1669-78.

58. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, HeringsRM, Hogendoorn PC: Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: Results of a nation-wide study. Eur J Cancer 2005, 41:2868-2872.

59. Goh BK, Chow PK, Kesavan S, Yap WM, Wong WK: Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate? J Surg Oncol 2008, 97:388-391.

60. Goh BK, Chow PK, Ong HS,WongWK. Gastrointestinal stromal tumor involving the second and third portion of the duodenum: treatment by partial duodenectomy and Roux-en-Y duodenojejunostomy. J Surg Oncol 2005; 91:273–275.

61. Gold JS, DeMatteo RP: Combined surgical and medical therapy, the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006, 244:176-184.

62. Gold JS, van der Zwan SM, GËonen M, Maki RG, Singer S, Brennan MF et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. Ann Surg Oncol 2007; 14:134–142.

63. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen MLF et al. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. J Clin Pathol 2001;54:96-102.

64. Hassan I, You YN, Dozois EJ, Shayyan R, Smyrk TC, Okuno SH et al. Clinical, pathologic, and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum: implications for surgical management and adjuvant therapies. Dis Colon Rectum 2006; 49: 609–615.

65. Hassan I, You YN, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. Ann Surg Oncol 2008; 15: 52–59.

66. Heinrich MC, Corless CL et al: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003,299:708-710

67. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, Eisenberg BL, von Mehren M, Fletcher CD, Sandau K, McDougall K, Ou WB, Chen CJ, Fletcher JA: Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 24:4764-4774, 2006

68. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 21:4342-4349, 2003

69. Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy. J Surg Oncol 2005; 90: 195–207.

70. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: "plexosarcomas". Am J Surg Pathol 1989; 17:887-897.

71. Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. Surg Endosc 2008; 22: 1729–1735.

72. Hindmarsh A, Koo B, Lewis MP, Rhodes M. Laparoscopic resection of gastric astrointestinal stromal tumors. Surg Endosc 2005;19:1109–12.

73. Hirota S, et al. Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. Gastroenterology 2002; 122(5): 1493–9.

74. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y: Gain-offunction mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279:577-580,1998.

75. Hirota S, Nishida T, Isozaki K et al: Gain-offunction mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumors. J Pathol 2001 Apr; 193(4): 505-10.

76. Hornic JL, Fletcher CD: Immunohistochemical staining for KIT (CD 117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. Am J Clin Pathol 2002;117:188

77. Hsu KH, Yang TM, Shan YS, Lin PW. Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumor. Am J Surg 2007; 194:148–152.

78. Hyung WJ, Lim JS, Cheong JH, Kim J, Choi SH, Noh SH. Laparoscopic resection of a huge intraluminal gastric submucosal tumor located in the anterior wall: eversion method. J Surg ncol 2005;89:95–8.

79. Isozaki K, et al. Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. Am J Pathol 2000; 157(5): 1581–5.

80. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. World J Surg. 2006;30:28-35.

81. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol 2002; 3:655–664.

82. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol 2002;3:655–64.

83. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Tervahartiala P, Tuveson D et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal tumors. N Engl J Med. 2001; 344(14):1052-6.

84. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 2008; 39:1411-1419.

85. Joensuu H: Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Ann Oncol 2006, 17(suppl 10):280-286.

86. Kaku S, Tanaka T, Ohtuka T, Seki K, Sawauchi S, Numoto RT, Murakami S, Komine K, Abe T: Perisacral gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis. Case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2006, 46:254-257.

87. Kang DY, Park CK, Chio JS, Jin SY, Kin HJ, Joo M, et al. Multiple gastrointestinal stromal tumors: clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients. Am J Surg Pathol. 2007; 31:224-32.

88. Keun Park C, Lee EJ, Kim M, Lim HY, Choi DI, Noh JH et al. Prognostic stratification of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the era of targeted therapy. Ann Surg 2008; 247: 1011–1018.

89. Kevin L. Huguet, MD; Robert M. Rush Jr, MD; Deron J. Tessier, MD; Richard T. Schlinkert, MD; Ronald A. Hinder, MD, PhD; Gary G. Grinberg, MD; Michael L. Kendrick, MD; Kristi L. Harold, MD, Laparoscopic Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor Resection, Arch Surg. 2008;143(6):587-590

90. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: its incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings JKorean Med Sci. 2005; 20:977-84.

91. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, Kang DY: Gastrointestinal Stromal Tumor Committee; The Korean Gastrointestinal Pathology Study Group. Gastrointestinal Stromal Tumors in Koreans: Incidence and the Clinical, Pathologic and Immunohistochemical Findings. J Korean Med Sci 2005, 20:977-984.

92. Kim MC, Kim KH, Kim HH, Jung GJ. Comparison of laparoscopyassisted by conventional open distal gastrectomy and extraperigastric lymph node dissection in early gastric cancer. J urg Oncol 2005;91:90–4.

93. Kindblom LG, Meis-Kindblom J, Вьmming P et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST) – a population-based study of 600 cases. Ann Oncol 2002;13(Suppl 5):157 Abstract 5770.

94. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM: Gstrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J. Pathol 1998 May; 152(5): 1259-69.

95. Kindblom LG. Education session E450, oral presentation "Gastrointestomal Stromal Tumors Diagnosis, Epidemiology and Prognosis" in "Gastrointestinal Stromal Tumors: Current management and Future Challenges". Chair: Blanke CD. ASCO 2003.

96. Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors. Surg Clin North Am 2009;89:217-33.

97. Koch S, Besuch P. Gastrointestinal stromal tumors – retrospective classification of mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. DGHO 2003 [Abstract].

98. Kosmidis C, Efthimiadis C, Levva S, Anthimidis G, Baka S, Grigoriou M, Tzeveleki I, Masmanidou M, Zaramboukas T, Basdanis G., World J Surg Oncol. 2009 Mar 23;7:33

99. Kwon SH, Cha HJ, Jung SW, Kim BC, Park JS, Jeong ID, Lee JH, Nah YW, Bang SJ, Shin JW, Park NH, Kim DH: A gastrointestinal stromal tumors of the duodenum masquerading as a pancreatic hesd tumor. World J Gastroenterol 2007, 13:3396-3399.

100. Kwon SJ, Korean Gastric Cancer Study Group. Surgery and prognostic factors for gasric stromal tumor. World J Surg 2001;25

101. Langer C, Gunawan B, Schüler P, Huber W, Füzesi L, Becker H: Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. Br J Surg 2003, 90:332-339.

102. Lasota J, Carlson JA, Miettinen M. Spindle cell tumor of urinary bladder serosa with phenotypic and genotypic features of gastrointestinal stromal tumor. Arch Pathol Lab Med 2000; 124(6):894–7.

103. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M: Mutations in exon 11 of c-kit occur potentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur inleiomyomas and leiomyosarcomas. Am J Pathol 1999 Jan; 154(1):53-60.

104. Lawers GY, Erlandson RA, Casper ES et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunochistochemical, and ultrasound study of 12 cases. Am J Surg Pathol 1993; 17:887-897.

105. Lee JR, Joshi V, Griffin JW Jr et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. Am J Surg Pathol 2001;25:979-987.

106. Lehnert T: Gastrointestinal sarcoma (GIST) - a review of surgical management. Ann Chir Gynaecol 1998; 87(4): 297-305.

107. Li F, Gurudu SR, De Petris G, et al. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. Gastrointest Endosc 2008;68:174-80.

108. Li JC, Ng SS, Lo AW, Lee JF, Yiu RY, Leung KL (2007) Outcome of radical excision of anorectal gastrointestinal stromal tumors in Hong Kong Chinese patients. Indian J Gastroenterol 26:33–35

109. Ludwig K, Weiner R, Bernhardt J. Minimally invasive resections of gastric tumors. Chirurg 2003;74:632–7.

110. Luiji Boni, Angelo Benevento, Gianlorenzo Dionigi, Francesca Rovera, Renzo Dionigi, Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients, World Journal of Surgical Oncology 2005, 3:78

111. Maeyama H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. Gastroenterology 2001; 120(1): 210–5.

112. Martin J, Poveda A, Liombart-Bosch A, Ramos R, Lopez-Guerrero JA, Garcia del Muro J, Maurel J, Calabuig S, Gutierrez A, Gonzalez de Sande JL, Martinez J, De Juan A, Lainez N, Losa F, Alija V, Escudero P, Casado A, Garcia P, Blanco R, Buesa JM: Spanish group for Sarcoma Research. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish group for Sarcoma Research (GEIS). J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):6190-8.

113. Matsui H, Uyama I, Fujita J, Komori Y, Sugioka A, Hasumi A. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach successfully treated by laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2000; 10: 239–242.

114. Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, et al. Laparoscopic vs. Open resection of gastric stromal tumors. Surg Endosc 2002;16:803–7.

115. Mazur MT, Clarck HB: Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983 Sep; 7(6):507-19.

116. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J: Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. Hum Pathol 2002, 33:459-465.

117. Miettinen M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am J Surg Pathol 1999; 23(9): 1109–18.

118. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. Am J Surg Pathol 2001;25:1121-33.

119. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic studi of 167 cases. Am J Surg Pathol 2003, 27: 625-641

120. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.Virchows Arch2001; 438:1 –12.

121. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006; 23:70-83.

122. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83.

123. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumorsdefinition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001;438:1-12.

124. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and

molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2006; 30: 477–489.

125. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999;30:1213-1220.

126. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. Am J Surg Pathol 2000;24: 1339–1352.

127. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistological, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2005; 29:52–68.

128. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. Am J Surg Pathol 2001; 25(11): 1433–7.

129. Mochizuki Y, Kodera Y, Fujiwara M, et al. Laparoscopic wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: initial experience. Surg Today 2006;36:341–7.

130. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. Cancer 2000; 88: 66–74.

131. Ng EH, Pollock RE, Munsell ME et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Ann Surg 1992;215:68-77.

132. Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. Surg Endosc 2006; 20: 713–716.

133. Nilsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era –a population-based study in western Sweden. Cancer 2005; 103(4): 821–9.

134. Nishida T, et al. Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene. Nat Genet 1998; 19: 323–4.

135. Nishida T, Hirota S: Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. Histol Histopathol 2000 Oct; 15(4): 1293-1301.

136. Nishimura J, Nakajima K, Omori T, Takahashi T, Nishitani A, Ito T et al. Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. Open resection. Surg Endosc 2007; 21: 875–878.

137. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. Ann Surg 2006; 243:738–747.

138. Otani Y, et al. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2000; 10: 19–23.

139. Palazzo L, et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. Gut 2000; 46(1):88–92.

140. Pejman Radkani, Marcelo M Ghersi, Juan C Paramo, Thomas W Mesko, A multidisciplinary approach for the treatment of GIST liver metastasis. World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:46

141. Pelz AF, Agaimy A, Daniels M et al (2011) Gastrointestinal stromal tumor presenting as a rectovaginal mass. Clinicopathologic and molecular-genetic characterization of a rare tumor with a literature review. Hum Pathol 42:586–593

142. Piere JP, Choudry U, Musikansky A: The effect of surgery and grade on outcome of gstrointestinal stromal tumors. Arch Surg 2001 Apr; 136(4): 383-9.

143. Pister PW, Blay JY. GIST guidelines:from evidence to practice, evoling consensus in GIST management meeting monograph. In:GIST Global Opinion Leader Summit; 2007 Oct 4-8; Geneva, Switzerland.

144. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF: Gastrointestinal stromal tumors: curent diagnosis, biologic behavior and management. Ann Surg Oncol 2000 Oct; 7(9): 705-12.

145. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WMet al: Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. J Clin Oncol 2000 Sep 15; 18(18): 3211-20.

146. Prakash S, Sarran L, Socci N, DeMatteo RP, Eisenstat J, Greco AM, Maki RG, Wexler LH, LaQuaglia MP, Besmer P, Antonescu CR: Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 27:179-187, 2005

147. Privette A, McCahill L, Borrazzo E, Single RM, Zubarik R. Laparoscopic approaches to resection of suspected gastric gastrointestinal stromal tumors based on tumor location. Surg Endosc 2008; 22: 487–494.

148. Rant CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumor after trratment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors J Clin Oncol. 2006; 24:2325-31.

149. Reichardt P. Practical aspects of managing gastrointestinal stromal tumors. Monographs in Gastrointestinal Stromal Tumors 2003;1:3-8.

150. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. Eur J Cancer 2002;38(Suppl 5):S37-38.

151. Rondonotti E, Pennazio M, Toth E, Menchen P, Riccioni ME, De Palma GD et al. Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. Endoscopy 2008; 40: 488–495.

152. Rothlin M, Schob O. Laparoscopic wedge resection for benign gastric tumors. Surg Endosc 2001; 15: 893–5.

153. Sakamoto Y, Yamamoto J, Takahashi H, Kokudo N, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M: Segmental resection of the third portion of the duodenum for a gastrointestinal stromal tumor: a case report. Jpn J Clin Oncol 2003, 33:364-366.

154. Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, Eagon JC, Hawkins WG, Linehan DC et al. Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. Surg Endosc 2008; 22:2583–2587.

155. Shiu MH, Farr GH, Hagdu SI: Myosarcomas of the stomach:natural history, prognostic factors and management. Cancer 1982,49:177-187.

156. Song KY, Kim SN, Park CH. Tailored-approach of laparoscopic wedge resection for treatment of submucosal tumor near the esophagogastric junction. Surg Endosc 2007; 21: 2272–2276.

157. StaigerWI, Ronellenfitsch U, Kaehler G, Schildhaus HU, Dimitrakopoulou-Strauss A, Schwarzbach MHM et al. The Merendino procedure following preoperative imatinib mesylate for locally advanced gastrointestinal stromal tumor of the esophagogastric junction. World J Surg Oncol 2008; 6:37.

158. Stamatakos M, Douzinas E, Stwfanaki C et al. Gastrointestinal stromal tumor. World Journal of Surgical Oncology 2009, 7, 61.

159. Starr GF, Dockerty MB. Leyomiomas and leyomiosarcomas of the small intestine. Cancer 1955; 8:101-111.

160. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Kim HC, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patient with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) J Surg Oncol 2008; 98:27-33

161. Takahashi Y, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the duodenal ampulla: report of a case. Surg Today 2001; 31(8): 722–6.

162. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, et al. Respiratory function after laparoscopic distal gastrectomy-an index of minimally invasive surgery. World J Surg 2006;30:1211–5.

163. Tarn C, et al. Analysis of KIT mutations in sporadic and familial gastrointestinal stromal tumors: therapeutic implications through protein modeling. Clin Cancer Res 2005; 11(10): 3668–77.

164. Tazawa K, Tsukuda K, Makuuchi H, Tsutsumi Y: An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. Pathol Int 1999 Sep; 49

165. Tran T, Davila J, El-Serag H. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol 2005; 100: 162–8.

166. Trupiano J, Stewart R, Misick C, Appleman H, Goldblum J: Gastric stromal tumors, a clinicopathological study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behavior. Am J Surg Path 2002, 26:705-714.

167. 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 2005; 117: 289–93 [Epub ahead of print].

168. Uchida H, Sasaki A, Iwaki K, Tominaga M, Yada K, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Kitano S: An extramural gastrointestinal stromal tumor of the duodenum mimicking a pancreatic head tumor. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005, 12:324-327.

169. Uehara K, Hasegawa H, Ogiso S, Sakamoto E, Shibahara H, Igami T: Gastrointestinal stromal tumor of the duodenum: diagnosis and treatment. Geka 2001, 63:1058-1061.

170. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S et al. Safety and efficacy of imitanib (STI571) in metastatic gastrointestinal tumors: a phase I study. Lancet. 2001; 358(9291):1421-3.

171. Walker P, Dvorak AM. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor: ultrastructural evidence for a newly recognised entity. Arch Pathol lab Med 1986;110:309-316.

172. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T, Speidel N, Pietsch T, Buettner R, Pink D, Reichardt P, Hohenberger P: Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatement with imatinib mesylate. Clin. Cancer Res. 12:1743-1749,2006

173. Wilhelm D, von Delius S, Burian M, Schneider A, Frimberger E, Meining A et al. Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses – analysis of 93 interventions. World J Surg 2008; 32: 1021–1028.

174. Yang WL, Yu JR, Wu YJ, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis. J Surg Oncol 2009;100:606-10.

175. Yoshihide Otani, Masaki Katajima. Laparoscopic surgery for GIST: too soon to decide, Gastric Cancer (2005) 8:135-136.

176. Yu JR, Yang XJ, Yang WL, et al: Successful resection of a giant recurrent gastrointestinal stromal tumor with imatinib mesylate as neoadjuvant therapy. Scand J Gastroenterol 2007; 42:1138-1140.

УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
АЛЕКСАНДРОВСКА

КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ - МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ „Проф. Д-р Ал. Станишев" – УМБАЛ „ Александровска"ЕАД
София1431 Ул. „Св.Г.Софийски"1 Ръководител: Проф.Д-р Г.Тодоров,дм

Изх. № 332/11.06.13г.

ДО
РЪКОВОДИТЕЛ НА КАТЕДРА ПО ОБЩА
И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ:
ПРОФ.Д-Р В. ДИМИТРОВА,ДМН

Уважаема Професор Димитирова,

Във връзка с Ваше писмо с Изх.№ 340/07.06.2013г. относно предстояща защита на дисертационен труд на Д-р Иванка Танева върху проблемите на ГИСТ, имам удоволствието да Ви уведомя, че ние сме съгласни да използвате материал на Клиниката по Хирургия за научни цели.

Оставам уверен в бъдещото ни сътрудничество!

С уважение:
НАЧАЛНИК НА КЛИНИКАТА
ПО ХИРУРГИЯ
Проф.Георги Тодоров,дм

11.06.2013г.
София