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

Д-р Иванка Танева Станчева

СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ И МЯСТОТО НА ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИТЕ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Проф. Д-р В. Димитрова дмн

РЕЦЕНЗЕНТИ: Проф. В. Димитрова, дмн
Проф. Р. Маджов, дмн

София 2015

Дисертационният труд съдържа 126 страници и е онагледен с 33 фигури и 20 таблици. Библиографската справка включва 176 автори – 5 на кирилица и 171 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет с единодушно гласуване и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра по обща и оперативна хирургия, Медицински университет – София.

Публичната защита ще се състои на 22.05.2015 г. от 12 часа в Аулата на СБАЛССЗ"Света Екатерина"№52А, съгласно чл.4, ал.2 от Закона на академичния състав в Република България, чл.2, ал.2 от Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, на чл.5, ал.2 във връзка с чл.73, ал.2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на Заповед № РК 36 – 523/26.03.2015 г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

Председател:	Проф. Д-р Виолета Димитрова Маринова, дмн
Членове:	Проф. Д-р Росен Евгениев Маджов, дмн
	Проф. Д-р Радослав Ненков Гайдарски, дмн
	Проф. Д-р Тома Петров Пожарлиев, дмн
	Доц. Д-р Димитър Иванов Буланов, дм
Резервни членове:	Доц. Д-р Атанас Стефанов Йонков, дм
	Доц. Д-р Кирил Василев Драганов, дм

Материалите по защитата са на разположение в Секретариата на Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ"Александровска" – София и са публикувани на интернет страницата на МУ – София.

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

СЪДЪРЖАНИЕ

I ВЪВЕДЕНИЕ 1

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 2

ЦЕЛ 2

ЗАДАЧИ 2

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 3

ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МАТЕРИАЛ 3

ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ 3

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ 5

ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО 5

АНАМНЕСТИЧНИ И ДИАГНОСТИЧНИ ДАННИ 6

ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА 8

КЛИНИКО МОРФОЛОГИЧНИ ДАННИ 9

ХИСТОЛОГИЧНА И ИМУНОХИСТОХИМИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ТУМОРИТЕ 10

СТАДИРАНЕ, СЪОБРАЗНО TNM-СИСТЕМА ЗА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ГИСТ 13

ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ 14

СЛЕДОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ: 18

БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ 18

ПРЕЖИВЯЕМОСТ 18

V. ОБСЪЖДАНЕ 28

VI. ИЗВОДИ 43

VII. ПРИНОСИ 44

VIII. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА 45

IX. РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МАТЕРИАЛ 46

I 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.

С напредване на възможностите за изследване на тъкани чрез имунохистохимични методи и електронна микроскопия 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.

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.

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.

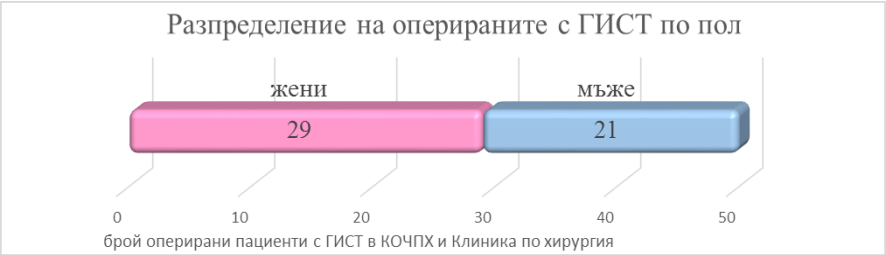
Таблица № 5
Разпределение през годините на пациентите с неоплазми, оперирани в КОЧПХ и дял на оперираните с ГИСТ

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.

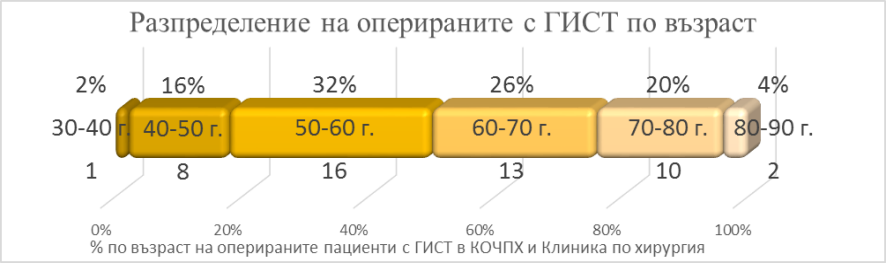
Фиг. № 2: **Съотношение мъже – жени**



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**



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.

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.

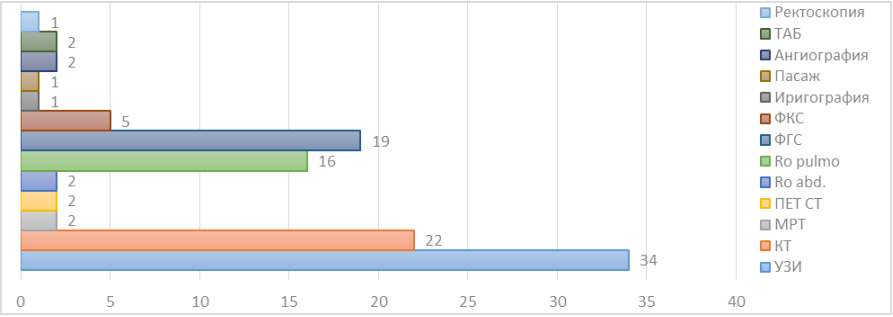
За предоперативната диагностика са използвани лабораторни и инструментални изследвания.

Лабораторната находка е неспецифична. В 58,82% 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



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 анеминчен 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.

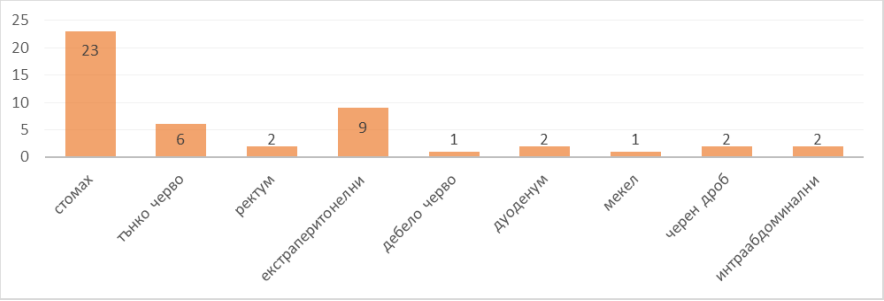
Фиг. № 7: **Разпределение на пациентите по ASA**

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**



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.

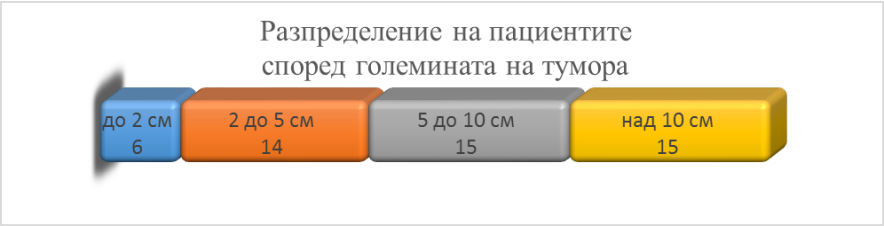
В групата с размер на тумора Т2 (туморът е по-голям от 2 см, но не по-голям от 5 см) са 14 пациенти.

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

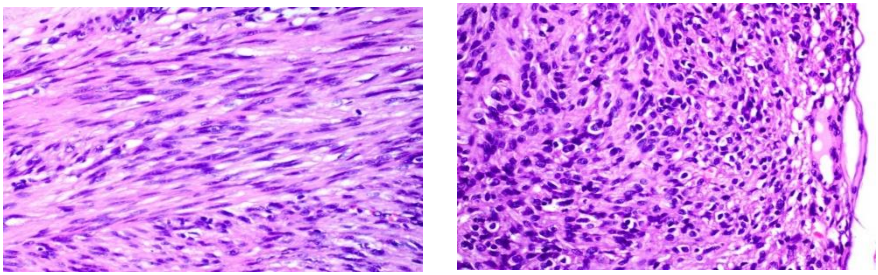
Оперативният материал е обработен в Клиниката по обща и клинична патология на УМБАЛ „Александровска“ за рутинно

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**

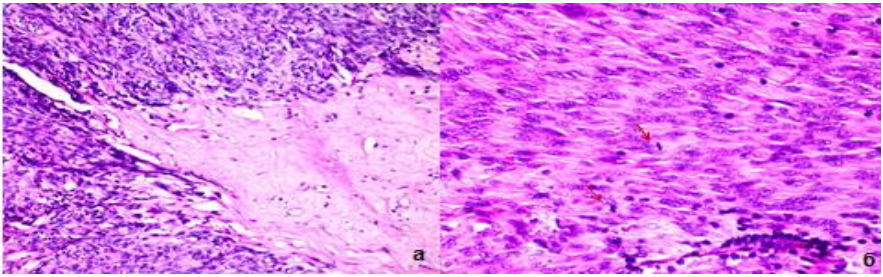


В разпределението на хистологичните варианти, без да се отчита локализацията, преобладават смесените варианти, следвани от вретеновидноклетъчните и епителоидоклетъчните. което не е в пълно съответствие с резултатите на други автори, където преобладават вретеновидноклетъчните. Това вероятно се дължи на 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**

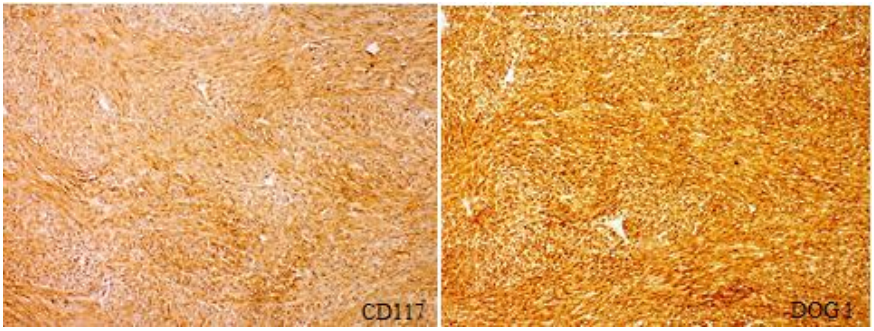
Ядреният и клетъчен полиморфизъм са изразени в различна степен, както и вторичните кистични дегенерации и/или некрози. На хистологично ниво за определяне на прогнозата е важен броят на митотичните фигури.

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**



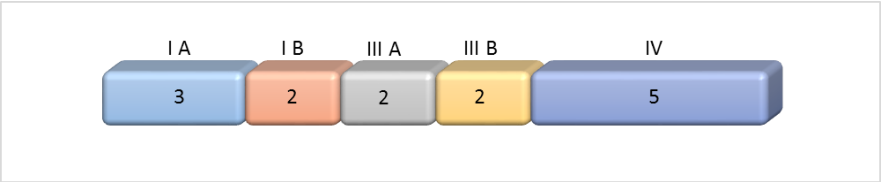
В разглеждания материал c-kit е позитивен в 81.63% от случаите, CD е диагностициран при 37.5%, а S-100 protein в 65%.

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.

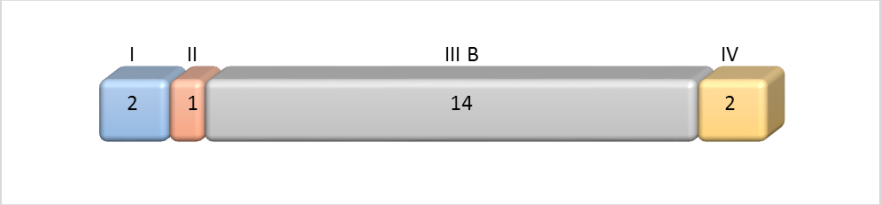
Разпределението на пациентите по TNM класификацията на ГИСТ, локализиран в стомах и оментум е представено на фиг. № 15.

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 на фиг. № 16.

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 ѝ 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

Локали-зация	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 й 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

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 едната пациентка е извършена ексцизия, а при другата ДХПЕ a modo Whipple.

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

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	Extirpatio Tu	4
ЕГИСТ	Extirpatio Tu. Omentectomia.	1
ЕГИСТ	Extirpatio Tu. Res. hepatis atypica. Res. ventriculi partialis. Splenectomia.	1
ЕГИСТ	Extirpatio Tu. Splenectomia. Omentectomia. Hemiresectio pancreatis sin.	1
ЕГИСТ	Extirpatio Tu. Suprarenalectomia sin. Res. pancreatic sin. Splenectomia. Omentectomia.	1
ЕГИСТ	Resectio partialis Tu retroperitonealis	1

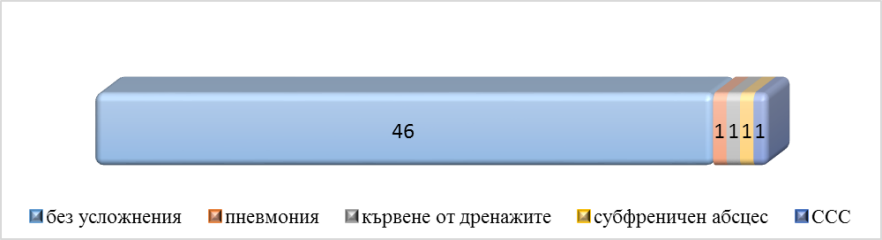
В разглеждания материал по-голямата част от туморите са с големи размери, които инфилтрират няколко органа и се налага извършването на блокови резекции. За съжаление не всички тумори са отстранени без нарушаване на капсулата.

СЛЕДОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ:

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

Следоперативните усложнения са представени на фиг. № 21.

Фиг. № 21: Вид и честота на следоперативните усложнения



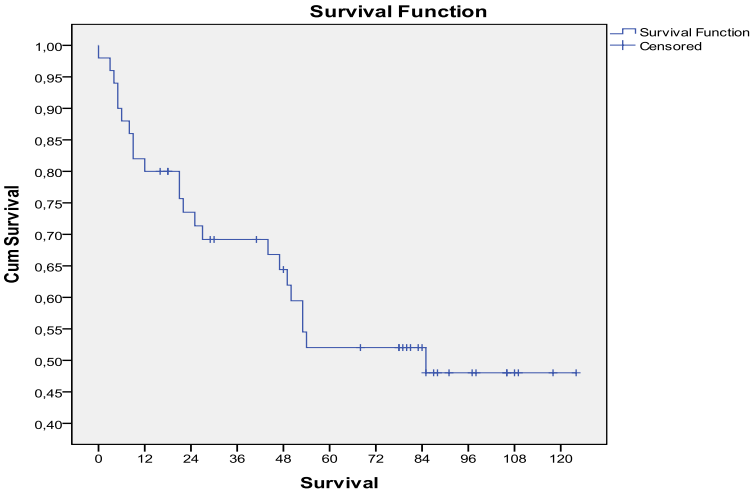
БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ

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.

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

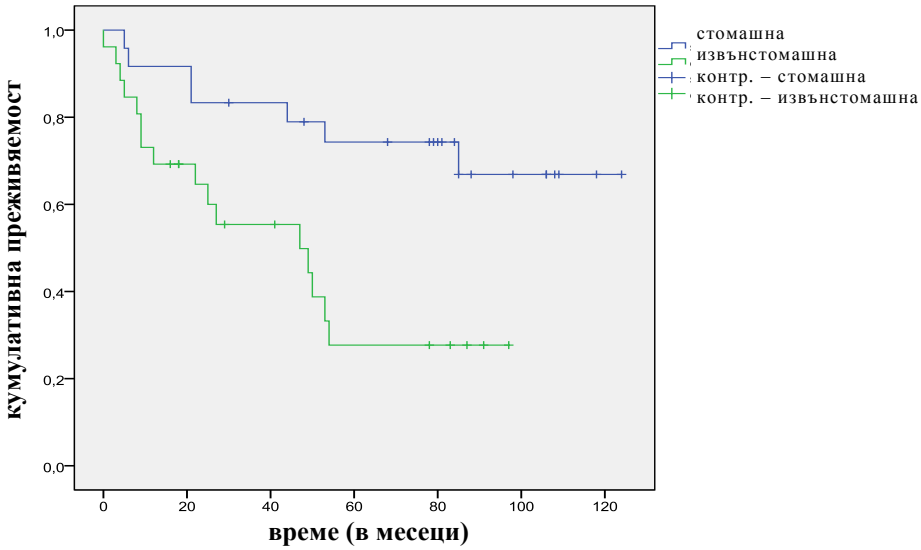


Прави впечатление разликата в преживяемостта при пациентите със стомашна и извънстомашна локализация.

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).

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

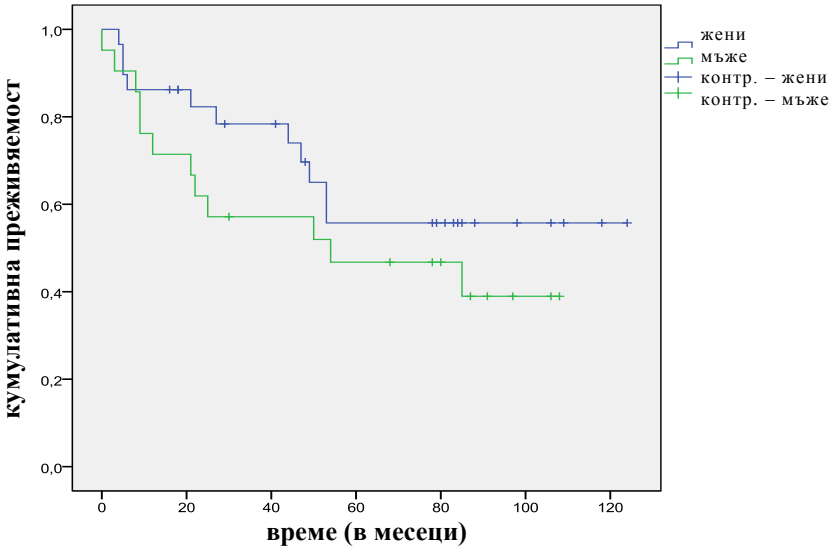
Фиг. № 23 Преживяемост по локализация



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)



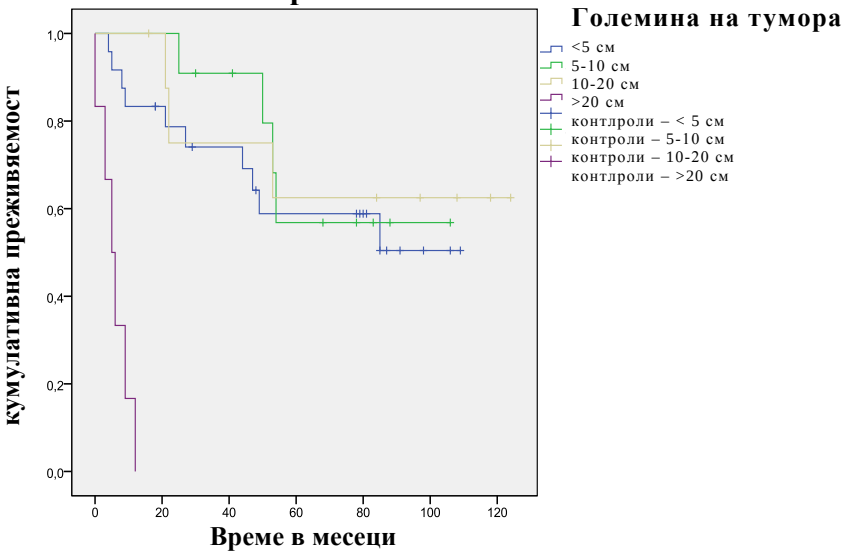
За установяване на прогностичните фактори отнасящи се до преживяемостта се анализираха редица фактори.

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.

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

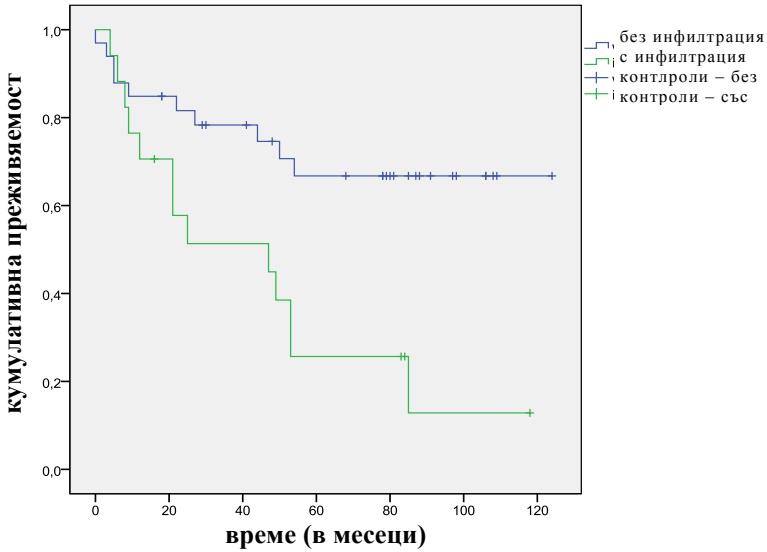
Фиг. № 25 Преживяемост



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.

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

Фиг. № 26 Преживяемост (инфилтрация)

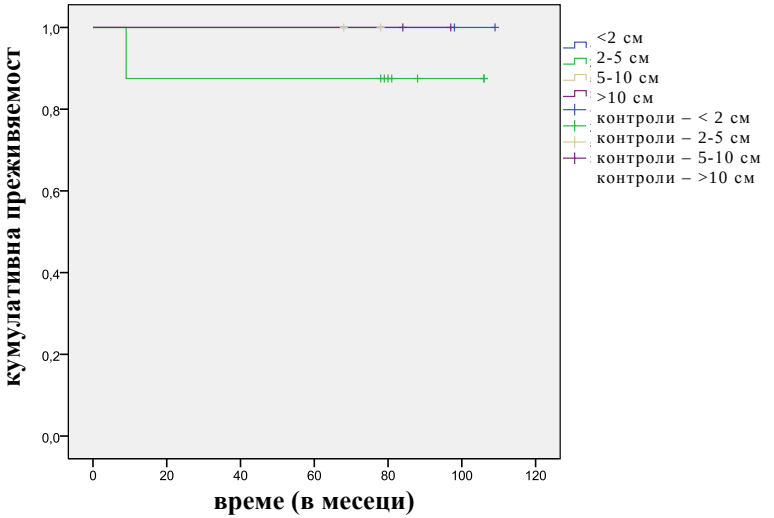


Анализирахме данните за броя митози на едно зрително поле на голямо увеличение, като фактор на преживяемостта. За тази цел пациентите бяха разделени на две групи – под 5 митози на зрително поле и над 5 митози на зрително поле като взехме под внимание и размера на тумора. Туморите бяха разделени по размер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

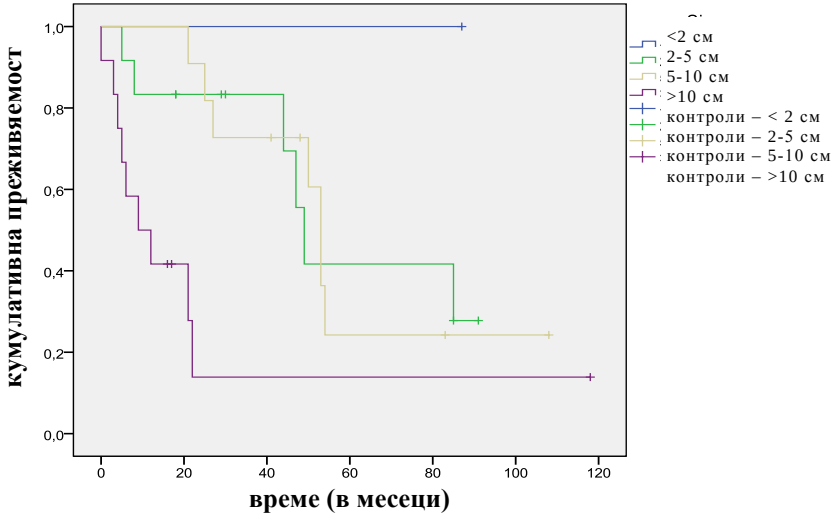
Преживяемостта на групата пациенти с по-малко от 5 митози на зрително поле, в зависимост от размера на тумора е представена на фиг. № 27.

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



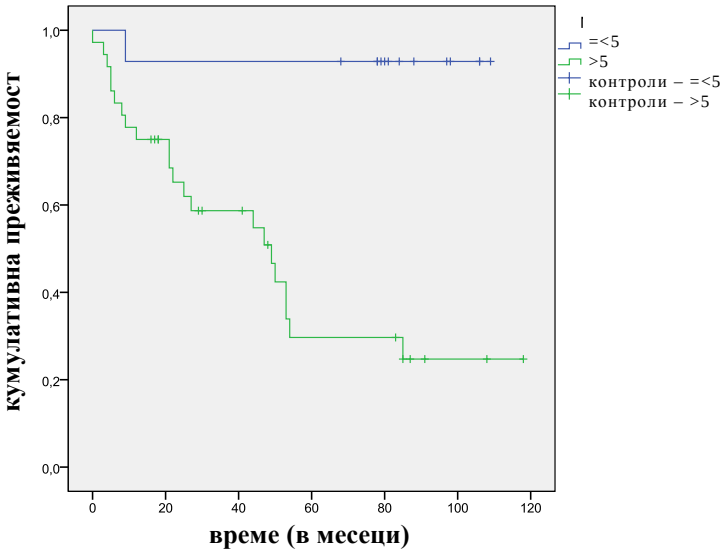
Преживяемостта на групата пациенти с повече от 5 митози на зрително поле, в зависимост от размера на тумора е представена на фиг. № 28.

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).
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)

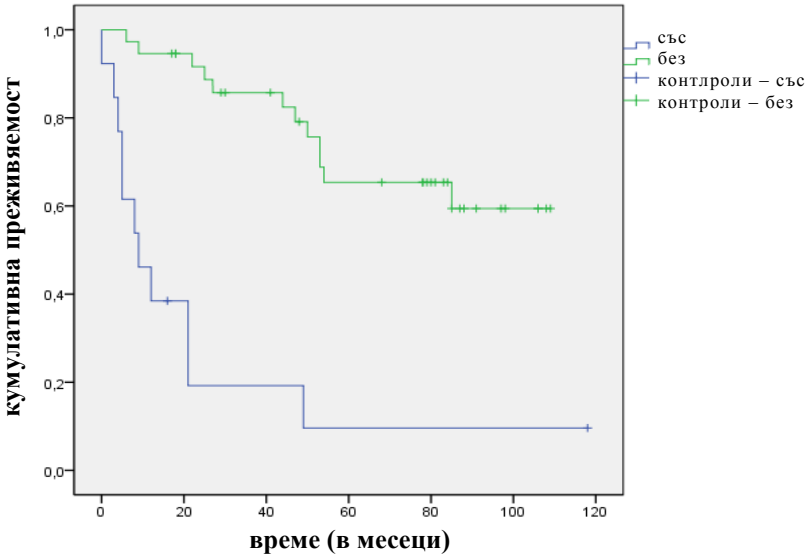


Един от изключително важните прогностични фактори за преживяемостта е руптурата на туморната капсула. При анализа на резултатите веднага прави впечатление средната преживяемост на пациентите, при които не е нарушена целостта на туморната капсула и тези, при които туморът е отстранен с нарушаване на целостта му. Средната преживяемост при пациентите 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).

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

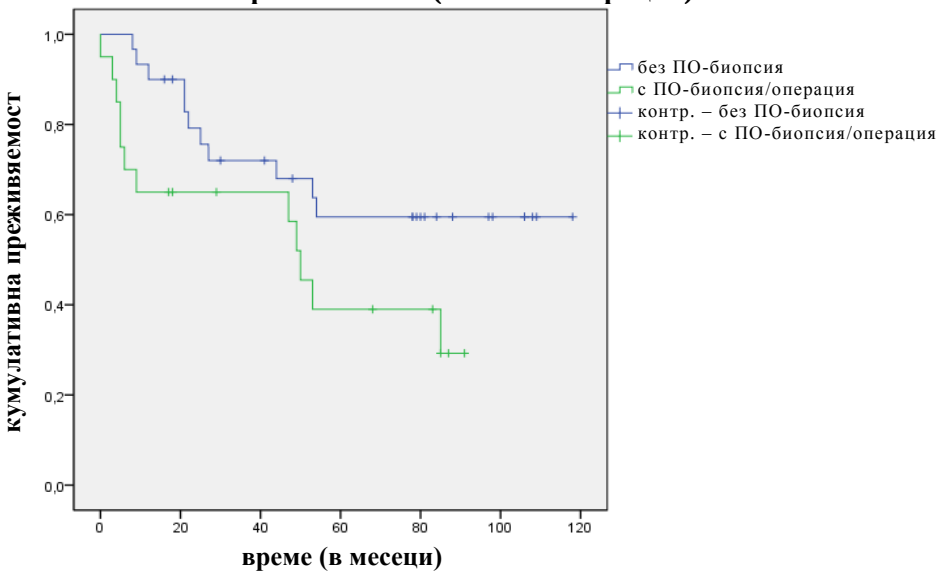
Фиг. № 30 Преживяемост (цялост на капсулата)



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; 0,057На Фиг. № 31 е прдставена графично средната и медианната преживяемост на пациентите без предоперативна биопсия и пациенти с предоперативна биопсия или предшестваща операция.

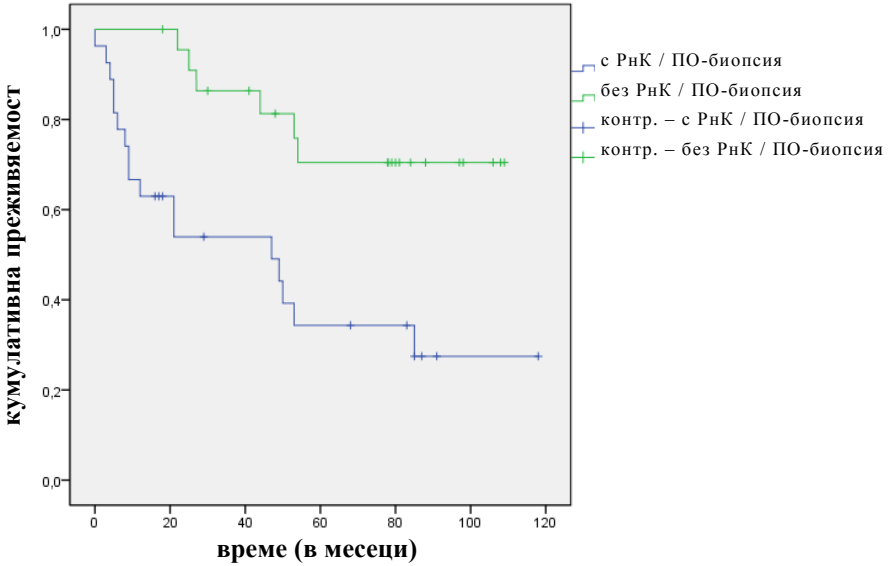
Фиг. № 31 Преживяемост (биопсия/операция)



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).

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

Фиг. № 32 Преживяемост (руптира/ПО-биопсия



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.

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.

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. 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.

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%.

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.

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.

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. 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.

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.

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.

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.

Лимфна дисекция не се изисква предвид ниската честота на метастази в регионалните лимфни възли. 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. 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.

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 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 съобщават за по-ниска преживяемост при тънкочревната локализация, оспрямо тази при стомашната локализация. По литературни данни в около 70% от пациентите с колоректален 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%. За тази локализация съществуват спорове за оптималното хирургично лечение. Както в редица проучвания, 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. По литературни данни 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. Чернодробните резекции могат да намалят риска от развитие на резистентни клонове при употреба на Imatinib. 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 невриномшваном. 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.

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. Описан е и ГИСТ на Мекелов дивертикул в съчетание с ректосигмоидален карцином, както и стомашен ГИСТ асоцииран с първичен хепатоцелуларен карцином. При пациенти с неврофиброматоза също са били диагностицирани ГИСТ.

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. 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 месеца. 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.

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

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