

# Результаты хирургического лечения больных диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями

О.Б.Абу-Хайдар<sup>✉1</sup>, С.Н.Неред<sup>1,2</sup>, П.П.Архири<sup>1,2</sup>, М.П.Никулин<sup>1</sup>, И.С.Стилиди<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Таргетная терапия иматинибом является стандартом лечения больных метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО). Роль хирургического метода в лечении больных диссеминированными ГИСО на сегодняшний день остается одним из актуальных и спорных вопросов. Для оценки эффективности хирургического лечения проведен ретроспективный анализ результатов лечения 140 больных диссеминированными ГИСО. Хирургическое лечение в комбинации с таргетной терапией проводилось 98 больным, 42 – лечение исключительно тирозинкиназными ингибиторами. При сравнительном анализе отмечено статистически значимое улучшение отдаленных результатов в группе больных, которым проводилось хирургическое лечение на фоне эффекта терапии тирозинкиназными ингибиторами. Циторедуктивные операции у больных с диффузной прогрессией на фоне терапии иматинибом не приводят к улучшению показателей выживаемости.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, иматиниб, хирургическое лечение.

✉abouhaidar@yandex.ru

**Для цитирования:** Абу-Хайдар О.Б., Неред С.Н., Архири П.П. и др. Результаты хирургического лечения больных диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями. Современная Онкология. 2016; 18 (1): 61–66.

## Outcomes of surgical treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors

O.B.Abouhaidar<sup>✉1</sup>, S.N.Nered<sup>1,2</sup>, P.P.Arkhiri<sup>1,2</sup>, M.P.Nikulin<sup>1</sup>, I.S.Stilidi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Targeted therapy of imatinib is a standard treatment of patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). The role of surgical approach in treatment of patients with disseminated GIST is remaining the most important and controversial issues. The retrospective analysis of the treatment of 140 patients with disseminated GIST to assess the efficacy of surgical treatment was carried out. Surgical treatments in combination with targeted therapy were performed in 98 patients and 42 patients were treated using only tyrosine kinase inhibitors. Comparative analysis showed the statistically significant improvement of remote results in the group of patients undergoing surgical operations associated with the effect of therapy using tyrosine kinase inhibitors. Cytoreductive surgery in patients with diffuse progression on imatinib therapy does not improve survival rates.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors, gastrointestinal stromal tumors of the gastrointestinal tract, imatinib, surgical treatment.

✉abouhaidar@yandex.ru

**For citation:** Abouhaidar O.B., Nered S.N., Arkhiri P.P. et al. Outcomes of surgical treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 61–66.

Таргетная терапия является стандартом лечения больных местно-распространенными и/или метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) [1, 2]. В настоящее время для лечения больных диссеминированными формами ГИСО зарегистрированы 3 лекарственных препарата: иматиниб, сунитиниб и регорафениб. На фоне иматиниба (Гливек) 400 мг/сут частота полных и частичных ремиссий достигает 68% [3–6], а 5-летняя выживаемость – более 50%, медиана выживаемости – 60–70 мес [24–27].

Однако лечение иматинибом, как правило, приводит к развитию вторичных мутаций и резистентности к препарату [7–9]. Одним из актуальных и спорных вопросов является роль хирургического метода в лечении больных диссеминированными ГИСО на фоне терапии иматинибом. Считается, что одной из задач хирургического лече-

ния является удаление опухолевых клонов с вторичной мутацией, которые перестали отвечать на терапию тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ). Этому направлению посвящены отдельные публикации, как подтверждающие, так и отрицающие эффективность хирургического лечения. Они основаны, как правило, на анализе результатов лечения небольшого числа пациентов. Мало данных относительно сроков и объемов хирургических вмешательств на фоне терапии ТКИ [11–23].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности хирургического лечения у больных диссеминированными формами ГИСО.

### Материалы и методы

Работа основана на анализе 140 пациентов с диссеминированной ГИСО, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н.Бло-

Таблица 1. Характеристика больных диссеминированными ГИСО		
Пол	Мужской	65
	Женский	75
Локализация первичной опухоли	Желудок	53
	Тонкая кишка	64
	Ободочная кишка	8
	Экстраорганный ГИСО	14
	Пищевод	1
Количество узлов	1	26
	2–5	52
	>5 узлов	62
Размер наибольшего узла, см	<5	54
	>5	86
Количество митозов в первичной опухоли	≤10	51
	>10	65
Радикальность операций	R0	47
	R1/R2	77
Локализация метастазов	Брюшина	43
	Печень	46
	Печень и брюшина	51
Вариант клеточного строения	Веретеноклеточный	85
	Эпителиоидноклеточный	22
	Смешанный вариант	19
Вариант развития диссеминации	Исходно диссеминированная ГИСО	55
	Диссеминация после лечения изолированной ГИСО	85

хина в 2001–2015 гг. У 55 больных отмечался первично диссеминированный процесс, а у 85 – прогрессирование болезни наступило после радикального хирургического лечения по поводу первично-локализованной ГИСО (вторично диссеминированный процесс). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Среди анализируемых больных было 75 женщин и 65 мужчин, что составило 53,6 и 46,4% соответственно. Возраст больных колебался от 18 до 79 лет. Средний возраст мужчин составил 57 лет, женщин – 61 год. Отдаленные результаты прослежены у всех больных. Умерли 73 (52,1%) больных, 67 (47,9%) – живы (см. табл. 1). Медиана наблюдения составила 44,5 мес.

В зависимости от проведенного лечения все больные разделены на 3 группы: в 1-й группе (91 больной) проводилось комбинированное лечение; во 2-й (7 больных) – только хирургическое лечение (историческая группа – до эпохи применения ТКИ, а также пациенты с ГИСО-синдромами); в 3-й (42 больных) – только лечение ТКИ.

В 1-й группе у 47 больных хирургическое лечение проведено до начала таргетной терапии, 44 больных оперированы после терапии иматинибом, среди них у 12 (27,2%) хирургическое вмешательство выполнено на фоне эффекта лечения, у 22 (50%) – на фоне очагового прогрессирования, у 10 (22,7%) – на фоне диффузного прогрессирования.

В 3-й группе больных, получавших только лекарственное лечение, очаговое прогрессирование отмечено у 8 больных, диффузное – у 17.

Таким образом, очаговое прогрессирование на фоне лечения ТКИ отмечено у 30 больных, диффузное – у 27, из них 10 оперированы на фоне прогрессирования, 17 больных – продолжали исключительно таргетную терапию.

Рис. 1. Выживаемость пациентов с диссеминированной ГИСО; 1-я группа – пациенты с первично диссеминированной ГИСО; 2-я группа – вторично диссеминированные (+ цензурированные наблюдения).

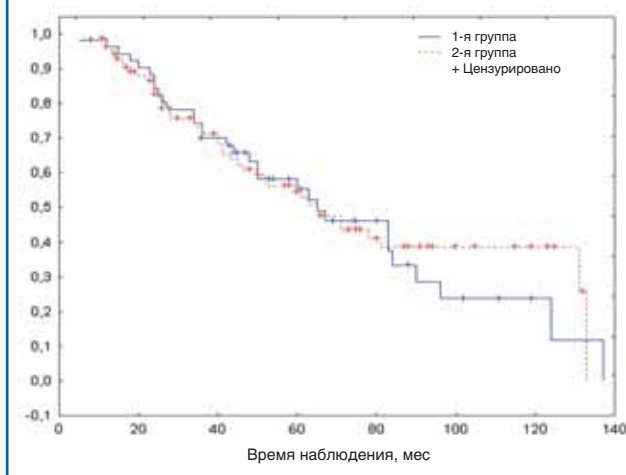
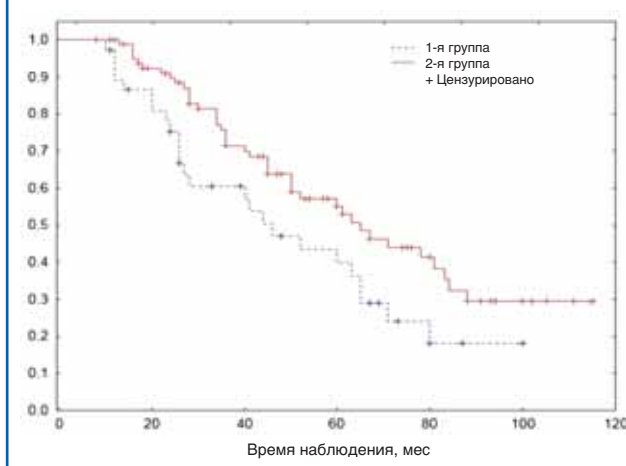


Рис. 2. Общая выживаемость больных в зависимости от метода лечения (1-я группа – таргетная терапия, 2-я группа – комбинированное лечение).



### Результаты

При сравнительном анализе отдаленных результатов нами не выявлено различий в выживаемости в зависимости от варианта развития диссеминации (первично диссеминированная ГИСО либо диссеминация, возникшая после лечения изолированной ГИСО): 5-летняя выживаемость и медиана выживаемости в 2 группах составили 54 и 55%, 64 и 64 мес соответственно, что позволило провести дальнейший анализ без учета времени развития диссеминации (рис. 1).

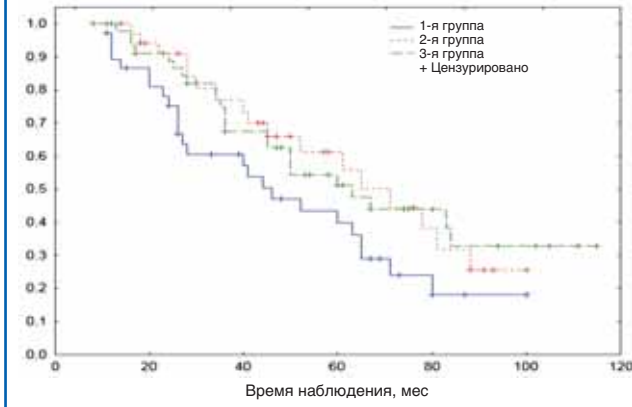
Оценена эффективность хирургического лечения путем изучения выживаемости у больных, которым проводилось комбинированное лечение (1-я группа, n=91) и исключительно лечение ТКИ (2-я группа, n=42); рис. 2.

В случае комбинированного лечения медиана выживаемости составила 64 мес против 44 мес при исключительно таргетной терапии, а 5-летняя выживаемость – 57 и 42% соответственно (p=0,04).

Эти результаты свидетельствуют о достоверном улучшении показателей выживаемости в общей группе больных, получивших комбинированное лечение (таргетная терапия + операция) по сравнению с исключительно таргетной терапией.

В группе комбинированного лечения (n=91) у 37 больных на I этапе лечения проводилась терапия иматинибом 400 мг/сут, а хирургическое вмешательство было II этапом. У 54 больных на I этапе выполнена циторедуктивная операция, среди них 14 оперированы по экстренным показаниям, 40 – в плановом порядке, терапия иматинибом

Рис. 3. Общая выживаемость больных в зависимости от метода и этапности лечения: исключительно таргетная терапия (1-я группа), комбинированное лечение с терапией иматинибом на I этапе (2-я группа), комбинированное лечение с циторедуктивной операцией на I этапе (3-я группа).



назначена в послеоперационном периоде после морфологической верификации (рис. 3).

У больных с комбинированным лечением, которым на I этапе применялась таргетная терапия, медиана общей выживаемости составила 65 мес, 5-летняя общая выживаемость – 62% против 61 мес и 52% соответственно в группе больных, которым на I этапе выполнялась циторедуктивная операция; различия статистически незначимы ( $p=0,9$ ).

Несмотря на отсутствие достоверных различий в выживаемости больных в зависимости от последовательности этапов комбинированного лечения (см. рис. 3), мы считаем целесообразным начинать лечение с таргетной терапии, так как в этом случае преимущество комбинированного лечения по сравнению с исключительно таргетной терапией становится статистически достоверным ( $p<0,05$ ), а выполнение хирургического вмешательства на I этапе не приводит к достоверному улучшению показателей выживаемости ( $p=0,06$ ). Помимо этого, назначение таргетной терапии на I этапе приводит к уменьшению объема операции. По нашим данным, среди пациентов с первично диссеминированными ГИСО желудка, у которых на I этапе проводилась таргетная терапия, всем удалось выполнить операцию в объеме резекции желудка, тем самым обеспечив им более функциональные результаты. Среди больных, у которых операция произведена на I этапе, в 4 (40%) случаях была выполнена гастрэктомия. Показанием к хирургическому вмешательству на I этапе лечения, безусловно, является осложненное течение диссеминированной ГИСО (некупируемое кровотечение, перитонит, кишечная непроходимость).

Из 124 операций, выполненных у 98 больных, в 47 случаях вмешательства сопровождалось удалением всех макроскопически определяемых опухолевых очагов (полная циторедукция), в 77 – оставлением части опухоли (R1/R2).

После полной циторедукции медиана времени до прогрессирования составила 18 мес против 10 мес при R1/R2-операциях,  $p>0,05$ . Медиана общей выживаемости и показатель 5-летней выживаемости при R0-операции составили 74 мес и 64% против 46 мес и 40% при R1/R2-циторедукции,  $p<0,05$ . Таким образом, показатели выживаемости после полной циторедуктивной операции достоверно лучше по сравнению с R1/R2-резекцией.

С целью определения показаний к выполнению циторедуктивной операции на фоне таргетной терапии в зависимости от ее эффекта проведен сравнительный анализ 44 больных, оперированных на фоне терапии иматинибом 400 мг/сут.

Изучена общая выживаемость (от момента операции), а также выживаемость без прогрессирования в зависимости от эффекта таргетной терапии иматинибом 400 мг/сут на момент выполнения операции (рис. 4).

Рис. 4. Общая послеоперационная выживаемость больных в зависимости от эффекта терапии иматинибом 400 мг/сут на момент операции: 1-я группа – операция на фоне эффекта терапии иматинибом; 2-я группа – на фоне очагового прогрессирования; 3-я группа – на фоне диффузного прогрессирования. Различия статистически значимы,  $p=0,006$ .

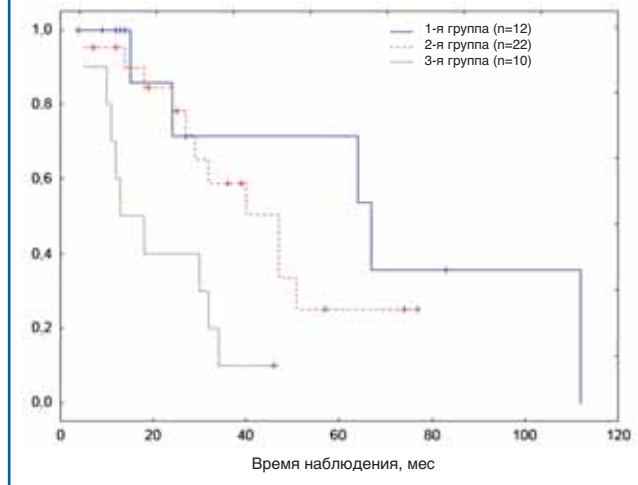
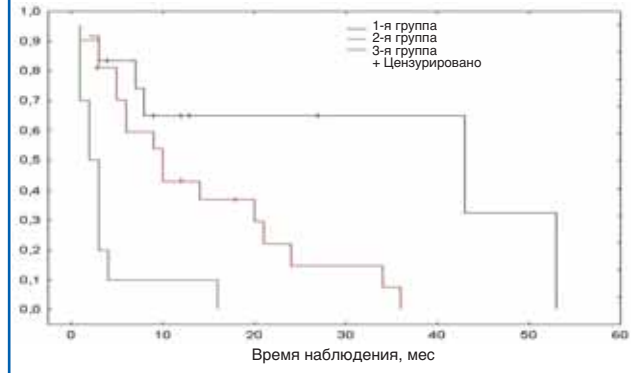


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от эффекта терапии иматинибом 400 мг/сут на момент операции: 1-я группа – операция на фоне эффекта терапии иматинибом; 2-я группа – на фоне очагового прогрессирования; 3-я группа – на фоне диффузного прогрессирования.



При сравнении результатов отмечено, что общая 5-летняя послеоперационная выживаемость при выполнении операции на фоне эффекта составила 71% по сравнению с 25% на фоне очагового прогрессирования. Среди больных, оперированных на фоне диффузного прогрессирования, переживших 5-летний срок не было, а 3-летняя выживаемость составила 10%.

Медиана выживаемости без прогрессирования у больных, оперированных на фоне эффекта, составила 24 мес против 10 мес при операции на фоне очагового прогрессирования и 2,5 мес – на фоне диффузного прогрессирования. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в группе больных, оперированных на фоне эффекта, составила 65% против 0% при выполнении циторедуктивной операции на фоне прогрессирования (очагового и диффузного). У больных, оперированных на фоне очагового прогрессирования, 2-летняя выживаемость до прогрессирования составила 15% против 0% при выполнении хирургического вмешательства на фоне диффузного прогрессирования. Различия статистически значимы ( $p=0,00098$ ); рис. 5.

Анализ полученных результатов свидетельствует о статистически значимом увеличении показателей общей послеоперационной выживаемости и выживаемости без прогрессирования при хирургическом лечении на фоне эффекта терапии иматинибом 400 мг по сравнению с хирургическим лечением на фоне очагового прогрессирования. Наихудшие результаты получены при хирургическом лечении на фоне диффузного прогрессирования.

Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с очаговым прогрессирующим на фоне лечения иматинибом: неоперированные больные (1-я группа), оперированные в объеме R0 (2-я группа), оперированные в объеме R2 (3-я группа).

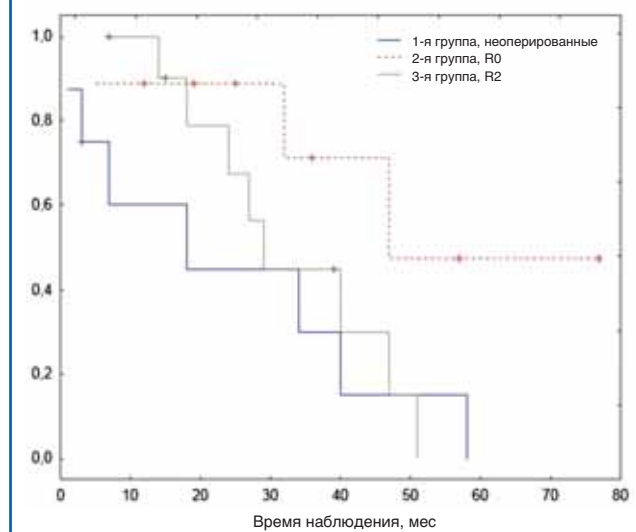
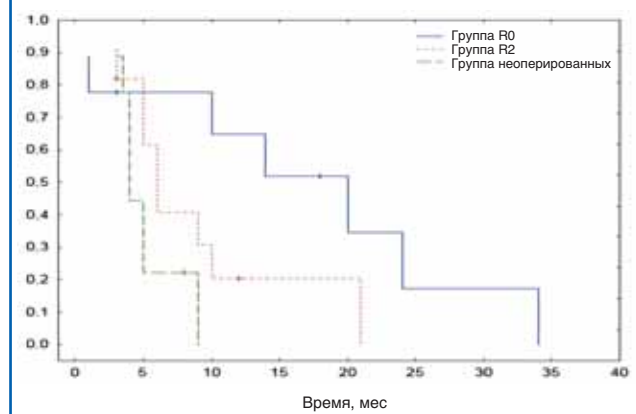


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования пациентов с очаговым прогрессирующим на фоне терапии иматинибом 400 мг/сут в зависимости от радикальности операции.



Нами определено оптимальное время для выполнения циторедуктивной операции на фоне эффекта терапии иматинибом 400 мг/сут. Среди 109 больных, у которых исходно отмечалась положительная динамика по данным компьютерной томографии, изучен промежуток времени с момента начала лечения иматинибом до достижения максимального эффекта, после которого возникала стабилизация процесса либо прогрессирование. Максимальный эффект достигнут у больных в сроки от 4 до 31 мес. Таким образом, медиана времени до достижения максимального эффекта на фоне терапии иматинибом 400 мг/сут составила 6 мес с момента начала терапии, среднее время до достижения максимального эффекта – 9,2 мес. Чаще всего максимальный эффект достигался в интервале времени от 5 до 10 мес с момента начала терапии иматинибом, данный интервал можно считать оптимальным для выполнения циторедуктивной операции на фоне эффекта терапии иматинибом 400 мг/сут.

#### Отдаленные результаты лечения больных с очаговым прогрессирующим на фоне лечения иматинибом 400 мг/сут

На фоне лечения иматинибом 400 мг/сут очаговое прогрессирующее отмечено у 30 больных. Из них 22 больным выполнены циторедуктивные операции, остальные 8 переведены на альтернативные режимы таргетной терапии (группа сравнения). Неоперированным больным после очагового прогрессирующего на фоне терапии има-

тинибом 400 мг/сут проводилось лечение по разным схемам: сунитиниб 50 мг/сут – 3 больным, иматиниб 800 мг/сут – 4 больным, иматиниб 400 мг/сут + пазопаниб 400 мг/сут – 1 больному.

Показатели однолетней и 3-летней общей выживаемости с момента прогрессирующего во всей группе оперированных больных составили 95 и 59% соответственно против 60 и 30% в группе больных с исключительно таргетной терапией. Пятилетняя общая выживаемость оперированных больных составила 25%, неоперированных – 0%. Медиана общей выживаемости с момента прогрессирующего в группе оперированных больных составила 40 мес против 14 мес в случае исключительно таргетной терапии;  $p=0,048$  (различия статистически значимы).

У больных, оперированных в радикальном объеме, 5-летняя общая выживаемость составила 47%, а в неоперированной группе ни один пациент не пережил 5-летний срок (рис. 6); различия статистически значимы ( $p=0,04$ ). Нерадикальная R2-резекция по сравнению с исключительно лекарственным лечением приводит к увеличению медианы общей выживаемости с момента очагового прогрессирующего в 2 раза (28 и 14 мес соответственно), однако различия статистически незначимы ввиду малочисленности групп ( $p>0,05$ ).

При сравнении показателей выживаемости без прогрессирующего среди оперированных больных отмечено увеличение медианы выживаемости до прогрессирующего в 2,5 раза у больных, которым удалось выполнить радикальную операцию, по сравнению с R2-резекцией (15 мес против 6 мес,  $p>0,05$ ). Медиана выживаемости без прогрессирующего составила 4 мес в случае исключительно таргетной терапии.

Однолетняя выживаемость без прогрессирующего у больных с R0-резекцией составила 43%, двухлетняя – 17%, трехлетняя – 0%. После выполнения R2-резекции однолетняя выживаемость без прогрессирующего составила 20%, двухлетняя – 0%. В группе неоперированных больных прогрессирующее зафиксировано у всех пациентов в течение 1-го года (см. рис. 6). После выполнения R0-резекции отмечено статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирующего по сравнению с исключительно таргетной терапией ( $p=0,049$ ); рис. 7.

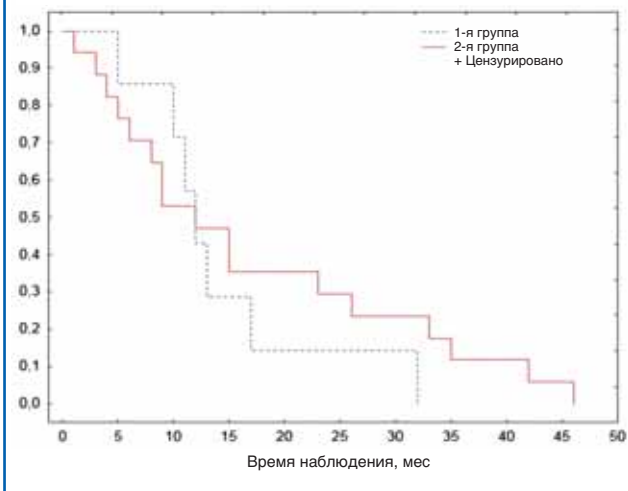
Таким образом, применение циторедуктивной операции у больных с очаговым прогрессирующим на фоне терапии иматинибом 400 мг/сут улучшает результаты общей выживаемости, а также выживаемости без прогрессирующего по сравнению с исключительно таргетной терапией.

#### Отдаленные результаты лечения больных, оперированных на фоне эффекта терапии иматинибом 400 мг/сут

На фоне эффекта терапии иматинибом 400 мг/сут оперированы 12 больных. Радикальная операция выполнена 6 больным, R2-резекция – также 6 больным. В общей группе 5-летняя общая послеоперационная выживаемость составила 71%, медиана послеоперационной выживаемости – 65 мес. В случае радикальной операции 5-летняя послеоперационная выживаемость составила 100% против 33% при R2-резекции. У больных, оперированных в радикальном объеме, 3-летняя выживаемость до прогрессирующего составила 75% против 40% при R2-резекции. Медиана выживаемости до прогрессирующего не достигнута ни в одной группе.

При анализе результатов послеоперационной общей выживаемости, а также выживаемости без прогрессирующего выявлено, что выполнение R2-циторедуктивной операции на фоне эффекта не имеет преимуществ по сравнению с R2-резекцией на фоне очагового прогрессирующего ( $p>0,05$ ). Хирургическое лечение на фоне эффекта показано больным, которым возможно выполнить радикальную операцию. Если по клинико-рентгенологическим признакам выполнение радикальной операции невозможно, показано продолжение терапии иматинибом до признаков прогрессирующего.

Рис. 8. Общая выживаемость больных с диффузным прогрессирующим на фоне лечения иматинибом, оперированных в объеме R2 (1-я группа) и неоперированных (2-я группа);  $p=0,5$ .



**Отдаленные результаты лечения больных с диффузным прогрессирующим на фоне лечения иматинибом 400 мг/сут**

Диффузное прогрессирующее на фоне лечения иматинибом 400 мг/сут отмечено у 27 больных. Из них 10 больных оперированы на фоне диффузного прогрессирующего, 17 – продолжали таргетную терапию по разным схемам.

В группе оперированных больных в 2 случаях выполнена радикальная (R0) операция и в 8 случаях – R2-резекция.

Анализ 2 групп больных – с комбинированным лечением (таргетная терапия + R2-операция) и с исключительно лекарственным лечением – не выявил различий при сравнении показателей общей выживаемости с момента диффузного прогрессирующего ( $p=0,4$ ). У больных с комбинированным лечением общая 3-летняя выживаемость составила 10% против 12% при исключительно лекарственном лечении. Пятилетняя выживаемость не достигнута ни в одной группе. Медиана общей выживаемости с момента прогрессирующего при комбинированном лечении составила 13 мес против 11 мес в случае исключительно таргетной терапии (рис. 8).

Радикальную операцию среди больных с диффузным прогрессирующим удалось выполнить 2 больным, оба

пережили 2-летний срок после операции, в то время как в группе неоперированных больных 2-летняя выживаемость составила 29%.

Медиана выживаемости без прогрессирующего у оперированных больных в радикальном объеме составила 10 мес против 2 мес при R2-резекции и 3 мес в случае исключительно таргетной терапии. При выполнении R2-резекции, а также в случае исключительно таргетной терапии однолетняя выживаемость до прогрессирующего составила 0% против 50% в случае R0-резекции.

При диффузном прогрессирующем на фоне терапии иматинибом 400 мг/сут в большинстве случаев операция носит паллиативный характер. R2-резекция не имеет преимуществ по сравнению с исключительно лекарственным лечением, однако хирургическое лечение может быть показано, если по данным предоперационного обследования возможно выполнение радикальной операции.

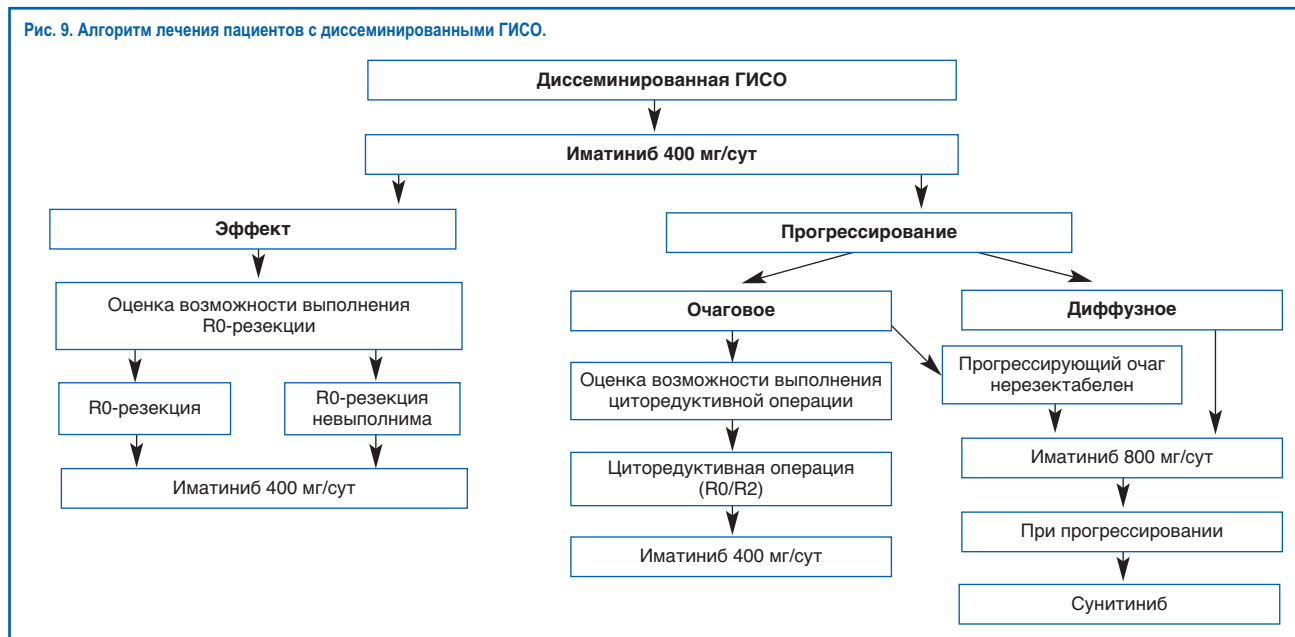
**Алгоритм лечения пациентов с диссеминированными ГИСО**

С учетом полученных результатов лечение всех больных диссеминированными ГИСО должно начинаться с таргетной терапии иматинибом. У больных с положительным эффектом после таргетной терапии, приводящей к возможности выполнения операции R0, показано хирургическое лечение. В случае, если по данным комплексного обследования R0-вмешательство невыполнимо, терапия иматинибом должна быть продолжена до прогрессирующего болезни. В дальнейшем у больных с очаговым прогрессирующим показана циторедуктивная операция с обязательным удалением прогрессирующих очагов. При диффузном прогрессирующем показана альтернативная таргетная терапия (рис. 9).

**Заключение**

Комбинированное лечение улучшает показатели выживаемости больных диссеминированными ГИСО по сравнению с исключительно лекарственным лечением. Отдаленные результаты хирургического лечения зависят от эффекта таргетной терапии на момент выполнения операции. Наилучший показатель общей 5-летней выживаемости отмечен при выполнении циторедуктивной операции на фоне отсутствия прогрессирующего (71%), наихудший – на фоне диффузного прогрессирующего (0%). Циторедуктивная операция на фоне очагового прогрессирующего по результатам занимает промежуточное положение (25%). Радикальная операция на фоне эффекта терапии иматинибом приводит к наилучшим показате-

Рис. 9. Алгоритм лечения пациентов с диссеминированными ГИСО.



лям общей выживаемости (5-летняя выживаемость составляет 100%). R2-резекция на фоне эффекта не показана, так как не имеет преимуществ по сравнению с R2-резекцией на фоне очагового прогрессирования, также не

показана R2-резекция при диффузном прогрессировании на фоне терапии иматинибом 400 мг/сут, так как не улучшается показатели выживаемости по сравнению с исключительно таргетной терапией.

### Литература/References

- 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 (Suppl. 5): 52–59.
- Duensing A, Medeiros F, Mc Conarty B. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *Oncogene* 2004; 23: 3999–4006.
- Debiec-Rybczyk M, Dumez H, Judson I. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004; 40: 689–95.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Engl J Med* 2002; 347: 472–80.
- Huizinga JD. Gastrointestinal peristalsis: joint action of enteric nerves, smooth muscle, and interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 239–47.
- Tarn C, Skorobogatko YV, Taguchi T et al. Therapeutic effect of imatinib in gastrointestinal stromal tumors: AKT signaling dependent and independent mechanisms. *Cancer Res* 2006; 66: 5477–86.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–34.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–32.
- Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1743–9.
- Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P et al. Surgical treatment of Patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal Stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006; 93: 304–11.
- Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–31.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–5.
- Bonwalot S, Eldweny H, Pecoux CL et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1596–603.
- Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–31.
- Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006; 93: 304–11.
- Andrbacka RH, Ng CS, Scaife CL et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 14–24.
- Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007; 245: 341–6.
- DeMatteo RP, Maki RG, Singer S et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245: 347–52.
- Mearadji A, den Bakker MA, van Geel AN et al. Decrease of CD117 expression as possible prognostic marker for recurrence in the resected specimen after imatinib treatment in patients with initially unresectable gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological analysis. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 607–12.
- Mussi C, Ronellenfisch U, Jakob J et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010; 21: 403–8.
- Ng EH, Pollock RE, Munsell MF et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992; 215: 68–77.
- Yeh CN, Chen TW, Tseng JH et al. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment. *J Surg Oncol* 2010; 102: 599–603.
- Ronald Tielen, Cornelis Verhoef, Frits van Coevorden. Surgery after treatment with imatinib and/or sunitinib in patients with metastasized gastrointestinal stromal tumors: is it worthwhile? *World J Surg Oncol* 2012; 10: 111. <http://www.wjso.com/content/10/1/111>
- DeMatteo RP, Shab A, Fong Y et al. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 2001; 234: 540–7.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *NEJM* 2002; 347: 472–80.
- Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421–3.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–34.

### Сведения об авторах

**Абу-Хайдар Омар Бассамович** – аспирант хирургического отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

**Неред Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, доц. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО

**Архири Петр Петрович** – канд. мед. наук, врач-хирург отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, ассистент каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО

**Никитин Максим Петрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

**Стилиди Иван Сократович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, проф. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО